

Korozif Özofajit Tedavisinde N-Asetil Sistein Kullanımının Erken Dönemde Striktür Gelişimini Engellemedeki Etkinliği

Esophagitis Corrosive Treatment of N-acetyl Cysteine Preventing Early Stricture use development activity

Tülin Durgun Yetim¹, İbrahim Yetim², Mehmet Duru³

¹Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Hatay, Türkiye

²Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Hatay, Türkiye

³Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Ana Bilim Dalı, Hatay, Türkiye

Özet

Amaç: Özofagus korozif yanıklarında erken dönem striktürün engellenmesinde N-asetil kullanımının etkinliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Özofagusun yakıcı maddeler nedeniyle gelişen darlıkları, sıvı veya katı nitelikteki yakıcı maddelerin ağız yoluyla alınması sonucu ortaya çıkmaktadır.

Bulgular: Konvansiyonel+N-Asetil sistein kullanılan grupta 1 hastada, konvansiyonel tedavi uygulanan grupta 7 hastada darlık gelişti.

Sonuç: Tek başına konvansiyonel tedavi ve konvansiyonel tedavi + N-asetil sisteinin birlikte kullanım etkinliğini değerlendirmek için randomize prospektif bir çalışma yapıldı. Evre 2b ve evre 3 yanıklı 50 hasta incelendi. Yoğun n-asetil sistein tedavisi ileri evre korozif özofajiti bulunan hastalarda striktür gelişim sıklığını azaltabilir. Daha fazla sayıda hasta içeren gruplar veya deneysel çalışmalarla bulgularımızın destekleneceğini umuyoruz. (*JAEM 2011; 10: 73-5*)

Anahtar kelimeler: Koroziv özofajit, N-asetil sistein, striktür

Alındığı Tarih: 29.11.2010

Kabul Tarihi: 14.01.2011

Abstract

Objective: Esophageal stricture early corrosive burns to investigate the effectiveness in preventing the use of N-acetyl-cysteine.

Strictures of the esophagus due to caustic substances occur with the ingestion of solid or liquid corrosive materials.

Materials and Methods: A prospective randomized study was performed to evaluate the effectiveness of conventional therapy alone and conventional therapy + N-acetyl cysteine. Fifty patients with grade 2b and grade 3 burnt were analyzed. Intensive n-acetyl cysteine therapy can reduce the incidence of stricture development in patients with advanced grade corrosive esophagitis.

Results: N-acetyl cysteine group+ Konvansiyonel used in 1 patient, stenosis developed in 7 patients in the group with conventional treatment.

Conclusion: We believe that our findings will be better supported with the groups including larger number of patients or with the experimental studies. (*JAEM 2011; 10: 73-5*)

Key words: Esophagitis corrosive, N-acetyl cysteine, stricture

Received: 29.11.2010 **Accepted:** 14.01.2011

Giriş

Özofagusun yakıcı maddeler nedeniyle gelişen darlıkları, sıvı veya katı nitelikteki yakıcı maddelerin ağız yoluyla alınması sonucu ortaya çıkmaktadır. Korozif içerikli, özellikle alkali solüsyonlarının içilmesi özofagusda korozif yanığa, özofagus veya midede perforasyona ve sonuçta ölüme neden olabilir. Erken dönemde özofagusda oluşan hasarlara bağlı olarak darlık gelişmekte ve bunların tedavisi oldukça zor ve uzun olmaktadır.

Gereç ve Yöntemler

Ağustos 2008 - Ekim 2010 tarihleri arasında Antakya Devlet Hastanesi ve Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde korozif özofajit nedeniyle takip edilen evre 2b ve evre 3 yanığa sahip olan 50 hasta prospektif randomize çalışmaya alındı. Hastaların tamamına ilk 12 saat içinde fleksibl endoskopi uygulandı. Yanık dereceleri belirlendi. 24 saat yoğun bakımda takip edildi.

Hastalar iki gruba ayrıldı. Grup 1 (n=25) sadece konvansiyonel tedaviye alırken (Geniş spektrumlu antibiyotik 3. Kuşak sefalosporin 2gr/gün, parenteral proton pompa inhibitörü omeprazol 40 mg iv günde iki kez ve steroid 2 mg/kg/ gün 7 gün boyunca), parenteral beslenme (Nutrifleks, B. Braundış Tic. A.Ş) 21 gün boyunca uygulandı.

Grup 2'deki hastalar (n=25), yoğun n-asetil sistein 2x1200 mg/gün oral + konvansiyonel tedavi (Geniş spektrumlu antibiyotik 3. Kuşak sefalosporin 2gr/gün, parenteral proton pompa inhibitörü omeprazol 40 mg iv günde iki kez ve steroid 2 mg/kg/gün) 7 gün süresince, parenteral beslenme (Nutrifleks, B. Braundış Tic. A.Ş.) 21 gün süresince uygulandı. 0, 21, 45, 90 ve 180. günlerde ortaya çıkabilecek komplikasyonları değerlendirmek için üst gastrointestinal sistem fleksibl endoskopi ile inceleme yapıldı. Endoskopi kısa etkili kas gevşeticilerle genel anestezi altında 5 dakikada yapıldı.

Mann-Whitney U testi ve χ^2 testi ile hastalar, gruplarda arasındaki farkları değerlendirmek için kullanıldı. p <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler Windows için (sürüm 9.05; SPSS, Inc, Chicago, Illinois, ABD) SPSS kullanılarak analiz edildi.

Bulgular

Birinci gruptaki hastaların 15'i kadın 10'u erkek, yaş ortalaması 39 (17-76) idi. 10 hasta intihar amaçlı, 15 hasta yanlışlıkla içtikleri korozif madde sonucu kliniğimize başvurdular. 17 hastada alkali madde alımı, 8 hastada asit madde alımı sonucu yanık tespit edildi. 10 hastada evre 3, 15 hasta evre 2b yanık tespit edildi. Evre 3 yanık tespit edilenlerin hepsi alkali madde alımı ile başvuran hastalardı. Birinci grupta 7 hastada disfaji ile bulgu veren darlık tespit edildi. 30-33 cm deki daralmış segment 7 mm ile 15 mm çaplı buji dilatörler kullanılarak dilate edildi.

İkinci gruptaki hastaların 12'si kadın 13'ü erkek, yaş ortalaması 35 (15- 55) idi. 8 hasta intihar amaçlı, 17 hasta yanlışlıkla içtikleri korozif madde sonucu kliniğimize başvurdular. İntihar amaçlı madde için 18 hastanın 15'ini kadınlar oluşturmaktaydı. 19 hastada alkali madde alımı, 6 hastada asit madde alımı sonucu yanık tespit edildi. Evre 3 yanık tespit edilenlerin 6'sı alkali, 2'si asit madde alımı ile başvuran hastalardı. 8 hasta evre 3, 17 hasta evre 2b idi. İkinci grupta sadece bir hastada disfajiye neden olmayan, 21.günde yapılan üst endoskopide saptanan ve 9,2 mm'lik endoskopun geçişine izin veren striktür oluşmuştur. Striktür 1. darlıktaydı. Üçüncü ve altıncı ayki takiplerinde striktürde her hangi bir progresyon izlenmedi.

Çalışmamızda, birinci grupta semptomatik darlık 7 hastada, ikinci grupta 1 hastada darlık tespit edildi. İki grup arasında anlamlı fark ($p < 0.001$) bulundu. Hastaların takiplerinde ölüm, sepsis, perforasyon veya kanama gibi ciddi bir komplikasyon iki grupta tespit edilmedi. 45. günde her iki grubun yapılan fleksibl endoskopilerinde özofagus peristaltizmi düzensiz olarak izlendi. Her iki grupta özofagus ve mide mukozal hasar iyileşme bulguları arasında önemli bir fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 1, 2).

Sözlük - Hata! Köprü başvurusu geçerli değil

@ İşletme Araçlar Google Translate Hattında Blog Hikayemizi paylaşın Gizlilik Yardım

Tartışma

Özofagus korozif yanıklarında en sık karşımıza çıkan etken maddeler asidler, beyazlatıcılar, deterjanlar, termal olarak aktif maddeler ve sodyum hidroksit, sodyum karbonat, sodyum metasilikat ve amonyaklı su gibi alkalin maddelerdir. Tüm bu korozifler içerisinde ciddi ve önemli sekellerin büyük bir kısmından alkali yakıcılar sorumludur (1). Ülkemizde genellikle temizlik amacıyla kullanılan korozif maddelerin açık olarak satılması nedeniyle son zamanlarda bu mad-

Tablo 1. Grupların cinsiyet ve yaş dağılımı

	Kadın	Erkek	Yaş orta.
Grup-1	15	10	39 (17-76)
Grup-2	12	13	35 (15-55)
Toplam	27	23	

Tablo 2. Grupların intihar amaçlı ve kaza ile yaralanmaları, evreleri ve darlık gelişimi

	Suist	Kaza	Evre 2B	Evre 3	Darlık
Grup-1	10	15	15	10	7
Grup-2	8	17	17	8	1
Toplam	18	32	32	18	8

delerin yanlışlıkla içilmesi çok artmıştır. Özofagus yanıklarının %75-90'ından alkalin maddelerin sorumlu olduğu gösterilmiştir (5, 7). Asidlerin aksine alkalin maddeler likefaksiyon nekrozuna yol açtığından kolaylıkla derine penetre olabilmekte ve böylece perforasyon, striktür gelişimi gibi komplikasyona daha sıkça neden olmaktadır. Alınan maddenin cinsi, konsantrasyonu, miktarı ve temas süresi oluşabilecek komplikasyonlarda etkilidir (2).

Lezyonun yer ve derecesi endoskopi ile belirlenir. Özofagoskopi ile mukozadaki lezyon ve değişiklikler direkt olarak görülebilmekte yanığın ciddiyeti hakkında kesin bilgi alınabilmektedir. Konuyla ilgili çoğu yazarların görüşü korozif madde alımını takiben ilk 24-48 saat içinde endoskopinin yapılması şeklindedir. İlk ciddi yanık görülen lezyonun daha distaline geçilmemesi perforasyon riski olduğu için tavsiye edilmektedir (4). Biz de tüm hastalarımızı genel anestezi altında fleksibl endoskopi ile muayene ederek yanık derecesini belirledik ve lezyon görülen bölgenin distaline geçmeyerek tedavimizin protokolünü yanık derecesine göre planladık.

Bütün açık yaralarda olduğu gibi, özofagus yanıklarında da geniş spektrumlu antibiotikler kullanılmalıdır. Biz tüm hastalarımızda geniş spektrumlu antibiotik tedavisi kullandık (3).

Akut zedelenmeye bağlı negatif nitrojen dengesi ve yetersiz kalori alımı iyileştirmeyi geciktirmektedir. Hastalar yeterince beslenmelidir. Bu nedenle hastalarda parenteral beslenme tedavisi uygulanmalıdır. Bizde tüm hastalarımızda parenteral beslenme uyguladık (Nutrifleks, B. Braun Dış Tic. A.Ş.). Oluşan travmanın etkisine bağlı katabolik hasara yeterli olması açısından, glukoz oranı normal sınırlarda ve yağ oranı fazla olan beslenme solüsyonunu tercih ettik.

Geniş serilerden elde edilen ortalama sonuçlara göre korozif madde içimi sonrası özofagusta %24 oranında yanık gelişmekte ve %7 oranında bu yanıklar ikinci ve üçüncü derecede striktür gelişebilen yanıklar olmaktadır (1,5,6). Çalışmamızda da hastaların %5'inde 2. derece, %1.7'sinde 3. derece yanık gelişmiştir.

Korozif özofajitte, tipik bir özofagus iyileşmesi kontraksiyon ve epitelizasyon ile olmakta ve bu da 21 gün sürmektedir. Kollagen moleküllerinin çapraz bağlanmaları üç ay kadar zaman alır ve yumuşak kontraksiyon yerini sert kontraksiyona bırakır (2). Remodelizasyon ise iki yıla kadar uzayabilir. Bu nedenle hastaları 180 gün sonra tekrar endoskopi ile değerlendirdik. Ciddi korozif özofagus yanığı sonrası striktür formasyonu gelişmesi halinde cerrahi girişimlerden yararlanılabilir. Özofagus pasajına mani olacak kadar gelişmiş striktürlerde, lümen açıklığını sağlamak gayesiyle buji veya basınç kontrollü balonlarla dilatasyon programları, intestinal graft interpozisyonu, intraluminal stent uygulanması, ekstraluminal skatrisektomi gibi yöntemler uygulanabilir. Serimizde darlık gelişen 8 hastaya balonla dilatasyon uygulanarak darlık açılmıştır.

Striktür gelişiminin engellenmesi için hem mekanik önlemler hem de farmakolojik yöntemler kullanılmış kullanılmıştır. Erken dilatasyonun, hayvan çalışmalarında striktür gelişimini arttırdığı, insanlardaki denemelerde ise sıklıkla perforasyona neden olduğu gözlenmiştir (8). Reyes ve Hill 21 gün süreyle özofagus içine silikondan yapılmış stent yerleştirilmesinin striktür oluşumunun engellen-

mesinde etkinliğini bildirmişler, fakat aspirasyon pmönönisinin sıklığı nedeniyle bu yaklaşım yaygın olarak kullanılmamıştır. Serimizde erken dilatasyon yöntemi kullanılmamış olup daha çok medikal tedavi kullanılmıştır.

Birçok deneysel çalışmada; korozif özofajitte, darlık oluşmasını önlemek amaçlı farmakolojik ajan kullanılmıştır. Steroidler, penisilamin, heparin, indometazin, epidermal büyüme faktörü, gamma interferon gibi farmakolojik ajanlar, östrojen, progesteron, antibiyotikler, ve bunların kombinasyonlarının inflamasyon ve kollajen sentezini baskıladığı fibroplazi ve darlık oluşumunu önlemek için kullanılmıştır. Bu deneysel çalışmalarda darlık oluşumunda azalma olmasına rağmen, ileri derecede korozif özofajit görülen darlık oluşumu oranı hala %70-100'dir. Deneysel çalışmalarda multipl ajanların etkinliğini belgelenmiş olmasına rağmen, korozif özofajit, güncel tedavi protokolü hâlâ, antibiyotikler ve kostik ajan nötralizasyonu, erken döneminde hala (11-13) steroid ile sınırlıdır. N-asetilsistein sülfür tabanlı bir amino asit olup, bağışıklık sistemi için çok önemli bir antioksidan olan glutatyon oluşumunda yer alır. Kollagen üretiminde yer alır, cildin elastikiyetini sağlar. Antioksidan etkisi sporun faydasını artırabilir. T4 lenfositlerinin üretimini uyarmaktadır. Günlük tavsiye edilen kullanım dozu yoktur, vücut tarafından üretilebilmektedir (9,10). Yaptığımız literatür taramasında N-asetil sistein'in antifibrotik potansiyel özellik gösterdiğini de belirten 4 çalışma elde ettik. N-asetil sisteinin antifibrotik özelliği akciğer fibrozunun bleomisin ile indüklendiği 3 çalışmada gösterilmiştir (14,15). N-asetilsisteinin kullanıldığı değişik hastalıklar arasında kanser, kardiyovasküler hastalıklar, metal toksisitesi ve karaciğerin parasetamol toksisitesi sayılabilir (16). N-asetil sistein apopitozu önleyebilmekte, çeşitli proteinlerin aktivitelerini düzenleyerek hücre survini uzatmaktadır. N-asetil sistein, endotelial disfonksiyonunu azaltmakta, inflamasyon, fibroz, invazyon, kartilaj erezyonu, asetaminofen detoksifikasyonu ve transplantasyon ihtiyacının geciktirilmesini sağlamaktadır (17). Antitoksitesindeki muhtemel mekanizmalar karaciğer kan akımını artırması, glutatyon artışı ve serbest radikalleri temizlemesi sayılabilir. Mevcut bilinen etkinlikleriyle N-asetil sistein, karaciğerde oksidatif strese karşı tedavi edici etki ile transplantasyon hasarı, alkolizm, metal toksisitesi ve fibrozda tedavi rolü oynayabilir (16). Çalışmamızda da n-asetil sistein kullanılarak antioksidan ve kollajen yapıcı etkisinden yararlanmayı amaçladık. İstatistiksel sonuçlarda da iki grup arasında anlamlı fark n-asetil sistein kullanılan grup lehine anlamlı bulundu.

Sonuç

Korozif özofajitlerde, hastaların erken dönemde endoskopik muayene ile değerlendirilmesi takip, tedavi stratejisini ve prognozu belirlemede yararlıdır. Parenteral beslenme, geniş spektrumlu antibiyotik ve steroid tedavisine ek olarak antioksidan ve kollajen yapımı üzerine etkili olan n-asetil sistein kullanımının etkili ve faydalı olabileceği

kanaatine vardık. Daha fazla sayıda hasta içeren gruplar veya deneysel çalışmalarla bulgularımızın destekleneceğini umuyoruz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

- Haller JA, Andrews HG, White JJ: Pathophysiology and management of acute corrosive burns of the esophagus. *J Ped Surg* 1971; 6: 578-81.
- Ramasamy K, Gumaste VV. Corrosive ingestion in adults. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 119-24.
- Mutaf O. Çocuklarda kostik özofagus yanıkları. *Pediatric cerrahi dergisi* 2, 1988; 69-88.
- Anderson KD, Rouse MT, Randolph JG. A controlled trial of corticosteroids in children with corrosive injury of the esophagus. *The ew England Journal of Medicine*, 1990; 323: 637-40.
- Hawkins DB, Demeter MJ, Barnett TE. Caustic ingestion: Controversies in management. *Laryngocop* 1980; 90: 98-109.
- Ada JS, Brick HG. Peiatric caustic ingestion. *Ann Otol Rhinolaryngol* 1982; 91: 656-8.
- Long JD, Orlando RC. Anatomy, histology, embryology, and developmental anomalies of the esophagus. In: Sleisenger MH, Friedman LS, Feldman M, eds. *Gastrointestinal and liver disease*. Philadelphia: WB Saunders, 2002; 551-98.
- Estrera A, Taylor W, Mills LJ et al. Corrosive burns of the esophagus and stomach: a recommendation for an aggressive surgical approach. *Ann Thorac Surg* 1986; 41: 276-83.
- Hansen NC, Skriver A, Brorsen-Riis L, Balslov S, Evald T, Matbaek N, et al. Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir Med* 1994; 88: 531-5.
- Anfossi G, Russo I, Massucco P, Mattiello L, Cavalot F, Trovati M. N-acetyl L- cysteine exerts direct antiaggregating effect on human platelets. *Eur J.Clin._nvestigation* 2001; 31: 452-61.
- Loeb PM, Nunez MJ. Caustic injury to the upper gastrointestinal tract. In: Sleisenger MH, Friedman LS, Feldman M, eds. *Gastrointestinal and liver disease*. Philadelphia: WB Saunders, 2002; 399-407.
- Homan CS, Maitra SR, Lane BP, et al. Effective treatment for acute alkali injury to the esophagus using weak-acid neutralization therapy: an ex-vivo study. *Acad Emerg Med* 1995; 2: 952-8.
- Homan CS, Maitra SR, Lane BP, et al. Effective treatment of acute alkali injury of the rat esophagus with early saline dilution therapy. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 178-82.
- Hagiwara SI, Ishii Y, Kitamura S. Aerosolized Administration of N-Acetylcysteine Attenuates Lung Fibrosis Induced by Bleomycin in Mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 225-31.
- Serrano-Mollar A, Closa D, Prats N, Blesa S, Martinez-Losa M, Cortijo J, et al. In vivo antioxidant treatment protects against bleomycin-induced lung damage in rats. *British J of Pharmacol* 2003; 138: 1037-48.
- Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, Ahmad M. Molecular mechanisms of Nacetylcysteine actions. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60: 6-20.
- Foresti R, Sarathchandra P, Clark JE, Green CJ, Motterlini R. Peroxynitrite induces heme oxygenase-1 in vascular endothelial cells: a link to apoptosis. *Biochem J* 1999; 339: 729-36.