

## DENEYSEL RAT MODELİNDE HİDROJEN PEROKSİT İÇEREN TEMİZLİK MADDELERİNİN ÖZEFAGUSTAKİ KORUZİV ETKİLERİ

### Corrosive Effects of Cleaning Agents Including Hydrogen Peroxide on Esophagus at Experimental Rat Model

<sup>1</sup> Halil İbrahim Tanrıverdi

<sup>1</sup> Ufuk Şenel

<sup>2</sup> Fatma Markoç

<sup>1</sup> Gaziosmanpaşa Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi  
Anabilim Dalı, Tokat

<sup>2</sup> Gaziosmanpaşa Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim  
Dalı, Tokat

Submitted/Başvuru tarihi:

29.04.2013

Accepted/Kabul tarihi:

20.05.2013

Registration/Kayıt no:

13.04.297

**Corresponding Address /  
Yazışma Adresi:**

**Dr. Halil İbrahim TANRIVERDİ**

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Çocuk Cerrahisi  
Anabilim Dalı, 60100-Tokat.

Telefon: 0 (533) 730 36 76

E-posta: h.i.tanriverdi@icloud.com

© 2012 Düzce Medical Journal  
e-ISSN 1307- 671X  
www.tipdergi.duzce.edu.tr  
duzcetipdersisi@duzce.edu.tr

### ÖZET

**Amaç:** Çocuklarda koruziv madde içimi ve buna bağlı gelişen koruziv özefagus yanıkları önemli bir sorundur. Son yıllarda daha çok hidrojen peroksit içeren sıvı temizlik maddelerini içme nedeniyle başvurular olmaktadır. Bu çalışmada deneysel olarak oluşturulan rat modelinde hidrojen peroksit içeren temizlik maddelerinin özefagustaki koruziv etkilerinin saptanması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Her bir grupta 7'şer rat olmak üzere 3 grup oluşturuldu. Grup 1 kontrol grubunu oluştururken Grup 2 ve Grup 3' teki hayvanlara içerisinde %5' inden daha az oranda hidrojen peroksit olan sıvı temizlik maddesi oral yoldan verildi. 3. gün (Grup 1 ve 2) ve 28. günde (Grup 3) ratların özefagusları eksize edildi. Materyaller histopatolojik olarak inflamasyon ve kollajen gelişimi açısından değerlendirildiler.

**Bulgular:** Grup 2 ve Grup 3, kontrol grubu (Grup 1) ile karşılaştırıldığında değişikliklerin anlamlı olmadığı görüldü ( $p > 0,05$ ).

**Sonuç:** Markalı, açıkta satılmayan, %5'den daha az oranda hidrojen peroksit içeren sıvı temizlik maddesi içen, hiç bir klinik bulgusu olmayan hastalarda koruziv etki görülmediğinden endoskopi uygulanmayabilir.

**Anahtar kelimeler:** Koruziv özefagus yanığı, hidrojen peroksit, çocuk.

### ABSTRACT

**Purpose:** Ingestion of corrosive material by children and caustic esophageal burns is an important problem. In recent years, children ingested cleaning agents that contained hydrogen peroxide more frequently. In this experimental study, we investigated the corrosive effect of hydrogen peroxide on the esophagus mucosa.

**Methods:** The rats were divided into 3 equal groups (n=7). The Group 1 was control group. The liquid cleaning agent including hydrogen peroxide was given to group 2 and 3 rats orally. Following injury, the esophagus from group 1 and 2 animals were excised on third day and on 21st day in Group 3 animals.

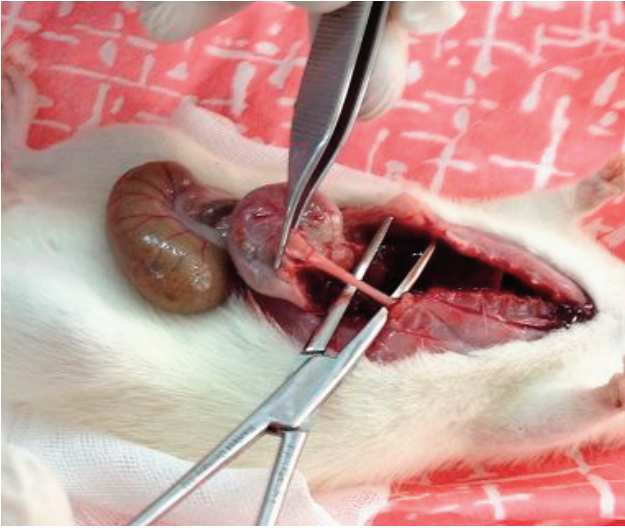
**Results:** Histopathological examination was revealed no differences between Group 1 and 2; also between Group 1 and 3 ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** The cleaning agents including less than %5 hydrogen peroxide are accepted as noncorrosive and the endoscopy is not necessary in patients who ingested these agents.

**Keywords:** Corrosive esophageal burn, hydrogen peroxide, child.

### GİRİŞ

Çocuklarda koruziv madde içimi ve buna bağlı gelişen koruziv özefagus yanıkları önemli bir sorundur. Koruziv madde içimine bağlı olguların yaklaşık %20' sinde özefagus darlığı gelişebilmektedir (1). Darlık özefagustaki hasarın iyileşmesi sırasında fibroblastlardan aşırı kollejen sentezlenmesi sonucu oluşur. Darlık gelişimi yaklaşık olarak 21. günde başlar ve 28 ile 42. günlerde tamamlanır (2). Darlık geliştiğinde başta dilatasyon olmak üzere, stent ve kolonik replasman gibi çeşitli tedaviler uygulanmaktadır (1,3). Özefagustaki yaralanmayı tespit edebilmek için erken dönemde endoskopi yapılması gerekir (4). Endoskopiye göre tedavide izlenecek yol belirlenir. Önceleri kostik ve yağ çözücü gibi güçlü alkalinlerin içimi görülürken son yıllarda oksijen bazlı temizleyiciler olarak adlandırılan düşük konsantrasyonlu hidrojen peroksit içeren sıvı temizlik maddelerini içme nedeniyle başvurular olmaktadır. Pratikte bu temizlik maddelerini içen çocuklara yapılan endoskopilerde herhangi bir hasar ve dolayısıyla da ilerleyen dönemlerde özefagusta darlık saptanmamaktadır. Bu da hastalara acaba gereksiz yere mi endoskopi yapılıyor sorusunu akla getirmektedir. Bu çalışmada deneysel olarak



**Resim 1:** Karın ve göğüs boşluğu açıldıktan sonra etraf dokulardan serbestleştirilerek aşağıya doğru çekilen özefagus ve distalindeki mide.

oluşturulan rat modelinde hidrojen peroksit içeren temizlik maddelerinin özefagustaki koroziv etkilerinin saptanması amaçlanmıştır.

#### GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (Gaziosmanpaşa Üniversitesi 2012-HAYDEK-017) izin alınarak yapılmıştır.

##### Çalışma grupları:

Yirmibir adet, kiloları 200-250 gr arasındaki Winstar Albino ratlar, 7'şerli 3 gruba ayrıldılar. Kontrol grubuna (Grup 1) oral 0,09 NaCl (1ml/kg) verilirken Grup 2 ve 3' teki ratlara içerisinde %5' inden daha az oranda hidrojen peroksit olan oksijen bazlı sıvı temizlik maddesi (1ml/kg) 5' er saniyede yavaşça verildi. Ratlar takipleri sırasında oral sulu ve yumuşak gıdayla beslendiler. Grup 1 ve Grup 2' deki hayvanlara 3. günde, Grup 3' deki hayvanlara ise 28. günde cerrahi uygulandı.

##### Cerrahi:

Cerrahi sırasında ratlara Xylazine Hydrochloride (15 mg/kg) ve Ketamine Hydrochloride (100 mg/kg) uygulanarak anestezi sağlandı. Hayvanlara yapılan median insizyonla karın ve göğüs boşluğuna girildi, mide aşağı doğru çekilerek özefagus ortaya kondu, etraf dokulardan serbestleştirilerek tüm özefagus eksize edildi (Resim 1, 2). Tüm hayvanlara cerrahi sonrasında yüksek doz anestezi ajan verilererek ve ardından servikal dislokasyon uygulanarak ötenazi uygulandı.

##### Histopatolojik değerlendirme:

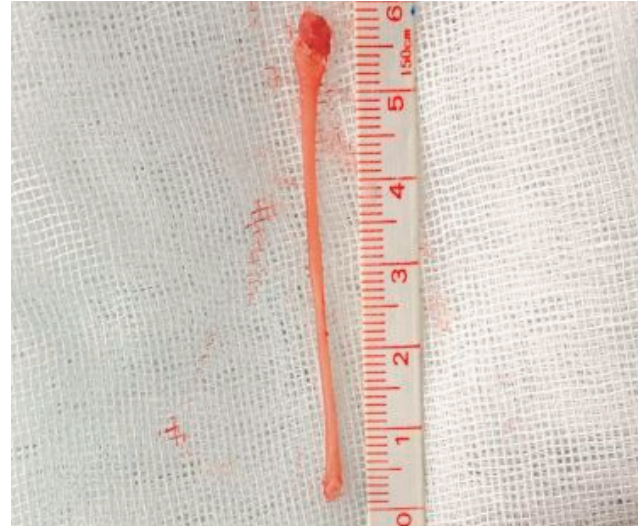
Doku örnekleri %10' luk formaldehid solusyonunda fikse edildi. Doku takip işlemlerinin ardından parafin bloklara gömülerek 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Hematoksilin-eozin (H-E) boyama işlemi sonrasında ışık mikroskopi altında inflamasyon değerlendirildi. İnflamasyon; Tablo 1' deki bulgulara göre derecelendirildi. Ayrıca Masson trikrom (MTK) histokimyasal boyası yapılarak kollajen bağ doku artımı da Tablo 2' deki ölçütler dikkate alınarak değerlendirildi.

##### İstatiksel analiz:

İstatiksel analizde SPSS 15 programı kullanıldı. Veriler t-test ile

**Tablo 1:** İnflamasyonun değerlendirilmesi.

İnflamasyon	Derece
Yok	0
Az sayıda dağınık inflamatuvar hücre	1
Bir bölgeden fazla alanda küçük odaklar halinde inflamatuvar hücreler	2
Yaygın inflamasyon	3



**Resim 2:** Eksize edilmiş tüm özefagus.

analiz edildi.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### BULGULAR

Tüm hayvanlara ait histopatolojik değerlendirme sonuçları Tablo 3' de verilmiştir. İnflamasyon değerlendirildiğinde kontrol grubunun (Grup 1), Grup 2 ve Grup 3 ile benzer olduğu görüldü ( $p > 0,05$ ;  $p > 0,05$ ) (Resim 3). Submukozal kollajen artımı değerlendirildiğinde yine kontrol grubunun Grup 2 ve Grup 3' le benzer olduğu saptandı ( $p > 0,05$ ;  $p > 0,05$ ). Aynı şekilde muskularis mukoza hasarı açısından kontrol grubunun Grup 2 ve Grup 3' le benzer olduğu ( $p > 0,05$ ;  $p > 0,05$ ); muskularis propria hasarı ve burada kollajen birikimi açısından da kontrol grubunun (Grup 1), Grup 2 ve Grup 3 ile benzer olduğu ( $p > 0,05$ ;  $p > 0,05$ ) görüldü (Resim 4). Ayrıca histopatolojik incelemede her üç gruptaki özefagus segmentlerinin hiçbirinde epitel kaybı, nekroz ya da iltihabi granülasyon dokusu izlenmedi.

#### TARTIŞMA

Çocuklarda koroziv madde içimine bağlı gelişen özefageal yanıklar günümüzde önemli bir sorundur ve Çocuk Cerrahileri'nin önemli uğraş alanlarından birisidir. Önceki yıllarda zeytinyağından sabun elde etmede kullanılan kostiğin içilmesi sık görülürken günümüzde yaygın olarak kullanılan ev temizlik maddelerinin içimi daha sık görülmektedir (5). Bunların arasında özellikle düşük konsantrasyonlu hidrojen peroksit içeren oksijen bazlı sıvı temizlik maddelerine sık rastlanmaktadır. Bizim de kliniğimizde son dönemde bu temizlik maddelerinin içilmesiyle başvuran olgu sayısında artış olmuştur. Kostik içme nedeniyle başvuran olgu hiç yokken, ki bunda bulunduğumuz bölgede zeytincilikle uğraşılmıyor olması etkilidir, klasik olarak yağ çözücü ve kireç çözücü içme nedeniyle başvuruların yanında hidrojen peroksit içeren temizlik maddelerinin içimi ilk sıraya oturmuştur.

Koroziv madde içme nedeniyle başvuran olgularda özefageal hasarı saptamak için endoskopi yapılması gerekir (4). Koroziv

**Tablo 2:** Kollajen bağ doku artımının değerlendirilmesi.

Değerlendirilen ölçüt	Derece
Submukozal kollajen artımı	
- Yok	0
- Hafif(muskularis mukoza kalınlığının 2 katından az)	1
- Şiddetli(muskularis mukoza kalınlığının 2 katından fazla)	2
Muskularis mukoza hasarı	
- Yok	0
- Var	1
Muskularis propria hasarı ve kollajen birikimi	
- Yok	0
- Hafif(düz kas lifleri etrafında kollajen birikimi)	1
- Şiddetli(Bazı kas liflerini ortadan kaldıracak şekilde kollajen birikimi)	2

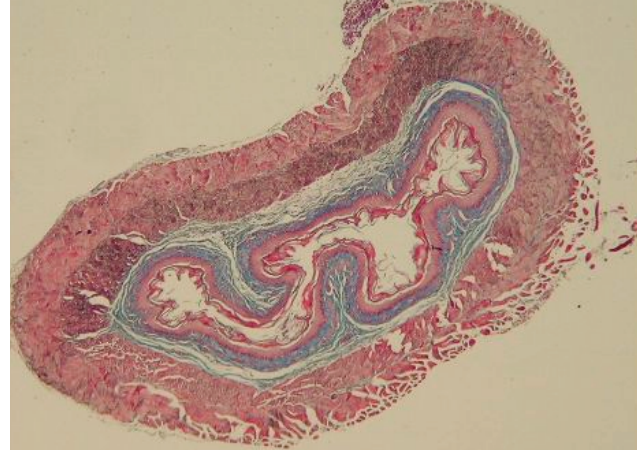


**Resim 3:** Grup 2'ye ait özefagus örneği. Tüm katlar izleniyor. Epitel düzenli, inflamasyon görülmedi (H-E, x40).

madde içimi sonrası gelişebilen oral lezyonlar özefageal hasar hakkında bilgi vermez (6). Konsantr hidrojen peroksit güçlü bir korozivdir ve doku hasarına neden olabilir (7). Çok yüksek konsantrasyonlarda sistemik toksisite ve gaz embolizasyonu görülebilmektedir (8). Bizde kliniğimizde hidrojen peroksit içeren temizlik maddelerini içme nedeniyle başvuran olgular da dahil olmak üzere koroziv madde içen tüm olgulara rutin olarak erken dönemde endoskopi yapmaktayız. Özefageal hasar saptanan olguların oral alımı toplam 72 saat kesilmekte, 3. haftada darlık açısından kontrol endoskopi uygulanmaktadır. Özefageal hasar saptanmayan olgular ise işlem sonrası taburcu edilmekte, ek bir tedavi ya da girişim yapılmamaktadır. Ancak yaptığımız endoskopilerde hidrojen peroksit içeren bu temizlik maddelerini içen hastaların hiçbirinde özefageal hasar saptamadık, hiç bir hastada da darlık gelişmedi. Bu da bize düşük konsantrasyonda hidrojen peroksit içeren temizlik maddelerinin gerçekten de koroziv olarak kabul edilip edilmemesi sorusunu aklımıza getirdi. Yüksek konsantrasyonlu hidrojen peroksit içeren sıvıların içiminde bile özefagusta hasar saptanmasına rağmen ilerleyen dönemlerde darlık saptanmamıştır (9). Son yıllarda hiç bir bulgu ve belirtisi olmayan olgularda da endoskopinin yapıp yapılmaması tartışma konusudur (10,11). Gelişmiş ülkelerde, asemptomatik olgularda endoskopinin yapılmasına gerek olmadığı bildirilmiştir (12). Yapılan bir çalışmada endoskopi yapılmadan izlenen olgularda, yapılan olgulara göre maliyetin

**Tablo 3:** Histopatolojik değerlendirme sonuçları.

Hayvan	Inflamasyon	Submukozal kollajen artımı	Muskularis mukoza hasarı	Muskularis propria hasarı ve kollajen birikimi
Grup 1-1	0	0	0	0
Grup 1-2	0	0	0	0
Grup 1-3	0	0	0	0
Grup 1-4	0	0	0	0
Grup 1-5	0	0	0	0
Grup 1-6	0	0	0	0
Grup 1-7	0	0	0	0
Grup 2-1	0	0	0	0
Grup 2-2	0	0	0	0
Grup 2-3	0	0	0	0
Grup 2-4	1	0	0	0
Grup 2-5	1	0	0	0
Grup 2-6	0	0	0	0
Grup 2-7	1	0	0	0
Grup 3-1	0	0	0	0
Grup 3-2	0	0	0	0
Grup 3-3	0	0	0	0
Grup 3-4	0	1	1	0
Grup 3-5	0	0	0	0
Grup 3-6	0	0	0	0
Grup 3-7	0	0	0	0



**Resim 4:** Grup 3'e ait özefagus örneği. Muskularis mukoza, submukoza ve muskularis propriada bağ doku artımı izlenmedi (MTK, x20).

anlamı olarak düştüğü saptanmıştır (13). Biz de, hiç bir klinik bulgusu olmayan, hatta endoskopilerinde de hiç bir hasar saptanmayan oksijen bazlı temizlik maddesi için olgulara endoskopi gereksiz yere mi yapılmakta sorusunu kendimize sorduk. Kafamızdaki bu soruya bir cevap bulabilmek için bu çalışmayı planladık.

Koroziv özefagus yanıkları sonrasında hastaların özefaguslarında darlık gelişebilmektedir. Darlık, özefagustaki hasarın iyileşmesi sırasında fibroblastlardan aşırı kollejen sentezlenmesi sonucu oluşur. Darlık gelişimi yaklaşık olarak 21. günde başlar ve 28 ile 42. günlerde tamamlanır (2). Darlık geliştiğinde başta dilatasyon olmak üzere, stent ve kolonik replasman gibi çeşitli tedaviler uygulanmaktadır (1,3). Bizde çalışmayı planlarken kontrol grubunun yanında erken dönemdeki inflamatuvar değişiklikleri ve geç dönemdeki kolljen birikimini görebilmek için iki grup daha oluşturduk. Her iki grubu da (Grup 2 ve Grup 3), erken dönemde cerrahi uygulanan tek bir kontrol grubuyla karşılaştırdık. Kontrol grubunda geç dönemde farklı bir değişiklik beklenmediğinden gereksiz yere hayvan kullanmamak için böyle bir yöntem izlendi. İnflamatuvar sürecin, 3. günde en üst seviyeye ulaştığı düşünülerek hayvanlar Grup 2' de 3. günde cerrahiye alındılar. Kollajen birikiminin de 21. günde başladığı göz önüne alınarak Grup 3' deki hayvanlara 28. günde cerrahi uygulandı.

Alınan materyaller inflamasyon açısından değerlendirildiğinde, Grup 2' de toplam 3 ratta inflamasyon saptanmasına rağmen kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildir. Grup 1 ve Grup 3 hiç inflamasyon saptanmamıştır. Grup 2' deki bu inflamasyon belki de verilen solusyona karşı oluşan erken dönemdeki cevaptır. Belki de gerçekte bu hastaların özefagusunda, endoskopi sırasında gözümüzle göremediğimiz bir inflamasyon gelişmektedir. Ancak önemli olan bu değişikliklerin geç dönemde kolljen birikimiyle sonuçlanıp sonuçlanmayacağıdır. Materyaller submukozal kollejen artımı ve muskularis mukoza hasarı açısından değerlendirildiğinde sadece Grup 3' deki bir ratta değişiklik saptanmış, diğerlerinde hiç bir bulguya rastlanmamıştır. Grup 2 ve Grup 3' teki bu değişiklikler kontrol grubu (Grup 1) ile karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı değildir. Muskularis propria hasarı ve burada kollajen birikimi ise hiç bir grupta görülmemiştir. Bu sonuçlara göre erken ve geç dönemde kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Oral olarak düşük konsantrasyonlu hidrojen peroksit içeren temizlik maddesi verilen ratların özefaguslarında erken ve geç dönemde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu çalışma sonunda yukarıda tariflenen temizlik maddelerinin kesinlikle koroziv olmadıklarını söylemek çok iddialı olur. Bunda temizlik maddesinin içerdiği hidrojen peroksit oranı önemlidir. Ayrıca

markasız açıkta satılan temizlik maddeleri ne olursa olsun koroziv kabul edilmelidir. Ancak markalı, açıkta satılmayan, içerisinde %5' inden daha az oranda hidrojen peroksit olan oksijen bazlı sıvı temizlik maddesi için, hiç bir klinik bulgusu olmayan olgular koroziv olarak kabul edilmeyip endoskopi uygulanmayabilir. Böylece endoskopinin ve anestezinin olası komplikasyonları, gereksiz yere hastaneye yatış önlenebilir; zaman ve paradan tasarruf sağlanabilir.

#### KAYNAKLAR

1. De Jong AL, Macdonald R, Ein S, et al. Corrosive esophagitis in children: a 30-year review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;57:203-11.
2. Rothstein FC. Caustic injuries to the esophagus in children. *Pediatr Clin North Am* 1986;33:665-74.
3. Mutaf O. Treatment of corrosive esophageal strictures by long-term stenting. *J Pediatr Surg* 1996;31:681-5.
4. Previtera C, Giusti F, Guglielmi M: Predictive value of visible lesions (cheeks, lips, oropharynx) in suspected caustic ingestion: may endoscopy reasonably be omitted in completely negative pediatric patients? *Pediatr Emerg Care* 1990;6:176-78.
5. Kayaalp L, Odabaşı G, Doğançün B, Çavuşoğlu, P, Bolat N, Bakan M, Bozkurt P. Endoskopik izlem gerektiren koroziv yanıkları olan çocuk ve ergenlerde kazanın meydana geliş şekli ve aile özelliklerinin değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 2006;41:24-30.
6. Riffat F, Cheng A. Pediatric caustic ingestion: 50 consecutive cases and a review of the literature. *Dis Esophagus* 2009;22:89-94.
7. Watt BEE, Proudfoot AT, Vale JA. Hydrogen peroxide poisoning, *Toxicol Rev.* 2004;23(1): 51-7.
8. Sansone, José, Vidal, Nilda, Bigliardi, Román, Voitzyk, Ana, Greco, Vanina and Costa, Karina. Unintentional Ingestion of 60% Hydrogen Peroxide by a Six-Year-Old Child. *Clinical Toxicology* 2004;42(2):197-9.
9. Narcı A, Tuncer AA, Baskın D, Çetinkuşun S. Çocuklarda hidrojen peroksit toksisitesi. *Şişli Etfal Hast. Tıp Bülteni* 2012;46(3):145-7.
10. Gupta SK, Croffie JM, Fitzgerald JF: Is esophagogastroduodenoscopy necessary in all caustic ingestions? *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:50-53.
11. Havanond C, Havanond P: Initial signs and symptoms as prognostic indicators of severe gastrointestinal tract injury due to corrosive ingestion. *J Emerg Med* 2007;33:349-53.
12. Betalli P, Falchetti D, Giuliani S, et al: Caustic ingestion in children: is endoscopy always indicated? The results of an Italian multicenter observational study. *Gastrointest. Endosc.* 2008;68:434-39.
13. Sayan A, Kaya M, Turan H, Atacan Ö, Özdemir T, Arıkan A. Koroziv madde için çocuklarda tanısal endoskopi yapılmasının yatış süresi ve maliyeti üzerine etkileri. *Çocuk Cerrahisi Dergisi* 2009;23(2):78-80.