

Ratlarda Alkali Özefagus Yanığı Üzerine Aprotinin'in Antienflamatuar Etkileri

ANTIINFLAMMATORY EFFECTS OF APROTININ ON ALKALI BURNS OF THE ESOPHAGUS IN RATS

Oktav BOSNALI¹, Akgün ORAL², Elif DEMİRCİ³, Fazlı ERDOĞAN³, Bedii SALMAN²

¹Yalova Devlet Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Servisi

²Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

³Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda; ratlarda alkali ile oluşturduğumuz özefagus yanığı modelinde aprotininin antienflamatuar etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır.

Gereç ve yöntem: Ratlardaki özefagus yanığı, Gehanno'nun tarif ettiği yöntem kullanılarak, %5 NaOH ile irigasyon yapılarak oluşturuldu. Çalışmamızda 56 adet (150–220 gr) rat kullanıldı ve bu ratlar dört ana gruba ayrıldı: Kontrol Grubu, 12 adet zarar görmemiş rat; sham grubu, 12 adet sham operasyonu yapılmış rat; Özefagus yanığı grubu, 16 adet Özefagus yanığı yapılmış ama tedavi almamış rat; Özefagus yanığı aprotininin tedavi grubu, 16 adet özefagus yanığı olan ve intraperitoneal aprotininin tedavisi alan rat. Tüm gruplar, aprotinin'in kostik özefagus yanığından sonraki 1'inci, 3'üncü, 7'inci ve 15'inci günlerdeki antienflamatuar etkilerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi için, yanıktan sonraki aynı günlere karşılık gelen dört alt-gruba ayrıldı. Tüm gruplarda histopatolojik inceleme yapıldı ve yanığın ağırlığı, submukozal kollajen depolanmasında artış, muskularis mukoza hasarı ve tunika muskularisteki hasar ile tunika muskulariste kollajen depolanması açısından semi-kantitatif olarak incelendi.

Bulgular: Kostik özefagus yanığı, özefagus yanığı ve özefagus yanığı aprotininin tedavi grubundaki tüm ratlarda elde edildi. Fakat, lökosit birikmesi olarak ifade edilen enflamatuar cevap, Özefagus yanığı aprotininin tedavi grubu ratların, kostik yanıktan sonraki 1'inci, 7'inci ve 15'inci gün subgruplarında istatistiki olarak anlamlı derecede düşük idi ($p<0,05$). Kostik yanıktan sonraki 7'inci ve 15'inci gün alt-gruplarında, tunika muskulariste kollajen depolanması, özefagus yanığı aprotininin tedavisi grubu ratlarda özefagus yanığı grubundaki ratlara göre istatistiki olarak anlamlı derecede düşük idi ($p<0,05$).

Sonuç: Aprotinin, kostik özefagus yanığından sonra gelişen enflamatuar cevabı sınırılıyor gibi gözükmektedir.

Anahtar Sözcükler: Alkali özefagus yanığı, enflamasyon, nekroz, aprotinin

Oktav BOSNALI

Yalova Devlet Hastanesi
Çocuk Cerrahisi Servisi
YALOVA

SUMMARY

Objective: In this study we investigated whether aprotinin has antiinflammatory effects on alkali esophageal burn model in rats.

Material and method: Caustic esophageal burns were produced in rats by irrigation with 5% NaOH as described by Gehanno. In this study fifty-six rats (150-220 gr) were used. Rats were divided into four main groups as follows; control group, 12 rats, uninjured; sham group, 12 rats with sham operation; esophageal burn group, 16 rats with esophageal burns, received no treatment; esophageal burn aprotinin treatment group, 16 rats with esophageal burns, received intraperitoneal aprotinin treatment. All groups were divided into four subgroups as 1st, 3rd, 7th and 15th day after the caustic burn subgroups to comparison the anti-inflammatory effects of aprotinin on the corresponding days. Histopathologic evaluation was performed in all groups, and severity of the burn, increase in submucosal collagen deposition, damage to muscularis mucosa, and damage and collagen deposition in tunica muscularis was analyzed semi-quantitatively.

Results: Caustic esophageal burn was encountered in all esophageal burn and esophageal burn aprotinin treatment groups, but the inflammatory response expressed as leukocyte accumulation was statistically lower in the 1st, 7th and 15th day after caustic burn subgroups of esophageal burn aprotinin treatment group rats ($p<0.05$). In the 7th and 15th day after caustic burn subgroups, collagen deposition in tunica muscularis was statistically lower in esophageal burn aprotinin treatment group than esophageal burn group rats ($p<0.05$).

Conclusion: Aprotinin seems to limit inflammatory response which caused by caustic esophageal burn.

Key words: Alkali burns of the esophagus, inflammation, necrosis, aprotinin

Asit ve alkali şeklinde olabilen koroziv maddeler sindirim sisteminde farklı yerlerde, tiplerde ve özellikle hasar meydana getirirler. Gelişmekte olan ülkelerin özellikle kırsal kesimlerinde sabun yapımı, meyva kurutma ve çiflik depolarının temizliğinde kullanılan likit veya kristal şeklindeki kostiğin (NaOH) çocuklar tarafından kazara içilmesi ise sık görülen ve ciddi bir problemdir (1). Kostik içilmesi sonucu özefagusta, likefaksiyon nekrozu ile karakterize olan, kostik yanık oluşabilir ve bu nekrozun neticesinde gelişen özefagus darlığı ise kostik yanığın önemli bir geç komplikasyondur (2-7).

Literatürdeki, bugüne kadar yapılmış olan deneysel çalışmalar, kostik özefagus darlığını engellemek için yara iyileşmesini farmakolojik olarak kontrol etmek üzerine yapılmıştır. Özefagus yanıklarında, oluşan nekroz ve enflamasyonun şiddetini azaltmak yara iyileşmesini olumlu yönde etkileyebilir ve darlık gelişimini sınırlandırabilir.

Bu çalışmada aprotinin'in alkali korozif özefagus yanıkları üzerindeki antiinflamatuvar etkileri araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için gerekli izin, "Atatürk Üniversitesi, Laboratuvar hayvanları Etik Komitesi, Erzurum" tarafından verildi. Deney için ağırlıkları 150-220 gram arasında değişen 56 adet Wistar-albino rat kullanıldı. Bu deney hayvanları dört ana-gruba ayrıldı: Kontrol Grubu, 12 adet zarar görmemiş deney hayvanı; Sham Grubu, 12 adet sham operasyonu yapılmış deney hayvanı; Özefagus yanığı grubu, 16 adet özefagus yanığı yapılmış ama tedavi almamış deney hayvanı; Özefagus yanığı aprotinin tedavi grubu, 16 adet, özefagus yanığı olan ve intraperitoneal aprotinin tedavisi alan deney hayvanı. Kostik yanık yapmak için gerçekleştirilecek cerrahiden 12 saat önce aç bırakılan ratlar, cerrahi müdahale için ketamine 50 mg/kg intraperitoneal (IP) ve midazolame, 5 mg/kg IP verilerek uyutuldu. Medyan laparotomi insizyonundan geçilerek, batına girildi ve sham, özefagus yanığı ve özefagus yanığı aprotinin tedavi grubunda ki ratlarda 1,5 cm'lik bir özefagus segmenti izole edilerek 3/0 ipek ile askıya alınarak bağlandı. 24 G kanül kullanılarak, sahm grubun'da ki

ratların özefagusu 1 ml %0,9 NaCl'e, özefagus yanığı ve özefagus yanığı aprotinin tedavi grubunda ki ratların özefagusu ise 1 ml %5 NaOH'e 3 dakika süre ile maruz bırakıldı. Bundan sonra sham, özefagus yanığı ve özefagus yanığı aprotinin tedavi grubundaki ratların özefagusları 1 dakika süre ile distile su ile yıkandı. Tüm deney hayvanlarının operasyon sonrası serbest şekilde rat maması ve su almalarına müsaade edildi. Özefagus yanığı aprotinin tedavi grubunda yer alan deney hayvanlarının tedavisi için Aprotinin (Trasyol® 500,000 KIU/50ml Bayer ilaç Sanayi, İstanbul, Türkiye), 20.000KIU/kg dozunda, 10 gün boyunca her 24 saatte 1 defa İP olarak verildi. Ek olarak tüm opere edilen deney hayvanlarına postoperatif 3 gün boyunca İP olarak, 5 ml/kg %0,9 NaCl verildi.

Bu dört ana grup daha sonra kendi aralarında rastgele dört alt-gruba ayrıldı ve kostik yanığa karşı gelişen enflamatuar yanıt ve aprotinin'in kostik yanıktan sonraki 1'inci, 3'üncü, 7'inci ve 15'inci günlerdeki antienflamatuar etkilerinin incelenmesi için adı geçen günlerde sakrifikasyonları yapılarak otopsileri gerçekleştirildi.

Histopatolojik inceleme

Otopsi sırasında tüm özefagus ve mide bütün olarak çıkartıldı. Yanmış olan bölge alındı ve doku örnekleri histopatolojik inceleme için %10 nötral-tamponlu formaldehit içine kondu. Rutin işlemlerden sonra, dokular parafin içine gömüldü. Dört µm-kalınlıkta kesitler alındı ve bu kesitler ışık mikroskobu ile (Olympus BX51) incelenmek üzere hematoxilen-eosin and Masson trikrome ile boyandı. Histopatolojik inceleme tüm gruplarda yapıldı ve yanığın derecesi, Bautista ve ark. kullandığı 4 puanlı skala kullanılarak (8), lökosit akümülyasyonu, submukozal kollajen yığılması, muskularis mukoza hasarı ve tunika muskulariste kollajen depolanması ise, daha önceden tanımlandığı gibi semi-kantitatif olarak analiz edildi (5,9,10).

İstatistiksel analiz

Elde edilen değerler herbir alt grup göz önüne alınarak, her bir gün için mukayeseli olarak karşılaştırıldı ve istatistiksel değerlendirme için, Kruskal-Wallis varyant analiz testi (ANOVA) kullanıldı. Aprotinin tedavisinin

etkinliğini ve hangi günlerde etkin olduğunu belirlemek için 3. ve 4. gruplar çapraz olarak Mann-Whitney U Test'i ile karşılaştırıldı (Tablo). Olasılık değerleri 0,05'ten küçük olan değerler istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Histopatolojik incelemede, tüm özefagus yanığı ve özefagus yanığı aprotinin tedavi grubunda ki deney hayvanlarında, epitel ülserasyonu ile beraber özefagus yanığı, submukoza ve muskularis tabakasında lökosit akümülyasyonu ile beraber dejenerasyon olduğu saptandı. Sham ve kontrol grubu içerisindeki deney hayvanlarının özefaguslarında hiçbir değişiklik saptanmadı. Altgrupların karşılaştırması yapıldığı zaman, özefagus yanığı ve özefagus yanığı aprotinin tedavi grubu içinde yer alan deney hayvanlarının özefaguslarındaki yanığın ağırlığı açısından yapılan incelemede, tüm alt-gruplarda aprotinin tedavisi alan grupta yanığın ağırlığının skorlama puanları, tedavi almayan özefagus yanığı grubundaki skorlama puanlarına göre istatistiki açıdan anlamlı derecede düşük idi ($p<0,05$). Özefagus yanığı ve özefagus yanığı aprotinin tedavisi grupları içerisinde yeralan deney hayvanlarının özefaguslarında, yanık sonrası 1'inci, 7'inci ve 15'inci gün alt-gruplarında lökosit akümülyasyonunun skorlama puanlarının (Şekil 1A, B), ve yanık sonrası 7'inci ve 15'inci gün alt-gruplarında tunika muskulariste kollajen yığılmasının skorlama puanlarının (Şekil 2A ve B) özefagus yanığı aprotinin tedavi grubunda, özefagus yanığı grubundan istatistiki olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p<0,05$). Özefagus yanığı ve özefagus yanığı aprotinin tedavisi grubunda yeralan deney hayvanlarının alt-gruplarında, submukozal kollajen depolanması ve muskularis mukoza hasarı açısından bakıldığı zaman skorlama puanları arasında istatistikî açıdan anlamlı bir fark bulunmadı. Kontrol ve Sham grubunda yer alan deney hayvanlarının özefaguslarında, özefagus yanığı, lökosit akümülyasyonu ve kollajen depolanması skorlama puanlarının, tüm alt gruplarda, özefagus yanığı ve özefagus yanığı aprotinin grubunda elde edilen değerlendirme puanlarından istatistiki olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p<0,05$).

Tablo. Mann – Whitney U test

	S1 1. gün	S1 3. gün	S1 7. gün	S1 15. gün	S2 1. gün	S2 3. gün
Mann-Whitney U	,000	2,000	,000	,000	3,000	,000
Wilcoxon W	10,000	12,000	10,000	10,000	13,000	10,000
Z	-2,366	-2,000	-2,530	-2,397	-1,667	-2,646
Asymp. Sig. (2-tailed)	,018	,046	,011	,017	,096	,008
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	0,029^a	0,114 ^a	0,029^a	0,029^a	0,200^a	0,029^a

S2 7. gün	S2 15. gün	S3 1. gün	S3 3. gün	S3 7. gün	S3 15. gün
,000	,000	8,000	8,000	2,000	4,000
10,000	10,000	18,000	18,000	12,000	14,000
-2,646	-2,428	,000	,000	-2,049	-1,323
,008	,015	1,000	1,000	,040	,186
0,029^a	0,029^a	1,000 ^a	1,000 ^a	0,114 ^a	0,343 ^a

S4 1. gün	S4 3. gün	S4 7. gün	S4 15. gün	S5 1. gün	S5 3. gün
8,000	8,000	8,000	4,000	8,000	8,000
18,000	18,000	18,000	14,000	18,000	18,000
,000	,000	,000	-1,528	,000	,000
1,000	1,000	1,000	,127	1,000	1,000
1,000 ^a	1,000 ^a	1,000 ^a	0,343 ^a	1,000 ^a	1,000 ^a
S5 7. gün	S5 15. gün	S6 1. gün	S6 3. gün	S6 7. gün	S6 15. gün
,000	,000	4,000	,000	2,000	5,000
10,000	10,000	14,000	10,000	12,000	15,000
-2,646	-2,646	-1,323	-2,646	-2,049	-,935
,008	,008	,186	,008	,040	,350
0,029^a	0,029^a	0,343 ^a	0,029^a	0,114 ^a	0,486 ^a

S1= Her büyük büyütme sahası için nötrofil yoğunluğu değerleri,

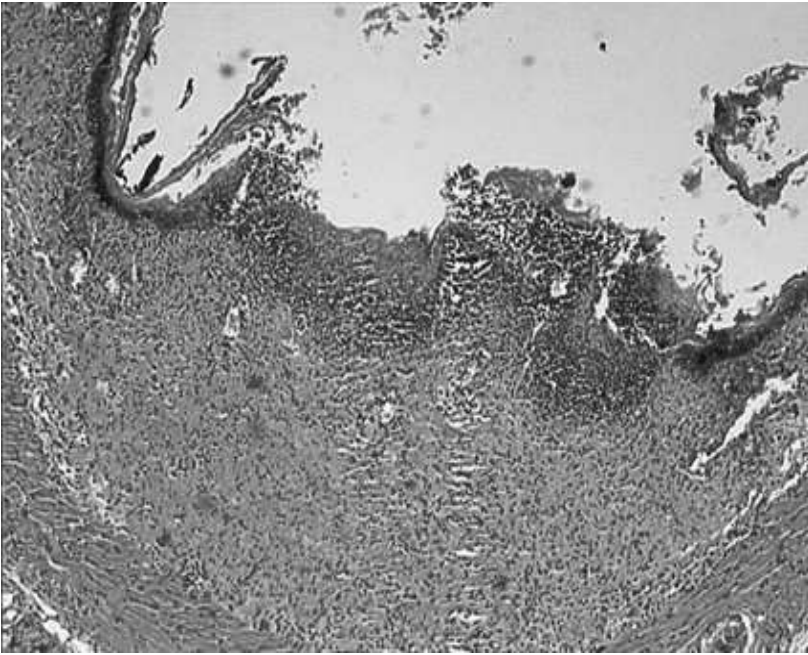
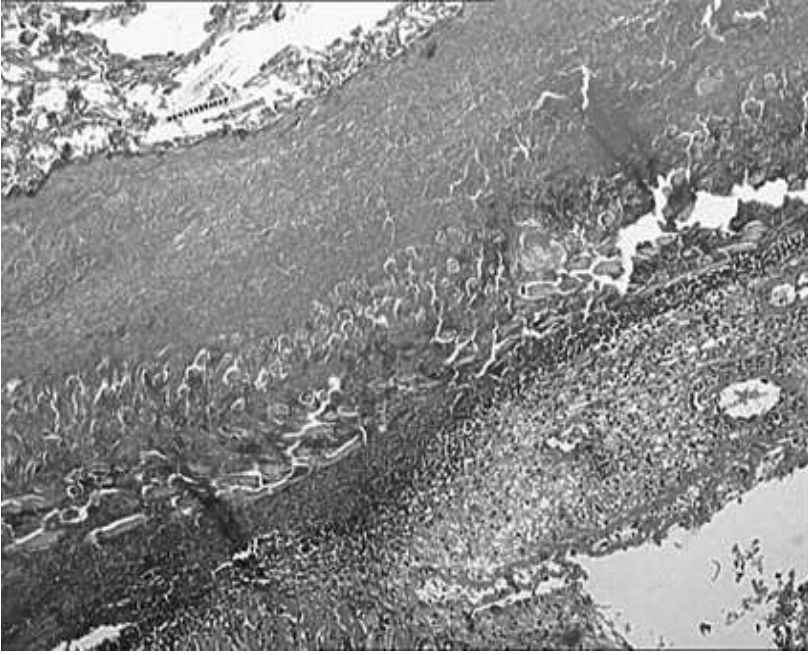
S2= Yanığın derecesi için elde edilen değerler,

S3= Muskularis mukoza hasarı için elde edilen değerler,

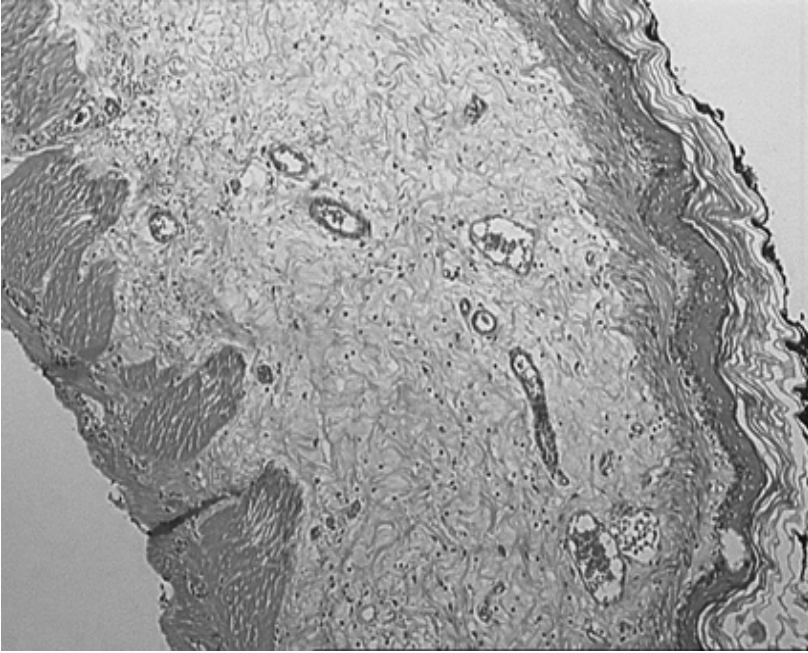
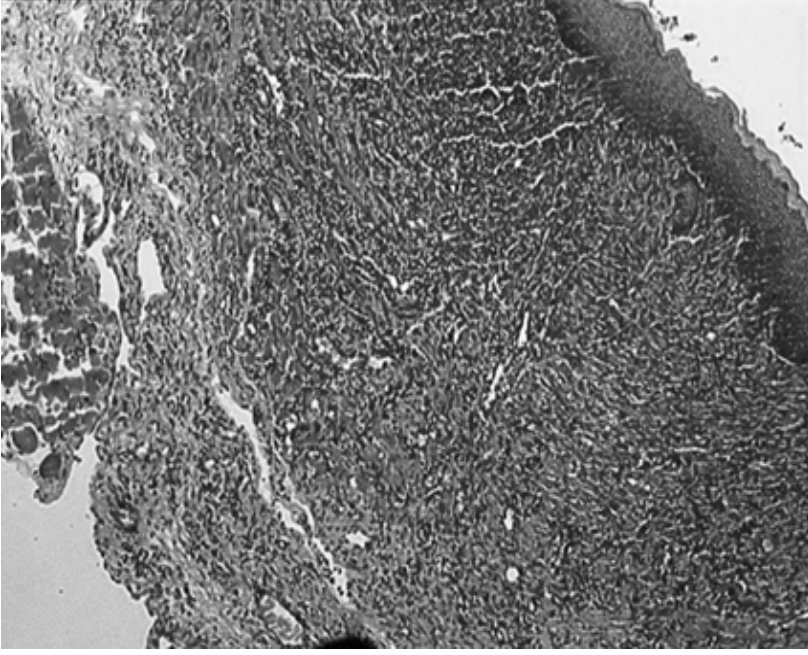
S4= Submukozada kollajen artışı değerleri,

S5= Tunika muskularis hasarı ve kollajen depolanması için elde edilen değerler,

S6= Tromboze veya konjesyone vasküler yapıların değerlendirilmesi için elde edilen veriler.



Şekil 1 (A). Grup C için yanık sonrası 7.gün alt-grubu. Tam kalınlıkta ülser ve nekroz ile beraber tüm tabakalarda artmış lökosit infiltrasyonu.
(B). Grup D için yanık sonrası 7.gün alt-grubu. Yüzeysel ülser ve muskularis mukozada hafif hasar ile orta derecede lökosit infiltrasyonu.(HE x 40)



Şekil 2 (A). Grup C için yanık sonrası 7.gün alt-grubu. Tunika muskularis kollajen içeriğinde belirgin artış.
(B). Grup D için yanık sonrası 7.gün alt-grubu. Tunika muskularis kollajen içeriğinde orta derecede artış. (HE x 40)

TARTIŞMA

Kostik özefagus yanıklarından sonra gelişen striktürler ile mücadele edebilmenin anahtarı, yara iyileşmesinin patofizyolojisini iyice anlamaktan geçer (11). Günümüzde yaygın olarak kabul gören görüşe göre, kostik yaralanmadan sonraki ilk haftada hakim olan evre "akut enflamatuar cevap"tır. Kostik yaralanmadan sonraki ikinci hafta ise darlık gelişiminin patofizyolojik yolunu temsil eden fibroblastik proliferasyonun ve kollajen formasyonun başlangıcının olduğu haftadır (9).

İlk hafta içerisinde, likafaksiyon nekrozu olarak da bilinen akut nekrotik faz, 1 ile 4'üncü günler arasında görülür. Bu akut faz, azalmış doku perfüzyonu ve hasarlanma sahasında hücre zarlarının hidroliz ve lipid peroksidasyonu yoluyla yıkımının artması ile karakterizedir (5). İlk haftadaki tüm bu olaylarda nötrofil lökositler (NL) anahtar rol oynarlar. Akut enflamatuar cevabın ilk 24-48 saatinde NL'ler hasarlanma sahasındaki temel hücrelerdir (12-17). NL akümülyasyonu ve buna bağlı olarak gelişen NL aktivasyonu sonrası OR'nin salınması, kompleman sisteminin aktive olması, ve trombüs oluşumuna yola açan pıhtılaşma sistemi aktivasyonunun rat özefagusundaki kostik yaralanmada temel rol oynadığı saptanmıştır (2,5,6,11,16,18,19). Bu nedenle kostik yanık sahasına NL akümülyasyonunun ve takip eden NL aktivasyonunun engellenmesi, enflamatuar cevabı azaltarak doku yıkımının artmasını engelleyebilir.

Literatürde, bugüne kadar yapılmış olan deneysel çalışmalar, kostik özefagus darlığını engellemek için, yara iyileşmesini farmakolojik olarak kontrol etmek üzerine yapılmıştır. Bu amaçla çeşitli ajanlar kullanılmıştır. Bu ajanlar kollajen sentezi ve striktür gelişimini kontrol etmede yararlı bulunmuşlardır (2, 5, 6, 9-11, 20-29). Ne var ki uygun kontrol gruplarının bulunmaması ve meydana gelen özefagus yanıklarının, içilen maddenin miktarına, konsantrasyonuna ve çeşidine bağlı olarak değişik derecelerde olması, herbir yaklaşımın etkinliğinde tartışmalara yol açmaktadır. Ayrıca, aminopropionitrile, penisillamine veya N-asetil sistein gibi maddelerin latirojen olması insanlarda kullanılmalarını engellemektedir (30). Koltuksuz ve ark. bildirdikleri gibi, striktür oluşumundan korunmadaki hedef, kollajen kendisi ile doğrudan uğraş-

mak yerine, normal yara iyileşmesinin desteklenmesi ve özefagus duvarındaki bütünlüğün tekrar sağlanması olmalıdır (11).

Çalışmamızda kullandığımız ajan olan aprotinin, geniş spektrumlu bir serin-proteaz inhibitörüdür ve 1980'lerden beri kan kaybını azaltmak ve kardiopulmoner by-pass (KPB) cerrahisinde trombosit fonksiyonlarını korumak için klinik olarak kullanılmıştır. Esas olarak hemostatik etkileri nedeniyle kullanılmış olmasına rağmen, nötrofil aktivasyonunu engellemede genel bir etki göstererek enflamatuar cevabı modifiye ettiği ve aynı zamanda enflamatuar döngünün zorunlu basamaklarından biri olan lökosit ekstravazyonunu da inhibe ettiği için KPB hastalarında tercih edilen bir ajan olmuştur (12, 15, 31-36). Aprotinin'in anti-enflamatuar etkileri temel olarak KPB hastalarında çalışılmıştır. Aprotinin'in kostik yanıklar üzerindeki anti-enflamatuar etkilerini inceleyen bir çalışma ise bulunmaktadır (37, 38).

Çalışmamızın sonuçları, kostik yanıklardan sonra uygulanan sistemik aprotinin tedavisinin yanık sahasında lökosit toplanmasını engellediğini ve likefaksiyon nekrozunda daha fazla ilerlemesini engellediğini düşündürmektedir (Şekil 1 A,B). Yanık sahasında, lökosit akümülyasyonu ve aktivasyonunun engellenmesi ile beraber sağlam hücreleri bile yıkan ve böylece doku hasarını arttıran enzimlerin inhibe edilmesi, Aprotinin'in yanığın derecesi ve likefaksiyon nekrozu üzerindeki olumlu etkilerini açıklayabilir. Çalışmamızda Grup C ve D deney hayvanlarının yanık sonrası 3'üncü gün alt-gruplarında lökosit akümülyasyonu açısından herhangi bir fark saptamadık. Bu bulgu, enflamatuar cevabın 3'üncü gününde temel hücreler olan monositlerin transmigrasyonu üzerine aprotinin'in hiçbir etkisinin olmaması ile uyumlu olarak değerlendirildi (14).

Sistemik aprotinin tedavisi, kostik yaralanmadan sonra özefagusta hasarlanan bölgede lökosit ekstravazyonu ile lökosit akümülyasyonunu ve genel olarak lökosit aktivasyonunu inhibe etmesine bağlı olarak likefaksiyon nekrozunun ilerlemesini durduruyor gibi gözükmektedir. Kostik yaralanmadan 2 hafta sonra, tunika muskularisteki kollajen yığılması açısından bakıldığı zaman, aprotinin striktür gelişimini engellemek açısından da

olumlu etki gösteriyor gibidir. Ne var ki bu bulgular aprotinin tedavisinin striktür gelişimini engellemede tek başına faydalı olabileceğini söylemek için yeterli değildir. Daha geniş deney hayvanı serileriyle daha uzun zaman dilimlerindeki değişiklikleri inceleyen çalışmalar yapılması için bu deneysel araştırma bir başlangıç olarak kabul edilebilir. Çalışmamızın zayıf yanı, 1-Çalışmamızın başladığı dönemde aprotinin klinik olarak güvenli şekilde kullanılan tıbbi bir ajan idi. Ancak aprotinin'in KPB operasyonu geçiren hastalarda uzun dönemde renal yetmezliğe yolaçabileceği ve mortaliteyi arttırabileceği rapor edilmiştir (39-41). 2- Deney hayvanlarının yanık sonrası striktür oluşup oluşmadığının incelenmesine yetecek kadar uzun zaman ayrılmamış olması ve sonuçların kalitatif incelenmesi ihtiyacının olmasıdır. Temel olarak bu çalışmanın amacı aprotinin'in kostik özefagus yanıklarından sonra gelişen enflamasyonu engelleyip engellemediğini ve eğer engelliyorsa kostik yanık olan özefagusta ne gibi sonuçlara yol açtığını göstermek olsada, başka bir çalışmada ratların uzun dönem yaşamalarına izin verilirse sonuçları gözlemek bilgilendirici olabilir.

Teşekkür

Bu çalışmanın yayıma hazırlanması aşamasında yardımları esirgemeyen ve gerekli düzeltmeleri yapan Sayın Doç. Dr. Canan Aldırmaz Ağartan'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Millar AJW, Numanoglu A, Rode H. Caustic strictures of the Esophagus. In Grosfeld JL, O'Neill JA Jr., Eric Fonkalsrud., et al (eds): Pediatric Surgery. Philadelphia, PA, Mosby-Elsevier, 2006; 1082-1092.
2. Bingol-Kologlu M, Tanyel FC, Muftuoglu S, et al. The preventive effect of heparin on stricture formation after caustic esophageal burns. J Pediatr Surg 1999;34:291-294.
3. Hamza AF, Abdelhay S, Sherif H, et al. Caustic esophageal strictures in children: 30 years' experience. J Pediatr Surg 2003;38:828-833.
4. Bautista CA, Estevez Martinez E, Varela Cives R et al. A retrospective analysis of ingestion of caustic substances by children. Ten-year statistics in Galicia. Eur J Pediatr 1997; 156:410-414.
5. Gunel E, Caglayan F, Caglayan O et al. Effect of antioxidant therapy on collagen synthesis in corrosive esophageal burns. Pediatr Surg Int 2002; 18:24-27.
6. Kiyani G, Aktas S, Ozel K et al. Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on Caustic Esophageal Injury in Rats. J Pediatr Surg 2004;39:1188-1193.
7. Pelclová D, Navrátil T. Do corticosteroids prevent esophageal stricture after corrosive ingestion? Toxicol Rev 2005 24:125-129.
8. Bautista A, Tojo R, Varela R et al. Effects of Prednisolone and Dexamethasone on alkali burns of the esophagus in Rabbit. J Pediatr Surg 1996;22:275-283.
9. Ozcelik MF, Pekmezci S, Saribeyoglu K et al. The effect of halofuginone, a specific inhibitor of collagen type 1 synthesis, in the prevention of esophageal strictures related to caustic injury. Am J Surg 2004;187:257-260.
10. Yagmurlu A, Aksu B, Kologlu MB et al. A novel approach for preventing esophageal stricture formation: sphingosylphosphorylcholine-enhanced tissue remodeling. Pediatr Surg Int 2004; 20: 778-782.
11. Koltuksuz U, Mutus HM, Kutlu R, et al. Effects of caffeic acid phenethyl ester and epidermal growth factor on the development of caustic esophageal stricture in rats. J Pediatr Surg 2001; 36:1504-1509 .
12. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. N Engl J Med 1989; 320:365-376.
13. Eppinger MJ, Deeb GM, Bolling SF et al. Mediators of ischemia-reperfusion of rat lung. Am J Pathol 1997;150: 1773-1784.
14. Landis RC, Asimakopoulos G, Poullis M et al. The antithrombotic and antiinflammatory mechanisms of action of aprotinin. Ann Thorac Surg 2001; 72:2169-2175.
15. Pruefer D, Makowski J, Dahm M, et al. Aprotinin inhibits leukocyte-endothelial cell interactions after hemorrhage and reperfusion. Ann Thorac Surg 2003 75:210-215; discussion 215-216.
16. Ozel SK, Dagli TE, Yuksel M et al. The roles of free oxygen radicals, nitric oxide, and endothelin in caustic injury of rat esophagus. J Pediatr Surg 2004; 39:1381-1385.
17. Cadranel S. Treatment of esophageal caustic injuries: experience with high-dose dexamethasone. Pediatr Surg Int 1993; 8:97-101.
18. Gunel E, Caglayan F, Caglayan O et al. Reactive oxygen radical levels in caustic esophageal burns. J Pediatr

- Surg 1999; 34:405-407.
19. Till GO, Guilds LS, Mahrougui M et al. Role of xantine oxidase in thermal injury of skin. *Am J Pathol* 1989; 135: 195-202.
 20. Kiyani G, Aktas S, Ozel K et al. Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on Caustic Esophageal Injury in Rats. *J Pediatr Surg* 2004; 39:1188-1193.
 21. Bautista A, Tojo R, Varela R et al. Effects of Prednisolone and Dexamethasone on alkali burns of the esophagus in Rabbit. *J Pediatr Surg* 1996; 22:275-283.
 22. Guven A, Gundogdu G, Sadir S et al. The efficacy of ozone therapy in experimental caustic esophageal burn. *J Pediatr Surg* 2008; 43:1679-1684.
 23. Ugrulalp S, Irsi C, Aksoy T et al. Resveratrol attenuates inflammation and stricture formation in experimental caustic esophageal burns. *Pediatr Surg Int* 2008; 24:425-430.
 24. Makay O, Yukselen V, Vardar E et al. Role of allopurinol on oxidative stress in caustic burn: cure for stricture? *Pediatr Surg Int*. 2007; 23:1105-1112.
 25. Türkyılmaz Z, Sönmez K, Karabulut R et al. Mitomycin C decreases the rate of stricture formation in caustic esophageal burns in rats. *Surgery* 2009; 145:219-225.
 26. Yukselen V, Karaoglu AO, Ozutemiz O et al. Ketotifen ameliorates development of fibrosis in alkali burns of the esophagus. *Pediatr Surg Int* 2004; 20:429-433.
 27. Yukselen V, Karaoglu AO, Yenisey C et al. Trimetazidine reduces the degree of fibrosis in alkali burns of the esophagus. *J Pediatr Surg* 2005; 40:505-509.
 28. Ekingen G, Ozden M, Sözübir S et al. Effect of the prostacyclin derivate iloprost in experimental caustic esophageal burn.. *Pediatr Surg Int* 2005; 21:441-444.
 29. Temir ZG, Karkiner A, Karaca I et al. The effectiveness of sucralfate against stricture formation in experimental corrosive esophageal burns. *Surg Today* 2005; 35:617-622.
 30. Bingol-Kologlu M, Tanyel FC, Muftuoglu S et al. The preventive effect of heparin on stricture formation after caustic esophageal burns. *J Pediatr Surg* 1999; 34:291-294.
 31. Watchfogel YT, Kucich U, Hack CE et al. Aprotinin inhibits the contact, neutrophil, and platelet activation systems during simulated extracorporeal perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:1-10.
 32. Asimakopoulos G, Thompson R, Noursharg S et al. An anti-inflammatory property property of aprotinin discovered at the level of leukocyte extravasation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120:361-369.
 33. Hill GE, Alonso A, Spurzem JR et al. Aprotinin and methylprednisolone equally blunt neutrophil cardiopulmonary by-pass induced inflammation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:1658-1662.
 34. Broche F, Romero A, Olembe E et al. Aprotinin mediated antioxidant effect in Cardiosurgery with mechanical cardiorespiratory support (CMCS). *J Cardiovasc Surg* 2002; 43:429-436.
 35. Landis RC, Haskard DO, Taylor KM. New anti-inflammatory and platelet-preserving effects of aprotinin. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:1808-1813.
 36. Asimakopoulos G, Lidington E, Mason JC et al. Effect of Aprotinin on endothelial cell activation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122:123-128.
 37. Cejkova J, Lodja Z, Salonen E-M et al. Histochemical study of alkali-burned rabbit anterior eye segment in which severe lesions were prevented by aprotinin treatment. *Histochemistry* 1989; 92:441-448.
 38. Yilmaz T, Kukner AS, Aydemir O et al. Aprotinin reduces ischemia-reperfusion injury in the retina of guinea pigs. *Eur J Ophthalmol* 2003; 13:642-647.
 39. Royston D, van Haaften N, De Vooght P. Aprotinin; friend or foe? A review of recent medical literature. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24:6-14. Review.
 40. Dietrich W. Aprotinin: 1 year on. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009; 22:121-127. Review.
 41. Takagi H, Manabe H, Kawai N et al. Aprotinin increases mortality as compared with tranexamic acid in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized head-to-head trials. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9:98-101.