



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI  
VE  
BAŞ BOYUN CERRAHİSİ  
ANABİLİM DALI

**TRAKEOTOMİ SONRASI  
PİRFENİDON İLE LARİNGOTRAKEAL STENOZUN ÖNLEMESİ  
(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

UZMANLIK TEZİ

ARŞ. GÖR. DR. EMRE TÜRKMEN

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. YAVUZ SELİM PATA

**İSTANBUL**

**2015**



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI  
VE  
BAŞ BOYUN CERRAHİSİ  
ANABİLİM DALI

**TRAKEOTOMİ SONRASI  
PİRFENİDON İLE LARİNGOTRAKEAL STENOZUN ÖNLEMESİ  
(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

UZMANLIK TEZİ

ARŞ. GÖR. DR. EMRE TÜRKMEN

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. YAVUZ SELİM PATA

**İSTANBUL**

**2015**

## ÖNSÖZ

*Uzmanlık eğitimimde ilminden ve tecrübelerinden faydalandığım, birlikte çalışmaktan onur duyduğum, insani ve ahlaki değerleriyle örnek edindiğim, gerek bilimsel gerekse sosyal açıdan; maddi ya da manevi desteği ile her zaman arkamda olduğumu hissettiren, eğitimimin her aşamasında bana karşı sonsuz sabır gösteren değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Yavuz Selim Pata'ya,*

*Kısa sürelide olsa birlikte çalışma şansına sahip olduğum, engin tecrübelerini benimle paylaşma büyüklüğünü gösteren Prof. Dr. İlhan Topaloğlu'na*

*Uzmanlık eğitimim süresince, emek ve hoşgörüsüyle, cerrahinin temel prensip ve disiplini bana öğreten, bana karşı her zaman şefkatle yaklaşan manevi ablam Doç. Dr. Müzeyyen Doğan'a,*

*Yoğun Akademik çalışma ve ameliyat tempolarının arasında vakit ayırıp Tez Jürime katılımları ile teşrif eden Doç. Dr. Lokman Uzun'a,*

*Patolojik ve histolojik incelemelerde ki katkıları ile tezin var olmasını sağlayan değerli hocalarım; Prof. Dr. Ferda Özkan ve Yrd. Doç. Dr. Alev Cumbul'a*

*Bulguların toplanma aşamasında katkıları ile tezin hazırlanmasında büyük pay sahibi olan Ecz.Derya Aydın ve Dr.Tevfik Giray Özkırım'a, yoğun istatistiksel analizleri sabırla gerçekleştiren teze anlam kazandıran Yrd. Doç. Dr. Çiğdem Kaspar'a,*

*Asistanlığım boyunca vermiş olduğu karşılıksız destek ile benim için herşeyin daha kolay olmasını sağlayan arkadaşım Op. Dr. Bilgehan Aydın'a*

*6 yıllık eğitim sürecinde beraber mesai yaptığım, hem pratik hem teorik alanda eğitimime katkıları olan Yeditepe Üniversitesi Hastanesi'nden değerli hocalarım ve asistan arkadaşlarıma,*

*Asistanlığım süresince beceri ve eğitimimin gelişmesinde büyük pay sahibi olan, tecrübelerinden faydalandığım, ailem olarak gördüğüm tüm Yeditepe Üniversite Hastanesi ve İstek Vakfı çalışanlarına,*

*Beni kendi evlatlarından hiçbir zaman ayırmayan, desteğini esirgemeyen ve zor zamanlarımda hep yanımda olan Ayşe ve Mehmet Saral'a,*

*Önümden yürüyerek bana örnek olan ve tecrübelerini benimle paylaşan Abim Tolga Türkmen'e Bugünlere gelmemi sağlayan ve her şeyimi borçlu olduğum Annem ve Babam'a*

*Her koşulda desteğini esirgemedi yanımda olan yol arkadaşım, sevgili eşim Ecz. Dilek Saral Türkmen'e,*

*Sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.*

*30 Yılın ardından henüz yolun başına gelebilmiş olmanın sevinci ve üzerimde ki bunca emeğin karşılığını verebilmek umuduyla...*

**Dr. Emre Türkmen**

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	2
İÇİNDEKİLER	3
KISALTMALAR	5
ÖZET	6
ABSTRACT	7
1.GİRİŞ	8
2.GENEL BİLGİLER	10
2.1. İnsan Larinksinin Anatomisi ve Histolojisi	10
2.1.1. Larinks Kasları	11
2.1.2. Larinksin Sinirleri	11
2.1.3. Larinksin Arterleri	11
2.2. İnsan Trakeasının Anatomisi ve Histolojisi	12
2.2.1. Trakeanın Sinirleri	14
2.2.2. Trakeanın Arterleri	14
2.3. Rat Trakeasının Anatomi ve Histolojisi	15
2.4. Trakeotomiye Genel Bakış	17
2.4.1. Acil Trakeotomi	19
2.4.2. Pediyatrik Trakeotomi	20
2.4.3. Perkütan Trakeotomi	20
2.5. Laringotrakeal Stenoz Patofizyolojisi ve Nedenleri	21
2.6. Laringotrakeal Stenozun Sınıflandırılması	23
2.7. Laringotrakeal Stenozun Tedavisi	24
2.7.1. Endoskopik Yöntemler	24
2.7.2. Açık Cerrahi Teknikler	25
2.7.2.1. Trakeal Rezeksiyon ve Reanastomoz	25
2.7.2.2. Krikoaritenoid Eklem Fiksasyonu	25
2.8. Yara İyileşmesi	27
2.9. Pirfenidon Farmakolojisi	30
2.9.1. Kimyasal ve Moleküler Özellikleri	30
2.9.2. Farmakokinetik	31

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>33</b>
3.1. Deneysel tasarım	33
<b>4. BULGULAR</b>	<b>42</b>
4.1. Mikroskopik Bulgular	42
4.1.2. Fibrozis	42
4.1.3. Epitel Hasarı	44
4.1.4. İnflamasyon	46
4.1.5. TGF $\beta$ -1	48
4.1.6. TNF $\alpha$	50
4.1.7. IL-1 $\beta$	52
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>57</b>
<b>6. SONUÇ</b>	<b>67</b>
<b>7. KAYNAKÇA</b>	<b>68</b>

## KISALTMALAR

<b>A.</b>	Arter
<b>N.</b>	Nervus
<b>LTS</b>	Laringotrakeal Stenoz
<b>IL-1</b>	Interleukin 1 (İnterlökin 1)
<b>TGFβ</b>	Transforming Growth Factor (Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta)
<b>TNFα</b>	Tumor Necrosis Factor (Tümör Nekrozis Faktör Alfa)
<b>PDGF</b>	Platelet Derived Growth Factor (Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü)
<b>FGF</b>	Fibroblast Growth Factor (Fibroblast Büyüme Faktörü)
<b>bFGF</b>	Basic Fibroblast Growth Factor (Temel Fibroblast Büyüme Faktörü)
<b>EGF</b>	Epidermal Growth Factor (Epidermal Büyüme Faktörü)
<b>NADPH</b>	Nikotidamid Adenin Dinükleotid Fosfat
<b>CO<sub>2</sub></b>	Karbondioksit
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	Süperoksit
<b>OH<sup>-</sup></b>	Hidroksil
<b>Fe<sup>+2</sup></b>	+2 Değerlikli Demir
<b>NO</b>	Nitrikoksit
<b>iNOS</b>	Nitrikoksit Sentaz
<b>ONOO<sup>-</sup></b>	Peroksinitrit
<b>Nd:YAG</b>	Neodimyum:itriyum:alüminyum:garnet
<b>APUD</b>	Amine Pre-Cursor Uptake and Decarboxylation
<b>cGvHD</b>	Kronik Graft Versus Host Hastalığı
<b>IPF</b>	İdiyopatik Pulmoner Fibrozis
<b>IUPAC</b>	Fizik ve Uygulamalı Kimya Birliği
<b>H&amp;E</b>	Hemotoksilen Eosin (Hemotoksilen Eozin)
<b>MT</b>	Masson Trichrome (Masson Trikrom)
<b>IU</b>	İnternasyonal Ünite
<b>µm</b>	Mikrometre
<b>mm</b>	Milimetre
<b>cm</b>	Santimetre
<b>kg</b>	Kilogram
<b>mg</b>	Miligram
<b>ml</b>	Mililitre
<b>ark</b>	Arkadaşları
<b>Arş</b>	Araştırma

## ÖZET

Laringotrakeal stenoz (LTS), uzun süreli entübasyon ve trakeotomi sonrası oluşan önemli bir patolojidir. Bu olgularda birçok tedavi yöntemi uygulansa da çok net bir başarı elde edilemediği için hekimler yeni tedavi arayışlarına yönelmektedir.

Çalışmamızda Pirfenidon' un fibrozis ve inflamasyonu baskılayarak trakeal stenoz miktarını azaltmadaki rolü araştırıldı.

14 rata trakeotomi açılıp kanül yerleştirdikten sonra kanül trakeotomi alanına stoma süturu ile sabitlendi. İki grup oluşturuldu. 1. gruba 1mg/ml/gün Pirfenidon 10 gün boyunca intraperitoneal olarak verilirken, 2. gruba (kontrol grubu) 1ml salin intraperitoneal olarak uygulandı. 10 gün sonra denekler dekanüle edildi ve 3 hafta daha yaşatıldı.

Ratlar 30. günde anestezi altına alınarak sakrifiye edildi. Bütün ratların trakeaları 1-7. halkalar arasından rezektü edildi. Histopatolojik olarak epitel hasarı, inflamasyon, fibrozis, histomorfometrik olarak trakeal lümen içi çapı ve mukoza kalınlığı parametreleri ile immunohistokimyasal olarak ta TGF $\beta$ -1, TNF $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  değerleri ölçüldü.

Fibrozis, trakea lümen içi çapı, TGF $\beta$ -1, TNF $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  parametreleri kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulundu.

Çalışmamızda Pirfenidon'un fibrozis ve trakeal lümen içi çapının daralmasını anlamlı olarak azalttığı tesbit edildi.

Anahtar kelimeler: Laringotrakeal stenoz · Trakeotomi · Pirfenidon

## **ABSTRACT**

Laryngotracheal stenosis (LTS) is an important pathology which occurs after prolonged intubation and tracheotomy. In these cases, many treatment methods are tried but have no clear success, so physicians are turning to new treatment modalities.

In this study, Pirfenidone's role about reducing tracheal stenosis by suppressing fibrosis and inflammation was examined.

Tracheotomy was performed on 14 rats and their cannulas were fixed to tracheotomy area by stoma suture. Two working groups were established. Rats in first group were given 1 mg/ml/day Pirfenidone intraperitoneally for 10 days. In the second group as a control group, 1 ml saline solution was applied intraperitoneally. 10 days after, rats were decanulated and kept alive 3 more weeks.

Anesthetized rats were sacrificed on day 30. All of the rats' tracheas were resected between 1<sup>st</sup> and 7<sup>th</sup> rings. Epithelial damage, inflammation, fibrosis were determined histopathologically, diameters of intra-tracheal lumen and their mucosal thickness parameters were determined histomorphometrically and TGF $\beta$ -1, TNF $\alpha$  and IL-1 $\beta$  values were determined immunohistochemically.

According to the parameters of the control group, Fibrosis, diameters of intra-tracheal lumen and values of TGF $\beta$ -1, TNF $\alpha$  and IL-1 $\beta$  were found to be statistically significant.

In our study, it was found that Pirfenidone reduces fibrosis and narrowing of intra-tracheal lumen diameter significantly.

**Keywords:** Laryngotracheal stenosis · Tracheotomy · Pirfenidone



## 1.GİRİŞ

Trakeotomi, ilk kez Bithynia'lı Asclepiades tarafından M.Ö. ikinci yüzyılda uygulanmış olup tarihteki en eski operasyonlardan birisidir (1). Trakeotomi üst solunum yolu darlıklarının tedavisinde, sekresyonların aspirasyonunda ve uzun süreli mekanik ventilasyona bağlı kalan hastalar için kullanılmaktadır (1). Trakeotomi komplikasyonları intraoperatif, erken postoperatif ve geç postoperatif olmak üzere üçe ayrılır. Laringotrakeal stenoz (LTS) trakeotominin en önemli geç postoperatif komplikasyonlarından biridir (2). Trakeotomi trakeanın ve larinksin subglottik kısmında bir travma başlattığından, aynı zamanda tedavisi daha zor olan LTS komplikasyonuna da yol açmaktadır (2) (3). İn vivo ortamda, larinks ve trakea için yara iyileşmesi ile ilgili çalışmalar endoskopik modele dayanmaktadır (4) (5). Endoskopik olarak yapılan çalışmalardaki problem yaranın standardizasyonunun zor olmasıdır (5). Perikondrium ve kıkırdağa zarar vermenin havayolunda bir stenoz gelişmesi için şart olduğu bildirilmiştir (6). Fibroblastlar küçük ülserasyonların iyileşmesinde görev alırlar, yara kenarlarında kontraksiyon yaparlar ve sonuç olarak fibröz doku lümene doğru çoğalır. Kontraksiyon fazını baskılamak ve LTS gelişimini önleyebilmek için tedavi, havayolu hasarından hemen sonra uygulanmalıdır (7).

Pirfenidon molekül ağırlığı 185,2 gram/mol olan heterosiklik bir piridondur. Pirfenidonun Uluslararası Fizik ve Uygulamalı Kimya Birliği'ne(IUPAC) göre ismi 5-metil-1-fenil-2-[1H]-piridin; olup literatürde alternatif isimlendirmeler mevcuttur (8). TGFβ (transforming growth factor beta) bilinen en iyi fibrozis tetikleyicisidir ve ilave fibrojenik mediyatörlerin ekspresyonunu indüklediği, myofibroblast farklılaşmasını kolaylaştırdığı ve epitel – mezenkim dönüşümünü indüklediği bilinmektedir. TGFβ'nin fibrozis durumunda up-regüle olduğu ve Pirfenidon tedavisinin TGFβ-1 ekspresyonunu önemli ölçüde azalttığı gözlenmiştir (9). Pirfenidon tedavisi, fibrotik sürecin başlatılması ve devam ettirilmesi üzerinde etkili olduğu öne sürülen bir seri inflamatuvar sitokini modüle etmiştir. Bunlardan biri hücre toplanması, fibroblast bölünmesi, epitel hücre hiperplazisi ve hava yolu epitel hücre apoptozisini arttıran TNFα'dır (tumor necrosis factor alpha) (10). Kemirgenlerin solunum yollarında TNFα'nın fazla ekspresyonu, inflamasyon ve orta derecede fibrozise sebep olmaktadır (11). Pirfenidon tedavisi ayrıca, fibroblastların PDGF (Platelet-derived growth factor) ve TGFβ gibi fibrojenik mediyatörleri üretmesini indükleyen bir sitokin olan IL-1β'nin (Interleukin-1 beta ) ekspresyonunu azaltmıştır (9).

LTS oluşumunu önleyebilmek çok önemlidir, çünkü oluştuğunda hasta ve doktor için patolojik bir süreç olup, tedavisi daha zor olmakta ve istenmeyen sonuçlar doğurabilmektedir. Eğer LTS oluşumu önlenbilirse hastanın hayat kalitesinde bozulma olmadığı gibi aynı zamanda tedavisi için iş gücü ve maliyet kaybıda olmayacaktır (12). Çalışmanın amacı Pirfenidonun trakeotomize ratlarda trakeadaki uzun süre kanül basısı ve trakeal hasar sonrası inflamasyon ve fibrozis sonucu oluşan stenozu minimize edebilirliğini araştırmaktır. Pirfenidon tedavisinin fibrozis ve inflamasyon mediatörlerini inhibe ederek fibrozis ve inflamasyon miktarını azaltma hipotezine dayanılarak, fibrozis ve inflamasyon mediatörlerinden TGF $\beta$ -1, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  seviyeleri immünohistokimyasal olarak ölçülüp, trakeal lümen çapı ve mukoza kalınlıkları histopatolojik olarak incelenerek hipotezin doğruluğu değerlendirilmiştir.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. İnsan Larinksinin Anatomisi ve Histolojisi**

Larinks; boynun ön kısmında yerleşen, solunum, konuşma, yutma ve öksürük gibi fonksiyonlarda önemli rol oynayan bir organdır. Erişkinde 3 ve 6. Servikal vertebralar arasında bulunur. Yeni doğan çocuklarda ise 1 ve 4. servikal vertebralar arasındadır ve erişkin yaşa kadar aşağı iner (13). Larinks arkada farenksin alt parçası ile komşudur ve burada farenksin ön duvarını yapar. Önde ortada yalnızca fasya ve deri ile örtülüdür. Önde ve yanlarda sternohiyoid, sternotiroid, omohiyoid, tirohiyoid kaslar, damar sinir paketi, sternokleidomastoid kas ve tiroid glandı lobları ile komşudur. Yukarıda hiyoid kemiğine ligamanlar ve tirohiyoid kas ile bağlıdır. Bundan dolayı larinks özellikle yutma sırasında hiyoid kemiğin hareketlerini izler. Larinksin en üst kısmını oluşturan epiglot, mukozal plikalar ve bağ dokusu ile dil köküne komşudur. Larinks aşağıda trakea ile uzanır. Larinksin üst kısmı solunum yolunu daraltabilecek ve gereğinde tamamen kapatabilecek özelliktedir. Bu mekanizma sesin oluşumu ve yabancı cisimlerin solunum yoluna kaçmaması açısından önemlidir (14). Laringeal iskeleti bir kemik ve üçü çift, üçü de tek olmak üzere toplam dokuz kıkırdak oluşturur (13).

Hyoid Kemik, tam olarak larinks yapısına katılmasa da preepiglottik boşluğun ön yüzünü oluşturması, larinks fonksiyonları ile ilgili kas ve ligamentlerin bu kemiğe tutunması nedeni ile larinksin bir parçası olarak kabul edilir (13).

3. servikal vertebra seviyesinde bulunan; korpus, büyük boynuz, küçük boynuz'dan oluşan bu kemik başka kemik ve kıkırdaklarla eklem yapmaz. Larinksin yapısına katılan tiroid kıkırdak, krikoid kıkırdak ve epiglot kıkırdak tek kıkırdaklardır. Tiroid ve krikoid kıkırdak hiyalin, epiglot ise elastik yapıdadır. Aritenoid, kornikulat ve kuneiform kıkırdaklar ise çift kıkırdaklardır (13). Larinksin büyük çoğunluğu trakeadaki gibi respiratuar epitel (silyalı kolumnar) ile örtülüdür. Epiglotun arka yüzünün üst yarısı, ariepiglottik foldun üst kısmı ve vokal kordlar non-keratinize skuamöz epitel ile kaplı larinks bölgeleridir. Özellikle ventriküler sakkülde ve aritenoid kartilaj önünde mukus salgılayan glandlar mevcut iken vokal foldların kenarlarında hiç bulunmaz (15).

### **2.1.1. Larinks Kasları**

Larinks kasları intrinsik ve ekstrinsik olarak ikiye ayrılır. Ekstrinsik kaslar larinksin hareketini bir bütün olarak sağlarlar. Bu kaslardan tirohyoid, stilofaringeus, digastirik, geniohyoid ve stilohyoid kaslar larinksi yukarı kaldırırken, sternotiroid, sternohyoid ve omohyoid kaslar aşağı çeker. Larinksin intrinsik kasları ise esas olarak kord vokal hareketleri ile ilgilidirler. Bu kaslardan krikotiroid, lateral krikoaritenoid, tiroaritenoid, interaritenoid kaslar kasıldığında kord vokalleri gererek addüksiyon yaptırır. Posterior krikoaritenoid kas kord vokallere abdüksiyon yaptıran tek kastır (13).

### **2.1.2. Larinksin Sinirleri**

Larinksin duyuşal ve motor sinirlerinin hepsi n. vagus' tan gelir. Larinks'in innervasyonu n. vagus' un n. laringeus süperior ve inferior dalları ile sağlanır (13). N. laringeus süperior internal ve eksternal karotid arterlerin medialinde seyreder, larinkse doğru anteroinferiorda kıvrım yaptığı yerde eksternal ve internal olmak üzere iki dal verir. Eksternal dal krikotiroid kası inerve eder. İnternal dal larinksin sensöriyel innervasyonunu sağlar (15). N. laringeus inferior ise n. vagustan ayrıldıktan sonra solda arkus aortayı, sağda ise subklavian arteri geçerek trakeoözefageal oluktan yukarı doğru ilerler ve inferior konstriktör kasın alt kenarı hizasından larinkse girer. Larinksin ve kord vokallerin alt kısmının sensöriyel innervasyonu ile intrinsik kaslardan krikotiroid kas dışında kalanların motor innervasyonunu sağlar (13).

### **2.1.3. Larinksin Arterleri**

Larinksin kanlanması süperior ve inferior tiroid arterin laringeal dallarından sağlanır. Süperior laringeal arter, süperior laringeal sinirle birlikte tirohiyoid membranı delerek larinkse girer ve vokal kordların üstünde kalan bölgeyi kanlandırır. İnterior laringeal arter, rekürren sinir ile birlikte trakea ve özofagus arasındaki olukta yukarı doğru ilerler. Rekürren sinir ile birlikte, alt konstruktör kasın derininden geçerek larinkse girer. Vokal kordların serbest kenarlarının altında kalan bölümünü kanlandırır. Larinksin venleri süperior ve inferior laringeal ven aracılığı ile süperior ve inferior tiroid venlere sonrada jugularis internaya dökülür. Kord vokallerin üstünde kalan kısımların lenfatik drenajı derin servikal nodlara olurken kord vokallerin altında kalan kısımların drenajı alt derin servikal nodlar, pretrakeal ve prelaringeal nodlara olur. Larinksin glottik bölgesinin lenf drenajı çok zayıftır (13).

## 2.2. İnsan Trakeasının Anatomisi ve Histolojisi

Trakea boyunda 6.servikal vertebradan krikotrakeal ligaman seviyesinde veya erişkinde intervertebral disk 6.-7. servikal vertebralar seviyesinden başlar ve akciğerlerde sonlanır. Karina genellikle D5 seviyesindedir. Servikal ve torasik segmentler arasındaki sınır üst göğüs açıklığı düzlemi boyuncadır. Trakeanın servikal ve torasik segmentlerinin oranı yaşa, boyun şekline ve torasik inletin genişliğine bağlıdır (16) (17).

Trakeanın boyutları yaşa göre değişiklik gösterir. Erişkinlerde trakea uzunluğu 8,5-15cm genişliği ise 15-22 mm'dir (18). Sıklıkla koni veya huni şeklinde olmak üzere trakea şekil değişiklikleri gösterir. Daha az sıklıkla iğsi, silindirik ve kum saati şeklinde olabilir (19).(Tablo 2.1)

Tablo 2.1 Trakea' nın Boyutu				
	Erkek	Kadın	Çocuk	İnfant
Çap (mm)	15 - 22	13 - 18	8 - 11	6 - 7
Karina (cm)	26	23	17	12

**Tablo 2.1. Trakea'nın Cinsiyet ve Yaş'a göre boyutunu gösterir tablo.**

Trakea; mukoza submukoza ve adventisya olmak üzere üç tabakadan meydana gelir. Epitel ve lamina propriadan oluşur. Epitel ağırlıklı olarak uzun silindirik silyalı hücrelerden, goblet hücrelerinden ve küçük, üçgenimsi bazal hücrelerden oluşur. Santral havayollarında silyalı hücreler goblet hücrelerine oranla beş kat daha fazladır. Silyalı hücreler ince ve konikleşen tabanları sayesinde altta yatan bazal laminaya sıkıca tutunurlar. Bu hücreler bir başka hücreye apikal yüzeylerindeki sıkı bağlantı bölgeleriyle bağlanır ve fiziksel bariyer oluşturarak birçok maddenin geçişini engellerler. Yan yüzeydeki hücrelere ve bazal hücrelere desmosomlarla bağlanırlar. İnterselüler boşluk, özellikle hücrelerin bazal kısımlarındaki çok sayıda mikrovillus içermektedir. Her bir silyalı hücrenin yüzeyinden yaklaşık 200-250 silya, bunun yanı sıra çok miktarda mikrovillus çıkar ve bunlar interselüler alanda bulunup transepitelyal sıvı ve elektrolit alışverişinde önemli rol oynarlar. Hücrelerin yaklaşık %20-30' unu goblet hücreleri oluşturmaktadır. Bazal hücreler göreceli olarak daha küçük ve üçgenimsidir. Hücrelerin tabanları bazal membrana yapışmıştır ve apeksleri havayolu lümenine ulaşmaz. Hemen hemen aralıksız bir tabaka oluşturup, epitelin tekrardan çoğalmasına kaynak oluşturlar. Hem normal de hem de havayolu hasarı sonrasında bazal membran silindirik hücre bağlantısına katılmaktadır (20).

Bazal membran epitelin temelini oluşturur. Esas görevi, epitel ile altında kalan bağ dokusunun bağlantısını sağlamaktır. Epitelyal yüzde bu durum adezyon molekülleriyle, bazal hücrelerde ise hemidesmozomal bağlantılarla gerçekleşir. Diğer taraftan da bazal membrandan çıkan sabitleyici fibriller kollajen fibrillerle üst lamina propiada iç içe geçer (20).

Epitel altında bulunan doku bazal membranla arasında kalan lamina propria, muskularis mukoza, submukoza ve geride kalan tüm havayolu dokusunu içerir. Lamina propria başlıca kapiller ağ, bazal membran boyunca devam eden retikulin ağı ve elastik sinir lifleri yığını içerir. Submukoza kıkırdak, kas ve diğer destek bağ dokusu elemanlarını ve bunun yanı sıra trakeobronşial bezin büyük bir kısmını içerir (20).

Yaklaşık olarak 16-20 U şekilli yapıdan oluşan trakeal kıkırdak plak, longitudinal düzlem doğrultusunda ve açık uçları posteriora yönelik şekildedir. Posterior (membranöz) kısmında kıkırdak bulunmamaktadır. Plaklar arasında düz kas trakeal bez, kollajen ve elastik dokular yer alır. Kıkırdak plaklar birbirine longitudinal düzlemde fibroelastik doku demetleriyle bağlanmıştır (20).

Esas olarak membranöz kısmında bulunan trakeal kas, transvers ve longitudinal demetlerle düzenlenip, kıkırdak halkanın ucuna yakın iç perikondriuma bağlanır. Çok belirgin olamamasına rağmen transvers lifler ön kısımda kıkırdak halkalar arasında da bulunabilir (20).

Trakeobronşial bez özelleşmiş olup havayolu epitelinden submukozaya kadar uzanır. Salgı yapan kısmı yüzey epiteline değişken uzunlukta kanallarla, havayolu yüzey epitelindeki olduğu gibi bağlanır. Birden fazla dallanmış olan sekretuar tübüller toplayıcı kanallardan meydana gelirler. Bunlar proksimalde mukus salgılayan ve birçok histokimyasal değişik tipte musin içeren hücrelerle, distalde ise seröz hücrelerle kaplıdır. Ayrıca lizozom, laktoferrin, transferin, proteaz inhibitörleri gibi lokal havayolu savunmasında önemli rol oynayan maddeleri içerirler. Myoepitel hücreler bazal membran ile her iki epitelyum hücreleri arasında bulunur ve glanduler sekresyonu atmada sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (20).

Temel olarak gevşek, düzenli kollajen liflerden oluşmaktadır. Trakeayı besleyen küçük kan damarları, otonomik sinirler burada bulunmaktadır (19) (21) (22).

### **2.2.1. Trakeanın Sinirleri**

Trakea, rekürren laringeal sinirin duyusal, spinal sempatik, parasempatik lifleri tarafından uyarılır. Trakea sinir uçları çeşitli refleks olaylarla sonuçlanan mekanik uyarılara karşı duyarlıdır. Deney ortamında sensöriyel uyarının kesilmesi inflamatuvar reaksiyonla ve mukoz membranda yıkım süreciyle sonuçlanır (20).

### **2.2.2. Trakeanın Arterleri**

Trakeanın kanlanması temel olarak servikal kısımda inferior tiroid arterlerden, torakal kısımda ise inen aortun bronşiyal dallarıyla sağlanır. Diğer dallarını arkus aortadan, brakiosefalik trunkustan, subklavian, vertebral, internal mammarian arter ve arteria karotis koministen alır. Çoğu kez inferior tiroid arterden özofagus ve trakeaya ortak dallanma olur. Her iki tarafta da 2-3 trakeal dallanma olur ve daha altta olan dalı daha büyüktür. Sağ taraftaki kanlanma genellikle daha zengindir. Servikal kısımdaki kanlanma segmentaldir. Trakea duvarında üç adet yaygın şekilde anastomoz yapan arteriyel damar ağları bulunur. İlki adventisyada geniş dallanma vererek annüler ligamanın ve membranöz trakeadaki kas yapısının içine girer. İkincil damar ağı submukozada üçüncüsü ise mukoz membranda yer alır. Trakeanın membranöz kısmı ve interkartilaginöz alanı kıkırdaklı kısımdan daha iyi kanlanır. Toplardamarlar, mukoza, submukoza ve adventisyadaki damar ağından inferior tiroid venöz pleksus, azigoz ve hemiazigoz venlere boşalır (22) (23).

### 2.3. Rat Trakeasının Anatomi ve Histolojisi

Rat trakeası ile insan trakeası birçok yönden benzerlikler gösterir. Trakeanın birinci kıkırdaktan karınaya kadarki uzaklığı yaklaşık 33 mm'dir. Krikoid kıkırdağın hemen altından başlar ve toraksta üst mediastinuma kadar uzanır, ardından sağ ve sol ana bronşlara ayrılır. Trakeanın 24 kadar kıkırdak halkası vardır. At nalını andıran kıkırdak halkaların boş kalan arka kısmında transvers pozisyonda düz kas lifleri uzanır. Bu kasın kasılması trakeanın çapının küçülmesini sağlar. Trakea solunumla ve postural hareketlerle yer değiştirebilir. Erişkin ve yaşlı sıçanlarda kıkırdak doku kalsifiye olduğundan esneklik azalır. Transvers kesitlerde trakea lümeni oval şekildedir. Lümen çapı 3 mm, duvar kalınlığı 1 mm'dir (24).

Solunum yolunun larinksten sonra gelen kısmı düz bir boru şeklindedir ve yalnız solunumla ilgilidir. Boyun bölgesinde önde tiroid bezi, hyoid altı kasları ve fascia kolli superfisialis ile komşudur. Yanlarda ise tiroid bezinin yan lobları ve a.karotis kommunis ile komşuluğu vardır. Arkada özofagus ile komşudur ve özofagus ile trakea arasındaki oluktan n.laringeus inferior geçer (24).

Trakeanın torakal parçası arka mediastendedir. Bu parçası önde timüs artıkları, trunkus brakiosefalikus, a.karotis kommunis sinistranın başlangıç kısmı ve vena brakiosefalika sinistra ile komşudur. Bifurkasyon yerinde ise arkus aortanın bir kısmı trakeanın ön yüzü ile temastadır (24).

Histolojik olarak trakea şu tabakalardan meydana gelir:

1- Tunika mukosa;

a. epitel tabakası b. lamina propria c. tunika submukosa

2- Tunika kartilaris

3- Tunika adventisya

Alt seviyelerdeki epitel üst seviyelerdekine göre belirgin olarak daha incedir. Epitel tabakası çeşitli tipte hücrelerden meydana gelir. Bu hücrelerden sadece 3 tipi ışık mikroskobu ile görülebilir. Çekirdeklerin farklı seviyelerde olmasından dolayı çok katlı epitel gibi görünmesine rağmen aslında tek katlı epitelidir (24). Işık mikroskobunda görülebilen hücre tipleri:



1- Silyalı hücreler: Apikalinde silyaları olan uzun, silindirik hücrelerdir. Elektron mikroskop ile bakıldığında mikrovillusları da görülür. Silyaların uzunluğu 50 µm'dir ve epitel hücrelerinin %35'i bu gruptandır. Silyalı hücrelerin sayısı büyük memelilerdekine göre daha azdır.

2- Goblet hücreleri: Mukus salgılayan, kadehe benzeyen hücrelerdir. Tüm epitel hücrelerinin %9,3'ü bu gruptandır.

3- Bazal hücreler: Bazal lamina üzerinde oturan, lümene ulaşamayan hücrelerdir. Küçük ve piramidal hücrelerdir. Diğer hücreler için prekürsör özellik taşıdıklarından "Stem-cell hücreler" olarak da bilinirler. Tüm epitel hücrelerinin %24,2'si bu gruptandır.

Bu hücreler dışında, elektron mikroskop ile saptanabilen ve trakea epitel hücrelerinin %30,9'unu oluşturan hücreler vardır (24) . Bunlar:

1. Fırça hücreler: Uzun ve mikrovilluslu hücrelerdir. Fonksiyonları kesin olarak bilinmemektedir. Bu hücreler koku mukozasındaki ve intestinal sistem epitelindeki fırça hücrelerle benzerlik gösterir. Bu hücrelerin duyu özelliği taşıdıkları da bilinir.

2. Arjirofilik hücreler: Bu hücreler gastrointestinal sistemdeki argentaftin veya APUD (amine pre-cursor uptake and decarboxylation) hücreler ile benzerlik taşır. Bazıları lümene ulaşamayan hücrelerdir. Hepsi küçüktür. Sekretuar granüller içerirler. Bu granüllerin çapı 100-300 µm'dir.

3. Silindirik hücreler: Uzun hücrelerdir. Bazılarının apikalinde mikrovilluslar bulunur. Silyalı hücrelere veya goblet hücrelerine dönüşebilen hücrelerdir.

Epitelde bu hücreler dışında lenfositler görülür.

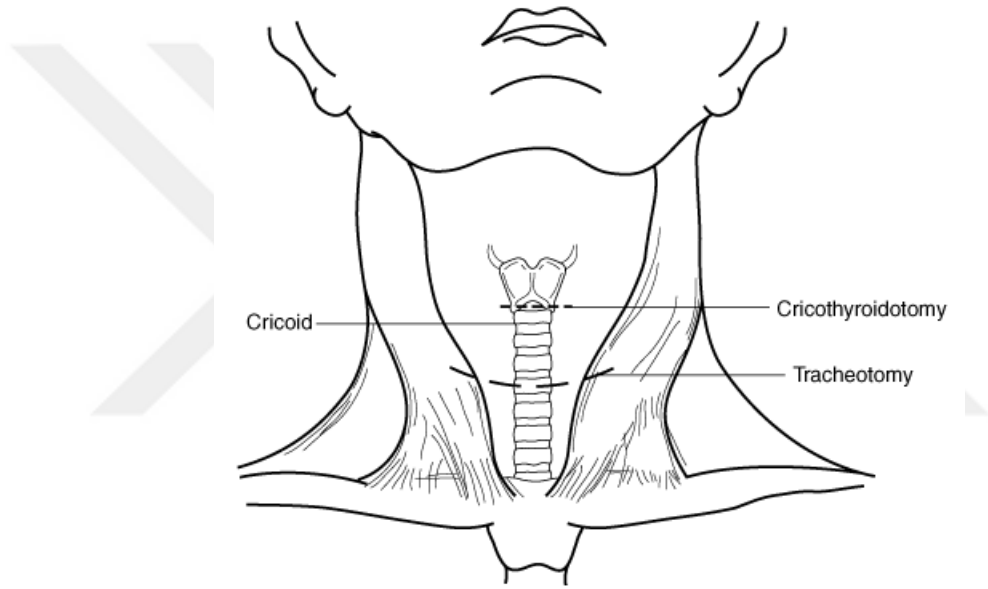
İnce bir yapıya sahip trakeanın lamina propriası elastik fibriller içerir. Elastik fibrillerin çoğu longitudinal olarak uzanır. Lamina propriada küçük gruplar halinde lenfositler, endositatik aktiviteyi sağlayan mast hücreleri, lenf follikülleri ve çok seyrek olarak bez yapıları gözlenir (24).

Hyalin kıkırdak yapısına sahip kıkırdak tabakası; oldukça dayanıklıdır ve diffüzyon ile beslenir. Sıçan yaşlandıkça bu kıkırdak kalsifikasyona uğrar (24). Tunika adventisya ise trakeayı çevre dokulara bağlayan gevşek bağ dokusu özelliği taşır (24).

#### 2.4. Trakeotomiye Genel Bakış

Trakeotominin birincil hedefi güvenli havayolu sağlamaktır. Trakeotominin endikasyonları şunlardır:

(I) üst havayolu obstrüksiyonunu düzeltmek, (II) mekanik ventilasyona yardımcı olmak (kronik ventilatör bağımlılığı), (III) daha etkili pulmoner hijyene imkan sağlamak, (IV) majör baş-boyun cerrahisine girecek olan hastalara geçici olarak güvenli havayolu sağlamak, (V) obstrüktif uyku apnesini rahatlatmak, (VI) pulmoner “ölü boşluğu” safdışı bırakmak. İdeal olarak, trakeotomi uygulaması uygun ışığın, aletlerin, özel entübasyon ekipmanının ve yardımın sağlandığı bir alanda, tercihen ameliyathanede yapılmalıdır (38).



Şekil 2-2. Boynun yüzeysel anatomisini ve trakeotomi insizyonu için uygun bölgeyi göstermektedir (38).

Krikotiroid membran daha yüzeysel bir konumdadır ve bu sayede acil bir durumda erişimi daha kolay olmaktadır. Trakeotominin uygulandığı en kolay durum hastanın entübe edilmiş ve genel anestezi uygulanmış olduğu durumdur. Buna rağmen, eğer hasta bozulmuş ventilasyonla birlikte sağlam olmayan bir havayoluna sahip ise, trakeotomi paraliziye önlemek amacıyla lokal anestezi ve sedasyon altında uygulanmalıdır. Eğer hasta anestezi altındaysa, sırtüstü pozisyonda omuz altlığı kullanılarak boyun ekstansiyona alınır. Trakeotomi uygulanacak ancak sağlıklı havayolu olmayan hasta uyanıkken yarı oturur pozisyonda tutulmalıdır. Tiroidal çentik, krikoid, sternal çentik gibi rehber noktalar ve planlanan insizyonlar kalemle işaretlenmelidir.

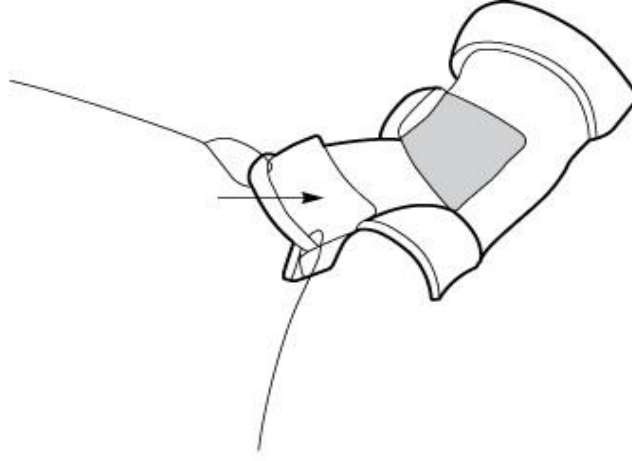
Tranvers insizyon, sternal çentiğın aşağı yukarı 2 parmak üstünde işaretlenmelidir. Alternatif olarak, vertikal insizyon da kullanılabilir. Daha sonra insizyon yerine, kanamayı azaltmaya yardım etmesi için epinefrin içeren lokal anestezi uygulanır. Sonrasında boyun ve üst göğüs hazırlanır ve steril örtüyle örtülür (38).

Cilt insizyonu 15 numara bistüri ile yapılır ve platizma ayrılır. Strap kaslar orta hatta her iki tarafa ayrılırlar. Uygun ekartörlerle bu kaslar laterale çekilebilirler. Anterior jugular venler de aynı şekilde laterale ekarte edilebilir veya bağlanabilir gerekirse kesilebilir. Strap kaslar ekarte edildikleri anda, tiroidin isthmusu merkezde görülebilir olmalıdır. Sonrasında cerrah, trakeotomi alanına planladığı gibi erişebilmek için, isthmusu yukarı veya aşağı ekarte edebilir. Sıklıkla kolaylaştırmak adına, cerrah isthmusu kesebilir ve bağlayabilir. Krikoidi yukarıya çekmek ve trakeayı öne getirmek için krikoid başlık kullanılır (38).

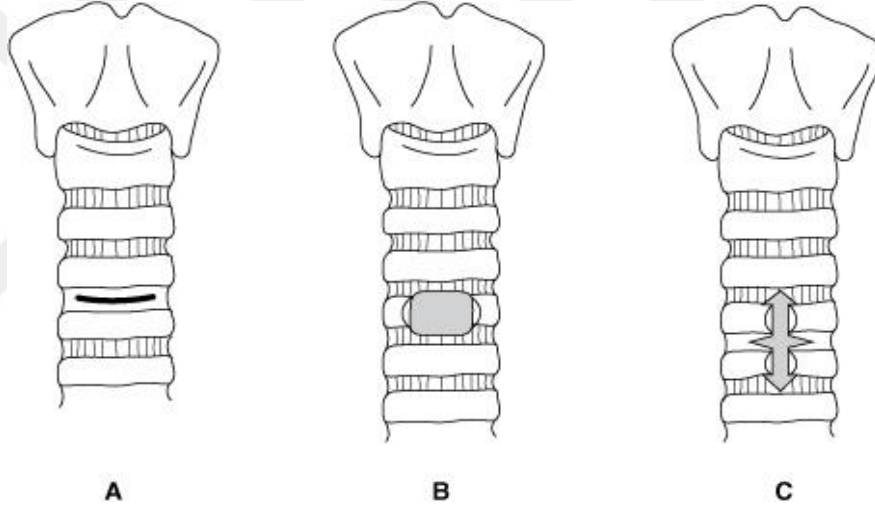
Trakeanın ön duvarından fasyayı ayırmak için bir Kittner sponge dissektör kullanılır ve herbir halka bulunur. İnsizyon ikinci ve üçüncü trakeal halkalar arasına yapılır. Bir Björk flap, inferior tabanlı trakeal halka flapi yaratarak ve bu flapi inferior cilt sınırına dikerek yapılabilir. (Şekil 2.3) Bu teknik, kazara dekanülasyon insidansını önemli ölçüde azaltmıştır ve eğer kaza eseri dekanülasyon olursa trakeotomi tüpünü tekrar takmayı kolaylaştırmaktadır. Ayrıca, cerrah bir trakeal halkayı çıkartabilir veya haç şeklinde insizyon yapabilir. (Şekil 2.4)

Björk flap yüksek trakeal stenoz ve persistan trakeokutanöz fistül riski taşıdığı için çocuklarda kontraendikedir. Bunun yanında trakeotomi gereksinimi yalnızca birkaç gün olan hastalarda tercih edilmemelidir (örneğin, maksillofasiyal travma veya kapsamlı oral kavite cerrahisi). Planlanan trakeotomi insizyonundan önce, cerrah yüksek yerleşimli innominat arter olmadığından emin olmak için yaranın aşağısını palpe etmelidir; eğer varsa daha yüksek bir trakeotomi insizyonu gerekebilir (38).

Trakeaya girildikten sonra, endotrakeal tüp trakeaya doğru geri çekilir. Önceden test edilmiş ve uygun boyutta kafi olan trakeotomi tüpü, trakeotomi içine yerleştirilir. Ventilator devresi trakeotomi tüpüne geçirilir ve trakeal hook ve ekartörler çekilmeden önce, başarılı ventilasyon ve oksijenizasyon anestezi tarafından kontrol edilir ve onaylanır. Trakeotomi plakası, bağlar, dikişler veya her ikisi ile birlikte boyna sabitlenir. Sonrasında endotrakeal tüp çıkartılabilir (38).



Şekil 2.3 Björk flap. İnsizyon yapılan trakeal halka daha sonra boyun inferior cilde suture edilir (38).



Şekil 2.4 Trakea' ya giriş için kullanılan çeşitli insizyonlar. (A) Basit horizontal interkatilajinöz insizyon; (B) Anteriror trakeal pencere oluşturmak için çıkartılan trakeal halka; (C) Haç şeklinde insizyon (38).

#### 2.4.1. Acil Trakeotomi

Acil trakeotomi en iyi, krikoid kıkırdak seviyesinden başlayarak 2,5-4 cm uzunluğunda bir vertikal kesiyle uygulanır. Eğer cerrah sağ elini kullanıyorsa, sol eli ile larinksi stabilize eder ve sağ eli ile de bistüriyi tutar. İnsizyon cildi, platismayı ve ciltaltı dokusunu tek hamlede geçer. Strap kaslar ve tiroidin isthmusu çok nadir ortaya çıkartılır. Sol işaret parmağı trakeayı palpe etmek için kullanılır. Sonrasında bistüri tahmini olarak ikinci veya üçüncü trakeal halkanın yerinden, trakeaya insizyon yapmak için kullanılır. Havayoluna girildiği anda, endotrakeal tüp trakeaya yerleştirilmelidir. Trakeal dilatatör yararlı fakat gereksizdir.

Trakeal hook endotrakeal tüp geçerken trakeayı öne çekip sabitlemek için genelde yardımcıdır. Bu teknik obez boynu olanlar için kısmen yararlıdır. İşlem sırasında, bariz kanama, havayolu sağlanana kadar gözardı edilir; sağlandığı anda, kanama kontrol altına alınır. Eğer uygunsa, trakeotomi dikkatli bir şekilde kontrol edilir ve uygun düzeltmeler yapılır. Vertikal kesi, işlemin hızı için çok önemlidir ve boyundaki yapıları koruyabilir (38).

#### **2.4.2. Pediyatrik Trakeotomi**

Çocukta trakeotomi, erişkindekine benzer şekilde yapılır; fakat trakeaya basit vertikal kesi uygulanır. Björk flap ve trakeal halkaların çıkartılması pediyatrik hastalarda uygulanmamalıdır. Buna ek olarak, çocukta güvenli havayolunu sağlamak için bronkoskopi veya endotrakeal tüp uygulanmalıdır. Mümkün olduğunca acil trakeotomi yapılmamalıdır. Trakeotomi sırasında, trakeotomi tüpünün kazara çıkması durumunda rehberlik etmeleri için, 4.0 veya 5.0 emilmeyen monofilaman kılavuz sütürlerin (vertikal trakeal kesinin iki yanında birer tane olacak şekilde) kullanılması akıllıca olacaktır. Sütürleri hafifçe çekerek, trakea yaraya doğru yükseltilebilir ve trakeal kesi, tüpü tekrar takmak için, hafifçe açılmış olur (38).

#### **2.4.3. Perkütan Trakeotomi**

Perkütan trakeotomiye olan ilgi yakın zamanda artış göstermiştir. İşlem, iğne ile trakeaya transkutan giriş, lümene kılavuz tel girişi ve seri dilatasyonlar gerektirmektedir. Sonrasında trakeotomi tüpü lümene girmektedir. Başlangıçtaki talihsiz sonuçlar, işlemin güvenlik ve etkinlik durumuyla ilgili tartışmalara yol açmıştır. Destekçilerinin savları, perkütan trakeotominin, uygulaması kolay, işlem süresinin kısa olduğu, yatak başında uygulanabildiği, daha ucuz olduğu, hastanın işlem odasına götürülmesine gerek olmadığı, dolayısıyla nakil ile ilgili olası kazalardan korunduğu, yönündedir. Karşıt görüştekiler ise, olası komplikasyonların ki ciddi boyutlara ulaşabilmektedir, trakeaya körlemesine giriş yapılmasıyla ilgili olduğunu savunmaktadır. Fakat, yakın zamanda çok sayıda çalışma göstermiştir ki, işlemde fleksibil bronkoskopi kullanılması, daha az komplikasyon görülmesini sağlamıştır. Çocuklarda kullanılmaması ile ilgili bir fikir birliği oluşmuştur (daha yüksek komplikasyon oranları, bronkoskop ile ventilasyon tüpünden ventile etmenin zorluğu). Çocukların haricinde, tecrübeli bir cerrah tarafından uygulandığı takdirde, günümüzde endoskopik perkütan trakeotomi, cerrahi trakeotominin geçerli bir alternatifi olarak desteklenmektedir (38).

## 2.5. Laringotrakeal Stenoz Patofizyolojisi ve Nedenleri

Laringotrakeal stenoz endolarinksin kısmi ya da tam skatrisyel darlığıdır. Yetişkinlerdeki laringotrakeal stenoz farklı etyolojilerle oluşmaktadır.(Tablo 2.2) Stenoza oluşturan patofizyolojik süreç; cerrahi müdahalenin zamanını, yapılacak cerrahi müdahaleyi ve sonuçlarını etkilediğinden göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin, aktif Wegener granülomatozlu bir hastada subglottik stenoz tamiri, sistemik tedavi sistemik semptomları geriletinceye kadar ertelenmelidir ve bu süreç genellikle hastalığıdaki alevlenmelerden dolayı çoğunlukla tekrarlayan girişimler gerektirir (25). Benzer şekilde radyoterapi sonrası posterior subglottik stenozu oluşmuş, havayolu açıklığı sınırlı fakat yeterli olan hastanın tedavisinde de dikkatli olunmalıdır, çünkü rölatif kan akımı azlığı stenozu kötüleştirir veya kondroradyonekroz ile sonuçlanabilir (26).

<b>1. Travma</b>	<b>3. Benign tümörler</b>
1.1. Eksternal laringotrakeal hasar	3.1. İntrinsik
1.1.1. Künt boyun travmaları	3.1.1. Papillomlar
1.1.2. Larinks penetran yaralanmaları	3.1.2. Kondromlar
1.2. İnternal laringotrakeal hasar	3.1.3. Minör tükrük bezleri
1.2.1. Uzamış endotrakeal entübasyon	3.1.4. Nöral
1.2.2. Trakeotomi sonrası	3.2. Ekstrinsik
1.2.3. Cerrahi işlem sonrası	3.2.1. Tiroid
1.2.4. Radyoterapi sonrası	3.2.2. Timüs
1.2.5. Endotrakeal yanıklar	<b>4. Malign tümörler</b>
1.2.5.1. Termal	4.1. İntrinsik
1.2.5.2. Kimyasal	4.1.1. Yassı hücreli karsinom
<b>2. Kronik inflamatuvar hastalıklar</b>	4.1.2. Minör tükrük bezi
2.1. Bakteriyel difteri	4.1.3. Sarkomlar
2.2. Sifiliz	4.1.4. Lenfoma
2.3. Fungal histoplazmoz	4.2. Ekstrinsik
2.4. Tüberküloz	4.2.1 Tiroid
2.5. Lepra	<b>5. Kollajen vasküler hastalıklar</b>
2.6. Sarkoidoz	5.1. Wegener granülomatozu
2.7. Skleroma	5.2. Tekrarlayıcı polikondrit
	<b>6. Diğer</b>

Tablo 2.2. Yetişkin laringeal stenoz ve üst trakeal stenozun sebeplerini gösterir tablo.

Laringotrakeal stenozun halen en yaygın sebepleri boyun eksternal travmaları ve uzamış endotrakeal entübasyondur. Her iki durum da akut veya kronik stenozla sonuçlanabilir; fakat kronik stenoz oluşturmadaki patofizyolojik süreçleri farklıdır. Larinks ve trakea semirijit tübüler yapılar olarak düşünülebilir. Laringotrakeal kompleksin eksternal travmada yaralanması ile kıkırdak yapı bozulur, laringeal boşlukta hematoma oluşur ve genellikle mukozal bozulma meydana gelir. Hematomun rezorpsiyonu kıkırdak kaybına ve aşırı kollajen depolanmasına sebep olur. Sonrasında oluşan skar kontraktürü, stenoz ve motilite kaybına sebep olur (26).

Eksternal travmanın sebep olduğu laringeal hasarın yeri, mekanizması ve şiddeti değişkenlik göstermektedir (27). Aksine endotrakeal entübasyon ile oluşan hasar genellikle mukozada endotrakeal tüp etkisiyle meydana gelen iskemik nekrozla başlar (28) (29). Bakteriyel enfeksiyon varlığında oluşan mukozal ülserasyon perikondrit ve kondrit ile kıkırdak rezorpsiyonuna sebep olabilir. Submukozal fibrozis ve skar kontraksiyonu ile yara sekonder iyileşir. Endotrakeal entübasyon ile oluşan hasar özellikle posterior glottistedir ve tüpün duvarı tarafından uygulanan basınçla oluşur. Trakeal hasar da tüpün ucundaki balonun basıncı ile oluşur. Oluşacak hasar düşük basınç yüksek hacimli balonlar ile belirgin şekilde azalmıştır. Tüpün boyutu ve yapısı, entübasyon süresi ve laringeal hareketler de laringotrakeal stenoz gelişimine katkıda bulunmaktadır. Endotrakeal entübasyonun hava yolu ve ventilasyon desteği sağladığının birçoklarınınca kabul görmesi üzerine endotrakeal tüp tasarımında önleyici çalışmalara yönelindi (28) (30).

Hastaya bağlı süreçler de endotrakeal tüpe ve stenoz gelişimine toleransı etkileyebilir. Diyabetik hastalar, kalp yetmezliği olan hastalar veya inme öyküsü olan hastalarda entübasyon sonucu akut laringeal hasar gelişme insidansı artmıştır, dolayısıyla erken trakeotomiye yönelilmelidir (31). Bunun yanında gastroözofageal reflü hastalığı laringotrakeal stenozu şiddetlendiren bir faktör olarak göz önünde bulundurulmalıdır ki gastroözofageal reflü hastalığı H<sub>2</sub> reseptör blokörleriyle tedavi edilebilir (32).

## 2.6. Laringotrakeal Stenozun Sınıflandırılması

Havayolu stenozu için çeşitli derecelendirme sistemleri bulunmaktadır; bunlar fonksiyona veya stenotik bölgenin yerine bağlıdır. Belki de en yaygın sınıflama olan Albeit General sınıflaması laringeal obstrüksiyonu 4 evreye ayırır: Evre I, % 50'den daha az laringeal lümen obstrüksiyonu; Evre II, %50-%70 obstrüksiyon; Evre III, %71-%99 obstrüksiyon ile minimal lümen varlığı ve Evre IV, tam obstrüksiyon, lümen yok (26).

1980 yılında, Bogdasarian ve Olson (33) posterior glottik stenozun genişliğini 4 tipte sınıfladı: Tip I, vokal proses adezyonu; Tip II, posterior komissür stenozu, beraberinde interaritenoid düzlemde ve posterior krikoid laminada skar; Tip III, posterior komissür stenozu beraberinde unilateral krikoaritenoid eklem ankilozu; ve Tip IV, posterior komissür stenozu beraberinde bilateral krikoaritenoid eklem ankilozu. Bu posterior glottik stenoz sınıflamasında, yaralanmanın derecesi ve prognoza olan etkiler göz önüne alınmıştır (26).

McCaffrey (34) 72 hasta üzerinde yaptığı tekli ve çoklu değişkenli çalışmalarda stenoz bölgesinin en doğru tahmin edilebileceği zamanın dekanülasyon anı olduğunu gösterdi ve klinik evrelemenin temelini bu şekilde oluşturdu. Bu sınıflamada Evre I lezyonlar subglottis ya da trakeada olup 1 santimetreden küçüktür. Evre II lezyonlar 1 santimetreden uzun krikoid halka içindeki stenozlardır, glottise ve trakeaya uzanmazlar. Evre III lezyonlar üst trakeaya uzanır fakat glottis lezyona dahil değildir. Evre IV lezyonlar glottisde 1 veya 2 vokal kord fiksasyonu veya paralizi ile karakterizedir (34). Bu klinik evreleme sistemi başarılı dekanülasyon için yüksek oranda yol göstericidir. Evre I ve II hastaların %90'ı Evre III hastaların %70'i, Evre IV hastaların %40'ı başarılı bir şekilde dekanüle edilmiştir (35).



## **2.7. Laringotrakeal Stenozun Tedavisi**

Laringotrakeal stenozun tedavisini iki ana başlık altında toplayabiliriz (36).

### **2.7.1. Endoskopik Yöntemler**

Nispeten hafif olgularda uygulanır. Laringotrakeal stenozun bazı kısımları, lazer vaporizasyon ve dilatasyon, “mikrotrapdoor” tekniğiyle eksizyon veya stenotik parçanın radyal insizyonlarla seri dilatasyonu gibi endoskopik tedavi tekniklerine uygundur. Endoskopik girişimlerle birlikte veya tek başına birçok ajan tedavide uygulanmıştır. Bu ajanlar arasında antibiyotikler, kortikosteroidler, mitomisin-C, 5-florourasil triamsinolon asetat kombinasyonu, penisilamin ve N-asetil sistein, halofigonon ve karnitin sayılabilir (7) (37). Lazerler, havayolundan eksternal insizyon yapmadan mükemmel bir kesme, koagüle etme ve dokuyu vaporize etme metoduyla, dokunun kesin tedavisine olanak tanımaktadır. Elektrokoter ile kıyaslandığında daha az miktarda doku termal hasara maruz kaldığı için, hemostaz sağlanabilmekte ve perioperatif ödem sıklıkla azalmaktadır. (36)

Hassasiyeti ve uygunluğu açısından mid-infrared bölgesinde ışık üreten karbondioksit (CO<sub>2</sub>) lazer laringotrakeal stenozun endoskopik tedavisinde birinci seçenektir. Çapı 0,5 mm ye kadar olan damarları koagüle etmek için kullanılabilir. Eğer stenotik alan vasküler ise potasyum titanil fosfat/532(KTP/532) veya neodimyum: itriyum: alüminyum: garnet (Nd:YAG) gibi hemoglobini absorpsiyonu daha iyi bir lazer önerilmektedir. Karbondioksit lazerin bir diğer dezavantajı ise iyi bir fiberoptik taşıma sistemin olmayışı ve genelde mikroskoba monte edilmiş mikromanipülatör sistem tarafından kontrol edilme gerekliliğidir (36).

Stenozun lazer ablasyonu, stenotik segmentin dilatasyonu ile veya intraluminal bir stentin yerleştirilmesi ile kombine edilebilen, yararlı bir tekniktir. Bu yöntem en çok, henüz olgun skar dokusuna dönüşmemiş, granülasyon dokusu içeren erken lezyonların tedavisinde başarılıdır. Bunun yanında stenotik segmentin uzunluğu 1 cm'nin altında olduğu durumlarda da kullanılabilir (36).

Dairesel stenoz alanlarında endoskopik olarak, lazerle skar dokusuna ışınal insizyonlar yapılabilir ve bu alanlar bir bronkoskop veya dilatatör ile genişletilebilir. Lazer, skar dokusunda dört-altı alan arasında ışınal insizyon yapmak için kullanılır. Eğer hasta trakeostomili değilse, lazer, bir ventile edici bronkoskop ile kombine edilebilir.

İnsizyonlar dairesel skar bandını kırar ve sağlam mukozal alanlar ortaya çıkartır. Dairesel skar alanında ortaya çıkarılmış olan sağlam mukoza nihayetinde orijinal lezyona benzer hatta daha kötü bir skar oluşturabileceği için geride bırakılan sağlam mukozal alanlar, dairesel alanı korumak açısından kritik önem taşımaktadır. Stenotik segment aşamalı olarak dilate edilebilir. Genellikle bu uygulamanın, yeterli bir havayolu elde edilene kadar 3-4 haftalık aralıklarla tekrarlanması gerekmektedir (36).

### **2.7.2. Açık Cerrahi Teknikler**

Endoskopik tekniklere yanıtız ciddi laringotrakeal stenoz alanları açık cerrahi müdahale gerektirmektedirler. Açık cerrahi teknikler ya stenotik segmentin çıkartılması ve havayolunun reanastomozunu ya da transplante edilen bir doku ile dairesel stenotik segmentin rahatlatılmasını hedeflemektedir. 1cm' den uzun, glottik veya yaygın trakeal tutulumu olan, endoskopik tekniklere yanıtız ve tama yakın stenozlar, açık cerrahi tekniklere adaydırlar. Diyabeti veya ciddi sistemik hastalığı olan hastalarda, açık yaklaşımlar büyük bir dikkatle ve ilgi ile yapılmalıdır. Bu hastalar, açık girişimlerden sonra, kötü yara iyileşmesi, perioperatif komplikasyonlar ve düşük başarı şansı gibi durumlarla karşı karşıya kalmaktadırlar. Bu tip yüksek riskli hastalarda, trakeostomi açmak en tedbirli yaklaşım olacaktır (36).

#### **2.7.2.1. Trakeal Rezeksiyon ve Reanastomoz**

5 cm' e kadar olan servikal trakeal stenoz alanları genellikle eksize edilebilmekte, proksimal ve distal trakeal segmentlerin primer olarak reanastomozu sağlanmaktadır. Bu yöntem uygulanırken cerrah hastanın yaşını ve fiziksel durumunu göz önünde bulundurmalıdır. Yaşlı hastaların trakeal halkalarının arasında trakeal elastisitenin azalmasına sebep olan kalsifikasyonlar vardır. Büyük, kalın boyunlu ve yaşlı hastalar da trakeal mobiliteden yoksundur (36).

#### **2.7.2.2. Krikoaritenoid Eklem Fiksasyonu**

Krikoaritenoid eklem, aritenoid kıkırdak ile krikoid kıkırdağın posterosüperior yüzünün eklem yapmasıyla oluşmuş sinoviyal bir eklemdir. Aritenoid kıkırdağın vokal prosesi; genellikle gerçek vokal foldların uygun pozisyonuna izin verecek şekilde üç eksen de serbestçe rotasyon yapabilmektedir. Aritenoid kıkırdağın bu normal hareketleri birçok faktör sebebiyle bozulabilir. Eksternal travma veya entübasyon sebebiyle aritenoid kıkırdak dislokasyonu görülebilir.

Anterior dislokasyonların; laringoskop bıçağının vektör yönü sebebiyle, biraz daha sık görülmesiyle birlikte aritenoid kıkırdak hem anteriora hem de posteriora disloke olabilmektedir. Romatoid artrit, gut gibi inflamatuvar hastalıklar krikoaritenoid eklemi tutabilir ve bu durum eklemin anormal fiksasyonu ile sonuçlanabilir. İnflamatuvar hastalıklar, unilateral veya bilateral krikoaritenoid eklem disfonksiyonu ile sonuçlanabilir. Krikoaritenoid aritriti olan hasta, genellikle stridor ve değişen derecelerde disfoninin eşlik ettiği dispne ile klinik bulgu verir. Disfonksiyon, vokal kordların paramedial pozisyonda fiske olmasının ve fonasyon sırasındaki normal pozisyonlarına veya inspirasyon sırasındaki normal abdüksiyonlarına erişememelerinin bir sonucudur. Aynı zamanda, larinksin innervasyon kaybı da aritenoid kıkırdağın normal hareketliliğini kısıtlayabilmektedir (36).

Krikoaritenoid eklem disfonksiyonu şüphesi olan hastada ayırıcı tanıda üç durum düşünülmelidir. İlki, posterior krikoaritenoid kas denerve olmuş olabilir. İkincisi, aritenoid kıkırdak disloke olmuş olabilir. Travma öyküsü, bu hastalarda, iyi sorgulanmalıdır. Son olarak inflamatuvar bir sebeple, eklem fiske olmuş olabilir. Aritenoid kıkırdağın esas yeri ve krikoaritenoid eklemin hareketi, en iyi, genel anestezi altında, aritenoid kıkırdak nazikçe öne arkaya hareket ettirilerek saptanabilir. Fikse bir krikoaritenoid eklem bu methodla tanılabılır. İntrinsik laringeal kasların elektromyogramı, hareketsizliğin innervasyon kaybından mı, krikoaritenoid eklemin fiksasyonuna sekonder olarak mı geliştiğini belirleyebilir. Titizlikle alınmış bir öykü, sistemik inflamatuvar bir hastalığın tanısını koymakta yardımcı olur (36).

Krikoaritenoid eklem disfonksiyon tedavisi kişiye ve hastalığın sürecine özel olmalıdır. İnflamatuvar hastalığı olan bir hasta, bir romatologla birlikte tedavi edilmelidir. Ses çıkartabilen, nefes alıp-verebilen ve aspire etmeden yutabilen stabil hastalar güvenle gözlemlenebilirler. Unstabil, medikal veya rehabilitatif yöntemlerden fayda görmeyenler cerrahi olarak tedavi edilmelidir. Ventilasyonu yetersiz hastalara trakeostomi açılabilir ki bu da muhtemelen vokal kordların medial pozisyonuna bağlı olarak mükemmel bir sesin oluşmasına olanak sağlamaktadır. Başarılı bir tedavi stratejisi, cerrah ve hastanın arasındaki kusursuz iletişime, yoğun hasta eğitimine ve danışmanlığına bağlıdır (36).

## 2.8. Yara İyileşmesi

Yara canlı dokunun anatomik ve fonksiyonel devamlılığının bozulması, yara iyileşmesi ise travma ile başlatılan düzgün sıralı hücresel ve biyokimyasal olayların yeni doku oluşumu ile sonuçlanmasıdır (39).

Yaralar iki genel sınıfa ayrılabilir; akut ve kronik. Akut yaralar, anatomik ve fonksiyonel bütünlüğün desteklenmiş olarak yenilenmesiyle sonuçlanan, düzgün ve sıralı onarım işleminden geçerler. Aksine kronik yaralar, anatomik ve fonksiyonel bütünlüğü sağlayacak düzgün ve sıralı bir işlemde geçemezler veya desteklenmemiş, anatomik ve fonksiyonel bir sonuç oluşturamayan bir onarım sürecinden geçerler (40).

Yara iyileşmesi aşağıdaki şekillerde görülebilir.

**Primer yara iyileşmesi:** Deri kenarları direkt olarak karşılıklı kapatılır. İyileşme iyidir ve minimal skar formasyonu vardır.

**Sekonder yara iyileşmesi:** Yara kontraksiyon ve epitelizasyonla iyileşmesi için açık bırakılır. Primer yara iyileşmesi ile karşılaştırıldığında artmış inflamasyon ve proliferasyon görülür.

**Tersiyer yara iyileşmesi:** Başlangıçta açık bırakılan, daha sonra sekonder bir teknikle kapatılan yaralarda görülür (41).

Yara iyileşmesi, insan vücudunda normal biyolojik bir süreçtir. Son derece hassas ve programlı dört aşamadan elde edilir. Bunlar, hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve remodeling aşamalarıdır. Yara iyileşmesinin başarılı olması için, bu dört fazın uygun dizi ve zaman dilimi içinde gerçekleşmesi gerekir (42). Bu üç evreden herhangi birindeki uzama veya yetersizlik yara iyileşmesinde gecikme ile sonuçlanır (43).

## **Hemostaz**

Yaralanma ile birlikte damarlar açılır ve açığa çıkan subendotelial kollajene trombositlerin adezyon ve agregasyonu sonucu pıhtılaşma süreci başlar. Ayrıca trombositlerden sitokinler ve transforming growth factor (TGF- $\beta$ ), platelet-derived growth factor (PDGF), fibroblast growth factor (FGF), epidermal growth factor (EGF) gibi büyüme faktörleri salgılanır. Oluşan pıhtı başlangıçta yalnızca trombosit içerdiğinden soluktur (beyaz trombüs). Trombüs içerisinde kırmızı hücreler tutulduğunda koyulaşma olur (kırmızı trombüs). Aynı zamanda bu pıhtı buraya gelecek olan nötrofil, monosit, fibroblastlar için bir yapı iskelesi görevi görür (41) (44).

## **İnflamasyon**

İnflamasyon, artmış vasküler geçirgenlik ve prostaglandinlerle birlikte kemotaktik faktörlerin (kompleman, interlökin-1, TNF, TGF, bakteri yıkım ürünleri) salınması sonucu yaraya çeşitli hücreler göç eder. Bunlardan ilki nötrofillerdir. Daha sonra makrofaj ve lenfositler gelir. Ancak bu hücrelerin etkili olabilmesi için aktive olmaları gerekir. Özellikle makrofajların etkin çalışması önemlidir. Bu hücreler, hücre yıkım ürünlerini, bakterileri ve artıkları yok eder. Ayrıca makrofajlar sitokinler aracılığı ile lenfositleri, nitrikoksit aracılığı ile monosit, fibroblast ve endotel hücrelerini aktive eder (44).

## **Proliferasyon**

Aktive makrofajlar ve trombositlerden salınan sitokinler, bu aşamada ağırlıklı işlevi olan endotel ve fibroblast hücrelerini aktive eder. Endotel hücrelerinin proliferasyonu anjiyogenezis ve yeni damarların oluşumunu, fibroblastların proliferasyonu ise yeni kollajen ve bağ dokusu yapımını başlatır. Fibroblastlar glikozaminoglikanları salgılar, kollajen ve elastin üretir. Bir protein çekirdeğinden oluşan glikozaminoglikanlar disakkarid ünitleri tarafından çevrelenmiştir. Glikozaminoglikanlar hidrate olduğunda ground substans halini alırlar (41) (44).

## **Matürasyon - Remodeling**

Bu aşamanın en önemli özelliği yarada kollajen birikiminin olmasıdır. Yeni yarada bağ dokusunun ilk proteinleri fibrin ve fibronektindir. Daha sonra matriks yapımına yardımcı olacak glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlar, fibrin ve fibronektinin yerini alır.

Son olarak, yarada ağırlıklı bulunan kollajen yapımı başlar. Kollajen ilk önce ince fibriller şeklindedir, ancak kalınlıkları giderek artar ve gerilme çizgilerine göre organize olurlar (44).

Kollajen, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar fibroblastlar içinde sentezlenip hücreler arası sıvıya geçerler. Bu maddeler oluşturulan bağ dokusunun fiziksel özelliklerini belirler (45) (46).

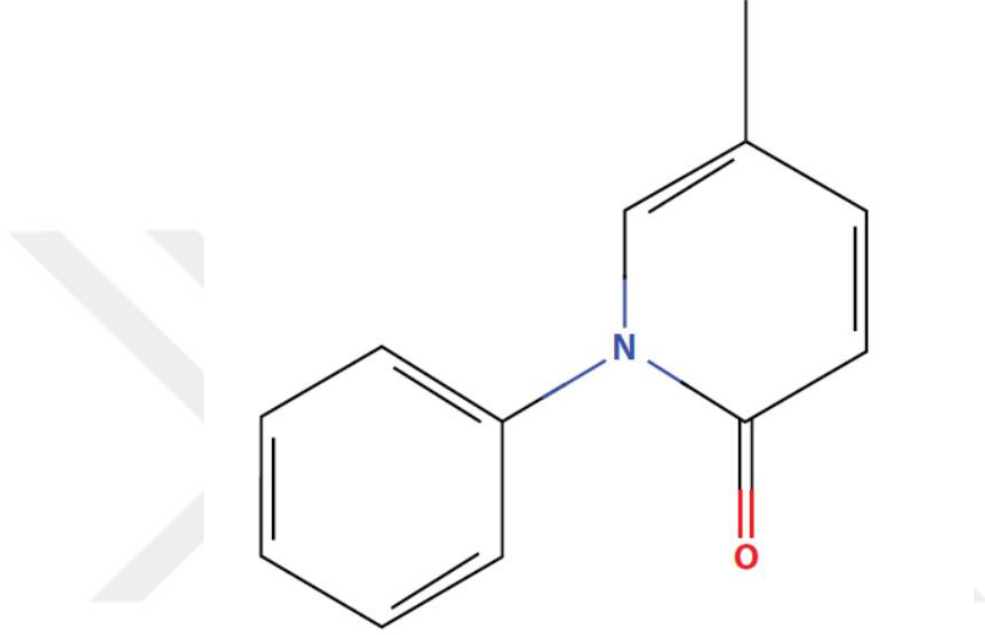
Bağ dokusunun anatomik ve fonksiyonel olarak en uygun şekli almasında önemli rol oynayan faktörler kollajen sentezi ve düzeyi, kollajenazlar ve bazı proteazlardır. Yaralanma sonrasında yaradaki kollajen miktarının sabit kalması, yarada kollajen sentez ve depolanmasıyla birlikte kollajen yıkımının da olduğunu bir göstergesidir. Fibroblastlar, epitel hücreleri ve aktive makrofajlar tarafından kollajenazlar salgılanır. Kollajenazlar yara alanında depolanan kollajeni yıkıp yeniden şekillendirerek yara skarının en fizyolojik şekli almasını sağlar (45) (46).

Maturasyon uzun bir süreçtir (yaklaşık bir yıl). Yaranın mekanik gücü giderek artar ve üç ay sonra normal gerilme gücünün yaklaşık %80'ine ulaşır. Ancak hiçbir zaman normal gücüne erişemez (44).

## 2.9. Pirfenidon Farmakolojisi

### 2.9.1. Kimyasal ve Moleküler Özellikleri

Pirfenidon molekül ağırlığı 185,22 gram/mol olan heterosiklik bir piridondur. Pirfenidonun Uluslararası Fizik ve Uygulamalı Kimya Birliği'ne (IUPAC) göre ismi 5-metil-1-fenil-2-[1H]-piridin; (8) olup literatürde alternatif isimlendirmeler mevcuttur. (Şekil 2.5.)



Şekil 2.5. Pirfenidonun moleküler yapısı (8).

Piridinler kömürün karbonizasyonu ile oluşmaktadır ve asetaldehit ve amonyaktan sentezlenebilmektedir. Piridinler sanayide çözücü, boya ve denatüran olarak kullanılabilir. Piridin bileşikleri dimetil sülfoksit içerisinde (10mg/ml) suda olduklarından iki kat daha fazla çözünür. Pirfenidon antifibrotik etkisinden bağımsız olarak reaktif oksijen bileşiklerini süpürücü etkiye de sahiptir. Pirfenidon in vitro ortamda NADPH bağımlı lipid peroksidasyonunu doza bağımlı olarak inhibe etmektedir (47). Süperoksidi ( $O_2^-$ ) direk olarak uzaklaştırmaz, fakat elektron rezonans spin tuzaklama çalışmaları hidroksil radikalini ( $OH^\bullet$ ) uzaklaştırabildiğini desteklemektedir. Pirfenidon radikal süpürücü aktivitesi olan metal iyonları (Örn,  $Fe^{+2}$ ) ile kompleksler oluşturur (48).

Pirfenidon su ve etanol içerisindeki demir kloridle reaksiyona girerek metal kompleksler oluşturur. Pirfenidon ayrıca oksidatif ve nitrozatif stresi indükleyebilir, nitrik oksit sentaz (iNOS) gen ekspresyonunu ve nitrik oksit ( $NO$ ) üretimini azaltarak düzenleyebilir.

Bu mekanizmanın en çok akut akciğerdeki inflamatuvar evre ile ilişkili olduğu düşünülmektedir, bu hasar modelinde oksijen ve nitrik oksit reaksiyona girerek peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>) oluşturmaktadır. Peroksinitrit idiopatik pulmoner fibrozlu akciğerde geniş bir şekilde yayılmış olup peroksinitrit varlığı epitelin daha önce reaktif oksijen bileşikleri tarafından hasarlandığının göstergesidir (49).

Bu özellikleri Pirfenidonun fibrozisi önleme gücü ile ilişkili olabilir, ratlarda akut akciğer inflamasyonu modelinde bu özellikler ortaya konulmuştur. İdiopatik pulmoner fibroz (IPF) gibi kronik fibrotik hastalıklarda Pirfenidonun radikal süpürücü aktivitesi daha az öneme sahiptir. Pirfenidon sitokin ve kemokin (TNF-alfa dahil) üretimini, ayrıca TGF- $\beta$ , trombosit kökenli büyüme faktörü A ve B ve fibroblast büyüme faktörü üretimini baskılayarak antiinflamatuvar etki gösterir (50).

### **2.9.2. Farmakokinetik**

Fareler intravenöz Pirfenidonu hızlı bir şekilde elimine etmektedir. Ana bileşiğin terminal eliminasyon yarı ömrü 8 dakika 6 saniyedir ve Pirfenidon vücut sıvılarına hızlı bir şekilde dağılır. Bütün Pirfenidon molekülleri karboksilik aside metabolize olmalıdır ve ana bileşiğin çok az bir kısmı (%3) değiştirilmeden atılır (51).

Erkek ve dişi tazılara oral yolla verildiğinde maksimum Pirfenidon konsantrasyonu cinsiyete göre değişiklik göstermektedir. Pirfenidon klirensi (40 mg/kg gün)  $1.99 \pm 0.13$  (SE) litre/saat/kilogramdır ve yüksek dozlarda azalmaktadır (52).

Koyunlara intravenöz yolla verildiğinde, Pirfenidon konsantrasyonunun en yüksek olduğu organlar akciğerler, karaciğer ve bağırsaklardır. İdrar metabolitleri hidroksil pirfenidon, karboksipirfenidon, hidroksipirfenidonglukuronid ve otoksipirfenidondur. % 1'den daha az bir kısmı idrarda ana ilaç olarak atılmaktadır (50).

Pirfenidonun farmakokinetiği aynı zamanda normal gönüllü insanlarda klinik olarak uygun dozlarda çalışılmıştır (53). Eğri altında kalan plazma düzeyleri oral doz ile orantılıdır. Oral Pirfenidon hızlı bir şekilde absorbe olmakta (20-60dk) ve 2-2,5 saatlik yarı ömürle vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Besin alımı absorpsiyonu yavaşlatmakta fakat yan etkileri azaltmaktadır (50).



Pirfenidonun farmakokinetiği 70-79 yaş arasındaki sağlıklı gönüllülerde günde 3 kez 801 miligram dozunda uygulama ile detaylı olarak çalışılmıştır. Çalışmada besinlerin ve antiasitlerin etkileri değerlendirilmiştir (54). Pirfenidonun farmakokinetiği ilk geçiş etkisi olan beş kompartmanlı lineer model ve birinci derece absorpsiyonu takiben bir gecikme süresi ile açıklanmıştır. İlk metabolit olan 5-karboksi Pirfenidon plazmada kısa zamanda ortaya çıkmaktadır. Besinler Pirfenidon emilimini azaltmakta, geciktirmekte ve primer metabolite dönüşümü artırmaktadır. Besinlerle birlikte alım bulantı ve baş dönmesi de dahil yan etkileri azaltmaktadır. Günde üç kez 801 miligram dozunda uygulama güvenli görülmektedir ve klinik çalışmalarda ortaya konulmuştur (50).

IPF tedavisinde kullanılan Pirfenidon dozu 3x801 miligramdır (2403mg/gün), bu doza 2 hafta boyunca ilaç dozu kademeli artırılarak ulaşılır. Hafif ve orta dereceli karaciğer hastalığı olanlarda doz ayarlaması gerekmemesine rağmen karaciğer enzimleri monitörize edilmelidir. Pirfenidon çoğu hasta tarafından iyi tolere edilmesine rağmen ençok bildirilen yan etkileri; bulantı, ciltte kızarıklık, yorgunluk, ishal, ve fotosensitivitedir (50).

Pirfenidon az miktarda diyaliz edilebilir bir madde olmasına rağmen hemodiyaliz hastalarında doz ayarlaması gerekli değildir (55). Ancak hemodiyaliz tedavisi görmekte olan son dönem böbrek hastalarına Pirfenidon tedavisi önerilmez (50).

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

Bu çalışma Yeditepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun 01/07/2014 tarih ve 405 karar numaralı onayı alınarak Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir. Tüm hayvan bakımı ve prosedürleri insan eli ile uygulanmıştır. Ağırlıkları 200-250 gram arasında değişen 16 adet "Sprague Dawley tipi rat 7 gün boyunca altta yatan herhangi bir hastalığı dışlamak için gözlendi. Ratlar 12 saat karanlık / aydınlık döngüsüne uygun, sabit bir sıcaklıkta (yaklaşık 22 santigrat derece) tutuldu.

#### **3.1. Deneysel tasarım**

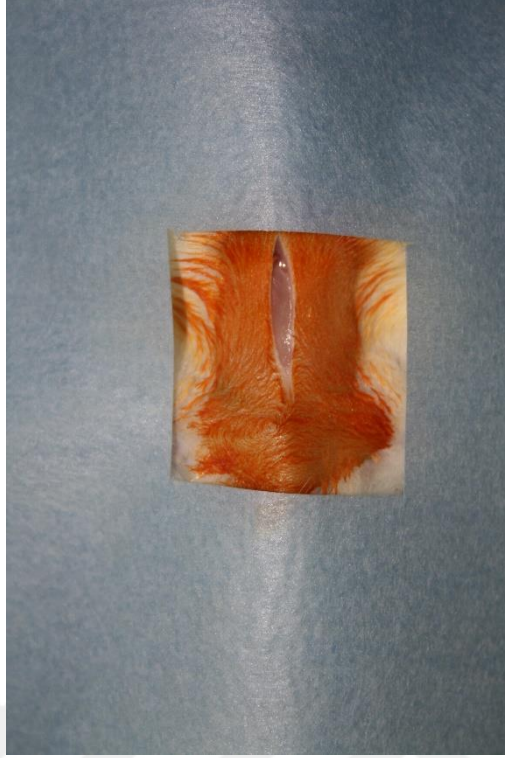
Her bir rata intramusküler 40 mg/kg ketamin baz (Ketalar® 10 ml flakon, Pfizer) ile 7 mg /kg ksilazin hidroklorür (Ksilazol® 50 ml flakon, Provet) verilerek anestezi sağlandı ve ratlar cerrahi işlem sırasında spontan solunuma bırakıldı. Anestezi uygulandıktan on dakika sonra ratlar supin pozisyonda yatırıldı (Resim 1). Boynun ön bölümü traş edililerek povidon-iodin ile silindi ve steril olarak örtü ile kapatıldı (Resim 2). Operasyon süresince ve sonrasında ağrıyı azaltmak, aynı zamanda hemostaza yardımcı olmak amacı ile insizyon bölgesine 0,2 ml adrenalinli lidokain hidroklorür uygulandı. Orta hatta tiroid kıkırdak üst sınırından insusura jugularise uzanan vertikal cilt insizyonu yapıldı (Resim 3). Cilt, cilt altı geçildi, submandibuler gland yukarıya ekarte edildi (Resim 4). Strep kaslar ekarte edilerek laringotrakeal çatı ortaya kondu (Resim 5). Pretrakeal fasya eleve edildikten sonra 2-4. servikal trakeal halkalar arasından vertikal trakeotomi açıldı (Resim 6) ve 6F besleme tüpü trakeotomi kanülü olarak yerleştirildi (Resim 7). Stoma süturu ile kanül trakeotomi alanına sabitlendi. Strep kaslar, cilt altı dokusu (Resim 8) ve cilt anatomiye uygun olarak 4.0 Rapid Vycril ( Ethicon, Belçika) ile kapatılarak operasyona son verildi (Resim 9-13) (Resim 10) (Resim 11) (Resim 12) (Resim 13). 2 rat perop dönemde öldü. İstatiksel açıdan yeterli denek olması nedeni ile yerlerine yeni denekler eklenmedi.



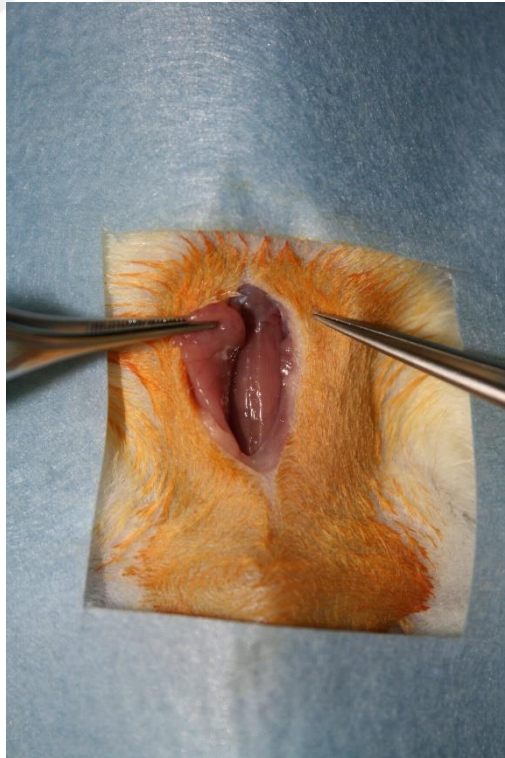
**Resim 1. Cerrahiye hazırlanan ratın supin pozisyonuna yatırılması.**



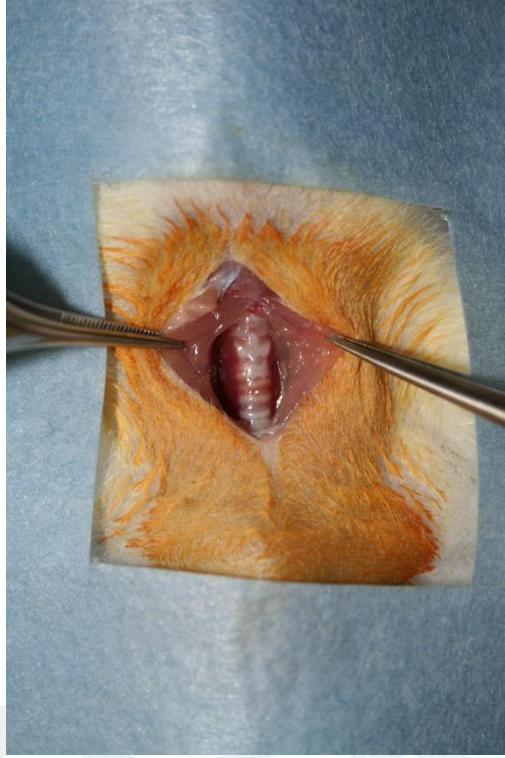
**Resim 2. Boyun ön bölümü traş edilip, povidon-iodin ile silinmesi.**



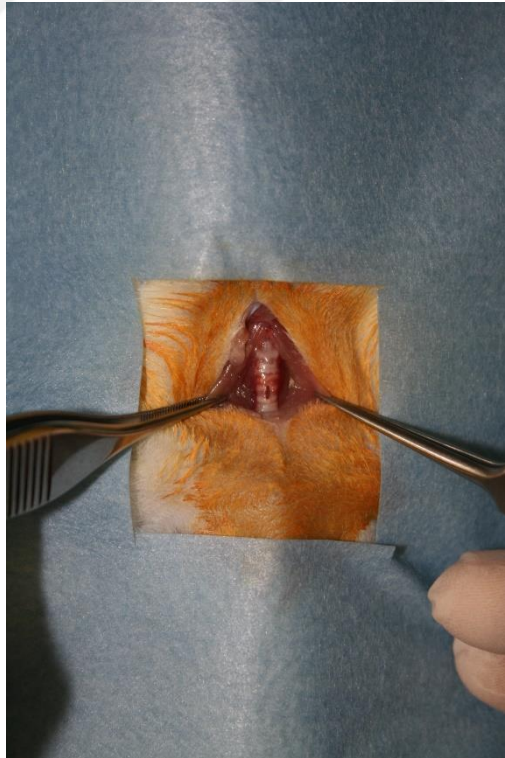
**Resim 3. Çene altından insisura jugularise kadar vertikal yapılan insizyon.**



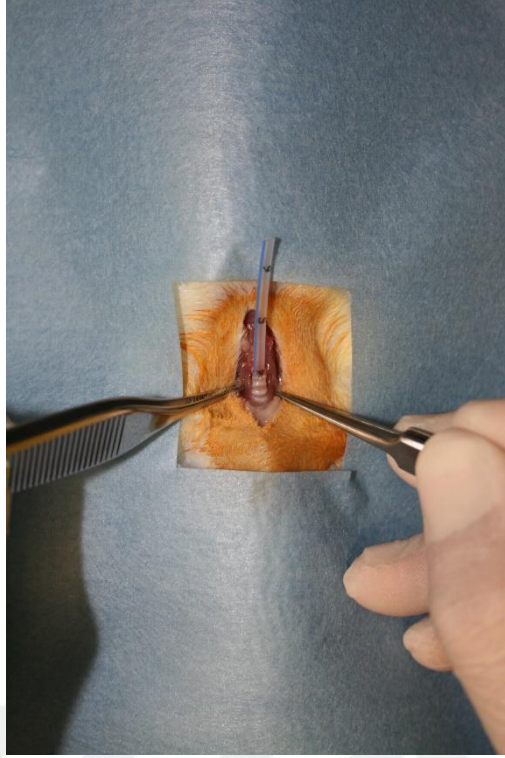
**Resim 4. Submandibular glandın ekartasyonu.**



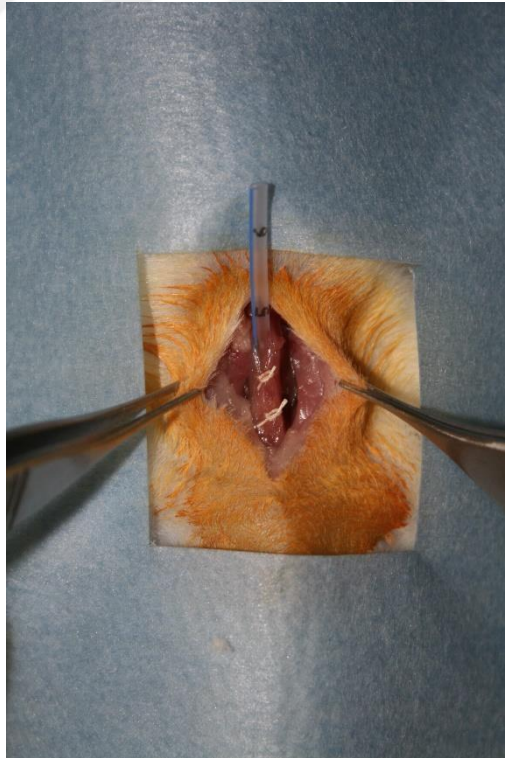
**Resim 5. Strep kasların lateralizasyonu ile trakeal çatının ortaya konması.**



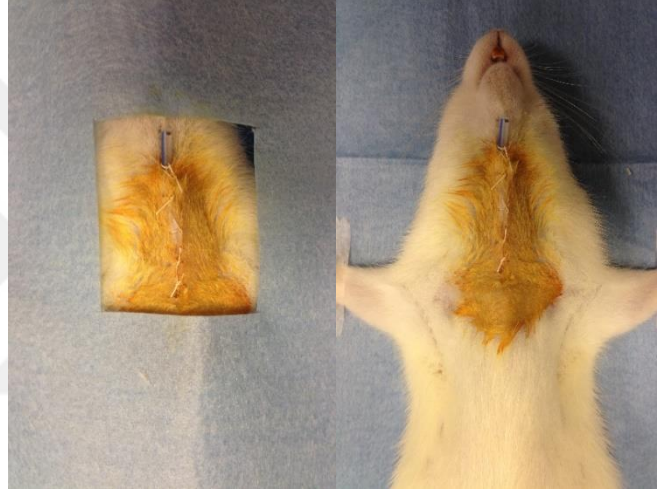
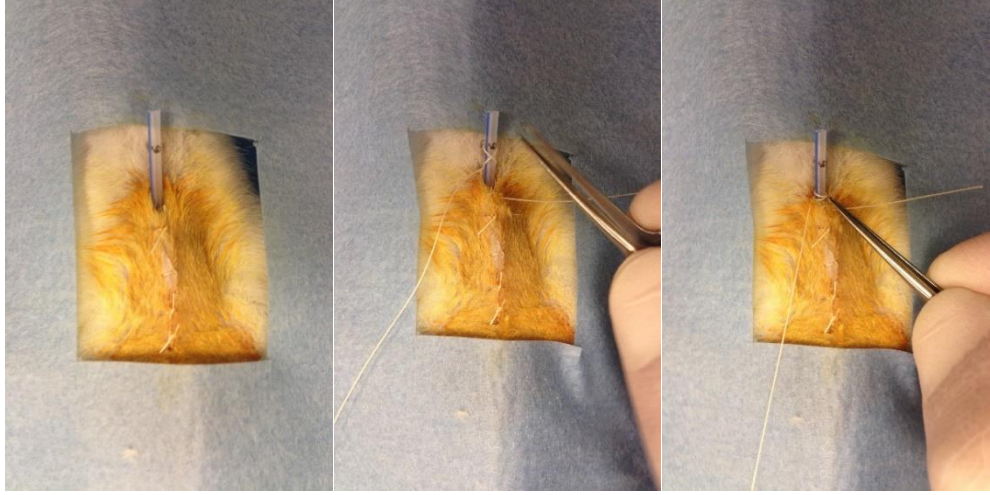
**Resim 6. 2-4. trakeal halkalar arasından yapılan vertikal trakeotomi.**



**Resim 7. Trakeotomi kanülünün yerleştirilmesi.**



**Resim 8. Strep kasların kapatılması.**



**Resim 9-10-11-12-13. Cilt altı ve cildin kapatılması ve kanülün cilde sabitlenmesi.**

Postoperatif erken dönemde solunum sıkıntısı yönünden takip edilip tamamen uyandıklarında kafeslerine alındılar. Hayvanlar randomize olarak iki gruba bölündü. 1. gruba (deney grubu) 10 gün boyunca 1mg/ml/gün intraperitoneal Pirfenidon uygulandı. 2. gruba (kontrol grubu) 10 gün boyunca 1ml/gün intraperitoneal salin uygulandı. Gruplar tanımlama kolaylığı açısından, Pirfenidon uygulanan 1. grup (deney grubu) ‘‘P’’ ve salin uygulanan 2. grup (kontrol grubu) ‘‘K’’ olacak şekilde isimlendirildi. Kolaylık ve dozdaki isabet açısından intraperitoneal yol tercih edildi. 10 gün sonra trakeotomize ratlar dekanüle edildi. Dekanülasyondan 3 hafta sonra hayvanlar intramüsküler 40 mg/kg ketamin baz (Ketalar® 10 ml flakon, Pfizer) anestezisi altında, kanatılarak kurban edildi. Histopatolojik değerlendirme için trakealar, 1. trakeal halkanın üst 7. trakeal halkanın alt sınırları arasında rezeke edildi.

Her bir trakeal spesimenden distal uçtan proksimal uca doğru seri olarak kesitler alındı. Trakea spesimenleri 0,5 cm kalınlığında kesitler halinde %10'luk nötral formaldehit içinde fikse edildi ve kasetlendi. Kasetlenen biyopsi materyalleri Shandon Excelsior® marka doku takip cihazında doku takibine alındı. Takip işlemi sonrasında parafine gömülerek bloklandı. Shandon FINESSE- ME® marka mikrotomla 5 mikron kalınlığında horizontal kesitler alındı. Kesitler Hematoksilen-Eozin (H&E), Masson Trichrome (MT) ile boyandı ve ışık mikroskopunda (Olympus BX 51) incelendi. Ayrıca kesitler Leica ışık mikroskopu ve Stereoinvestigator yazılım ile incelenerek trakea lümen içi çapları ve trakea mukoza kalınlığı ölçüldü.

Histopatolojik incelemede; epitel hasarı, inflamasyon ve fibrosis parametreleri değerlendirildi. Tüm parametrelerde; yok (-), hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) şeklinde nitelendirildi ve mikroskopik değerlendirme sırasında "+" ve "-" işaretle değerlendirilen parametreler istatistiksel değerlendirme için 0, 1, 2 ve 3 olacak şekilde nümerik hale getirildi. Epitel hasarı epitelde saptanan kayba göre değerlendirildi. İnflamasyon ise hasarlı bölgedeki submukozal alanda x400 büyütme alanındaki toplam inflamatuvar hücreler sayılarak, mm<sup>3</sup>'e düşen ortalama inflamatuvar hücre sayıları değerlendirildi. Bunun için (-) değerlendirme 0, (+) değerlendirme 1, (++) değerlendirme 2, (+++) değerlendirme 3 olarak puanlandı. Fibrosis ise derecesine göre 0-3 arasında değerlendirildi. Trakea lümen içi çapları ve trakea mukoza kalınlıkları mikrometre olarak ölçüldü.(Tablo 3.1)

Masson Trichrome boyama ile boyanan kesitler, CCD dijital kamera (Optronics® Microfire 1600x1200P, Goleta, CA, A.B.D.), görüntü kartı (ATI® FireGL Advance Micro Device, Camberly, İngiltere), bilgisayar kontrollü motorize tabla, (Bioprecision®, Howtrone, NY, A.B.D.), histolojik mikro-kesici (Heidenhein, Traunreut, Almanya) ve ışık mikroskopundan (Leica® DM 4000B, Wetzlar, Almanya) oluşan stereoloji çalışma istasyonunda incelenmiştir. Ölçümler yukarıda belirtilen mikroskopta Stereoinvestigator 7.0.5 (Microbrightfield, Williston, VT, A.B.D.) programı kullanılarak yapılmıştır. Lümen içi çapı ve mukoza kalınlığı Leica® C Plan x4 objektif (NA= 0.10) ve Quick Measure Line kullanılarak 4 ayrı bölgeden alınan değerlerin ortalamaları hesaplanarak mikrometre cinsinden ölçülmüştür.



	(-) Yok	(+) Hafif	(++) Orta	(+++) Şiddetli
EPİTEL HASARI	%25'den az	%26-50	%51-75	%75'den fazla
İNFLAMASYON	x400 büyütmede mm <sup>3</sup> 'de 0-30 inflamatuvar hücre var	x400 büyütmede mm <sup>3</sup> 'de 31-100 inflamatuvar hücre var	x400 büyütmede mm <sup>3</sup> 'de 101-150 inflamatuvar hücre var	x400 büyütmede mm <sup>3</sup> 'de 151'den fazla inflamatuvar hücre var
FİBROZİS	Fibrozis bulgusu yok	Hafif derecede Fibrozis mevcut	Orta derecede Fibrozis mevcut	Şiddetli derecede Fibrozis mevcut

**Tablo 3.1. Mikroskopik değerlendirme sırasında "+" ve "-" olarak değerlendirilen parametrelerin istatistiksel değerlendirme için nümerik hale getirilmesi (x400 büyütme).**

Device, Camberly, İngiltere), bilgisayar kontrollü motorize tabla, (Bioprecision®, Howtrone, NY, A.B.D.), histolojik mikro-kesici (Heidenhein, Traunreut, Almanya) ve ışık mikroskobundan (Leica® DM 4000B, Wetzlar, Almanya) oluşan stereoloji çalışma istasyonunda incelenmiştir. Ölçümler yukarıda belirtilen mikroskopta Stereoinvestigator 7.0.5 (Microbrightfield, Williston, VT, A.B.D.) programı kullanılarak yapılmıştır. Lümen içi çapı ve mukoza kalınlığı Leica® C Plan x4 objektif (NA= 0.10) ve Quick Measure Line kullanılarak 4 ayrı bölgeden alınan değerlerin ortalamaları hesaplanarak mikrometre cinsinden ölçülmüştür.

İmmunohistokimyasal incelemede 5 mikronluk kesitler alınarak Avidine Biotine Complex (ABC) yöntemi ile Leica Bond Max® marka immunhistokimya boyama cihazında TGF BETA; (SANTA CRUZ®, LOT: E2308, 1:100 dilüsyonda) ve TNF-ALPHA; BİORBYT®, LOT: A2142, 1:50 dilüsyon ve -1L-1BETA (H-153): SC 7884; SANTA CRUZ, LOT: E1914, 1:50 dilüsyonda işleme alınarak boyandı. İmmunohistokimyasal boyama sonuçları Olympus BX 51 marka mikroskopta 0-3 arasında boyanma derecesine göre skala verilerek değerlendirildi.

Çalışmada elde edilen veriler bilgisayarda SPSS 22.0 (Statistical Packages of Social Sciences) programı kullanılarak analiz edildi. Açıklayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde kategorik değişkenler için frekans ve yüzde şeklinde gösterildi. Bağımsız iki grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında iki bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farkın analizi için ki-kare testi ve yerine göre Fisher kesin olasılık testi ile yapıldı.  $p < 0,05$  olması durumunda aradaki fark anlamlı kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

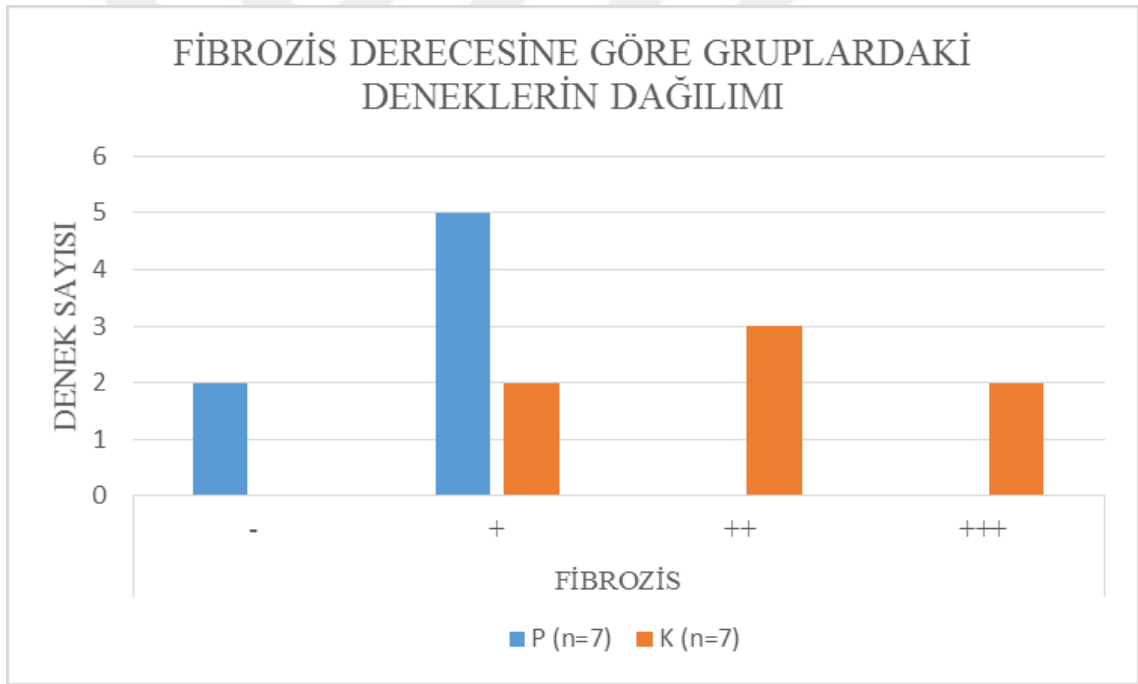
Hazırlanan her preperatta histopatolojik olarak epitel hasarı, fibrozis, inflamasyon, histomorfometrik olarak trakeal lümen içi çap ve mukoza kalınlığı ile immünohistokimyasal olarak TGF $\beta$ -1, TNF $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  değerleri hesaplandı.

##### 4.1. Mikroskopik Bulgular

İnflamasyon, epitel hasarı ve fibrozis bulguları ile İmmünohistokimyasal olarak TGF $\beta$ -1, TNF $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  ekspresyon dereceleri nümerik olarak her iki grupta da hesaplandı.

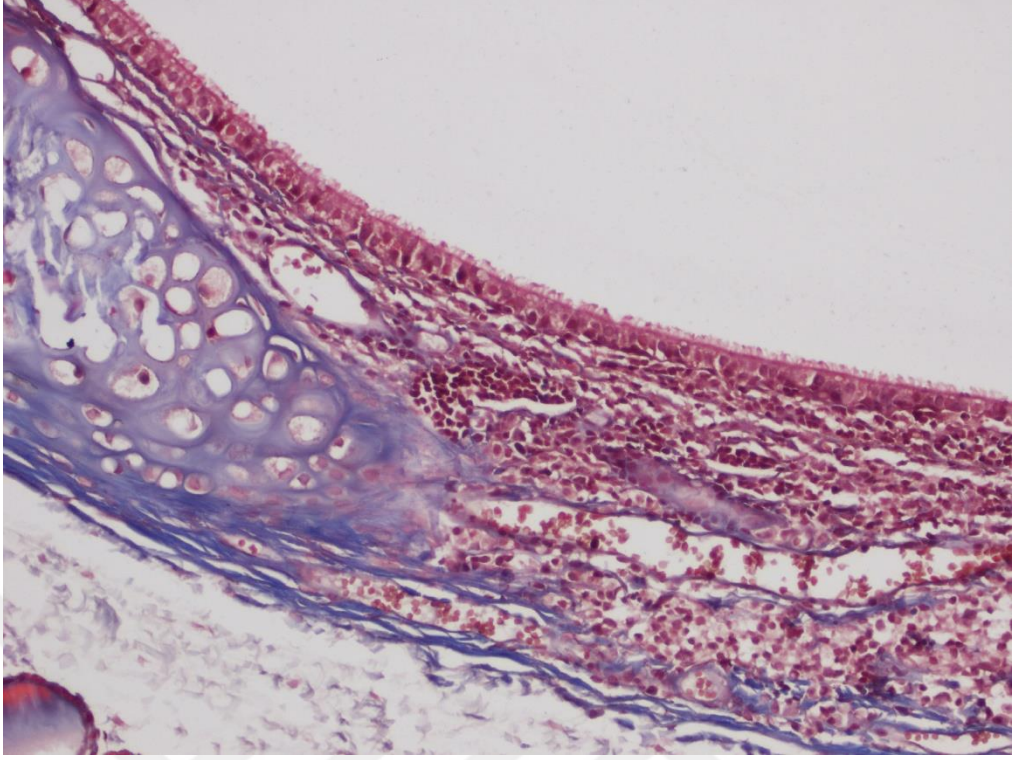
##### 4.1.2. Fibrozis

Pirfenidon uygulanan grupta 2 denekte neredeyse fibrosis görülmezken, 5 denekte hafif derecede fibrosis bulguları gözlemlenirken, kontrol grubunda hafif derecede 2, orta derecede 3, şiddetli derecede 2 denekte fibrosis bulguları gözlemlendi.(Tablo 4.1.)

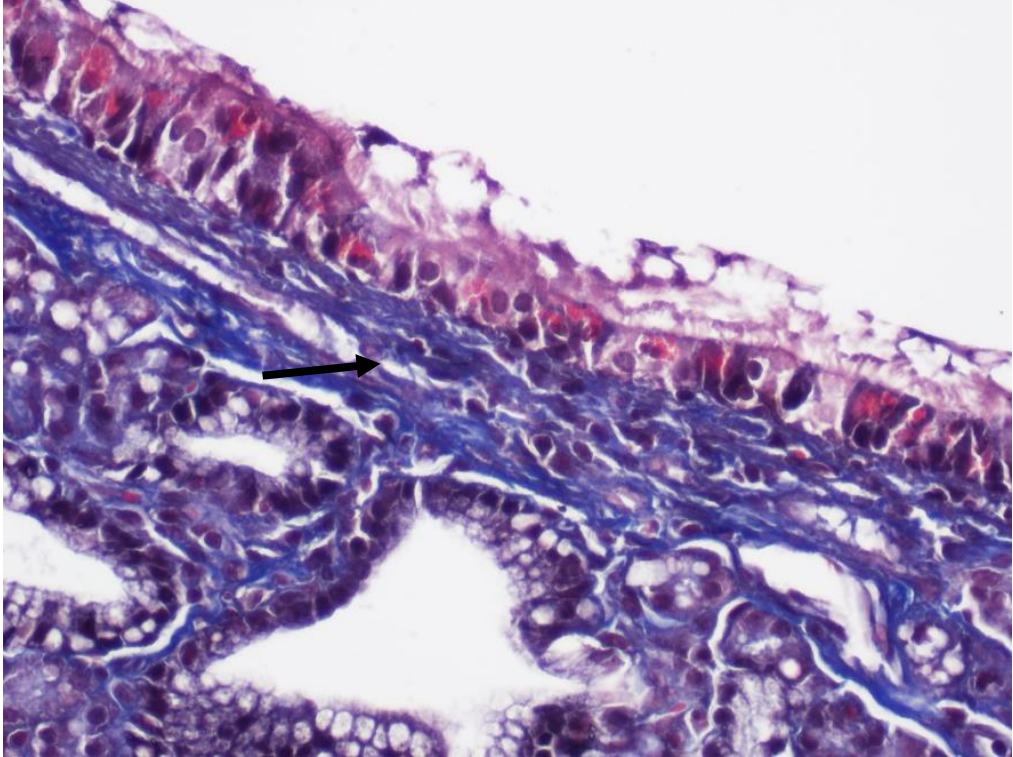


**Tablo 4.1. Fibrozis derecesine göre gruplardaki deneklerin dağılımını gösterir tablo.**

Fibrosis derecelerine göre gruplar karşılaştırıldığında Pirfenidon grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardı. (p:0,04; İstatistiksel anlamlılık, p<0,05 kabul edilmiştir.)



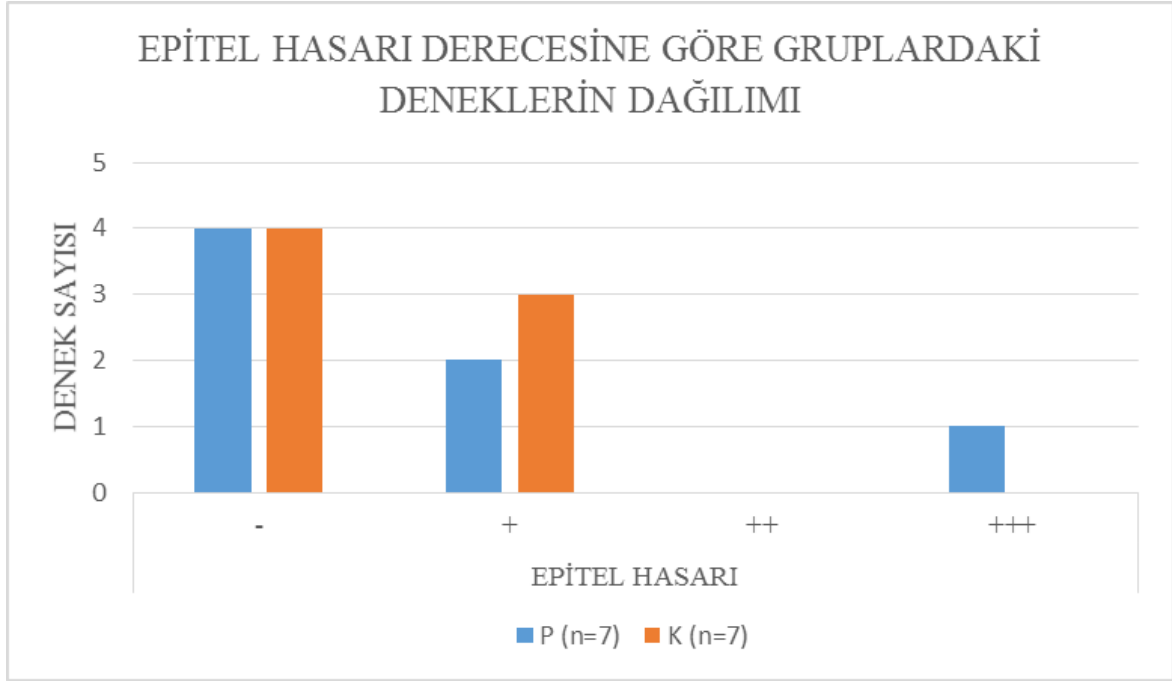
**Resim 14.** X200 büyütmede Pirfenidon grubunda (Grup P) (-) fibrosis bulgusu olmayan bir ratın trakeasının histolojik kesiti (MT Boyama).



**Resim 15.** X400 büyütmede kontrol grubunda (Grup K) (+++) fibrosis bulgusu olan (ok ile gösterilen alan) bir ratın trakeasının histolojik kesiti (MT Boyama).

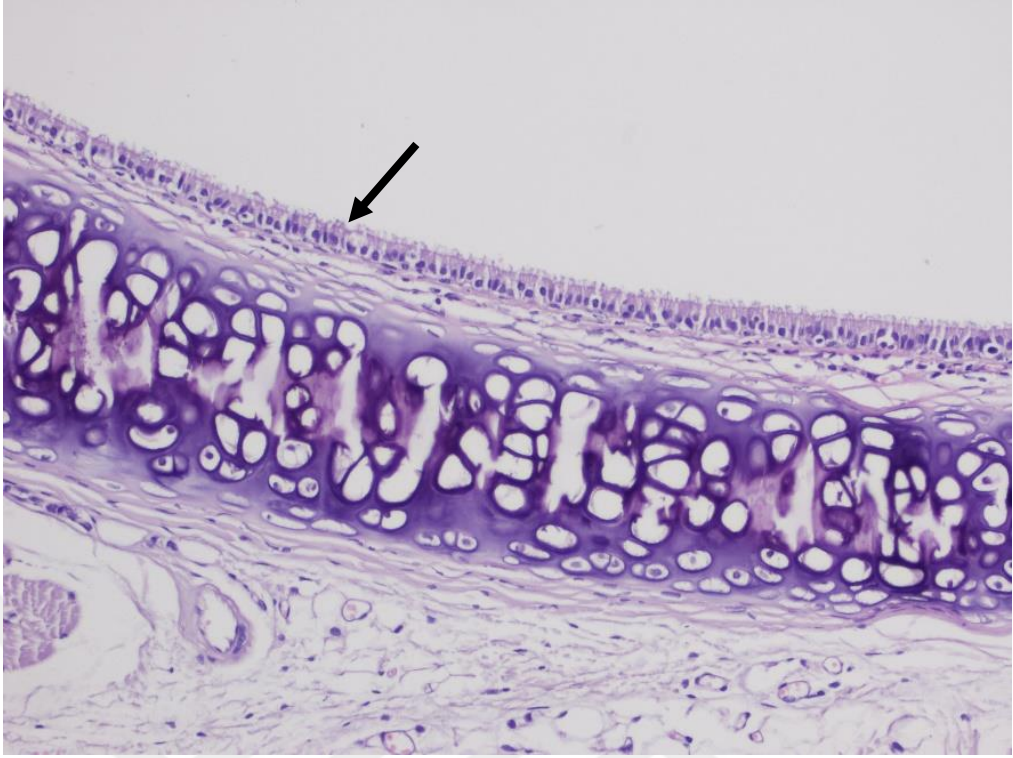
### 4.1.3. Epitel Hasarı

Epitel hasarı ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Deneklerin, Pirfenidon grubunda 1 denek hariç hepsinde hasarlı bölgelerde mukoza epitelinin rejenere olduğu görüldü. (Tablo 4.2.)

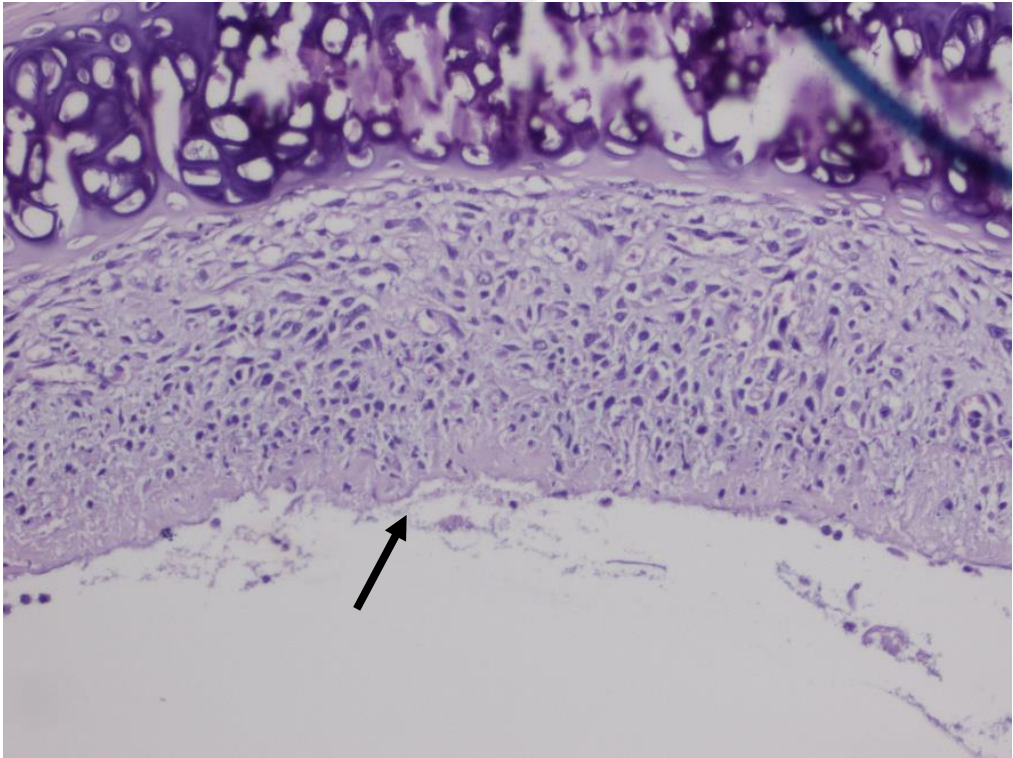


**Tablo 4.2. Epitel hasarı derecesine göre gruplardaki deneklerin dağılımını gösterir tablo.**

Epitel hasarı derecelerine göre gruplar karşılaştırıldığında Pirfenidon grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu. ( $p:0,549$ ; İstatistiksel anlamlılık,  $p<0,05$  kabul edilmiştir.) Pirfenidon grubundan 1 denek hariç bütün deneklerde epitel rejenerasyonu neredeyse tamdı.



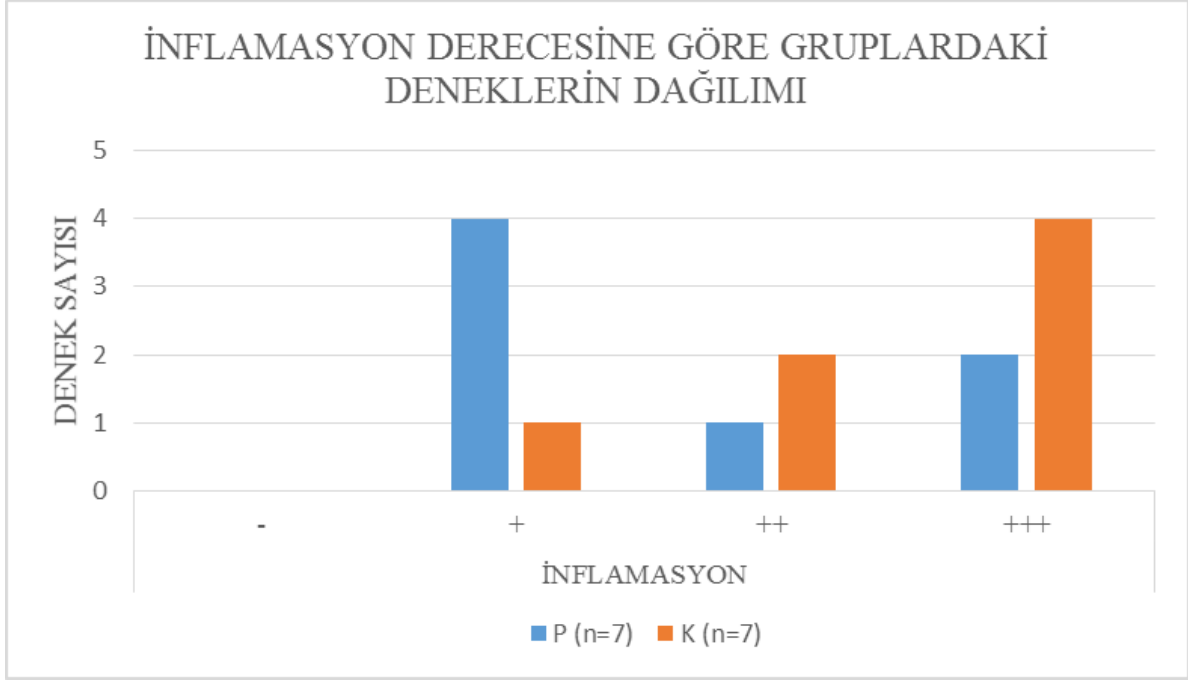
**Resim 16.** X200 büyütmede deney grubunda (Grup P) (-) epitel hasarı olmayan tamamen rejenere olan (ok ile gösterilen alan) bir ratın trakeasının histolojik kesiti (H&E Boyama).



**Resim 17.** X200 büyütmede kontrol grubunda (Grup K) (+++) epitel hasarı olan (ok ile gösterilen alan) bir ratın trakeasının histolojik kesiti (H&E Boyama).

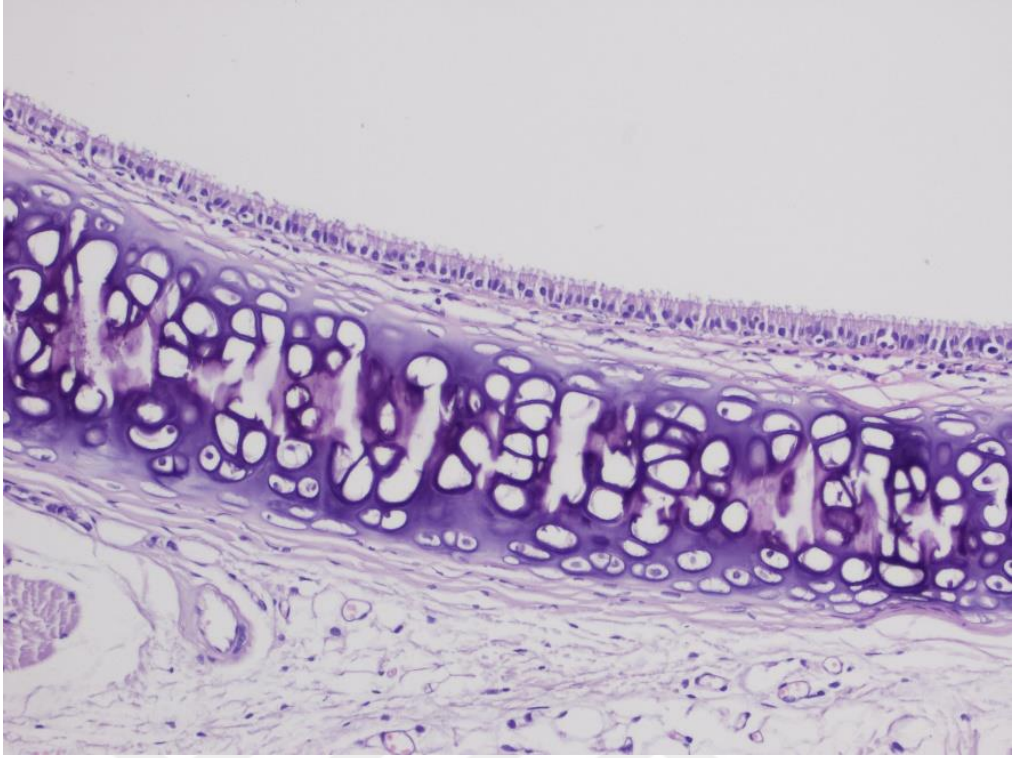
#### 4.1.4. İnflamasyon

Pirfenidon grubunda hafif derecede 4, orta derecede 1, şiddetli derecede 2 denekte inflamasyon bulguları gözlemlenirken, kontrol grubunda hafif derecede 1, orta derecede 2, şiddetli derecede 4 denekte inflamasyon bulguları gözlemlendi.(Tablo 4.3)

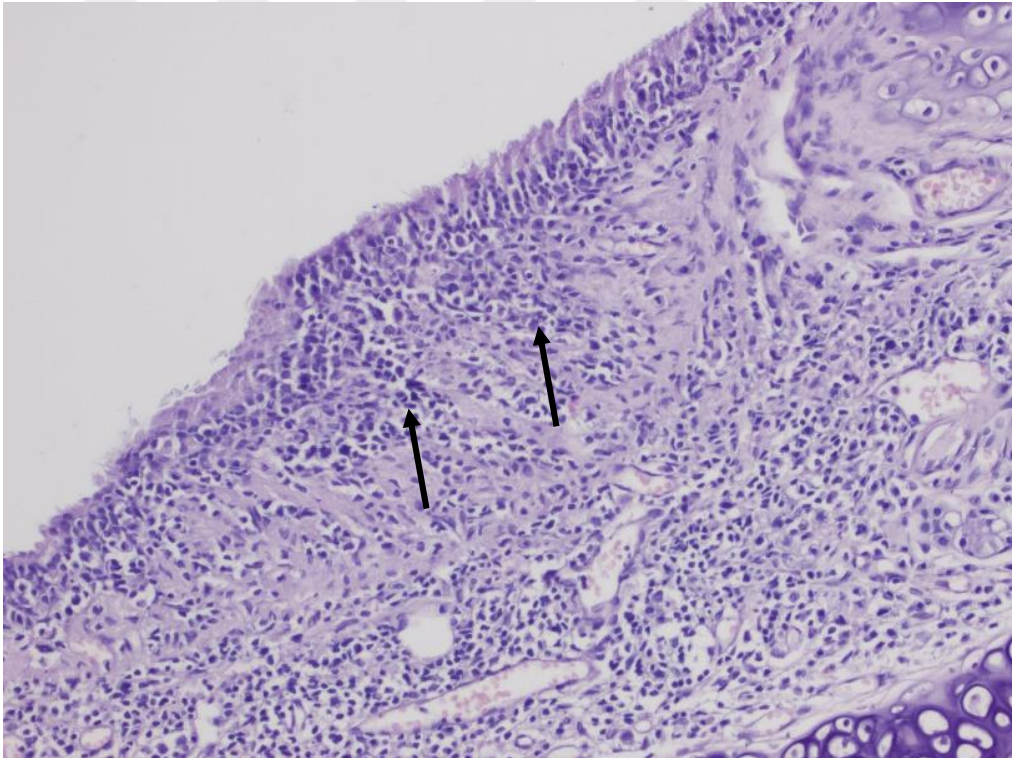


**Tablo 4.3. İnflamasyon derecesine göre gruplardaki deneklerin dağılımını gösterir tablo.**

İnflamasyon Pirfenidon grubunda daha fazla baskılanmasına rağmen iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu. (p:0,247; İstatistiksel anlamlılık, p<0,05 kabul edilmiştir.)



**Resim 18.** X200 büyütmede deney grubunda (Grup P) (-) inflamasyon bulgusu olmayan bir ratın trakeasının histolojik kesiti (H&E Boyama).



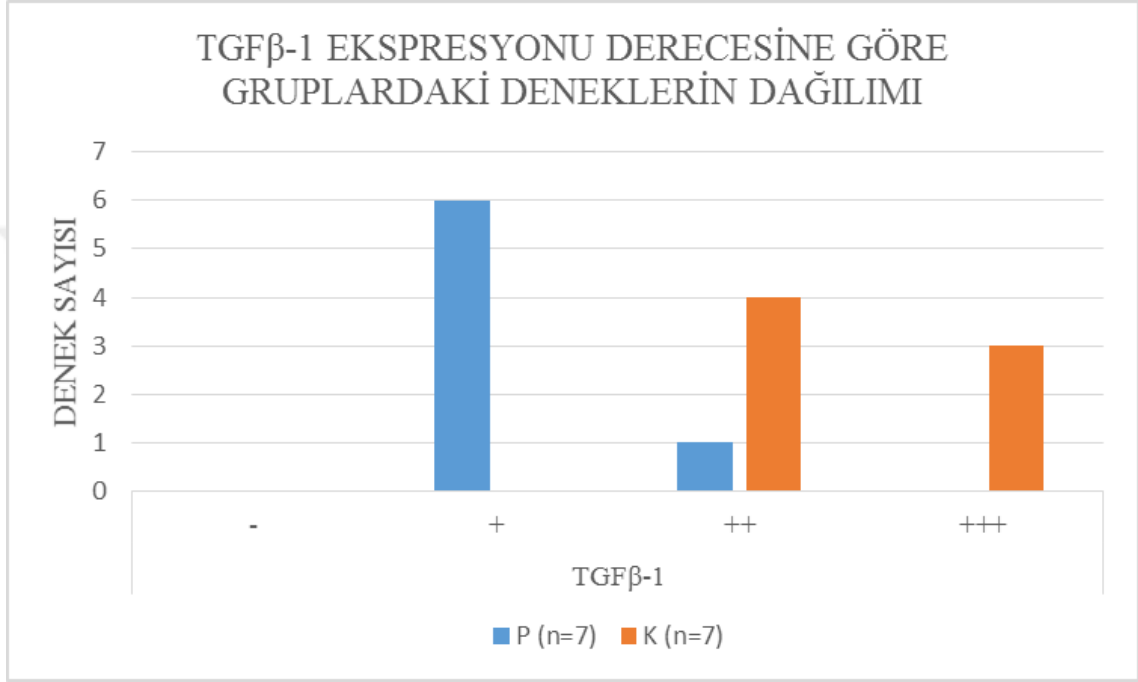
**Resim 19.** X200 büyütmede kontrol grubunda (Grup K) (+++) inflamasyon bulgusu olan olan (ok ile gösterilen alanlar) bir ratın trakeasının histolojik kesiti (H&E Boyama).



Eksprese edilen mediatörlerin immunohistokimyasal değerlendirmeleri sonucu gruplara göre dağılımında;

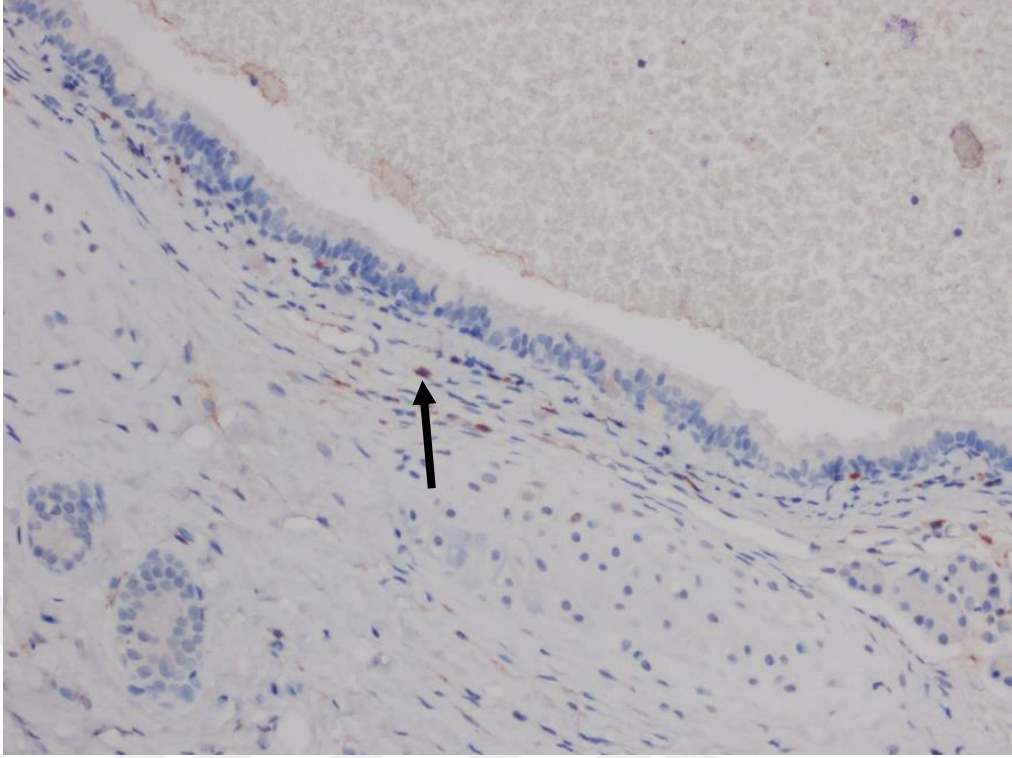
#### 4.1.5. TGF $\beta$ -1

Pirfenidon uygulanan grupta 6 denek hafif derecede, 1 denekte orta derecede eksprese edilirken, kontrol grubunda 4 denekte orta derecede, 3 denekte şiddetli derecede eksprese edilmiştir.(Tablo 4.4)

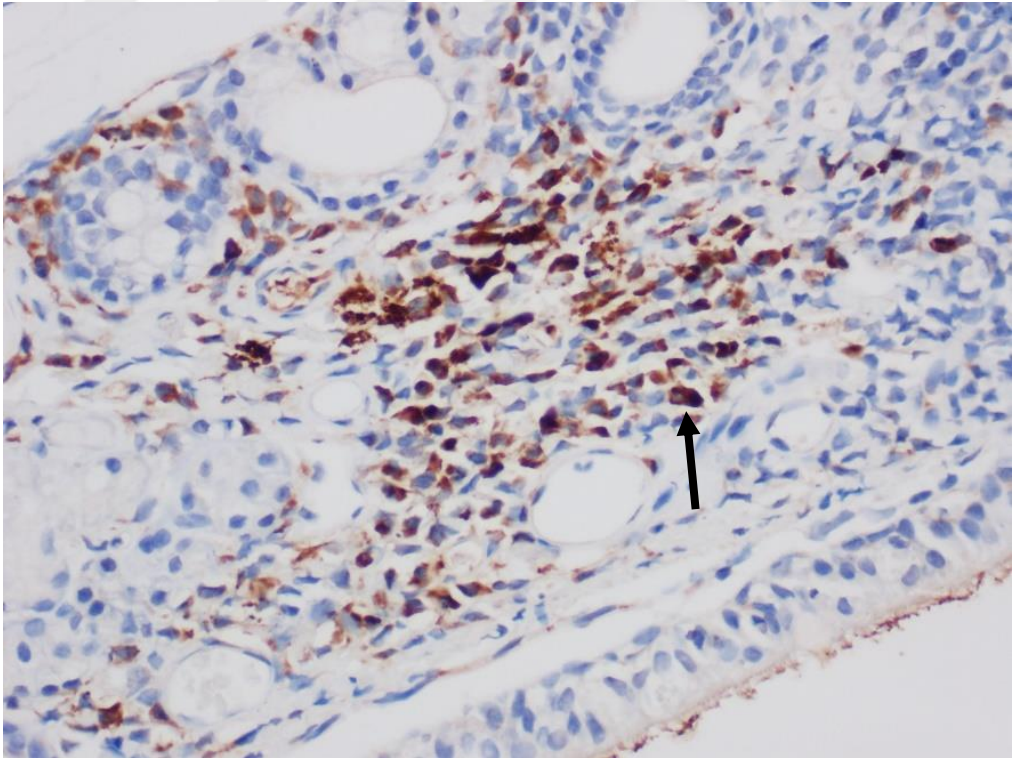


**Tablo 4.4. TGF $\beta$ -1 ekspresyonu derecesine göre gruplardaki deneklerin dağılımını gösterir tablo.**

TGF $\beta$ -1 ekspresyonuna göre gruplar karşılaştırıldığında Pirfenidon uygulanan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardı. (p:0,005; İstatistiksel anlamlılık, p<0,05 kabul edilmiştir.)



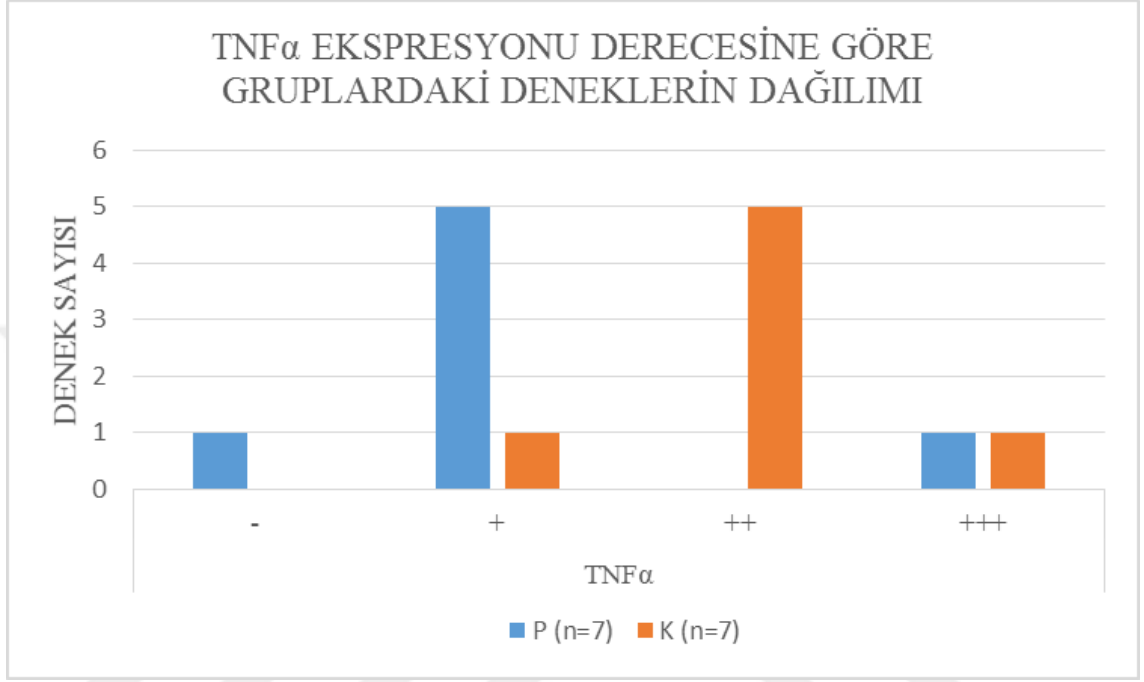
**Resim 20.** X200 büyütmede deney grubunda (Grup P) hücreler tarafından (+) TGFβ-1 eksprese edilmiş bir ratın trakeasının histolojik kesiti (TGFβ-1 eksprese eden hücre siyah ok ile gösterilmiştir).



**Resim 21.** X400 büyütmede kontrol grubunda (Grup K) hücreler tarafından (+++) TGFβ-1 eksprese edilmiş bir ratın trakeasının histolojik kesiti (TGFβ-1 eksprese eden hücre siyah ok ile gösterilmiştir).

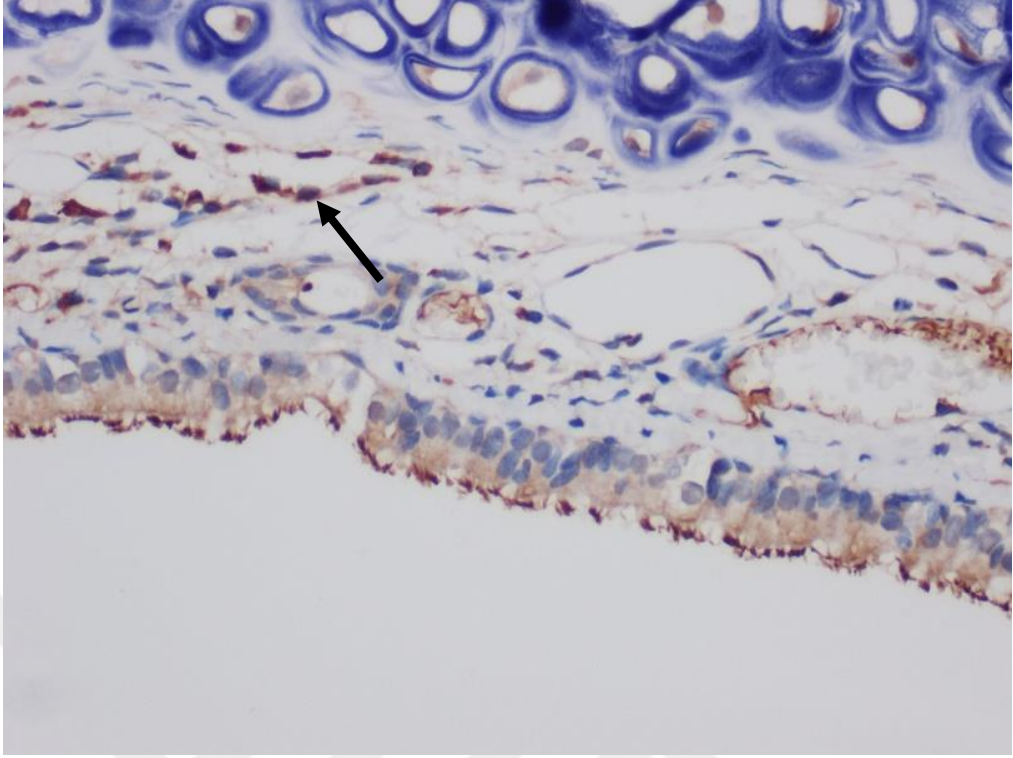
#### 4.1.6. TNF $\alpha$

Pirfenidon uygulanan grupta 1 denekte şiddetli derecede, 5 denekte hafif derecede eksprese edilmiş, 1 denekte ise neredeyse hiç eksprese edilmemiştir. Kontrol grubunda 1 denekte hafif, 5 denekte orta ve 1 denekte de şiddetli derecede eksprese edilmiştir.(Tablo 4.5)

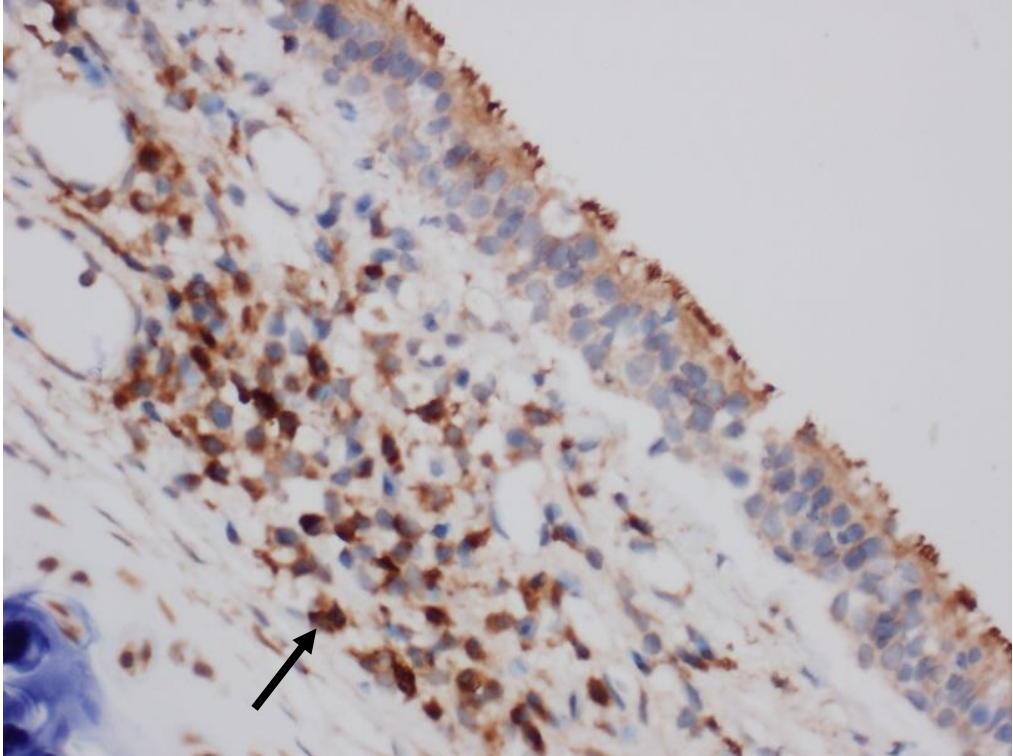


**Tablo 4.5. TNF $\alpha$  ekspresyonu derecesine göre gruplardaki deneklerin dağılımını gösterir tablo.**

TNF $\alpha$  ekspresyonuna göre gruplar karşılaştırıldığında Pirfenidon uygulanan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardı. (p:0,034; İstatistiksel anlamlılık, p<0,05 kabul edilmiştir.)



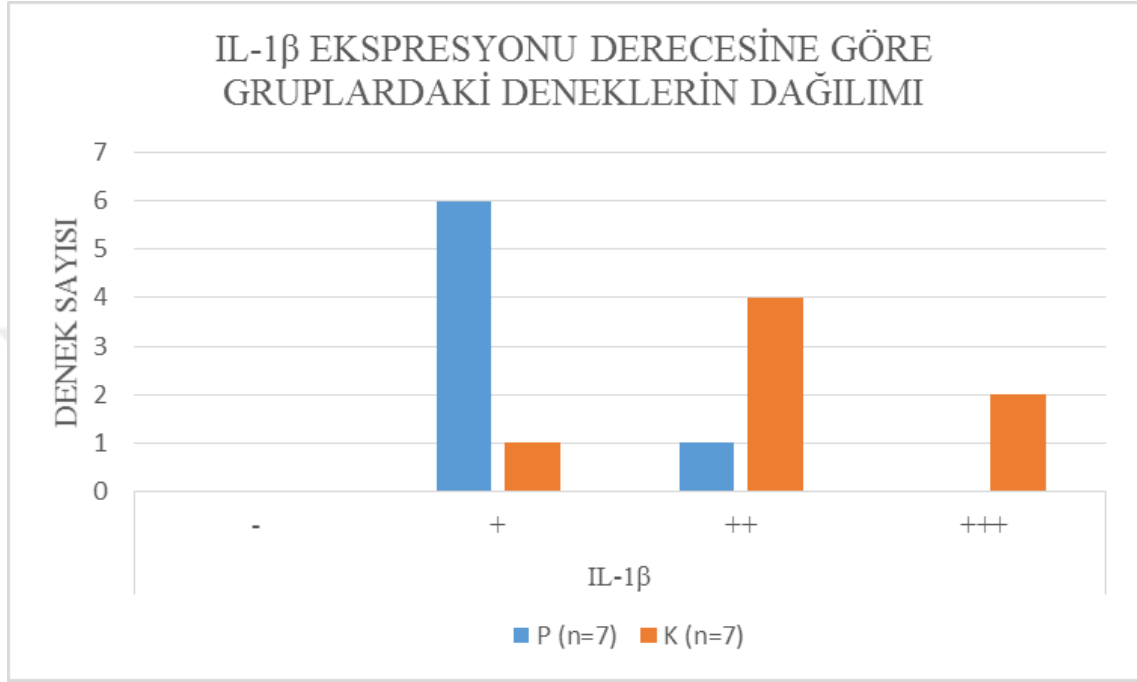
**Resim 22.** X400 büyütmede deney grubunda (Grup P) hücreler tarafından (+) TNF $\alpha$  eksprese edilmiş bir ratın trakeasının histolojik kesiti (TNF $\alpha$  eksprese eden hücre siyah ok ile gösterilmiştir).



**Resim 23.** X400 büyütmede kontrol grubunda (Grup K) hücreler tarafından (+++) TNF $\alpha$  eksprese edilmiş bir ratın trakeasının histolojik kesiti (TNF $\alpha$  eksprese eden hücre siyah ok ile gösterilmiştir).

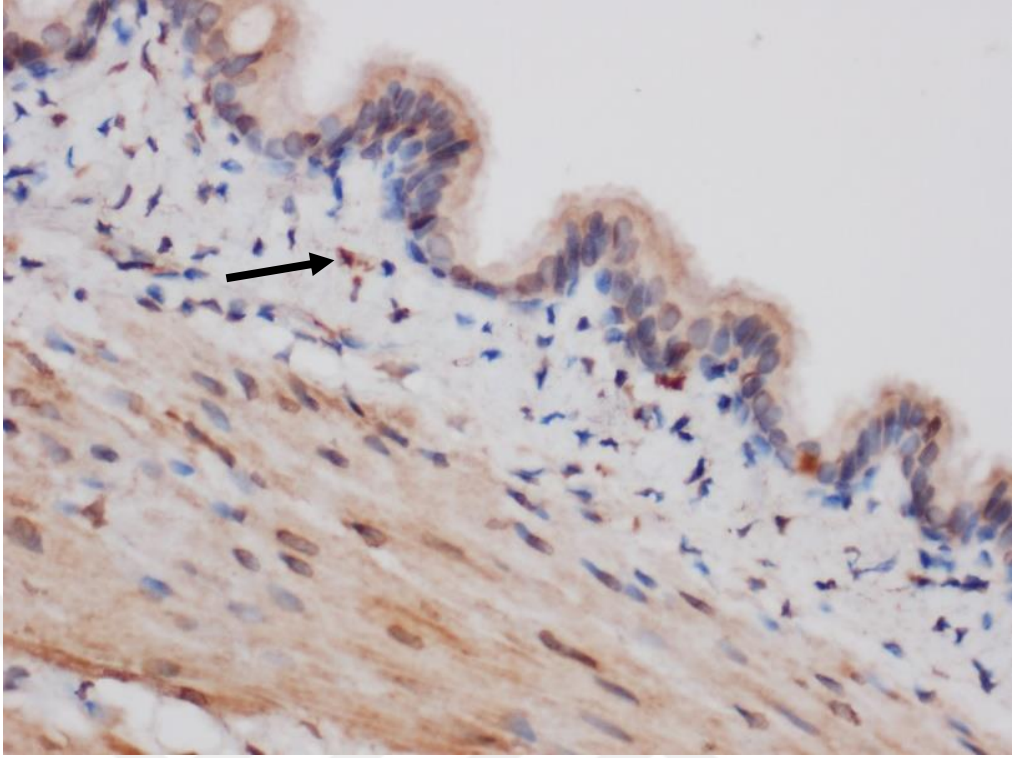
#### 4.1.7. IL-1 $\beta$

Pirfenidon uygulanan grupta 6 denekte hafif, 1 denekte orta derecede eksprese edilmişken, kontrol grubunda 1 denekte hafif, 4 denekte orta, 2 denekte şiddetli derecede eksprese edilmiştir.(Tablo 4.6)

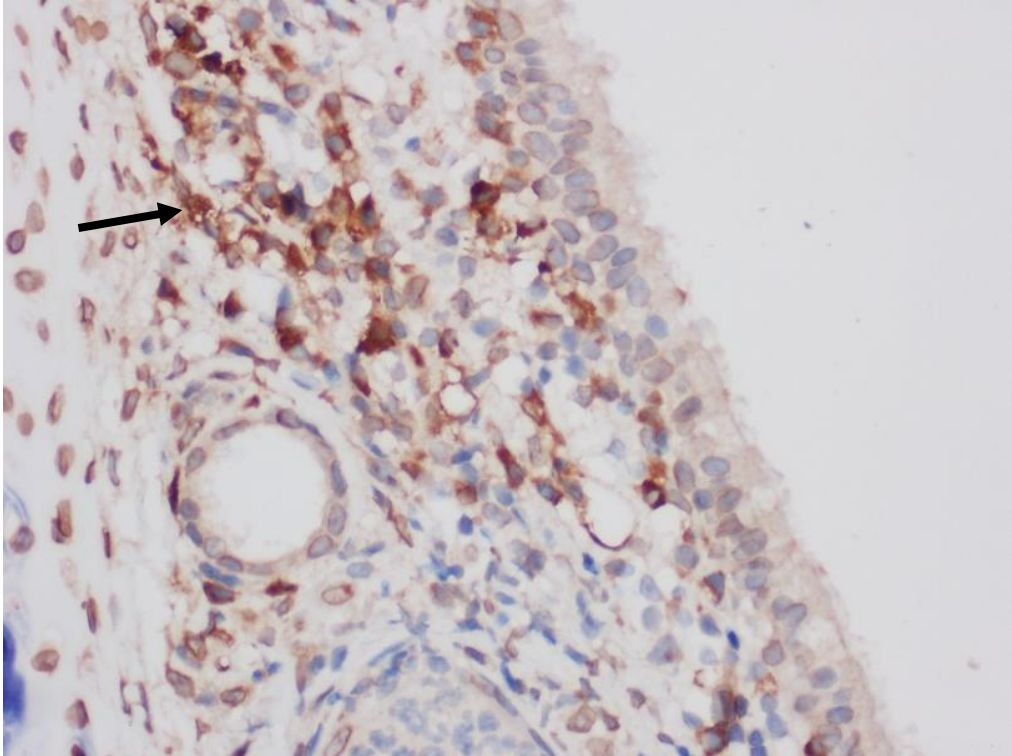


**Tablo 4.6. IL-1 $\beta$  ekspresyonu derecesine göre gruplardaki deneklerin dağılımını gösterir tablo.**

IL-1 $\beta$  ekspresyonuna göre gruplar karşılaştırıldığında Pirfenidon uygulanan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardı. (p:0,025; İstatistiksel anlamlılık, p<0,05 kabul edilmiştir.)



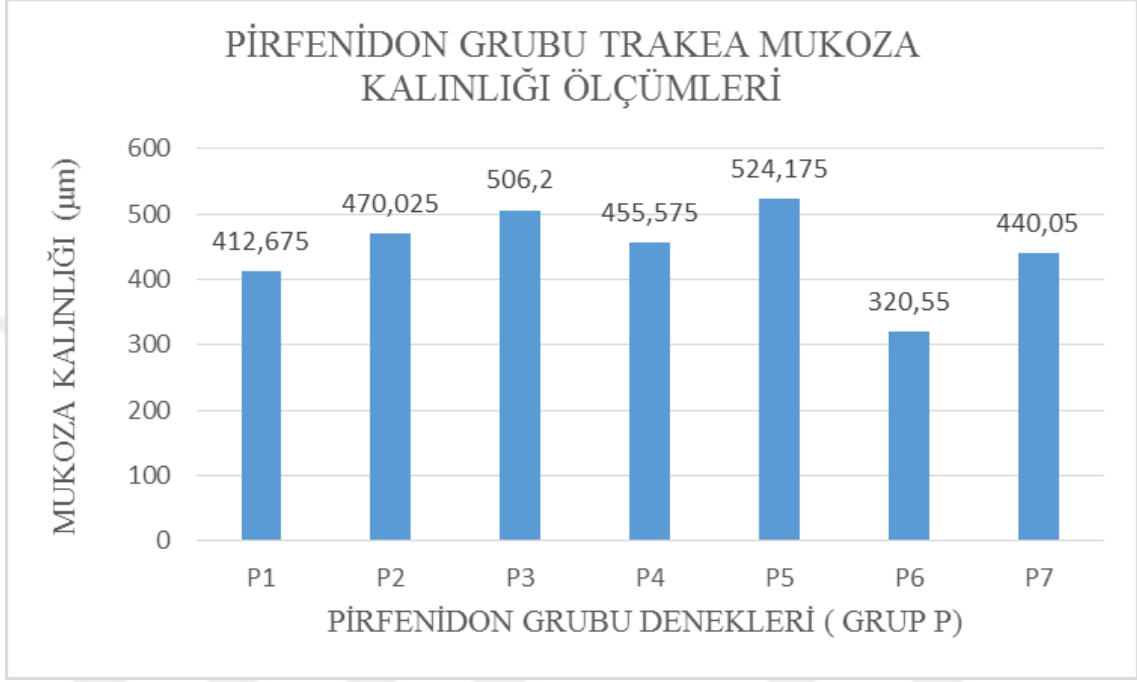
**Resim 24.** X400 büyütmede deney grubunda (Grup P) hücreler tarafından (+) IL-1 $\beta$  eksprese edilmiş bir ratın trakeasının histolojik kesiti (IL-1 $\beta$  eksprese eden hücre siyah ok ile gösterilmiştir).



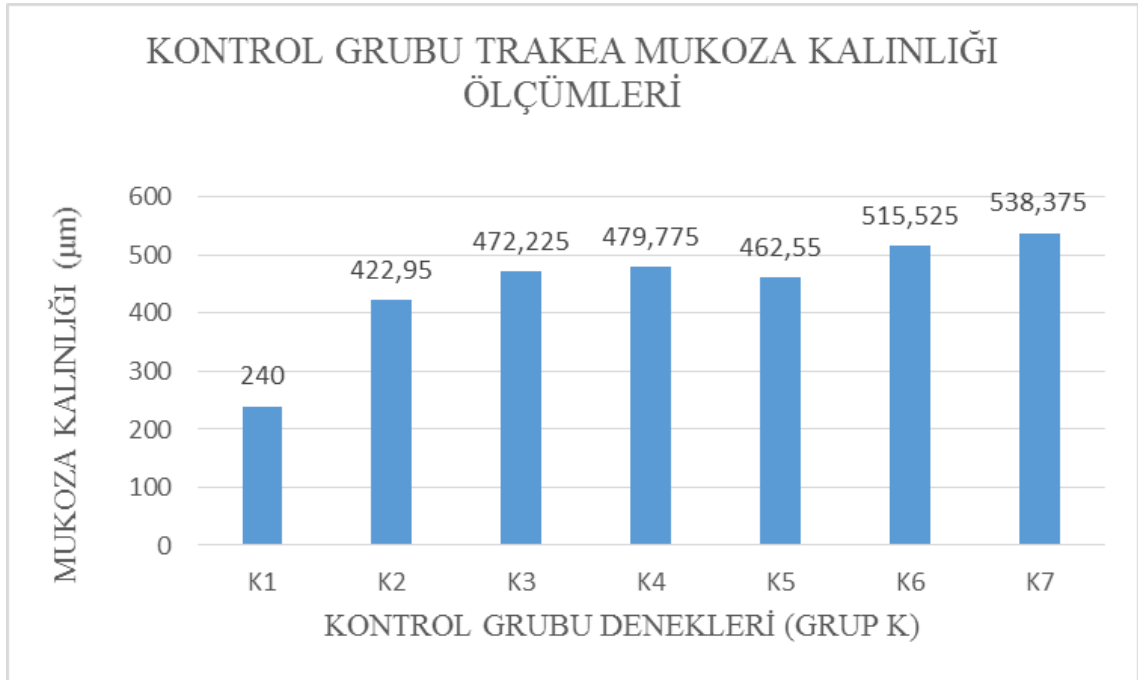
**Resim 25.** X400 büyütmede kontrol grubunda (Grup K) hücreler tarafından (+++) IL-1 $\beta$  eksprese edilmiş bir ratın trakeasının histolojik kesiti (IL-1 $\beta$  eksprese eden hücre siyah ok ile gösterilmiştir).

## 4.2. Morfometrik Bulgular

Hazırlanan preparatlarda yapılan histomorfometrik değerlendirmede trakeal lümen içi çap ve mukoza kalınlıkları  $\mu\text{m}$  (mikrometre) cinsinden hesaplandı. (Tablo 4.7) (Tablo 4.8) (Tablo 4.9) (Tablo 4.10)

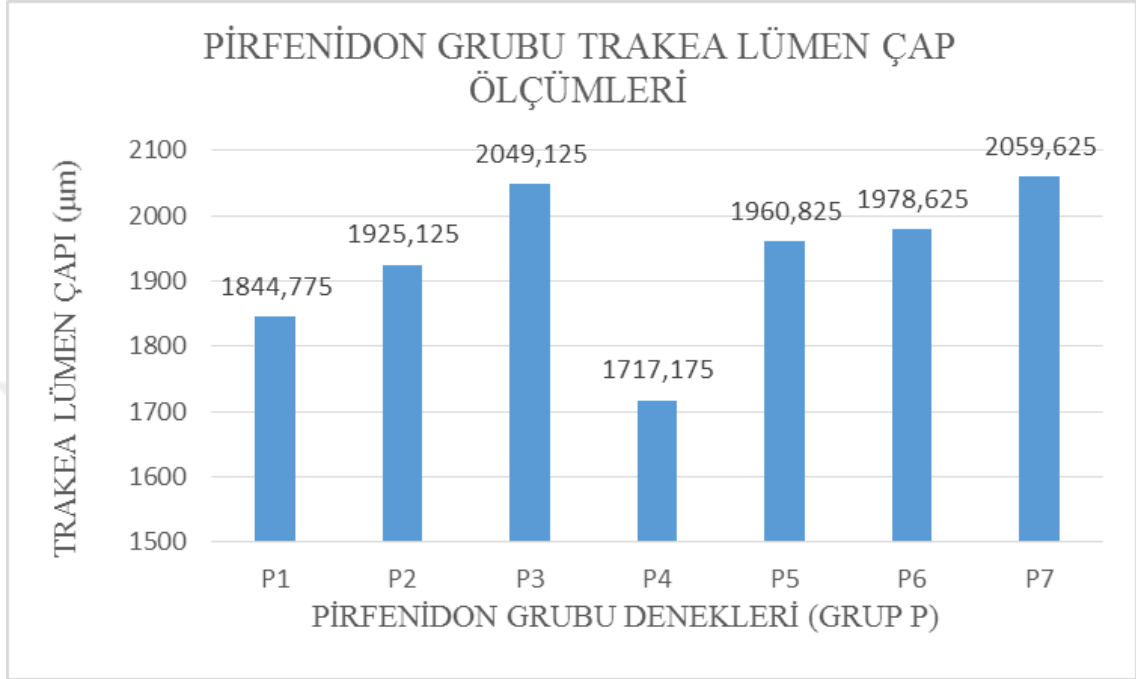


**Tablo 4.7. Pirfenidon grubu deneklerin trakea mukoza kalınlıklarını gösterir tablo.**

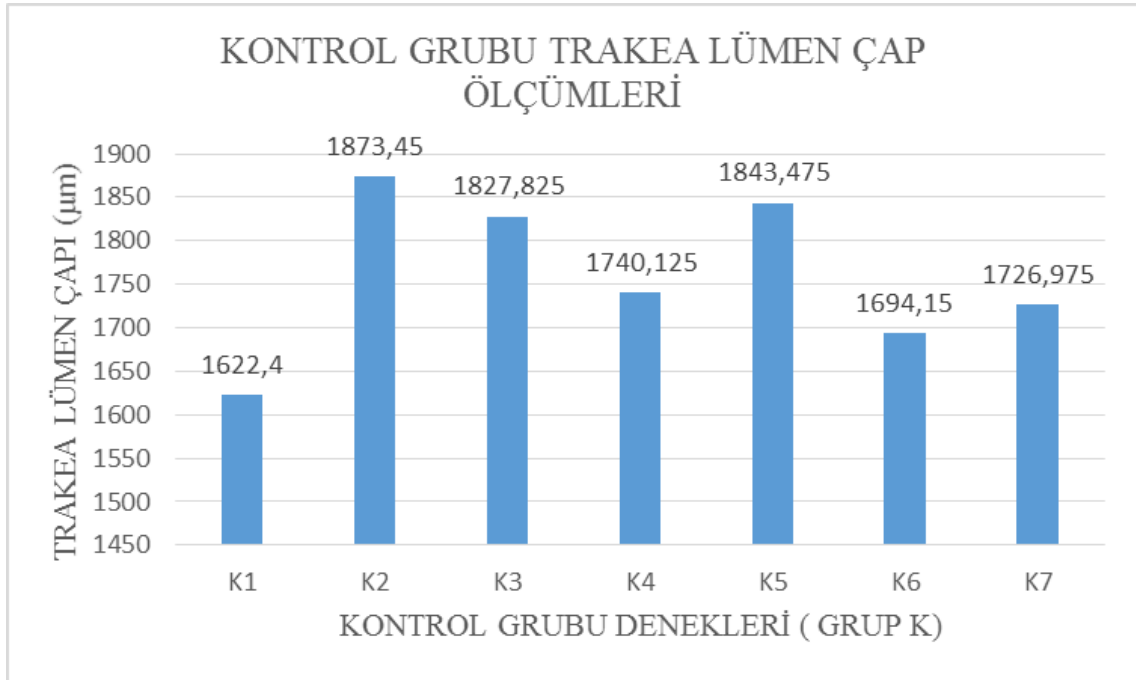


**Tablo 4.8. Kontrol grubu deneklerin trakea mukoza kalınlıklarını gösterir tablo.**

Trakea mukoza kalınlıkları değerlendirildiğinde Pirfenidon uygulanan deneklerle kontrol grubu denekleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu. (p:0,995; İstatistiksel anlamlılık,  $p < 0,05$  kabul edilmiştir.)



**Tablo 4.9. Pirfenidon grubu deneklerin trakea lümen çaplarını gösterir tablo.**



**Tablo 4.10. Kontrol grubu deneklerin trakea lümen çaplarını gösterir tablo.**



Histomorfometrik değerlendirme sonucunda Pirfenidon uygulanan deneklerin trakea lümen çapları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha geniş ölçülmüştür. Her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardı. (p:0,01; İstatistiksel anlamlılık,  $p<0,05$  kabul edilmiştir.)



## 5. TARTIŞMA

Laringotrakeal stenoz endolarinksin kısmi ya da tam skatrisyel darlığıdır (25). Konjenital veya edinsel nedenlere bağlı oluşabilir. Konjenital nedenler trekeanın primer malformasyonlarına bağlı olarak veya çevre dokuların konjenital malformasyonlarının basısına bağlı olarak gelişmekte iken edinsel nedenler; inflamasyon, travmatik, neoplastik, sistemik hastalıklar ve idyopatik nedenlere bağlı olarak meydana gelmektedir. (56) (57) (58) (59).

Günümüzde trakeotomi ve endotrakeal tüp kaflarının yüksek hacim-düşük basınçlı olmasına rağmen, trakeotomi ve uzun süreli entübasyon LTS için majör sebepleri oluşturmaktadır (12). Entübasyon ve trakeotomi sonrasında görülen laringotrakeal stenoz sıklığı % 0,6-21 arasında değişmektedir. Bebeklerde uzun süreli entübasyona bağlı olarak gelişen laringotrakeal stenoz gelişme riski % 0,9-8,3 iken 10 günden uzun süre entübe kalan erişkinlerde laringotrakeal stenoz oranı % 14'dür (60).

Gelişmiş hasta bakımı veya hastaların yoğun bakımda uzun süre kalmaları son yıllarda LTS riskinin artmasına neden olmuştur. Yüksek basınçlı entübasyon tüpleri tarafından direkt basının, birçok post-entübasyon ve post-trakeotomi hasarından sorumlu olduğu ortaya konulmuştur (12).

Dean ve ark. (61) 75 hastalık bir seride hastaların 42'sinde (%53,3) endotrakeal tüp kafına bağlı, 22'sinde (%29,3) trakeostomi sonrası, 3'ünde (%4) her iki durumun gözlendiği ve 8'inde (%10,7) kesin nedeni tespit edilemeyen trakeal stenoz tespit etmişlerdir.

Grillo ve ark. (62) yayınladıkları 503 hastalık bir seride 251 (%49,9) hastada endotrakeal tüpün kafına bağlı, 178 (%35,4) hastada trakeostomiye bağlı, 32 (%6,4) hastada her iki durumu içeren, 36 (%7,15) hastada nedeni kesin bilinmeyen trakeal stenoz tespit etmişlerdir.

Laringotrakeal stenozun tedavisinde hafif olgularda endoskopik yöntemler uygulanırken, Endoskopik tekniklere yanıtız ciddi laringotrakeal stenoz alanları açık cerrahi müdahale gerektirmektedir (36).

Laringotrakeal stenozda endoskopik yöntemlerden biri olan endoskopik CO<sub>2</sub> lazer ilk olarak 1972'de Strong ve Jako (63) tarafından uygulanmıştır. S. Ramdev ve ark. (64) 2005 yılında yaptıkları çalışmada 16 kronik laringotrakeal stenozlu hastada CO<sub>2</sub> lazer ile stenotik segmentleri eksize etmişler ve çalışma sonucu % 18,75 oranında başarı elde etmişlerdir.

Yapılan diğer yayınlarda Simpson ve ark. %80,6 (65), Shapshay ve ark. %40 (66), Andrews %66 (67), Carruth %50 (68) oranlarında endoskopik tedavide başarı sağlamışlardır. Öte yandan Grillo ve arkadaşlarının 1995'deki çalışmasına göre ise lazer tedavisi ile %23–43 arasında başarısız olduğu; konservatif yöntemlerin sadece seçilmiş doğru olgularda başarılı olabileceği belirtilmiştir (62).

Laringotrakeal stenozların endoskopik CO<sub>2</sub> lazer ile tedavisinde başarısızlığın temel nedeni skar gelişimi ve restenozdur.

Laringotrakeal stentler, akut travmatik yaralanmalarda, ileri derecedeki laringotrakeal stenozlarda, rekonstrüksiyon cerrahisinde posterior kıkırdak greft kullanıldığında ve kıkırdak desteğinin kaybında kullanılmaktadır (69).

Aboulker ve ark. (70) 1960'ların başında laringotrakeal stenozda kendi adıyla anılan stenti hem erişkin hem de çocuklarda başarı ile kullandılar. 1965 yılında Montgomery (71) trakeal stenozun tedavisi için silikon T-tübü kullanıma sunmuştur. Sonraki yıllarda birçok trakeal stent kullanıma girmiştir (72).

Kullanılan stentleri iki gruba ayırabiliriz. Bunlardan ilki silikon tüplerdir. Montgomery T Tüp, Dumon, Hoodb, Reynderse, Dynamic, Polyflexd bu tip stentlere örnektirler (72). Migrasyon ve sekresyon birikimine neden olmaları önemli dezavantajlarıdır. Silikon stentler daha çok aktif inflamasyon, trakeal duvarda granülasyon ve nekroz durumlarında tercih edilmelidir (73).

Dumon ve ark. (74) belirgin trakeal stenozu olan 698 hastaya Dumon silikon stenti uygulamışlardır. En sık gözlenen komplikasyon % 9,5 ile stent migrasyonu olurken % 8 granülasyon dokusu gelişmesi ve % 4 oranında mukozal tıkaç gözlemlenmiştir. İkinci tip ise metal stentlerdir. Strecker, Palmaz, Gianturco Z, Ultraflex, Wallstent, Alveolus, metal tip stentlere örnektir (72). Metal stentlerde silikon stentlere göre daha az migrasyon görülür.

Metal stentlerinde kendisine has dezavantajları mevcuttur; stent uçlarında granülasyon dokusu oluşumu, nitinol stentler dışında sekresyonların atılamaması, ülserasyon ve intraluminal basınç fazlalığından dolayı erezyona neden olmaları bunlara örnek sayılabilir (73).

Endoskopik tekniklere yanıtız ciddi laringotrakeal stenoz alanları açık cerrahi müdahale gerektirmektedir (36).

Laringotrakeal stenozda 1956 yılında Rethi (75) ilk kez posterior krikodotomi ameliyatını detaylı olarak tanımladı ve skar dokusunun ellemeden kaçınılması gereğini vurguladı. 1971 yılında Grahne (76) hastalarına anterior ve posterior krikoidotomiden sonra skar eksizyonu yaparak Aboulker stenti yerleştirmiş ve uzun süre takip sonrasında başarılı sonuçlar elde etmiştir.

Grillo ve ark. (62) postentübasyon trakeal stenoz nedeniyle rezeksiyon ve anastomoz uyguladıklarını bildirdikleri serilerinde %87,5 semptomsuz düzelme, %5,7 anastomoz ayrılması ve %2,4 mortalite saptamışlardır. Locoourage ve ark. (77) trakeal stenozlu hastalara uygulamış oldukları trakeal rezeksiyon ve primer anastomoz serisinde % 96,9 oranında başarı elde etmişlerdir.

Dean ve ark. (61) primer cerrahi tedavi ile başarılı sonuç elde edemedikleri postentübasyon trakeal stenozu olan hastalarda trakeal rezeksiyon ve primer anastomoz uygulamışlardır. Uyguladıkları trakeal rezeksiyon ve primer anastomozda % 91,9 oranında başarı sağlamışlardır.

Laringotrakeal stenozlarda ilk otojen kartilaj greft uygulamasını laringotrakeal stenozlu bir çocuk hastada anterior subglottise otojen kostal kartilaj kullanarak Fearon ve Cotton (78) 1973 yılında yapmışlardır.

1974'te Evans ve Todd skar eksizyonu ile birlikte "kale burcu şeklinde insizyon (castellated insizyon)" ve "İsviçre rulosu (Swiss-roll)" şeklinde silastik stent kullanarak iyi sonuçlar bildirdiler (79).

Cerrahi teknikler arasında yer alan hafif laringotrakeal stenoz vakalarında uygulanan endoskopik dilatasyon yöntemini Heather ve ark. (80) stenoz tedavisinin birinci basamağı olarak uygulamışlardır.

Yaptıkları çalışmada endoskopik dilatasyon uyguladıkları hastaların %58'inde ek bir cerrahi tedaviye ihtiyaç duymuşlardır.1970 yılına kadar sıklıkla kullanılan bu yöntem çocuklarda uygulandığında trakeal ve laringeal gelişimin devam etmesi nedeni ile ilerleyen yıllarda ciddi stenoza neden olabildiği için günümüzde kullanımını azalmıştır (37).

Laringotrakeal stenoz tedavisinde; minimal invaziv teknikler, trakeal rezeksiyon ve primer anastomoz gibi birçok cerrahi yöntem uygulanmasına rağmen çok net bir başarı elde edilememiştir. Bu başarısızlıkların nedeni ve cerrahi tedavilerin en önemli komplikasyonu granülasyon dokusu gelişimine bağlı tekrarlayan stenozdur (81).

Yara iyileşme sürecinde, granülasyon dokusu ve fibröz dokular laringeal lümeneye doğru çoğalır. Granülasyon dokusu iyileşmenin önemli bir kısmını oluşturur fakat fazla gelişmesi aşırı skarlaşmaya ve fibrozise neden olabilir. Granülasyon dokusu gelişirken fibroblastlar kontrakte olur ve uçları birbirine yaklaştırır. Bu şekilde bir yara iyileşmesi Laringotrakeal stenoza sebep olur. Laringotrakeal stenoz oluşmasını önlemek için iyileşme sürecinden önce ya da iyileşmenin erken safhalarında birçok medikal tedavi gerek tek başına, gerekse cerrahiye ek olarak uygulanmaktadır (12). Bu tedavi seçenekleri içerisinde uygulanan ilaçlar yara iyileşmesinin üç evresinden; inflamasyon, proliferasyon, matürasyon ve remodeling aşamalarını engellemek amacı ile uygulanmışlardır (82).

Kortikosteroidler ve antibiyotikler inflamasyon ve proliferasyon evresine, mitomisin-C, 5-florourasil triamsinolon asetat kombinasyonu, karnitin, proliferasyon evresine, halofuginon, beta-aminopropionitril, kolşisin, penisilamin, N-asetil-Lsistein matürasyon evresine etkilidirler. Her 3 evreye birlikte etki eden antireflü ve gen tedavisidir (82). Pirfenidon etki mekanizması göz önünde bulundurulduğunda yara iyileşmesinin her 3 evresinde etki etmektedir (50) (54).

Steroidler olasılıkla inflamasyonu baskılayarak ve fibroblastların çoğalmasını engelleyerek veya kollajenaz ya da kollajen sentezini inhibe ederek yara iyileşmesini yavaşlatmaktadır. Fakat steroidlerin bakteriyal aşırı gelişme ve enfeksiyonlara sebep olması bazı trakeal stenoz durumlarına yol açabileceğini göstermiştir ve inflamasyon miktarını azalttıklarına dair kanıtlanmış bir faydaları yoktur. Bunun yanında kortikosteroidler çıplak mukoza ile kaplı alanlara epitel migrasyonunu geciktirebilir (12).

Suspance JC (83), 1983 yılında 35 adet köpek üzerinde yaptığı çalışmada, köpekleri polivinil entübasyon tüpü ile entübe ederek 14 gün takip etmiş. 20 köpekten oluşan gruba günlük intramüsküler deksametazon (1 mg/gün), prokain penisilin (100.000 IU) ve dihidrostreptomisin (0,125 gr) uygulamış kalan 15 köpekten oluşan grubuda kontrol grubu olarak ayırarak herhangi bir tedavi uygulamamıştır. Her iki grubun deneklerini entübasyon sonrasındaki 5, 7, 12, 15, 20, 30 ve 56. günlerde sakrifiye ederek laringotrakealarını histopatolojik olarak incelemiş, ancak her iki grup arasında anlamlı bir fark bulamamıştır.

Diğer yapılan bir çalışmada Croft ve ark. (56) 1979 yılında 15 köpeğe subglottik hasar oluşturduktan sonra 3 gruba ayırmışlardır. 1. gruba hasar oluşturulduğu günden itibaren 1 mg/kg/24 saat dozda prednizolon ve 50 mg/kg/24 saat dozda potasyum fenoksimetilpenisilin vermeye başlamışlardır. 2. gruba 1. gruba uygulanan ilaçları, oluşturulan hasarın 8. gününde başlamışlar. 3. gruba ise hiçbir medikal tedavi uygulanmayarak kontrol grubu olarak belirlemişler. 1. ve 2. grupların tedavisine 5 hafta devam etmişler. Çalışmanın sonunda denekler sakrifiye edilerek subglottik stenozları histopatolojik incelemeye almışlar. Sonuç olarak 1. ve 2. grubun stenoz derecesi kontrol grubuna göre daha az olmakla birlikte tedavisine erken başlanan 1. grubun stenoz derecesi 2. gruba göre daha az olarak tespit edilmiştir.

Laringotrakeal stenozun medikal tedavisinde en çok araştırılan ilaç mitomisin-C'dir (82). Mitomisin-C antineoplastik bir ajan olmasına rağmen yüksek dozlarda antifibrotik etki göstermektedir (84). Hücre kültürlerinde mitomisin fibroblastların çoğalmasını önlemiştir (7).

İngrams ve ark. (85) 1998 yılında yaptıkları deneysel çalışma sonucu mitomisin-C'nin solunum yolu epiteli üzerinde kalıcı hasara neden olmadığını ilacın uygulanmasını takiben kısa süre içerisinde epitelyal fonksiyonların geri döndüğünü bildirmişlerdir.

Eliashar ve ark. (7) intraoperatif mitomisin kullanımının LTS'yi önlediğini ve şiddetini azalttığını göstermiş, ayrıca yan etkiler gözlemlenmişlerdir. İngrams ve ark. nın (85) yaptıkları deneyin sonuçlarının aksine mitomisin kalıcı bir şekilde respiratuar epitele zarar verebileceğini ve sadece topikal olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Theodore C ve ark. 2006 yılında yaptıkları Mitomisin-C'nin bFGF (basic fibroblast growth factor) ve TGF-  $\beta$ 1 (transforming growth factor  $\beta$ 1) seviyesini azaltarak inflamasyon ve proliferasyon aşamasında yara iyileşmesini yavaşlattığını bildirmişlerdir (86).

Mitomisin-C'nin ilk klinik uygulaması skar formasyonunun tedavi ve önlenmesi amacıyla ptergiyum cerrahisinde Kunitomo ve More (87) tarafından yapılmıştır.

Mitomisin-C'nin laringotrakeal stenozda kullanıldığı ilk deneysel çalışma Correa ve ark. (88) tarafından 1999 yılında yapılmıştır. Köpekler üzerinde yapılan deneysel çalışmada CO<sub>2</sub> lazer ile subglottik stenoz oluşturduktan sonra stenoz bölgesine %1 lik topikal mitomisin-c solüsyonu uygulamışlar. 6 hafta sonra denekler sakrifiye edilmiş. Mitomisin-C ile tedavi gören grubun istatistiksel açıdan belirgin olarak subglottik skar dokularında kollajen oluşumunun azaldığını ve belirgin hava yolu açıklığına sahip olduklarını belirtmişler.

Coppit ve ark. (89) 2000 yılında 26 domuz üzerinde gerçekleştirdikleri deneysel çalışmada deneklere auriküler greft ile laringotrakeal rekonstrüksiyon yaptıktan sonra 4 gruba ayırdılar. 1. grubu postoperatif 3.gün, 2. grubu postoperatif 7. günde sakrifiye ettiler. 3. ve 4. gruba postoperatif 7. günde 0,5 mg/ml mitomisin-C uyguladılar. 3. grubu 14. günde 4. grubu 21. günde sakrifiye ettiler. Histopatolojik inceleme sonucu 4 grup arasında trakeal granülasyon dokusu gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirdiler.

Shvidler ve ark. (90) 2007 yılında 20 dağ gelinciği üzerinde gerçekleştirdikleri hayvan çalışmasında, bütün deneklere stenozu neden olacak entübasyon hasarı oluşturmuşlar. Çalışmanın 2. haftasında stenotik bölgeleri endoskopik CO<sub>2</sub> lazer ile eksize etmişler. Lazer uygulaması sonrasında denekleri 4 gruba ayırmışlar. 1. gruba 0,2 mg/ml, 2. gruba 1 mg/ml 3. gruba 10 mg/ml mitomisin-C uygularken 4. gruba herhangi bir tedavi verilmeyerek kontrol grubu oluşturmuşlar. Çalışma sonucu hava yolu açıklığı ve histopatolojik değerlendirilmede gruplar arasında anlamlı bir fark elde edememişler.

Xie B ve ark. (91) 2013 yılında yayınladıkları bir yazıda 2008 yılından 2012 yılına kadar geriye dönük 11 havayolu stenozu olan hastayı analiz etmişler. Analiz ettikleri hastaların; 2 tanesinde koanal atrezisi, 1 tanesinde faringostenoz ve 8 tanesinde laringotrakeal stenoz mevcutmuş. Hastalara endoskopik cerrahi yapıldıktan 5 dakika sonra çıkartılan skar doku bölgesine 0,4 mg/ml topikal mitomisin-C uygulanmış ve bu işlem 5 kez tekrar edilmiş.

Hastaların postoperatif 2. ay takiplerinde herhangi bir restenoz durumu ile karşılaşmadıklarını belirtmişler.

Cıncık ve ark. (92) 2005 yılında 32 tavşan üzerinde yaptıkları çalışmada deneklerin krikoid membranın süperiorundan 1. trakeal halkanın inferioruna kadar bir insizyon yapmışlar. Küret ile krikoid mukozanın posterior ve lateral bölgelerine zarar vererek trakeal hasar oluşturduklarını belirtmişler. Ardından denekleri 4 ana gruba ayırdılar. 1. gruba %1'lik mitomisin-C 0,4 mg/ml 2. gruba kontrol grubu olarak yalnızca topikal salin uyguladılar. 3. gruba 5 mg 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu 0,2 ml sodyum hiyalürinat içinde, kontrol grubu olarak 4. gruba 0,2 ml sodyum hiyalürinatı paratrakeal bölgeye enjekte ettiler. Daha sonra her grubun deneklerinden 4 adeti 2. hafta ve 4 adeti 6. hafta sakrifiye edildi. Dokuları histolojik olarak fibrosis, inflamasyon, neovaskülarizasyon ve epitel rejenerasyonu açısından değerlendirdiler. Sonuç olarak mitomisin-C ve 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu uygulanan gruplarda fibrozisin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğunu tespit ettiler. Diğer parametrelerde ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmediğini belirtmişler.

5-florourasil fibroblastların; proliferasyon, migrasyon, büyüme, kollajen üretimi ve kontraktilite gibi fonksiyonlarını azaltıcı etkisi vardır (93). 5-florourasil triamsinolon asetonid kombinasyonu 1998 yılında Ingrams ve ark. (94) tarafından subglottik stenozda ilk defa kullanılmıştır. Çalışmada subglottik mukozanın posterior ve lateralinde hasar oluşturduktan sonra denekleri altışar tavşandan oluşan 3 gruba ayırdılar. 1. gruba sadece hiyalürinat, 2. gruba hiyalürinat içinde 0,5 mg 5-florourasil triamsinolon asetonid, 3. gruba ise hiyalürinat içinde 2,5 mg 5-florourasil triamsinolon asetonid uygulamışlar. 1, 2, 12. Haftalarda her gruptan ikişer tavşan sakrifiye edilerek histopatolojik olarak incelemişler. Subglottik stenoz oranı 12. haftada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tedavi grubunda daha az olduğunu belirtmişler.

Cıncık ve ark. (92) 2005 yılında 32 tavşan üzerinde yaptıkları çalışmada deneklerin krikoid membranın süperiorundan 1. trakeal halkanın inferioruna kadar bir insizyon yapmışlar. Küret ile krikoid mukozanın posterior ve lateral bölgelerine zarar vererek trakeal hasar oluşturduklarını belirtmişler. Ardından denekleri 4 ana gruba ayırdılar. 1. gruba %1'lik mitomisin-C 0,4 mg/ml, 2. gruba kontrol grubu olarak yalnızca topikal salin uyguladılar.



3. gruba 5 mg 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu 0,2 ml sodyum hiyalürinat içinde, kontrol grubu olarak 4. gruba 0,2 ml sodyum hiyalürinatı paratrakeal bölgeye enjekte ettiler. Daha sonra her grubun deneklerinden 4 adeti 2. hafta ve 4 adeti 6. hafta sakrifiye edildi. Dokuları histolojik olarak fibrosis, inflamasyon, neovaskülarizasyon ve epitel rejenerasyonu açısından değerlendirdiler. Sonuç olarak mitomisin-C ve 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu uygulanan gruplarda fibrozisin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğunu tespit ettiler. Diğer parametrelerde ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmediğini belirtmişler.

Yang X. ve ark. (95) 2012 yılında tavşanlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada deneklerin trakeasında 0,5 cm genişliğinde bir hasar oluşturduktan sonra denekleri üç gruba ayırdılar. 1. gruba 5-florourasil ethosome, 2. gruba sadece 5-florourasil, 3. gruba ise salin uygulaması yapılmış. İlaçlar endoskopik altında parasentez yapılarak skar dokusuna enjekte edildi. Stenoz derecelerini fiberlaringoskop ile ilaç uygulamasından sonraki 7, 14, 21. günlerde değerlendirdiler. Sonuç olarak ilaç uygulamasından sonraki 7. günde 5-florourasil ethosome grubu ile 5-florourasil grubu arasında hava yolu stenozu açısından anlamlı bir fark bulunmazken ilaç uygulamasından sonraki 21. Günde 5-florourasil ethosome grubunda 5-florourasil grubuna göre anlamlı derecede hava yolu darlığının azaldığı ve restenozun görülmediğini belirtmişler.

Karnitin (L beta hidroksi-gama-trimetilamonyum bütirat) iki esansiyel aminoasit olan lizin ve metioninden sentezlenir. Açıl Ko-A' nın mitokondri matriksine taşınması yağ asitlerinin katalitik oksidasyonu için gerekli olan karnitin tarafından sağlanır (96). Aynı zamanda karnitin iskemik koşullarda farklı oksidatif kaynaklardan daha efektif bir enerji akışı sağlamaktadır (97). Karnitin, iskemik koşulların tedavisinde potansiyel rol alabilmekte ve özellikle kan akımındaki azalma substratların ulaşmasını ve metabolitlerin uzaklaştırılmasını engellediğinde iskemi ile dokuda oluşan hasarı azaltabilmektedir (98).

Pata ve ark. (7) 2003 yılında yaptıkları deneysel çalışmada ratlara trakeotomi açtılar. Denekleri iki gruba ayırdıktan sonra 1. gruba intraperitoneal 100 mg/kg 10 gün boyunca karnitin, 2. gruba intraperitoneal salin verdiler. 10 gün sonra ratları dekanüle ettiler 3 hafta sonra denekler sakrifiye edilerek trakeaları histopatolojik olarak inceledi. Sonuç olarak karnitin uygulanan grubun trakeasındaki stenoz miktarının kontrol grubuna göre daha az olduğunu bildirmişler.

Halofuginon [7 - bromo – 6 - chloro – 3 - ( 3 – hydroxy – 2 – piperidine ) – 2 – oxopropyl – 4 (3H)-quinazoline], bir febrifugine analogudur. Granot tarafından Halofuginon'un kuş, sıçan ve insan fibroblastlarında kollajen  $\alpha$ -1 gen ekspresyonunu ve tip I kollajen sentezini inhibe ettiğinin ancak tip II ve Tip III kollajen sentezine etkisi olmadığını keşfedilmesi ilgiyi tekrar üzerine çekmiştir (99). Halofuginon'un yapılan hayvan modellerinde skleroderma ve kronik graft versus host hastalığındaki (cGvHD) güçlü fibrozis engelleyici etkisi gösterilmiştir (100) (101).

Eliashar R. ve ark. 2006 yılında yayınladıkları deneysel çalışmada 10 köpeğe subglottik stenoz oluşturduktan sonra denekleri 2 gruba ayırmışlar. Subglottik stenoz oluşturmadan önce 3 gün oluşturduktan sonra 21 gün olmak üzere toplamda 24 gün boyunca çalışma grubuna 40  $\mu$ g/kg oral halofuginon verilirken kontrol grubuna plasebo verdiler. 3 aylık takibin sonunda denekler sakrifiye edilerek subglottik stenoz bölgelerin en dar olduğu mesafeler ölçüldü. Çalışma sonucunda trakeal lümeninde oluşan fibrotik dokunun kontrol grubunda çalışma grubuna göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (102).

Laringotrakeal stenoz vakalarında birçok medikal tedavi yöntemi tek başına veya cerrahi işleme ek olarak hem deneysel hemde klinik olarak kullanılmıştır. Pirfenidon hakkında bu konuda herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda Pirfenidon' un fibrozisi ve inflamasyonu baskılayarak LTS oluşumunu azaltmasını amaçladık. Dokuları histolojik olarak epitel hasarı, fibrozis ve inflamasyon açısından değerlendirdiğimizde fibrozis oluşumu daha az olan Pirfenidon grubu (Grup 1) ile kontrol grubu (Grup 2) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardı ( $p < 0,05$ ). İnflamasyon Pirfenidon uygulanan grupta daha fazla baskılanmasına rağmen kontrol grubu ile aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ). Kontrol grubunun tamamında, Pirfenidon uygulanan grupta 1 denek haricinde bütün deneklerde epitel hasarı sonrası iyileşme nerdeyse tamdı.

Fibrozis ve inflamasyonun majör mediatörlerinden TGF $\beta$ -1, TNF $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ ' nın immünohistokimyasal değerlendirmelerini yaptığımızda Pirfenidon uygulanan grupta çok daha az eksprese edildikleri tespit edilmiş olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardı ( $p < 0,05$ ).

Gerçekleştirdiğimiz deneysel çalışmanın temelini oluşturan trakeal stenozu minimize etmeyi amaçlarken değerlendirdiğimiz diğer parametreler trakea lümen içi çapı ve trakeal mukoza kalınlıklarıydı. Histomorfometrik değerlendirme sonucu Pirfenidon grubu deneklerinde mukoza kalınlıkları kontrol grubuna göre az ölçülmesine rağmen istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). Trakea lümen içi çaplar değerlendirildiğinde Pirfenidon grubunda daha geniş tespit edilmiş olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardı ( $p<0,05$ ).

Perikondrium ve kıkırdağa zarar vermenin havayolunda bir stenoz gelişmesi için şart olduğu bildirilmiştir (6). Fibroblastlar küçük ülserasyonların iyileşmesinde görev alırlar, yara kenarlarında kontraksiyon yaparlar ve fibröz doku lümenine doğru çoğalır. Kontraksiyon fazını baskılamak için tedavi havayolu hasarından hemen sonra uygulanırsa LTS gelişimini önleyebilmektedir (7). Bu aşamalarda uygulanacak anti-inflamatuar, antifibrotik bir maddenin laringotrakeal stenozu azaltabileceğini düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ

Laringotrakeal stenoz olgularında uygulanan çeşitli tedavi yöntemlerine rağmen tedavi sonrası oluşan fibrosiz nedeni ile restenoz vakaları sıklıkla yaşanmaktadır. Bu nedenle LTS ile ilgili çalışmalar yara iyileşmesi üzerine etki eden ilaçlar üzerinde yoğunlaşmıştır.

Çalışmamızda antifibrotik ve antiinflamatuvar özellikleri bulunan Pirfenidon kullanılmış laringotrakeal stenoz oluşumu üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Sonuç olarak; Pirfenidon' un inflamasyonu ve fibrozisi baskılayarak laringotrakeal stenozu engelleyebileceği, bu konuda yeni ve daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiği kanaatine vardık.



## 7. KAYNAKÇA

1. Wood DE, Mathisen DJ. Late complications of tracheotomy. Clin Chest Med. 1991, Sep,12(3):597-609.
2. Kenan PD. Complications associated with tracheostomy: prevention and treatment. Otolaryngol Clin North Am. 1979, Nov,12(4):807-16.
3. Tugrul S, Hafiz G, Erdamar B, Olgac V. The relationship of classical vertical incision or vertical flap tracheotomy with tracheal stenosis in Wistar Albino rat model, KBB Klinikleri, 1(2), 1999, p.77-80.
4. Borowiecki B, Croft CB. Experimental animal model of subglottic stenosis. Otolaryngology. 1978, Mar-Apr,86(2):ORL284.
5. Hardillo J, Vanclooster C, Delaere PR. An investigation of airway wound healing using a novel in vivo model. Laryngoscope. 2001, Jul,111(7):1174-82.
6. Eliashar R, Eliachar I, Gramlich T, Esclamado R, Strome M. Improved canine model for laryngotracheal stenosis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2000, Jan,122(1):84-90.
7. Eliashar R, Eliachar I, Esclamado R, Gramlich T, Strome M. Can topical mitomycin prevent laryngotracheal stenosis? Laryngoscope. 1999, Oct,109(10):1594-600.
8. Macías-Barragán J, Sandoval-Rodríguez A, Navarro-Partida J, Armendáriz-Borunda J. The multifaceted role of pirfenidone and its novel targets. Fibrogenesis Tissue Repair. 2010, Sep,1,3:16.
9. Kolb M, Xing Z, Gauldie J. Growth factors. In: Barnes P, Drazen J, Rennard S, et al., eds. Asthma and COPD. London: Academic Press, 2002, p.283–289.
10. Noble PW, Homer RJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: new insights into pathogenesis. Clin Chest Med. 2004, Dec,25(4):749-58,vii.
11. Kelly M, Kolb M, Bonniaud P, et al. Re-evaluation of fibrogenic cytokines in lung fibrosis. Curr Pharm Des. 2003, 9: 39–49.
12. Pata YS, Akbaş Y, Unal M, Aydın O, Görür K, Özcan C, Polat G. Prevention of laryngotracheal stenosis with carnitine after tracheotomy: an experimental study on rats. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2003, Aug,67(8):881-8.
13. Çakır N. Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. 2. Baskı, İstanbul:Nobel, 1999, S.325-29.
14. Odar İV. Anatomi Ders Kitabı. 7. baskı, İstanbul: Elif, 1980, 2. Cilt,S.170-88.
15. Janfaza P, JR Nadol JB, Galla JB, Fabian RL, Montgomery WW. Baş ve Boyun Cerrahi Anatomisi. Çev. Ed. Cansız H, Yrd. Ed. Yücel S. 1. Baskı, İstanbul:Nobel, 2002, S.639-74.
16. Allen MS. Surgical anatomy of the trachea. Chest Surg Clin N Am. 2003, May,13(2):191-9,v.
17. Minnich DJ, Mathisen DJ. Anatomy of the trachea, carina, and bronchi. Thorac Surg Clin. 2007, Nov,17(4):571-85.

18. Zhevnov VN, Bodarchik LV. Dimensions of the larynx and trachea in infants. *Vest Khir*, 1969, p:2:81-4.
19. Perelman MI. *Surgery of the trachea*. Moscow:Mir Publishers, 1984, p.13-24.
20. Mostafa BE, Chaouch-Mbarek C, El Halafawi A. *Tracheal Stenosis: diagnosis and treatment*. Cairo:CreateSpace Independent Publishing Platform, 2012, p.11-4.
21. Pohuynek P. Development, structure and function of the upper airways. *Pediatr Reso Review*. 2004, Mar(5):2-8.
22. Fraser RS. Histology and gross anatomy of the respiratory tract. In: Qutayba Hamid, Joanne Shannon, James Martin, eds. *Hamilton:Physiologic Basis of Respiratory Disease*. Ontario,Canada:BC Decker, 2005, p.793.
23. Salassa JR, Pearson BW, Payne WS. Gross and microscopical blood supply of the trachea. *Ann Thorac Surg*. 1977, Aug,24(2):100-7.
24. Baker HJ, Lindsey JR, Weisbroth SH. *The laboratory rat v.1: Biology and diseases*. New York: Academic Press, 1979, p.83-6.
25. Lalwani AK. *Current Diagnosis and Treatment Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 2nd ed., New York, Mc Graw Hill Companies, 2007, p.515-523.
26. Lebovics RS, Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Travis WD, Kammerer W, Hallahan C, Rottem M, Fauci AS. The management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope*. 1992 Dec,102(12 Pt 1):1341-5.
27. Cummings CW, Flint PW, Harker LA, Haughey BH, Richardson MA, Robbins KT, Schuller DE, Thomas JR. *Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 4th ed., Philadelphia: Mosby inc, 2005, p. 2013-2014.
28. Stell PM, Maran AG, Stanley RE, Murray JA. Chronic laryngeal stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1985, Mar-Apr,94(2 Pt 1):108-13.
29. Weymuller EA Jr. Laryngeal injury from prolonged endotracheal intubation. *Laryngoscope*. 1988 Aug, 98(8 Pt 2 Suppl 45):1-15.
30. Sep, Whited RE. Laryngeal fracture in the multiple trauma patient. *Am J Surg*. 1978, 136(3):354-5.
31. Santos PM, Afrassiabi A, Weymuller EA Jr. Prospective studies evaluating the standard endotracheal tube and a prototype endotracheal tube. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1989, Dec,98(12 Pt 1):935-40.
32. Volpi D, Lin PT, Kuriloff DB, Kimmelman CP. Risk factors for intubation injury of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1987, Nov-Dec,96(6):684-6.
33. Jindal JR, Milbrath MM, Shaker R, Hogan WJ, Toohill RJ. Gastroesophageal reflux disease as a likely cause of "idiopathic" subglottic stenosis. *Ann OtolRhinol Laryngol*. 1994, Mar,103(3):186-91.

34. Bogdasarian RS, Olson NR. Posterior glottic laryngeal stenosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* (1979), 1980 Nov-Dec,88(6):765-72.
35. McCaffrey TV. Classification of laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope*. 1992, Dec,102(12 Pt 1):1335-40.
36. McCaffrey TV. Management of laryngotracheal stenosis on the basis of site and severity. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993, Sep,109(3 Pt 1):468-73.
37. Snow JB Jr. *Ballenger's Manual of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, Ontario: BC Decker Inc, 2003, p.424-428.
38. Ward RF, Triglia JM. Airway growth after cricotracheal resection in a rabbit model and clinical application to the treatment of subglottic stenosis in children. *Laryngoscope* 2000, 110: 835-44.
39. Engin A. Yara iyileşmesi. Sayek İ. *Temel Cerrahi 2. baskı*. Ankara: Güneş Kitapevi Ltd, 1996, S.266-77.
40. Schwartz SS, Galloway FD. *Principles of Surgery*. Çev Ed. Geçim E. 7nd Ed. Ankara: Antıp, 2004, S.269-94.
41. Richards AM. *Plastik Cerrahide Temel İlkeler*. Çev. Ed. Tosun Z. 1.Baskı, Konya: Nobel,2007, S.21-24.
42. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 2010, Mar, 89(3):219-29.
43. Cohen IK, Diegelmann RH, Yager DR. Wound care and wound healing. In: Schwartz Sİ, Shires GT, Spencer FC, eds. *Principles of Surgery*, 7th ed. New York. McGraw-Hill 1999, 263-95.
44. Nursal TZ, Baykal A, Hamaloğlu E. Wound healing in the elderly: is there a difference?. *Turkish Journal of Geriatrics*. 1999, Geriatri2(1): 29-32.
45. Çelik O. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*. 2. Cilt, İzmir: Atlas Tıp Kitapevi, 2007, S.1039-48.
46. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. *Surg Clin North Am*.1997, Jun,77(3):509-28.
47. Misra HP, Rabideau C. Pirfenidone inhibits NADPH-dependent microsomal lipid peroxidation and scavenges hydroxyl radicals. *Mol Cell Biochem*. 2000 Jan, 204(1-2):119-26.
48. Mitani Y, Sato K, Muramoto Y, Karakawa T, Kitamado M, Iwanaga T, Nabeshima T, Maruyama K, Nakagawa K, Ishida K, Sasamoto K. Superoxide scavenging activity of pirfenidone-iron complex. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008, Jul, 18 ve 372(1):19-23.
49. Saleh D, Barnes PJ, Giaid A. Increased production of the potent oxidant peroxynitrite in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997, May, 155(5):1763-9.
50. Jackson RM, Gomez-Marin O. Development and utility of pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: review of preclinical science and recent clinical trials. *Transplant Research and Risk Management*. 2011, Apr, Volume 2011(3):55-63.

51. Giri SN, Wang Q, Xie Y, Lango J, Morin D, Margolin SB, Buckpitt AR. Pharmacokinetics and metabolism of a novel antifibrotic drug pirfenidone, in mice following intravenous administration. *Biopharm Drug Dispos.* 2002, Jul, 23(5):203-11.
52. Bruss ML, Margolin SB, Giri SN. Pharmacokinetics of orally administered pirfenidone in male and female beagles. *J Vet Pharmacol Ther.* 2004, Oct, 27(5):361-7.
53. Shi S, Wu J, Chen H, Chen H, Wu J, Zeng F. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of pirfenidone, an antifibrotic agent, in healthy Chinese volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2007, Oct, 47(10):1268-76.
54. Rubino CM, Bhavnani SM, Ambrose PG, Forrest A, Loutit JS. Effect of food and antacids on the pharmacokinetics of pirfenidone in older healthy adults. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009, Aug, 22(4):279-85.
55. Taniyama M, Ohbayashi S, Narita M, Nakazawa R, Hasegawa S, Azuma N, Teraoka S, Ota K, Yamauchi S, Margolin SB. Pharmacokinetics of an antifibrotic agent, pirfenidone, in haemodialysis patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997, 52(1):77-8.
56. Croft CB, Zub K, Borowiecki B. Therapy of iatrogenic subglottic Stenosis: A steroid/antibiotic regimen. *Laryngoscope.* 1979, Mar, 89: 482-9.
57. Borowiecki B, Croft CB. Experimental animal model of subglottic stenosis. *Ann Otol.* 1977, Nov-Dec, 86:835-40.
58. Campbell BH, Dennison BF, Durkin GE, Strigenz MA, Toohill RJ. Early and late dilation for acquired subglottic stenosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1986, Dec, 95:566-73.
59. Marshak G, Doyle WJ, Bluestone CD. Canine model of subglottic stenosis secondary to prolonged endotracheal intubation. *Laryngoscope.* 1982, Jul, 92:805-9.
60. Whited RE. Posterior commissure stenosis post long-term intubation. *Laryngoscope.* 1983, Oct, 93(10):1314-8.
61. Donahue DM, Grillo HC, Wain JC, Wright CD, Mathisen DJ. Reoperative tracheal resection and reconstruction for unsuccessful repair of postintubation stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997, Dec, 114(6):934-8, discussion 938-9.
62. Grillo HC, Donahue DM, Mathisen DJ, Wain JC, Wright CD. Postintubation tracheal stenosis. Treatment and results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995, Mar, 109(3):486-92, discussion 492-3.
63. Strong MS, Vaughan CW, Polanyi G, Wallace R. Bronchoscopic carbon dioxide laser surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1974, 83:769-76.
64. Ramdev S, Ghosh P, Mukhopadhyaya S. Endoscopic laser excision in the management of laryngotracheal stenosis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005, Jul, 57(3):189-90.
65. Simpson GT, Strong MS, Healy GB, Shapshay SM, Vaughan CW. Predictive factors of success or failure in the endoscopic management of laryngeal and tracheal stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1982, Jul-Aug, 91(4 Pt 1):384-8.



66. Shapshay SM, Beamis JF, Hybels RL, Bohigian RK. Endoscopic treatment of subglottic and tracheal stenosis by radial laser incision and dilation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1987, Nov-Dec, 96: 661-4.
67. Andrews AH, Horowitz SL. Bronchoscopic CO2 laser surgery. *Lasers Surg Med*. 1980, 1: 35-45.
68. Carruth J.A. The role of lasers in otolaryngology. *World J Surg*. 1983, Nov, 7: 719- 24.
69. Cardoso PFG, Pearson FG. Diagnosis and Management of Tracheal Neoplasms. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause JC, Schuller DE, Richardson MA (Eds). *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 3th ed., St. Louis: Mosby Year Book, 1998, p.2339-4.
70. Aboulker P, Sterkers JM, Demaldent JE. Modifications appotees l'intervention de Rtehi: Interet dans les stenoses laryngo-tracheales et tracheales. *Ann Otol Laryngol*. 1996, 83:98-106.
71. MONTGOMERY WW. T-TUBE TRACHEAL STENT. *Arch Otolaryngol*. 1965, Sep, 82:320-1.
72. Cynthia SC, Virginia L, Jaime Y, Todd W, Scott JS. Airway stent. *Ann Thorac Surg*. 2008, 85:792-6.
73. Atinkaya C, Şahin E, Kutluay H, Ökten İ. Postentübasyon trakeal stenozlarda stentin rolü. *T Klin J Med Sci*. 2003, 23:310-8.
74. Dumon JF, Cavaliere S, Diaz-Jiminez JP. Seven-year experience with the Dumon prosthesis. *J Bronchol*. 1996, 31:6-10.
75. Rethi A: An operation for cicatricial stenosis of the larynx. *J Laryngol Otol*. 1956, May, 70: 283-93.
76. Grahne B. Operative treatment of severe chronic - traumatie laryngeal stenosis in infants up to 3 years old. *Acta Otolaryngol*. Jul-Aug, 1971, 72:134-7.
77. Loccourrage O, Noudo P, Bronsnu D, Trachealresection with end to end anastomosis for isolated postintubation cervical tracheal stenosis: Long term result. *Ann Otol Rhinol Loryngol*. 1996, Dec, 105:944-8.
78. Fearon B, Cotton RT. Surgical correction of subglottic stenosis of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1972, Aug, 81 ve 508-13.
79. Evans JN, Todd GB. Laryngo-tracheoplasty. *J Laryngol Otol*. 1974, Jul, 88(7):589-97.
80. Heater C, Herington BA. Modern management of laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope*. 2006, Sep, 116:1553-7.
81. Roh JL, Lee YW, Park CI. Can mitomycin C really prevent airway stenosis? *Laryngoscope*. 2006, Mar, 116(3):440-5.
82. Hirshoren N, Eliashar R. Wound-healing modulation in upper airway stenosis-Myths and facts. *Head Neck*. 2009, Jan, 31:111-26.
83. Supance JS. Antibiotics and steroids in the treatment of acquired subglottic stenosis. A canine model study. *Ann Oto Rhinol Laryngol*. 1983, Jul-Aug, 92: 377-82.

84. Rahbar R, Shapshay SM, Healy GB. Mitomycine. Effects on laryngeal and tracheal stenosis, benefits and complications. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001, Jan, 110: 1-6.
85. Ingrams DR, Volk MS, Biesman BS, Pankratov MM, Shapshay SM: Sinus surgery: Does mitomycin C reduce stenosis? *Laryngoscope.* 1998,Jun, 108:883-6.
86. Theodore C, Shaun SK, James K:Effects of mitomycin-C on normal dermal fibroblasts. *Laryngoscope.* 2006, Apr, 116:514-7.
87. Kunitomo N, Mori S: Studies on the pterygium. Part IV. A Treatment of the pterygium by mitomycin-C instillation. *Acta Soft Ophtalmol.* 1963, 67:601-7.
88. Correa AJ, Reinisch L, Sanders DL, Haung S, Deriso W, Duncavage JA, Garrett CG. Inhibition of subglottic stenosis with mitomycin-C in the canine model. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1999,Nov, 108:1053-60.
89. Coppit G, Perkins J, Munaretto J, Nielsen R, McKinney L, Ulnick K. The effects of mitomycin-C and stenting on airway wound healing after laryngotracheal reconstruction in a pig model. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000, Jun, 53:125-135.
90. Shvidler J, Bothwell NE, Cable B. Refining Indications for the use of mitomycin-C using a randomized controlled trial with an animal model. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007, Apr, 136:653-7.
91. Xie B, Yin M, Zhu X, Lin Z. [The application of mitomycin C in treatment of airway scarring stenosis]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2013, Jun, 27(12):654-6.
92. Cincik H, Gungor A, Cakmak A, Omeroglu A, Poyrazoglu E, Yildirim S, Cekin E, Candan H. The effects of mitomycin C and 5- fluorouracil/triamcinolone on fibrosis/scar tissue formation secondary to subglottic trauma. *Am J Otolaryngol.* 2005, Jan, 26: 45-50.
93. Ocleston NL, Daniels JT, Tarnuzzer RW, Sethi KK, Alexander RA, Bhattacharya SS, Schultz GS, Khaw PT. Single exposures to antiproliferatives: long-term effects on ocular fibroblast wound-healing behavior. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997,Sep,38(10):1998-20.
94. Ingrams DR, Sukin SW, Ashton P, Valtonen HJ, Pankratov MM, Shapshay SM. Does slow release 5-fluorouracil and triamcinolone reduce subglottic stenosis? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998, Feb, 118:174-7.
95. Yang X, Ao H, Cheng X, Gu J, Kong D, Mao X. Preparation of ethosomes encapsulated with 5-fluorouracil and the effect of local administered 5-FU ethosome on laryngotracheal stenosis of rabbit. 2012, Oct, 26(20):939-43.
96. Hagen TM, Moreau R, Suh JH, Visioli F. Mitochondrial decay in the aging rat heart: evidence for improvement by dietary supplementation with acetyl-L-carnitine and/or lipoic acid. *Ann N Y Acad Sci.* 2002, Apr, 959:491-507.
97. Arsenian MA. Carnitine and its derivatives in cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 1997, Nov-Dec, 40(3):265-86.

98. Arslan E, Milcan A, Unal S, Demirkan F, Polat A, Bagdatoglu O, Aksoy A, Polat G. The effects of carnitine on distally-burned dorsal skin flap: an experimental study in rats. *Burns*. 2003, May, 29(3):221-7.
99. Granot I, Halevy O, Hurwitz S, Pines M. Halofuginone: an inhibitor of collagen type I synthesis. *Biochim Biophys Acta*. 1993, Feb, 13 ve 1156(2):107-12.
100. Pines M, Nagler A. Halofuginone: a novel antifibrotic therapy. *Gen Pharmacol*. 1998, Apr, 30(4):445-50.
101. Pines M, Snyder D, Yarkoni S, Nagler A. Halofuginone to treat fibrosis in chronic graft-versus-host disease and scleroderma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003, Jul, 9(7):417-25.
102. Eliashar R, Ochana M, Maly B, Pines M, Sichel JY, Nagler A. Halofuginone prevents subglottic stenosis in a canine model. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006, May, 115(5):382-6.

