T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

ÖZOFAGUS YANIĞINA BAĞLI DARLIĞIN ÖNLENMESİNDE KİTOZANIN ETKİNLİĞİNİN EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (EGF) İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Emre HOŞVER

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hilmi Serdar İSKİT

ADANA - 2010

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

ÖZOFAGUS YANIĞINA BAĞLI DARLIĞIN ÖNLENMESİNDE KİTOZANIN ETKİNLİĞİNİN EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (EGF) İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Emre HOŞVER

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Hilmi Serdar İSKİT

Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından TF2007LTP9 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

ADANA - 2010

TEŞEKKÜR

Çocuk Cerrahisi Uzmanlık Eğitimimde büyük emekleri olan Prof. Dr. Işık OLCAY, Prof. Dr. Ünal ZORLUDEMİR, Prof. Dr. Erbuğ KESKİN, Prof. Dr. Hasan OKUR, Prof. Dr. Recep TUNCER ve Doç. Dr. H. Serdar İSKİT'e teşekkür ederim.

Eğitim çalışmalarında bana destek olan Uzm. Dr. Murat ALKAN, Dr. Merdan TÜRKER, Dr. Gökhan GÜLER, Dr. İlknur Banlı CESUR, Dr. Zerrin ÖZÇELİK, Dr. Cemal PARLAKGÜMÜŞ ve Dr. Selcan TÜRKER'e;

Çocuk Cerrahisi Kliniğindeki çalışmalarım sırasında yanımdan desteğini esirgemeyen, iyi ve kötü günlerimizi beraber paylaştığımız başta hemşire Refiye ÖZGEN ve hemşire Serap YAZICIOĞLU olmak üzere tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Çocuk Cerrahisi Ameliyathane Hemşireleri Saliha BAKİ, Ayşe APBAK, anestezi teknisyeni Asuman HÜVİYETLİ, teknisyenler Hurşit AKÇALI, Oktay GÜLEKEN ve Mehmet ÖZDEMİRCİOĞLU'na;

Poliklinik çalışmalarımda destek olan hemşire Ayla YOLDAŞLAR, hemşire Şefika SEVİM, sekreterler Birsen KAPLANCI, Funda SERİN ve diğer personel arkadaşlarıma;

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Ameliyathanesinde görev yapan anestezist, hemşire, ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, önce insanlığı sonra eğiticiliğiyle her zaman örnek aldığım. Ayrıca tezimin başlangıç kurgusu dahil her aşamasında bana gerekli desteği gösteren ve yardımını esirgemeyen, tek ve gerçek abim saydığım Doç. Dr. Serdar İSKİT'e en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Eğitimciliği yanında karizması ve çağdaşlığı ile bize yol gösteren Prof. Dr. Erbuğ KESKİN'e, vaka yapma taleplerimizi zevk ve istekle kabul eden Prof. Dr. Ünal ZORLUDEMİR'e, bilgi ve deneyimlerini her koşulda bize aktarmaya çalışan Prof. Dr. Recep TUNCER'e de ayrıca teşekkür ediyorum.

Çukurova Üniversitesi Tıbbi Bilimler Araştırma Uygulama Merkezi Veteriner Hekimi Kenan DAĞLIOĞLU ve çalışma arkadaşlarına;

Çalışmamın histopatolojik incelemesi aşamalarında katkı ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Figen DORAN ve Dr. Emine BAĞIR'a;

Tezimin biyokimsal incelemesinde emeği geçen Prof. Dr. Tamer İNAL ve rahmetle andığım teknisyen Özden DALGINLI'ya;

İstatistik açısında tezime katkı sağlayan Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim üyesi Doç. Dr. Gülşah SEYDAOĞLU ve araştırma görevlisi Çağla SARITÜRK'e teşekkür ederim.

Ayrıca yaşamımda ve eğitimim süresince her türlü desteklerini gördüğüm ve mutluluğumun en önemli kaynakları olan sevgili eşim Arzu Arslan HOŞVER ve biricik yavrularım Emrehan ve Arzum Melis'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Emre HOŞVER

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR I
TABLO LİSTESİ VI
ŞEKİL LİSTESİ VII
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELER VIII
ABSTRACT and KEYWORDS IX
KISALTMALAR LİSTESİ X
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Özofagus Embriyolojisi 3
2.2. Özofagus Histolojisi 5
2.2.1. Tunica Mucosa 5
2.2.1.1. Lamina Propria 6
2.2.1.2. Lamina Muscularis 6
2.2.1.3. Tela Submucoza 6
2.2.2. Tunica Muscularis 7
2.3. Özofagus Anatomisi 7
2.3.1. Özofagusun Bölümleri 8
2.3.1.1. Pars Cervicalis 8
2.3.1.2. Pars Thoracica 8
2.3.1.3. Pars Abdominalis 8
2.3.2. Özofagusun Anatomik Darlıkları 8
2.3.3. Özofagus Sfinkterleri 9
2.3.3.1. Üst Özofageal Sfinkter 9
2.3.3.2. Alt özofagus Sfinkteri 10
2.3.4. Adventisya ve Sağlamlaştırıcı Yapılar 10
2.3.5. Özofagusun Damar ve Sinirleri 11
2.3.5.1. Arterler 11
2.3.5.2. Venler 12
2.3.5.3. Lenfatikler 12
2.3.5.4. Sinirler 12
2.4. Yutma Fizyolojisi 13
2.5. Yara İyileşmesi 15
2.5.1. Yara İyileşmesinin Prensipleri 15
2.5.1.1. Hemostaz ve İnflamatuvar Faz 16
2.5.1.2. Proliferatif Faz 17
2.5.1.3. Olgunlaşma ve Yeniden Yapılanma Fazı 17
2.6. Özofagus Yanıkları 19
2.6.1. Tarihçe 19
2.6.2. Görülme Sıklığı 20
2.6.3. Fizyopatoloji 21
2.6.4. Evlerde Bulunan Yakıcı Maddeler 23
2.6.4.1. Deterjanlar, Sabunlar, Şampuanlar, Aşındırıcılar 24
2.6.4.2. Yumuşatıcılar 24
2.6.4.3. Parlatıcılar 24
2.6.4.4. Sudkostikler 25

2.6.4.5. Ağartıcılar 25
2.6.4.6. Piller 25
2.6.5. Klinik 26
2.6.5.1. Akut Dönem 27
2.6.5.2. Skatrizasyon Dönemi 29
2.6.5.3. Darlık Dönemi 29
2.6.6. Tanı 30
2.6.6.1. Özofagoskopi 30
2.6.6.2. Radyoloji 31
2.6.7. Tedavi 31
2.6.7.1. Antibiyotik 32
2.6.7.2. Steroid 32
2.6.7.3. Dilatasyon Tedavisi 33
2.6.7.4. İntralezyoner Steroid Enjeksiyonu 35
2.6.7.5. Stent Tedavisi 35
2.6.7.6. Özofagoplasti Teknikleri 36
2.6.8. Özofagus Yanıklarının Komplikasyonları 37
2.6.8.1. Erken Dönem 37
2.6.8.2. Geç Dönem 37
2.6.9. Prognoz 38
2.7. Özofagus Yanıklarında Koruyucu Hekimlik 39
2.8. Özofagus Yanığı Tedavisinde Güncel Sorunlar 39
2.9. Kitozan 40
2.9.1. Kimyasal Özellikleri 40
2.9.2. Farmasötik Alanda Kitozan 41
2.9.3. Kitozanın Klinik Kullanımı 43
2.9.4. Kitozanın Yara İyileşmesindeki Yeri 44
2.10. Epidermal Büyüme Faktörü (EGF) 46
2.10.1. EGF'nin Biyokimyasal Özellikleri 46
2.10.2. EGF Reseptörleri 47
2.10.3. EGF'nin Biyolojik Özellikleri 47
2.10.4. EGF'nin Yara İyileşmesindeki Yeri 49
3. GEREÇ VE YÖNTEM 51
3.1. Denekler 51
3.2. Çalışmada Kullanılan Malzemeler 52
3.3. Yanık Modeli 52
3.4. Deney Grupları 57
3.4.1. Sham Grubu 58
3.4.2. Kontrol Grubu 58
3.4.3. Kitozan-14 (K-14) Grubu 58
3.4.4. Kitozan-28 (K-28) Grubu 59
3.4.5. Kitozan+EGF-14 (K+E-14) Grubu 60
3.4.6. Kitozan+EGF-28 (K+E-28) Grubu 60
3.4.7. EGF-28 (E-28) Grubu 60
3.5. EGF Çözeltisinin Hazırlanması 61
3.6. Kitozan Jelin Hazırlanması 61
3.7. Makroskopik İnceleme ve Doku Örneklerinin Alınması 62
3.8. Histopatolojik Değerlendirme 63

3.8.1. Özofagus Duvarında Oluşan Hasar ve Kollajen Oluşumunun Değerlendirilmesi....64
3.8.2. Stenoz İndeksi (Sİ)....64
3.9. Biyokimyasal Değerlendirme....65
3.10. İstatistiksel Değerlendirme....67
4. BULGULAR....68
4.1. Vücut Ağırlığı....68
4.2. Makroskopik Bulgular....72
4.3. Histopatolojik Bulgular....73
4.3.1. Yapısal Duvar Değişiklikleri....73
4.3.1.1. Sham Grubu....74
4.3.1.2. Kontrol Grubu....75
4.3.1.3. K-14 Grubu....76
4.3.1.4. K-28 Grubu....77
4.3.1.5. K+E-14 Grubu....78
4.3.1.6. K+E-28 Grubu....79
4.3.1.7. E-28 Grubu....80
4.3.2. Histopatolojik Skor....81
4.3.3. Stenoz İndeksi....82
4.3.4. Hidroksiprolin Düzeylerinin Değerlendirilmesi....84
5. TARTIŞMA....87
6. SONUÇ ve ÖNERİLER....100
KAYNAKLAR....102
ÖZGEÇMİŞ....108

TABLO LİSTESİ

Tablo No: **Sayfa No:**

Tablo 1. Özofagusun doğal darlıkları ve darlık seviyeleri 9
Tablo 2. Gastrointestinal sistem ve derideki yara iyileşmesi süreçlerinin karşılaştırılması 19
Tablo 3. Özofagus yanığı tarihçesi 20
Tablo 4. En sık özofagus yanığına neden olan kimyasal maddelerin içerik ve kullanım alanlarına göre dağılımları 26
Tablo 5. *Di Costanzo* dereceleme sistemi 31
Tablo 6. Kitozanın uygulama alanları 44
Tablo 7. Kitozanın klinik kullanımı 44
Tablo 8. Deneyde kullanılan araç ve gereçler 52
Tablo 9. Deney grupları ve özellikleri 61
Tablo 10. Özofagus duvarındaki kollajen birikiminin skorlanması 64
Tablo 11. Çalışmanın başında kaydedilen denek vücut ağırlığı değerleri 69
Tablo 12. Çalışmanın sonunda kaydedilen denek vücut ağırlığı değerleri 69
Tablo 13. Gruplara göre vücut ağırlığı ile ilgili ortalama ve ortanca değerleri 69
Tablo 14. Son ağırlık ortalamaları açısından tüm grupların birbirleri ile karşılaştırmalı p değerleri (*Mann Whitney U*) 71
Tablo 15. Ağırlık farkı ortalamaları açısından tüm grupların birbirleri ile karşılaştırmalı p değerleri (*Mann Whitney U*) 71
Tablo 16. Darlık oluşum oranlarının gruplara göre dağılımı 73
Tablo 17. Özofagus duvar örneklerinde gözlenen mikroskopik değişikliklerin gruplara göre dağılımı 74
Tablo 18. Deneklerin histopatolojik skor değerlerinin gruplara göre dağılımı 81
Tablo 19. Histopatolojik skor ortanca değerleri açısından tüm grupların birbirleri ile karşılaştırmalı p değerleri (Mann Whitney U) 82
Tablo 20. Deneklerin stenoz indeksi değerlerinin gruplara göre dağılımı 83
Tablo 21. Stenoz indeksi ortalamaları açısından tüm grupların birbirleri ile karşılaştırmalı p değerleri (Mann Whitney U) 83
Tablo 22. Deneklerin HP değerlerinin gruplara göre dağılımı 85
Tablo 23. HP düzeyi ortalama değerleri açısından tüm grupların birbirleri ile karşılaştırmalı p değerleri (Mann Whitney U) 86

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No: **Sayfa No:**

Şekil 1. Kitozanın kimyasal yapısı 41
Şekil 2. EGF'nin kimyasal yapısı 47
Şekil 3. Tel kafeslerde saklanan sıçanların görüntüsü 51
Şekil 4. Ön çalışmada kullanılan deneklerden birinin özofagusunda oluşan mukoza, submukoza ve kas tabakasındaki hasarın görünümü (HE, Işık mikroskopisi, X40) 54
Şekil 5. Ön çalışmada kullanılan deneklerden birinin özofagusunda oluşan mukoza ve submukoza hasarının görünümü (HE, ışık mikroskopisi, X200) 55
Şekil 6. Orta hat insizyon görüntüsü 55
Şekil 7. Laparotomi ile serbestleştirilen distal özofagus segmenti 56
Şekil 8. İzole segment haline getirilen distal özofagus 56
Şekil 9. Distal özofagusun 1,5 cm'lik kısmının, lümeninin içerisinde iki kateter olacak şekilde izole segment haline getirilmesinin şematik görünümü (Şeklin çizimi Dr. Gökhan Güler tarafından yapılmıştır). 57
Şekil 10. Kitozanın gavaj yolu ile verilmesi 59
Şekil 11. EGF'nin interskapular bölgeden subkutan uygulanışı 60
Şekil 12. Sıçan mediasten ve karın anatomisi 63
Şekil 13. Stenoz indeksi hesaplanıken ölçüm yapılan alanların gösterimi (Koyu mavi oklar duvar kalınlığını, siyah ok ise lümen çapını göstermektedir). 65
Şekil 14. Özofagus örneklerinin homojenize edilmesinde kullanılan Bandelin marka ultrasonik sonikatör 66
Şekil 15. Ultrasonik sonikatör ile homojenize edilmiş özofagus örnekleri 67
Şekil 16. Grupların ortalama ilk vücut ağırlığı değerlerinin grafik görünümü 70
Şekil 17. Grupların ortalama son vücut ağırlıkları değerlerinin grafik görünümü 70
Şekil 18. Grupların ortalama vücut ağırlık kaybı değerlerinin grafik görünümü 71
Şekil 19. Sham grubundan bir deneğin hasarsız özofagus segmentinin makroskopik görünümü 72
Şekil 20. Özofagus hasarı sonucu darlık gelişen bir deneğin özofagusunda dar (soldaki) ve darlığın proksimalindeki dilate (sağdaki) segmentlerin makroskopik görünümü 73
Şekil 21. Sham grubunda yer alan deneklerden birisinin histopatolojik incelemesinde mukoza ve submukozada hafif ödem dışında değişiklik olmadığı görülmektedir (M&T, ışık mikroskopisi, X200). 74
Şekil 22. Kontrol grubunda yer alan deneklerden birisinin histopatolojik incelemesinde lümende daralma, kas tabakası ve submukozada yoğun submukozal kollajen birikimi izlenmektedir (M&T, ışık mikroskopisi, X200). (Mukozal ve submukozal kollajen birikiminin yoğun olduğu alanlar okla işaretlenmiştir.) 75
Şekil 23. K-14 grubunda yer alan deneklerden birisinin histopatolojik incelemesinde submukozada kollajen birikiminde artış izlenmektedir (M&T, ışık mikroskopisi, X400). (Submukozada kollajen birikiminin arttığı alan okla gösterilmiştir.) 76
Şekil 24. K-28 grubunda yer alan deneklerden birisinin histopatolojik incelemesinde mukozal erozyon ve fokal nekroz alanları izlenmektedir (M&T, ışık mikroskopisi, X200). (Mukozal erozyon ve nekroz alanları okla gösterilmiştir.) 77
Şekil 25. K+E-14 grubunda yer alan deneklerden birisinin histopatolojik incelemesinde kas tabakaları arasında ayrılma ve yoğun kollajenizasyon izlenmektedir (M&T, ışık mikrokopisi, X100). (Kas tabakaları arasında ayrılma olan alanlar okla gösterilmiştir.) 78
Şekil 26. K+E-28 grubunda yer alan deneklerden birisinin histopatolojik incelemesinde erozyon sonrası oluşan yeni epitelizasyon alanları izlenmektedir (M&T, ışık mikroskopisi, X100). (Yeni oluşan epitelizasyon alanları okla işaretlenmiştir.) 79
Şekil 27. E-28 grubunda yer alan deneklerden birisinin histopatolojik incelemesinde submukozada ödem izlenmektedir (M&T, ışık mikroskopisi, X100). 80
Şekil 28. Grupların ortanca histopatolojik skor değerlerinin grafik görünümü 82
Şekil 29. Grupların ortalama stenoz indeksi değerlerinin grafik görünümü 84
Şekil 30. Grupların ortalama HP düzeyleri değerlerinin grafik görünümü 85

ÖZET

Özofagus Yanığına Bağlı Darlığın Önlenmesinde Kitozanın Etkinliğinin Epidermal Büyüme Faktörü (EGF) ile Karşılaştırılması

Amaç: Bu deneysel çalışmanın amacı özofagus yanığı sıçan modelinde, kitozanın yara iyileşmesi ve darlık oluşumuna etkilerinin EGF ile karşılaştırmalı olarak araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Toplam 68 adet Wistar Albino türü sıçan ile kontrol ve sham gruplarının yanında beş tedavi grubundan oluşan toplam 7 çalışma grubu oluşturuldu. Sham grubu dışında tüm gruplarda yanık oluşturulduktan sonra Kontrol grubunda tedavi uygulanmadı, K-14 grubuna 14 gün, K-28 grubuna da 28 gün boyunca kitozan jel, K+E-14 grubu ve K+E-28 grubuna kitozana ek olarak subkutan EGF, E-28 grubunda da sadece EGF verildi. Çalışmanın sonunda çıkarılan distal özofagus parçalarında makroskopik olarak darlık oluşumu, histopatolojik olarak stenoz indeksi (Sİ) ve histopatolojik skor, biyokimyasal olarak da hidroksipirolin (HP) düzeyleri araştırıldı.

Bulgular: Çalışma sonunda, tedavi uygulanan gruplarda ortalama vücut ağırlığı kaybının kontrol grubundan daha az olduğu saptandı. Kontrol grubunda % 100 olan darlık oranı K-14'de % 20, K-28'de % 50, E+K-14'de % 20 idi. Sham, E-28 ve K+E-28 gruplarında hiç darlık gözlenmedi. Grupların stenoz indeksi değerleri de darlık oranları ile uyumlu bulunmuştu. Kitozan kullanılan grupların ortalama histopatolojik skorları ve HP düzeyleri kontrol grubundan belirgin olarak düşüktü ($p<0,05$). E-28 grubunun HP düzeyi hariç diğer parametreleri ise sham grubundan farklı değildi ($p>0,05$).

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları kitozan ve EGF'nin, alkali özofagus yanığı sonrası ortaya çıkan özofagus darlığı gelişimini engelleyebildiklerini, EGF'nin etkinliğinin kitozandan görece daha fazla olduğunu göstermiştir. Doğal, nontoksik, insanda kullanılabilirliği kanıtlanmış düşük maliyetli bir ajan olan kitozanın bu özellikleri nedeni ile klinik pratiğinde kullanıma geçirilmesi kolay olduğundan değişik form, doz ve uygulama süreleri ile bu konudaki etkinliğinin araştırmaya değer olduğu düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kitozan, EGF, Özofagus yanığı, Fibrozis, Darlık.

ABSTRACT

Comparison of Chitosan Effectiveness with Epidermal Growth Factor (EGF) in Prevention of Stenosis Related To Esophageal Burn

Aim : The aim of this study is to research effects of chitosan to wound healing and formation of stenosis on comparative basis in esophageal burn rat model.

Material and Method: Total 7 study group that consists of five treatment group plus control and sham groups with 67 Wistar Albino type rats are created. No treatment has been applied after formation of burn in all groups except sham group. Chitosan gel has been administered during 14 days to K-14 group; during 28 days to K-28 group; subcutaneous EGF in addition to chitosan has been administered to K+E-28 and only EGF has been administered to E-28 group. Stenosis formation has been macroscopically examined, stenosis index (SI) and histopathological score have been histopathologically examined and hydroxyproline (HP) levels have been biochemically examined.

Results: It has been found that mean body weight loss is less than control group in the groups that treatment has been applied. The rate of stenosis is 100% in control group but 20% in K-14, 50% in K-28, and 20% in E+K-14. No stenosis has been observed in Sham E-28 and K+E-28 groups. It has been found that the values of stenosis index of groups are matched with the rates of stenosis. Mean histopathological scores and HP levels of groups used chitosan were apparently lower than control group ($p<0.05$). Other parameters of E-28 groups except HP levels are not different from sham group ($p>0.05$).

Conclusion: The conclusion of this study is that chitosan and EGF can prevent development of stenosis of esophagus occurred after alkali esophagus burn and effectiveness of EFG is relatively more than chitosan. It is thought that it is valuable to examine different forms, dose and application times of chitosan and effectiveness of it in this subject since it is easy to apply in clinical practice because of this features.

Key Words: Chitosan, EGF, Esophageal Burn, Fibrosis, Stenosis

KISALTMALAR LİSTESİ

AÖS : Alt özofagus sfinkteri
ECM : Ekstra selüler matriks
EGF : Epidermal Büyüme Faktörü
GA : Güven aralığı
GÖR : Gastroözofageal reflü
HE : Hematoksilen Eosine
HP : Hidroksiprolin
IL-1 : İnterlökin-1
M&T : Mason Trikrom
PAF : Platelet activated factor
PDGF : Platelet derivated growth factor
PNL : Polimorfonükleer lökosit
Sİ : Stenoz indeksi
TGF-β : Transforming growth factor-β
TNF-α : Tumor necrosis factor-α
ÜÖS : Üst özofagus sfinkteri

1. GİRİŞ

Güçlü asit ve alkali maddelerin içilmesi ile özofagusta oluşan yanıklar, başta ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde ve dünyada çocuk sağlığı açısından halen önemli bir yer tutmaktadır. Dünya sağlık örgütünün verilerine göre her yıl binlerce çocuk bu durumdan etkilenmekte ve ilerdeki yaşamlarını ciddi biçimde etkileyecek komplikasyonlarla karşı karşıya kalmaktadırlar.[1-6] Günlük hayatta tehlikeli ev temizlik ajanlarının her geçen gün daha çok ve yaygın kullanımı, ekonomik güçlüklerin de katkısı ile çocuklarda bu tür yakıcı madde içimi kazalarının artmasına neden olmaktadır. Aslında önlenebilir olan bu üzücü yaralanma şeklinin görülme sıklığının yüksek olmasının yanında, yanığın iyileşmesi sürecinde gelişen skar dokusu nedeni ile ortaya çıkan özofagus darlığı da hastalarda ciddi yaşam kalitesi sorunu, morbidite ve hatta mortalite yaratabilmektedir.[5,7] Özofagus yanığı sonrası özofagusta darlık gelişme sıklığı % 30- 85 olarak bildirilmektedir.

Geçen yüzyılın başından itibaren özofagus yanıklarına bağlı darlıkların tedavisi üzerinde çalışılmaktadır.[2,7,8] Klinikte yapılan tedavi çalışmalarında dilatasyon ve lokal steroid injeksiyonu hariç, başarılı olan yöntem sayısının kısıtlı, görece başarılı olarak kabul edilenlerin de ideal tedavi yöntemi olmaktan henüz uzak oluşları ve başarı oranlarının düşük olması nedenleri ile, özofagus yanığı hayvan modellerinde değişik maddeler ve uygulamalar ile deneysel olarak soruna çözüm arayışı başlamış ve halen sürmektedir.

Deneysel modellerde bugüne kadar birçok farklı maddenin darlık gelişimini engelleme veya tedavide etkinliği araştırılmıştır.[9-17] Ancak, bunlardan steroid hariç özofagus yanığı ve buna bağlı darlıkların tedavisinde kabul gören bir ajan veya yöntem olmamıştır.[18] Deneysel olarak büyük oranda başarılı bulunan maddelerin klinikteki pratik kullanıma girememesinin değişik nedenleri vardır. Bunlardan bir kısmı toksiktir, bir kısmının maliyet ve elde edilebilirlikleri açısından büyük sorunları vardır, önemli bir kısmının ise insanda kullanım güvenilirliği kanıtlanmamıştır.

Darlık oluştuktan sonra tedavisi güçlük arz ettiğinden, tedaviye yönelik araştırmalarda ana hedef yanık sonrası darlığın önlenmesi olmalıdır. Darlığın önlenmesi aslında yara iyileşmesinde darlığın ortaya çıkmasına neden olan aşırı kollajen birikiminin ve olumsuz yara iyileşmesinin engellenmesi ile sağlanabilir. Bunun için

kullanılacak ajanın yara iyileşmesinin birden fazla evresinde etkili olması tercih nedeni olmalıdır. Doğal bir polimer olan kitozan, yara iyileşmesi sürecinde tek değil, çoklu etkisi gösterilmiş, cilt yanık yaralarında skar dokusu açısından etkinliği kanıtlanmış bir maddedir. Kitozanın çok değişik dokularda yara iyileşmesi yönünden etkinliği araştırılmış ancak, henüz özofagus yanıklarında bugüne dek etkisi araştırılmamıştır. Bu tez çalışmasının amacı, özofagusta alkali ile oluşturulan yanık yarasının iyileşmesi ve darlık gelişimi üzerine kitozanın etkisinin EGF ile karşılaştırmalı olarak araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

Asit ya da alkali maddelerin içilmesi sonucunda oluşan özofagus yanığı sonrasında ortaya çıkan erken ve geç dönem komplikasyonlar önemli bir halk sağlığı sorunu olarak güncelliğini sürdürmektedir. Özofagus yanığı sonrasında oluşan skar dokusuna bağlı gelişen özofagus darlığı çocuk cerrahlarının sıklıkla karşılaştığı bir problemdir. Teknolojinin gelişmesi ve 20. yüzyılın başlarında özofagoskopun kullanıma girmesi ile kimyasal özofagus yanığına bağlı darlıkların önlenmesinde ve tedavisinde önemli adımlar atılmıştır. Tucker ve ark. tarafından geliştirilen buji ile dilatasyon yöntemi halen kullanılmaktadır. Hastaların bazıları dilatasyona cevap vermektedir. Dilatasyon sırasında özofagus perforasyonu gelişme olasılığı yüksektir. Dilatasyona 1-2 yıl içinde cevap vermeyen hastalarda stent uygulanması ve cerrahi teknikler kullanılmaktadır.[1-3,18] 1950'li yıllardan sonra kullanılan geniş spektrumlu antibiyotikler, parenteral beslenme, anterograd ve retrograd buji - balon dilatasyon yöntemleri ile kimyasal özofagus yanığına bağlı sekeller ve ölümlerde azalma sağlanmıştır. Özofagus yanıkları sonucu faringeal ve laringeal ödeme bağlı hava yolu tıkanıklığı, gastrointestinal sistem perforasyonları nedeniyle ölüm ve diğer komplikasyonlar halen önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir.[2,18]

2.1. Özofagus Embriyolojisi

Fertilizasyondan sonra yaklaşık olarak 22-23. günlerde özofagus ve trakeanın üst kısımları önbarsağın medyan ventral divertikülizasyonu ile belirmeye başlar. Bu esnada embriyo 3 mm boyutundadır ve 10 adet somit görülebilmektedir.[19] *Carnegie* insan embriyolarını gelişim süreçlerine göre sınıflandığında, 12. evrenin erken döneminde embriyo 3,7 mm iken akciğerin oluşacağı önbarsağın, endodermin üzerinde ventral tarafa doğru bir şişlik tarzında belirmeye başladığı belirtilmiştir.[20] Bu kısımdaki epitelyum dorsale göre 3 kat daha kalındır. Mezenşim, önbarsak ve bu kısımdaki diğer gelişmekte olan yapıları çevrelemektedir. Notokord arkada faringeal bölgede endoderm ile birlikte devam ederken daha aşağıda araya mezenşimin girmesiyle ayrılmaktadır. Önbarsak ve pirimitif respiratuvar bölgenin ortak lümeni olan kısım önbarsağın aşağı yarısındadır. Primitif respiratuvar sistemin kalın epiteli ile önbarsağın ince epiteli boyunda bir hat boyunca trakeoözofageal oluğu belirler. Embriyo 4 mm olduğunda 12.

devrenin geç dönemlerinde daha belirgin bir trakeoözofageal ayrım oluşmaya başlar. Artık primitif respiratuvar şişlik daha da belirginleşmiştir. Bu bölgedeki endodermal hücreler ortada birleşerek eyer biçimli (*saddle shape*) trakeoözofageal septumu oluşturur. Akciğeri oluşturacak şişlik de iyice belirginleşerek ventrale doğru gelişmeye başlamıştır. Trakeaoözofageal septumun üst kısmı bu esnada 5. ve 6. somitler düzeyindedir. Önbarsak ve nöral tüp arasındaki mezenşim artmıştır. Onüçüncü devrede, embriyo 4,5 mm iken, özofagus ve trakea tamamen belirginleşmiştir. Trakeoözofageal septum 0,33 mm boyundadır. Ayrım noktasının hemen altında özofagus neredeyse lümeni tamamen kapanacak kadar dardır. Daha yukarıda faringeal kısımla birleşinceye kadar dar olarak devam eder farinksle birleşme noktasında ise genişler. Ayrım bölgesi 5 ve 6. somitler hizasında iken respiratuvar sistem 7 ve 8. somit seviyesinde sağ ve sola doğru ayrılmaya başlamıştır. *Carnegie*'nin 14 ve 23. dönemlerinde embriyo büyümesine devam ederken trakeoözofageal oluk vertebra hizasında sabit olarak kalmaktadır. Divertikül oluşumundan sonra özofagusun arkasında iğcik şeklinde mide oluşmaya başlar. Özofagus mide ile trakea arasındaki bu dar bölgeden oluşmaktadır. Önbarsağın diğer kısımlarının endodermi tek tabaka hücre ile döşeli iken bu bölgede iki yada üç tabaka hücre bulunmaktadır. Her iki yapı birlikte uzamaya başlar. Trakeanın arkasından başlayarak hücrelerin çoğalması ile yarıklar oluşur ve bunlar birleşerek trakea ve özofageal kanallara ayrılır. Bu dönemde trakeal promordiyimun distalinde akciğer tomurcukları gözlenmeye başlamıştır. Ayrılma baş kısmına doğru devam ederken özofagus ve trakeanın aynı zamanda uzaması bu yapılanmanın 32. günden önce tamamlanmasını engeller. Bu dönemden başlayarak özofagus ve trakeanın submukozal ve musküler tabakaları görülebilir. Özofagusun uzaması önce alt, daha sonra üst kısmında olmaktadır. Trakeal ayrım noktasında özofagusun genişliği diğer dönemlere oranla daha azdır. Özofagus atrezisinin de bu dönemde gelişebileceği düşünülmüştür. Özofagusun uzaması midenin yukarıya doğru uzamasından meydana gelir. Bu iniş aslında vücudun yukarıya uzamasından meydana gelir. Özofagus normal boyutuna 7. haftada ulaşır ve bu dönemde abdominal parçası erişkine oranla daha uzundur. Özofagusun sirküler kas tabakası embriyo 9 mm iken, 6. haftanın başında görülür. Aynı dönemde *n vagus'*un hemen kas tabakasının dışında oluştuğu saptanmıştır. Gestasyonun 7. haftasında kan damarları submukozaya aortadan girerler. Longitüdinal kas tabakası 9. haftada görülmeye başlasa da gelişimini tamamlaması 12. haftaya kadar sürer.

Muskülaris mukoza 4. ayda alt kısımda oluşur ve birkaç hafta içinde oluşumunu tamamlar. Özofagus lümeni başlangıçta yuvarlak iken 5. haftada yukarıda dorsoventral, aşağıda ise lateral yönde düzleşir. Yedinci ve sekizinci haftalarda özofagus epiteli, lümen hemen tamamen hücre ile dolu oluncaya kadar prolifere olur. Onuncu haftadan itibaren vakuoller kaybolarak tek lümen oluşur. Epitelyal hücrelerin yüzeyel kısmı özellikle bazı kısımlarda siliyalı haldedir. Siliyalı hücreler 5. aya kadar artmaya devam eder. Dördüncü ayda özofagusun ortasından başlayarak siliyalı epitelyum adacıkları ile yer değiştirir. Siliyalı epitelyum özellikle prematürelerde bazen doğumdan sonra yama tarzında görülebilmektedir. Onikinci hafta içinde özofagusun lümeni normal şekline yaklaşmıştır. Özofagusun her iki uç noktasındaki küçük bölgelerde kolumnar hücreler, stratifiye skuamoz epitelle yer değiştirmez ve bunlardan yüzeyel özofagus bezleri gelişir.[19]

2.2. Özofagus Histolojisi

Özofagusun yapısı serozanın olmaması dışında, gastrointestinal kanalın diğer bölümlerinin doku bileşiminden daha farklı değildir. Mukoza tabakası, submukoza, musküler tabaka ve adventisya tabakası olmak üzere 4 tabakadan oluşmuştur.[21,22]

2.2.1. Tunica Mucosa

Özofagus lümeni mukozayla kaplıdır. Mukoza, çok katlı ve non-keratinize yassı epitel ile döşelidir. Sadece alveoler seröz bezler içeren özofagus mukozasındaki bezlere özofagokardiyak bezler denilir ve *cartilago cricoidea* ile 5. trakeal halka arasında bulunurlar. Hipofarinks ve özofagus arasındaki geçiş kolayca fark edilmez. Endoskopi sırasında özofagusun kranial kısmında lümeni kaplayan mukoza makroskopik olarak kırmızımsı bir renkte görünür. Özofagusun alt üçte birlik kısmına inildikçe mukozanın rengi giderek soluklaşır. Özofagus mukozasının düzgün yüzeyi, daha koyu renkli ve kabarık mide mukozasından rahatlıkla ayrılabilir. Özofagusun yassı epiteliyle midenin kolumnar epiteli arasındaki geçiş, objektif olarak tanınabilen referans noktasıdır ki buraya Z hattı denir.[21-23] Normalde bireylerde Z hattı alt özofagus sfinterinin bulunduğu seviyededir. Mukoza tabakası; *lamina propria, lamina muscularis* ve *tela submucosa'*dan oluşur.

2.2.1.1. Lamina Propria

Midenin *lamina propriasına* benzer şekilde, özofagus mukozasının *lamina propriası* da gözenekli, elastik ve kollajen lif ağından oluşan esnekliği az, hücreden fakir gevşek bağ dokusundan meydana gelir. Farinkste ince bir tabaka halinde olan *lamina propria* özofagusta daha hacimlidir ve küçük kan damarlarını, terminal lenfatikleri, folliküllerı, müköz tip özofageal bezleri ve terminal özofagusta da kardiya bezlerini andıran bezleri içerir.

2.2.1.2. Lamina Muscularis

Özofagusun 1/3 üst bölümünde bulunmaz. Mukozanın *lamina muscularis* tabakası kısa düz kas liflerinden oluşmuş ince bir tabakadır ve *pharyngoesophageal* bileşkenin 6-8 mm aşağısından başlar. Bu kas demetleri özofagus duvarı boyunca transvers doğrultuda yerleşmişlerdir. Mukozal katlantılar hipofarinkste oblik bir düzende bulunurlar. *Pharyngoesophageal* bileşkenin hemen altında bu düzende bir değişiklik meydana gelir ve *lamina muscularis* mukozal katlantıları lümene doğru 3 ya da 4 adet geniş, longitüdinal katlantı oluşturur. Özofagusun alt ucunda da yapısal değişiklikler meydana gelir. Burada büyük boyutlara ulaşan *lamina muscularis,* kasıldığında dalga şeklini alan çok sayıda küçük transvers katlantı oluşturur. Endoskopi sırasında özofagus lümenine hava verildiğinde duvar genişler ve bu katlantılar gözden kaçar.

2.2.1.3. Tela Submucoza

Tela submucosa tabakası, mukozayla kas tabakası arasında yer alır. Farinksteki *tela submucosa,* aponevroz işlevi gören sağlam bir kılıftır ve mide ile özofagus duvarındaki daha gevşek yapıdaki tabakadan farklıdır. Bu yerleşimdeki *tela submucosa* aşağıdaki yapılardan oluşur:

Elastik ve kollajen lifler içeren gevşek gözenekli bağ dokusu

Çok sayıda ince kan damarı

Lenfatik kanal ağı

Submukozal sinir ağını da içeren sinirler (*Meissner ağı*)

Derin müköz bezler

2.2.2. Tunica Muscularis

Kalın kas tabakası, gıdanın mideye ilerletilmesinde önemli rol oynar. Baş aşağı durumdayken bile yutma işlemi, musküler tabaka kontraksiyonlarıyla yer çekimine karşı gerçekleşebilir. Özofagus duvarında içte sirküler, dışta longitudinal olmak üzere iki farklı kas tabakası bulunur. Longitudinal kas tabakası *cartilago cricoidea*'nın üst kenarından ve *m.arytenoidea'*yı örten sağlam bir submukozal doku olan *tendo cricoesophageus*'dan kaynaklanır. Longitüdinal kaslar, özofagus duvarını kesintisiz olarak saran çok sayıda, yassı, ince kas demetlerinden oluşmuşlardır. Kas lifleri özofagustan aşağıya doğru mide girişine kadar uzun bir mesafe kat ederler. Bu kas lifleri midenin ön ve arka duvarlarında kısmen transvers şekilde seyrederler. Longitüdinal kaslar özofagogastrik bileşkeden sonra mide duvarındaki kaslarla devam ederler.

Sirküler kaslar, farinks kaslarının en aşağıdaki parçası ve yutmanın istemli kontrolünün en alt noktası olan *m.cricopharyngeus*'un devamıdır. *Cartilago cricoidea* seviyesinden başlar ve özofagusu tümüyle sararak aşağı doğru devam ederler. Bu kaslar özofagusun hiçbir yerinde kapalı halka şeklinde değillerdir ve uçları üst üste binmiş halkalar halindedirler.

Özofagusun alt ucuna doğru sirküler tabakanın iç yüzünde, mukoza ve submukoza kaldırıldıktan sonra bunların altında görülebilecek olan biraz daha farklı, iplik benzeri kas lifleri vardır. Bunlar kısa, ince, seyrek, düzensizce dağılmış, X veya Y şeklinde sonlanan liflerdir. Fakat bu lifler hiçbir zaman devamlılık gösteren bir tabaka ve fasiküler bir ağ oluşturmazlar.[22,23]

2.3. Özofagus Anatomisi

Özofagus tüp şeklinde, gastrointestinal sistemin en dar kanalıdır. Üst ve orta bölümlerinde yassı, alt kısımlarında yuvarlak biçimli olan özofagusun lümeni dinlenme sırasında kapalıdır. Özofagus, vertebraların önünde ve trakeanın arkasında yer alan bir orta hat yapısıdır. Boyunda C_5-C_6 vertebralar hizasında *cartilago cricoidea* hizasından başlar, sternal çentik seviyesinde toraksa girer ve toraksın içinde aşağıya doğru arka mediastende ilerler. T_{12} vertebra seviyesinde karın içinde özofagogastrik bileşkede sonlanır. Diyafragmadaki *hiatus esophageus*'un ucu onuncu torakal vertebra seviyesindedir.[22,23]

2.3.1. Özofagusun Bölümleri

2.3.1.1. Pars Cervicalis

Cartilago cricoidea ' nın alt kenarından, *incisura jugularis*'e veya C_6'dan T_2'ye kadar uzanan ilk bölümüdür. Önce orta hatta olan boyun parçası 0,5-0,75 cm sola kayarak bir kavis oluşturur. Önünde trakea, arkasında *fascia prevertebralis, m. longus colli* ve *columna vertebralis*, yanlarda trakeoözofageal olukta *n. laringeus recurrens*'ler, *vagina carotica* oluşumları, sol yanda troid sol lobu bulunur.

2.3.1.2. Pars Thoracica

Özofagusun *ıncisura jugularis*'ten (T_2 düzeyi), T_{10}'a kadar uzanan ikinci bölümüdür. Mediastinumun süperior ve posteriorunda yer alır. Üç bölüme ayrılır. *Pars thoracica*'nın 1/3 üst bölümü, trakeanın solunda yer alır. Önünde *n. laringeus recurrens sinistra*, arkasında *columna vertebralis, a. carotis communis*, sol tarafında *ductus thoracicus* ve *a. subclavia sinistra* yer alır. Orta 1/3 bölümü T 4 hizasındadır ve *arcus aorta* özofagusun sol önünde yer alır. Biraz aşağıda önünde *bronchus principalis sinister*, sol tarafında *n.vagus sinister, aorta thoracica*, arkasında *ductus thoracicus* ve prevertebral yağ dokusu, sağ tarafında *n. vagus dextra* ve *v. azygos* bulunur. Alt 1/3 bölümünde *aorta thoracica*, özofagusun arka sağ tarafına geçmiştir. Özofagusun önünde *n. vagus sinister* ve *atrium sinistrum*, sağ tarafında *n. vagus dexter*, biraz arkasında *v. azygos* bulunur.

2.3.1.3. Pars Abdominalis

Özofagusun *hiatus esophageus*'tan *ostium cardiacum*'a kadar uzanan yaklaşık 2 cm'lik en kısa bölümüdür. Ön ve yan tarafları periton ile kaplanmıştır. Önde *truncus vagalis anterior*, arka da *truncus vagalis posterior* ve diyafragmanın *crus sinistrum*'u yer alır.

2.3.2. Özofagusun Anatomik Darlıkları

Bazı komşu yapılar özofagus lümenine basar ve klinik olarak tanınabilen görece darlıklar meydana getirirler. Özofagusun normal yapısında üç yerde fizyolojik darlık vardır (Tablo 1). Birincisi servikal darlık olup üst özofagus sfinkteri görevini

yapmaktadır ve özofagusun en dar yeridir. *Cartilago cricoideus* seviyesinde *m.cricopharyngeus*'un 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 ağız boşluğu ve larinkse regürjitasyonunu engelleyerek, bireyi boğulma ve aspirasyondan korumaktır. İkinci darlık ise bronkoaortik darlıktır. Trakea bifürkasyonu hizasında, *bronchus principalis sinister* ve *arcus aorticus*'un özofagusu çaprazladığı yerde bu oluşumların yaptığı basının etkisiyle meydana gelmiştir. Üçüncü darlık, özofagusun torakstan abdomene geçişi sırasında diyafragma seviyesinde bulunur. Düz kastan oluşan bu bölgeye alt özofagus sfinkteri adı verilir, ancak gerçek bir sfinkter yapısında değildir. Mide ve özofagus arasında bir yüksek basınç zonu olan bu sfinkter, mide içeriğinin özofagusa reflüsünü önleyen en önemli oluşumdur. Tarif edilen her üç darlığın önemi; yanık, yabancı cisim ve karsinomlar gibi özofagus patolojilerinde bu bölgelerin en sıklıkla etkilenen bölgeler olmalarındandır.[21,22]

Tablo 1. Özofagusun doğal darlıkları ve darlık seviyeleri

Darlık sıralaması	Darlık seviyesi
1. Darlık	Servikal
2. Darlık	Bronkoaortik
3. Darlık	Diafragmatik

2.3.3. Özofagus Sfinkterleri

Sfinkterler sindirim kanalını işlevsel bölümlere ayırır. Sfinkterler anatomik olarak iyi tanımlanmış yapılar değillerdir. En belirgin özellikleri, dinlenme tonuslarının bitişiğindeki komşu segmentlerden daha yüksek olmasıdır.[22]

2.3.3.1. Üst Özofageal Sfinkter

Yutkunma, soluma ve konuşma gibi karmaşık işlevlerin yerine getirilebilmesi, bu bölgede yer alan kemik ve kıkırdak yapılar, damak, farinks, özofageal kaslar ve bu yapılarla ilintili damar ve sinirler gibi çok sayıdaki doku sayesinde mümkün olabilmektedir.

Farinks; nazofarinks, orofarinks ve hipofarinks olmak üzere üç bölümdür. Hipofarinksde lümen larinks ile onun devamı olan trakea ve özofagus olmak üzere iki tübüler yapıya bölünür.

Üst özofageal sfinkter farinksin bittiği noktadadır ve özofagusa ve larinkse girişi kontrol etmekle yükümlüdür. Üst özofagus sfinkteri (ÜÖS) iki anatomik yapıdan oluşmuştur. Görece sert olan ön duvarı, larinksin arka duvarını oluşturan *cartilago cricoidea*'nın arka yüzü ile komşudur.. ÜÖS'in arka duvarı yumuşaktır ve *m. constructor pharyngeus'un* alt parçasının atnalı şeklindeki, transvers kas halkası tarafından oluşturulur. *m.cricopharyngeus, cartilago cricoidea*'nın lateral çıkıntılarına yapışır. Farinks ile üst özofagus arasındaki kas kalınlıklarına bakıldığında, *m.cricopharyngeus*'un (sfinkter), daha proksimalde iki tarafta oblik olarak uzanan *m. constructor pharyngeus inferior* ve *m. constructor pharyngeus media* dan çok daha ince olduğu görülür.Bu sfinkterin temel işlevi solunum sırasında özofagusun gerilmesini engellemek ve trakea ve akciğerleri reflü materyalinden ve aspirasyondan korumaktır.

2.3.3.2. Alt özofagus Sfinkteri

Özofagusun mide ile birleştiği yerin yaklaşık 3 cm proksimalinden başlar. Bu bölgede özofagusun sirküler tabakasındaki kas liflerinin sayısı artmıştır. Bu durum, kas liflerinin mide girişinde yeniden düzenlenişiyle uyumludur. Kas demetleri *curvatura major* de midenin oblik asıcı liflerine dönüşürler. *Curvatura minör* tarafındaki lifler horizontal şekillerini kaybetmezler ve kısa kas lifleri alt özofagus sfinkteri gibi davranırlar. AÖS'in normal basıncının diğer sfinkterlerden oldukça düşük olduğu vurgulanmalıdır.

2.3.4. Adventisya ve Sağlamlaştırıcı Yapılar

Periözofageal doku veya adventisya, özofagusu saran ve onu mediastene ve komşusu olduğu yapılara bağlayan, gevşek bağ dokusundan meydana gelir. Adventisya içinde küçük damarlar, lenfatik kanallar ve sinir lifleri yer alır.[22]

Özofagus, gözenekli bağ dokusundan oluşan yatağında, adventisyaya gevşek olarak tutunmuş halde ilerler. Mediasten içinde özofagusun mezenteri veya kendisini saran bir serozası yoktur. Bu özellik, özofagusa transvers ve longitüdinal yönlerde

serbestçe hareket edebilme yeteneği verir. Sonuç olarak özofagus, solunum sırasında birkaç milimetre, yutkunma sırasındaysa birkaç santimetre kadar yer değiştirir.

Farinks ve özofagus kemik, kıkırdak ve membranöz yapılardan oluşan bir çatı tarafından sabitlenmiştir. Bukkofaringeal membran, nazofarinks ve hipofarinksi ilgili kıkırdak yapılarına ve kafatasına bağlar; *fascia prevertebralis columna vertebralis*'e bağlar. Özofagusun bağları, farinksin bağlantılarından çok daha esnektir. Özofagusun üst ucunda, 2-3 cm uzunluğunda ve 1 cm kalınlığında güçlü bir tendon olan *tendo cricopharyngeus*, longitüdinal özofagus kaslarını *cartilago cricoidea* laminasının arka yüzüne bağlar. Tübüler özofagusun bağlantıları, özofagusun başlangıç noktasıyla trakeal bifurkasyon arasında kalan bölümdedir. Bu bölüm birkaç ince lif veya membran tarafından trakeaya, plevraya ve arkada da *fascia prevertebralis'e* gevşek biçimde tespit edilmiştir. Özofagusun distal uç bağlantıları ise iki diyafram krusu ve *membrana phrenoesophageale* tarafından oluşturulur. Diyafragmanın subdiyafragmatik ve endotorasik bağ dokuları birleşerek *membrana phrenoesophageale*'yi oluşturur. *Membrana phrenoesophageale*'nin üst tabakası, *hiatus esophageus*'tan yukarıya doğru 2-4 cm kadar uzanır. Buradaki lifler özofagus kaslarını geçip *tunica muscularis* ve *submucosa*'ya yapışırlar. Özofagus kaslarına tutunan bu ince membranlar özofageal kasları trakeanın membranöz parçasına bağlayan membranlara benzerler. Membranın alt tabakası ise kardiyanın yanından mide fundusunun tepesine doğru aşağıya inerler. Buradan itibaren midenin serozasına, *ligamentum hepatogastricum*'a ve midenin dorsal mezenterine karışır.[21-23]

2.3.5. Özofagusun Damar ve Sinirleri

2.3.5.1. Arterler

Servikal özofagusun arteryel kan gereksinimi bir çift *a.thyroidea inferior* tarafından sağlanır. Bunlar *a.subclavia*'nın tiroservikal dalından köken alırlar. İntratorasik özofagus iki kaynaktan beslenir. Bunlar sayıları 1-4 arasında değişen ve arkus aortanın içbükey yüzünden tek olarak çıkan *a.tracheobronchialis*'ler ve *a.bronchoesophagealis*'tir. İnen aortanın daha alt bölümünden ve ön yüzünden ayrılabilen özofageal arter, özofagus için özel bir kaynaktır. Abdominal özofagus ve midenin kardiyası *v.gastrica sinistra* ve *v.splenica* ile beslenir. Özofagusta musküler

duvarın iki tabakasını da delen küçük damarlar submukozal planda bir pleksus oluştururlar. Submukozada yer alan ince damarlar birbirlerine paralel olarak uzunlamasına seyrederler. Daha az sıklıkta halka benzeri bir seyir de gösterebilirler. Epitelin altında çok sayıda arteriol ve venül de bulunur.[23]

2.3.5.2. Venler

İntramural intrinsik venler, ince venüllerin *tunica mucosa*'sının *lamina propria*'sında subepitelyal pleksusu oluşturmasıyla başlar. Bunlar kanı komşu kapillerlerden alıp, submukozal pleksusa taşırlar. Perforatör venler, submukozal pleksusun birbirleriyle ilişkili küçük venlerinden kaynaklanır ve perforatör arterlerle birlikte özofagusun kas tabakasını delerler. Bunlar kas tabakasından gelen dalları da alarak özofagusun yüzeyinde ekstramural, ekstrinsik venleri meydana getirirler. Özofagus venlerinde kapakçık yoktur. Ekstrinsik venler önce yerel büyük venlere, daha sonra üst uca yakın venler *v.jugularis* veya *v.azygos* ve *v. hemiazygos*'a dökülürler. Aşağı uca yakın yerleşimli venler ise *v.gastrica sinistra* ve *v.splenica*'da sonlanırlar.[22,23]

2.3.5.3. Lenfatikler

Özofagusun lenfatik sisteminin, barsakların geri kalan kısımları gibi lenfatik kanallar ve lenf düğümlerinden oluştuğu kabul edilir. Başlangıç lenfatiklerinin mukoza ile submukoza arasındaki bir bölgeden köken aldıkları görülür ve submukozada longitüdinal olarak düzenlenen toplayıcı kanalları oluştururlar. Özofagusun yüzeyindeki *truncus lymphaticus*'lar bölgesel lenf düğümlerine drene olurlar. Özofagusun lenfatikleri *paratracheal, tracheobronchial, juxtaesophageal, aorticoesophageal* lenf düğümlerine drene olurlar. Abdominal özofagusun lenfatikleri *süperior gastric, perikardiac, inferior diaphragmatic* lenf düğümlerine drene olurlar.[22,23]

2.3.5.4. Sinirler

Özofagus, otonom sinir sisteminin organlar üzerinde antagonistik etkiye sahip sempatik ve parasempatik visseral komponentleri tarafından inerve edilir. Sempatik efferentler tüm barsak kanalı üzerinde ortak bir etkiye sahiptirler; vazokonstrüksiyon, sfinkter kontraksiyonu ve musküler duvarın gevşemesi. Parasempatik efferent liflerin etkisi de glandüler ve peristaltik aktiviteyi artırmak yönündedir. Sempatik sinirler

proksimal özofagusa servikal ve torakal sempatik zincirlerden gelir. Çöliak pleksustan kaynaklanan *n.cardiobronchialis ve n.periesophagealis*'ler de vardır. Sempatik sinir sisteminin bazı liflerinin taşınması için *n.vagus* kullanılır. Parasempatik sinir desteği, onuncu kranial sinir olan *n.vagus* tarafından sağlanır. *N.vagus*, özofagusa genel somatik ve visseral duyu, motor ve parasempatik lifler taşır. *N.vagus sinister ve dexter* kendi taraflarındaki *foramen jugulare*'lerden kalın kökler halinde geçerler. ÜOS ve özofagusun üst yarısının inervasyonu, bilateral *n.laryngeus superior* ve/veya *n.laryngeus inferior* aracılığıyla olmaktadır. Pulmoner ve özofageal pleksuslar, akciğer hilusu arkasında trakeal bifurkasyon hizasında, vagal sinirler tarafından sinir ağı şeklinde oluşturulurlar. *N vagus sinister* esas olarak ön, *n vagus dexter* ise arka özofageal pleksusa katkıda bulunur. Özofagus alt ucunda lifler tekrar düzenlenerek özofagusun önünde ve arkasında iki kök olarak aşağı ilerler. Her iki *n.vagus* ve özofagus birlikte, *membrana phrenoesophageale* altında, diyafragmadan geçerler.[21-23]

2.4. Yutma Fizyolojisi

Özofagus yutulan maddelerin ağızdan mideye taşınmasında kanal görevi görür. Yutma işlevi günde 600 defa tekrarlanan, son derece karışık bir olay olup orofarinks ve özofagustaki kasların kordinasyonlu bir şekilde kasılma ve gevşemelerini içerir. Yutma işlemini programlayan merkez medulla oblangata ve ponstadır.[24] Özofagus fizyolojisi hakkındaki bilgiler manometrik çalışmalar sayesinde elde edilmiştir. Özofagusta primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere üç tip peristaltik dalga vardır.[25] İstemli olarak başlayan yutma işlevi refleks olarak devam eder, böylece primer peristaltik dalgalar da başlamış olur. Primer peristaltik dalgalar, yutmanın faringeal fazında farinkste başlayan ve özofagusa yayılan peristaltik dalgaların yayılmasıyla oluşmaktadır. Gıdalar ağız içine alındıktan sonra istemli olarak ağız gerisine itilir. Farinks açıklığı etrafında, özellikle özofagusun pilileri üzerinde bulunan yutma reseptör alanlarını uyarır. Buradan doğan impulslar, beyin sapına geçerek, farinks kaslarında bir seri otomatik kasılmalara yol açarlar. Yumuşak damak yukarı doğru çekilerek burun boşluklarını arkadan kapatır, böylece lokmanın burun boşluklarına kaçması önlenmiş olur. Farinksin her iki yanındaki palatofaringeal kıvrımlar orta çizgide yukarı doğru çekilerek birbirine yaklaşır. Bu şekilde farinks kısımları besinlerin farinks arkasına geçeceği bir yarık oluştururlar. Bu yarık seçici bir görev yaparak, uygun şekilde iyi çiğnenmiş besinlerin

geçmesine izin verirken, büyük parçacıkların geçişini engeller. Yutmanın bu fazı bir saniyeden daha kısa sürdüğü için, herhangi büyük bir maddenin farinksten özofagusa çok fazla geçişi engellenir. Larinksin ses bantları kuvvetle birbirine yaklaşır ve boyun kasları yardımıyla hiyoid kemik ve larinks yukarı ve öne çekilerek, epiglottisin geriye doğru sarkıp larinksin üst açıklığını kapatmasına neden olur. Bu iki etki, besinin trakeaya geçmesini engeller. Ses bantlarının birbirine yaklaşması önemli olmakla beraber, epiglottis besinin bu pilikalara kadar gelmesini önlemektedir. Ses bantlarının ya da bunları yaklaştıran kasların harabiyeti boğulmaya neden olabilir. Öte yandan epiglottun çıkarılması yutmada ciddi bir bozukluk yapmaz. Larinksin yukarı doğru hareketi özofagusun açıklığını da gerer. Aynı zamanda özofagusun 3-4 cm'lik bölümü yutma sırasında gevşer. Üst özofagus sfinkteri, faringoözofageal sfinkter ya da krikofaringeal kas adı verilen bu bölümün gevşemesi, besinlerin kolayca ve serbestçe farinksin arka bölümünden özofagusa geçmesini sağlar. Yutma aralarında bu sfinkter tonik ve güçlü bir kasılma ile kapalı kalarak solunum sırasında havanın özofagusa girişini önler. Larinksin yukarı doğru hareketi epiglottisi de besinin geçtiği yol üzerinden kaldırır ve besinler epiglottisin yüzeyinden değil, genellikle iki yanından geçerler. Bu mekanizma da lokmanın trakeaya kaçmasına karşı, bir başka koruyucu faktör oluşturur. Larinks yükseldiği ve faringoözofageal sfinkter gevşediği sırada, bunlarla eşzamanlı olarak farinksin süperior konstrüktör kası da kasılarak, hızlı bir peristaltik dalganın doğmasına, orta ve inferior farinks kaslarından geçerek özofagusta ilerlemesine neden olur. Bu peristaltik dalga ile besin özofagusta yol alır. Böylece istemsiz hareketler başlar ve gıdalar farinksten özofagusa gelir. Bu sırada glottis kapanır ve solunum inhibe olur. Bu esnada istirahat basıncı 20-80 mmHg olan üst özofagus sfinkteri, yutma işlevi sırasında gevşer, lokma yutulduktan sonra tekrar kasılarak 50-100 cmH_2O değerindeki basınç dalgasının 3-5 cm/sn hızla aşağıya doğru ilerlemesini sağlar. Tümü vagal sinirlerin kontrolü altındaki bu bölge tamamen çizgili kaslardan oluşmuştur. Özofagus içerisindeki istirahat basıncı, negatif toraks basıncı nedeniyle atmosfer basıncından daha düşüktür. Özofagus alt ucunda, *hiatus esophageus* düzeyinde ikinci bir yüksek basınçlı bölge vardır. Burası alt özofagus sfinkteridir ve istirahat halinde 20-30 mmHg basınçla kapalı haldedir. Asıl işlevi mide içeriğinin özofagusa kaçmasını önlemektir ve enterik sinir nöronları ile kontrol edilir. Bu sfinkter asetil kolin ile kasılır, ATP, nitrik oksit ve vasoaktif intestinal peptid ile gevşer. Eğer primer

peristaltik dalga özofagusa girmiş olan besinleri mideye göndermekte yetersiz kalırsa, özofagusta takılan besinin duvarı germesi ile intramural sinir sistemi uyarılarak sekonder peristaltik dalgalar gelişmektedir. Bu dalgalar, besinler mideye ulaşıncaya kadar devam etmektedir. Ayrıca bu dalgalar reflü ile özofagusa gelen mide içeriğinin temizlenmesini de sağlamaktadır. Tersiyer peristaltik dalgalar, lokalize, segmental ve nonperistaltik dalgalardır. Özofagogastrik bileşke besinlerin mideye geçişine izin veren ancak tekrar özofagus içine dönmesini engelleyen bir yapıdadır. Peristaltizm belli bir noktaya geldiğinde alt özofageal sfinkter gevşemekte, böylece besinler bir engelle karşılaşmadan mideye ulaşmaktadır.[18,24]

2.5. Yara İyileşmesi

Birçok dokuda meydana gelen yaraların iyileşme mekanizmaları bazı farklılıklar göstermesine rağmen, hepsinde ortak olan ve bilinen klasik özellikler mevcuttur. Yara iyileşmesi kavramı genellikle, vücudun bozulan bütünlüğünü kollajenden yapılmış bir skar yardımıyla yeniden sağlandığı bir olay olarak kabul edilmektedir. Yara iyileşmesi ile ilgili bilgilerin çoğu büyük oranda cilt yaralarında yapılan incelenmeler sonucunda elde edilmiştir. Ciltte meydana gelen bu olay, aynı zamanda diğer doku ve organlardaki tamir olayı için benzer kabul edilmiştir. Ancak, bazı dokularda yara iyileşmesi, cilt ile tamamen aynı şekilde gerçekleşmemektedir. Gastrointestinal sistem de bunlardan biridir.[26]

2.5.1. Yara İyileşmesinin Prensipleri

Cilt ve/veya mukozayı oluşturan yapıların, farklı nedenlerle bütünlüğünün bozulması ya da kaybı ile var olan fizyolojik özelliklerinin geçici veya tamamen kaybolmasına yara adı verilir. Yaranın iyileşmesi, yaralı dokunun yapı ve işlevinin düzeltilmesidir. İyileşme süreci yaralanma anından itibaren başlar günler, aylar ve hatta yıllarca sürebilir. Yaralanma, hücresel iyileşme ile sonuçlanan bir dizi düzenli ve karmaşık biyokimyasal ve hücresel olayı tetikler. Yara iyileşmesi birbiriyle bağlantılı üç farklı faza ayrılır. Hemostaz ve inflamasyon, proliferasyon, olgunlaşma ve yeniden yapılanma. Bu safhalardan birindeki gecikme veya olumsuzluk, yaranın kapanmaması veya iyileşmenin gecikmesi ile sonuçlanır.[26,27]

2.5.1.1. Hemostaz ve İnflamatuvar Faz

Bu faz kendi içinde trombosit, granülosit ve makrofajların hakim olduğu dönemlere ayrılabilir. Hasarlanmadan hemen sonra başlar, bu süreçte hemostaz oluşur ve inflamatuvar materyaller birikir. İnflamasyon normal bir dokunun travmaya verdiği akut cevaptır. İlk olarak, yaralanan damarlardan kanama ile hemostatik süreç başlar ve pıhtı ile kanama durdurulur. Travmada yaralanan damarlardan çıkan trombositlerin endotel altı kollajen ile teması sonucu trombositlerin kümeleşmesi başlar ve pıhtılaşma mekanizması harekete geçer. Trombositlerin kollajen ile teması ve önceden ortamda bulunan trombin ve fibronektin, trombosit alfa granüllerinden sitokin ve büyüme faktörleri salgılanmasına neden olur.

Trombositlerden salgılanan faktörler; "*platelet derivated growth factor*" (PDGF), "*transforming growth factor-β*" (TGF-β), "*platelet activated factor*" (PAF), fibronektin ve seratonindir. Sitokinler ise interlökin-1 (IL-1) ve "*tumor necrosis factor-α*" (TNF-α)'dır. Yaralanmadan hemen sonra başlayan geçici vazokonstrüksiyon 5-10 dakika sürer. Pıhtı oluşumu ile kanama durdurulduktan sonra, endotel hücrelerinden salgılanan histamin, prostaglandin E_2, prostasiklin ve endotelyal büyüme faktörü ile damar geçirgenliği artar, vazodilatasyon gelişir. İnflamasyon fazında yaralanma bölgesine ilk gelen hücreler nötrofillerdir. İnflamasyonun neden olduğu artmış damar geçirgenliği ve kompleman faktörler, IL-1, TNF-α, TNF-β, PF-4 gibi kemotaktik maddeler nötrofil kemotaksisini uyarır. Nötrofiller travma sonrası 6 saat sonra yarada görülürler, ilk üç gün boyunca hakim olan hücrelerdir. Nonspesifik savunma sisteminin elemanı olan bu hücrelerin yara yüzeyindeki ana görevi yabancı cisim ve bakterilerin fagositozu ve proteaz salınımıyla da travmadan zarar gören hücre kalıntılarının yara bölgesinden temizlenmesidir. Nötrofiller görevlerini yaptıktan sonra makrofajlar tarafından fagosite edilirler. Maksimum sayıya 1-2. günlerde ulaşırlar ve ve yara temizlendikten sonra 2-3. günlerde sayıları azalır.

Makrofajlar sistemik dolaşımdaki monositlerden veya mevcut dokudaki mononükleer hücrelerden kaynaklanan fagositoz yapan hücrelerdir. Yaralanmanın 2-3. gününde yara yüzeyinde makrofaj hakimiyeti başlar. Makrofajlar, sadece fagositoz yapmakla kalmaz aynı zamanda çeşitli sitokin, büyüme faktörleri ve nitrik oksit sentezlerini gerçekleştirirler. Nitrik oksit sentezi hipoksik koşullarda artar. Endotelyal hücreler; fibroblast, monosit ve lenfositler de nitrik oksit sentezini hızlandırır. Nitrik

oksit sentezinin engellenmesi yara iyileşmesini geciktirir. Aktive olan makrofajlar lenfositleri aktive eder, lenfositler de interferon, TNF-α, IL-1 gibi lenfokinleri salgılar. İnflamatuvar faz boyunca yara, henüz gerilme gücüne dayanıklı değildir.[26,27]

2.5.1.2. Proliferatif Faz

Bu fazda; fibroblastlar, epitelyum ve endotel hücreleri etkindir. Yaranın gerilme gücünde belirgin artış meydana gelir. Fibroblastlar yara bölgesine çevre dokulardan gelir, endotelyal hücreler ise yara kenarındaki sağlam venüllerden veya anjiyogenez sonucu oluşan yeni kapillerlerden ortaya çıkar. Fibroblast ve endotelyal hücrelerin proliferasyonundan, trombosit ve aktive makrofajlardan kaynaklanan sitokinler ve büyüme faktörleri sorumludur. PDGF ve EGF fibroblastların proliferasyonundan sorumlu başlıca büyüme faktörleridir. Doku kaybı olan yaralarda sıvı kaybını engellemede ve enfeksiyon oluşumuna karşı koymada epitelyal hücre artışı önemlidir. Yaralanmadan birkaç gün sonra yara kenarındaki veya sağlam bölgedeki epitelyum, yara içine doğru prolifere olur. Yeni kapillerlerin oluşumu ile yara bölgesi pembe veya kırmızı mor renkte görülür. Kapiller vaskülarizasyon, fibroblastların yara matriksinde kalıcı destek doku oluşturmasına yardımcı olur. Kalıcı yara matriksindeki temel yapı molekülü kollajendir. Kollajen cilt, kemik, ve tüm canlı dokuların başlıca yapı proteinidir. Kollajen molekülü hidroksiprolin ve hidroksilizinin hidroksilasyonundan meydana gelir. Bu amino asitlerin hidroksilasyonu ve kollajen arası bağların sağlamlaştırılması için C vitamini gereklidir. Kollajen fibrilleri arasındaki moleküller içi ve arası bağlar, yaranın gerilim ve kuvvetine bir başka deyişle sağlamlığına etki eder. Vücutta sentez edildiği bilinen 19 tip kollajen olmasına karşın yarada en yüksek oranda tip I kollajen bulunur. Skar dokusunda da en çok tip I, daha az oranda tip IV kollajen bulunur.[26,27]

2.5.1.3. Olgunlaşma ve Yeniden Yapılanma Fazı

Proliferasyon ve neovaskülarizasyonun sona ermesiyle yeniden yapılanma fazı başlar. Yara iyileşmesinde inflamatuvar ve proliferatif fazların iç içe oluşup geliştiği gibi, yeniden yapılanma ve proliferasyon fazında da birçok olay iç içe oluşur. Proliferatif fazdan yeniden yapılanma fazına geçiş kollajenin dengeye ulaştığı süreç olarak tanımlanır. Bu faz sırasında yoğun hücresel ve yüksek vaskülaritesi olan

yaralanmış doku daha az hücre ve damardan oluşan skar dokusu ile yer değiştirir. Fibroblast ve makrofajlar kaybolur. Kollajen birikimi yaralanmadan 2-3 hafta sonra en yüksek değere ulaşır. Yeniden yapılanma döneminde kollajen sentezi ve yıkımı devam eder, ama kollajen miktarı değişmez. Kollajen sentezi ile birlikte kollajen yıkımı yara matriksinin maturasyonu süresince devam eder. Kapillerlerin yoğunluğu ve fibroblastların sayısı azalır. Pembe mor görünümlü yaranın rengi soluklaşır. Gerilme kuvveti, kollajen fibrillerinin yerini daha fazla moleküller arası bantlar içeren organize fibrillerin alması ile yavaş yavaş artar. Gerilme kuvveti ile kollajen fibrillerinin kalınlığı arasında doğru orantı vardır. Fakat epiderm hiçbir zaman eski halini alamaz. Skar dokusu gerilme kuvveti, yaralanmadan bir hafta sonra yaralanmamış cildin % 3'üne, üç hafta sonra % 20'sine, üç ay sonra % 80'ine ulaşır ve daha fazla artmaz.

Yara iyileşmesinde bütün bu evrelerin sonunda, yara da morfolojik olarak üç ana özellik olan yara kontraksiyonu, epitelizasyon ve bağ dokusu birikimi sağlanarak yara iyileşmesi tanımlanmış olur. Yaralanmayla dokuda meydana gelen doku hasarının durumuna bağlı olarak, iyileşme mekanizmasında değişiklik olmaksızın bu üç olaydan birinin karakteri öne geçebilir. Parmak amputasyonunda kontraksiyonun, yüzeyel doku kaybında epitelizasyonun, primer sütürle kapatılan cerrahi yaralarda bağ dokusu birikiminin daha fazla olması buna örnek gösterilebilir.

Yara iyileşmesi tüm dokular için benzer özellikler taşımasına karşın dokunun tipine göre de sonuçlar farklılık gösterebilir. Özellikle lümenli organlarda meydana gelen daralma ile sonuçlanan yara iyileşmesi klinik sorun oluşturmaktadır. Gastrointestinal sistemde yara iyileşmesi, dermis ve epidermisten birtakım farklılıklar göstermektedir (Tablo 2). Submukoza, gastrointestinal sistemde yaranın dayanıklılığını en çok sağlayan tabakadır. Serozanın da özellikle anastomozlarda karşı karşıya iyi bir şekilde yaklaştırılması kaçak riskinin en aza indirilmesinde önemlidir. Bu nedenle, özofagus ve rektumun alt 1/3 kısmı gibi serozası bulunmayan organlarda anastomoz kaçağı riski daha fazladır.[26,27]

Tablo 2. Gastrointestinal sistem ve derideki yara iyileşmesi süreçlerinin karşılaştırılması

	Gastrointestinal sistem	Deri
Yara çevresi pH	Değişken (lokal ekzokrin salgılara göre)	Sabit (Sepsis ya da lokal enfeksiyon dışında)
Mikroorganizma	Aerobik ve anaerobik (özellikle kolon ve rektum)	Kontaminasyon ya da hematojen yayılım
Doku oksijenasyonu	Yeni kapiller oluşumu ve intakt vasküler dolaşımla	Oksijen transportu difüzyon ile sağlanır
Kollajen sentezi	Fibroblast ve düz kas hücreleri	Fibroblast
Hücre tipi Steroidler	Yara iyileşmesine negatif etkili Anastomoz hattında apse oluşumu	Kollajen depolanması ↓
Yara direnci **Skar oluşumu**	Hızla artar	Daha yavaştır
Yaş	Fetusta dahi skar (+)	Fetusta skar (-)

2.6. Özofagus Yanıkları

2.6.1. Tarihçe

Özofagus patolojileri ile ilgili ilk tanımlamalar milattan öncesine dayanmaktadır. Özellikle 20. yüzyıla kadar tanı ve tedavide aşama kaydedilememişken bu yüzyılın ilk yıllarından itibaren hız kazanmıştır. Önce darlık tanımlanmış daha sonra darlık genişletilmeye çalışılmıştır. Teknolojinin enstrüman ve ilaç geliştirilmesi açısından yetersiz olduğu yıllarda diğer gastrointestinal sistem organları ile replasman yapılması düşünülebilmiştir. Geçen zaman içerisinde bilim ve teknolojinin gelişmesi ile çeşitli dilatasyon aletleri geliştirilmiş ve ilaç uygulamaları başlamıştır. Yakıcı madde içilmesinin yarattığı trajik sonuçlar ve tedavi yöntemlerinin evrimi Tucker ve ark. tarafından çok iyi özetlenmiştir. 1950'li yıllardan sonra kullanılan geniş spektrumlu antibiyotikler, parenteral beslenme, anterograd ve retrograd buji - balon dilatasyon yöntemleri ile kimyasal özofagus yanığına bağlı sekeller ve ölümlerde azalma sağlanmıştır. Özellikle distal aydınlatmalı gastroskop bulunduktan sonra kılavuz tel yardımıyla yapılan retrograd dilatasyonlar, geliştirilen tıbbi bakım ve beslenme desteği sonucunda erken ölümler neredeyse tamamen önlenebilmiştir. Tüm bu tedavi denemeleri ve günümüze kadar devam eden çalışmalara rağmen (Tablo 3) özofagus yanıklarının tedavisinde tam bir başarı sağlanamamıştır.[18,22]

Tablo 3. Özofagus yanığı tarihçesi

Smith cerrahi papirüsü	M.Ö 3000-2500	Gırtlakta delici yaralanmaya bağlı ağzı açık yara tanımladı
Çin	M.Ö 1000	Özofagus kanserine bağlı yutma güçlüğünü tanımladı
Aristo	M.Ö 384-322	Özofagusun adını "uzunluk ve darlığından" aldığını öne sürdü.
Gallen	M.S 130-200	Büyümenin özofagus tıkanıklığının nedeni olduğunu söz etti.
Willis	1679	Akalazya hastalığını ilk kez tanımladı ve tedavi amacıyla dilatasyon yaptı.
Monroe	1670-1740	Trakeası özofagusu yaralanmış bir hastada trakeayı veözofagusu onardı.
Gaursald ve Ronald	1750	Özofagotomi ve yabancı cisim çıkartılmasından söz ettiler.
Taranget	1786	Servikal özofagus darlıklarından bahsetti.
Cheever	1867	Başarılı özofagotomiler yaptı.
Billroth	1871	Özofagus darlıkları üzerinde çalışmıştı.
Mikulicz-Radecki	1881	Özofagoskop ve gastroskop geliştirdi.
Groos	1884	Özofagus darlıklarını tedavi etti.
Bircher	1894	Antetorasik deri tüpü ile torasik özofagusa bypass yapmış.
Chevalier Jackson	1902	İlk kez distalden aydınlatmalı özofagoskopu geliştirdiğinde darlıkların görülerek anterograd dilatasyon yapılması gerektiğini vurgulamıştı.
Roux	1907	İlk jejunal interpozisyonu geliştirdi.
Salzer	1920	İlk defa özofagus dilatasyonunu tanımladı.
Lundblod	1921	Çocuklarda ilk kez koloözofageal replasmanı gerçekleştirdi.
Tucker	1924	Retrograd dilatasyonu tanımladı.
	1950	Özofagus yanıklarında steroidlerin etkisi araştırılmaya başlandı.
Fell	1966	İntraluminal stent uyguladı.
Ashcraft ve Holder	1969	İntralezyoner steroid tedavisini uyguladı.
London	1981	Özofagus darlıklarında balon dilatasyonu tarif etti.

2.6.2. Görülme Sıklığı

Ülkemizde çocuklar tarafından yanlışlıkla içilen yakıcı maddeler bölgelere göre değişmektedir. ABD'de yıllık 5000 ile 15000 arasında özofagus yanığı olgusundan bahsedilmektedir. Çocukluk çağı özofagus yanığı olgularının % 90'ı alkali, % 10'u asidik maddelerin yutulması ile meydana gelmektedir. Alkali maddelerle oluşan yanıkların % 30-85'inde darlık gelişmektedir. Ege bölgesinde sudkostik ilk sırayı alırken, İstanbul bölgesinde yapılan bir çalışmada olguların çoğunu çamaşır suyu içen çocukların oluşturduğu bildirilmiştir. Türkiye'de kayıtların yeterli olmaması ve bölgesel farklılıklar nedeniyle darlık görülme sıklığı tam olarak belirlenemese de kliniğimizde yapılan bir çalışmada, 2003-2008 yılları arasında özofagus yanığı nedeniyle başvuran toplam 117 hastanın % 50'sinde özofagus darlığı geliştiği tespit edilmiştir.

Yanıkların çoğu beş yaşın altında görülür.[2,5,18] ABD'de çocuk olguların % 80'inin 1-3 yaş arasında görüldüğü bildirilmiştir. Çocuklar kaza ile yetişkinler intihar amacıyla yakıcı maddeyi alırlar.[18,28] Çocuklar arasında erkeklerde daha sıktır. Kaza ile alkali yutan büyük çocukların çoğunda mental retardasyon vardır. Yetişkinlerin bir kısmı su zannı ile yakıcı maddeyi yutar. Bazıları ise ruhsal dengesizlik veya intihar teşebbüsü ile yutarlar. Ev halkı en sık olarak alkali, sodyum hidroksit ile daha az oranla sodyum karbonatı yutarlar. Son yıllarda temizleyiciler ya sodyum veya potasyum hidroksitten imal edilmektedir. Bu ajanlar son derece ciddi yaralanmalara neden olurlar. Kaza ile yutulan pillerde özofagus yanıklarına neden olmaktadır. Campbell'a göre düzensiz kurallar sıvı alkalinin satışına izin verdiğinden her yıl beş yaşın altında 5000 kadar çocuk kaza ile bu maddeleri yutmaktadır.[29] Ceylan[30] ve ark. 2003-2007 yılları arasında yakıcı madde içimi nedeniyle başvuran 359 hastayı retrospektif olarak incelemişlerdir. Bu çalışmada hastaların 227'sinin erkek, 132'sinin kız olduğu saptanmıştır. Hastaların % 97'sinin annesinin ev hanımı ve bunlarında % 65,5'inin ilkokul mezunu olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca çamaşır suyu içenlerin % 39 ile en fazla olan grubu oluşturdukları görülmüştür. Sarıoğlu-Büke[31] ve arkadaşları 1996 yılında yakıcı madde içen çocukların aile özelliklerini inceleyen bir çalışma yayınlamıştır. Bu çalışmaya göre ailelerin % 78'inin sosyoekonomik seviyenin düşük olduğu görülmüştür. Bununla bağlantılı olarak ailelerin % 64'ü temizlik maddelerini daha ucuza almak amacıyla açıkta satılan ürünleri tercih etmekte ve bu maddeler genellikle sıvı içecek şişelerinde saklanmaktadır. Bu amaçla seçilen su ve meşrubat şişeleri, çocuğun içindekileri su ve meyve suyu olarak algılamasını kolaylaştırmaktadır. Çocukların yakıcı maddelere rahatlıkla ulaşması yanında, şişelerin kapakları da kolaylıkla açabilmektedir. Uygun saklama kapları yapılmasına yönelik kanun düzenlemelerinin bu nedenle oluşabilecek kazaları azaltabileceği düşünülmektedir. Aynı çalışmada ailelerin eğitim seviyesinin oldukça düşük olduğu, annelerin % 88'inin, babaların % 82'sinin ilkokul mezunu olduğu bildirilmiştir.

2.6.3. Fizyopatoloji

Yutulan yakıcı maddelerin mukozal yüzeylere verdiği hasarlar saniyeler içinde gerçekleşmektedir. Ani spazm ve motilite bozukluğu meydana gelmekte, pasaj gecikmekte, hatta regürjitasyon gelişebilmektedir. Asit ve alkalilerin oluşturduğu

hasarlar birbirinden farklıdır. Asit yutulmasından sonra, mukozada koagulasyon nekrozu oluşur ve içilen yakıcı maddenin içeriye doğru ilerlemesini engelleyen bir bariyer olarak eskar dokusu gelişir. Genellikle asit penetrasyonu mukoza tabakasında sınırlanır. Özofagus, yutulan asitlerin etkisinden alkali pH ve skuamoz epitel nedeni ile bir ölçüde korunur. Böylece asitler mideye daha fazla miktarda ulaşır, alkali maddelere göre daha fazla midede hasar oluşturabilir, hatta gastrik perforasyona yol açabilir.[32,33] Yutulan asidik maddeler mide asidi ile de birleşip daha çok midenin çıkış kısmında prepilorik bölgede lezyon oluşturmaktadır. Alkali madde yutulmasında ise likefaksiyon nekrozu oluşmaktadır. Alkali maddeler hidroksil iyonlarının etkisi ile dokuların derinliklerine diffüze olarak, kas tabakasına kadar ulaşmakta, hatta özofagusta perforasyona yol açabilmektedir. Yanığa eşlik eden yoğun inflamatuvar yanıt özofagus duvarındaki nekrozun daha da derinleşmesine yol açabilmektedir. Yanık, özofagus çevresindeki dokulara ve mediastene yayılabilir. Alkali madde nötralize olana kadar devam eden bu doku zedelenmesinin üzerinde renksiz, frajil bir eskar dokusu oluşmaktadır.[34,35] Çeşitli hayvan deneyleri NaOH konsantrasyonu ile lezyonun derinliği arasında ilişki olduğunu göstermiştir. % 3,8'lik NaOH solüsyonu özofagusa 10 sn temas ederse mukoza ve submukozayı, % 10,7'lik NaOH solüsyonu musküler tabakayı, % 22,5'luk solüsyonun ise tüm özofagus duvarını zedelediği ve özofagusa komşu dokulara ilerlediği belirtilmiştir.[36] Özofagusta yanık oluşturabilen diğer bir neden ise elektronik aletlerde kullanılan küçük pillerdir. Çocuklar ağzına aldığı maddenin yakıcı tadını fark edinceye kadar birkaç mililitre yakıcı sıvı, yutma refleksinin başlamış olması nedeni ile özofagusa doğru ilerlemektedir. Farinks ve servikal özofagusun kuvvetli kas yapısı nedeni ile yutulan yakıcı madde bu kısımlarda daha hızlı hareket etmektedir. Bu nedenle ilk derin yanık torasik özofagusun başında, yani sternal çentik seviyesinde olmaktadır. Derin yanmanın gerçekleşebileceği ikinci muhtemel yer bronkoaortik darlık çevresidir. Yakıcı madde burada nisbeten dar olan lümenden geçerken yavaşlamaktadır.[3] Çocuklar yakıcı maddeleri genellikle yanlışlıkla ağızlarına götürdüklerinden, sıklıkla yutulan miktar sınırlı olmaktadır. Özofagusla reaksiyona girebilecek miktar genellikle orta özofagus seviyesinde, özofagus dokusu ile birleşerek tükenmektedir. Sonuçta sternal çentikten ikinci darlığa kadar olan özofagus ciddi biçimde yaralanmaktadır. İyileşme bu bölgenin tümünde, yukarıdan aşağıya doğru lezyonun derinliğine bağlı olarak birkaç daralmış segment ile gerçekleşebilir. Çocuklarda distal özofagusun tahrip olmasına,

içilen madde miktarının sınırlı olması nedeni ile daha az rastlanmaktadır. Çocukluk yaş grubunda distal özofagus darlıkları daha çok peptik özofajit kökenli olmaktadır.[2] Yaralanmayı takiben ilk 24 saat içinde hemoraji, tromboz, ödem ve inflamasyon meydana gelmektedir. Yanığın derecesine bağlı olarak inflamasyon kas tabakasına kadar uzanabilmekte ve hatta perforasyon gelişebilmektedir. Yaralanmadan 48 saat sonra submukozal damarlarda meydana gelen tromboz, lokal nekroz ve gangrene neden olabilmektedir. Tam kat yaralanma durumuna, bakteriyel kontaminasyon eklenecek olursa, mediastene uzanabilen küçük intramural apseler oluşabilmektedir. Birkaç gün sonra nekrotik dokular dökülmekte, ödem gerilemekte ve neovaskülarizasyon başlamaktadır. Bu erken onarım veya subakut aşama birinci hafta sonu ve ikinci hafta boyunca devam etmektedir. Üçüncü haftada darlık oluşumuna neden olabilecek fibroblast proliferasyonu ve skar oluşumu başlamaktadır. Mukoza yandıktan sonra ilk üç hafta içinde yenilenerek yara tümüyle epitelize olmaktadır. Ancak yanmış olan kas dokusu tekrar oluşamamaktadır.[3] Dokunun devamlılığı fibroblastik proliferasyonla ve salgıladıkları kollajen moleküllerinin çapraz bağlantılar yapmasıyla sağlanmaktadır. Miyofibroblastlar ise yara yüzeyinin daraltılması amacı ile yaranın kontraksiyonundan sorumludur. Sonuçta fibrotik bir darlık oluşmakta ve özofagus kısalmaktadır. Kas tabakasını içerisine alan yanıklarda oluşan skar dokusu daha sert olacağından bu darlıkların tedavisi de daha güç olmaktadır. Yara epitelize olduktan sonra skarın son halini alması için gerekli reaksiyonlar insanlarda iki yıl kadar sürebilmektedir. İlk üç ayda en üst seviyelere çıkan kollajen birikimi, ikinci yılın sonlarına doğru normal doku kollajeni düzeylerine ve tipine inmektedir. Bu dönemden sonra artık skar dokusu sabitlenmektedir.[2,3,18]

2.6.4. Evlerde Bulunan Yakıcı Maddeler

Özofagus yanıklarının büyük kısmı ev kazaları sonucu oluşmaktadır. Son yıllarda evlerde temizlik amacıyla yaygın olarak kullanılan yağ çözücü, kireç çözücü, lavabo açıcı, tuz ruhu, bulaşık deterjanı ve parlatıcısı, halı deterjanı, çamaşır suyu gibi maddelerin ortada bırakılması çocuklar için büyük tehlikeler oluşturmaktadır.(tablo 4) Yakıcı maddeye bağlı özofagus yanıklarına yol açan asit ve alkali maddeler farklı mekanizmalar ile hasar oluşturmaktadır. Alkali maddelerin pH'sı 7'den büyük olup likefaksiyon nekrozu yaparak mukozanın tüm katlarına zarar verebilir, hatta

perforasyona yol açabilirler. pH'sı 9-11 arasında olan maddeler, evde kullanılan deterjan gibi maddeler olup ancak çok miktarlarda alınırlarsa ciddi yanıklara neden olabilmektedir. pH 11'in üzerine çıkarsa az miktarda yakıcı madde bile ağır yanıklar oluşturabilmektedir. Kristal haldeki alkaliler mukozaya yapışarak derin ağız içi ve üst özofageal yanıklarına neden olabilmektedir. Ancak mideye kadar ulaşıp zarar vermeleri daha nadir görülmektedir.[32,33] Asit madeler ise koagulasyon nekrozu oluşturmaktadır. Özofagus yüzeyinde oluşan koagulum olayın daha derinlere ilerlemesine engel olmaktadır. Yakıcı madde olan asitlerin akışkanlığı ve yoğunluğu, sıvı alkalilere göre düşük olması asitlerin özofagustan geçis süresini hızlandırmakta ayrıca özofagusta tükrük ile seyreltilerek daha yüzeyel etki göstermekte iken, mide asidi ile birleşip esas hasarı pilorun proksimalinde meydana getirmektedir.

Temizlik amacıyla kullanılan kimyasal maddeleri, yapıları ve buna bağlı olarak oluşturabilecekleri hasarlar yönünden şu şekilde sınıflayabiliriz:

2.6.4.1. Deterjanlar, Sabunlar, Şampuanlar, Aşındırıcılar

Ağartıcı içermeyenler; deterjanlar, sabunlar, şampuanlar ve aşındırıcı temizleyiciler nontoksik olup özofagus yanıklarına neden olmazlar. Bulaşık makinelerinde kullanılan deterjanlar; sodyum karbonat, sodyum silikat ve sodyum tripolifosfat gibi maddelerin ilavesiyle daha alkali hale getirilmiş deterjanlardır. Ph'ları 10.5-13 arasındadır, bu nedenle bulaşık makinesi deterjanları oral alımı takiben özofagus yanıklarına neden olabilirler.

2.6.4.2. Yumuşatıcılar

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

2.6.4.3. Parlatıcılar

Bulaşık makinesi parlatıcıları gibi parlatıcılar sitrik asit ve beraberinde koku maddeleri içeren pH'sı 2,5 olan irritan maddeler olup özofagus yanıklarına neden olmazlar.

2.6.4.4. Sudkostikler

Bu grup da, kireç çözücüler, yağ çözücüler (fırın temizleyicileri gibi), tuvalet-banyo temizleyiciler, lavabo açıcılar bulunmaktadır. Yakıcılar kuvvetli alkali ve asit özellikteki maddeler olup temas ettikleri dokuda ciddi hasara neden olurlar. Evlerde yaygın olarak kullanılan kireç çözücüler, yağ çözücüler, lavabo açıcılar (NaOH, KOH), tuvalet temizleyiciler (H_2SO_4, HCl), fırın temizleyiciler (NaOH) bu gruba giren kimyasal maddelerdir. Alkali maddeler, ortamdan proton (H+) alan maddelerdir. En kuvvetli baz LiOH'tir; bunu kuvvet sırasına göre NaOH, KOH, $Ba(OH)_2$, $Ca(OH)_2$, NH_3 ve NH_2-OH izler. NaOH doğada yaygın olarak bulunması ve ucuz yolla elde edilebilmesi nedeniyle, temizlik maddelerinde yaygın olarak kullanılmakta ve özofagus yanıklarına neden olan kimyasalların başında gelmektedir. Yanıklara alkalilerden sonra ikinci sıklıkta HCl, H_2SO_4 gibi asitler yol açar. Asitlerin oral alımı gastrointestinal sistemde özellikle midede ciddi yanıklara hatta perforasyonlara neden olurlar. Alkali maddeler tatsız ve kokusuz olduklarından kolayca yutulabilirler, buna karşın asitler irritandır ve koruyucu refleksleri uyardıklarından asitlerin yutulması alkalilere göre zordur.

2.6.4.5. Ağartıcılar

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

2.6.4.6. Piller

Elektronik cihazlarda düğme şeklinde lityum pillerin kullanımının yaygınlaşması sonucu pil yutulması, 1970'li yıllardan bu yana giderek artan bir sağlık sorunudur. Olguların büyük kısmı 12 yaş altı erkek çocuklardır. Düğme şeklindeki lityum piller özofagusda takılı kalması durumunda bası nekrozu, düşük voltajlı elektrik yanığı veya içerdiği alkali solüsyonun sızmasına bağlı olarak kimyasal özofagus yanıklarına neden olmaktadır. Çocuklar tarafından yanlışlıkla yutulabilen bu pillerin büyük bir kısmı 7,9 ile 11,6 mm arasında değişen çapta olduklarından, özofagus ve sindirim sisteminden takılmadan geçip gaita yoluyla dışarı atılabilirler. Fakat özellikle çapı 15,6 mm'den büyük olan piller özofagusta takılabilir. Özofagusa takılan pillerin % 13'ü

parçalanmakta ve içerdikleri civa oksit, gümüş oksit, manganez dioksit, çinko, lityum gibi yakıcı maddeler özofagus yanıklarına hatta perforasyonlara yol açabilmektedir. Acil çekilen direkt grafilerde pilin yerleşim yeri tespit edildikten sonra tedavi planlanmalıdır. Bu tür pillerin % 90'ı sindirim kanalında spontan olarak ilerler, % 85'i 72 saat içinde sindirim sistemini terk eder. Özofagusda takılı kalan piller semptom olup olmadığına bakılmaksızın acilen çıkarılmalıdır. Bu piller trakeoözofageal fistüllere, darlık gelişimine yada ciddi erozyonlara yol açmış olabileceğinden çıkarıldıktan sonra 24-36. saatlerde ve daha sonra 10-14. günlerde kontraslı özofagus grafisi çekilerek komplikasyonlar araştırılmalıdır.

Tablo 4. En sık özofagus yanığına neden olan kimyasal maddelerin içerik ve kullanım alanlarına göre dağılımları

Yakıcı Maddeler	Tipi	Ticari Sunum ekli
Asitler	Sülfürik	Piller, endüstriyel temizlik malzemeleri, metal kaplama malzemeleri
	Oksalik	Tiner, metal temizleyiciler
	Hidroklorik	Çözücüler, metal temizleyiciler, lavabo-tuvalet temizleyiciler, pas çözücüler
	Fosforik	Tuvalet temizleyiciler
Alkaliler	Sodyum hidroksit (NaOH)	Lavabo açıcılar, sabun yapımı, disk piller
	Potasyum hidroksit (KOH)	Fırın temizleyiciler, toz deterjanlar
	Sodyum karbonat ($NaCO_{3)}$	Sabun üretimi, meyve kurutma endüstrisi, ev temizleyiciler
Amonyak	Ticari amonyak (Amonyum hidroksit)	Ev temizleyiciler
Deterjanlar, ağartıcılar	Sodyum hipoklorit	Çamaşır suları, temizleyiciler
	Sodyum polifosfat	Endüstriyel deterjanlar
Condy kristalleri	Potasyum permanganat	Dezenfektan, saç boyaları
Protoplazmik zehirler (Alkaloid asitler)	Asetik asit, formik asit	Turşu yapımı

2.6.5. Klinik

Yakıcı madde içimi ile başvuran çocuklarda erken dönemde hiçbir klinik belirti olmayabileceği gibi, ciddi bulgular da gözlenebilir. Özofagus yanıkları klinik bulgularına göre 3 dönemde incelenmektedir. Yanığı takiben ilk 72 saat akut dönem, 72 saat ile 21 gün arası subakut dönem ve 21 gün ile 18 ay arası remodelizasyon ve darlık gelişimi dönemi olarak bildirilmiştir. Bu dönemler ve bu dönemlerde uygulanmakta olan tanı ve tedavi yöntemleri aşağıda incelenmiştir.

2.6.5.1. Akut Dönem

Yakıcı madde ile temastan sonra çocuk, acil servise ne kadar çabuk getirilmiş olursa olsun özofagusta hasar oluşabilmektedir. Öncelikle genel durumunun değerlendirilmesi gerekmektedir. İlk müdahale hava yolu kontrolü ve kardiyovasküler stabilitenin sağlanmasına yönelik olmalıdır. Ağızdan hiçbir sey verilmemeli, hasta damardan idame sıvı ve kristaloidlerle desteklenmelidir. Respiratuvar ve hemodinamik stabilite sağlandıktan sonra yutulan maddenin cinsi, konsantrasyonu, miktarı araştırılmalıdır. Hastalar kusturulmaya çalışılmamalıdır. Kusma sırasında yakıcı maddeler tekrar özofagusa geri dönmekte ve hasarın artmasına yol açmaktadır. Ayrıca kusma sırasında aspirasyon riskide vardır. Hastalara dilüsyon veya nötralizasyon amacı ile su, süt gibi maddelerin içirilmesi kusmayı kolaylaştırabilir veya asit-alkali reaksiyonu ile ısı artışına yol açarak hasarı arttırabilir. Hastalara mide lavajı yapılması önerilmemektedir. Bazı otörler mide içeriğini boşaltmak amacı ile nazogastrik tüp takılmasının önermişlerse de bu işlem perforasyon riski nedeni ile genellikle kullanılmamaktadır.[37] Tipik olgularda yakıcı madde alımına bağlı ana belirtiler, damak, uvula, farinkste ödem, ülserasyon, beyaz membranlar ve tükrüğün yutulamamasıdır. Taşikardi, ajitasyon, kusma olabilmektedir. Yutulan yakıcı maddeler epiglot ile temas etmişse yada aspire edilmiş ise solunum sıkıntısı belirtileri ön plana çıkabilmektedir. Üst solunum yollarında ileri derecede ödem ve solunum güçlüğü varsa entübasyon hatta trakeostomi gerekebilmektedir. Kortikosteroid tedavisi bu durumda yararlı olabilir. Ağız çevresi, dudaklar ve ağız içi dikkatlice muayene edilmelidir. Üst solunum yollarında ağır yanıklar varsa veya aspirasyon meydana gelmiş ise dispne olabilmektedir. Hastada solunum sıkıntısı varsa veya akciğerlerde krepitan raller duyulursa akciğer grafisi çekilip infiltrasyon yönünden değerlendirilmelidir. Hastada ateş olması öncelikle özofagus perforasyonunu düşündürmelidir. Çok güçlü asitler ile meydana gelen yanıklarda böbrek hasarına yol açan şok ve asidoz gibi ciddi sistemik reaksiyonlar görülebilmektedir. Bazen bulgular oldukça belirsiz olmaktadır. Yakıcı madde içtiği belirtilen buna karşılık ağız ve orofarinks mukozasında yanık tespit edilmeyen çocuklarda, sadece hikaye ve fizik muayene ile özofagusun yaralanıp yaralanmadığını veya yaralanmanın derecesini değerlendirmek mümkün olmamaktadır. Yapılan bir çalışmada yakıcı madde içimi nedeni ile başvuran çocukların % 12'sinde hiçbir belirti olmamasına rağmen ağır özofagus yanığı saptandığı, ancak başvuru

esnasında çeşitli belirtileri olan hastaların % 82'sinde minimal özofagus yanığı saptandığı veya yanık olmadığı bildirilmiştir. Aksi kanıtlanıncaya kadar hastaya yanık varmış gibi davranmak uygun bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir.[3,18,38]

Bu nedenle yakıcı madde içme hikayesi veya şüphesi olan her çocuğa, ağızda yanık olsun veya olmasın endoskopik inceleme yapılması gerekmektedir. Özofagusta yanık olup olmadığını anlamanın tek yolu özofagoskopi yapılmasıdır. Çocuğun genel durumu uygun olur olmaz ilk 24-48 saat içinde özofagoskopi yapılması önerilmektedir. Bazı araştırıcılar tarafından ağır özofagus yanığı saptanmış olgularda hem erken dönem beslenmeyi sağlamak hemde darlık geliştiği durumda açık bir kanal sağlayabilmek amacıyla, özofagusa floroskopi altında silikondan yapılmış nazogastrik sonda yerleştirilmesi önerilmektedir.[39] Ancak özofagusa konan stentin gastroözofageal reflüye yol açabileceği, ayrıca inflamasyonu artırarak fibrozisi dolayısıyla darlık gelişimini arttırabileceği de bildirilmektedir.[40]

Özellikle akut komplikasyonların değerlendirilmesi açısından boyun, göğüs ve karın grafileri çekilmektedir. Bu grafiler ile mediastinal hava, plevral sıvı, diyafragma altı serbest hava gibi perforasyon bulguları saptanabilmektedir. Eğer hastada ateş, sistemik sepsis bulguları varsa perforasyon akla gelmelidir. Floroskopi altında suda çözünen steril kontrast madde ile yapılan özofagus pasaj grafileri perforasyonu göstermede yararlı olabilmektedir. Perforasyon şüphesi varsa baryumlu grafiler çekilmemelidir. Yapılan özofagoskopide hasar bulgusu yok ise hasta erken dönemde beslenebilmektedir. Özofagusta yanık tesbit edilmiş ise hastanın oral alımı kesilmelidir. İlk 72 saat içinde oluşan inflamasyonu en alt seviyede tutmak amacı ile hastaya ağızdan hiçbir şey vermemek gerekir. İnflame bir özofagus lümenine değecek ve sürtünecek her türlü gıda maddesi mevcut inflamasyonu arttırabilmekte, nedbeleşmenin daha da şiddetlenmesine ve sonuçta daha sert bir darlık oluşmasına neden olabilmektedir. Özofagus yanıklarında, perforasyon olmasa bile bakteriler mukozadan mediastene kolayca invaze olabilmektedir. Özellikle ileri evre yanıklarda mikroorganizmalar nekrotik dokuları kolayca aşıp hastada mediastinit, sepsis ve şok tablosuna hatta ölüme yol açabilmektedir. Ayrıca yakıcı madde aspirasyonuna bağlı veya daha sonra gelişecek olan yutma güçlüğüne bağlı aspirasyon kökenli akciğer enfeksiyonu gelişebilmektedir. Bu nedenlerden dolayı yakıcı madde alımına bağlı özofajitte genellikle antibiyotik verilmesi önerilmektedir.[3,41] Yakıcı madde içimi olgularında antiasitlerin kullanımı

hakkında çok fazla veri bulunmamaktadır. Ancak ağır özofagus yanıklarında gastroözofageal reflü gelişebileceğinden, mide asidinin azaltılmasının yararlı olabileceği düşünülebilir. Bazı yayınlarda sükralfatın mukoza koruyucu etkisinin olduğu bildirilmiştir.[42]

2.6.5.2. Skatrizasyon Dönemi

İlk üç gün ile yutma zorluğunun yavaş ilerlediği üçüncü ve dördüncü haftaları kapsar. Bu dönemde özofagusta oluşan hasarlar bağ dokusu elemanlarınca onarılırken, darlık meydana gelirse yutma güçlüğü gelişir. İlk üç günden sonra etkilenmiş çocuğun, süt ağırlıklı, protein ve kalori bakımından zengin, sıvı gıdalar ile beslenmesi önerilmektedir. Bu şekilde beslenmeye epitelizasyonun tamamlanacağı 21. güne kadar ödün vermeksizin devam edilmesi gerekmektedir. Bu süre içinde ekmek, bisküvi gibi granüllü gıdalar verilmemelidir. Çünkü bu tip gıdalar özofagusu tamir etmeye çalışan granulasyon dokusu içinde takılarak, granulasyonu, nedbeleşmeyi dolayısı ile lümendeki daralmayı arttırır.[2,3,18] Bazı araştırıcılar darlık oluşmasını engellemek amacıyla erken dönemde özofageal stent kullanmayı önermişlerdir. Fakat bu öneri klinik uygulamalarda pek kabul görmemiştir.[43,44]

2.6.5.3. Darlık Dönemi

Özofagusda oluşan hasarların onarılması esnasında gelişen aşırı fibrotik dokuların kontrakte olması sonucu özofagus lümeninde daralmanın belirgin olduğu bu dönemde buna bağlı yutma güçlüğü, sık tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu ve GÖR'e bağlı klinik bulgular gözlenebilir. Nedbenin son şeklini alması epitelizasyonun tamamlanmasından itibaren geçen zaman diliminde gerçekleşir. Bu süreç insanlarda iki yıla kadar sürebilmektedir. İlk üç ay içinde, tahrip olmuş kas hücrelerinin yerini doldurmuş olan fibroblastlar aşırı ve düzensiz bir şekilde kollajen üretmektedir. Fibrozis üçüncü ayın sonunda en üst seviyeye ulaşmaktadır. Bu dönemden sonra kollajen üretim hızı azalmakta ve birinci yılın sonunda dokunun sağlamlığı, orijinal dokunun sağlamlığı ile mukayese edilebilir düzeye gelmektedir. Fibrotik iyileşmenin son ürünü lümenli organlarda darlık gelişimi olmaktadır.

2.6.6. Tanı

Yakıcı madde alımında erken tanı ve tedavi prognozu etkileyen önemli faktörlerdendir. Çocukların genellikle küçük yaşta olmaları ve aile gözetiminden uzaktayken gerçekleştiği için olay hakkında detaylı bilgi almak bazen mümkün olmayabilir. Öncelikle içilen maddenin özelliği ve miktarı hastalığın seyrini etkileyeceği için olayın oluşu ile ilgili ayrıntılı bilgi edinmek gerekir. Mutlaka yakıcı madde istenmeli ve içilen sıvının kimyasal özellikleri belirlenmelidir. Fizik muayenede dudak, ağız ve orofarinkste eritem, ödem, yutma zorluğu ve aşırı sekresyon olması gözlenebilir. Hatta hastanın vücudunda ve giysilerinde yakıcı maddeye bağlı olarak cilt yanığı, giysilerinde renk değişikliği görülebilir. Ağız içinde yanık görülmesi yakıcı madde içildiğini destekleyen önemli bir bulgudur. Ancak özofagus hasarının şiddetini göstermesi bakımından güvenilir bir bulgu değildir.[2,3,18]

2.6.6.1. Özofagoskopi

Yakıcı madde içtiği belirtilen buna karşılık ağız ve orofarinks mukozasında yanık tespit edilmeyen çocuklarda, sadece hikaye ve fizik muayene ile özofagusun yaralanıp yaralanmadığını veya yaralanmanın derecesini değerlendirmek mümkün olmamaktadır.[47,48] Bu nedenle yakıcı madde içme hikayesi veya şüphesi olan her çocuğa, ağızda yanık olsun veya olmasın endoskopik inceleme yapılması gerekmektedir. Özofagusda yanık olup olmadığını anlamanın tek yolu özofagoskopi yapılmasıdır. Ancak özofagoskopinin standart tedaviyi değiştirmediğini de belirtmek gerekir. Çocuğun genel durumu uygun olur olmaz ilk 24-48 saat içinde özofagoskopi yapılması önerilmektedir. Rijit veya fleksible özofagoskoplar kullanılabilir. Rijit özofagoskoplarda perforasyon riski daha yüksek olduğundan ayrıca fleksible özofagoskoplar ile mideyi de değerlendirmek mümkün olduğundan, daha çok fleksible fiberoptik endoskoplar tercih edilmektedir. Özofagoskopi genel anestezi altında yapılmaktadır. Erken dönemde yapılan özofagoskopide perforasyon riski olduğundan yanık görüldüğü anda işlem sonlandırılmalıdır.[2,3,49] Saptanan yanıkların evresi belirlenmelidir. Fleksible özofagoskop ile elde edilen sonuçlara göre özofagus yanıklarının evrelendirilmesinde *Di Costanzo* ve arkadaşlarının tanımladığı dereceleme sistemi kullanılmaktadır.[2,18] (Tablo 5). Ancak endoskopik olarak yapılmaya çalışılan yanık derecelendirilmesi güvenli olmayabilir, klinik gidiş ile parelellik göstermeyebilir.

Çünkü yaralanmanın özofagoskopik görüntüsüne bakarak derinliğini saptamak mümkün olmamaktadır.

Tablo 5. *Di Costanzo* dereceleme sistemi

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

Erken dönemde özellikle grade III yanıklarda perforasyon riski yüksek olduğundan yanık görüldüğü anda işlem sonlandırılmalıdır. Ciddi orofaringeal yanık ve stridor varlığında endoskopi hava yolu obstrüksiyonunu artıracağından işleme devam edilmemelidir.[1-3,18]

2.6.6.2. Radyoloji

Radyolojik çalışmalar başlangıçta göğüs ve karın grafileri ile sınırlıdır. Bu incelemeler perforasyon varlığını gösterebilir. Daha sonraki radyolojik çalışmalar yirmibirinci günden sonra yapılmaktadır. Çekilen kontrastlı pasaj incelemesi ile floroskopik olarak özofagus motilitesi, lümen kalibrasyonu, mide çıkışı ve iyileşmenin seyri değerlendirilip, uygun tedavi yönteminin seçilmesi planlanabilir. Ancak sık olarak tekrar edilmemelidir. Gelişme çağında, boyun ve göğüs bölgesine yapılan radyasyon tiroid kanseri için bir tetikleyici olabilmektedir.[3,45]

2.6.7. Tedavi

Çocuklardaki özofagus yanıklarının tedavisi hastalığın akut ve kronik dönemlerin de farklılıklar gösterir. Tedavinin amacı perforasyon, hızlı fibrozis ve darlık gelişimini önlemektir. Akut dönemde çocuklarda gelişebilecek şok, laringeal ödem ve aspirasyon pnömonisine karşı önlem alınmalıdır. Aileden çocuğun içtiği maddenin bileşimi, yoğunluğu ve miktarı öğrenilmeye çalışılmalıdır. Ağız çevresi ve ağız mukozasının durumu özofagus yanığı olup olmadığı hakkında bilgi verebilmektedir. Özofagoskopi yapılamayan tüm hastalar, özofagus yanığı varmış gibi tedavi edilmelidir.

Yakıcı madde içtiği düşünülen hastanın ağız içi ılık su ile yıkanabilir. Nötralizasyonun, antidot ile gastrik lavajın ve kusturmanın yeri yoktur.

2.6.7.1. Antibiyotik

Bakteriler, özofagus yanığında hasara uğramış mukozadan kolayca mediastene invaze olabileceğinden endoskopik işlem esnasında yanık saptanan olgulara parenteral antibiyotik uygulanmalıdır. Antibiyotiklerin yanık tedavisinden çok, yakıcı madde veya gıda, tükrük aspirasyonuna bağlı gelişebilecek olan aspirasyon kökenli akciğer enfeksiyonlarının önlemesinde önemli bir payı vardır.[3,18,45]

2.6.7.2. Steroid

Kimyasal özofagus yanıklarının tedavisinde en çok tartışmaya neden olan konu sistemik steroid uygulamasıdır. İlk defa 1950'li yıllarda deneysel özofagus yanıklarında darlık oluşumunu azalttığı gösterilen steroidler hakkında bu güne dek birçok çelişkili deneysel ve klinik sonuçlar bildirilmiştir. Antiinflamatuvar steroidler yaranın gerilme gücünü, epitelizasyon hızını ve neovaskülarizasyonu azaltır ve dolayısıyla yara kontraksiyonunu inhibe ederler.[48] Bu etkiler iki ayrı mekanizma ile oluşur:

1) Steroidler prolil hidroksilaz ve lizil oksidaz aktivitelerini azaltarak kollajen yapımını yavaşlatırken, diğer yandan kollajenaz aktivitesini artırarak yıkımı hızlandırır. Sonuçta oluşan skar dokusu zayıf ve yumuşaktır.

2) Steroidler doğrudan doğruya inflamasyonu etkiler. Bu etkinin ancak steroidlerin yaralanmadan sonraki ilk üç gün içerisinde başlanması ile ortaya çıkabileceği bildirilmiştir.

Kollajen metobolizmasında inflamasyonun önemli rol oynadığı da bilinmektedir. Ancak steroidler hangi fazda ve hangi dozda (antiinflamatuvar amaçlı 30 mg/kg/6 saat, ilk 48 saat içinde; kollajen oluşumunu önleme amaçlı 2-4 mg/kg/gün, 3-6 hafta süreyle) verilirse verilsin etkisinin daima geri dönüşümlü olduğu da çeşitli çalışmacılar tarafından bildirilmiştir. Anderson ve ark.'nın 1990'da yaptığı geniş prospektif klinik çalışmada steroidlerin darlık oluşumunu önleyici etkisi istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermemiştir.[43] Oakes[47] ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da kortikosteroid kullanımının kullanmayanlara oranla anlamlı bir fayda sağlamadığı tespit edilmiştir. Yine birçok retrospektif çalışmada steroid tedavisinin özofagus

yaralanmalarında olumlu etkilerinin olmadığı gösterilmiştir.[45-48] Bununla birlikte yüksek dozda, lokal steroid uygulamanın kısa segment darlıklarda etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak steroid tedavisinin faydalı olduğunu savunan çalışmalar ilacın erken dönemde başlanıp uzun süre kullanılmasını önermektedirler. Steroid uygulaması kesildikten sonra kollajen moleküllerinin çapraz bağlanması gecikmiş olsa da mutlaka gerçekleşir ve yaralanma yine sert, kontrakte skar ile sonuçlanır.[1-3,18] Antiinflamatuvar dozlar uygulandığında ise yara daha uzun süre açık kalacağından, sekonder enfeksiyon riski ve yaranın derinleşme riski artacaktır.[1,3,48] Sonuç itibariyle, bugün için kimyasal özofagus yanığının tedavisinde steroid verilmesinin birçok araştırmacı tarafından yararsız olduğu savunulmaktadır.

2.6.7.3. Dilatasyon Tedavisi

Dilatasyonlar, yaralanmış ve iyileşmekte olan özofagusun remodelizasyonu üzerine etkili olmakta ve yara iyileşmesinin doğal sonucu olan yara kontraksiyonlarını önlemektedir. Özofagus dilatasyonları 18. ve 19. yüzyıllarda çeşitli maddelerden yapılmış dilatatörlerle anterograd olarak körlemesine yapılmaktaydı. Chevalier Jackson ilk kez 1902'de distalden aydınlatmalı özofagoskopu geliştirdiğinde darlıkların görülerek anterograd (ağız yolundan bujinin özofagusa ilerletilmesi) olarak dilatasyon yapılması gerektiğini vurgulamıştır. Özofagus dilatasyonu ilk kez 1920 yılında Salzer tarafından tanımlanmıştır. Salzer darlık gelişeceğini düşündüğü hastalara altıncı günde dilatasyon yapmaya başlamıştır. Tucker[49] kendi adını verdiği dilatatörlerle gastrostomi yapılan hastalarda retrograd (gastrostomiden geçirilerek bujinin özofagusa ilerletilmesi) dilatasyonu geliştirmiş ve önemli aşamalar kaydetmiştir. Dilatasyonlar daima genel anestezi altında yeni yaralanmalara yol açmayacak şekilde yapılmalıdır.[1,3,18]

2.6.7.3.1. Buji Dilatatörler ile Dilatasyon

Günümüzde çeşşitli isimlerle anılan anterograd veya retrograd kullanım amaçlı dilatatörler bulunmaktadır:

a) Anterograd Dilatayon

Bu yöntemin emniyetli olması için darlık mutlaka görülmeli ve mukozal harabiyet vermeyecek genişlikte dilatatörler kullanılmalıdır. Eğer mukoza zedelenecek

olursa, tüm yara iyileşme reaksiyonları tekrar başlayacak ve yeni skar oluşumu gerçekleşecektir. Buji ile dilatasyon kılavuz tel yardımıyla ve kılavuz tel kullanılmadan körlemesine yapılabilir. Fakat perforasyondan kaçınmak için kılavuz tel kullanılması daha güvenli bir metoddur.[1,3]

b) Retrograd Dilatasyon

Bu yolun avantajı, dilatatör bir kılavuz yardımıyla mideden farinkse ilerletildiği için dilatatörün mide ve özofagusun frajil bölgelerini zedeleme ihtimalinin düşük olmasıdır. Bu yöntemle dilatasyon nisbeten daha kolay gerçekleşmektedir. Fakat bu kolaylık nedeniyle yapılan agresif dilatasyonlar da nedbe dokusunu çatlatma ve perfore etme riski yüksektir. Bu yöntemi kullanmak için hastaya ayrıca gastrostomi yapılması gerekmektedir.[1-3,5,18]

2.6.7.3.2. Balon Dilatasyonu

İlk kez 1981'de London[50] tarafından özofagus darlıklarının tedavisinde kullanılan endoskopik ve radyolojik kontrollü balon dilatasyonu, anterograd ve retrograd dilatasyonların aksiyal itici veya çekici kuvvet uygulamalarından farklı olarak, daralan segmenti radial ve üniform şekilde genişletmektedir. Özellikle anostomoz darlığı ve kısa segment darlıkların dilatasyonunda etkili olduğu bildirilen bu yöntemin uzun segmentli darlıklarda kullanılması tartışmalıdır. Her hastanın dilatasyon programı, alınan cevaba göre ayarlanmalıdır. Yanık alanında ilk başlarda yumuşak kollajen çapraz bağları her dilatasyon ile parçalanarak, zaman içinde nedbe dokusunun olgunlaşması ile çapraz bağlanma durumu da ortadan kalkacaktır. Bu nedenle programın başlangıcında ilk dilatasyonlar sık aralıklarla yapılmalıdır. Uygulanan protokoller klinikten kliniğe farklılıklar gösterebilir. Tipik olgularda ilk dilatasyonlar 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 takipten çıkarılmamalıdır.

Dilatasyon işleminde karşılaşılan komplikasyonlar nadir değildir. Bütün dilatasyon yöntemlerinde tedavi sırasında ve sonrasında özofagus perforasyonu, trakeoözofageal fistül, mediastinit, ampiyem, peritonit, bakteriyemi veya beyin apsesi en çok gelişen komplikasyonlar olarak bildirilmiştir.[2,18] Avanoğlu[51] ve ark. 20 yıllık dönem içerisinde 1249 hastanın 52'sinde (% 4,1) enstrümantasyon nedeniyle özofageal

perforasyon oluştuğunu bildirmiştir. Karnak[46] ve ark. ise 25 yıllık bir dönem içerisinde 195 hastanın 34'ünde (% 17,4) enstrümantasyona bağlı özofagus perforasyonu bildirilmiştir. Bu nedenle özofagus dilatasyon teknikleri her ne kadar darlık tedavisinde önemli yer tutsalar da tamamen masum yöntemler değildir.[2,3,18]

2.6.7.4. İntralezyoner Steroid Enjeksiyonu

Güçlü bir antiinflamatuvar ajan olan *triamcinolone acetonide* keloidlerin, hipertrofik skarların ve yanık kontraktürlerinin tedavisinde lokal injeksiyon yoluyla kullanılarak belirgin remisyon sağlandığı bilinmektedir. Uygulama da önce endoskop ile darlık görüldükten sonra ağızdan mideye kılavuz tel ilerletilmeli, sonra tekrar özofagoskopi yapılarak darlık alanına enjeksiyon yapılmalıdır. Dilatasyona enjeksiyondan sonra devam edilmelidir. Hasta da işlem sırasında verilen madenin mediastene kaçması veya dilatasyon sonrasında perforasyon gelişme riski yüksektir. Bu nedenle işlem sonrası ilk 24 saat hastalar yakın takip edilmelidir. Bu yöntem özofagus darlıklarında da Holder ve Ashcraft tarafından deneysel ve klinik olarak kullanılmış, ayrıca Gandhi tarafından dilatasyon ile kombine edilerek başarılı sonuçlar bildirilmiştir.[52,53] Yapılan bir araştırmada intralezyonel steroid uygulanan hastaların % 25'inde iyi cevap alınmış ve en az bir yıllık takip süresini semptomsuz olarak geçirdikleri bildirilmiştir. Ancak günümüzde bu yöntemin yalnızca kısa ve izole darlıklarda kullanılması gerektiği kabul edilmektedir.[2,3,18]

2.6.7.5. Stent Tedavisi

Özofagus darlıklarında, lümeninin açık tutulması kalıplama yöntemi ile mümkün olabilmektedir. Kalıp özofagusa yerleştirilebilen, lümeni tıkamayan, ilave yaralanma ve inflamasyona neden olmayan, yutulan gıdaların tıkayamayacağı ve yerinde uzun süre bırakılabilen bir cihaz olarak tanımlanmaktadır. Özofagusun yanıklarına bağlı darlıkların klasik tedavisi aralıklı dilatasyonlardır. Ancak derin, tam tabaka ve çepeçevre darlıklarda dilatasyon başarışız kalabilmektedir. Kalıp tedavisi ise devamlı dilatasyon tekniği olarak kabul edilmektedir. Kalıp yöntemi ile bütün remodelizasyon periyodu aralıksız olarak etki altına alınmaktadır. Politetrafloroetilenden yapılan kalıplar üç haftada bir, çapı 1 mm daha geniş olan kalıplar ile değiştirilmektedir. Eni 10

mm olan son kalıp ortalama bir yıl yerinde bırakılmaktadır. Kalıpların arka ve ön yüzlerinde yarı katı besinlerin yutulmasını sağlayan oluklar vardır.[18,52]

2.6.7.6. Özofagoplasti Teknikleri

Özofagus yanığına bağlı darlıkların tedavisinde son çare özofagus yerine başka bir doku ile yerine koyma (replasman) işlemi yapılmasıdır. Özofagus kullanılmayacak kadar tahrip olmuş ve daralmışsa, özofagusun lümeni bilinen tüm yöntemler denenmesine rağmen açık tutulamıyorsa, gastrointestinal kanalın başka bir yerinden alınan tübüler bir yapı ile daralan kısmın devre dışı bırakılması mümkün olabilmektedir.[54] Bu amaçla kullanılabilecek cerrahi yöntemler, sağ veya sol kolon segmentleri kullanılarak yapılan retrosternal veya intratorasik kolon interpozisyonları, izoperistaltik veya ters gastrik tüpler ve gastrik transpozisyondur. Jejunal transplantlar ise çocuklarda fazla kullanılmamaktadır.[53,54] Bu girişimlerin bazıları bütün torasik özofagusu devre dışı bırakabilecek şekilde, bazıları da daralan segment çıkarıldıktan sonra greftin sağlam özofagus uçları arasına yerleştirilmesi şeklinde yapılmaktadır. Literatürde bu tekniklerin uygulanmasına dair büyük bir bilgi birikimi vardır. Hiç birinin sorunsuz olmadığı çok iyi bir şekilde dökümante edilmiştir.[18,41] Kolonik greftler sol kolik veya midle kolik arter tabanlı olarak hazırlanmaktadır. Kolon kullanılan olgularda greft daha yaygın olarak boyuna retrosternal plandan getirilmektedir. Kolonun üst ucu servikal özofagusa, alt ucu ise antruma anastomoz edilmektedir. Yakıcı yaralanmalardan sonra gelişebilecek nadir bir daralma şekli de alt 1/3 özofagusun daralmasıdır. Bu durumda darlık sadece distal özofagusta sınırlı kalmakta ve özofagusun yarıdan fazlasında yutma fonksiyonu bozulmamaktadır. Yalnızca bu distal darlığı devre dışı bırakarak özofagus içeriğini mideye drene edebilecek bir girişim, bütün özofagusun değiştirilmesi ile sağlanabilecek bir yutma fonksiyonundan daha fizyolojik görünmektedir. Bu da midenin küçük kurvaturundan hazırlanabilecek bir tüp ile sağlanabilmektedir. Bu amaçla stapler yardımı ile midenin küçük kurvaturundan hazırlanan tüp, transhiatal olarak toraksa yerleştirilip sağ torakotomi ile özofagusa anastomoz edilmektedir. Klasik gastrik tüp ameliyatlarında stapler yardımı ile büyük kurvaturdan hazırlanan tüp transhiatal olarak toraksa yerleştirilip sağ torakotomi ile sağlam özofagusa anastomoz edilmektedir. Gastrik transpozisyonda ise serbestleştirilen mide retrohiler alandan yukarıya çekilerek servikal bölgede özofagusa anastomoz

edilmektedir. Ancak her iki teknikte de trunkal vagotomi, piloromiyotomi veya piloroplasti de gerekmektedir.[2,3,18,41]

2.6.8. Özofagus Yanıklarının Komplikasyonları

2.6.8.1. Erken Dönem

Kimyasal pnömoni, aspirasyon pnömonisi, atelektazi, yutma zorluğu, üst gastrointestinal kanamalar ve ölümdür. Özofagus perforasyonu, yakıcı maddelerin alımıyla oluşan derin yanıklar ve/veya frajil özofagusa uygulanan endoskopik girişimler sonucu meydana gelir. Mediastinit, perforasyon veya zayıflamış özofagus duvarından bakteri invazyonu sonucu olur. Yakıcı maddenin midede yaptığı yanık ve sonrasında gelişebilen hemorajik gastrite bağlı olarak mide nekrozu ve perforasyonlar gelişebilir. Özofagotrakeobronşiyal ve özofagoaortik fistül, nadir ama ölümcül olan komplikasyonlardır.

2.6.8.2. Geç Dönem

2.6.8.2.1. Özofagus Darlığı

Darlık yakıcı madde içilmesinin başlıca komplikasyonudur. Yakıcı madde içimi nedeni ile başvuran olguların % 30-85'inde görülmektedir.[43] Üçüncü derece çevresel yanıkların çoğu genellikle darlık ile sonuçlanmakta, ikinci derece yanıklarda ise bu risk azalmaktadır. Darlık gelişen olguların % 80'ninde bulgular 2 ay içerisinde ortaya çıkmaktadır. Ancak ağır yanıklarda bu süre 2-3 haftaya inmektedir.

2.6.8.2.2. Pilor Stenozu

Daha çok asidik maddelerin içilmesiyle olsa da alkali ajanlar da mide çıkışında darlığa neden olabilmektedir. Özofagus hasarına eşlik edebilir. Midede oluşan ağır yanıklar sonrasında 3-10 hafta içinde oluşmaktadır. Ancak 7-15 gün gibi erken dönemde gelişmiş olgularda bildirilmiştir.[55,56]

2.6.8.2.3. Gastroözofageal Reflü

Özofagus yanıklı hastalarda, ek bir patoloji olarak zaman içinde gastroözofageal reflü gelişebilmektedir. Reflü varlığında darlığın tedavisi ise güç olmaktadır. Bu hastalarda reflü gelişme nedeni, skarlaşmış özofagusun büyüme hızının, çocuğun büyüme hızının altına düşmeşi ve zaman içinde, intraabdominal özofagusun kısalması veya bir kayma hernisinin ortaya çıkmasıdır. Yani bu hastalarda çocuk büyüdükçe, mide yukarıya doğru çekilmektedir. Ancak reflünün ağırlıklı nedeni, açık lümenli fakat daralmış bir segmente sahip olan özofagusun yeterli sekonder peristaltik dalga üretebilme kabiliyetini kaybetmiş olmasıdır.[3,55-57]

2.6.8.2.4. Özofagus Kanseri

Özofagus yanığı sonrasında özofagus kanseri gelişme riski % 2-8 arasındadır. Bu durum 16 ile 42 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Daha çok darlık alanlarında meydana gelir. Sıklıkla yassı hücreli karsinom gözlenmektedir.[3,57]

2.6.8.2.5. Diğer Geç Komplikasyonlar

Daha çok aspirasyona bağlı pulmoner semptomlar ve yabancı cisimlerdir. Çok az olguda da kronik mediastinal apse, beyin apsesi, bronkoözofageal fistül, hiatal herni bildirilmiştir.[29]

2.6.9. Prognoz

Prognozda en önemli faktörler; hastanın yaşı, içilen maddenin miktarı, konsantrasyonu ve kimyasal özelliği, özofagus ve trakeanın yanıktan ne kadar etkilendiği, erken tanı ve tedavi, ilk başvuruda perforasyonun olup olmadığıdır. Sonraki dönemde hastaya uygun tedavinin başlanıp başlanmadığı, tedavi sürecinde gelişen komplikasyonların varlığı, darlığın şiddeti ve uzunluğu, dilatasyona verilen cevap, reflü birlikteliği, hasta ve ailesinin tedaviye uyumu da önem verilmesi gereken durumlardır.

Çocukların genellikle küçük yaşta olmaları ve aile gözetiminden uzaktayken yakıcı madde alımı gerçekleştiğinden olay hakkında detaylı bilgi almak sıklıkla mümkün değildir.[2,60-62] Bu konuda aileden yardım istenmelidir. Özofagus yanığı olgularının % 75-90'ından KOH ve NaOH gibi kuvvetli alkaliler, % 10-25'inden asitler sorumludur. Çocuklarda alkali madde içilmesi sonrası özofagus yanığı oluşma sıklığı

yaklaşık % 50'dir. Özofagus yanığı olgularının % 30-85'inde organda darlık oluşmaktadır. Ağır yanığı olan hastalarda darlık oranın % 90' lara ulaştığını gösteren çalışmalar vardır. Ancak yakıcı madde alımı sonrası % 30 oranında darlık oluşmadığı da görülmüştür.[58,59]

2.7. Özofagus Yanıklarında Koruyucu Hekimlik

Ülkemizde konu ile ilgili yasal düzenlemelerin varlığına rağmen, özofagus yanıkları çocukluk çağının ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak güncelliğini korumaktadır. Yapılan çalışmalarda özofagus yanıklarının eğitim düzeyi düşük ailelerin çocuklarında daha yaygın olduğu bulunmuştur.[63] Bunun yanı sıra temizlik malzemeleri üzerindeki yazıların çok küçük harflerle yazılmış olması ve toplumun kutu üzerini okuma gibi bir alışkanlığının olmadığı göz önüne alınırsa ailelerin bu konuda eğitilmesi oldukça önemlidir. Ayrıca aileler açıkta satılan temizlik maddelerini almamalı, kilitli kapak mekanizması olan ambalajlı temizlik maddeleri tercih etmelidir. Temizlik maddeleri üreten firmaların, çocuklar tarafından çekici olabilecek renkli etiketler yapıştırması önlenmeli, kapakların sadece erişkinler tarafından açılabilecek şekilde dizayn edilmesi sağlanmalıdır. Küçük atölyelerde üretilen, isimsiz, açık ve kiloyla satılan temizlik maddeleri meşrubat ve su şişelerinde satılmaktadır. Bu şişeler, çocuklar tarafından kolayca bulunup içilebilmekte ve özofagus yanıklarının en sık nedenini oluşturmaktadır. Bu durumda çocukların aldanarak içme ihtimallerinin çok daha fazla olduğu düşünülürse, ailelerin bu tür maddeleri doğru biçimde ve çocukların ulaşamayacağı yerlerde saklamaları konusunda eğitilmeleri gerekmektedir. Sonuç olarak üretici firmaların, sivil toplum örgütlerinin, eğitim birimlerinin ve resmi kurumların göstereceği duyarlık ile çocukları evde bekleyen bu tehlikeli durum tümüyle önlenebilir.[6]

2.8. Özofagus Yanığı Tedavisinde Güncel Sorunlar

Günümüzde özofagus yanıkları ile ilgili güncel sorunları şu şekilde sıralayabiliriz.

1. Koruyucu hekimlik uygulamalarının çok sınırlı olması.
2. Yakıcı madde içimi sonrası yanık gelişiminin erken, noninvazif tanılamasının yapılamaması.

3. Yanık gelişen olgularda komplikasyonların (en çok da darlığın) engellenememesi.
4. Darlık gelişen olgularda tek seanslı tedavi uygulamasının olmamasıdır.

Özofagus yanığını takiben gelişen darlığı önlemeye yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Mekanik ve farmakolojik olarak ikiye ayırabileceğimiz yöntemlerin geniş serilerdeki tartışmalı sonuçları, hangilerinin üstün olduğu konusuna henüz açıklık getirememiştir. Mekanik yöntemlerin amacı, yutulan maddelerin özofagusun daralmış lümeninden geçişine izin verecek genişlemeyi sağlamaktır. Bu amaçla anterograd ya da retrograd dilatasyonlar veya stent uygulamaları gibi yöntemler denenmektedir. Farmakolojik yöntemlerin amacı ise, özofagus yaralanması sonucu gelişen inflamasyonu baskılamak ya da iyileşme döneminde özofagus duvarında darlığa neden olan kollajenin üretimini azaltmak veya depolanmasını engellemektir. Bu amaçla steroidler, kemoterapötikler ve çok sayıda diğer farmakolojik ajanlar klinik ve deneysel olarak kullanılmıştır. Şimdiye kadar deneysel veya klinik olarak tanımlanan bu yöntemler belirli oranda tedavi başarısı sağlasa da, tüm olgularda başarılı ve olabildiğince az travmatik veya invazif olmayan yöntem arayışı zorunlu olarak devam etmektedir. Başarısızlığın en önemli nedenlerinden biri insan özofagusunda kontrollü klinik çalışma yapmanın henüz imkansız olmasıdır. Deney hayvanlarından ve değişik yanık modellerinden elde edilen sonuçların kliniğe uyarlanması da her zaman mümkün değildir.

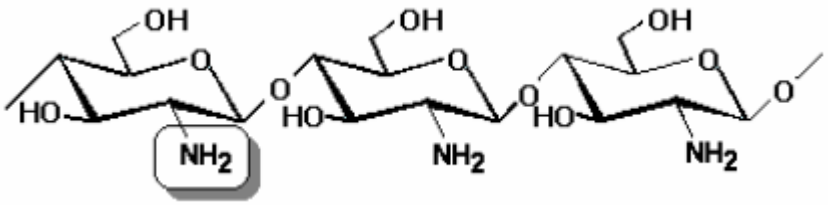
2.9. Kitozan

2.9.1. Kimyasal Özellikleri

Kitozan; yengeç, karides ve istakoz gibi pek çok canlıdan elde edilen kitinin, alkali N-deasetilasyonu sonucu hazırlanan, hidrofilik, mukoadheziv katyonik polielektrolittir. Şişme ve jelleşme özelliğine sahip doğal bir polimerdir. Kitin, doğada selülozdan sonra en bol bulunan ikinci biyopolimerdir. Kitozan, glukozamin ve N-asetilglukozamin kopolimerlerini içeren bir polisakkarittir (Şekil 1). Kitozan nötr ve alkali pH değerlerinde çözünür değildir, fakat glutamik asit, hidroklorik asit, laktik asit ve asetik asit gibi inorganik ve organik asitlerle tuz oluşturur. Literatürlerde, çözünürlük için en çok asetik asit kullanıldığı bildirilmiştir.[64,65] Kitozan tuzları suda çözünür.

Kitozanın zayıf baz olduğu düşünülürse, glukozamin ünitelerini pozitif yüklü, suda çözünebilir forma dönüştürmek için belli bir miktar aside gereksinim vardır. Nötr pH'da çoğu kitozan molekülü yükünü kaybeder ve çözeltide çökerler.[65,66] İngilizce literatürlerde, yara iyileştirme ajanlarının yara iyileştirme yeteneklerinin artması ve pratik uygulanabilir olabilmeleri için, suda çözünebilir olmalarının bir ön şart olduğu söylenmiştir.[67]

Kitozan



Şekil 1. Kitozanın kimyasal yapısı

2.9.2. Farmasötik Alanda Kitozan

Kitozanın biyogeçimli ve biyoparçalabilir olması farmasötik ürünlerin geliştirilmesinde çok önemlidir.[68] Kitozanın geçimli olmasının ekstraselüler matriks içindeki glikozaminoglikana yapısal benzerliğinden ileri geldiği düşünülmektedir.[65,69-71] Kitin ve kitozan lizozimler tarafından parçalanırlar.[71] İnsan vücudu tarafından emilen zararsız ürünler (amino şekerler) halinde parçalanırlar ve organizmadan kolaylıkla atılırlar. Kitozan, düşük toksisite gösterir. Hayvanlarda toksik olmadığı belirtilmiştir. Sıçanlarda oral olarak LD_{50} 350 mg/kg'ın üstündedir. Farelerde ise oral olarak kitozan verilmesiyle anlamlı bir toksisite bildirilmemiştir. Bunun yanında, tavşanlarda yapılan göz irritasyon testleri ve kobaylarda yapılan deri irritasyon testleri kitozan için bir toksisite göstermemiştir. Yapılan çok çeşitli testlerde toksisite ihmal edilebilir düzeyde bulunmuştur.[65,71]

Buna karşın bazı kitozan uygulamalarında komplikasyonlar bildirilmiştir. Birincisi, kitozanın yüksek dozda verilmesi köpeklerde letal pnömoniye neden olmaktadır. Bu etki birçok tür arasında sadece köpeklerde görülmüştür. İkinci olarak,

farelerde kitozanın tümör içine enjekte edilmesi, metastaz ve tümör büyüme hızını arttırmıştır.[69]

Biyoparçalanabilme özelliği, yara iyileştirme ajanlarında aranan bir özelliktir.[67] Doku onarımı için topikal bir ajan olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Göz bandajlarında koruyucu bir kaplama sağlaması, biyoparçalanabilir olması, emilen cerrahi ipliklerde yine biyoparçalanabilir olması büyük bir avantajdır. Kitozan hem sağlıklı hem de infekte insan derisiyle geçimlidir, dolayısıyla topikal uygulama için herhangi bir sorun yaratmaz.[65,66]

Kozmetikte kullanımı çok ümit vericidir, kitozanın organik çözücülerle geçimli olması, kozmetik ürünler için önemli bir noktadır. Yine film oluşturucu bir ajan olarak klinikte kullanımı vardır.[65,66,70]

Kitozan nonallerjik bir doğal polimerdir. Bu özelliği, özellikle kontak lens materyali olarak kullanılması konusunda bir avantaj sağlar.[64]

Kitozanın mukoadheziv özellikleri olduğu bildirilmiştir.[70] Bu etkisinin muhtemel olarak kitozandaki pozitif yüklü amino gruplarıyla, mukustaki negatif yüklü sialik asit kalıntıları arasındaki iyonik etkileşmeden kaynaklandığı düşünülmektedir. Kitozanın sahip olduğu bu özellik mukozal ilaç salınımında önemlidir.[64-66,72]

Şenel ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, biyoaktif bir peptit olan TGF-β'nın kitozan jel formu içinde oral mukozadan geçişi incelenmiştir. Kitozan varlığında epitelyumun yüzeyel tabakalarında daha fazla miktarda TGF-β'nın bulunduğu ve ayrıca, fosfat tamponuyla karşılaştırıldığında daha fazla TGF-β'nın derin tabakalara ulaştığını göstermişlerdir. Dolayısıyla kitozanın bukkal mukozadan peptit yapılı ilaç geçişini artırdığı söylenmiştir.[72] Illum tarafından yayınlanan bir derlemede, kitozanın küçük polar moleküllerin, peptit ve protein yapılı ilaçların transmukozal emilimini arttırdığı bildirilmiştir. Yine aynı derlemede, kitozanın nazal yol gibi transmukozal bir yoldan verilen aşıların immünolojik cevabını iyileştirdiği söylenmiştir.[64]

Kitozanın geçişi artıran özelliğinin, sahip olduğu pozitif yükten kaynaklandığı, böylece sıkı bağlanma noktalarındaki (tight-junction) açılma mekanizmasıyla etkileşebileceği görüşü yaygındır.[64,73]

Kitozanın oral, parenteral, oküler, nazal ilaç taşıyıcı sistemlerde ve gen taşınmasında kullanımları da mevcuttur.[70]

Tablet, jel oluşturan toz ve jel gibi antimikotik ilaç formülasyonlarına yüksek miktarda kitozan ilavesi, ilacın etkinliğini artırmaktadır.[65,66]

2.9.3. Kitozanın Klinik Kullanımı

Kitozan ile ilgili araştırmaların son yıllarda artması ile yaygın kullanım alanları olan kitozanın klinikte de kullanımı yaygınlaşmıştır (Tablo 6). Kitozanın klinikte kullanım alanları tabloda gösterilmiştir (Tablo 7). Rao[74] ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kitozanın hemostatik aktivitesi gösterilmiştir. Kanla temas eden kitozan çözeltisi bir pıhtı oluşmasına neden olur. Kitozanın, kan pıhtılaşma zamanını normalden % 40 kadar düşürdüğü söylenmiştir. Dolayısıyla greft hemostazisi için iyi bir ajandır.[74] Yapılan koagülasyon ve hemaglütinasyon testleri, kitozanın hemostatik aktivitesinin klasik koagülasyon mekanizmasından bağımsız olduğunu, etkisini eritrositlerin hücre membranları ile etkileşerek gerçekleştirdiğini göstermiştir. Bu noktada kitozanın hücre bağlayıcı ve hücre aktive edici özellikleri önemli rol oynamaktadır.[74] Sahip olduğu polikatyonik karakter, kitozana pek çok memeli hücresine güçlü şekilde bağlanma yeteneği verir. Bu özelliği hemostatik aktivitede önemlidir.[75] Cerrahi sonrası kanama, çok yaygın ve önemli bir komplikasyondur ki, infeksiyona ve iyileşmenin bozulmasına neden olabildiği için kitozan bu yönden de avantajlı bir polimerdir.[74]

Kitozanın plazma kolesterol ve trigliserit seviyesini düşürdüğü, bunu da, diyetle alınan lipidlere bağlanarak, intestinal lipid emilimini inhibe ederek gerçekleştirdiği gösterilmiştir.[65,66] Bunun dışında antiasit ve antiülser etkileri de vardır.[65,66,75,76] Cilt ülserlerinde, lokal kitozanın iyileşmeyi kolaylaştırdığını kanıtlamıştır.[76] Kitozan intestinal kanalda absorbe edildikten sonra intestinal sıvılardan lizozimler ve intestinal bakteriler tarafından salınan kitozinaz ile oligosakkaritlerine dönüşürler. Bu oligosakkaritlerde parçalanarak oluşturdukları monosakkaritler, N- asetil-D-glukozamin ve D-glukozamin sayesinde, granülasyon dokusu oluşumu ve anjiogenezisin başlamasına yol açarlar. Böylece ülser önleyici etki oluşturur. Ayrıca kitozanın ülser önleyici etkisini, mide asit salgısını ve mukus içeriğini nötralize ederek yaptığı bilinmektedir.[76] Bu özelliği nedeniyle indometazinin midedeki irritasyonunu önlemek amacıyla kullanılmıştır. Buna ek olarak, kitozan granülleri, düşük pH aralığında jel tabakası oluşturma özelliğine sahiptir ve oluşan jel mideyi irritasyona karşı korumaktadır. Kitozan yavaş yavaş şişerek pH 1,2'de asidik ortamda granüllerin

yüzmesini sağlamaktadır. Kitozanın bu özelliği, birçok etkin maddenin oral olarak alınan geciktirilmiş salım yapan ilaç şeklinin hazırlanmasında geniş kullanımına olanak sağlamaktadır. Yine polikatyonik karakterinin bir sonucu olarak spermisidal etkisinin olduğu bilinmektedir. Analjezik aktiviteye sahip olduğu da bilinmektedir. Kitozanın diğer önemli özelliği, antiinfektif etkili olmasıdır.[68] Buna ek olarak, antibakteriyel ve antifungal etkileri de vardır.[70,77] Suni böbrek membranı olarak, ayrıca ortopedi ve diş hekimliğinde kullanımı da vardır.[65,66]

Tablo 6. Kitozanın uygulama alanları

Atık su arıtmı	Metal iyonlarının ayrıştırılması, koagülant
Gıda endüstrisi	Süspande katıların uzaklaştırılması, besin koruyucu, hayvan yemi katkı maddesi, renk stabilize edici
Medikal	Bandaj, yapay kan damarı, kan kolesterol kontrolü, tümör inhibisyonu, etken maddenin kontrollü salınımı, deri yanıkları, kontak lens, membran, kemik hastalıkları tedavisi
Biyoteknoloji	Ezim inmobilizasyonu, protein ayrıştırılması, kromatografi, hücre inmobilizasyonu, hücre kaplanması
Tarım	Tohum kaplanması, dölleyici, kontrollü agrokimyasal salınım
Kozmetik	Pudra, nemlendirici, yüz-el- vücut kremleri, banyo losyonları, diş macunu,köpük tutucu
Kağıt endüstrisi	Yüzey düzeltici, fotoğraf kağıdı, karbonsuz kopya kağıdı
Membran	Geçirgenlik kontrolü, ters osmoz, çözücü ayrıştırılması

Tablo 7. Kitozanın klinik kullanımı

Çözelti/Jel	Bakteriostatik, fungustatik, flokülasyon ajanı, kaplama ajanı
Jel/Pasta	Spermisid, etkin madde taşıyıcısı
Film/Membran	Dializ membranı, kontak lens, yara örtücü
Sünger	Mukozal hemostatik ajan, yara örtücü
Lif	Sütur
Toz	Direk tabletleme ajanı, tablet üretiminde yardımcı madde ve kaplayıcı, kontrollü salınım yapan dozaj formlarının hazırlanması

2.9.4. Kitozanın Yara İyileşmesindeki Yeri

Kitozanın yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkisi çok uzun zamandır bilinmektedir ve bu konuda yapılan araştırmalar da sürmektedir.

İdeal bir yara sargısı yarayı bakteriyel enfeksiyondan korumalı, biyogeçimli olmalı ve iyileşme için uygun bir nem ve ortam sağlamalıdır.[68] Kitozan, hidrojel oluşturma özelliklerine sahip olduğundan, yara sargısı materyali olarak kullanılmaya

çok uygundur. Bu şekilde hem yarayla çok iyi etkileşir, yarayı korur, hem de nemli bir iyileşme ortamı sağlar.[68]

Kitozan hidrojeli güçlü bir doku adheziv özelliğe sahiptir. Ishihara ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, farelerde oluşturulmuş tam kat cilt kesilerinde kitozan hidrojelinin etkisine bakmışlar ve kitozanın epitelizasyonu ve yeni granülasyon dokusu oluşumunu buna bağlı olarak yara iyileşmesini hızlandırdığını göstermişlerdir.[65,66,68]

Kitozan polimorfonükleer lökositler, makrofajlar ve fibroblastlar gibi inflamatuvar hücrelerin fonksiyonlarını artırır. Sonuçta, granülasyon ve organizasyonu hızlandırır. Dolayısıyla yapılan çalışmalarda hayvanlardaki büyük açık yaralarda yararlı olduğu görülmüştür.[69]

Makrofajlar yara iyileşmesi sürecinde önemli bir rol oynar. Makrofajların aktivasyonu, çeşitli biyolojik aracıların salınımına ve yabancı cisimlerin fagositozuna yol açar. Uyarılmadan sonra, monositler ve farklılaşmış aktive makrofajlar yara alanına göç ederler.[65,69] Makrofaj aktive edici olarak bilinen glukan, makrofajlardan sitokin üretimini hızlandırır. Kitozan da glukan gibi bir polisakkarittir. Dolayısıyla kitozanın da doku onarımını arttıran sitokini üretmesi olasıdır. Bunun yanında kitozanın makrofajlar tarafından interlökin-1 (IL-1) üretimini uyardığı bildirilmiştir. Kitozan ile uyarılan makrofajların, ekstraselüler matriks (ECM) üzerinde pozitif etkileri olan diğer büyüme faktörlerini ürettiği de bilinmektedir. Yara iyileşmesi sürecinde bağlayıcı doku oluşumu, fibroblast üretimi ve ECM sentezini takip eder. Granülasyon dokusunun kollajen tabakası kitozan uygulamasıyla artar. Bunun sonucunda, kitozanın fibroblast üretimini ve ECM üretimini doğrudan veya dolaylı olarak uyardığı görülür.[65,66,69] Dolayısıyla kitozanın yara iyileşmesi üzerine yapacağı katkı oldukça önemlidir.

Kitin ve kitozanın fibroblastlarla hangi mekanizma ile etkileştiği bilinmemekle birlikte, kitozanın büyüme faktörleri gibi serum faktörlerine bağlandığı ve belki de onları degradasyondan koruduğu veya hücre çoğalmasını uyaran aktive edici etkilerinin olduğu belirtilmiştir. Howling'e göre kitozan, büyüme faktörlerine bağlanarak onları lokalize etmekte ve böylece büyüme faktörünün hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanma şansını artırmaktadır.[78]

Literatürde, farelerde tam kat cilt kesilerinde taurine-kitozan jel bileşiminin iyileşme üzerindeki etkisi incelenmiş. Kitozan jelin uygulandığı grupta yedi gün sonra kesi yara çevresinde epitelyum rejenerasyonunun oluştuğu görülmüştür.[65,67]

Yara iyileşmesinin yeni doku oluşum sürecinde, yara boşluğunda granülasyon dokusu oluşumuyla fibroplazi başlar. Bu doku, kollajen, fibronektin ve hyarulonik asidin gevşek bir matriksinden meydana gelir. Genellikle geniş açık yaralar, tip I ve tip III kollajenlerin dengesiz oranına bağlı olarak bir hipertrofik iz oluşumuyla sonuçlanır. Köpek ve kedilerde, kitozan ile tedavi edilen açık yaralarda, geniş bir iz oluşumu gözlenmemiştir.[65,66,69]

İşbaşarır ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kitozanın EGF içeren bileşiminin, sıçan sırtlarında oluşturulmuş ikinci derece yanıkların iyileşmesinde etkili olduğu görülmüştür.[66]

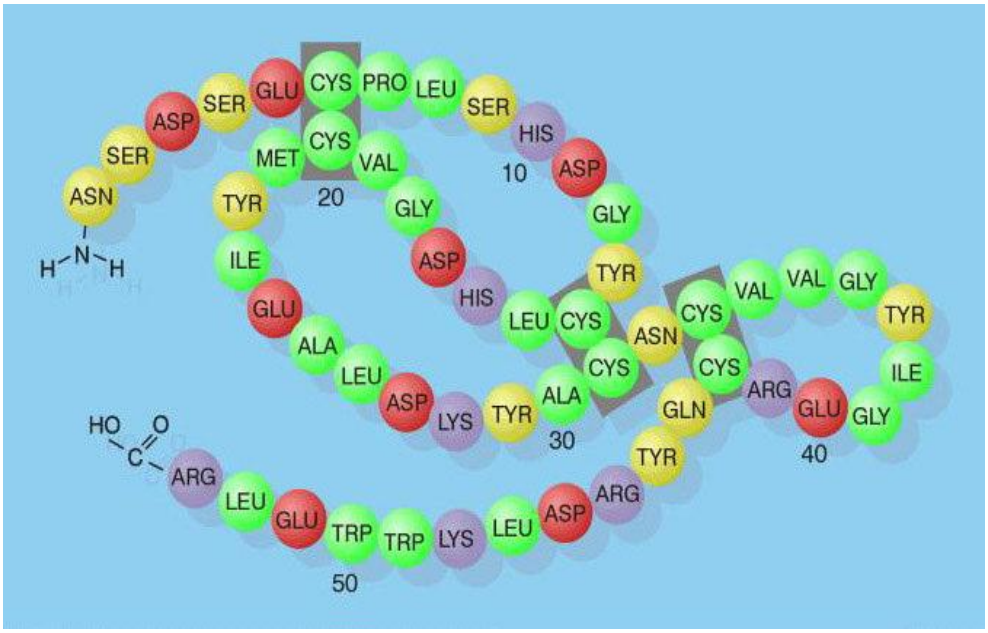
2.10. Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)

Epidermal büyüme faktörü (EGF), ilk kez 1962 yılında Dr. *Stanley Cohen* tarafından erkek fare çenealtı tükürük bezinden izole edilmiştir.[79] *Cohen*, erkek fare çenealtı tükürük bezinde, sinir büyüme faktörü (NGF) izole etmeye çalışırken, bu bezlerden elde ettiği ekstrenin yeni doğan farelere enjekte edildiğinde erken göz kapağı açılışına ve erken diş çıkarmasına neden olduğunu gözleyerek etken maddeyi izole etmiş ve epidermis gelişimini hızlandırıcı etkisi nedeni ile bu maddeye epidermal büyüme faktörü (EGF) adını vermiştir.[79]

2.10.1. EGF'nin Biyokimyasal Özellikleri

EGF amino asit dizisinde lizin, fenilalanin ve alanin bulundurmayan 53 amino asitten oluşmuş, 6,000 dalton moleküler ağırlığında, tek zincirli bir polipeptittir (Şekil 2). İzoelektrik noktası ise 4,5'tur. Su içinde çözünürlüğü çok yüksektir. Metanol ve etilen glikol içinde çözünür. Fare EGF'sinin molekül ağırlığı 6041 Da ve izoelektrik noktası ise 4,6'dır. Kaynar su içinde biyolojik aktivitesi stabildir, fakat dilüe asit veya alkali içinde ısıtılırsa biyolojik aktivitesi zarar görür. Kimyasal özellikleri benzer olan insan ve fare EGF'leri aynı biyolojik aktiviteleri gösterirler.[66,79,80]

Molekülün bir ucu -NH2 grubu, diğer ucu ise -COOH grubu ile sonlanmaktadır. Polipeptit, altı sistein köküne sahiptir ve üç tane disülfit bağı içerir. Bu disülfit bağları molekülün biyolojik aktivitesi için çok gereklidir. EGF'nin öncül molekülü ise 1217 amino asit içerir. Bu sayılar olgun EGF'den 24 kat daha büyüktür ve prepro EGF olarak adlandırılır.[79,80]



Şekil 2. EGF'nin kimyasal yapısı

2.10.2. EGF Reseptörleri

Hücrelerin çoğunda EGF'ye ait reseptörler bulunur. En çok sayıda reseptör epitelyum hücrelerinde bulunur, ancak endotel hücreleri, fibroblast ve düz kas hücrelerinde de reseptörler vardır. Anjiogenezi ve kollajenaz aktivitesini uyarıcı özelliğe sahiptir. Plazma, süt, idrar, tükrük gibi biyolojik sıvılarda bulunmaktadır. EGF, diğer tüm büyüme faktörleri gibi yüksek eğilimli ve düşük kapasiteli reseptörleri ilgili hücre yüzeyine bağlar. EGF reseptörünün içindeki aktivite, EGF bağlanmasına karşı gerçekleşen tirozin kinaz aktivitesidir. EGF reseptörünün kinaz etki alanı, EGF reseptörünün kendisini fosforile eder. Buna da otofosforilasyon denir. Bu işlem sinyal iletimi basamağındaki diğer proteinler için de geçerlidir. EGF reseptörü ile birleşip agregasyon ve fosforilasyon olayı meydana geldikten sonra EGF reseptör birlikte sitoplazmaya geçerler. Orada lizozomlar ile birleşerek reseptozomları oluştururlar ve parçalanırlar.[79,80]

2.10.3. EGF'nin Biyolojik Özellikleri

EGF özellikle keratinosit ve fibroblast gibi hem mezodermal hem de ektodermal orijinli hücreler üzerinde proliferatif etkiye sahiptir. EGF granülasyon dokusu, kollajen ve glikozaminoglikan düzeyini arttırır, sonuçta epitelizasyon hızlanır ve yara gerilim

kuvveti artar. EGF' nin içinde bol miktarda bulunduğu çenealtı tükürük bezi ekstreleri yara iyileşmesini hızlandırıcı etki göstermektedir.[80,81]

EGF erkek farede toplam bez proteinin % 0,5‘ i kadardır. Gregory ve arkadaşları insan idrarının köpeklerde mide asit salgısını inhibe ettiğini göstermişler ve izole ettikleri etken maddenin adını *Urogastrone* koymuşlardır. İzole edilen bu maddenin fare EGF'sine benzerlik göstermesi üzerine *Urogastrone*'a insan EGF' si denilmiştir.[79] EGF, fare çenealtı tükürük bezinde sentezlenerek tübüler kanal hücrelerinde depo edilmektedir. Ancak farelerde çenealtı tükürük bezinin çıkarılması sonrasında plazma EGF düzeyinde herhangi bir değişikliğin olmaması EGF' nin organizmada başka bir yerde de sentezlendiğini düşündürmektedir. İnce barsaklardaki *Brunner* bezleri önemli miktarda EGF sentezler ve salgılarlar. EGF en yüksek miktarda çenealtı tükürük bezinde bulunur. Daha sonra *duodenum*, *Brunner* bezleri, tiroid, pankreas, adrenal bez, ovaryum, parotis bezi, karaciğer, özofagus, mide, ince bağırsak, kolon, kalp, böbrek, prostat, iskelet kası, düz kas, akciğerler, timus bezi bunlar arasında sayılabilir. Bunların yanı sıra EGF idrarda, gastrik sıvıda, tükürükte, safrada, prostatik ve seminal sıvıda, terde, gözyaşında, amniyotik sıvıda ve anne sütünde, plazma ve serumda bulunur.[80]

EGF, pek çok mezodermal ve ektodermal kökenli hücreler için mitojenik özelliktedir. Dolayısıyla, EGF'nin neoplastik büyüme üzerinde etkisi nedeniyle kanser ile ilişkili olduğu söylenmektedir.[80,81]

EGF, etkin olduğu hücrelerde de iyon alımını, glikolizi, DNA ve RNA sentezini arttırıcı özellige sahiptir. EGF farklılaşma ve büyümeyi etkileyerek organizmanın gelişiminde rol oynar. Çeşitli epitel hücre kültürlerinde EGF büyümeyi, çoğalmayı ve farklılaşmayı arttırmaktadır. EGF gibi peptit büyüme faktörleri keratinositlerin ve fibroblastların mitogenezini, keratinositlerin göçünü ve doku ve granülasyon gelişimini uyarırlar.[79,80] Domuzlarda epitelyum rejenerasyonu, tavşanlarda da korneal epitelizasyonu hızlandırdığı anlaşılmıştır.[79,80]

EGF, bir sitokindir ve doku diferansiyasyonu ve organogenezisi uyarır. Neotanal kemiricilerde diş patlamasına ve göz kapaklarının erken açılmasına neden olur, fetal sıçanlarda, koyunlarda ve tavşanlarda akciğerin olgunlaşmasını başlatır, organ kültürlerinde damak gelişimine yardımcı olur, gastrointestinal, karaciğer ve pankreatik olgunlaşmayı stimüle eder, tiroid ve adrenal bezin gelişimine yardımcı olur, meme bezi gelişimi ve yara iyileşmesini stimüle eder, gastrik asit sekresyonunu inhibe eder,

büyüme hormonu (GH), prolaktin (PRL) ve adrenokortikotropik hormon'u (ACTH) içeren hipofiz hormon sekresyonunu uyarır, plasenta dokusundan plasental laktojen ve koriyonik gonadotropin sekresyonunu stimüle eder.

Embriyonik testis gelişiminde rol oynar. Spermatogenezin mayotik fazını uyararak erkekte reprodüktif fonksiyonda rol oynarken, sertoli ve leyding hücrelerinin aktivasyonu yoluyla spermatogenezi kontrol eder.[79,80]

2.10.4. EGF'nin Yara İyileşmesindeki Yeri

Son zamanlarda gerek genel tıp alanında gerekse ağız cerrahisinde yapılan çalışmalarda, topikal yada sistemik olarak uygulanan EGF' nin yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir.

EGF'nin bol miktarda bulunduğu çenealtı tükürük bezi ekstrelerinin yara iyileşmesi üzerinde hızlandırıcı etkisi olduğu birçok çalışmada deneysel olarak gösterilmiştir.[80]

EGF'nin bilinen en önemli etkisi, yara iyileşmesini hızlandırmasıdır. Yara iyileşmesini, proteinlerin üretimini ve epitel hücrelerin migrasyonunu uyararak hızlandırdığı bilinmektedir. EGF, fibroblastların büyümesini ve keratinositlerin göç etmesini arttırması nedeniyle yara iyileşmesinde önemli bir rol oynar.[80] EGF' nin yara iyileşmesindeki etkisi, inflamatuvar safha, fibroblastik safha ve remodelling safhası olmak üzere üç süreçten geçmektedir. Mitojenik bir polipeptid olan EGF, yara iyileşmesine inflamasyon fazının bitiminde etki etmeye başlamakta ve fibroblastik oluşumunu indüklediği ve bunun yanı sıra granülasyon dokusunun oluşumu ve epitelizasyonu uyardığı bilinmektedir. Ayrıca EGF'nin DNA sentezi ve hücre üretimini başlatır ve protein sentezini aktive eder.[79] Erbaş[82] ve arkadaşları, EGF'nin yara iyileşmesindeki hızlandırıcı etkilerini gösterdikleri çalışmalarında, EGF'nin serum çinko düzeyini arttırdığını bildirmişlerdir.

Literatürde, EGF'nin mikroemülsiyon formülasyonu geliştirilmiş ve sıçanlarda gastrik ülser yaralarındaki etkisi incelenmiş ve hazırlanan bu formülasyonunun gastrik ülser yaralarında olumlu yönde etkisi olduğu belirtilmiştir.[9,83-86] EGF'nin gastrointestinal mukoza için sitoprotektif ve trofik etkili bir ajan olduğu bilinmektedir. EGF mide asit salınımın durdurur ve mide de mukozal hücrelerin çoğalmasını uyarır. Sialoadenektomi sonrası midede ülserasyon alanı ve sayısının arttığı gösterilmiştir.[9,85,86]

Ayrıca gastrointestinal sistemde oluşan iskemi reperfüzyon hasarında bakteriyel translokasyonu azaltarak etki gösterir.[87] Özofagus mukozasının da onarımı ve korunmasında rolü vardır.[81,83,84,88,89]

Çelebi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada EGF içeren poliakrilik asit jel formülasyonu hazırlanmış ve fare sırtında oluşturulan 1 cm uzunluğundaki cilt kesilerinde uygulanmıştır. Poliakrilik asit, mukoza ve dokulara yapışması, irritan olmaması gibi nedenlerden dolayı tercih edilmiştir. 7. ve 15. günlerde yapılan incelemeler sonucunda EGF-poliakrilik asit jel formulasyonunun uygulandığı yaralardaki gerilme kuvvetinin, EGF içeren serum fizyolojik uygulanan yaralara göre daha fazla olduğu görülmüştür.[86]

EGF'nin kronik yaralar üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada, diabetes mellitus, romatoid artrit gibi çeşitli rahatsızlıklara bağlı olarak ortaya çıkan ülser yaralarında topikal olarak EGF içeren Silvaden uygulanmış ve iyileşme üzerinde olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir.[90]

Farelerde korneal alkali yanıklarının iyileşmesinde EGF'nin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada EGF'nin çeşitli dozaj formları içinde yara bölgesine uygulanmasıyla kontrol grubuna göre yaralı bölgenin çapında anlamlı bir azalma meydana geldiği ifade edilmiştir.[91]

Jimenez ve arkadaşları EGF'nin özofagus mukozasındaki etkisini araştırmışlar ve sonuçta EGF'nin özofagus epitelyum hücrelerinin çoğalmasında etkili olduğu sonucuna varmışlardır.[9]

Koltuksuz ve arkadaşları alkali yanık oluşturdukları sıçanlara EGF ve CAPE vermişler. Sonuçta EGF'nin özofagusta iyileştirici yönde etkisinin olduğunu görmüşlerdir.[1]

Berthet ve arkadaşlarının sıçanlarda periton içerisine epidermal büyüme faktörü ve interferon γ vererek yaptıkları çalışmada özofagusta yanık oluşturulduktan sonra intraperitoneal epidermal büyüme faktörü ile interferon γ'nın birlikte verildiği grupta özofagus kalınlıklarında anlamlı bir azalma izlenmiştir.[92]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın projesi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nca uygun bulunarak onaylandı. Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonu'nca desteklenen bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde, 1986'da kabul edilen *Strazburg* hayvan hakları evrensel beyannamesi gözetilerek yürütüldü.

3.1. Denekler

Denek olarak vücut ağırlıkları 210-250 gr olan erkek veya dişi 68 adet Wistar-Albino sıçan kullanıldı. Tüm denekler 23 ± 1^0C de kontrollü ışık (12 saat gündüz, 12 saat gece), nem, insan aktivitesi altında deneye hazırlandı. Deneklere, aynı ortamda üretildikleri için deney öncesi ortama uyum protokolü uygulanmadı. Tüm deney grupları gayta yemeyi önlemek için aynı tip tel kafeslerde saklandı (Şekil 3) ve tüm denekler insancıl bakıma alındı. Sıçanlara çalışma süresince peroral su ve standart sıçan yemi verildi.

Şekil 3. Tel kafeslerde saklanan sıçanların görüntüsü

3.2. Çalışmada Kullanılan Malzemeler

Bu çalışmada kitozan, EGF, NaOH, cut down kateteri, kanül, dikiş materyali, cerrahi alet seti, ışık mikroskobu, ultrasonik sonikatör, otomatik boyama cihazı gibi pek çok malzeme ve aygıtlar kullanılmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Deneyde kullanılan araç ve gereçler

Araç-Gereç	**Araç-Gereç Markası**
Cut down kateteri (0,7-0,9 mm çap)	Venen cathater, Braun-Germany
Kanül (24 G)	B-CAT2, Bıçakcılar, Türkiye
Serum fizyolojik	Eczacıbaşı-Baxter, Türkiye
Atravmatik ipek (2/0), (4/0)	Doğsan, Trabzon, Türkiye
Polyglactin	Vicryl, Ethicon, USA
NaOH	Sigma, USA
Kitozan	Sigma-Aldrich, USA
İnsan EGF	Sigma-Aldrich, USA
Ketamin	Ketalar, Pfizer, USA
Chloramine-T	Chloramine-T, Merck&Co. Inc., Whitehouse Station, USA
Xylazin hidroklorür	Rompun, Bayer, İstanbul
Işık mikroskobu	Olympus A-800, Japan
Otomatik boyama cihazı	Leica ST 5020-Germany
Otomatik kapatma cihazı	Leica ST 5030-Germany
İnsuflatör	Encore 26 Inflation Device, Boston Scientific-Ireland
Povidon iyodür	Poviiodeks, Kimpa, Türkiye
Ultrasonik sonikatör	Bandelin-USA

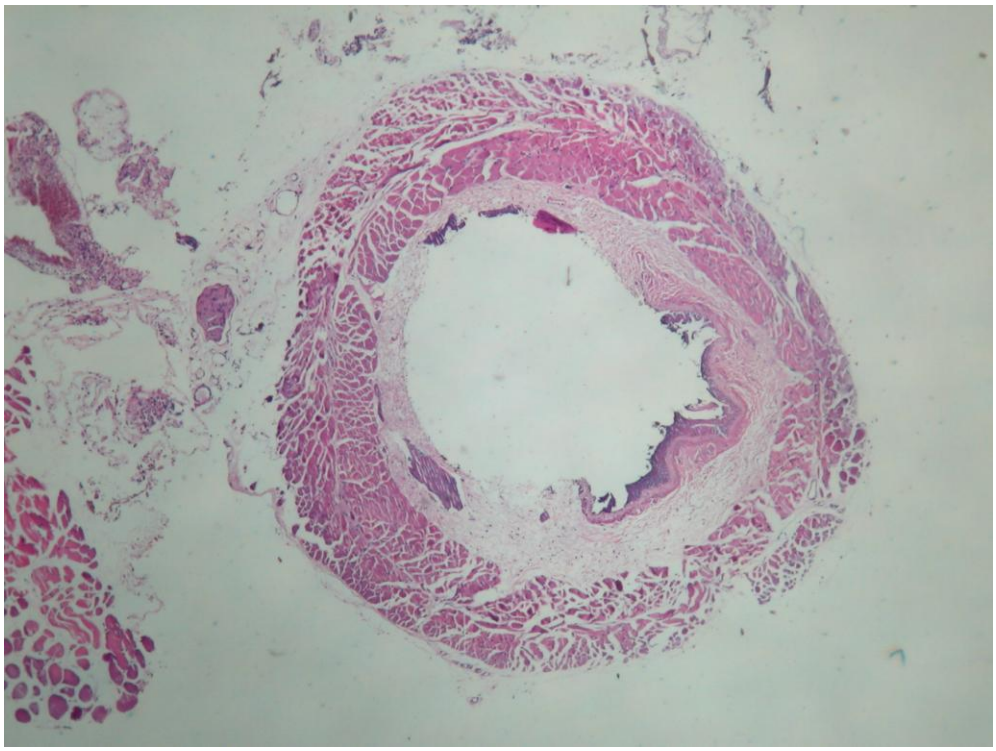
3.3. Yanık Modeli

Çalışmanın planlanması aşamasında öncelikle literatür destekli pilot çalışma ile deneklerde yanık oluşup oluşmadığına bakıldı. Pilot çalışmada % 10 NaOH ile standart yanık modeli uygulandı. Deneklerde yanık oluşturma işlemi yapıldı ve bir saat sonra histopatolojik değerlendirme için sakrifiye edildiler. Hematoksilen Eosine (HE) boyası ile boyaması yapılan doku örnekleri iki patolog tarafından değerlendirildi. Doku örneklerinin değerlendirilmesinde, mukoza ve submukoza tabakalarında yakıcı madde hasarına bağlı tama yakın kayıp olduğu görüldü (Şekil 4) (Şekil 5). Musküler tabakada da belirgin hasarın oluştuğu belirlendi. Bu nedenle çalışmanın alt yapı hazırlıkları tamamlanıp, çalışma düzeni oluşturulduktan sonra deneye başlandı.

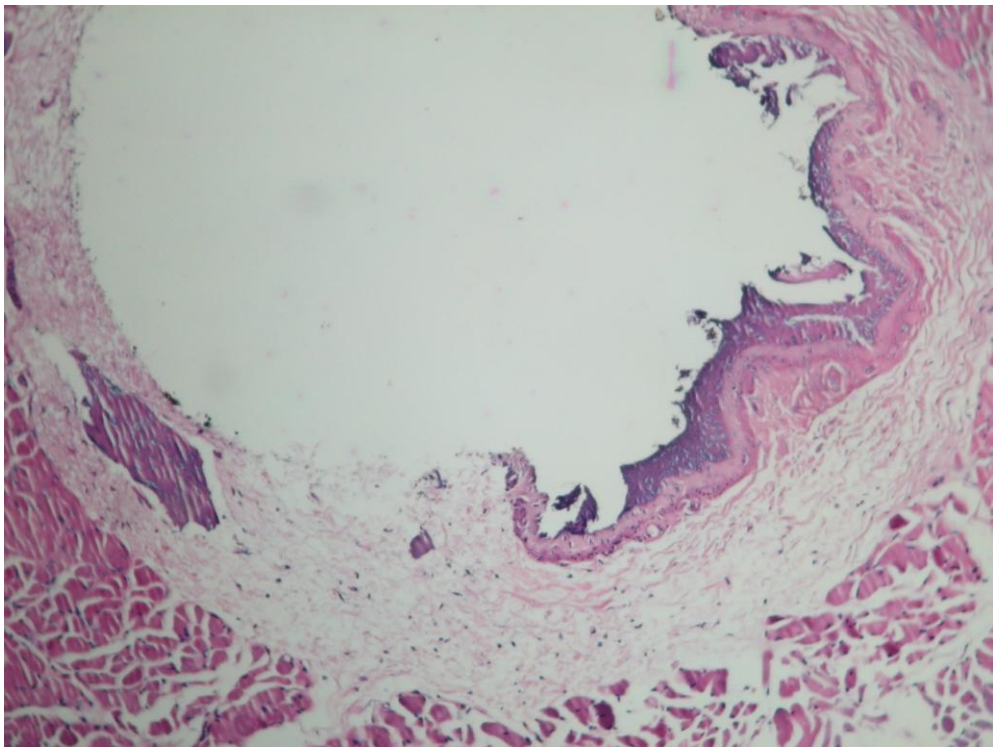
Deneklere deneyden bir gece önce sadece su verilmeye başlandı ve 12 saat önce aç bırakıldı. Denekler işlem öncesi tartıldı. İntraperitoneal yolla 50 mg/kg ketamin (Ketalar flakon, Pfizer, USA) ve % 2'lik Xylazin hidroklorür 15 mg/kg (Rompun

flakon, Bayer, İstanbul) verilerek anestezi uygulandı. Karın bölgesi traşlanarak operasyon bölgesi tüylerden temizlendi. Sıçanlar aspirasyon riskini azaltmak amacıyla 30 derece eğimle hazırlanan ameliyat tahtasına sırt üstü yatırılarak tespit edildi. Cilt temizliği karın ön duvarı; yukarıda ksifoid, aşağıda simfizis pubis ve yanlarda her iki rektus kası lateralini kapsayacak şekilde % 10 povidon iyodür (Poviiodeks, Kimpa, İstanbul, Türkiye) ile yapıldı. Özofagus yanık modelinde Gehanno ve Guedon[93] tarafından tarif edilen, Liu ve Richardson[94] tarafından modifiye edilen yöntem kullanıldı. Steril, uygun cerrahi koşullar hazırlandıktan sonra anestezi altında ksifoidin hemen altından başlayan yaklaşık 3 cm'lik orta hat insizyonu ile laparotomi yapıldı (Şekil 6). Laparotominin ardından mide bulunup insizyon dışına alındı ve özofagus distal kısmı kardiya ile birlikte çevre dokulardan serbestleştirildi (Şekil 7). Serbestleştirmeyi takiben kardiya ile birlikte 1,5 cm'lik abdominal özofagus segmenti ipek sütür materyali ile askıya alındı. Ardından oroözofageal yolla ilerletilen, iç çapı 0,7 mm, dış çapı 0,9 mm olan cut down kateteri (Venen cathater, Braun, Germany) doğrudan görüş altında askıya alınan özofagus segmentinin orta kısmına erişecek şekilde yerleştirildi ve kardiyanın 1,5 cm üzerinden bu segmentten proksimale reflü olmayacak şekilde özofagus, 2-0 ipek ile bağlandı. Ardından 24 G kanül (B-CAT2, Bıçakcılar, Türkiye) ile mide ön yüzünden kardiyanın 0,5 cm uzağından ponksiyon yapıldı ve kanül distal özofagus lümenine yerleştirildi. Bu kanül etrafından da 2-0 ipek (Doğsan, Trabzon, Türkiye) ile kardiya hizasından bağlama yapılarak 1,5 cm uzunluğundaki distal özofagus lümenin içerisinde iki kateter olacak şekilde izole segment haline getirildi (Şekil 8) (Şekil 9). Daha sonra ağızdan ilerletilen kateterin girişine üçlü musluk yerleştirildi. Üçlü musluğa da 15 cm H_2O basınç sağlamak için insuflatör bağlandı. Oroözofageal olarak ilerletilen katetere bağlanan insuflatörden (Encore 26 Inflation Device, Boston Scientific, Ireland) pH'sı 12 olan % 10 NaOH (Sigma, USA) 15 cm H_2O basınçta, özofagus duvarının şeffaflaştığı ve kapiller damarların belirginleştiği gözlenene kadar 3 dakika süreyle verildi. Ardından verilen % 10 NaOH aspire edildi. Oroözofageal kateterden verilen 10 cc serum fizyolojik (Eczacıbaşı-Baxter, İstanbul, Türkiye), izole segment içerisindeki 24 G kanülden dışarı alınacak şekilde bir dakika süreyle ile izole segment lümeni yıkandı. Daha sonra kateter tespitleri çözülüp kateterler çıkartıldı. Mide önyüzündeki kanül giriş yeri 5-0 polyglactin (Vicryl, Ethicon, USA) sütür materyali ile kapatıldı. Operasyon sonrası

hidrasyonu sağlamak amacı ile periton içerisine 10 cc serum fizyolojik verildi. Karın yarası, 4-0 atravmatik ipek, kontinü dikiş tekniği kullanılarak anblok kapatıldı. İşlem sonrası 12 saat oral beslenmeyen sıçanlar ilk iki gün su ve süt, kalan deney süresince de yine su ve standart sıçan yemi ile beslendiler.

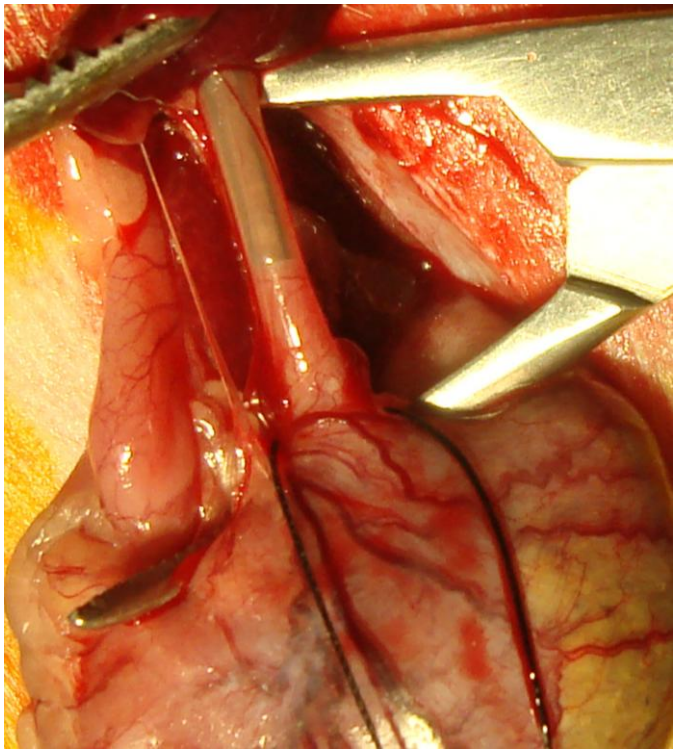


Şekil 4. Ön çalışmada kullanılan deneklerden birinin özofagusunda oluşan mukoza, submukoza ve kas tabakasındaki hasarın görünümü (HE, Işık mikroskopisi, X40)

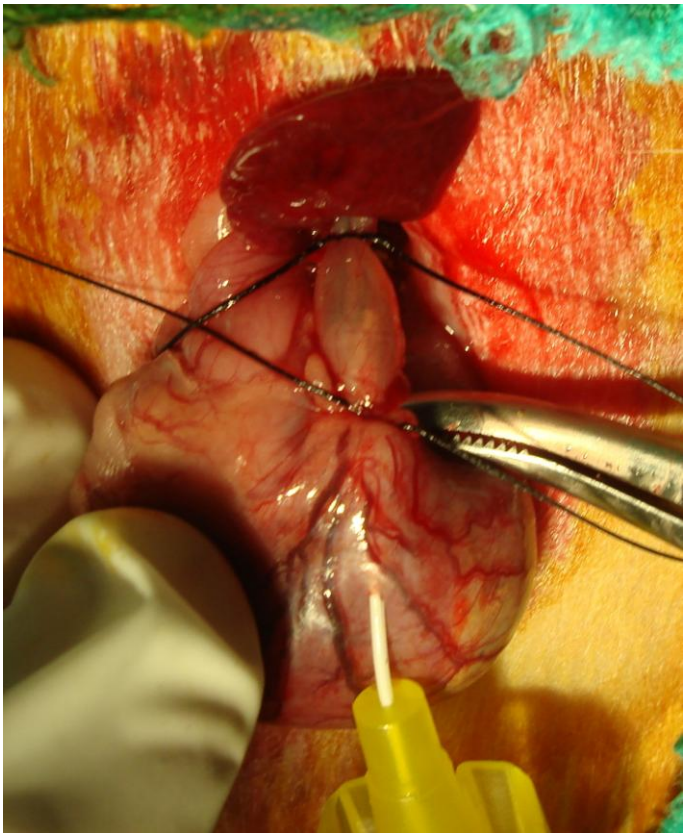


Şekil 5. Ön çalışmada kullanılan deneklerden birinin özofagusunda oluşan mukoza ve submukoza hasarının görünümü (HE, ışık mikroskopisi, X200)

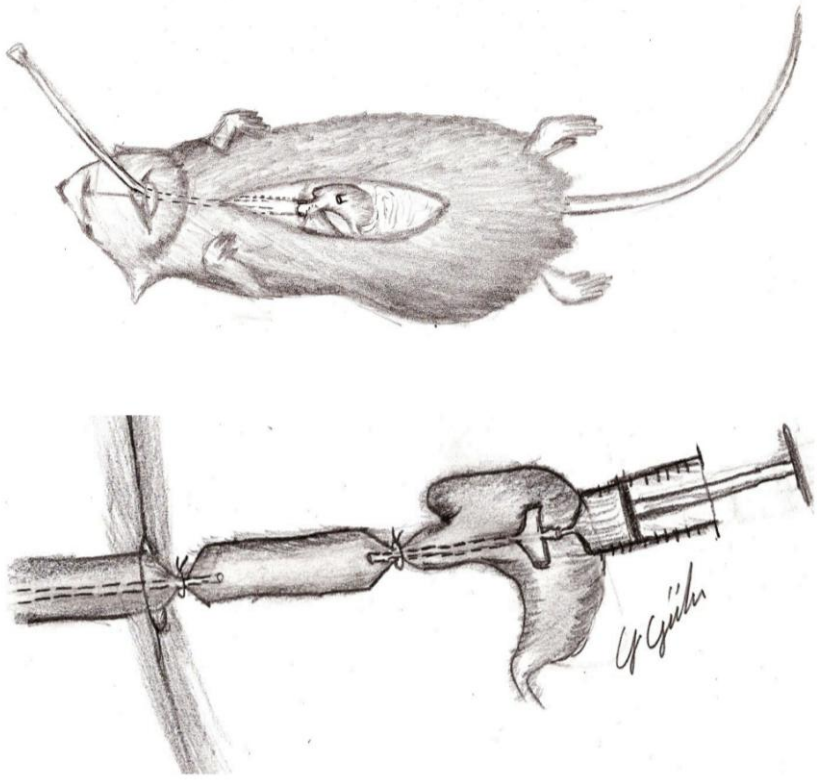
Şekil 6. Orta hat insizyon görüntüsü



Şekil 7. Laparotomi ile serbestleştirilen distal özofagus segmenti



Şekil 8. İzole segment haline getirilen distal özofagus



Şekil 9. Distal özofagusun 1,5 cm'lik kısmının, lümeninin içerisinde iki kateter olacak şekilde izole segment haline getirilmesinin şematik görünümü (Şeklin çizimi Dr. Gökhan Güler tarafından yapılmıştır).

3.4. Deney Grupları

İstatistiksel açıdan anlamlı sonuçlar elde edebilmek, gruplar arasında anlamlı karşılaştırma ve kıyaslamalar yapabilmek ve çalışmanın her grubunda en az kaç denek bulunması gerektiğini belirlemek amacıyla literatür destekli örneklem hesabı yapıldı.

Tüm gruplarda ilk ilaç uygulaması laparotomi esnasında yapıldı. İnsan EGF'si (Sigma, USA) subkutan olarak interskapular bölgeden uygulandı. Kitozan jel (Sigma-USA) oroözofageal olarak ilerletilen kateter içinden verildi. Ameliyat sonrası günlerde kitozan jelin gavaj yolu ile verilebilmesi için, paslanmaz kromdan sıçanlara uygun gavaj tüpü yaptırıldı. Bu tüpün hasarlanmış özofagus segmentine zarar vermemesi için uzunluğu hasarlı segmentin proksimalinde kalacak şekilde ayarlandı. Bu amaçla, sıçanların özofagus uzunlukları laparotomi esnasında ölçülerek izole edilen segmentin yaklaşık 2 cm proksimaline denk gelecek şekilde gavaj tüpü uzunluğu belirlendi. Sonraki günlerde kitozan jel deneklere bu tüp yardımı ile verildi.

Çalışmada kullanılan sıçanlar yedi gruba ayrıldı.

3.4.1. Sham Grubu

Bu grupta yer alan 10 adet deneğin distal özofagusunda laparotomi esnasında yanık oluşturulmadı ve sadece izole edilen distal özofagus segmentinin lümenine serum fizyolojik ile yıkama yapıldı.

Sham grubunda yapılan işlem: Bu gruptaki sıçanlara anesteziyi takiben laparotomi yapıldı. Laparotominin ardından mide bulunup insizyon dışına alındı ve diğer gruplarda olduğu gibi distal özofagus serbestleştirilerek 1,5 cm'lik abdominal özofagus segmenti izole edildi. Ardından oroözofageal yolla cut down kateteri ve mide üzerinden ponksiyonla 24 G kanül izole distal özofagus segmenti içerisine yerleştirildi. Ağızdan ilerletilen kateterden 15 cmH_2O basınç ile % 0,9 NaCl verilerek 3 dakika beklendi ve sonra 24 G kanülün ağzı da açılarak bir dakika süreyle 10 cc serum fizyolojik ile yıkama yapıldı. Daha sonra ipek bağlamalar çözülüp kateterler çıkartıldı. Mide üzerindeki kanül giriş yeri 5-0 polglaktin (Vicryl, Ethicon, USA) sütür ile kapatıldı. Operasyon sonrası hidrasyonu sağlamak amacı ile periton içerisine 10 cc serum fizyolojik verildi. Karın yarası, 4-0 atravmatik ipek, kontinü dikiş tekniği kullanılarak anblok kapatıldı. İşlem sonrası 12 saat oral beslenmeyen sıçanlar ilk iki gün su ve süt, kalan deney süresince de yine su ve standart sıçan yemi ile beslendiler.

3.4.2. Kontrol Grubu

Yanık oluşturup tedavi edilmeyen 10 adet denekten oluşturuldu. Bu grupta yapılan işlemler yukarıda tarif edilen standart yanık oluşturma ve yıkamadan ibaretti.

3.4.3. Kitozan-14 (K-14) Grubu

Yanık oluşturulan segmente 14 gün % 2'lik kitozan jel uygulanan 10 adet deneğin oluşturduğu grup.

Bu grupta kontrol grubu ile aynı cerrahi işlem yapıldı. Laparotomi ve distal özofagus diseksiyonunu takiben, kontrol grubundan farklı olarak sıçanların distal özofagusları serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra yanık oluşturulan segmente % 2'lik Kitozan jel üç dakika boyunca uygulandı. Daha sonra kateter tespitleri çözülüp kateterler çıkartıldı. Mide üzerindeki kanül giriş yeri 5-0 polyglactin sütür ile kapatıldı. Operasyon sonrası hidrasyonu sağlamak amacı ile periton içerisine 10 cc serum fizyolojik verildi. Karın yarası, 4-0 atravmatik ipek, kontinü dikiş tekniği kullanılarak

anblok kapatıldı. İşlem sonrası 12 saat oral beslenmeyen sıçanlara ilk iki gün su ve süt verildikten sonra deney süresince su ve standart sıçan yemi verildi. Takip eden 14 gün boyunca yanık oluşturulan segmente 1 ml % 2'lik Kitozan jel günde bir kez gavaj yoluyla verildi (Şekil 10).

Şekil 10. Kitozanın gavaj yolu ile verilmesi

3.4.4. Kitozan-28 (K-28) Grubu

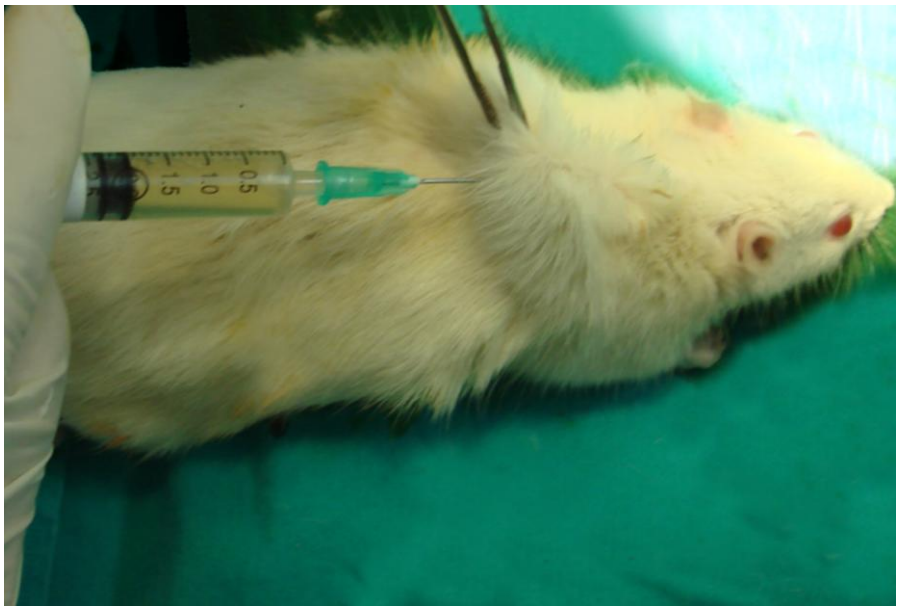
Yanık oluşturulan segmente 28 gün % 2'lik kitozan jel uygulanan 10 adet deneğin oluşturduğu grup.

Bu grupta yapılan işlem K-14 grubuyla aynıdır. Yalnızca yanık oluşturulan segmente takip eden 28 gün boyunca 1 ml % 2'lik kitozan jel günde bir kez gavaj yoluyla uygulanmıştır.

3.4.5. Kitozan+EGF-14 (K+E-14) Grubu

Yanık oluşturulan segmente 14 gün boyunca % 2'lik kitozan jel verilip, subkutan yolla da EGF uygulanan 10 adet denekten oluşan grup.

Bu grupta yapılan işlem kitozan-14 grubuyla aynıdır. Ek olarak EGF 15µg/kg/gün subkutan yolla 14 gün boyunca uygulanmıştır (Şekil 11).



Şekil 11. EGF'nin interskapular bölgeden subkutan uygulanışı

3.4.6. Kitozan+EGF-28 (K+E-28) Grubu

Yanık oluşturulan segmente 28 gün boyunca % 2'lik kitozan jel verilip, subkutan yolla da EGF uygulanan 10 adet denekten oluşan grup.

Bu grupta yapılan işlem K-28 grubuyla aynıdır. Ek olarak EGF 15µg/kg/gün subkutan yolla 28 gün boyunca uygulanmıştır.

3.4.7. EGF-28 (E-28) Grubu

Yanık oluşturulan sıçanlara 28 gün boyunca subkutan EGF (Sigma-USA) uygulanan 8 adet deneğin oluşturduğu grup.

Bu grupta yapılan işlemler kontrol grubu ile aynıdır. Ek olarak EGF 15 µg/kg/gün subkutan yolla 28 gün boyunca uygulanmıştır.

Gruplardaki sıçan sayıları ve özofagus hasarı oluşturulup oluşturulmadığı ve gruplar için belirlenen kısaltmalar Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Deney grupları ve özellikleri

Grup İsmi	Grup Kısaltması	Grup Sayısı (N)	Özofagus Yanığı	Tedavi
Sham	Sham	10	yok	yok
Kontrol	Kontrol	10	var	yok
Kitozan-14	K-14	10	var	var
Kitozan-28	K-28	10	var	var
Kitozan+EGF-14	K+E-14	10	var	var
Kitozan+EGF-28	K+E-28	10	var	var
EGF-28	E-28	8	var	var

3.5. EGF Çözeltisinin Hazırlanması

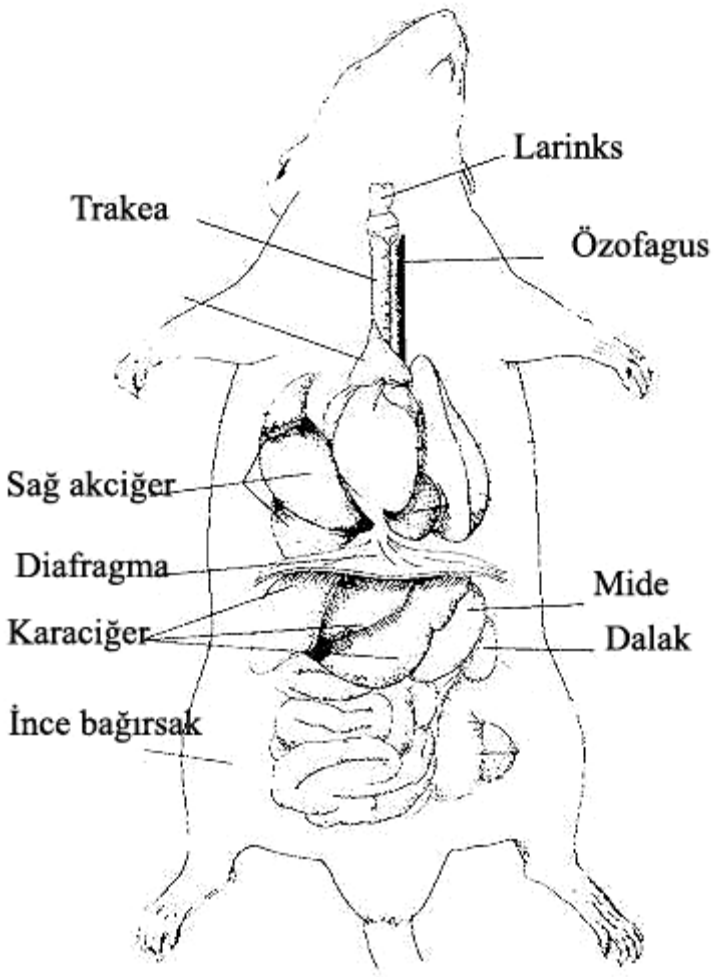
Deneklere uygulanacak EGF çözeltisi, toz halindeki EGF'nin pH'sı 7,4 olan fosfat tamponunda çözülmesi ile hazırlandı. EGF çözeltisi, subkutan uygulanacağı için aseptik şartlar altında steril olarak hazırlandı. Bunun için öncelikle steril su kullanılarak pH'sı 7,4 olan fosfat tamponu hazırlandı. Kullanılan cam kaplar daha önceden 150 ^{0}C'de iki saat kuru ısı sterilizasyonu ile sterilize edildi. Steril olarak hazırlanan fosfat tamponu steril EGF tozu üzerine gerekli miktarda ilave edilerek çözüldü ve 200 µg/ml derişimde steril stok EGF çözeltisi hazırlanmış oldu. Deneyde kullanılacak EGF dozu aseptik şartlar altında stok çözeltiden seyreltme yapılarak hazırlandı.

3.6. Kitozan Jelin Hazırlanması

Kitozan jel hazırlanırken gliseal asetik asit, distile su ve kitozanın deasetilasyon derecesi % 85' in üzerinde olan formu kullanıldı**.** Kitozan, porselen havana konularak beş dakika elle öğütüldü. Kullanılacak olan % 0,5'lik gliseal asetik asit 50 cc distile suya ilave edildi. Hazırlanan asitli su karışımına 2 g kitozan eklendi ve baget yardımıyla yavaşça karıştırıldı. Kitozan şiştikten sonra 50 cc distile su daha eklendi ve karıştırıldı. Karışım, içinde oluşan hava kabarcıklarının çıkması için bir gece oda sıcaklığında bekletildi. Böylece % 2 konsantrasyonda kitozan jel hazırlanmış oldu. Kitozan jelin pH'sı 6 olarak ölçüldü.

3.7. Makroskopik İnceleme ve Doku Örneklerinin Alınması

Yara iyileşmesi prensiplerine dayanarak yanık oluşturulmasını izleyen 14. ve 28. günlerde deneklerin özofaguslarının işlem yapılan segmentlerinden alınan örneklerde histopatolojik ve biyokimyasal değerlendirme planlandı. Bu şekilde ilgili segmentte oluşan değişikliklerin yara iyileşmesinin iki ayrı kesitinde izlenebilmesi amaçlandı. Deney sürelerinin sonunda sıçanların ağırlıkları tartıldı. Denekler 14. ve 28. günlerde 90 mg/kg intramusküler ketamin anestezisi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi. Deneklerin mediasten ve abdomenleri boylu boyunca açılarak özofagusun tamamı, özofagogastrik bileşke ve mide birlikte çıkartıldı (Şekil 12). İşlem sırasında cilt, cilt altı enfeksiyon, karın içi enfeksiyon, karın içi organlarda enfeksiyon, özofagusun çevre dokular ile olan ilişkileri ve yapışıklıkları, darlık gelişimi, darlık geliştiyse darlığın proksimalindeki özofagusun dilate olup olmadığı ve midenin durumu değerlendirildi. Yanık oluşturulan segment, biyokimyasal ve histopatolojik analizler için orta kısmından transvers kesi ile iki eşit parçaya bölündü.



Şekil 12. Sıçan mediasten ve karın anatomisi

3.8. Histopatolojik Değerlendirme

Elde edilen doku örneklerinin histopatolojik inceleme ve değerlendirmeleri Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında iki patolog tarafından, randomize ve tek kör olarak yapıldı. Histopatolojik inceleme yapılacak segmentler % 10 formaldehid içerisinde 24 saat bekletilerek tespit edildiler. Daha sonra patoloji laboratuvarına getirilen örnekler dikey biçimde parafine gömülerek bloklama yapıldı. Parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Hematoksilen Eosine (HE) ve Mason Trikrom (M&T) boyamaları için lamlara yerleştirilen doku kesitlerine, otomatik boyama cihazıyla (Leica ST 5020-Germany) HE ve M&T boyamaları yapılarak, otomatik kapatma işlemi (Leica ST 5030-Germany) yapıldı. Daha sonra HE

ve M&T boyaları yapılan kesitler ışık mikroskobunda (Nikon Optihot-2, Japonya) 40, 100, 200 ve 400 büyütmelerle değerlendirildi.

3.8.1. Özofagus Duvarında Oluşan Hasar ve Kollajen Oluşumunun Değerlendirilmesi

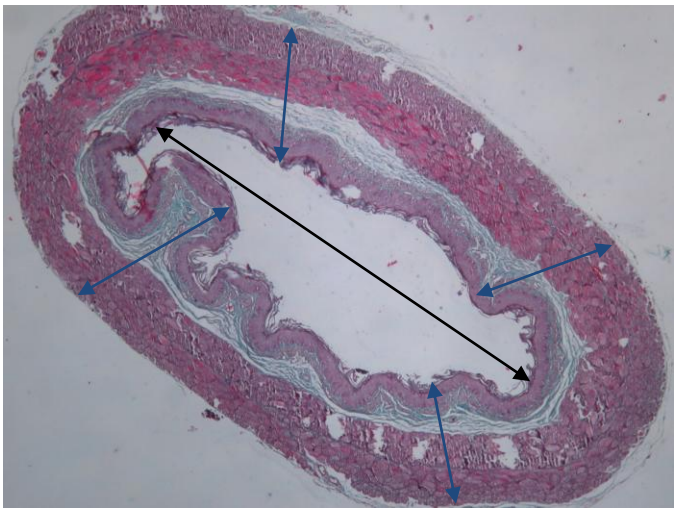
Yanık sonrası 14. ve 28. günlerde sakrifiye edilen sıçanların M&T boyası kullanılarak boyanan kesitlerinde submukozal kollajen birikimi, musküler mukoza hasarı, musküler tabaka hasarı ve musküler tabakada kollajen birikimi değerlendirildi. Alınan doku örneklerinde kollajen birikiminin derecesi literatürde tarif edilen skorlama sistemi kullanılarak.[1,2,5] 0-5 arasında değişen skorlama ile belirlendi (Tablo 10).

Tablo 10. Özofagus duvarındaki kollajen birikiminin skorlanması

Katmanlar	**Skor**
Submukozal kollajen birikimi	
• Yok	**0**
• Hafif (muskülaris mukozanın en fazla 2 katı kalınlığında submukozal kollajen depolanması)	**1**
• Ağır (muskülaris mukozanın 2 katından fazla submukozal kollajen depolanması)	**2**
Muskülaris mukoza hasarı	
• Yok	**0**
• Var	**1**
Tunika muskülaris hasarı ve kollajen birikimi	
• Yok	**0**
• Hafif (düz kas lifleri etrafında kollajen birikimi)	**1**
• Ağır (hafif hasara ek olarak kollajen birikiminin bazı kas liflerinin yerini alması)	**2**
Toplam skor	**0-5**

3.8.2. Stenoz İndeksi (Sİ)

Özofagus duvar kalınlığının lümen çapına oranı ışık mikroskobu altında hesaplanarak, stenoz şiddeti kantitatif olarak belirlendi. Sİ içi boş organlarda darlık şiddetini belirlemek için tarif edilmiştir ve özellikle özofagus darlıklarının şiddetini belirlemek için kullanılır. Özofagus duvar kalınlığının lümen çapına oranı hesaplanarak, stenoz şiddeti kantitatif olarak gösterildi (Şekil 13).



Şekil 13. Stenoz indeksi hesaplanıken ölçüm yapılan alanların gösterimi (Koyu mavi oklar duvar kalınlığını, siyah ok ise lümen çapını göstermektedir).

$$Sİ = \frac{\text{Özofagus duvar kalınlığı ortalaması}}{\text{Özofagusun en uzun lümen çapı}}$$

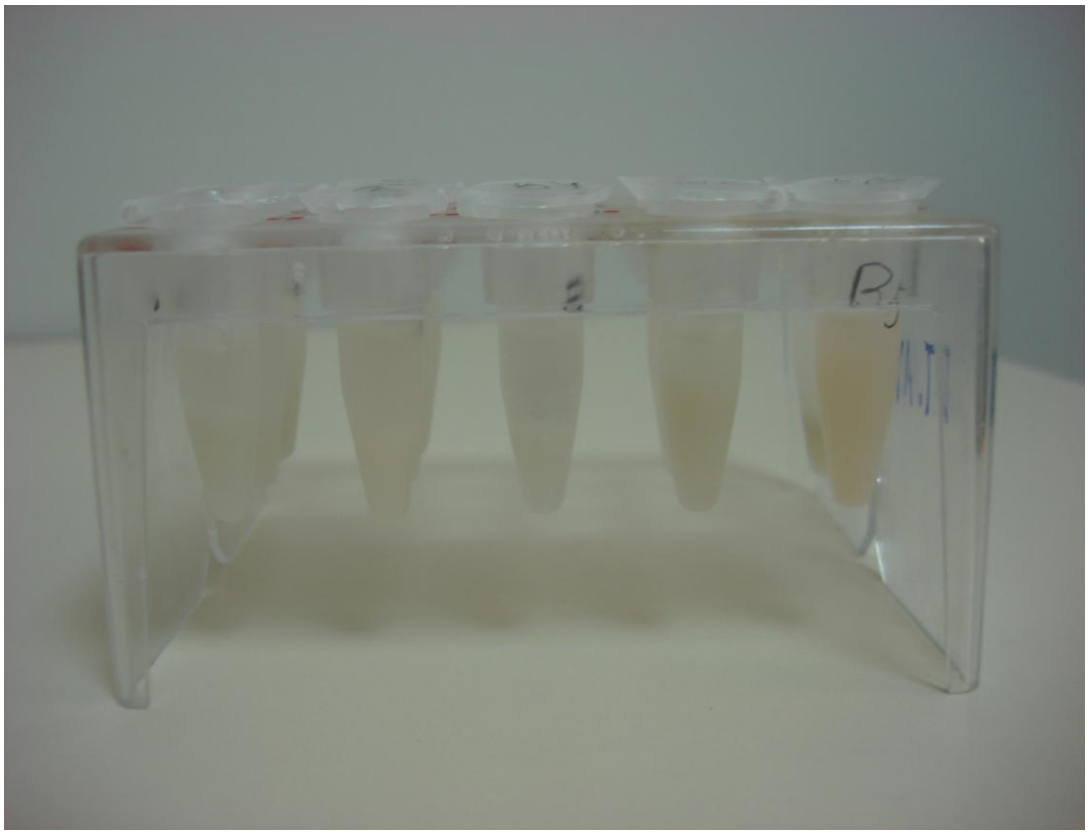
Işık mikroskobunda (Nikon Optiphot-2, Japonya) oküler mikrometre ile tarama objektifi kullanılarak 4X10 büyütmesinde mikroskopik kesitlerde özofagus duvar kalınlınlığı 4 ayrı yerden ölçülüp bunların ortalaması ve lümen çapları ölçülerek sonuçlar değerlendirildi.

3.9. Biyokimyasal Değerlendirme

Kollajen birikiminin bir göstergesi olan doku hidroksiprolin düzeyinin biyokimyasal olarak değerlendirilmesi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarlarında randomize ve tek kör olarak yapıldı. Biyokimyasal incelemeler için ayrılan segmentler sıvı azot içinde dondurulduktan sonra tek tek aliminyum folyo içine sarılarak -30^{o} C sıcaklıktaki derin dondurucuda saklandı. Biyokimyasal değerlendirmede özofagus dokusunda hidroksiprolin (HP) düzeyleri çalışıldı.

Total kollajen, Woessner[95] ve ark.'ının tarif ettiği yöntem ile her bir örnekte hidroksiprolin konsantrasyonunun ölçümü ile tanımlandı. Daha önce sıvı azot ile dondurulup -30^{0}C'de jelatin folyo içerisinde saklanan özofagus doku örnekleri, oda sıcaklığında çözülerek % 0,9 NaCl ile yıkandı ve hassas tartıda tartıldı. Çukurova Üniversitesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında ultrasonik sonikatör (Bandelin-USA) (Şekil 14) ile homojenize edildi (Şekil 15). Homojenatlar buz aküleri ile biyokimya laboratuvarına götürüldükten sonra 20 dakika boyunca 120$^{0'}$ de otoklav ile hidrolize edildi. 450 mikrolitre *Chloramin-T* çözeltisi (Merck&Co. Inc., Whitehouse Station, USA) hidrolizata eklenerek dikkatlice karıştırıldı ve oda sıcaklığında 25 dakika boyunca tutularak oksidasyon sağlandı. 500 mikrolitre Erlich reaktifi her örneğe eklendi ve örnekler 65 derecede 20 dakika boyunca inkübe edildikten sonra 558 nanometrede spektrofotometrik olarak okundu. Sonuçlar taze dokuda miligramda mikrogram olarak hesaplandı. Total kollajen içeriği, total aminoasit kollajeninin % 14'ünün hidroksiprolin olduğu varsayılarak hesaplandı.

Şekil 14. Özofagus örneklerinin homojenize edilmesinde kullanılan Bandelin marka ultrasonik sonikatör



Şekil 15. Ultrasonik sonikatör ile homojenize edilmiş özofagus örnekleri

3.10. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı.[96] Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama±standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin analizinde *Mann Whitney U* testi veya *Kruskal Wallis* testi kullanıldı. Grafiklerin sunumunda ortalama ve % 95 güven aralığı (GA) değerleri kullanılmıştır. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Deneysel özofagus yanığında kitozan ve EGF'nin etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada elde edilen bulgular aşağıda sunulmuştur.

4.1. Vücut Ağırlığı

Deneklerin gruplara göre çalışma öncesi ve sonrası ağırlık verileri Tablo 11, Tablo 12'de, gruplara göre ortalama ağırlık verileri de Tablo 13'de gösterilmiştir. Ayrıca görsel açıdan deneklerin ağırlıkları ile ilgili üç değişkenin ortalama ve % 95 güven aralığı verileri de Şekil 16,17,18'de sunulmuştur. Çalışma öncesi kaydedilen vücut ağırlık değerleri yönünden yapılan karşılaştırmada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ve gruplardaki deneklerin bu parametre açısından homojen olarak dağılmış olduğu görüldü ($p>0,05$) (Şekil 16). Çalışma sonunda kaydedilen vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında ise, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$) (Şekil 17). Kontrol grubundaki denekler, yanığın etkisi ile sham grubuna göre belirgin olarak daha fazla kilo kaybetmişlerdi ($p<0,001$). Her iki kitozan grubu ve K+E-14 grubunun çalışma sonundaki ortalama ağırlık değerleri kontrol grubundan farklı bulunmazken hem sham hem de K+E-28 ve E-28 gruplarından ağırlık değerleri anlamlı derecede düşüktü. Gruplar arasında sadece K+E-28 ve E-28 gruplarının son ağırlık ortalamaları sham grubununkine yakındı ve aralarındaki fark anlamlı değildi (Tablo 14). Grupların arasında çalışma sonunda kaydedilen ağırlık verileri açısından saptanan bu istatistiksel ilişkinin benzeri K+E-28 ve E-28 grubu arasındaki hariç, ilk ve son ölçülen vücut ağırlıkları arasındaki fark ortalamaları için de geçerliydi (Tablo 15). Bu iki grup arasındaki ortalama son ağırlık değerleri açısından saptanan fark anlamlı değilken, çalışma süresince ortalama kaybedilen ağırlıklar açısından fark istatistiksel olarak anlamlı seviyeye ulaşmıştı ($p<0,001$). Yani E-28 grubundaki ortalama ağırlık değişimi sham grubu ile benzerdi, K+E-28 grubunun ise her iki gruptan belirgin olarak düşüktü (Şekil 18).

Özofagus yanığı deneklerde belirgin kilo kaybına neden olurken, bu kayıp E+K-28 grubunda kısmen, E-28 gruplarında ise tümü ile önlenebilmişti.

Tablo 11. Çalışmanın başında kaydedilen denek vücut ağırlığı değerleri

Denek	Sham	Kontrol	K-14	K-28	K+E-14	K+E-28	E-28
1	245	240	235	235	245	240	241
2	241	239	240	240	247	239	240
3	239	245	238	235	240	243	245
4	231	249	235	241	238	235	246
5	240	247	240	242	236	241	238
6	233	250	241	239	240	245	240
7	244	249	238	234	238	243	246
8	240	235	238	245	242	243	247
9	243	245	242	243	248	245	
10	235	235	240	240	239	250	

***Ağırlık değerleri gram olarak verilmiştir.**

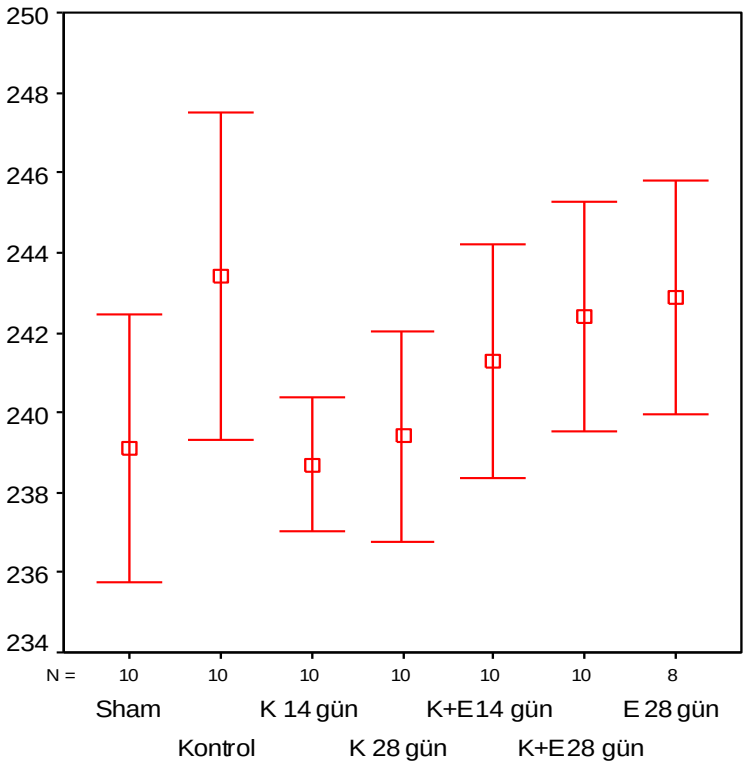
Tablo 12. Çalışmanın sonunda kaydedilen denek vücut ağırlığı değerleri

Denek	Sham	Kontrol	K-14	K-28	K+E-14	K+E-28	E-28
1	241	211	210	210	230	231	239
2	239	209	218	221	232	228	240
3	239	215	220	211	220	237	243
4	230	213	220	220	228	230	246
5	240	214	211	225	223	236	239
6	231	225	225	220	219	245	241
7	242	230	210	225	210	238	245
8	238	206	212	228	222	241	245
9	246	211	214	219	230	241	
10	235	215	220	221	228	237	

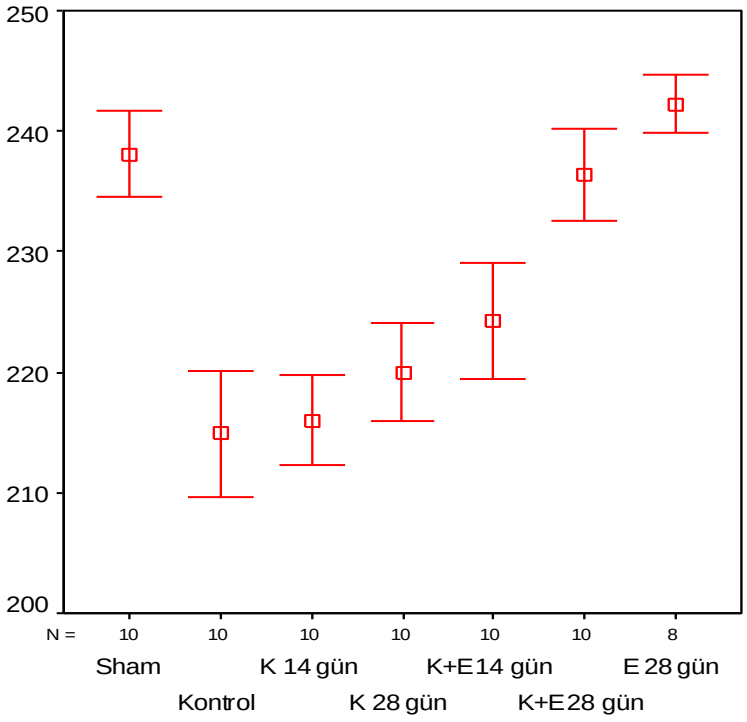
***Ağırlık değerleri gram olarak verilmiştir.**

Tablo 13. Gruplara göre vücut ağırlığı ile ilgili ortalama ve ortanca değerleri

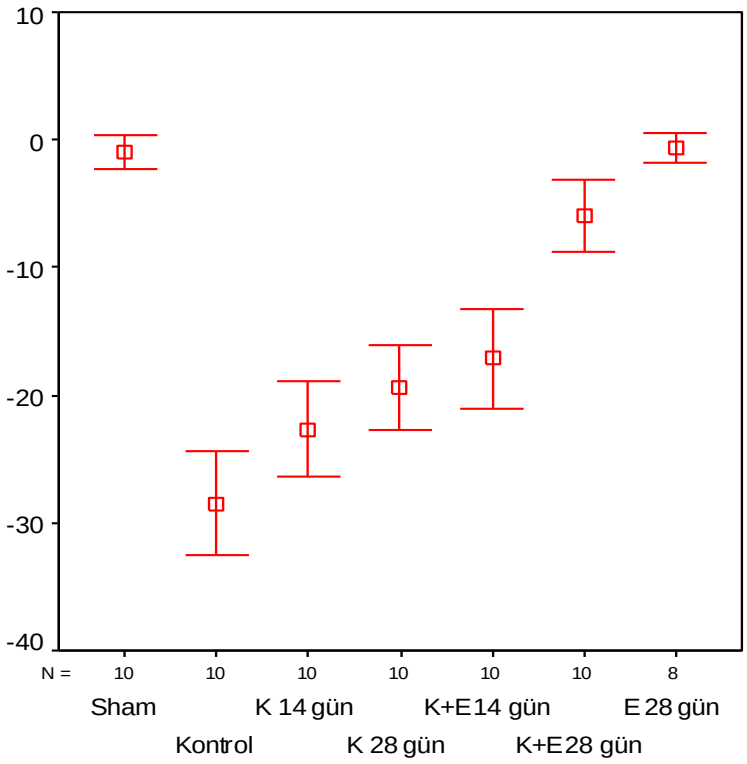
Deney grubu	Deney öncesi ağırlık		Deney sonrası ağırlık		Ağırlık kaybı	
	Ort±SS	Med (min-max)	Ort±SS	Med (min-max)	Ort±SS	Med (min-max)
Sham	239,1±4,7	240,0 (231,0-245,0)	238,1±4,9	239,0 (230,0-246,0)	1,5±1,51	2(1-4)
Kontrol	243,4±5,7	245,0 (235,0-250,0)	214,9±7,3	213,5 (206,0-230,0)	28,5±5,64	29,5(19-36)
K_14	238,7±2,4	239,0 (235,0-242,0)	216,0±5,3	216,0 (210,0-225,0)	17,9±4,09	17(13-26)
K_28	239,4±3,7	240,0 (234,0-245,0)	220,0±5,8	220,5 (210,0-228,0)	18,4±4,64	19(9-25)
K+E_14	241,3±4,1	240,0 (236,0-248,0)	224,2±6,7	225,5 (210,0-232,0)	17,1±5,42	16,5(10-28)
K+E_28	242,4±4,0	243,0 (235,0-250,0)	236,4±5,4	237,0 (228,0-245,0)	7,1±3,03	5,5(4-13)
E-28	242,9±3,5	243,0 (238,0-247,0)	242,3±2,9	242,0 (239,0-246,0)	0,6±1,3	0,5(-1-2)
p değeri	**0,108**		**<0,0001**		**<0,0001**	



Şekil 16. Grupların ortalama ilk vücut ağırlığı değerlerinin grafik görünümü



Şekil 17. Grupların ortalama son vücut ağırlıkları değerlerinin grafik görünümü



Şekil 18. Grupların ortalama vücut ağırlık kaybı değerlerinin grafik görünümü

Tablo 14. Son ağırlık ortalamaları açısından tüm grupların birbirleri ile karşılaştırmalı p değerleri (*Mann Whitney U*)

Gruplar	Sham	Kontrol	K_14	K_28	K+E_14	K+E_28
Kontrol	<0,0001					
K_14	<0,0001	0,631				
K_28	<0,0001	0,123	0,105			
K+E_14	<0,0001	0,019	0,011	0,129		
K+E_28	0,393	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
E-28	0,068	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,016

Tablo 15. Ağırlık farkı ortalamaları açısından tüm grupların birbirleri ile karşılaştırmalı p değerleri (*Mann Whitney U*)

Gruplar	Sham	Kontrol	K_14	K_28	K+E_14	K+E_28
Kontrol	<0,0001					
K_14	<0,0001	0,019				
K_28	<0,0001	0,002	0,190			
K+E_14	<0,0001	0,001	0,035	0,306		
K+E_28	0,002	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
E-28	0,515	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,001

4.2. Makroskopik Bulgular

Deneklerin hiçbirisinde cilt, cilt altı ve karın içi enfeksiyon bulgusuna rastlanmadı. Kontrol laparotomi esnasında, tüm deneklerde karaciğer ile özofagus arasında yapışıklıkların oluştuğu görüldü. Gruplara göre darlık oluşumu ile ilgili veriler tablo 16'da verilmiştir. Sham, K+E-28 ve E-28 gruplarında darlık hiç gözlenmezken (Şekil 19) kontrol grubundaki tüm deneklerde darlık gelişmişti (Şekil 20). Kitozan uygulanan deneklerin 14. gündeki darlık sayıları % 20'den 28. günde % 50'ye yükselmişti. Kitozan ve EGF'nin birlikte uygulandığı deneklerde ise 14. günde düşük orandaki darlık 28. günde kaybolmuştu. Darlık gelişen segmentlerin tümünde distal ve proksimal özofagus arasındaki çap farkı çıplak gözle görülebilecek kadar belirgindi. Kontrol grubundaki beş sıçanda ek olarak hemorajik gastrit gelişmişti. Diğer deney gruplarındaki hiçbir denekte gastrit görülmedi.

Şekil 19. Sham grubundan bir deneğin hasarsız özofagus segmentinin makroskopik görünümü

Şekil 20. Özofagus hasarı sonucu darlık gelişen bir deneğin özofagusunda dar (soldaki) ve darlığın proksimalindeki dilate (sağdaki) segmentlerin makroskopik görünümü

Tablo 16. Darlık oluşum oranlarının gruplara göre dağılımı

	DARLIK				
	Yok		Var		p
GRUP	n	%	n	%	
Sham	10	100,0	0	0,0	
Kontrol	0	0,0	10	100,0	0.0001
K-14 gün	8	80,0	2	20,0	
K-28 gün	5	40,0	5	50,0	
K+E-14 gün	8	80,0	2	20,0	
K+E-28 gün	10	100,0	0	0,0	
E- 28 gün	8	100,0	0	0,0	0.007

4.3. Histopatolojik Bulgular

4.3.1. Yapısal Duvar Değişiklikleri

Randomize tek kör yapılan histopatolojik değerlendirmelerde özofagus duvarında saptanan yapısal değişikliklere ait kalitatif veriler Tablo 17'de özetlenmiştir.

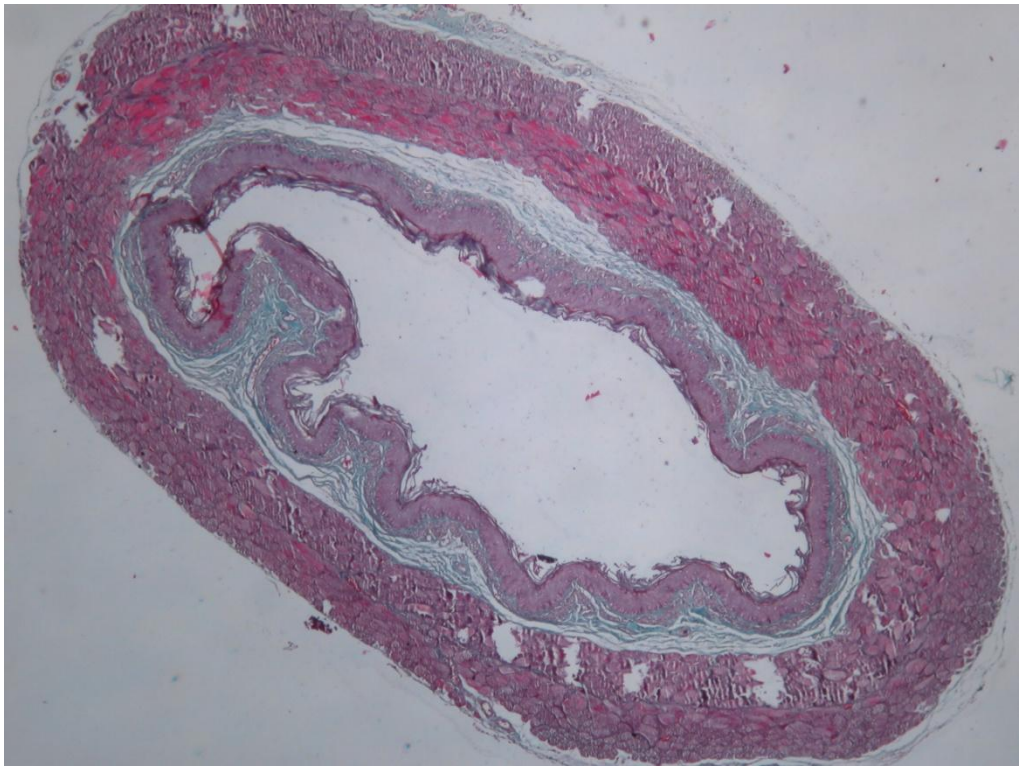
Tablo 17. Özofagus duvar örneklerinde gözlenen mikroskopik değişikliklerin gruplara göre dağılımı

Gruplar	Mukoza			Submukoza				Kas tabakası
	Ö	İ	Ü	Ö	İ	Ü	KOLL	KOLL
Sham	+	+	-	+	-	-	-	-
Kontrol	++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
K-14	+	++	+	+	+	+	+++	+
K-28	+	++	+++	+	++	+++	+++	+++
K+E-14	++	+	+++	+	+	+	++	+++
K+E-28	+	+	-	+	-	-	+	-
E-28	+	+	-	++	-	-	-	-

+: Hafif, ++: Orta, +++: Yaygın, Ö: Ödem, İ: İnflamasyon, Ü: Ülser, KOLL: Kollajen

4.3.1.1. Sham Grubu

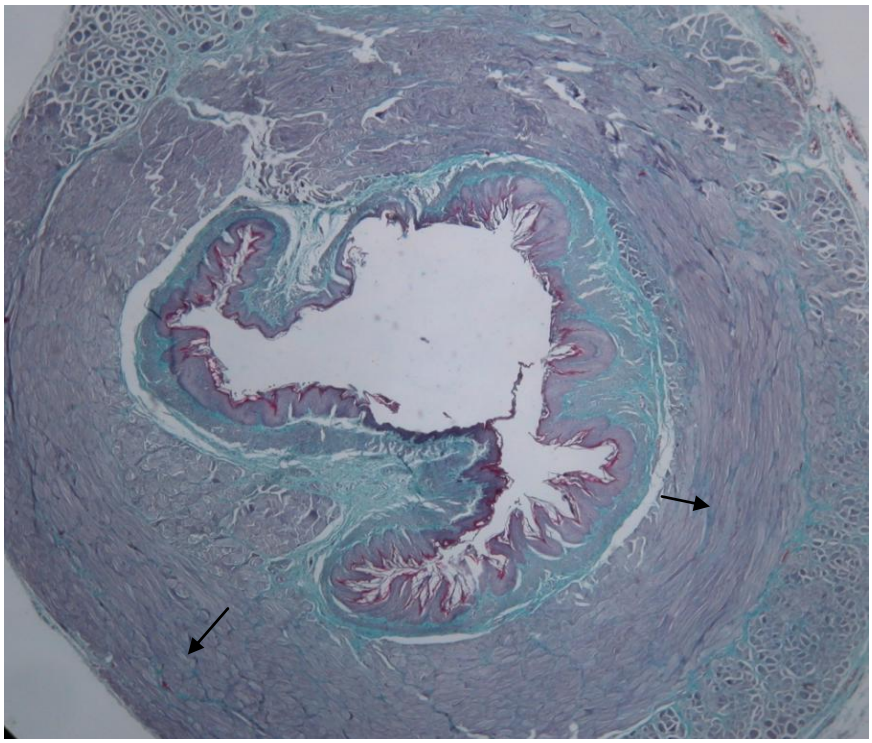
Elde edilen tüm özofagus duvar örneklerinde mukoza ve submukozada hafif ödem ve inflamasyon dışında değişiklik saptanmadı (Şekil 21). Sham ameliyatı özofagus dokusu üzerinde hasar oluşturmamıştı.



Şekil 21. Sham grubunda yer alan deneklerden birisinin histopatolojik incelemesinde mukoza ve submukozada hafif ödem dışında değişiklik olmadığı görülmektedir (M&T, ışık mikroskopisi, X200).

4.3.1.2. Kontrol Grubu

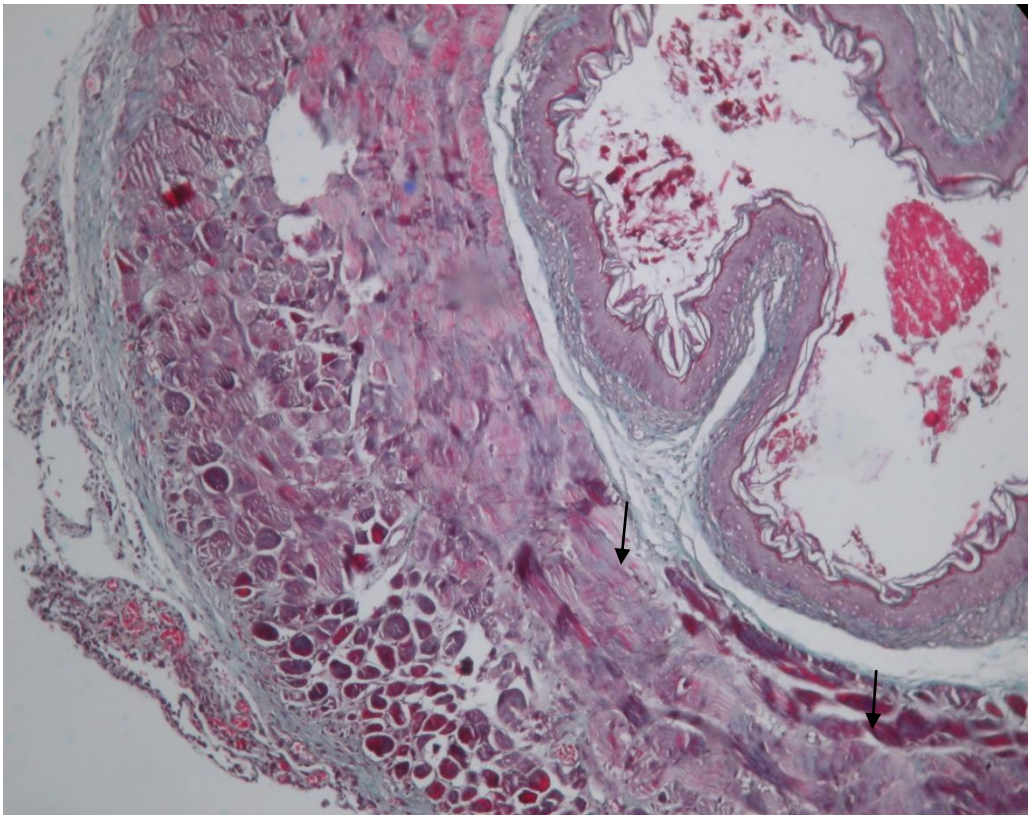
Bu gruptaki deneklerin preparatlarında mukozada yaygın veya fokal erozyon, nekroz, geniş ülserasyon, yer yer ödem ve kronik inflamasyon alanları görüldü. Submukozada ödem, mikst tipte yaygın inflamasyon, fokal erozyon ve nekroz alanları belirgindi. Submukozal kollajen birikimi çok yoğun olarak görüldü. Kas tabakasında yaygın ödem ve inflamasyonun yanı sıra granülasyon dokusu ve yaygın kollajen birikimi gözlenmekteydi. Bu gruptaki tüm özofagus örneklerinde, mikroskopik olarak belirgin doku hasarı ve lümende de daralma mevcuttu (Şekil 22).



Şekil 22. Kontrol grubunda yer alan deneklerden birisinin histopatolojik incelemesinde lümende daralma, kas tabakası ve submukozada yoğun submukozal kollajen birikimi izlenmektedir (M&T, ışık mikroskopisi, X200). (Mukozal ve submukozal kollajen birikiminin yoğun olduğu alanlar okla işaretlenmiştir.)

4.3.1.3. K-14 Grubu

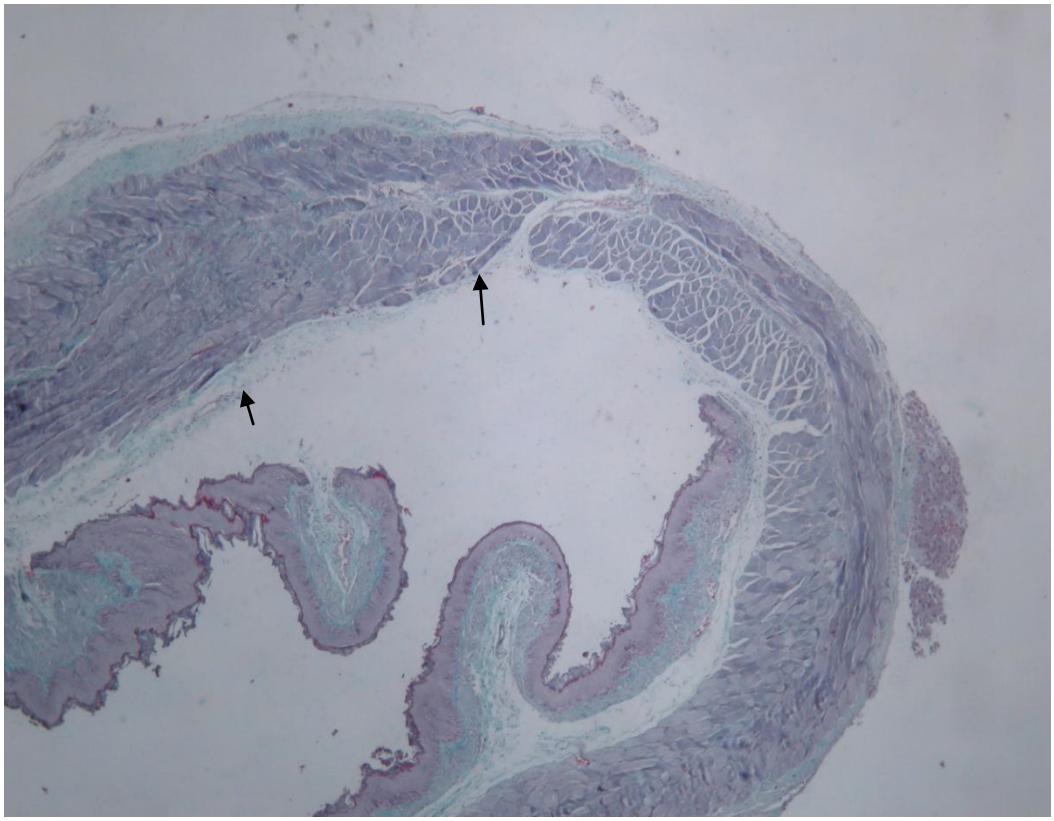
Bu grubun preparatlarında tüm tabakalarda yoğun inflamasyon bulguları, mukozal, submukozal ödem, yaygın veya fokal erozyon ve/veya mukozal ülserasyon belirlendi. Submukozal kollajen birikiminin belirgin olarak arttığı görüldü. Kas lifleri arasında yer yer ayrılma ve lifler arasında yoğun olmayan kollajen birikimi mevcuttu (Şekil 23).



Şekil 23. K-14 grubunda yer alan deneklerden birisinin histopatolojik incelemesinde submukozada kollajen birikiminde artış izlenmektedir (M&T, ışık mikroskopisi, X400). (Submukozada kollajen birikiminin arttığı alan okla gösterilmiştir.)

4.3.1.4. K-28 Grubu

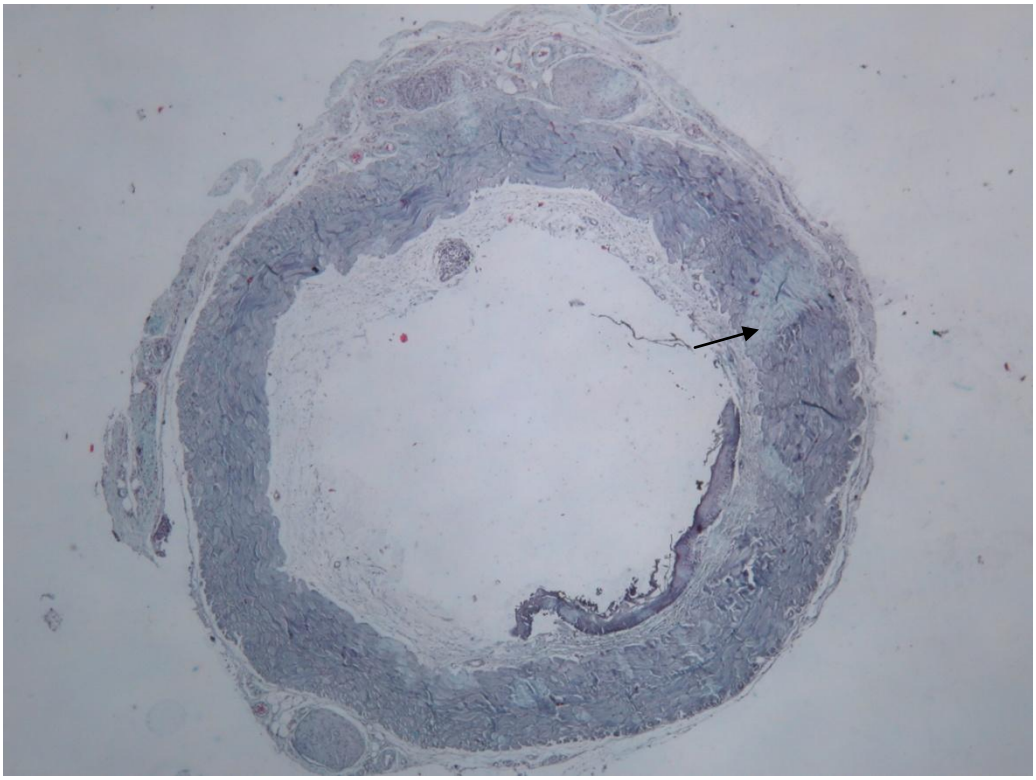
Çalışmanın bu grubundaki sıçan özofagus örneklerinin mikroskopik incelemesinde yaygın mukozal erozyon, akut veya kronik iltihap, yer yer fokal erozyon ve nekroz görüldü. Mukoza ve submukozada yaygın ödem vardı. Submukozada erozyon, inflamasyon, yaygın veya fokal erozyon ve kollajenizasyon mevcuttu. Kas tabakasında da yoğun kollajenizasyon olduğu belirlendi (Şekil 24).



Şekil 24. K-28 grubunda yer alan deneklerden birisinin histopatolojik incelemesinde mukozal erozyon ve fokal nekroz alanları izlenmektedir (M&T, ışık mikroskopisi, X200). (Mukozal erozyon ve nekroz alanları okla gösterilmiştir.)

4.3.1.5. K+E-14 Grubu

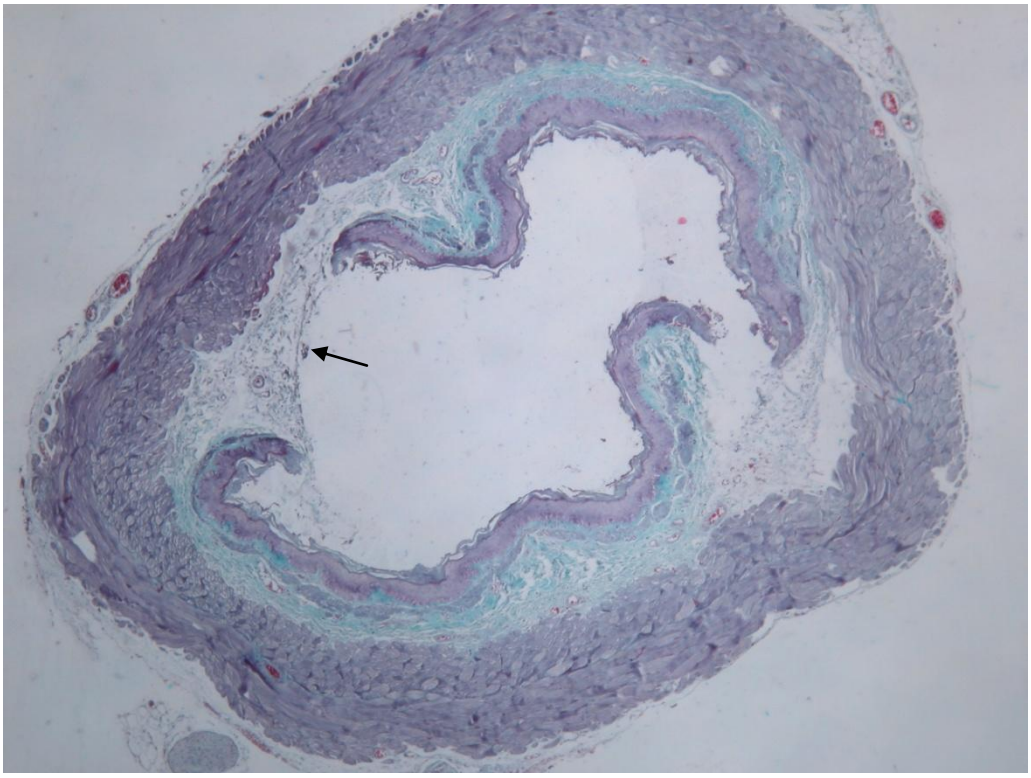
Mikroskopik olarak bu grubun değerlendirilmesinde mukozada hafif ya da yaygın ödem, subepitelyal akut, kronik veya mikst tipte inflamasyon, fokal ya da yaygın erozyon görüldü. Submukozada inflamasyon, ödem ve kollajenizasyon belirgindi. Kas tabakaları arasında ayrılma ve yoğun kollajenizasyon mevcuttu (Şekil 25).



Şekil 25. K+E-14 grubunda yer alan deneklerden birisinin histopatolojik incelemesinde kas tabakaları arasında ayrılma ve yoğun kollajenizasyon izlenmektedir (M&T, ışık mikrokopisi, X100). (Kas tabakaları arasında ayrılma olan alanlar okla gösterilmiştir.)

4.3.1.6. K+E-28 Grubu

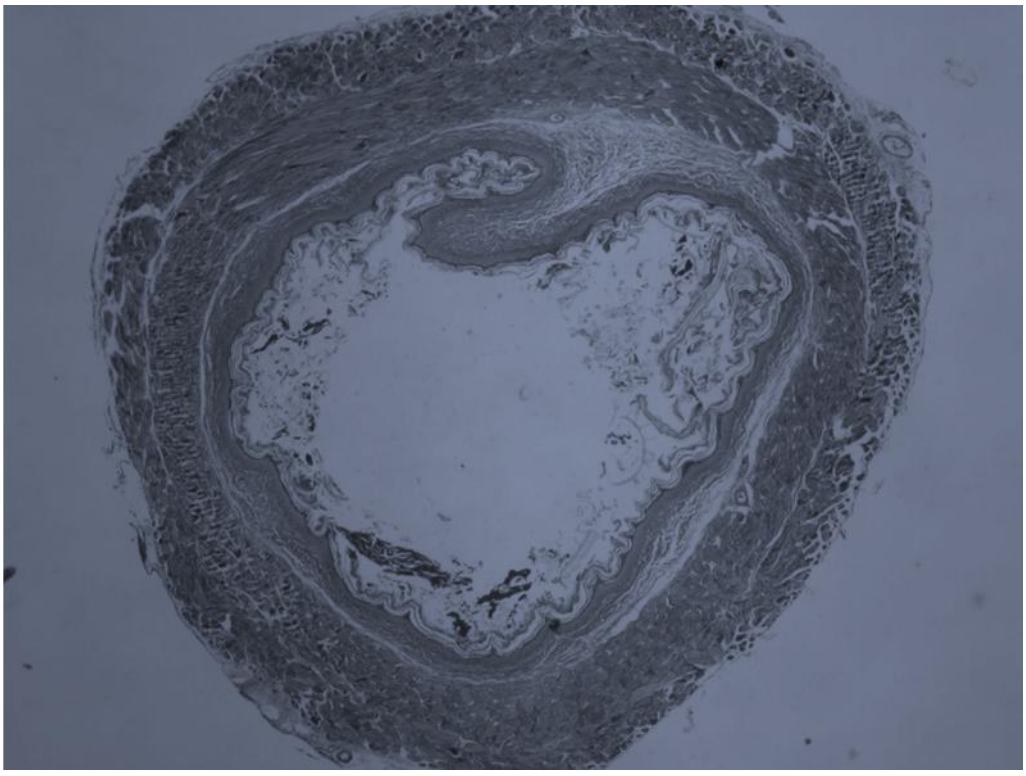
Bu grubun mikroskopisinde, mukozada hafif ödem, inflamasyon ve hafif düzeyde de erozyon sonrası oluşan epitelizasyon alanları görüldü. Submukozada sadece ödem ve kollajenizasyon vardı. Kas tabakasındaki inflamasyon hafifti ve bu tabakada kollajen birikimi görülmedi (Şekil 26).



Şekil 26. K+E-28 grubunda yer alan deneklerden birisinin histopatolojik incelemesinde erozyon sonrası oluşan yeni epitelizasyon alanları izlenmektedir (M&T, ışık mikroskopisi, X100). (Yeni oluşan epitelizasyon alanları okla işaretlenmiştir.)

4.3.1.7. E-28 Grubu

Bu grupta saptanan yapısal değişikler belirgin olarak azdı. Mukozada hafif ödem ve inflamasyon dışında değişiklik yoktu. Submukozada ödem belirgindi fakat inflamasyon hafif derecedeydi. Submukozal kollajen birikimi mevcuttu. Kas tabakasında ise hasar görülmedi (Şekil 27).



Şekil 27. E-28 grubunda yer alan deneklerden birisinin histopatolojik incelemesinde submukozada ödem izlenmektedir (M&T, ışık mikroskopisi, X100).

Sonuç olarak, histopatolojik değerlendirmede mukoza, submukoza ve kas tabakalarında en çok hasarlanmanın kontrol grubunda, en az hasarlanmanın da sham grubunda olduğu görüldü. K+E-28 ve E-28 gruplarındaki yapısal değişiklikler de diğer tedavi grupları ile karşılaştırıldıklarında oldukça sınırlıydı.

4.3.2. Histopatolojik Skor

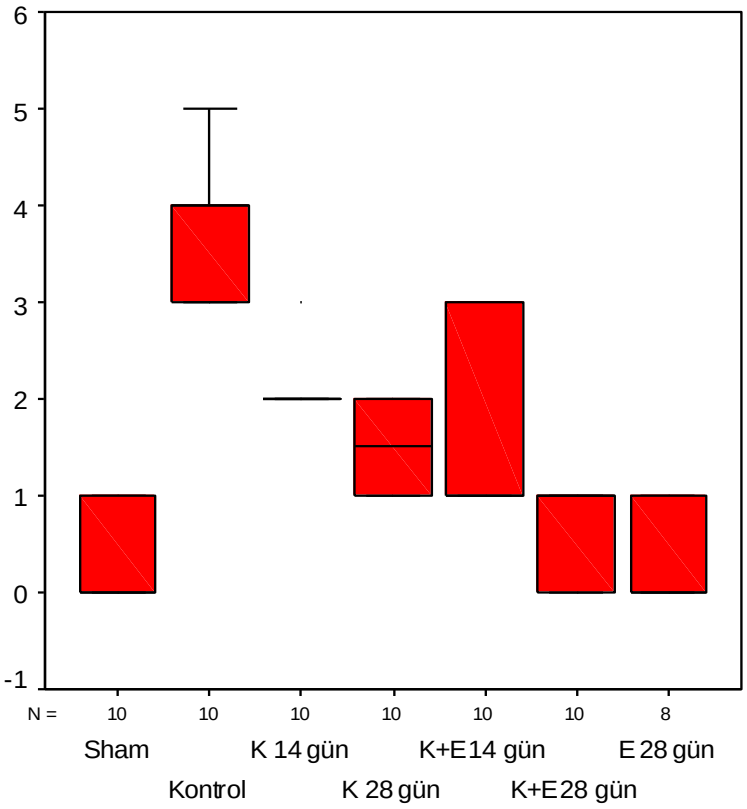
Deneklerin özofagus segmentlerinin incelenmesi ile elde edilen histopatolojik skor değerleri tablo 18'de gösterilmiştir. Özofagus duvarındaki hasar derecesini belirleyen histopatolojik skor açısından tüm gruplar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,001$). Kontrol grubunun ortanca histopatolojik skor değeri, sham ve tüm tedavi gruplarından anlamlı derecede yüksekti. Tedavi için kullanılan ajanlar her iki inceleme döneminde histopatolojik skoru azaltmıştı ($p<0,05$) (Şekil 28). Sham grubu ile yapılan karşılaştırmalarda ise K+E-28 ve E-28 grupları dışında kalan diğer tedavi gruplarının histopatolojik skorları belirgin olarak yüksek bulundu. K+E-28 ve E-28 gruplarının ortalama histopatolojik skorları hem birbirlerininkine hem de sham grubununkine benzerdi ($p> 0,05$). Kitozanın hem tek başına hem de EGF ile birlikte kullanımının histopatolojik skor açısından 14 ve 28. günlerde oluşturdukları fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 19). K-14, K-28 grupları ile K+E-14 grubunun ikili karşılaştırılması sonucunda aralarında istatistiksel olarak fark olmadığı belirlendi. Histopatolojik skor, tek başına kitozan ve kitozan ile birlikte EGF kullanılan gruplar arasında 14. günde anlamlı fark göstermezken, 28. günde bu iki grup arasında kaydedilen fark istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p<0,05$).

Tablo 18. Deneklerin histopatolojik skor değerlerinin gruplara göre dağılımı

Denek	Sham	Kontrol	K-14	K-28	K+E-14	K+E-28	E-28
1	0	3	3	2	3	1	0
2	1	3	2	2	1	0	1
3	0	4	3	1	1	1	1
4	0	5	2	2	3	1	0
5	1	3	2	1	3	0	0
6	1	4	2	1	3	1	0
7	0	4	2	1	1	1	1
8	0	3	2	1	1	1	0
9	0	4	2	2	1	0	
10	0	5	2	2	1	1	
Medyan (Min-Max)	**0,0 (0,0-1,0)**	**4,0 (3,0-5,0)**	**2,0 (2,0-3,0)**	**1,0 (1,0-3,0)**	**1,5 (1,0-2,0)**	**1,0 (0,0-1,0)**	**0,0 (0,0-1,0)**

Tablo 19. Histopatolojik skor ortanca değerleri açısından tüm grupların birbirleri ile karşılaştırmalı p değerleri (Mann Whitney U)

Gruplar	Sham	Kontrol	K_14	K_28	K+E_14	K+E_28
Kontrol	<0,0001					
K_14	<0,0001	<0,0001				
K_28	<0,0001	<0,0001	0,023			
K+E_14	0,001	0,001	0,315	0,675		
K+E_28	0,143	<0,0001	<0,0001	0,011	0,029	
E-28	0,829	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,004	0,274



Şekil 28. Grupların ortanca histopatolojik skor değerlerinin grafik görünümü

4.3.3. Stenoz İndeksi

Tüm deneklerin hesaplanan stenoz indeksi değerleri Tablo 20'de gösterilmiştir. Stenoz indeksi açısından tüm gruplar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,001$). Kontrol grubunun ortalama stenoz indeksi sham ve tüm tedavi gruplarından anlamlı derecede yüksekti, tedavi için kullanılan ajanlar her iki inceleme döneminde de stenoz indeksini azaltmıştı ($p<0,05$) (Şekil 29). Sham grubu ile yapılan karşılaştırmalarda ise E-28 grupları dışında kalan tedavi gruplarının stenoz

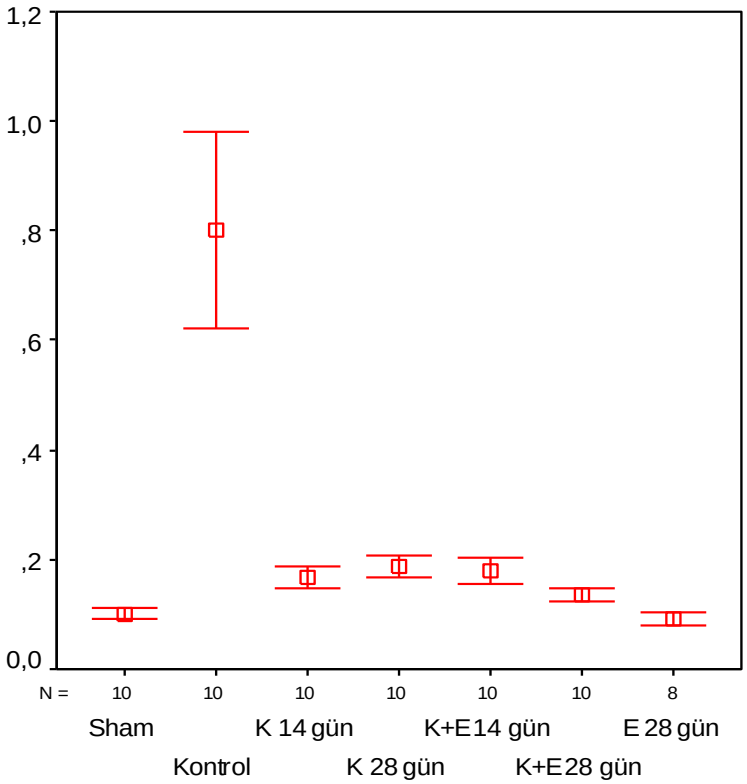
indeksleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu. E-28 grubunun ortalama stenoz indeksi, K+E-28 de dahil olmak üzere diğer tüm tedavi gruplarından anlamlı derecede düşüktü. Kitozan ile birlikte EGF kullanımının stenoz indeksi üzerindeki etkisi 14 ve 28. günlerde anlamlı derecede farklıydı (Tablo 21). Tek başına kitozan ise 14 ve 28. günler arasında bu açıdan belirgin bir fark oluşturamamıştı. Stenoz indeksi, tek başına kitozan ve kitozan ile birlikte EGF kullanılan gruplar arasında 14. günde anlamlı fark göstermezken, 28. günde bu iki grup arasında kaydedilen fark istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p<0,05$).

Tablo 20. Deneklerin stenoz indeksi değerlerinin gruplara göre dağılımı

Denek	Sham	Kontrol	K-14	K-28	K+E-14	K+E-28	E-28
1	0,11	1,20	0,18	0,20	0,20	0,14	0,08
2	0,11	0,59	0,14	0,15	0,18	0,11	0,11
3	0,08	0,50	0,20	0,16	0,20	0,12	0,11
4	0,11	1,00	0,20	0,18	0,18	0,14	0,08
5	0,11	0,68	0,15	0,20	0,13	0,16	0,08
6	0,10	1,20	0,18	0,16	0,23	0,13	0,08
7	0,08	0,71	0,13	0,21	0,17	0,13	0,11
8	0,11	0,84	0,19	0,18	0,18	0,15	0,08
9	0,11	0,69	0,16	0,25	0,20	0,12	
10	0,08	0,60	0,13	0,19	0,12	0,15	
Ortalama değer (Ort±SS)	**0,1±0,01**	**0,46±0,20**	**0,16±0,02**	**0,18±0,02**	**0,17±0,03**	**0,13±0,01**	**0,1±0,1**

Tablo 21. Stenoz indeksi ortalamaları açısından tüm grupların birbirleri ile karşılaştırmalı p değerleri (Mann Whitney U)

Gruplar	Sham	Kontrol	K_14	K_28	K+E_14	K+E_28
Kontrol	<0,0001					
K_14	<0,0001	<0,0001				
K_28	<0,0001	<0,0001	0,143			
K+E_14	<0,0001	<0,0001	0,436	0,701		
K+E_28	<0,0001	<0,0001	0,015	<0,0001	0,005	
E-28	0,315	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001



Şekil 29. Grupların ortalama stenoz indeksi değerlerinin grafik görünümü

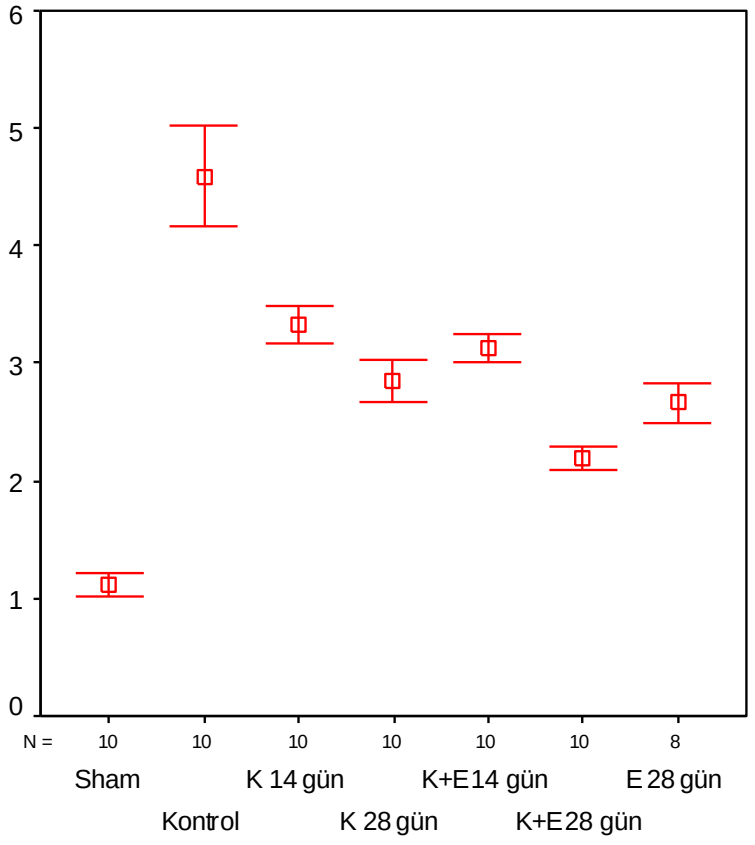
4.3.4. Hidroksiprolin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Deneklerin özofagus segmentlerinden alınan örneklerden elde edilen hidroksiprolin değerleri ve bu değerlerin gruplara göre ortalamaları Tablo 22'de verilmiştir. HP düzeyleri açısından tüm gruplar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,001$). Kontrol grubunun ortalama HP düzeyi sham ve tüm tedavi gruplarından anlamlı derecede yüksekti, tedavi için kullanılan ajanlar her iki inceleme döneminde de stenoz indeksini kontrol grubuna oranla belirgin derecede azaltmıştı ($p<0,05$) (Şekil 30). Sham grubu ile yapılan karşılaştırmalarda ise tedavi gruplarının tümünde HP düzeyleri anlamlı derecede yüksek olarak bulundu. K+E-28 grubunun ortalama HP düzeyi, E-28 de dahil olmak üzere diğer tüm tedavi gruplarından anlamlı derecede düşüktü (Tablo 23). Kitozanın hem tek başına hem de EGF ile birlikte kullanımının HP düzeyleri üzerindeki etkisi 14 ve 28. günlerde anlamlı derecede farklıydı. HP düzeyi, tek başına kitozan ve kitozan ile birlikte EGF

kullanılan gruplar arasında hem 14. Hem de 28. günde anlamlı fark göstermekteydi ($p<0.05$).

Tablo 22. Deneklerin HP değerlerinin gruplara göre dağılımı

Denek	Sham	Kontrol	K-14	K-28	K+E-14	K+E-28	E-28
1	1,2	5,5	3,5	3,1	3,3	2,2	3,0
2	1,3	4,0	3,4	2,9	3,1	2,1	2,8
3	1,1	4,4	3,6	2,5	3,0	2,0	2,8
4	1,3	4,6	3,1	2,5	3,1	2,3	2,5
5	0,9	4,2	3,5	2,6	3,0	2,4	2,6
6	1,0	5,7	3,1	2,7	3,5	2,3	2,5
7	1,2	4,2	3,3	2,9	3,1	2,2	2,4
8	1,1	4,3	3,6	3,1	3,0	2,3	2,7
9	1,1	4,1	3,2	3,0	3,2	2,0	
10	1,0	4,9	3,0	3,2	3,0	2,1	
Ortalama değer Ort±SS	**0,3±0,5**	**3,8±0,8**	**3,33±0,4**	**1,5±0,5**	**1,8±1,0**	**0,7±0,5**	**0,4±0,5**



Şekil 30. Grupların ortalama HP düzeyleri değerlerinin grafik görünümü

Tablo 23. HP düzeyi ortalama değerleri açısından tüm grupların birbirleri ile karşılaştırmalı p değerleri (Mann Whitney U)

Gruplar	Sham	Kontrol	K_14	K_28	K+E_14	K+E_28
Kontrol	<0,0001					
K_14	<0,0001	<0,0001				
K_28	<0,0001	<0,0001	0,001			
K+E_14	<0,0001	<0,0001	0,043	0,023		
K+E_28	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
E-28	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,122	<0,0001	<0,0001

5. TARTIŞMA

Çocukluk yaş grubunda yakıcı madde alımına bağlı özofagus yanıkları halen önemli bir morbidite, mortalite ve sağlık harcama nedeni olmaya devam etmektedir[2,18] Özofagus yanıkları ABD'de yılda 5.000 ile 15.000 kişiyi etkilemektedir.[3,30] Ülkemizde yakıcı madde alımına bağlı özofagus yanıkları, gelişmiş ülkelere göre daha sık görülmektedir. Ancak, hastalık kayıtlarının sağlıklı olmaması nedeni ile, gerçek sıklığın saptanması olanaklı olmadığından yayınlanan olgu serilerinden fikir edinilmesi olanaklıdır. Mutaf[3] ve ark.'ının ağırlıklı Ege bölgesinden gelen hastalardan oluşan serisinde, 1975-1992 yılları arasında 932 özofagus yanığı olgusunun başvurduğu bildirilmiştir. Bu serideki olguların 241'inde özofagustaki yanığın derin ve çepeçevre olduğu belirtilmiştir. Ceylan[30] ve ark.'ının çalışmasında hastaların % 73,3'ünde endoskopide patoloji saptanmaz iken, % 26,7'sinde endoskopik olarak patoloji saptanmıştır. Di Castanzo[97] ve ark. özofagus yanığı ile başvuran 70 hastaya endoskopi yapmışlar ve bunların 7 tanesinde tüm özofagusta derin yanık ve masif hemoraji, 6 tanesinde ülserasyon, fokal nekroz ve 19 tanesinde de basit inflamasyon olduğunu belirlemişlerdir. Anderson[98] ve ark. tüm özofagusta derin yanık gelişen hastaların % 50'sinde replasman tedavisine gerek olduğunu bildirmişlerdir.. Broto[7] ve ark. özofagus yanığı nedeniyle endoskopi yaptıkları 159 hastanın 42'sinde birinci derece, 22'sinde ikinci derece, 41'inde üçüncü derece özofajit olduğunu, 54'ünde ise yanık oluşmadığını belirlemişlerdir. Genel olarak bakıldığında, yakıcı madde içen çocukların % 35-85'inde özofagusta çeşitli derecelerde yanıkların oluştuğu bildirilmektedir.[2,28,36,99-101] Yanığa bağlı hasarın derecesi, içilen maddenin cinsi, konsantrasyonu, temas süresi ve eklenecek olan sekonder enfeksiyonlar ile ilişkili olmaktadır. Yakıcı madde içimi sonrası özofagusta yanık saptanmış olgularda akut dönemde sadece destek tedavisi uygulanır ve gelişecek komplikasyonlar açısından izlem yapılır. Bu dönemde çoğunlukla kabul gören tedavi yaklaşımı, intravenöz sıvı tedavisi, ağızdan beslenmenin kesilmesi ve antibiyoterapi uygulanmasıdır.[2,18] Yakıcı madde alımına bağlı özofajitte akut dönemi atlatan hastalarda karşımıza çıkabilecek başlıca komplikasyon özofagus darlığı olmaktadır. Özofagus yanıklarında darlık gelişimiyle ilgili olarak klinikler arasında farklılıklar mevcuttur. Karnak ve ark.[46] 1976-1995 yılları arasında 282 hastada yaptıkları değerlendirme sonucunda, hastaların % 67'sinde alkali madde alımına bağlı

darlık geliştiğini görmüşlerdir. Anderson[98] ve ark. darlık oranlarının % 38 olduğunu, Tiryaki[28] ve ark. % 37 olduğunu söylemişlerdir. 2007 yılında yapılan bir çalışmada ise 296 hastanın % 31'inde darlık geliştiği bildirilmiştir.[99] Çin de yayınlanan literatürlerde % 60-85'lere ulaşan darlık oranlarından söz edilmektedir.[101-103] Kliniğimizde ise hastaların % 50'sinde özofagus darlığı geliştiği tespit edilmiştir.[104]

Bu klinik veriler, özofagus yanığı sonrası morbidite ve mortaliteyi etkileyen en önemli değişkenin özofagus darlığı olduğunu göstermektedir. Özofagus yanığı sonrası gelişen özofagus darlığının önlenmesi veya tedavisine yönelik çalışmalar da bu nedenle büyük önem taşımaktadır.

Yanık sonrası darlığın engellenmesine yönelik olarak geçmişte kortikosteroid tedavisi büyük umutlar ile kullanılmıştır.[32,105] Ancak, bu tedavinin darlığın önlenmesinde belirgin etkisinin sadece mega dozlarla sağlanabildiği, bu dozlarda uygulama ile perforasyon, infeksiyon gibi diğer komplikasyonlar nedeni ile morbidite ve mortalitenin arttığı kanıtlanmıştır.[45,98,106] Uzun dönemde yapılan klinik ve deneysel çalışmaların sonucunda kortikosteroidin sadece lokal injeksiyonunun darlık oluştuktan sonra uygulanacak standart tedavi yöntemi olabileceği, darlığın önlenmesinde ise yeri olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.[2,3,18,107] Darlığın klasik tedavi protokolünün başında periyodik özofagus dilatasyonları gelmektedir.[2,18] Dilatasyon tedavisinin mantığı, aşırı kollajen birikimi sonucunda darlığı oluşturan ve lümeni tıkayan kollajen moleküllerinin, lümen merkezinden perifere doğru 360 derece sıkıştırmak ve lümen merkezine dik duran molekülleri, perifere doğru baskı ile yatırmaktır. Dilatasyon seansı sonunda lümene dik pozisyondaki kollajen molekülleri paralel bir pozisyon alarak pasaja izin verebilmektedir.[2,18] Günümüzde yakıcı maddelere bağlı özofagus darlıklarında klasik tedavi yöntemi olarak görülen dilatasyon tedavisinin başarısı için düzenli aralıklarla tekrarlanması ve genel anestezi altında yapılması gerekmektedir. Tekrarlanan dilatasyonlar ile uzun vadede ancak hastaların % 33 ile 48'inin uzun vadede yarar gördüğü belirtilmektedir.[2,18] Ayrıca dilatasyon tedavisinde kanama, bakteriyemi, sepsis, perforasyon ve nadiren beyin apsesi gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir.[3,18] Dilatasyon tedavisine alternatif bir yöntem kalıp tedavisidir. Kalıp tedavisi için henüz ideal bir kalıp üretilemediğinden bu tedavi yöntemi ile de elde edilen sonuçlar henüz yüz güldürücü değildir.[18,32] Klinikte uygulanan son çare tedavisi ise özofagus yerine başka bir doku ile gastrointestinal devamlılığın sağlanmasıdır. Kolon, mide ve jejunum

kullanılarak uygulanan özofagus replasman tedavisi yüksek morbidite ve hatta mortaliteye sahiptir.[2,3,18] Yukarıdaki klinik verilerden de anlaşıldığı üzere, özofagus yanıklarına bağlı gelişen komplikasyonların tedavisi hem uzun zaman almakta hem de hasta için yüksek morbidite ve mortalite riski getirmektedir. Yakıcı madde içimi sonrası özofagustaki yanık yarasının iyileşmesinin en optimal duruma getirilmesi, bu komplikasyonun engellenmesinde büyük önem taşıdığından bu yöndeki araştırmalar çok değerli ve popülerdir.

Özofagus yanıklarında darlık gelişimini önlemek amacıyla düzenlenen deneysel çalışmalarda bugüne kadar yara iyileşme sürecinin değişik aşamalarında etkili bir çok değişik ajan kullanılmıştır. Yara iyileşmesinin iç içe geçen üç temel dönemi; inflamasyon, ekstrasellüler matriks ve granülasyon dokusunun oluşumu ve kollajenin yeniden şekillenmesi (*remodelling*)'dir. Özofagus yanık yarasının oluşmasını izleyen ilk hafta akut inflamatuvar cevapla, ikinci hafta fibroblastik proliferasyon ve kollajen oluşumu ile, ardından gelen çok uzun süreç de yeniden şekillenme ile geçmektedir.[2,3,18] İnflamatuvar dönemde, ilk yaralanma anında ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksitleri, doku hasarının derecesini belirlemektedir. Serbest oksijen radikalleri dokuda prolin ve lizini hidroksile ederek kollajen sentezini arttırırlar. Serbest oksijen radikallerini veya onların peroksidasyon etkilerini bloke edecek antioksidanlar gibi bir ajan sonuçta kollajen birikimini de azaltarak olumlu katkıda bulunabilir. İnflamasyon cevabını değişik şekillerde düzenleyen ajanlar da kollajen birikiminin daha kısıtlı, dengeli ve düzenli olmasını sağlayabilmektedirler. İkinci aşamada ise önemli unsurlar fibroblastik proliferasyon, anjiogenez, kollajen sentezi ve epitelizasyondur. Özofagustaki yanık yarasının ilk dönemde temizlenmesinin ardından kaybedilen dokuların yeri, ekstraselüler matriks şekillenmesi ve kollajen birikiminin sonucunda bağ dokusu tarafından doldurulmaktadır. Bu aşamada fibroblastların stimülasyon veya inhibisyonu, üretilecek kollajen tiplerinin belirlenmesine yönelik etkileşimler, anjiogenez ve epitelizasyonu etkileyen büyüme faktörleri etkili rol alır. Son aşama olan yeniden şekillenme sürecinde ise artık yara iyileşmesinin sonucunu etkileyecek asıl gelişmelerin çoğu tamamlanmıştır. Sonuç olarak, ilk hasar anının hemen sonrasından başlayarak, yanık yarasının iyileşme sürecindeki tüm evrelerde sağlıklı bir sürecin yaşanması, sonuçta oluşacak yara kontraksiyon derecesinin ve dolayısı ile komplikasyonların azaltılmasında kritik öneme sahiptir. Bu nedenle de, darlığın

önlenmesi için kullanılacak bir madde veya yöntemin üçüncü haftadan önce, tercihan hasarın hemen sonrasından itibaren devreye sokulması en ideal yaklaşım olacaktır. Buna ek olarak, yine tedavi edici uygulamanın yara iyileşme sürecinin birden fazla evresi üzerinde olumlu etkiye sahip olması da önemli bir üstünlük getirecektir.[1] Klinikte sık olarak kullanılan dilatasyon, kalıp, steroid injeksiyonu, yara iyileşmesinin önemli olan üç aşamasından ikisi tamamlandıktan sonra başlatıldığından bu tedavi yöntemlerinin başarı şansları düşük olmaktadır. Ayrıca, tedavi edici ajanların genel tercih nedenlerini göz önüne alarak özofagus yanığında kullanılacak madde veya uygulamaların düşük komplikasyon oranına, toksisiteye ve maliyete sahip olmaları da beklenmelidir. Daha önceki deneysel çalışmalarda steroidler, büyüme faktörleri, sitostatikler, antioksidanlar, kollajen sentez inhibitörleri ve daha bir çok farklı etkiye sahip maddenin özofagusta darlık gelişimini önledikleri bildirilmiştir.[1,5,6,11-16] Ancak, bunlardan steroidin lokal kullanımı hariç uluslar arası yaygın kabul görüp standart tedavi uygulaması konumuna geçebilen olmamıştır. Kitozan yara iyileşmesinin değişik aşamalarında etkileri olan, nontoksik, doğal olduğu için de düşük maliyetli bir maddedir. Kitozanın yara iyileşmesinin ilk iki aşamasında doğrudan, üçüncü aşamasına yönelik de dolaylı etkileri olduğu birçok farklı dokudaki yara modellerinde gösterilmiş ve veterinerlik alanında yara tedavisinde ticari olarak standart kullanıma sunulmuş bir maddedir.[68,69] EGF de yara iyileşmesinin ikinci döneminde doğrudan, üçüncü döneminde ise dolaylı etkiye sahip, vücutta doğal olarak da bulunan ve daha önce hem özofagus yanıklarında hem de yanık dışı özofagus ve mide hasarlarının iyileşmesinde etkinliği defalarca kanıtlanmış bir büyüme faktörüdür.[66,90] Çalışmamızda da, yara iyileşme sürecinde başka dokularda etkinliği kanıtlanmış olmasına karşın özofagus yanığı tedavisi için henüz kullanılmamış olan kitozanın etkinliğinin, özofagus yanıklarında etkinliği iyi bilinen EGF ile karşılaştırmalı olarak araştırılması amaçlanmıştır.

Kitozan, glukozamin ve N-asetil glukozamin kopolimerlerinden oluşan, polisakkarit yapıda, biyogeçimli, biyoparçalanabilir, mukoadheziv, non toksik, non alerjik, antiinfektif, antiinflamatuvar özellikleri olan ve deneysel cilt yanığı çalışmalarında kullanılan çok seçkin ajanlardan biridir.[65,66,68,69] Deniz kabuklularında bulunan kitinin deasetilasyonu ile elde edililen kitozanın polimorfonükleer lökositler, makrofajlar ve fibroblastlar gibi inflamatuvar hücrelerin işlevlerini artırdığı

belirlendiğinden, kitozanın değişik doku ve yara biçimlerinde yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri araştırılmaya devam edilmektedir.[65] Kitozanın yara iyileşmesinin inflamasyon evresinde nötrofil ve makrofajarı aktive ettiği, ikinci evrede granülasyon oluşumu ve organizasyonunu hızlandırdığı ve yara iyileşmesinin tüm evrelerini etkilediği gösterilmiştir.[68,69] Kitozanın, geniş yanık yaralarından sonra belirgin kontraksiyon oluşmadan cildin kapanmasını sağlaması dikkat çekici bir özelliğidir.[66,68,69] Kitozanın gastrointestinal sistem de dahil olmak üzere yara iyileşmesi konusunda ortaya konan olumlu özellikleri ve doğadan kolay elde edilir, ucuz bir ajan olması göz önünde tutarak, özofagus yanık yarasının iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmaya değer bulduk. Kitozan'ın etkisinin, sadece kontrol grubu ile karşılaştırılması yerine, deneysel olarak tedavi etkinliği kanıtlanmış olan bir ajanla da karşılaştırılmasının, çalışmanın sonuçlarının yorumlanma gücünü artıracağı düşünerek çalışmamıza tüm doku ve yara tiplerinde olduğu gibi, özofagus yanık modelinde de olumlu etkileri tekrar edilebilir şekilde kanıtlanmış olan EGF diğer tedavi ajanı olarak dahil edildi. EGF'nin sadece diğer büyüme faktörleri ile değil, birçok ajan ile sinerjik etki oluşturma özelliğinden ötürü de, iki tedavi ajanının birlikte uygulanacağı bir grup da tasarlandı. EGF'nin etkileri daha önceki çalışmalarda iyi tanımlanmış olduğundan bu grupta istatistiksel değerlendirmeyi bozmayacak şekilde daha az denekle ve sadece 28. günde değerlendirme yapılması planlandı. Sadece yapılan işleme yönelik değişikliklerin belirlenebilmesi ve hiçbir tedavi uygulanmayan deneklerle karşılaştırılma yapılabilmesi amacı ile de sham ve kontrol grupları tasarlandı.

Temininin kolay olması ve elverişli bakım şartları nedeniyle, benzer çalışmalarda da sık kullanılmış olan, Wistar Albino cinsi sıçanların kullanılması tercih edildi.[1,5,9-13,105,109,110,112,113] Çalışmamızda Gehanno ve Guedon tarafından tarif edilen, daha sonra da Liu ve Richardson tarafından modifiye edilen özofagus yanık sıçan modeli kullanıldı. Bugüne kadar literatürde birçok farklı özofagus yanık modeli tanımlanmıştır.[93,111] Rosenberg[114] ve ark. sıçanlarda yakıcı madde aplikasyonunu özofagoskop eşliğinde pamuk uçlu aplikatör ile yapmışlardır. Ancak, bu yöntem sırasında yakıcı maddenin özofagusun diğer bölümlerine teması engellenemediğinden yaygın kullanılamamıştır.[34,114] Bosher[115] ve ark.'nın yakıcı maddeyi bir kateter ile özofagus içerisine verdikleri yöntemlerinde de yakıcı madde hızla mideye geçtiği için ilk 24 saatte ölüme yol açan hemorajik gastrit gelişmiştir. Ronald[116] ve ark.'ı bu sorunun

aşılabilmesi için yakıcı maddeyi, polietilen kılıf ile korunan yünlü pamuklu bir fırça aracılığı ile uygulamışlardır. Bu yöntemde fırçanın ucu yakıcı maddeye batırılıp polietilen kılıf içine geri çekildikten sonra aplikatör ağızdan özofagus içerisine yerleştirilmekte ve özofagus içerisinde iken içerisindeki fırça çıkarılarak 10 saniye süre ile mukozaya teması sağlanmakta ve yeniden aplikatör içerisine çekilerek çıkarılmaktadır. Bu yöntemin de diğer özofagus kısımlarına yakıcı madde temasını engelleyemediği tespit edilmiştir. Knox ve Davis birbirine yakın zamanlarda torakotomi ile distal özofagusu ortaya koyup içerisine çift lümenli plastik bir nazogastrik tüp yerleştirmişler ve kateterin balonunu şişirerek özofagusu izole etmişlerdir.[93,111] Daha sonra 30 cmH_2O basınç altında % 20'lik NaOH 60 saniye uygulamışlar ve ardından distile su ile yıkama yapmışlardır.[93,111] Bu yöntem de torakotominin denekler üzerindeki olumsuz etkisi ve yüksek mortalite nedeni ile kabul görmemiştir. Özofagus yanık modellerinde yaşanan bu sorunlar nedeni ile Gehanno ve Guedon bugün en yaygın şekilde kullanılan yöntemlerini tarif etmişler ve bu yöntem de Liu ve Richardson tarafından küçük bir değişiklik ile modifiye edilmiştir.[1,5,6,10-15,108,113] Ön çalışma ile, yöntemin ağızdan ilerletilen tek kateterli hali laboratuvarımız şartlarında test edildi ancak, bu yöntem ile hem yanığın standart oluşturulamadığı, hem de yıkama işleminin etkin yapılamadığı görüldü. Ön çalışmanın geri kalanında Liu[94] ve Richardson tarafından tarif edilen orijinal çift kateterli yöntemi kullandığımız deneklerde ise, yakıcı madde olarak % 10 NaOH'un bir kateterden rahatlıkla verilebildiği, diğerinden de yıkamanın etkin şekilde yapılabildiği gözlendi ve asıl çalışmanın tasarımında bu yöntem tercih edildi. Bugüne kadar özofagusta yanık oluşturmak için değişik yakıcı maddeler kullanılmışsa da en sık kullanılan, klinikte de sık karşılaştığımız NaOH'dir. NaOH, çalışmalarda % 10 ile % 50 arasındaki konsantrasyonlarda kullanılmaktadır.[108-113,117] Ön çalışmamızda NaOH'in en sık önerilen % 50'lik konsantrasyonu kullanıldığında denekler ağır özofageal nekroz ve perforasyon nedeni ile kaybedildiğinden, ikinci aşamada konu ile ilgili birçok araştırmada da başarı ile kullanılan bu solüsyonun % 10'luk konsantrasyonu uygulandı.[5,112,113] NaOH konsantrasyonu ile lezyonun derinliği arasında ilişkinin gösterilmesi amacı ile düzenlenen bir çalışmada bu maddenin standart olarak 10 saniye süre ile özofagus mukozası ile temas ettirildiğinde, % 3,8'lik konsantrasyonunun mukoza ve submukozayı, % 10,7'lik konsantrasyonunun musküler tabakayı, % 22,5'lik olanın ise tüm özofagus duvarı ile birlikte komşu dokuları

hasarlandırdığı görülmüştür.[36,117] Bizim çalışmamız da, NaOH'in % 10'luk konsantrasyonunun deneklerin kaybına ve perforasyona neden olmadan darlık oluşturduğunu göstermiştir. Liu[94] Richardson'un yanık modelinde, özofageal darlığın gelişebilmesi için musküler tabakayı da içeren tam kat bir yanığın oluşması gerektiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca yakıcı maddenin, musküler tabakaya ulaşabilmesi için önemli olanın, lümen içine belli bir basınç uygulayarak verilmesi olduğu söylenmiş ve tutarlı yanık oluşturmak için de lümen içi basıncının 15 cm H_2O olacak şekilde ayarlanması gerektiği belirtilmiştir.[94] Kontrol grubunda elde ettiğimiz sonuçlar, kullandığımız yanık oluşturma yönteminin standart, kontrollü, darlığa neden olacak derinlikte ama perforasyon ve mortalite riski düşük özofagus yanığı oluşturması yanında, akciğere aspirasyona da kesinlikle engel olması üstünlükleri olduğunu göstermektedir. Sham grubunda elde ettiğimiz sonuçlar da uyguladığımız yöntemin yakıcı madde verilmesi dışında kalan kısmının özofagusta belirgin bir değişikliğe neden olmadığını göstermiştir.

Özofagus yanığı ile ilgili çalışmalarda makroskopik ve rutin histopatolojik incelemelerin dışında, yara iyileşmesi sürecinin değerlendirmesine yönelik iki temel yaklaşım erken ve/veya geç dönem doku incelemelerinin yapılmasıdır. Erken dönem yara iyileşmesi değerlendirmelerinde histopatolojik bulguların yanında, dokudaki hasarlanmanın derecesini belirlemek amacı ile hücre membranındaki lipid içeriğin peroksidasyon düzeyini belirleyen malone dialdehit (MDA), serbest oksijen radikal düzeyine yönelik süperoksit dismutaz ve serbest oksijen radikallerinden dokuyu koruyan glutatyon düzeyleri incelenmektedir.[6] Yara iyileşmesinin ilerleyen döneminde ise, iyileşmenin derecesinin belirlenmesi için kollajen birikim seviyesinin belirlenebilmesi için kollajen yıkımının son ürünü olan ve kollajen düzeyinin artışına bağlı olarak düzeyi dolaylı olarak yükselen HP düzey belirlemesi yapılmaktadır. Bu nedenle doku hidroksiprolin düzeyleri, dokulardaki kollajen düzeyini dolaylı olarak yansıtan objektif bir parametredir.[1,5,18] Yara iyileşme sürecindeki doku hasar derecesi Millar tarafından tarif edilen histopatolojik skorlama ile de belirlenmektedir. Özofagustaki yara iyileşmesinin sonucunda meydana gelebilen darlığın makroskopik kalitatif değerlendirmesinin yanında, stenoz indeksi ile kantitatif şekilde değerlendirmesi de tüm çalışmalarda kullanılan bir yöntemdir.[1,5,6,113,118,119] Çalışmamız, kullanılan iki tedavi edici ajanın darlığın önlenmesi veya azaltılması noktasındaki

etkinliklerinin sorgulanmasına odaklandığından, darlık gelişimi açısından önemli olan granülasyon oluşum sürecinin sonu olan 14. günde ve subakut yara iyileşme sürecinin sonu ve kollajenizasyonun en üst düzeyde olduğu 28. günde, doku hasarının tespiti için histopatolojik skor, kollajen birikim seviyesinin tayini için HP düzeyi, oluşan darlıkların derecesinin belirlenebilmesi amacı ile de stenoz indeksi belirlemeleri yapıldı. Yara iyileşmesi ile ilgili benzer çalışmalarda da, doku incelemelerinin bu iki kritik pencerede (14. ve 28. günlerde) yapıldığı görülmektedir.[65,120]

Çalışmamızda yer alan grupların deney öncesi, deney sonrası ağırlık ve bu ağırlıklar arasındaki fark ortalamaları incelendiğinde dikkat çekici iki özellik göze çarpmaktadır. Bunlardan ilki, sham grubundaki iki denek hariç, tüm gruplardaki tüm deneklerde ağırlık kaybı olması, diğeri ise saptanan ağırlık kayıbı oranlarının gruplar arasında yine de anlamlı dağılım göstermesidir. Sham grubunda kaydedilen vücut ağırlığı kayıpları, vücut ağırlık ölçümlerinin yapıldığı hassas terazinin yanılma payı içerisinde kalan ölçüdedir. Çalışmamızda erişkin sıçanlar kullanılmıştır. Erişkin sıçanların sağlıklı olanlarında bile vücut ağırlıklarında artış olması beklenmediğinden, sham grubunda aslında gerçek bir vücut ağırlığı kaybından söz edilemez. Ortalama ağırlık kaybı, tedavi uygulanmadan darlık geliştirilen kontrol grubunda en çok, hiç yanık yarası oluşturulmayan sham grubunda ise en düşük düzeyde idi. Bu iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak da anlamlı olması, yanığa bağlı gelişen darlığın, beslenme bozukluğu yaratarak bu grubun deneklerinde daha belirgin bir ağırlık kaybı gelişmesine yol açtığını göstermektedir. Vücut ağırlıkları ile ilgili benzer bulgular özofagus yanıkları ile ilgili diğer deneysel çalışmalarda da gösterilmiştir.[1,6,109-111] EGF kullanılan grupların 28. günde yapılan değerlendirmelerinde vücut ağırlıkları açısından sham grubu ile anlamlı farkın saptanmamış olması, bu gruplarda özofagus yanığına bağlı beslenme bozukluğu olmadığını göstermektedir. Diğer tedavi gruplarında ortalama ağırlık yönünden hem sham, hem de kontrol grubu ile anlamlı fark saptanmış olması da, bu gruplardaki tedavinin beslenme yönünden bir fark sağlayabildiğini, ancak bunun sham ve EGF gruplarının 28. günü ile karşılaştırılabilir düzeyde olmadığını düşündürmektedir. Ortalama vücut ağırlıklarının belirgin olarak düşük bulunduğu üç grupta, darlık oranlarının değişken olmasına karşın tümünde benzer şekilde ağırlık kaybı olması sadece darlıkla açıklanabilir bir durum değildir. Bu tedavi gruplarında darlık gelişmemiş deneklerdeki vücut ağırlığı kaybı, bu deneklerin özofagus

segmentlerinin histolojik incelemelerinde saptanan özofajit ile açıklanabilir. Kontrol grubundaki tüm deneklerde darlık oluşmasına ve belirgin vücut ağırlığı kaybına karşın deneklerin hayatta kalabilmiş olması, kullandığımız yanık modelinin tekrar edilebilir, standart yanık oluşturabilen geçerli bir yöntem olduğunu göstermiştir. Kontrol grubunun tüm deneklerinde darlık gelişmesi ve sham grubunda da hiç darlık gelişmeden hafif değişikliklerin görülmüş olması da bunu destekler niteliktedir.

Çalışmamızda kullanılan tedavi edici ajanların doku hasarı üzerine etkisi incelendiğinde, kitozanın histopatolojik skoru kontrol grubundan hem 14. hem de 28. günlerde belirgin şekilde azalttığı saptanmıştır. Kitozanın bu etkisi E-28, E+K-28 ve sham gruplarından anlamlı derecede düşük, ancak K+E-14'ünkü ile karşılaştırılabilir bulunmuştur. Özofagus duvarındaki yapısal değişiklikler açısından da E-28 ve K+E-28 grupları sham grubuna en yakın bulguların gözlendiği gruplardır. K+E-14 grubunun özofagus duvar örneklerinde kitozan grubununkine yakın derecede yoğun inflamasyon, kollajen birikimi ve epitelizasyon sorunu gözlenmektedir. Yine de, doku hasarı açısından tüm tedavi gruplarında duvar değişiklikleri kontrol grubundan belirgin ölçüde daha hafiftir. Özofagus duvar örneklerinde saptanan bu hasar derecelerinin kollajen birikimi ile ilişkisi açısından HP değerleri irdelendiğinde, sham grubundan sonra en düşük HP değeri K+E-28 grubunda bulunmuştur ama, bu grubun HP değerleri yine de sham grubundan anlamlı derecede yüksektir. Diğer tedavi gruplarının HP düzeyleri K+E-28 grubundan belirgin şekilde yüksek olsa da kontrol grubuna göre HP düzeyleri anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Sonuç olarak, tek başına kitozan uygulamasının hem doku hasarını, hem de doku hasarı sonrası iyileşme sürecini, granülasyon dokusu oluşumunu ve kollajen birikimini kontrol grubuna göre olumlu etkilediği gözlenmiştir. Ancak, kitozanın bu etkisi tek başına EGF uygulamasının sağladığından daha düşüktür. Her iki ajanın birlikte kullanıldığı gruplarda ise, özellikle 28. günde EGF'ninkine yakın bir etkinlik gözlenmiştir.

Doku hasar derecesi ve HP düzeyleri açısından gruplar arasında gözlenen ilişki, darlık oluşumu yönünden de benzer bulunmuştur. EGF uygulanan gruplarda kitozan ile kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha az darlık gelişmiştir. Kitozan grubunda elde edilen darlık oranları diğer tedavi gruplarından belirgin şekilde yüksektir. E-28, K+E-28 gruplarında sham grubu ile benzer şekilde hiç darlık gelişmemiştir. Kitozan gruplarındaki darlık dağılımı açısından dikkat çekici olan, kitozan uygulandıktan 14 gün

sonra % 20 olarak saptanan darlık oranının 28. günde % 50'ye çıkmış olmasıdır. Kitozan ile birlikte EGF uygulanan gruplarda ise tam tersi 14. günde % 20 olan darlık oranı 28. günde % 0'a gerilemektedir. EGF ile ilgili yapılan çalışmalardan, etkisinin doza ve zamana bağlı olduğu bilinmektedir.[121] Bu nedenle EGF kullanılan gruplarda darlık gelişiminin 28. günde 14. günden daha iyi olması açıklanabilir bir durumdur. Kitozan grubunda iyileşme sürecinin ilerleyen günlerinde darlık oranının artışı ise ilk bakışta açıklanması zor bir olgu gibi görünmektedir. Ancak, özofagus segmentlerinin histolojik değerlendirmelerinde 14. günde saptadığımız aşırı granülasyonu dokusu gelişimi ve mukozal tabakada epitelizasyon eksikliğinin 28. günde halen devam ettiği de dikkati çekmektedir. Kitozanın yara iyileşmesi üzerine granülasyon ile dolumu hızlandırması, fibroblastları stimüle ederek özellikle kollajen tip 3'ün üretimini artırması, bunun da sonucunda yara kontraksiyonunu azaltması gibi olumlu etkileri vardır. Bu olumlu etkilerden granülasyon dokusunu destekleyici etkisinin uzun süreli kullanımında granülasyon dokusunda aşırı artışa neden olarak epitelizasyonu geciktirme riski yaratabileceği fikri daha önce de ortaya atılmıştır.[122] Kitozan grubunun deneklerinde saptadığımız histopatolojik bulgular bu önermeyi destekler niteliktedir.

Yanık sonrası darlık gelişimi yönünden ikinci bir kriter olarak baktığımız stenoz indeksleri, kontrol grubunda diğer grupların tümünden çok belirgin olarak yüksektir. Bu bulgu, stenoz indeksinin güvenilir bir kantitatif ölçüm yöntemi olduğunu da destekler niteliktedir. Kitozan uygulanan gruplarda stenoz indeksi, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Ancak, kitozanın bu konudaki etkinliği de hem E+K-28 hem de E-28 ve sham gruplarından düşüktür. Önceki değerlendirme kriterlerinde olduğu gibi, EGF grubunun ortalama stenoz indeksi değeri sham grubununkine benzer bulunmuştur. Bu bulgular ışığında, gruplarda elde edilen hem makroskopik hem de mikroskopik darlık gelişim ölçütlerinin büyük oranda birbirleri ile uyumlu olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızın tüm sonuçları göz önüne alındığında gruplar arasında, çalışmada kullanılan tüm değerlendirme kriterleri açısından oldukça tutarlı bir ilişki sergilenmektedir. EGF tek başına hem doku hasarının azaltılması, hem iyileşme sürecinin düzeltilmesi ve sonuç olarak da darlık komplikasyonunun azaltılmasında çok etkin bulunmuştur. Kitozan da tek başına bu parametreler açısından etkindir, ancak bu etkinliği EGF ile karşılaştırıldığında daha azdır. Doğal olarak tükrük ve mide salgısında

da bulunan EGF, yara iyileşme sürecinde fibroblastları uyararak kollajen sentezini, ayrıca anjiogenez ve epitelizasyonu hızlandırıcı etkisi olan bir büyüme faktörüdür. Sistemik uygulanımının deneysel olarak normal özofagusta özellikle mukoza ve submukozada duvar kalınlığı ve sıkılığını artırdığı gösterilmiştir. İnoue ve ark. cilt yaralarında EGF ile 14. gün epitelizasyonun tamamlandığını, 14. ve 28. günlerde yapılan değerlendirmelerde ise yara kontraksiyonunun inhibe olduğunu göstermişlerdir.[118] EGF'nin yara kontraksiyonu üzerine olan bu etkisinin nedeni henüz tam olarak belirlenmese de, İnoue ve ark. bu etkinin hızlı epitelizasyona bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir. Berthet ve ark.'nın çalışmasında ise, bizim çalışmamızdakine benzer şekilde özofagus yanık modelinde uygulanan EGF ile çok olumlu sonuçlar elde edilmiş ancak, HP değerleri yüksek bulunmuştur.[95] HP düzeyinin yüksekliği kollajen birikiminin fazla olduğunu gösterir. Kollajenin fazla birikiminin çoğunlukla yara kontraksiyonu ve darlık gelişimi ile sonuçlanması beklenirken bu grupta darlık hiç gelişmemiştir. Bu olgunun açıklanabilmesi için yara kontraksiyonunun az oluşunu sadece hızlı epitelizasyona bağlanamayacağı kanaatindeyiz. EGF'nin, tip 3 kollajen sentezini daha çok artırıyor olması veya tip 1 kollajenin inhibisyonu üzerinden bu etkiyi gösterdiği ve skar oluşumunu azalttığı tezinin daha akılcı olduğunu düşünüyoruz.[123]

Kitozan, yara iyileşme sürecinde her üç evrede etkileri olan bir maddedir. Kitozanın jel formunun cilt yanığı yarasına uygulandığında kısa sürede yaranın granülasyon ile dolmasını sağladığı, geniş yaralarda bile yara kapanmasının 8. Günde tamamlandığı ve yaranın geniş olup granülasyonun görece çok olmasına karşı da yarada belirgin kontraksiyon ve skar gelişimi olmadığı gözlenmektedir.[68,69,122] Yarada kollajen birikiminin artmış olmasına karşın kontraksiyonun minimal olması da kitozanın tip III kollajende artışa neden olmasıdır.[68,122] Çalışmamızda da kitozanın kontrol grubuna göre % 50 oranında darlığı önleyebildiği saptanmıştır. Ancak, elde ettiğimiz bu sonuç kitozanın diğer yara çalışmalarında uygulanımı ile elde edilenle karşılaştırıldığında beklenenden düşük olarak değerlendirilmiştir. Cilt yaraları ile ilgili çalışmalarda kitozan jel formunda ve yara yüzeyinde uzun süre kalacak şekilde uygulanabilmektedir. Bu şekilde kitozanın biyoyapışkan etkisi ile yaraya daha iyi temas ettiği, kendisini fagositozdan koruyabildiği ve sürekli, stabil bir etki gösterebildiği belirtilmektedir.[122] Ayrıca, yaraya uzun süreli teması diğer yara iyileşmesine olumlu etkisi olan sitokinler,

büyüme faktörleri gibi maddelerin de kitozan tarafından emilerek yarada daha etkili olabilmelerini de sağladığı gösterilmiştir.[119] Çalışmamızda kitozanın etkisinin sınırlı kalmasını özofagus gibi ıslak, beslenmeye ve yutkunmaya bağlı sürekli pasajın, akımın olduğu bir alanda yara yüzeyi ile yeterli süre temas edememesine bağlanabilir. Ancak, kitozan uygulanan deneklerde kontrol grubuna göre granülasyon dokusu gelişiminin ve inflamasyonun artmış olarak gözlenmesi, kitozanın etki gösterebildiğinin kanıtıdır. Yine de, kitozanın yara ile temas süresinin yetersizliğini, elde ettiğimiz olumlu sonucun derecesini azaltan bir faktör olarak düşünebiliriz.

Kitozan ve EGF birlikte kullanıldığında elde edilen sonuçlar ise, değerlendirme yapılan iki günde birbirinden çok farklı bulunmuştur. Yara iyileşmesinin 14. gününde nerede ise tüm kriterler açısından kitozan uygulamasına yakın sonuçlar elde edilirken, 28. günde elde edilen sonuçlar ise tek başına EGF ile elde edilen ile benzer olmasa da ona daha yakındır. Bu ilişki, her iki maddenin birlikte kullanımının sinerjik etki oluşturmadığını, hatta bu grubun asıl etkinliğini sağlayanın EGF olduğunu, onun da bu birliktelikten olumsuz etkilendiğini düşündürmektedir. Bulgularımız EGF'nin kitozan ile birlikte kullanıldığında, ilk 14 günün sonunda kitozanın etkilerinin daha baskın, ilerleyen günlerde ise EGF'nin etkilerinin ön plana çıktığını düşündürmektedir. Kitozanın yararlanmayı düşündüğümüz olumlu etkilerinden biri olan büyüme hormonlarının yara yüzeyine bağlanmasını kolaylaştırıcı etkisinin bizim çalışmamızdaki uygulama ile gerçekleşmediğini ifade edebiliriz.[66,91] Cilt ile ilgili yara iyileşmesi çalışmalarında, EGF'nin etkinliğini artırmak için kitozan jel yara örtüsü ile birlikte kullanılabildiği görülmektedir. Ancak, dışarıdan yüksek dozda lokal olarak yaraya uygulanan EGF'nin yara yüzeyinde etkin olarak kalabilmesi için özel uygulamalar yapılması gerekmektedir.[66] EGF solüsyonun özofagustaki yanık yarasına lokal olarak uygulanması halinde ıslak ve sürekli akımın olduğu bu ortamda, uygulanan dozun gerektirdiği etkiyi yapması olanaklı olmayacağından, özofagusla ilgili yapılan diğer birçok çalışmada da EGF'nin subkutan olarak uygulanması tercih edilmiştir.[1,9,58,81] Bu şekilde plazma konsantrasyonu stabil şekilde uzun süre etkili olabilmekte, ayrıca lokal uygulamadan farklı olarak sadece yüzeyel mukoza ve submukozada değil yaranın derin musküler tabakalarında da etkisini gösterebilmektedir. Darlığın gelişiminde asıl olan da musküler tabakadaki hasarlanma olduğundan biz çalışmamızda EGF'yi subkutan uygulamayı tercih etmiştik. EGF'nin etkisinin zamana bağlı artış gösterdiği gerçeğinden

yola çıkarak, kitozan ve EGF'nin birlikte uygulandığı grupta 14. günde henüz EGF'nin etkisini tam olarak ortaya koyamadığından görece daha kötü sonuçlar elde edildiğini, ancak zamanın ilerlemesi ile 28. günde ilkinden belirgin olarak yüksek, hatta EGF ile bazı kriterler açısından karşılaştırılabilir sonuçlar ortaya çıktığı spekülasyonunu yapabiliriz.

Elde ettiğimiz bulgular, hem kitozan, hem de EGF'nin özofagus yanığı sonrası yara iyileşmesini olumlu etkilediklerini ve darlık oranını düşürdüklerini göstermiştir. Bu iki etkili maddenin birlikte kullanıldığı gruplarda elde ettiğimiz bulgular, bu iki maddenin özofagus yanık yarası iyileşme sürecinde sinerjik etki göstermediklerine işaret etmektedir. Her ne kadar kitozanın özofagus darlığını engelleyici etkisi bu çalışmada EGF'den daha düşük bulunmuşsa da, doğal kaynaktan kolayca üretilebilme, insanda güvenilirliğinin kanıtlanmış olması ve maliyet avantajları ile klinik pratiğinde kullanıma geçebilmesi olasılığı, sofistike yöntemler ile elde edilme ve çok yüksek maliyet dezavantajlarına sahip EGF'den daha yüksektir. Kitozanın çok değişik form ve deasetilasyon dereceleri vardır ve bunların yara iyileşmesi üzerine etkinlikleri de farklı olabilmektedir. Tüm bu nedenler ile yara iyileşmesinin tüm aşamalarında olumlu etkisi bilinen, ucuz kitozanın değişik form, doz ve uygulama sürelerinin araştırılmasının değerli olduğunu düşünüyor ve öneriyoruz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Kendi laboratuvar şartlarımızda Gehanno ve Guedon'un tarif ettikleri yanık yöntemi ile standart yanık oluşturulamamıştır. Bu nedenle çalışmada asıl olarak kullandığımız Liu ve Richardson'ın modifikasyonlarının kullanımı tercih edilmiştir. Bu uygulama ile, sham grubundaki özofagus segmentlerinde hiç hasar oluşmazken tedavi uygulanmayan kontrol grubunda % 100 darlık oluşması, kullandığımız yanık modelinin tekrar edilebilir, standart yanık oluşturabilen, güvenli ve geçerli bir yöntem olduğunu göstermiştir.

Laboratuvar şartlarımızda NaOH'in % 50'lik konsantrasyonu ile yapılan çalışmada, standart olmayan, yüksek mortaliteye neden olan yanık geliştirmiştir. NaOH'in % 10'luk konsantrasyonu ise standart yanık oluşturmuştur.

Darlık gelişmeden de deneklerde vücut ağırlığı kaybı gözlenmiş olması, sadece darlığın değil, özofajitin de ağırlık kaybına neden olduğunu göstermiştir.

Kitozan grubundaki deneklerin özofaguslarında histopatolojik skor, stenoz indeksi ve HP düzeylerinin tedavi almayan gruptan belirgin düşük oluşu, bu maddenin tek başına uygulanmasının doku hasarını azalttığı gibi, iyileşme sürecini de olumlu etkilediğini göstermiştir.

Kitozanın özofagus yanık yarasına 28 gün uygulanması, yanık yarasında aşırı granülasyon dokusu artışına ve buna bağlı epitelizasyon gecikmesine neden olmuştur. Bu grupta darlık oranının EGF grubundan yüksek oluşunun buna bağlı olduğunu düşünüyor ve sonraki çalışmalarda kitozanın 14 günden daha uzun süre kullanılmamasını öneriyoruz.

Kitozanın doku ile temas süresi, yara iyileşmesi üzerine etkisini çok artıran bir kriterdir. Bu nedenle özofagus yanığı çalışmalarında kitozanın etkinliği ile ilgili yapılacak ilerideki çalışmalarda, bu maddenin özofagustaki yanık yarası ile temas süresini artırıcı yöntemlerin de araştırılmasını öneriyoruz.

K+E-14 ve K+E-28 gruplarında elde edilen sonuçların, birbirlerinden çok farklı olması ve K+E-14 grubunda elde edilen bulguların kitozana, K+E-28 grubunda elde edilenlerin ise EGF'nin etkilerine benzerlik gösteriyor olması nedeni ile, kitozan ve EGF'nin birlikte sinerjik etki oluşturmadıkları, bu birliktelikle elde edilen etkinin de daha çok EGF'ye bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu uygulamanın 28. gününde, 14.

gününden daha iyi sonuçların elde edilmiş olması, EGF'nin özofagus yanık yarasını iyileştirici etkilerinin, kullanım süresinin uzamasıyla arttığını düşündürmektedir.

Tek başına EGF tedavisi uygulanan grupta, HP düzeyleri hariç tüm değerlendirilen kriterler açısından sham grubuna çok yakın sonuçlar elde edilmiştir. EGF tek başına özofagus yanıklarında etkin bir tedavi yöntemi olarak görünmektedir.

EGF ile ilgili, daha önce yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçların da olumlu olmasından yola çıkarak, bu ajanın özofagus yanığı olgularında klinik kullanımı ile ilgili araştırmalar yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Kitozanın çok değişik deasetilasyon dereceleri ve uygulama formları mevcut olup bunlar arasında yara iyileşmesi üzerine farklı etkiler gözlenmektedir. Çalışmamızda kitozan ile ilgili elde edilen olumlu sonuçlar ışığında, bu maddenin biyo uyumlu, insanda başka amaçlar ile güvenli kullanımı kanıtlanmış, kolay elde edilebilir ve ucuz olması özelliklerini de göz önüne alarak, özofagus yanıklarında darlığı önleyici etkisinin araştırılmaya değer olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. **Koltuksuz U, Mutus HM, Kutlu R, Ozyurt H, Cetin S, Karaman A, Gurbuz N, Akyol O, Aydin NE.** Effects of caffeic acid phenethyl ester and epidermal growth factor on the development of caustic esophageal stricture in rats. *J Pediatr Surg.* **2001;** 36 (10):1504–1509.
2. **Millar AJW, Cywes S.** Caustic strictures of the esophagus, in O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL. *Pediatric Surgery*, 5th Edu., St Louis: MO, Mosby-Yearbook Inc, **1998:** 969-979.
3. **Mutaf O.** Çocuklarda kostik özofagus yaralanmaları: Başaklar AC, *Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları*, Ankara: Palme Yayıncılık, **2006;** 395-409.
4. **Janousek P, Kabelka Z, Rygl M, Lesny P, Grabec P, Fajstavr J, Jurovc M, Snajdauf J.** Corrosive injury of the oesophagus in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* **2006;** 70:1103–1107.
5. **Turkyılmaz Z, Sonmez K, Demirtola A, Karabulut R, Poyraz A, Gulen S, Dincer S, Basaklar AC, Kale N.** Mitomycin C prevents strictures in caustic esophageal burns in rats. *J Surg Res.* **2005;** 123 (2):182–187.
6. **Guven A.** Çocukları evde bekleyen tehlike: Korozif özofagus yanıkları. *TAF Prev Med Bull* **2008;** 7(6):535-540.
7. **Broto J, Asensio M, Jorro CS, Marhuenda C, Vernet JM, Acosta D.** Conservative treatment of caustic esophageal injuries in children: 20 years of experience. *Pediatr Surg Int.* **1999;** 5:323-325.
8. **Gandhi RP, Cooper A, Barlow BA.** Successful management of esophageal strictures without resection or replacement. *J Pediatr Surg* **1989;** 24: 745-750.
9. **Jimenez P, Lanas A, Pıazuelo E, Esteva F.** Effect of growth factors and prostaglandin E_2 on restitution and proliferation of rabbit esophageal epithelial cells. *Diges. Dis. And Sci.* **1998;** 43(10):2309-2316.
10. **Guven A, Gundogdu G, Sadir S, Topal T, Erdogan E.** The efficacy of ozone therapy in experimental caustic esophageal burn. *Jour of Pediatr Surg.* **2008;** 43: 1679-1684.
11. **Ocakci A, Coskun O, Tumkaya L, Kanter M, Gurel A, Hosnuter M, Uzun L.** Beneficial effects of Ebselen on corrosive esophageal burns of rats. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* **2006;** 70:45-52.
12. **Somuncu S, Cakmak M, Erdogan S, Caglayan O, Akman H and Kaya M.** Trapidil, an Inhibitor for Phosphodiesterase and Platelet-Derived-Growth Factor, Ameliorates Corrosive Esophageal Burn in Rats. *Tohoku J. Exp. Med.* **2005;** 207:203-208.
13. **Kiyan G, Aktas S, Ozel K, Isbilen E, Kotiloglu E, and Dagli T.** Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on Caustic Esophageal Injury in Rats. *Journal of Pediatric Surgery* **2004;** 39:1188-1193.
14. **Temir Z, Karkıner A, Karaca I, Ortaç R, Özdamar A.** The effectiveness of sucralfate against stricture formation in experimental corrosive esophageal burns. *Surg Today* **2005;** 35:617-622.
15. **Bautista A, Varela R, Villanueva A.** Effects of prednisolone and dexamethasone in children with alkali burns of the esophagus. *Eur J Pediatr Surg* **1996;** 6:198-203.
16. **Ekingen G, Özden M,. Sözübir S, Maral H,. Müezzinoğlu B, Kahraman H, Güvenç BH.** Effect of the prostacyclin derivate iloprost in experimental caustic esophageal burn. *Pediatr Surg Int* **2005;** 21: 441-444.
17. **Pul N, Yilmaz N, Deger O, Gurses N.** Indomethacin for prevention of stricture formation due to alkali induced corrosive esophageal burns in the rat. *Pediatr Surg Int* **1990;** 5: 416-417.
18. **Ashcraft KW.** Pediatric surgery. 3rd Ed, Philadelphia, W. B. Saunders Company, **2000;** 325-347.
19. **Gray SW, Skandalakis JE.** *Embryology for surgeons. Phieldelphia, WH, Saunders*. **1972;** 63-100.

20. **Katharine SS, Grover MH:** Septation of the respiratory and digestive tracts in human embryos: Crucial role of the tracheoesophageal sulcus. *The Anat Rec.* **1994;** 237-238.

21. **Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ.** *Surgical Anatomy and Technique*. 2nd Ed., New York: Springer-Verlog Inc. **2000;** 233-256.

22. **Skandalakis JE.** Cerrahi Anatomi. *Modern Cerrahinin Embriyolojik ve Anatomik Temelleri*., Ankara: Palme Yayıncılık, **2008;** 656-660.

23. **Odar İV.** *Anatomi Ders Kitabı*, Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık, **1986;** 68-73.

24. **Guyton AC.** *Tıbbi Fizyoloji*, İstanbul: Nobel Kitap Evi, **1986;** 1093-1096

25. **Sodeman Wiliam A.** *Sodeman's Fizyopatoloji*, Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi, **1991;** 850-861.

26. **Kılıcoglu B, Kılıcoglu S, Eren VC.** Gastrointestinal sistemde yara iyileşmesi. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg*. **2005;** 12(1):67-76.

27. **Gurtner GC.** Normal ve anormal yara iyileşmesi**,** Thorne CH. *Grabb and Smith's Plastic Surgery.* 6th Edu, Ankara: Ayrıntı Basımevi, **2010;** 15-22.

28. **Tiryaki T, Livanelioglu Z, Atayurt H.** Early bougienage for relief of stricture formation following caustic esophageal burns. *Pediatr Surg Int.* **2005;** 21 (2):78-80.

29. **Okten İ.** Özofagusun Koroziv Yanıkları. Ed: Akay H. *Göğüs Cerrahisi*. Antıp A.Ş. Ankara **2003;** 335-48.

30. **Ceylan O.** Korozif Madde İçen Süt Çocuklarında Sosyal, Demografik ve Endoskopik Bulgularının Değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, **2008.**

31. **Sarioglu-Buke A, Çorduk N, Atesci F, Karabul M, Koltuksuz. U.** A different aspect of corrosive ingestion in children: Socio-demographic characteristics and effect of family functioning. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* **2006;** 70:1791-1798.

32. **Hawkins DB, Demeter MJ, Barnett TE.** Caustic ingestion: controversies in management. A review of 214 cases. *Laryngoscope.* **1980;** 90:98-109.

33. **Kirsh MM, Ritter F.** Caustic ingestion and subsequent damage to the oropharyngeal and digestive passages. *Ann Thorac Surg* **1976;** 21:74-82.

34. **Haller JA Jr, Andrews HG, White JJ, Tamer MA, Cleveland WW.** Pathophysiology and management of acute corrosive burns of the esophagus: results of treatment in 285 children. *J Pediatr Surg***. 1971;** 6:578-584.

35. **Haller JA, Bachman K.** The comparative efect of current therapy on experimental caustic burns of the esophagus**. Pediatrics 1964;** 34:236-245.

36. **Kasap E.** Pet Şişedeki Tehlike: Korozif özofajit. *Güncel Gastroenteroloji* **2006;** 2935.

37. **Spitz L, Lakhoo K.** Caustic ingestion. *Arch Dis Child*. **1993;** 68:157-158.

38. **Gaudreault P, Parent M, McGuigan MA**. Predictability of esophageal injury from signs and symptoms. A study of caustic ingestion in 378 children. *Pediatrics* **1983;** 71:767-770.

39. **Gundogdu HZ, Tanyel FC, Buyukpamukcu N.** Conservative treatment of caustic esophageal strictures in children. *J Pediatr Surg* **1992;** 27:767.

40. **Lamireau T, Lianas B, Deprez C.** Gravite des ingestions des produits caustiques chez l'enfant. *Arch Pediatr* **1997;** 4:529-534.

41. **Ziegler MM, Azizkhan RG.** Caustic esophageal ınjury and perforation, Miller KA, Dudgeon DL, *Operative Pediatric Surgery*. McGraw-Hill Companies **2003;** 341-347.

42. **Ferry GD.** Caustic ingestion. Wyllie R, Hyams JS, *Pediatric Gastrointestinal Diseases* Philadelphia: W.B. Saunders Company, **1993;** 337-341.

43. **Anderson KD, Rouse TM, Randolph JG.** A controlled trial of corticosteroids in children with corrosive injury of the esophagus. *N Engl J Med* **1990;** 323:637-640.

44. **Reyes HM, Hill JL.** Modification of the experimental stent technique for esophageal burns. *J Surg Res.* **1976;** 20:65-70.

45. **Ulman I, Mutaf O.** A critique of systemic steroids in the management of caustic esophageal burns in children. *Eur J Pediatr Surg.* **1998;** 8:71-74.

46. **Karnak I, Tanyel FC, Buyukpamukcu N, Hicsonmez A.** Combined use of steroid, antibiotics and early bougienage against stricture formation following caustic esophageal burns. *J Cardiovasc Surg.* **1999;** 40 (2):307–310.

47. **Oakes DD, Sherck JP, Mark JB.** Lye ingestion. Clinical patterns and therapeutic implications. J Thorac *Cardiovasc Surg*. **1982;** 83:194-204.

48. **Pelclova D, Navratil T.** Do corticosteroids prevent oesophageal stricture after corrosive ingestion? *Toxicol Rev.* **2005;** 24 (2):125–129.

49. **Tucker JA, Yarington CT.** The treatment of caustic ingestion. *Otolaryngol Clin NA.* **1979;** 12:343-350.

50. **London RL, Trotman BW, DiMarino AJ Jr, Oleaga JA, Freiman DB, Ring EJ.** Dilatation of severe esophageal strictures by an inflatable balloon catheter. *Gastroenterology*. **1981;** 80:173-175.

51. **Avanoglu A, Ergun O, Mutaf O.** Management of Instrumental Perforations of the Esophagus Occurring During Treatment of Corrosive Strictures. *J Pediatr Surg*. **1998;** 33:1393–1395.

52. **Ashcraft KW, Holder TM.** The experimental treatment of esophageal strictures by intralesional steroid injections. *J Thorac Cardiovasc Surg.* **1969;**58:685-691.

53. **Gandhi RP, Cooper A, Barlow BA.** Successful management of esophageal strictures without resection or replacement. *J Pediatr Surg.* **1989;** 24:745-750.

54. **Panieri E, Rode H, Millar AJW, Cywes S.** Oesophageal replacement in the management of corrosive strictures: when is surgery indicated?. *Pediatr Surg Int.* **1998;** 13:336-340.

55. **Ozcan C, Ergun O, Sen T, Mutaf O.** Gastric Outlet Obstruction Secondary to Acid Ingestion in Children. *Journal of Pediatric Surgery* **2004;** 39 :1651-1653.

56. **Ciftci AO, Senocak ME, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A.** Gastric outlet obstruction due to corrosive ingestion: incidence and outcome. *Pediatr Surg Int* **1999;** 15:88-91.

57. **Aksu B, Inan M.** Çocuklarda Koroziv Özofagus Yanıkları. *Trakya Üniversitesi tıp fakültesi dergisi* **2002;** 19 (3–4):183–188.

58. **Berthet B, Di Costanzo J, Arnaud C, Choux R, Assadourian R.** Influence of epidermal growth factor and interferon gamma on healing of oesophageal corrosive burns in the rat. *Br. J. Surg.* **1994;** 81:395-398.

59. **Gunel E, Caglayan F, Caglayan O, Canbilen A, Tosun M.** Effect of antioxidant therapy on collagen synthesis in corrosive esophageal burns. *Pediatr. Surg. Int*. **2002;**18:24- 27.

60. **Adam JS, Brick HG.** Pediatric caustic ingestion. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. **1982;** 91:656-658.

61. **Rothstein FC.** Caustic injuries to esophagus in children. *Pediatric Toxicology.* **1986;** 33:665-678.

62. **Cakmak M, Nayci A, Renda N, Erekul S, Gokcora H, Yucesan S.** The effect of corticosteroids and pentoxifylline in caustic esophageal burns. A prospective trial in rats. *Int Surg.* **1997;** 82 (4):371–375.

63. **Kayaalp L, Odabası G, Dogangun B, Çavuşoglu P, Bolat N, Bakan M.** Endoskopik izlem gerektiren korozif yanıkları olan çocuk ve ergenlerde kazanın meydana geliş şekli ve aile özelliklerinin değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* **2006;** 41:24-30.

64. **L. Illum,** Chitosan and its use as a pharmaceutical excipient, *Pharm. Res.* **1998;** 15:1326–1331.

65. **Degim Z, Celebi N, Sayan H, Babul A, Erdogan D, Take G.** An investigation on skin wound healing in mice with a taurine-chitosan gel formulation. *Amino Acids* **2002;** 22:187-198.

66. **Alemdaroglu C, Değim Z, Celebi N, Zor F, Ozturk S, Erdogan D.** An investigation on burn wound healing in rats with chitosan gel formulation containing epidermal growth factor. *Burns*. **2006;** 32(3):319-327.

67. **Cho TW, Cho YN, Chung SH, Yoo G, Ko SW.** Water-soluble chitin as a wound healing accelerator. *Biomaterials* **1999;** 20:2139–2145.

68. **Ishihara, M, Ono, K, Sato M, Nakanishi K, Saito Y, Yura H, Matsui T, Hattori H, Fujita M, Kikuchi M, Kurita A.** Acceleration of wound contraction and healing with a photocrosslinkable chitosan hydrogel. *Wound Rep. Reg.* **2001;** 9:513.

69. **Ueno H, Mori T, Fujinaga T.** Topical formulations and wound healing applications of chitosan. *Adv. Drug Del. Rev.* **2001;** 52:105-115

70. **Dodane V, Khan MA, Merwin JR.** Effect of chitosan on epithelial permeability and structure. *Int. Journal of Pharmaceutics* **1999;** 182: 21–32.

71. **Akbuga J, Celik O.** Preparation of superoxide dismutase loaded chitosan microspheres: Characterization and release studies. *Euro. Jour. Of Pharm.and Biopharm.* **2007;** 66:42-47.

72. **Senel S, Kremer MJ, Kaş S, Wertz PW, Hıncal AA, Squier CA.** Enhancing effect of chitosan on peptide drug delivery across buccal mucosa. *Biomaterials* **2000;** 21: 2067-2071.

73. **Smith J, Wood E, Dornish M.** Effect of chitosan on epithelial cell tight junctions. *Pharmaceutical Research,* **2004;** 21:43-49.

74. **Rao SB, Sharma CP.** Use of chitosan as a biomaterial: Studies on its safety and hemostatic potential. *J Biomed Mater Res* **1997;** 34:21–28

75. **Felt O, Buri P, Gurny R.** Chitosan: A unique polysaccharide for drug delivery. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1998;** 24(11):979-993.

76. **Ito M, Ban A, Ishihara M.** Anti-ulcer effects of chitin and chitosan, healty foods, in rats. *Jpn. J. Pharmacol* **2000;** 82:218-225.

77. **Chung YC, Wang HL, Chen YM, Li SL.** Effect of abiotic factors on the antibacterial activity of chitosan against waterborne pathogens. *Bioresource Technology* **2003;** 88: 179–184.

78. **Howling GI, Dettmar PW, Goddard PA, Hampson FC, Dornısh M, Wood EJ.** The effect of chitin and chitosan on the proliferation of human skin fibroblasts and keratinocytes in vitro. *Biomaterials* **2001;** 22:2959-2966.

79. **Carpenter G, Cohen S.** Epidermal growth factor. *J. Biol Chem*. **1990;** 265:7709

80. **Steed, DL.** Modifiying the wound healing response with exogenous growth factors. *Clinics in Plastic Surgery* **1998;** 25: 397-405.

81. **Jankowski, J, Coghill, G, Treaskis, B, Hopwood, D, Wormsley K.G.** Epidermal growth factor in the esophagus. *Gut* **1992;** 33: 1448.

82. **Erbas D, Oygur T, Anıl A.** Submandibular bez ekstresinin yara iyileşmesine olan etkisi. *G.Ü. Dishek. Fak. Der*. **1988;** 5 (2):139-147.

83. **Marcinkiewicz M, Grabowska SZ, Czyzewska E, et al.** Role of epidermal growth factor (EGF) in oesophageal mucosal integrity. *Curr Med Res Opinion.* **1998;** 4:145-153.

84. **Juhl CO, Jensen VL, Jensen SL.** 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* **1994;** 39:2671-2678.

85. **Berlanga J, Lodos J, Lopez-Saura P.** Atteniation of internal organ damages by exogenously administered epidermal growth factor (EGF) in burned rodents. *Bruns* **2002;** 28:435-442.

86. **Celebi N, Turkyılmaz A, Gonul B, Ozogul C.** Effects of epidermal growth factor microemulsion formulation on the healing of stres-induced gastric ulcers in rats. *Jour. Of Cont. Rel.* **2002;** 83:197-210.

87. **Berlanga J, Prats P, Remirez D, Gonzales R, Lopez-Saura P,Aguair J, Ojeda M.** Prophylactic use of epidermal growth factor reduces ischemia/reperfusion intestinal damage. *American Jour. Of Pathology* **2002;** 161(2): 373-379.

88. **Qureshi FG, Tchorzewski MT, Duncan MD, Harmon JV.** EGF and IGF-I synergistically stimulate proliferation of human esophageal epitelial cells. *Jour. Surg. Research* **1997;** 69:354-358.

89. **Okuyama M, Fujiwara Y, Tanigawa T, Watababe K, Shiba M, Tominaga K.** Roles of ZO-1 and epidermal growth factor in esophageal epithelial defense against acid. *Digestion* **2007;** 75:135-141.

90. **Brown GL, Nanney LB, Griffen J.** Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor. *N Engl J Med* **1989;** 321:76-79.

91. **Gonul B, Erdogan D, Ozogul C, Koz C, Babül A, Celebi N.** Effect of EGF dosage forms on alkali burned corneal wound healing of mice. *Burns* **1995;** 21(1): 7-10.

92. **B. Berthet, J. Di Costanzo, C. Arnaud, R. Choux, R. Assadourian.** Influence of epidermal growth factor and interferon gamma on healing of oesophageal corrosive burns in the rat. *Br. J. Surg*. **1994;** 81:395-398.

93. **Gehanno P, Guedon C.** Inhibition of experimental esophageal lye strictures by penicillamin. *Arch. Otolaryngol.* **1981;**107:145-147.

94. **Liu AJ, Richardson AM.** Effects of N-Acetylcysteine on experimentally induced esophageal lye injury. *Ann Rhinol Laryngol*. **1985;** 94:477-481.

95. **Woessner JB.** The determination of hydroxyproline in tissue and protein samples containing small proprotions of this imino acid. *Arch Biochem Biophysics*. **1961;** 93:440-447.

96. **SPSS Inc.** SPSS for Windows. Version 6.0, Chicago:SPSS INC., **1993.**

97. **Di Castanzo J, Noirclerc M, Jouglard J, Escoffier JM, Cano N.** New therapeutic approach to corrosive burns of the upper gastrointestinal tract. *Gut* **1980;** 21: 370-375.

98. **Anderson KD, Acosta JM, Meyer SM, Sherman NJ.** Application of tehe principales of myotomy and strictureplasty for treatment of esophageal strictures. *Jour. Of Pediatric Surg.* **2002;** 37 (3): 403-406.

99. **Gun F, Abbasoglu L, Celik A, Salman FT.** Early and late term management in caustik ingestion in children: A 16 year experience. *Acta Chir. Belg.* **2007;** 107: 49-52.

100. **Huang YC, Chen SJ, Hsu WM, Li YW, Ni YH.** Balloon dilation of double strictures after corrosive esophagitis. *Jour of Pediatr Gastroenterology and Nutrition* **2001;** 32: 496-498.

101. **Han Y, Cheng QS, Li XF, Wang XP.** Surgical management of esophageal strictures after caustic burns: 30 years of experience. *World J Gastroenterol* **2004;** 10(19): 2846-2849.

102. **Huang YC, Ni YH, Lai HS, Chang MH.** Corrosive esophagitis in children. *Pediatr Surg Int* **2004;** 20: 207-210.

103. **Huang YC, Chen SJ, Hsu WM, Li YW, Ni YH.** Balloon dilation of double strictures after corrosive esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **2001;** 32:496.

104. **Ozgen R, Yazıcıoğlu S, Guler G, Bingöl H, Ozcelik Z, Iskit SH.** Yakıcı madde içimi ile başvuran olguların demografik ve klinik özellikleri. 13. Ulusal Çocuk Cerrahisi Hemşireliği Kongresi. Malatya-Türkiye, 30 Eylül-03 Ekim **2009;** 259.

105. **Keskin E, Okur H, Koltuksuz U, Zorludemir U, Olcay I.** The effect of steroid treatment on corrosive oesophageal burns in children. *Eur J Pediatr Surg.* **1991;**1:335-338.

106. **Mamade RC, De Mello Filho FV.** İngestion of caustic substances and its complications. *Sao Paulo Med J/Rev Paul Med* **2001;** 119(1): 10-15.

107. **Gunaydın M, Yıldız L, Rızalar R**. Deneysel korozif özofagus yanıklarında intralezyonel uzun etkili kortikosteroid uygulamasının etkisi. *Pediatrik Çocuk Cerrahisi* **1997;** 11:15-19.

108. **Ergun O, Celik A, Mutaf O.** Two stage coloesophagoplasty in children with caustic burns of the esophagus: Hemodynamic basis of deleyed cervical anastomosis- Theory and fact. *Jour of Pediatric Surg* **2004;** 39 (4): 45-548.

109. **Yukselen V, Karaoglu AO, Ozutemiz O, Yenisey C, Tuncyurek M.** Ketotifen ameliorates development of fibrosis in alkali burns of the esophagus. *Pediatr. Surg. Int* **2004;** 20:429-433.

110. **Yukselen V, Karaoglu A O, Ozutemiz O, Yenisey C, Tuncyurek M.** Trimetazidine reduces the degree of fibrosis in alkali burns of the esophagus. *Journal of Pediatric Surgery* **2005;** 40:505-509 .

111. **Yukselen V, Oruc N, Ozutemiz O.** The route of the catheter directly affects the volume needed in experimental corrosive esophagitis. *Pediatr Surg Int.* **2008;** 24: 1275-1276.

112. **Topaloglu B, Bicakci U, Tander B, Ariturk E, Kilicoglu B.** Biochemical and histopathologic effects of omeprazole and vitamin E in rats with corrosive esophageal burns. *Pediatr Surg Int* **2008;** 24: 555-560.

113. **Gunel E, Caglayan F, Caglayan O, Akillioglu I.** Reactive oxygen radical levels in caustic esophageal burns. *J Pediatr Surg.* **1999;** 34 (3):405–407.

114. **Rosenberg N, Kunderman PJ, Vroman L.** Prevention of experimental lye strictures of the esophagus by cortisone. *Arch Surg.* **1951;** 63: 147-151.

115. **Bosher LH, Bunford TH, Ackerman L**. The pathology of experimentally produced lye burns and strictures of the esophagus. *J. Thorac Surg* **1951;** 21. 483-489.

116. **Ronald A, Mc Neill RA, Welbourn RB**. Prevention of corrosive strictures of the esophagus in the rat. *J Laryngol Otol* **1966;** 80: 346-358.

117. **Valla D.** Ingestion of caustic substances and its complication. *Jour of Hepatology* **2003;** 533-540.

118. **Demirbilek S, Bernay F, Rizalar R, Baris S, Gürses N.** Effects of estradiol and progesterone on the synthesis of collagen in corrosive esophageal burns in rats. *J Pediatr Surg.* **1994;** 29:1425-1428.

119. **Bingol-Kologlu M, Tanyel FC, Muftuoglu S, Renda N, Cakar N, Buyukpamukcu N, Hicsonmez A.** The preventive effect of heparin on stricture formation after caustic esophageal burns. *J Pediatr Surg.* **1999;** 34 (2):291–294.

120. **Inoue M, Ono I, Tateshida T, Kuroyanagi Y, Shioya N.** Effect of collagen matrix containing epidermal growth factor on wound contraction. *Wound Rep Reg* **1988;** 6: 213-222.

121. **Rudkin GH, Miller TA.** Growth factors in surgery. *Plast Reconstr Surg.* **1996;** 97 (2): 469-476.

122. **Ueno H, Yamada H, Tanaka I, Kaba N, Matsuura M.** Accelerating effects of chitosan for healing at early phase of experimental open wound in dogs. *Biomaterials* **1999;** 20: 1407-1414.

123. **Ozcelik MF, Pekmezci S, Sarıbeyoglu K, Unal E.** The effects of halofuginone, a specific inhibitor of collagen type I synthesis, in the prevention of esophageal strictures releated to caustic injury. *The American Jour of Surg.* **2004;**187: 257-260.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	**:** Emre HOŞVER
DoğumYeri, Tarihi	**:** Trabzon, 1971
Medeni Durumu	**:** Evli
Adres	**:** Güzelyalı Mah. 81152 Sok. Yeşilköşe Sit. C/Blk Kat: 6 No:11 Çukurova, ADANA
Telefon	**:** 0 (322) 231 17 54
E-Mail	**:** ehosver@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi	**:** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri	**:** 1997-1998 Gülderen Sağlık Ocağı Hayrat, Trabzon 1998-2000 Doğanköy Sağlık Ocağı Akçaabat, Trabzon 2000-2001 122 Acil Hizmetler Müdürlüğü Trabzon 2001-2004 Numune Hastanesi Acil Servisi Trabzon
Yabancı Diller	**:** İngilizce