

Deneysel korozif özofagus yanıklarında intralezyonel uzun etkili kortikosteroid uygulamanının etkisi

Mithat GÜNAYDIN, Levent YILDIZ, Rıza RIZALAR, Salih SOMUNCU, Şükrü ÖZDAMAR, Ender ARITÜRK, Ferit BERNAY, Naci GÜRSES

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi ve Patoloji Anabilim Dalları, Samsun

Özet

Sıçanlarda alkali ile oluşturulmuş korozif özofagus yanığına intralezyonel uzun etkili kortikosteroid injeksiyonunun etkisi incelendi. Otuz sıçanda, Gehanno'nun tarif ettiği gibi standart özofageal yanık oluşturuldu. Denekler aşağıdaki gibi üç gruba ayrıldı: grup I, özofageal yanıklı ve parenteral antibiyotik verilen sıçanlar, grup II, özofageal yanıklı ve parenteral antibiyotik+sistemik kortikosteroid verilen sıçanlar, grup III, özofageal yanığı antibiyotik+intralezyonel uzun etkili kortikosteroidle tedavi edilmiş sıçanlar. Deneklerin tümü deneyin 21. gününde sakrifiye edildi. Bütün gruplar için histopatolojik değerlendirme yapıldı ve submukozada kollajen artışı, muskularis mukoza hasarı, tunika muskularis hasarı ve kollajen artışı incelendi. Grup II'de histopatolojik değerlendirme kriterlerinin hepsi grup I'den daha iyiydi ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$). Grup III'de ise sadece tunika muskularisde kollajen artışı grup I'e göre daha azdı ($p<0.05$). Sonuç olarak, intralezyonel uzun etkili kortikosteroid injeksiyonu tunika muskularise ilerleyen yeni kollajen sentezini azaltabilir ancak darlık oluşumunu azaltıcı etkisi sistemik kortikosteroidde göre daha belirgin değildir.

Anahtar kelimeler: Yanık, kimyasal, kollajen, özofagus

Summary

Effects of intralesional long-acting corticosteroid injection in the experimental corrosive esophageal burns in the rats

The effects of intralesional long-acting corticosteroid injection were investigated in rats with alkali-induced corrosive esophageal burns. In 30 rats, a standard esophageal burn was produced as described by Gehanno. The rats were then divided into three groups as follows: group I, rats with esophageal burns and parenteral antibiotic, group II, rats with esophageal burns and systemic corticosteroid and parenteral antibiotic, group III, rats with esophageal burns treated with antibiotic and intralesional long-acting corticosteroid. All animals were sacrificed on the 21th day of experiment. Histopathologic evaluation was performed and collagen deposition in the submucosa, damage to the muscularis mucosa, damage and collagen deposition in the tunica muscularis were investigated for each group. Overall criteria for histopathologic evaluation in the group II were better than group I ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$). The collagen deposition in the tunica muscularis was lesser in the group III when compare to group I ($p<0.05$). As a result, intralesional long-acting corticosteroid injection may reduce extention of the new collagen synthesis into the tunica muscularis but its effect on stricture formation was not significantly better than systemic corticosteroid.

Key words: Burns, chemical, collagen, esophagus

Giriş

Çocuklarda özofagusun korozif maddelere bağlı yanıkları ile sık karşılaşılmaktadır (5,7). Korozif özofagus yanıklarında minimal mukozal hasardan özofagus duvarında tam tabaka nekroza kadar değişen lezyonlar oluşabilir. Tedavideki tartışmalar günümüzde de devam etmektedir (7,20). Bu durumda, yapılan medikal tedavinin amacı yanığa karşı oluşan iltihabi reaksiyon ve darlık gelişiminin engellenme-

sidir. Bu amaçla genellikle kortikosteroid-antibiyotik kombinasyonu kullanılmaktadır (5,6,7,12,16). Bu kombinasyon ikinci derece yanıklarda darlık gelişiminin engellenmesinde etkili iken üçüncü derece yanıklardaki etkinliği tartışmalıdır (5,6,7).

Özofagus yanıklarında fibroplazi ve skar reaksiyonunun baskılanması ile darlık gelişiminin engellenebileceği düşünülmektedir (2). Bazı çalışmalarda özofagoskopi sırasında lokal intralezyonel steroid uygulamaları yapılmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir (3,14,17). Ancak bu çalışmalar darlık oluşuktan sonra intralezyonel steroid uygulamaları ile ilgilidir.

Adres: Dr. Mithat Günaydin, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, 55139, Kurupelit-Samsun

Biz de çalışmamızda yanıktan hemen sonra yanmış alanlara submukozal olarak uzun etkili kortikosteroid olan "betamethasone dipropionate+betamethasone sodium phosphate" injeksiyonunun darlığın oluşmadan önce engellenip engellenemeyeceği ve darlık oluşumunu azaltıcı etkilerinin, sistemik kortikosteroid uygulamasına karşı üstünlüğü olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda ağırlıkları 225-280 gr arasında değişen 30 Sprague-Dawley sıçan kullanıldı. Çalışmada her biri on sıçandan oluşan üç grup oluşturuldu. Birinci grup kontrol grubu olup, bu gruba Gehanno ve ark.nın (4) daha önce tarif ettiği korozif özofajit modelindeki gibi, sıçanlar işlemden 12 saat önce aç bırakıldı ve eter inhalasyon anestezisi altında orta hat insizyonu kullanılarak laparotomi yapıldı.

Abdominal özofagus hiatus hizasında 2/0 kromik katkıle askıya alınarak bir düğümle bağlandı. Özofagus bir kez de kardialar hizasında askıya alınarak mideden 22 G kanül abdominal özofagusu yerleştirildi ve askı bağlandı. Oluşan 1 cm'lik özofagus segmenti içine 1 cc % 50'lik NaOH (sodyum hidroksit) verilerek 180 saniye beklendi ve daha sonra NaOH geri çekilerek 60 saniye süreyle bu boşluk distile su ile yıkandı. Korozif özofajit oluşturulan bu gruba sadece parenteral antibiyotik uygulandı. İkinci grubun özofagusunda da aynı şekilde yanık oluşturularak sistemik kortikosteroid (prednisolon 2 mg/kg/gün)+parenteral antibiyotik (ampisilin 150 mg/kg/gün) başlandı. Üçüncü gruba ise yanık oluşturma işleminden hemen sonra uzun etkili bir kortikosteroid olan betamethasone dipropionate+betamethasone sodium phosphate (Diprosan, Schering-Plough-USA) belirgin olarak yandıği görülen alanların hemen yanına 0.2 ml/cm² dozunda submukozal olarak injekte edildi. Submukozal intralezyonel steroid enjeksiyonu yapılırken bir miktar ilaç lümen içerisine de kaçtı.

Birinci grupta uygulanan parenteral antibiyotik rejimi bu gruba da uygulandı. Her üç grupta yer alan sıçanlar üçüncü haftada sakrifiye edilerek abdominal özofagusları histopatolojik ve immünohistokimyasal inceleme için çıkarıldı. Özofagus doku örnekleri % 10'luk tamponlu nötral formalinde 24 saat

Tablo I. Histopatolojik değerlendirme parametreleri

Değerlendirme parametreleri	Skorlar
<u>Submukozal kollajen artışı</u>	
Yok	0
Muskularis mukoza kalınlığının iki katına ulaşan artış	1+
Muskularis mukoza kalınlığının iki katından fazla artış	2+
<u>Muskularis mukoza hasarı</u>	
Yok	0
Var	1+
<u>Tunika muskularis hasarı</u>	
Yok	0
Tunika muskularise ilerleyen kollajen artışı	1+
Tunika muskularisi ortadan kaldıran kollajen artışı	2+

Tablo II. Histopatolojik değerlendirme sonuçları

	Submukozal kollajende artışı	Muskularis mukoza hasarı	Tunika muskularis hasarı
Grup I	1.5+	1.1+	1.1+
Grup II	0.4+*	0.4+*	0.2+*
Grup III	0.7+	0.7+	0.4+

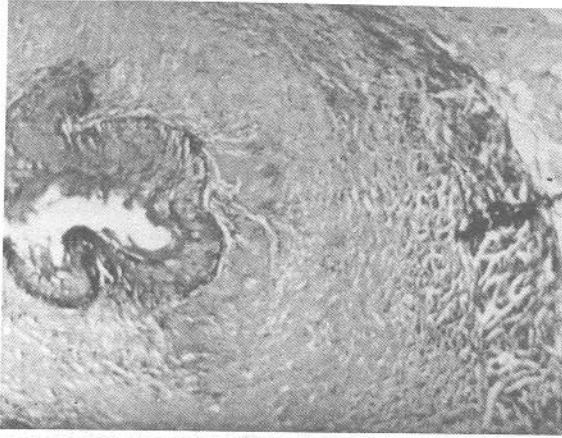
* grup I'e göre p<0.05, ** grup I'e göre p<0.05.

süre ile tespit edildi. Rutin doku takibinden geçirilerek parafin blokları hazırlanan doku örneklerinin 5 µm'lik kesitleri hemotoksilen-eozin (H&E) boyasının yanısıra bağ dokusu değişikliklerini değerlendirmek için trikrom (Gomori) ile boyandılar. Kesitlerin ışık mikroskobu kullanılarak yapılan histopatolojik değerlendirilmesinde; submukozal kollajen artımı, muskularis mukoza hasarı ve tunika muskularisin kollajen depozisyonu semikantitatif olarak skorlandı (Tablo I). Histopatolojik hasar düzeylerinin sonuçları Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi.

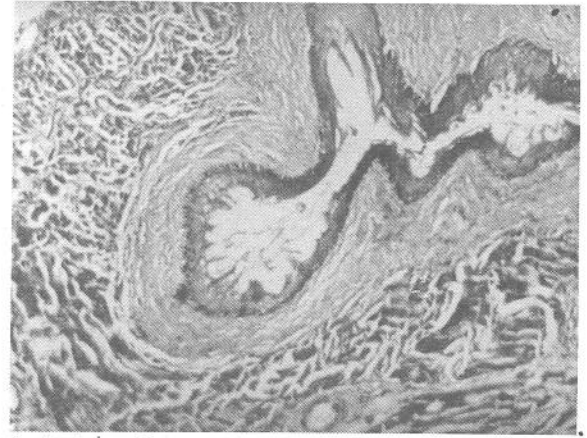
Bulgular

Birinci gruptaki sıçanlardan ikisi işlem sonrası üçüncü, biri ise onbeşinci günde öldü. İkinci günde ölen sıçanların abdominal özofagusunun makroskopik ve mikroskopik incelemelerinde; yer yer tam tabaka nekrozlar olduğu ve perforasyonlar geliştiği gözlemlendi. Onbeşinci günde ölen de ise ileri derecede darlık olduğu ve beslenememiş olduğu gözlemlendi (Resim 1).

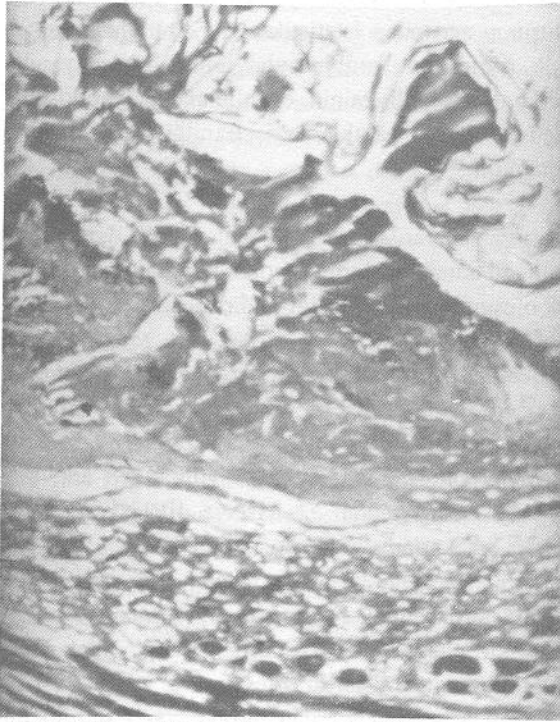
Grup II'de ise ölen olmadı. Üçüncü grupta işlem sonrası birinci gün ve onaltıncı günde birer sıçan



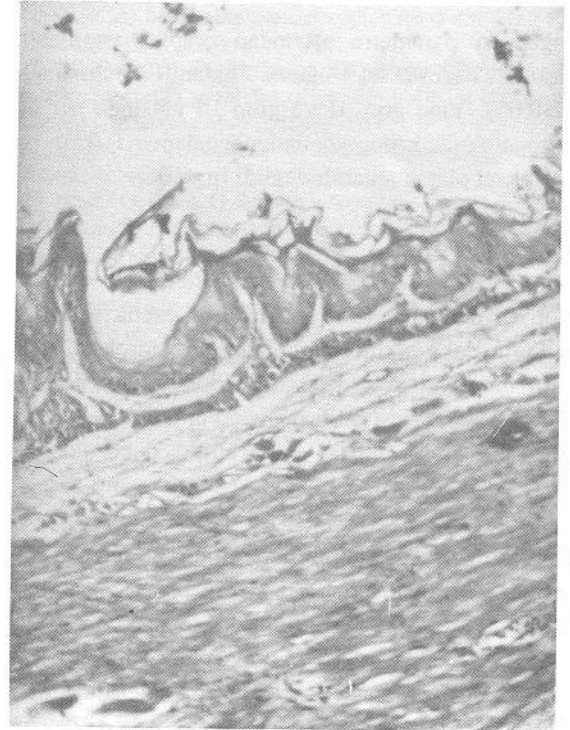
Resim 1. Grup I'de darlık oluştuğu saptanan sıçanın özofagus duvarında tüm histolojik tabakaları ilgilendiren yoğun fibröz doku gelişimi gözlenmektedir (HEx100).



Resim 3. İntralezyonel steroid uygulanan grupta tunika muskularise ilerleyen yoğun fibröz doku artışı gözlenmektedir (HEx100).



Resim 2. Grup III'de perforasyon geliştiği saptanan sıçanın özofagus duvarında akut nekrotizan süreç gelişimi gözlenmektedir (HEx200).

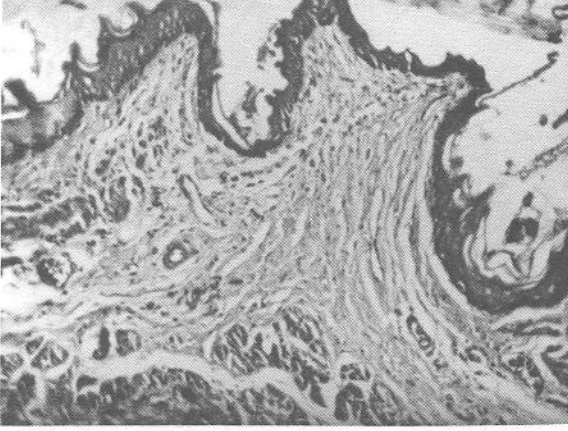


Resim 4. Sistemik steroid verilen grupta submukoza, muskularis mukoza ve tunika muskularisde engellenmiş fibrozis gelişimi gözlenmektedir (HEx200).

kaybedildi. Birinci günde ölen sıçanın abdominal özofagusunun makroskopik ve mikroskopik incelemelerinde yer yer tam tabaka nekroz alanları olduğu ve perforasyon geliştiği gözlemlendi (Resim 2). Onaltıncı günde ölen sıçanda da ileri derecede darlık oluştuğu ve beslenememiş olduğu saptandı (Resim 3).

Yapılan histopatolojik incelemeler sonucunda; submukoza kollajen artışı, muskularis mukoza hasarı

ve tunika muskularis hasarının grup II'de grup I'e göre daha az olduğu ve bu farkların Tablo II'de gözlemlendiği gibi istatistiksel olarak anlamlı oldukları gözlemlendi ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$) (Resim 4). Grup I ile grup III karşılaştırıldığında ise sadece grup III'de tunika muskularise ilerleyen kollajendeki artışın anlamlı ölçüde az olduğu tespit edildi ($p<0.05$) (Resim 5).



Resim 5. İntralezyonel steroid uygulanan grupta sadece muskularis mukozaya kadar ilerleyen submukozal fibröz doku artışı gözlenmektedir (HEX200).

Diğer iki parametre açısından gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Yine grup II ve grup III arasında her üç histopatolojik kriter yönünden gözlenen farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tartışma

Korozif özofagus yanıkları sülfirik, asetik asit gibi asitlerin daha sıklıkla da potasyum hidroksit, sodyum hidroksit veya sodyum hipoklorid gibi alkallerin kazara veya intihar amacıyla içilmesiyle oluşur. Olguların % 80'i 5 yaşın altındaki çocuklardır (1,7).

Korozif özofagus yanıklarında minimal mukoza hasarından özofagus duvarında tam tabaka nekroza kadar değişen lezyonlar oluşabilir. Bu amaçla tedaviye başlamadan önce özofagoskopi yapılarak yanığın derecesinin belirlenmesi önerilmektedir (5,7,11). Tedavideki tartışmalar günümüzde de devam etmektedir (7,20). Bu durumda yapılan medikal tedavinin amacı yanığa karşı oluşan iltihabi reaksiyon ve darlık gelişiminin engellenmesidir (8,13). Özofagus yanıklarında fibroplazi ve skar reaksiyonunun baskılanması ile darlık gelişiminin engellenebileceği düşünülmektedir (2).

Bu amaçla sistemik kortikosteroid (6,16), nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar (15), östrojen-progesteron gibi kollajen sentezini azaltan hormonlar (2), siklofosamid gibi sitostatikler (9), penisilamin, betaaminopropionitril (4) gibi yatrogenler, steroid kul-

lanmadan erken dönemde özofagusa stent yerleştirilmesi (19) gerek klinik gerekse de deneysel çalışmalarda uygulanmaktadır. Ancak darlık gelişiminin önlenmesi amacıyla en sık kortikosteroid-antibiyotik kombinasyonu kullanılmaktadır (5,6,7,13,16).

Steroid kullanılmasının amacı yaranın gerilme gücünü, epitelizasyon hızını ve dolayısıyla da yara kontraksiyonunu inhibe etmektir (13). Hem klinik hem de deneysel çalışmalar steroid tedavisinin 24-48 saat içinde başlaması ve iyileşme periyodu süresince devam etmesinin skar dokusunun miktarını, aynı zamanda antibiyotik verilmesinin de infeksiyon riskini azalttığını göstermiştir (5,6,8,16). Ancak bu etki geçici ve geri dönüşümlüdür. Uzun takiplerde steroid verilen ve verilmeyen olgular arasında darlık oluşumu açısından istatistiksel fark bulunamamıştır (13). Ayrıca bu kombinasyon ikinci derece yanıklarda darlık gelişiminin engellenmesinde etkilidir. Üçüncü derece yanıklardaki etkinliği ise halen tartışmalıdır (5,6,7).

Bazı çalışmalarda da steroid tedavisinin darlık oluşumunu tamamen durdurmadığı, belki de sadece darlık oluşumunu geciktirdiği bildirilmiştir (11,18).

Sistemik steroidlerin yan etkileri gözönüne alınarak bazı çalışmalarda özofagoskopi sırasında lokal intralezyonel steroid uygulamaları yapılmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir (3,14,17). Ulman ve ark. (17) özofagus darlığı olan 71 hastaya dilatasyonları takiben lokal triamsinolon enjeksiyonları yaparak, olguların % 41'inde başarılı sonuçlar elde etmişler ve lokal steroid enjeksiyonuna yanıt alınan olguların özellikle kısa segment darlığa sahip olanlar olduğunu vurgulamışlardır. Previtera ve ark. da (14) dilatasyonla beraber yapılan intralezyonel steroid enjeksiyonuyla hastaların % 61.5'inde başarılı sonuçlar elde etmişlerdir. Yine Gandhi ve ark. da (3) kısa segment özofagus yanıklarına ve anastomoza bağlı darlıklara özofagoskopi sırasında dilatasyonla beraber intralezyonel triamsinolon uygulamışlar ve darlık oluşumunu engellediğini göstermişlerdir.

Lodolo ve ark. (10) uzun etkili bir steroid olan betamethasone dipropionate'ı lokalize dermatozlarda intralezyonel olarak vererek keloid gibi fibroblastik aktivitenin ve kollajen yapımının aşırı arttığı durumlarda başarılı sonuçlar elde etmişlerdir.

Bu bilgiler ışığında, biz de çalışmamızda % 50 NaOH ile yanmış özofagusu erken dönemde submukozal olarak uzun etkili kortikosteroid olan betamethasone dipropionate+betamethasone sodium phosphate injeksiyonunun darlık oluşumunu azaltıcı etkilerinin, sistemik kortikosteroid uygulamasına karşı üstünlüğü olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

Çalışmamızda sistemik steroid-antibiyotik uygulamasının sadece antibiyotik uygulanmasına göre submukozal kollajen artışını, muskularis mukoza hasarını ve tunika muskularisde kollajen artışını önemli ölçüde engellediğini saptadık. Submukozal olarak intralezyonel uzun etkili steroid uygulanan grupta ise antibiyotik verilen gruba göre tek belirgin fark tunika muskularisde kollajen artışının baskılanmış olması idi. İntralezyonel ve sistemik steroid verilen gruplar arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı, ancak sistemik steroid verilenlerin klinik ve mortalite açısından sonuçları daha iyiydi. Bu sonucun akut yanıklı dokuya intralezyonel steroid uygulanmasından kaynaklanmış olabileceği de düşünülebilir.

Sonuç olarak korozif özofagus yanıklarında erken dönemde uygulanan intralezyonel uzun etkili steroid yeni kollajen sentezini azaltmakta, bunun sonucunda kollajenizasyonun tunika muskularisde olan ilerleyişine engel olmakta, ancak submukozal kollajen artışını ve muskularis mukoza hasarını engellemektedir. Ayrıca sistemik kortikosteroidle karşılaştırıldığında yeni kollajen yapımını azaltıcı etkisi yönünden üstünlüğü saptanmamıştır.

Kaynaklar

1. Adam JS, Birck HG: Pediatric caustic ingestion. Ann Otol Rhinol Laryngol 91:656, 1982
2. Demirbilek S, Bernay F, Rızalar R, et al: Effects of estradiol and progesterone on the synthesis of collagen in corrosive esophageal burns in rats. J Pediatr Surg 29:1425, 1994
3. Gandhi RP, Cooper A, Barlow BA: Successful management of esophageal strictures without resection or

- replacement. J Pediatr Surg 24:745, 1989
4. Gehanno P, Guedon C: Inhibition of experimental lye stricture by penicillamine. Arch Otolaryngol 107:145, 1981
5. Haller JA, Andrews HG, White JJ: Pathophysiology and management of acute corrosive burns of the esophagus. J Pediatr Surg 6:578, 1971
6. Haller JA, Bachman K: The comparative effect of current therapy on experimental caustic burns of the esophagus. Pediatrics 34:236, 1964
7. Hawkins DB, Demeter MJ, Barnett TE: Caustic ingestion: Controversies in management. A review of 214 cases. Laryngoscope 90:98, 1980
8. Holinger LD: Caustic esophageal burns. In Raffenberg JD (ed). Swenson Pediatric Surgery. 5th ed. Connecticut, Appleton&Lange, 1990, p.827
9. Küçükaydın M, Balkanlı S, Yeşilkaya A ve ark: Korozif özofagus striktürlerinde siklofosfamidin etkisi. Pediatik Cerrahi Dergisi 2:74, 1987
10. Lodolo JC: Treatment of localized dermatoses with intralesional betamethasone dipropionate. J Int Med Res 8:70, 1980
11. Middelkamp JN, Ferguson TB, Roper CL, et al: The management and problems of caustic burns in children. J Thorac Cardiovasc Surg 57:341, 1969
12. Mutaf O: Çocuklarda kostik özofagus yanıkları. Pediatik Cerrahi Dergisi 2:69, 1988
13. Mutaf O, Özok G, Mevsim A ve ark: Kostik özofagus yanıklarında erken sistemik kortikosteroid tedavisi. Pediatik Cerrahi Dergisi 6:75, 1992
14. Previtera C, Messineo A, Ferro M: Conservative management of caustic strictures of the esophagus: There's not a limit to patience. Presented at 1st World Conference on the prevention and treatment of caustic esophageal burns in children. Çeşme, Turkey, 1996
15. Pul M, Yılmaz N, Değer O, et al: Indomethacin for prevention of stricture formation due to alkali-induced corrosive esophageal burn in the rat. Pediatr Surg Int 5:416, 1990
16. Spain DM, Molomot N, Haber A: The effect of cortisone on the formation of granulation tissue in mice. Am J Pathol 26:710, 1950
17. Ulman İ, Bakırtaş F, Özok G, et al: Treatment of short segment caustic esophageal strictures by local steroid injections. Presented at 1st World Conference on the prevention and treatment of caustic esophageal burns in children. Çeşme, Turkey, 1996
18. Webb WR, Koutras P, Ecker RR, et al: An evaluation of steroid and antibiotics in caustic burns of the esophagus. Ann Thorac Surg 9:95, 1970
19. Wijburg FA, Heymans HAS, Urbans NAM: Caustic esophageal lesions in childhood: prevention of stricture formation. J Pediatr Surg 24:171, 1989
20. Zorludemir Ü, Sınır F, Yücesan S ve ark: Çocuklarda korozif özofagus yanıkları. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 6:22, 1981