

DeneySEL KORoziv ÖZOFajit modelinde pentoksifilin ve trimetazidinin striktür oluşumunu önleyici etkileri

Stricture-prevention effects of pentoxifylline and trimetazidine in an experimental corrosive esophagitis model

Cemil ÇALIŞKAN¹, Hakan BÖLÜKBAŞI², Özgür FIRAT², Levent YENİAY², Ömer ÖZÜTEMİZ³, Mustafa A. KORKUT¹

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Proktoloji Bilim Dalı¹, Genel Cerrahi Anabilim Dalı², Gastroenteroloji Bilim Dalı³, İzmir

Giriş ve Amaç: Bu deneySEL çalışmada sıçanlarda geliştirilen akut koroziv özofajit modelinde tek başına pentoksifilin ve pentoksifilin+trimetazidin kombinasyonunun birlikte kullanımının striktür oluşumunu önleyici etkisi araştırılmıştır. **Gereç ve Yöntem:** 48 sıçan dört gruba ayrılmıştır. Distal özofagusa 90 saniye süreyle %37.5 NaOH uygulanması ve ardından serum fizyolojik ile yıkanmasıyla koroziv özofajit modeli oluşturulmuştur. Gruplar sırasıyla; Grup A 1 ml/gün serum fizyolojik, Grup B tedavisiz, Grup C pentoksifilin 50 mg/kg/gün, Grup D pentoksifilin (50mg/kg/gün) ve trimetazidin (5 mg/kg/gün) olacak şekilde uygulama yapıldı. 28 gün intraperitoneal uygulamaya devam edildi. Özofagus duvar kalınlığı, stenoz indeksi, histopatolojik hasar skoru ve dokuda hidroksiprolin düzeyi incelendi. **Bulgular:** Pentoksifilin tek başına kullanıldığında özofagus duvar kalınlığı ve stenoz indeksini değiştirmemesine karşın doku OH-prolin düzeyini azaltmaktadır. DeneySEL koşullarda pentoksifilin ile birlikte kullanılan trimetazidinin striktür önleyici etkileri sadece pentoksifilin kullanımından daha üstün bulundu. Dokudaki inflamasyonun indirekt göstergesi olan duvar kalınlığı açısından incelendiğinde C ve D grupları arasındaki fark anlamlıydı. Stenoz indeksi yönünden tedavisiz bırakılan grupla C ve D grupları arasındaki anlamlı fark olması zaten beklenen sonuçtur. Ancak C ve D grupları arasındaki sonuç da istatistiksel olarak anlamlıydı. En yüksek doku hidroksiprolin değerleri beklediği üzere tedavisiz bırakılan grupta saptandı. **Sonuç:** Pentoksifilin ile birlikte kullanılan trimetazidin tek başına pentoksifilin kullanımına göre koroziv maddeye bağlı özofagus hasarı ve striktürü önleme açısından daha yararlı olduğu deneySEL ortamda saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Koroziv özofagus hasarı, trimetazidin, pentoksifilin

Background and Aims: In this experimental study, the preventive effects of pentoxifylline alone and of pentoxifylline+trimetazidine combination in strictures due to a corrosive esophagitis model in rats were investigated. **Materials and Methods:** Forty-eight rats were randomly divided into four groups. Corrosive esophagitis was induced in all groups by application of 37.5% NaOH to the distal esophagus for a period of 90 seconds followed by saline rinse. The groups of animals and treatment protocols were as follows: Group A: only saline 1 ml/day, Group B: no treatment, Group C: pentoxifylline 50 mg/kg/day, and Group D: pentoxifylline (50 mg/kg/day) + trimetazidine (5 mg/kg/day), administered for 28 days intraperitoneally. The efficacy of treatment was assessed in groups by measuring wall thickness of the esophagus, stenosis index, histological evaluation criteria, and biochemical determination of tissue hydroxyproline content. **Results:** At the end of the study, in the pentoxifylline-treated group (Group C), although wall thickness of the esophagus and stenosis index were not affected, tissue hydroxyproline content was reduced. In vitro conditions and stricture-prevention effects of pentoxifylline+trimetazidine combination were more prominent when compared to pentoxifylline treatment alone. Evaluation of wall thickness measurements, which is an indirect indicator of tissue inflammation, demonstrated statistically significant differences between Groups C and D. A meaningful difference in the stenosis indexes between Group B and each treatment group (Groups C and D) was a natural consequence as expected. Nevertheless, differences related to stenosis index between Groups C and D were also significant. The highest level of hydroxyproline was detected in the no treatment group (Group B), as expected. **Conclusions:** In the experimental model, administration of trimetazidine in combination with pentoxifylline revealed that combination of these drugs was more effective than pentoxifylline administration alone in the prevention of esophageal injury and strictures due to corrosive materials.

Key words: Corrosive esophagus model, trimetazidine, pentoxifylline

GİRİŞ

Kostik madde içilmesi gastrointestinal sistemde hızlı gelişen, bazen öldürücü olan, hastaların yaşamları süresince önemli morbidite gelişmesine neden olan bir durumdur. Bu tabloya kostik özofagus yanığı (koroziv özofajit) denmektedir (1, 2).

Kostik madde içimlerinin yaklaşık %20'si özofagus hasarı ile sonuçlanır. Mortalite nadir olmasına rağmen morbidite sıklıkla ağır ve ciddi hasar vericidir, bu durumun yarattığı morbidite yaşam boyunca devam etmektedir (3). Erken yönetim

stratejileri içerisinde yer alan özofagoskopinin, hasarın yaygınlığını ve şiddetini ortaya koymak açısından gerekliliği tartışılmazdır (4). Bununla birlikte; steroid, antibiyotik ve özofageal stent kullanımı ile dilatasyon metodlarının zamanlaması ve sıklığı, gerekli olgularda özofagus cerrahisinin veya by-pass'ının tipi ve endikasyonu ile ilgili tartışmalar hala sürmektedir (5). Likit ve granüler formda satılan güçlü alkaliler şiddetli hasarın esas nedenidir (6). Evde kullanılan çeşitli temizleme malzemeleri de intihar amaçlı ya da kazara en sık içilen koroziv maddelerdir. Bunlarla oluşan yanıklar sıklıkla özofageal mukoza ile sınırlıdır, yaygın nekroz veya ardından striktür gelişimi görülmez (7). Bu çalışmada sıçanlarda geliştirilen akut koroziv özofajit modelinde pentoksifilinin tek başına ve trimetazidin ile birlikte kullanımının striktür açısından önleyici etkileri araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Deneysel Cerrahi Bölümü'nce sağlanan ortalama ağırlıkları 180–250 gr olan 48 adet Wistar-Albino erkek sıçan kullanılmıştır. Deneysel Cerrahi Bölümünde 4 hafta süreyle ideal koşullarda bakımı sağlanmıştır. Koroziv özofajit modelinin oluşturulmasından ve deneysel tedavi modelinin uygulanmasından sonra 4 haftalık takip periyodunun sonunda sağkalan 40 deneğin gruplara göre dağılımı şöyledir;

Grup A (n=9), Sham grubu, özofagusun serum fizyolojik ile yıkandığı grup

Grup B (n=12), Alkali özofagus yanığı, tedavi almayan grup

Grup C (n=8), Alkali özofagus yanığı, pentoksifilin tedavi grubu

Grup D (n=11), Alkali özofagus yanığı, pentoksifilin ve trimetazidin tedavi grubu.

Tüm gruplardaki sıçanlara intramüsküler olarak 60 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar®, Eczacıbaşı, İstanbul) ve 15 mg/kg xylazine hidroklorid ile anestezi sağlandıktan sonra karın median laparotomi ile açıldı. Koroziv özofajit modeli Pul ve ark.nın da kullandığı yöntemle gerçekleştirildi (5). Abdominal özofagus kardiyözofageal bileşkede mide içine alkali madde sızıntısını önlemek amacıyla askıya alındı. Daha sonra ağızdan 5F besleme tüpü özofagusun distal ucuna kadar gönderildi. Daha sonra Grup A'da serum fizyolojik, Grup B, C, D'de 0,1 ml %37 NaOH (pH=12) kanül aracılığıyla özofagusa 90 saniye süreyle

uygulandı. Bunun ardından özofagus 1 dakika süreyle serum fizyolojik ile yıkanarak durulandı, askı açılarak özofagus serbest bırakıldı. Grup A'ya 28 gün boyunca herhangi bir tedavi uygulanmadı. Tüm denekler aynı diyet ile beslendi. Grup B yanık oluştuktan sonra 1 ml/gün serum fizyolojik intraperitoneal olarak, Grup C pentoksifilin (Trental®, Hoechst Marion Roussel, İstanbul) 50 mg/kg/gün intraperitoneal olarak, Grup D pentoksifilin ve trimetazidin (5 mg/kg/gün, Vasterel, Servier, İstanbul) olacak şekilde uygulama yapıldı. Uygulamaya 28 gün devam edildi.

Tüm sıçanlar 28. günde sakrifiye edilerek yanık oluşturulan özofagus segmenti biyokimyasal ve histopatolojik inceleme için çıkarıldı. Biyokimyasal olarak dokuda özofagus duvar kalınlığı, stenoz indeksi, histopatolojik hasar skoru ve hidrokspirolin düzeyi incelendi. Doku hidrokspirolin düzeyleri Reddy ve Emwemeka'nın metoduna göre çalışıldı (8). Dokular 20 mg olacak şekilde tartılıp ultrasonik sonikatör ile 0.1 ml 2N NaOH içinde homojenize edildi. Bu işlemde sonra 120° C'de 20 dakika işleme tabi tutuldu. Hidrolizatların üzerine 0,9 ml kloramin-T (0.056M) reaktifi eklendi. Hidrokspirolinin oksitlenerek prol-2 karboksilik asite dönüşmesi için tüpler 25° C oda sıcaklığında bekletildi. Oksidasyon basamağından sonra tüplere 1,0 Erlich reaktifi eklenerek 65° C 20 dk enkübasyon ile renkli bileşik oluşumu sağlandı. Bu sürenin sonunda çözeltilerin ve standartların optik dansitesi 550 nm'de Shimadzu UV 160 spektrofotometresi ile köre karşı okundu. Standartların bilinen konsantrasyonları ile spektrofotometreden okunan absorbanlar kullanılarak standart grafiği çizildi ve absorbanlara karşı gelen konsantrasyon değeri nM/L olarak okundu. Deney her örnekte 0.025 mM/L (0.327 µg/L) hidrokspirolini ölçebilecek hassasiyette idi. Elde edilen sonuçlardan kollajen dönüşümü hesaplanarak sonuçlar µg hidrokspirolin/mg yaş doku olarak verildi (8).

Histopatolojik olarak, transvers olarak ikiye ayrılan abdominal özofagusun distal kısmı incelendi. %10 nötral formaldehit içinde fikse edilen parçalar parafin bloklara gömüldü. 4 µm inceliğinde 4 adet kesit alındı. Tüm kesitler Van Giesson konnektif doku boyası ile boyandı. Patoloji hekimi tarafından preparatlar çift kör olarak oküler mikroskopta incelendi. Özofagus duvarının kalınlığı ve lümen çapı stenoz indeksinin bulunması amacıyla ölçüldü. Stenoz indeksinin hesaplanması için 'Stenoz İndeksi=(duvar kalınlığı/2)/lümen çapı' for-

mülü kullanıldı (5). Histopatolojik hasar skoru ile de kategorize edildi. Normal, orta, şiddetli olmasına göre 0–1–2 arasında skorlandı. Submukozal kollajende artış, muskularis mukozaya olan zarar, tunica muskularisteki hasar ve kollajen depolanmasına göre total skor 0-5 arasında belirlendi (Tablo 1). Bu incelemeler sonucunda elde edilen değerler SPSS (version 11.7, Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Duvar kalınlığı ve stenoz indeksi için One-Way Anova (Bonferroni düzeltmesi ile), OH-prolin için Dunnett C düzeltmesi kullanıldı. Histolojik skor için non-parametrik Kruskal-Wallis testinde $P < 0.05$ olduğundan Mann-Whitney U testi kullanıldı.

BULGULAR

Dokudaki inflamasyonun indirekt göstergesi olan duvar kalınlığı açısından incelendiğinde kontrol grubu (Grup A) ile pentoksifilin+trimetazidin kombinasyonu ile tedavi edilen gruplar (Grup D) ve sadece pentoksifilin ile tedavi edilen grupla (Grup C) pentoksifilin+trimetazidin kombinasyonu ile tedavi edilen gruplar (Grup D) arasındaki fark anlamlıydı (Tablo 2). Stenoz indeksi yönünden tedavisiz bırakılan grupla (Grup A) sadece pentoksifilin ile tedavi edilen grupla (Grup C) arasında ve sadece pentoksifilin ile tedavi edilen grup (Grup C) ile pentoksifilin+trimetazidin kombinasyonu ile tedavi edilen gruplar (Grup D) arasındaki farklar anlamlı bulundu. A ve C grupları arasındaki anlamlı fark olması zaten beklenen sonuçtur. Ancak C ve D grupları arasındaki sonuçta istatistiksel olarak anlamlıydı. Histolojik skor açısından bakıldığında tedavisiz bırakılan grupla (Grup B) sadece pentoksifilin ile tedavi edilen grupla (Grup C) arasında anlamsız, yine tedavisiz bırakılan grupla (Grup B) pentoksifilin+trimetazidin kombinasyonu ile tedavi edilen gruplar (Grup D) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 3). En yüksek doku hidroksiprolin değerleri tedavisiz bırakılan grupta saptan-

dı. Hidroksiprolin değerleri açısından ise kontrol grubu (Grup A) ile tedavisiz bırakılan grup (Grup B) arasındaki fark, tedavisiz bırakılan grup (Grup B) ile sadece pentoksifilin ile tedavi edilen grup (Grup C) arasındaki fark ve tedavisiz bırakılan grup (Grup B) ile pentoksifilin+trimetazidin kombinasyonu ile tedavi edilen gruplar (Grup D) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tablo 3 teki c, f, y, g, l, α , ϵ ve δ karşılaştırmaları istatistiksel anlamlılığını işaret etmek üzere “*” ile işaretlenmiştir.

TARTIŞMA

Bir metil ksantin derivativesi olan pentoksifilin ve ayrıca trimetazidin, koroziv özofagus hasarında etkisini inceleyen çok az sayıda araştırma vardır. Koroziv madde alınımından sonra hastaların yaklaşık %5’inde striktür ile sonlanacak özofagus hasarı oluşmakta ve bu sağlık sorunu ömür boyunca sürmektedir (9). Striktür gelişimini önleyici tedaviler antibiyotiklerin kullanımı, antibiyotiklerle birlikte veya tek başına kortikosteroidlerin kullanımı total parenteral besleme, nasogastrik tüp uygulanması, özofagus lümeni içine stentlerin yerleştirilmesi, balon veya bujilerle dilatasyon yapılması ya da bunların kombinasyonu şeklindedir. Bunların hiçbirisinin etkinliğini gösteren prospektif randomize çalışma mevcut değildir. Pentoksifilin ile daha önce yapılmış olan çalışmalarda periferel vazodilatör etkili bu ilacın alkol ile geliştirilen gastrik mukozal hasarı azalttığı, ayrıca asetik asit ve trinitrobenzosülfonik asitle oluşturulan deneysel kolit modellerinde iyileştirici etkileri olduğu gösterilmiştir (10, 11). Bulgularımıza göre pentoksifilin, sıçanlarda %37 NaOH ile geliştirilen özofagus hasarında özofagus duvar kalınlığını ve stenoz indeksini olumlu bir şekilde etkilemezken, doku hidroksiprolin düzeyini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaltmıştır. Histopatolojik sonuçlarımız bu çalışmalardan bazıları ile çelişmekte, ancak dokuda fibrozis geliş-

Tablo 1. Histopatolojik değerlendirme kriterleri

Histopatolojik değerlendirme kriterleri		Skor
Submukozal kollajen artışı	Yok	0
	Orta (submukozal kollajen en fazla muskularis mukoza kalınlığının 2 katı)	1
	Şiddetli (submukozal kollajen en az muskularis mukoza kalınlığının 2 katı)	2
Muskularis mukoza hasarı	Yok	0
	Var	1
Tunika muskularis hasarı ve kollajen depolanması	Yok	0
	Orta (düz kas çevresinde kollajen depolanması)	1
	Şiddetli (orta+kas fibrillerinin yerini kollajen alması)	2

Tablo 2. Histopatolojik değerlendirme ve biyokimyasal inceleme sonuçları

Grup	n	Duvar kalınlığı (μ)	Stenoz indeksi	Histolojik skor			OH-prolin (μ gr/yaş doku)
				Med	Min	Maks.	
A	9	81,79±15 ^{a,b,c}	0,39±0,064 ^{x,y,z}	0	0	0	0,71 ^{α±0,16^{α,β,γ}}
B	12	104,8±24,23 ^{d,e}	0,47±0,13 ^{t,r}	2 ^{k,l}	1	3	1,38±0,16 ^{ε,δ}
C	8	157,05±30,64 ^f	0,56±0,14 ^g	1,5	1	2	0,81±0,039
D	11	117,94±22,97	0,35±0,14	0	0	2	0,90±0,11

mesinin en önemli ve objektif indirekt göstergelerinden olan hidroksiprolin düzeyi ile ilgili sonuçlarımız bu çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Pentoksifilin bu etkisi nasıl açıklanabilir? Birçok çalışmada pentoksifilin stimüle olmuş lökositlerdeki inflamatuvar özelliği antagonize ettiği ve düzelttiği gösterilmiştir (12, 13). Pentoksifilin lökositlerin endotel hücrelere adezyon kabiliyetlerini ve agregasyonunu azaltır, inflamatuvar olaylara bir cevap olarak gelişen makrofaj ve monosit kaynaklı TNF- α ve interlökin-1 üretimini inhibe eder (14). Pentoksifilin TNF- α 'nın neden olduğu fibroblastlardaki kollajen sentezini, glikozaminoglikan ve kollojenolitik aktiviteyi de bloke eder. İnterlökin-1'in indüklediği fibroblastik proliferasyonu da pentoksifilin tarafından inhibe edilir (14).

Pentoksifilin fosfodiesteraz inhibitörü olup, hücre içinde sekonder messenger cAMPnin yükselmesine sebep olmaktadır (15). Normal insan dermal fibroblast kültüründe pentoksifilin IL-1 β tarafından sürdürülen proliferasyonu inhibe ettiği, aynı zamanda kollajen sentezini, glikozaminoglikan ve fibronektin yapımını inhibe ederken, kollajenaz aktivitesini stimüle ettiği gösterilmiştir (16). İnsan dermal fibroblastlarında Pentoksifilin tip1 ve 3 prokollajen mRNA ve prokollajen-1 aktive eden transkripsiyon faktör olan nükleer faktör-1 (NF-1) düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. Sıçanlarda yapılan kronik sekonder biliyer fibrozis modelinde pentoksifilin hepatik pro-

kollajen tip-1 mRNA düzeyini 1/8 düzeyine indirdiği ve iki önemli fibrojenik sitokin olan transforming growth faktor β 1 (TGF- β 1) ile bağ dokusu growth faktörü (CTGF) anlamlı derecede baskılandığı gösterilmiştir. Bununla birlikte pentoksifilin birçok metalloproteinazın en önemli endojen inhibitörü olan metalloproteinaz-1 inhibitörü (TIMP-1) yapımını fibroblast ve aktive hepatik stellat hücre kültüründe azaltırken, TIMP-1 mRNA yapımını hepatosit, safra kanalı hücreleri ve Kupffer hücrelerinde artırması, karaciğerde pentoksifilin beklenen etkisini azaltmaktadır (15).

Pentoksifilin insan renal fibroblastlarında proliferasyonu doza ve süreye bağımlı bir şekilde inhibe etmektedir (17). Pentoksifilin sıçanlarda, çeşitli çalışmalarda, 12mg/kg ile 50mg/kg dozları arasında, intraperitoneal, oral veya intramuskuler olarak kullanılmıştır. Çakmak ve ark. sıçanlarda oluşturulan deneysel koroziv özofajit modelinde pentoksifilini 50mg/kg dozunda intaramusküler olarak kullanmışlar ancak stenoz, histolojik değerlendirme ve doku hidroksiprolin düzeyi bakımından tedavi almayan kontrol grubu ile anlamlı bir fark bulamamışlardır (18). Apaydın ve ark. ise benzer bir çalışmada pentoksifilini 45 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak kullanmışlar ve 28. günde pentoksifilin verilen grup ile kontrol grubu arasında duvar kalınlığı, stenoz indeksi, histolojik değerlendirme ve doku hidroksiprolin düzeyi bakımından anlamlı farklılık olduğunu göstermişlerdir (19). Bizim bulgularımız histopa-

Tablo 3. Grupların birbir karşılaştırılmalı değerlendirilmesi

Duvar kalınlığı	Stenoz indeksi	Histolojik skor (Bonferroni düzeltmesiyle) ($p<0,0167$ anlamlı)	Hidroksiprolin değerleri ($p<0,05$ anlamlı)
a;AxB, p=0,135	x;AxB, p=0,524	k;BxC,p=0,58	α ;AxB,p<0,05*
b;AxC, p=0,000	y;AxC,p=0,035*	l;BxD,p=0,003*	β ;AxC,p>0,05
c;AxD, p=0,008*	z;AxD, p=0,871		γ ;AxD,p>0,05
d;BxC, p=0,000	t;BxC, p=0,334		ϵ ;BxC,p<0,05*
e;BxD, p=0,55	r;BxD, p=0,124		δ ;BxD,p<0,05*
f;CxD, p=0,005*	g;CxD, p=0,004*		

*: istatistiksel anlamlı değerler (c.f.y.g.l, α , ϵ , δ)

tolojik sonuçlar yönünden Çakmak ve ark.'nın bulguları ile benzerlik göstermektedir. Bizim deneysel planlamamızda adı geçen çalışmadan farklı olarak pentoksifilin intramüsküler yolla değil, intraperitoneal yolla verilmiş olup bu farklılığı açıklayabilir. Daha önce belirtildiği gibi hidrokspirolin sonuçlarımız göz önüne alındığında pentoksifilin olumlu bir etki göstermiştir. Yapılmış olan çalışmalarda pelvik adhezyonların önlenmesinde ve keloidlerin tedavisinde pentoksifilin faydalı etkisinin olduğu da gösterilmiştir (20, 21). Bizim deneysel modelimizden elde ettiğimiz sonuçlara göre de koroziv özafajite bağlı gelişen striktürlerin önlenmesinde pentoksifilin deneysel ortamda etkili görünmektedir.

Daha önce yapılmış olan çalışmalarda antianjinal bir madde olan trimetazidinin deneysel olarak geliştirilen bazı gastrointestinal hasar modellerinde koruyucu etkisi araştırılmıştır (22, 23). Girgin ve ark.'nın sıçanlarda deneysel kolit modelinde intraperitoneal uygulanan trimetazidinin antioksidan havuzu intrasellüler glutatyon düzeyinin iyileşmesini sağlayarak koruduğunu göstermişlerdir (22). Bu çalışmada myeloperoksidaz dokuda inflamasyonun, malondialdehit oksidatif stresin, glutatyon ve okside glutatyon ise antioksidan aktivitesini göstergesidir. İşler ve ark. ise sıçanlarda akut pankreatit modelinde tedavi öncesi verilen trimetazidin ile pankreasın hem histolojik olarak korunduğunu hem de malondialdehit düzeylerinin düştüğünü göstermişlerdir (23). Biz de burada, koroziv özofajit modelinde de inflamasyon oluştuğundan yola çıkarak pentoksifilin ile birlikte trimetazidin verilmesinin pentoksifilin etkinliğine olumlu bir katkısı olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Bulgularımıza göre %37 NaOH ile koroziv özofajit oluşturulmuş sıçanlarda pentoksifilin ile birlikte trimetazidin kullanılması özofagus duvar kalınlığını, stenoz indeksini, hasar histolojik skorunu istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaltmazken, doku hidrokspirolin düzeylerini anlamlı şekilde azaltmıştır. Pentoksifilin tek başına kullanıldığı gruba göre ise duvar kalınlığını ve stenoz indeksini de anlamlı şekilde azaltmıştır. Benzer çalışma elde etmedeki güçlük nedeni ile bulgularımızı birebir karşılaştırabileceğimiz başka bir çalışma mevcut değildir.

Trimetazidinin (1-<2-3-4 trimetoksiben>piperezin) antiiskemik etkisinden dolayı angina pektoris tedavisinde kullanılan ve santral hemodinamik etkisi olmayan bir antianginal ilaçtır. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, izole sıçan kalbinde, akım olmayan iskemik dönemde pH'daki düşmeyi azalttığı gösterilmiştir. İzole mitokondrilerde yapılan çalışmalarda trimetazidinin palmitoil karnitine substrat olduğu zaman oksidatif fosforilasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (24). Ancak substrat madde pirüvat olduğunda trimetazidinin oksidatif fosforilasyonu inhibe etmediği gösterilmiştir. Bu durum trimetazidinin β-oksidasyonun inhibitörü olarak etki gösterdiğini düşündürmektedir. Buna göre trimetazidin, antiiskemik etkisini iskemi sırasında hücre için gerekli enerjinin temini için yağ asitlerinin oksidasyonunu inhibe ederek, buna karşılık pirüvat oksidasyonunu aktive ederek etki göstermektedir. Bu mekanizma ile daha az laktat oluşumu ve birikimi meydana gelmekte, böylelikle hücre içi pH sağlanması gereken fizyolojik sınırlar içinde tutulabilmektedir (24). Tüm bu bilinenlere karşılık trimetazidinin çalışmamızda kullanılan koroziv özofajit modelinde pentoksifilin olumlu etkisinin hangi mekanizmalarla arttırdığına ilişkin bilinmeyi açıklayabilmekten ya da bu konuda bir varsayım öne sürmekten bugünkü bilgilerimiz ışığında henüz uzaktayız.

Sonuç olarak bu çalışmada sıçanlarda %37 NaOH, intraözofageal uygulanması ile 28 gün sonra tipik olarak özofagus hasarı ve striktür gelişebilmiştir. Yöntem ucuz, oldukça kolay ve uygulanabilir bir yöntemdir. Pentoksifilin tek başına intraperitoneal yolla kullanıldığında özofagus duvar kalınlığı ve stenoz indeksini değiştirmemesine karşın doku hidrokspirolin düzeyini azaltmaktadır. Böylece literatürde yer alan pentoksifilin koroziv etkiye bağlı striktür gelişimini önlemede etkili olduğunu iddia eden yazılara bir yenisi eklenmiş ve bu çalışmalardan bir tanesi kısmen doğrulanmış olmaktadır. Pentoksifilin tedavisine eklenen trimetazidin, pentoksifilin yararlı etkisine olumlu bir katkı getirmekte olup, bu çalışma ile pentoksifilin+trimetazidin kombinasyonunun koroziv özofajitteki striktür oluşumunu engelleyici etkisi bu deneysel modelde gösterilmiş olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. *Principles of Surgery*. Seymour I, Schwartz MD. 7th Edition, 1999;Vol.1(23):1158-61.
2. Ayoğdu S. *Pediyatrik Aciller-1 (In) Yüceyar,H. (ed): Gastrointestinal Acil Hastalıklar-İstanbul, Mert Matbaacılık, 1997;514-9.*

3. Wasserman RL, Ginsburg CM. Caustic substance injuries. *J Pediatr* 1985;107:169-74.
4. Costanzo DI, Cano N, Martin J, et al. Surgical approach to corrosive injuries of stomach. *Br J Surg* 1981;68:879-81.
5. Pul M, Yılmaz N, Değer O, et al. Indomethasin for prevention of stricture formation due to alkali-induced corrosive esophageal burns in the rat. *Pediatr Surg Int* 1990;5:416-7.
6. Anderson KD, Rouse TM, Randolph JG. Controlled trial of children with corrosive injury of the esophagus. *N Engl J Med* 1990;10:637-40.
7. Millar AJW, Cwes S. Caustic strictures of esophagus. (In) O' Neill JA Jr, Rowe MI, (ed) *Pediatric Surgery*, ed 5, St Louis, Mousby, 1998, Vol:1,969-79.
8. Reddy GK, Enwemeka CS. A simplified method for the analysis of hydroxyproline in biological tissue. *Clin Biochem* 1996;29:225-9.
9. Postleitwait RW. Chemical burns of the esophagus. *Surg Clin North Am* 1983;63:915-5.
10. Kösekli MA, Özütemiz Ö, Karaoğlu AÖ et al. Protective effect of pentoxifylline on alcohol induced gastric mucosal damage in rats: Relation with prostoglandin and nitric oxide. *Turk J Gastroenterol* 1999;10:378-84.
11. Kaya E, Yılmazlar T, Özen Y, et al. The evaluation of bacterial translocation in acetic acid induced experimental colitis on rats. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1995;11:378-86.
12. Bessler H, Gilgak R, Daldetti M, et al. Effect of pentoxifylline on the phagocytic activity, cAMP levels, and superoxide anion production by monocytes and polymorph nuclear cells. *J Leukoc Biol* 1986;40:747-54.
13. Fossat C, Sainty D, Stoppa AM, et al. Pentoxifylline in vitro reverses neutrophil chemotactic deficiency induced by interleukin-2 treatment. *Nouv Rev Hematol* 1992;34:61-4.
14. Sullivan GW, Carper HT, Novock JW, et al. Inhibition of inflammatory action IL-1 and TNF- on neutrofil function by pentoxifylline. *Infect Ann* 1988;56:1722-9.
15. Raetsch C, Jia DJ, Boigk G, et al. Pentoxifylline downregulates pro-fibrogenic cytokines and procollagen I expression in rat secondary biliary fibrosis. *Gut* 2002;50:241-7.
16. Lefaix JL, Delanian S, Vozenin MC, et al. Striking regression of subcutaneous fibrosis induced by high doses of gamma rays using a combination of pentoxifylline and -tocopherol: an experimental study. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1999;43:839-47.
17. Stryt F, Heeg M, Kochsiek T, et al. Effects of pentoxifylline, pentoxifylline and A-interferon on proliferation, differentiation, and matrix synthesis of human renal fibroblasts. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1535-46.
18. Çakmak M, Natcı A, Renda N, et al. The effect of corticosteroids and pentoxifylline in caustic esophageal burns. *Int Surg* 1997;82:371-5.
19. Apaydın BB, Paksoy M, Artuş T, et al. Influence of pentoxifylline and interferon- on prevention of stricture due to corrosive esophagitis. *Eur Surg Res* 2001;33:225-31.
20. Ely H. Pentoxifylline therapy in dermatology: A review of localized hyperviscosity and its effects on the skin. *Dermatol Clin* 1988;6:585-608.
21. Berman B, Duncan MR. Pentoxifylline inhibits the proliferation of human fibroblasts derived from keloid, scleroderma and norphoca skin and their production of collagen, GAG and fibronectin. *Br J Dermatol* 1990;123:339-346.
22. Girgin F, Karaoğlu Ö, Tüzün S, et al. Effects of trimetazidine in ethanol and acetic acid induced colitis/anti-oxidant status. *Colorectal Disease* 1999;1:338-46.
23. Yukselen V, Karaoglu A, Yenisey C, et al. Trimetazidine reduces the degree of fibrosis in alkali burns of the esophagus. *J Pediatr Surg* 2005;40:505-9.
24. Stanley WC, Lopaschuk GD, Hall JL, McCormack JG. Review: Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischemic conditions, potential for pharmacological intervention. *Cardiovasc Res* 1997;33:243-57.