

RATLARDA ALKALİ ÖZOFAGUS YANIĞI ÜZERİNE DEKSAMETAZON
VE PREDNİZOLONUN ETKİLERİEFFECTS OF PREDNISOLONE AND DEXAMETHASONE ON ALKALI BURNS
OF THE ESOPHAGUS IN RATS

Dr. Hayrettin ÖZTÜRK* Dr. Ali İhsan DOKUCU** Dr. İbrahim SARI**

ÖZET: Çalışmamızda sıçanlarda alkali ile oluşturulmuş özofagus yanığında deksametazon ve prednizolonun striktür gelişimi üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda 40 adet Sprague-Dawley cinsi rat (225-250 gr) kullanıldı. Ratlar herbiri 10 denekten oluşan 4 gruba ayrıldı. Grup 1 ratlarda özofageal lümen içi normal serum fizyolojik ile yıkandı. Grup 2 sıçanlarda %50'lik NaOH ile özofagus yanığı oluşturuldu ve parenteral antibiyotik verildi. Grup 3 ratlarda özofagus yanığını takiben deksametazon (1mg/kg/gün)+parenteral antibiyotik başlandı. Grup 4 ratlarda özofagus yanığını takiben prednizolon (2mg/kg/gün)+parenteral antibiyotik başlandı. Ratların tümü 21. günde sakrifiye edilerek abdominal özofagusları histopatolojik inceleme için çıkarıldı. Grup 1 ratlarda submukoza kollojende artış, muskularis mukoza hasarı ve tunika muskularis hasarına rastlanmadı. Grup 2,3 ve 4 ratların, Grup 1 ratlarla karşılaştırılmasında submukoza kollojende artış, muskularis mukoza hasarı ve tunika muskularis hasarı saptandı ($p<0,0001$, $p<0,0001$, $p<0,0001$). Grup 3 ratlar ile grup 2 ratların her üç parametre açısından karşılaştırılmasında grup 3'de lezyonların daha az geliştiği ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Aynı parametrelerin ışığında Grup 4 ile Grup 2 ratların karşılaştırılmasında muskularis mukoza ve tunika muskularis hasarı açısından anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$, $p<0,001$). Grup 2 ile Grup 4 arasında submukoza kollojende artış yönünden fark bulunmadı ($p>0,05$). Sonuç olarak, prednizolon muskularis mukozaya kadar ilerleyen yeni kollojen sentezini azaltabilir ancak darlık oluşumunu azaltıcı etkisi deksametazona göre belirgin değildir.

Anahtar kelimeler: Alkali özofagus yanığı, kollojen, deksametazon, prednizolon

SUMMARY: In this experimental study, we aimed to evaluate the effects of prednisolone and dexamethasone developing of strictures in alkali esophageal burns of rats. Fourty Sprague-Dawley rats weighting between 225 and 250 gram were used. Rats were randomly divided into 4 groups. In Group 1 rats (control), esophageal lumen was washed with normal saline. In Group 2 rats, distal esophagus was burned with 50% NaOH solution and parenteral antibiotics were given. In Group 3 rats, after esophageal burn developing, dexamethasone (1 mg/kg/day) and parenteral antibiotics were given. In Group 4 rats, after esophageal burn developing, prednisolone (2mg/kg/day) and parenteral antibiotics were given. All rats were sacrificed at 21st days of procedure. All rats were evaluated for submucosal collagen increase damage of muscularis mucosa and tunica muscularis histopathologically. There were no submucosal collagen increase, muscularis mucosa and tunica muscularis damage in Group 1. There was significant difference for submucosal collagen increase, muscularis mucosa and tunica muscularis damage when groups 2,3 and 4 was compared to Group 1 ($p<0.0001$, $p<0.0001$, $p<0.0001$). There was also significant difference for 3 parameter when Group 3 was compared to Group 2 ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). There was significant damages in muscularis mucosa and tunica muscularis when Group 4 was compared to Group 2 ($p<0.001$, $p<0.001$). No significant difference was found for submucosal collagen developing between when Group 4 was compared to Group 2 ($p>0.05$). As conclusion, prednisolone may reduce submucosal collagen synthesis, but the preventive effects of esophageal stricture is less than dexamethasone.

Key words: Alkali burns of the esophagus, collagen, prednisolone, dexametazone

Korozif özofagus yanığı çocuklarda sık karşılaşılan bir durum olup, olguların %80'i 5 yaşın altındadır (1,2).

* Dicle Üniversitesi, Tıp Fak. Çocuk Cerrahisi ABD., Diyarbakır
**Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji ABD., Gaziantep
Yazışma Adresi: Dr. Hayrettin Öztürk
Dicle Üniversitesi, Tıp Fak. Çocuk Cerrahisi ABD.,
21280, Diyarbakır

Korozif madde içiminin ardından özofagusta minimal mukozal hasardan tam tabaka nekroza kadar değişebilen, nadir olarak özofagus perforasyonu ve mediastinit gibi akut komplikasyonlara neden olabilen durumlar ortaya çıkar (3,4).

Özofagusun yanıklarında fibroplazi ve skar reaksiyonunun baskılanarak darlık gelişiminin engellenmesi amacıyla genellikle kortikosteroid ve

antibiyotik kombinasyonu kullanılmaktadır (5,6).

Bu çalışmada alkali korozif özofagus yanıklarında deksametazon ve prednizolonun striktür gelişimini engelleyip engellemeyeceği veya varsa, darlık oluşumunu azaltıcı etkileri yönünden birbirlerine olan üstünlükleri araştırıldı.

MATERYAL - METOD

Çalışmamızda 40 adet Sprague-Dawley cinsi rat (225-250 gr) kullanıldı. Ratlar herbiri 10 denekten oluşan 4 gruba ayrıldı. Bütün gruplarda Gehanno ve arkadaşlarının (7) tarif ettiği korozif özofajit modeline benzer şekilde, ratlar işlemden 12 saat önce aç bırakıldı ve ketamine hidroklorür (25 mgr/kg IM) anestezisi altında orta hat insizyonu kullanılarak laparotomi yapıldı. Abdominal özofagus hiatus hizasında 2/0 kromik katgütle askıya alınarak bir düğümle bağlandı. Özofagus bir kez de kardialar hizasından askıya alınarak 22 G kanül mideden abdominal özofagusu yerleştirildi ve askı bağlandı. Oluşan 1 cm'lik özofagus segmenti Grup 1 ratlarda (kontrol) 1 cc normal serum fizyolojik ile yıkandı. Grup 2 ratlarda 1 cc %50'lik sodyum hidroksit (NaOH) verilerek 180 saniye beklendi ve daha sonra NaOH geri alınarak 60 saniye süre ile bu boşluk distile su ile yıkandı. Korozif özofajit oluşturulan bu gruba sadece parenteral antibiyotik (ampisilin 150 mg/kg/gün) verildi. Grup 3 ratlarda özofagus yanığını takiben deksametazon (1mg/kg/gün 3 gün süreyle)+parenteral antibiyotik (ampisilin 150mg/kg/gün) başlandı. Grup 4 ratlarda özofagus yanığını takiben prednizolon (2mg/kg/gün 3 gün süreyle)+parenteral antibiyotik (ampisilin 150mg/kg/gün) başlandı. Deksametazon ve prednizolon ilk dozları işlemden sonra iv. olarak verilirken, 2. ve 3. dozlar im. verildi. Ratların tümü 21. günde sakrifiye edilerek abdominal özofagusları histopatolojik inceleme için çıkarıldı.

Histopatolojik Değerlendirme

Özofagus doku örnekleri %10'luk tamponlu nötral formalinde 24 saat süreyle tespit edildi. Rutin doku takibinden geçirilerek parafin blokları hazırlanan doku örneklerinin 5 µm'lik kesitleri hemotoksilen-eozin (H&E) boyasının yanısıra bağ dokusu değişikliklerini değerlendirmek amacıyla trikrom (Gomori) ile boyandılar. Kesitlerin ışık mikroskopu kullanılarak yapılan histopatolojik değerlendirilmesinde; submukozal kollajen artışı, muskularis mukoza hasarı ve tunika muskularisin kollajen depozisyonu semikantitatif olarak skorlandı (8), (Tablo 1).

İstatistiksel Analiz

Histopatolojik hasar düzeylerinin sonuçları Mann Whitney-U testi ile değerlendirildi. P değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Grup 1 ratlarda ölen olmadı. Grup 2 ratlardan birisi işlem

Tablo 1: Histopatolojik değerlendirme parametreleri

Değerlendirme parametreleri	skorlar
<i>Submukozal kollojen artışı</i>	
Yok	0
Muskularis mukoza kalınlığının 2 katına ulaşan artış	1+
Muskularis mukoza kalınlığının 2 katından fazla artış	2+
<i>Muskularis mukoza hasarı</i>	
Yok	0
Var	1+
<i>Tunika muskularis hasarı</i>	
Yok	0
Tunika muskularise ilerleyen kollojen artışı	1+
Tunika muskularisi ortadan kaldıran kollojen artışı	2+

sonrası üçüncü günde, bir diğeri ise ondördüncü günde öldü. Üçüncü günde ölen sıçanların abdominal özofaguslarının makroskopik ve mikroskopik incelemelerinde tam tabaka nekroz geliştiği saptandı. Ondördüncü günde ölen sıçanda ise ileri derecede darlık geliştiği saptandı.

Grup 3 ve 4'de birer sıçan birinci günde öldü. Bu sıçanların abdominal özofaguslarının makroskopik ve mikroskopik incelemelerinde yine tam tabaka nekroz geliştiği görüldü.

Histopatolojik parametrelerin değerlendirilmesi Grup 1 ratlarda submukozal kollojende artış, muskularis mukoza hasarı ve tunika muskularis hasarına rastlanmadı. Grup 2 ratlar, Grup 1 ratlarla karşılaştırıldığında önemli derecede submukozal kollojende artış, muskularis mukoza hasarı ve tunika muskularis hasarı saptandı ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$), (Resim 1). Grup 3 ratlar, Grup 1 ratlarla karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanırken ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$), Grup 3 ratların grup 2 ratlar ile her üç parametre açısından karşılaştırılmasında grup 3'de

Resim 1. Grup 2 ratlarda özofagus duvarında tüm histolojik tabakaları ilgilendiren artmış fibröz doku gelişimi izlenmektedir (H.Ex40).

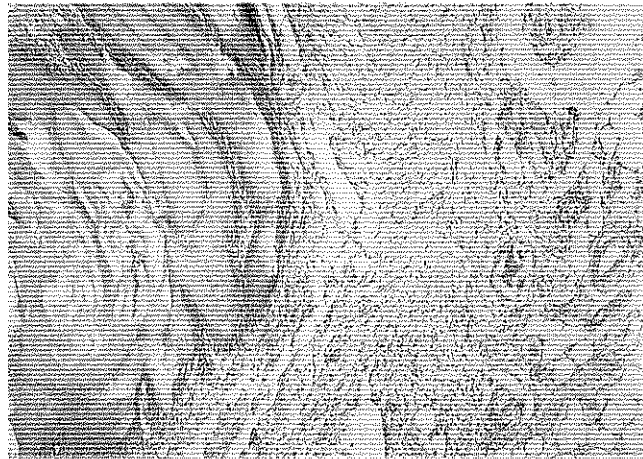


Resim 2. Deksametazon grubunda submukoza, muskularis mukoza ve tunika muskulariste engellenmi⁹ fibrozis gelişimi izlenmektedir (H.Ex40).



lezyonların daha az geliştiği ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$), (Resim 2). Grup 4 ratlar, Grup 1 ratlarla karşılaştırıldığında yine istatistiksel fark saptanırken ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$), aynı parametrelerin ışığında Grup 4 ile Grup 2 ratların karşılaştırılmasında muskularis mukoza ve tunika muskularis hasarı açısından anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,001$, $p < 0,001$). Grup 2 ile Grup 4 arasında submukoza kollojende artış yönünden fark bulunmadı ($p > 0,05$), (Resim 3). Grup 3 ile Grup 4 arasında

Resim 3. Prednizolon tedavisi uygulanan grupta sadece muskularis mukozaya kadar ilerleyen ve yoğun submukoza fibröz doku artışı gözlenmektedir (H.Ex40).



submukoza kollojende artış yönünden anlamlı fark olduğu Grup 3'de kollojen artışının daha az geliştiği saptandı. Diğer iki parametre yönünden bu iki grup arasında fark saptanmadı ($p > 0,05$, $p > 0,05$).

TARTIŞMA

Korozif özofagus yanığı, % 75 ile 90 arasında potasyum

Tablo 2: Histopatolojik değerlendirme sonuçları

	Submukoza Kollojende artış	Muskularis mukoza hasarı	Tunika muskularis hasarı
Grup 1	0	0	0
Grup 2	1.6+	1,2+	1.1+
Grup 3	0.7+*	0.4+*	0.4+*
Grup 4	1.4+	0,5+▲	0,4+▲

*:grup 2'ye göre $p < 0,001$,▲: grup 2'ye göre $p < 0,001$,

hidroksit, sodyum hidroksit ve sodyum hipoklorit gibi kuvvetli alkaliler ile ve daha az oranda sülfirik veya asetik asit gibi asitlerin özellikle 5 yaş altı çocukların yanlışlıkla ve daha büyük çocukların intihar amacıyla içmeleri sonucunda oluşur (2,9,10). Ülkemizdeki geniş bir korozif özofajit serisinde özellikle Ege bölgesinde görülen korozif özofagus yanıklarının %94'ünün sodyum hidroksite bağlı geliştiği bildirilmiştir (9). Deneysel çalışmamızda Ghianni'nin tarif ettiği metoda uygun şekilde sodyum hidroksit kullanarak özofagus yanığı oluşturduk ve özofagusta mukozal hasardan tam tabaka nekroza kadar değişebilen özofagus yanığı meydana geldi.

Korozif madde içilmesinin ardından, özofagusta meydana gelen yanığın derecesi yüzeysel mukozal hiperemi, ve ödemden, ülserasyon, tam tabaka nekroz ve hatta trakeoözofageal ve aortoenterik fistüllere neden olabilen derin ülserler meydana gelebilir (3,11,12). Korozif özofagus yanıklarında en önemli geç komplikasyon olguların %25-50'sinde ortaya çıkan striktür gelişimine bağlı darlıktır (5,13). Günümüzde medikal tedavinin yarı tartışmalı olmakla birlikte tedavinin temeli, iltihabi reaksiyonun ve skatrizasyonun engellenmesidir (13,14) Medikal tedavide kortikosteroid ve antibiyotik kombinasyonu en sık kullanılan ajanlar olmakla birlikte nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar, östrojen-progesteron gibi kollojen sentezini azaltan hormonlar, siklofosamid gibi sitostatikler, penisilamin, betaaminopropionitril'de kullanılmaktadır. (7,15,16,17).

Özofagus yanığını takip eden dönemde steroid tedavisi alan hastalarda striktür formasyonunun sıklığını bildiren birçok çalışma vardır ve farklı sonuçlar bildirilmiştir. Korozif özofagus yanıklarında tedavi uygulandığında Fatti ve arkadaşları (18) yaklaşık %50 oranında, Ray ve Morgan (19) ise %25-50 oranında striktür geliştiğini bildirmişlerdir. Garcia Merino ve arkadaşları (2) ise endoskopi yapılarak birinci ve ikinci dereceden özofagus yanığı saptanan 38 hastayı içeren çalışmalarında %22 oranında striktür geliştiğini bildirmişlerdir. Schober ve arkadaşlarının (20) 46 hastayı kapsayan çalışmalarında ikinci dereceden yanıklı hastaların %16,7'sinde ve üçüncü dereceden yanık saptanan 18 hastanın tümünde striktür geliştiğini bildirmişlerdir. Yine Keskin ve arkadaşlarının (21) 124 hastalık serilerinde %65 oranında striktür gelişimini bildirirken, Ashcraft ve Simon (22) bu oranı %91,7 olarak

bildirmişlerdir.

Anderson ve arkadaşlarının (23) alkali özofagus yanığı tespit edilen 60 çocuk hastayı içeren çalışmalarında 31 hastaya 3 hafta boyunca 2mg/kg/gün prednizolon verilmiş, 29 hasta ise medikal tedavi almamış. Steroid tedavisi alan grupta striktür gelişimi %32,3 olurken, tedavi almayan grupta bu oran %37,9 olarak saptanmış. Keskin ve arkadaşlarının (21) 124 hastayı içeren çalışmalarında ise özofagus yanığını takip eden 48 saat içinde steroid tedavisi alan 60 hastanın 24'ünde (%40) striktür geliştiğini, buna karşın 48 saatten sonra steroid tedavisi alan 64 çocuk hastanın 57'sinde (%89) striktür geliştiğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde Schober ve arkadaşlarının (20) 89 çocuk hastayı kapsayan çalışmalarında hızlı teşhis ve erken steroid tedavisi alan hastalarda striktür gelişiminin daha az olduğunu bildirmişlerdir.

Alkali özofagus yanıkları üzerine prednizolon ve deksametazonun etkilerini karşılaştırmalı olarak inceleyen çalışmalar nadirdir ve bu konudaki tartışmalar devam etmektedir (25). Deksametazon ve prednizolon etkileri bakımından çok benzerlik gösterirler. Her ikisi de başlangıçta gelişen inflamatuvar cevabın (ödem, fibrin depolanması, kapiller damarların dilatasyonu, lökosit migrasyonu, fagositik aktivite) ve geç dönemde gelişen skar oluşumunu (fibroplast proliferasyonu, kollojen depolanması) inhibe ederler. Bununla birlikte deksametazonun prednizolona göre daha etkin olduğu, 1 mg deksametazon etkilerininin 5 mg prednizolon etkilerine eşdeğer olduğu bildirilmiştir (24,25).

Bautista ve arkadaşlarının (25) 2. ve 3. dereceden yanıklı 36 hastayı içeren çalışmalarında prednizolon tedavisi alan 18 hastanın 12'sinde (%66,7) striktür gelişirken, deksametazon grubundaki 18 hastanın 7'sinde (%38,9) striktür geliştiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada ileri derecede striktür gelişen ve özofagus lümeni %50'den daha fazla daralan hasta sayısı prednizolon grubunda 10 (%55,6), deksametazon grubunda ise 5 (%27,8) olarak saptanmıştır. Her iki grubun karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak belirgin fark saptanmamıştır. Buna karşın tedaviden 21 gün sonra yapılan endoskopide yara iyileşmesinin deksametazon grubunda daha iyi olduğu gözlenmiş ve ilk bir yılda dilatasyonların sayısı belirgin olarak daha az gerekmiş. Yine Bautista ve arkadaşlarının (26) tavşanlarda yaptıkları çalışmalarında striktür gelişimi kontrol grubunda %80, prednizolon grubunda %70 ve deksametazon grubunda %40 olarak saptanmış. Aynı çalışmada üçüncü dereceden yanık kontrol grubunda %60, prednizolon grubunda %40 ve deksametazon grubunda %30 olarak görülmüş. Striktür gelişimi ve yanığın derecesi açısından deksametazon grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlılık saptanmış. Ratlarda özofagusta alkali yanık oluşturarak yaptığımız bu çalışmada, deksametazonun kontrol grubuna göre, submukozal kollojen artışı, muskularis mukoza hasarını ve tunika muskulariste kollojen artışı önemli ölçüde engellediğini, dolayısıyla yara iyileşmesinin daha iyi olduğunu saptadık. Prednizolon tedavisi alan grupta ise antibiyotik verilen

gruba göre tunika muskulariste kollojen artışının baskıladığı ve muskularis mukoza hasarının daha az olduğu, buna karşın submukozal kollojen artışının ise engellenemediği saptandı. Deksametazon grubunda prednizolon grubuna göre, submukozal bölgedeki kollojen birikiminin engellenmesi belirgin olarak daha iyi olduğu, buna karşın muskularis mukoza hasarını ve tunika muskulariste kollojen artışı yönünden her iki ajanın etkileri benzer sonuçlar verdi.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde, alkali özofagus yanığı oluşturarak ratlarda yaptığımız bu çalışmada erken dönemde uyguladığımız 1mg/kg/gün deksametazon ve 2mg/kg/gün prednizolon tedavisi yeni kollojen sentezini azaltmakta ancak sadece deksametazon kollojenizasyonun submukozal bölgeye kadar olan ilerleyişini engelleyerek striktür gelişimi azaltmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Hawkins DB, Demeter MJ, Barnett TE. Caustic ingestion: controversies in management. A review of 214 cases. *Laryngoscope* 90:98-101, 1980.
- 2- Garcia Merino F, Martinez Caro A, Garcia Valles C. Causticacion de esofago en la infancia. Nuestra experiencia de catorce anos. *An Esp Pediatr* 29E:293-297, 1988.
- 3- Holinger LD:Caustic esophageal burns. In Raffensperger JG (eds) "Swenson's Pediatric Surgery". Fifth Edition, Connecticut, Appleton&Lange, pp.827-831, 1990.
- 4- Zorludemir Ü, Sınır F, Yücesan S ve ark. Çocuklarda korozif özofagus yanıkları. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 6:22-27,1981.
- 5- Haller JA, Andrews HG, white JJ. Pathophysiology and management of acute corrosive burns of the esophagus. *J Pediatric Surg* 6:578-580, 1971.
- 6- Çakmak M, Nayci A, Renda N, Ereku S, Yücesan S. The effect of corticosteroids and pentoxifylline in caustic esophageal burns. A prospective trial in rats. *Int Surg* 82:371-5, 1997.
- 7- Gehanno P, Guedon C. inhibition of experimental lye stricture by penicillamine. *Arch Otolaryngol* 107:145-150, 1981.
- 8- Günaydın M, Yıldız L, Rızalar R, ve ark. Deneysel korozif özofagus yanıklarında intralezyonel uzun etkili kortikosteroid uygulananının etkisi. *Pediatric Cerrahi Dergisi* 11:15-19,1997.
- 9- Mutaf O. Çocuklarda kostik özofagus yanıkları. *Pediatric cerrahi dergisi* 2:69-85,1988.
- 10- İçer M, Küçükaydın M, Okur H, ve ark. Çocuklarda korozif özofajit. *Pediatric Cerrahi Dergisi* 6:70-74,1992.
- 11- Burrington JD, and Raffensperger JG. Surgical management of tracheoesophageal fistula complicating caustic ingestion. *Surgery* 84:329-343, 1978.
- 12- Kirsh MM, Peterson A, brown JW et al. Treatment of the caustic injuries of the esophagus. A ten year experience *ann Surg* 188:675-680, 1978.

- 13- Friedman EM, Deskin R. Caustic ingestion. In: Oxford textbook of Surgery Ed: J. Morris and Ronald A. Malt New York, p-2110, 1994.
- 14- Mutağ O, Özok G, Mevsim A, ve ark. Kostik özofagus yanıklarında erken sistemik kortikosteroid tedavisi. *Pediatric Cerrahi Dergisi* 6:75-9, 1992.
- 15- Pul M, Yılmaz N, Değer O, et al. Indomethacin for prevention of stricture formation due to alkali-induced corrosive esophageal burn in the rat. *Pediatr Surg Int* 5:416-9, 1990.
- 16- Demirbilek S, Bernay F, Rizalar R. Effects of estradiol and progesterone on the synthesis of collagen in corrosive esophageal burns in rat. *J Pediatric Surg* 29:1425-1428, 1994.
- 17- Küçükaydın M, Balkanlı S, Yeşilkaya A, ve ark. Koroziv özofagus striktürlerinde siklofosfamidin etkisi. *Pediatric cerrahi Dergisi* 2:74-9, 1987.
- 18- Fatti L, Marchand P, Croushore GR. The treatment of caustic strictures of the esophagus. *Surg Gynec Obstet* 102:195-9, 1957.
- 19- Ray ES, Morgan DL. Cortisone therapy of lye burns of the esophagus. *J Pediatr* 49:394-397, 1959.
- 20- Schober PH, Sauer H, Höllwarth ME, et al. Ingestion von atzenden Substanzen im Kindesalter. *Wien Klin Wochenschr* 101:318-322, 1989.
- 21- Keskin E, Okur H, Koltuksuz U, et al. The effect of steroid treatment on corrosive oesophageal burns in children. *Eur J Pediatr Surg* 1:335-338, 1991.
- 22- Ashcraft KW, Simon JL. Accidental caustic ingestion in childhood: a review. *Texas Medicine* 68:86-88, 1972.
- 23- Anderson KD, Rouse TM, Randolph JG. A controlled trial of corticosteroids in children with corrosive injury of the esophagus. *N Engl J Med* 323:637-640, 1990.
- 24- Kehrl JH, Fauci SA. The clinical use of glucocorticoids. *Ann Allergy* 50:2-10, 1983.
- 25- Bautista A, Varela R, Villanueva A, et al. Effects of prednisolone and dexamethasone in children with alkali burns of the oesophagus. *Eur J Pediatr Surg* 6:198-203, 1996.
- 26- Bautista A, Tojo R, Varela R, et al. Effects of prednisolone and dexamethasone on alkali burns of the oesophagus in rabbit. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 22:275-283, 1996.