



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİğİ

STROMAL VASKÜLER FRAKSİYONUN KOSTİK
ÖZOFAJİTE BAğLI STRİKTÜR GELİşİMİNİ
ENGELLEMEDEKİ ETKİNLİğİ

Dr. Oğuzhan Taş

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2021



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİğİ

STROMAL VASKÜLER FRAKSİYONUN KOSTİK
ÖZOFAJİTE BAğLI STRİKTÜR GELİşİMİNİ
ENGELLEMEDEKİ ETKİNLİğİ

Dr. Oğuzhan Taş

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Fazilet Erözgen
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2021

TEŞEKKÜR

Genel cerrahi asistanlığım süresince bilgi, hoşgörüsü ve deneyimiyle eğitimime, cerrahi disiplin ve ahlakıma katkıda bulunan Klinik Şefim ve Değerli Hocam Op. Dr. Muzaffer Akıncı'ya;

Uzmanlık eğitimim, tez çalışmam ve yazım süresince desteğini ve bilgisini benden hiç esirgemeyen Tez Danışmanım Doç. Dr. Fazilet Erözgen'e;

Cerrahi sanatının inceliklerini öğrendiğim, yetişmemde emeği olan Haseki Genel Cerrahi Kliniğinde beraber çalıştığım bütün eğitim görevlisi, başasistan, uzman ağabey ve ablalarım;

Tezimin histolojik incelemesi aşamasında katkıda bulunan Uzm. Dr. Emine Rümeysa Hekimoğlu'na;

Beş yıllık bu yorucu süreçte, sevgi ve saygı içinde çalıştığım tüm asistan doktor arkadaşlarıma;

Bir ekip olarak çalışmaktan keyif aldığım servis, ameliyathane, endoskopi ünitesi ve poliklinik hemşire, personel ve sekreterlerine;

Hayatım boyunca her türlü destekleriyle yanımda olan değerli annem, babam ve kardeşime;

Son olarak bu süreçte her türlü fedakarlıkta bulunan ve desteğini daima hissettiğim sevgili eşim ve oğluma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 ÖZOFAGUS.....	2
2.1.1 Özofagus Embriyolojisi.....	2
2.1.2 Özofagus Histolojisi	4
2.1.3 Özofagus Anatomisi	8
2.1.4 Özofagus Fizyolojisi	16
2.1.5 Sıçan Özofagusu.....	18
2.2 KOSTİK ÖZOFAJİT.....	21
2.2.1 Etiyoloji.....	21
2.2.2 Patofizyoloji	22
2.2.3 Klinik.....	24
2.2.4 Tedavi.....	26
2.3 YENİLEYİCİ TIBBİ UYGULAMALAR VE KÖK HÜCRE	29
2.3.1 Yağ Dokusu Kaynaklı Mezenkimal Stromal Hücreler	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1 DENEKLER.....	34

3.2 ANESTEZİ VE ANALJEZİ.....	35
3.3 STROMAL VASKÜLER FRAKSİYONUN HAZIRLANMASI	35
3.4 HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	36
3.5 VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	37
4.BULGULAR	38
4.1 HİSTOPATOLOJİK BULGULAR.....	38
Grup 1.....	38
Grup 2.....	41
Grup 3.....	46
4.2 İSTATİSTİKSEL BULGULAR	50
5. TARTIŞMA	53
SONUÇ	57
KAYNAKLAR.....	58

KISALTMALAR

FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
Hg	Civa
GİS	Gastrointestinal Sistem
BT	Bilgisayarlı Tomografi
PPI	Proton Pompa İnhibitörü
NTKH	Nükleer Transfer Kök Hücreler
YKH	Yetişkin Kök Hücreler
MSH	Mezenkimal Stromal Hücreler
IFN γ	İnterferon Gama
TNF α	Tümör Nekroz Faktörü
PDL-1	Programlı Ölüm Ligandı
TGF β	Transforming Büyüme Faktörü Beta
PDGF	Trombositten Türetilmiş Büyüme Faktörü
YkMKH	Yağ Dokusu Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücreler
SVF	Stromal Vasküler Fraksiyon
NaOH	Sodyum Hidroksit

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: İnsan ve Kemirgen Özofagusu Arasındaki Farklar	20
Tablo 2: Kostik Maddeler ve Kullanım Alanları	22
Tablo 3: Özofagus Kostik Yaralanmasının Histolojik Fazları	23
Tablo 4: Kostik Yaralanma Bölgeleri (Schwartz, 2019:1113).....	25
Tablo 5: Zargar Sınıflaması	25
Tablo 6: BT Sınıflaması.....	26
Tablo 7: Kök Hücre Tipleri.....	31
Tablo 8: Histopatolojik Değerlendirme Skorlaması	37
Tablo 9: Grupların Stenoz İndeksi Değerleri	50
Tablo 10: Stenoz İndeksi.....	50
Tablo 11:Lümen Alanları (μm^2).....	51
Tablo 12: Lümen Alanı	51
Tablo 13:Histolojik Değerlendirme Skorları	52
Tablo 14: Grupların Karşılaştırmalı Değerlendirmesi	52

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Sindirim Sistemi Gelişimi.....	3
Şekil 2: Özofagus Histogenezisi	4
Şekil 3: Özofagus Histolojisi	6
Şekil 4: Özofagus Kas Yapısı	7
Şekil 5: Baryumlu grafide (sol posterior oblik) özofagus ve darlıkları	9
Şekil 6:Orta-Alt Özofagus Arteriyel Dolaşımı.....	12
Şekil 7: Özofagus Venleri	13
Şekil 8: Özofagus İnnervasyonu	15
Şekil 9: Özofagus Vagal Gövde Varyasyonları	16
Şekil 10: Sıçan Özofagus ve Midesi	19
Şekil 11: Kateterin abdominal özofagusa ilerletilip tespit edilmesi	35
Şekil 12: Yağ dokusunun inceltilmesi	36
Şekil 13: Grup 1 Sağlam Özofagus duvarı.....	38
Şekil 14: Grup 1 Sağlam Özofagus duvarı.....	39
Şekil 15: Grup 1 Sağlam Özofagus Lümeni	40
Şekil 16: Grup 2 Hasarlı Özofagus Lümeni.....	41
Şekil 17: Grup 2 Hasarlı Özofagus Lümeni.....	42
Şekil 18: Grup 1-2-3 Masson Trikróm Boyama	42
Şekil 19: Grup 2 Epitel Hasarı	43
Şekil 20: Grup 2 Epitel Hasarı	43
Şekil 21: Grup 2 Vazodilate ve konjesyone olan kan damarları.....	44
Şekil 22: Grup 2 Tunika Muskularis Hasarı	44
Şekil 23: Grup 2 Tunika Muskularis Nekroze Kas Fibrilleri.....	45
Şekil 24: Grup 3 Lümeni.....	46
Şekil 25: Grup 3 Bütünlüğü Korunmuş Epitel.....	47
Şekil 26: Grup 3 Sağlıklı ve bütünlüğünü korumuş özofagus duvar örneği	47
Şekil 27: Grup 3 Epitel Hasarı	48
Şekil 28: Grup 3 Sağlam, nekroze olmayan kas tabakaları.....	49
Şekil 29: Grup3 Tunika muskulariste Nekroze Kas Fibrilleri	49

ÖZET

Amaç

Koroziv madde içimi sonrası gelişen kostik özofajitin en sık görülen komplikasyonu striktür olup; oral alımı etkilemesi nedeniyle ciddi bir sağlık problemidir. Henüz bu durumu önlemek için uygun bir tedavi metodu yoktur. Çalışmamızda özofajit sonrası stromal vasküler fraksiyon uygulaması ile striktürü ve oluşabilecek komplikasyonları önlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada her grupta 5'er tane olmak üzere 3 grupta; 12-16 haftalık, ağırlıkları 190-260 gr arası olan 15 sprague dawley cinsi dişi sıçan kullanılmıştır. Birinci grup cerrahi taklit edilen, ikinci grup özofajit sonrası tedavisiz bırakılan ve üçüncü grup stromal vasküler fraksiyon uygulanan sıçanlardan oluşmaktadır. 4 haftalık takip sonrası kurban edilen sıçanlardan alınan doku örnekleriyle histolojik olarak yara iyileşmesi ve striktür oluşumu incelenmiştir.

Bulgular

Çalışma sonunda histolojik değerlendirme skoru tedavi grubunda tedavisiz gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Stenoz indeksinde tedavi grubu ve tedavisiz grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Sonuç

Kostik özofajit gelişen vakalarda SVF uygulamalarının olası striktür gelişimini önleyebileceği kanatındeyiz. Tekrarlayan uygulamalar sonrası daha iyi sonuç alınabilir.

Anahtar Kelimeler

Kostik Özofajit, striktür, stromal vasküler fraksiyon, mezenkimal kök hücre

ABSTRACT

Aim

Stricture is the most common complication of caustic esophagitis after corrosive substance ingestion; it is a serious health problem as it affects oral intake. There is no suitable treatment method to prevent this condition yet. In our study, we aimed to prevent stricture and prevent possible complications by applying stromal vascular fraction after esophagitis.

Material and Methods

In the study, fifteen female sprague dawley rats, all 12 to 16 weeks of age, weighing between 190-260 g were used and divided randomly into three groups. The first group is the one on which surgery is imitated, second group is the one that is left without treatment after esophagitis and the third group is the treatment group in which stromal vascular fraction is applied. Wound healing and stricture formation were examined histologically in rats sacrificed after 4 weeks of follow-up.

Results

At the end of the study, histological evaluation score was found to be statistically significant in the treatment group compared to the untreated group. However, There was no significant difference in the stenosis index between the treatment group and the untreated group.

Conclusion

We believe that SVF applications may prevent possible stricture development in cases with caustic esophagitis. Yet, better results can be obtained after repeated applications.

Keywords

Caustic Esophagitis, stricture, stromal vascular fraction, mesenchymal stem cell

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kostik madde alımına bağı yaralanma gelişmekte olan ülkelerde daha fazla olmakla birlikte tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kostik madde alımına bağı yaralanmaların %80'i çocuk yaşıta, yanlışlıkla alım nedeniyle görülmektedir (1). Özofagoskopinin babası olarak da bilinen Chevalier Jackson 20. yy başlarında kostik madde içeren şişelere uyarı etiketi konulması gerektiğini belirtmiştir (2).

Asitler daha çok mideye zarar verirken, alkali maddeler daha çok özofagusu yaralar (3). Kostik madde alımı sonrası en çok yaralan organ özofagustur (4). Kostik özofageal yaralanma sonrası en sık görülen komplikasyon striktürdür (5). Olguların yaklaşık üçte birinde striktür gelişmektedir. Striktürü önlemek için uygun bir tedavi şu an mevcut değildir. Striktür gelişimi sonrası endoskopik stentleme ve cerrahi seçenekleri mevcuttur fakat morbiditesi yüksek işlemlerdir (6).

Kök hücre tedavileri gün geçtikçe daha çok hastalıkta kullanılmaya başlanmıştır (7). Stromal vasküler fraksiyon (SVF), içerdiği yağ doku kaynaklı mezenkimal kök hücre nedeniyle kök hücre ve yara iyileşmesi çalışmalarında kullanılmaktadır. SVF'lerin proanjiogenik, antifibrotik, immün regülatör ve antiinflamatuvar özelliklerinin yanında; hızlı ve ucuza temin edilmesi, kültür gereksinimi olmaması nedeniyle kontaminasyonun daha az olması tercih edilme sebeplerindendir (8).

Çalışmamızda; özofajit modelinde yara iyileşmesini hızlandırmak ve striktür gelişimini önlemek için SVF kullanımı planlandı. Böylece özofajit sonrası oluşabilecek komplikasyonları önlemeyi ve klinik olarak uygulanabilir bir tedavi bulmayı amaçladık.

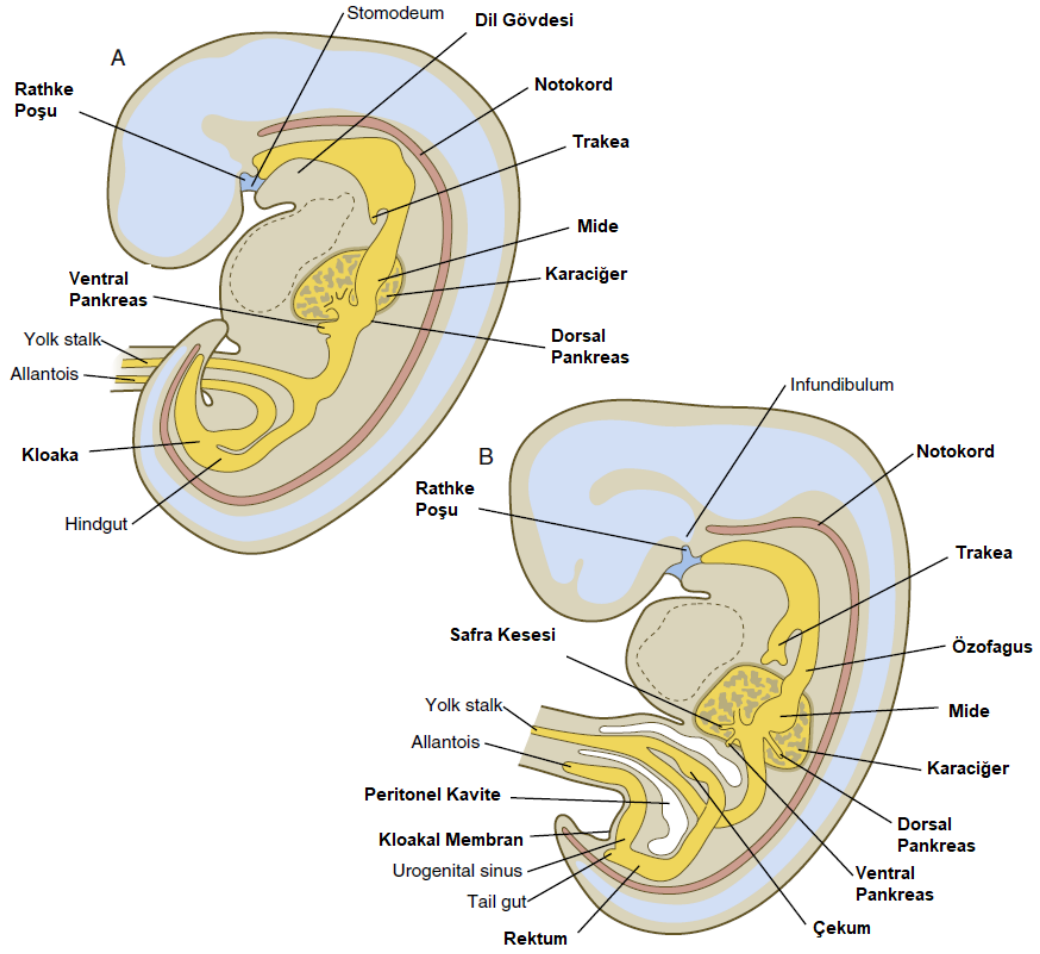
2. GENEL BİLGİLER

2.1 ÖZOFAGUS

2.1.1 Özofagus Embriyolojisi

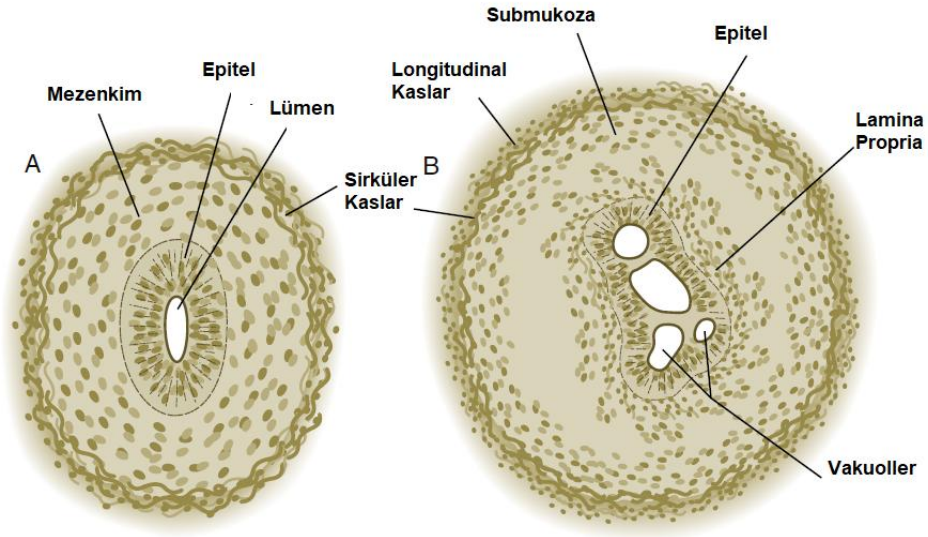
Sindirim sistemi organ ve bezleriyle ağızdan anüse kadar uzanan bir yoldur. İlkel bağırsak 4. haftada baş, kaudal çıkıntı(kuyruk) ve umbilikal vezikülün (yolk sac) dorsal kısmıyla birleşmiş lateral kıvrımlardan oluşur. Başlangıçta kraniyal ucunda orofaringeal membran ve kaudal ucunda kloakal membran tarafından kapatılır. İlkel bağırsağın endodermi bağırsağın çoğunu, epiteli ve bezleri biçimlendirir. Fibroblast büyüme faktörleri (FGF'ler) erken ön-arka eksenel modellemede rol oynar ve bitişik haldeki ektoderm ve mezodermden gelen FGF-4 sinyallerinin endodermi uyardığı görülmektedir. Kas, bağ dokusu ve sindirim sistemi duvarının diğer katmanları, ilkel bağırsağı çevreleyen splanknik mezenkimden türetilir. İlkel bağırsak üç bölüme ayrılır; ön bağırsak (foregut), orta bağırsak (midgut) ve arka bağırsak(hindgut). Moleküler çalışmalar; Hox ve ParaHox genlerinin yanı sıra Shh(sonic hedgehog), BMP ve WNT sinyallerinin, ilkel bağırsağın üç parçasını oluşturmak için bölgesel farklılaşmasını düzenlediğini göstermektedir (9).

Gelişimin üçüncü haftasında ön bağırsak hem yemek borusu hem de trakeanın hücresel öncüllerini içeren tek bir tüpten oluşur. Embriyo yaklaşık 4 haftalık olduğunda solunum divertikülü (akciğer tomurcuğu), faringeal bağırsak sınırında, ön bağırsağın ventral duvarında belirir. Trakeoözofageal septum, bu divertikülü kademeli olarak ön bağırsağın dorsal kısmından ayırır. Böylelikle ön bağırsak ventral kısmından solunum öncülleri oluşurken, dorsal kısmından özofagus oluşur (Şekil 1). İlk başta özofagus kısadır, ancak kalp ve akciğerlerin inmesiyle hızla uzar (10). Bağırsağın önemli ölçüde uzadığı gelişimin ikinci ayında yemek borusu, midenin konumuna göre neredeyse doğum sonrası boyutuna ulaşır.



Şekil 1: Sindirim Sistemi Gelişimi A) 5. hafta başları B) 6. hafta başları (Carlson,2019:320)

Yemek borusu büyük ölçüde basit bir tüpe benzese de doku düzeyinde bir dizi farklılaştırıcı değişikliğe uğrar. Erken aşamalarda endodermal tabaka kolumnar epitelden oluşur. Endodermden gelişen epitel ve bezleri çoğalarak yemek borusu lümenini kısmen veya tamamen doldurur. Ancak yemek borusunun yeniden kanalizasyonu sekizinci haftanın sonunda gerçekleşir (9). Sonraki haftalarda, vakuoller birleşir ve özofagus lümeni çok katmanlı silyer epitel ile yeniden kanalize olur. Dördüncü ay boyunca, Notch sinyal yolu üzerinden çalışan p63'ün etkisi altında, kolumnar epitel sonunda olgun özofagusu oluşturan çok katlı yassı epitel ile değiştirilir (10).



Şekil 2: Özofagus Histogenezisi A) 7. hafta B) 8. hafta (Carlson, 2019:322)

Özofagus duvarının derinliklerinde, kas katmanları da bağırsak endoderminden gelen indüktif sinyallere yanıt olarak farklılaşır. Gebeliğin 5 haftasında özofagusun iç sirküler kas tabakasının primordiumu tanınır ve 8 haftaya kadar dış longitudinal kas tabakası şekillenmeye başlar. Son olarak, muskularis mukozanın düz kası ortaya çıkar. Yemek borusu duvarı düz ve çizgili kas içerir. Düz kas hücreleri, bağırsakla ilişkili lokal splanknik mezodermden farklılaşır ve çizgili kas sistemi, kraniyal paraksiyal mezodermden türetilir. Tüm özofagus kasları vagus (10. kranyal sinir) tarafından innerve edilir (10)

Özofagusun enine kesit yapısı, bağırsağın geri kalanına benzer şekilde, ayrı katmanlar halinde düzenlenmiştir. En içteki katman (mukoza), endodermden türetilen epitelden ve muskularis mukozayı örten lamina propria adlı altta yatan bir bağ dokusu katmanından oluşur. Kalın bir gevşek bağ dokusu (submukoza) tabakası, mukozayı kasın dış katmanlarından (üst yemek borusu hariç, genellikle düz kas) ayırır.

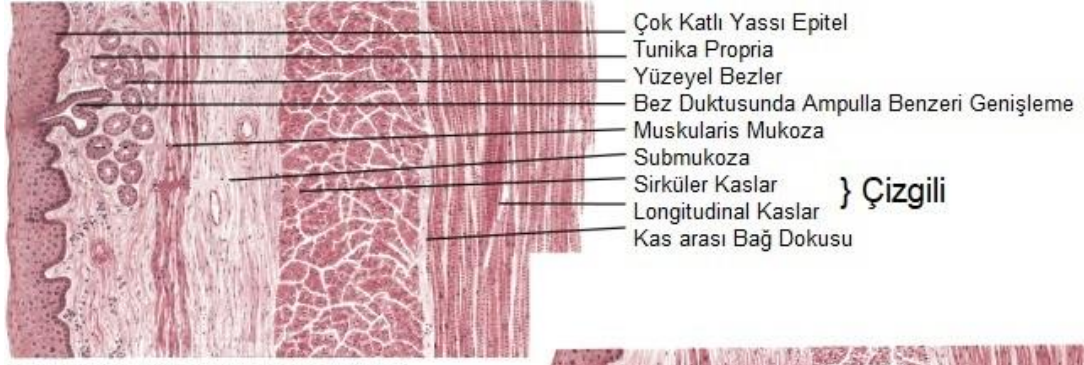
2.1.2 Özofagus Histolojisi

Yemek borusu, gastrointestinal sistemin diğer kısımları gibi bir mukoza, bir submukoza, bir muskularis eksterna ve bir adventisyadan oluşur (Şekil 3). Mukoza; epitel, lamina propria ve muskularis mukozaya bölünmüştür. Yemek borusunun

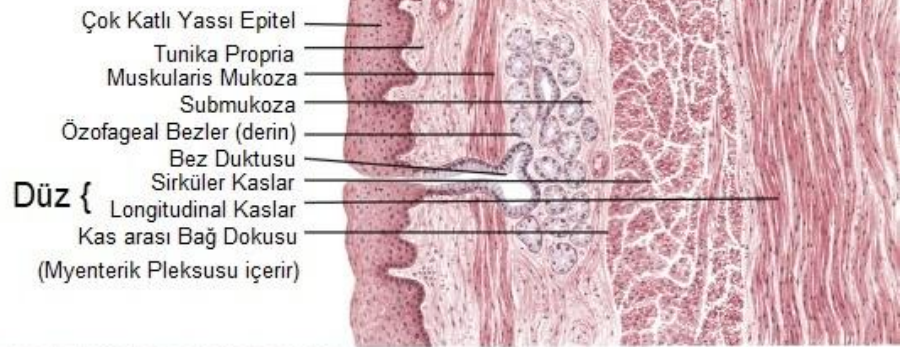
lümenini kaplayan epitel, farenks epitelinin devamı olan çok katlı yassı epiteldir. Bu epitelin yüzey hücreleri yassılaşır ve birkaç keratohyalin granülü içerir, ancak keratinize bir tabaka oluşturmaz. Özofagusun çok katlı yassı epiteli ile midenin kolumnar epiteli arasında, midenin kardiya bölgesinin hemen  zerindeki Z  izgisi olarak bilinen düzensiz bir zikzak çizgi boyunca ani bir geçiş gerçekleşir. Lamina propria, epitele kadar derin bir ge şek bağ dokusu tabakasıdır. Muskularis mukoza, lamina propriaya kadar uzanan ince bir düz kas tabakasıdır ve faringeal aponevroz ile devamlıdır. Bu aponevrozda bağ dokusundan kas dokusuna geçiş yaklaşık olarak krikoid kıkırdak seviyesinde gerçekleşir. Hem uzunlamasına düz kas lifleri hem de bir miktar elastik doku içerir ve yemek borusunun alt ucunda daha kalındır.

Submukoza, yoğun düzensiz bağ dokudan oluşur ve hem elastik hem de tip 1 kollajen liflerinin yanı sıra mukozayı besleyen kan damarları ve sinirleri içerir. Lenfositler hem lamina propria hem de submukozada orta derecede dağılmıştır.

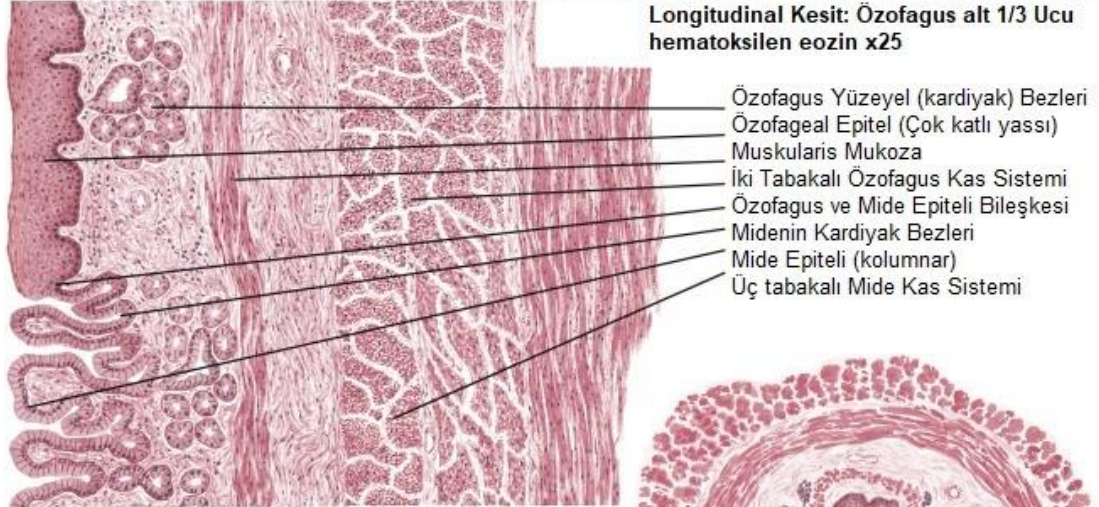
Muskularis eksterna, bir i  sirküler katman ve bir dış longitudinal katmandan oluşur. Bu iki katman arasında myenterik gangliyon ve pleksusun (Auerbach) gömülü olduğu ince bir bağ dokusu tabakası bulunur. Muskularis eksterna ve submukoza arasında submukozal gangliya ile pleksus (Meissner) ve birkaç kan damarı bulunur. Yemek borusunun üst dörtte birinin kas yapısı genellikle çizgili karakterdedir, ikinci dörtte biri hem çizgili hem de düz kasları içerir ve alt yarısı tamamen düz kastan oluşur (şekil 4). Adventisya, yemek borusunun yüzeyinde organı  evre yapılara bağlayan ge şek bir bağ dokusu tabakasıdır.



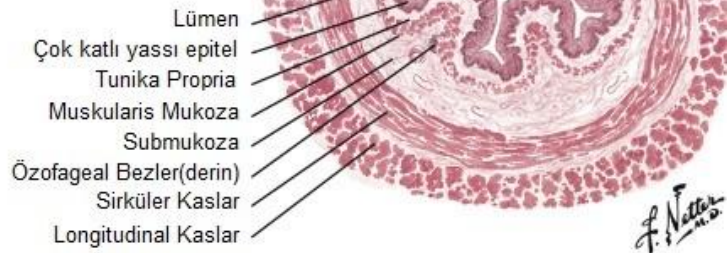
Longitudinal Kesit: Özofagus Üst Ucu
hematoksilen eozin x25



Longitudinal Kesit: Özofagus alt 1/3 Ucu
hematoksilen eozin x25

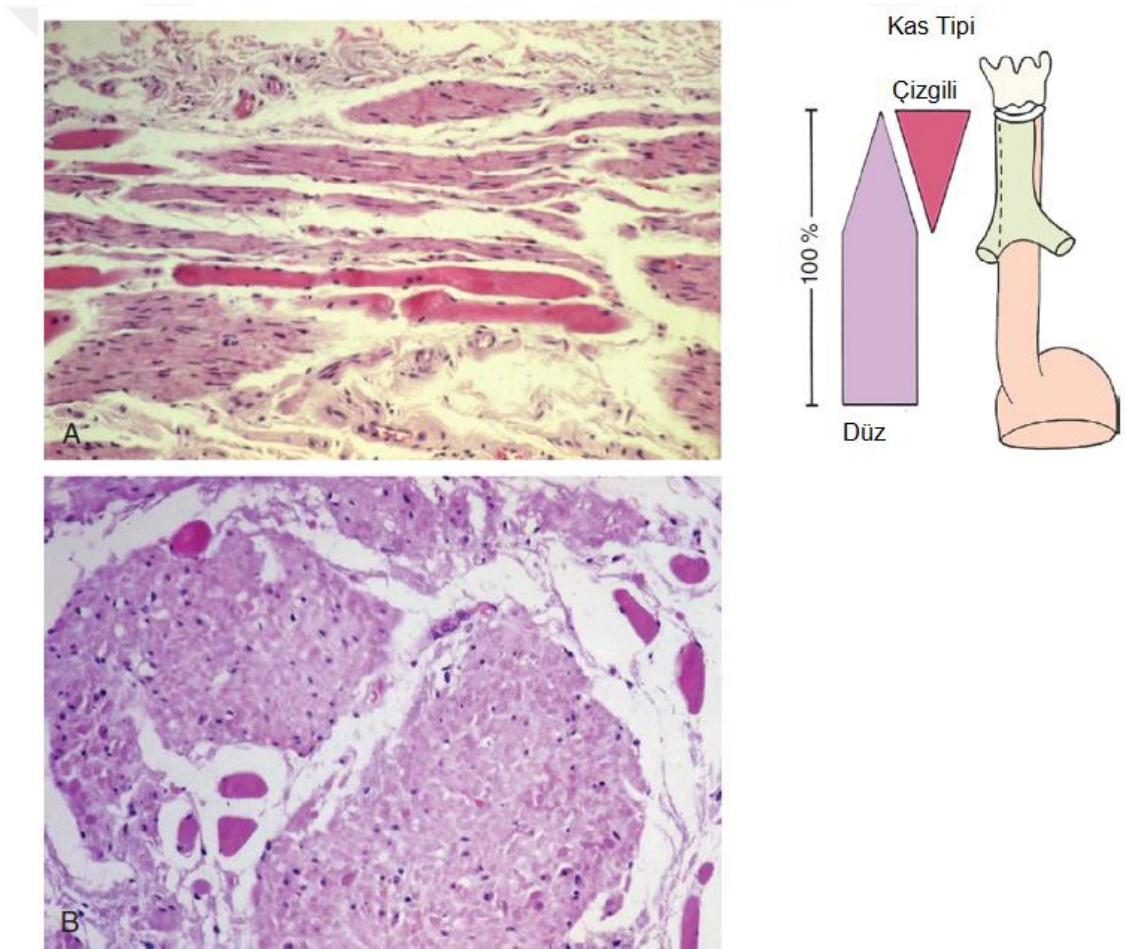


Longitudinal Kesit: Özofagogastrik Bileşke
hematoksilen eozin x25



Şekil 3: Özofagus Histolojisi (Ovalle 2013)

Yemek borusunda iki tip bez vardır. Özofagus bezleri (Brunner) düzensiz olarak tüp boyunca dağılmış küçük, bileşik mukoza bezleridir. Kanalları muskularis mukozasına nüfuz eder ve dallanmış tübüleri submukozada bulunur. Yemek borusunun üst kısmında biraz daha belirgindirler. Diğer bez türü, özofageal kardiyak bezler olarak bilinir, çünkü bunlar midenin kardiya bezlerine çok benzer veya özdeştir. Distal yemek borusunda, midenin kardiya bölgesinin hemen üzerinde bulunurlar. Ayrıca bazen proksimal olarak, krikofaringeal kas seviyesinin birkaç santimetre altında bulunurlar. Kanallarının muskularis mukozasına nüfuz etmemesi ile dallı ve kıvrımlı tübüllerinin submukozada değil, lamina propriada yer almalarıyla özofagus bezlerinden farklılık gösterirler (11).



Şekil 4: Özofagus Kas Yapısı (Trake bifurkasyonunun 4 cm superioru). A) Transvers Kesit B) Longitudinal Kesit (Shackelford's 2019: 34)

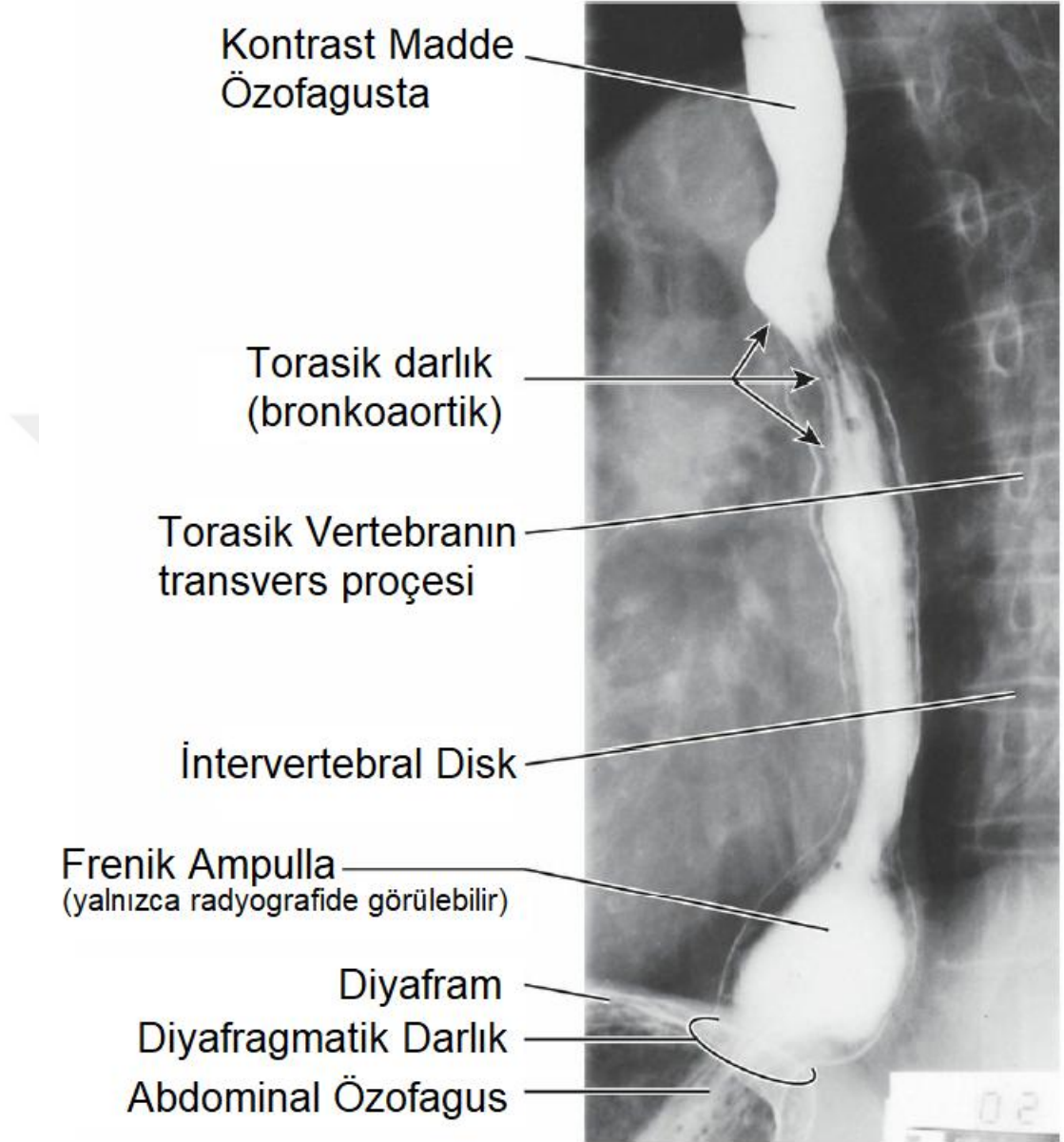
2.1.3 Özofagus Anatomisi

Yemek borusu, boyunda farinksin devamından başlayıp, mide ile birleştiği yerde biten kaslı bir tüptür. Normalde, farinksten yemek borusuna geçiş altıncı servikal omurun alt sınırında gerçekleşir. Özofagus, vertebral kolonun anteriorundan orta mediasten boyunca ilerler ve onuncu torasik vertebral gövde seviyesinde diyafragmatik hiatustan karına geçer. Karın içine girdikten sonra, midenin küçük kurvatüründen, kardiyadan mideye katılır. Tüm yemek borusunun uzunluğu erkeklerde 19 ila 25 cm (medyan 22 cm) ve kadınlarda 18 ila 22 cm (medyan 21 cm) arasında değişmektedir (12).

Genel olarak dikey giden yemek borusu iki bölgede eğri olarak ilerler. Medyan düzlemde başlayarak, boynun köküne kadar sola doğru eğilir, yavaş yavaş beşinci torasik omurun yanında medyan düzleme döner, ardından diyaframı delmeden önce yedinci torasik omur hizasında tekrar sola sapar. Özofagus da servikotorasik vertebral lordozu takip ederken sagittal olarak sapar. Daha aşağı yönde, özofageal hiatusa doğru sola doğru seyrine devam etmeden önce aort tarafından hafifçe sağa itilir. Sindirim sisteminin en dar ikinci kısmı özofagusun başlangıcıdır (özofagoskopi sırasında ölçüldüğü üzere kesici dişlerden 15 cm. En dar olan yer vermiform apendikstir). İkinci darlığı aortik ark tarafından anteriordan çaprazlandığı yer (özofagoskopi sırasında ölçüldüğü üzere kesici dişlerden 23 cm) ve üçüncü darlığı sol ana bronş (özofagoskopi sırasında ölçüldüğü üzere kesici dişlerden 28 cm uzaklıkta) tarafından anterior olarak çaprazlandığı yerdedir (Şekil 5). Son darlığı diyaframdan geçerken oluşan darlıktır (özofagoskopi sırasında ölçüldüğü üzere kesici dişlerden 40 cm uzaklıkta) (13).

Topografik olarak yemek borusu 3 bölgeye ayrılır: servikal, torasik ve abdominal. Servikal özofagus yaklaşık 5 cm uzunluğundadır ve altıncı servikal vertebra seviyesinden arkadan birinci ve ikinci torasik omurlar arası seviyesine ve önden suprasternal çentik seviyesine kadar uzanır. Servikal özofagus anterior olarak trakea, posteriorda vertebral kolon ve prevertebral fasya ve her iki lateral tarafta karotis kılıfları ve tiroid bezi ile sınırlanmıştır. Bukkofaringeal fasya, yemek borusunun arka duvarında aşağıya doğru, lateralde karotis kılıflarına kadar uzanır ve yemek borusunu prevertebral fasyadan ayırır. Bu fasyal düzlemler bir paraözofageal

ve retroözofageal alan oluşturur ve servikal enfeksiyonların mediastene uzanmasına neden olan kompartmanları oluşturur (12).



Şekil 5: Baryumlu grafide (sol posterior oblik) özofagus ve darlıkları (Moore, 2010:230)

Torasik özofagus, trakea ve vertebral kolon arasında, superior mediastende biraz sola yerleşmiştir. İnlen aortun sağ tarafından posterior mediastene iner, aort arkının arkasından ve sağından geçer. Aşağıda, sola eğildiğinde aortun önünden geçer ve onuncu torasik vertebra seviyesinde diyaframdan geçerek karına girer. Yukarıdan aşağıya trakea, sağ pulmoner arter, sol ana bronş, perikard (onu sol

atriyumdan ayıran) ve diyafram anteriorundadır. Vertebral kolon, longus colli kası, sağ posterior interkostal arterler, torasik kanal, azigos ven ile hemiazigos ve aksesuar hemiazigos venlerin terminal kısımları ve diyafram hizasındayken aort posteriorunda kalır. Sağ plevral kesenin uzun bir girintisi arka mediastende, öndeki özofagus ile arkada azigos ven ve vertebral kolon arasında uzanır (azigo-özofageal girinti).

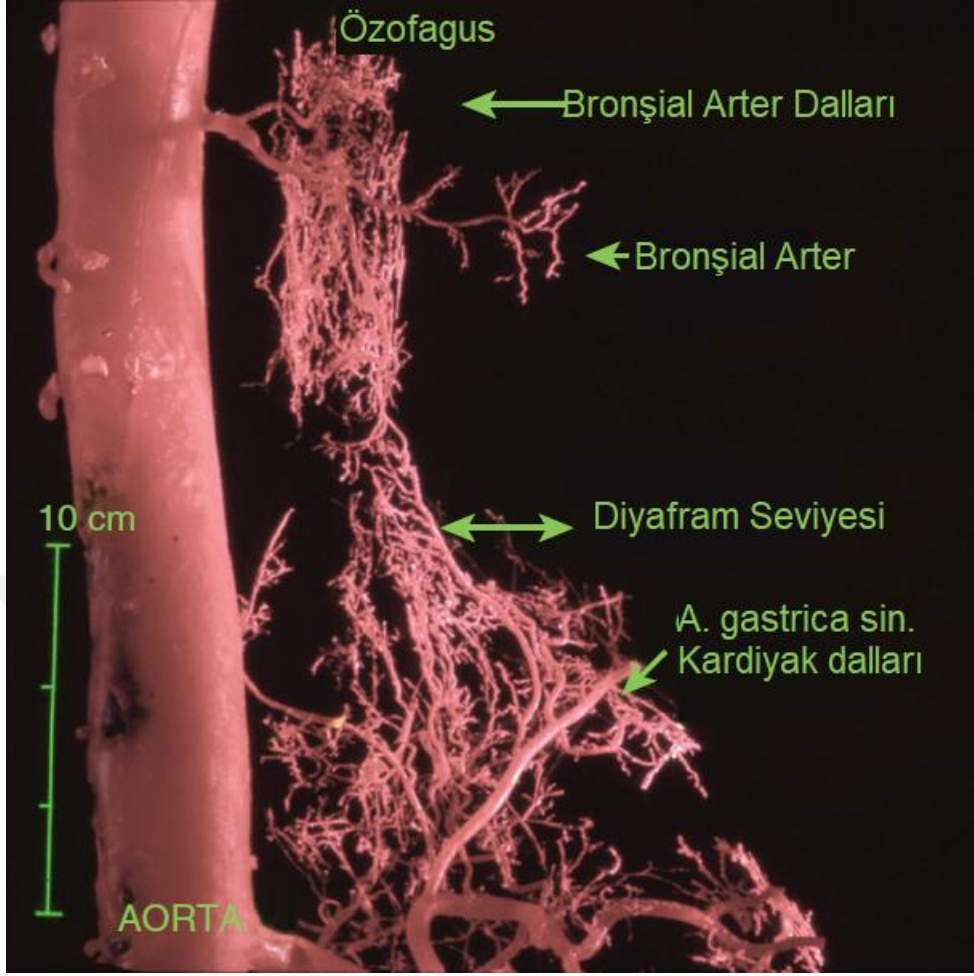
Üst mediastende aort arkının terminal kısmı, sol subklavyen arter, torasik kanal, sol plevra ve rekürren laringeal sinir sol lateral komşuluklarıdır. Posterior mediastende özofagus, inen torasik aorta ve sol plevra ile ilişkilidir. Sağ plevra ve azigos veni, superior vena kava'ya katılmak için sağ ana bronşun üzerinde öne doğru dönerken, sağ lateralden özofagusa komşudur. Pulmoner köklerin altında özofagus ile temas halindeki vagus sinirleri; sağ esas olarak arkada ve sol önde olmak üzere, özofagus etrafında bir plexus oluşturarak birleşir. Posterior mediasteninin aşağılarında, torasik duktus yemek borusunun posterior ve sağındadır; daha yüksek seviyelerde, duktus özofagusun posterior ve solunda yaklaşık beşinci torasik omur seviyesinde geçer, sonra sola doğru yükselir. Yemek borusunun sağ tarafında, diyaframın hemen üzerinde, sağ pnömatoenterik girintinin ayrılmış apeksini temsil eden küçük, seröz bir infrakardiyak bursa oluşabilir (13).

Özofagusun abdominal kısmı, diyafragmatik hiatustan geçtikten sonra başlar ve küçük kurvatürden midenin kardiyasına katıldığında sona erer. Yemek borusunun karın içi uzunluğu tipik olarak 2 ila 6 cm uzunluğundadır. Diyaframın sağ ve sol krusları ilk 3 veya 4 lomber omurun anterolateral yüzeyinden tendinöz bantlar olarak çıkan kas liflerinden oluşur ve özofageal hiatusu oluşturur. Abdominal aort, omur gövdelerinin önünde ve hiatusun hemen arkasında yer alır. Vena kava, sağ krusun alt ve yan tarafındadır. Yemek borusu boşluktan geçerken subdiyafragmatik fasyadan kaynaklanan fibroelastik bir doku tabakası olan frenoözofageal membranla sarılır. Karın içinde özofagus, karaciğerin sol kısmının arkasında yer alır (12). Freno-özofageal bağ, özofagusu diyaframın krural kas liflerine tutturmaya yardımcı olur ve muhtemelen yemek borusunun hiatus içinde yukarı ve aşağı hareketliliğini sınırlama görevi görür (14). Yaşlılarda, bağ zayıflama ve daha fazla yağ dokusu içermeye eğilimlidir. Freno-özofageal bağ, özofageal duvarın dış tabakası ile diyafragmatik krusun kavisli lifleri arasında köprü oluşturduğu anteriorda daha yoğundur. Abdominal yemek borusunun arkasındaki peritoneal refleksiyon kısadır ve doğrudan

midenin fundusunun arka yüzeyinde devam eder; bazen gastrofrenik bağ olarak adlandırılır. Sol gastrik damarların özofagus dallarını ve arka vagusun çölyak dallarını çevreler ve bu nedenle abdominal özofagusa son derece kısa, geniş bir mezenter oluşturduğu düşünülebilir. Yetişkinlerde, gastroözofageal bileşkenin ön yüzeyi üzerinde peritonun altında bir yağ pedi görülebilir ve gastroözofageal bileşkenin yararlı bir cerrahi belirteci olabilir (13).

2.1.3.1 Arteriyel dolaşım

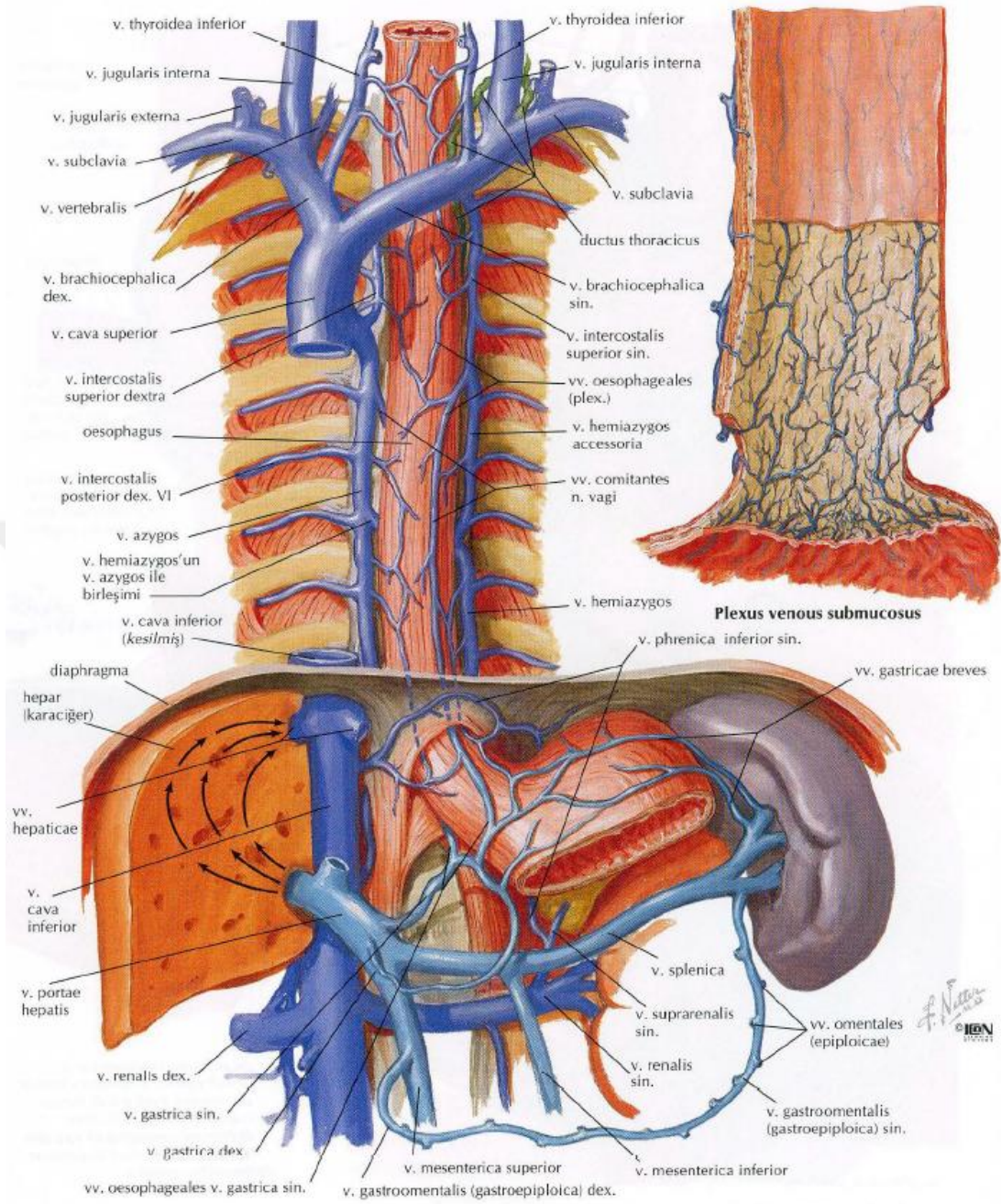
Servikal özofagus, inferior tiroid arterden beslenir. Torasik özofagusun beslenmesi, torasik aortun bronşiyal ve özofageal dalları tarafından sağlanır. Populasyonun %75'inde bir sağ ve iki sol dal vardır (4). Dört veya beş özofageal dal, aortun ön yüzeyinden doğar ve yemek borusuna eğik olarak iner. Yukarıda alt tiroid arterinin özofageal dalları ve aşağıda sol frenik ile sol gastrik arterin dallarıyla anastomoz yapan bir vasküler zincir oluştururlar (Şekil 6). Abdominal özofagus, sol gastrik arterin çok sayıda özofageal dalı tarafından beslenir. Bunlar, intramural ve submukozal pleksuslara perforan dallar sağlamak için viseral peritonun altına ilerler. Bu sebepten ötürü özofagus, mideden arkus aorta seviyesine kadar devaskülarizasyon ve iskemik nekroz endişesi olmadan mobilize edilebilir (4). Arka yüzey genellikle torasik aortun özofageal dallarından gelen terminal arterler ve bazen posterior gastrik arterin yükselen bir dalıyla takviye edilen üst kısa gastrik arterlerin dalları aracılığıyla ek bir besleme alır (13).



Şekil 6:Orta-Alt Özofagus Arteriyel Dolaşımı (Shackelford's 2019:36)

2.1.3.2 Venöz dolaşım

Özofagustan gelen kan, submukozal pleksusa ve oradan da özofageal venlerin çıktığı peri-özofageal venöz pleksusa akar. Torasik özofagustan olanlar, ağırlıklı olarak azigos venlerine ve daha az ölçüde hemiazigos, interkostal ve bronşiyal venlere akar. Servikal özofagustan olanlar inferior tiroid vene akar (Şekil 7). Abdominal kısım sol gastrik vene dökülür (Şekil 7). Sol gastrik ven, portal hipertansiyonda varis transformasyonunun meydana gelebileceği porto-kaval venöz anastomoz bölgelerinden biri olan küçük kurvatürdeki özofagus açıklığında alt özofageal venlerle buluşur (13).



Şekil 7: Özofagus Venleri (Netter, 2011:226)

2.1.3.3 Lenfatik drenaj

Yemek borusu, büyük ölçüde mukozanın lamina propriasında ve aynı zamanda diğer katmanlarda zengin bir lenfatik damar ağı içerir. Lenf damarları, servikal özofagustan esas olarak inferior derin servikal (iç juguler) lenf düğümlerine ve muhtemelen yemek borusu ile trakea arasındaki olukta yer alan yakındaki

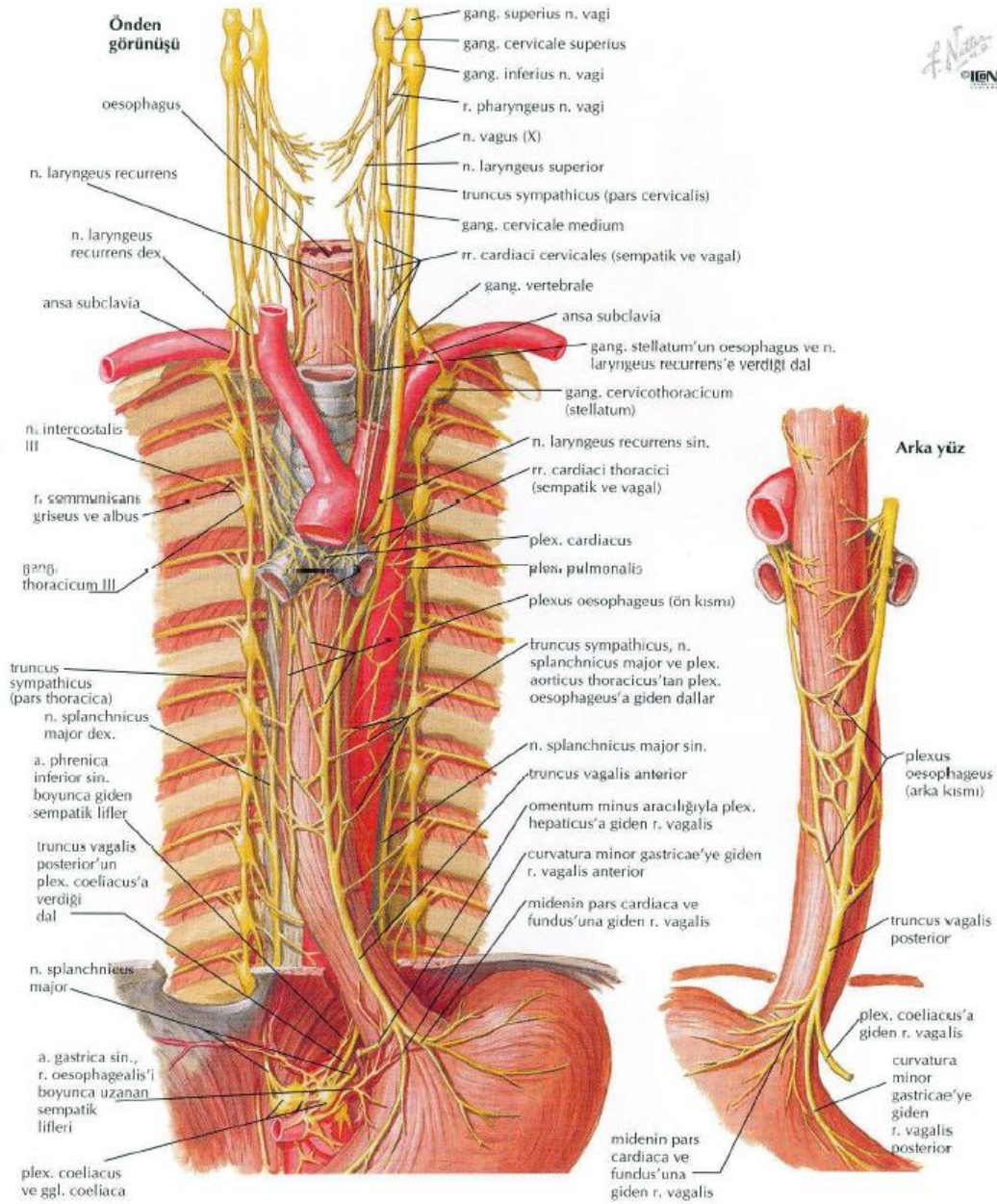
paratrakeal düğümlere doğru ilerler. Sol tarafta, torasik kanala ve sağda kısa sağ lenf kanalına drene olurlar, bunlar iç juguler ven ile ikincisinin oluşturduğu açıda sağ subklavyen vene açılır. Lenfatik sıvı torasik özofagustan posterior olarak arka mediastinal ve interkostal lenf düğümlerine akarak torasik kanala veya sağ juguler vene katıldığı sağ subklavyen vende sonlanan sağ lenf kanalına boşalır. Özofagusun kısa abdominal kısmındaki lenfatik drenaj, midenin küçük kurvatürünün üst kısmında, esas olarak sol gastrik lenf düğümü grubunun bir alt bölümü olan midenin kardiya düğümlerine benzerdir. Buradan da çölyak lenf düğümlerine drenaj yapılır. Bu bölgedeki bazı lenf damarları ayrıca diyaframın özofagus boşluğundan geçer ve diyaframın üstündeki damarlara ve düğümlere bağlanır (11).

2.1.3.4 Sinir sistemi

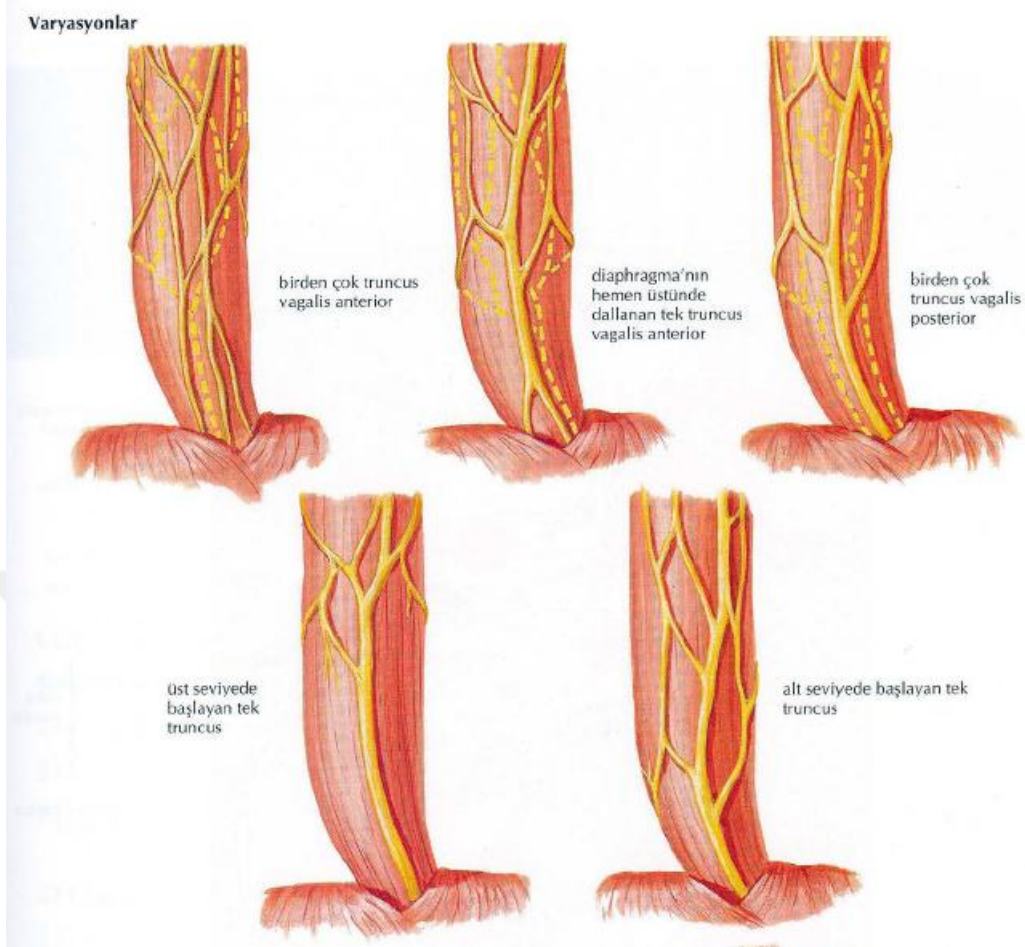
Vagus siniri, medulla oblongata ve özofagus arasında hem motor hem de duyusal lifleri taşır. Farenks gibi, üst yemek borusunun çizgili kas liflerini innerve eden aksonlar, esas olarak nukleus ambiguustaki sinir hücresi gövdelerinden kaynaklanır. Bununla birlikte, yemek borusu muskularis eksternası içerisindeki düz kas miktarı, aşağı doğru gittikçe daha belirgin hale gelir ve öncelikle dorsal vagal motor çekirdekten gelen aksonlar tarafından innerve edilir. Çizgili kasın baskın olduğu servikal özofagus, özofagus ve trakea arasında üstte uzanan rekürren laringeal sinirlerden somatomotor aksonlar alır. Toraksta yemek borusu sol rekürren laringeal sinirden ve her iki vagus sinirinden dallar alır. Bronşların altında her vagus siniri genellikle iki ila dört dala ayrılarak posterior mediastende yemek borusunun yüzeyinde bir özofagus pleksusu oluşturmak için bölünüp yeniden birleşirken (sırasıyla) arkaya ve öne doğru döner. Diyaframdaki özofagus boşluğunun üzerinde değişken bir mesafede, pleksusun ağları özofagus duvarının en alt kısmının ön ve arka duvarına gömülü bir ön vagal gövde ve arka vagal gövde şeklinde yeniden oluşturulur (Şekil 8). Pleksustaki ve vagal gövdedeki yaygın varyasyonlar, vagotomi yapan herkes için özellikle önemlidir ve cerrah, birden fazla ön veya arka vagal gövde olabileceğini hatırlamalıdır. Vagus sinirleri ve bunların sonucunda oluşan gövdeleri, sempatik gövdelerden gelen ipliklerle iç içe geçer, böylece boyundan aşağı doğru parasempatik-sempatik pleksuslar karışır (Şekil 9) (11).

Özofagusa yönelik vazomotor sempatik lifler, üst 4-6 torasik omur segmentinden kaynaklanır. Afferent viseral ağrı lifleri, sempatik lifler yoluyla torasik

omur ilk dört bölümüne ilerler. Bu segmentler aynı zamanda kalp afferentleri de aldığından, bazen özofagus ve kalp ağrısını ayırt etmek zordur. Distal özofagusun sempatik beslenmesi, beşinci ila on ikinci torasik omur segmentlerinden kaynaklanır (13).



Şekil 8: Özofagus İnnervasyonu (Netter, 2011:228)



Şekil 9: Özofagus Vagal Gövde Varyasyonları (Netter 2011:229)

2.1.4 Özofagus Fizyolojisi

Yemek borusu öncelikle farinksten mideye hızlı bir şekilde yiyecek iletme işlevi görür ve hareketleri özel olarak bu işlev için düzenlenir. Özofagus normalde iki tür peristaltik hareket sergiler; birincil peristaltizm ve ikincil peristaltizm. Birincil peristaltizm, yutkunmanın faringeal evresinde farenkste başlayan ve yemek borusuna yayılan peristaltik dalganın devamıdır. Bu dalga yutaktan mideye kadar yaklaşık 8 ila 10 saniye içinde geçer. Dik pozisyonda olan bir kişi tarafından yutulan yiyecekler, yiyeceği aşağı doğru çeken ek yerçekimi etkisi nedeniyle genellikle yemek borusunun alt ucuna peristaltik dalganın kendisinden bile daha hızlı, yaklaşık 5 ila 8 saniye içinde iletilir.

Birincil peristaltik dalga yemek borusuna giren tüm yiyecekleri mideye taşımada başarısız olursa, yemek borusunda kalan besinin lümeni girmesinden

kaynaklı ikincil peristaltik dalgalar başlar ve bu dalgalar, tüm yiyecekler mideye boşalana kadar devam eder. İkincil peristaltik dalgalar, kısmen myenterik sinir sistemindeki intrinsik sinir devreleriyle ve kısmen de farenkste başlayan ve daha sonra vagal afferent-efferent sinir lifleri yoluyla özofagusa iletilen reflekslerle başlatılır.

Faringeal duvarın kas yapısı ve yemek borusunun üst üçte biri çizgili kastır. Bu nedenle, bu bölgelerdeki peristaltik dalgalar, glossofaringeal ve vagus sinirlerinden gelen iskelet sinir uyarıları tarafından kontrol edilir. Yemek borusunun alt üçte ikisinde kas sistemi düz kastır, ancak yemek borusunun bu kısmı da yemek borusu myenterik sinir sistemi ile bağlantılar yoluyla hareket eden vagus sinirleri tarafından güçlü bir şekilde kontrol edilir. Eğer özofagusa giden vagus sinirleri kesilirse; birkaç gün sonra yemek borusunun miyenterik sinir ağı, vagal reflekslerden destek olmadan bile güçlü ikincil peristaltik dalgalara neden olacak kadar yeterince uyarılabilir hale gelir. Bu nedenle, beyin sapı yutma refleksinin felç olmasından sonra bile, tüple veya başka bir şekilde yemek borusuna iletilen yiyecekler mideye kolayca geçmektedir.

Özofagusun alt ucunda, mide ile birleştiği yerin yaklaşık 3 santimetre yukarısına doğru uzanan özofagus sirküler kası, gastroözofageal sfinkter olarak da adlandırılan geniş bir alt özofagus sfinkteri olarak işlev görür. Bu sfinkter, normal olarak gevşemiş halde kalan yemek borusunun orta kısmının aksine, yaklaşık 30 mm Hg'lik bir lümen içi basınç ile tonik olarak daraltılmış halde kalır. Peristaltik bir yutma dalgası yemek borusundan aşağı geçtiğinde, alt yemek borusu sfinkterinin "reseptif gevşemesi" peristaltik dalganın önünde meydana gelir ve bu da yutulan yiyeceğin mideye kolayca itilmesine izin verir. Nadiren, sfinkter tatmin edici bir şekilde gevşemez ve akalazya denen bir duruma neden olur.

Mide salgıları oldukça asidiktir ve birçok proteolitik enzim içerir. Özofagusun alt sekizde biri dışında yemek borusu mukozası, mide salgılarının sindirim faaliyetine uzun süre direnemez. Neyse ki, alt özofagus sfinkterinin tonik daralması, anormal koşullar dışında mide içeriğinin yemek borusuna önemli ölçüde geri akışını önlemeye yardımcı olur.

Reflüyü önlemeye yardımcı olan bir başka faktör de yemek borusunun hafifçe mideye doğru uzanan kısa bir kısmının kapak benzeri mekanizmasıdır. Karın içi basıncının artması bu noktada yemek borusunu içe doğru çukurlaştırır. Bu nedenle, yemek borusunun alt kısmının kapak benzeri şekilde kapanması, yüksek karın içi basıncının mide içeriğini yemek borusuna geri doğru zorlamasını önlemeye yardımcı olur. Aksi takdirde, her yürüdüğümüzde, öksürdüğümüzde veya sert nefes aldığımızda mide asidini yemek borusuna atabiliriz (15).

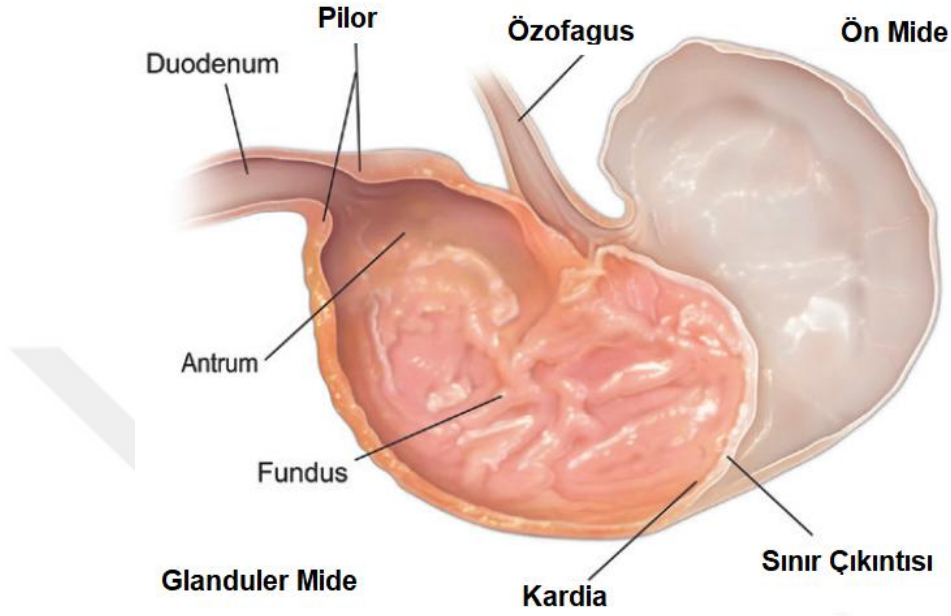
Özofagus salgıları tamamen müköz karakterde ve yutma sırasında kayganlaştırmayı sağlamak içindir. Özofagus üst bölümündeki bileşik bezler tarafından salgılanan mukus, besinlerin mukozayı tahriş etmesini engellemek içindir. Alt kısımdaki bezler ise mide salgısının özofagus duvarını sindirmesini engel olmak içindir. Buna rağmen bu bölgede peptik ülserler görülebilir (16).

2.1.5 Sıçan Özofagusu

Kemirgenler, insanlardan farklı olarak kusamazlar. Kemirgenlerde özofagus, servikal bölgede larinksin dorsalinde uzanan, trakeanın solunda toraksı geçen ve orta hattın biraz solunda diyaframdaki yemek borusu boşluğundan geçen düz bir tüptür. Özofagus; sıçan midesi küçük kurvatüründeki orta nokta olan, non-glandüler ön mide ile glandüler mide sınırındaki kalınlaşmış ön mide lamina propriasının (margo plicatus) bulunduğu alandan mideye girer (Şekil 10).

Epitel haricinde, yemek borusunun genel organizasyonu iki türde de benzerdir. Yemek borusu duvarı, dış duvarının serozal yerine adventisyel olması dışında gastrointestinal traktın diğer kısmına benzer şekilde düzenlenmiştir. Yemek borusu duvarı, içi boş bir merkezi lümeni çevreleyen kaslı bir tüp olarak düzenlenmiştir ve çok sayıda katmandan oluşur: mukoza (epitel, lamina propria ve muskularis mukoza), submukoza ve tunika muskularis. Kemirgenlerde, üst yemek borusunda seroza, submukoza ve muskularis mukoza yoktur. Kemirgen yemek borusunun iç lüminal yüzeyi, 3-5 hücre kalınlığında keratinize çok katlı yassı epitel ile kaplanırken, insanlarda yaklaşık 0,5 mm kalınlığında keratinize olmayan çok katlı yassı epitel ile kaplıdır. Her iki durumda da mukoza, istirahatte uzunlamasına katlanarak kapanır. Kemirgenlerdeki keratin tabakasının kalınlığı diyetle bağlıdır ve

açlık çeken hayvanlar sıklıkla yapışık bakteri kolonileri ve artmış keratin tabakaları gösterir.



Şekil 10: Siçan Özofagus ve Midesi

İnsanlarda özofagus submukozasında lamina propria daha fazladır ve submukozal mukoza bezleri ve sinir pleksusunu içerir. Her iki türde de özofagus tunika muskularisi kabaca iki kas katmanından oluşur; daha kalın dış uzunlamasına kas tabakası ve daha ince ve enine iç dairesel kas tabakası. Kemirgenlerde tunika muskularis çoğunlukla çizgili kas olmakla birlikte, alt özofagus sfinkterinin proksimalinde bulunan bir düz kas bandı da mevcuttur. İnsan özofagus tunika muskularisinin benzersiz bir özelliği de proksimal çizgili kasta distal düz kasa kademeli olarak kaymasıdır. Her iki türün de kas katmanları arasında Auerbach pleksusu olarak bilinen sinir pleksusu bulunur. Adventisya ince bir bağ dokusu katmanından oluşur ve yemek borusunun çoğunu çevreler. Distal torasik özofagusun kısa bir kısmı ve intraabdominal özofagus, plevral ve periton boşluklarının serozasından türetilen mezotelyum ile kaplıdır. Bu serozal tabaka, distal gastrointestinal yolun çoğunu kaplar. İnsan ve kemirgen özofagusu arasındaki farklar tablo 1’de belirtilmiştir.

Tablo 1: İnsan ve Kemirgen Özofagusu Arasındaki Farklar

	Kemirgenler	İnsan
Yerleşim	Trakenin dorsal ve hafif solunda	Trakenin posteriorunda
Kasılma	Sfinkter olarak görev alan alt ve üst sirküler düz kaslar	Üst sfinkter krikofaringeus kası, alt sfinkter intraluminal basınç
Mideye Giriş	Küçük kurvatür ortası	Küçük kurvatür superioru
Mukozal Katlantı	Uzunlamasına	Plikalı, istirahatte uzunlamasına
Z çizgisi	Yok	Var
Mukoza	Keratinize Yassı	Non-Keratinize Yassı
Lamina Propria	Bez yok	Alt ve üstte yüzeyel bezler mevcut
Submukoza	Sadece distal özofagusta, bez yok	Tüm özofagus boyunca dağılmış
Muskularis Mukoza	Sadece distal özofagusta ve düz kastan oluşur	Tüm özofagusta ve GİS'in diğer bölümlerinden kalın
Tunika Muskularis	Çizgili kas, ince bir düz kas bandı mevcut	Proksimalde çizgili kastan distaldeki düz kasa geçiş mevcut
Seroza	Sadece Adventisya var	İntraabdominal kısımda var
Çizgili Kas	Çoğunluğunda	Üst 1/3 kısımda istemsiz kasılma
Düz Kas	Sekonder, sadece bant olarak	Alt 1/3'te iskelet kasından düz kasa kademeli geçiş
Müköz Bezler	Yok	Yüzeyel ve submukozal var

2.2 KOSTİK ÖZOFAJİT

Kostik özofajit, güçlü asit ve alkali maddelerin çocuklarda yanlışıklıkla ve az miktarlarda, erişkinlerde intihar girişimi nedeniyle daha fazla miktarlarda içilmesi sonucu gerçekleşir. Alkaliler, asitlerden daha sık yanlışıklıkla yutulur çünkü güçlü asitler ağızda ani bir yanma ve acıya neden olur (4). Çoğu klinisyenin bu konudaki kişisel deneyimi sınırlı olduğu için kılavuzlara göre hareket eder. Ancak en iyi klinik uygulama konusundaki belirsizlik halen devam etmektedir. Yutmalar, yaralanma olmayan hafif vakalardan, yemek borusu ve midede tam kat nekroz oluşan ciddi vakalara kadar değişir (17). Özofagus hasarının ciddiyeti; kostik ajanın hacmine, konsantrasyonuna ve mukozal temas süresine bağlıdır (18).

2.2.1 Etiyoloji

Kostik maddeler ev ve iş yerlerinin çoğunda bulunur. Deri, göz veya gastrointestinal temastan sonra yaralanmaya neden olurlar. Batı ülkelerinde yaygın olarak tüketilen ev kostikleri; lavabo temizleyicilerinde bulunan sodyum hidroksit veya potasyum hidroksit, temizlik ürünlerinde bulunan çamaşır suyu (sodyum hipoklorit) veya amonyak (amonyum hidroksit) ve klozet veya yüzme havuzu temizleyicilerinde bulunan yüksek konsantrasyonlu asitlerdir (örn; Hidroklorikasit). Diğer ülkelerde, hidroklorik, nitrik ve sülfürik asit gibi konsantre asitler genellikle evlerde bulunur. Çocuklarda çamaşır deterjanı kapsüllerinin yutulmasından kaynaklanan kostik kaynaklı yaralanmalarda artış bildirilmiştir (19).

Sulu çözelti içinde iyonize olmadıkları için çözücülerin pH değeri yoktur ve pH bir asidin aşındırıcılığını ölçmez (örneğin pH değeri 1 olan hidroklorik asit, pH değeri 1 olan fosforik asitten daha güçlüdür). Kostik maddeler ve kullanım alanları tabloda belirtilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2:Kostik Maddeler ve Kullanım Alanları

Kimyasal Ajan	Kullanım Alanı
Klasik Alkaliler	
Amonyum Hidroksit	Genel temizleyici ve yağ çözücü
Sodyum Hidroksit/ Potasyum Hidroksit	Lavabo açıcı ve saç düzleştiriciler
Sodyum Hipoklorit	Çamaşır suyu, havuz klorlama
Klasik Asitler	
Asetik Asit	Pas Çözücü, Fotoğraf Film Banyosu
Hidroklorik Asit	Klozet Temizleyici, Küf Sökücü
Oksalik Asit	Metal cilası
Fosforik Asit	Pas Sökücü
Sülfirik Asit	Lavabo açıcı, Büyük aküler
Çeşitli Nadir Kostikler	
Katyonik Deterjanlar	Yüzey Temizleyici ve Koruyucular
Hidroflorik Asit	Pas ve Grafit giderici
Hidrojen Peroksit	Yüzey ve Gıda temizleyici
Fenol	Yüzey Dezenfektanı
Çinko Klorür	Lehimleme Pastası

2.2.2 Patofizyoloji

Kostik maddel yutulması akut ve kronik yaralanmalara neden olur. Akut fazda, lezyonun derecesi ve boyutu birkaç faktöre bağlıdır; kostik maddenin türü, konsantrasyonu, yutulan miktar ve maddenin dokularla temas halinde olduğu zaman. Asitler ve alkaliler dokuyu farklı şekillerde etkiler. Alkaliler dokuyu çözerek likefaksiyon nekrozuna neden olup daha derine nüfuz ederken, asitler penetrasyonlarını sınırlayan koagülasyon nekrozuna neden olur. Hayvan deneyleri, lezyonun derinliği ile sodyum hidroksit çözeltisinin konsantrasyonu arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir. %3,8'lik bir çözelti yemek borusu ile 10 saniye temas ettiğinde mukoza ve submukozanın nekrozuna neden olurken, %22,5'lik bir konsantrasyon tüm özofagus duvarına ve periözofageal dokulara nüfuz eder. Temizleme ürünleri %90'a kadar sodyum hidroksit içerebilir (20).

Kostik hasarının neden olduğu lezyonlar üç aşamada ortaya çıkar (Tablo 3). Birincisi, yaralanma sonrası 1 ila 4 gün süren akut nekrotik fazdır. Bu dönemde, hücre içi proteinlerin pıhtılaşması, hücre nekrozu ile sonuçlanır ve nekroz alanını çevreleyen canlı doku, yoğun bir enflamatuvar reaksiyon geliştirir. İkincisi, yaralanmadan 3 ila 5 gün sonra başlayan ülserasyon ve granülasyon aşamasıdır. Bu dönemde, yüzeysel nekrotik doku dökülerek ülser, akut iltihaplı bir taban ve granülasyon dokusu bırakarak, kabuklaşmış mukozanın bıraktığı kusuru doldurur. Bu aşama 10 ila 12 gün sürer ve yemek borusunun en zayıf olduğu dönemdir. Üçüncüsü, yaralanmayı takip eden üçüncü haftada başlayan skatrizasyon ve skarlaşma aşamasıdır. Bu dönemde, önceden oluşan bağ dokusu büzülmeye başlar ve yemek borusunun daralmasına neden olur (20,21). Tanecikli alanlar arasında yapışmalar meydana gelir ve bu da cepler ve bantlarla sonuçlanır. Darlık oluşumunu azaltmak için çaba gösterilmesi gereken dönemdir (4).

Tablo 3: Özofagus Kostik Yaralanmasının Histolojik Fazları (Shackelford's 2019:516)

Aşama	Zaman	Histopatolojik Bulgular
Akut Nekroz	<72 saat	1) Yüzeysel katmanda likefaksiyon nekrozu 2) Akut İnflamasyon 3) Damarlarda tromboz 4) Bakteriyel ve hemorajik infiltrasyon
Ülseratif Granulasyon	3 gün - 3 hafta	1) Yüzeysel nekrotik dokunun ayrışması 2) Ülserasyon 3) Taze granülasyon dokusu gelişimi 4) Yeni kan damarlarının gelişimi 5) Fibroblast infiltrasyonu 6) Bağ dokudan erken kollajenaz üretimi
Skatrizasyon ve Striktür Gelişimi	3 hafta - 3 ay	1) Devam eden kollajen bağ dokusu oluşumu 2) Submukoza ve muskuler tabakanın yoğun fibrozisi 3) İnflamatuvar yanıtta azalma 4) Yassı hücrelerle reepitelizasyon

Asitler daha çok mideye, alkaliler ise daha çok yemek borusuna zarar verirler. 200 ml üzerindeki alkali alımında ise mide daha çok hasar alır (3,22,23).

2.2.3 Klinik

Kostik madde alımının klinik özellikleri büyük farklılıklar gösterir. Erken belirti ve semptomlar doku hasarının ciddiyeti ve boyutu ile ilişkili olmayabilir (24). Hastalar orofaringeal, retrosternal ve epigastrik ağrı, disfaji, odinofaji veya hipersalivasyondan şikâyet edebilir. Diğer semptomlar arasında kusma ve hematemez bulunur. Orofarinkteki kostik yaralanma; ağrı, kalıcı salya akması ve faringeal salgıların temizlenememesine neden olur. Epiglot ile larinkteki kostik yanıklara bağlı olarak ses kısıklığı, stridor, afoni ve solunum güçlükleri görülebilir fakat daha nadirdir.

Ağız boşluğu ve farinksin incelenmesi, kostik maddelerin yutulduğunu gösterebilir ancak yemek borusunun yandığını göstermez. Tersine, yemek borusu yanıkları, belirgin ağız yaralanmaları olmaksızın mevcut olabilir. Bu zayıf korelasyon nedeniyle, özofagus hasarının varlığını saptamak için erken özofagoskopi savunulmaktadır. Perforasyon olasılığını azaltmak için endoskop en proksimaldeki özofagus lezyonunun distaline ilerletilmemelidir. Özofagoskopi normal olsa bile daha sonra darlıklar ortaya çıkabilir. Radyografik muayene, erken özofagus hasarının varlığını tespit etmek için güvenilir bir yöntem değildir, ancak daha sonraki takiplerde darlıkları belirlemek için kullanılabilir. En yaygın kostik yaralanma yerleri Tablo 4’de gösterilmektedir.

Tablo 4: Kostik Yaralanma Bölgeleri (Schwartz, 2019:1113)

Kostik Yaralanma Bölgesi	Oran
-Farinks	%10
-Özofagus	%70
Üst	%15
Orta	%65
Alt	%2
Tamamı	%18
-Mide	%20
Antrum	%91
Tamamı	%9
-Özofagus ve Mide birlikte	%14

Ateş, taşikardi ve şok genellikle daha şiddetli yaralanmanın varlığına işaret eder (25). Şiddetli ve kalıcı retrosternal ağrı veya sırt ağrısı, mediastinit ile özofagus perforasyonunu gösterebilir. Kalıcı, lokalize abdominal hassasiyet, ribaund ve rijidite varlığı, peritonite neden olan bir özofagus veya mide perforasyonunu düşündürür.

Zargar sınıflandırması (Tablo 5), endoskopik şiddeti derecelendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (26,27).

Tablo 5: Zargar Sınıflaması

Evre 0	Normal
Evre 1	Mukozal Ödem ve Hiperemi
Evre 2A	Yüzeyel lokalize ülser, kanama, eksuda
Evre 2B	Derin fokal veya çevresel ülser
Evre 3A	Fokal Nekroz
Evre 3B	Yaygın Nekroz
Evre 4	Perforasyon

Bilgisayarlı Tomografi (BT) incelemesinin güvenilir ve tekrarlanabilir olduğu, ameliyat gerekliliğinin tayininde endoskopiden üstün olduğu son yıllardaki

çalışmalarda gösterilmiştir (22,23). BT, acil ameliyat gerektiren transmural nekrozu olan hastaları güvenilir bir şekilde tanımlayabilir. Nekrozun kanıtı, özofagus duvarında düzensizlik, yemek borusu çevresindeki yağlı dokuda kirlenme ve yemek borusu duvarında kalınlaşma olmamasıdır (28). BT bulgularının basitleştirilmiş radyolojik sınıflandırması ve ilgili endoskopik derece Tablo 6’da belirtilmiştir (29).

Tablo 6: BT Sınıflaması

Evre 1	Normal görünüm. Endoskopik 1 ve 2A’ya karşılık düşük dereceli yanıklar
Evre 2	Duvarı ödem, çevre yağlı dokuda inflamatuvar değişiklikler, duvarı kontrastlanma artışı. Endoskopik Grade 2B-3A
Evre 3	Transmural Nekroz. Duvarı kontrastlanma olmaması. Endoskopik Grade 3B
Evre 4	Perforasyon

Komplikasyonlar öncelikle yüksek dereceli yaralanmaları olan hastalarda ortaya çıkar (27). Hastalarda kanama, fistül, striktür ve ilerleyen dönemlerde özofagus yassı hücreli kanseri görülebilir.

Striktür en sık görülen komplikasyondur. Hastaların yaklaşık üçte birinde striktür görülür. Bu tür hastalarda daha derin dokuda yaralanma mevcuttur (30). Striktür gelişimi 3 haftadan 1 yıla kadar görülebilir (5). Disfaji striktür gelişimine bağlı olabileceği gibi, skar bölgesindeki düşük amplitüdü, uzun süreli dalgalara bağlı motilite bozukluğundan da gelişebilir (31).

2.2.4 Tedavi

Akut fazda havayolu güvenliği sağlandıktan ve intravenöz resüsitasyona başladıktan sonra yaralanmanın derecesi değerlendirilmelidir. Genel olarak evre 1 ve 2a yaralanmalar birkaç gün gözlenmeli ve oral alım denenmelidir. Evre 2b ve 3a yaralanmalar oral kapalı olarak yoğun bakım ünitesinde takip edilmeli ve 5-7 gün sonra oral alıma geçmeden kontrol endoskopi yapılmalıdır. Grade 3b ve üzeri yaralanmalar acil cerrahi yaklaşım gerektirmektedir (27,32,33). Derece 2b ve üzeri yaralanmaları olan hastaların yönetimine rehberlik edecek yüksek düzeyde kanıt

olmamasına rağmen, tıbbi ve cerrahi tedavilere rehberlik edecek çok sayıda vaka serisi verileri mevcuttur (18).

2.2.4.1 Medikal Tedavi

Tıbbi tedavinin amacı, akut perforasyonu ve kronik darlıkları önlemektir. Bu hedeflere ulaşmak için müdahaleleri açıkça önerecek kanıtlar yoktur, ancak bazı yaygın tıbbi müdahalelerden kaçınmayı destekleyen kanıtlar vardır.

Emetik ajanların verilmesi, bölgenin tekrar kostik maddeye maruz kalmasına neden olacağı için kontraendikedir. Nötralizan ajanların da verilmesinin net bir yararı ortaya konulamamıştır ama ekzotermik reaksiyona neden olabileceği için özofagusu tekrar yaralayabilir (34,35). Ancak alkali yanıklarda portakal suyu, limon suyu, sirke; asit yanıklarında süt, yumurta beyazı ve antiasitlerin etkili olabileceğine dair yayınlar da mevcuttur (36,37).

Antibiyotikler ve steroidler çoğunlukla birlikte kullanılmıştır. Prospektif randomize çalışmalar yetersiz olmakla birlikte çoğu yazar geniş spektrumlu antibiyotik kullanmayı tercih etmiştir (38,39). Fakat bazı yazarlar antibiyotik kullanılmadan da benzer mortalite ve morbidite oranları olan ve antibiyotik kullanımının striktürü önlemede başarılı olmadığını gösteren yayınlar yapmıştır (40,41).

Sıklıkla kullanılmasına rağmen, proton pompa inhibitörlerinin (PPI) yararı prospektif randomize kontrollü çalışmalarla tanımlanmamıştır. Bu yüzden rutin kullanımı ile ilgili öneri bulunmamaktadır.

Steroidlerin erken kullanımı yıllardır tartışmalıdır. 1950 ve 60'larda yapılan hayvan çalışmaları; steroidlerin akut inflamasyonu geriletmesi ve ileriki dönemde striktürü azaltması nedeniyle kullanımını öneriyordu (20). Fakat iki büyük meta analiz, bu çalışmalarla benzer sonuç göstermemektedir. 50 yıllık verilerin toplandığı bir çalışmada evre 2 yaralanmalarda striktürü azaltmadığı, aksine perforasyon ve enfeksiyon oranını arttırdığı görüldü (42). On iki meta analizin toplandığı diğer bir yayında; evre 2 ve 3 yaralanmalarda 8 günden uzun süre steroid alan ve almayan hastalar karşılaştırılmış ve steroid alan hastalarda daha çok striktür olduğu

görülmüştür (43). Mevcut kanıtlar steroidlerin hastaya yarardan çok zararı olduğunu göstermektedir (18).

2.2.4.2 Cerrahi Tedavi

Evre 3b ve üzeri yaralanmalar; genellikle erişkinlerde intihar girişimi nedeni kasıtlı alımlara bağlı gelişmektedir (40). Çocuklarda cerrahi kontraendike olmasa da; gelişim çağındaki bir hastada gastrointestinal traktın devamlılığının yeniden sağlanması ile ilişkili zorluklar ve uzun dönemli komplikasyonlar nedeniyle özofagusu korumak için tüm çaba gösterilmelidir (24).

Hasar kontrol cerrahisi prensipleri korozif özofajitte de geçerlidir: Hemostazın sağlanması, nekrotik dokuların uzaklaştırılması ve nihai cerrahinin ertelenmesi. Yemek borusu canlılığını yitirmiş ise servikal özofagostomi ile özofajektomi gerekecektir. Grade 3a yaralanmalarda uzun süreli enteral beslenme sağlamak için beslenme jejunostomisi düşünülebilir. Üst abdominal ekzenterasyondan (özofagogastrektomi, pankreatikoduodenektomi) sonra da sağkalımlar bildirilmiştir (44). Kolon rezeksiyonu ilerideki rekonstrüksiyon seçeneklerini sınırlamaktadır. Doku canlılığı belirsiz ise 12-24 saat sonra ikincil bakı yapılabilir. Özofajektomi sonrası mide, ince bağırsak ve kolon ile rekonstrüksiyonlar hastanın durumuna göre seçilebilir.

2.2.4.3 Striktür Tedavisi

Striktürü önlemek için birçok tedavi yöntemi denenmiştir. Glukokortikoidlerle ilgili yapılan derlemeler, striktürü önleme konusunda yararının olmadığını göstermiştir(42,43). Bununla birlikte daha sonra 83 çocukla yapılan bir randomize çalışmada, yüksek doz glukokortikoid alan hastalar almayanlara kıyasla daha düşük (%10 - %30) striktür gelişim oranı göstermiştir (45). Bir kemoterapi ajanı olan mitomisin C'nin topikal enjeksiyonu bazı çalışmalarda olumlu sonuçlar vermiştir (46–48). Diğer bir kemoterapi ajanı olan 5-fluorourasilinin sıçanlarda intraluminal kullanımı ile striktür azalmıştır (49). Birçok antioksidan, antiinflamatuvar ajan hayvan modellerinde denenmiş ama insan çalışması yapılmamıştır (50–55).

Özofageal stentleme striktürü önlemek için önerilmemekle birlikte, bazı vaka serilerinde başarılı sonuçlar alınmıştır fakat; bu konudaki deneyim sınırlıdır(5,56,57). Endoskopik dilatasyon, perforasyona yol açmamak için çoğu klinisyen tarafından 3-6

hafta sonra yapılmaktadır (1,58). Koroziöz özofajit sonrası oluşan darlıkların dilatasyonundaki perforasyon oranları, diğer iyi huylu darlıklara yapılanlara göre daha yüksektir (% 4-17 / % 0.1-0.4) (33,59–61). Diğer iyi huylu darlıkların genişletilmesine göre başarı oranları önemli ölçüde düşüktür (yaklaşık % 50) ve yeterli genişleme için genellikle birden fazla seans gerekir (33). Erken, profilaktik buji uygulaması, darlık oluşumunu engellemiyor gibi görünse de; gelişen darlıkların tedavisindeki uygulama, darlığı genişletmede başarılı olmuştur (62).

Endoskopik olarak genişletme yapılamayan hastalarda klinik ve etkilenen organlara göre cerrahi olarak kısmi özofagus rezeksiyonu ile özofagogastrik anastomoz, özofajektomi ile gastrik pull-up ve kolonik interpozisyon yapılmaktadır (6,56,63–65). Elektif cerrahinin en az 6 ay sonra yapılması önerilmektedir.

Özofagus kanseri riskinin artması nedeniyle, kostik alımdan 10 ila 20 yıl sonra başlayarak her iki ila üç yılda bir endoskopik inceleme önerilmektedir (66).

2.3 YENİLEYİCİ TIBBİ UYGULAMALAR VE KÖK HÜCRE

Rejenerasyon, yaralanma veya hastalıktan sonra normal doku, organ yapısının ve fonksiyonunun restorasyonudur. Birçok karmaşık organizma, yaşamı boyunca uzuvların önemli ölçüde yeniden büyümesi ve organ onarımı kapasitesini muhafaza etmesine rağmen, insanlar onarımın hızı ve gücü için yenilenme potansiyelini feda etmişlerdir. Bu değiş tokuş, insanları işlevsellik kaybı ve estetik çekicilikle birlikte önemli yara izlerine karşı savunmasız bırakmıştır. Gerçek doku rejenerasyonunu tetiklemek için teknolojinin geliştirilmesi, normal yara iyileşmesinin etkinliğini önemli ölçüde artırırken, aynı zamanda yara oluşumunun negatif sekellerini de azaltmayı vaat ediyor (67).

Cerrahlar on yıllardır yara iyileşmesinin dinamiklerini anlamış olsalar da, kapsamlı doku ve organ yenilenmesi klinik olarak belirsizliğini korumaktadır. Rejeneratif tıp alanı, rejeneratif tedaviler için devam eden araştırmada moleküler biyoloji, doku mühendisliği ve biyomateryal bilimine kadar çeşitli disiplinleri birleştirir. Şu an üzerinde durulan konu; büyük ölçüde kök hücreler ve kendi kendini yenileme ve özelleşmiş hücre tiplerine dönüşme yeteneğine sahip farklılaşmamış

hücreler üzerinedir. Temel bilimsel araştırmalar, kök hücre biyolojisinin altında yatan mekanizmaları aydınlatmaya devam ederken, kök hücre temelli tedaviler için fırsatlar giderek daha kabul edilebilir hale gelmiştir (67).

Kök hücrenin 1961’de Dr. James A. Till ve Ernest A. McCulloch tarafından keşfinden bu yana birçok dönüm noktası geçilmiştir (68). 1996’de koyun Dolly klonlanmış ve 1998’de ilk insan embriyonik kök hücresi izole edilmiştir (69,70). Doksanlı yılların ortalarına kadar kemik iliğı dışında bilinen bir mezenkimal kök hücre kaynağı yoktu (71,72). Zuk ve ark. nın 2002’de yaptığı çalışmada insan yağ dokusunda da mezenkimal kök hücre bulunduğı gösterildikten sonra bu alandaki çalışmalar hızlandı (73). 2006 yılında, uyarılmış pluripotent kök hücreler, 24 faktörden düşürülen, yalnızca dört temel transkripsiyon faktörüyle yeniden programlanmış yetişkin somatik hücrelerden türetildi (74,75). 2012 yılında, Shinya Yamanaka ve John Gurdon, olgun hücrelerin yeniden programlanarak pluripotent hücrelere dönüştürülebileceğini keşfettikleri için Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödölüne layık oldular (7). Araştırmacılar o zamandan beri çeşitli organlarda doğuştan gelen yetişkin kök hücreleri tespit ettiler (76–78).

Kök hücreler elde edildiğı kaynağı göre embriyonik ve erişkin tip olmak üzere ikiye ayrılır. Farklılaşma kapasitelerine göre ise 4 gruba ayrılır (Tablo 5). Bugüne kadar, kök hücre araştırmaları ardından beş temel kök hücre kategorisi ortaya konmuştur: embriyonik kök hücreler, çok küçük embriyonik benzeri kök hücreler, nükleer transfer kök hücreler (NTKH), yeniden programlanmış kök hücreler ve yetişkin kök hücreler (YKH) (7). Tam bir organizma oluşturmak için yalnızca NTKH’ler kullanıldı ve 2018 yılında Çin’de NTKH’lerden makak maymunları yetiştirildi (79). Diğerk kök hücreler yalnızca doku ve organ oluşturmak için kullanılmıştır.

Klasik olarak, hücrelerin potansiyelinin organizmanın embriyonik gelişim zamanına bağılı olduğı düşünölüyordu. Pluripotent hücrelerin, blastosistin iç hücre kütesinden (insanda döllemeden yaklaşık 7 ila 10 gün sonra meydana gelen bir pre-implantasyon aşaması) veya embriyodaki yeni doğan germ hücrelerinden türetilen hücrelerle sınırlı olduğı düşünölüyordu. Pluripotent hücrelerin diğerk hücre türlerinden de ortaya çıkabileceğı artık biliniyor (7).

Tablo 7: Kök Hücre Tipleri

	Farklılaşma Kapasitesi	Örnek
Totipotent	Embriyonik ve ekstra embriyonik dokular	Fertilize yumurta
Pluripotent	Germ hücreleri dahil vücuttaki tüm hücrelere	Blastosistin iç hücre kütlesi, embriyonik kök hücreler, embriyonik germ hücreleri, indüklenmiş pluripotent hücreler
Multipotent	Belirli bir germ tabakası veya doku hücresi tipiyle sınırlı	Hematopoetik kök hücreler, mezenkimal kök hücreler
Unipotent	Belirli bir hücre soyuyla sınırlı	Germ hücreli kök hücreler

Kök hücreler dört ana alanda büyük uygulama vaatleri göstermiştir: Rejeneratif ve transplantasyon tıbbı (80,81); hastalık modellemesi (82,83), ilaç keşfi (84,85) ve insan gelişim biyolojisi (86–88).

2.3.1 Yağ Dokusu Kaynaklı Mezenkimal Stromal Hücreler

Mezenkimal stromal hücreler (MSH), in vitro multipotent farklılaşma kapasitesine sahip, kemik iliği, adipoz ve diğer doku kaynaklarından izole edilen iş şekilli hücrelerdir. Bununla birlikte, MSH'lerin gerçekten kök hücre olarak nitelendirilip nitelendirilmediği bazı tartışmalara yol açmıştır (89).

MSH'ler bir kısmı perivasküler bir lokalizasyona sahip olan tüm dokularda bulunur. Bu hücrelerin, endotelyal ağları stabilize etme işlevi gördükleri, mikro damar sistemi duvarları içinde mevcut oldukları saptanmıştır (90). Genel olarak, MSH'ler hematopoetik ve endotelyal belirteçlerden yoksundur ve fibroblastik hücrelerle bir dizi marker ekspresyonunu paylaşır; bununla birlikte farklı fenotipli nadir MSH popülasyonları da mevcuttur (91). MSH'ler osteoblastlar, adipositler ve kondrositler için öncü hücrelerdir ve doku fibroblastlarını meydana getirirler. Doku fibroblastlarına farklılaşmaları yoluyla, MSH'ler doku matrisini biriktirerek doku bakımına ve onarımına katkıda bulunur (92). MSH'lerin doku onarımı ve fibrotik potansiyeli arasında hassas bir denge vardır (93). MSH'ler ayrıca doku

inflamasyonunun kontrolünde de rol oynar. Aktifleştirilmiş immün hücreleri ve doku hücreleri tarafından salgılanan interferon gama (IFN γ) ve tümör nekroz faktörü (TNF α) gibi inflamatuvar faktörlere yanıt olarak, MSH'ler bağışıklık düzenleyici bir fenotip benimser. Programlı ölüm ligandı-1 (PD-L1) ve prostaglandin E2 dahil anti-inflamatuvar faktörlerin ekspresyonunu yükseltirler ve metabolik regülasyon yoluyla immün hücre aktivitesini ve proliferasyonunu inhibe ederler (94,95).

Yağ dokusunun hücre dışı matriksi ile ilgili yapılan araştırmalarda kıkırdak dokunun temel elemanlarından olan tip 2 kollajen dışındaki kollajen tiplerinin bulunduğu, bunun dışında değişen oranlarda laminin ve fibronektinin yer aldığı gösterilmiştir. Yine diğer dokularda olduğu gibi başta fibroblast büyüme faktörü (FGF), transforming büyüme faktörü beta (TGF- β) ve trombositin türetilmiş büyüme faktörü (PDGF) gibi büyüme faktörlerinin bulunduğu gösterilmiştir (96).

Zuk ve ark.nın 2001 ve 2002 yılında yaptığı çalışmalar gösterdi ki; kemik iliği kaynaklı kök hücrelerle yağ dokusu kaynaklılar aynı yüzey antijeni özelliklerine sahip ve uygun kimyasal uyaranlarla adipojenik, osteojenik, kondrojenik, myojenik ve nörojenik hücreler gibi birçok hücreye farklılaşma kapasitesine sahiptir. Bu hücreleri “Yağ doku kaynaklı kök hücre” olarak adlandırdılar (73,97).

3.3.1.1 Stromal Vasküler Fraksiyon

Yağ dokusu içinde adipositler, preadipositler, endotelyal hücreler, düz kas hücreleri, makrofajlar, perisitler, fibroblastlar ve yağ dokusu kaynaklı mezenkimal kök hücreler (YkMKH) olduğu görülmüştür. YkMKH'ler, lipoaspiratın enzimatik sindiriminden türetilen sulu fraksiyonun bir parçası olarak izole edilir. Bu sulu fraksiyona stromal vasküler fraksiyon (SVF) denir (98). Kern ve ark. nın yaptığı çalışmada kemik iliği kaynaklı kök hücreler, yağ doku kaynaklı kök hücreler ve göbek bağı kaynaklı kök hücreler birbiri ile karşılaştırılmıştır ve sonuç olarak tüm kaynaklardan elde edilen kök hücrelerin aynı fibroblastoid morfolojiye sahip olduğu, aynı kolonileri oluşturdıkları, aynı multipotansiyel farklılaşma yeteneğine sahip oldukları ve benzer yüzey proteinlerine sahip oldukları gösterilmiştir. Osteojenik, kondrojenik ve adipojenik farklılaşma kapasitesinin YkMKH'lerde diğer iki gruba göre daha yüksek oranlarda gerçekleştiği görülmüştür. Kim ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda; YkMKH'lerin fibroblastlardan kollajen sentezini

uyararak dermis kalınlığını arttırdığı, güçlü bir antioksidan aktivite göstererek dermal fibroblastları oksidatif hasardan koruduğu, serbest radikallere bağlı oluşan deri hasarını önlediği gösterilmiştir. Deneysel hayvan çalışmasında farelerde tam kat yaralar oluşturularak lokal olarak YkMKH ile zenginleştirilmiş kollajen jel uygulaması sonrasında yara iyileşmesinin belirgin derecede hızlandığı, granülasyon veya epidermal hiperplazi oluşturmaksızın düzgün bir yara iyileşmesi sağladığı gösterilmiştir (99–102).

Yağ doku kaynaklı kök hücreler, hipoksik ortamda daha da fazla olmak üzere anjiogenik ve antiapoptotik büyüme faktörleri salgılamaktadır. Yağ doku kaynaklı kök hücreler aynı zamanda progenitör hücrelerin endotel hücrelerine farklılaşmasını arttırmaktadır (103).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 2020/136 sayılı onayı ile yapılmıştır.

3.1 DENEKLER

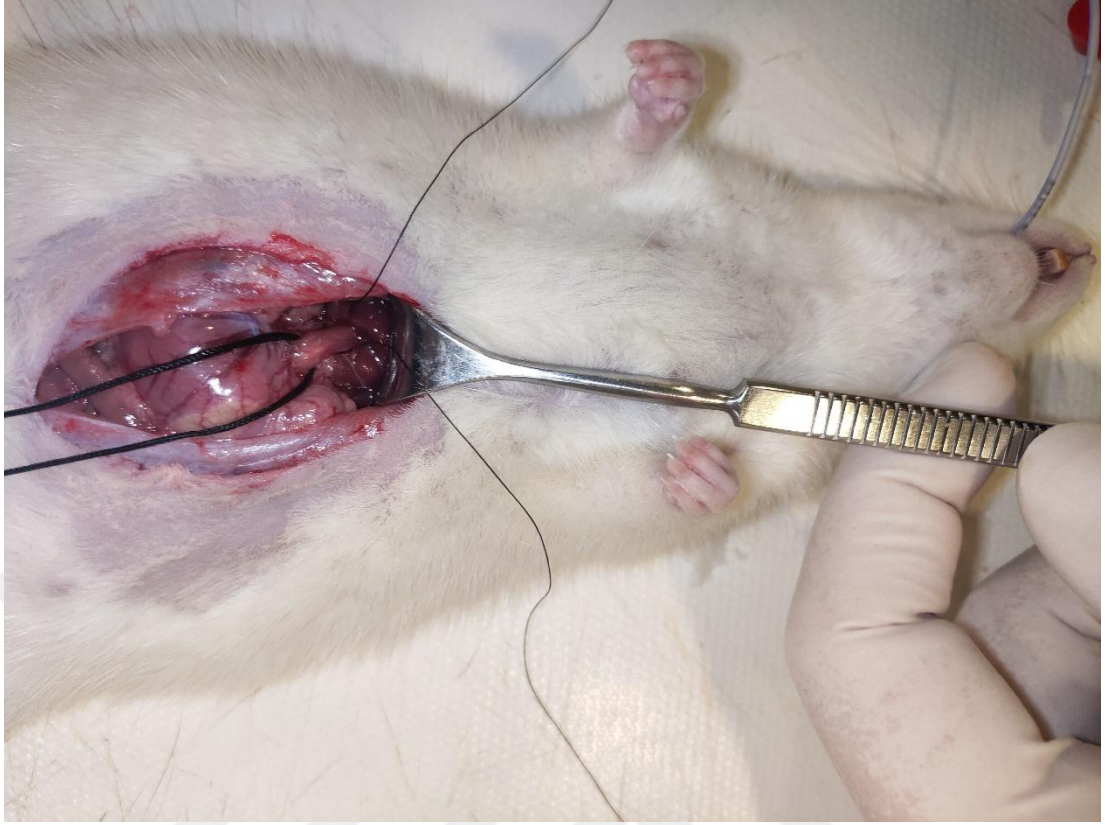
Çalışma öncesi yapılan güç analizinde örneklem büyüklüğü, istatistiksel olarak anlamlı olması öngörülerek 0,05 alfa anlamlılık seviyesinde %80 güç için toplam 15 hayvan olarak belirlendi. Her grupta 5'er tane olmak üzere, 12-16 haftalık, ağırlıkları 190-260 gr (ort: 226) olan 15 sprague dawley cinsi dişi sıçan kullanıldı. SVF eldesi için donör olarak 2 adet sprague dawley sıçan kullanıldı. Hayvanlar pleksiglas kafeslerde muhafaza edilip, her kafese en fazla 3 hayvan konularak bakımları yapıldı. Hayvanlar penceresiz odalarda düzenli bir sıcaklık (22 ± 2 °C) ve ışık (07.00-21.00 arasında 14 saat aydınlık ve 21.00-07.00 arasında 10 saat karanlık periyodu) ortamında takibi yapılarak tutuldu. Tüm sıçanlar deney sonrası 24 saat yumuşak gıdalarla, sonrasında standart laboratuvar yemi ile beslendiler.

Grup-1 (n=5): Cerrahi işlemin taklit edildiği grup,

Grup-2 (n=5): Özofajit oluşturulup herhangi bir tedavi verilmeyen grup,

Grup-3 (n=5): Özofajit oluşturulup SVF tedavisi uygulanan grup

Tüm gruplardaki deneklere anestezi sağlandıktan sonra steril koşullar oluşturulup median laparotomi ile batına girildi. Abdominal özofagus serbestlendikten sonra oral yoldan gönderilen 4F lümenli kateterin özofagus distaline geldiği görüldü ve 3/0 ipek ile alt ve üst özofagus bağlanılarak kapatıldı (Şekil 11). Kontrol grubunda başka bir uygulama yapılmadı ve ipek sutur açılıp kateter çıkarılarak batın anatomiye uygun olarak kapatıldı. İkinci ve üçüncü gruptaki sıçanlara 0,1 ml %30'luk NaOH verildi ve 60 sn beklendi. Ardından NaOH aspire edildi ve lümen serum fizyolojik ile yıkandı. İşlemi takiben 15 dk sonra grup 2'deki sıçanların özofagus lümenine kateter ile 0.1 ml ve lümen dışı özofagus üzerine 0,3 ml serum fizyolojik, grup 3'teki sıçanlara ise özofagus lümenine kateter ile 0.1 ml ve lümen dışı özofagus üzerine 0,3 ml SVF verilip 2 dakika beklendikten sonra ipek suturler açıldı ve kateter çıkarıldı. Batın anatomiye uygun olarak kapatıldı. Tüm sıçanlar 4 haftalık takip sonrası kurban edildi ve doku örnekleri toplandı.



Şekil 11: Kateterin abdominal özofagusa ilerletilip tespit edilmesi

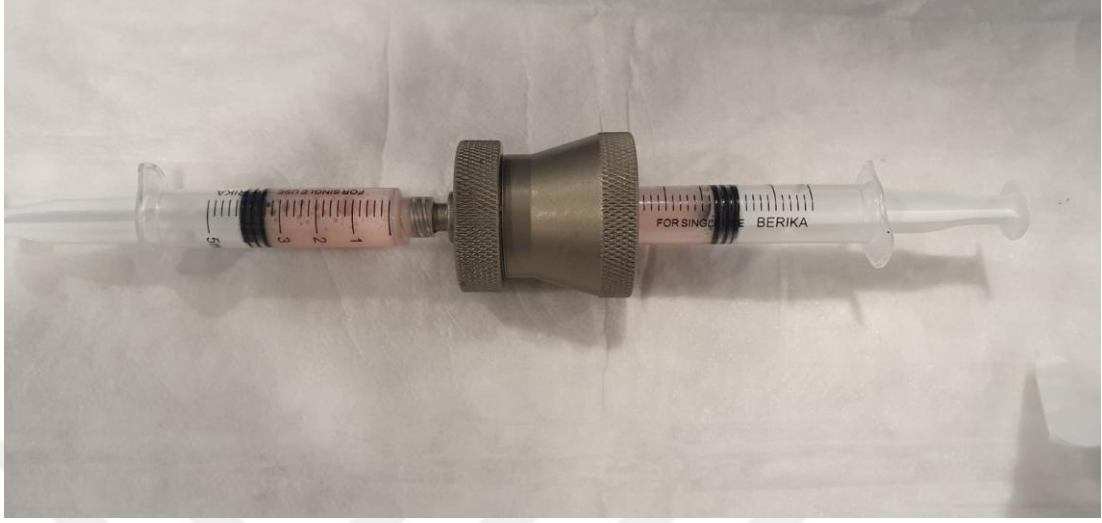
3.2 ANESTEZİ VE ANALJEZİ

Sıçanların inguinal yağ dokuları çıkarılırken, özofajit oluşturulurken ve doku örnekleri alınırken intraperitoneal olarak ketamine hidrokloride (Ketalar, Pfizer-İstanbul) (50 mg/kg) ve xylazine hydrochloride (Rompun, Bayer- İstanbul) (5 mg/kg) verilerek anestezi sağlandı.

3.3 STROMAL VASKÜLER FRAKSİYONUN HAZIRLANMASI

Anestezi sağlanan deneklerin bilateral inguinal alandaki yağ dokuları eksize edildi. SVF hazırlanırken iki sıçandan toplanan yağ dokuları birlikte işleme alındı. YkMKH'ler non-immünojenik profile sahip olduklarından dolayı allojenik kullanımları mümkündür (104). Temin edilen yağ dokusu mekanik olarak makas ve bistüri yardımıyla inceltilti. Ardından yağ inceltmek için özel yapılmış, iki ucuna

enjektör bağlanabilen ve 1000, 750 ve 500 mikron genişlikteki deliklere sahip filtre ile yağ dokusu inceltildi (105) (Şekil 12).



Şekil 12: Yağ dokusunun inceltilmesi

Parçalanmış yağ doku üzerine 1/3 oranda Hank's Balanced Salt Solution (HBSS) tampon çözeltisi eklendi ve 10 dk oda ısısında inkübasyon beklendi. Ardından 2000 G'de 10 dk santrifüj yapıldı ve hücre pelleti yağ doku ve tampon çözeltiden ayrıştırıldı. Temin edilen SVF steril şartlar bozulmadan tedavi grubuna eşit dozlarda uygulandı.

3.4 HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Sakrifiye edilen ratlardan alınan doku örnekleri Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda ışık mikroskopik ve immunohistokimyasal inceleme yapılmak üzere takibe alındı. Doku örnekleri %10 PBS tamponlu nötral formaldehitte 1 gün tespit edildi. Tespit edilen doku örnekleri rutin ışık mikroskop doku takip yöntemine göre dereceli alkollerden geçirilerek dehidrate edildi, ksilolde şeffaflandırıldıktan sonra parafine gömüldü.

Doku takibi sırasında optimizasyonun sağlanabilmesi için sabit vakumlu bir doku takip cihazı kullanıldı (Leica, model TP 1020). Parafin bloklardan rotary mikrotom ile 3- 4 µm kalınlığında kesitler krom alüm jelatin ile kaplı rodajlı lamlara alındı. Sonrasında hematoxilen-eozin ve masson trikrom boyama yapılarak Kanada balsamı ile kapatıldı.

Kapatılan örneklerdeki hücreler Nikon (Eclipse 920248, U.S.A.) ışık mikroskopunda değerlendirildi ve görüntüler Nikon dijital kamera ile bilgisayara aktarıldı. Lümen alanı ölçümü için Nis Elements Documentation programı kullanıldı.

Yapılan histopatolojik değerlendirmelerin skorlanması (HDS) için daha önceki çalışmalarda kullanılan kriterlere epitel hasarı da eklenerek modifiye edildi (103,104). Epitel hasarı, submukozal hasar, muskularis mukoza ve tunika muskularis hasarı Tablo 8'deki şekilde skorlandı. Striktür gelişimini değerlendirmek için özofagus lümen çapı ve duvar kalınlığı 4 farklı bölgeden yapılan ölçümlerin ortalaması alınarak değerlendirildi. Ardından “Stenoz İndeksi= Duvar Kalınlığı/lümen çapı” formülüyle hesaplandı.

Tablo 8: Histopatolojik Değerlendirme Skorlaması

Epitel Doku Hasarı	Yok	0
	Orta	1
	Şiddetli	2
Submukozal Hasar	Yok	0
	Orta	1
	Şiddetli	2
Muskularis Mukoza Hasarı	Yok	0
	Var	1
Tunika Muskularis Hasarı	Yok	0
	Orta	1
	Şiddetli	2

3.5 VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışmanın istatistik analizleri SPSS 22 programıyla %95 güven seviyesinde yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Bağımsız üçlü grup karşılaştırmasında One Way ANOVA testi uygulandı. Alt grup karşılaştırmaları Tukey testi ile yapıldıktan sonra Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı. Kategorik değişkenin gruplar arasındaki oranı Ki Kare Analizi ile test edildi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

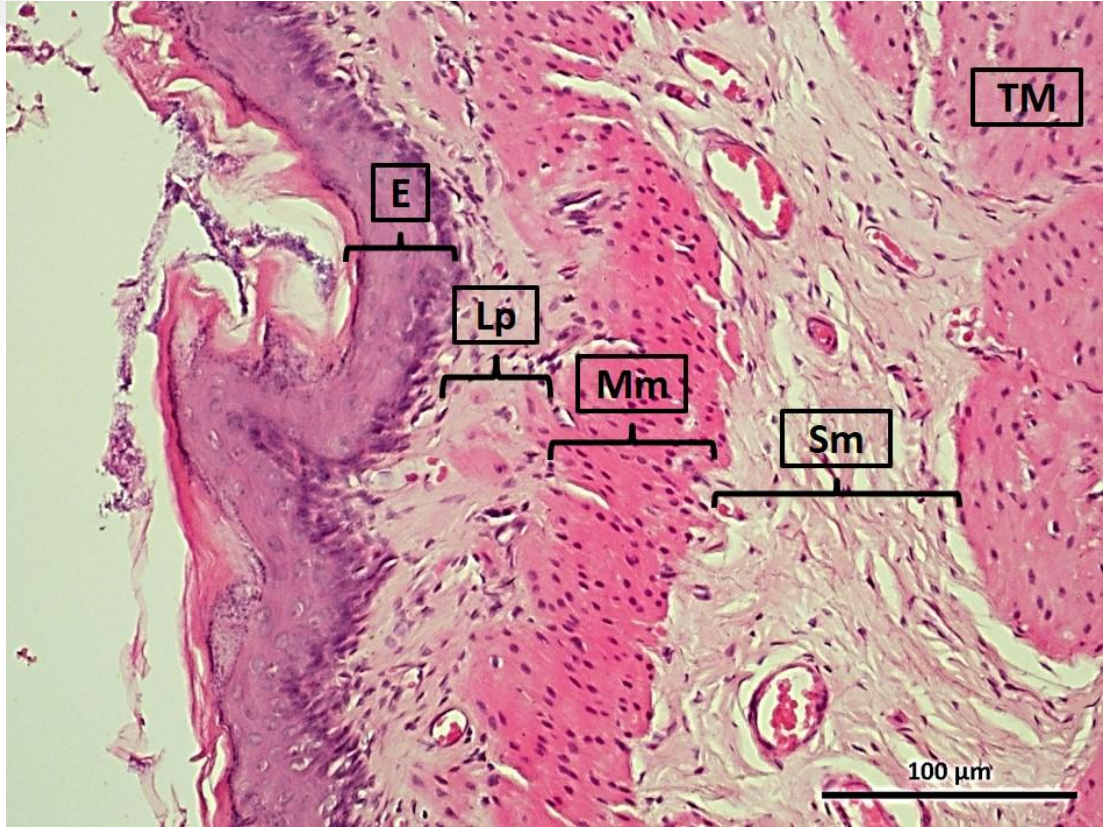
4.BULGULAR

Çalışma süresince hiçbir hayvan eksitus olmadı. Tüm hayvanlar 28 gün sonunda sakrifiye edildi. Histopatolojik ve istatistiksel değerlendirmeler sonrası çıkan şekiller ve veriler aşağıdaki şekil ve tablolarda gösterilmiştir.

4.1 HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

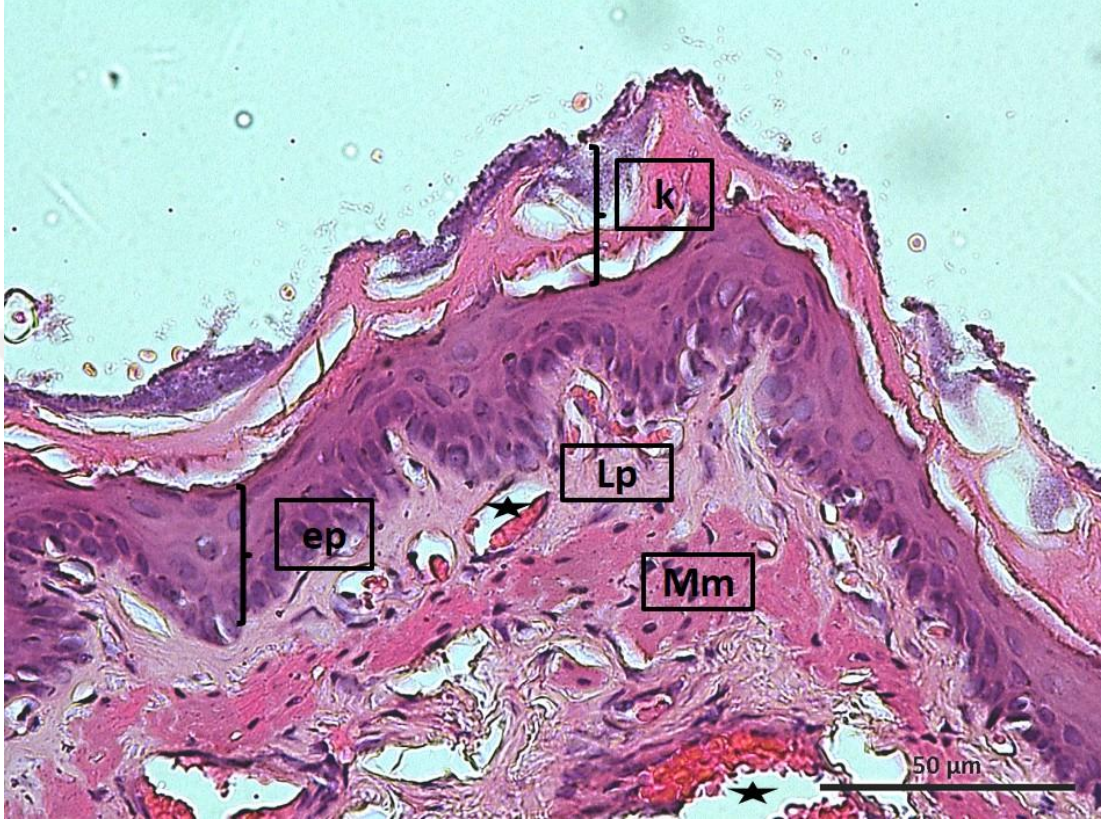
Grup 1

Grup1’de organın duvarını oluşturan tüm tabakalar sağlam ve sağlıklıydı (Şekil 13).



Şekil 13: Grup1; E: çok katlı yassı epitel, Lp: lamina propriya, Mm: muskularis mukoza, Sm:submukoza, TM: tunika muskularis (Hematoksilen Eozin X20)

Tunika mukozasında; keratinize çok katlı yassı epitelin altında bol kan damarı içeren gevşek bir bağ dokudan oluşan lamina propriya ve lamina propriyanın altında düz kaslardan oluşan ince bir tabaka olan muskularis mukoza tabakası izlendi (Şekil 14).



Şekil 14 :Grup1; ep: çok katlı yassı epitel, k: keratin, yıldızlar: kan damarı, Lp: lamina propriya, Mm: muskularis mukoza (Hematoksilen Eozin X40)

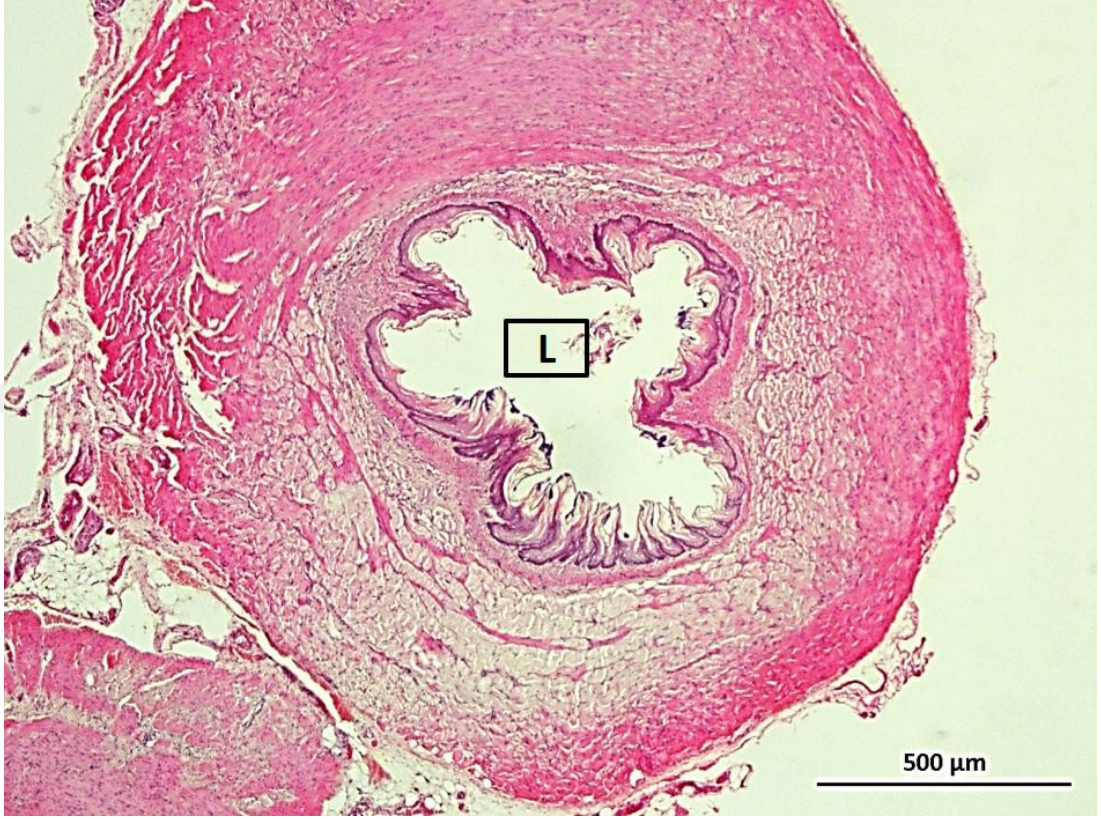
Submukoza; kollajen ve elastik liflerden zengin, çok miktarda kan damarı içeren düzensiz sıkı bağ dokusu yapısındaydı. Tunika muskularis; içte sirküler, dışta longitudinal düz kaslardan oluşmuştu. Organın en dışında da gevşek bağ doku yapısında tunika adventisya izlendi. Lümen normal ve genişti (Şekil 15).



Şekil 15: Grup1; L: lümen (Hematoksilen Eozin X4)

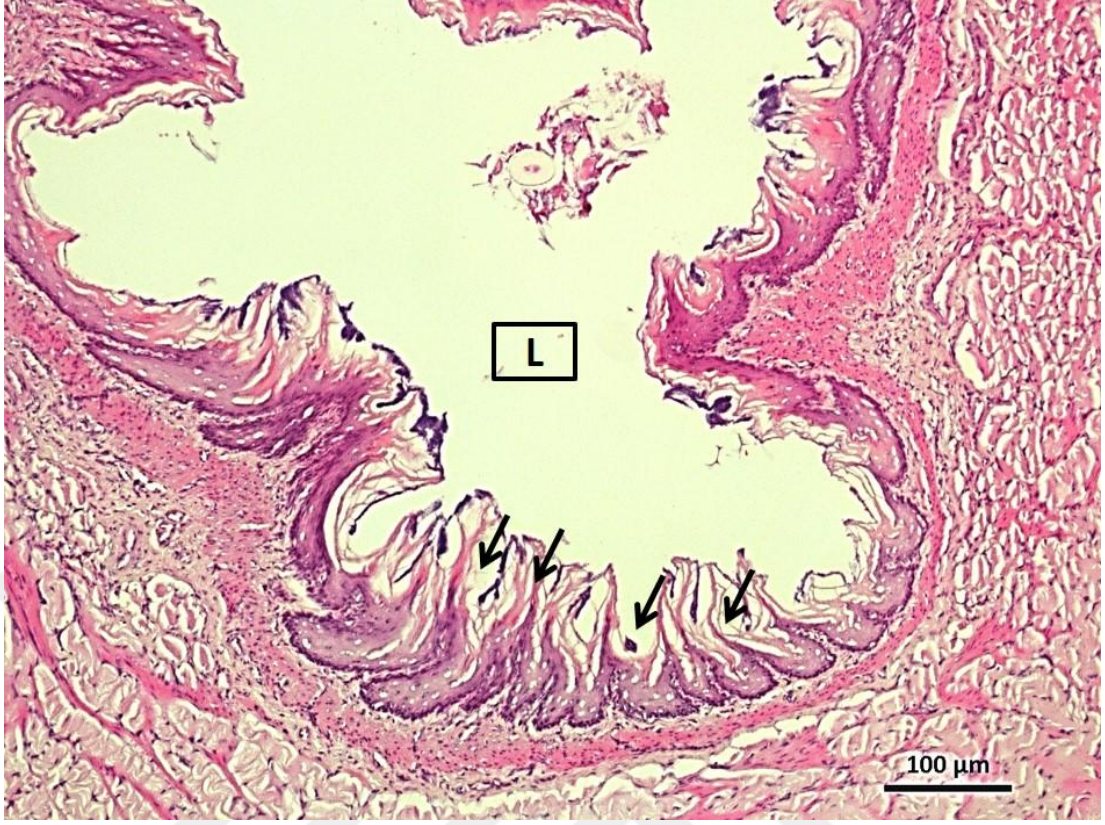
Grup 2

Grup 2'nin kesitleri incelendiğinde ilk göze çarpan bulgu lümenin darlığıydı. Kontrol grubuna göre oldukça daralmış olarak izlendi (Şekil 16).



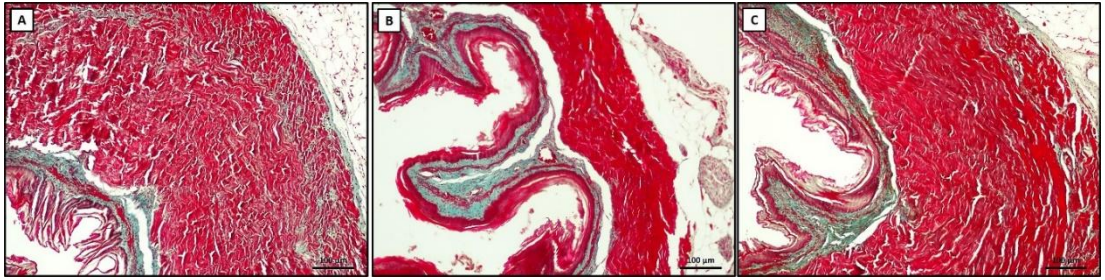
Şekil 16: Grup2; L: lümen (Hematoksilen Eozin X4)

Epiteli hasarlı ve lümende hücre artıkları vardı (Şekil 17 ve 18). Epitelin bütünlüğü bozuk ve çok katlı epitel tabakalanması kaybolmuştu. Hücrelerin çekirdekleri yoktu. Epitel hücrelerinde karyolizis ve karyoreksis izlendi (Şekil 19).

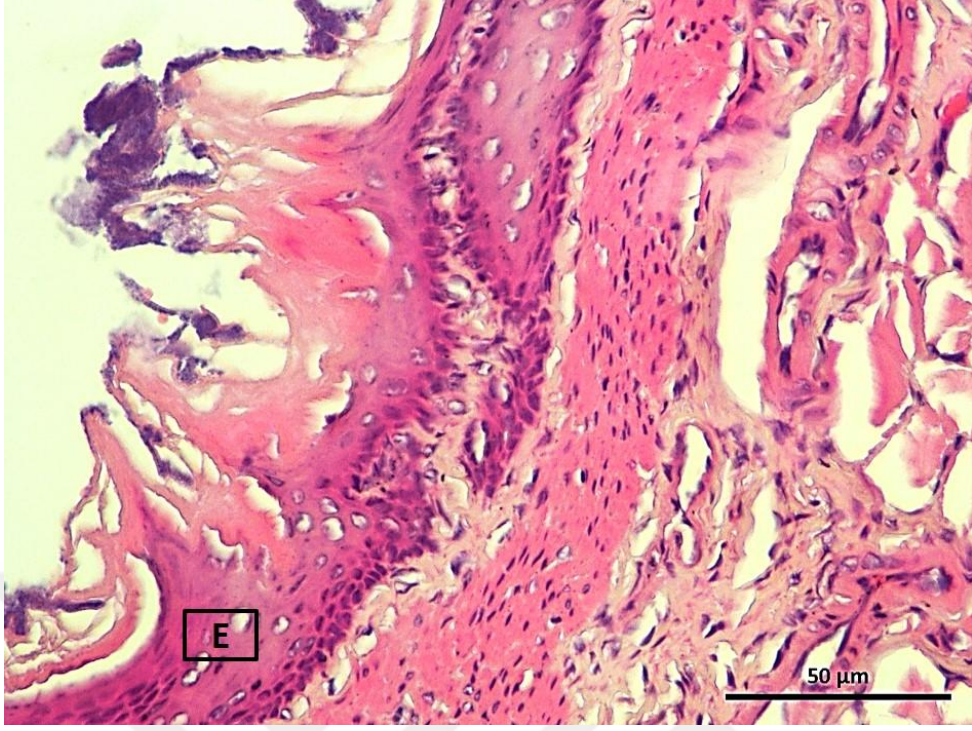


Şekil 17: Grup2; L: lümen, oklar: epiteldeki düzensizlikler (Hematoksilen Eozin X10)

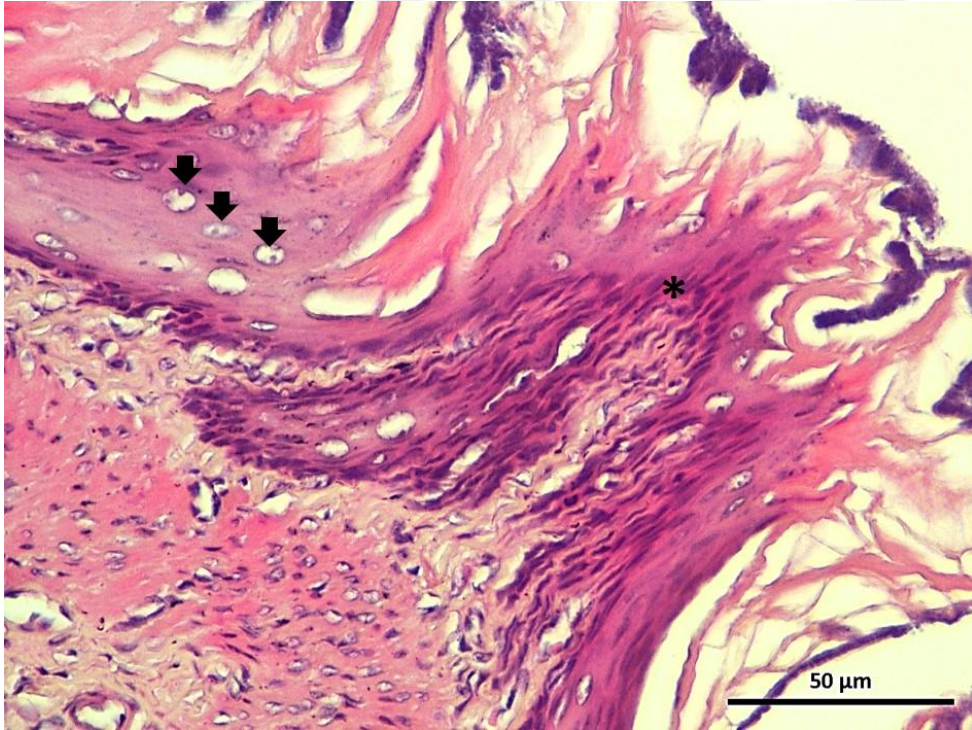
Masson trikrom ile yapılan boyamada her üç grupta da kollajen artışı izlenmedi. Tunika muskulariste kollajen oluşumu görülmedi (Şekil 18).



Şekil 18: A: Grup1, B: Grup2 ve C: Grup3'e ait özofagus duvar kesitlerine ait (A, B, C: Masson Trikrom x10)

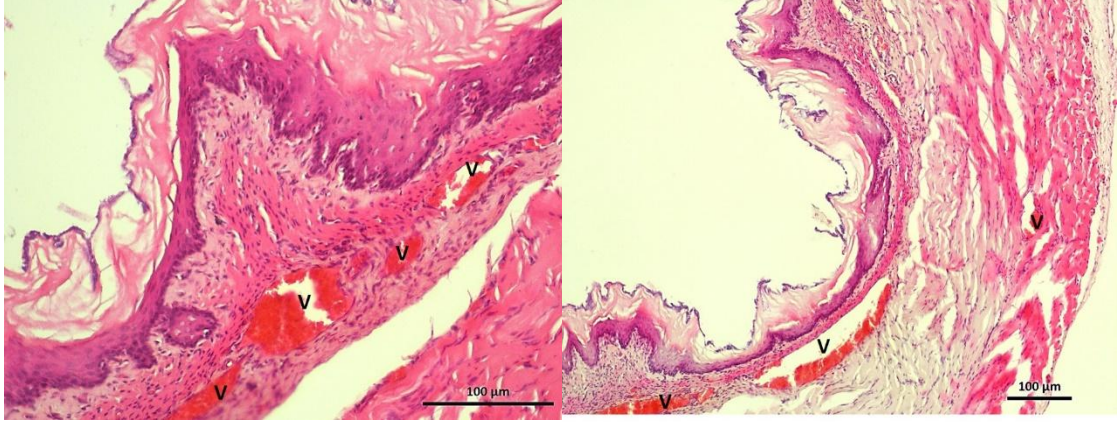


Şekil 19: Grup2; E: keratinize çok katlı yassı epitel (Hematoksilen Eozin X20)



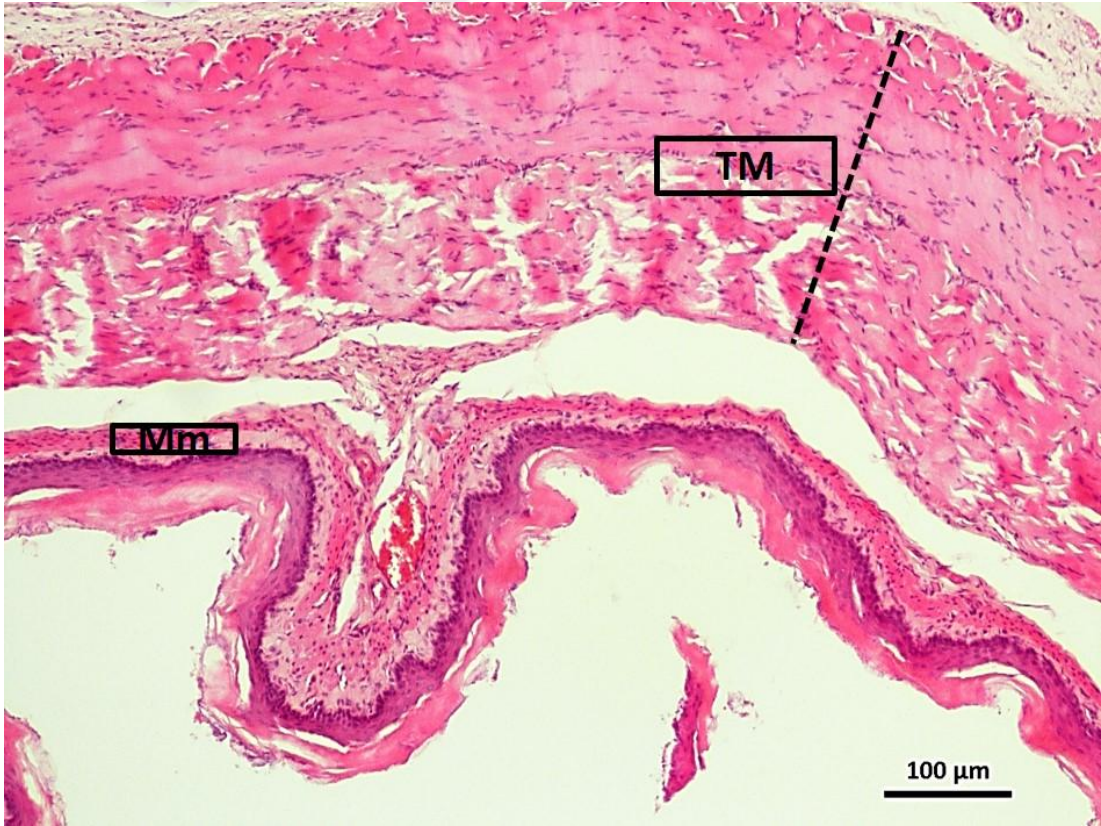
Şekil 20: Grup2; siyah kalın oklar: nükleusları olmayan hücreler, siyah asteriks: çok katlı epiteldeki tabakalanma bozukluğu (Hematoksilen Eozin X40)

Lamina propriya ve submukozada bulunan kan damarları dilate ve konjesyonluydu (Şekil 21).

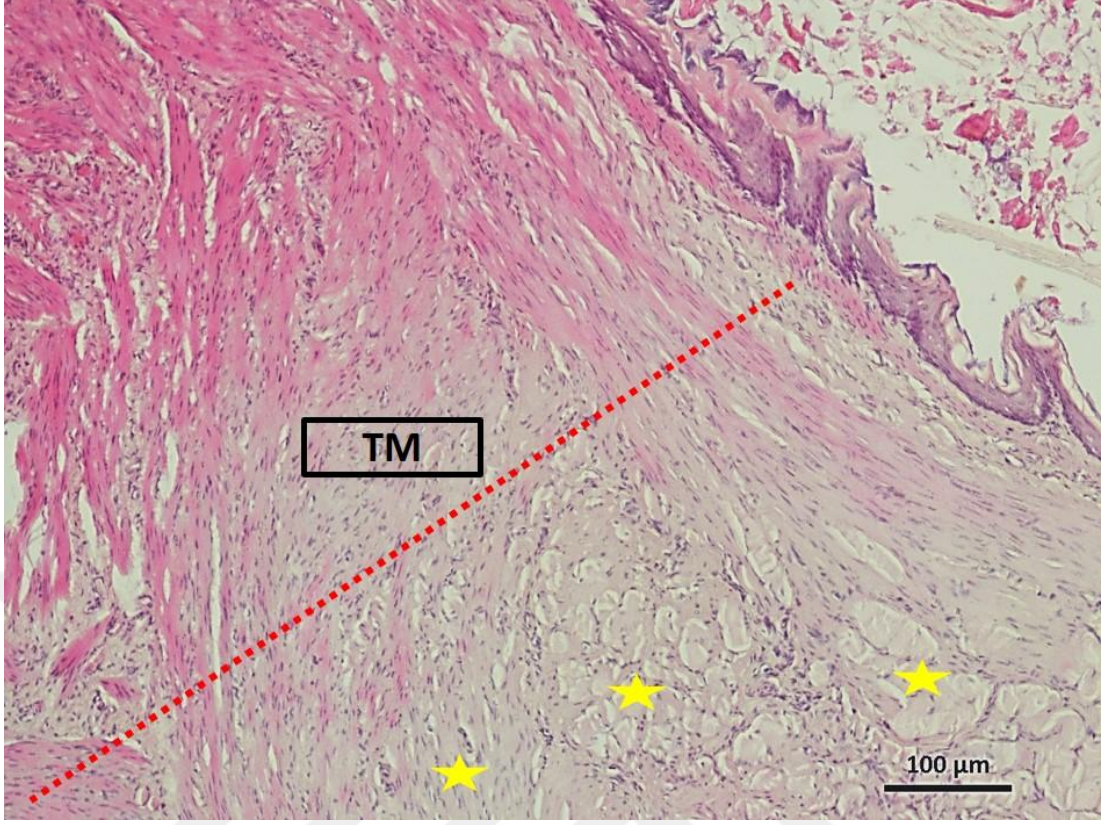


Şekil 21: Grup2; v:vazodilate ve konjesyon olan kan damarları (Hematoksilen Eozin X10)

Muskularis mukoza tabakasındaki kaslar sağlam iken tunika muskularis tabakasına ait kaslarda nekroz olduğu görüldü (Şekil 22 ve 23).



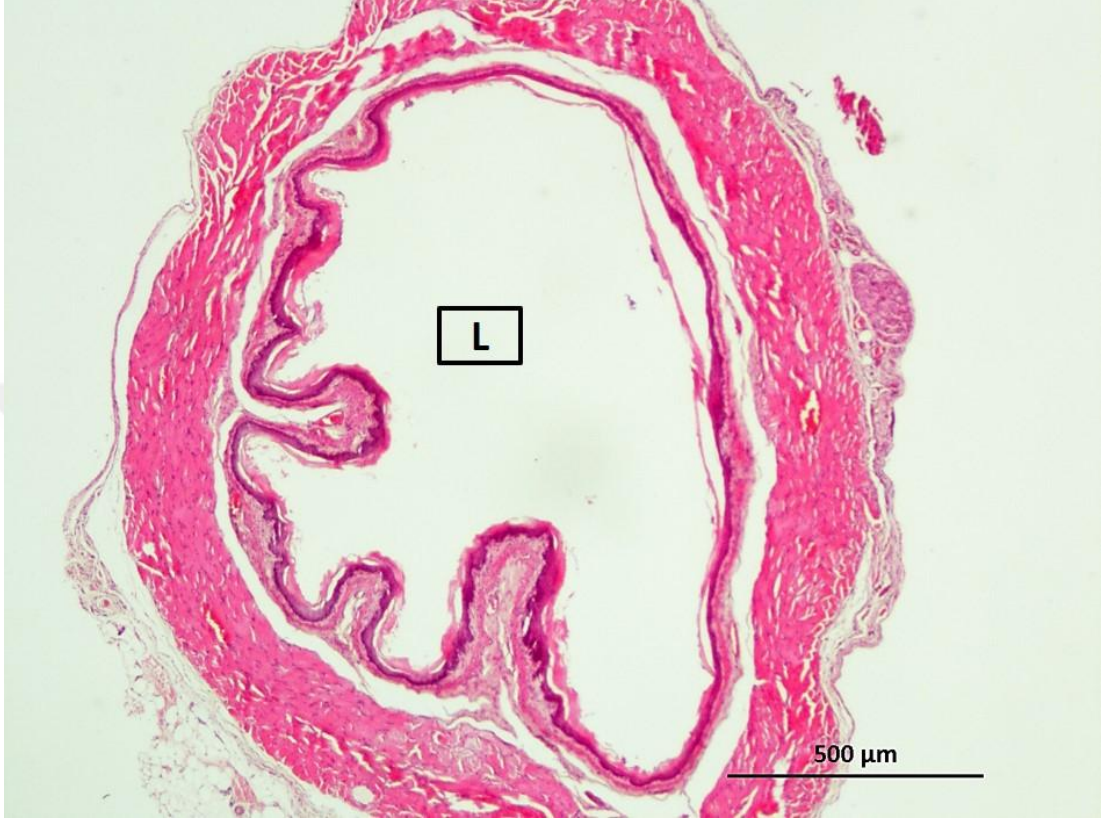
Şekil 22: Grup2; Mm: muskularis mukoza, TM: tunika muskularis (Hematoksilen Eozin X10)



Şekil 23: Grup2; T: tunika muskularis, sarı yıldızlar; nekroze kas fibrilleri (Hematoksilen Eozin X10)

Grup 3

Bu grubun lümenlerinin kontrol grubuna yakın, Grup 2'ye göre daha geniş olduğu görüldü (Şekil 24).

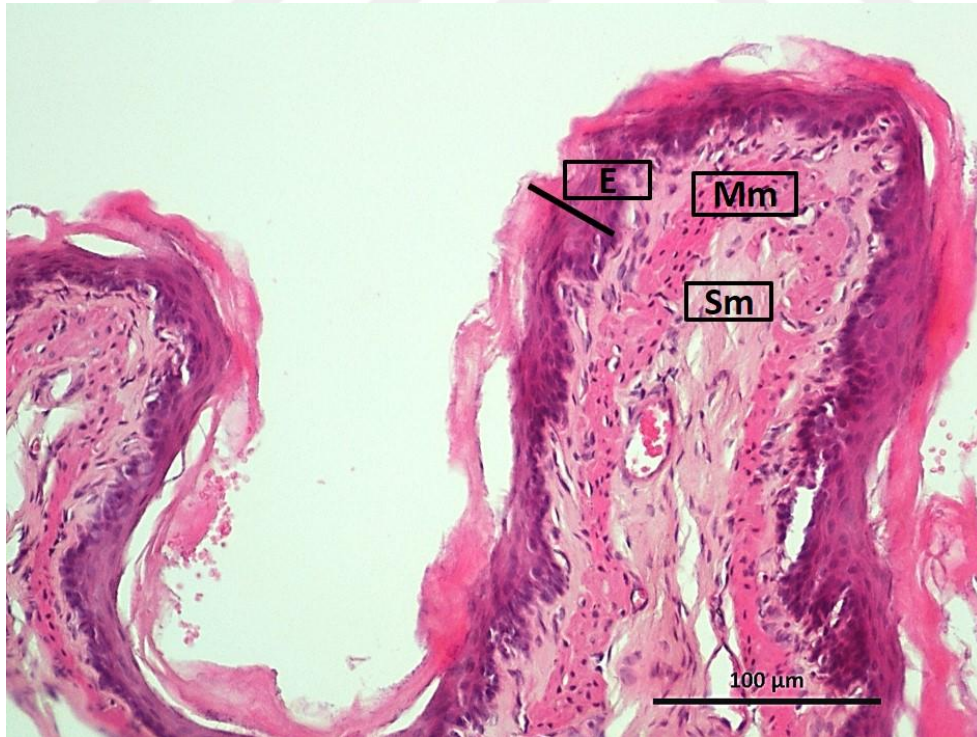


Şekil 24: Grup3; L: lümen (Hematoksilen Eozin X4)

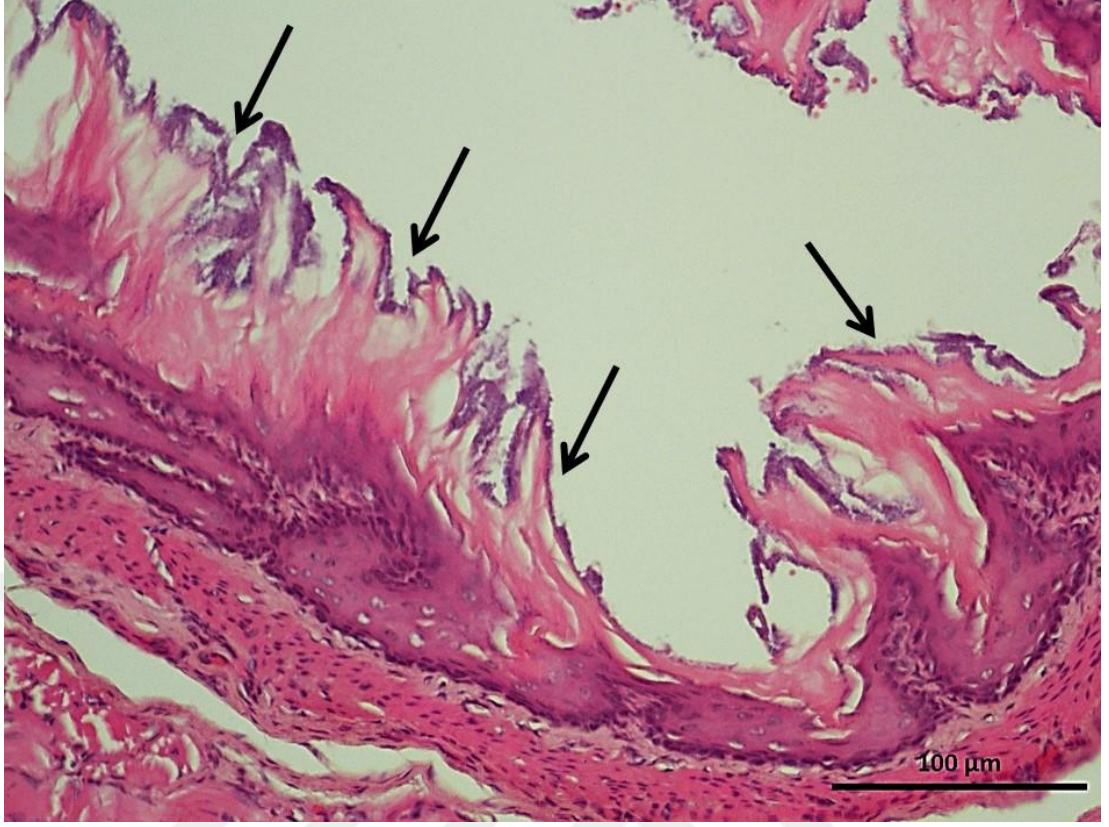
Epiteli kontrol grubuna göre ince ancak tabakalanma düzgün ve bütünlük korunmuştu (Şekil 25 ve 26). Ancak gruptaki iki sıçan örneğinde epitel dokunun bir kısmında bozukluk olduğu izlendi (Şekil 27).



Şekil 25: Grup3; E: bütünlüğü korunmuş epitel (Hematoksilen Eozin X10)



Şekil 26: Grup3; sağlıklı ve bütünlüğünü korumuş özofagus duvar örneği; E: çok katlı yassı epitel, Lp: lamina propriya, Mm: muskularis mukoza, Sm:submukoza (Hematoksilen Eozin X20)



Şekil 27: Grup3- 3. örneğine ait epitelin hasarlı olduğu kısım siyah oklarla işaretlenmiştir (Hematoksilen Eozin X20)

Lamina propriya ve submukozada bulunan kan damarlarında daha az kanama görüldü. Muskularis mukoza tabakasındaki kaslar sağlamdı. Tunika muskularis tabakasına ait kaslarda grup 2'ye göre daha az nekroz olduğu izlendi (Şekil 28 ve 29).



Şekil 28: Grup 3; sağlam nekroze olmayan kas tabakalarına ait resim; Mm: muskularis mukoza, TM: tunika muskularis (Hematoksilen Eozin X20)



Şekil 29: Grup3; T: tunika muskularis, sarı yıldızlar: nekroze kas fibrilleri (Hematoksilen Eozin X10)

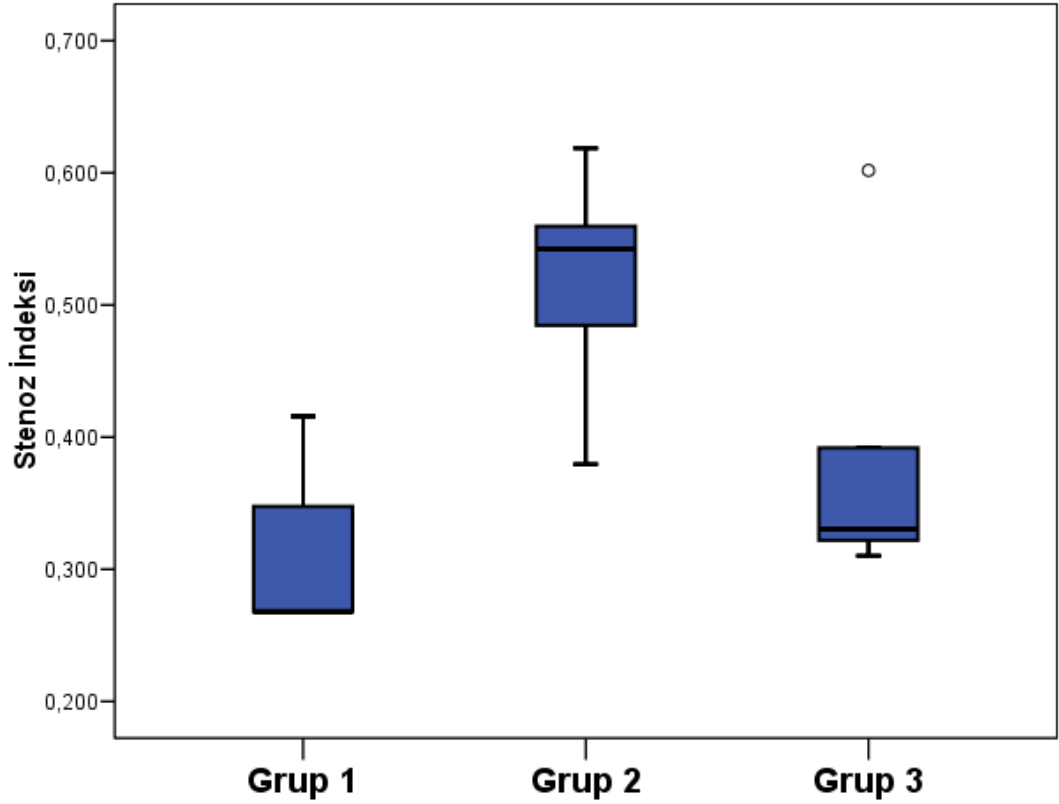
4.2 İSTATİSTİKSEL BULGULAR

Stenoz indeksi dağılımları Tablo 9 ve 10'da gösterilmiştir. En yüksek ortalama Grup 2'de görülmektedir. Değişkenlerin homojen dağıldığı saptanmıştır ($p>0.05$).

Tablo 9: Grupların Stenoz İndeksi Değerleri

	N	Ortalama	Std. Sapma	95% Güven Aralığı		En Düşük	En Yüksek
				Alt Sınır	Üst Sınır		
Grup 1	5	0,313250	0,0669446	0,230127	0,396373	0,2671	0,4158
Grup 2	5	0,516920	0,0904239	0,404644	0,629196	0,3795	0,6185
Grup 3	5	0,391302	0,1218502	0,240005	0,542600	0,3103	0,6018
Toplam	15	0,407157	0,1241000	0,338433	0,475882	0,2671	0,6185

Tablo 10: Stenoz İndeksi

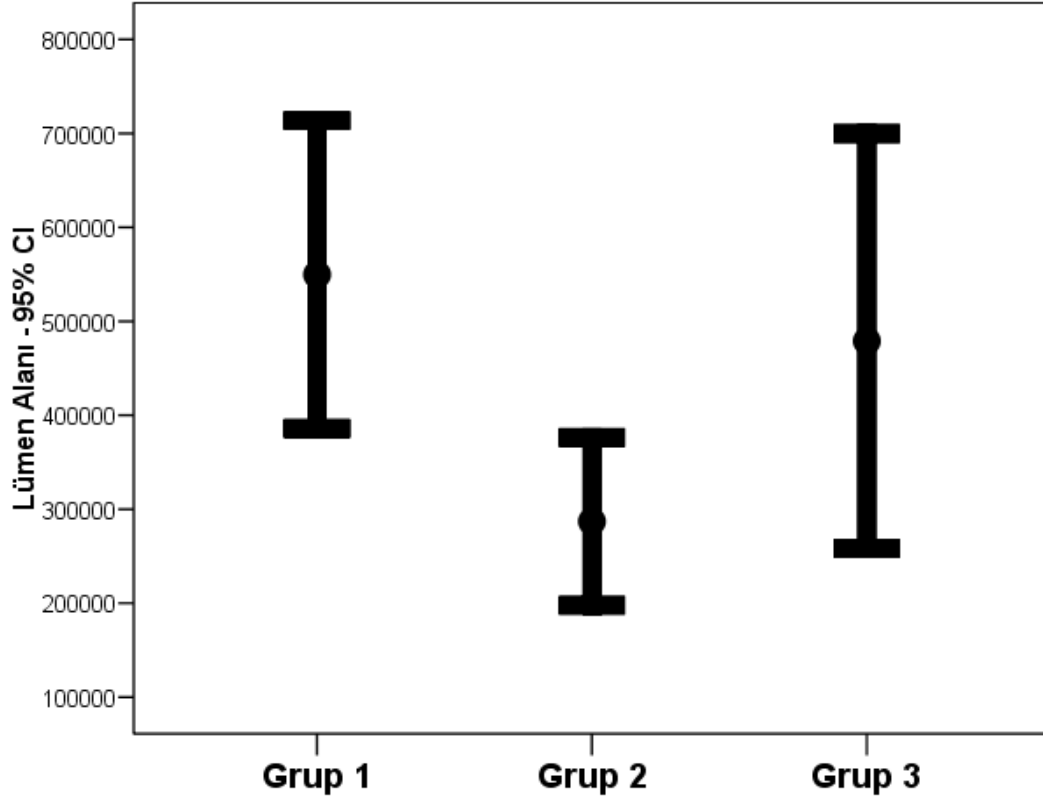


Grupların lümen alanı ölçümleri tabloda gösterilmiştir. Tedavi grubu ortalaması tedavisiz gruptan yüksek bulunmuştur. (Tablo 11 ve 12).

Tablo 11:Lümen Alanları (μm^2)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Min-Maks	358027-687063,4	207684,8-387794,2	252016,8-704314,2
(median)	(603954,7)	(280316,2)	(515726,2)
Ort.$\pm$SD	0,31 $\pm$ 0,07	0,52 $\pm$ 0,09	0,391 $\pm$ 0,12

Tablo 12: Lümen Alanı



Grupların histolojik değerlendirme skorları (HDS) tablo 13’te gösterilmiştir. En yüksek ortalama grup 2’de sonrasında grup 1’de görülmüştür.

Tablo 13:Histolojik Değerlendirme Skorları

	N	Ortalama	En Düşük	En Yüksek
Grup 1	5	0	0	0
Grup 2	5	3,80	3	4
Grup 3	5	1,80	1	2
Toplam	15	1,87	0	4

Grupların lümen alanı, stenoz indeksi ve histopatolojik değerlendirme skorları karşılaştırması Tablo 14’de verilmiştir. Kontrol grubu ile tedavi almayan grup arasındaki bütün karşılaştırmalarda anlamlı fark ortaya çıkmıştır. Tedavi grubu ile tedavi almayan grup arasında sadece HDS değerlerinde anlamlı fark ortaya çıkmıştır. Kontrol grubu ile tedavi grubunda ise stenoz indeksi ve lümen alanı arasında anlamlı fark ortaya çıkmamıştır.

Tablo 14: Grupların Karşılaştırmalı Değerlendirmesi

		Stenoz İndeksi	Histopatolojik Değerlendirme Skoru	Lümen Alanı
Grup 1 vs.	Grup 2	0,016*	0,004*	0,024*
	Grup 3	0,251	0,004*	0,690
Grup 2 vs.	Grup 3	0,151	0,008*	0,102

5. TARTIŞMA

Kostik yaralanmalar, dünya çapında sağlık sistemi üzerinde önemli bir yük oluşturan nadir ancak potansiyel yıkıcı durumlardır (17,107). Bu durumun yönetimi acil tıp, cerrahi, gastroenteroloji, radyoloji, kulak burun boğaz ve psikiyatristler dahil olmak üzere multidisipliner bir yaklaşım gerektirir (33). İnsidansının düşük olması nedeniyle klinisyenlerin bu konuda kişisel deneyimi az olup; kanıta dayalı rehberler ve iyi klinik uygulama konusunda eksiklikler mevcuttur (17).

İki grupta risk daha yüksektir; evdeki temizlik maddelerini yanlışlıkla alan 2-6 yaş arası çocuklar ve sıklıkla intihar için yüksek dozda kostik madde kullanan 30-40 yaş arası erişkinler (38). Yaralanmanın derecesi alınan maddenin dozu, miktarı ve temas süresiyle değişmektedir. Asitler koagülasyon nekrozu yaparken, alkali maddeler likefaksiyon nekrozu yapar (20). Alkali maddeler daha derin dokuya penetre olma eğilimindedir. Asit maddeler ise yakıcı tadı nedeniyle sıklıkla erken farkedilir ve alınan miktar daha düşüktür. Asitler daha çok mideye zarar verirken; alkali maddeler özofagusta daha çok yaralanma yapar (22).

Kostik madde alımı nedeniyle oluşan lezyonlar üç aşamada ortaya çıkar; akut nekroz, granülasyon ve skatrizasyon aşaması (18). Kostik alım sonrası erken dönemdeki semptom ve bulgular yaralanmanın şiddetiyle orantılı olmayabilir (24).

Tedavi yaklaşımında üzerinde uzlaşılmış bir rehber olmamakla birlikte birçok vaka serisi mevcuttur (27,32–34). Tedavi akut dönem perforasyonlarını engellemek ve kronik dönemdeki darlıkları önlemek üzerinedir. Evre 2 ve 3 yaralanmalarda striktür gelişebileceği bilinmektedir.

Medikal tedavide kesin bir tavsiye olmamakla birlikte çoğu klinisyen geniş spektrumlu antibiyotik kullanmaktadır (38,39). Fakat antibiyotik kullanmadan benzer mortalite, morbidite ve striktür oranlarına sahip yayınlar da mevcuttur (40,41). PPI'lar için de kanıta dayalı prospektif yayın olmamakla birlikte çoğu klinisyen kullanımını savunmaktadır.

Steroid kullanımı yıllardır tartışılmaya devam etmektedir. Fakat iki büyük meta analiz sonuçları steroid kullanılmaması gerektiğini göstermektedir. Fulton ve

Hoffman'ın 2007 yılında yaptıkları; 50 yıl boyunca (1956-2006) yapılmış çalışmalarda en az 10 gün steroid alan ve yaralanma derecelendirmesi yapılan yayınları dahil ettikleri analizde, evre 2 yaralanmalarda striktürü azaltmadığı, aksine perforasyon ve enfeksiyon oranını arttırdığını belirttiler (42). Pelclova ve arkadaşlarının yaptığı , on iki meta analizin toplandığı diğer bir yayında; evre 2 ve 3 yaralanmalarda 8 günden uzun süre steroid alan ve almayan hastalar karşılaştırılmış ve steroid alan hastalarda daha çok striktür olduğu görülmüştür (43). Mevcut kanıtlar steroidlerin hastaya yarardan çok zararı olduğunu göstermektedir (18).

Bununla birlikte 2014 yılında Usta ve arkadaşlarının evre 2-3 yaralanması olan 83 çocukla yaptığı randomize çalışmada, üç gün boyunca yüksek doz glukokortikoid alan hastalarda almayanlara kıyasla daha düşük (%10 - %30) darlık gelişimi oranı görülmüştür (45).

Bir kemoterapi ajanı olan mitomisin C'nin topikal enjeksiyonu bazı çalışmalarda olumlu sonuçlar vermiştir. Berger ve arkadaşlarının mitomisin C üzerine yapılmış toplamda 31 çocuk içeren 11 çalışmayı değerlendirdiği sistematik incelemesinde, hastaların %87'sinde striktürü azaltmada olumlu sonuç alınmıştır. Prospektif bir çalışmada 18 pediatrik hastada mitomisin C'nin kullanımı ile özofageal striktür azalmış ve herhangi bir sistemik yan etki gözlenmemiştir (48). Fakat bu ajanın sistemik emilimi nedeniyle oluşabilecek uzun dönemli sekonder maligniteler endişeye neden olmaktadır.

Bu konuda yapılan deneysel çalışmalarda; Elmas ve arkadaşları sıçan modelinde kostik özofajit sonrası 7 gün oral tamoksifen uygulaması ile doku iyileşmesi ve inflamasyonda anlamlı sonuç bulmuştur (53). Diğer bir kemoterapi ajanı olan 5-fluorourasilin sıçanlarda tek doz intraluminal kullanımı ile striktürde azalma olmuştur (49).

Yapılan diğer deneysel çalışmalarda aprotinin, tenoksikam, sarımsak yağı, pirfenidon olmesartan, timokinon, PRP, pentoksifilin ve trimetadizin, bal, keratinosit büyüme faktörü yara iyileşmesinde ve striktürü azaltmada anlamlı bulunmuştur(50,51,54,55,108–112).

2014 yılında Cömert ve arkadaşları sıçan özofajit modeline insan kemik iliğinden elde edilen mezenkimal kök hücreyi implante ettiler. Çalışma sonucunda 21. günde işaretlenmiş kök hücreler sıçan özofagusunda tespit edildi. Fibroziste anlamlı bir fark bulmakla beraber stenoz indeksinde bir değişiklik saptamadılar (113). Aynı yıl Kantarcıoğlu ve arkadaşları sıçan kemik iliğinden elde ettikleri mezenkimal kök hücreyi özofajit modeli oluşturduktan 24 saat sonra intravenöz olarak uyguladılar. Daha sonra yapılan PET görüntüleme ve histopatolojik değerlendirmede sıçan özofagusunda işaretli kök hücreler görüldü. Stenoz indeksinde tedavisiz gruba göre anlamlı sonuç buldular (114).

Çalışmamızda stromal vasküler fraksiyon uygulamasının GIS için de uygulanabileceğini ve doku iyileşmesine katkı sağlayabileceğini göstermeyi amaçladık. Literatürde bildirilen kök hücre uygulamalarında hücreler izole edilip kültür ortamında çoğaltıldıktan sonra uygulanmıştır. Biz çalışmamızda stromal vasküler fraksiyon kullanarak, kök hücre ile sağlanabilecek başarıyı daha hızlı, daha az maliyetle kazanmayı amaçladık.

Çalışmamızda stenoz indeksi karşılaştırıldığında kontrol grubu olan Grup 1 ile tedavisiz bırakılan Grup 2 arasında anlamlı fark görüldü ($p<0,017$). Tedavi grubu olan Grup 3 ile kontrol grubu arasında bir fark olmaması olumlu olarak değerlendirilmiş ancak, Grup 2 ve 3 arasında stenoz indeksleri arasında ($0,516\pm0,09 / 0,391\pm0,12$) anlamlı fark çıkmamıştır. Ancak histopatolojik değerlendirme skorlarına bakıldığında tüm gruplar arasında anlamlı fark görülmüştür. Bu durum tekrarlayan dozlarla tedavi grubunda daha iyi sonuçlar alınabileceğini ve kontrol grubuna daha da yaklaşılabilceğini düşündürmüştür.

HDS'nin alt parametrelerine bakıldığında özellikle epital hasarı ve tunika muskularis hasarında tedavi grubu ile tedavisiz bırakılan grup arasında anlamlı bir fark olduğunu görmekteyiz. Epitel hasarının tedavi grubunda daha iyi iyileşmesinin SVF'nin intraluminal uygulanmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Yine de bu konuda karşılaştırmalı çalışmalar yaparak daha doğru sonuç alınabilecektir.

Lümen alanları kıyaslandığında en büyük alan grup 1'de daha sonra da grup 3'te görülmüştür. Grup 1 ve 2 arasında anlamlı fark olmakla birlikte grup 1 ve 3

arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Doz arttırımı sonrası bu konuda da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunabileceğini düşünmekteyiz.

Kök hücre tedavileri umut vadetmektedir. Birçok hastalıkta kullanımı onaylanmış olup deneysel çalışmalar devam etmektedir. Adaş ve arkadaşlarının deneysel iskemik kolon hasarına kök hücre uygulamasında anlamlı sonuç çıkmıştır (115). Kök hücre kullanımı ile SVF kullanımını karşılaştıran yayınlarda benzer sonuçlar çıkmıştır. Zhou ve arkadaşlarının çalışmasında akut böbrek hasarını azaltmada SVF'nin de kök hücre kadar etkili olduğunu görülmüştür (116). You ve arkadaşları; sıçan kavernöz sinir hasarı sonrası erektil disfonksiyonu düzeltmede SVF uygulaması ve kök hücre uygulamasının eşit derecede sonuç verdiğini göstermiştir (117).

SONUÇ

Kostik madde maruziyeti sonrası gelişen kostik özofajit gibi GİS hasarlarında ucuz ve hızlı temini nedeniyle SVF uygulamasının hem akut hem de geç dönemde striktür, perforasyon gibi komplikasyonların önlenbilmesinde kullanımının umut vaat ettiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda, striktür önlenbilmesi açısından yeterli sonuca ulaşamamış olsa da, yara iyileşmesindeki etkilerinin doz artırımı sonrası striktür gelişimini de azaltacağını düşünmekteyiz. Bu tür hastalarda bu yöntemin başarı ile uygulanabilmesi için daha ileri preklinik ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Gumaste V V, Dave PB. Ingestion of corrosive substances by adults. Am J Gastroenterol. Ocak 1992;87(1):1–5.
2. Boyd AD. Chevalier Jackson: the father of American bronchoesophagoscopy. Ann Thorac Surg. Şubat 1994;57(2):502–5.
3. Adam JS, Birck HG. Pediatric caustic ingestion. Ann Otol Rhinol Laryngol . 29 Kasım 1982 ;91(6):656–8.
4. Brunicardi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D. Schwartz's Principles of Surgery. 11th baskı. 2019.
5. Mills LJ, Estrera AS, Platt MR. Avoidance of esophageal stricture following severe caustic burns by the use of an intraluminal stent. Ann Thorac Surg. Temmuz 1979;28(1):60–5.
6. Chirica M, Veyrie N, Munoz-Bongrand N, Zohar S, Halimi B, Celerier M, vd. Late morbidity after colon interposition for corrosive esophageal injury: risk factors, management, and outcome. A 20-years experience. Ann Surg. Ağustos 2010;252(2):271–80.
7. Liu G, David BT, Trawczynski M, Fessler RG. Advances in Pluripotent Stem Cells : History , Mechanisms , Technologies , and Applications. 2020;3–32.
8. Andia I, Maffulli N, Burgos-Alonso N. Stromal vascular fraction technologies and clinical applications. Expert Opin Biol Ther. Aralık 2019;19(12):1289–305.
9. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Developing Human- Clinically Oriented Embryolog. 10th baskı. C. 10th Editi, The developing human. 2016. 243 s.
10. Carlson BM. Human Embryology & Developmental Biology, 6th Edition. Human Embryology and Developmental Biology: Fifth Edition. 2019. 1–506 s.

11. Reynolds J. The Netter Collection of Medical Illustrations: Digestive System: Part I-The Upper Digestive Tract E-Book. 2016;
12. Oezcelik A, DeMeester SR. General Anatomy of the Esophagus. Thorac Surg Clin . 2011;21(2):289–97.
13. Standring S. Gray’s Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice . 41st baskı. 2016.
14. Kwok H, Marriz Y, Al-Ali S, Windsor JA. Phrenoesophageal ligament revisited. Clin Anat . 1999;12(3):164–70.
15. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 13th baskı. 2016.
16. Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14th baskı. 2021.
17. Chirica M, Bonavina L, Kelly MD, Sarfati E, Cattani P. Caustic ingestion. Lancet . 20 Mayıs 2017;389(10083):2041–52.
18. Yeo CJ. Shackelford’s Surgery of the Alimentary Tract . 8th baskı. 2019.
19. Hoffman RS, Burns MM, Gosselin S. Ingestion of caustic substances. N Engl J Med. 2020;382(18):1739–48.
20. Johnson EE. A Study of Corrosive Esophagitis. Laryngoscope. Aralık 1963;73:1651–96.
21. Haller JAJ, Andrews HG, White JJ, Tamer MA, Cleveland WW. Pathophysiology and management of acute corrosive burns of the esophagus: results of treatment in 285 children. J Pediatr Surg. Ekim 1971;6(5):578–84.
22. v. Mühlendahl KE, Oberdisse U, Krienke EG. Local injuries by accidental ingestion of corrosive substances by children. Arch Toxicol . Aralık 1978;39(4):299–314.
23. Cello J, Fogel R, Boland C. Liquid caustic ingestion. Spectrum of injury. Arch Intern Med . 1980;
24. Gaudreault P, Parent M, McGuigan MA, Chicoine L, Lovejoy FHJ.

- Predictability of esophageal injury from signs and symptoms: a study of caustic ingestion in 378 children. *Pediatrics*. Mayıs 1983;71(5):767–70.
25. Sarfati E, Gossot D, Assens P, Celerier M. Management of caustic ingestion in adults. *Br J Surg*. Şubat 1987;74(2):146–8.
 26. Zargar SA, Kochhar R, Mehta S, Mehta SK. The role of fiberoptic endoscopy in the management of corrosive ingestion and modified endoscopic classification of burns. *Gastrointest Endosc*. 1991;37(2):165–9.
 27. 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*. Mart 1992;87(3):337–41.
 28. Ryu HH, Jeung KW, Lee BK, Uhm JH, Park YH, Shin MH, vd. Caustic injury: can CT grading system enable prediction of esophageal stricture? *Clin Toxicol (Phila)*. Şubat 2010;48(2):137–42.
 29. Chirica M, Resche-Rigon M, Zagdanski AM, Bruzzi M, Bouda D, Roland E, vd. Computed tomography evaluation of esophagogastric necrosis after caustic ingestion. *Ann Surg*. 2016;264(1):107–13.
 30. Anderson KD, Rouse TM, Randolph JG. A controlled trial of corticosteroids in children with corrosive injury of the esophagus. *N Engl J Med*. Eylül 1990;323(10):637–40.
 31. Da-Costa-Pinto EAL, Dorsa TK, Altmani A, Andreollo NA, Cardoso SR, Morais DJ, vd. A functional study of caustic strictures of the esophagus in children. *Brazilian J Med Biol Res = Rev Bras Pesqui medicas e Biol*. Kasım 2004;37(11):1623–30.
 32. Cabral C, Chirica M, de Chaisemartin C, Gornet J-M, Munoz-Bongrand N, Halimi B, vd. Caustic injuries of the upper digestive tract: a population observational study. *Surg Endosc*. Ocak 2012;26(1):214–21.
 33. Contini S, Scarpignato C. Caustic injury of the upper gastrointestinal tract: a comprehensive review. *World J Gastroenterol*. Temmuz 2013;19(25):3918–30.

34. Ramasamy K, Gumaste V V. Corrosive ingestion in adults. *J Clin Gastroenterol*. Ağustos 2003;37(2):119–24.
35. Penner GE. Acid ingestion: toxicology and treatment. *Ann Emerg Med*. Temmuz 1980;9(7):374–9.
36. Howell JM. Alkaline ingestions. *Ann Emerg Med*. Temmuz 1986;15(7):820–5.
37. Homan CS, Maitra SR, Lane BP, Thode HC, Sable M. Therapeutic effects of water and milk for acute alkali injury of the esophagus. *Ann Emerg Med*. Temmuz 1994;24(1):14–20.
38. Cheng H-T, Cheng C-L, Lin C-H, Tang J-H, Chu Y-Y, Liu N-J, vd. Caustic ingestion in adults: the role of endoscopic classification in predicting outcome. *BMC Gastroenterol*. Temmuz 2008;8:31.
39. Kay M, Wyllie R. Caustic ingestions in children. *Curr Opin Pediatr*. Ekim 2009;21(5):651–4.
40. Salzman M, O'Malley RN. Updates on the evaluation and management of caustic exposures. *Emerg Med Clin North Am*. Mayıs 2007;25(2):459–76; abstract x.
41. Kochhar R, Poornachandra KS, Puri P, Dutta U, Sinha SK, Sethy PK, vd. Comparative evaluation of nasoenteral feeding and jejunostomy feeding in acute corrosive injury: a retrospective analysis. *Gastrointest Endosc*. Kasım 2009;70(5):874–80.
42. Fulton JA, Hoffman RS. Steroids in second degree caustic burns of the esophagus: a systematic pooled analysis of fifty years of human data: 1956-2006. *Clin Toxicol (Phila)*. Mayıs 2007;45(4):402–8.
43. Pelclová D, Navrátil T. Do corticosteroids prevent oesophageal stricture after corrosive ingestion? *Toxicol Rev*. 2005;24(2):125–9.
44. Guarino S, Shobayo F, Qureshi YA, Daley F, Alaraimi B, Patel B. Upper abdominal exenteration: a life saving procedure following caustic ingestion. *C*.

- 46, Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. Netherlands; 2014. s. 386–7.
45. Usta M, Erkan T, Cokugras FC, Urganci N, Onal Z, Gulcan M, vd. High doses of methylprednisolone in the management of caustic esophageal burns. *Pediatrics*. Haziran 2014;133(6):E1518-24.
46. Uhlen S, Fayoux P, Vachin F, Guimber D, Gottrand F, Turck D, vd. Mitomycin C: an alternative conservative treatment for refractory esophageal stricture in children? *Endoscopy*. Nisan 2006;38(4):404–7.
47. Berger M, Ure B, Lacher M. Mitomycin C in the therapy of recurrent esophageal strictures: hype or hope? *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg* . [et al] = *Zeitschrift fur Kinderchirurgie*. Nisan 2012;22(2):109–16.
48. El-Asmar KM, Hassan MA, Abdelkader HM, Hamza AF. Topical mitomycin C can effectively alleviate dysphagia in children with long-segment caustic esophageal strictures. *Dis esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. Temmuz 2015;28(5):422–7.
49. Duman L, Büyükyavuz BI, Altuntas I, Gökcimen A, Ceyhan L, Darici H, vd. The efficacy of single-dose 5-fluorouracil therapy in experimental caustic esophageal burn. *J Pediatr Surg*. Ekim 2011;46(10):1893–7.
50. Orozco-Perez J, Aguirre-Jauregui O, Salazar-Montes AM, SobrevillaNavarro AA, Lucano-Landeros MS, Armendáriz-Borunda J. Pirfenidone Prevents Rat Esophageal Stricture Formation. *J Surg Res* . 2014;
51. Numanoğlu KV, Tatli D, Bektaş S, Er E. Efficacy of keratinocyte growth factor (palifermin) for the treatment of caustic esophageal burns. *Exp Ther Med*. Ekim 2014;8(4):1087–91.
52. Tekin M, Topaloğlu N, Küçük A, Deniz M, Yıldırım Ş, Erdem H. Protective effect of glucagon-like peptide-2 in experimental corrosive esophagitis. *Dis esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. Nisan 2015;28(3):258–61.

53. Elmas O, Cevik M, Demir T, Ketani MA. Effect of oral tamoxifen on the healing of corrosive oesophageal burns in an experimental rat model. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. Eylül 2014;19(3):351–6.
54. Dereli M, Krazinski BE, Ayvaz S, Aksu B, Kanter M, Uzun H, vd. A novel approach for preventing esophageal stricture formation: olmesartan prevented apoptosis. *Folia Histochem Cytobiol*. 2014;52(1):29–35.
55. Erbaş M, Kiraz HA, Küçük A, Topaloğlu N, Erdem H, Şahin H, vd. Effects of tenoxicam in experimental corrosive esophagitis model. *Dis Esophagus*. 2015;28(3):253–7.
56. Zhou J-H, Jiang Y-G, Wang R-W, Lin Y-D, Gong T-Q, Zhao Y-P, vd. Management of corrosive esophageal burns in 149 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Ağustos 2005;130(2):449–55.
57. Pace F, Antinori S, Repici A. What is new in esophageal injury (infection, drug-induced, caustic, stricture, perforation)? *Curr Opin Gastroenterol*. Temmuz 2009;25(4):372–9.
58. Keh SM, Onyekwelu N, McManus K, McGuigan J. Corrosive injury to upper gastrointestinal tract: Still a major surgical dilemma. *World J Gastroenterol*. Ağustos 2006;12(32):5223–8.
59. Kukkady A, Pease PWB. Long-term dilatation of caustic strictures of the oesophagus. *Pediatr Surg Int*. Eylül 2002;18(5–6):486–90.
60. Kim JH, Song H-Y, Kim H-C, Shin JH, Kim KR, Park SW, vd. Corrosive esophageal strictures: long-term effectiveness of balloon dilation in 117 patients. *J Vasc Interv Radiol*. Mayıs 2008;19(5):736–41.
61. Temiz A, Oguzkurt P, Ezer SS, Ince E, Hicsonmez A. Long-term management of corrosive esophageal stricture with balloon dilation in children. *Surg Endosc*. Eylül 2010;24(9):2287–92.
62. Tiriyaki T, Livanelioğlu Z, Atayurt H. Early bougienage for relief of stricture formation following caustic esophageal burns. *Pediatr Surg Int*. Şubat 2005;21(2):78–80.

63. Kim YT, Sung SW, Kim JH. Is it necessary to resect the diseased esophagus in performing reconstruction for corrosive esophageal stricture? *Eur J cardio-thoracic Surg Off J Eur Assoc Cardio-thoracic Surg*. Temmuz 2001;20(1):1–6.
64. Knezević JD, Radovanović NS, Simić AP, Kotarac MM, Skrobić OM, Konstantinović VD, vd. Colon interposition in the treatment of esophageal caustic strictures: 40 years of experience. *Dis esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 2007;20(6):530–4.
65. Harlak A, Yigit T, Coskun K, Ozer T, Menten O, Gülec B, vd. Surgical treatment of caustic esophageal strictures in adults. *Int J Surg*. 2013;11(2):164–8.
66. Evans JA, Early DS, Fukami N, Ben-Menachem T, Chandrasekhara V, Chathadi K V, vd. The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus. *Gastrointest Endosc*. Aralık 2012;76(6):1087–94.
67. Townsend C, Beauchamp R, Evers B, Mattox K. *Sabiston Textbook of Surgery*. 2016.
68. Till JE, McCulloch EA. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Radiat Res*. Şubat 1961;14:213–22.
69. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, vd. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. Kasım 1998;282(5391):1145–7.
70. Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ, Campbell KH. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature*. Şubat 1997;385(6619):810–3.
71. Warejcka DJ, Harvey R, Taylor BJ, Young HE, Lucas PA. A population of cells isolated from rat heart capable of differentiating into several mesodermal phenotypes. *J Surg Res*. Mayıs 1996;62(2):233–42.
72. Young HE, Mancini ML, Wright RP, Smith JC, Black ACJ, Reagan CR, vd.

Mesenchymal stem cells reside within the connective tissues of many organs. *Dev Dyn an Off Publ Am Assoc Anat.* Şubat 1995;202(2):137–44.

73. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, vd. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng.* Nisan 2001;7(2):211–28.
74. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* Ağustos 2006;126(4):663–76.
75. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, vd. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell.* Kasım 2007;131(5):861–72.
76. Bond AM, Ming G-L, Song H. Adult Mammalian Neural Stem Cells and Neurogenesis: Five Decades Later. *Cell Stem Cell.* Ekim 2015;17(4):385–95.
77. Sousa BR, Parreira RC, Fonseca EA, Amaya MJ, Tonelli FMP, Lacerda SMSN, vd. Human adult stem cells from diverse origins: an overview from multiparametric immunophenotyping to clinical applications. *Cytometry A.* Ocak 2014;85(1):43–77.
78. Codega P, Silva-Vargas V, Paul A, Maldonado-Soto AR, Deleo AM, Pastrana E, vd. Prospective identification and purification of quiescent adult neural stem cells from their in vivo niche. *Neuron.* Mayıs 2014;82(3):545–59.
79. Liu Z, Cai Y, Wang Y, Nie Y, Zhang C, Xu Y, vd. Cloning of Macaque Monkeys by Somatic Cell Nuclear Transfer. *Cell.* Şubat 2018;172(4):881-887.e7.
80. Dakhore S, Nayer B, Hasegawa K. Human Pluripotent Stem Cell Culture: Current Status, Challenges, and Advancement. *Stem Cells Int.* 2018;2018:7396905.
81. Kwon SG, Kwon YW, Lee TW, Park GT, Kim JH. Recent advances in stem cell therapeutics and tissue engineering strategies. *Biomater Res.* 2018;22:36.

82. Pizzicannella J, Diomedea F, Merciaro I, Caputi S, Tartaro A, Guarnieri S, vd. Endothelial committed oral stem cells as modelling in the relationship between periodontal and cardiovascular disease. *J Cell Physiol.* Ekim 2018;233(10):6734–47.
83. Spitalieri P, Talarico R V, Caioli S, Murdocca M, Serafino A, Girasole M, vd. Modelling the pathogenesis of Myotonic Dystrophy type 1 cardiac phenotype through human iPSC-derived cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol.* Mayıs 2018;118:95–109.
84. Savoji H, Mohammadi MH, Rafatian N, Toroghi MK, Wang EY, Zhao Y, vd. Cardiovascular disease models: A game changing paradigm in drug discovery and screening. *Biomaterials.* Nisan 2019;198:3–26.
85. Cota-Coronado A, Ramírez-Rodríguez PB, Padilla-Camberos E, Díaz éNstor F, Flores-Fernández JM, Ávila-González D, vd. Implications of human induced pluripotent stem cells in metabolic disorders: from drug discovery toward precision medicine. *Drug Discov Today.* Ocak 2019;24(1):334–41.
86. Fantuzzo JA, Hart RP, Zahn JD, Pang ZP. Compartmentalized Devices as Tools for Investigation of Human Brain Network Dynamics. *Dev Dyn an Off Publ Am Assoc Anat.* Ocak 2019;248(1):65–77.
87. Nikolić MZ, Sun D, Rawlins EL. Human lung development: recent progress and new challenges. *Development.* Ağustos 2018;145(16).
88. Grossi L, Ciccaglione AF, Marzio L. Esophagitis and its causes: Who is “guilty” when acid is found “not guilty”? *World J Gastroenterol.* 2017;23(17):3011–6.
89. Horwitz EM, Keating A. Nonhematopoietic mesenchymal stem cells: what are they? *C. 2, Cytotherapy.* England; 2000. s. 387–8.
90. Traktuev DO, Merfeld-Clauss S, Li J, Kolonin M, Arap W, Pasqualini R, vd. A population of multipotent CD34-positive adipose stromal cells share pericyte and mesenchymal surface markers, reside in a periendothelial location, and stabilize endothelial networks. *Circ Res.* Ocak 2008;102(1):77–85.

91. Churchman SM, Ponchel F, Boxall SA, Cuthbert R, Kouroupis D, Roshdy T, vd. Transcriptional profile of native CD271+ multipotential stromal cells: evidence for multiple fates, with prominent osteogenic and Wnt pathway signaling activity. *Arthritis Rheum.* Ağustos 2012;64(8):2632–43.
92. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, vd. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science.* Nisan 1999;284(5411):143–7.
93. Packer M. The Alchemist's Nightmare: Might Mesenchymal Stem Cells That Are Recruited to Repair the Injured Heart Be Transformed Into Fibroblasts Rather Than Cardiomyocytes? *Circulation.* Mayıs 2018;137(19):2068–73.
94. Krampera M, Cosmi L, Angeli R, Pasini A, Liotta F, Andreini A, vd. Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells.* Şubat 2006;24(2):386–98.
95. Franquesa M, Mensah FK, Huizinga R, Strini T, Boon L, Lombardo E, vd. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells abrogate plasmablast formation and induce regulatory B cells independently of T helper cells. *Stem Cells.* Mart 2015;33(3):880–91.
96. Nakajima I, Yamaguchi T, Ozutsumi K, Aso H. Adipose tissue extracellular matrix: newly organized by adipocytes during differentiation. *Differentiation.* Ağustos 1998;63(4):193–200.
97. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, vd. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell.* Aralık 2002;13(12):4279–95.
98. Bunnell BA, Flaat M, Gagliardi C, Patel B, Ripoll C. Adipose-derived stem cells: isolation, expansion and differentiation. *Methods.* Haziran 2008;45(2):115–20.
99. Kim W-S, Park B-S, Park S-H, Kim H-K, Sung J-H. Antiwrinkle effect of adipose-derived stem cell: activation of dermal fibroblast by secretory factors. *J Dermatol Sci.* Şubat 2009;53(2):96–102.

100. Kim W-S, Park B-S, Kim H-K, Park J-S, Kim K-J, Choi J-S, vd. Evidence supporting antioxidant action of adipose-derived stem cells: protection of human dermal fibroblasts from oxidative stress. *J Dermatol Sci.* Şubat 2008;49(2):133–42.
101. Kim W-S, Park B-S, Sung J-H. Protective role of adipose-derived stem cells and their soluble factors in photoaging. *Arch Dermatol Res.* Haziran 2009;301(5):329–36.
102. Kim W-S, Park B-S, Sung J-H, Yang J-M, Park S-B, Kwak S-J, vd. Wound healing effect of adipose-derived stem cells: a critical role of secretory factors on human dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci.* Ekim 2007;48(1):15–24.
103. Rubina K, Kalinina N, Efimenko A, Lopatina T, Melikhova V, Tsokolaeva Z, vd. Adipose stromal cells stimulate angiogenesis via promoting progenitor cell differentiation, secretion of angiogenic factors, and enhancing vessel maturation. *Tissue Eng Part A.* Ağustos 2009;15(8):2039–50.
104. McIntosh KR, Lopez MJ, Borneman JN, Spencer ND, Anderson PA, Gimble JM. Immunogenicity of allogeneic adipose-derived stem cells in a rat spinal fusion model. *Tissue Eng Part A.* Eylül 2009;15(9):2677–86.
105. Tiryaki KT. MEKANİK VEenzimatik YöntemİleİzoleEdilen Stromal VaskülerFraksiyon’Un YaİlyileşmesiÜzerindeEtkisinin inVitrİncelenmesi. *İstanbul Tıp Fakültesi Derg.* 2019;0(0):1–6.
106. Demirbilek S, Bernay F, Rizalar R, Barış S, Gürses N. Effects of estradiol and progesterone on the synthesis of collagen in corrosive esophageal burns in rats. *J Pediatr Surg.* Kasım 1994;29(11):1425–8.
107. Ocakci A, Coskun O, Tumkaya L, Kanter M, Gurel A, Hosnuter M, vd. Beneficial effects of Ebselen on corrosive esophageal burns of rats. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* Ocak 2006;70(1):45–52.
108. Tanrikulu CŞ, Tanrikulu Y, Kılınç F, Bahadır B, Can M, Köktürk F. Deneysel korozif özefagus yanıklarında sarımsak yağının (*Allium Sativum*) yararlı etkileri. *Ulus Travma ve Acil Cerrahi Derg.* 2017;23(3):181–7.

109. Çalışkan C, Bölükbaşı H, Fırat Ö, Yenilay L, Özütemiz Ö, Korkut MA, vd. Deneysel koroziv özofajit modelinde pentoksifilin ve trimetazidinin striktür oluşumunu önleyici etkileri. 2009;8(3):6–11.
110. Zeybek N, Yıldız F. Deneysel Kostik Özefagus Yanığında Medikal Balın Etkisi. C. 6, Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. 2009. s. 13–9.
111. Karaca G, Aydın O, Pehlivanlı F, Altunkaya C, Uzun H, Güler O. Effectiveness of thymoquinone, zeolite, and platelet-rich plasma in model of corrosive oesophagitis induced in rats. Ann Surg Treat Res. 2017;92(6):396–401.
112. Bosnalı, Oral, Demirci. Ratlarda Alkali Özefagus Yanığı Üzerine Aprotinin'in Antienflamatuar Etkileri,. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg. 2009;23(3):105–13.
113. Cömert HSY, Ötgün I, Temiz A, Kozanoğlu I, Yılmaz Z, Özkan EA, vd. Mesenchymal stem cell therapy in corrosive esophagitis in rats. Çocuk Cerrahisi Derg. 2014;28(1):1–8.
114. Kantarcioglu M, Caliskan B, Demirci H, Karacalioglu O, Kekilli M, Polat Z, vd. The efficacy of mesenchymal stem cell transplantation in caustic esophagus injury: An experimental study. Stem Cells Int. 2014;2014:4–6.
115. Adas G, Arikan S, Karatepe O, Kemik O, Ayhan S, Karaoz E, vd. Mesenchymal stem cells improve the healing of ischemic colonic anastomoses (experimental study). Langenbeck's Arch Surg. 2011;396(1):115–26.
116. Zhou L, Song Q, Shen J, Xu L, Xu Z, Wu R, vd. Comparison of human adipose stromal vascular fraction and adipose-derived mesenchymal stem cells for the attenuation of acute renal ischemia/reperfusion injury. Sci Rep . 2017;7(68):1–9.
117. You D, Jang MJ, Kim BH, Song G, Lee C, Suh N, vd. Comparative study of autologous stromal vascular fraction and adipose-derived stem cells for erectile function recovery in a rat model of cavernous nerve injury. Stem Cells Transl Med. Nisan 2015;4(4):351–8.