



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, BURSA YÜKSEK
İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**SIÇANLARDA DENEYSEL KORUZİV ÖZOFAGUS YANIK
MODELİNDE TNF-ALFA İNHİBİTÖRÜ ADALİMUMAB'IN
STRİKTÜR VE İNFLAMASYON ÜZERİNE KORUYUCU
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Süleyman ŞEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2024



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, BURSA YÜKSEK
İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**SIÇANLARDA DENEYSEL KORUZİV ÖZOFAGUS YANIK
MODELİNDE TNF-ALFA İNHİBİTÖRÜ ADALİMUMAB'IN
STRİKTÜR VE İNFLAMASYON ÜZERİNE KORUYUCU
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Süleyman ŞEN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet Akif ÜSTÜNER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2024

TEŞEKKÜR

Genel cerrahi asistanlığım süresince eğitimime büyük katkıları olan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarıma, cerrahi bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim tüm uzman abi ve ablalarım,

Bu yolda her zaman yanımda olan, desteklerini esirgemeyen, eğitimimde büyük katkıları olan asistan arkadaşlarıma,

Her zaman desteklerini aldığım ameliyathane, endoskopi, servis ve yoğun bakım hemşireleri, tıbbi sekreterleri ve personellerine teşekkür ederim.

Beni yetiştiren, maddi ve manevi destekleri ile bugünlere gelmemi sağlayan sevgili aileme,

Bu zorlu sürecin her anında varlığıyla bana destek olan, her türlü zorluğu birlikte aştığımız sevgili eşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	İ
İÇİNDEKİLER	İİ
KISALTMALAR DİZİNİ.....	İV
TABLolar DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
ÖZET.....	Vİİİ
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ÖZOFAGUS EMBRİYOLOJİSİ.....	3
2.2. ÖZOFAGUS HİSTOLOJİSİ.....	4
2.2.1. Tunika Mukoza	4
2.2.2. Tunika Submukoza	4
2.2.3. Tunika Muskularis	4
2.3. ÖZOFAGUS ANATOMİSİ.....	5
2.3.1. Özofagus Girişi	6
2.3.2. Özofagusun Katmanları	7
2.3.3. Özofagusun Anatomik Darlıkları.....	9
2.3.4. Gaströzofageal Bileşke	10
2.3.5. Özofagusun Vasküler Yapısı	11
2.3.6. Özofagusun Lenfatik Dolaşımı	13
2.3.7. Özofagusun İnnervasyonu	14
2.4. ÖZOFAGUSUN FİZYOLOJİSİ.....	17
2.4.1. Yutmanın Fizyolojisi	18
2.4.2. Reflü Mekanizması	20
2.5. ÖZOFAGUSUN KORUZİV MADDE YANIKLARI.....	20
2.5.1. Epidemiyoloji.....	20
2.5.2. Patofizyoloji.....	21
2.5.3. Sınıflandırma	21
2.5.4. Klinik Bulgular	22
2.5.5. Komplikasyonlar.....	22
2.5.6. Tedavi	23
2.5.7. Özofageal Striktürlerin Yönetimi	25
2.6. ADALİMUMAB	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. DENEYİN PLANLANMASI	28

3.1.1. Deney Hayvan Grupları	28
3.1.2. Anestezi ve Koroziv Özofagus Oluşturma Tekniği	29
3.1.3. Sakrifikasyon, Doku Örneklemesi	34
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	36
4. BULGULAR	37
4.1. AĞIRLIK DEĞİŞİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	37
4.2. STENOSİZ İNDEKSİ	38
4.3. HİSTOPATOLOJİK HASAR SKORUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ	39
4.4. DOKU HİDROKSİPROLİN ÖLÇÜMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ ..	42
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ	48
7. KAYNAKLAR	49

KISALTMALAR DİZİNİ

AÖS: Alt özofagus sfinkteri

FDA: Food and Drug Agency

GÖB: Gastroözofageal bileşke

GÖRH: Gastroözofageal reflü hastalığı

HP: Hidroksiprolin

IL-1: İnterlökin 1

KÖY: Koroziv Özofagus Yanığı

MTX: Metotreksat

NaOH: Sodyum Hidroksit

SPSS: Statistical package for the social sciences

TNF-a: Tümör Nekrotizan Faktör Alfa

ÜÖS: Üst Özofagus Sfinkteri

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Normal manometrik değerler	17
Tablo 2: Deney grupları	28
Tablo 3: Grupların ilk ağırlıkları (gram)	37
Tablo 4: Grupların son ağırlıkları (gram)	37
Tablo 5: İşlem öncesi ve sonrası ağırlıkların karşılaştırması	38
Tablo 6: Grupların stenoz indeksi	39
Tablo 7: Grupların stenoz indeksinin eş zamanlı karşılaştırılması	39
Tablo 8: Histopatolojik hasar skorlaması	40
Tablo 9: Histopatolojik hasar skorları	42
Tablo 10: Histopatolojik hasar skorlarının eş zamanlı karşılaştırılması	42
Tablo 11: Doku hidroksiprolin düzeyleri ($\mu\text{g}/\text{mg}$)	43
Tablo 12: Doku hidroksiprolin düzeylerinin eş zamanlı karşılaştırması	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: A, Dört haftalık bir embriyonun bağırsak taslağı ile omfaloenterik kanal arasındaki ilişkiyi gösteren lateral görüntü. B, Erken dönem sindirim sistemi ve kanlanmasını gösteren median kesitin görüntüsü.	3
Şekil 2: Özofagusun seyri	6
Şekil 3: Z çizgisi	8
Şekil 4: Özofagusun katmanları	8
Şekil 5: Özofagusun kasları	9
Şekil 6: Gastroözofageal bileşke	10
Şekil 7: Özofagusun arteriyel beslenmesi	11
Şekil 8: Özofagusun venöz drenajı	12
Şekil 9: Özofagusun lenfatik drenajı	14
Şekil 10: Özofagusun innervasyonu	15
Şekil 11: Larinksin innervasyonu	16
Şekil 12: Özofagusun intrinsik innervasyonu	16
Şekil 13: Sıçanların tespiti	29
Şekil 14: Cerrahi alan hazırlığı	30
Şekil 15: Abdominal özofagus	31
Şekil 16: İki yollu 5 Fr Katater	31
Şekil 17: Kataterin ağızdan ilerletilmesi	32
Şekil 18: Özofagus proksimal ve distal segmentin bağlanması	32
Şekil 19: İki yollu katater ile hazırlanan manometre bağlı düzenek	33
Şekil 20: Manometrede 20 cmH ₂ O seviyesi ayarlandı	33
Şekil 21: Abdomenin kapatılması	34
Şekil 22: Operasyon sonrası görüntü	34
Şekil 23: Çıkarılan özofagus segmenti	35
Şekil 24: Stenoz indeksi hesaplanması	38

Şekil 25: Özefagus kesiti a:muskularis mukoza, b:submukozal kollajen, c:tunika muskularis, Masson Trikrom.	40
Şekil 26: Özefagus kesitinde submukozal kollajende (yıldız) artış, skor:2, Masson Trikrom.	41
Şekil 27: Tunika muskulariste hasar, kollajende artış (elips), skor:2, Masson Trikrom.	41
Şekil 28: Tunika muskulariste hasar, kollajende (yıldız) artış, skor:2, Masson Trikrom.	41



ÖZET

Amaç: Bu çalışmada TNF alfa inhibitörü Adalimumab'ın sıçanlarda oluşturulan korozif özofagus yanıklarında TNF alfa salınımını inhibe ederek inflamasyona ve sonrasında striktür gelişimi üzerine ne kadar etkin olabileceğinin araştırılması amaçlandı. Teorik olarak Crohn hastalarında bağırsak lümenindeki inflamatuvar daralmayı azaltan bu ilacın özofagus darlıklarında da etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 250-300 gram ağırlığındaki 48 adet dişi Wistar Albino sıçanı 4 gruba ayrıldı. Gruplar 12 sıçandan oluşturuldu.

Grup 1 (kontrol): Laparotomi yapılarak korozif özofagus modeli oluşturuldu. Tedavi verilmedi.

Grup 2 oral (lokal) Adalimumab: Laparotomi yapılarak korozif özofagus modeli oluşturuldu ve intraluminal 5mg/kg Adalimumab verildi.

Grup 3 sistemik (subkutan) Adalimumab: Laparotomi yapılarak korozif özofagus modeli oluşturuldu ve sistemik olarak 5mg/kg Adalimumab verildi.

Grup 4 lokal+sistemik Adalimumab: Laparotomi yapılarak korozif özofagus modeli oluşturuldu ve hem sistemik, hem intraluminal 5mg/kg Adalimumab verildi.

Her gruptaki sıçanların deney öncesi ve kurbanı edilmeden hemen önce ağırlıkları ölçüldü. 10 gün sonra sıçanlar kurbanı edildi ve özofagusun distal 2 cm'lik segmenti çıkartıldı. Patolojik incelemelerde özofagus stenozunu belirlemek lümen açıklığının özofagus duvar kalınlığına oranı hesaplanarak stenoz indeksi belirlendi. Özofagus duvarındaki doku hasarını ölçmek için dokular incelenerek 3 ayrı kategoride 0-5 arası skorlama yapılarak histopatolojik hasar skoru kullanıldı. Ayrıca çıkartılan özofagus dokularından spektrofotometrik yöntem ile doku hidroksiprolin düzeyleri ölçüldü. Sonuçların analizi SPSS programı ile yapıldı. Testlerde 0.05'ten küçük p değerleri anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Koroziv özofagus yanık modeli oluşturulup sistemik ve sistemik + lokal Adalimumab tedavisi alan gruplarda histopatolojik değerlendirme ve biyokimyasal değerlendirmelerde inflamasyon ve striktür derecesi tedavi almayan

gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı ($p<0,05$). Yalnızca lokal Adalimumab tedavisi alan grupta tedavi almayan gruba göre inflamasyon ve striktür derecesinde anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Adalimumab sistemik olarak kullanıldığında koroziv özofagus yanıklarında inflamasyon derecesini ve stenoza azalttığı saptandı. İntraluminal kullanımda böyle bir etki saptanmadı. Deneysel olarak kullandığımız Adalimumab'ın koroziv özofagus yanık vakalarında kullanılması için ileri klinik çalışmaların yapılması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: adalimumab, striktür, özofagus



ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate the effectiveness of TNF alpha inhibitor Adalimumab on inflammation and subsequent stricture development by inhibiting TNF alpha release in corrosive esophageal burns in rats. Theoretically, it was aimed to investigate the effect of this drug, which reduces inflammatory narrowing of the intestinal lumen in Crohn's disease patients, on esophageal strictures.

Material and Method: Forty-eight female Wistar Albino rats weighing 250-300 grams were divided into 4 groups. The groups consisted of 12 rats.

Group 1 (control): A corrosive esophagus model was created by laparotomy. No treatment was given.

Group 2 oral (local) Adalimumab: A corrosive esophagus model was created by laparotomy and intraluminal 5mg/kg Adalimumab was given.

Group 3 systemic (subcutaneous) Adalimumab: A corrosive esophagus model was created by laparotomy and 5mg/kg Adalimumab was given systemically.

Group 4 local+systemic Adalimumab: A corrosive esophagus model was created by laparotomy and both intraperitoneal and intraluminal 5mg/kg adalimumab was given.

The weights of rats in each group were measured before the experiment and just before sacrifice. After 10 days, the rats were sacrificed and the distal 2 cm segment of the esophagus was removed. In pathologic examinations, stenosis index was determined by calculating the ratio of lumen patency to esophageal wall thickness to determine esophageal stenosis. In order to measure tissue damage in the esophageal wall, tissues were examined and histopathologic damage score was used by scoring between 0-5 in 3 different categories. In addition, tissue hydroxyproline levels were measured from the removed esophageal tissues by spectrophotometric method. The results were analyzed by SPSS program. P values less than 0.05 were considered significant.

Results: The degree of inflammation and stricture in histopathologic and biochemical evaluations were statistically significantly lower in the groups receiving

systemic and systemic + local adalimumab treatment in the corrosive esophageal burn model compared to the untreated group ($p<0.05$). There was no significant difference in the degree of inflammation and stricture in the group receiving only local adalimumab treatment compared to the group receiving no treatment.

Conclusion: Adalimumab was found to reduce the degree of inflammation and stenosis in corrosive esophageal burns when used systemically. No such effect was found in intraluminal use. Further clinical trials are necessary for the experimental use of Adalimumab in corrosive esophageal burn cases.

Keywords: adalimumab, stricture, esophagus



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Özofagus koroziif madde yanıkları gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla gözlenir. Genellikle çocuklarda kaza sonucu erişkinlerde ise intihar amaçlı içilen alkali maddelere bağlı oluşur. Erişkinlerde intihar amaçlı daha yüksek miktarda alındığı için ciddi özofagus ve mide yanıklarına yol açmaktadır [1]. Son veriler, Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl ev veya endüstriyel temizlik ürünlerine 200.000'den fazla maruziyetin meydana geldiğini ve koroziif özofagus yanıklarının ABD'de her yıl yaklaşık 5000 – 15000 kişiyi etkilediğini göstermektedir [2].

Koroziif madde alımlarının yaklaşık %20-40'ı özofagus hasarı ile sonuçlanmaktadır [3]. Hasar varlığı ve yanık derecesi genellikle üst gastrointestinal endoskopi ile belirlenmektedir. Erken dönemde perforasyon, geç dönemde ise sıklıkla striktüre yol açabilir. Tedavide amaç yara iyileşmesini desteklemek, perforasyonu önlemek ve striktür oluşumunu azaltmaktır. Striktür oluşumu gerçekleştikten sonra hastalara tekrarlayan endoskopik dilatasyonlar, stentlemeler ve total özofajektomi, kolon transpozisyonu gibi morbidite ve mortalitesi yüksek ciddi cerrahi işlemler gerçekleştirmek zorunda kalınmaktadır. Pek çok ajan denenmiş olsa da literatürde striktürü önlemek ve en azından azaltmak için etkin ve tatminkâr bir medikal tedavi geliştirilememiştir.

Monoklonal bir antikor olan Adalimumab spesifik olarak TNF alfa hücre yüzey reseptör ilişkisini bloke eder. Selektif TNF alfa inhibitörü olan Adalimumab sadece Crohn hastalığında bağırsaklarda olan fibrozisi azaltmakla kalmaz aynı zamanda romatoid artirit, psöriazis, üveit gibi kronik hastalıkların tedavisinde etkin olarak kullanılır[4]. TNF alfa, proinflamatuvar bir sitokin olup inflamasyonla ilişkili bağırsak hastalıklarının ana mediatörüdür ve bağırsak duvarlarında düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada TNF alfa inhibitörü Adalimumab'ın sıçanlarda oluşturulan koroziif özofagus yanıklarında TNF alfa salınımını inhibe ederek inflamasyonun ve sonrasında striktür gelişimi üzerine ne kadar etkin olabileceğinin araştırılması

amaçlandı. Teorik olarak Crohn hastalarında bağırsak lümenindeki inflamatuvar daralmayı azaltan bu ilacın özofagus darlıklarında da etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.



bölümünü oluşturan düz kaslar ise çevredeki splanknik mezenşimden gelişir. Mevcut çalışmalar, üst özofagus parçasındaki çizgili kasların düz kas hücrelerine farklılaşmasının miyojenik düzenleyici faktörlere bağlı olduğunu göstermektedir. Her iki kas tipi faringeal arkus kaudalini inerve eden vagus sinirinden dallar alır [6].

2.2. ÖZOFAGUS HİSTOLOJİSİ

Özofagus dört tabakadan oluşmaktadır. Bu tabakalar içten dışa doğru; Tunika Mukoza, Tunika Submukoza, Tunika Muskularis ve Tunika Adventisya şeklindedir.

2.2.1. Tunika Mukoza

Özofagus tabakalarından en içte yer alanıdır. Kranialdeki farinks mukozasının devamı olup nonkeratinize çok katlı yassı epitelden oluşmaktadır. Kaudalde özofagogastrik bileşkede kolumnar epitel ile uzanır. Bu tabakada lamina propria ve lamina muscularis mucosae yer alır. Lamina propria hücreden fakir gevşek bağ dokusudur. İçerisinde mukus salgılayan bezler bulunur. Lamina muscularis mucosae özofagusun üst 1/3 kısmında bulunmaz. Daha alt bölümlerinde yalnızca longitudinal seyirli düz kas lifleri bulunur. Sirküler tabaka yoktur. Sindirim sistemi içerisinde yer alan en kalın muscularis mucosae özofagustadır [7].

2.2.2. Tunika Submukoza

Tubuloalveolar yapıda özofageal bezleri tüm uzunluğu boyunca bulunur. Bu bezler, özofagus içeriğini ıslatmaya yarayan mukusu üretirler. Tunik submukoza içinde, bezlerin ve düz kasların işlevlerini düzenleyen Meissner plexusu olarak bilinen plexus nervosum submukosus bulunmaktadır. Bu plexus, gevşek bağ dokusundan oluşur ve kollajen lifler, kan damarları, lenf kanal ağları, sinirler ve derin muköz glandları içerir. Salgı kanalları müskularis mukoza tabakasına doğru ilerler [8].

2.2.3. Tunika Muskularis

Özofagus, kas tabakasından oluşan bir yapıdır. İç kısmında sirküler, dış kısmında ise longitudinal seyirli kaslardan oluşur. Üst 1/3 bölümü çizgili kas, alt 1/3 bölümü düz kas, orta 1/3 bölümü ise karışık bir yapıya sahiptir. Özofagusun başlangıç bölümündeki sirküler kas lifleri, sphincter pharygooesophagealis'i oluştururken,

kardioözofageal geçişte anatomik bir sfinkter bulunmamakla birlikte, fizyolojik bir sfinkter mevcuttur. Sirküler ve longitudinal kas katmanları arasında Auerbach plexusu olarak adlandırılan bir sinir plexusu bulunur. Servikal özofagusun üst 2-6 cm'lik kısmı ve krikofaringeal kas, sadece çizgili kas liflerini içerir. Bu bölgeden itibaren düz kas lifleri artar; üst uçtan 4-8 cm veya üst-alt birleşim yerinin alt 2/3'ünden itibaren özofagus kas tabakasının yarısını oluşturur. Alt kısımlarda düz kas, çizgili kasın yerini tamamen alır. Düz kas yapısı, özellikle sirküler kas tabakasında ve anterior duvarda daha erken belirir. Özofagusun proksimal kısmı çevresindeki longitudinal kaslar tarafından çevrilmeyen "V" şeklinde bir alana sahiptir ve sadece sirküler kaslar tarafından kaplanmıştır. Sirküler kaslar, dış longitudinal kas tabakasından daha kalındır, krikoid kartilaj seviyesinden başlar ve aşağı doğru inerken inkomplet daireler oluşturur.

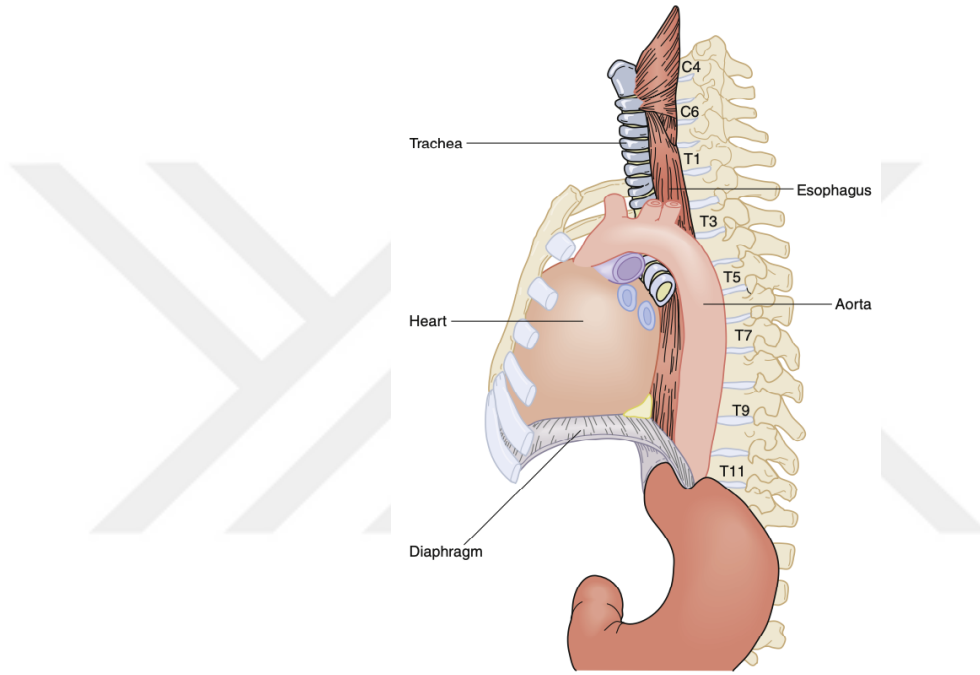
Özofagusun üst kısmında bulunan sfinkter, manometrik olarak özofagusun giriş bölgesinde 2 ile 4 cm uzunluğunda yüksek basınçlı bir alandır. Bu yüksek basınçlı bölge, hipofarinks çevresinde halka şeklinde birleşen kasların etkisiyle oluşur. Gerçek bir sfinkter olmasa da, bu kaslar sfinkter gibi davranır. Sapan benzeri kasılma yaparak, kas etkisini ventral yönde gösterir ve krikoid kartilaja karşı özofagusun açıklığını kapatır.

Alt özofagus sfinkteri, manometrik olarak mide ile özofagusun kavşağının hemen üstünde 3-5 cm uzunluğunda bir yüksek basınç bölgesini içerir. Radyomorfolojik çalışmalarda, bu yüksek basınçlı bölge ile kalınlaşmış kas yapısı arasında bir ilişki gözlemlenmiş ve manometrik olarak da bu kas asimetrisi kanıtlanmıştır [8].

2.3. ÖZOFAGUS ANATOMİSİ

Özofagus boyun, göğüs ve karın boyunca ilerleyen ve arka mediastende göze çarpmadan duran iki katmanlı, mukoza ile kaplı kaslı bir tüptür. C6'da farinksin tabanından başlar ve T11'de midenin kardiyası ile birleştiği karın bölgesinde sonlanır (Şekil 2). 25 ila 30 cm'lik seyri boyunca, daha hayati öneme sahip yapılara açılan bir yol boyunca ilerler [9]. Servikal özofagus, boyundan torasik girişe geçerken trakeanın soluna doğru hafifçe sapma gösteren orta hatlı bir yapı olarak başlar. Karina seviyesinde, aort kemerine uyum sağlamak için sağa doğru sapar. Daha sonra sol ana

bronşun altından geri döner ve on birinci torasik vertebra seviyesinde özofageal hiatus yoluyla diyaframa girerken hafifçe sola sapmış olarak kalır. Boyun ve üst toraksta, özofagus posteriorda vertebral kolon ve anteriorda trakea arasında sabitlenir. Karına seviyesinde, kalp ve perikard torasik özofagusun hemen önünde yer alır. Karına girmeden hemen önce özofagus, median arkuat ligament ile ayrılan karın içine doğru diyafram boyunca özofagusa eşlik eden inen torasik aorta tarafından anteriora doğru itilir [9].



Şekil 2: Özofagusun seyri

Muskuler özofagus üst ve alt özofageal sfinkter olmak üzere iki farklı yüksek basınç bölgesi ile başlar ve biter. Üst özofagus sfinkterini (ÜÖS) geçtikten sonra dört özofagus segmenti ile karşılaşılır; faringeal, servikal, torasik ve abdominal özofagus. Alt özofagus sfinkteri (AÖS), mideye geçişin sağlandığı çıkış noktasıdır.

2.3.1. Özofagus Girişi

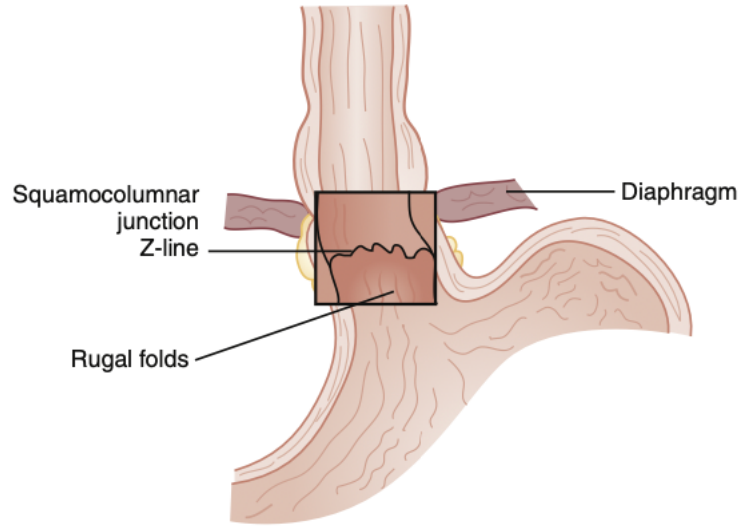
Özofagus girişindeki yüksek basınçlı bölge, anatomik olarak larinks ve posterior farenkste başlayıp boyunda sonlanan karmaşık bir kas konfigürasyonunun sonunu işaret eden üst özofagus sfinkteridir. Farengeal konstriktör kaslar, damak

tabanından başlayıp özofagusun tepesinde sonlanan üç ardışık kastır. Üst ve orta farengeal konstriktör kasların yanı sıra oblik, transvers ve posterior krikoaritenoid kaslar üst özofagus sfinkterinin hemen proksimalindedir ve farenks ile larenksi ağız ve damaktaki yapılara tutturmaya yarar. Bu kaslar aynı zamanda yutkunmaya ve konuşmaya yardımcı olur ancak üst özofagus sfinkterinde görülen yüksek basınçlardan sorumlu değildir. İnferior farengeal konstriktör kas, farengeal ve özofageal kas sistemi arasındaki son köprüdür [10].

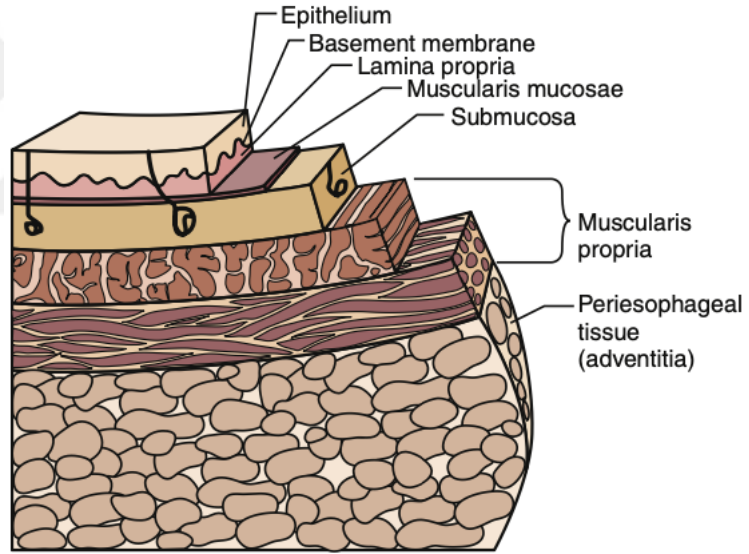
Median farengeal rafe içine giren inferior farengeal konstriktör kas, sırasıyla tiroid ve krikoid kıkırdakların lateral kısımlarından iki taraflı olarak çıkan iki ardışık kas yatağından (tirofarengeus ve krikofarengeus kasları) oluşur. Tirofarengeus kasının oblik lifleri ile krikofarengeus kasının horizontal lifleri arasındaki geçiş, Killian üçgeni (Zenker divertikülü bölgesi) olarak bilinen potansiyel bir zayıflık noktası oluşturur. Krikofarengeus kası, üst özofagus sfinkteri ve özofagus girişinin konumunu belirleyen yüksek basınçlı bir bölge oluşturmaktan sorumludur. Kendine özgü eğimli kas lifleri dizisi benzersizdir ve sirküler özofageal kas sistemine geçişe hizmet eder. Bu geçiş noktası, krikoid kıkırdağın arka yüzeyinin orta kısmına bağlanmak için süperiora doğru uzanan ve Laimer'in V şeklindeki alanını oluşturan longitudinal özofagus kasları ile çevrilidir.

2.3.2. Özofagusun Katmanları

Özofagus, mukoza ve muskularis propria olmak üzere iki gerçek tabakadan oluşur. Seroza içermemesi ile sindirim kanalının diğer katmanlarından ayrılır. Mukoza en içteki tabakadır ve seyrinin büyük kısmında yassı epitelden oluşur. Özofagus mukozasının distal 1 ila 2 cm'lik kısmı Z çizgisi olarak bilinen bir noktada kardiyak mukozaya veya birleşik kolumnar epitele geçiş yapar (Şekil 3). Mukoza içinde dört farklı katman vardır: epitel, bazal membran, lamina propria ve muskularis mukoza. Muskularis mukozanın derininde submukoza yer alır (Şekil 4). İçinde lenfatik ve vasküler yapıların yanı sıra mukoza bezleri ve Meissner nöral pleksusundan oluşan bir ağ bulunur.



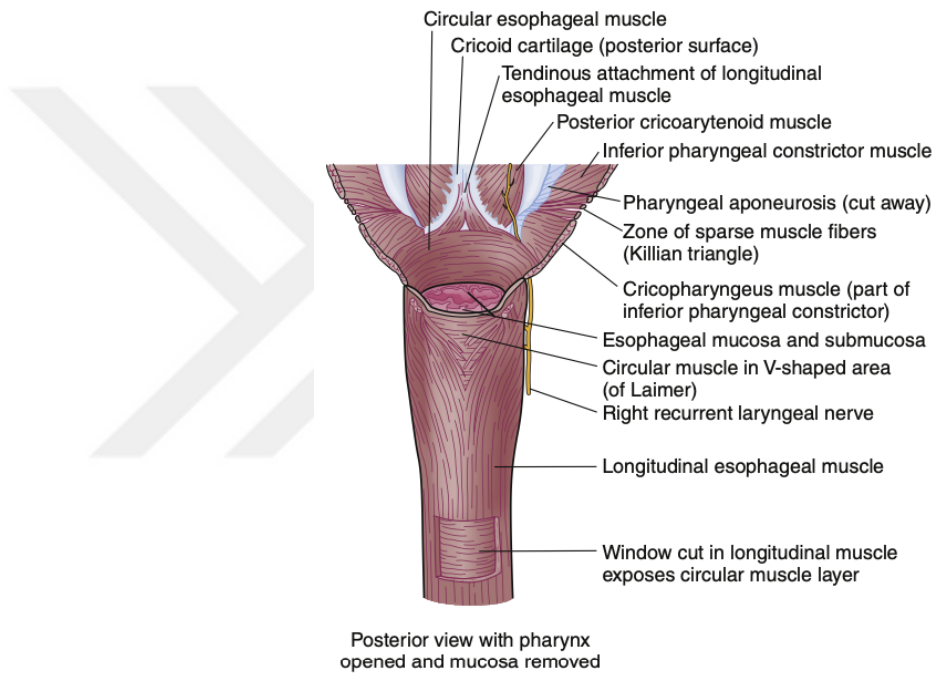
Şekil 3: Z çizgisi



Şekil 4: Özofagusun katmanları

Muskularis propria, mukozayı saran ve submukozaya doğrudan bitişik olan katmandır. Krikofarengus kasının altında, özofagus iki konsantrik kas demetinden oluşur; iç sirküler ve dış longitudinal (Şekil 5). Özofagusun üst üçte birlik kısmının her iki tabakası da çizgili kas, alt üçte ikilik kısmının tabakaları düz kاست. Sirküler kaslar krikofarengus kasının bir uzantısıdır ve göğüs boşluğundan karın içine doğru ilerleyerek midenin küçük kurvaturunun orta sirküler kasları haline gelirler. Helvetius

yakası, incisura'da (kardiak çentik) özofagusun dairesel kaslarının midenin oblik kaslarına geçişini işaret eder. Özofagus kası katmanları arasında bağ dokusu, kan damarları ve Auerbach pleksusu olarak bilinen birbirine bağlı bir gangliyon ağından oluşan ince bir septum bulunur. İç sirküler tabakayı saran özofagusun uzunlamasına kasları krikoid kıkırdaktan başlar ve mide kardiyasının longitudinal kas sistemine katıldıkları karın içine doğru uzanır. Özofagus daha sonra bir fibroalveolar adventisya tabakası ile sarılır [10].



Şekil 5: Özofagusun kasları

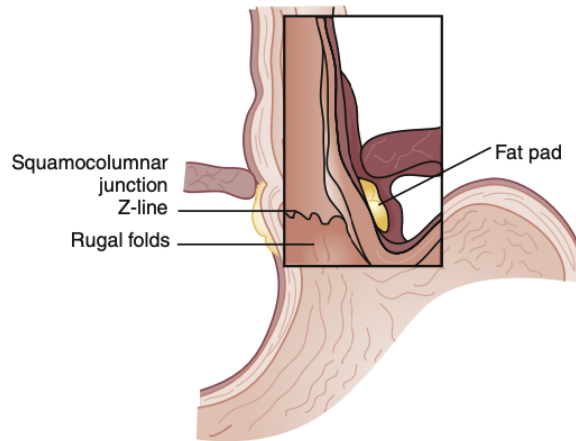
2.3.3. Özofagusun Anatomik Darlıkları

Özofagus bir kum saatini andırır. Şekline katkıda bulunan üç farklı daralma alanı vardır. Çapı 14 mm olan krikofarengus kası gastrointestinal sistemin en dar noktasıdır ve kum saati şeklindeki özofagusun en üst kısmını işaret eder. Karinanın hemen altında, sol ana bronş ve aortun özofagusa bittiği yerde, dördüncü torasik vertebra seviyesinde bulunan bronko-aortik daralma merkez daralmayı oluşturur ve 15 ila 17 mm ölçülerindedir. Son olarak, 16 ila 19 mm ölçülerindeki diyafragma daralması

kum saatinin alt kısmını oluşturur ve özofagusun diyafragmadan geçtiği yerde bulunur. Bu üç farklı anatomik daralma alanı arasında superior ve inferior dilatasyon olarak bilinen iki dilatasyon alanı bulunur. Bu alanlar içinde özofagus bir yetişkin için normal çapına geri döner ve yaklaşık 2,5 cm ölçülerindedir [9].

2.3.4. Gaströzofageal Bileşke

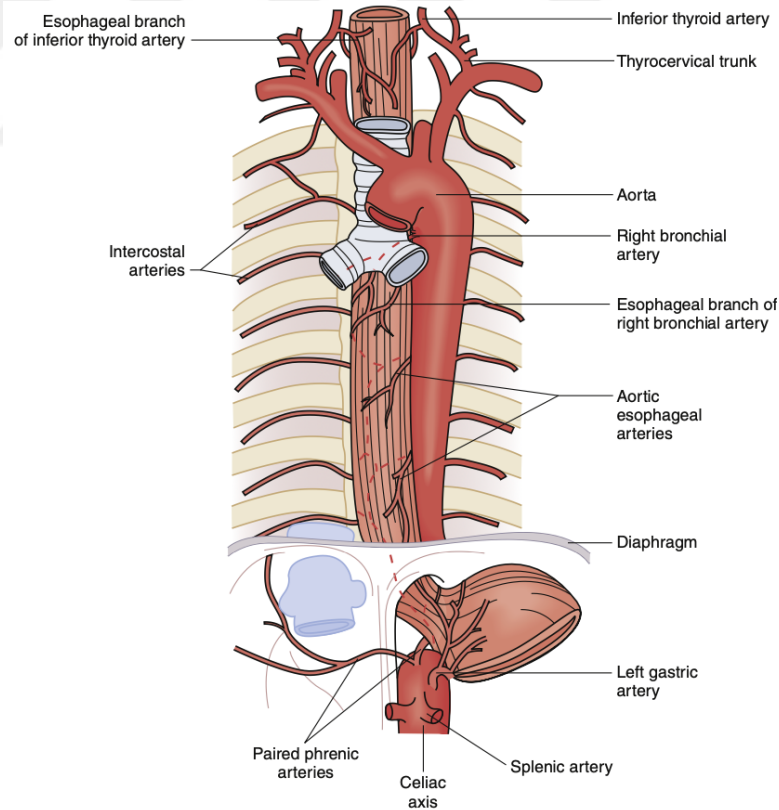
ÜÖS ve AÖS sırasıyla özofagusa girişi ve çıkışı belirler. Bu sfinkterler yüksek basınçlı bir bölge ile tanımlanır ancak anatomik olarak tanımlanmaları zor olabilir. ÜÖS güvenilir bir şekilde krikofarengus kasına karşılık gelir, ancak AÖS'nin ayırt edilmesi daha karmaşıktır. Gastroözofageal bileşkeyi (GÖB) tanımlayan dört anatomik nokta vardır: iki endoskopik ve iki harici. Endoskopik olarak, GÖB'yi tanımlamak için kullanılacak iki anatomik husus vardır. Skuamokolumnar epitel kavşağı (Z çizgisi), Barrett özofagusunda görüldüğü gibi hastanın distal özofagusunun kolumnar astarlı epitel ile yer değiştirmemesi koşuluyla GÖB'yi işaretleyebilir. Düz özofagus mukozasından midenin rugal kıvrımlarına geçiş de GÖB'yi doğru bir şekilde tanımlayabilir. Dışarıdan bakıldığında, özofagusun dairesel kas liflerinin midenin oblik lifleriyle birleştiği Helvetius yakası (veya Willis halkası) ve gastroözofageal yağ yastığı GÖB'nin tutarlı tanımlayıcılarıdır (Şekil 6).



Şekil 6: Gastroözofageal bileşke

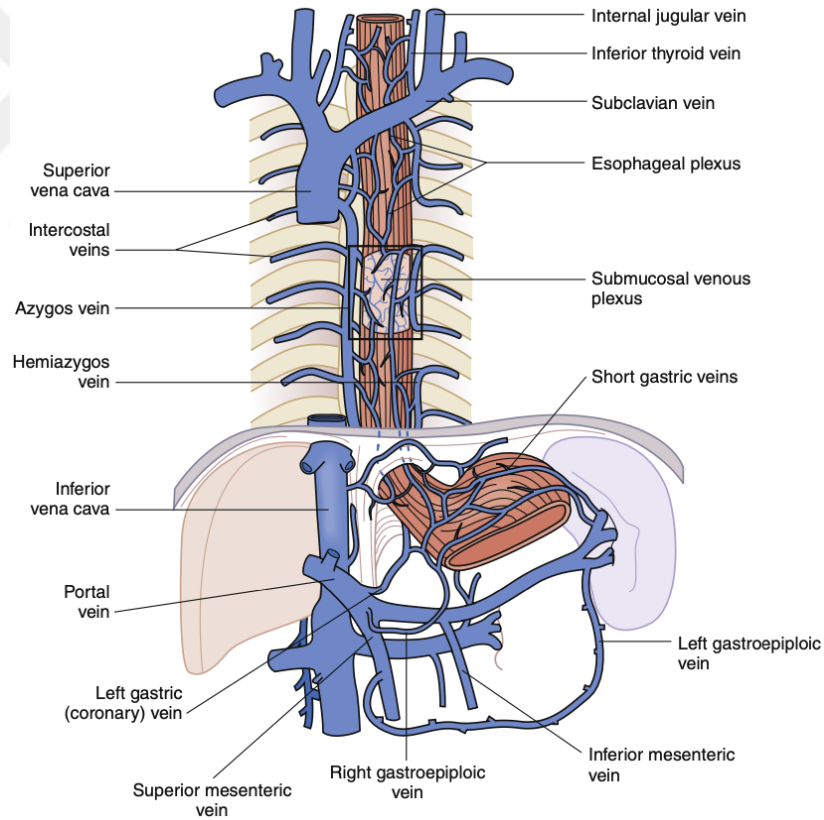
2.3.5. Özofagusun Vasküler Yapısı

Özofagusu besleyen ve drene eden zengin vasküler ve lenfatik yapılar, cerrahi için bir güvenlik ağı ve metastazlar için bir otoyol görevi görür. Vaskülatür üç bölüme ayrılır; servikal, torasik ve abdominal. Servikal özofagus kan beslemesinin çoğunu solda tiroservikal trunkustan ve sağda subklavyen arterden ayrılan inferior tiroid arterlerden alır (Şekil 7). Özofagusun girişini belirleyen krikofarengus kası superior tiroid arter tarafından beslenir. Torasik özofagus kan kaynağını doğrudan aortadan çıkan dört ila altı özofageal arterden ve sağ ve sol bronşiyal arterlerden çıkan özofageal dallardan alır. İnferior tiroid arterlerin inen dalları, interkostal arterler ve çift inferior frenik arterlerin çıkan dalları ile desteklenir. Abdominal özofagus kan kaynağını sol gastrik arter ve inferior frenik arterlerden alır. Özofagusa kan sağlayan tüm arterler, özofagusun kas duvarına nüfuz etmeden önce ince bir kapiller ağda sonlanır. Kapiller ağ, kas katmanlarına nüfuz edip onları besledikten sonra submukozal katman içinde özofagus boyunca devam eder [8].



Şekil 7: Özofagusun arteriyel beslenmesi

Venöz drenaj arteriyel vaskülatüre paraleldir ve aynı derecede karmaşıktır. Özofagusun tüm bölümlerinde, zengin submukozal venöz pleksus özofagusun venöz drenajı için ilk havzadır. Servikal özofagusta, submukozal venöz pleksus sol subklavyen ven ve sağ brakioyosefalik venin kolları olan inferior tiroid venlerine drene olur (Şekil 8). Torasik özofagusun drenajı daha karmaşıktır. Torasik özofagusun submukozal venöz pleksusu, daha yüzeysel olan özofageal venöz pleksus ve bu seviyede özofagusu saran venae comitantes ile birleşir. Bu pleksus da sırasıyla göğsün sağ ve sol tarafındaki azigos ve hemiazigos venlerine drene olur. İnterkostal venler de azigos venöz sistemine drene olur. Abdominal özofagus sırasıyla sol ve sağ frenik venler ve sol gastrik (koroner) ven ve kısa gastrik venler aracılığıyla sistemik ve portal venöz sistemlere drene olur [8].

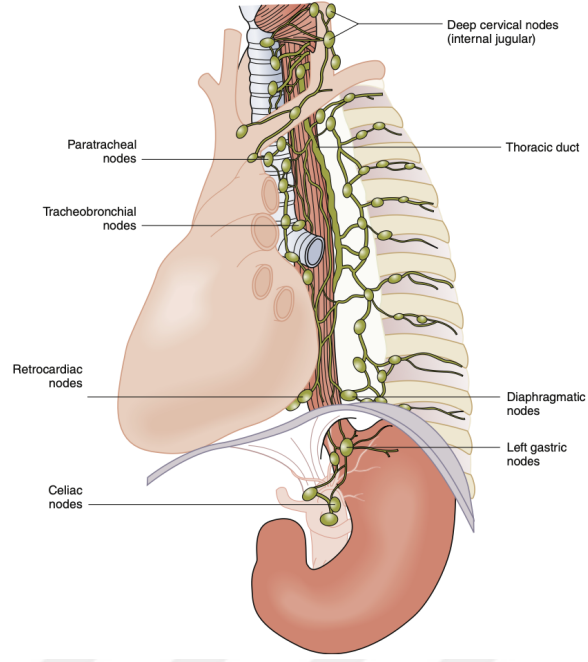


Şekil 8: Özofagusun venöz drenajı

2.3.6. Özofagusun Lenfatik Dolaşımı

Özofagusun lenfatik drenajı geniştir; submukoza ve muskularis tabakalarından kaynaklanan, birbiriyle bağlantılı iki lenfatik pleksustan oluşur. Submukozal lenfatikler muskularis propriyaya penetre olur ve özofagus duvarında longitudinal olarak uzanan pleksusa drene olur. Daha sonra dışarı çıkar ve bölgesel lenf nodu yataklarına drene olurlar. Özofagusun üst üçte ikisinde lenfatik akış yukarı doğru iken, distal üçte birinde akış aşağı doğru olma eğilimindedir. Özofagus lenfatikleri boyunda başlar ve anteriorda paratrakeal lenf nodlarına, lateralde ve posteriorda derin lateral servikal ve internal juguler nodlara drene olur. Göğüs içine girdikten sonra, lenfatikler mediastinal lenf düğümlerine ve torasik kanala drene olan birbirine bağlı kanallardan oluşan bir matriks oluşturur. Anteriorda, paratrakeal ve subkarinal lenf nodları ve paraözofageal, retrokardiyak ve infrakardiyak nodların tümü özofagusu drene eder [10].

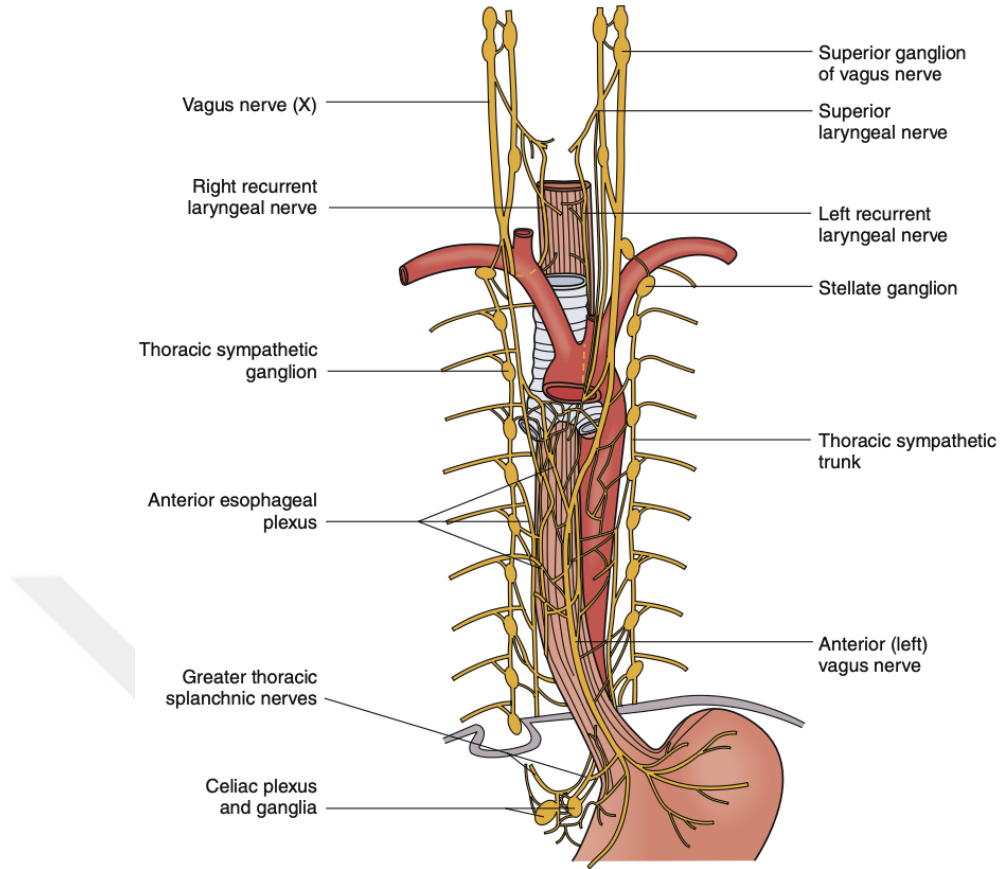
Paraaortik ve inferior pulmoner ligament nodları gibi diğer mediastinal istasyonlar da torasik özofagustan drenaj alabilir. Posteriorda, özofagus ve azigos venleri boyunca uzanan düğümler birincil drenaj bölgeleridir (Şekil 9). Özofagusun karmaşık lenfatik ağı enfeksiyon ve tümörün üç vücut boşluğuna hızla yayılmasını sağlar. Özofagusun zengin arteriyel beslenmesinin onu cerrahi manipülasyon açısından vücuttaki en dayanıklı organlardan biri haline getirirken, kapsamlı venöz ve lenfatik drenajının hücrel göçü kontrol etmek için onkolojik bir zorluk yaratması mantıklıdır. Bu anatomik karmaşıklıklar, özofagus kanseri ve diğer özofagus hastalıklarının tedavisinde cerrahi zorluklara yol açmaktadır [9].



Şekil 9: Özofagusun Lenfatik Drenajı

2.3.7. Özofagusun İnnervasyonu

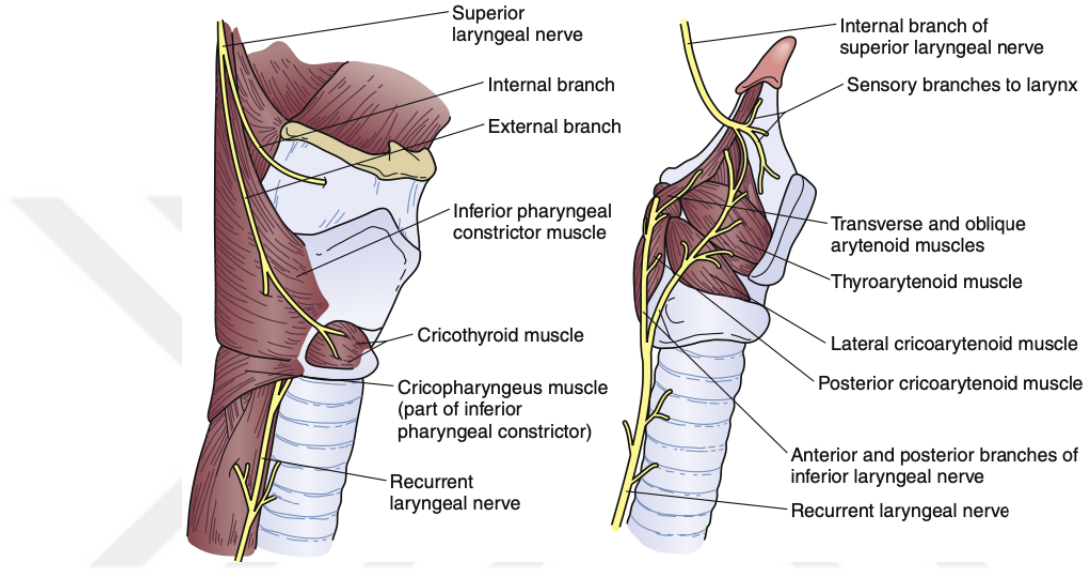
Özofagusun innervasyonu sempatik ve parasempatiktir (Şekil 10). Servikal sempatik trunkus boyundaki superior gangliondan çıkar. Özofagusun yanında göğüs boşluğuna uzanır ve burada servikotorasik (stellat) ganglionda sonlanır. Yol boyunca servikal özofagusa dallar verir. Torasik sempatik trunkus, stellat gangliondan devam ederek torasik özofagusu önden ve arkadan saran özofageal pleksusa dallar verir. İnferiorda, büyük ve küçük splanknik sinirler distal torasik özofagusu innerve eder. Karında, sempatik lifler sol gastrik arterin yanında posterior olarak uzanır [8].



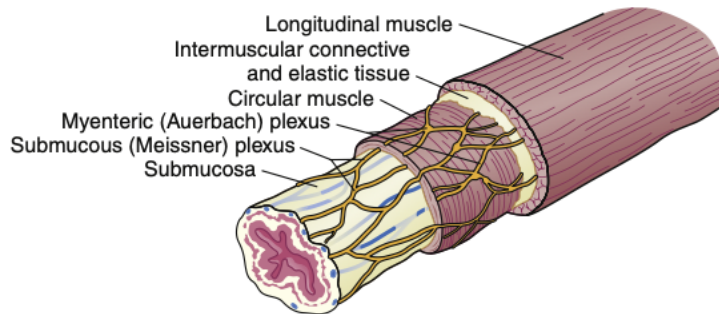
Şekil 10: Özofagusun İnervasyonu

Parasempatik lifler, superior ve rekürren laringeal sinirleri oluşturan vagus sinirinden kaynaklanır. Superior laringeal sinir, sırasıyla inferior faringeal konstriktör kas ve krikotiroid kasa motor innervasyon ve larinkse duyusal innervasyon sağlayan eksternal ve internal laringeal sinirlere dallanır (Şekil 11). Sağ ve sol rekürren laringeal sinirler vagus sinirinden çıkar ve sırasıyla sağ subklavyen arter ve aortik arkın altından geçer. Daha sonra trakeoözofageal olukta yukarı doğru ilerleyerek inferior faringeal konstriktör kasın altından lateral olarak larinkse girerler. Yol boyunca, krikofarengus kası da dahil olmak üzere servikal özofagusu innerve ederler. Superior veya rekürren laringeal sinirin tek taraflı yaralanması, larinks ve ÜÖS disfonksiyonundan kaynaklanan ses kısıklığı ve aspirasyonla sonuçlanır. Toraksta vagus siniri çizgili kaslara lifler ve özofagusun düz kasına parasempatik preganglionik lifler gönderir. Ağ benzeri bir sinir pleksusu özofagusu torasik uzanımı boyunca sarar. Bu sempatik ve parasempatik lifler kas duvarına nüfuz ederek kas tabakaları arasında Auerbach

pleksusu ve submukozal tabaka içinde Meissner pleksusu olmak üzere ağlar oluşturur (Şekil 12). Özofagus duvarı içinde peristaltizmden sorumlu intrinsik bir otonom sinir sistemi sağlarlar. Parasempatik lifler diyaframın 2 cm üzerinde sol (anterior) ve sağ (posterior) vagus sinirleri olarak birleşir ve bunlar sırasıyla anteriorda fundus ve küçük kurvatura, posteriorda çölyak pleksusa iner [8].



Şekil 11: Larinksin İnnervasyonu



Şekil 12: Özofagusun İnnervasyonu

2.4. ÖZOFAGUSUN FİZYOLOJİSİ

Özofagusun birincil işlevi farinksten mideye transportun sağlanmasıdır. İkincil olarak, özofagusun yutulan hava miktarını ve reflü olan materyal miktarını sınırlaması gerekir. Biçimi, sorunsuz bir şekilde çalışmasını sağlamak için güzel bir şekilde evrimleşmiştir. Özofagus genellikle 30 cm uzunluğundadır ve farinksten midenin kardiyasına kadar uzanır. İdeal fizyolojik koşullar altında, konsantrik kas konfigürasyonu özofagusun üstünden altına doğru zahmetsizce tek yönlü malzeme akışına izin verir. Uzunluğu 4 ila 5 cm olan ÜÖS sabit bir basınçta kalarak (ortalama 60 mmHg) özofagusa düzenli bir hava akışını önlerken, AÖS'deki basınç (ortalama 24 mmHg) aşırı materyalin özofagusa geri akmasını önleyecek kadar yüksek kalır (Tablo 1). Bir gıda bolusunun ağızdan özofagus yoluyla mideye taşınması yutkunma ile başlar ve AÖS'nin gevşeme sonrası kasılması ile sona erer, bu da geçiş sırasında koordineli peristaltik kasılmalar gerektirir. Transit halindeki materyal kolaylıkla hareket edebilir çünkü özofagus nöromüsküler formu gıda bolusunun üç vücut boşluğundan geçmesi için gerekli tüm fonksiyonları sağlar.

Tablo 1: Normal manometrik değerler.

PARAMETRE	DEĞER
Üst Özofagus Sfinkteri	
Toplam Uzunluk	4.0 - 5.0 cm
Dinlenme Basıncı	60.0 mmHg
Gevşeme Süresi	0.58 saniye
Rezidü Basınç	0.7 - 3.7 mmHg
Alt Özofagus Sfinkteri	
Toplam Uzunluk	3 - 5 cm
Abdominal Uzunluk	2 - 4 cm
Dinlenme Basıncı	6 - 26 mmHg
Gevşeme Süresi	8.4 saniye
Rezidü Basınç	3 mmHg
Özofagus Gövdesi Kontraksiyonları	
Şiddeti	40 - 80 mmHg
Süresi	2.3 – 3.6 saniye

2.4.1. Yutmanın Fizyolojisi

Yutmanın üç aşaması vardır: oral, faringeal ve özofageal. Yutmanın orofaringeal fazı sırasında altı olay meydana gelir. Bu hızlı olaylar dizisi yaklaşık 1,5 saniye sürer ve bir kez başlatıldığında tamamen refleksiftir.

1. Dilin yukarı kaldırılması. Yiyecekler ağza alınır ve taşınmak üzere yumuşak bir bolus hazırlamak için tükürükle karıştırılır. Dil, bolusu arka orofarinkse doğru iter.

2. Dilin posterior hareketi. Dil arkaya doğru hareket eder ve gıda bolusunu hipofarinkse doğru iter.

3. Yumuşak damağın yükselmesi. Dil gıda bolusunu hipofarinkse doğru hareket ettirirken eş zamanlı olarak yumuşak damak nazofarinkse geçişi kapatmak için yükselir.

4. Hyoidin yükseltilmesi. Epiglotu dilin altına getirmeye yardımcı olmak için hyoid kemik öne ve yukarı doğru hareket eder.

5. Larinksin yükselmesi. Hyoidin pozisyonundaki değişiklik larinksi yükseltir ve retrolaringeal boşluğu açarak epiglotun dilin altına hareketini daha da kolaylaştırır.

6. Epiglotun eğilmesi. Son olarak, epiglot geriye doğru eğilir ve aspirasyonu önlemek için larenksin açıklığını kapatır.

Üst özofagus sfinkteri: Yutmanın özofageal fazı, faringeal faz sırasında eylemler tarafından başlatılır. Gıda bolusunun geçişine izin vermek için ÜÖS gevşer ve posterior faringeal konstriktörlerin peristaltik kasılmaları bolusu özofagusa doğru iter. Servikal özofagustaki pozitif basınç ile negatif intratorasik basınç arasında oluşan basınç farkı bolusu torasik özofagusa çeker. Yutmanın başlamasından sonraki 0,5 saniye içinde ÜÖS kapanarak 90 mm Hg'ye yakın bir değere ulaşır. Bu postrelaksasyon kasılması 2 ila 5 msn sürer, peristaltizmi başlatır ve bolusun farinkse geri akışını önler. Dalga orta özofagusa doğru ilerlerken ÜÖS basıncı dinlenme basıncına (60 mm Hg) döner.

Peristaltizm: Üç tip özofageal kasılma vardır: primer, sekonder ve tersiyer. Primer peristaltik kasılmalar progresiftir ve özofagustan aşağıya doğru 2 ila 4 cm/sn hızla hareket eder ve yutmanın başlamasından yaklaşık 9 saniye sonra AÖS'e ulaşır.

Bunlar 40 ila 80 mm Hg arasında bir intraluminal basınç oluşturur. Yutkunma hızlı bir şekilde tekrarlanmadıkça, birbirini takip eden yutkunmalar benzer bir peristaltik dalga ile takip edecektir, bu durumda özofagus son yutkunma gerçekleşene kadar gevşek kalacak ve peristalsis bunu takip edecektir. İkincil peristaltik kasılmalar da ilerleyicidir ancak istemli yutkunma yerine özofagusun distansiyonu veya irritasyonundan kaynaklanır. Birincil peristaltik dalganın ilerlemesinden sonra geride kalan materyalin özofagustan temizlenmesi için bağımsız bir lokal refleks olarak ortaya çıkabilirler. Üçüncül kasılmalar ilerleyici olmayan, peristaltik olmayan, monofazik veya multifazik, eş zamanlı dalgalar olup istemli yutkunmadan sonra veya özofagus boyunca yutkunmalar arasında kendiliğinden oluşabilir. Özofageal spazmdan sorumlu olan düz kasın koordinasyonsuz kasılmalarını temsil ederler.

Alt özofagus sfinkteri: Özofageal bolus geçişinin son aşaması AÖS üzerinden gerçekleşir. Bu gerçek bir sfinkter olmamasına rağmen, 2 ila 5 cm uzunluğunda ve 6 ila 26 mm Hg dinlenme basıncı oluşturan belirgin bir yüksek basınç bölgesi vardır. AÖS göğüs ve karın bölgesinde bulunur. Normal AÖS fonksiyonu için en az 1 cm intraabdominal uzunluk olmak üzere minimum 2 cm toplam uzunluk gereklidir. İntratorasik sfinkterden intraabdominal sfinktere geçiş manometrik trasede not edilir ve respiratuar inversiyon noktası olarak bilinir. Bu noktada, özofagus basıncı inspirasyonla negatiften pozitif ve ekspirasyonla pozitiften negatife değişir.

Peristaltik kasılmalar tek başına AÖS' yi açmak için yeterli kuvvet oluşturmaz. AÖS'nin vagal aracılı gevşemesi yutkunmadan 1,5 ila 2,5 saniye sonra gerçekleşir ve 4 ila 6 saniye sürer. Bu kusursuz zamanlanmış gevşeme, bir gıda bolusunun özofagustan mideye verimli bir şekilde taşınmasını sağlamak için gereklidir. Peristaltik dalga özofagustan geçtikten sonra AÖS' nin gevşeme sonrası kasılması meydana gelir ve AÖS' nin temel basıncına dönmesine izin vererek reflü için yeniden bir bariyer oluşturur.

2.4.2. Reflü Mekanizması

Tüm reflüler anormal değildir. Sağlıklı bireylerde zaman zaman AÖS'nin kendiliğinden açılmasının bir sonucu olan gastroözofageal reflü atakları görülür. AÖS'nin yeterliliği ve reflüye karşı bir bariyer oluşturma yeteneği çeşitli faktörlere bağlıdır: yeterli basınç ve uzunluk, radyal simetri ve özofagus ve midenin hareketliliği. Yetkin bir sfinkter en az 2 cm'dir ve 6 ila 26 mmHg arasında bir basınç taşır. Radyal asimetri ve anormal peristaltizm uygun kapanmayı önler ve gastrik materyalin distal özofagusa serbestçe geri akışına izin verir. Anormal özofageal motilite ve zayıf gastrik boşalma, reflüyü de teşvik eden yetersiz özofageal klirens ile sonuçlanır. Son olarak, AÖS'yi düzenleyen nörotransmitterler, hormonlar ve peptidler tonusu artırabilir veya azaltabilir. Tüm bu anatomik ve fizyolojik bozulmalar AÖS yoluyla reflüye neden olabilir ve gastroözofageal reflü hastalığının (GÖRH) gelişiminde rol oynar.

2.5. ÖZOFAGUSUN KOROZİV MADDE YANIKLARI

Kostik maddenin yutulması yemek borusu ve midede ciddi yaralanmalara neden olabilir. Alkali alımı tipik olarak yemek borusuna mide veya duodenumdan daha fazla zarar verirken, asitler daha ciddi mide hasarına neden olur. Asit veya alkalinin aspirasyonu da hem laringeal hem de trakeobronşiyal hasara neden olabilir.

2.5.1. Epidemiyoloji

Yutma genellikle kazara olan çocukların aksine, yetişkinlerde kostik yutma genellikle kasıtlıdır [11]. Ayrıca, çoğu alım altta yatan psikiyatrik hastalıkla ilişkilidir. İntihar niyetinde olan yetişkinler genellikle bu maddeleri kazara yutanlara göre daha fazla miktarda yakıcı madde yutarlar; sonuç olarak, daha ciddi yemek borusu ve mide hasarına sahip olmaları muhtemeldir [12].

En yaygın neden, lavabo açıcılarda, diğer ev temizlik ürünlerinde veya disk pillerinde bulunan güçlü alkalinin (sodyum veya potasyum hidroksit) yutulmasıdır.

2.5.2. Patofizyoloji

Alkali (örneğin sodyum hidroksit) yutulması, akut olarak sıvılaşma nekrozu adı verilen delici bir yaralanmayla sonuçlanır. Yaralanma, doku sıvıları alkaliyi tamponlayana kadar hızla (saniyeler içinde) özofagus mukozası ve duvarı boyunca mediastene doğru uzanır. Kapsamlı transmural hasar özofagus perforasyonu, mediastinit ve ölümle sonuçlanabilir [13].

Midede, mide asidi tarafından yutulan alkalinin kısmi nötralizasyonu, daha sınırlı bir yaralanmayla sonuçlanabilir. Alkali alımı olan hastalar arasında mide hasarı, nispeten büyük hacimlerde (200 ila 300 mL) yutanlarda en yaygın olanıdır [14]. Duodenal yaralanma, mide ve yemek borusu ile karşılaştırıldığında çok daha az yaygındır; bir seride sırasıyla yüzde 94 ve 100'e karşılık yüzde 30 oranında meydana gelmiştir [15].

Sıvılaşma nekroz süreci genellikle üç ila dört gün sürer ve vasküler tromboz ve mukozal inflamasyonla ilişkilidir, fokal veya yaygın dökülme ve ülserasyonla sonuçlanır. Sonraki iki hafta boyunca özofagus duvarı, dökülme ve granülasyon dokusunun ve fibrozisin gelişmesi nedeniyle giderek incelir. Yeniden epitelizasyon genellikle bir ila üç ay sonra tamamlanır. Striktür oluşma olasılığı hasarın derinliğine ve kollajen birikiminin derecesine bağlıdır [16].

2.5.3. Sınıflandırma

Gastrointestinal sistemdeki koroziv yaralanmalar, cilt yanıklarına benzer şekilde patolojik olarak sınıflandırılır:

- Birinci derece yaralanma – Birinci derece yaralanma, yüzeysel mukozal hasardan kaynaklanır ve fokal veya yaygın eritem, ödem ve kanama ile karakterizedir. Mukoza daha sonra skar oluşumu olmadan dökülür.
- İkinci derece yaralanma – İkinci derece yaralanma, mukozal ve submukozal hasar, ülserasyonlar, eksüdalar ve vezikül oluşumu ile karakterizedir. Sonunda granülasyon dokusu oluşur ve ardından fibroblastik reaksiyon meydana gelir, bu da bir skara ve olası bir darlığa neden olur.
- Üçüncü derece yaralanma – Üçüncü derece yaralanma transmuraldır ve derin ülserler, siyah renk değişikliği ve duvarın delinmesi ile karakterizedir.

2.5.4. Klinik Bulgular

Kostik alımlarının klinik özellikleri büyük farklılıklar gösterir. Erken semptomlar doku hasarının ciddiyeti ve yaygınlığı ile ilişkili olmayabilir [17]. Hastalar orofaringeal, retrosternal veya epigastrik ağrı, disfaji/odinofaji veya hipersalivasyondan şikayetçi olabilirler. Diğer semptomlar kusma ve hematemezdır. Orofarinkste yakıcı yaralanma ağrısı ve sürekli salya akması ile birlikte faringeal sekresyonların temizlenememesine neden olur. Ses kısıklığı, stridor, afoni ve solunum güçlükleri daha az görülür ve epiglot ve gırtlaktaki yakıcı yanıklardan kaynaklanır.

Ateş, taşikardi ve şok genellikle daha ciddi ve yaygın hasarın varlığına işaret eder [18]. Kalıcı şiddetli retrosternal veya sırt ağrısı, mediastinit ile birlikte özofagus perforasyonunu gösterebilir. Kalıcı, lokalize karın hassasiyeti, ribaund ve sertliğin varlığı, peritonit ile birlikte özofagus veya mide perforasyonunu düşündürür.

2.5.5. Komplikasyonlar

Komplikasyonlar öncelikle yüksek dereceli yaralanmaları olan hastalarda ortaya çıkar.

- Kanama: Üst gastrointestinal kanama hastaların yaklaşık yüzde 3'ünde meydana gelir ve genellikle alımdan iki ila dört hafta sonra meydana gelir.
- Fistülizasyon: Güçlü korozyif ajanların aşırı miktarda yutulmasından sonra herhangi bir zamanda komşu organlara fistülizasyon meydana gelebilir. Kronik trakeoözofageal fistülü olan hastalar (yutmaların yüzde 3'ü) genellikle katı ve sıvı alımını takiben sık sık öksürük, tekrarlayan pürülan bronşit veya zatürre, tekrarlayan aspirasyon ve yetersiz beslenme ile başvururlar.
- Özofagusta striktür oluşumu kostik alımının en sık görülen komplikasyonudur. Kostik özofagus yaralanması geçiren hastaların üçte birine kadar, özellikle yüksek dereceli yaralanmaları olanlarda özofagus darlıkları gelişir. Darlık oluşumu doğrudan yaralanmanın derinliği ile ilişkilidir [19]. Özofagus darlıkları genellikle aşındırıcı madde alımından sonraki iki ay içinde gelişir, ancak alımdan üç hafta ila yıllar sonra bile ortaya çıkabilir [20]. Özofagus darlığı ile başvuran hastalar genellikle disfaji ile

başvururlar. Disfaji, yakıcı darlıklardan kaynaklanabilir ve skarlı segmentle yakından ilişkili olan düşük genlik ve uzun dalga süresi gibi özofagus motilite anormalliklerine bağlı olabilir

- Özofageal skuamöz hücreli karsinom – Kostik yaralanması olan hastaların yüzde 30'a kadarının özofagus kanseri geliştirdiği tahmin edilmektedir [21].

2.5.6. Tedavi

KÖY tedavisine ilişkin çok az sayıda randomize çalışma vardır ve yönetim klinik deneyime dayanmaktadır.

Ciddi miktarda alımı olmayan asemptomatik hastalar: Ağız yanığı olmayan ve düşük hacimli, kazara düşük konsantrasyonlu asit veya alkali alımı öyküsü olmayan asemptomatik hastalarda üst endoskopi gerekli değildir. Bu tür hastalar hastaneden taburcu edilebilir.

Semptomatik hastalar veya ciddi miktarda alımı olanlar: Semptomatik hastalar, ağızda yanıkları olan veya özofagus hasarı riski yüksek olan bir maddeyi (yüksek konsantrasyonlu asit veya alkali veya yüksek hacimli [>200 mL] yuttuğu bilinen hastalar) destekleyici bakım ve yönetime rehberlik edecek ek değerlendirme için hastaneye yatırılmalıdır.

Genel önlemler solunum desteği, sıvı resüsitasyonu ve ağrı kontrolünü içerir [22]. Solunum sıkıntısı çeken hastalar için entübasyon ihtiyacını değerlendirmek amacıyla laringoskopi yapılmalıdır. Hava yolunun korunması ve ek oksijen sağlanması kritik önem taşır.

İlk stabilizasyon acil serviste başlatılır. Semptomatik hastalar veya ciddi bir madde alımı olanlar, yaralanmanın akut, hayatı tehdit eden komplikasyonlarını (mediastinit, peritonit, solunum sıkıntısı, şok) yönetmek için genellikle başlangıçta bir cerrahi veya tıbbi yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmelidir.

İlk değerlendirme yapıldıktan sonra hastalar aç bırakılır. Kalan koroziv maddeyi çıkarmak için nazogastrik entübasyondan kaçınılmalıdır çünkü öğürme ve kusmaya neden olabilir, bu da mevcut yaralanmaları artırabilir ve muhtemelen özofagus veya midenin delinmesine yol açabilir.

İntravenöz proton pompası inhibitörleri ile mide asidinin baskılanması, midenin stres ülserlerini önlemek için kullanılır.

Perforasyon şüphesi olan hastalarda geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalıdır[23].

Emetik ajanların kullanımı kontrendikedir. Çünkü kusma özofagusu kostik maddeye yeniden maruz bırakarak hasarı daha da arttırır. Nötralize edici ajanlar uygulanmamalıdır. Çünkü hasar genellikle anlıktır ve nötralizasyonla çıkan ısı dokuya zarar verebilir[24]. Kortikosteroidlerin kullanımı da kanıtlanan bir etkinliği olmadığı için önerilmemektedir.

Transmural nekroz veya perforasyon saptandığında acil cerrahi uygulanmalıdır. Perforasyonun klinik bulguları (örn. mediastinit, peritonit) ve özofagus veya midenin transmural nekrozunun BT kanıtı acil cerrahi endikasyonlarıdır [25].

Laparotomi acil endikasyonlar için standart prosedürdür, ancak başarılı minimal invaziv eksplorasyonlar da bildirilmiştir [26], [27]. Ameliyat sırasında, tüm belirgin transmural nekrotik yaralanmalar rezeke edilmelidir, ancak devam eden nekrozdan şüphelenildiğinde yeniden ameliyat gerekebilir [28].

Üst gastrointestinal endoskopi, koroziv madde yutmuş hastalarda striktür oluşumu riskini doğru bir şekilde öngörebilir. Eş zamanlı endoskopik ultrasonun erken veya geç komplikasyonları öngörmeye üst endoskopinin doğruluğunu artırdığı tutarlı bir şekilde gösterilmemiştir [29].

Üst gastrointestinal endoskopi, özofageal ve gastrik hasarın boyutunu değerlendirmek ve yönetimi yönlendirmek için erken (3 ila 48 saat) ve tercihen alımdan sonraki ilk 24 saat içinde yapılmalıdır [30]. Gastrointestinal perforasyon kanıtı olan hastalarda üst endoskopi kontrendikedir.

Solunum sıkıntısı mevcutsa veya ciddi orofaringeal veya glottik ödem ve/veya nekroz belirtileri varsa, hasta üst endoskopiden önce hava yolunun korunması için entübe edilmelidir. Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda, üst endoskopi hasta yeterince resüsite edilene ve hemodinamik olarak tekrar stabil olana kadar ertelenmelidir. Bununla birlikte, üst endoskopi 48 saatten fazla geciktirilirse,

submukozal hemoraji ve ödem gelişmesi nedeniyle endoskopik derecelendirme yanlış olabilir. Özofagus perforasyonu riskinin artması nedeniyle bu tür hastalarda üst endoskopi yapılırken dikkatli olunmalıdır.

Zargar sınıflandırması endoskopik şiddeti derecelendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır [20]:

Grade 0 - Normal

Grade 1 - Mukozal ödem ve hiperemi

Grade 2A - Yüzeysel lokalize ülserler, kanama, eksüda

Grade 2B - Derin fokal veya çevresel ülserler

Grade 3A - Çoklu ve derin ülserasyonlar ve küçük dağınık nekroz alanları ile birlikte fokal nekroz

Grade 3B - Geniş nekroz

İlk endoskopi, sonraki striktür oluşumunu öngörebilir.

Düşük grade yaralanması olan hastalarda (endoskopi grade 1 veya 2A) ağrı kontrolü ile destekleyici bakım gerekir. Sıvı diyet başlatılabilir ve hasta 24 ila 48 saat içinde normal diyete geçebilir.

Yüksek grade yaralanmaları olan hastalar, en az bir haftalık bir süre boyunca klinik perforasyon belirtileri açısından yatarak izlenmelidir. Rutin radyografik izleme gerekli değildir. Yeni semptomlar ortaya çıkarsa ve iki ay sonra mukozal bütünlüğün yeniden sağlandığından emin olmak için endoskopik değerlendirme düşünülmelidir.

2.5.7. Özofageal Striktürlerin Yönetimi

Endoskopik yönetim - Çoğu klinisyen dilatasyon girişiminde bulunmadan önce ilk yaralanmadan sonra üç ila altı hafta bekler ve özofageal perforasyon riskini en aza indirmek için dilatasyonu yavaşça gerçekleştirir [22]. Koroziyel darlıkların dilatasyonundan sonra perforasyon oranları diğer benign darlıklardan daha yüksektir (yüzde 4 ila 17'ye karşılık yüzde 0-1 ila 0-4) [2]. Diğer iyi huylu darlıkların

dilatasyonuna göre başarı oranları önemli ölçüde daha düşüktür (yaklaşık yüzde 50) ve yeterli dilatasyon için genellikle birden fazla seans gerekir [31].

Özofagus stenti, özofagus darlığının önlenmesi için rutin olarak önerilmemektedir. Olgu serilerinde striktür oluşumunu önlemek için geçici özofageal stentleme bildirilmiş olsa da deneyim sınırlıdır [32]. Sistemik incelemeler de glukokortikoidlerin bir faydasını gösterememiştir [33]. Korozyon özofagus hasarı olan hastalarda glukokortikoidlerin rolünü açıklığa kavuşturmak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Endoskopik dilatasyonlarda birden fazla başarısız girişimi olan hastalar, ciddi vakalarda özofagogastrik anastomoz veya kolonik interpozisyon ile elektif özofagus rezeksiyonunu içerebilecek rekonstrüktif cerrahi için değerlendirilmelidir [34]. Çoğu uzman, hasarın stabilizasyonu için cerrahi rekonstrüksiyonun altı ay ertelenmesini önermektedir.

2.6. ADALİMUMAB

Adalimumab, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) inhibitörü olarak görev yapan, yüksek afiniteli, tamamen insan, rekombinant bir monoklonal antikordur (mAb). Adalimumab, romatoid artrit, ankilozan spondilit, sedef hastalığı, psoriatik artrit, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi çeşitli otoimmün durumları tedavi etmek için kullanılır.

Orijinal adalimumab molekülü, romatoid artrit tedavisi için ABD Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA) ilk onayını almıştır. Adalimumab, infliximab ve etanercept onaylarının ardından üçüncü TNF- α inhibitörü olarak FDA onayı almıştır. Daha sonra, FDA adalimumabı romatoid artrit, ankilozan spondilit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, hidradenitis suppurativa, juvenil idiyopatik artrit, sedef hastalığı, psöriyatik artrit, üveit endikasyonları için onaylamıştır [35], [36]. Ayrıca deneysel kullanıldığı durumlar da mevcuttur.

Adalimumab 1330 amino asitten oluşur ve yaklaşık 148 kDa moleküler ağırlığa sahiptir [37]. Adalimumabın etki mekanizması, TNF- α 'nın reseptörüne bağlanmasının inhibisyonunu içerir ve hem çözünür hem de membrana bağlı formları etkiler. Spesifik olarak adalimumab, TNF- α 'nın hücre yüzeyi TNF reseptörleri olan p55 (TNFR1) ve

p75 (TNFR2) ile etkileşimini inhibe ederek sitokin kaynaklı enflamatuvar süreçleri bozar. Adalimumab, doğal olarak oluşan insan IgG1 ile aynı yapı ve işlevi paylaşır, bu da TNF- α için yüksek özgüllüğü ve düşük immünojenik potansiyeli ile sonuçlanır [38].

Adalimumab, 2 haftada bir 80 mg dozunda uygulandığında, haftalık 40 mg dozuyla karşılaştırılabilir maruziyet sağlar. İlacın mutlak biyoyararlanımı %64'tür. Maksimum serum konsantrasyonu yaklaşık 4,7 mcg/mL olmak üzere, pik konsantrasyona ulaşmak için ortalama süre 131 saattir. Eş zamanlı metotreksat (MTX) kullanımı olmaksızın kararlı durum koşullarında plazma konsantrasyonu yaklaşık 5 mcg/mL'dir. Metotreksat ile birlikte kullanıldığında, konsantrasyon tipik olarak 8 ila 9 mcg/mL arasında değişir [39]. Terapötik mAb'ler tipik olarak sitokrom P450 aracılı yolları veya hücre zarı taşıyıcıları ile etkileşimleri içermeyen metabolik süreçlerden geçer [40]. Romatoid artritli hastalarda, adalimumabın tek doz farmakokinetiğinden belirlenen sistemik klerensi yaklaşık 12 mL/saattir (IV dozlar 0.25 ila 10 mg/kg arasında değişmektedir). İki yıldan uzun süreli klinik çalışmalarda romatoid artritli hastalarda klerensin değiştiğine dair bir kanıt bulunmamıştır. Adalimumabın terminal yarılanma ömrü 2 haftadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Biriminde gerçekleştirildi. Doku spesmenleri Uludağ Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında incelendi.

Çalışma planı oluşturulduktan sonra Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alındı (Karar No:2022-11/03). Çalışma için belirlenen optimum hayvan sayısı ve gruplar etik kurul tarafından onaylandı.

3.1. DENEYİN PLANLANMASI

Bu çalışma ağırlıkları 250-300 gr aralığındaki 48 adet Wistar Albino cinsi dişi sıçan kullanılarak gerçekleştirildi. Sıçanlar 7 gün boyunca her biri 21-24 ° C'lik sıcaklıkta % 50 'lik hava nemi ile 4'erli veya 3'erli bir şekilde sıçanlar için özel standart bir kafeste tutuldu. 12 saatlik otomatik ışık / karanlık döngüsü korundu. Tüm çalışma süresince sıçanların standart pelet yeme ve taze içme suyuna ulaşması sağlandı. Alıştırma sonrası hayvanlar, her biri 12 hayvandan oluşan 4 gruba randomize edildi. Anesteziden 2 saat önce katı gıda ve su alımı kesildi.

3.1.1. Deney Hayvan Grupları

Sıçanlar 4 gruba ayrıldı. Her bir gruptaki sıçan sayısı eşitti. (n=12). Uygulanan işlem sonrası 10 günlük takip sürecinde ölümler beklendiği için deney sonucunda anlamlı istatistiksel sonuca ulaşabilmek adına minimum grup ve sıçan sayısı kullanılması amaçlanmıştır. Deney grupları Tabo 2'de gösterildi.

Tablo 2: Deney Grupları

Grup	Sayısı	Tedavi
Kontrol	12	verilmedi
Lokal TNF-a	12	lokal (intraluminal) adalimumab
Sistemik TNF-a	12	sistemik (subkutan) adalimumab
Lokal + Sistemik TNF-a	12	hem lokal hem sistemik adalimumab

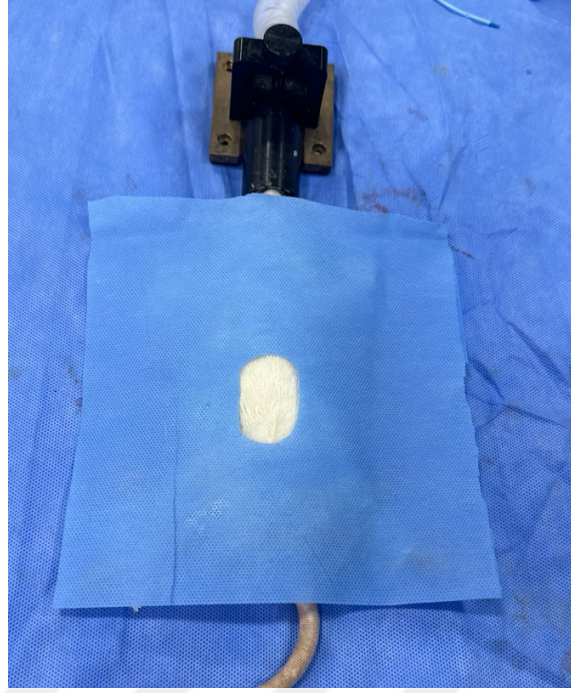
Tüm gruptaki deney hayvanlarında koroziv özofagus yanığı oluşturuldu ve Grup 1’de tedavi verilmedi. Grup 2’de intraluminal 5mg/kg Adalimumab verildi. Grup 3’te sistemik olarak 5mg/kg Adalimumab verildi. Grup 4’te hem sistemik hem lokal 5mg/kg Adalimumab verildi. İşlemden sonra sıçanlar 24 saat beslenmedi ve sonrasında normal günlük pratiklerine geri dönüldü.

3.1.2. Anestezi ve Koroziv Özofagus Oluşturma Tekniği

Deney hayvanları 2 saat aç bırakıldıktan sonra tartıldı. Cerrahi öncesinde Sevofloran ile (%2-8 gaz halinde) genel anestezi uygulandı. Anestezi uygulandıktan sonra sıçanlar sırt üstü yatırılarak dört ayağından tespit edildi (Şekil 13). Cerrahi alan temizliği antiseptik solüsyon ile sağlandı (Şekil 14). Cerrahi işleme başlamadan önce anestezinin yeterli olup olmadığı test edildi ve bunu takiben işleme başlandı.



Şekil 13: Sıçanların tespiti

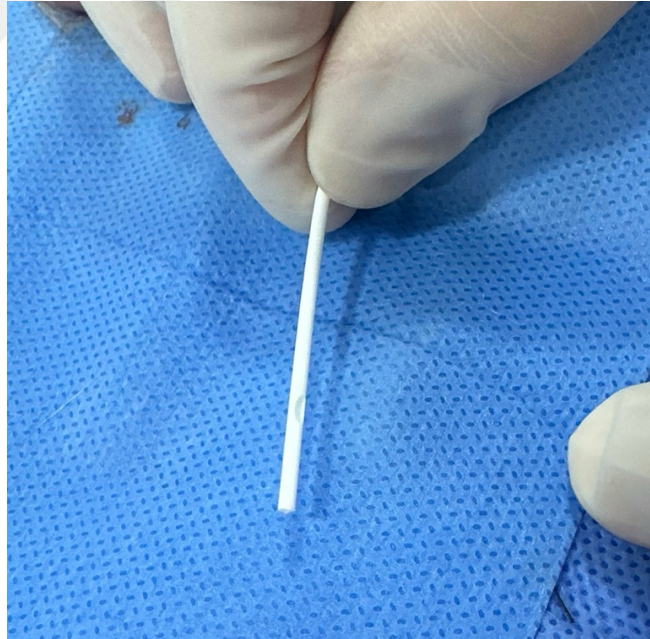


Şekil 14: Cerrahi alan hazırlığı

Koroziv özofagus yanık modelini oluşturmak için ilk olarak Gehanno ve Guedon tarafından tanımlanan [41], sonrasında Bakan tarafından modifiye edilerek [42] her deneğe eşit basınçta koroziv madde vererek yanık oluşturmayı amaçlayan yöntem uygulandı. Laparotomiye takiben mide ve distal özofagus ortaya kondu (Şekil 15). İki yollu 5 Fr katater ağızdan distal özofagusa doğru yerleştirildi (Şekil 16,17). Verilen maddenin sadece distal özofagusta yanık oluşturması için, distal mideye ve proksimal özofagusa madde kaçışını engellemede kardioözofagial bileşkenin distali ve proksimali 2-0 ipekle kapatıldı (Şekil 18). Kataterin iki yol açıklığı da bağlanan özofagus segmenti içerisinde kaldı. Yanık oluşturmak için kataterin bir ucundan %40 sodyum hidroksid (NaOH) distali ve proksimali kapatılan özofagus segmentine verildi, Kataterin diğer yoluna bir manuel manometre bağlanarak her sıçanda verilen koroziv maddenin 20 cmH₂O seviyesinde olması sağlandı (Şekil 19,20). Prosedür boyunca tüm deneklerde aynı intraluminal basınç sağlandı. 60 saniye beklendikten sonra aspire edilerek 30 saniye boyunca distile su ile yıkandı. Sonrasında distal ve proksimal bağlar açıldı, katater ağızdan çıkarıldı ve abdomen usulüne uygun olarak kapatıldı (Şekil 21,22).



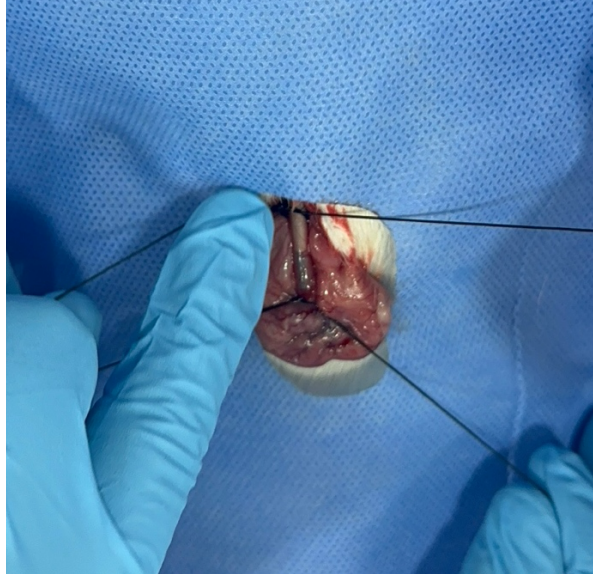
Şekil 15: Abdominal Özofagus



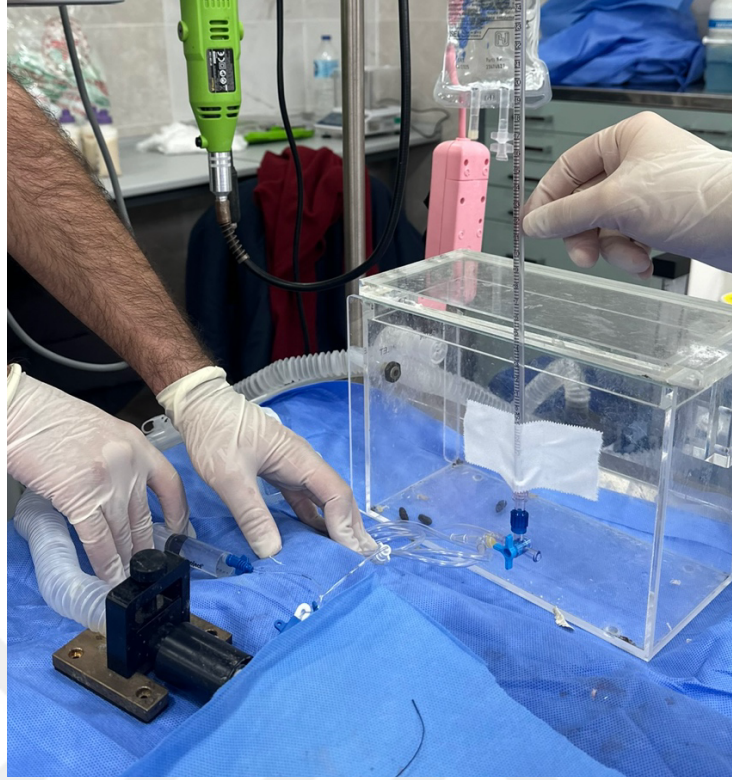
Şekil 16: İki yollu 5 Fr Katater



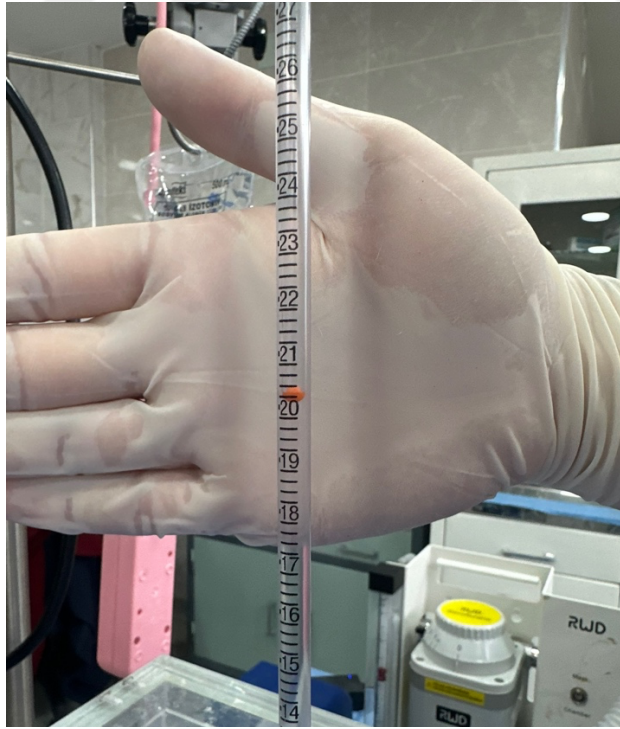
Şekil 17: Kataterin ağızdan ilerletilmesi



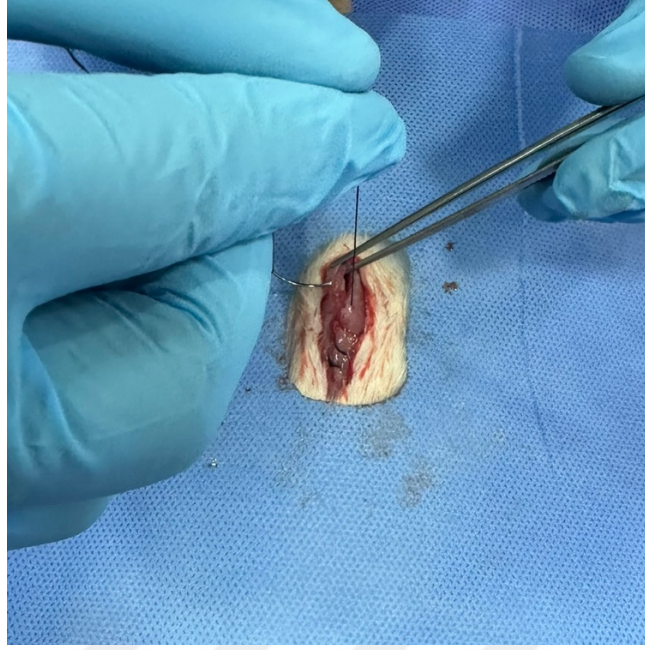
Şekil 18: Özofagus proksimal ve distal segmentin bağlanması



Şekil 19: İki yollu katater ile hazırlanan manometre bağlı düzenek



Şekil 20: Manometrede 20 cmH₂O seviyesi ayarlandı



Şekil 21: Abdomenin kapatılması



Şekil 22: Operasyon sonrası görüntü

3.1.3. Sakrifikasyon, Doku Örneklemesi

Deney gruplarında, kontrol grubundan 3, diğer gruplardan 2'şer sıçan sakrifikasyon öncesi çeşitli nedenlerle (yara yeri açılması, beslenememe, özofagus

perforasyonu, aspirasyon vb.) öldüklerinden çalışmaya dahil edilmedi. 10 gün sonra sıçanlar anestezi altında tartıldı, ardından sakrifiye edildi. Karın bölgesi sternum ile birlikte açılarak yanık oluşturulan özofagusun distal 2 cm'lik segmenti çıkartıldı (Şekil 23).



Şekil 23: Çıkarılan özofagus segmenti

Alınan doku parçası iki kısma ayrıldı. Birinci kısım doku hidrokspirolin düzeyi çalışılmak için ayrıldı, ikinci kısım ise patoloji ve histolojik inceleme için %10'luk formaldehit içine konuldu. İncelemeler Uludağ Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Patoloji A.D'da yapıldı.

Çıkartılan özofagus lümenini fikse etmek için %10'luk nötral formaldehit kullanıldı ve sonrasında parafin gömme yöntemi uygulanarak 4 µm kalınlığındaki doku örnekleri hematoxylin-eosin (H&E) boyası kullanılarak ışık mikroskobu altında incelendi.

Özofagus stenozunu belirlemek için Stenoz indeksi (SI) kullanıldı. Bu değerlendirme için özofagus lümen kalınlığı milimetrik oküler mikroskop kullanılarak muskularis mukozadan muskularis proprianın dışındaki bağ dokusuna kadar iki farklı alandan ölçüldü, bu uzunlukların ortalaması alındı. ($A_0 = [A_1 + A_2]/2$).

Lümen çapları da iki farklı alandan ölçülüp ortalamaları alındı. ($B0 = [B1+B2]/2$). Stenoz indeksi (SI) (duvar kalınlığı $[A0]$ / lümen çapı $[B0]$ işleminin sonucuyla elde edildi.

Özofagus duvarındaki doku hasarını ölçmek için histopatolojik hasar skoru (histopathologic damage score ,HDS) kullanıldı. Parafine gömülmüş bloklar Masson's trichrome ile boyandı ve submukozal kolajendeki artış, muskularis mukozadaki hasar ve tunica muscularis hasarı olarak 3 farklı kategoride 0-5 arası puanlarla skorlama yapıldı.

Doku hidroksiprolin düzeyleri özel bir biyokimya laboratuvarında spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 20.0 programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyreklerarası aralık kullanılarak verildi. Verilerin normal dağılım göstermediği belirlendiğinden bu parametreler ve gruplar arasında Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı. İkişerli karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirildi. $p<0,05$ anlamlılık seviyesi kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. AĞIRLIK DEĞİŞİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Deney hayvanlarının ağırlıkları cerrahi işlem öncesi ve sakrifikasyon öncesi ölçüldü.

Tablo 3: Grupların ilk ağırlıkları (gram)

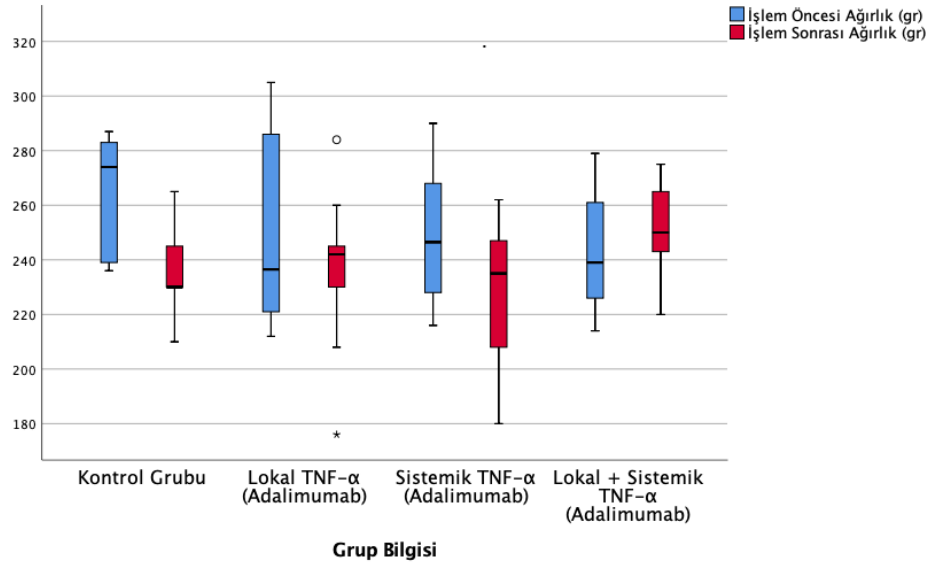
Grup	N	Median	Minimum	Maximum
Kontrol	9	274	236	287
Lokal TNF-a	10	236	212	305
Sistemik TNF-a	10	246	216	290
Lokal + Sistemik TNF-a	10	239	214	279
Toplam	39			

Tablo 4: Grupların son ağırlıkları (gram)

Grup	N	Median	Minimum	Maximum
Kontrol	9	230	210	265
Lokal TNF-a	10	242	176	284
Sistemik TNF-a	10	235	180	262
Lokal + Sistemik TNF-a	10	250	220	275
Toplam	39			

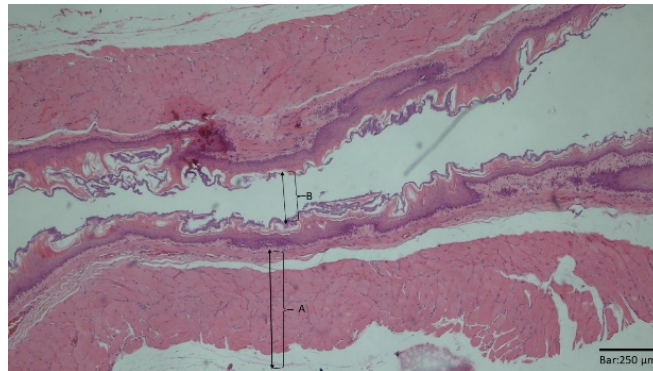
İşlem öncesi ağırlıklar ve işlem sonrası ağırlıklar bağımsız değişkenli Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildiğinde tüm grupların ağırlık dağılımının benzer olduğu görüldü. Grupların işlem öncesi ve sonrası ortanca ağırlıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmasa da kontrol grubunun ortanca ağırlığında azalma gözlenmiştir (Tablo 5).

Tablo 5: İşlem öncesi ve sonrası ağırlıkların karşılaştırması



4.2. STENOZ İNDEKSİ

KÖY oluşturulan segmentlerde duvar kalınlığının lümen çapına oranı (Şekil 24) ile belirtilen stenoz indeksi literatürlerde belirtildiği gibi [43] çalışmada kullanıldı.



Şekil 24: Stenoz indeksi hesaplanması

Tablo 6: Grupların stenoz indeksi

Grup	N	Median	Minimum	Maximum
Kontrol	9	2,16	1,50	4,16
Lokal TNF-a	10	1,86	0,53	3,83
Sistemik TNF-a	10	1,15	0,45	2,18
Lokal + Sistemik TNF-a	10	1,06	0,31	2,81
Toplam	39			

Tablo 7: Grupların stenoz indeksinin eş zamanlı karşılaştırılması

	Kontrol - Lokal	Kontrol - Sistemik	Kontrol - Lokal+Sistemik	Lokal - Sistemik	Lokal - Kontrol+Sistemik	Sistemik - Lokal+Sistemik
Mann-Whitney U	0,954	0,016*	0,07*	0,609	0,358	1.00

Elde edilen değerler Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunması üzerine grupların eş zamanlı karşılaştırması Mann-Whitney U testi ile çalışıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (Tablo 7). Kontrol grubu ile sistemik tedavi grubu, kontrol grubu ile hem sistemik hem lokal tedavi grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark bulunmadı. Yükselen ve arkadaşlarının çalışmasında negatif kontrol grubunun stenoz indeksi oratanca değeri 0,56 olarak saptanmıştır[44].

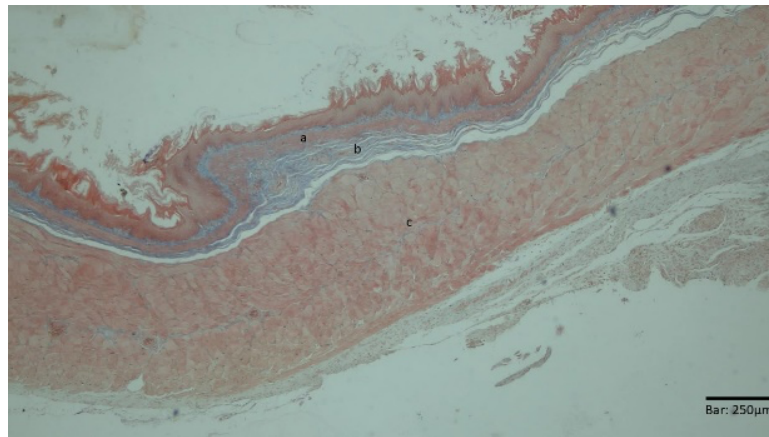
4.3. HİSTOPATOLOJİK HASAR SKORUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Histopatolojik hasar skorunun değerlendirilmesi için literatürlerde belirtilen histopatolojik hasar skalası kullanıldı [45].

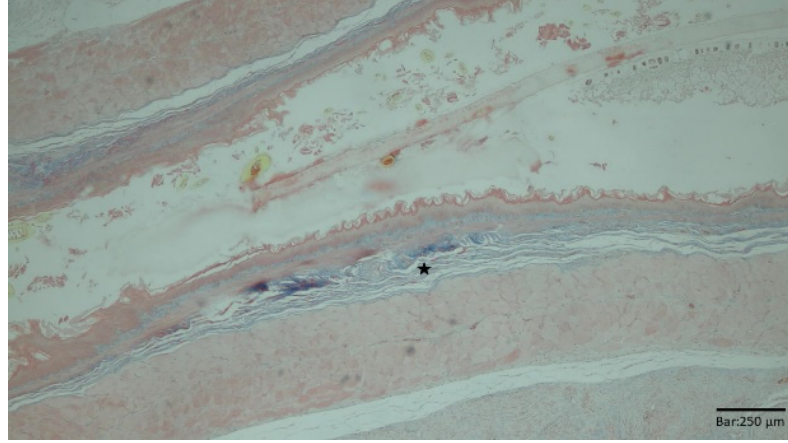
Tablo 8: Histopatolojik hasar skorlaması

Kriterler	Skor
Submukozal Kollajende Artış	
Yok	0
Orta	1
Ciddi	2
Muskularis Mukoza Hasarı	
Yok	1
Var	2
Tunica Muskularis'te Hasar ve Kollajen Birikimi	
Yok	0
Orta	1
Ciddi	2

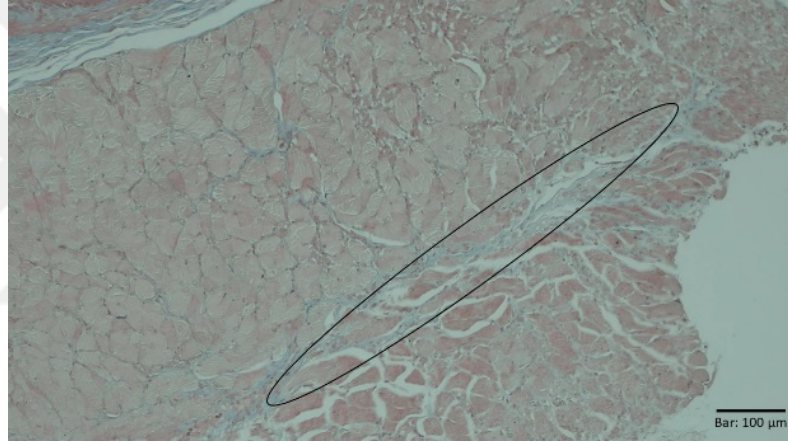
Submukozal kollajendeki artış, muskularis mukoza hasarı, tunika muskularisteki hasar ve kollajen birikimi tablodaki şekilde hesaplandı. Elde edilen değerler Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi, istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmesi üzerine grupların eş zamanlı karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile çalışıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (Şekil 25,26,27,28).



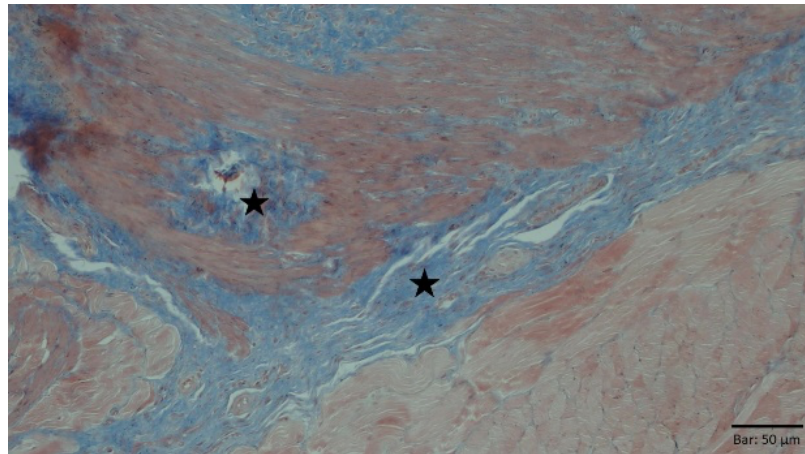
Şekil 25: Özefagus kesiti a:muskularis mukoza, b:submukozal kollajen, c:tunika muskularis, Masson Trikrom.



Şekil 26: Özefagus kesitinde submukozal kollajende (yıldız) artış, skor:2, Masson Trikróm.



Şekil 27: Tunika muskulariste hasar, kollajende artış(elips), skor:2, Masson Trikróm.



Şekil 28: Tunika muskulariste hasar, kollajende (yıldız) artış, skor:2, Masson Trikróm.

Tablo 9: Histopatolojik hasar skorları

Grup	N	Median	Minimum	Maximum
Kontrol	9	4	2	5
Lokal TNF-a	10	3	2	5
Sistemik TNF-a	10	3	1	5
Lokal + Sistemik TNF-a	10	2,5	1	4
Toplam	39			

Tablo 10: Histopatolojik hasar skorlarının eş zamanlı karşılaştırılması

	Kontrol – Lokal	Kontrol – Sistemik	Kontrol – Lokal+Sistemik	Lokal – Sistemik	Lokal – Kontrol+Sistemik	Sistemik – Lokal+Sistemik
Mann-Whitney U	1,000	0,211	0,041*	1,000	0,485	1.000

Kontrol grubu ile hem lokal hem sistemik tedavi alan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Diğer gruplar arasındaki eş zamanlı karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Yükselen ve arkadaşlarının çalışmasında negatif kontrol grubunun histopatolojik hasar skoru ortanca değeri 0 saptanmıştır [44].

4.4. DOKU HİDROKSİPROLİN ÖLÇÜMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sakrifiye edilen sıçanların koroziv özofagus oluşturulan segmentleri alındıktan sonra -80°C’de saklandıktan sonra çalışıldı ve hidroksiprolin (HP) düzeyleri kaydedildi. Hidroksiprolin kollajen liflerinin bir bileşeni olduğu için, kollajen yıkımının bir göstergesidir. Bağ dokuda kollajen yıkımı olduğunda serbest

hidroksiprolin miktarı artar. Eklem hastalıkları, deri hastalıkları, yanıklar ve diğer dokusal hasarlar kollajen yıkımını artırarak hidroksiprolin seviyelerinin yükselmesine yol açar. Bu durum hasarın derecesini ve yaygınlığını belirlemeye yardımcı olabilir.

Tablo 11: Doku hidroksiprolin düzeyleri (µg/mg)

Grup	N	Median	Minimum	Maximum
Kontrol	9	1,21	0,87	1,41
Lokal TNF-a	10	0,90	0,73	1,12
Sistemik TNF-a	10	0,76	0,61	0,92
Lokal + Sistemik TNF-a	10	0,79	0,60	0,95
Toplam	39			

Tablo 12: Doku hidroksiprolin düzeylerinin eş zamanlı karşılaştırması

	Kontrol - Lokal	Kontrol - Sistemik	Kontrol - Lokal+Sistemik	Lokal - Sistemik	Lokal - Kontrol+Sistemik	Sistemik - Lokal+Sistemik
Mann-Whitney U	0,317	0,00*	0,02*	0,168	0,538	1.00

Grupların doku HP düzeylerinin eş zamanlı değerlendirmesinde; kontrol grubu ile sistemik tedavi alan grup ve kontrol grubu ile hem sistemik hem lokal tedavi alan grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık dikkat çekti. Diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark izlenmedi. Yükselen ve arkadaşlarının çalışmasında negatif kontrol grubunun hidroksiprolin düzeyi ortanca değeri 0,56 µg/mg olarak saptanmıştır [44].

5. TARTIŞMA

Korozif özofagus yanıkları, sık görülen ve önemli mortalite ile morbiditeye yol açan ciddi bir sağlık problemidir. Bu tür yanıklar genellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ev temizliğinde kullanılan kristal veya sıvı maddelerden kaynaklanmakla birlikte, nadiren pillerden de kaynaklanabilirler. Özellikle çocukların ulaşabilecekleri yerlerde tutulmaları, çocukların ellerine aldıkları cisimleri ağzına atma eğiliminde olmaları, kalıntı madde içeren kapların çocuğun ulaşabileceği şekilde çöpe atılması, erişkin yaş grubunda ise koroziv maddelerin meşrubat şisesi, su bardağı içine konması gibi nedenlerle yanlışlıkla veya intihar amacıyla içilmesi ile sık görülmektedir. Bu tür vakalar, özellikle gelişmiş ülkelerde son 30 yıl içinde hastaneye başvuran hasta sayısında azalma görülürken, ülkemizde hala yüksek seviyelerde karşılaşılmaktadır[1].

KÖY’de yanık derecesi alınan maddenin asit ya da alkali olmasına, yutulan maddenin miktarına, konsantrasyonuna ve temas süresine bağlı olarak değişiklik gösterir. KÖY’ün en sık ve tam olarak önlenememiş komplikasyonu özofagus striktürüdür. Ülkemizdeki istatistiksel KÖY insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Kliniği'nin 1975-1991 yılları arasında bildirdiği 874 hasta, bu sorunu yansıtmaktadır. Bu seride, 1975 yılında yılda 12 başvuru sayısına karşılık son yıllarda yılda 100 vakaya ulaşıldığı bildirilmiştir[46]. Yapılan klinik çalışmalar ve deneyimlere rağmen, KÖY hala yüksek komplikasyon riski taşıyan bir durumdur. Basit özofajitten özofagus perforasyonuna kadar ciddi klinik tablolarla karşılaşılabılır. Günümüzde KÖY tedavi seçenekleri, yanık derecesine göre değişmektedir çünkü oluşacak striktürün derecesi, yanığın ciddiyetine, tedavinin zamanlamasına ve hasarın önlenmesine bağlıdır. Özellikle, kimyasal maddenin özellikleri ve konsantrasyonuna bağlı olarak oluşan hasarın bilinmesi, uygun tedavinin zamanında uygulanmasında büyük öneme sahiptir.

Koroziv özofagus yanıklarında (KÖY), minimal mukozal yaralanmadan özofagus duvarında tam kat nekrozaya kadar değişen ciddi değişiklikler meydana gelir. Yapılan klinik çalışmalarda, koroziv sıvı içen vakaların %75-95'inde alınan

sıvının alkali karakterde olduğu tespit edilmiştir ve distal özofagus, yanığın en yoğun görüldüğü bölgedir[3]. Bu nedenle, çalışmamızda distal özofagusta KÖY modeli oluşturduk. KÖY'ün geç dönemde özofagusda darlığa neden olması nedeniyle, çalışmalar genellikle stenoz gelişimini azaltmaya veya engellemeye odaklanmaktadır.

KÖY tedavisinin temelini, hasarın oluşumunu azaltmak, hasar gören epitelde oluşabilecek bakteri kolonizasyonunu azaltmak ve stenozu engellemek oluşturur[47]. Günümüzde, stenozun azaltılması veya önlenmesi amacıyla hastalara erken dönemde steroid ve geniş spektrumlu antibiyotikler başlanması, darlık azaltma tedavileri ve cerrahi müdahaleler kullanılmaktadır. Ancak, yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda tedavi yöntemlerinin sonuçları hala tartışılmakta ve yeni tedavi stratejileri için KÖY'ün deneysel hayvan modelleri üzerinde çeşitli tedavi alternatifleri ve yöntemleri denenmektedir.

KÖY'de asıl sorun özofageal striktür olduğundan, çalışmalar genellikle striktür gelişimini önleyici veya azaltıcı tedavi yöntemlerine odaklanmıştır. KÖY'deki temel amaç, komplikasyonları ve darlık gelişimini önlemektir. Ancak, çeşitli tedavilere rağmen, kostik yanıkların %7-15'i hala özofagus darlığı ile sonuçlanmaktadır[48]. Birçok deneysel tedavi yöntemi bildirilmesine rağmen, henüz etkin bir tedavi belirlenmemiştir. Bu nedenle, koroziv özofagusta erken dönemde uygulanacak tedavi yöntemleri konusunda hala bir görüş birliğine varılamamıştır.

Özofagus striktürünün önlenmesi için çeşitli deneysel maddelerin kullanımı ve sonuçlarıyla ilgili uzun süredir çalışmalar devam etmektedir. Bu kapsamda, Gehanno ve Guedon [41]D Penisilamin, Thompson [49] kolşisin, Liu ve Richardson [50] N-asetilsistein, Pul ve ark. [51] indometazin, Koloğlu ve ark. [52] heparin etkisini incelemişlerdir. Demirbilek ve arkadaşları [53] öncelikle östrojen ve progesteronun etkisini, başka bir çalışmada da, poliansatüre fosfotidilkolini, Günel ve ark. [54] vitamin E ve C gibi antioksidanları, Berthet ve Di Constanzo [55] epidermal büyüme faktörü (EGF) ve interferon γ (IFN- γ) gibi birçok madde üzerine çalışmalar yapılmıştır. Ancak, yapılan çeşitli deneysel çalışmalarda anlamlı klinik başarı elde edilememiştir. Bu başarısızlığın en önemli nedenleri arasında, farklı yanık modellerinden elde edilen sonuçların klinik uygulanabilirliğinin her zaman mümkün

olmaması, kullanılan maddelerin birçok yan etki mekanizmasına sahip olması ve bu maddelerle ilgili insan özofagusunda kontrollü klinik çalışmaların tam olarak gerçekleştirilmemiş olması bulunmaktadır.

Çeşitli ajanlarla ilgili olarak, koroziv özofagus yanıklarının tedavisinde olumlu deneysel sonuçlar elde edilmiş olmasına rağmen, henüz klinik uygulamaya geçmiş yeni bir tedavi protokolü geliştirilememiştir. Biz çalışmamızda, tedavi protokollerinin hala tartışmalı olduğu ve belirli bir standarta oturtulamamış olan KÖY'ü erken dönemde tedavi etmeyi amaçlayan bir yöntem geliştirmeyi hedefledik. Bu amaçla, TNF- α inhibitörü Adalimumab'ın inflamasyon ve striktür gelişmesini engellemesi üzerine odaklandık.

TNF- α , strese, enfeksiyona ve yaralanmaya karşı inflamatuvar ve immünolojik tepkiye aracılık eden kritik faktörlerden biridir. Geniş etki alanı, fibroblastlar üzerindeki büyümeyi teşvik edici aktiviteyi içerir ve bu da lokal kollajen birikiminin artmasına neden olur[56]. TNF- α 'nın, CCl₄'ün neden olduğu hepatotoksistide inflamasyon ve fibrozisi düzenleyen diğer medyatörlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir[57]. Ayrıca, TNF- α 'ya karşı antikörlerin, kemirgen modellerinde konkanavalin A'nın neden olduğu hepatik fibrosis gelişimini önlediği rapor edilmiştir[58]. TNF- α 'nın önemi, mukozal inflamasyon bulgularında hem klinik çalışmalarda hem de hayvan modellerinde TNF- α nötralize edici tedavilerin etkinliğini gösteren çalışmalardan ileri sürülmektedir[59]. Radyoterapiye bağlı özofagus darlıklarında TNF- α 'nın arttığı gösterilmiştir[60]. Bu nedenle, TNF- α 'nın inhibisyonunun, alkalın özofagus yanıklarının iyileşme döneminde fibrosis gelişimini azaltacağını varsaydık.

Çalışmamızda yanık modelini oluşturmak için NaOH'un seçilme nedeni, klinikte karşılaşılan koroziv özofajit tablosunun %75-90'ından potasyum hidroksit, sodyum hidroksit ve sodyum hipoklorit gibi alkalilerin neden olduğu gerçeğidir[2].

Anti-TNF tedavilerinin karmaşık immünomodülatör etkileri bulunmaktadır ve çeşitli inflamatuvar durumlarda faydalı olabilir[61]. Adalimumab'ın Crohn hastalığının inflamatuvar stenozunda etkili olduğu gösterilmiştir[4]. Yükselen ve arkadaşlarının koroziv özofagus yanıklarında yaptıkları deneysel çalışmada infliximabın KÖY'de efektif olmadığını söylemektedir [44]. Çalışmamızın sonuçları sıçanlarda KÖY'de

sistemik adalimumab kullanılarak TNF-a inhibisyonunun inflamasyonu ve stenozu azalttığı gözlemlendi.

Literatürde Adalimumab'ın lokal kullanımı ile ilgili az sayıda çalışma perianal Crohn hastalığında yapılan enjeksiyonlar şeklindedir ve etkinliği tartışmalıdır[62], [63], [64], [65]. Çalışmamızda lokal Adalimumab kullanımının inflamasyon ve striktür üzerine herhangi anlamlı bir etkisini gösteremedik.

KÖY'de darlığa neden olan inflamatuvar ve immünolojik olayların daha fazla değerlendirilmesi ve TGF- β 1, PDGF, EGF, FGF, IL-1 gibi diğer inflamatuvar sitokinlerin blokajını amaçlayan ileri çalışmalar, KÖY tedavisi için yeni bakış açıları sağlayabilir.

6. SONUÇ

KÖY tedavisinde günümüzde halen yanığı ve komplikasyonlarını azaltacak net bir tedavi bulunmamaktadır. Çalışmamızda Adalimumab'ın sistemik olarak kullanıldığında inflamasyonu ve stenozu azalttığını saptadık. Lokal olarak kullanımda ise inflamasyon ve stenoz üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını saptadık.

Deney gruplarında sıçanların işlem öncesi ve sonrası ağırlık değişimlerinde anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat kontrol grubunda işlem sonrası ağırlıkta azalma olduğu görülmektedir. Tedavi alan gruplarda anlamlı fark görülme de lokal tedavi alan ve lokal + sistemik tedavi alan gruplarda işlem sonrası ortalama ağırlığın artmış olduğu görüldü.

Deneyssel olarak kullanılan Adalimumab'ın KÖY vakalarında kullanılması için ileri klinik çalışmaların yapılması gereklidir.

7. KAYNAKLAR

- [1] H. B. T. Christesen, "Caustic ingestion in adults--epidemiology and prevention," *J Toxicol Clin Toxicol*, vol. 32, no. 5, pp. 557–568, 1994, doi: 10.3109/15563659409011060.
- [2] S. Contini and C. Scarpignato, "Caustic injury of the upper gastrointestinal tract: A comprehensive review," *World Journal of Gastroenterology : WJG*, vol. 19, no. 25, p. 3918, Jul. 2013, doi: 10.3748/WJG.V19.I25.3918.
- [3] R. L. Wasserman and C. M. Ginsburg, "Caustic substance injuries," *J Pediatr*, vol. 107, no. 2, pp. 169–174, 1985, doi: 10.1016/S0022-3476(85)80119-0.
- [4] M. Holtmann, R. Wanitschke, A. Helisch, P. Bartenstein, P. R. Galle, and M. Neurath, "[Anti-TNF antibodies in the treatment of inflammatory intestinal stenoses in Crohn's disease]," *Z Gastroenterol*, vol. 41, no. 1, pp. 11–17, Jan. 2003, doi: 10.1055/S-2003-36677.
- [5] "Sadler TW. Özofagus. Langman's medikal embriyoloji. 6. Baskı. Palme Yayınları. Ankara, 1993: 224-226."
- [6] K. L. ' 'Persaud, T. V. N. ' 'Moore, *Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi*, 8th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2009.
- [7] F. G. DeNardi and R. H. Riddell, "The normal esophagus," *Am J Surg Pathol*, vol. 15, no. 3, pp. 296–309, 1991, doi: 10.1097/00000478-199103000-00010.
- [8] "Yüksel M, Akgül AG. Özofagus: Embriyoloji-Damarlanma-Inervasyon- Anatomi. Yüksel M, Başoğlu A. Özofagus Hastalıklarının Tıbbi ve Cerrahi Tedavisi. Bilmedya Grup. İstanbul, 2002: 1–19."
- [9] "Toker A, Kalaycı G. Göğüs Cerrahisi. Göğüs anatomisi. Ed: Kalaycı Y. 1. Baskı. Bilmedya grup. İstanbul, 2001: 19-36."
- [10] "Liebermann — Meffert, D. (2001). Anatomy and Embryology of the Esophagus. In: Tilanus, H.W., Attwood, S.E.A. (eds) Barrett's Esophagus. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-94-017-0829-6_2".
- [11] M. Chirica *et al.*, "Esophageal emergencies: WSES guidelines," *World J Emerg Surg*, vol. 14, no. 1, May 2019, doi: 10.1186/S13017-019-0245-2.
- [12] R. S. Hoffman, M. M. Burns, and S. Gosselin, "Ingestion of Caustic Substances," *N Engl J Med*, vol. 382, no. 18, pp. 1739–1748, Apr. 2020, doi: 10.1056/NEJMRA1810769.
- [13] "Gumaste VV, Dave PB. Ingestion of corrosive substances by adults. *Am J Gastroenterol*. 1992 Jan;87(1):1-5. PMID: 1728104."

- [14] J. P. Cello, R. P. Fogel, and C. R. Boland, "Liquid Caustic Ingestion Spectrum of Injury," *Arch Intern Med*, vol. 140, no. 4, pp. 501–504, Apr. 1980, doi: 10.1001/ARCHINTE.1980.00330160061027.
- [15] "Zargar SA, Kochhar R, Nagi B, Mehta S, Mehta SK. Ingestion of strong corrosive alkalis: spectrum of injury to upper gastrointestinal tract and natural history. *Am J Gastroenterol*. 1992 Mar;87(3):337-41. PMID: 1539568."
- [16] E. E. Johnson, "A STUDY OF CORROSIVE ESOPHAGITIS," *Laryngoscope*, vol. 73, no. 12, pp. 1651–1696, 1963, doi: 10.1288/00005537-196312000-00006.
- [17] P. Gaudreault, M. Parent, M. A. McGuigan, L. Chicoine, and F. H. Lovejoy, "Predictability of esophageal injury from signs and symptoms: a study of caustic ingestion in 378 children," *Pediatrics*, vol. 71, no. 5, pp. 767–770, 1983, doi: 10.1542/peds.71.5.767.
- [18] E. Sarfati, D. Gossot, P. Assens, and M. Celerier, "Management of caustic ingestion in adults," *Br J Surg*, vol. 74, no. 2, pp. 146–148, 1987, doi: 10.1002/BJS.1800740225.
- [19] K. D. Anderson, T. M. Rouse, and J. G. Randolph, "A controlled trial of corticosteroids in children with corrosive injury of the esophagus," *N Engl J Med*, vol. 323, no. 10, pp. 637–640, Sep. 1990, doi: 10.1056/NEJM199009063231004.
- [20] "Zargar SA, Kochhar R, Nagi B, Mehta S, Mehta SK. Ingestion of strong corrosive alkalis: spectrum of injury to upper gastrointestinal tract and natural history. *Am J Gastroenterol*. 1992 Mar;87(3):337-41. PMID: 1539568."
- [21] K. E. Okonta, M. Tettey, and U. Abubakar, "In patients with corrosive oesophageal stricture for surgery, is oesophagectomy rather than bypass necessary to reduce the risk of oesophageal malignancy?," *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, vol. 15, no. 4, pp. 713–715, Oct. 2012, doi: 10.1093/ICVTS/IVS320.
- [22] S. M. Keh, N. Onyekwelu, K. McManus, and J. McGuigan, "Corrosive injury to upper gastrointestinal tract: Still a major surgical dilemma," *World Journal of Gastroenterology : WJG*, vol. 12, no. 32, p. 5223, Aug. 2006, doi: 10.3748/WJG.V12.I32.5223.
- [23] M. Chirica, L. Bonavina, M. D. Kelly, E. Sarfati, and P. Cattani, "Caustic ingestion," *Lancet*, vol. 389, no. 10083, pp. 2041–2052, May 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(16)30313-0.
- [24] G. E. Penner, "Acid ingestion: Toxicology and treatment," *Ann Emerg Med*, vol. 9, no. 7, pp. 374–379, Jul. 1980, doi: 10.1016/S0196-0644(80)80116-8.
- [25] "Oakes DD, Sherck JP, Mark JB. Lye ingestion. Clinical patterns and therapeutic implications. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1982 Feb;83(2):194-204. PMID: 7057663."
- [26] S. Di Saverio, A. Biscardi, A. Piccinini, M. Mandrioli, and G. Tugnoli, "Different possible surgical managements of caustic ingestion: diagnostic laparoscopy for Zargar's grade 3a lesions and a new technique of 'Duodenal Damage Control' with '4-tubes ostomy' and duodenal wash-out as an option for extensive 3b lesions in

- unstable patients," *Updates Surg*, vol. 67, no. 3, pp. 313–320, Sep. 2015, doi: 10.1007/S13304-015-0313-4.
- [27] G. Dapri *et al.*, "Laparoscopic transhiatal esophago-gastrectomy after corrosive injury," *Surg Endosc*, vol. 21, no. 12, pp. 2322–2325, Dec. 2007, doi: 10.1007/S00464-007-9559-3.
- [28] P. Cattan, N. Munoz-Bongrand, T. Berney, B. Halimi, E. Sarfati, and M. Celerier, "Extensive abdominal surgery after caustic ingestion," *Ann Surg*, vol. 231, no. 4, pp. 519–523, Apr. 2000, doi: 10.1097/0000658-200004000-00010.
- [29] "Kamijo, Yoshito M.D.; Kondo, Ichiei M.D.; Kokuto, Mikio M.D.; Kataoka, Yuichi M.D.; Soma, Kazui M.D.. Miniprobe Ultrasonography for Determining Prognosis in Corrosive Esophagitis. *American Journal of Gastroenterology* 99(5):p 851-854, May 2004. ".
- [30] "Cabral C, Chirica M, de Chaisemartin C, Gornet JM, Munoz-Bongrand N, Halimi B, Cattan P, Sarfati E. Caustic injuries of the upper digestive tract: a population observational study. *Surg Endosc*. 2012 Jan;26(1):214-21. doi: 10.1007/s00464-011-1857-0. Epub 2011 Aug 20. PMID: 21858575."
- [31] "Debourdeau A, Barthet M, Benezech A, Vitton V, Gonzalez JM. Assessment of long-term results of repeated dilations and impact of a scheduled program of dilations for refractory esophageal strictures: a retrospective case-control study. *Surg Endosc*. 2022 Feb;36(2):1098-1105. doi: 10.1007/s00464-021-08376-3. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33650008."
- [32] F. Pace, S. Antinori, and A. Repici, "What is new in esophageal injury (infection, drug-induced, caustic, stricture, perforation)?," *Curr Opin Gastroenterol*, vol. 25, no. 4, pp. 372–379, Jul. 2009, doi: 10.1097/MOG.0b013e32832ad2e4.
- [33] D. Pelclová and T. Navrátil, "Do corticosteroids prevent oesophageal stricture after corrosive ingestion?," *Toxicol Rev*, vol. 24, no. 2, pp. 125–129, 2005, doi: 10.2165/00139709-200524020-00006.
- [34] "Radovanović N, Simić A, Kotarac M, Stojakov D, Sabljak P, Skrobić O, Pesko P. Colon interposition for pharyngoesophageal postcorrosive strictures. *Hepatogastroenterology*. 2009 Jan-Feb;56(89):139-43. PMID: 19453045."
- [35] "Last I, Jortner J. Regular multicharged transient soft matter in Coulomb explosion of heteroclusters. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Feb 1;102(5):1291-5. doi: 10.1073/pnas.0408636102. Epub 2005 Jan 21. PMID: 15665087; PMCID: PMC547852."
- [36] "Traczewski P, Rudnicka L. Adalimumab in dermatology. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 Nov;66(5):618-25. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03263.x. Epub 2008 Jul 11. PMID: 18754844; PMCID: PMC2661976."
- [37] "Vena GA, Cassano N. Drug focus: adalimumab in the treatment of moderate to severe psoriasis. *Biologics*. 2007 Jun;1(2):93-103. PMID: 19707319; PMCID: PMC2721299."

- [38] "Scheinfeld N. Adalimumab: a review of side effects. *Expert Opin Drug Saf.* 2005 Jul;4(4):637-41. doi: 10.1517/14740338.4.4.637. PMID: 16011443."
- [39] "Mease PJ. Adalimumab in the treatment of arthritis. *Ther Clin Risk Manag.* 2007 Mar;3(1):133-48. doi: 10.2147/tcrm.2007.3.1.133. PMID: 18360621; PMCID: PMC1936294."
- [40] "Ferri N, Bellosta S, Baldessin L, Boccia D, Racagni G, Corsini A. Pharmacokinetics interactions of monoclonal antibodies. *Pharmacol Res.* 2016 Sep;111:592-599. doi: 10.1016/j.phrs.2016.07.015. Epub 2016 Jul 18. PMID: 27438459."
- [41] P. Gehanno and C. Guedon, "Inhibition of experimental esophageal lye strictures by penicillamine," *Arch Otolaryngol*, vol. 107, no. 3, pp. 145–147, 1981, doi: 10.1001/ARCHOTOL.1981.00790390011004.
- [42] V. Bakan, H. Çiralik, and S. Kartal, "A corrosive oesophageal burn model in rats: Double-lumen central venous catheter usage," *African Journal of Paediatric Surgery*, vol. 12, no. 4, pp. 247–250, Oct. 2015, doi: 10.4103/0189-6725.172560.
- [43] "Thomas B, Hugh TB, Kelly MD, Corrosive Ingestion and the Surgeon. *J Am Coll Surg*, 1999;189(5):508-22."
- [44] V. Yukselen *et al.*, "Infliximab in experimental alkali burns of the oesophagus in the rat," *Acta Gastroenterol Belg*, vol. 71, no. 1, pp. 21–26, Jan. 2008, Accessed: May 04, 2024. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18396745/>
- [45] S. Demirbilek, F. Bernay, R. Rizalar, S. Barış, and N. Gürses, "Effects of estradiol and progesterone on the synthesis of collagen in corrosive esophageal burns in rats," *J Pediatr Surg*, vol. 29, no. 11, pp. 1425–1428, 1994, doi: 10.1016/0022-3468(94)90136-8.
- [46] "Mutaf O. Çocuklarda kostik özofagus yaralanmaları. Basaklar C. Bebek ve çocukların cerrahi ve ürolojik hastalıkları. 1.baskı. Ankara: Palme Yayıncılık," 2006, pp. 395–409.
- [47] S. M. Keh, N. Onyekwelu, K. McManus, and J. Mcguigan, "Corrosive injury to upper gastrointestinal tract: Still a major surgical dilemma," *World J Gastroenterol*, vol. 12, no. 32, pp. 5223–5228, Aug. 2006, doi: 10.3748/WJG.V12.I32.5223.
- [48] "Gündoğdu H, Tanyel CF, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A, Conservative treatment of caustic esophageal strictures in children. *J Pediatr Surg*, 1992; 27: 767-770."
- [49] J. N. Thompson, "Corrosive esophageal injuries. II. An investigation of treatment methods and histochemical analysis of esophageal strictures in a new animal model," *Laryngoscope*, vol. 97, no. 10, pp. 1191–1202, 1987, doi: 10.1288/00005537-198710000-00014.
- [50] A. J. Liu and M. A. Richardson, "Effects of N-acetylcysteine on experimentally induced esophageal lye injury," *Ann Otol Rhinol Laryngol*, vol. 94, no. 5 Pt 1, pp. 477–482, 1985, doi: 10.1177/000348948509400513.

- [51] "Pul N, Yilmaz N, Deger O, Gurses N. Indomethacin for prevention of stricture formation due to alkali induced corrosive esophageal burns in the rat. *Pediatr Surg Int* 1990;5:416-7."
- [52] M. Bingöl-Koloğlu *et al.*, "The preventive effect of heparin on stricture formation after caustic esophageal burns," *J Pediatr Surg*, vol. 34, no. 2, pp. 291–294, 1999, doi: 10.1016/S0022-3468(99)90193-8.
- [53] S. Demirbilek, G. Aydin, S. Yücesan, H. Vural, and M. Bitiren, "Polyunsaturated phosphatidylcholine lowers collagen deposition in a rat model of corrosive esophageal burn," *Eur J Pediatr Surg*, vol. 12, no. 1, pp. 8–12, 2002, doi: 10.1055/S-2002-25082.
- [54] E. Günel, F. Çağlayan, O. Çağlayan, A. Canbilen, and M. Tosun, "Effect of antioxidant therapy on collagen synthesis in corrosive esophageal burns," *Pediatr Surg Int*, vol. 18, no. 1, pp. 24–27, Jan. 2002, doi: 10.1007/S003830200005.
- [55] B. Berthet, J. Di Costanzo, C. Arnaud, R. Choux, and R. Assadourian, "Influence of epidermal growth factor and interferon gamma on healing of oesophageal corrosive burns in the rat," *Br J Surg*, vol. 81, no. 3, pp. 395–398, 1994, doi: 10.1002/BJS.1800810325.
- [56] B. Beutler and A. Cerami, "The biology of cachectin/TNF--a primary mediator of the host response," *Annu Rev Immunol*, vol. 7, pp. 625–655, 1989, doi: 10.1146/ANNUREV.IY.07.040189.003205.
- [57] P. P. Simeonova *et al.*, "The role of tumor necrosis factor-alpha in liver toxicity, inflammation, and fibrosis induced by carbon tetrachloride," *Toxicol Appl Pharmacol*, vol. 177, no. 2, pp. 112–120, Dec. 2001, doi: 10.1006/TAAP.2001.9304.
- [58] K. Kimura *et al.*, "Immunopathogenesis of hepatic fibrosis in chronic liver injury induced by repeatedly administered concanavalin A," *Int Immunol*, vol. 11, no. 9, pp. 1491–1500, 1999, doi: 10.1093/INTIMM/11.9.1491.
- [59] "Keystone EC. The role of tumor necrosis factor antagonism in clinical practice. *J Rheumatol Suppl.* 1999 May;57:22-8. Erratum in: *J Rheumatol* 2000 Sep;27(9):2293. PMID: 10328139."
- [60] "Epperly MW, Gretton JA, DeFilippi SJ, Greenberger JS, Sikora CA, Liggitt D, Koe G. Modulation of radiation-induced cytokine elevation associated with esophagitis and esophageal stricture by manganese superoxide dismutase-plasmid/liposome (SOD2-PL) gene therapy. *Radiat Res.* 2001 Jan;155(1 Pt 1):2-14. doi: 10.1667/0033-7587(2001)155[0002:morice]2.0.co;2. PMID: 11121210."
- [61] S. Naveau *et al.*, "A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis," *Hepatology*, vol. 39, no. 5, pp. 1390–1397, 2004, doi: 10.1002/HEP.20206.
- [62] S. Laureti *et al.*, "P393 Combination of surgical therapy and local injections of adalimumab in treatment of complex perianal Crohn's disease," *J Crohns Colitis*, vol.

6, no. Supplement_1, pp. S166–S166, Feb. 2012, doi: 10.1016/S1873-9946(12)60412-7.

- [63] C. R. Asteria, F. Ficari, S. Bagnoli, M. Milla, and F. Tonelli, "Treatment of perianal fistulas in Crohn's disease by local injection of antibody to TNF- α accounts for a favourable clinical response in selected cases: A pilot study," *Scand J Gastroenterol*, vol. 41, no. 9, pp. 1064–1072, Jan. 2006, doi: 10.1080/00365520600609941.
- [64] G. Poggioli *et al.*, "Local Injection of Adalimumab for Perianal Crohn's Disease: Better Than Infliximab?," *Inflamm Bowel Dis*, vol. 16, no. 10, p. 1631, Oct. 2010, doi: 10.1002/ibd.21210.
- [65] F. Tonelli, F. Giudici, and C. R. Asteria, "Effectiveness and Safety of Local Adalimumab Injection in Patients With Fistulizing Perianal Crohn's Disease: A Pilot Study," *Dis Colon Rectum*, vol. 55, no. 8, 2012, [Online]. Available: https://journals.lww.com/dcrjournal/fulltext/2012/08000/effectiveness_and_safety_of_local_adalimumab.6.aspx