



T. C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DENEYSEL KOROZİV ÖZOFAJİT MODELİNDE TOPIKAL MITOMİSİN-C UYGULAMASININ STRIKTÜR GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ENGİN PABUŞÇU

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Serdar ŞEN

AYDIN-2009

T. C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL KOROZİV ÖZOFAJİT MODELİNDE
TOPIKAL MITOMİSİN-C UYGULAMASININ
STRIKTÜR GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ENGİN PABUŞÇU

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Serdar ŞEN

AYDIN-2009

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince her konuda desteklerini gördüğüm değerli hocalarım Yrd.Doç.Dr. Serdar Şen'e, Yrd.Doç.Dr. Nilgün Kanlıoğlu Kuman'a ve Yrd.Doç.Dr. Ekrem Şentürk'e saygı ve şükranlarımı sunarım. Birlikte uyum içinde çalıştığımız diğer tüm değerli hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin ortaya çıkarılmasında emeği olan değerli hocalarımla birlikte, histopatolojik değerlendirme aşamasındaki yardım ve fedakarlıklarından dolayı Yrd.Doç.Dr. İbrahim Meteoğlu'na ve her zaman yanımda olan sevgili eşime teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Engin Pabuşçu

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	VI
TABLO DİZİNİ.....	VII
ŞEKİL DİZİNİ.....	VII
RESİM DİZİNİ.....	VIII
GENEL BİLGİLER.....	1
I.Yemek borusunun yapısal özellikleri.....	1
a.Yemek borusu embriyolojisi.....	1
b.Yemek borusu anatomisi.....	4
c.Yemek borusu histolojisi.....	11
d.Yemek borusu fizyolojisi.....	13
II.Yemek borusu hastalıkları.....	16
a.Yemek borusunun gelişimsel anomalileri.....	16
1.Trakeaözofagial fistül ve atreziler.....	16
2.Duplikasyonlar.....	16
3.Vasküler anomaliler.....	17
4.Halkalar ve vebler.....	17
5.Yemek borusu divertikülleri.....	18
b.Yemek borusunun motor hastalıkları.....	18
1.Akalazya.....	18
2.Akalazya dışı yemek borusu motor hastalıkları.....	19
c.Yemek borusu tümörleri.....	23
1.Skuamoz hücreli karsinom.....	23
2.Adenokarsinom.....	24
d.Özofajitler.....	24
1.Gastroözofagial reflü ve Reflü özofajiti.....	25
2.Radyasyon özofajiti.....	31
3.Eozinofilik özofajit.....	32
4.Enfeksiyöz özofajit.....	33
III.Koroziv Özofajit.....	34

a.Tanım.....	34
b.Etyoloji.....	34
c.Patogenez.....	35
d.Tedavi.....	38
e.Deneysel koroziv özofajit modelleri.....	48
f.Deneysel çalışma.....	49
IV.Özofagusta striktür oluşturan diğer nedenler.....	53
V.Mitomisin-C ve kullanım alanları.....	55
a.Tanım.....	55
b.Etki mekanizması.....	57
c.Mitomisin-C'nin skar oluşumunu önleyici etkisi.....	60
GEREÇ VE YÖNTEM.....	67
I.Çalışma grupları.....	67
II.Deneysel model.....	68
III.Histopatolojik inceleme.....	72
IV.İstatistiksel analiz.....	73
SONUÇLAR.....	74
TARTIŞMA.....	80
SONUÇ.....	90
ÖZET.....	91
SUMMARY.....	92
KAYNAKLAR.....	93

KISALTMALAR

- Ba(OH)₂: Baryum hidroksit
Ca(OH)₂: Kalsiyum hidroksitle
CMV: Sitomegalovirüs
COX-2: Siklooksigenaz-2
DÖS: Diffüz özofagial spazm
EGF: Epidermal büyüme faktörü
EGF-R: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
GÖR: Gastroözofagial reflü
HE: Hematoksilen eozin
HCl: Hidroklorik asit
H₂SO₄: Sülfirik asit
HSV: Herper Simpleks virüsü
Ig: İmmünglobülin
IL: İnterlökin
KOH: Potasyum hidroksit
LiOH: Lityum hidroksit
NaOH: Sodyum Hidroksit
Na₂HCO₃: Sodyum bikarbonat
NH₂OH: Amonyum hidroksit
NH₃: Amonyak
NSÖMH: Non-spesifik özofagus motor hastalıkları
NÖ: Nutcracker özofagus
TGF- α : Tümör büyüme faktörü-alfa
TNF: Tümör nekroz faktörü

TABLO DİZİNİ

- Tablo 1: Primer özofagus motor hastalıklarında tanı için gereken manometrik kriterler
- Tablo 2: Korroziv özofajitte lezyonların endoskopik derecelendirilmesi
- Tablo 3: Çalışmamızda kullanılan enflamasyon, granülasyon ve kollajen birikimi skorları
- Tablo 4: Çalışmamızdaki ağırlık, enflamasyon, granülasyon ve kollajen birikimi sonuçları

ŞEKİL DİZİNİ

- Şekil 1: Embriyolojik dönemde yemek borusunu oluşturan bölge
- Şekil 2: Yemek borusunun yerleşimi ve komşulukları
- Şekil 3: Torasik ve abdominal özofagus
- Şekil 4: Yemek borusunun musküler yapısının görünümü
- Şekil 5: Yemek borusunun venöz drenajı ve portal sistemle ilişkisi
- Şekil 6: Yemek borusunda lenfatik sistem
- Şekil 7: Yemek borusu duvarının şematik görünümü
- Şekil 8: Özofagusun tabakaları
- Şekil 9: Gastroözofagial bileşke ve alt özofagial sfinkterin çalışması
- Şekil 10: Yemek borusundaki aktivitenin manometrik kaydı
- Şekil 11: Gastroözofagial reflüde alt özofagial sfinkter fonksiyonu
- Şekil 12: Özofagial striktür tedavisinde balon dilatasyonun şematik görünümü
- Şekil 13: Mitomisin-C'nin kimyasal formülünün şematik görünümü
- Şekil 14: Mitomisin-C'nin aktif şekli olan reaktif mitomisin-C hidrokinaona dönüşümü
- Şekil 15: İnvaziv olmayan koroziv özofajit modelinde kostik ajan verilmesi öncesi şematik görünüm
- Şekil 16: İnvaziv olmayan koroziv özofajit modelinde kostik ajan verilmesi sonrası şematik görünüm

RESİM DİZİNİ

Resim 1: 17 haftalık insan fetüs yemek borusunun histolojik görünümü

Resim 2: 21 haftalık insan fetüs yemek borusunun histolojik görünümü

Resim 3: Yemek borusunun histolojik yapısı

Resim 4: Koroziv özofajite bağlı striktürün baryumlu grafideki görünümü

Resim 5: Sistemin yemek borusuna yerleştirilmesi öncesi deneklere yapılan endoskopik inceleme

Resim 6: İnvaziv olmayan deneysel koroziv özofajit modeli için oluşturulan, Klavuz kateter, 'Fogarty' kateteri ve basınç kontrol aparatını (indiflatör) içeren sistem

Resim 7: Koroziv özofajit oluşturma sisteminin deneğe uygulanması

Resim 8: Sakrifikasyon sırasında deneğin özofagusunun görünümü

Resim 9: Sakrifikasyonda çıkarılmış bir özofagus görünümü

Resim 10: Kontrol grubundaki bir deneğin özofagus kesiti (HE)

Resim 11: Kontrol grubundaki bir deneğin özofagus kesiti (HE)

Resim 12: NaOH ile yanık oluşturulan gruptaki bir deneğin özofagus kesiti (HE)

Resim 13: NaOH ile yanık oluşturulan gruptaki bir deneğin özofagus kesiti (HE)

Resim 14: Yanık sonrası topikal mitomisin-C uygulanan gruptaki bir deneğin özofagus kesiti (HE)

Resim 15: Yanık sonrası topikal mitomisin-C uygulanan gruptaki (3. grup) bir deneğin özofagus kesiti (HE)

Resim 16: Yanık sonrası mitomisin-C uygulanan bir deneğin özofagus kesiti (HE)

GENEL BİLGİLER

I. YEMEK BORUSUNUN YAPISAL ÖZELLİKLERİ

I.a. Yemek Borusu Embriyolojisi

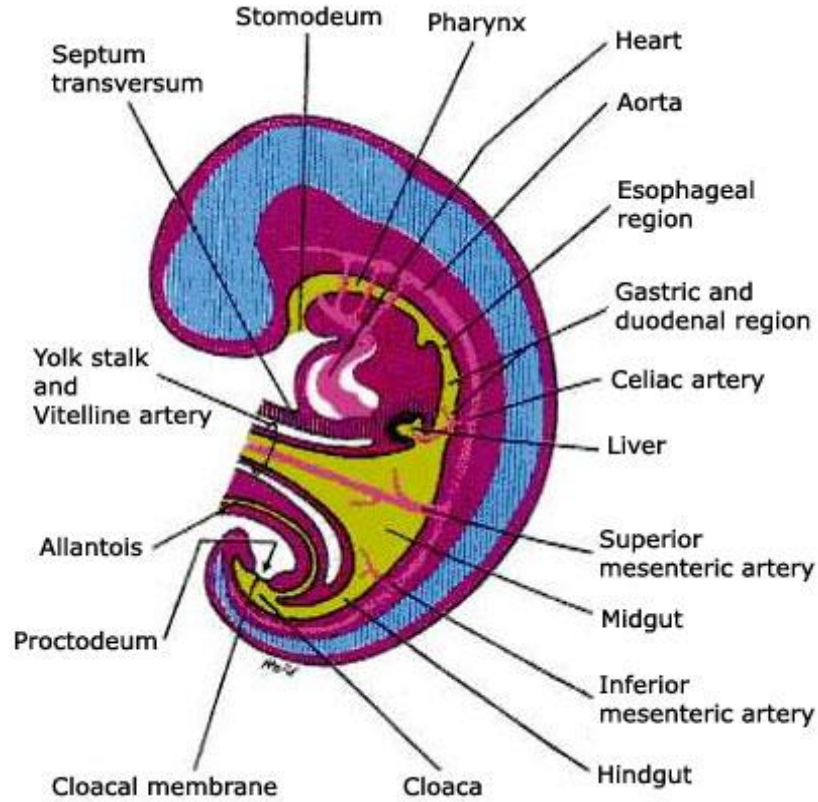
Gelişmekte olan fetusta orofarinks, yemek borusu ve solunum sistemi ortak bir tüpten gelişir. Bu ortak tüpün ventral yüzünden solunum yolları dorsal yüzünden ise yemek borusu gelişmektedir. Bu iki bölüm arasında septum gelişerek solunum yolları ile yemek borusunu birbirinden ayırır. Gebeliğin 26. gününde bu tüpün ventral

yüzünde ortaya çıkan divertikül endodermden ibarettir ve solunum yolları epiteli ve bezleri bu divertikülden oluşur. Daha sonra bu divertikül elonge olur, gelecekte kıkırdak, bağ dokusu ve kasları oluşturacak olan splanikoplöretik mezenşim tarafından sarılır ve tomurcuk vererek primitif solunum yolunu oluşturur. Primitif foregut oluşturulan dorsal tüpün lümeni 5. haftada iki katlı epitel içerir, proliferatif silli kolumnar epitel 7. ve 8. haftada dorsal tüpün lümenini tıkayacak düzeydedir. 10. haftaya kadar lümen içinde vakuoller gözlenir ve daha sonra bu vakuoller birleşir, özofagial kanal oluşur. 16. haftaya kadar primitif foregut kolumnar epitel kaplar, bu zamandan doğuma kadar kolumnar epitelin yerini çok katlı yassı epitel alır. Sirküler kaslar 15. haftada görülmeye başlarken longitudinal kaslar 21. haftadan sonra ortaya çıkar. Myenterik pleksus 9. haftada kolinesteraz aktivitesine sahiptir. Ganglion hücreleri 13. haftada farklılaşır. Yemek borusu peristaltizminin 1. trimesterde başladığı öne sürülmektedir. Doğumda yemek borusu peristaltizmi ve alt özofagial sfinkter basıncı immatürdür. Bu yüzden yenidoğan döneminde regürjitasyon sıktır. Bebek 3-6 haftalık olduğunda alt sfinkter basıncı yetişkinlerdeki düzeyine ulaşır (1).

Yemek borusu primitif farenksin hemen tabanında yer alan ön barsak bölümünden gelişir. Dördüncü hafta sonunda mideden makroskopik olarak ayırt edilebilir büyüklüğe erişir (2). Başlangıçta kısadır ama kalp ve akciğerlerin büyüme ve inişine paralel olarak hızla uzar. Yedinci hafta sonunda nispeten esas boyutuna ulaşır. Eğer bu paralel büyüme gerçekleşmez veya yetersiz kalırsa kısa özofagus adı verilen konjenital anomali ortaya çıkar. Bu anomali genelde hiatal herni ile birlikte görülür (3). Yemek borusunda bulunan epitel ve bezleri endoderm kökenlidir. Epitel çoğalır ve lümenin bir kısmını veya tamamını kapatır. Embriyonik periyodun sonunda tekrar lümen oluşur (3,4). Rekanalizasyon sürecindeki sorunlar özofagus atrezisi ve özofagus darlığı adı verilen klinik tabloları oluşturur (5). Bu gelişim arrestinin nedeninin endodermal hücrelerdeki bozuk gelişim olduğu ileri sürülmektedir (6).

Yemek borusunun üst 1/3'lük kısmında yer alan ve çizgili kaslardan meydana gelen muskularis externa tabakası kaudal farengeal arkta yer alan mezenşimden köken alır. Ancak ratlarda yapılan araştırmalarda bu çizgili kasların geç fetal ve erken postnatal dönemde düz kas hücrelerinin çizgili kas hücrelerine dönüşümü ve farklılaşması sonunda geliştiği ortaya konmuştur (7). Yemek borusunun alt 1/3'ünde yer alan düz kaslar ise çevrede bulunan splanik mezenşimden köken alır (8). Her

iki tip kas kaudal farengeal arkı innerve eden vagal sinir dalları tarafından innerve edilir. Bununla birlikte, enterik sinirlerin yardımcı innervasyonu yemek borusunun çizgili kaslarının perinatal dönemde fonksiyonunu kazanması ve gelişimini tamamlaması açısından oldukça önemlidir (9). Embriyolojik dönemde yemek borusunu oluşturan bölgenin şematik görünümü şekil 1'de gösterilmiştir.



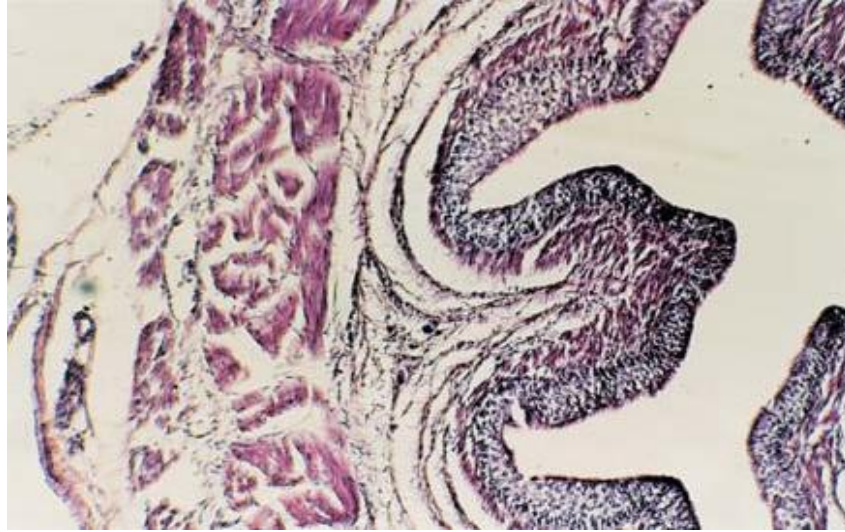
Şekil 1: Embriyolojik dönemde yemek borusunu oluşturan bölge

Yemek borusunun gelişim sürecinde 17-20. haftalar arasında oldukça zayıf bir organizasyon vardır. 21. haftadan sonra başlayan yoğun tunika mukoza ve submukoza yapılanması ve organizasyonu sonucu 26. gebelik haftasında yapısal gelişim büyük oranda tamamlanır. 27. haftadan sonra, oluşan tüm yapılar ve katmanlar, ince gelişimlerini ve organizasyonlarını tamamlamak üzere gelişimlerine devam ederler. Ancak histolojik olarak tunika mukozadaki, muskularis mukoza tabakasının 32. haftada bile tam oluşmamış olduğu dikkati çeker. Tuncer ve ark. (10) insan fetüsleri üzerindeki çalışmalarında yemek borusu gelişiminde 21. haftanın doku

organizasyonunun hızlanması, 27. haftanın ise organ yapılanmasının büyük oranda tamamlanması bakımından önem taşıyan dönemler olduğunu buldular. 17 ve 21 haftalık insan fetüs yemek borusunun histolojik görünümü resim 1 ve 2'dedir (10).



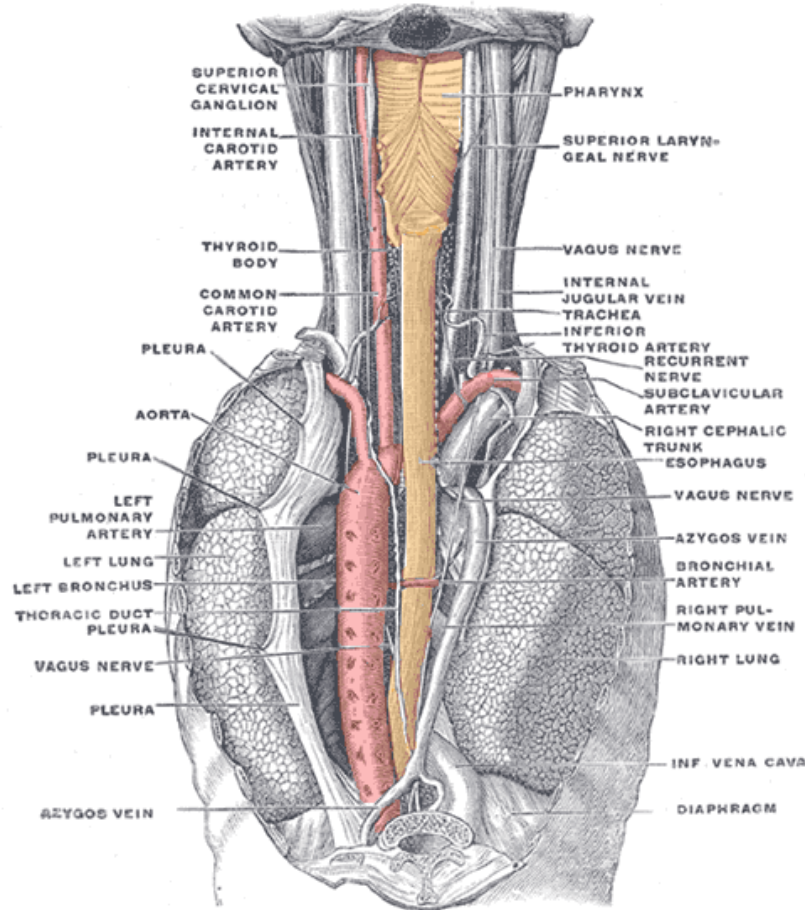
Resim 1: 17 haftalık insan fetüs yemek borusunun histolojik görünümü



Resim 2: 21 haftalık insan fetüs yemek borusunun histolojik görünümü

I.b. Yemek Borusu Anatomisi

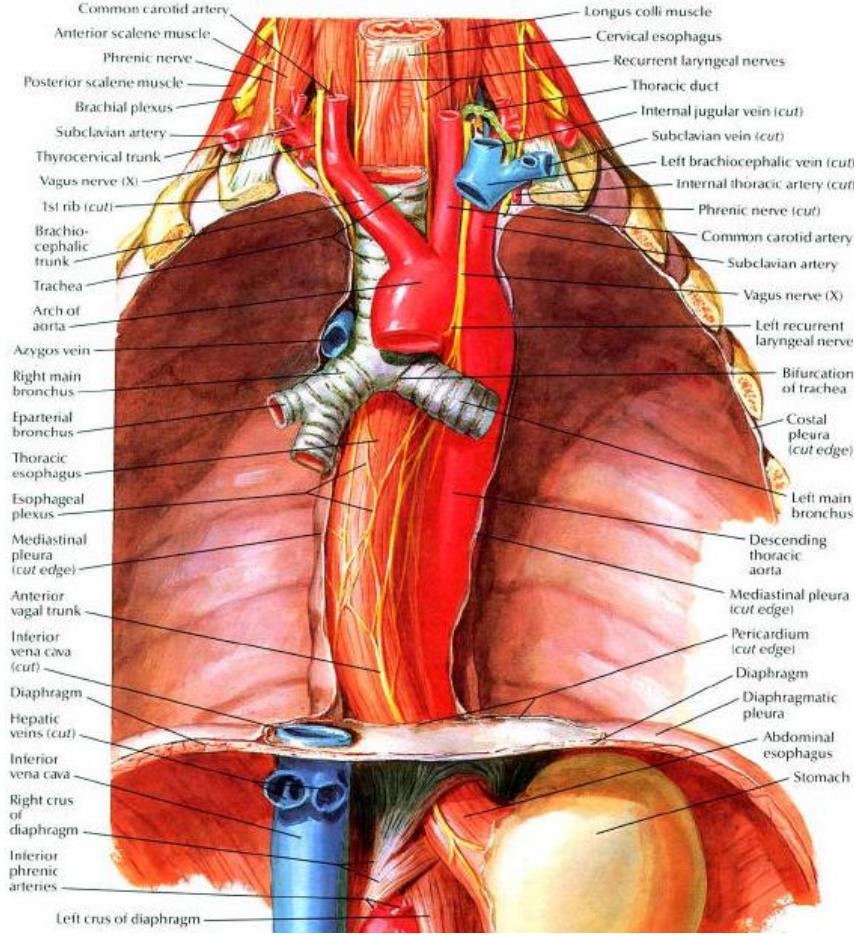
Yemek borusu farinksten mideye uzanan 23-25 cm uzunluğunda musküler bir kanaldır. Boyunda, krikoid kıkırdağın alt sınırında, altıncı servikal vertebra seviyesinden başlar, vertebral kolon önünde süperior ve posterior mediasten boyunca aşağıya uzanır, diyafragmayı geçip abdomene girer ve on birinci torasik vertebra seviyesinde midenin kardiya başlangıcında sonlanır. Genel olarak trasesi vertikal olmakla birlikte iki yerde hafifçe kıvrılma gösterir. Başlangıçta orta hatta yerleşir fakat boyun kökünden uzaklaşacak şekilde hafifçe sola kıvrılır. Beşinci torasik vertebra düzeyinde tekrar orta hatta gelir. Diyafragmadan geçtiği özofajial hiyatus düzeyinde tekrar sola doğru yönlenir. Yemek borusu aynı zamanda, vertebral kolonun servikal ve torasik kısımlarının kıvrımlarına uyumlu olacak şekilde anterior posterior düzlemde de kıvrılmalar gösterir. Sindirim sisteminin en dar parçasıdır ve başlangıç kısmı ile diyafragmayı geçtiği alanda daha da daralarak en küçük çapa ulaşmaktadır. Şekil 22de yemek borusunun yerleşimi gösterilmiştir (2).



Şekil 2: Yemek borusunun yerleşimi ve komşulukları

Yemek borusu, servikal torasik ve abdominal olmak üzere üç bölümden oluşur. Servikal bölüm, farinksten başlayarak toraks girimine (suprasternal çıkıntı) kadar uzanır. Kesici dişlerden itibaren 18. cm'ye kadardır (2).

Torasik kısım, toraks giriminden trakea bifurkasyonuna kadar uzanan üst torasik (kesici dişlerden itibaren 18-23. cm), trakea bifurkasyonundan bununla gastroözefagial bileşke arasındaki mesafenin yarısına kadar uzanan orta torasik (kesici dişlerden itibaren 24-32. cm) ve trakea bifurkasyonu ile gastroözofagial bileşke arasındaki mesafenin yarısından gastroözefagial bileşkeye kadar uzanan alt torasik (kesici dişlerden itibaren 33-40. cm) bölümlerinden oluşur. Abdominal özofagus, torasik özofagusun alt parçası olarak düşünülür (2).



Şekil 3: Torasik ve abdominal özofagus

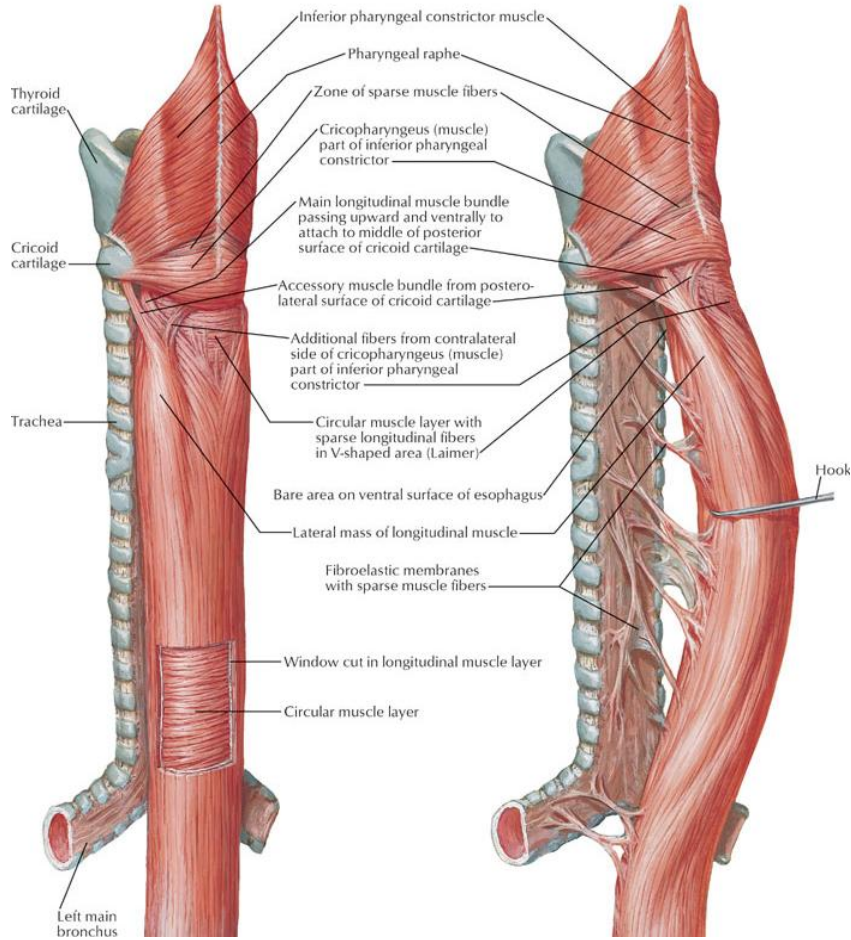
Yemek borusunun servikal bölgesi, önde trakeayla, arkada vertebral kolon ve longus colli kası ile ilişkilidir. Bir yanda, özellikle sola doğru kıvrıldığı kesimde sol ana carotid arter ve tiroid bezinin loblarının bir kısmı ile ilişkiliyken, reküren sinir özofagusla trakea arasında yükselir. Yine sol yanında torasik kanal mevcuttur (2).

Yemek borusunun torasik kısmı, başlangıçta süperior mediastende yerleşmiştir ve trakea ve vertebral kolon arasında orta hattın hafifçe solunda uzanır. Arkus aortanın sağına ve arkasına geçerek inen aortanın sağına posterior mediasten boyunca aşağıya uzandıktan sonra, aortanın hafifçe soluna ve önüne doğru yönlendirilerek onuncu torasik vertebra düzeyinde diyafragmayı geçip abdomene girer. Diyafragmayı delmeden hemen önce keskin bir dilatasyon gösterir. Önde, trakea, sol ana bronş, perikard ve diyafragmayla, arkada, vertebral kolon, longus colli kası, sağ aortik interkostal arterler, torasik kanal ve hemiazigoz venleriyle ve

aşağıda, diyafragma yakın alanda aortun ön kısmıyla ilişkilidir. Sol yanında süperior mediastende arkus aortanın uç kısmı, sol subklavian arter, torasik kanal ve plevra vardır, sol reküren sinir özofagus ve trakea arasında yukarıya ilerler, aşağıdaysa, inen torasik aorta ile ilişkilidir. Sağ yanında, sağ plevra ve azigoz ven mevcuttur. Akciğer hiluslarının alt kısmında, vaguslar yemek borusu ile yakın ilişkidir ve sağ sinir arkadan sol sinir de önden geçerek iki sinir tüp etrafında bir pleksus oluşturur (2).

Posterior mediasteninin aşağı kısmında yemek borusunun sağında torasik kanal uzanır. Dördüncü torasik vertebra seviyesinde karşıya geçerek yemek borusunun sol yanında yukarıya doğru uzanır (2).

Yemek borusunun abdominal kısmı, karaciğerin sol lobunun arka yüzünde uzanır. Uzunluğu 1-2 cm'dir ve sadece ön ve sol tarafı periton ile örtülüdür. Midenin üst kısmıyla birleştiği alan kardiyak antrum olarak bilinir(2).



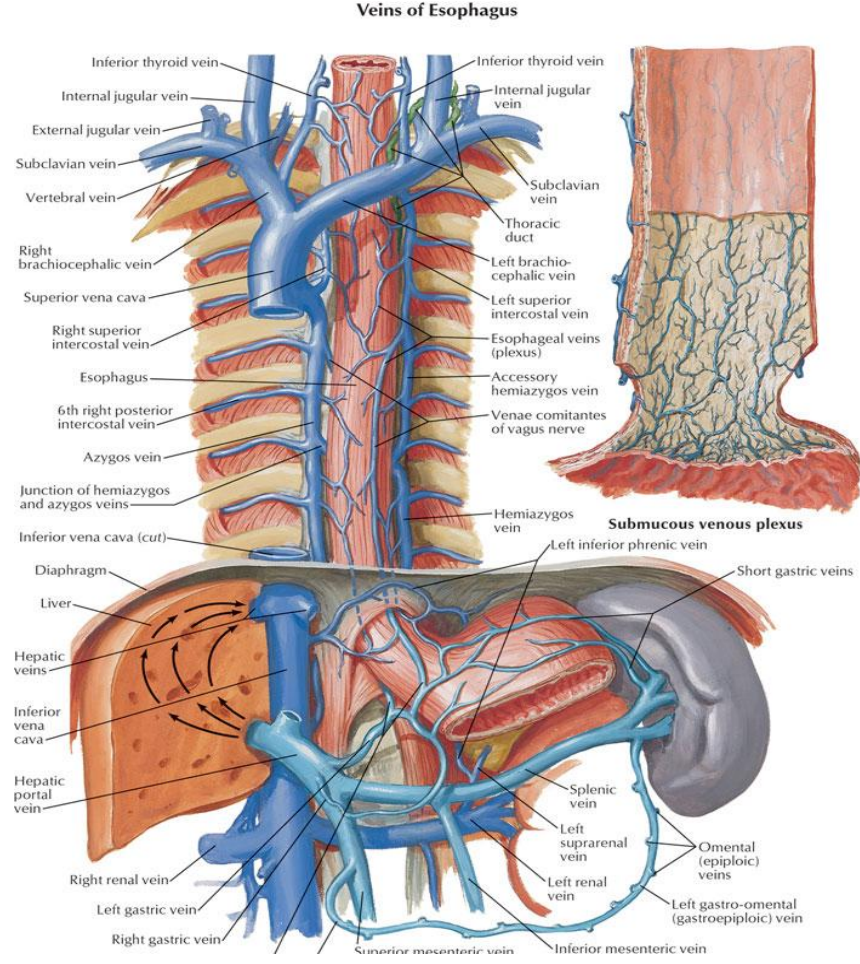
Şekil 4: Yemek borusunun musküler yapısının görünümü

Yemek borusunda üç darlık bulunur. Üst darlık farinks ile birleşim yerindedir ve dişlerden itibaren 15-18. cm'dedir. Orta darlık sol ana bronş ile kesiştiği bölgede kesici dişlerden 23-37 cm uzaklıktadır. Alt darlık diyafragmatik hiyatusa alt özofagial sfinkterin olduğu yer olup kesici dişlerden itibaren 36-50. cm'dedir (1).

Yemek borusunu besleyen arterler, inen torasik aortanın tiroservikal turunkusunun inferior tiroid dalından, çöliak arterin sol gastrik dalından ve abdominal aortanın sol inferior frenik dalından köken alır. Vasküler yapılar çoğunlukla longitudinal uzanım gösterir. Sinirler, vaguslardan ve sempatik turunkustan köken alır, musküler tabakanın iki katı arasında ve yine submukozal dokuda içinde gangliyon hücrelerinin bulunduğu iki ayrı pleksus oluşturur.

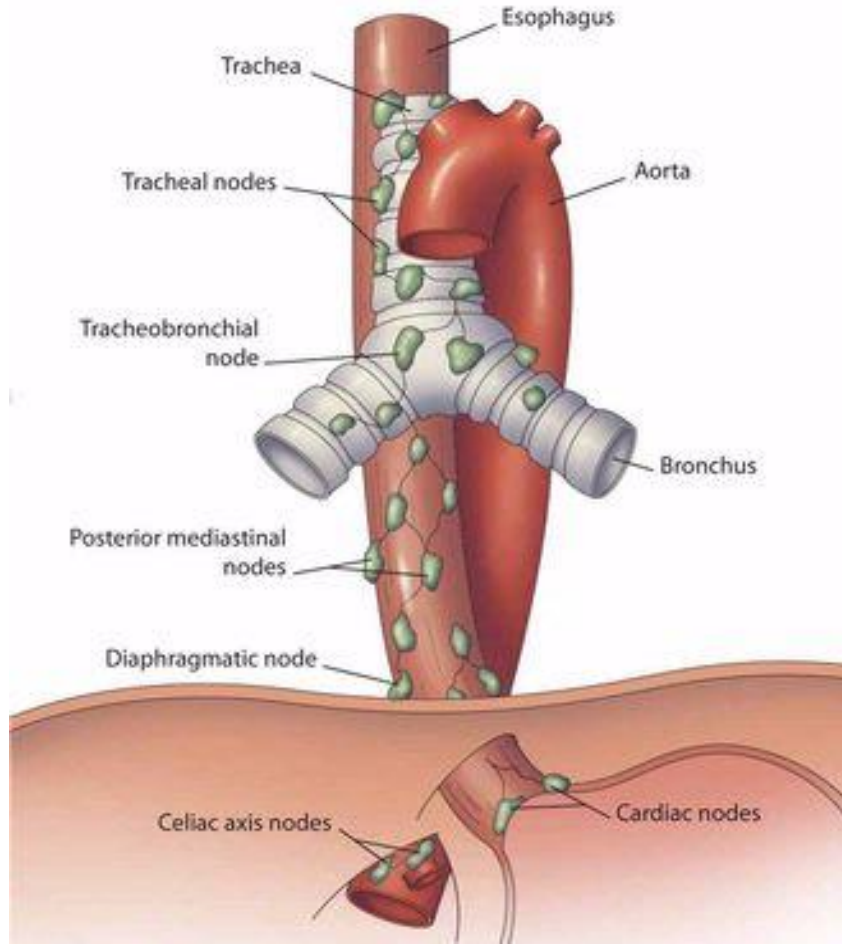
Yemek borusunun arteriyel ve venöz kan dolaşımı segmentaldir. Servikal kısım alt tiroid arterden ayrılan dallar tarafından beslenir. Torasik kısım bronşial arter dalları, sağ interkostal arter ve aortdan ayrılan küçük arterdalları gibi birçok kaynaktan beslenir. Abdominal kısım ise sol gastrik, sol inferior frenik ve splenil arterden beslenir. Bu damarlar anastomozlar yaparak submukozada yoğun bir ağ oluşturur (1).

Yemek borusunun venöz drenajı submukozal venöz pleksuslardan başlar. Buradan kas tabakasını delerek geçen damarlar bir periözofagial venöz pleksus oluştururlar. Servikal kısmın venöz drenajı genellikle sağ ve sol alt tiroid venleri ile süperior vena kavaya boşalır. Torasik kısmın venöz drenajı interkostal venler, azigoz ve hemiazigoz tarafından sağlanarak inferior vena kavaya dökülür. Özofagogastrik bileşke ve abdominal özofagusun venöz drenajı ise sol ve kısa gastrik venlerle vena portaya olmaktadır. Submukozada yer alan venöz anastomoz ağı portal hipertansiyonda özofagus varislerine dönüştükleri için özel bir öneme sahiptir. Portal basınç arttığında (siroz) vena porta kanı karaciğeri by-pass ederek sol gastrik venden submukozal anastomozlar yoluyla azigoz venine oradan da vena kava inferiora boşalır (1).



Şekil 5: Yemek borusunun venöz drenajı ve portal sistemle ilişkisi

Yemek borusunun lenfatikleri de kan damarları gibi segmental dağılım gösterir. Üst özofagus lenfi derin servikal nodlara, orta özofagus lenfi mediastinal nodlara, alt özofagus lenfi ise çöliak ve gastrik nodlara drene olur. Bununla beraber bu sistemler birçok kanal vasıtasıyla birbirleriyle iştiraktedir (1).



Şekil 6: Yemek borusunda lenfatik sistem

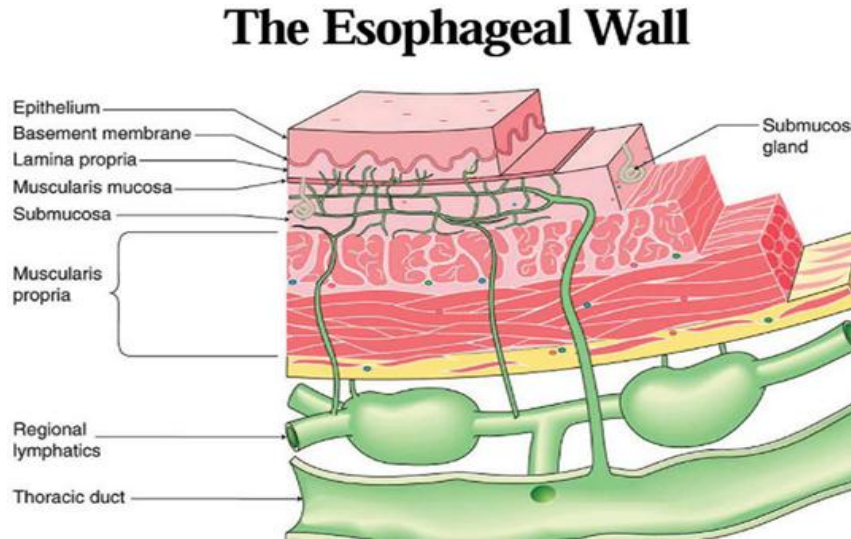
Yemek borusunun hem parasempatik hem de sempatik inervasyonu vardır. Her iki sistemin de aferent ve eferent lifleri bulunur. Ayrıca ekstrensek ve intrinsek olmak üzere de iki farklı inervasyonu vardır. Ekstrensek kısım servikal ve torakal sempatik gangliyonlardan köken alan sempatik sistemden ve vagustan oluşur. İntrinsek inervasyon, gastrointestinal sistemin diğer kısımlarındaki gibi olup sirküler ve longitudinal kasların arasındaki myenterik pleksustan (Auerbach), submukozada ise submukozal pleksustan (Meisner's) oluşur (1).

I.c. Yemek Borusu Histolojisi

Yemek borusu histolojik olarak gastrointestinal sistemin genel yapısını yansıtır şekilde dört tabakadan oluşur; mukoza, submukoza, musküler tabaka (*muscularis propria/externa*) ve eksternal veya fibröz tabaka (*tunica adventitia*).

Mukoza, düz, parlak ve pembe yüzeylidir. Üç bileşenden oluşur; keratinize olmayan çok katlı yassı epitel tabakası, *lamina propria* ve *muscularis mucosa*.

Epitel tabakası bazal hücreleri örten olgun yassı hücrelerden oluşur. Bazal hücreler mukozal kalınlığın %10-15'ini oluşturur ve yüksek proliferatif potansiyel taşıyan rezerv hücrelerdir. Melanosit, endokrin hücreler, dentritik hücreler ve lenfositler gibi az sayıda bulunan özelleşmiş hücre tipleri, epitel tabakasının daha derin kısımlarındadır. *Lamina propria*, epitel tabakasının *muscularis mucosa* üzerindeki epitel olmayan parçasıdır. Areoler bağ dokusundan oluşur ve vasküler yapılar ile dağınık halde lökositler içerir. *Lamina propria*nın papilla olarak adlandırılan parmaklı çıkıntıları epitel tabakasının içine doğru ilerler. *Muscularis mucosa*, longitudinal olarak dizilmiş düz kas liflerinden oluşan ince bir tabakadır (2).

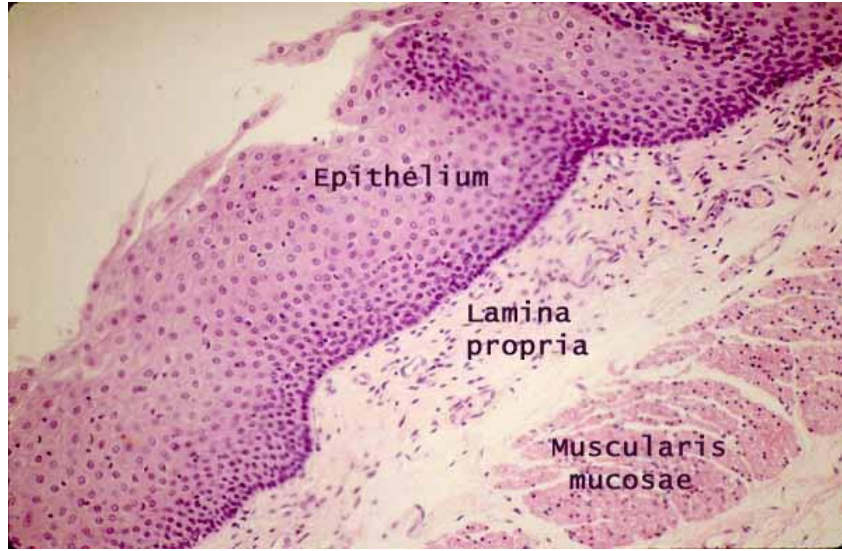


Şekil 7: Yemek borusu duvarının şematik görünümü

Submukoza, kan damarları, zengin bir lenfatik ağ, lenfoid folikülleri arasına rastgele serpilmiş lökositler, Meissner pleksusunu da içeren sinir demetleri ve submukozal bezleri içeren zayıf bağ dokusundan oluşur. Yassı hücreli epitel hattındaki kanallar aracılığıyla lümeneye açılan submukozal bezler, tüm organ boyunca

mevcut olmakla birlikte, üst ve alt kısımlarda daha yoğundur. Müsin içeren akışkan sekresyonları lümeni kayganlaştırır.

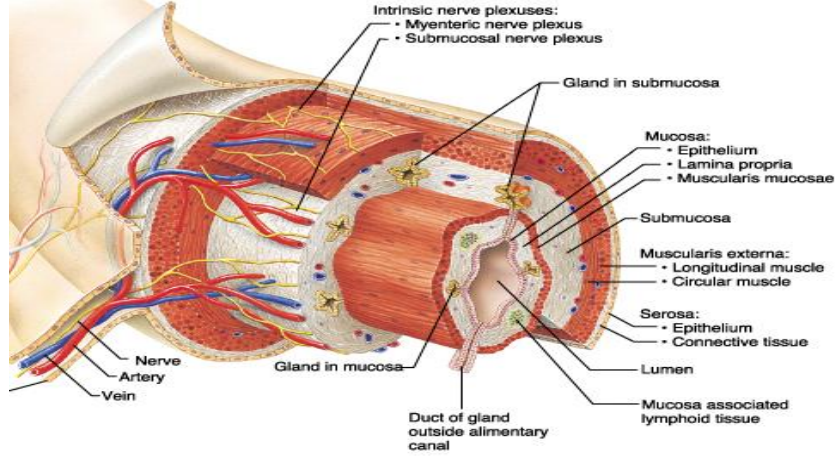
Tüm gastrointestinal sistemde olduğu gibi, *muscularis propria* içte sirküler ve dışta longitudinal düz kas tabakasından oluşur, araya giren iyi gelişmiş myenterik plexus Auerbach plexusu olarak adlandırılır. Sirküler lifler, konstrüktör faringeus inferior ile devam eder, seyri, tüpün üst ve alt bölümlerinde transvers, orta bölümünde ise obliktir. Longitudinal lifler, tüpün başlangıcında üç fasikül halindedir, biri önde, krikoid kıkırdağın laminasının arka yüzeyindeki vertikal kısma bağlanmıştır, diğerleri de farinksin musküler liflerinin devamı olarak her iki yandadır. Aşağıya inerken bu fasiküller birleşerek tüpün dış çeperini saran tek bir tabaka oluştururlar. Farinksin iskelet kasları ile yemek borusunun düz kaslarının tek bir histolojik yapı oluşturması, iskelet kası bozukluklarının üst özofajial disfonksiyon oluşturabilmesini de açıklamaktadır (2).



Resim 3: Yemek borusunun histolojik yapısı

Gastrointestinal sistemin diğer kısımlarından hayli farklı olarak, yemek borusu serozal tabaka bulundurmaz. Sadece abdominal özofagusun küçük bir segmenti seroza ile örtülüdür, torasik özofagus ise, yapısal bir tabaka oluşturacak şekilde özofagus çevresinde yoğunlaşan bir fascia ile sarılmıştır. Bu tabaka, *tunica adventitia*dır. Üst mediastende yemek borusu, çevre yapılar, büyük damarlar ve trakeabronşial ağaç etrafında benzer bir yapı oluşturan bu fascia ile desteklenir. Bu anatomik yapı, özofajial enfeksiyon ve tümörlerinin toraks içindeki yayılımının

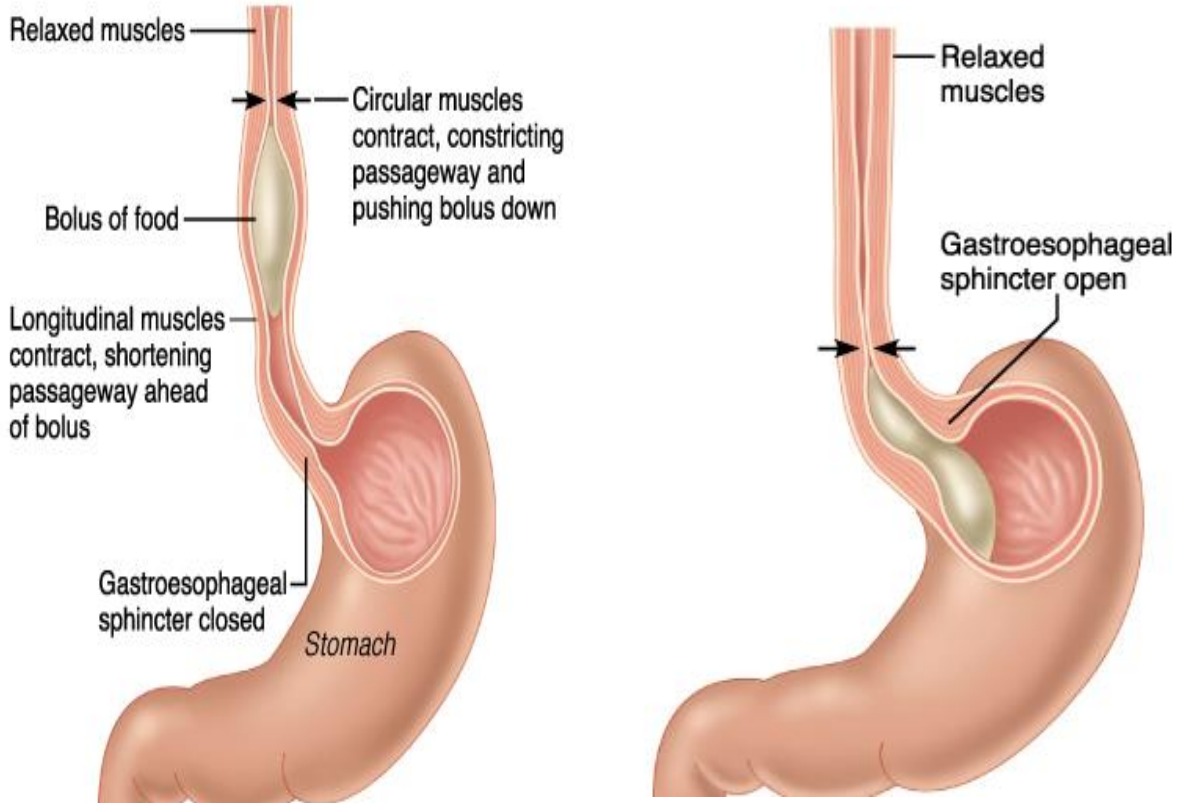
önemini açıklamaktadır. Yemek borusu boyunca longitudinal olarak uzanan mukozal ve submukozal lenfatik ağ zenginliği de yayılımı kolaylaştırır (2).



Şekil 8: Özofagusun tabakaları

I.d. Yemek Borusu Fiziyojisi

Yemek borusunun ana işlevleri; katı ve sıvı gıdaları farinksten mideye ulaştırmak, farinksten mideye pasif difüzyonu önlemek, gıda maddelerinin pasif difüzyonla kana karışmasını önlemek ve mide içeriğinin yemek borusu içine reflüsünü önlemektir. Bütün bu işlevlerin gerçekleştirilmesi, peristaltik kontraksiyon dalgası olarak isimlendirilen, yutma ile koordine edilen bir motor aktiviteyi, peristaltik dalga sırasında alt özofagial sfinkterin relaksasyonunu ve yutma refleksi sonrası alt özofagial sfinkterin kapanmasını gerektirir. Bu motor fonksiyonları oluşturan mekanizmalar oldukça karışıktır ve hem ekstrinsik hem intrinsik inervasyon, duygusal regülasyonu ve kas duvarının kendine has özelliklerinin varlığıyla mümkün olur.



Şekil 9: Gastroözofajial bileşke ve alt özofajial sfinkterin çalışması

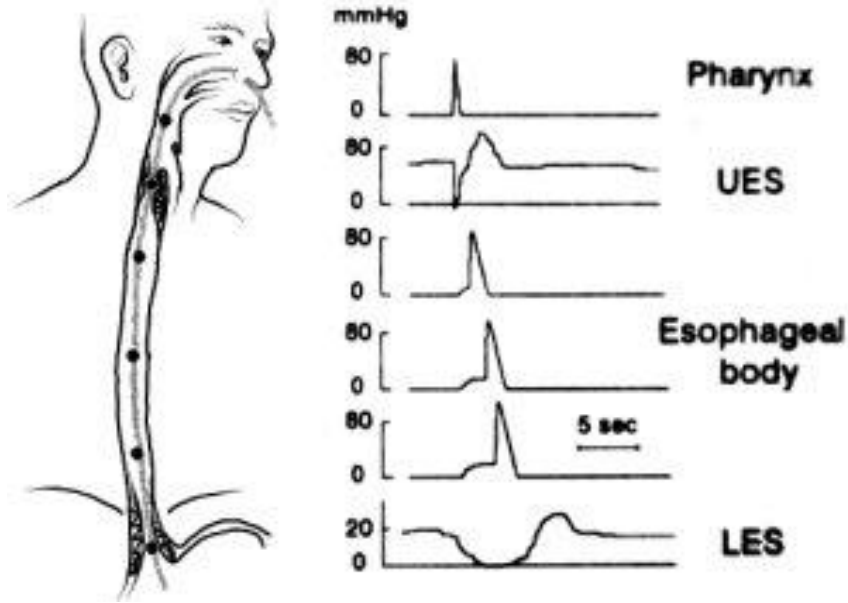
Özofajial fonksiyonlarda alt özofajial sfinkter kontrolü önemlidir. Yemek borusuna göre daha fazla pozitif basınç altında bulunan mide içeriğinin reflüsünün önlenmesi için sfinkter tonusunun devamlılığı gereklidir.

Yemek borusunun esas işlevi olan yutma göz önünde bulundurulursa motilite açısından üç işlevsel alan saptanır. Bu alanlar üst özofajial sfinkter, özofagus gövdesi ve alt özofajial sfinkterdir. Yutma işlevi sırasında üst ve alt özofajial sfinkterlerin açılmaları ve gövdede de peristaltik kontraksiyonların oluşması programlanmış bir şekilde seyredir.

Yemek borusu manometrisi, yemek borusu fonksiyonunu değerlendiren tanı yöntemidir. Manometri terimi ile basınç değişikliğini kaydetme ve nitelendirme anlaşılmaktadır. Sindirim sisteminin ilk manometrik ölçümü 1894'te Knoecker ve Meltzer tarafından, ilk klinik uygulaması ise Code ve arkadaşları tarafından 1958'de gerçekleştirilmiştir (11).

Başlıca iki tip manometrik kayıt cihazı bulunmaktadır; hacime hassas (volüme displacement) basınç kaydedici ile çalışan esnekliği düşük sabit su perfüzyonlu

sistem ve mikrotransdüser (strain gage) ile çalışan sabit veya ambulatuvar sistem. Yemek borusundaki aktivitenin manometrik kaydı şekil 10'da gösterilmiştir (12).



Şekil 10: Yemek borusundaki aktivitenin manometrik kaydı

Manometri endikasyonları, özofagal motilite hastalıklarının değerlendirilmesi; primer özofagus motilite hastalıkları olan akalazyza, "nutcracker" özofagus, diffüz özofagus spazmı, hipertansif alt özofagus sfinkteri; spesifik olmayan özofagus motilite hastalıkları; sekonder özofagus motilite hastalıkları olan skleroderma, diabetes mellitus, kronik idiyopatik psödoobstriksiyon; pH monitörizasyonu öncesi alt özofagus sfinkterinin yerinin tespiti; anti reflü cerrahisi öncesi özofagus motor hastalıklarının dışlanması ve disfaji semptomu ile başvuran olgularda tanı testi olarak kullanılmasını içerir (11).

Kontrendikasyonları, nazofarengeal veya üst özofagus darlıkları, ciddi kontrol edilemeyen koagülopati, şiddetli maksillofasiyal travma veya baziller kafatası kırığı, özofagus mukozasının bülloz hastalıkları, ciddi kalp sorunu olan hastalar veya vagal stimülasyon tolerasyonu kötü olan olguları içerir (11).

Özofagus manometrisi diğer yöntemlerle beraber değerlendirildiğinde özofagus motilitesi hakkında önemli bilgiler verir. Motilite cihazları içinde su perfüzyonlu sistem en basit sistem olmakla beraber klinik tanıda önemli bir yer işgal eder (11).

II. YEMEK BORUSU HASTALIKLARI

II.a. Yemek Borusunun Gelişim Anomalileri

Özofagusun gelişim anomalileri 3000-4500 doğumda bir saptanmaktadır. Bu anomalilerin yarısına diğer sistem anomalileri eşlik eder. Sıklıkla eşlik eden diğer organ anomalileri vertebral, anal, kardiyak, trakeal, renal diafragmatik ve iskelet sistemi anomalileridir. Özofagus anomalileri olan yenidoğanlar düşük doğum ağırlığı ve hidroamnioz bulgularına sahiptirler (1).

II.a.1. Trakeaözofagial Fistül ve Atreziler

Trakeaözofagial fistül trakeaözofagial septumun tam kapanmamasından, özofagus atrezisi ise özofagial elongasyonun ön bağırsağın proliferasyon kapasitesini geçmesi ile oluşur. Ayrıca epitel ile mezenşim arasında meydana gelen defektif ilişki de organogenezi zorlaştırarak trakeaözofagial fistül gelişimine yol açabilir. En sık görülen trakeaözofagial fistül tipi özofagus proksimal ucunun kapalı kaldığı ve trakeanın alt özofagusa bir fistül ile bağlandığı anomalidir.

Tedavi cerrahidir. Seçilecek operasyonun şekli özofagus segmentinin uzunluğuna bağlıdır. Uygun olgularda özofagus rezeksiyonu ve uç uca anastomoz yapılabilirken geniş defektlerde interpozisyon operasyonları uygulanır. Trakeaözofagial fistül ve atrezi operasyonlarının en sık geç komplikasyonları özofagus striktürü, dismotilite, gastroözofagial reflü, trakeomalazi ve pulmoner enfeksiyonlardır (1).

II.a.2. Duplikasyonlar

Duplikasyonlar embriyolojik rekanalizasyon fazında lüminal vakuollerin birleşmesindeki yetersizlikten kaynaklanır. Özofagus duvarı içindeki bu kistik ya da tübüler yapılar bir veya iki ucundan özofagus lümeni ile ilişkidir. Duplikasyonların %80'i kistik, %20'si tübülerdir ve büyük bir kısmı (%60) distal özofagustadır. Olgular sıklıkla asemptomatiktir ve tesadüfen çekilen akciğer grafisinde mediastinal kitle olarak ya da baryumlu özofagus grafisinde submukozal kitle olarak saptanır (1).

Semptomatik olgularda trakea ve bronş basısı nedeniyle öksürük, stridor, siyanoz ve özofagus basısı nedeniyle disfaji ve regürjitasyon gözlenir. Kistik

duplikasyonların kistik neoplaziden ayrımı yapılamadığından mutlaka cerrahi olarak çıkarılması gerekir. Tübüler duplikasyonda olgu semptomatikse cerrahi tedavi yapılır.

II.a.3. Vasküler Anomaliler

Aort kavsinin embriyolojik olarak anormal gelişimi veya rezorbe olmaması sonucu vasküler anomaliler oluşur. Aort kavsi ve ondan ayrılan büyük damarların anomalileri özofagus ve trakeayı dıştan sıkıştırarak semptomlara yol açabilir.

II.a.4. Halka ve Webler

Distal özofagusta özofagus vestibülünün üst ve alt sınırını belirleyen iki çeşit halka vardır. Üst sınırı oluşturan halkaya A halkası alt sınırı oluşturana ise B halkası denir. A halkası da denilen müsküler halka skuamokolumnar epitelin 1.5-2 cm proksimalinde bulunur ve alt özofagial sfinkterin üst sınırını oluşturur. Üzeri normal skuamokolumnar epitel ile örtülü hipertrofik ya da hipertrofik kaslardan oluşur. Özofagusun motor hastalıklarında, gastroözofagial reflü ve hiyatus hernisi olan olgularda sık görülür. En sık semptom intermitan disfajidir. Tedavide endoskopik dilatasyon uygulanır. Botulinum toksini enjeksiyonunun da semptomları geçici olarak ortadan kaldırdığı bildirilmiştir (1).

Alt özofagial halka Schatzki veya B halkası olarak ta bilinir. Solid disfajilerin en sık nedenlerinden biridir ve rutin özofagogramlarda %10-15 oranında rastlanır. Proksimal yüzü skuamoz, mideye bakan yüzü ise kolumnar epitel ile örtülüdür. İntermitan disfaji ile karakterize olup disfaji nöbetlerinin arası genellikle uzundur. Diyet düzenlemesi ile düzelmeyen olgularda buji dilatasyon tedavisi uygulanır (1).

Servikal özofagus webleri genellikle postkrikoid alanın ön tarafına yerleşen ve normal özofagus mukozası ile örtülü ince zar benzeri yapılardır. Servikal disfaji ve demir eksikliği anemisi ile birlikte olduğunda Plummer-Vinson veya Paterson-Kelly sendromu olarak adlandırılır. Tedavide endoskopik yöntemle webin yırtılması çoğunlukla tam başarı sağlar. Bazı olgularda buji dilatasyon gerekebilir.

II.a.5. Yemek Borusu Divertikülleri

Divertikül özofagus mukoza ve submukozasının bazen de tüm katlarının lümenin dışına doğru keseleşmesidir. Kas tabakasını içeriyorsa gerçek divertikül, sadece mukoza ve submukozayı içeriyorsa yalancı divertikül adını alır. Divertiküller yerleşim yerine göre hipofarinks divertikülü (Zenker divertikülü), orta özofagus divertikülleri, alt özofagus divertikülleri ve diffüz intramural psödodivertiküloz olarak sınıflanır.

II.b. Yemek Borusunun Motor Hastalıkları

Özofagus motilite bozuklukları primer ve sekonder olarak iki gruba ayrılır. Primer özofagus motor hastalıkları, darlık ya da kardial tümörü gibi lokal nedenlerle ilişkisi olmayan; nörolojik, kas ya da diğer sistemik hastalıkların yol açmadığı motilite bozukluklarıdır. Bu hastalıklar özofagus manometrisiyle beş alt tipe ayrılmaktadır: 1- Akalazya, 2- Semptomatik diffüz özofagial spazm, 3- 'Nutcracker' özofagus, 4- Hipertansif alt özofagus sfinkteri, 5- Spesifik olmayan özofagus motor hastalığı. Primer özofagus motor hastalıkları, nedeni tam olarak anlaşılamamış, aralıklı olabilen, bulgularının örtüştüğü, birbirlerine dönüşebilen motilite bozukluklarıdır.

II.b.1. Akalazya

Akalazya en iyi tanımlanmış primer özofagus motilite bozukluğudur. Özofagus düz kasında aperistaltizm ve alt özofagus sfinkterinde relaksasyon bozukluğu ile karakterizedir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, enfeksiyöz (herpes zoster, kızamık enfeksiyonu gibi) ya da otoimmün dejeneratif bir sürecin özofagus düz kasında denervasyona ve myenterik gangliyon hücre kaybına yol açtığı düşünülmektedir (13).

Her yaşta görülebilir ancak genellikle 25-60 yaş arasında tanı konur. Olguların %98'inde yutma güçlüğü, %78'inde regürjitasyon, %62'sinde kilo kaybı, %42'sinde göğüs ağrısı ve %30'unda öksürük yakınması mevcuttur (13).

Akciğer grafisinde ancak ileri dönem akalazyalı olgularda bozukluk saptanabilir. En önemli bulgular, dilate özofagusun trakeayı yana itmesi, biriken besin ve özofagus salgılarının mediastende hava-sıvı seviyesi oluşturması ve mide fundus hava odacığının görülmemesidir. Ayrıca akalazyanın akciğer komplikasyonlarına

(atelektazi, pnömoni, bronşiektazi ya da akciğer absesi) ilişkin bulgular görülebilir. Baryumlu özofagus grafisinde distal özofagus aperistaltiktir, zaman zaman tersiyer dalgalar gözlenir. Özofagus distalinde lümen düzgün olarak daralır ve alt özofagial sfinkter düzeyinde 'kuş gagası' görünümü oluşur (13).

Endoskopide özofagus genellikle aperistaltik ve dilate olarak görülür. Mukoza normal ya da beklemiş besinler nedeniyle enflame olabilir, kandida plakları görülebilir. Özofagusun benign darlıkları ve distal özofagus ile kardialia tümörleri ayırt edilmelidir (13).

Akalazya tanısı mutlaka manometri ile konmalıdır. Manometrede tanımlanan akalazya bulguları, özofagus gövdesinde aperistaltizm, inkomplet alt özofagial sfinkter relaksasyonu, hipertansif alt özofagial sfinkter ve artmış intraözofagial basınçtır (13).

Akalazya komplikasyonları özofagustaki retansiyon ve stazla ilişkilidir. Mukozanın irritasyonu ile özofajit gelişir. Kandida özofajiti görülebilir. Striktür gelişimi ve kanama gibi özofajit komplikasyonları nadirdir. Akalazyanın diğer bir ciddi komplikasyonu ise solunum yollarına aspirasyondur. Gece gelen öksürük nöbetlerinden pnömoni ve akciğer absesine kadar geniş bir yelpazede klinik oluşturur. Literatürde akalazyada özofagus kanseri gelişme oranı %2-7 dolayında bildirilmiştir (13).

Tedavi yöntemleri arasında nitratlar ve kalsiyum kanal blokörlerini içeren ilaç tedavisi, botulinum toksin enjeksiyonu, balon dilatasyonunu içeren endoskopik tedaviler ve özofagomyotomi gibi cerrahi seçenekler mevcuttur. Özofagusu aşırı dilate olmayan (<5 cm) erken dönem olgularda ilk seçenek ilaç tedavisi olmalıdır (13).

II.b.2. Akalazya Dışı Yemek Borusu Motor Hastalıkları

Akalazya dışı primer özofagus motor hastalıkları için özofagusun hipermotilite bozuklukları, spastik bozukluklar, ağrı ve yutma güçlüğü ile birlikte olan kontraksiyon bozuklukları gibi pek çok terim kullanılmaktadır. İlk tanımlanan bozukluk diffüz özofageal spazm (DÖS) olup, manometrinin kullanıma girmesiyle 'nutcracker' özofagus (NÖ), hipertansif alt özofagus sfinkteri ve non-spesifik özofagus motor hastalıkları (NSÖMH) sınıflamaya dahil edilmiştir.

Özofagus motor hastalıklarında tanı kriterleri; yutma güçlüğü, göğüs ağrısı ve

baryumlu özofagografi veya özofagus manometrisi ile anormal motilitenin gösterilmesidir. Özofagial disfaji, tipik olarak özofagusun düz kas içeren gövde ve alt özofagus sfinkterinin motor fonksiyon bozukluğuyla karakterizedir. Semptom oluşturabilecek çok sayıda yapısal ve nöromusküler defekt vardır. Bunlardan bir kısmı, akalazya gibi iyi tanımlanmıştır. Diğer motor anomalilerin klinik önemi ise halen bilinmemektedir.

En dikkat çekici patolojik değişiklik, özofagus distalinde diffüz muskuler hipertrofi veya hiperplazidir. 2 cm'nin üzerinde muskuler kalınlaşma, klinik ve manometrik olarak DÖS tanısı konmuş olgularda bildirilmiştir (14,15). Ancak iyi tetkik edilmiş spazm olgularında, torakotomide muskuler kalınlaşma bulunamamıştır (16).

Özofagusun spastik hastalıkları, myenterik pleksusun nöronal disfonksiyonuna bağlıdır. Peristaltizm sırasında, vagal impulslar özofagusun düz kas segmentine ilerlerleyerek sirküler ve longitudinal düz kas lifleri arasında myenterik pleksusu aktive eder (17). Efferent vagal lifler ve düz kasların arasındaki ganglionik nöronlar, inhibitör veya uyarıcı sinir yoğunluğuna bağlı olarak kontraksiyonları kontrol eder. Spastik hastalıklı olgular arasındaki farklılığın nedeni, bazılarında nöronlar arasında inhibitör fonksiyon defekti varken diğerlerinde aşırı eksitasyon olmasıdır. Distal özofagusta simultane kontraksiyonların oluşumunda, myenterik pleksusun inhibitör fonksiyonundaki bozukluk rol oynar (18). Myenterik pleksus içinde uyarıcı nöronların disfonksiyonu veya kasın kendiliğinden anormal uyarılması özofagus düz kasında aberran peristaltizme yol açabilir. Hormonal veya kolinerjik stimülasyonda asıl manometrik anomalinin distal özofagustaki sık spontan kontraksiyonlar olduğu gösterilmiştir (18). Simultane kontraksiyonlar disfaji ve göğüs ağrısı ile ilişkilidir (19). Göğüs ağrısı, akalazyalı olguların %1'inden daha azında gözlenirken DÖS'lı olguların % 5'inden azında bulunur. Bu yakınma ile başvuranlarda en sık 'nutcracker' özofagus saptanmaktadır (%27-48) (20).

Spastik hastalıkların başlıca semptomları disfaji ve göğüs ağrısıdır. Ancak özofagus hastalıkları içinde, her iki semptom da spastik hastalıklar için spesifik değildir. Spastik hastalık tanısı ancak diğer sık rastlanan hastalıklar dışlandıktan sonra konabilir. Regürjitasyon, akalazya ile karşılaştırıldığında daha seyrekdir. Göğüs ağrısının prevalans ve şiddeti, sıklıkla DÖS'lı olgularda yüksektir (21). Disfaji, spastik bozukluklu olguların %30-60'ında bildirilmiştir (21,22). Yutma güçlüğü DÖS'da diğer

motor bozukluklara göre daha sık olup hem sıvılara hem katılara karşıdır, aralıklıdır ve progresif değildir, olgularda kilo kaybı nadirdir. Bazı gıdalarla veya aşırı sıcak veya soğuk içeceklerle ilişkili olarak disfaji ortaya çıkabilir. Ağrı koroner anjina benzeri olup, genellikle sıkıştırıcı karakterdedir. Boyun, çene, kollar ve sırta yayılır. Ağrı atakları sırasında yutma bozulmaz. Retrosternal yanma olguların %20'sinde görülür, patolojik reflüden çok anormal özofagus duyarlılığına bağlıdır. NSÖMH'lı olgularda reflü prevalansı yüksektir. İnefektif özofagus motilitesi olan olgularda reflü materyalinin özofagustan klirensi bozulmuş olabilir (23). Düşük amplitüdü kontraksiyon dalgalarının, peristaltik bile olsa, baryum bolusunu özofagustan temizleyemediği gösterilmiştir (24).

Baryumlu özofagus grafisinde, 'tirbüşon özofagus', 'tesbih tanesi özofagus', psödodivertikül DÖS'ı gösterebilir. Seyrek olarak grafi çekilirken göğüs ağrısı oluşabilir ve lümeni kapatan, bolusu durduran segmental spazm görülebilir. Tersiyer dalgalar asemptomatik bireylerde ve akalazyada da görülebilir. DÖS için patognomonik değildir.

Özofagus spastik bozuklukları manometri ile tanımlanmasına rağmen, anormal motor olaylar genellikle aralıklı olup tek tip manometrik tanımları yoktur. Manometrinin duyarlılığının düşük olması, anormal motor olayların aralıklı olmasına bağlanabilir. Primer özofagus motor hastalıkları tanısında gerekli manometrik kriterler tablo 1'de gösterilmiştir (13).

Tanı	Manometrik kriterler
Akalazyaya	Aperistaltizm, inkomplet relaksasyon
Diffüz özofagial spazm	intermitan aperistaltizm (>%20), yüksek amplitüdü, uzun süreli, çok pikli dalgalar
Nutcracker özofagus	Normal peristaltizm, yüksek amplitüdü dalgalar (>180 mmHg)
Hipertansif alt özofagus sfinkteri	Alt özofaguz sfinkter basıncı >45 mmHg

Tablo 1: Primer özofagus motor hastalıklarında tanı için gereken manometrik kriterler

Nadir olgular dışında yakınmalar ilerleyici ya da ölümcül değildir. Hastalar zamanla, göğüs ağrısını başlatan etkenden korunmayı öğrenir. Altta yatan nöral dejenerasyonu düzeltmek mümkün olmadığından tedavi yakınmaların azaltılmasını amaçlar. Kullanılan ilaçlar; nitratlar, kalsiyum kanal blokörleri, hidralazin ve anksiyolitikler veya antidepresanlardır.

DÖS'in klinik ve manometrik özellikleri akalazyaya benzerdir. DÖS'dan akalazyaya ve NSÖMH'dan DÖS'a progresyon gösterilmiştir (25). Bu nedenle akalazyada etkili olan tedavi DÖS'da da etkilidir. DÖS tedavisinde antikolinerjikler (propantheline, cimetropium, ipratropium), nitratlar ve kalsiyum kanal blokörleri kullanılmıştır. DÖS'lı olgularda, gliseril trinitrat tedavisinin özofagus gövde kontraksiyon sürelerini ve yutma güçlüğüne azalttığı saptanmıştır (26).

Antikolinerjikler DÖS tedavisine yönelik ümit verici ajanlardır. GÖR ile ilişkili DÖS'lı bazı olgular antireflü tedavi ile iyileşmektedir. Bu nedenle tüm DÖS'lı olgulara GÖR'yü dışlamak için 24 saatlik pH monitorizasyonu yapılmalıdır. Akalazyaya dışı hiperkontraktıl özofagus motor hastalıklı olgularda alt özofagial sfinktere botulinum toksin uygulanmasının etkin olduğunu bildirilmiştir (25).

NÖ'lı olgular, disfajiden çok göğüs ağrısından yakınır. Propulsif özofageal peristaltizm ve özofagial transit etkilenmemiştir. Kalsiyum kanal blokörlerinin (nifedipin, diltiazem), özofagus kontraksiyon amplitüdü ve süresi üzerine doza bağımlı depresif etkileri olduğu gösterilmiştir. Hiperkontraktıl özofagus motor hastalıklı olgulardaki çalışmada sıcak su içilmesinin özofageal transiti hızlandırdığı ve semptomları düzelttiği gösterilmiştir (27).

NSÖMH olgularının özofagus manometrisindeki ana bulgusu, etkin olmayan düşük amplitüdü kontraksiyonlardır ve bu, gecikmiş özofagial geçişi de beraberinde getirir. Bu olgularda özofagusa doğru artmış asit reflüsü, GÖR ile NSÖMH arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir. Song ve ark. (28), sisapridin NSÖMH'lı olgularda özofageal peristaltizm prevalansını azaltıp özofagial kontraksiyon amplitüdülerini arttırarak etkili olduğunu bildirmişlerdir. Sisaprid, alt özofagial sfinkter basıncını önemli ölçüde etkilemez ancak katı gıdaların özofagial transitini hızlandırır. Medikal tedaviye (nitratlar, kalsiyum kanal blokerleri) yanıt vermeyen, reflünün de eşlik ettiği olgularda antireflü tedaviden yarar sağlanabilir.

Semptomları devam eden olgularda mekanik tedavi düşünülür. Buji dilatasyon

etkili olabilir. Balon dilatasyon, regürjitasyon ve yutma güçlüğü ön planda olan DÖS olgularında ve alt özofagial sfinkter basıncı artmış olgularda etkilidir.

Kilo kaybına yol açan ciddi yutma güçlüğü veya dayanılmaz göğüs ağrısı olan ve diğer tedavilerden yarar görmeyen DÖS olgularında cerrahi (uzun özofagomyotomi) düşünülmelidir. Cerrahi uygulanmadan önce manometrik olarak bozukluk olması, radyolojik olarak bolus transitinde bozukluk saptanması ve semptom ile motor bozukluk arasındaki ilişkinin gösterilmesi gerekir. Alt özofagial sfinkterden başlayan myotomi, kontraksiyon bozukluğunun başladığı ya da kalınlaşmış kas tabakasının saptandığı alana, sıklıkla aortik arka kadar uzatılır. Uzun myotominin olguların %50'sinden fazlasında etkili olduğu bildirilmiştir (29).

Hiperkontraktıl veya hipermotil özofagus motor hastalıkları, spazmolitik veya relaksan ajanlara manometrik olarak yanıt vermesine rağmen klinik olarak yanıtızsızdır. Bu da, motilite fenomeninin altta yatan başka bir hastalığın bulgusu olduğunu veya spazmolitik veya relaksanların neden olduğu değişikliğin yeterince spesifik olmadığını göstermektedir (20).

II.c. Yemek Borusu Tümörleri

Özofagus benign tümörleri içinde en sık görüleni leiomyomlardır. Büyük tümörler disfaji, ağrı, kanama, pirozis ve anoreksiye neden olabilirler. Tedavi cerrahidir. Cerrahiye uygun olmayan olgularda uygulanan palyatif yöntemler ise termal laser ablasyon ile alkol enjeksiyonudur (30).

II.c.1 Skuamoz Hücreli Karsinom

Sıklıkla özofagusun orta bölümünde görülür. Erken evredeki tümörler, küçük, hafifçe kabarık, polipoid görünümündedir. Tanı anında olguların %25-30'unda karaciğer, kemik ve akciğer metastazları vardır (30). Olgularda belirsiz retrosternal rahatsızlık veya sürtünme duygusu, yanma veya gıda pasajında yavaşlama bulunmasına rağmen çoğu hasta hafif veya aralıklı disfajiden yakınıdır. Fizik muayenede kaşeksi, lenfadenopati, hepatomegali saptanabilir. Gaytada gizli kan pozitif olabilir. Ayırıcı tanıda disfaji yapan diğer nedenler, darlık oluşturmuş özofajit, kostik striktür, akalazya, skleroderma gibi motilite hastalıkları düşünülmelidir.

Özofagus skuamoz hücreli karsinomu diyet ve beslenme şekli ile ilişki gösterir. Vitamin ve eser elementlerin eksikliği, nitrozaminden zengin beslenme ve sıcak çay risk faktörleri olarak önemlidir. Sigara ve alkol kullanımı da riski arttırmaktadır. Akalazya, kronik özofajit ve striktürler, parsiyel gastrektomi ve baş-boyun bölgesi skuamoz hücreli karsinomları da özofagusta skuamoz hücreli karsinom gelişmesine zemin hazırlayabilir.

Tedavinin temelini cerrahi oluşturur. Olgulara parsiyel ya da total özofajektomi sonrası mide veya kolonun kullanıldığı interpozisyon ameliyatları uygulanır. İleri olgularda radyoterapi, kemoterapi ve destek tedavileri uygulanabilir.

II.c.2. Adenokarsinom

Daha önce tüm özofagus kanserlerinin %20'sinden azını oluştururken son yıllarda görülme sıklığı artmaktadır. Adenokarsinom gelişimindeki gösterilmiş en önemli risk faktörü Barret özofagusudur. Barret özofagus normal özofagus skuamoz epitelinin intestinalize kolumnar epitele metaplastik değişikliği ile karakterizedir ve premalign bir oluşumdur. Kistik fibrozis ve sklerodermalı hastalarda da adenokarsinom riski artmaktadır.

Hastalığın klinik seyri skuamoz hücreli karsinomdakine benzer ancak fistüller ve laringeal sinir felci daha az, diyafragma, mide ve karaciğere yayılımsa daha fazladır. Olguların yaklaşık %75'inde gastroözofagial reflü vardır (30).

Skuamoz hücreli kanser için uygulanan tedaviler adenokarsinom tedavisinde de geçerlidir. 5 yıllık sağkalım oranları %10'un altında olduğundan Barret özofaguslu olguların erken saptanması ve takibi önemlidir (30).

II.d. Özofajitler

Özofajit, asit ve asit dışı gastroözofagial reflü, gıda alerjileri, çeşitli nedenlere bağlı dismotilite, enfeksiyonlar, travma ve iyatrojenik ajanlara bağlı olarak ortaya çıkabilen, yassı hücreli özofagus epitelinin enflamasyonudur. Klinik görünüm, tanısal değerlendirme ve tedavi prensipleri etyolojiye bağlıdır ancak pediatrik popülasyonda gastroözofagial reflü, enfeksiyon, eozinofilik özofajit ve koroziv madde maruziyeti olguları daha sıktır.

II.d.1. Gastroözofagial Reflü ve Reflü Özofajiti

Gastrik asit, pepsin, tripsin ve safrayı içeren gastrik ve duodenal sıvıların özofagus içine regürjite olması sonucu distal özofagial mukozada enflamasyon gelişimidir. Alt özofagial sfinkter tonusunda azalma ve değişen motilite özofagial transit süresini uzatarak reflüye neden olur. Özofagial enflamasyon bu tonus ve motilite değişikliğini daha da artırarak bir kısır döngü oluşturur. Alt özofagial sfinkter tonusundaki azalmanın yanısıra, tekrarlayan alt özofagial sfinkter gevşemeleri de reflü oluşumunda rol oynar. Özofagial transit zamanını uzatan faktörler, postür-ağırlık ilişkileri, öğün sayısı ve sıklığı, anormal gastrik boşalma ve anormal özofagial peristaltizmdir.

Erken dönemdeki değişiklikler, bazal hücre hiperplazisi ve papilla kalınlaşması ile kendini gösteren özofagial mukoza irritasyonu ile ilişkilidir. Bu süreç şiddetlenerek, enflamatuar hücre infiltrasyonu, ülserasyon, skarlaşma ve darlık oluşturan fibrozis evreleriyle takip edilir.

Gastroözofagial reflü hastalığı (GÖR), gastrik sıvının aşırı reflüsü ile bu reflü materyalinin özofagustan temizlenmesinin bozulması sonucu oluşan bir hastalıktır. Gastroduodenal içeriğin özofagus içine retrograd akmasıyla çeşitli semptomlar ortaya çıkar. Duruma doku hasarı eşlik edebildiği gibi özofajit oluşmaksızın da reflü semptomları izlenebilir. Normal kişilerde günde birkaç kez reflü olabilir. GÖR terimi semptomatik bir klinik durum olduğunda kullanılır. Sadece reflü semptomları olan olgularla asit reflüsüne bağlı alt özofagus mukozasında histopatolojik ya da endoskopik değişiklik gözlenen olgular ayırdedilmelidir (31).

GÖR hastalarının yaklaşık %70'inde özofagial mukozal hasar izlenmez, bu durum endoskopik olarak eroziv olmayan reflü hastalığı (NERD) olarak adlandırılır (32). Larenjit, farenjit veya bronşial astma gibi özofagus dışı semptomlarla da kendini gösterebilir. Yani, gastroözofagial reflü terimi reflü özofajit, eroziv olmayan reflü hastalığı ve özofagus dışı klinik durumları içeren genel bir terimdir.

GÖR, özofagial mukozayı etkileyen hasarlayıcı ve koruyucu faktörler arasındaki dengenin bozulmasının bir sonucudur. Antireflü bariyer (alt özofagial sfinkter ve diyafragmatik krus) olarak tanımlanan defans mekanizmaları, özofagial asit temizlenmesi ve doku direnci bozulduğunda patolojik reflü görülür.

Özofagial defans mekanizmalarının (üç aşamalı sistem) birinci kademesini, alt

özofagial sfinkter, diyafragmanın sağ krusu, frenoözofagial ligaman, alt özofagial sfinkterin intraabdominal yerleşimi ve özofagogastrik bileşkedeki akut açılma oluşturur. Bu kademe antireflü bariyer olarak adlandırılır. İkinci kademe, özofagial temizlenme olarak bilinir. Bu kademeyi, gravite, normal özofagus peristaltizmi ve özofagial bikarbonat ile salya nötralizasyonu oluşturur. Doku direncini ifade eden üçüncü kademeyi ise, epitel üzerindeki mukus tabakası ve yüzeydeki bikarbonat, 20-30 sıra keratinize olmayan çok katlı yassı epitel ve epitelden oksijen ve bikarbonat salınımı ile proton ve karbondioksit alımı oluşturur.

Özofagus alt ucundaki 10-30 mm'lik alandaki yüksek basınç alt özofagial sfinkter tarafından oluşturulur ve diyafragmanın krusları reflüyü önlemede önemli rol oynar. Yutma sırasında, alt özofagial sfinkter gıdaların aşağıya geçişine izin verecek şekilde gevşer fakat bu gevşeme ile birlikte yutma tekrar başlatılarak bir peristaltik dalga da aşağıya doğru ilerler. Böylece çok kısa süreli bu gevşeme sırasında reflüye izin verilmez.

Geçici alt özofagial sfinkter gevşemesi ılımlı GÖR patogenezinde önemlidir. Bu olay, yemek sonrası midedeki distansiyona bir yanıt olarak oluşur ve fazla havayı dışarı atmak için gereklidir. Bu esnada diyafragmatik krusun elektriksel ve mekanik inhibisyonu reflüye olanak verir. Geçici alt özofagial sfinkter gevşemesi bir peristaltik dalga eşliğinde olmaz.

Geçici alt özofagial sfinkter gevşemesinin sağlayan nöral yollar farmakoterapi hedeflerini oluşturabilir. GABA reseptörünün önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bir GABA reseptör agonisti olan baklofen normal kişilerde geçici alt özofagial sfinkter gevşemesini düzelterek özofagial asit maruziyetini %40'a kadar azaltır (33,34). Nitrik oksitin özofagus mukozal savunmasında rol aldığı ve mukozal nitrik oksit sentezindeki asite bağlı azalmanın özofagial mukozayı hasarlanmaya yatkın hale getirdiği gösterilmiştir (35).

2002'de, Dünya Gastroenteroloji Kongresi Çalışma Komitesi, GÖR'yü bir özofagial dismotilite bozukluğu olarak sınıflamayı uygun görmüştür, bunun nedeni, olayın alt özofagial sfinkter ve çevresindeki diyafragmatik krusun oluşturduğu dinamik antireflü bariyerdeki fonksiyon bozukluğu sonucu gelişmesidir. Fakat dismotiliteye ek olarak özofagial mukozanın asite olan duyarlılığı da semptomların oluşmasında rol oynamaktadır (36).

Özofagial mukozanın hasarlanmaya immünolojik yanıtı, reflüye fenotipik yanıtı da etkileyebilir. Eroziv olmayan reflü hastalıklı, eroziv reflü hastalıklı ve Barret özofaguslu üç grup üzerinde yapılan bir çalışmada, eroziv olmayan hastalık grubuyla karşılaştırıldığında eroziv hastalık grubunda akut enflamatuvar yanıt, interlökin-1 beta, interlökin-8 ve interferon-gamma artışı ve yardımcı T hücreleri-1'deki (Th-1) artışla gösterilmiştir. Barret özofagus grubunda ise yardımcı T hücreleri-2 (Th-2) yanıtı gösterilmiştir (37).

Helicobacter pylori enfeksiyonunun başlattığı gastrit paterni hastalığın oluşmasında etkilidir. Artmış asit sekresyonuyla ilişkili antral gastriti olanlarda GÖR'ye yatkınlık varken asit üretiminin azaldığı atrofik gastrit GÖR'ye karşı koruyucu etkiye sahiptir (38,39).

GÖR özofagial mukozada çeşitli derecelerde eritem, erozyon ve ülserlere neden olur. Histolojik olarak, bazal hücre hiperplazisine ve laminal papillaların uzamasına bağlı mukozal kalınlaşma görülür (40). Bu histolojik yanıt, özofagus epitelinin güçlü rejenerasyon kapasitesine bağlıdır.

Transforme edici büyüme faktörü- alfa (TGF- α) 50 aminoasitten oluşan bir potent mitojenik peptittir. Epidermal büyüme faktörü (EGF) ile işlevsel homoloji gösterir ve hücre yüzeyindeki yaygın reseptörleri (EGF reseptörleri: EGF-R) paylaşır (41). Deneysel bir çalışmada kronik reflü özofajitinde TGF- α ve EGF-R ekspresyonunun ve epitel proliferasyonunun anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir (42). Asit reflüye yanıtta TGF- α ve EGF-R genlerinin aktivasyonunun epitel proliferasyonunu uyaran hızlı mukozal iyileşmeyi arttırdığı ve bu mediatörlerin kronik reflü özofajitinin patogeneğinde önemli rol oynadığı da ortaya konmuştur (42). Sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin kronik reflü özofajitinin patogeneğinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir (43). Asit reflüsüne bağlı gelişen özofagial yaralanmanın hücre proliferasyonu ve EGF-R ekspresyonuyla birlikte giden bazal hücre hiperplazisine neden olduğu ve asit reflüye bağlı yaralanmaya yanıtta EGF-R geni ve proteininin aktivasyonunun mukozal iyileşmeyi hızlandırabileceği gösterilmiştir (44).

Retrosternal yanma hissi sternum alt ucundan başlayıp boyuna doğru yayılan bir yakınmadır. Alt özofagial mukozadaki duyusal sinir uçlarının asit irritasyonu uyarılmasına bağlıdır. Reflü özofajitli bazı hastalar asemptomatik olurken, eroziv

olmayan reflü hastalığı olanlar aşırı semptomatik olabilirler. Bu yakınmanın sıklığı ve şiddeti özofagial hasarın derecesini göstermede yetersizdir.

Regürjitasyon, gastrik veya özofagial içeriğin abdominal kas kontraksiyonu ya da kusma olmaksızın farinkse dönmesidir. Genellikle regürjite olan asidik materyal az miktarda sindirilmemiş besin ve bazen safra içerir.

Disfaji, GÖR'de peptik striktüre bağlı olarak hafif şiddette olabilse de daha sık olarak peristaltik disfonksiyon sonucu görülür. Komplike olmamış GÖR'de odinofaji beklenmez. Alt özofagial mukozanın asitle uyarılmasına bağlı olarak refleks tükürük artışı ile ağıza tatsız bir sıvı gelebilir (Özofagosalivar refleks).

GÖR, astma, bronşit, mikroaspirasyon, kulak burun boğaz semptomları gibi solunumsal semptom ve hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Özofagus dışı semptomlarla gelen hastaların çoğu tipik göğüs yanması ve asit regürjitasyonu tariflemeyiz. Örneğin, GÖR düşünülen ya da GÖR'sü olduğu bilinen astmatiklerin %40-60'ında, kulak burun boğaz problemleri olanların %57-94'ünde ve kronik öksürüklü olguların %43-75'inde klasik reflü semptomları yoktur. Özofagus dışı klinikle gelen hastalarda endoskopik özofajit prevalansı da düşüktür (45).

Eroziv olmayan hastalığa göre eroziv reflüsü olanlar komplikasyon gelişimine daha açıktır. Olgularda %5 oranında ülserasyon, %4-20 oranında peptik striktür, %8-20 oranında Barret özofagus ve %1'in altındaki oranlarda kronik kan kaybı anemisi görülebilir.

Güncellenen Amerikan Gastroenteroloji Birliği klavuzunda, Barret özofagus herhangi bir uzunluktaki özofagus epitelinde endoskopide saptanabilen değişiklik olarak tanımlanmıştır, tubuler özofagus biyopsisi ile intestinal metaplazi gösterilir fakat kardiyadaki intestinal metaplazi bu tanımın dışında tutulmuştur (46). Kronik GÖR'de Barret metaplazisi gelişebilir (47). Barret özofagusun saptanması, adenokarsinoma dönüşme potansiyeli nedeniyle önemlidir. Gastrik-fundik epitel varlığından, maligniteye dönme potansiyeli taşımadığından, korkulmamalıdır. Barret transformasyonunu saptamak için endoskopi gereklidir. Endoskopide, parlak, pembe-portakal renkli skuamöz mukozanın tersine kızarmış bir mukoza görüntüsü vardır.

Barret özofagusun önemini arttıran başlıca etken normal popülasyona göre 10-55 kat artmış olan özofagial adenokarsinom riskidir (48). Barret özofagusta mortalite veya ekstraözofagial kanser insidansının spesifik nedenlerine yönelik az

sayıda çalışma vardır. Barret özofagusta artan özofagial kanser riski ve mortalitesinin yanısıra dolaşım bozukluklarına bağlı mortalitenin de arttığı gösterilmiştir (49).

Özofajitli olgularda, reflü materyalindeki safra asitlerinin oluşturduğu minimal yaralanmayla karşılaştırıldığında striktürler anlamlı olarak fazladır (47). Barret özofagusta erken adenokarsinom gelişen olgularda safra konsantrasyonu diğer özofajit gruplarına göre anlamlı olarak yüksektir (50). Klinik çalışmalar Barret özofagusun adenokarsinoma dönüşmesini önlemek için selektif COX-2 inhibitörlerinin etkinliği üzerine yoğunlaşmıştır. Proenflamatuar sitokinler, nitrik oksit sentaz ve TGF-beta gibi büyüme faktörleri özofagustaki potansiyel COX-2 indükleyicileri iken safra tuzları ve asitleri COX-2'yi erken indüklemeye eğilimindedir (51). Hayvan çalışmalarında, duodenal sıvının da eklendiği mide içeriğinin özofagus içine reflüsünün özofagial adenokarsinom gelişimini hızlandırdığı gösterilmiştir (52).

Poplawski ve ark. (53) ratlarda yaptıkları çalışmada özofagus mukozasında hasar oluşturan agresif faktörleri ve COX-2 inhibitörlerinin bu süreçteki rollerini araştırdılar. Çalışmada kronik özofagial yaralanma oluşumunda pepsinin önemli rol oynadığını saptadılar. Safra asitlerinin, pepsinin proteolitik potansiyeli üzerindeki olumsuz etkileri ile kronik özofagial hasarı azalttığını gösterdiler ancak selektif COX-2 inhibitörlerinin rolünü gösteremediler.

Peptik striktür, reflü özofajit lezyonlarının fibrozis ile iyileşmesine bağlıdır, sıklıkla daireseldir ve alt özofagusu tutar. Eksantrik olabileceği gibi, orta ve üst özofagusu da tutabilir. GÖR olgularında semptom varlığıyla birlikte striktür oluşumu da izlenmelidir. Striktürün antireflü bariyer gibi davranması nedeniyle reflü semptomlarının azaldığı ve esas yakınmanın disfajiye dönüştüğü durumlarda striktür düşünülmesi, baryum çalışmaları ve endoskopik inceleme yapılmalıdır.

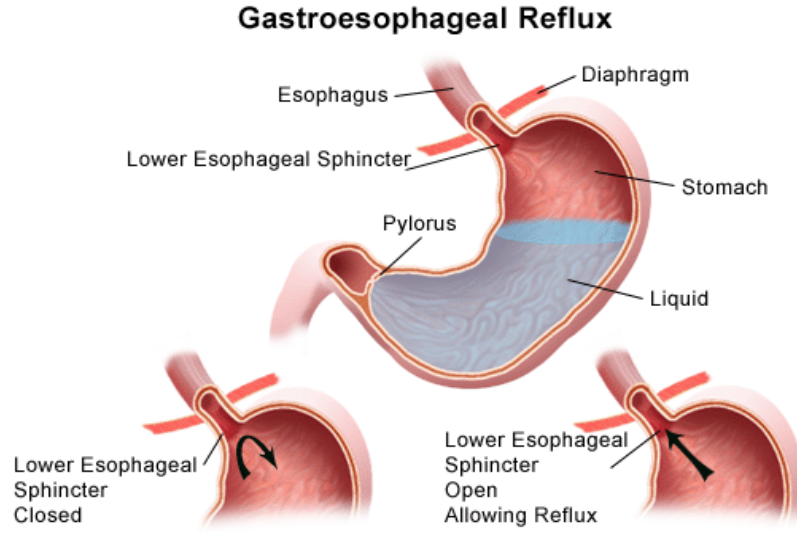
Özofagial manometre GÖR tanısında tek başına sınırlı bilgi verir. Aynı zamanda, 24 saatlik pH monitörizasyonu için pH elektrodunun doğru yerleştirilmesinde de yardımcı olur. pH monitörizasyon testi, asit maruziyetinin profilini belirlemesiyle, tanıda yüksek duyarlılık ve özgünlüğe sahiptir. Manometrik olarak belirlenen alt özofagial sfinkterin 5 cm üzerine transnazal bir pH probu yerleştirilerek özofagus içindeki pH görüntülenir. Eroziv olmayan reflü hastalığı tanısında; kardiyak olmayan göğüs ağrısı, solunumsal ve laringeal problemler gibi atipik semptomlar varlığında; tedaviye yanıt vermeyen endoskopik GÖR varlığında

ve antireflü cerrahi için operasyon öncesi çalışma gerekliliğinde pH monitörizasyonu yararlıdır. Kesin tanısı konmuş olan ve tedaviye tatmin edici yanıt veren reflü olgularında endike değildir (54,55).

Tedavide birinci aşama, uygun yaşam tarzı değişikliklerinin sağlanmasıdır. Yatağın baş kısmının kaldırılması; yağ alımının azaltılması; sigaranın bırakılması; yemek sonrası 3 saatlik dönemde yatılmaması; çikolata, alkol, soğan gibi maddelerden uzak durulması; teofilin, beta bloker, alfa bloker, prostoglandinler, nitratlar ve antikolinergikler gibi ilaçların kullanılmaması ve stres kontrolü reflüyü önleyici önlemler olarak sayılabilir.

Tedavinin ikinci aşamasında proton pompa inhibitörleri ve prokinetik ajanlar kullanılır. Kullanılan ilaçlar arasında, antiasitler, mukozal koruyucular (sukralfat), H₂ reseptör blokerleri (Ranitidin, Famotidin), proton pompa inhibitörleri (Omeprazol, Esomeprazol, Lanzoprazol, Rabeprazol), prokinetikler (cisaprid, Mozaprid, Itoprid, Domperidon) ve deneysel aşamadaki Baclofen, Sildenafil ve Riluzol yer almaktadır (56).

Medikal tedavinin başarısız olduğu ve komplikasyonların geliştiği durumlar ile motilite bozuklukları ile ilişkili reflülerde cerrahi tedavi endikedir. Yaygın olarak kullanılan cerrahi prosedürler, Nissen funduplikasyonu (gastrik fundus abdominal özofagus etrafına 360 derecelik açıyla sarılır), Toupet funduplikasyonu (270 derecelik parsiyel posterior funduplikasyon) ve Dor (Watson) funduplikasyonudur (180 derecelik anterior funduplikasyon). Günümüzde laparoskopik fundupliksyon açık cerrahiye tercih edilmektedir. Endoskopik endoluminal tedaviler de hak ettiği yeri zaman içinde alacaktır.



Şekil 11: Gastroözofajial reflüde alt özofajial sfinkter fonksiyonu

II.d.2. Radyasyon Özofajiti

Gastrointestinal yolun diğer kısımlarıyla karşılaştırıldığında özofagus radyasyon hasarına karşı daha dirençli olduğundan, radyasyon özofajiti çok sık değildir. Ancak radyasyon dozları 30 Gy'den daha yüksek olduğunda, retrosternal yanma, disfaji ve özofajit görülebilir. 50 Gy doz şiddetli özofajite neden olurken, 60 Gy dozda, özofajial striktürler veya fistüller oluşabilir (1).

Histolojik değişiklikler, radyasyon dozu verildikten itibaren iki hafta içinde başlar ve derin tabakalara kadar yayılabilen epitel hasarı ve nekroz şeklinde kendini gösterir. Rezolüsyon ve iyileşme, son radyasyon dozundan itibaren 3-4 hafta içinde gerçekleşir (1).

Özofajial karsinom tedavisinde eksternal radyasyonu takiben yüksek doz intrakaviter radyasyon tedavisi uygulaması lokal kontrol ve iyi prognoz sağlayabilir (57,58). Rubin ve ark. (59) radyasyona bağlı doku hasarını raporladıkları çalışmada, akut, subakut, kronik ve geç dönemdeki bulguları yayınladılar, kronik dönemde yüksek doz radyasyona bağlı özofajial striktür gelişimini gösterdiler. Hishikawa ve ark. (60) da intrakaviter yüksek doz radyasyon sonrası şiddetli özofajial striktür gelişimi insidansını inceledikleri çalışmada, tümör uzunluğunun ve verilen intrakaviter radyasyon dozunun şiddetli striktür oluşumuyla ilişkili olduğunu buldular. Tamir,

radyasyon tedavisi sonrası başlamakta ve striktür oluşturan fibrozis aktive olmaktadır (59). Daha uzun tümörlerin daha uzun tamir süresi gerektirdiği ve bunun da şiddetli striktür oluşturacak daha büyük bir fibrozis alanı oluşturduğu düşünülmektedir. İntrakaviter radyasyonun dozu yükseldiğinde histolojik değişiklikler daha şiddetli olmaktadır (61). Submukoza ve musküler tabakadaki fibrozis te şiddetlenmektedir. Ancak şiddetli özofagial striktür riskine rağmen başarılı lokal kontrol ve iyi prognoz sağlayabilmesi nedeniyle intrakaviter yüksek doz radyasyon tedavisi özofagus kanserinde önerilmektedir.

II.d.3. Eozinofilik Özofajit

Eozinofilik özofajit, sıklıkla disfaji, retrosternal yanma, göğüs ağrısı ve yutma güçlüğüne neden olan özofagusun kronik alerjik bir durumudur. Özellikle gastroözofagial reflü olmak üzere diğer enflamatuvar hastalıklardan ayrımı çok önemlidir. Proton pompa inhibitörlerine yanıtı diğer antitelerden ayrılmasını sağlayabilir (62).

Herhangi bir yaşta görülebilir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda eozinofilik özofajit, gastroözofagial reflü hastalığına benzer yakınmalarla karşımıza çıkabilir fakat geleneksel asit blokaj tedavisine yanıt vermemesi ile ondan ayrılır. Daha büyük çocuklarda ve adölesanlarda, disfaji ve gıda birikimi görülebilir.

Eozinofilik özofajit sıklıkla astma, dermatit veya kronik riniti olan ya da ailede atopik hastalık öyküsü olan atopik hastalarda görülür.

Endoskopide bir halka görünümü ya da lineer yarıklı şekilde görünüm olabilir. Biyopsi bulguları, şiddetli eozinofilik infiltrasyonu gösterir. Tanı için her mikroskopik alanda 15-20'den fazla eozinofil görülmesi gereklidir. Gastroözofagial reflü hastalığının tersine eozinofilik özofajit, mukoza, submukoza ve muhtemel olarak musküler tabakayı tutar.

Çeşitli gıda antijenleri (yumurta, fındık, et, buğday, balık, mısır, soya gibi) eozinofilik özofajiti ortaya çıkarabilir. İnek sütü proteini en yaygın presipitandır.

Eozinofilik özofajit tanısı temel olarak endoskopik bulgularla konur. Standart deri testi ve redioalerjosorbent testi sadece ürtiker ve anaflaksiyi içeren immünglobülin E (IgE) aracılı bozukluklarda tanıya yardımcıdır. Olguların üçte ikisinde periferik eozinofil sayısında artış olsa da, alerji testleri, IgE düzeyleri ve

serum eozinofil sayıları tanıda kullanılmaz. Tanıdaki en önemli element makro ve mikromorfolojik özelliklerdir. Proksimalden distale alınan özofagus biyopsilerinde büyük büyütmadaki her alanda 15-20'den fazla eozinofil görülmesi tanıya yardımcıdır (62).

Eozinofilik özofajitin kesin patofizyolojisi bilinmemekle birlikte, başlatan olayın özofagial veya intestinal mukozanın alerjen ile teması olduğu düşünülür. Son yıllarda oral ve solunumsal eozinofil ilişkili gastrointestinal bozukluklar hayvan modellerinde geliştirilmiştir (62). Bu modellerde, oral antijenler, eozinofillerin gastrointestinal yola geçişini başlatmakta ve gastrointestinal enflamasyon ve motilite bozukluklarına yol açmaktadır. Eozinofil artışında ve T hücrelerinin dokudaki proliferasyon ve polarizasyonunda, interlökin-5 (IL-5), interlökin-13 (IL-13) ve eozinofillere özgü bir kemokin olan eotaksin-1 önemli rol oynar.

Çok modaliteli tedavi, spesifik allerjenlerden kaçınmanın yanısıra, topikal veya sistemik glukokortikoidler, oral antihistaminikler, lökotrien antagonistleri ve eşlik eden gastroözofagial reflü de varsa oral proton pompa inhibitörlerinden oluşur (62).

II.d.4. Enfeksiyöz Özofajit

Enfeksiyöz özofajit sıklıkla bağışıklık sistemi baskılanmış olgularda görülür. Karaciğer ve böbrek transplant alıcılarının yaklaşık %10'unda herpes simpleks virüsü (HSV) ya da sitomegalovirüs (CMV) kaynaklı özofajit gözlenir.

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda özofajite neden olan başlıca ajanlar, HSV, CMV ve kandida türleridir. Varisella-zoster virüsü de özofajit nedeni olabilir. HIV enfeksiyonlarında da özofajit görülmesi şaşırtıcı değildir. Herpes virüs enfeksiyonlarında intranükleer inklüzyonlar ve herpetik dev hücreler görülürken, CMV enfeksiyonunda submukozal endotelial hücrelerde nekroz, kanama ve enflamasyon gözlenir.

Özofagial kandidiazis, en sık fırsatçı enfeksiyon etkeni olan *Candida albicans* tarafından oluşturulur. Epitelin yüzeyel tabakası etkilenir, yüzey hücre artıkları, inflamatuvar hücreler ve mantarlardan oluşan, gözle görülebilen beyaz renkli plaklarla örtülüdür.

III. KORUZİV ÖZOFAJİT

III.a. Tanım

Güçlü asit ve alkali maddelerin içilmesi ile özofagusta oluşan yanıklara koroziv özofagus yanığı ve bunların etkisiyle gelişen enflamasyona koroziv özofajit, darlıklara da koroziv özofagus darlığı adı verilir. Özellikle alkalen maddeler olmak üzere güçlü koroziv maddelerin içilmesi akut perforasyon ve ölümlere neden olabilir. Akut dönemi atlatan olgulardaki koroziv özofajial darlık ise ciddi bir sorun oluşturmaktadır.

III.b. Etyoloji

Koroziv özofajite neden olan en sık etkenler kuvvetli bazlar olan NaOH ve Na₂HCO₃ ile asidik özellikte olan HCl ve H₂SO₄ gibi maddelerdir. Son yıllarda alkalen piller de koroziv ajan olarak öne çıkmaktadır. Güçlü asit ve alkali maddeler canlı dokularla temas ettiklerinde hücrelerde dehidratasyona, kollajenin ve hücrenin diğer proteinlerinin koagülasyonuna neden olarak kimyasal yanık oluştururlar. Yanığın derecesi, dokunun cinsi, temas süresi ve asit ya da alkalen maddelerin yoğunluklarına bağlı olarak farklılık gösterir.

Ülkemizde koroziv maddeler sıvı ya da en yoğun şekil olan kristal formda serbest olarak satılmaktadır. Koroziv maddelerin su şişesi içinde korunması, çocukların kolayca ulaşabildikleri yerlerde saklanması ve kalıntı madde içeren kapların çocukların ulaşabileceği şekilde çöpe atılması ailelerin sık yaptığı hatalardır. Aksu ve ark. koroziv özofajitle gelen çocukları yayınladıkları çalışmada, koroziv özofajitin çok önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu ve bu durumun önlenmesi için ailelere ve temizlik maddesi üreten firmalara önemli görev düştüğünü belirtmişlerdir (63).

Bebekler ve küçük çocuklar sıklıkla kaza ile kostik ajanlar içerler. Güçlü temizlik maddelerinin besin ve içecek kaplarına konması kaza olasılığını artırır. Yakın bir çalışmaya göre, Uruguay, Montevideo'da tek bir sağlık biriminde yılda 100 civarında kaza raporlanmış ve bunların büyük kısmını sodyum hidroksit ya da benzeri solüsyonlar içen çocuklar oluşturmuştur (64). Alınan sıvı alkalen ajanlar özofagusun tamamında organ duvarının tüm katlarını bile hasarlayabilen yaralanmalar oluşturur (65).

Koroziv özofajit lezyonlarına en sık neden olan maddeler alkalen özellikteki sodyum hidroksit, potasyum karbonat, kalsiyum oksit ve sodyum peroksittir (66). Kostik içimine bağlı en sık hasarlanan organ da özofagustur ve bunu mide izler. (67,68). Lezyonların şiddeti, alınan maddenin hacmi ve konsantrasyonunun yanısıra özofagial mukoza ile olan temas süresiyle de ilişkilidir.

Günümüzde diğer bir koroziv özofajit etkeni de alkalen pillerdir. Pillerin metal korumaları içinde yarı katı formda, yüksek yoğunluklu alkalen maddeler bulunmaktadır. Piller, yutulduktan sonra gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümüne takılarak önce elektriksel, açıldıktan sonra da kimyasal yanıklara neden olmaktadır (69,70).

III.c. Patogenez

Koroziv özofajit sınıflamasında; birinci derece yanıkta yanık yüzeyledir, mukozada hiperemi ve ödem vardır. İkinci derece yanıkta özofagus duvarına infiltrasyon vardır, bül, ülserasyon, eksudasyon, mukoza kaybı ve musküler tabakaya kadar hasar oluşur. Üçüncü derece yanıkta, özofagusun tüm tabakalarını kaplayan erozyon ve perforasyon vardır (71).

Bazlar, ortamdaki proton (H⁺) alan maddelerdir. En kuvvetli baz LiOH'tir; bunu kuvvet sırasına göre NaOH, KOH, Ba(OH)₂, Ca(OH)₂, NH₃ ve NH₂OH izler. NaOH kolay bulunması ve ucuz olması nedeniyle temizlikte yaygın olarak kullanılır. Haller ve ark. (65) kediler üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada ve 285 olguyu içeren klinik araştırmada, alkalen maddelerin oluşturduğu patolojik değişiklikleri tanımladılar. Çalışma sonunda alkalen maddelerin özofagusun kas tabakasına kadar ulaşabilen likefaksiyon nekrozu oluşturduğunu ve perforasyon oluşturabileceğini saptadılar. Enflamasyonun özofagus çevresindeki dokulara ve mediastene yayılabileceğini ve tablonun ağırlaşabileceğini belirttiler. Deneysel sodyum hidroksit yanığında birinci haftanın sonunda, özofagus duvarı değişik derecelerde nekroz ve yoğun enflamasyon nedeniyle bozulmuştur. Enflamasyon kas tabakasına, çevre dokuya ve mediastene yayılır; 10. günde granülasyon dokusu büyük oranda nekrotik dokunun yerini alır; üç haftadan sonra kas tabakasının çoğunluğu fibröz dokuya dönüşür; dördüncü haftadan sonra granülasyon dokusunun kontraksiyonu ciddi darlıklarla

sonuçlanır (72). Yüksek konsantrasyonda koroziv madde alımı özofagus ve midenin yanı sıra daha nadir olarak bağırsaklarda da hasar oluşturabilir (71).

Asit korozivlerin özofagusu yaladığı, pilorik antrumu ısırdığı; alkalin korozivlerin ise özofagusu ısırdığı, piloru yaladığı şeklinde bir inanış mevcuttur. Alkalin maddelerin özofagusta tahrip edici etkilerinin olmasına karşın midede daha az hasara yol açması bu inanışı ortaya çıkarmıştır. Yüksek asidik özellikte olan gastrik sekresyonun alkalin maddeyi nötralize ettiği, bu yüzden midenin hasarlanmaktan kısmen korunduğu düşünülmektedir. Asitlerin ise özofagusta sadece sınırlı skar oluşturduğu, özellikle gastrik antrumda olmak üzere midede şiddetli yaralanmalar oluşturduğu raporlanmıştır (73,74,75,76,77,78).

Asidik madde alımına bağlı özofajitlerde, özofagus duvarında koagülasyon nekrozu oluşur. Bazılar kadar etkili enflamasyon oluşturmasa da güçlü asitler mide, duodenum nekrozuna ve perforasyonuna yol açar (79,80). Jelenko ve ark. yaptıkları çalışmada, güçlü asidik maddelerin yüzey epiteli ve submukozal dokuda koagülasyon nekrozuna neden olduğunu, özofagusta tükürük ile seyreltilerek daha yüzeysel etki gösterdiğini ancak gastrik asitle birleşerek antrum ve pilor daha fazla olmak üzere tüm mide bölümlerinde, çok nadir olarak da ince bağırsakta nekroz ile kendini gösteren lezyonlara neden olabildiğini gösterdiler (81).

Özofagus yanıklarının klinik seyri akut dönem ilk iki haftalık süreyi kapsar. En önemli komplikasyonlar ilk saatlerde gelişen şok ve koroziv maddenin aspirasyonu sonucu oluşan kimyasal laringotrakeobronşittir. Larinksinde yanık olan olgularda solunum güclüğü gelişebilir. İlk 48 saat içinde üst düzeye ulaşan ödem ve özofagial spazm sonucu gelişen disfaji, sık görülen diğer bir komplikasyondur (82). Özofagusta tam bir tıkanıklık oluşursa, yutulamayan tükürük nedeniyle önce aspirasyon pnömonisi ve ardından da bakteriyel pnömoni gelişebilir. Koroziv madde ile temas eden özofagus ve mide epiteli dökülmüştür. Özofagus ilk haftanın sonunda ve ikinci haftanın başında perforasyon açısından en hassas dönemindedir (83). Skatrizasyon dönemi disfajinin yavaş ilerlediği üçüncü ve dördüncü haftaları kapsar. Özofagusta oluşan hasar bağ dokusu elemanlarınca onarılır. Darlık dönemi gelişen fibrotik dokunun kontrakte olmasıyla başlar. Darlığın gelişiminin tamamlanması yıllarca sürebilir (71).

Tip, konsantrasyon ve alınan maddenin hacmine bağılı olarak, özofagusun farklı tabakalarını tutan çeşitli derecelerde kimyasal yanıklar oluşabilir. Yüzeysel mukozal zedelenme, muhtemel musküler tutulumu bağılı transmural musküler zedelenme veya tamkat zedelenme olabilir. Zedelenme, periözofagial ya da perigastrik dokulara yayılarak perforasyon, peritonit veya mediastinite neden olabilir.

Ev ve bahçe materyalleri alkalidir ve yağ ve protein sindirimi ile derin bir likefaksiyon nekrozuna neden olur. Asitlere bağılı yanık daha nadir görülür ve tipik olarak skar formasyonu ile karakterize daha yüzeysel koagülasyon nekrozuna neden olur.

Bir ilaçla mukozanın direk temasına bağılı koroziv özofajit sıklıkla anormal özofagial motilite olgularında görülür. Söz konusu ilaçlar, doksisisiklin, klindamisin, tetrasiklin, ferröz sülfat, potasyum klorid, kinidin ve antienflamatuar ajanlardır. Özofagusta tuzaklanan bir ilaç alımı sonrası 24-48 saat içinde ülserasyon ve özofagial perforasyona neden olabilir.

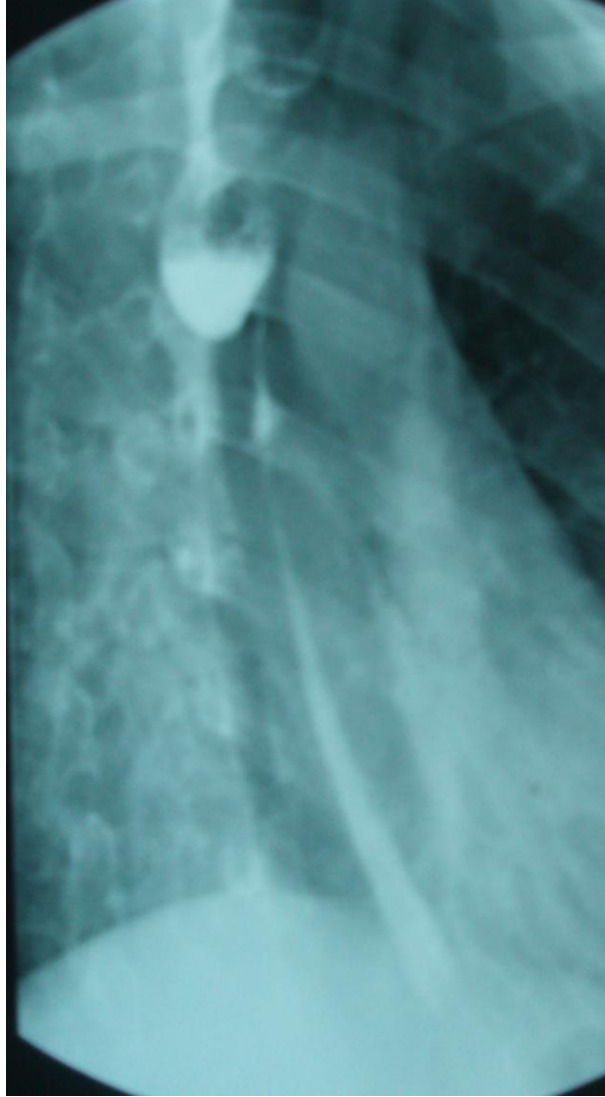
Yutma güçlüğü en yaygın semptomdur ve çoğu olguda özofagial darlığın bir sonucudur. Bununla birlikte, yutma güçlükleri daima özofagial striktürle ilişkili değildir ve motilite bozuklukları da semptomun oluşumunda önemli rol oynar (84,85).

Koroziv özofajit komplikasyonları hayatı tehdit edici olabilir. Laringeal ödem, koroziv madde yanığı ve buna karşı oluşan enflamatuar olaylar nedeniyle gelişir. Tanı, yoğun stridor gözlenmesi ve laringoskopi ile konur. Antienflamatuar tedavi ile birlikte acil durumlarda trakeostomi ve solunum desteğı gerekebilir. Özofagus perforasyonu, koroziv maddelerin alımıyla oluşan derin yanıklar ve frajil özofagusun enstrümantasyonu sonucu meydana gelir. Mediastinit, perforasyon veya bariyer özelliğini yitirmiş özofagus duvarından bakteri invazyonu sonucu gelişir.

Koroziv maddenin midede oluşturduğu enflamasyon ve sonrasında gelişebilen gastrite bağılı mide perforasyonları bildirilmiştir (86). Özofagotrakeobronşiyal ve özofagoaortik fistül nadir ama ölümcül olabilen komplikasyonlardır (87).

Deneysel sodyum hidroksit yanığında birinci haftanın sonunda, özofagus duvarı değışik derecelerde nekroz ve yoğun yangısal olay nedeniyle bozulmuştur. Yangı kas tabakasına, çevre dokuya ve mediastene yayılabilir; 10. günde granülasyon dokusu büyük oranda nekrotik dokunun yerini alır; üç haftadan sonra kas tabakasının çoğunluğu fibröz doku haline dönüşür; dördüncü haftadan sonra

granulasyon dokusunun kontraksiyonu ciddi darlıklarla sonuçlanır (88). Kliniğimizde izlenen koroziv özofajitli bir olgunun baryumlu grafi örneği resim 4'te gösterilmiştir.



Resim 4: Koroziv özofajite bağlı striktürün baryumlu grafideki görünümü

III.d. Tedavi

Kostik yaralanmadan birkaç hafta sonra etkilenen kişilerin %22-58'inde çeşitli derecelerde özofajial hasar tanımlanabilir (89). Kasları tutan derin dairesel yanıklar fibrozisle iyileşir, bu da uzun süreli bir sağlık probleminin başlangıcı olan striktür oluşumuna neden olur. Kronik kostik striktürlerde en sık uygulanan endoskopik tedavi yöntemi özofajial dilatasyondur (90). Erken dönemde gerekli tedavinin yapılmadığı veya yapılan tedaviye yanıt alınamayan olgularda oluşan skatrizasyonun kontraksiyonu sonucu striktür gelişir. Kostik özofajial yanık gelişen olguların yaklaşık

%29'unda medikal komplikasyonlar ortaya çıkarken olguların %20'sinde şiddetli özofagial striktürler oluşur (91). Tam tıkanıklık halinde servikal özofagostomi ve gastrostomi gerekebilir. Tedavide, uygun çapa erişilene kadar dilatasyon sürdürülür. Striktür oluşumunu engellemek için tedavi seçenekleri arasında steroidler, buji dilatasyon, intraluminal stentler ve cerrahi müdahaleler yer alır.

Kısa segment darlıklarda eksizyon ve Heinecke-Mikulicz tipi özofagoplasti veya rezeksiyon ve uç-uca anastomoz yapılabileceği gibi, kortizon enjeksiyonu, dilatasyon ya da stent uygulanabilir (92,93). Uzun veya düzensiz darlıklarda kolondan, jejunumdan ya da mideden hazırlanan tüp ile interpozisyon ameliyatları yapılması gerekebilir (71).

Geç dönemde yanık sonucu dejenere olan özofagusta malignite geliştiği, bu nedenle replasman yapılan olgularda yanık özofagusun yerinde bırakılmaması gerektiği bildirilmiştir (94,95,96).

Koroziv özofagial yanık sonrası striktür oluşumu ciddi geç dönem komplikasyonlarından biridir (97). Çeşitli komplikasyonlara neden olabileceğinden geniş ve yoğun striktürler özofagial rekonstrüksiyon gerektirir (98,99). Bu yüzden özofagial striktür gelişimini önlemek önemlidir. Bu önlemler steroidler, nazogastrik tüp takılması ve erken dilatasyonu içerir (100,101,102). Bununla birlikte, bu tedaviler çeşitli yan etkiler, uzun tedavi süresi ve düşük etkinlik gibi dezavantajlara sahiptir. Özofagial intraluminal stent uygulaması çeşitli yaşlardaki koroziv özofagial yanıklı hastalarda striktür oluşma olasılığını düşürmek için kullanılmaktadır (97,103). Medikal silikon bir tüp ile koroziv özofagial yanıklı 33 hastadaki tedavi başarısının değerlendirildiği bir çalışmada, yaralanma derecesini belirlemek için erken dönemde yapılan endoskopinin yararlı olacağı bildirildi ve laparotomiyle uygulanan modifiye intraluminal özofagial stentin şiddetli koroziv özofagial yanıklı olgularda striktür oluşumunu önlemede başarılı bir seçenek olabileceği saptandı (104).

Da-Costa-Pinto ve ark. (105) kostik striktürlü 21 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada özofagial motor fonksiyonları belirlemeye çalıştılar. Kostik striktürde disfajinin manometre ile ölçülen özofagial motilite anormallikleriyle ilişkili olduğunu ve striktür gelişen segmentin özofagus uzunluğunun %20'sini aştığı durumlarda disfaji semptomunun ortaya çıktığını istatistiksel anlamlılıkla gösterdiler.

Üst gastrointestinal sistemin alkalen maddelere bağlı koroziv yaralanmalarıyla

ilgili oldukça fazla yayın mevcutken asidik maddelere bağlı yaralanmalarla ilişkili bulgular az sayıda olgu sunumu ile sınırlı kalmıştır. 1960-1978 yılları arasında İngiliz literatüründen sadece 25 asidik madde içimi olgusu yayınlanabilmiştir (106). Fiberoptik bronkoskopi sadece güvenli olduğu için değil, aynı zamanda yaralanmanın şiddeti ve yaygınlığıyla ilgili yeterli bilgi sağlayabilmesi sebebiyle de tercih edilmektedir, elde edilen bilgiler tedavi seçimi ve prognoz belirlenmesinde de kolaylık sağlamaktadır (107,108). Koroziv özofajitte oluşan hasarın endoskopik olarak derecelendirilmesi tablo 2’de gösterilmiştir (1).

Derece	Endoskopik bulgu
1	Ödem, eritem
2A	Hemoraji, erozyon, büller, yüzeysel ülserler ve eksuda
2B	Çepeçevre lezyonlar
3	Derin ve koyu renkli ülserler
4	Perforasyon

Tablo 2: Korroziv özofajitte lezyonların endoskopik derecelendirilmesi

Symbas ve ark. (109) koroziv madde içimi öyküsü ile başvuran 176 olguyu içeren retrospektif bir çalışma yayınladılar. Olguların 168'inde ortalama 15. saatte özofagoskopi yapıldı. 94 olguda özofagial yanık gözlenmedi. Diğer yetmiş dört olguda çeşitli derecelerde özofagial yaralanma mevcuttu. Özofagial yaralanma saptanan olgulara iki hafta süreyle steroid ve beş gün süreyle antibiyotik tedavisi uygulandı. Olgularda özofagoskopiye veya steroid tedavisine bağlı komplikasyon görülmedi. Özofagoskopisi negatif olan olguların hiçbirinde striktür gelişmedi. özofagoskopide yanık saptanan 29 olguda striktür geliştiği görüldü. bu olgulardan 7'si periodik özofagial dilatasyon tedavilerine yanıt vermedi ve takiben cerrahi tedaviye alındı. Üç olguda, olay sonrası sırasıyla birinci, altıncı ve sekizinci günlerde gastrik perforasyon bulgusu saptandı ve bu olgularda laparotomi yapıldığında şiddetli gastrik yaralanma olduğu görüldü. Tüm olguların sadece birinde postoperatif 28. günde ölüm gözlemlendi. Çalışma sonunda koroziv madde içimi öyküsü ile gelen olgularda erken dönemde yapılan özofagoskopinin uzun tedaviler gerektiren özofagus yaralanmasını

%55 oranında saptayabileceği gösterildi.

Dilawari ve ark. (110) sülfirik asit ve hidroklorik asit için 16 olguda yaptıkları çalışmada, özofagus hasarını fiberoptik bronkoskopi ile değerlendirdiler ve koroziv asit alımının özofagus ve midede ciddi yaralanmaya neden olduğunu gösterdiler. Yaralanmanın şiddetinin belirlenmesinde ve tedavi şeklinin belirlenmesinde erken dönemde yapılan endoskopinin yararlı olduğunu bildirdiler.

Muhletaler ve ark. (111) intihar amaçlı muriatik asit (%27 HCl) için 24 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, olguları akut, subakut ve kronik dönemde özofagogram ile değerlendirdiler. Striktür gelişiminin kronik fazda ortaya çıktığını raporladılar. Radyolojik bulguların alkalen maddelere bağlı bulgularla benzer olduğunu ve koroziv özofajit şiddetinin konsantrasyon, miktar, yoğunluk ve özofagial mukozayla maddenin temas süresi ile ilişkili olduğunu gösterdiler. Literatürdekinden farklı olarak yüksek konsantrasyonlu asidik ürünlerin ciddi özofagial yaralanmalara yol açtığını buldular.

Jong ve ark. (91) 80 koroziv özofajit olgusunu raporladı. Olguların yaşları 1 ay ile 16 yaş arasındaydı. Olguların 23'ünde (%29) tıbbi komplikasyonlar gelişirken 16'sında (%20) şiddetli özofagial striktür gelişti. 11 olguda özofagial replasman cerrahisi gerekliliği ortaya çıktı.

Olgularda gelişebilecek şok, laringeal ödem ve aspirasyon pnömonisine karşı önlem alınmalıdır. İçilmiş olan maddenin bileşimi, yoğunluğu ve miktarı öğrenilmelidir. Kontrendikasyonlar nedeniyle özofagoskopi yapılamayan tüm olgularda özofagus yanığı olduğu kabul edilmeli ve tedavi buna göre düzenlenmelidir.

Koroziv madde içtiği düşünülen olguda ağız içi ılık su ile yıkanabilir. Nötralizasyonun, antidot ile gastrik lavajın ve kusturmanın tedavide yeri yoktur. Pilor spazmı ve gastrik göllenme sonucu, perforasyon, yaygın peritonit, zehirlenme sonrasında ise mide veya özellikle pilorik bölgede darlık oluşabilir. Bu durumdaki olgularda seyreltik antidotların kullanılması önerilmektedir (112).

Bakteriler, koroziv özofajitte perforasyon olmasa bile hasarlanmış mukozadan mediastene kolayca invaze olurlar. Bu nedenle koroziv özofajitte parenteral yolla en az 10 gün süreyle antibiyotik kullanılmalıdır.

Steroid kullanımı erken dönemde şiddetli enflamasyonun yaratacağı hasarın, skatrizasyonun ve ardından gelişebilecek striktürün önlenmesini veya en aza

indirilmesini amaçlar. Steroidlerin tercihen ilk 12 saatte olmak üzere, 48 saat içinde 2-4 mg/kg/gün dozunda başlanıp en az üç hafta süreyle uygulanması önerilmektedir (113). Steroidler hasarlanmış dokuda kullanıldıklarında neovaskülarizasyonu, kollajen sentezini ve kontraksiyonu azaltır ve epitelizasyonu engeller (114,115). Prolil hidroksilaz ve lizil oksidaz aktivitelerini azaltıp kollajen yapımını yavaşlatır. Aynı zamanda kollajenazı aktive ederek kollajen yıkımını artırır. Ancak steroid tedavisinin kesilmesi ile enflamatuvar olaylar, kollajen yapımı ve fibrozisin yeniden aktive olması nedeniyle darlık tekrar gelişebilir (116,117).

Şiddetli koroziv özofajitli olgularda steroid tedavisine hemen başlanması önerilmez. Steroid, delinme bulgularını maskeler ve enfeksiyonu kolaylaştırır. Yakın çalışmalarda, özofagusta yaralanmayı izleyen 21. günde silikon stent uygulamaları ile başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (92).

Steroid kullanılmasına karşın darlık engellenemiyorsa dilatasyona başlanır. Salzer ve ark. (118) yaptıkları dilatasyon çalışmasında, darlık gelişeceği düşünülen olgularda altıncı günde dilatasyona başlamışlardır. Çalışma sonunda, yeterli genişliğe ulaşıldığında dilatasyonların seyrekleştirilmesi ve bir yıl sonunda darlık tekrarlamamışsa sonlandırılması önerilmiştir. Uzun süreli dilatasyon gerektiren olgularda retrograd dilatasyonlar yapılabilir (119).

Huang ve ark. (120) koroziv özofajitli 24 olgudaki tedavi seçimlerini ve sonuçlarını değerlendiren bir çalışma yayınladılar. Olguların 20'sinde koroziv alımı kaza sonucuyken, 4'ünde intihar girişimine bağlıydı. 15 olgu 3 yaşın altındaydı. Olguların 17'sinde (%71) alkalin madde, 6'sında (%25) asidik madde ve 1'inde (%4) nötral deterjan alımı öyküsü mevcuttu. Olguların 21'inde (%88) özofajial yaralanma ve bunların 15'inde de özofajial striktür gelişti. Özofajial striktür gelişen 15 olgunun 9'unda (%60) endoskopik dilatasyon, 6'sında (%40) cerrahi (özofajektomi ve intestinal interpozisyon) uygulandı. 9 hastada normale yakın iyileşme saptanırken 6 hastada yutma güçlüğü ve büyüme geriliği izlendi. Yaralanma derecesinin striktür oluşumuyla ilişkili olduğu da bildirildi.

Janousek ve ark. (121) sodyum hidroksit granülü alımına bağlı özofajitle gelen 13 olguluk deneyimlerini raporladıkları çalışmada olguların %44'ünde çeşitli derecelerde özofajial yaralanma saptadıklarını bildirirken koroziv alım şüphesi veya uyumlu klinik semptomları olan her olguda erken rijit bronkoskopi yapılmasını

önerdiler.

Koroziv özofajitte akut özofajial perforasyon komplikasyonu ve striktür oluşturan sekeller en ciddi sorunları oluşturmaya devam etmektedir. 1920'de Salzer (122) tarafından uygulanan bujinaj yöntemi popüler olmuştur. Literatürdeki olguların büyük kısmında sadece yüzeysel özofajial yanık olduğu vurgulanmalıdır. Nekrozun özofajial musküler tabakaya kadar uzandığı derin kostik yanıklarda erken ve yoğun antibiyotik ve steroid tedavisine rağmen striktür oluşma insidansı %27 kadar artmaktadır (123,124). Knox ve ark. (125) 114 köpekte alkalen özofajial yanık oluşturdukları deneysel çalışmada, bujinaj ve steroid tedavilerinin tek başına ve kombine olarak etkinliklerini belirlemeye çalıştılar. Çalışma sonunda bujinaj ve sistemik steroid tedavisinin kombine olarak uygulanmasının striktür gelişimini ve perforasyon riskini azalttığını gösterdiler.

Özofajial striktürlerin cerrahi dışı tedavisi dilatasyondur. Endoskopi ya da floroskopi klavuzluğu ciddi darlıkların tedavisinde kolaylık sağlamaktadır (126,127,128). Maynar ve ark. (129) özofajial striktürlü 35 hastada 70 transnazal balon kateter dilatasyon prosedürü uyguladı. Hasta başına ortalama beş dilatasyon düşmekteydi. Striktür sebebine bağlı olarak işlemin başarıları %67-87 arasında değişmekteydi. Katı ve sıvı gıdalara olan disfajinin düzelmesi başarı olarak kabul edildi. Üç perforasyon komplikasyonu gelişti. bir olguda perforasyon tamisi için cerrahi gerekti. işleme bağlı ölüm gözlenmedi. Bu çalışma ile özofajial striktürlerde balon kateter dilatasyon yönteminin yüksek klinik başarı ile güvenli bir şekilde uygulanabileceğini raporladılar.

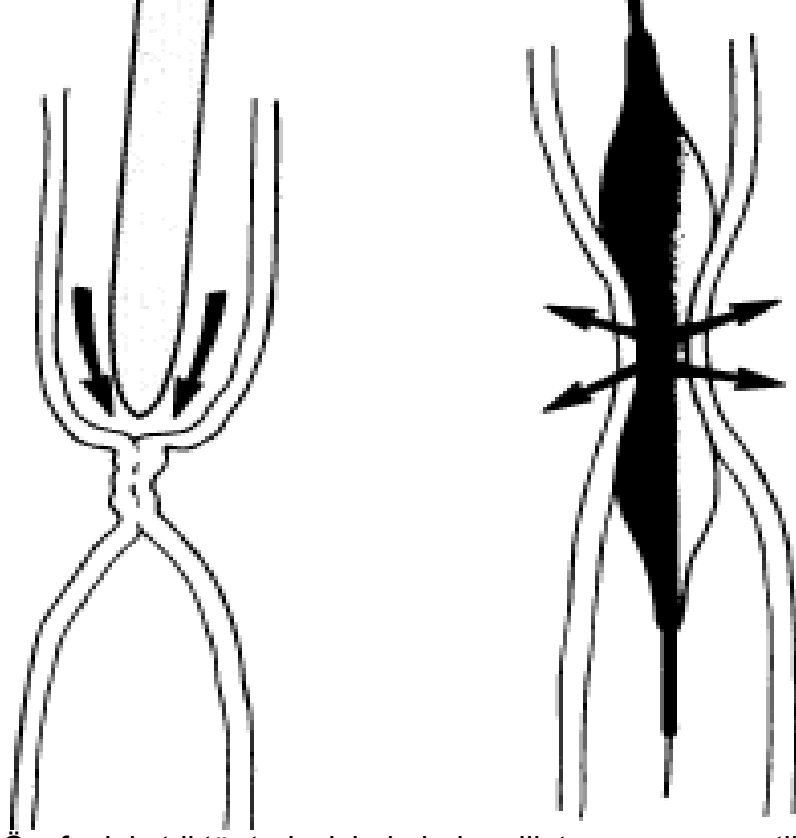
London ve ark. (130) 1981 'de Gruentzig tipi balon kateter ile özofajial striktür tedavisinde elde ettikleri başarılı sonuçları raporladılar. Ardından floroskopi klavuzluğunda balon dilatasyon uygulamasının çeşitli özofagus striktürlerinin tedavisi için güvenli, kolay uygulanabilir ve etkin olduğu gösterildi. En az 19, en çok 48 hastanın içerildiği çalışmalarda başarı oranının %67-97.5, rüptür oranının ise %0-8.6 olduğu raporlandı (129,131,132,133,134). Floroskopi kullanımı ile striktürün fleksibl bir klavuz yardımıyla kontrollü bir şekilde geçilmesi sebebiyle rüptür komplikasyonunun büyük oranda ortadan kalktığı raporlandı (133).

Song ve ark. (135) koroziv özofajial striktürlü 22 olguda floroskopi eşliğinde balon dilatasyon uyguladılar. Striktür alanındaki özofagus çapı daha büyük olan

olgularda tedavinin daha başarılı olduğunu saptadılar. 7 olguda rüptür komplikasyonu geliştiğini raporladılar. Çalışma sonunda, koroziv özofagial striktür tedavisi için floroskopi eşliğinde uygulanan balon dilatasyon yönteminin oldukça başarılı olduğunu ancak rüptür komplikasyonunun engellenmesi için yeni önlemler geliştirilmesi gerektiğini bildirdiler.

Koroziv özofagus striktürlerinde balon dilatasyon ve cerrahi tedavi uygulanan 16 olguyu kapsayan bir çalışmada, 9 hastaya balon dilatasyon uygulandığı ve iki hastada rüptür geliştiği bildirilmiştir. Cerrahi uygulanan 9 hastanın 5'inde en az bir erken komplikasyon gözlenirken her iki grubun karşılaştırılmasında komplikasyon gelişimi bakımından anlamlı fark saptanmamıştır, hastanede kalış süresinin balon dilatasyon uygulanan grupta anlamlı derecede kısa olduğu saptanmış ve balon dilatasyon yönteminin seçilmiş olgularda başarıyla uygulanabileceği sonucuna varılmıştır (136).

Balon dilatasyon kateteri ilk olarak 1974'te Grüntzig ve Hopff (137) tarafından tanımlandı. İlk olarak arter darlıklarına uygulandıktan sonra koroner arter, üreter ve kolon gibi birçok farklı patolojik darlık için uyarlandı. Özofagial striktürde de balon dilatasyon tanımlanmış ve kullanılmakta olmasına rağmen endikasyonları üzerine az sayıda çalışma mevcuttur. Dawson ve ark. (134) şiddetli özofagial striktürlü 20 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada rezüdüel lümen çapının 12 mm'den daha küçük olduğu durumlarda buji dilatasyon ile perforasyon riskinin belirgin derecede arttığını ve bu olgularda balon dilatasyon yönteminin daha güvenli olduğunu savunmuşlardır. Balon dilatasyonun şematize görüntüsü şekil 12'de gösterilmiştir (134).



Şekil 12: Özofagial striktür tedavisinde balon dilatasyonun şematik görünümü

Benign özofagial striktür tedavisinde ilk seçenek balon dilatasyon olmasına rağmen bazı koroziv ve anastomotik striktürler balon dilatasyona oldukça dirençlidir ve özofagial rezeksiyon ve replasman cerrahisi gerektirir (138,139). İntralezyoner steroid enjeksiyonunun semptomların tamamen ortadan kaybolmasında ya da tekrarlayan dilatasyon gerekliliğinin azalmasında yararlı olduğu raporlanmıştır (140,141,142,143). Bununla birlikte intralezyoner steroid enjeksiyonuna yanıt vermeyen özofagial striktür olguları da mevcuttur. Morikawa ve ark. (144) balon dilatasyonu takiben yüksek doz intravenöz metilprednisolon uygulaması ile diğer uygulamalara dirençli iki olguyu başarıyla tedavi ettiklerini raporladılar.

Kronik özofagial striktürlü olgularda özofagial dilatasyonla yeterli lümen çapı oluşturulamayan ya da çeşitli komplikasyonlar gelişen olgularda özofagial replasman gereklidir. Han ve ark. (145) kostik yanıklı 79 olguyu inceledikleri çalışmada, kostik yanıklı olgularda cerrahi tedavinin etkinliğini ve cerrahi için en uygun zamanı belirlemeyi amaçladılar. 68 olguya, kostik yaralanmayı takiben üç aydan daha uzun bir süre sonra özofagial replasman cerrahisi uygulandı. Postoperatif ölüm

gözlenmezken 17 olguda (%25) postoperatif komplikasyon gelişti. En sık komplikasyon servikal anastomoz kaçağıydı. Operasyon sonrası tüm olgularda yutma güçlüğünde belirgin düzelme izlendi. Çalışma sonunda, kostik yaralanma derecesinin alınan koroziv madde miktarıyla ilişkili olduğu, şiddetli striktür gelişmiş olgularda cerrahinin en uygun tedavi şekli olduğu ve en uygun cerrahi prosedürün kolon interpozisyonu olduğu vurgulandı. Başarının artması için anastomoz hattında yeterli dolaşımın sağlanmasına ve gerginliğin azaltılmasına dikkat edilmesinin gerekliliği savunuldu.

Agarwal ve ark. (146) çalışmalarında koroziv yaralanma geçiren 40 olguyu retrospektif olarak incelediler. 20 olguda sadece özofagusta yaralanma mevcutken 28 olguda midede yaralanma mevcuttu. Çalışma sonunda asidik maddeye bağlı yaralanmalarda özofagusla birlikte midede de benign striktürler oluştuğunu, cerrahi tedavi seçiminde özofagial yaralanmanın yanısıra midedeki tutulum bölgesinin lokalizasyonunun ve yaygınlığının da dikkate alınmasının daha iyi sonuçlar alınmasına katkıda bulunacağını savundular.

Stiff ve ark. (147) 1974-1995 arasındaki 21 yıllık dönemde koroziv madde alımı sonrası komplikasyon tedavisi için sekiz hastaya cerrahi tedavi uygulandığını bildirdiler. Altı olguda alkalin maddeye bağlı yaralanma 2 olgudaysa asidik maddeye bağlı yaralanma mevcuttu. Alkalin maddeye bağlı yaralanan olgularda ortalama 28 gün sonra striktür geliştiği saptandı ve tüm olgulara ortalama altı kez endoskopik dilatasyon tedavisi uygulandı. İki olguda özofagus replasmanı ve kolonik interpozisyon uygulaması gerekliliği bildirildi. Asidik madde alımına bağlı yaralanma gelişen iki olgudan birine peritonit saptanarak acil laparotomi ile parsiyel gastrektomi ve piloroplasti uygulanırken diğer olguya olaydan üç hafta sonra gastrik striktür gelişimi nedeniyle gastrostomi uygulandı. Tüm olgular asemptomatik olarak yaşamaya devam etmekteydi.

Koroziv özofajit nedeniyle kronik dönemde bir cerraha başvuran olguların çok büyük bir bölümünde özofagial striktürlere bağlı yutma güçlüğü mevcuttur. Bu hastalarda normal beslenme için özofagial rezeksiyon gerekli olabilir. Transtorasik yaklaşım özofagusun gözle görülerek mobilize edilmesine olanak verdiğinden tercih edilir (148,149,150,151). Transhiyatal yaklaşımsa özellikle periözofagial adezyonların yoğun olduğu durumlarda taşıdığı riskler nedeniyle popülarite kazanmamıştır

(152,153). 1986'da hem malign hem de benign durumlar için özofagusun torakotomi yapılmaksızın transhiyatal yaklaşımla çıkarılabileceği gösterilmiştir (154). Ancak hala koroziv özofajit için bu yaklaşımın uygulanabilirliği ve güvenilirliği tartışmalıdır. Gupta ve ark. (155) koroziv özofajitli olgularda transhiyatal yaklaşımla başardıkları özofajial rezeksiyonları yayınladılar. 51 hastanın 49'unda torakotomi yapmadan özofagus rezeksiyonu yapabildiler. 2 hastada ise trakeal yaralanma ve özofagotrakeal yoğun adezyonlar nedeniyle işleme torakotomiyi eklediler. 40 (%78.4) hastada özofagus replasmanı için mideyi 11 (%21.6) hastada kolonu kullandılar. Midenin uygun olmadığı durumlarda kolon tercih edildi. 1 (%1.9) hastada trakeal membran yaralanması, 4 (%7.8) hastada reküren laringeal sinir paralizisi gözlemlendi. Operatif mortalite yoktu. Anastomoz komplikasyonlarından kaçak olguların %19.6'sında, striktür ise %58.8'inde gözlemlendi. Cerrahiden sonraki 6 ay içinde tüm hastaların normal yaşamlarına döndükleri ve normal yutma fonksiyonlarını kazandıkları bildirildi. Çalışma, yaralanmış özofagusun transhiyatal yaklaşımla güvenle yapılabileceğini gösterdi. Mide replasmanının daha kolay ve daha iyi postopertif sonuçlara sahip olduğu; en yaygın komplikasyon olan anastomoz striktürünün de dilatasyonlarla tedavi edilebileceği vurgulandı.

Kostik yaralanmalarda, nekroz batın içinde ise konservatif cerrahi sıklıkla başarılı olmaz. Eğer yanık pankreas ve bağırsağa yayılım gösteriyorsa sonradan sütüre edilecek genişletilmiş rezeksiyonlar ve ağızlaştırmalar tedavinin kaçınılmazlarıdır (156). Bu konuda genel bir fikir birliği oluşmuş olmasına rağmen özofagusa yaklaşım netleşmemiştir. Seçeneklerden biri özofagojejunal anastomozdur ve olguların az bir kısmında başarı sağlamıştır (157,158,159). Özofagus her iki uçtan kapatılarak bırakılabilir (160). Bir başka seçenek özofagusun tamamen rezeke edilmesidir ki genellikle tavsiye edilen de budur (161). Ribet ve ark. (162) kostik yaralanma nedeniyle cerrahi uyguladıkları 80 olguluk çalışmalarında, total gastrik rezeksiyon gerektiren total mide nekrozlu koroziv yaralanma olgularının büyük kısmında acil özofajial rezeksiyondan kaçınılması gerektiğini, bununla birlikte özofagusun yerinde bırakılmasının da geç dönemde özofajial mukosel oluşumuna yol açabileceğini bildirdiler.

Özofagus striktürlerinde bir diğer tedavi seçeneği özofajial stentlerdir. Operasyona uygun olmayan özofagogastrik neoplazmlarda fiberoptik endoskopi ile

uygulanan genişleme özelliği olmayan özofagus stentleri düşük rüptür ve morbidite oranları yanısıra rijit özofagoskopi ve genel anestezi gerektirmemesi nedeniyle de bir seçenek olarak düşünülmektedir (163,164,165,166). Ancak yine de fiberoptik endoskopiye bağlı rüptür oranları %8-11 dolayındadır ve yüksek kabul edilmektedir (163,164). Yine olguların %39'unda bu yöntemle yeterli palyasyon sağlanamamıştır (167). Bu yöntemin ortaya çıkardığı mortalite ve morbiditeyi azaltmak ve tedavi etkinliğini arttırmak için özofagogastrik neoplazmlarda kullanılmak üzere Gianturco stentler modifiye edilmiştir. Modifiye Gianturco stentlerle ilişkili erken sonuçlar düşük morbidite ve mortalite ve makul palyasyon sağladığını göstermekteydi (168). Fakat kendiliğinden genişleyebilen pürüzlü yüzeyli bu modifiye stentlerin iki problemi mevcuttur. Birinci problem, polivinil kloridden yapılmış olan intradüser ile stent arasındaki sürtünmedir. İkinci problem ise stentin kaymasını önleyen stent etrafındaki çıkıntılardır. Stent bir kez yerleştirildikten sonra bu çıkıntıların özofagial mukozaya zarar verebilmesi nedeniyle stentin kaydırılması ya da çıkarılması mümkün olmaz (168). Song ve ark. (169) bu iki problemi çözmek için dış yüzeyinde çıkıntıları olmayan yeni bir stent ve stent ile sürtünme oluşturmeyen yeni bir intradüser geliştirdiler. Bu yeni stenti kullandıkları 21 olgudaki klinik deneyimlerini yayınladılar. Çalışma sonunda bu yeni stentin malign özofagogastrik striktürlerde başarıyla kullanılabileceğini gösterdiler. Ancak bu tedaviyi benign striktürlerde ilk tedavi olarak önermediklerini de vurguladılar.

III.e. Deneysel Koroziv Özofajit Modelleri

Koroziv maddelerin kazayla alımına bağlı özofagial yanıklar çocukluk çağında gelişen özofagial striktürlerin en sık sebebidir. Kostik özofagial yanığın geç dönem komplikasyonu yaralanan alanda yoğun kollajen oluşumuna bağlı skar gelişimidir. Fibrozis gelişimini önlemek için çok çeşitli tedavi modaliteleri önerilmiştir. Reaktif oksijen radikalleri doku hasarını artırarak kostik özofagial yanıkların erken döneminde önemli rol oynayabilir (170).

Henry ve ark. (171) NaOH infüzyonu ile tavşanlarda oluşturulan bir özofajit modelinde özofagustaki morfolojik ve fonksiyonel değişiklikleri incelediler. Farklı gruplardaki deneklere %2'lik, %4'lük ve %6'lık NaOH infüzyonları yapıldı. Deneklerdeki morfolojik ve manometrik değişiklikler değerlendirildi. Alt özofagial

sfinkter basıncı, distal özofagustaki kontraksiyonların sayısı ve büyüklüğü incelendi. İncelemeler infüzyon sonrası 30. dakikada, 6. saatte ve 24. saatte yapıldı. Çalışma sonunda, özofagial NaOH infüzyonunun özofagial duvarda lezyonlar oluşturduğu ve lezyonların büyüklüğünün solüsyonun konsantrasyonu ile ilişkili olduğu saptandı. İnfüzyonun 30. dakikada alt özofagial sfinkterde spazm oluşturduğu ve distal özofagusta kontraksiyonların hem sayısını hem de büyüklüğünü azalttığı gösterildi.

Koroziv özofajitte striktür gelişimini önlemeye yönelik çalışmalar yapmak üzere birçok deneysel model geliştirilmiştir. Oldukça sık kullanılan modellerden biri Gehanno ve ark. (172)'nin ratlarda tarif ettiği modeldir. Bu modelde ketamin anestezisi altında deneğe orta hat laparotomisi yapılır. Mide hafifçe aşağıya çekilerek abdominal özofagus bulunur ve hiyatus seviyesinden askıya alınarak bağlanır. Mideye ponksiyon yapıp mide içinden özofagusa bir kanül gönderilir. Özofagus kardiya seviyesinden de askıya alınıp kanül içerideyken bağlanır. Oluşturulan izole özofagus segmentine koroziv madde verilerek yanık oluşması sağlanır.

Yükselen ve ark. (173), Gehanno'nun (172) uyguladığı modelde modifikasyonlar yaparak yeni bir model geliştirdiler. Önceki modelden farklı olarak ağız yoluyla gönderdikleri 6-French çaplı bir besleme kateteri yardımıyla NaOH enjeksiyonu yaptılar.

III.f. Deneysel Çalışmalar

Özofagusta kostik yanık sonrası trombüs oluşumunu önlemenin striktür oluşumu sürecinde yararlı etkileri olabileceği düşünülmektedir. Koloğlu ve ark. (174) özofagusta kostik yanık sonrası heparinin etkilerini araştırmak üzere deneysel bir çalışma gerçekleştirdiler. Ratlarda %50'lik NaOH solüsyonu ile alkalin yanık oluşturduktan sonra çalışma gruplarına subkutan heparin uyguladılar. Çalışma sonunda heparinin kostik özofagial yanık sonrası striktür oluşumu üzerine olumlu etkilere sahip olduğunu gösterdiler. Heparinin antikoagülan, antitrombotik ve endotel koruyucu etkileri ile yara iyileşmesini değiştirici özelliklerinin bu sonuçta rol oynadığını düşündüklerini belirttiler.

Birçok deneysel çalışma, antitrombotik, antioksidan ve sitoprotektif ajanların özofagusta kostik yaralanmaya karşı koruyucu etkileri olduğunu göstermiştir. Ekingen ve ark. (175) bu bulgulardan yola çıkarak stabil bir prostosiklin analogu olan

iloprostun kostik yanık sonrası özofagus üzerindeki etkilerini incelemek üzere deneysel bir çalışma oluşturdular. Ratlarda %15'lik NaOH solüsyonunun 1 ml'si ile oluşturulan alkalin yanık sonrası çalışma grubuna 3 gün süreyle intravenöz iloprost tedavisi uygulandı. İşlem sonrası 3. günde doku malondialdehit, süperoksit dismutaz ve glutasyon düzeyleri biyokimyasal yöntemlerle ölçülerek tedavi başarısı değerlendirildi. 28. günde ise histopatolojik değerlendirme yapıldı. Sonuçlar, iloprostun ratlarda oluşturulmuş deneysel kostik özofagial yanıkta koruyucu etkilere sahip olduğunu gösterdi.

Tavşanlarda oluşturulan deneysel bir modelde topikal heparin ve mitomisin-C uygulamasının trakeal stenoz üzerine etkisinin karşılaştırmalı olarak incelendiği bir çalışmada, topikal heparin uygulamasının trakeal otogreft iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğu ve havayolu cerrahisinde trakeal stenozun önlenmesinde mitomisin-C'ye bir alternatif oluşturabileceği vurgulandı (176).

Kollajen sentezini önleyen veya yeni sentezlenmiş kollajenin fiziksel özelliklerini kontrol eden terapötik bir müdahalenin fibrozisi ve stenoz gelişimini engellemede etkin olacağı düşünülmektedir. Mast hücreleri ve mediatörlerinin akut mukozal yaralanmadaki etkileri bilinmektedir ve histolojik çalışmalar mast hücrelerini durdurucu tedavilerin gastrik mukozal hasarı engellediğini göstermiştir (177,178). Berton ve ark. (179) bağı dokusundaki mast hücrelerinin doku tamiri ve fibrozisin erken dönemlerindeki fibroblast aktivasyonundan sorumlu olabileceğini raporladılar. Garbuzenko ve ark. (180) da insan mast hücrelerinin ciltteki fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini arttırdığını gösterdiler. Bu bulguları temel alarak ratlarda yapılan bir çalışmada, bir mast hücre durdurucusu ve bir histamin H1 reseptör antagonisti olan ketotifenin kostik özofagial yaralanma sonrası striktür gelişimine etkileri incelendi. %37.5'lük NaOH solüsyonu ile distal özofagusta alkalin yanık oluşturulduktan sonra çalışma gruplarına oral ve intraperitoneal yollarla 1 mg/kg/gün ketotifen uygulandı. İşlem sonrası 28. günde histopatolojik inceleme ile tedavi başarısı değerlendirildi. Çalışma sonunda, ratlarda oluşturulan deneysel kostik özofagial yanık modelinde ketotifenin fibrozis oluşumunu önlemede etkin olduğu sonucuna varıldı (181).

Trimetazidin (1-(2-3-4 trimetoksibenzil) piperazin) miyokardial iskemi tedavisinde kullanılan oral bir antianjinal ajandır. Kostik özofagial yanığın erken

döneminde doku hasarını arttıran reaktif oksijen radikallerinin önemli rolü olduğu bilinmektedir (182). Trimetazidinin en iyi bilinen görevi yağ asidi metabolizmasının β -oksidasyon yolunu engellemektir, ek olarak trimetazidin serbest radikallerin aşırı salınımını da önler. Ratlarda kostik özofagial yaralanma sonrası trimetazidinin etkilerinin incelendiği bir çalışmada, Gehanno ve Guedon (172) deneysel modelinin modifiye bir şekli kullanıldı. %37.5'lik NaOH solüsyonu ile ratlarda koroziv özofajit oluşturulduktan sonra çalışma grubuna intraperitoneal yolla 5 mg/kg/gün dozda trimetazidin verildi. 28 gün sonunda yanık oluşturulmuş olan özofagial segmentlerin histopatolojik değerlendirmesinde trimetazidinin fibrozis derecesini azaltarak ratlardaki koroziv özofajit modelinde histopatolojik hasarı düzelttiği gösterildi (183).

Kolşisinin antifibrotik etkisinin koroziv özofajit modelinde incelendiği bir çalışmada, %37.5'lük NaOH ile oluşturulmuş özofagial yanıkta kolşisinin etkinliği gösterilemedi (173).

Ratlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada deksametazon ve prednizolonun striktür gelişimine etkisi araştırıldı. Özofagusta %50'lik NaOH ile 3 dakika süreyle maruziyet sonucu özofajit oluşturuldu. Çalışma gruplarına işlem sonrası deksametazon (1 mg/kg/gün) ile parenteral antibiyotik tedavisi ve prednizolon (2 mg/kg/gün) ile parenteral antibiyotik tedavisi uygulandı. Denekler 21. günde sakrifiye edilerek özofagial kollajen birikimi histopatolojik olarak değerlendirildi. Çalışma sonunda deksametazonda daha belirgin olmak üzere her iki ajanın muskularis mukozaya kadar ilerleyen yeni kollajen sentezini azaltıcı ve striktür gelişimini önleyici etkisi olduğu raporlandı (184).

Somuncu ve ark. (185) bir fosfodiesteraz inhibitörü ve platelet kökenli büyüme faktörü olan trapidilin (triazoloprimidin) özofagial koroziv yaralanmanın akut dönemindeki muhtemel yararlı etkilerini incelemek için ratlarda deneysel bir çalışma yaptılar. %10'luk NaOH solüsyonu ile koroziv yanık oluşturulan deneklerde çalışma grubuna yaralanmanın 1 saat sonrasında 40 mg/kg intraperitoneal trapidil uygulandı. İşlemden 24 saat sonra abdominal özofagial segment çıkarılarak dokudaki malondialdehit ve nitrik oksit düzeyleri ölçüldü. Trapidil ile tedavi edilen grupta malondialdehit ve nitrik oksit düzeylerinin tedavi edilmeyen gruba göre anlamlı olarak düşük olduğu saptandı. Histopatolojik incelemede de ülserasyonların trapidil ile tedavi edilen grupta belirgin iyileşme gösterdiği görüldü. Çalışma sonunda, koroziv

özofajitin erken döneminde reaktif oksijen radikallerinin yükselerek doku hasarı oluşturduğu ve trapidil ile tedavinin bu süreçte olumlu etkiler oluşturabileceği vurgulandı.

Sükroz oktosülfatın bir alüminyum hidroksit kompleksi olan sukralfat, gastrointestinal mukoza (özofagial, gastrik ve rektal) ile zararlı ajanlar arasında fiziksel bir bariyer oluşturan doku koruyucu bir ajandır. Enflamatuvar yanıtı baskılayarak mukozal iyileşmeyi hızlandırır ve mukus ve prostoglandin üretimini artırır. Aynı zamanda anjiogenezi uyararak mikrovasküler yapının ve dolaşımın devamını sağlamada etkin rol oynar. Ratlarda yapılan bir koroziv özofajit çalışmasında sukralfatın striktür oluşumuna etkisi araştırıldı. %50'lik NaOH ile oluşturulan özofajit modelinde çalışma grubuna günde iki kez 50 mg/100 g dozda oral sukralfat tedavisi uygulandı. 28 gün sonra yapılan histopatolojik olarak değerlendirmede, sukralfat tedavisi verilen grupta submukoza ve tunika muskularisteki kollajen birikiminin kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmış olduğu, sukralfatın koroziv özofajitte striktür oluşumu üzerine engelleyici etkisi olduğu ve koroziv özofajit tedavisinde mukozal iyileşmeyi hızlandırmak ve striktür gelişimini baskılamak amacıyla kullanılabileceği vurgulandı (186).

Apaydın ve ark. (187) ratlarda oluşturdukları koroziv özofajit modelinde, pentoksifilin ve interferon gamanın striktür oluşumuna etkisini araştırdılar. Özofagusu %37.5'lik NaOH solüsyonuna 90 saniye süreyle maruz bırakarak koroziv özofajit oluşturdular. Pentoksifilin ve interferon gama ile tedavi edilen grupta histopatolojik hasarın tedavi edilmeyen gruba göre anlamlı derecede düşük olduğunu saptadılar. Striktür oluşumunu önlemede pentoksifilinin interferona gamaya göre daha etkin olduğunu gösterdiler. Çalışma sonunda, deneysel modelde koroziv özofajite bağlı gelişen striktür oluşumunu önlemede pentoksifilin ve interferon gamanın başarılı olduğunu raporladılar.

Ebselen (2-fenil-1,2-benzioselenazol-3) glutasyon peroksidaz benzeri bir aktivite gösteren senetik bir selenoorganik bileşiktir ve bir antioksidan gibi davranarak lipid peroksidasyonunu engeller. Ebselen ilk başta bir antiinflamatuvar ajan olarak geliştirilmiştir ve antioksidan ve antiapoptotik özelliklere sahiptir, yapılan invitro çalışmalarla çeşitli potansiyel farmakolojik yararları gösterilmiştir (188,189). Ratlar üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada ebselenin lipid peroksidasyonu, antioksidan

enzim sistemleri ve koztik özofagial yaralanmalar sonrası fibrozis gelişimi üzerine etkileri incelenmiştir. Distal özofagusa oral olarak verilen %37.5'lik NaOH solüsyonundan 1 ml uygulayarak kostik özofagial yanık oluşturulan çalışma grubuna 10 mg/kg/gün ebselen oral yolla uygulandı. Ebselenin lipid peroksidasyonunu, stenoz oluşumunu ve histopatolojik hasarı azalttığı; antioksidan sistem aktivitesini ise arttırdığı gösterildi. Ebselenin koroziv özofagial yanıklarda kullanılabileceği vurgulandı (190).

IV. ÖZOFAGUSTA STRİKTÜR OLUŞTURAN DİĞER NEDENLER

Özofagus striktürleri disfajinin önemli bir nedenidir. Gastroözofagial reflü hastalığına bağlı oluşabileceği gibi nadir görülen kompleks multisistem bozukluklarına bağlı da ortaya çıkabilir. Özofagial striktürleri tanımlamada baryumlu görüntüleme çalışmalarının önemli rol oynadığı bilinmektedir.

Çok çeşitli sebeplere bağlı ortaya çıkabilen kronik veya şiddetli özofajit skar ve fibrozis oluşturarak striktür gelişimini başlatır. Bu yüzden striktür gelişiminin altında yatan nedeni belirlemek kritik önem taşır. Bazı olgularda, doğru tanı, striktür oluşumu ile mediastinal radyasyon tedavisi, kostik madde içimi ve nazogastrik takılması gibi etkenlerin ilişkilendirilmesine dayanır. Bazı olgularda da, Zollinger-Ellison sendromunda yüksek serum gastrin düzeyleri, eozinofilik özofajitte allerji öyküsü ya da periferik eozinofili gibi bulgular klinik ipuçları sağlayabilir. Bu yüzden tüm striktürler mevcut klinik durum ile birlikte değerlendirilmelidir.

Özofagial striktürlerdeki en yaygın yakınma olan yutma güçlüğü'nün süresi benign striktürleri malign olanlardan ayırmada yararlı olabilir. Genellikle benign striktürler uzun süreli, intermitan, ilerleyici olmayan yutma güçlüğü ile ilişkiyken malign striktürler ani başlayan, hızlı ilerleyen yutma güçlüğü ve kilo kaybı ile kendini gösterir. Olguların yutma güçlüğü tarifledikleri bölge striktür lokalizasyonunu belirlemede güvenilir değildir çünkü distal striktürlü bazı olgular sternal bölgede ya da boyunda yutma güçlüğü tariflerler (191). Bu yüzden tüm disfajili olgularda baryumlu görüntüleme çalışmaları ile özofagusun tamamı dikkatlice değerlendirilmelidir. Lümen çapının 12 mm'den küçük olduğu durumlarda tanıda güçlükler doğabilir.

Distal özofagusta striktür oluşumunun en sık nedeni reflü özofajitidir.

Skleroderma, nazogastrik enstrümantasyon, Zollinger-Ellison sendromu ve alkalen reflü özofajiti diğer nedenler arasındadır.

Üst ve orta bölgedeki striktür nedenleri arasında Barret özofagus, mediastinal radyasyon tedavisi, kostik madde içimi, ilaç alımı, konjenital özofagial stenoz, özofagial intramural psödodivertiküller ve epidermolizis bülloza distrofika, benign mukozal membran pemfigoidi ve eritema multiforme majör gibi bazı cilt hastalıkları yer almaktadır (192,193,194,195).

Baryumlu görüntüleme çalışmaları ve endoskopi gibi striktürü değerlendirmek için yapılan çalışmaların kendisi de bazen striktür oluşumuna katkıda bulunabilir.

Malign özofagial striktürler sıklıkla yassı hücreli karsinom veya adenokarsinoma bağlıdır, daha nadir olarak diğer özofagial ve mediastinal tümörler de striktür oluşturabilir. En yaygın semptom disfajidir. Operasyona uygun olmayan olgularda striktür tedavisinde genişleyebilen metalik stentlerin kullanımı yaygınlaşmıştır.

Oral uygulanan ilaçların özofajit ve özofagus ülserasyonuna yol açma potansiyellerinin olduğu raporlanmıştır (196,197). Primer olarak postmenopozal kadınlardaki osteoporozaya yönelik olarak kullanılan bir aminobifosfanat olan alendronat sodyum ile ilişkili özofajit 1995'ten beri literatürde bildirilmektedir (198,199). Yan etkiler genellikle tedavinin başlangıcından itibaren 2 hafta içinde başlar ve tedavi sona erdiğinde düzelir. Bu ilaçla ilişkili problemin oluşmasına zemin hazırlayan esas faktörler, özofagial reflü, önceden varolan özofagial striktür ve ilacın yanlış kullanılmasıdır. Alendronat, şiddetli ülseratif özofajitlerin nedenlerinden biridir. Ryan ve ark. (200) özofagial dilatasyon tedavisine yanıt vermeyen alendronata bağlı özofagial darlık gelişmiş 71 yaşındaki bir olguyu raporladılar. İlacın kullanımının artma eğiliminde olması nedeniyle alendronat ilişkili özofajitlerin daha fazla görülebileceği açıktır (201).

Alüminyum fosfid (AIP) ölümcül bir protoplazmik toksindir ve katı bir böcek öldürücü olarak kullanılır. AIP tableti su veya gastrik asit ile temasa geçtiğinde ortaya çıkan fosfin gazı (PH₃) toksisiteyi artırır (202). Hafif zehirlenmelerde retrosternal yanma, bulantı, kusma, karın ağrısı, baş ağrısı gibi yakınmalar gözlenirken orta ve şiddetli zehirlenmelerde, ölümcül aritmiler ve ARDS ile birlikte olabilen kardiyojenik şok tablosu ortaya çıkabilir. Toksik etkiler sıklıkla akutur. Bir olguda da AIP ile ilişkili

trakeaözofagial fistül bildirilmiştir (203). Literatürde iki olguda AIP ile ilişkili özofagial striktür raporlanmıştır (204). Her iki olguda da striktür ilaç alımından iki hafta kadar sonra gelişmiştir ve özofagusun üst ve orta kısmındaki kısa bir segmenti etkilemiştir. Striktür gelişiminin tabletle özofagus mukozasının uzamış temasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Her iki olgunun da buji dilatasyon tedavisine iyi yanıt verdiği bildirilmiştir. Kapoor ve ark. (205) da iki olguda alüminyum fosfid tabletiyle intihar girişimi sonrası kısa segment özofagial striktür raporladılar. Her iki olguda da kısa segmentte tutulum olması ve diğer özofagus alanlarının normal olması nedeniyle dilatasyona iyi yanıt alındığını bildirdiler.

Kronik granülomatöz hastalık anormal fagosit fonksiyonundan kaynaklanan herediter bir bağışıklık sistemi bozukluğudur; başta lenf nodlarında, deride ve akciğerlerde olmak üzere pürülan enfeksiyonlara ve granülom oluşumuna neden olur. Hastalığın daha önce tanımlanan gastrointestinal sistemle ilişkili bulguları, özofagial dismotilite, gastrik antral daralma, karaciğer abseleri, ince ve kalın bağırsak enflamasyonuna bağlı ishal ve perianal fistülleri içermektedir. Yakın zamanlı bir çalışmada, bu hastalığın özofagial enflamasyon ve striktür de oluşturabildiği bildirildi (206). Renner ve ark. (207) da yayınladıkları olgularda, söz konusu hastalığa bağlı oluşan özofagial striktürlerin farklı görünümde olabildiğini balon dilatasyonu sonrası tekrarlamaya eğilimi gösterdiğini gözlemlədiler. Yine aynı çalışmada, steroid tedavisi sırasında özofagial enflamasyonun gelişebildiğini ve striktürlerin balon dilatasyonu ile tekrarlayan tedavilerine rağmen özofagial intramural psödodivertiküllere dönüşebildiğini raporladılar.

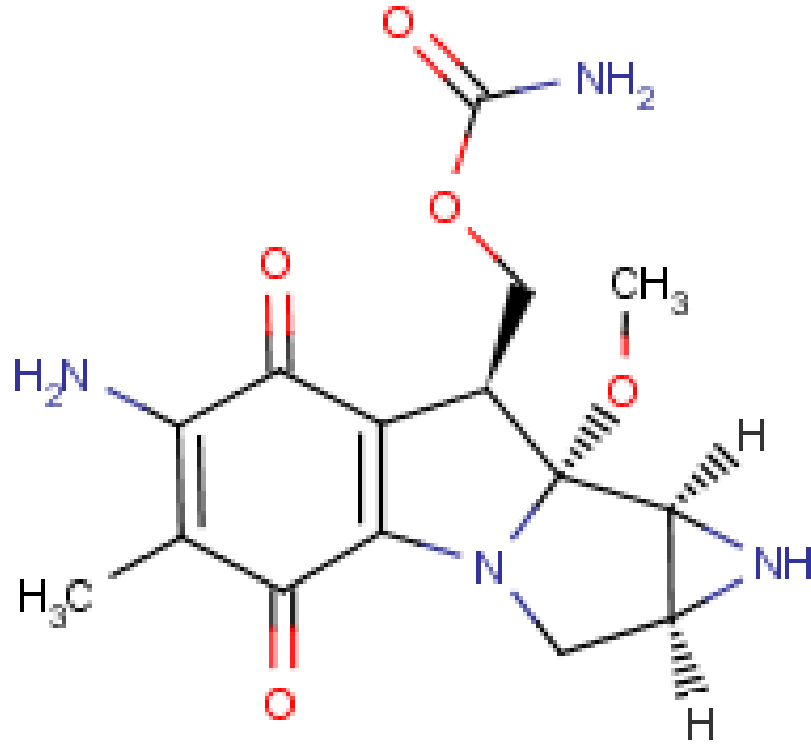
V. MITOMİSİN-C VE KULLANIM ALANLARI

5.a. Tanım

Mitomisin-C, *Streptomyces caespitosus* isimli bakteri suşlarından 1955 yılında elde edilen bir aminoglikozid grubu antibiyotiktir. Asıl kullanım alanı antitümör aktivitesinden dolayı dissemine adenokarsinomlar ve genitoüriner traktusun değişken hücreli karsinomlarıdır. Etki mekanizması çapraz bağlar oluşturmak suretiyle selektif olarak DNA sentezinin inhibisyonudur (208,209). Bu, özellikle guanin ve sitozinde ortaya çıkar ve dolayısıyla uygulamanın etkinliği, uygulama alanındaki bu nükleik

asitlerin yoğunluğuna bağlıdır. Yüksek ilaç konsantrasyonlarında RNA ve protein sentezleri baskılanır. İlacın bu özellikleri skar oluşmasını azaltan bir ajan olarak ta kullanılmasını sağlamıştır (210).

Mitomisin-C mavi menekşe renkte, kristal şeklinde ve suda çözünebilen bir maddedir. Suda znen (pH=6-9) eriyik, ışıktan korunduğu ve 5C⁰ altındaki buzdolabında saklandığı zaman yedi gün özelliğini korumaktadır.



şekil 13: Mitomisin-C'nin kimyasal formülünün şematik görünümü

Mitomisin-C 2mg ve 10mg'lık şişelerde toz şeklinde bulunur. Mitomisin-C antineoplastik ve geniş spektrumlu bir sitostatik ajandır. İnsanlara 12-14mg/m² ayda bir veya her 35 günde bir damar yolu ile verildiği zaman sitostatik etkisini gösterir. Vitamin B bileşikleri ile verilmesinin daha uygun olduğu öngörülmüştür. Hayvanlarda kullanılan oral LD50 dozu, sıçanlarda 30 mg/kg, sıçanlarda ise 23 mg/kg olarak belirlenmiştir.

Kapalı formülü, C₁₅H₁₈N₄O₅ ve molekül ağırlığı, 334.3 g'dır. Kaynama noktası, 360oC'dir. Yan etkileri, myelosupresyon, anemi, sa dökülmesi, bulantı,

kusma, iştahsızlık olarak sayılabilir.

V.b. Etki Mekanizması

Mitomisin-C alkilleyici bir ajandır. DNA ile çapraz bağlar oluşturur, bunun yanında ek olarak süperokside ve hidroksil radikalleri meydana getirir. DNA, RNA ve protein sentezini inhibe eder. Yine bu ilacın invitro haldeyken fibroblast proliferasyonunu 5 FU dan daha etkili bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir.

Mitomisin-C, bir antitümör antibiyotiktir, doku içinde aktive edilerek alkali bir ajana dönüşür, bu ajan, deoksiribonükleik asit (DNA) ile kompleks oluşturarak kanser hücreleri içinde DNA'yı hasarlar. Aynı zamanda, DNA sentezine müdahale ederek kanser hücrelerinin bölünmesini engeller. Mitomisin-C, DNA sentezini geç G fazı ve erken S fazında inhibe eder. Antitümör aktivitesinden yararlanmak için sistemik enjeksiyonlar şeklinde kullanılır. Glokom cerrahisinde fibroblast proliferasyonunu, subkonjunktival fibrozis ve skar oluşumunu baskılamak için kullanılmaktadır.

İntravenöz uygulama sonrası Mitomisin-C serumdan hızlıca temizlenir. 30 mg bolus enjeksiyon sonrası serum konsantrasyonunun %50 azalması için gerekli süre 17 dakikadır. İntravenöz olarak 30 mg, 20 mg ve 10 mg enjeksiyon sonrası maksimum serum konsantrasyonları sırasıyla 2.4 mcg/ml, 1.7 mcg/ml ve 0.52 mcg/ml'dir. Temizlenme esas olarak karaciğerden olur; fakat diğer dokularda da metabolize edilir. yıkıcı yolların doyunluğa ulaşması nedeniyle, temizlenme oranı maksimum serum konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Mitomisin-C dozunun yaklaşık %10'u idrarda değişmeden atılır. Metabolik yollar nispeten daha düşük dozlarda doyunluğa ulaştığından idrarda atılan dozun yüzdesi artan dozlarla yükselir. Çocuklarda, intravenöz uygulanan mitomisin-C'nin atılımı erişkinlerdekine benzerdir.

Mitomisin-C, diğer antineoplastik ajanlarla ya da radyoterapi ile birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır. Kemik iliği depresyonu gibi, her bir ilacın yan etkisi artabilir. Vinca alkaloidleri ile birlikte uygulandığında bu ilaçlara bağlı yan etkiler olan nefes darlığı ve bronkospazm şiddetlenebilir.

Mesane kanseri, metastatik meme kanseri, uterus ve serviksin ileri yassı hücreli kanserleri, mide, pankreas ve özellikle küçük hücreli dışı olmak üzere akciğer kanserinde etkili bir ajan olarak kullanılabilir. İntraarteriyel uygulandığında karaciğer malignitelerinde değişen derecelerde etkinlik göstermektedir. Kolorektal

kanserlerde, baş ve boyun kanserlerinde, prostat kanserinde, cilt kanserlerinde, lösemi ve solid olmayan tümörlerde, sarkomlarda, yassı hücreli özofajial kanserlerde tek başına ya da diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılabilir. Radyoterapi ile kombine edilebilir.

Mitomisin-C sistemik uygulandığında kardiotosite, venooklusif karaciğer hastalığı, interstisyel pnomoni ve böbrek toksisitesine neden olmaktadır.

Glokom cerrahisi sonrası başarılı intraoküler basınç kontrolünün asıl belirleyicisi postoperatif skar dokusunun derecesidir. Çeşitli çalışmalar, 5-fluorourasilin (5FU) subkonjonktival enjeksiyonunun veya mitomisin-C'nin tek başına intraoperatif uygulanmasının postoperatif skar dokusunu azaltarak filtrasyon cerrahisi başarısını arttırdığını ortaya koymuştur (211,212,213). Fibroblastlar bu skar oluşumu yanıtında anahtar rolü oynar. Proliferasyon, ekstrasellüler matriks kontraksiyonu, migrasyon ve ekstrasellüler matriks üretimi fibroblastların önemli fonksiyonlarıdır. Bu fonksiyonların çoğu büyüme faktörlerinin ve etkilerini oluşturmalarını sağlayan spesifik reseptörlerin kontrolü altındadır (214,215). 5-FU ve mitomisin-C gibi antiproliferatif ajanlara kısa süreli maruziyetin in vitro ve in vivo ortamda fibroblastların uzun dönemdeki büyümelerini durdurduğu gösterilmiştir (216,217). Bununla birlikte, bu tedavilerin proliferasyon dışındaki fibroblast fonksiyonlarına etkileri açık değildir. Fibroblastların antiproliferatif etkiler ortaya çıkmadan önce ekstrasellüler matrikste parsiyel kontraksiyona yol açabildikleri de gösterilmiştir (218). Transforme edici büyüme faktörü gibi yüksek konsantrasyonlarda büyüme faktörü enjeksiyonunun hayvan modelinde mitomisin-C'nin etkilerini tersine çevirebileceği gösterilmiştir (219). Bu bilgi, büyümesi durmuş fibroblastların hala skar yanıtı oluşturabilecek fonksiyonları yürütebileceğini gösterir. Occleston ve ark. (220) bu konuda son yaptıkları çalışmada fibroblastların büyümeleri dursa bile kendi davranışlarıyla veya çevre hücre davranışlarını etkileyerek doğrudan ya da dolaylı olarak skar oluşturma sürecine katkıda bulunabildiğini gösterdiler. Bunun da, antiproliferatif uygulamasına rağmen bazı olgulardaki glokom cerrahisi başarısızlığını açıklayabileceğini vurguladılar.

Granülasyon dokusu gelişimi yara iyileşmesinin önemli bir safhasıdır fakat bu dokunun aşırı büyümesi skar ve dolayısıyla fibröz doku gelişimine yol açar. Hava yolunda ise granülasyon dokusu konsantrik kontraksiyonlara ve sonrasında stenoza

neden olur. Mitomisin-C tedavisi yara iyileşmesinin erken fazında etkili olarak hava yolu hasarının minimum granülasyon dokusu ile iyileşmesini sağlar (221,222). Oturmuş konsantrik bir stenozda ise dilatasyon sonrası uygulama başarı şansı verir.

Yine aynı etki mekanizması ile fibroblast proliferasyonunu ve vasküler büyümeyi inhibe etme özelliği sayesinde mitomisin-C oftalmolojik cerrahide de kullanım alanı bulmuştur (223). Skleral flap üzerinde oluşan skar gelişimini azaltması nedeniyle glokomda trabekülektomi tedavisinde ve pterijum cerrahisi sonrasında rekürrensi engellemek amacıyla kullanılmıştır. Üst solunum yolları üzerinde ise ilk uygulama burun mukozasında dakriosistorinostomi sonrasında kanalın açıklığını sağlamak amacıyla. Bunun yanında seröz otitis media tedavisinde yapılan parasentez deliklerinin ve fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisinde maksiller antrostomi deliklerinin erken kapanmasına engel olmak amacıyla da kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcuttur (224). Yapılan elektron mikroskopi çalışmalarında solunum epitelinde mitomisin-C uygulamasından sonra kalıcı bir hasar olmadığı ortaya çıkarılmıştır (209). İlk zamanlarda silialarda bir kayıp gözlenirse de bir hafta sonra normal silia fonksiyonunun geri döndüğü ve kalıcı hiçbir hasar olmadığı saptanmıştır.

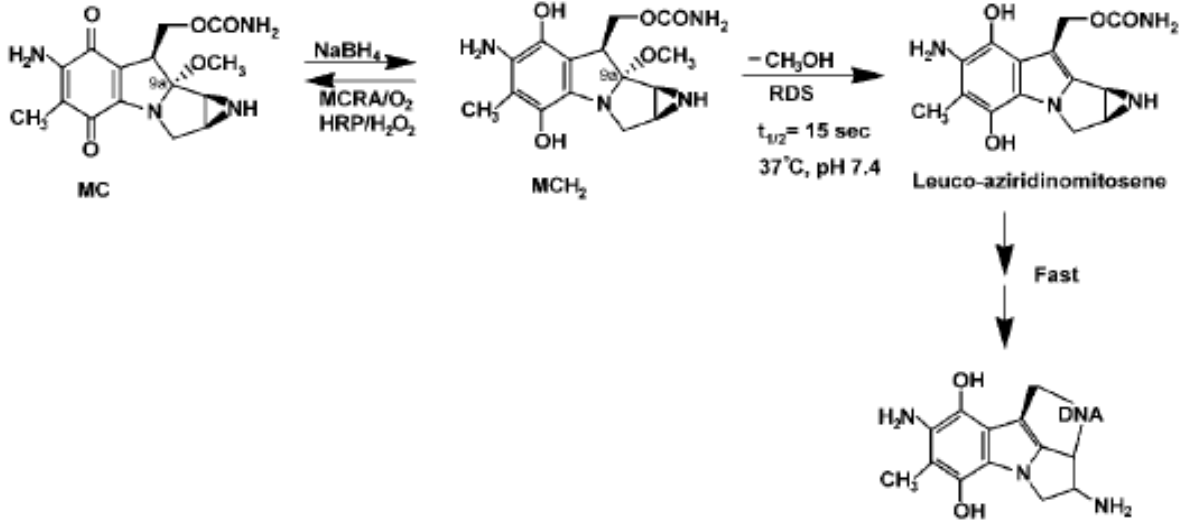
Mitomisin-C antikanser ilaç olarak sistemik kullanıldığı zaman primer olarak gösterilen toksisitesi miyelosüpresyondur (225). İnsanlarda topikal uygulamada ortaya çıkan komplikasyonlar şu ana kadar yalnız göz cerrahisinde gösterilmiştir. Skleral ve korneal ülserasyonlar, skleromalazi, simbleferon, kalsifikasyon, iritis, korneal perforasyon, matür katarakt oluşması ve oküler hipotoni olarak gözlenen bu komplikasyonlar doz ve uygulama süresi kısaltılarak en aza indirilmiştir (223).

Mitomisin-C tedavisinin sistemik uygulandığı olgularda interstisyel infiltratlarla seyreden pulmoner hipertansiyon, mikroanjiopatik hemolitik anemi, sistemik hipertansiyon ve nefrotik sendromla giden renal yetmezlik görülebilir. Yapılan açık akciğer biyopsisi çalışmalarında pulmoner vasküler yatakta intrakapiller fibrin trombüsleri gözlenmiştir. McCarthy ve ark. (226) yayınladıkları mitomisin-C'ye bağlı pulmoner toksisite çalışmasında tedavi sırasında klinisyenlerin pulmoner renal ve mikroanjiopatik değişiklikler açısından dikkatli olmalarını önerdiler.

Mitomisin-C'nin oksijenden fakir ve avasküler dokulardaki hücrelere daha toksik olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle skleral flep alanında vaskülarizasyonu azaltmak için uygulanan koterizasyon işlemi mitomisin-C' nin antiproliferatif etkinliğini

daha da arttıracaktır.

Mitomisin-C'nin DNA ile çapraz bağ oluşturması ve antikanser aktivite gösterebilmesi için redüktif bir tepkime ile aktive olması gereklidir. Mitomisin-C'nin sodyumborohidrid ile 37 santigrad derecede 7.4 pH'de redüksiyonu sonucu %50-60 oranında reaktif mitomisin-C hidrokinon oluşur (227). Bu mekanizmaların şematik görünümü şekil 14'te gösterilmiştir (227).



Şekil 14: Mitomisin-C'nin aktif şekli olan reaktif mitomisin-C hidrokinona dönüşümü

V.c. Mitomisin-C'nin Skar Oluşumunu Önleyici Etkisi

Mitomisin-C, DNA sentezini inhibe eden bir alkilleyici ajan olmasının yanısıra fibroblast proliferasyonunu ve aktivitesini engelleyerek skar oluşumunu sınırlayan bir özelliğe de sahiptir. Bu özelliğinden dolayı oftalmolojide, glokom cerrahisinde, pterijiumun uzaklaştırılması sonrası rekürenslerin önlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Topikal mitomisin-C kullanımıyla ilgili olarak oftalmoloji literatüründe ciddi, görmeyi tehdit eden komplikasyonlar raporlanmıştır. Şiddetli sekonder glokom, korneal ödem, perforasyon, korektopi, irit, ani başlayan katarakt, skleal kalsifikasyon, fotofobi ve ağrı bu komplikasyonlardan bazılarıdır. Hueman ve ark. (228) üst havayolu stenozu nedeniyle CO₂ lazer endoskopik tedavisi ve dilatasyon sonrası topikal mitomisin-C uyguladıkları seksen beş olgu üzerindeki çalışmada olguların %4.7'sinde mitomisin-C'nin lokal toksitesine bağlı olduğunu düşündükleri komplikasyona rastladıklarını raporladılar. Bu olgularda acil müdahale gerektiren kısmi hava yolu obstrüksiyonuna yol açan operasyon bölgesinde fibrin debris birikimi

gözlemler.

Mitomisin-C'nin kuak burun boğaz olgularındaki klinik kullanım alanları arasında; uzamış entübasyon tedavisi, hava yolu travmasının tedavisi (stent yerleştirme öncesi), trakeotomi komplikasyonlarının önlenmesi, hava yolu stentleri ile ilgili problemlerin önlenmesi, laringotrakeal stenozlarda endoskopik dilatasyon ve lazer cerrahisi sonrası, laringotrakeal stenoz gibi olası komplikasyonu bulunan bazı otoimmün hastalıkların tedavisi (Wegener granülomatozu gibi) bulunmaktadır (210).

Aslan ve ark. (210) laringeal stenozlu olgularda dilatasyon sonrası tek seferde yaklaşık 1.5 dakika süren topikal uygulamalarda bulduklarını bildirdiler. Laringotrakeal stenozlu olgulardaki topikal mitomisin-C uygulaması konusundaki deneyimlerini sundukları raporda, klinik kulak burun boğaz pratiğinde çözümü son derece güç olan laringotrakeal stenozlarda topikal mitomisin-C kullanılmasının ümit veren bir uygulama olduğunu vurgulamışlardır.

Richards ve ark. (229) laringeal stenozlarda topikal mitomisin-C'nin etkinliğini inceledikleri deneysel çalışmada özellikle cerrahi sonrası vokal katlantılardaki mitomisin-C etkisini incelediler. Mitomisin-C uygulamasının vokal kordlar üzerindeki fibroblast ve kollajen miktarını azalttığını ancak enflamatuar doku miktarında farklılık olmadığını saptadılar. Videostroboskopik incelemede de mitomisin-C uygulaması sonrası vokal kordlardaki titreşim özelliğinin olumsuz etkilendiğini bildirdiler.

Topikal mitomisin-C önceleri patent posterior koana tedavisinde kullanılmıştır. Ancak literatürde topikal mitomisin-C kullanılan olguların çoğu revizyon cerrahileri uygulanan veya nasal stent kullanılan olgulardır. Bu nedenle bu çalışmalara bakarak mitomisin-C'nin etkinliğini değerlendirmek pek de kolay değildir. Al-Ammar ve ark. (230) daha önce koanal cerrahi geçirmemiş ve endoskopik nazal stent uygulanmamış olgularda mitomisin-C'nin etkinliğini değerlendirmek üzere 23 olgu üzerinde yaptıkları çalışmayı yayınladılar. Endoskopi koanal atrezi tamiri yapılan olgularda 0.4 mg/ml dozda 4 dakika süreyle topikal mitomisin-C kullanılan grupta başarı oranı %79 iken diğer grupta %55 olarak saptandı. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Çalışma sonunda, topikal mitomisin-C kullanımının koanal atrezi tedavisinde yararlı olabileceği ancak mevcut çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bir başarı farkı elde edilemediği vurgulandı.

Gillespie ve ark. (231) baş ve boyun kanserlerine bağlı üst sindirim yolu darlıklarının tedavisinde dilatasyonla eş zamanlı uygulanan mitomisin-C'nin etkinliğini ve güvenliğini incelemek üzere on iki olguda stenotik segmente 5 dakika süreyle 0.5 mg/ml dozda mitomisin-C'yi topikal olarak uyguladılar. Hiçbir olguda tedaviye bağlı komplikasyon gözlemediler ve mitomisin-C'nin baş ve boyun kanserleriyle ilişkili üst sindirim sistemi darlıklarında güvenle uygulanabileceğini ancak etkinliğinin belirlenmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu vurguladılar.

Mitomisin-C'nin kulak burun boğaz alanında kullanımında yeni bir ajan olması nedeniyle belirsizlikler mevcuttur. Mevcut literatürde de bu konuda kesin bilgi veren çalışmalar bulmak güçtür. Dilatasyon sonrası tek seferde 1.5 dakikalık topikal mitomisin-C uygulamasını savunan yayınlar olduğu gibi (210), aynı seansta üç defa ikişer dakika ve tek seferde iki dakika uygulandığını iddia eden ekoller de mevcuttur. Bu konuda yapılan bir hayvan çalışmasında tek sefer uygulamanın yeterli olduğu, 2 gün sonra yapılan uygulama tekrarlarının herhangi bir sonuca olumlu katkısının olmadığı gösterilmiştir.

Koana atrezisi ile orofarinks, özofagus ve laringotrakeal stenozlarının cerrahi tedavisinde başarısızlığın temel nedeni skar oluşumu ve restenoz gelişmesidir. Skar oluşumunun ilk adımı olan fibroblast proliferasyonu ve kollajen oluşumunu başlatan olay mukozal yaralanmadır. Solunum ve sindirim yollarının bu bölgelerindeki cerrahi başarıyı arttırmada yara iyileşmesi modülasyonu ve skar oluşumunun azaltılması etkin olabilir. Yakın geçmişte, skar oluşumunu önlemek için yara iyileşmesini değiştiren farmakolojik ajanlara ilgi artmıştır. Mitomisin-C, glokom, dakriokistorinostomi ve pterijum cerrahisi gibi durumlarda skar oluşumunu ve restenoza engelleyici bir ajan olarak oftalmolojide geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Topikal mitomisin-C uygulamasının larinks ve trakeada da skar oluşumunu azaltıcı etkileri incelenmiştir. Rahbar ve ark. (232) 5 koanal atrezili, 8 havayolu stenozlu, 1 hipofaringeal stenozlu ve 1 özofagial stenozlu toplam 15 olguda topikal mitomisin-C'nin etkinliğini araştırdılar. Tüm olgularda stenozlu bölge cerrahi olarak tedavi edildikten sonra aynı bölgeye 0.4 mg/ml'lik mitomisin-C solüsyonundan 1 ml 4 dakika süreyle uyguladılar. Olguların %67'sinde belirgin iyileşme, %27'sinde hafifi iyileşme gözlenirken %7'sinde ise iyileşme gözlenmedi. Çalışma sonunda, solunum ve sindirim yollarında skar oluşumunun önlenmesinde ve tedavisinde topikal mitomisin-

C uygulamasının etkin rol oynayabileceğini vurguladılar.

Mitomisin-C ve heparinin topikal kullanımının trakeal stenoz üzerine etkilerinin incelendiği deneysel bir çalışmada her iki ajanın yara iyileşmesinde olumlu etkiler oluşturduğu ve her iki ajan ile alınan sonuçların benzer olduğu vurgulandı (176).

Mitomisin-C'nin fibroblast proliferasyonunu baskılayıcı bir ajan olması sebebiyle oftalmolojik bozukluklarda ve üst solunum ve sindirim yolu cerrahisinde skar oluşumunu azaltmak amacıyla kullanım alanı bulunduğu bilinmektedir. Ancak kutanöz yanıklarda mitomisin'in etkisini inceleyen çalışma çok azdır. Heath ve ark. (233) topikal mitomisin uygulamasıyla yara iyileşmesini inceledikleri çalışmada yara görünümünü, kontraksiyonunu ve histolojik özelliklerini bir domuz modelinde değerlendirdiler. Domuzlar üzerinde standar tam kat yanık oluşturduktan sonra çalışma grubunda seçilen yanık alanına 5 dakika süreyle 0.4 mg/ml topikal mitomisin-C uyguladılar. İşlemi yaralanmadan 2 ve 4 hafta sonra tekrarladılar. 2. ve 6. ayda sonuçları değerlendirdiler. Çalışma sonunda, topikal mitomisin-C'nin uzun süreli yara iyileşmesi sürecinde histolojide ve yara kontraksiyonunda farklılık oluşturmadığını bildirdiler.

Benign havayolu obstrüksiyonları lazer ile rekanalizasyon, balon dilatasyon veya stent yöntemleriyle tedavi edilebilir. Bununla birlikte tekrarlayan stenozlar en büyük problemdir. Penafiel ve ark. (234) post-tüberküloz striktürlü, tekrarlayan tıkaçıcı granülomları olan semptomatik yaşlı bir kadın olguda endoskopik olarak uygulanan topikal mitomisin-C ile başarıyla tedavi edildiğini bildirdiler. Lazerle tedavi edilmiş lezyon üzerine 2 dakika süreyle uygulanan 0.5 mg/ml mitomisin tedavisiyle 20 aylık takipte nüks gözlenmediğini ve uygulamanın herhangi bir yan etkisinin ortaya çıkmadığını vurguladılar.

Erard ve ark. (235) kistik fibrozis nedeniyle bilateral akciğer transplantasyonu uygulanan ve postoperatif bilateral bronşial nekroz gelişmesi sonrası sağ ana bronшта subtotal oklüzyon saptanan 27 yaşındaki olguda topikal mitomisin-C uygulamasını başarılı sonuçlarını yayınladılar. Postoperatif dönemde 20. ve 42. hafta arasında sekiz kez yapılan endoskopik müdahale sonrasında olguya topikal mitomisin-C uygulaması yapıldı. Uygulama sonrası tekrarlama olmadı. Çalışma sonunda topikal mitomisin-C uygulamasının transplantasyon sonrası erken dönemde yapılmasının granülasyon dokusu oluşumuna bağlı tekrarlayan striktürleri önlemede ve akciğer

fonksiyonlarını korumada etkin olabileceğini bildirdiler.

Ribeiro ve ark. (236) ratlarda yaptıkları deneysel çalışmada topikal mitomisin-C'nin yara iyileşmesi üzerine etkilerini araştırdılar. 90 günlük tedavi sonunda mitomisin-C'nin sadece topikal kullanımda iyileşme sürecinin kontrolünde etkin olduğunu buldular. Deney süresince her 30 günde bir enjeksiyon ile uygulandığında ise yaranın kontrol grubuna göre daha yoğun bir görünüme sahip olduğunu saptadılar.

Keloid skarlar fibroblastların aşırı üretiminden kaynaklanır, yara alanı dolduktan sonra da fibroblastlar çoğalmaya devam eder ve insizyonun orijinal noktasından daha geniş bir alanı kaplayan yüksek bir skar dokusu ortaya çıkar. Koyu tenli bireyler açık tenli bireylere göre daha fazla keloid oluşturma eğilimindedirler, cilt yaralarında %5-15 oranında keloid gelişir. Cerrahi tedaviye rağmen %50-70 oranında tekrarlama riski mevcuttur. Hipertrofik skarlarsa tüm ırklarda görülen ve daha yaygın bir sorundur. Bunda skar yine yüksektir fakat lezyon yara alanını aşmaz. Her iki tip skar da, cerrahi insizyonlar, travmatik yaralar, aşı bölgeleri, yanıklar, akne veya küçük sıyrıklar gibi cilt yaralanmalarında oluşur. Mitomisin-C'nin keloidde ve hipertrofik skarlarda topikal ya da intradermal kullanımının etkinliği araştırmacılarca merak edilmiştir. Porter ve ark. (237) ratlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada ratların sırtlarına insizyon yapılarak yara oluşturuldu. Çalışmanın bir grubunda yara içine 1 ml intradermal mitomisin-C uygulanırken diğer bir grupta yara üzerine topikal olarak 5 dakika süreyle 0.5 mg/ml mitomisin-C uygulandı. Çalışma sonunda topikal ya da enjeksiyon yoluyla uygulanan mitomisin-C'nin yara gerginliğini azalttığı görüldü. Enjeksiyon uygulamasının topikal uygulamaya göre üstünlüğü yokken bu uygulamanın ciltte nekroz oluşturma riski taşıdığı izlendi. Topikal uygulamanın cilt yaralanmalarında skar oluşumunu azaltmada etkin olabileceği ancak henüz yeterli bilgi olmaması sebebiyle dikkatli kullanılması gerektiği vurgulandı. İntradermal uygulamadan ise cilt nekrozu riski nedeniyle kaçınılması gerektiği belirtildi.

Stewart ve ark. (238) baş ve boyun keloidleri nedeniyle cerrahi eksizyon ile tedavi edilen on olguluk bir seride topikal mitomisin-C uygulamasının etkinliğini incelediler. Çalışma sonunda, önceki çalışmalarla da uyumlu olacak şekilde, topikal mitomisin-C uygulamasının baş ve boyun lezyonlarında keloid rekürsini önlemede %90 oranında başarılı olduğunu saptadılar.

Mitomisin-C'nin fibroblast proliferasyonunu inhibe ettiği, kollajen bağlarını azalttığı ve skarı azalttığı birçok hayvan deneyiyle kanıtlanmasına karşın kostik özofagial striktür tedavisine yönelik kullanımı ve bu yöndeki klinik çalışmalar sınırlıdır. Olutoye ve ark. (239) 2006 yılında, mitomisin-C uyguladıkları kostik içimine bağlı distal özofagial striktürlü bir olguyu yayınladılar. Tekrarlayan dilatasyonlara rağmen yaralanmadan bir yıl sonra özofagus çapının %80 dolayında daralmış olduğu gözlenen olguda 4 ay ara ile tekrarlanan endoskopik 4 µg/ml topikal mitomisin uygulaması sonrası özofagus çapının %50 dolayına ulaştığını gördüler. Olgunun 20 aylık takibinde normal olarak beslendiği ve tedaviye bağlı komplikasyon oluşmadığı gözlediler. Mitomisin-C'nin kostik özofagus yanıklarına bağlı striktür tedavisinde etkin ve güvenli bir şekilde uygulanabileceğini bildirdiler.

Uhlen ve ark. (240) çocuklarda tedaviye dirençli özofagial striktürlerde mitomisin-C'nin etkinliğini araştırdılar. 1 ile 6 yaşları arasındaki özofagial striktürlü dört olguda balon dilatasyon tedavilerini takiben topikal mitomisin-C uyguladılar. Olguların ikisinde kostik yanığa bağlı striktür diğer ikisinde ise anastomoza bağlı striktür mevcuttu. Olgulara 5-24 aylık süre içinde dört ila on kez özofagial dilatasyon yapıldıktan sonra bir endoskopik dilatasyon sonrasında yara yerine rijit endoskop yardımıyla mitomisin-C uyguladılar. Hiçbir olguda tedaviye bağlı komplikasyon gözlenmedi. Bir olguda disfajinin yeniden ortaya çıkması sebebiyle iki hafta sonra mitomisin-C uygulaması tekrar edildi. 24 aylık takip süresinde tüm olgular asemptomatikti. Radyolojik incelemelerde özofagial striktürün tekrarlamadığı gözlenirken özofagial biyopsi örneklerinde displazi bulgusuna rastlanmadı. Çalışma sonunda Uhlen ve ark. (72) topikal mitomisin-C uygulamasının özofagial striktür tedavisinde alternatif bir yöntem olabileceğini vurguladılar.

Türkyılmaz ve ark. (235) kostik özofagial yanıkta mitomisin-C'nin etkisini ve bu etkinin dozla ilişkisini belirlemek üzere ratlarda yaptıkları çalışmada Gehanno modelini kullanarak %10'luk NaOH solüsyonu 3 dakikalık maruziyet ile oluşturdukları koroziv özofajit sonrasında çalışma gruplarına 0.2 ve 0.4 mg/ml mitomisin-C solüsyonlarından 1 ml topikal olarak yanık özofagus segmentine uyguladılar. 28 gün sonra sakrifikasyon yapıldı. Mitomisin-C uygulanan gruplarda hidroksiprolin düzeyinin ve kollajen birikiminin anlamlı derecede düşük olduğu gözlendi. 0.4 mg dozda mitomisin-C uygulanan grupta 0.2 mg mitomisin-C uygulanan gruba göre sonuçların

daha iyi olduğu hatta kontrol grubuyla benzerlik taşıdığı saptandı. Türkyılmaz ve ark. çalışma sonunda mitomisin-C'nin deneysel kostik özofagial yaralanma sonrası striktür oluşumunu önlemede etkin olduğunu ve etkisinin doza bağılı olduğunu bildirdiler.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alınan onay ile Adnan Menderes Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi tarafından temin edilen hayvanlar kullanılarak yapıldı. Adnan Menderes Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi'ndeki bir oda, tarafımıza deney süresince kullanılmak üzere tahsis edildi.

I. ÇALIŞMA GRUPLARI

30 adet albino Wistar tipi 250-300 g ağırlığındaki erkek sıçan, her grupta 10 adet denek olacak şekilde rastgele üç eşit gruba ayrıldı. 1. grup negatif kontrol grubu, 2. grup pozitif kontrol grubu ve 3. grup ise çalışma grubunu oluşturmaktaydı.

1. grupta özofagusta yanık oluşturulmazken tedavi de uygulanmadı. 2. grupta özofagusta yanık oluşturuldu ancak tedavi uygulanmadı. 3. grupta ise özofagusta yanık oluşturulduktan sonra topikal mitomisin-C uygulaması yapıldı.

Negatif kontrol grubu (1. grup): Bu gruptaki deneklerin özofaguslarına sadece distile su verildi ve sonrasında kateter çekildi. Harhangi bir alkali madde ile yanık oluşturulmazken tedavi edici bir ajan da uygulanmadı.

Pozitif kontrol grubu (2. grup): Bu gruptaki deneklerde özofagus içine NaOH verilerek özofagusta yanık oluşturulması amaçlandı. Herhangi bir tedavi edici ajan uygulanmadı.

Tedavi grubu (3. grup): Bu grupta deneklerin özofaguslarına Na OH verilerek alkali yanık oluşturulduktan sonra anı yolla özofagusa mitomisin-C uygulandı. Deneklerde hem yanık oluşturuldu, hem de tedavi edici ajan uygulaması yapıldı.

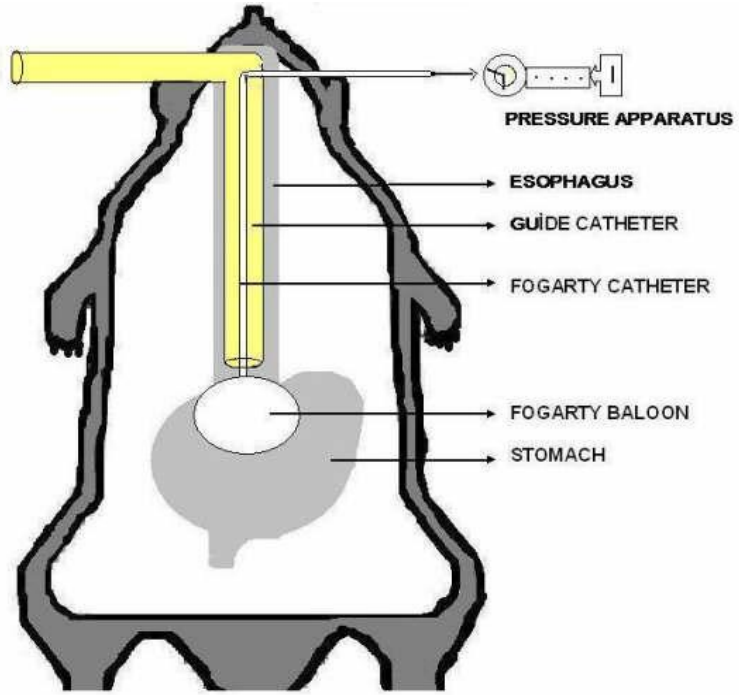
Tüm hayvanlar standart besin ve su ile beslenmekteyken işlem öncesi 12 saat aç bırakıldı. Sedasyon için eterli pamuk bulunan bir kavanoz kullanıldı. Hayvanlar eterli pamuk bulunan kavanozda ortalama 3 dakika bekletildi. İşlemi yapmak için yeterli sedasyon oluşturulduktan sonra deneklerin özofaguslarında alkali yanık ve koroziv özofajit oluşturulmak üzere daha önce denenmemiş yeni bir yöntem uygulandı.

II. DENEYSEL MODEL

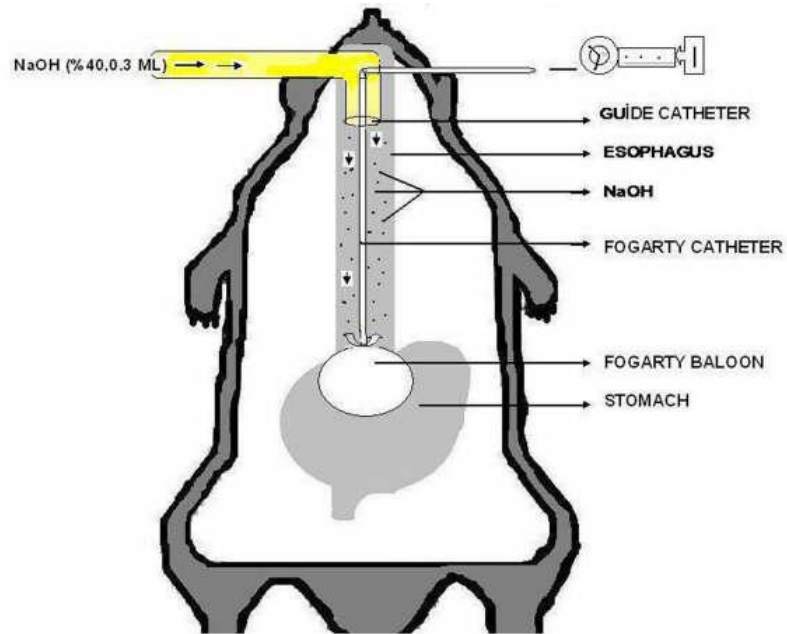
Modelimiz, koroziv yaralanmanın doğal seyrine uygun olması için koroziv ajanın oral yolla verilmesine ve tüm özofagusu kapsayacak şekilde yanık oluşturulmasına dayanmaktaydı. Bunu için endoskopik inceleme ve oral yoldan özofagusa yerleştirilecek bir kateter sistemi oluşturulması düşünüldü. Bunun için tasarladığımız modele yönelik sistem, bir klavuz kateter, bir 'Fogarty' kateteri (Edwards Fogarty Arteriel Embolectomy Catheter, Ontario, Canada), bir indiflatör, bir 'Y' konnektör ve bir enjektörden oluşmaktaydı.



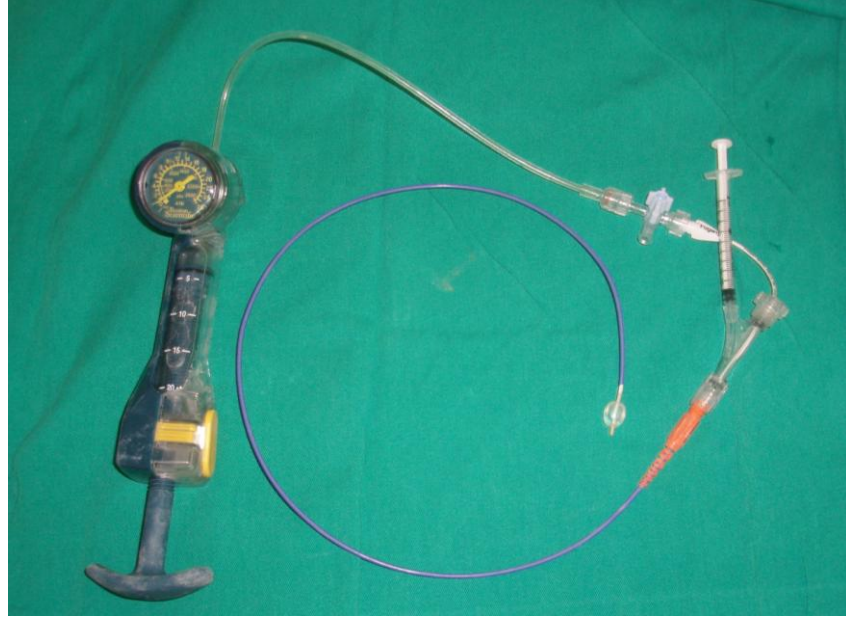
Resim 5: Sistemin yemek borusuna yerleştirilmesi öncesi deneklere yapılan endoskopik inceleme



Şekil 15: İnvaziv olmayan koroziv özofajit modelinde kostik ajan verilmesi öncesi şematik görünüm



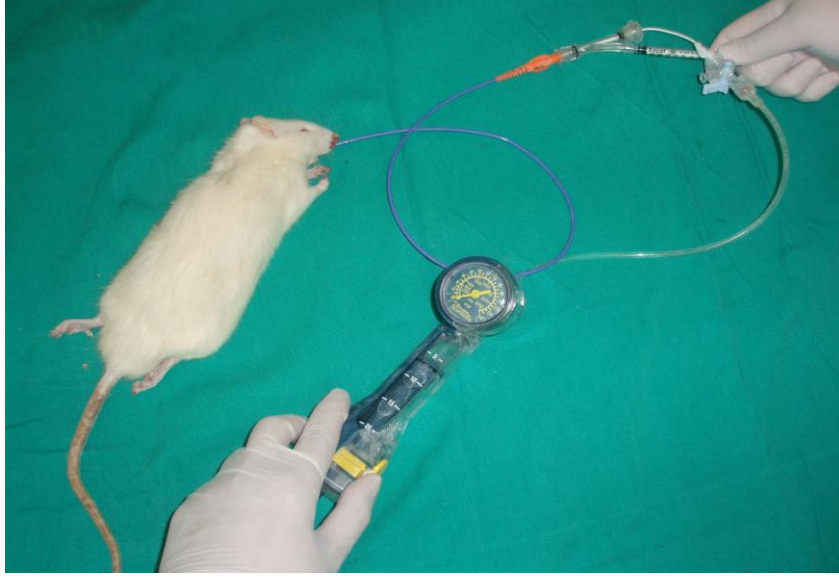
Şekil 16: İnvaziv olmayan koroziv özofajit modelinde kostik ajan verilmesi sonrası şematik görünüm



Resim 6: İnvaziv olmayan deneysel koroziv özofajit modeli için oluşturulan, Klavuz kateter, 'Fogarty' kateteri ve basınç kontrol aparatını (indiflatör) içeren sistem

Tüm hayvanlara gastroözofagial bileşkeye kadar olan mesafenin saptanması ve özofagusta önceden mevcut olabilecek patolojilerin belirlenmesi amacıyla, 1,7 mm çaplı sıçan endoskopu ile endoskopi yapıldı. Endoskopi ile özofagus lümeni ve özofagogastrik bileşke net olarak izlendi ve dişlerle gastroözofagial bileşke mesafesi ölçüldü. Dişlerden itibaren özofagogastrik bileşkeye kadar olan mesafe $5,5 \pm 1,2$ cm olarak ölçüldü.

Eter ile sedatize edilmiş olan sıçanın başı ekstansiyona getirilerek ağız yoluyla özofagusa bir anjiyografi klavuz kateteri gönderildi. Kateterizasyon sırasında solunum yollarına zarar vermemek için oldukça dikkatli davranıldı. Klavuz kateter bir 'Y' konnektöre bağlanarak kateter içinden bir Fogarty kateteri gönderildi ve balonun kontrollü olarak şişirilmesi için Fogarty kateteri bir indiflatöre bağlandı.



Resim 7: Koroziv özofajit oluşturma sisteminin deneğe uygulanması



Resim 8: Sakrifikasyon sırasında deneğin özofagusunun görünümü

Fogarty kateteri mideye kadar itildikten sonra balon indiflatör yardımıyla şişirildi ve balon şişik haldeyken kateter geri çekilerek gastroözofagial bileşkenin balonla kapanması sağlandı. Önceden ölçmüş olduğumuz klavuz kateteri doldurmak için gerekli 0.25 ml ile klavuz kateter doldurulduktan sonra klavuz katetere bağlı olan

'Y' konnektörün diğer lümeninden %40'lık NaOH çözeltisinden 0,3 ml özofagus içine verildi ve lümeninde yanık oluşması sağlandı. Madde verildikten sonra bir dakika beklendi. Negatif kontrol grubundaki deneklerin özofaguslarına aynı işlem ile sadece su verildi. Sonrasında bir başka uygulama yapılmadı. 3. gruptaki deneklerin özofaguslarına ise aynı yöntemle yanık oluşturulması sonrasında 0,6 mg/ml mitomisin-C (Mitomycin-C, Onko, İstanbul, Türkiye) çözeltisinden 0,3 ml aynı yolla uygulandı. Bir dakika beklendikten sonra işlem sonlandırıldı.

İşlem sonrası ilk yirmi dört saat boyunca hayvanlara su ve sıvı beslenme solüsyonu verildi, sonrasında ise sıvı besinin yanısıra katı besin de verildi. Sakrifikasyon işlemine kadar bu şekilde devam edildi. Hayvanlar bu süre içinde hergün en az bir kez kontrol edilerek beslenmeleri takip edildi. 21 gün beklendikten sonra hayvanlar tartılarak kilo değişiklikleri saptandı. Yüksek doz eter anestezisi ile sakrifiye edilen deneklerin özofagusları total olarak çıkarıldı. Dokular histopatolojik inceleme için %10'luk formaldehit çözeltisine kondu. Beklenen süreyi tamamlayamadan ölen hayvanların çalışmadan çıkarılması planlandı.



Resim 9: Sakrifikasyonda çıkarılmış bir özofagus görünümü

III. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Özofagus doku örnekleri %10'luk tamponlu nötral formalinde tespit edildikten sonra parafin blokları hazırlanan doku örneklerinin 5 mikrometrelilik doku kesitleri alındı. Dokular hemotoksilen-eozin ile boyandı. Işık mikroskobu ile yapılan

histopatolojik değerlendirmede, enflamasyon, granülasyon dokusu oluşumu özelliklerinin yanısıra submukozal kollajen artışı, muskularis mukoza hasarı ve tunika muskularisin kollajen depozisyonu semikantitatif olarak skorlandı.

Histopatolojik değerlendirme kriterleri		Skor
Enflamasyon	Yok	0
	Hafif	1
	Orta	2
	şiddetli	3
Granülasyon	Yok	0
	Hafif	1
	Orta	2
	şiddetli	3
Kollajen birikimi	Submukozal kollajende artış; yok	0
	Orta (Muskularis mukoza kalınlığının en az iki katı kadar submukozal kollajen varlığı)	1
	şiddetli (Muskularis mukoza kalınlığının iki katından fazla submukozal kollajen varlığı)	2
	Muskularis mukoza hasarı; yok	0
	Var	1
	Tunica muskulariste kollajen birikimi ve hasarlanma;	0
	Orta (Düz kas fibrinleri arasında kollajen birikimi)	1
	şiddetli (Bazı fibrinleri yerini alan şiddetli kollajen birikimi)	2

Tablo 3: Çalışmamızda kullanılan enflamasyon, granülasyon ve kollajen birikimi skorları

IV. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS Windows versiyon.16 programı kullanıldı. Bütün veriler \pm SD olarak belirtildi. İstatistiksel analizde üç grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, ikili grup analizinde ise Mann-Whitney-U testi kullanıldı, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışma sırasında NaOH verilen ve tedavi uygulanmayan 2. gruptaki bir denek çalışmanın ikinci gününde kaybedildi. Sakrifikasyon yapıldığında, mortalite sebebinin özofagial perforasyon olduğu görüldü. Diğer deneklerde trakeal aspirasyon ya da başka sebeplere bağlı ölüm gözlenmedi.

Beslenme ve ağırlık takibi: İşlem öncesi ve işlem sonrasında ağırlık takibi yapılan denekler kilo kayıplarına göre değerlendirildi. Kontrol gurubu ile NaOH gurubu arasındaki kilo kaybı farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Mitomisin tedavi grubundaki ağırlık kaybı kontrol grubundan fazla bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0.05$). NaOH gurubu ile mitomisin gurubu arasında kilo değişimi açısından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Çalışma gruplarının ağırlık, enflamasyon, granülasyon ve kollajen birikim skorlama sonuçları tablo da gösterilmiştir.

Makroskopik inceleme: Çıkarılan özofagus örneklerinin makroskopik incelemesinde kontrol grubu (1. grup) deneklerinin özofagusları tamamen normalken NaOH ile yanık oluşturulmuş gruptaki (2. grup) deneklerin ve mitomisin tedavi grubu (3. grup) deneklerinin özofaguslarında organ boyunca çapta daralma ve yer yer tamamen striktüre olmuş alanlar izlendi.

Enflamasyon: Her üç gruptaki enflamasyon skorları: (1.grup $<$ 2. grup \geq 3. grup) şeklinde bulundu. Çalışmaya alınan deneklerden kontrol grubuna ait denekler dışındaki tüm deneklerin özofaguslarında yaygın enflamasyon bulguları saptandı. 2. ve 3. grup arasında enflamasyon açısından anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$).

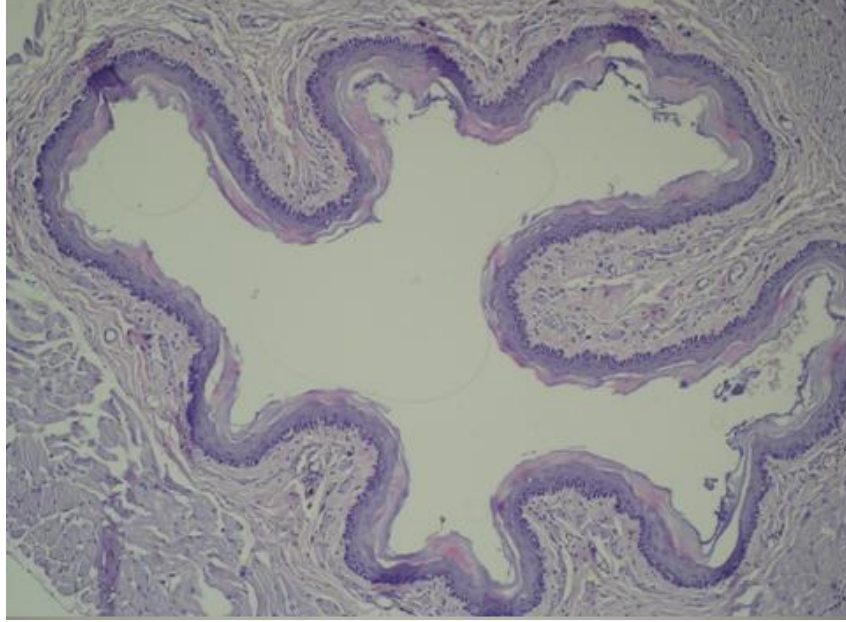
Granülasyon: Her üç gruptaki granülasyon skorları: (1.grup $<$ 2. grup \geq 3. grup) şeklinde bulundu. Özofagusta yanık oluşturulan 2. grup ve mitomisin-C ile tedavi edilen 3. gruptaki tüm deneklerde granülasyon dokusu oluşumu izlendi. İki grup arasında granülasyon dokusu skorlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

		Gruplar		
		Grup 1 (n=10)	Grup 2 (n=9)	Grup 3 (n=10)
Ağırlık (gr)	0.day/ 28.day	280 ± 40 / 330 ± 70	290 ± 70 / 240 ± 80	260 ± 90 / 240 ± 50
Enflamasyon	± SD	0	2.4 ± 0.3	2.1 ± 0.4
Granülasyon	± SD	0	1.9 ± 0.3	1.8 ± 0.3
Kollajen Birikimi ± SD	Submucosal	0	1.7 ± 0.2	0.8 ± 0.4
	Muscularis Mucosa	0	1.5 ± 0.3	0.9 ± 0.5
	Tunica Muscularis	0	1.5 ± 0.5	1.0 ± 0.4

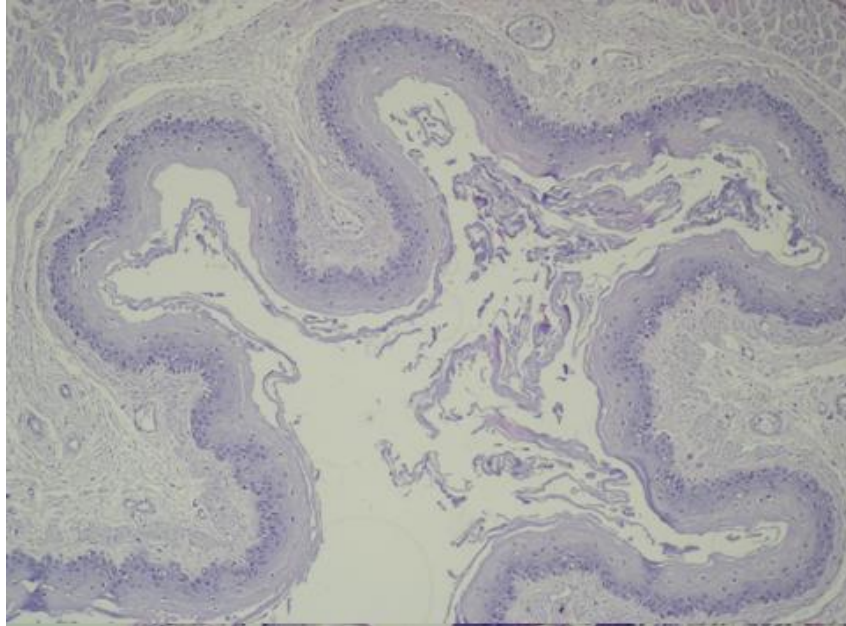
Tablo 4: Çalışmamızdaki ağırlık, enflamasyon, granülasyon ve kollajen birikimi sonuçları

Histopatolojik skor ve kollajen birikimi: Çalışma gruplarındaki kollajen birikim skorları: (1. grup < 3. grup < 2. grup) şeklinde bulundu. Kontrol grubundan alınan özofagus örneklerinin histopatolojik değerlendirilmesinde patolojiye rastlanmadı (resim 10,11). NaOH uygulanan ve tedavi verilmeyen gruba ait deneklerden alınan özofagus örneklerinin makroskopik ve mikroskopik incelemesinde özofagusun tamamını kaplayan enflamasyon, ülserasyon ve nekroz alanları izlendi (resim 12,13). NaOH verilen ve tedavi uygulanmayan gruptaki denekler ile kontrol grubundaki deneklerin özofagusları karşılaştırıldığında NaOH grubunda submukozal alanda önemli derecede kollajen artışı ile birlikte muskularis mukoza ve tunika muskularis tabakalarında ciddi hasar olduğu saptandı. Mitomisin-C uygulanan

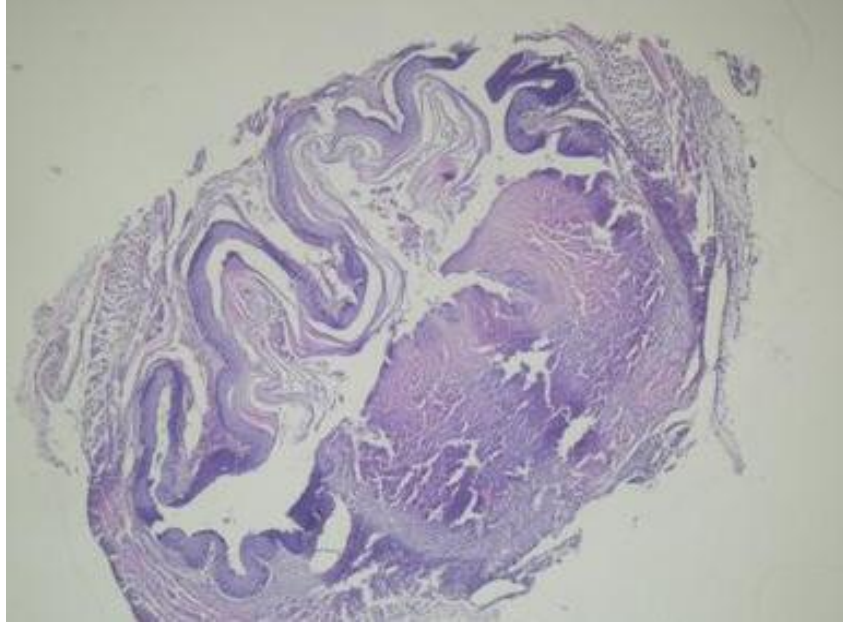
gruptaki kollajen artışı ve ülserasyon alanlarının kontrol grubuna göre daha fazla, NaOH grubuna göre daha az olduğu izlendi (resim 12,13,14). Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).



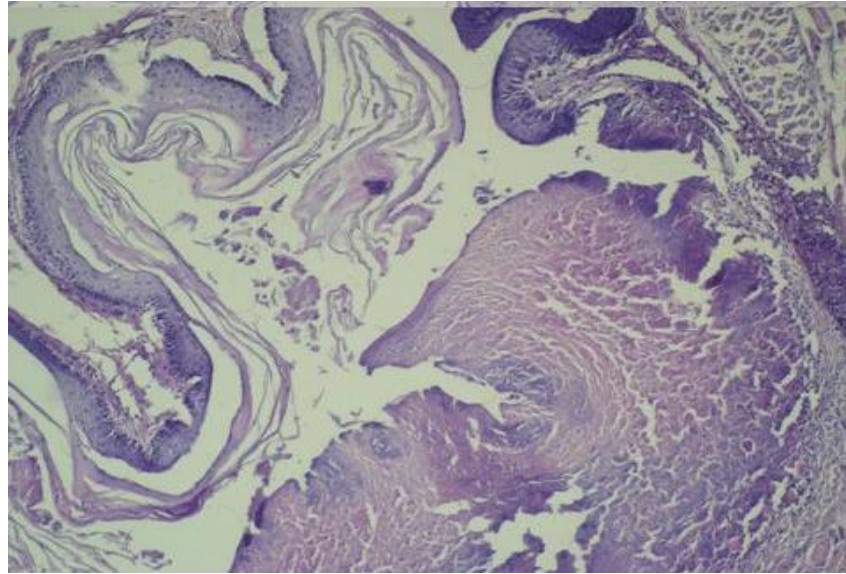
Resim 10: Kontrol grubundaki bir deneğin özofagus kesiti (HE)



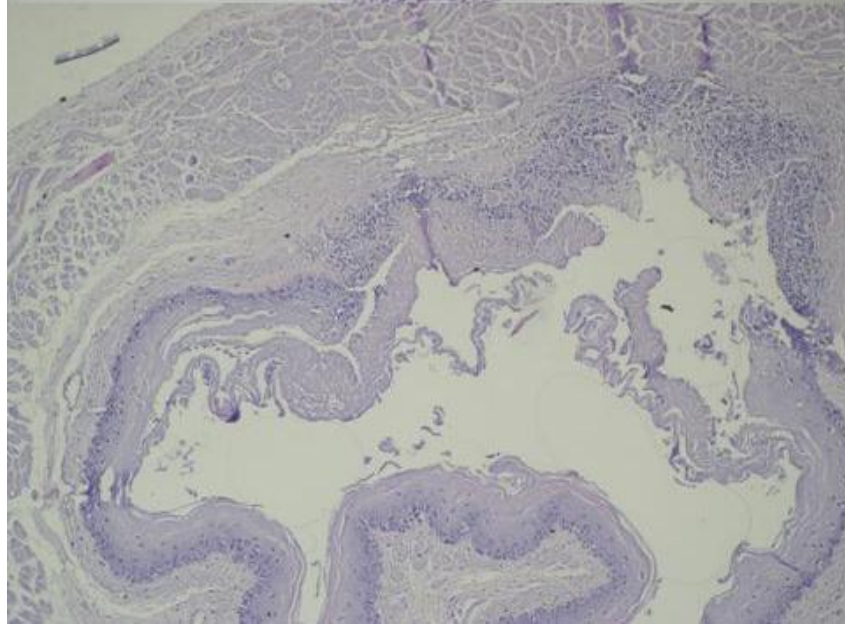
Resim 11: Kontrol grubundaki bir deneğin özofagus kesiti (HE)



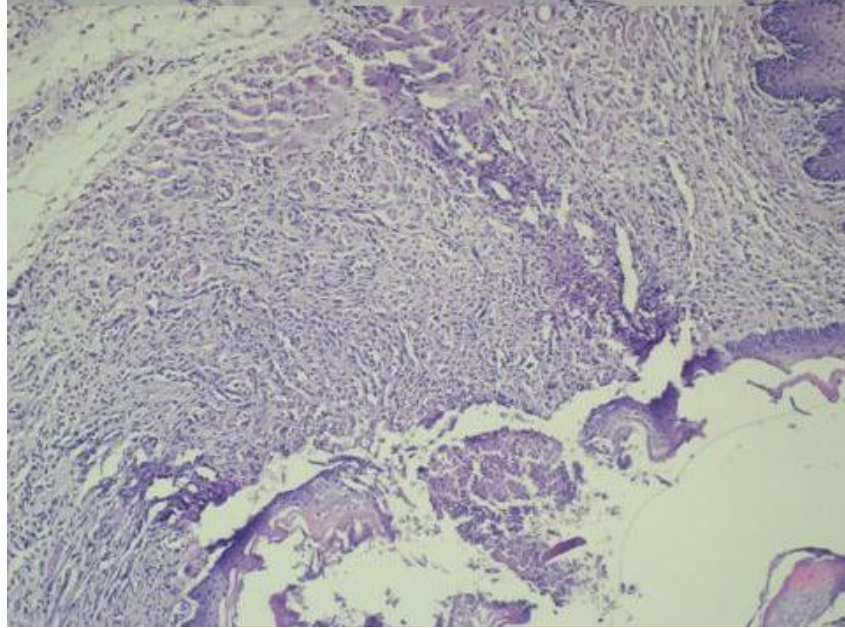
Resim 12: NaOH ile yanık oluşturulan gruptaki bir deneğin özofagus kesiti (HE)



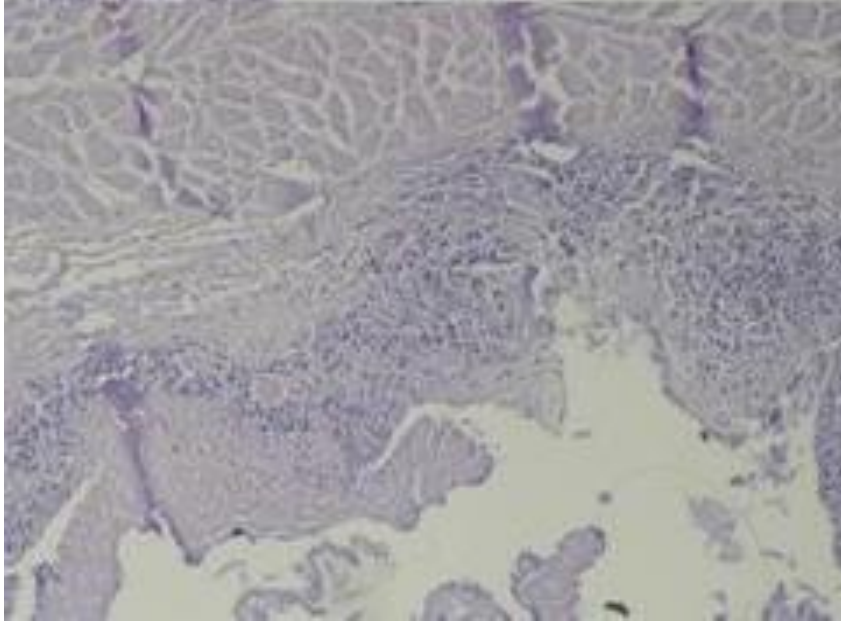
Resim 13: NaOH ile yanık oluşturulan gruptaki bir deneğin özofagus kesiti (HE)



Resim 14: Yanık sonrası topikal mitomisin-C uygulanan gruptaki bir deneğin özofagus kesiti (HE)



Resim 15: Yanık sonrası topikal mitomisin-C uygulanan gruptaki (3. grup) bir deneğin özofagus kesiti (HE)



Resim 16: Yanık sonrası mitomisin-C uygulanan bir deneğin özofagus kesiti (HE)

TARTIŞMA

Güçlü asit ve alkali maddelerin içilmesi ile özofagusta oluşan yanıklara koroziv özofagus yanığı ve bunların etkisiyle gelişen enflamasyona koroziv özofajit, darlıklara da koroziv özofagus darlığı adı verilir. Tedavi edilemeyen olgularda gelişen koroziv özofajial darlık ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Güçlü asit ve alkali maddeler canlı dokularla temas ettiklerinde hücrelerde dehidratasyona, kollajenin ve hücrenin diğer proteinlerinin koagülasyonuna neden olarak kimyasal yanık oluştururlar. Yanığın derecesi, dokunun cinsi, temas süresi ve asit ya da alkali maddelerin yoğunluklarına bağlı olarak farklılık gösterir.

Koroziv özofajitte en sık görülen yakınma yutma güçlüğüdür ve çoğu olguda özofajial darlığın bir sonucudur. Bununla birlikte, görülmüştür ki yutma güçlüğü daima özofajial striktürle ilişkili değildir ve motilite bozuklukları da yutma güçlüğü oluşumunda önemli rol oynar (84,85).

Koroziv özofajit sınıflamasında; birinci derece yanıkta yanık yüzeyseldir, mukozada hiperemi ve ödem vardır. İkinci derece yanıkta özofagus duvarına infiltrasyon vardır, bül, ülserasyon, eksudasyon, mukoza kaybı ve musküler tabakaya kadar hasar oluşur. Üçüncü derece yanıkta, özofagusun tüm tabakalarını kaplayan erozyon ve perforasyon izlenir (71).

Alkali maddeler özofagusun kas tabakasına kadar ulaşabilen likefaksiyon nekrozu oluşturur. Enflamasyonun özofagus çevresindeki dokulara ve mediastene yayılabilir (65). Yüksek konsantrasyonda koroziv madde alımı özofagus ve midenin yanı sıra daha nadir olarak bağırsaklarda da hasar oluşturabilir (71).

Asidik madde alımına bağlı özofajitlerde, özofagus duvarında koagülasyon nekrozu oluşur. Bazılar kadar etkili enflamasyon oluşturmazsa da güçlü asitler mide, duodenum nekrozuna ve perforasyonuna yol açar (79,80). Güçlü asidik maddelerin yüzey epiteli ve submukozal dokuda koagülasyon nekrozuna neden olduğu, özofagusta tükürük ile seyreltilerek daha yüzeysel etki gösterdiği ancak gastrik asitle birleşerek antrum ve pilor daha fazla olmak üzere tüm mide bölümlerinde, çok nadir olarak da ince bağırsakta nekroz ile kendini gösteren lezyonlara neden olabildiği gösterilmiştir (81).

Deneysel sodyum hidroksit yanığında birinci haftanın sonunda, özofagus duvarı değişik derecelerde nekroz ve yoğun enflamasyon nedeniyle bozulmuştur. Enflamasyon kas tabakasına, çevre dokuya ve mediastene yayılır; 10. günde granülasyon dokusu büyük oranda nekrotik dokunun yerini alır; üç haftadan sonra kas tabakasının çoğunluğu fibröz dokuya dönüşür; dördüncü haftadan sonra granülasyon dokusunun kontraksiyonu ciddi darlıklarla sonuçlanır (72).

Özellikle kuvvetli alkali alımına bağlı gelişen koroziv özofajit hayatı tehdit eden bir durum olduğundan tanı ve tedaviye yönelik işlemler hızla yapılmalıdır. Özofagus hasarının derecesini belirlemek için hastanın durumu stabil olur olmaz endoskopi yapılmalıdır (109,110). Özofagus hasarının yaygınlığını belirlemek için en uygun zaman 48-72. saatlerdir. İlk günlerde perforasyon riski yüksek olduğundan endoskopinin 5-15 gün sonra yapılmasını öneren araştırmacılar da mevcuttur. Akut dönemde sık aralıklarla direk göğüs ve batin grafileri çekilerek perforasyon açısından olgu takip edilmelidir. Geç dönemde ise endoskopi ve baryumlu grafilerle striktür gelişimi izlenmelidir (241).

Akut dönemi atlatan olgularda daha sonraki dönemde gelişen özofajial striktür komplikasyonu tedavisi oldukça zor olan ciddi bir sorundur. Uygulanan çok çeşitli tedavi modalitelerine rağmen başarılı sonuç alınan olgular sınırlıdır ve bu olgularda da nüks problemi henüz çözülememiştir. Akut dönemde oluşabilen perforasyon sıklıkla cerrahi olarak tedavi edilir. Daha ileri dönemde striktür gelişmiş olgularda endoskopik dilatasyon, stent uygulamaları ve cerrahi rezeksiyonlar tedavi seçenekleri arasında yer alır.

Tedavide en önemli noktalardan biri striktür gelişiminin engellenmesidir. Bunun için çok çeşitli deneysel ve klinik çalışmalar yapılmaktadır. Striktürün önlenmesine yönelik çeşitli sistemik ve topikal tedaviler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Sistemik ve intralezyoner steroidler, mukoza koruyucu ajanlar ve striktür gelişiminde önemli rol oynayan fibroblastların proliferasyonunu önleyen antiproliferatif ajanlar üzerinde çalışılmaktadır. Birçok ajanın sistemik veya topikal uygulanmasıyla striktür gelişimini önlemede çeşitli derecelerde yararı gösterilmiş olmakla birlikte çalışmalar kesin bir sonuca varmak için yeterli değildir.

Kollajen sentezini önleyebilecek veya yeni sentezlenmiş kollajenin fiziksel özelliklerini kontrol edebilecek bir ajanın fibrozisi ve stenoz gelişimini önleyebileceği

düşünülmektedir. Literatürde, bir mast hücre durdurucusu ve bir histamin H1 reseptör antagonisti olan ketotifenin kostik özofagial yaralanma sonrası striktür gelişimine etkilerini incelemek üzere ratlarda yapılan deneysel çalışmada, fibrozis oluşumunu önlediği bildirilmiştir (181). Ketotifen histopatolojik hasarı, doku hidroksiprolin düzeyini ve stenoz endeksini anlamlı olarak azaltmıştır. Ratlarda kostik özofagial yaralanma sonrası trimetazidinin etkilerini incelemek üzere yapılan bir çalışmada 28 gün sonundaki histopatolojik değerlendirmede trimetazidinin fibrozis derecesini azaltarak ratlardaki koroziv özofajit modelinde histopatolojik hasarı azalttığı gösterildi (183). Antifibrotik etkisi nedeniyle kolşisinin de deneysel bir koroziv özofajit modelinde striktür oluşumuna etkisi incelenmiş fakat toksik olmayan dozlarda etki gösterilememiştir (173).

Özofagusta kostik yanık sonrası heparinin etkilerini araştırmak üzere ratlarda yapılan bir deneysel çalışmada heparinin kostik özofagial yanık sonrası striktür oluşumu üzerine olumlu etkilere sahip olduğu gösterildi ve heparinin antikoagülan, antitrombotik ve endotel koruyucu etkilerinin bu sonuçta rol oynadığı bildirildi (26). Bir prostosiklin analogu olan iloprostun kostik yanık sonrası özofagus üzerindeki etkilerini incelemek üzere ratlarda yapılan deneysel çalışmada malondialdehit, süperoksit dismutaz ve glutatyon düzeyleri ile histopatolojik değişiklikler değerlendirildiğinde, iloprostun ratlarda oluşturulmuş deneysel kostik özofagial yanıkta koruyucu etkileri olabileceği gösterildi (175).

Ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda steroidlerin de striktür gelişimine etkisi araştırıldı. Steroidlerin antiinflamatuvar etkileri nedeniyle striktür gelişimini önlemedeki rolleri hep merak edilmekle birlikte yapılmış klinik çalışmalar oldukça sınırlıdır. Striktür gelişimindeki esas sorun enflamasyonu önlemekten çok bu süreçte lümeni daraltmadaki temel rolü oynayan kollajen proliferasyonunu ve organizasyonunu önlemektir. Literatürde, deksametazon ve prednisolonun muskularis mukozaya kadar ilerleyen yeni kollajen sentezini azaltıcı ve striktür gelişimini önleyici etkisi olduğunu ortaya koyan bir çalışma mevcuttur (184).

Bir fosfodiesteraz inhibitörü ve platelet kökenli büyüme faktörü olan trapidilin (triazoloprimidin) özofagial koroziv yaralanmanın akut dönemindeki etkilerini incelemek için ratlarda yapılan deneysel çalışmada koroziv özofajitin erken döneminde reaktif oksijen radikallerinin yükselerek doku hasarı oluşturduğu ve

trapidil ile tedavinin bu süreçte olumlu etkiler oluşturabileceği vurgulandı (185). Tedavi edilen grupta malondialdehit ve nitrik oksit düzeyleri anlamlı derecede düşüktü. Reaktif oksijen radikallerinin de hasarı arttırdığı bildirildi.

Ratlarda yapılan bir koroziv özofajit çalışmasında sukralfat tedavisi verilen grupta submukoza ve tunika muskularisteki kollajen birikiminin kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmış olduğu saptandı ve sukralfatın koroziv özofajitte striktür oluşumunu engelleyici etkisi olduğu ve koroziv özofajit tedavisinde mukozal iyileşmeyi hızlandırmak ve striktür gelişimini baskılamak amacıyla kullanılabileceği sonucuna varıldı (186). Çalışmada tedavi edilen grupta submukozada ve tunika muskulariste kollajen birikiminin anlamlı derecede azaldığı saptandı. Bizim çalışmamızda da benzer bulgular elde edildi. Ancak mitomisin-C'nin etkisi striktür oluşturan kollajeni azaltma yönünde iken sukralfatın etkisi yara iyileşmesini hızlandırıcı yöndedir.

Ratlarda oluşturulan bir koroziv özofajit modelinde, pentoksifilin ve interferon gama ile tedavi edilen grupta histopatolojik hasarın tedavi edilmeyen gruba göre anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. Striktür oluşumunu önlemede pentoksifilininterferona gamaya göre daha etkin olduğu gösterildi (187). Bir başka deneysel çalışmada ebselenin lipid peroksidasyonu, antioksidan enzim sistemleri ve koztik özofagial yaralanmalar sonrası fibrozis gelişimi üzerine etkileri incelendi. Ebselenin lipid peroksidayonunu, stenoz oluşumunu ve histopatolojik hasarı azalttığı, antioksidan sistem aktivitesini ise arttırdığı gösterildi (190).

Mitomisin-C, *Streptomyces caespitesus* isimli bakteri suşlarından 1955 yılında elde edilen bir aminoglikozid antibiyotiktir. Asıl kullanım alanı antitümör aktivitesinden dolayı dissemine adenokarsinomlar ve genitoüriner traktusun değişken hücreli karsinomlarıdır. Etki mekanizması çapraz bağlar oluşturmak suretiyle selektif olarak DNA sentezinin inhibisyonudur (208,209). Yüksek ilaç konsantrasyonlarında RNA ve protein sentezleri baskılanır. İlacın bu özellikleri skar oluşmasını azaltan bir ajan olarak ta kullanılmasını sağlamıştır (210). Antiproliferatif etkisinden dolayı glokom cerrahisinde ve laringeal stenoz olgularında topikal kullanım alanı bulan bu ajanın özofagial striktürlerdeki etkisine yönelik yeterli çalışma yoktur. Biz de çalışmamızda, kollajen oluşumunu engelleyici etkisini düşünerek deneysel koroziv özofajit modelimizde mitomisin-C'nin topikal olarak etkisini araştırdık.

Mitomisin-C'nin topikal uygulaması hava yollarındaki skar oluşumunu azaltmada yararlı görünmektedir. Çalışmalar 0.4 mg/ml'den 10 mg/ml'ye kadar değişen konsantrasyonlarda topikal mitomisin-C uygulamasının etkin ve güvenli olduğunu göstermiştir. Mitomisin-C'nin yaygın kullanıldığı oftalmoloji literatüründe ciddi, görmeyi tehdit eden komplikasyonlar raporlanmıştır (222). Hueman ve ark. (228) glotik ve subglotik stenoz tedavisinde mitomisin-C ile ilişkili komplikasyonları ve ilişkili risk faktörlerini inceledikleri çalışmada, laringeal stenozlu olgularda endoskopik CO2 lazer insizyon veya dilatasyon uygulaması sonrası uygulanan topikal mitomisin-C'nin lokal toksisitesine bağlı geliştiği düşünülen %4.7'lik komplikasyon oranı saptadılar. Söz konusu komplikasyon hava yolunda parsiyel obstrüksiyon oluşturarak acil müdahale gerektiren, operasyon alanındaki fibrin debri birikimiydi. Laringeal stenozlarda topikal mitomisin-C'nin etkinliğinin incelendiği bir deneysel çalışmada özellikle cerrahi sonrası vokal katlantılardaki mitomisin-C etkisi üzerinde duruldu. Mitomisin-C uygulamasının vokal kordlar üzerindeki fibroblast ve kollajen miktarını azalttığı ancak enflamatuar doku miktarında farklılık oluşturmadığı saptandı (229).

Topikal mitomisin-C'nin patent posterior koana tedavisindeki etkinliğini değerlendirmek için yapılan klinik çalışmada, daha önce koanal cerrahi geçirmemiş ve endoskopik nazal stent uygulanmamış, endoskopik koanal atrezi tamiri yapılan olgularda 0.4 mg/ml dozda 4 dakika süreyle topikal mitomisin-C kullanılan grupta başarı oranı %79 iken diğer grupta %55 olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmada, topikal mitomisin-C kullanımının koanal atrezi tedavisinde yararlı olabileceği bildirildi (230). Literatürde, koanal atrezili, havayolu stenozlu, hipofaringeal stenozlu ve özofagial stenozlu olgularda topikal mitomisin-C'nin etkinliğini araştıran bir çalışmada, tüm olgularda stenozlu bölge cerrahi olarak tedavi edildikten sonra aynı bölgeye 0.4 mg/ml'lik mitomisin-C solüsyonundan 1 ml 4 dakika süreyle uygulandı. Olguların %67'sinde belirgin iyileşme, %27'sinde hafifi iyileşme gözlenirken %7'sinde ise iyileşme gözlenmedi. Solunum ve sindirim yollarında skar oluşumunun önlenmesinde ve tedavisinde topikal mitomisin-C uygulamasının etkin rol oynayabileceği vurgulandı (232).

Post-tüberküloz striktürlü, tekrarlayan tıkaçıcı granülomları olan bir olguda endoskopik olarak uygulanan topikal mitomisin-C ile başarıyla tedavi edildiği bildirildi (234). Kistik fibrozis nedeniyle bilateral akciğer transplantasyonu uygulanan ve

postoperatif bilateral bronşial nekroz gelişmesi sonrası sağ ana bronşta subtotal oklüzyon saptanan bir olguda da topikal mitomisin-C uygulamasının başarılı sonuçları yayınlandı. Topikal mitomisin-C uygulamasının transplantasyon sonrası erken dönemde yapılmasının granülasyon dokusu oluşumuna bağlı tekrarlayan striktürleri önlemede ve akciğer fonksiyonlarını korumada etkin olabileceği bildirildi (235).

Literatürde, tekrarlayan dilatasyonlara rağmen yaralanmadan bir yıl sonra özofagus çapının %80 dolayında daralmış olduğu gözlenen bir olguda 4 ay ara ile tekrarlanan endoskopik 4 µg/ml topikal mitomisin uygulaması sonrası özofagus çapının %50 dolayına ulaştığını bildiren bir yayın mevcuttur (239).

Çocuklarda tedaviye dirençli özofagial striktürlerde mitomisin-C'nin etkinliğinin araştırıldığı özofagial striktürlü dört olguda balon dilatasyon tedavilerini takiben topikal mitomisin-C uygulandı. Olguların ikisinde kostik yanığa bağlı striktür diğer ikisinde ise anastomoza bağlı striktür mevcuttu. Radyolojik incelemelerde özofagial striktürün tekrarlanmadığı gözlenirken özofagial biyopsi örneklerinde displazi bulgusuna rastlanmadı. Çalışma sonunda topikal mitomisin-C uygulamasının özofagial striktür tedavisinde alternatif bir yöntem olabileceği vurgulandı (240).

Kostik özofagial yanıkta mitomisin-C'nin etkisini ve bu etkinin dozla ilişkisini belirlemek üzere ratlarda yapılan çalışmada NaOH ile oluşturulan koroziv özofajit sonrasında çalışma gruplarına 0.2 ve 0.4 mg/ml topikal mitomisin-C uygulandı. Mitomisin-C uygulanan gruplarda hidroksprolin düzeyinin ve kollajen birikiminin anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi. 0.4 mg dozda mitomisin-C uygulanan grupta 0.2 mg mitomisin-C uygulanan gruba göre sonuçların daha iyi olduğu hatta kontrol grubuyla benzerlik taşıdığı saptandı. Çalışma sonunda, mitomisin-C'nin deneysel kostik özofagial yaralanma sonrası striktür oluşumunu önlemede etkin olduğu ve etkisinin doza bağlı olduğu bildirildi (235). Bizim çalışmamızda deneklerin her birine 0,6 mg/ml lik mitomisin-C çözeltisinden 0.3 ml topikal olarak uygulandı. Dolayısı ile 0.2 mg mitomisin-C uygulaması yapıldı. Anlamlı sonuç alınması için bu dozun yeterli olduğunu düşünmekteyiz. Mevcut çalışmada Gehanno modeli kullanılmış ve daha önce bahsedilen olumsuzluklar çalışmanın sonuçlarını etkilediğini düşünmekteyiz.

Koroziv özofajitte striktür gelişimini önlemeye yönelik çalışmalar yapmak üzere

birçok deneysel model geliştirilmiştir. Oldukça sık kullanılan modellerden biri Gehanno ve ark. (170)'nın ratlarda tarif ettiği modeldir. Bu modelde deneklere genel anestezi altında laparotomi yapılmakta ve abdominal özofagus aşağıya çekilerek proksimalden ve distalden bağlanmaktadır. Oluşturulan izole segment içine mide ponksiyonu ile enjekte edilen koroziv madde ile yanık oluşturulması hedeflenir. Tam izole bir özofagus segmenti oluşturulması nedeniyle hem mideye hem de özofagus proksimaline koroziv madde geçişinin kesin olarak engellenmesi ve trakeal aspirasyon riskinin olmaması modelin olumlu yönleridir. Ancak deneklere laparotomi yapılması, midenin ponksiyone edilmesi, özofagusun karın içine çekilerek mukozada gerginlik oluşturulması modelin dezavantajlarıdır. Özofagusta istenen yanık oluşturulabilmekle birlikte deneklere uygulanan yüksek morbiditeli işlemler modeli kostik içiminin doğal seyrine benzerlikten uzaklaştırmaktadır. Laparotomi kesisi sonrası abdominal özofagusun ortaya çıkarılması için yapılan disseksiyonlar ve özofagusun bağlanması sırasındaki zorlu işlemler pnömotoraks, karaciğer ve diyafragma hasarı ile özofagus ve mide perforasyonu gibi komplikasyon risklerini arttırmaktadır. Ayrıca bu modelde özofagusun sadece abdominal kısmındaki izole edilmiş bir alanda yanık oluşturulmaktadır ki bu alanın histolojik yapısının diğer özofagial alanlara göre farklı özellikler taşıdığı zaten bilinmektedir. Dolayısı ile sadece bu alanda oluşturulan yanık ve bunu temel alan çalışmaların tüm özofagus hakkında doğru bilgiler verebileceği konusunda kuşku duymaktayız. Kısa bir segmentte yanık oluşturulması, NaOH 'in özofagial peristaltizme olan inhibitör etkisini ve bunun sonuçlarını yansıtmaktan uzaktır.

Yükselen ve ark. (173), Gehanno (170)'nun uyguladığı modelde modifikasyonlar yaparak yeni bir model geliştirdiler. Önceki modelden farklı olarak ağız yoluyla gönderdikleri 6-French çaplı bir besleme kateteri yardımıyla NaOH enjeksiyonu yaptılar. Mide ponksiyonu yapılmaması ve koroziv maddenin ağız yoluyla verilmesi sebebiyle modelin doğala daha yakın olduğu açıktır ancak özofagusun batın içine doğru çekilerek mukozada gerginlik oluşturulması, alkalin ajanın oluşturduğu travmaya ek bir mukozal travma oluşturmaktadır. Mukozanın bağlama işlemleri sırasındaki travmalar da gözardı edilmemelidir. Yine önceki modelde olduğu gibi özofagusun sadece abdominal kısmında yanık oluşturulmakta ve kanımızca tüm özofagusu kapsayabilecek bilgilere ulaşılması zorlaşmaktadır.

Ayrıca bu modelde özofagus hacminin doğru ölçülmediği görülmektedir. Ortalama özofagus hacminin 0.1-0.3 ml olduğu (242) düşünülürse çalışmacıların kısa bir segmente 1 ml alkali madde vermeleri zordur.

Çalışmamızda uyguladığımız yeni invaziv olmayan modelde endoskopiyle özofagogastrik bileşkenin kesici dişlere olan mesafesi ölçüldükten sonra özofagusa eter anestezisi altında yerleştirilen kateter içinden bir 'Fogarty' kateteri yollanmış ve mide içinde indiflatörle basınç kontrollü olarak şişirilen 'Fogarty' balonunun özofagogastrik bileşkeye çekilmesiyle distale geçiş önlenmiştir. İlk kateter özofagus başlangıcına çekilerek kateter içinden koroziv madde uygulaması yapılmıştır. Yeni invaziv olmayan modelimizde, özofagusa verilen tüm ajanların ağız yoluyla verilmesi modelimizin doğal sürece olan benzerliğini arttırmaktadır. Ayrıca deneklere laparotomi yapılmaması en büyük avantajdır. Deneklere hiçbir insizyon yapılmamakta, vücut bütünlüğü bozulmamakta ve hiçbir organa cerrahi müdahale yapılmadığından, işlem, özofagus doğal pozisyonundayken gerçekleştirilmektedir. Özofagusun sadece belli bir segmentinde değil tamamında yanık oluşturulabilmektedir. Sakrifikasyon sırasında da özofagusun tamamı çıkarılarak organ boyunca oluşmuş hasarın makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirilmesi mümkün olmaktadır. Ancak modelimizde özofagusun sadece mideyle birleştiği distal ucu kapatılmakta, proksimal kısım bağlanmamaktadır. Distal uçtaki kapama da bir bağlama işlemi ile değil mide içindeki bir balonun şişirilmesi ile gerçekleştirilmiştir. Özofagus hacminin deney öncesinde doğru ölçümü ve ajan verirken basınçlı kontrol mekanizması kullanılması trakeal aspirasyon riskini en aza indirmektedir. Ayrıca, çalışmamız sırasında deneklerden hiçbiri trakeal aspirasyon nedeniyle kaybedilmemiştir.

Daha önce tarif edilen deneysel çalışmalarda özofagustaki striktür gelişiminin değerlendirilmesi için genellikle kollajen birikimini gösteren histopatolojik parametrelerin yanısıra stenoz endeksi de kullanılmıştır. Birçok çalışmada üzerinde çalışılan ajanın farklı derecelerde stenoz endeksini azalttığı bildirilmiştir. Bu endeksin belirlenmesi, özofagus lümen çapının ölçümündeki değişiklikleri yansıtmaktadır. Ancak ölçümün özofagusun hangi kesitinde yapıldığı, bu kesit seviyesinin nasıl belirlendiği belirtilmemiştir. Özofagusta her ne kadar homojen bir yaralanma oluşturulsa da organ boyunca homojen bir striktür oluşturmak olası değildir. Aynı

özofagial dokuda bile organın farklı alanlarından alınan doku kesitlerinin incelenmesinde lümen çaplarının farklı ölçüleceği açıktır. Nitekim, çalışmamızda, özofagus örneklerinde birden fazla odakta ve farklı derecelerde darlıkların olduğu izlenmiştir. Bu nedenle, striktürlü herhangi bir alanın lümen çapındaki değişikliklerin belirlenmesinin özofagus yanık sürecinde güvenli gösterge olamayacağını düşünmekteyiz. Dantas ve ark. (243) da yapmış oldukları bir çalışmada sodyum hidroksitle oluşmuş özofagus yanıklarında özofagus motilitesinin önemli düzeyde bozulduğunu ve düşük amplitüdüli peristaltik olmayan kontraksiyonların sık görüldüğünü belirtmişlerdir. Yani olgulardaki yutma güçlüğü sadece striktüre gelişimine bağlı değil, aynı zamanda özofagustaki motilite bozukluğuna bağlıdır. Bu heterojen etki nedeni ile istatistiksel anlamı olmayan stenoz endeksinin kullanılması planlanmadı.

Deneklerimizin ağırlık takibi sonuçlarına bakıldığında bakıldığında, kontrol grubunda kilo kaybı olmazken, yanık oluşturulan ve mitomisin-C uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede kilo kaybı izlenmiştir. Yanık oluşturulan grupta mitomisin-C uygulanan gruba göre daha fazla kilo kaybı gözlenmekle birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Yanık oluşturulan tüm deneklerin özofaguslarında enflamasyonla birlikte farklı derecelerde striktür olduğu bilinmektedir. Bu da deneklerde yutma güçlüğüne ve beslenme bozukluğuna yol açmıştır. Deneklere katı yanıda sıvı beslenme solüsyonun da verilmesine bağlı olarak çalışma süresince beslenme yetersizliği nedeniyle kaybedilen denek olmamıştır.

Daha önce yapılan deneysel çalışmalarda, üzerinde çalışılan ajanın striktür oluşumuna etkileri çeşitli parametrelerle saptanmakla birlikte, işleme bağlı oluşan enflamasyon ve granülasyon dokusunun derecesi incelenmemiştir. Dolayısı ile tedavi uygulanan gruplar ile yanık oluşturulan gruplardaki enflamasyon ve yara iyileşmesi süreci değerlendirilmemiştir. Bizse, yaptığımız çalışmada yaralanmanın bir sonucu olan striktür gelişiminin yanısıra, yara iyileşmesinin doğal seyrini gösteren enflamasyon ve granülasyon skorlarını da inceledik. Kontrol grubunda enflamasyona rastalanmazken diğer tüm deneklerde oluşturulan yanığa bağlı yaygın enflamasyon mevcuttu. NaOH verildikten sonra tedavi edilmeyen grupta enflamasyon ve nekroz bulguları biraz daha belirgin olmakla birlikte mitomisin verilen grupla karşılaştırıldığında enflamasyon ve granülasyon oluşumu açısından anlamlı fark

yoktu. Bu da mitomisin-C'nin enflamasyon sürecini belirgin şekilde etkilemediğini, etkisinin kollajen oluşumu üzerine sınırlı kaldığını göstermektedir.

Literatürece birçok klinik çalışma uzun süre tekrarlayan dilatasyon tedavileri sonrası yanıt alınamayan kronik striktürlerde mitomisin-C'nin etkinliğini ortaya koymuştur. Bizim deneysel çalışmamızda ise mitomisin-C, yaralanmayı takiben akut dönemde uygulanmış ve mitomisin-C'nin yaralanmaya bağlı gelişen enflamasyonun devam ettiği dönemdeki etkinliği, yani yara iyileşmesi sürecindeki etkileri incelendi. Kronikleşmiş, tedaviye yanıt vermeyen koroziv özofajit tedavisindeki mitomisin-C etkilerini araştırmak için farklı deneysel modeller geliştirilmelidir.

Oftalmoloji (223) kulak-burun-boğaz (228,229) literatüründe mitomisin-C'ye bağlı çeşitli komplikasyonlar bildirilmekle birlikte, çalışmamızda mitomisin-C uygulamasına bağlı hiçbir komplikasyon gözlemlenmedi. Ancak deneklerin erken dönemde sakrifiye edilmiş olması ve uygulamanın akut dönemde yapılması, topikal mitomisin-C uygulamasının uzun dönem komplikasyonları konusunda fikir yürütmemizi engellemektedir.

SONUÇ

Koroziv özofajitte yanık şiddeti ve derecesinin farklı olduğu bilinen bir gerçektir. Gelişen patolojilerin etkene, zamana, yaşa ve hastaya göre değişmesi durumun daha karmaşık bir hal almasına neden olmaktadır. Günümüze kadar pek çok araştırmadan algoritma oluşturabilecek sonuçlar elde edilememiştir. Tüm bunlar koroziv özofajit tedavisine yönelik klinik ve deneysel çalışmaların artarak devam edeceğini göstermektedir. Özofajial striktür gelişiminde en önemli rolü oynadığı bilinen kollajenin azaltılması, koroziv özofajitte topikal mitomisin-C uygulamasının etkin bir şekilde striktür gelişimini önleyebileceğini düşündürmektedir. Fibroblastik aktiviteyi inhibe eden bir antimitotik olan Mitomisin-C tedavisinin deneklerde koroziv özofajite bağlı kollajen depolanmasını güçlü bir şekilde engellediği çalışmamızda gösterilmiştir. Bu alanda deneysel ve klinik çalışmaların artırılması, koroziv özofajit tedavisinde topikal mitomisin-C etkinliğini, uygun dozu ve oluşabilecek komplikasyonları belirlemek için gereklidir. Çalışmamızın gelecekte yapılacak daha kapsamlı deneysel ve klinik çalışmalara yol göstereceğine inanmaktayız.

ÖZET

'Deneysel koroziv özofajit modelinde topikal mitomisin-C uygulamasının striktür gelişimi üzerine etkileri'

Giriş: Koroziv özofajit tedavisindeki en önemli sorun striktür oluşumudur. Striktür oluşumunu önlemeye yönelik deneysel çalışmalarda çok sayıda ajan denemiş olmasına rağmen çok azı klinik kullanıma girmiştir. Bu çalışmanın amacı, invaziv olmayan deneysel bir koroziv özofajit modelinde, fibroblast proliferasyonunu önleyen mitomisin-C'nin striktür gelişimini önleyici etkilerini incelemektir.

Gereç ve yöntem: 30 rat üç eşit gruba ayrıldı. Özofagus içine, kostik yanık oluşturulmak üzere bir kateter sistemi yerleştirildi. 1. gruptaki ratlara sadece su verildi. 2. gruptaki ratlara %40'lık NaOH solüsyonu verildi ve tedavi yapılmadı. 3. gruptaki ratlara yanık oluşturulması sonrası topikal mitomisin-C uygulandı. 21 gün sonra ratlar sakrifiye edildi ve özofaguslar total olarak çıkarıldı. Enflamasyon, granülasyon ve kollajen birikimi histopatolojik olarak değerlendirildi.

Bulgular: Kontrol grubunda enflamasyon, granülasyon ve kollajen birikimi saptanmadı. 2. ve 3. grupta enflamasyon ve granülasyon dokusu olduğu izlendi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. En fazla kollajen birikimi 2. grupta izlendi ve bunu 3. grup takip etmekteydi. 2. ve 3. grup arasındaki kollajen birikimi farkı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Sonuç: Koroziv özofajit tedavisinde topikal mitomisin-C uygulaması olumlu etkilere sahiptir.

SUMMARY

'The effects of topical mitomycin-C on stricture formation in experimental corrosive esophagitis model'

Introduction: The stricture formation is the most important problem in treatment of corrosive esophagitis. Although a number of agents have been tried experimentally to prevent strictures, few have gained clinical application. The purpose of this study was to investigate the effectiveness of Mitomycin-C which inhibits fibroblastic proliferation on preventing strictures in a non-invasive experimental corrosive esophagitis model.

Material and methods: Thirty rats were allocated into three groups. A catheter system was placed into esophagus to create caustic burn. The rats in group 1 were instilled only with water. Group 2 rats were injured with %40 NaOH solution and untreated. The rats in groups 3 were injured and applied topical mitomycin-C. After 21 days, the rats were sacrificed and esophagus totally excised. The inflammation, granulation and collagen deposition were histopathologically evaluated.

Results: In the control group there was no inflammation, granulation and collagen deposition. The inflammation and granulation were detected in both group 2 and 3. There was no significant difference between group 2 and 3 statistically. The greatest accumulation of collagen was found in Group 2, followed by Group 3. The difference between group 2 and 3 in collagen deposition was significant statistically ($p < 0.05$).

Conclusion: Topical mitomycin-C has benefit effects in treatment of corrosive esophagitis.

KAYNAKLAR

- 1.Yılmaz M, Yönetçi N. Özofajitler ve özofagusun diğer hastalıkları; In: Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ (eds). Gastroenteroloji 2002:41-60
- 2.Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE ve ark. Embryology and development. In: Collins P (ed). Gray's Anatomy 1995:181-5
- 3.Moore KL, Persaud TVN. The digestive system; In: Moore KL (ed) The developing human (Clinically oriented embryology) 1998:271-302
- 4.Larsen WJ. Development of the gastrointestinal tract in human embryology 1993:235-80
- 5.Şeftalioğlu A. Sindirim sistemi gelişmesi; In: Şeftalioğlu A (ed) Genel özel insan embriyolojisi 1998:291-327
- 6.Herbst JJ. The eosphagus; In: Behrman RE ve ark. (eds) Nelson Textbook of Pediatrics, Philadelphia 1996:803-8
- 7.Patapotian A, Wold BJ, Wagner RA. Evidence for developmentally programmed transdifferentiation in mouse esophageal muscle. Science 1995;15:1818-21
- 8.Gemonov VV, Kolesnikov LL. Development of oesophageal tissue strictures in human embryogenesis. Anat Anz 1990;171:13-5
- 9.Worl J, Dutsch F, Neuhuber WL. Development of neuromuscular junctions in the mouse esophagus: focus on establishment and reduction of enteric co-innervation. Anat Embryol (Berl) 2002;205:141-52
- 10.Tuncer I, Tosun M, Kalkan S, Soylu R. Özofagusun gelişiminin 17 ile 32 haftalar arasındaki fetuslerde histomorfolojik olarak değerlendirilmesi. Erciyes Tıp Dergisi

2005;27:152-7

11.Öztürk E. Özofagus manometrisi. Güncel Gastroenteroloji 2005;91-2

12.McKellar SH. Esophageal diagnostic procedures. Cardiothoracic Surgery Network 2002

13.Dağlı Ü, Alkım C. Özofagusun motor hastalıkları; In: Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ (eds). Gastroenteroloji 2002;15-32

14.Gillies M, Nicks R, Skyring A. Clinical manometric and pathologic studies in diffuse esophageal spasm. Br Med J 1967;2:527-30

15.Ferguson TB, Woodbury JD, Roper CL, Burford TH. Giant muscular hypertrophy of the esophagus. Ann Thorac Surg 1969;8:209-18

16.Ellis FH, Schlegel JF, Code CF, Olsen AM. Surgical treatment of esophageal hypermotility disturbances. JAMA 1964;188:862-6

17. Gidda JS, Goyal RK. Swallow-evoked action potentials in vagal preganglionic efferents. J Neurophysiol 1984;52:1169-80

18.Behar J, Biancani P. Pathogenesis of simultaneous esophageal contractions in patients with motility disorders. Gastroenterology 1993;105:111-8

19.Clouse RE, Staiano A. Manometric patterns using esophageal body and lower sphincter characteristics: findings in 1013 patients. Dig Dis Sci 1992;37:289-96

20.Dağlı Ü. Akalazya dışı primer özofagus motor bozuklukları. <http://motilite.org.tr>

21.Reidel WL, Clouse RE. Variations in clinical presentation of patients with esophageal contraction abnormalities. Dig Dis Sci 1985;30:1065-71

- 22.Katz PO, Dalton CB, Richter JE, Wu WC, Castell DO. Esophageal testing of patients with noncardiac chest pain or dysphagia. *Ann Intern Med* 1987;106:593-7
- 23.Wingate D, Hongo M, Kellow J, Lindberg G, Smout A. Disorders of gastrointestinal motility: towards a new classification. *Jour of Gastroenterol and Hepatol* 2002;17:1-14
- 24.Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ. The effect of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance. *Gastroenterology* 1988;94:73-80
- 25.Miller LS, Parkman HP, Schiano TD, Cassidy MJ, Ter RB, Dabezies MA ve ark. Treatment of symptomatic nonachalasia esophageal motor disorders with botulinum toxin injection at the lower esophageal sphincter. *Dig Dis Sci* 1996;41:2025-31
- 26.Konturek J, Gilllessen A, Domschke W. Diffuse esophageal spazm: a malfunction that involves nitrik oxide?. *Scand J Gastroenterol* 1995;104:1-5
- 27.Triadafilopoulous G, Tsang HP, Segall GM. Hot water swallows improve symptoms and accelerate esophageal clearance in esophageal motility disorders. *J Clin Gastroenterol* 1998;26:363-5
- 28.Song CW, UM SH, Kim CD, Ryu HS, Hyun JH, Cho JG. Double-blind placebo-controlled study of cisapride in patients with nonspecific esophageal motility disorder accoppanied by delayed esophageal transit. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:541-6
- 29.Kahrilas PJ. Motility disoorders of the Esophagus; In: *Textbook of Gastroenterology*; Yamada T, Alpers DH, Laine L, Owyang C, Powell DW (eds). Lippincott Williams and Wilkins 1999:57
- 30.Taşan G, Avşar E. Özofagus tümörleri; In: Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ (eds). *Gastroenteroloji* 2002:61-68

- 31.Orlando RC. Reflux esophagitis; In: Text Book Of Gastroenterology; Yamada T, Alpers DH, Laine L, Owyang C, Poweil PW 1999:1235-62
- 32.Kumar RH, Thomas V. Gastro esophageal reflux disease– An update. Calicut Medical Journal 2004;2:13
- 33.Zhang Q, Lehmann A, Rigda R, Dent J, Holloway RH. Control of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA agonist baclofen in patients with gastroesophageal reflux disease. Gut 2001; 50;19-24
- 34.Van-Herwaarden MA, Samsom M, Rydholm H, Smout AJ. The effect of baclofen on gastroesophageal reflux, lower esophageal sphincter function and reflux symptoms in patients with reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:1655-62
- 35.Liu B, Liu X, Tang C, Liu J, Wang H, Xie P. Esophageal dysmotility and the change of synthesis of nitric oxide in a feline esophagitis model. Dis Esophagus 2002;15;193-8
- 36.Carlson R, Holloway RH. Endoscopy-negative reflux disease. Balliers Best Res Clin Gastroenterol Zoon 14:827-37
- 37.Fitzgerald RC, Onwuegbusi BA, Bajaj-Elliot M, Saeed IT, Burnham WR, Farthing MJG. Diversity in the esophageal phenotypic response to gastroesophageal reflux: immunological determinants. Gut 2002;50:451-9
- 38.Vakil NB. Gastroesophageal reflux disease and Helicobacter pylori infection (review). Aliment Pharmacol Ther 2002;16:47-51
- 39.Malfertheiner P, O'Conner HJ, Genta RM. Symposium: Helicobacter pylori and clinical risks: focus on gastroesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:1-10

- 40.İsmail-Beigi F, Horton PF, Pope CE. Histological consequences of gastroesophageal reflux in men. *Gastroenterology* 1970;58:163-74
- 41.Sporn MB, Roberts A. The epidermal growth factor family; In: Sporn MB, Roberts AN; *Peptide Growth Factors and their Receptors* 1990:280-95
- 42.Fujiwara Y, Higuchi K, Hamaguchi M, Takashima T, Watanabe T, Tominaga K ve ark. Increased expression of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptors in rat chronic reflux esophagitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2004;19:521-7
- 43.Hamaguchi M, Fujiwara Y, Takashima T, Hayakawa T, Sasaki E, Shiba M ve ark. Increased expression of cytokines and adhesion molecules in rat chronic esophagitis. *Digestion* 2003;68:189-97
- 44.Fujiwara Y, Higuchi K, Takashima T, Hamaguchi M, Watanabe T, Tominaga K ve ark. Increased expression of epidermal growth factor receptors in basal cell hyperplasia of the oesophagus after acid reflux oesophagitis in rats. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:52-8
- 45.Richter JE. Extraesophageal presentations of gastroesophageal reflux disease. *Semin Gastroenterol Dis* 1997;8:75-89
- 46.Samgliner RE. Updated practice guidelines on diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1901-7
- 47.Seabrook M, Holt S, Gilrane T. Barrett`s esophagus: observations on diagnosis and management. *South Med J* 1992;85:280-8
- 48.Spechler SJ, Goyal RK. Barrett`s esophagus. *N Engl J Med* 1986;315:362-71

49. Cook MB, Wild CP, Everett SM, Hardie LJ, Bani-Hani KE, Martin IG ve ark. Risk of mortality and cancer incidence in Barrett's esophagus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2090-6
50. Stein HJ, Kauer WK, Feussner H, Siewert JR. Bile reflux in benign and malignant Barrett's esophagus: effect of medical acid suppression and nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg* 1998;2:333-41
51. Piazuolo E, Jimenez P, Lanas A. COX-2 inhibition in esophagitis, Barrett's esophagus and esophageal cancer. *Curr Pharm Des* 2003;9:2267-80
52. Attwood SEA, DeMeester TR, Bremmer CG, Barlow AP, Hinder RA. Alkaline gastroesophageal reflux: implications in the development of complications in Barrett's columnar-lined lower esophagus. *Surgery* 1989;106:764-70
53. Poplawski C, Sosnowski D, Szaflarska-Poplawska A, Sarosiek J, McCallum R, Bartuzi Z. Role of bile acids, prostaglandins and COX inhibitors in chronic esophagitis in a mouse model. *World J Gastroenterol* 2006;21:1739-42
54. Mughal MM, Bancewicz J, Marples M. Oesophageal manometry and pH recording does not predict the bad results of Nissen fundoplication. *Br J Surg* 1990;77:43-5
55. Lundell LR, Myers JJ, Jamieson GG. The influence of preoperative oesophageal motor function in the long-term outcome of antireflux surgery. *Gullet* 1993;3:50-3
56. Hirsch DP, Tytgat GN, Boeckstaens GE. Is glutamate involved in transient lower esophageal sphincter relaxations?. *Dig Dis Sci* 2002;47:661-6
57. Hishikawa Y. Radiation treatment of esophageal carcinoma using a high-dose-rate remote afterloader. *Radiat Med* 1983;1:237-44
58. Hishikawa Y, Tanaka S, Miura T. Early esophageal carcinoma treated with

intracavitary irradiation. *Radiology* 1984;156:519-52

59.Love L, Berkow AE. Trauma to the esophagus. *Gastrointest Radiol* 1978;2:305-21

60.Hishikawa Y, Kamikonya N, Tanaka S, Miura T. Esophageal stricture following high-dose-rate intracavitary irradiation for esophageal cancer. *Radiology* 1986;159:715-6

61.Hishikawa Y, Mitsunobu M, Uematsu K, Miura T. Histological findings of esophageal injury induced by intracavitary irradiation. *Radiat Med* 1985;3:112-7

62.Engel MA, Raithel M, Hahn EG, Konturek PC. Eosinophilic esophagitis: New standarts in diagnosis and therapy of chronic retrosternal pain. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133:966-71

63.Aksu B, İnan M. Çocuklarda koroziv özofagus yanıkları. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002;19:183-4

64.Montano A, Delgado L, Iglesias C, Tanzi MN, Armas D, Acosta A ve ark. Annals of the XIV Latin-American Congress of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2001;10:164-8

65.Haller JJA, Andrews HG, White JJ, Tamer MA, Cleveland WW. Pathophysiology and management of acute corrosive burns of the esophagus: results of treatment in 285 children *Journal of Pediatric Surgery* 1971;6:578-84

66.Rigo GP, Camellini L, Azzolini F, Guazzetti S, Bedogni G, Merighi A ve ark. What is the utility of selected clinical and endoscopic parameters in predicting the risk of death after caustic ingestion?. *Endoscopy* 2002;34:304-10

67.Andreoni B, Farina ML, Biffi R, Crosta C. Esophageal perforation and caustic injury: emergency management of caustic ingestion. *Dis Esophagus* 1997;10:95-100

68. Henry MACA, Lerco MM, Oliveira WK, Batalha PKM. Esophageal lesions caused by ingestion of caustic or corrosive agents. *Arq Bras Cir Dig* 2005;18:3-7
69. Litovitz T, Butterfield AB, Holloway RR, Marion LI. Button battery ingestion: assessment of therapeutic modalities and battery discharge state. *J Pediatr* 1984;105:868-73
70. Rumack BH, Rumack CM. Disk battery ingestion. *JAMA* 1983;13:2509-11
71. Contardo C. Ingestion of corrosive substances. *Rev Gastroenterol Peru* 1998;18:264-72
72. Holinger LD. Caustic esophageal burns; In: Raffensperger JG (ed). *Swenson's pediatric surgery* 5th ed New York: Appleton & Lange. 1990:827-31
73. Marchand P. Caustic stricture of the oesophagus. *Thorax* 1955;10:171-81
74. Cohen D. Corrosive strictures of the esophagus and stomach. *Aust N Z J Surg* 1967;37:70-2
75. Oyarzun LER. Complicaciones de lka esofagogastritis caustica: experiencia de 104 casos. *Rev Otorrinolaringologia* 1959;29:53-61
76. Ott J. Estenosis caustica del esofago. *Rev Chil Pediatr* 1948;12:990-1
77. Kleinhaus U, Rosenberger A, Adler O. Early and late radiological features of damage to the stomach caused by acid ingestion. *Radiol Clin (Basel)* 1977;46:26-37
78. Gray HK, Holmes CL. Pyloric stenosis caused by ingestion of corrosive substances: report of case. *Surg Clin North Am* 1948;28:1041-56

- 79.Chong GC, Beahrs OH, Payne WS. Management of corrosive gastritis due to ingested acid. *Mayo Clin Proc* 1974;49:861-5
- 80.Nicosia JF, Thornton JP, Folk FA, Saletta JD. Surgical management of corrosive gastric injuries. *Ann Surg* 1974;180:139-43
- 81.Jelenko C 3rd, Story J, Ellison RG. Ingestion of mineral acid. *Am Surg* 1974;40:97-104
- 82.Cardona JC, Daly JF. Corrosive esophagitis. *Am J Surg* 1957;93:242-7
- 83.Holinger PH. Management of esophageal lesions caused by chemical burns. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1968;77:819-29
- 84.Bautista A, Varela R, Villaneuva A, Estevez E, Tojo R, Cadranel S. Motor function of the esophagus after caustic burn. *European Journal of Pediatric Surgery* 1996;6:204-7
- 85.Cadranel S, Lorenzo DC, Rodesch P, Piepsz A, Ham HR. Caustic ingestion and esophageal function. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1990;10:164-8
- 86.Yeming W, Somme S, Chenren S, Huiming J, Ming Z, Liu DC. Balloon catheter dilatation in children with congenital and acquired esophageal anomalies. *J Pediatr Surg* 2002;37:398-402
- 87.McCabe RE Jr, Scott JR, Knox WG. Fistulization between the esophagus, aorta, and trachea as a complication of acute corrosive esophagitis: report of a case. *Am Surg* 1969;35:450-4
- 88.Holinger LD. Caustic esophageal burns; In: Raffensperger JG (ed) *Swenson's pediatric surgery*. 5th ed. New York: Appleton & Lange 1990:827-31

- 89.Wasserman RL, Ginsburg CM. Caustic substance injuries. *Journal of Pediatrics* 1985;107:169-74
- 90.Servidoni MFCP, Cardoso SR, Brandao MAB, Monteiro A, De Tommaso AM, Santos DSM ve ark.; Avaliação do serviço de endoscopia pediátrica do HC/UNICAMP- 10 anos (1991-2000). *Annals of the Brazilian Congress of Pediatric Gastroenterology* 2001:69
- 91.De Jong AL, Macdonald R, Ein S, Forte V, Turner A. Corrosive esophagitis in children: A 30-year review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2001;57:203-11
- 92.Mutaf O, Genc A, Herek Ö, Demircan M, Özcan C, Arıkan A. Gastroesophageal reflux: a determinant in the outcome of caustic esophageal burns. *J Pediatr Surg* 1996;31:1494-5
- 93.Mendelsohn HJ, Maloney WH. The treatment of benign strictures of the esophagus with cortisone injection. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1970;79:900-4
- 94.Griffen WO Jr, Daugherty ME, McGee EM, Utley JR. Unified approach to carcinoma of the esophagus. *Ann Surg* 1976;183:511-6
- 95.Imre J, Gergely M. Cicatricial esophageal carcinomas. *Thoraxchir Vask Chir* 1971;19:181-7
- 96.Linder M. Neoplasias in oesophagoplasties. *Bull Soc Int Chir* 1972;31:1-6
- 97.Mills LJ, Estrera AS, Platt MR. Avoidance of esophageal stricture following severe caustic burns by the use of an intraluminal stent. *Ann Thorac Surg* 1979;28:60-5
- 98.Zhou JH, Jiang YG, Wang RW, Lin YD, Gong TQ, Zhao YP ve ark. Management

of corrosive esophageal burns in 149 cases. J Thorac Cardiovasc Surg 2005;130:449-55

99.Jiang YG, Lin YD, Wang RW, Zhou JH, Gong TQ, Ma Z ve ark. Pharyngocolonic anastomosis for esophageal reconstruction in corrosive esophageal stricture. Ann Thorac Surg 2005;79:1890-4

100.Bautista A, Tojo R, Varela R, Estevez E, Villanueva A, Cadranel S. Effects of prednisolone and dexamethasone on alkali burns of the esophagus in rabbit. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996;22:275-83

101.Ramasamy K, Gumaste VV. Corrosive ingestion in adults. J Clin Gastroenterol 2003;37:119-24

102.Wijburg FA, Beukers MM, Heymans HS, Bartelsman JF, Hartog Jager FC. Nasogastric intubation as sole treatment of caustic esophageal lesions. Ann Otol Rhinol Laryngol 1985;94:337-41

103.Estra A, Taylor W, Mills LJ, Platt MR. Corrosive burns of the esophagus and stomach: a recommendation for an aggressive surgical approach. Ann Thorac Surg 1986;41:276-83

104.Wang RW, Zhou JH, Jiang YG, Fan SZ, Gong TQ, Zhao YP ve ark. Prevention of stricture with intraluminal stenting through laparotomy aftercorrosive esophageal burns. Eur J Cardiothorac Surg 2006;30:207-11

105.Da-Costa-Pinto EAL, Dorsa TK, Altimani A, Andreollo NA, Cardoso SR, Morais DJ ve ark. A functional study of caustic strictures of the esophagus in children. Braz J Med Biol Res 2004;37:1623-30

106.Chodak GW, Passaro E Jr. Acid ingestion, need for gastric resection. JAMA 1978;239:225-6

107. Anand BS, Singh S, Dilawari JB. Emergency gastrointestinal endoscopy in acute corrosive poisoning. *Ind J Med Res* 1980;72:308-11
108. Di Costanzo J, Noirclerc M, Jouglan J, Gauthier A. New therapeutic approach to corrosive burns of the upper gastrointestinal tract. *Gut* 1980;21:370-5
109. Symbas PN, Vlasis SE, Hatcher CR. Esophagitis secondary to ingestion of caustic material. *The Annals of Thoracic Surgery* 1983;36:73-7
110. Dilawari JB, Singh S, Rao PN, Anand BS. Corrosive acid ingestion in man a clinical and endoscopic study. *Gut* 1984;25:183-7
111. Muhletaler CA, Gerlock AC, de Soto L, Halter SA. Acid corrosive esophagitis: radiographic findings. *AJR* 1980;134:1137-40
112. Friedman EM. Caustic ingestions and foreign body aspirations: an overlooked form of child abuse. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987;96:709-12
113. Waldron DJ, Fitzgerald RJ. Corrosive injury of the oesophagus in childhood. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:847-50
114. Ehrlich HP, Hunt TK. The effects of cortisone and anabolic steroids on the tensile strength of healing wounds. *Ann Surg* 1969;170:203-6
115. Middelkamp JN, Ferguson TB, Roper CL, Hoffman FD. The management and problems of caustic burns in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969;57:341-7
116. Anderson KD, Rouse TM, Randolph JG. A controlled trial of corticosteroids in children with corrosive injury of the esophagus. *N Engl J Med* 1990;323:637-40
117. Harvey W, Grahame R, Panayi GS. Effects of steroid hormones on human

fibroblasts in vitro. I. Glucocorticoid action on cell growth and collagen synthesis. *Ann Rheum Dis* 1974;33:437-41

118. Alarcon A, Talavera G, Gonzales J, Rivera J. Esophageal stenosis in children: medical treatment experience. *Rev Gastroenterol Peru* 1999;19:261-72

119. Hanckel RW Jr. Some observations concerning the Salzer method of treatment of lye burns of the esophagus. *South Med J* 1946;39:263-4

120. Huang Y, Ni Y, Lai HS, Chang MH. Corrosive esophagitis in children. *Pediatr Surg Int* 2004;20:207-10

121. Janousek P, Jurovcik M, Grabec P, Kabelka Z. Corrosive oesophagitis in children following ingestion of sodium hydroxide granules-A case report. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2005;69:1429-32

122. Salzer H. Early Treatment of Corrosive Esophagitis. *Wien Klin Wchnschr* 1920;33:307

123. Cannon S, Chandler JR. Corrosive burns of the esophagus: analysis of 100 patients. *E. E. N. T. Monthly* 1963;42:35

124. Cardona JG, Daly JF. Management of corrosive esophagitis: analysis of treatment, methods, and results. *N Y State J Med* 1964;64:2307-13

125. Knox WG, Scott JR, Zintel HA, Guthrie R, McCabe RE. Bouginage and steroids used singly or in combination in experimental corrosive esophagitis. *Annals of surgery* 1967;166:930-41

126. Lanza F, Graham D. Bougienage is effective therapy for most benign esophageal strictures. *Jama* 1978;240:844-7

127. Patterson DJ, Graham DY. Natural history of benign esophageal strictures treated by dilatation. *Gastroenterology* 1983;85:346-51
128. Wesdorp IC, Bartelsman J, den Hartog JFC, Huibregtse K, Tytgat GN. Results of conservative treatment of benign esophageal strictures: a follow-up study in 100 patients. *Gastroenterology* 1982;82:487-93
129. Maynar M, Guerra C, Reyes R, Mayor J, Garcia J, Facal P ve ark. Esophageal strictures: balloon dilatation. *Radiology* 1988;167:703-6
130. London RL, Trotman BW, DiMarino AJ, Oleaga JA, Freiman DB, Ring EJ ve ark. Dilatation of severe esophageal strictures by an inflatable balloon catheter. *Gastroenterology* 1981;80:173-5
131. McLean GK, Cooper GS, Hartz WH, Burke DR, Meranze SG. Radiologically guided balloon dilation of gastrointestinal strictures: Part 1: Technique and factors influencing procedural success. *Radiology* 1987;165:35-40
132. Lange EE, Shaffer HA. Anastomotic strictures of the upper gastrointestinal tract: results of balloon dilation. *Radiology* 1988;167:45-50
133. Starck E, Paolucci V, Herzer M, Crummy AB. Esophageal stenosis: treatment with balloon catheters. *Radiology* 1984;153:637-40
134. Dawson SL, Mueller PR, Ferrucci JT, Richter JM, Schapiro RH, Butch RJ ve ark. Severe esophageal strictures indications for balloon catheter dilatation. *Radiology* 1984;153:631-5
135. Song H, Han Y, Kim HN, Choi KC. Corrosive esophageal stricture: Safety and effectiveness of balloon dilatation *Radiology* 1992;184:373-8
136. Sunar H, Kocakuşak A, Akıncı M, Arıkan S, Şentürk O, Aşıcı B. Korozif madde

içilmesine bağlı özofagus striktürlerinde balon dilatasyon ve cerrahi tedavi deneyimlerimiz. Van Tıp Dergisi 2004;11:48-55

137.Grüntzig A, Hopff H. Perkutane rekanalisation chronischer arterieller verschlusse mit einem neuen dilatation-katheter. Dtsch Med Wachs 1974;99:2502

138.Haller JA. Corrosive strictures of the esophagus. In: Ravitch MM, Welch KJ ve ark. Pediatric Surgery 1979:472-5

139.Tunell WP. Corrosive strictures of the esophagus. In: Welch KJ, Randolph JG ve ark. Pediatric Surgery 1986:698-703

140.Gandhi RP, Cooper A, Barlow BA. Successful management of esophageal strictures without resection or replacement. J Pediatr Surg 1989;24:745-9

141.Berenson GA, Wyllie R, Caulfield M. Intralesional steroids in the treatment of refractory esophageal strictures. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994;18:250-2

142.Altintas E, Kaçar S, Tunç B, Sezgin O, Parlak E, Altıparmak E ve ark. Intralesional steroid injection in benign esophageal strictures resistant to bougie dilation. J Gastroenterol Hepatol 2004;19:1388-91

143.Ramage JI, Rumalla A, Baron TH, Pochron NL, Zinsmeister AR, Murray JA ve ark. A prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of endoscopic steroid injection therapy for recalcitrant esophageal peptic strictures. Am J Gastroenterol 2005;100:2419-25

144.Morikawa N, Honna T, Kuroda T, Watanabe K, Tanaka H, Takayasu H ve ark. High dose intravenous methylprednisolon resolves esophageal stricture resistant to balloon dilatation with intralesional injection of dexamethasone. Pediatr Surg Int 2008;24:1161-4

- 145.Han Y, Cheng QS, Li XF, Wang XP. Surgical management of esophageal strictures after caustic burns: A 30 years of experience World J Gastroenterol 2004;10:2846-9
- 146.Argawal S, Sikora SS, Kumar A, Saxena Rkapoor VK. Surgical management of corrosive strictures of stomach. Indian Gastroenterol 2004;23:178-80
- 147.Stiff G, Alwafi A, Rees BI, Lari J. Corrosive injuries of the oesophagus and stomach: Experience in management at a regional paediatric centre. Ann R Coll Surg Engl 1996;78:119-23
- 148.Canty TG, LoSasso BE. One stage esophagectomy and in situ colon transposition for esophageal replacement in children. J Pediatr Surg 1997;32:334-7
- 149.Ti TK, Sivaloganathan V. Oesophageal resection and cervical oesophagostomy for corrosive oesophageal stricture. Br J Surg 1978;65:256-8
- 150.DeMeester TR, Johansson KE, Franze I, Eypsch E, Lu CT, McGill JE ve ark. Indications surgical technique and long-term functional results of colon interposition or bypass. Ann Surg 1988;208:460-74
- 151.Sarfati E, Gossot D, Assens P, Celerier M. Management of caustic ingestion in adults. Br J Surg 1987;74:146-8
- 152.Adegboye VO, Brimmo A, Adebo OA. Transhiatal esophagectomy in children with corrosive esophageal stricture. Afr J Med Sci 2000;29:223-6
- 153.Bassiouny IE, Bahnassy AF. Transhiatal esophagectomy and colonic interposition for caustic esophageal stricture. J Pediatr Surg 1992;27:1091-6
- 154.Gupta NM. Oesophagectomy without thoracotomy: first 250 patients. Eur J Surg 1996;162:55-62

155.Gupta NM, Gupta R. Tranhiatal esophageal resection for corrosive injury. Ann Surg 2004;239:359-63

156.Mislawski R, Ghesquiere F. Exerese large poul- brtilure caurtiqur gastro- duodCnalc. Prcsse Mcd 1984;13:1711-44

157.Gossot D, Sarfati E, Celerier M. Anastomose oeso-jejunale immediate apres gastrectomie totale pour necrose caustique. Ann Chir 1989;43:352-5

158.Allen RF, Tsohinsky MJ, Stallone RJ, Hunt TK. Corrosive injuries of the stomach. Arch Surg 1970;100:409 -13

159.Berry WB, Hall RA. Necrosis of entire stomach secondal-! IO ingestion of a corrosive acid. Report of a patient successfully treated by total gastrectomy. Am J Surg 1975;109:613-55

160.Ribet M, Faillon JM, Wattel F, Furon D. Necrose gastrique totale aprZs ingestion massive d'acide chlorhydrique cher un enfant de 4 ans. Gastrectomie totale ct plastic secnndaire pal grcffc il&-coliquc. Chirurgic 1971;97:646-19

161.Oakcs DD, Scherck JP, Mark JBD. Lye ingestion: clinical patterns and therapeutic Implications (discussion by S.C. Fell, M.V. Davis. R. H. Clauss. R. Bclsey. L.J. Mills). J Thorac Cardiovasc Surg 1982;83:194 -204

162.Ribet M, Chambon JP, Pruvot FR. Oesophagectomy for severe corrosive injuries: Is it always legitimate?. Eur J Cardio-thorac Surg 1990;4:347-50

163.Ogilvie AL, Dronfield MW, Ferguson R, Atkinson M. Palliative intubation of oesophagogastric neoplasms at fiberoptic endoscopy. Gut 1982;23:1060-7

164.Den Hartog Jager FC, Bartelsman JF, Tytgat GN. Palliative treatment of

obstructing esophagogastric malignancy by endoscopic positioning of a plastic prosthesis. *Gastroenterology* 1979;77:1008-14

165. Angorn IB, Haffejee AA. Endoesophageal intubation for palliation in obstructing esophageal carcinoma. In: Manning TA (ed). *Interventional trends in general thoracic surgery* 1988;410-9

166. Watson A. Endoesophageal intubation for palliation in obstructing esophageal carcinoma: discussion. In: Manning TA (ed). *Interventional trends in general thoracic surgery* 1988:420-1

167. Diamantes T, Mannell A. Oesophageal intubation for advanced oesophageal cancer: the Baragewanath experience 1977-1981. *Br J Surg* 1983;70:555-7

168. Song HY, Choi KC, Cho BH, Ahn DS, Kim KS. Esophagogastric neoplasms palliation with a modified Gianturco stent. *Radiology* 1991;180:349-54

169. Song H, Choi K, Kwon HC, Yang DH, Cho BH, Lee ST. Esophageal strictures: Treatment with a new design of modified Gianturco stent. *Radiology* 1992;184:729-34

170. Gehanno P, Guedon C. Inhibition of experimental lye stricture by penicillamine. *Arch Otolaryngol* 1981;107:145-50

171. Henry , Pelissari CEB, Carvalho LR. Morphological and functional evaluation of distal esophagus of rabbits submitted to esophageal infusion with caustic soda. *Acta Cirúrgica Brasileira* 2008;23:11-21

172. Galli SJ, Wershil BK, Bose R, Walker PA, Szabo S. Ethanol-induced acute gastric injury in mast cell-deficient and congenic normal mice. *Am J Pathol* 1987;128:131-40

173.Yükselen V, Vardar E, Yükselen Ö, Karaoğlu A, Yenisey Ç, Özütemiz Ö. Colchicine in experimental alkaline burns of the rat esophagus: An old drug, a new indication?. *Pediatr Surg Int* 2006;6:1644-8

174.Koloğlu MB, Tanyel FC, Müftüoğlu S, Renda N, Çakar N, Büyükpamukçu N ve ark. The preventive effect of heparin on stricture formation after caustic esophageal burns. *Journal of Pediatric Surgery* 1999;34:291-4

175.Ekingen G, Özden M, Sözübir S, Maral H, Müezzinoğlu B, Kahraman H ve ark. Effect of the prostacyclin derivate iloprost in experimental caustic esophageal burn. *Paediatr Surg Int* 2005;21:441-4

176.Şen S, Meteoğlu İ, Oğurlu M, Şen S, Derinceöz OÖ, Barutca S. Topical heparin: a promising agent for the prevention of tracheal stenosis in airway surgery. *Journal of Surgical Research* 2009:1-7

177.Takeuchi K, Ohtsuki H, Okabe S. Pathogenesis of compound 48/80-induced gastric lesions in rat. *Dig Dis Sci* 1986;31:392-400

178.Berton A, Levi-Schaffer F, Emonard H, Garbuzenko E, Gillery P, Maquart FX. Activation of fibroblasts in lattices by mast cell extract: a model of fibrosis. *Clin Exp Allergy* 2000;30:485-92

179.Garbuzenko E, Nagler A, Pickholtz D, Gillery P, Reich R, Maquart FX ve ark. Human mast cells stimulate fibroblast proliferation collagen synthesis and lattice contraction: a direct role for mast cells in skin fibrosis. *Clin Exp Allergy* 2002;32:237-46

180.Harpey C, Clauser P, Labrid C, Freyria JL, Poirier JP. Trimetazidine acellular antiishcemic agent. *Cardiovasc Drugs Rev* 1988;4:292-312

181.Yükselen V, Karaoğlu AÖ, Özütemiz Ö, Yenisey Ç, Tunçyürek M. Ketotifen

ameliorates development of fibrosis in alkali burns of the esophagus. *Pediatr Surg Int* 2004;20:429-33

182.Günel E, Çağlayan F, Çağlayan O, Akıllıoğlu I. Reactive oxygen radical levels in caustic esophageal burns. *J Pediatr Surg* 1999;34:405-7

183.Yükselen V, Karaoğlu AÖ, Yenisey Ç, Tunçyürek M, Özütemiz Ö. Trimetazidine reduces the degree of fibrosis in alkali burns of the esophagus. *Journal of Pediatric Surgery* 2005;40:505-9

184.Öztürk H, Dökücü Aİ, Sarı İ. Ratlarda alkali özofagus yanığı üzerine deksametazon ve prednizolonun etkileri. *Ulusal Travma Dergisi* 2000;6:81-5

185.Somuncu S, Çakmak M, Erdoğan S, Çağlayan O, Akman H, Kaya M. Trepidil, an inhibitor for phosphodiesterase and platele-derived-growth factor, ameliorates corrosive esophageal burn in rats. *Tohoku J Exp Med* 2005;207:203-8

186.Temir ZG, Karkıner A, Karaca İ, Ortaç R, Özdamar A. The effectiveness of sucralfate against stricture formation in experimental corrosive esophageal burns. *Surg Today* 2005;35:617-22

187.Apaydın BB, Paksoy M, Artış T, Şahin DA, Akı H, Uslu E. Influence of pentoxifylline and interferon-alpha on prevention of stricture due to corrosive esophagitis an experimental study in the rat. *Eur Surg Res* 2001;33:225-31

188.Cotgreave IA, Johansson U, Westergren G, Moldeus PW, Brattsand R. The anti-inflammatory activity of ebselen but not thiols in experimental alveolitis and bronchiolitis. *Agents Actions* 1988;24:313-9

189.Parnham M, Sies H. Ebselen: prospective therapy for cerebral ischaemia. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9:607-19

- 190.Ocakçı A, Coşkun Ö, Tümkaya L, Kanter M, Gürel A, Hoşnuter M ve ark. Beneficial effects of ebselen on corrosive esophageal burns of rats. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2006;70:45-52
- 191.Wilcox CM, Alexander LN, Clark WS. Localization of an obstructing esophageal lesion: is the patient accurate?. *Dig Dis Sci* 1995;40:2192–6
- 192.Tishler JM, Han SY, Helman CA. Esophageal involvement in epidermolysis bullosa dystrophica. *AJR Am J Roentgenol* 1983;141:1283–6
- 193.Agha FP, Francis IR, Ellis CN. Esophageal involvement in epidermolysis bullosa dystrophica: clinical and roentgenographic manifestations. *Gastrointest Radiol* 1983;8:111–7
- 194.Al-kutoubi MA, Eliot C. Oesophageal involvement in benign mucous membrane pemphigoid. *Clin Radiol* 1984;35:131–5
- 195.Carruci LR, Levine MS, Rubesin SE. Diffuse esophageal stricture caused by erythema multiforme major. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:749–50
- 196.Pemberton J. Oesophageal obstruction and ulceration caused by oral potassium therapy. *Br Heart J* 1970;32:267-8
- 197.Kikendall JW, Johnson LF. Pill-induced esophageal injury. In: Castel DO. *The Esophagus* 1995:619-33
- 198.Colina RE, Smith M ve ark. A new probable increasing cause of esophageal ulceration: alendronate. *Am J Gastroenterol* 1997;92:704-6
- 199.Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D ve ark. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996;335:1016-21

- 200.Ryan JM, Kelsey P, Ryan BM, Mueller PR. Alendronate-induced esophagitis: Case report of a recently recognized form of severe esophagitis with esophageal stricture-radiographic features. *Radiology* 1998;206:389-91
- 201.Castell DO. Pill esophagitis the case of alendronate. *N Engl J Med* 1996;335:1058-9
- 202.Chugh SN. Aluminium phosphide poisoning: present status and management. *J Assoc Physicians India* 1992;40:401-5
- 203.Tiwari J, Lahoti B, Dubey K, Mishra P, Verma S. Tracheoesophageal fistula– an unusual complication following celphos poisoning. *Indian J Surg* 2003;65:442-4
- 204.Talukdar R, Singal DK, Tandon RK. Aluminium phosphide-induced esophageal stricture. *Indian J Gastroenterol* 2006;25:98-9
- 205.Kapoor S, Naik S, Kumar R, Sharma S, Pruthi HS, Varshney S. Benign esophageal stricture following aluminium phosphide poisoning. *Indian J Gastroenterol* 2005;24:261-2
- 206.Chin TW, Steihm ER, Faloon J, Gallin JI. Corticosteroids in treatment of obstructive lesions of chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 1987;111:349-52
- 207.Renner WR, Johnson F, Lichtenstein JE, Kirks DR. Esophageal inflammation and stricture: Complication of chronic granulomatous disease of childhood. *Radiology* 1991;178:189-91
- 208.Correa AJ, Reinisch L, Sanders DL, Huang S, Deriso W, Duncavage JA ve ark. Inhibition of subglottic stenosis with mitomycin-C in the canine model. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108:1053-60
- 209.Montgomery WW. Subglottic stenosis. *Int Surg* 1982;67:199-207

- 210.Aslan İ, Ulubil A, Oysy Ç, Yazıcıoğlu E, Başerer N. Larengotrakeal sytenozlarda topikal mitomisin-C uygulaması. Türk ORL Arşivi 2001; 39:109-12
- 211.Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. Three-year filtering surgery study group. Am J Ophthalmol 1993;115:82-92
- 212.Skuta GL, Beeson CC, Higginbotyham EJ, Lichter PR, Musch DC, Bergstrom TJ ve ark. Intraoperative mitomycin versus postoperative 5-fluorouracil in high-risk glaucoma filtering surgery. Ophthalmology 1992;99:438-44
- 213.Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. Five-year follow-up of the fluorouracil filtering surgery study. Am J Opftalmol 1996;121:349-66
- 214.Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: biochemical properties of growth factor and their receptors. Am J Surg 1993;165:728-37
- 215.Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing. Part II. Role in normal and chronic wound healing. Am J Surg 1993;166:74-81
- 216.Khaw PT, Ward S, Porter A, Grierson I, Hitchings RA, Rice NS. The long-term effects of 5-fluorouracil and sodium butyrate on human Tenon's fibroblasts. Invest Ophthalmol Vis Sci 1992;33:2043-52
- 217.Khaw PT, Sherwood MB, MacKay SL, Rossi MJ, Schultz G. 5-minute treatments with fluorouracil, filoxridine and mitomiycin have long-term effects on human Tenon's capsule fibroblasts. Arch Ophthalmol 1992;110:1150-4
- 218.Occleston NL, Alexander RA, Mazure A, Larkin G, Khaw PT. Effects of single exposures to antiproliferative agents on ocular fibroblast mediated collagen contraction. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994;35:3681-90

- 219.Khaw PT, Occeleston NL, Schultz G, Grierson I, Sherwood MB, Larkin G. Activation and suppression of fibroblast activity. *Eye*1994;8:188-95
- 220.Occeleston NL, Daniels JT, Tarnuzzer RW, Sethi KK, Alexander RA, Bhattacharya SS ve ark. Single exposures to antiproliferatives. *Investigative ophthalmology Visual Science* 1997;38:1998-2007
- 221.Nowak P, Cohn AM, Guidice MA. Airway complications in patients with closed-head injuries. *Am J Otolaryngol* 1987;8:91-6
- 222.Rubinfeld RS, Pfister RR, Stein RM, Foster CS, Martin NF, Stoleru S ve ark. Serious complications of topical mitomycin-C after pterygium surgery. *Ophthalmology* 1992;99:1647-54
- 223.Supance JS. Antibiotics and steroids in the treatment of acquired subglottic stenosis; A canine model study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983;92:377-82
- 224.Livingston GL, Schild JA. Lathyrogenic agents as therapy for subglottic stenosis-a pilot study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;97:446-51
- 225.Campbell BH, Dennison BF, Durkin GE, Strigenz MA, Toohill RJ. Early and late dilatation for acquired subglottic stenosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;95:566-73
- 226.McCarthy JT, Staats BA. Pulmonary hypertension, hemolytic anemia, and renal failure. A mitomycin- associated syndrome. *Chest* 1986;89:608-11
- 227.Rosseneu S, Afzal N, Yerushalmi B, Ibarguen-Secchia E, Lewindon P, Cameron D ve ark. Topical application of mitomycin-C in oesophageal strictures. *JPGN* 2007;44:336-41
- 228.Hueman EM, Simpson CB. Airway complications from topical mitomycin C.

Otolaryngology Head Neck Surg 2005;133:831-5

229.Richards SV, Garret CG. Evolving role of mitomycin-C laryngology. Proc SPIE 2001;4244:404-7

230.Al-Amar AY. Effect of use of mitomycin C on the outcome of choanal atresia repair. Saudi Medical Journal 2007;28:1537-40

231.Gillespie MB, Day TA, Sharma AK, Brodsky MB, Martin-Harris B. Role of mitomycin in upper digestive tract stricture. Head Neck 2007;29:12-7

232.Rahbar R, Jones DT, Nuss RC, Roberson DW, Kenna MA, McGill TJ ve ark. The role of mitomycin in the prevention and treatment of scar formation in the pediatric aerodigestive tract. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:401-6

233.Tennyson H, Helling ER, Wiseman J, Dick E, Lyons RC. The effect of topical mitomycin C on full-thickness burns. Plastic and Reconstructive Surgery 2007;120:879-86

234.Penafiel A, Lee P, Hsu A, Eng P. Topical mitomycin-C for obstructing endobronchial granuloma. Ann Thorac Surg 2006;82:22-3

235.Türkyılmaz Z, Sönmez K, Demirtola A, Karabulut R, Poyraz A, Gülen S ve ark. Mitomycin C prevents strictures in caustic esophageal burns in rats. Journal of Surgical Researc 2005;123:182-7

236.Ribeiro FAQ, Borges JP, Guaraldo L, Vianna MR. Study of wound healing in rats treated with topical and injected mitomycin-C. Rev Bras Otorrinolaringol 2008;74:328-30

237.Porter G, Gadre S, Calhoun KH. The effects of intradermal and topical mitomycin C on wound healing. Otolaryngology Head Neck Surg 2004;135:56-60

238.Stewart CE IV, Kim JY. Application of mitomycin-C for head and neck keloids. Otolaryngology Head Neck Surg 2006;135:946-50

239.Olutoye OO, Shulman RJ, Cotton RT. Mitomycin C in the management of pediatric caustic esophageal strictures A case report. Journal of Pediatric Surgery 2006;41:1-3

240.Uhlen S, Fayoux P, Vachin F, Guimber D, Gottrand F, Turck D ve ark. Mitomycin C: An alternative conservative treatment for refractory esophageal stricture in children?. Endoscopy 2006;38:404-7

241.Dağlı Ü, Alkım C. Özofagusun motor hastalıkları. In: Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ (eds). Gastroenteroloji 2002:15-32

242.Yildiz F, Zeybek N, Terzi A, Coban S. Accurate esophageal volume of rats: an accurate gateway to esophageal burn studies. Pediatr Surg Int 2008;24:971–2

243.Dantas RO, Mamede RC. Esophageal motility in patients with esophageal caustic injury [see comments]. Am J Gastroenterol 1996;91:1157-61