

Deneyisel Kostik Özefagus Yanığında Medikal Balın Etkisi

Nazif ZEYBEK¹, Fahrettin YILDIZ², Armağan GÜNAL³, Levent KENAR⁴
Ahmet AYDIN⁵, Yusuf PEKER¹, Güldem KILCILER⁶, Sacit ÇOBAN⁷, Tayfun İDE⁸
¹ *Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığı, Ankara-TÜRKİYE*
² *Şanlıurfa Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığı, Şanlıurfa-TÜRKİYE*
³ *Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Patoloji Anabilim Dalı Başkanlığı, Ankara-TÜRKİYE*
⁴ *Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi NBC-Biyokimya Anabilim Dalı Başkanlığı, Ankara-TÜRKİYE*
⁵ *Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Eczacılık Bilimleri Başkanlığı, Ankara-TÜRKİYE*
⁶ *Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanlığı, Ankara-TÜRKİYE*
⁷ *Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığı, Gaziantep-TÜRKİYE*
⁸ *Gülhane Askeri Tıp Akademisi, AR-GE Deney Hayvanları Merkezi Başkanlığı, Ankara-TÜRKİYE*

Özet: Medikal balın yara iyileşmesinde etkinliğini gösteren birçok çalışma vardır. Ancak yara iyileşmesi üzerindeki etkisinden farklı olarak bu çalışma, rat özefagusunda kostik alımına bağlı gelişebilecek özefagus hasarı ve darlık gelişimine karşı medikal balın faydasını araştırmak için düzenlendi. Otuz adet Wistar albino cinsi rat 3 gruba bölündü. Grup 1'de (sham) ratlara herhangi bir işlem yapılmadı. Grup 2'de özefagus yanığı oluşturuldu. Grup 3'te ise özefagus yanığı oluşturuldu ve medical bal ile tedavi edildi. Kostik özefagus yanığı distal özefagusa 0,1 ml %37,5 NaOH verilerek yapıldı. Özefagus yanığı oluşturulmuş Grup 3, 14 gün boyunca gavağa medikal bal verilerek tedavi edildi. Uygulanan tedavinin etkinliği 28. günde özefagus stenoz indeksi, histopatolojik hasar skoru bakılarak ve biyokimyasal olarak doku hidroxyproline seviyesi ve malondialdehide (MDA) seviyesi bakılarak değerlendirildi. Medikal bal ile tedavi edilen grupta ve Sham grubunda bütün ratlar çalışmanın sonuna kadar canlı kalırken kontrol grubundaki ratlardan 3 tanesi (% 30) öldü. Tedavi grubunda stenoz indeksi ve histopatolojik hasar skoru, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Hidroksiprolin ve MDA seviyeleri de tedavi grubunda kontrol grubuna göre daha düşük idi. Medikal bal tedavisi, alkali özefagus yanığı oluşturulmuş ratlarda fibrozis ve histopatolojik hasar skorunda iyileşme sağlamaktadır. İleri çalışmalar alkali madde alımına bağlı gelişmiş özefagus yaralanmalarının tedavisinde yeni bir bakış açısı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Bal, kostik, özefagus, yanık

The Efficacy of Medical Honey in Experimental Caustic Esophageal Burn

Summary: There are many studies promoting the use of medical honey in wound care. This study was designed to investigate the usefulness of medical honey in the prevention of esophageal damage and stricture formation due to caustic injuries in the rat esophagus. Thirty Wistar albino rats divided into 3 experimental groups. Group 1 (sham) rats were uninjured, group 2 had untreated esophageal burns, group 3 had oesophageal burns treated with medical honey by gavage. Caustic esophageal burn was induced by applying 0.1 ml 37.5% NaOH to the distal esophagus. Group 3 had oesophageal burns treated with medical honey on the first 14 days. Efficacy of the treatment was assessed on the 28th-day by measuring stenosis index of the oesophagus and histopathological damage score, and biochemically by determining tissue hydroxyproline and malondialdehyde (MDA) content. Three (30%) rats died in the control group, whereas all rats in the sham group and the medical honey treatment group survived during the study. Stenosis index and the histopathological damage score were significantly lower in the treatment group than the control group. Also hydroxyproline and MDA levels were significantly lower in the treatment group than the control group. Medical honey treatment ameliorates the degree of fibrosis and histopathological damage scores in alkali burns of the oesophagus in the rat. Further studies may provide new perspectives for the treatment of oesophageal injuries due to ingestion of alkaline substances.

Key Words: Burn, caustic, oesophagus, honey

Giriş

Korozif madde alımı sonrası gelişen özefagus perforasyonu ve özefagus darlığı gelişimi gibi ciddi sekeller hala önemini korumaktadır. Korozif madde alımına bağlı özefagus yanıklarının çoğu alkali, daha azı ise asit madde alımına bağlıdır. Özellikle alkali ajan alımı sonrası özefagus perforasyonu, mortalite ve morbiditeler ciddi olarak artmakta,

bunların içinde özefagus striktürleri tipik olarak daha sık görülmektedir (7). Özefagusta darlık gelişimi sıklıkla ilk hasarlanmanın şiddetiyle ilişkilidir. Yaralanma bölgesinde ilk 4 gün akut nekrotik faz görülür (1). Yaralanma bölgesinde iskemi sonrası doku hasarlanmasına serbest oksijen radikallerinin katkısı olduğu bilinmektedir. Ayrıca, korosif özefagus yanıkları sonrasında da serbest oksijen radikallerinin arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (13). Bal, çok eski tarihlerden beri çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan bir gıda maddesidir. Yüksek vizkozitesi, asidik pH özelliği, yüksek

ozmoloritesi, hidrojen peroksit içermesi ve zengin besinsel özelliklerinden dolayı bakteriyel büyümeyi baskılayıcı ve yara yeri iyileşmesini hızlandırıcı özelliklerinin olduğu savunulmuştur (8). Bununla beraber çeşitli çalışmalarda balın serbest oksijen radikallerin üretilmesini baskıladığı gösterilmiştir (2). Bu nedenle çalışmamızda, alkali özefagus yanığından sonra erken dönemden itibaren bal tedavisi başlamanın darlık gelişimi üzerine etkisini araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada 250-300 gram ağırlığında, 30 adet Wistar albino cinsi rat kullanıldı. Ratlar, ısı ve ışığı kontrollü, 23 ± 3 °C sıcaklıkta ve $\%50\pm 10$ nispi rutubetli odalarda sınırsız yiyecek ve içecek verilerek en az 1 hafta beslendi. Çalışmaya Gülhane Askeri Tıp Akademisi Hayvan Etik kurulunun (AR-GE: 1491-120-07/121) onayı alındıktan sonra başlandı. Uygulanan cerrahi girişimler 10mg/kg intraperitoneal Ketamin HCl (Ketalar, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve 3 mg/kg xylazine HCl (Rompun®, Bayer) verilerek sağlanan genel anestezi altında yapıldı. Ratlara cerrahiden 24 saat önce yiyecek verilmesi kısıtlandı. Fakat, su vermeye devam edildi. Ratlar her birinde 10 rat olacak şekilde, sham grubu (grup 1), kontrol grubu (grup 2) ve medikal bal tedavi grubu (grup 3) olarak üç gruba ayrıldı. Daha sonra, verilen kimyasal ajanın özefagus üst kısmına dönüşünü engellemek için ratlar 60 derecelik açıyla tutularak median laparotomi yapıldı. Yaklaşık 1,5 cm'lik abdominal özefagus segmenti serbestleştirildikten sonra alt ve üst uçlarından bağlanarak izole edildi. Takibinde, mide ön duvarından 24 F intravenöz kanülle izole segmente girilerek 0,1 ml $\%37,5$ luk NaOH verildi. Verilen madde 1 dakika bekletildikten sonra geri alınmasını müteakiben serum fizyolojik (SF) ile yıkandı. Sham grubundaki ratlarda ise laparotomi ve özefagus segmentinin serbestleştirilmesini müteakiben sadece SF verilip 1 dakika sonra geri alındı. Tedavi grubundaki ratlara ise 14 gün boyunca gavaj yöntemiyle günde bir kez medikal bal verildi. Tüm gruplardaki ratlar 28.günde genel anestezi altında iken intrakardiyak 5cc kan alınarak aşırı doz Ketamine HCl ile sakrifiye edildi. Sakrifikasyondan sonra, ratların özefagusları çıkarılarak hem histopatolojik incelemeye hem de biyokimyasal incelemeye gönderildi. Biyokimyasal inceleme için alınan doku örnekleri -70°C'de saklandı. Toplanan dokular homojenize edildikten sonra analiz için süpernatant kısım kullanıldı. Bu kısımda, serbest oksijen radikalleri göstergesi olarak hidroksiprolin ve malondialdehit (MDA) seviyelerine bakıldı. MDA ölçümü için; 250 µl süpernatant

üzerine 250 µl fosfat tampon (pH 7.4) eklendi, bunların üzerine 250 µl $\%15$ 'lik TCA (Triklorasetik asit) ilave edilerek karıştırıldı. Buz keselerinde örneklerin 2 saat tutulmasının ardından 4 °C'de 440 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. 500 µl süpernatant alınıp üzerine 38 µl 0,1 M EDTA ve 125 µl TBA (thiobarbituric acid) solüsyonu ilave edilip 15 sn karıştırıldı. Kaynayan su banyosunda 15 dakika tutulmasını takiben 532 nm dalga boyunda fosfat tampon körüne karşı spektrofotometrede okundu (11). Doku Hidroksiprolin ölçümü için; 200 µl doku hidrolizatının üzerine 1,6 ml deiyonize su eklendi. 1 ml 1/5 dilüe borik asit ve 0,3 ml kloramin T ve 20 dakika sonra 1 ml sodyum tiyosülfat eklenerek karıştırıldı. Doymuş çözelti 1,5 gr KCl ile hazırlandı ve örnekler 20 dakika kaynar suda bekletildi. Soğuduktan sonra 2,5 gr toluen eklenerek 5 dakika karıştırıldı ve düşük devirde santrifüj edildi. Son solüsyonun 1 ml'sine 0.4 ml Ehrlich ayracı eklenerek 30 dakika bekledi. Daha sonra spektrofotometre ile 565 nm dalga boyunda ölçüm yapıldı (17). Histopatolojik inceleme için alınan doku örnekleri ise paraffin içine gömülmesi işlemini takiben bloklardan 4µm lik kesitler alındı. Hematoxylin-eosin (H&E) ve Gomori's trichrome boyaları ile boyanan kesit örnekleri bir patolojist tarafından çift kör olarak değerlendirildi.

Araştırma kapsamında deneklerden elde edilen doku MDA düzeyi (MDA) ve doku Hidroksiprolin düzeyi (HP) ölçüm değerleri bilgisayar ortamına aktarıldı. Gerekli hata kontrolleri ve düzeltmeler yapıldı. MDA ve HP değerlerinin normal dağılıma uygunlukları grafiksel olarak Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Hidroksiprolin ve MDA parametrelerinin normal dağılıma uymadığı gözlemlendi. Tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde ortalama±standart sapma değerleri ile birlikte en küçük, en büyük ve ortanca değerleri de kullanıldı. Gruplara göre MDA ve HP parametrelerindeki değişimi incelemek amacı ile Kruskal-Wallis varyans analizi uygulandı. Fark bulunması durumunda farklı grubu belirleyebilmek için Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney testi Post-Hoc ikili karşılaştırmalar için kullanıldı. Tüm istatistiksel analiz ve hesaplamalar için SPSS for Windows Version 15.00 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ve MS-Excel paket programlarından yararlanıldı. İstatistiksel kararlarda $p\leq 0,05$ düzeyi anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edildi.

Bulgular

Kontrol grubundaki ratlardan 3 tanesi çalışma süresi dolmadan öldü. Bunlardan biri cerrahi müdahaleden 2 gün sonra biri 5. günde biri de 7. günde

öldü. Dört haftalık çalışma süresinde kontrol grubundaki ratlarda ve sağ kalan ratların hepsinde belirgin kilo kaybı tespit edildi. Ratların özefaguslarının ortalama çapları arasında gruplar arasında farklar tespit edildi. Sırasıyla grupların özefagus çap ortalamaları; Sham grubunda: $3,6 \pm 0,3$ mm, kontrol grubunda: $1,4 \pm 0,8$ mm ve tedavi grubunda: $2,5 \pm 0,3$ mm idi. Sonuçlara göre kontrol grubunda ve tedavi grubunda özefagus çap ortalaması, tedavi ve sham grubuna göre anlamlı şekilde düşük tespit edildi (sırasıyla $P < 0,01$ ve $P < 0,05$). Bununla birlikte, tedavi grubunda özefagus çapı kontrol grubuna göre daha geniş tespit edildi ($P < 0,05$). Kontrol grubunda özefagus dokularının histopatolojik değerlendirmesinde ise özefagus kas tabakası da dahil tüm dokuların harab olduğu ve yerini skar dokusunun aldığı görüldü (Şekil 1).

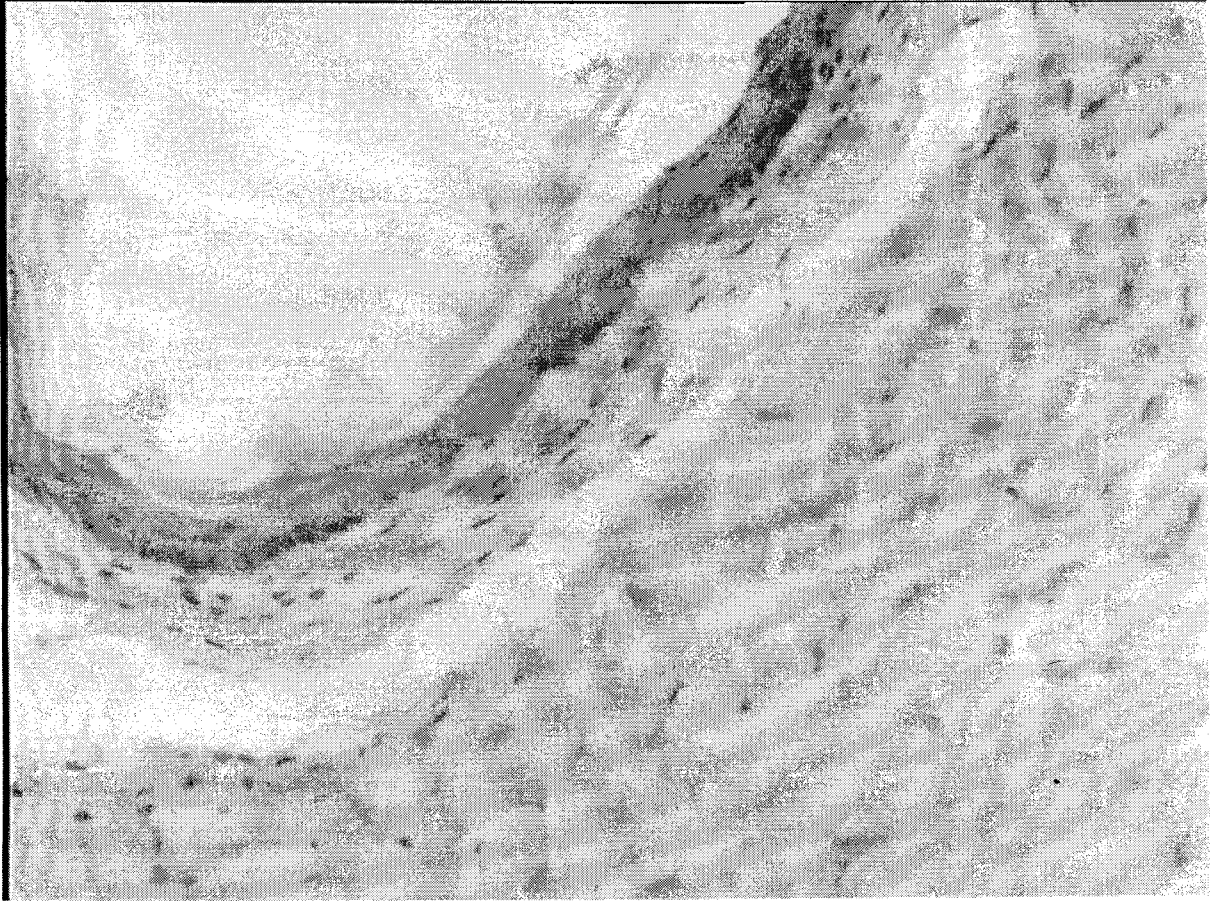
Tedavi grubundaki ratların özefagus dokusunun histopatolojik değerlendirilmesinde ise kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir iyileşmenin olduğu görüldü. Sham grubunda ise herhangi bir patolojik görünüm yoktu (Şekil 2).

Araştırma kapsamında deneklerden ölçülen en düşük MDA protein değeri $0,31 \mu\text{mol/gr}$ iken en yüksek MDA protein değeri $2,04 \mu\text{mol/gr}$ olarak belirlendi. HP parametresinde gözlenen en küçük protein değeri $498,00 \mu\text{gr/gr}$, en büyük protein değeri ise $2945,00 \mu\text{gr/gr}$ olarak bulundu. Deney gruplarına göre MDA ve HP parametrelerinin tanımlayıcı istatistikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1 incelendiğinde; doku MDA yüzeyi protein ortancalarının en düşük Sham grubunda olduğu, Sham grubunu ise tedavi ve kontrol gruplarının takip ettiği görülmektedir. Grupların ortancaları



Şekil 1. Submukozal şiddetli fibrozis ve musküler fibrozis mevcut (Gomori's Trichrome boyası x100)



Şekil 2. Minimal submucosal fibrosis (H&E boyası x200)

Tablo 1. Deney gruplarına göre MDA ve HP proteinlerinin dağılımı

Gruplar	Doku MDA düzeyi ($\mu\text{mol/g}$ protein)	Doku Hidroksiprolin düzeyi ($\mu\text{g/g}$ protein)
Grup 1	0,47 \pm 0,19	1721 \pm 982,2
Grup 2	1,25 \pm 0,56	2338 \pm 522,9
Grup 3	0,62 \pm 0,21	1809 \pm 1007,9
İstatistik	Gruplar 1 ve 2	P<0,01
	1 ve 3	P>0,05
	2 ve 3	P<0,01

arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak da önemlidir ($X^2=18,721$; $p<0,001$). Farkın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığını belirleyebilmek amacı ile Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney testi post-hoc test olarak uygulandığında, Sham ile kontrol ($Z=3,781$; $p<0,001$) ve kontrol ile tedavi ($Z=3,253$; $P=0,001$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülürken, Sham ile tedavi grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($Z=1,818$; $P=0,075$) bulundu. Deney gruplarından her hangi bir girişimde bulunulan Sham ve tedavi gruplarının MDA protein ortancaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı miktarda düşüktür.

Doku hidroksiprolin düzeyi protein ortancası MDA parametresine benzer şekilde en düşük Sham grubunda ölçüldü. Sham grubunu sırası ile tedavi ve kontrol grupları izlemekteydi. Gruplar arasındaki HP ortancası farkı istatistiksel olarak da anlamlıdır ($X^2=8,400$; $p=0,015$). Farklılığın kaynağını bulmak için yapılan post-hoc testler sonucunda; Sham ile kontrol grubu ortancaları arasındaki fark istatistiksel olarak önemliyen ($Z=2,646$; $P=0,007$), Sham ile tedavi ve kontrol ile tedavi grupları HP ortancaları arasındaki fark ise istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur (sırasıyla $Z=0,794$; $P=0,436$ ve $Z=2,192$; $P=0,029^*$). Sham grubunun HP protein düzeyi kontrol ve tedavi grubundan istatistiksel olarak da önemli miktarda daha düşüktür. Kontrol ile tedavi grubu arasındaki HP protein düzeyi farkı ise istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek kadar büyük değildir.

Tartışma ve Sonuç

Kimyasal maddelerin yanlılıkla veya intihar amacıyla alınması korozif özefajite neden olabilmektedir (4). Alkali ajanların alınması, lifefaksiyon nekrozuna yol açıp özefagus kas tabakasına kadar nüfuz etmesi nedeniyle daha fazla hasar verir ve mortalitesi yüksek ciddi komplikasyona yol açarlar (3). Nekroz gelişen bölgede, serbest oksijen radikallerinin iskemisi sonrası doku hasarını arttırıcı rol oynadığı bilinmektedir. Serbest oksijen radikalleri hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler. Süperoksit radikali (O_2) ve hidroksil radikali (OH) sitoplazma, mitokondri, nükleus ve endoplazmik retikulum membranlarında lipid peroksidasyonunu başlatır. Membranlarda lipid peroksidasyonu meydana gelmesi sonucu membran permeabilitesi artar. Bu dolaylı etki, dokuda nötrofil birikimine yol açar ve inflamatuvar süreci başlatarak hasarın şiddetlenmesini sağlar (2). Korozif özefajit tedavisi için yeni tedavi şekilleri bulmayı hedefleyen çalış-

maların çoğunda öncelikli olarak striktür gelişiminin engellenmesi veya azaltılması tedavinin etkinliği açısından anlamlı kabul edilmiştir. Bu amaçla, lipid peroksidaz inhibisyonu sağlayan ilaçlar, çeşitli antibiyotik ajanlar, ozon tedavisi, TNF-alfa antikor ve bujinaj yöntemleri gibi seçenekler denenmiştir (12, 15, 16, 20). Yaptığımız literatür taramasında, daha önceleri yara yeri iyileşmesinde kullanılan serbest radikallerin üretimini baskıladığı ve antimikrobiyal özellikleri de olduğu bilinen medikal balın özefagus korozif yanıklarında kullanılması ile ilgili bir çalışmaya rastlamadık. Bal, 2000 yıldan daha fazla zamandan beri yara yeri enfeksiyonunda kullanılan geleneksel bir ilaçtır. Yapılan güncel çalışmalarda balın yara tedavisinde kullanılması güvenli ve etkin olduğu kanıtlanmıştır (5, 14, 18). Balın mikobakteriyel enfeksiyonlar hariç antimikrobiyal etkisi, yaraya pansuman materyalinin yapışmasını önlemesi, antiödem etkisi, epitelizeasyonu ve granülasyonu hızlandırıcı etkisi ve yaralardaki beslenmeyi düzenleyici etkileri ortaya konarak, enfekte veya enfekte olmayan tüm yaralarda ideal pansuman materyali olduğu bildirilmiştir (19). Bu olumlu etkilerinden dolayı yaralanmalarda, gastrik ülserde, yanıklarda, kaşıntılarda tedavi amacıyla kullanılmıştır. Bal lokal uygulandığında yara üzerinde ince bir bariyer oluşturup yaranın havayla ilişkisini kestiği, oluşan havasız ortamda hem yara epitelizeasyonu ve granülasyonu gelişimi hızlandırdığı hem de yaradaki sinir uçlarının hava ile teması kesildiği içinde balın analjezik etkisi ortaya çıktığı bildirilmiştir (18). Enfeksiyonu önlemesinin nedeni hidrojen peroksit üretimi ve higroskopik etkisinin olması gösterilmiştir (8). Ek olarak bal, enzimatik debritleman ve immün sistemi aktive edici özelliklerine sahiptir. Enzimatik debritleman etkisi, içerdiği katalaz gibi enzimlerin yara yatağındaki nekrotik materyali sindirmesiyle açıklanmıştır. Yara iyileşmesi üzerine etkisi, balda bulunan hidrojen peroksitin matriks metalloproteazları oksidasyonla aktive etmesi sonucunda otolitik debritlemanın gerçekleşmesi olarak ifade edilmiştir (9). İmmün sistemi güçlendirici etkisi ise fagositleri, monositleri, B ve T lenfositleri uyarması sonucu TNF, IL-1 ve IL-6'nın aktive olduğu tespit edilerek kanıtlanmıştır (16). Bahsedilen olumlu özelliklerinden dolayı, biz de bu çalışmada, güncel araştırmalarda kullanılan steril edilmiş medikal balı kullandık. Ratlarda uyguladığımız medikal balın dokular üzerine iyileştirici etkisinin yanında, antimikrobiyal özelliklerinin de olmasının korozif özefajit tablosunun gerilemesine faydasının olduğunu düşünüyoruz. Güven ve ark., yaptığı çalışmada NaOH ile yapılan özefagus yanığında MDA seviyelerinin ve hidroksiprolin seviyelerinin yükseldiğini göstermişlerdir (10). Mısırlıoğlu ve

ark.nın yaptığı çalışmada ise MDA'nın serbest oksijen radikal üretiminin göstergesi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (14). Bizim çalışmamızda da özefagus yanığı oluşturulmuş kontrol grubundaki ratlarda, sham grubunda bulunan ratlara kıyasla özefagus dokusunda bakılan MDA ve hidroksiprolin seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu sonuç literatür bulgularıyla benzerdir. Medikal bal grubundaki ratlarda elde ettiğimiz sonuçların ise kontrol grubuna oranla daha düşük oranlarda saptanması, medikal bal tedavisinin serbest oksijen radikallerini azalttığını, ayrıca, striktür gelişiminde azalma sağlayabileceğini göstermektedir. Özefagus yanığı sonrasında gelişmiş olan sekonder enfeksiyonların gelişimi, korozif özefajite bağlı gelişen striktür oluşumunu şiddetlendireceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda balın değişik özelliklere sahip olması sayesinde bakterilerin çoğalmasını engellediği gösterilmiştir (8). Bakteri çoğalmasını engelleyen sebepler içinde; balın yüksek şeker konsantrasyonuna bağlı yüksek ozmolarite ile düşük pH'a sahip olması ve hidrojen peroksit üretimi yer almaktadır.

Bu çalışmada elde ettiğimiz verilerin ışığında medikal balın, alkali özefagus yanığı sonrası sık olarak gelişen ve ciddi bir komplikasyon olan özefagus darlıklarının gelişimini tam olarak önlemediğini, fakat şiddetin azalmasına ve korozif özefajitin iyileşmesine katkı sağladığını gözlemledik. Bu tedavinin, özellikle bujinaj gibi diğer tedavi yöntemleri ile kombine kullanımının striktür gelişimi açısından daha faydalı olabileceğini düşünüyoruz. Sonuç olarak, medikal bal tedavisinin klinikte kullanılabilirliğini söyleyebilmek için daha ileri çalışmaların gerçekleştirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Aksu B, Durmus-Altun G, Ustun F, Torun N, Kanter M, Umit H, Sut N, 2009. A new imaging modality in detection of caustic oesophageal injury: Technetium-99m pyrophosphate scintigraphy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 73 (3):409-415.
2. Ali ATMM, al-Swayeh OA, al-Humayyd MS, Mustafa AA, al-Rashed RS, al-Tuwajiri AS, 1997. Natural honey prevents ischaemia-reperfusion induced gastric mucosal lesions and increased vascular permeability in rats. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 9: 1101-1107.
3. Arévalo-Silva C, Eliashar R, Wohlgelemlerter J, Elidan J, Gross M, 2006. Ingestion of caustic substances: a 15-year experience. *Laryngoscope*, 116(8):1422-1426.
4. Attipou K, Dossed D, Abousalem A, Sodji C, Komlavi J, 2006. Caustic stenosis of the oesophagus at Centre Hôpital D'Université (CHU) of Lome :Epidemiological and therapeutic aspects. *Niger J Surg Res*, 8,(1-2) :38-43.
5. Blomfeld R, 1997. Honey for decubitus ulcers. *JAMA*, 224: 905-908.
6. Dyer RG, Stewart MW, Mitcheson J, George K, Alberti MM, Laker MF, 1997. 7-ketocholesterol, a specific indicator of lipoprotein oxidation, and malondialdehyde in non-insulin dependent diabetes and peripheral vascular disease. *Clin Chim Acta*, 260(1):1-13
7. Ekingen G, Ozden M, Sözübir S, Maral H, Müezzinoğlu B, Kahraman H, Güvenç BH, 2005. Effect of the prostacyclin derivate iloprost in experimental caustic esophageal burn. *Pediatr Surg Int*, 21(6):441-444.
8. French VM, Cooper RA, Molan PC, 2005. The antibacterial activity of honey against coagulase-negative staphylococci. *J Antimicrob Chemother*, 56(1):228-231.
9. Gürdal M, Kireççi S, Piriñçi N, Sakız D, Karaman Mİ, 2003. Greft ve flep tedavisinde doğal balın yara iyileşmesindeki etkisi. *Turk J Urology*, 29 (3): 245-249.
10. Guven A, Gundogdu G, Sadir S, Topal T, Erdogan E, Korkmaz A, Surer I, Ozturk H, 2008. The efficacy of ozone therapy in experimental caustic esophageal burn. *J Pediatr Surg*, 43(9):1679-1684.
11. Kenar L, Karayilanoglu T, Aydin A, Serdar M, Kose S, Erbil MK, 2008. Protective effects of diets supplemented with omega-3 polyunsaturated fatty acids and calcium against colorectal tumor formation. *Dig Dis Sci*, 53(8):2177-2182.
12. Kiyani G, Aktas S, Ozel K, Isbilen E, Kotiloglu E, Dagli TE, 2004. Effects of hyperbaric oxygen therapy on caustic esophageal injury in rats. *J Pediatr Surg*, 39(8):1188-1193.
13. Larios-Arceo F, Ortiz GG, Huerta M, Leal-Cortés C, Saldaña JA, Bitzer-Quintero OK, Rodríguez-Reynoso S, 2008. Protective effects of melatonin against caustic esophageal burn injury in rats. *J Pineal Res*, 45(2):219-223.
14. Mısırlıoğlu A. 2000. Kısmi Kalınlıktaki Deri Grefti Donör Alan İyileşmesinde Balın Etkisinin Araştırılması. Uzmanlık tezi. Dr. Lütfi Kırdar

Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Uzmanlık Programı. İstanbul.

15. Ocakci A, Kanter M, Cabuk M, Buyukbas S, 2006. Role of caffeic acid phenethyl ester, an active component of propolis, against NAOH-induced esophageal burns in rats. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 70 (10):1731-1739.
16. Razumovskiĭ Alu, Romanov AV, Sadchikova RV, Bataev SKh, Masenkov Iul, 2002. Bouginage in chemical burns of the esophagus in children. *Khirurgiia (Mosk)*, 1:40-44.
17. Tasci I, Mas MR, Vural SA, Comert B, Alcigir G, Serdar M, Mas N, Isik AT, Ates Y, 2006. Rat liver fibrosis regresses better with pegylated interferon alpha2b and ursodeoxycholic acid treatments than spontaneous recovery. *Liver Int*, 26(2): 261-268.
18. Wahdan H, 1998. Causes of antimicrobial activity of honey. *Infection*, 26: 26-31.
19. White JA, 1975. Composition of honey. Crane E, ed. *Honey-A Comprehensive Survey*. London: Heinemann Publishing Associates, pp. 157-220.
20. Yukselen V, Vardar E, Yukselen O, Oruc N, Yenisey C, Karaoglu A, Ozutemiz O, 2008. Infliximab in experimental alkali burns of the oesophagus in the rat. *Acta Gastroenterol Belg*, 71(1):21-26.

Yazışma Adresi :

Doç. Dr. Nazif ZEYBEK
GATA Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
06018 Etilik-Ankara
Telefon: 0.312.3041450
Fax: 0.312.3046019
E-mail: drefe06@yahoo.com