

**TC  
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
K.B.B. VE B.B.C. ANABİLİM DALI**

**RATLARDA TRAKEAL HASAR SONRASI  
MİTOMİSİN C VE SİMVASTATİNİN TRAKEAL STENOZU  
ÖNLEMEDEKİ ROLÜ  
(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

**Dr. Adnan Ekinci**

**UZMANLIK TEZİ**

**TOKAT**

**2011**

**TC  
GAZİOSMAN PAŞA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
K.B.B. VE B.B.C. ANABİLİM DALI**

**RATLARDA TRAKEAL HASAR SONRASINDA  
MITOMİSİN C SİMVASTATİNİN TRAKEAL STENOZU  
ÖNLEMEDEKİ ROLÜ**

**(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

**Dr. Adnan Ekinci**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**Yrd. Doç. Dr. Sema KOÇ**

**TOKAT**

**2011**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim sürecinde bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, kazandığım mesleki bilgi ve ahlakımda büyük pay sahibi olan Doç. Dr. İbrahim ALADAĞ, Yrd. Doç. Dr. Ahmet EYİBİLEN, Yrd. Doç. Dr. Sema KOÇ, Doç. Dr. Kürşat YELKEN ve Yrd. Doç. Dr. Levent GÜRBÜZLER'e teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca tezimde vermiş oldukları emeklerden dolayı tez hocam Yrd. Doç. Dr. Sema KOÇ'a şükranlarımı sunarım.

Tezimin histolojik değerlendirilmesinde yardımlarından dolayı Doç. Dr. Halil KIYICI, Doç. Dr. Hüseyin ASLAN ve Araş. Gör. Hakan KESİCİ'ye teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel değerlendirilmesinde yardımlarından dolayı Doç. Dr. İlker ETİKAN'a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında yardımlarından dolayı Doç. Dr. Bora BOSTAN'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin hazırlanmasında yoğun çalışma tempoma rağmen manevi destek ve yardımlarını esirgemeyen başta sevgili eşim Fatma hanım olmak üzere kızlarım Dilşad, Sude ve Zeynep'e şükranlarımı sunarım.

## ÖZET

Laringotrakeal stenoz, anormal yara iyileşmesi sonucundan gelişen hipertrofik skar dokusunun neden olduğu hava yolu daralmasıdır. Laringotrakeal stenoz baş-boyun cerrahisinin en problemlisi ve tedavisi zor hastalıklardan birisidir. Tıbbi olanakların gelişmesine rağmen tedavisinde mutlak bir çözüm halen bulunamamıştır. Tedavinin başarısız olma sebebi tekrar stenoz gelişmesidir.

Laringotrakeal stenozların tedavisinde son zamanlarda cerrahi tedaviye alternatif olarak çeşitli ilaçlar sık olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar antiinflamatuvar, antifibrotik ve antioksidan özellikleri olan ilaçlardır. Bu ilaçların cerrahi müdahale sonrasında gelişen fibroblastik aktivitenin azaltılmasında ve inflamasyon önlenmesinde etkileri vardır. Mitomisin-C ve simvastatin antiinflamatuvar, antifibrotik ve antioksidan özellikleri olan ilaçlardır.

Çalışma toplam 24 rat üzerinde yapıldı ve ratlara standart Vertikal insizyon sonrası 2-3. trakeal halkalar arasından kanül yerleştirildi. Her grupta 8 rat olmak üzere üç grup oluşturuldu. A grubundaki ratlara mitomisin C paratrakeal bölgeye günde bir kez 0,4 mg/kg/gün 14 gün enjekte edildi. B grubundaki ratlara simvastatin 14 gün boyunca gavaj içinde 10 mg/kg/gün verildi. C grubundaki ratlara 2 cc/gün intraperitoneal serum fizyolojik 14 gün boyunca verildi ve 10.günde ratlar dekanüle edildi ve 30. günde sakrifiye edildi. Ratlar daha sonra histopatolojik olarak duvar kalınlığı, fibrozis ve inflamasyon skorları incelendi. Mitomisin-C ve simvastatinin fibrozis, inflamasyon ve duvar kalınlıklarına olan etkileri incelendi.

Simvastatin ve mitomisin-C'nin skar ve fibrozis oluşumunu ve inflamasyonu engellemede etkin olmadığı tespit edildi. Fakat simvastatin grubu maksimum duvar kalınlığı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Mitomisin-C grubunda maksimum duvar kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu. Minimum duvar kalınlıkları karşılaştırıldığında ise simvastatin grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamda bir fark bulunmadı. Mitomisin-C grubunda ise minimum duvar kalınlığı, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulundu. Simvastatin grubu maksimum

duvar kalınlığı mitomisin-C grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Fakat minimum duvar kalınlığı açısından simvastatin grubu mitomisin-C grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulundu.

**Anahtar kelimeler:** laringotrakeal stenoz, mitomisin-C, simvastatin

## ABSTRACT

Laryngeal and tracheal stenosis, is a result of abnormal wound-healing process leading to “hypertrophic” scar formation and narrowing of the airway lumen. Laryngeal and tracheal stenosis treatment is considered to be one of the most difficult problems in head and neck surgery and may cause severe morbidity and mortality. The current treatment methods tend to fail because of new scar formation.

Many treatment modalities have been studied in tracheal stenosis. Mitomycin-C and simvastatin is antiinflammatory, antifibrotic and antioxidant drugs, and was found to be beneficial in terms of decreasing the inflammation and fibroblastic activity induced by surgical intervention. We aimed to investigate the prophylactic effect of mitomycin C and simvastatin on laryngeal and tracheal stenosis in tracheotomised rats.

Standard vertical tracheotomy was performed on 24 rats. Then the animals were randomly divided into three groups. Simvastatin was administered to group A (study group) for 10 days. Mitomycin C was injected in paratracheal tissues in group B (study group) for 10 days. In group C (control group), intraperitoneal saline was administered for 10 days. After 10 days, tracheal cannules were removed. Three weeks later, all animals were euthanized and trachea specimens were harvested. The present study investigates the effects of mitomycin-C and Simvastatin on fibrosis, inflammation and tracheal wall thickness in a tracheal injury model.

Results: It was also detected that simvastatin and mitomycin-C is not effective in preventing inflammation in comparison to control group. But Maximum wall thickness was significantly lower in simvastatin group and mitomycin-C group as compared to control group. There was no statistically significant difference between simvastatin group and control group with respect to minimum wall thickness. Minimum wall thickness was significantly lower in mitomycin-C group in comparison to control group. It was detected that simvastatin and mitomycin-C is not effective in preventing the scar and fibrosis formation.

**Keywords:** laryngeal and tracheal stenosis, mitomycin-C, simvastatin

## İÇİNDEKİLER

|  |      |
|--|------|
| TEŞEKKÜR   | iii  |
| ÖZET   | iv   |
| ABSTRACT   | vi   |
| KISALTMALAR  | viii |
| ŞEKİLLER   | ix   |
| RESİMLER   | x    |
| TABLolar   | xi   |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ   | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER  |      |
| 2.1. İNSANDA LARİNGOTRAKEAL BÖLGENİN ANATOMİ<br>HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİSİ     | 3    |
| 2.2. RAT TRAKEASININ ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ                                    | 4    |
| 2.3. LARİNGOTRAKEAL STENOZ   | 5    |
| 2.4. LARİNGOTRAKEAL STENOZLARIN EVRELENDİRİLMESİ                               | 8    |
| 2.5. YARA İYİLEŞMESİ VE LARİNGOTRAKEAL STENOZ<br>PATOFİZYOLOJİSİNE GENEL BAKIŞ | 10   |
| 2.6. SİMVASTATİN FARMAKOLOJİSİ   | 14   |
| 2.7. MİTOMİSİN-C'NİN FARMAKOLOJİSİ.  | 17   |
| 3. MATERYAL VE METOD.  | 20   |
| 4. BULGULAR VE SONUÇLAR  | 29   |
| 5. TARTIŞMA  | 39   |
| 6. SONUÇ   | 46   |
| 7. KAYNAKLAR   | 47   |

## KISALTMALAR

- LTS: Laringotrakeal Stenoz  
MMC: Mitomisin-C  
İL-1: İntelokin 1  
İL-6: İntelokin 6  
TNF: Tümör Nekrozis Faktör  
TGF  $\beta$ 1: Transforming Growth Faktör  $\beta$ 1  
LFA-1: Lymphocyte Function–Associated Antigen-1  
İCAM-1: İntercellular Adhesion Molecule 1  
MCP-1: Monocyte Chemotactic Protein-1  
PDGF: Platelet Derive Growth Faktör  
VEGF: Vasküler Endotel Kaynaklı Growth Faktör  
FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü  
MMP: Matriks Metalloproteineaz  
GPx: Glutasyon Peroksidaz  
SOD: Süperoksit Dismutaz  
FACs: Fokal Adezyon Kompleks  
NOS: Nitrik Oksit Sentaz  
iNOS: Nitrik Oksit Deriveleri  
NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat  
t-PA: Doku Plazminojen Aktivatörü  
PA-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1  
CRP: C Reaktif Protein  
bFGF: Basic Fibroblast Growth Factor  
SPSS: Statistical Package For Social Sciences  
AGS: Anterior Glottik Stenoz  
HO-1: Hem Oksijenaz -1  
MHC II: Majör Histokompatibilty Clas II



## ŞEKİLLER

| Şekil  | Sayfa |
|--|-------|
| 1. Laringotrakeal stenoz Coton sınıflaması     | 8     |
| 2. Laringotrakeal stenoz McCaffrey sınıflaması | 9     |
| 3. Yara iyileşme fazları ve günlere dağılımı   | 11    |

## RESİMLER

| Resim  | Sayfa |
|--|-------|
| 1. Boyun orta hatta çene altından incissura jugularise kadar yapılan 2 cm'lik insizyon | 21    |
| 2. Strep adalelerin lateralize edilerek trakeanın ortaya konulması                     | 21    |
| 3. 2-3. Trakeal halkalar arasından yapılan insizyon                                    | 22    |
| 4. Açılan trakeotomi kesisinden 6 F. beslenme tüpü yerleştirilmesi                     | 22    |
| 5. İnsizyonların kapatılarak besleme tüpünün sabitlenmesi                              | 23    |
| 6. x4 büyütmede simvastatin uygulanan bir ratın trakeasının histolojik kesiti          | 26    |
| 7. x10 büyütmede simvastatin uygulanan bir ratın trakeasının histolojik kesiti         | 26    |
| 8. x4 büyütmede mitomisin-C uygulanan bir ratın trakeasının histolojik kesiti          | 27    |
| 9. x10 büyütmede mitomisin-C uygulanan bir ratın trakeasının histolojik kesiti         | 27    |
| 10. x4 büyütmede kontrol grubundaki bir ratın trakeasının histolojik kesiti            | 28    |
| 11. x10 büyütmede kontrol grubundaki bir ratın trakeasının histolojik kesiti           | 28    |

## TABLULAR

| <b>Tablo</b>   | <b>Sayfa</b> |
|--|--------------|
| 1. Laringotrakeal stenoz nedenleri   | 7            |
| 2. Histopatolojik olarak inflamasyon şiddeti skorlaması  | 24           |
| 3. Histopatolojik olarak fibrozis derecesi skorlaması  | 25           |
| 4. Üç grubun karşılaştırması için kullanılan one way ANOVA<br>(tek yönlü varyans analizi) verileri | 29           |
| 5. Grupların ikişerli olarak karşılaştırıldığı Dunnett testi verileri                              | 30           |
| 6. Gruplara göre inflamasyon skorları dağılımı   | 31           |
| 7. Gruplara göre fibrozis dereceleri dağılımı  | 33           |

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Laringotrakeal stenoz (LTS), anormal yara iyileşmesi sonucunda gelişen hipertrofik skar dokusunun neden olduğu hava yolu daralmasıdır (1).

Üst hava yolu obstrüksiyonlarının bir tipi olan LTS morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek olan bir durumdur. LTS doğumsal veya kazanılmış olabilir. 1960 yılına kadar daha çok doğumsal tipleri görülmekteyken daha sonra akkiz tipleri görülme insidansında artış olmuştur. Bu artışın en önemli nedeni endotrakeal entübasyon uygulanan hastaların sayısında ve entübasyon süresinde artmadır (1). LTS sıklıkla travma, neoplazm ve infeksiyonlar sonucunda veya iatrojenik olarak oluşur. İatrojenik olarak en sık uzamış entübasyon ve trakeotomi sonrasında görülür. Uzamış entübasyona bağlı olarak LTS gelişme insidansı erişkinlerde % 4-13, infantlarda % 0.5- 20'dir (1). Trakeotomi sonrası ise stenoz gelişme oranı %0,6-21'dir (40)

Stenoz başlangıçta mukozal tabakada ödem ve eritem şeklinde başlar. Süreç devam ederse ülserasyon ve granülasyon dokusu gelişir, bunu kondrit takip eder ve sonunda hasarlanan bölgede dairesel tarzda daralmaya neden olan skar dokusu oluşur (1).

LTS baş-boyun cerrahisinin en problemlisi ve tedavisi zor hastalıklardan birisidir. Tıbbi olanakların gelişmesine rağmen tedavisinde mutlak bir çözüm halen bulunamamıştır (3). Tedavinin başarısız olma sebebi tekrar stenoz gelişmesidir (4). LTS tedavisi stenozun büyüklüğüne ve bulguların şiddetine göre değişiklik göstermektedir (8). Bulgu vermeyen hafif stenozlarda tedavi gerekmez fakat orta derece stenozlarda endoskopik olarak daralmış segmentin lazer ile rezeksiyonunun uygun bir tedavi şekli olduğu bildirilmiştir (3). Stenozla birlikte enfeksiyon varlığı, kıkırdak kaybı ve trakeomalazi varlığında endoskopik yöntemler bu hastalar için uygun tedavi yöntemi değildir. Stenoze segment lümeni kaplayacak şekilde dairesel tarzda değil ise ve vertikal uzunluğu 1 cm'den az ise bu hastalarda endoskopik yöntemler tercih edilmelidir (8). LTS tedavisinde endoskopik ve cerrahi yöntemler kullanılmasına rağmen ameliyat sonrası tekrar darlık gelişmesi nedeniyle her zaman istenen sonuç elde edilemez. Bu nedenle cerrahi başarısızlık yaşanan hastalar ömür boyu trakeotomi ile yaşamak zorunda kalabilir (3).

LTS'ların tedavisinde son zamanlarda cerrahi tedaviye alternatif olarak mitomisin-C (MMC), 5-fluorurasil, kortikosterodler, halofuginan ve karnitinin sık olarak kullanılmaktadır (3,4,11,12,13,14,26). Bu ilaçlar antiinflamatuvar, antifibrotik ve antioksidan özellikleri olan ilaçlardır. Bu ilaçların cerrahi müdahale sonrasında gelişen fibroblastik aktivitenin azaltılmasında ve inflamasyon önlenmesinde önemli etkileri vardır (26,27).

MMC, *Streptomyces caespitosus* isimli bakteri suşundan izole edilmiş olan antibiyotik grubu antineoplastik bir ilaçtır ve alkilleyici özeliğinden dolayı etkisini hücre içerisinde DNA sentezini inhibe ederek göstermektedir (39,41). Yara iyileşmesinde maturasyon fazında fibroblast proliferasyonu ve ekstraselüler matriks üretimi olmaktadır. MMC'nin fibroblast proliferasyonu ve aktivitesini inhibe ederek skar oluşumunu engelleyici etkisi vardır (41,43). Topikal olarak MMC'nin glokom, pterigium, strabismus ve nazolakrimal kanal obstrüksiyonu gibi hastalıklarda kullanım alanı vardır (44). Otolaringoloji alanında yapılan çalışmalarda MMC'nin laringeal travma sonrası iyileşme, parasentez sonrası timpanik membran iyileşmesi ve endoskopik sinüs cerrahisi sonrasında yara iyileşmesi üzerine etkileri araştırılmıştır (42).

Simvastatin bir 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A redüktaz inhibitörüdür. Yirmi yılı aşkın süredir yapılan klinik ve deneysel çalışmalar sonucunda lipid düşürücü etkisinden bağımsız olarak antiinflamatuvar, antimitojenik, antitrombojenik, immün modülasyon ve antifibrinolitik etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca endotelial iyileşme ve mikrovasküler fonksiyon üzerine olumlu etkileri de vardır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda peritoneal adezyon, özefageal striktür gibi fibrozis sonucu gelişen hastalıklarda fibrozisi azalttığı gösterilmiştir (55).

Literatürde LTS'a neden olan fibrozisi azaltmak amacıyla simvastatin kullanımıyla ilgili bir çalışmaya rastlanmadı. Bu çalışmada trakeotomi açılan ratlarda histopatolojik değerlendirmeler yapılarak LTS gelişimi üzerine MMC ve simvastatinin etkilerini araştırmak amaçlandı. Çalışmamız LTS tedavisinde simvastatin kullanımı ile ilgili ilk çalışmadır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. İnsanda Laringotrakeal Bölgenin Anatomi Histoloji ve Embriyolojisi

Larinks dil kökünden trakeaya kadar uzanan solunum sisteminin parçasıdır. Boyunda orta hatta dil kökü ile trakea arasında yer alır ve konuşma, solunum ve koruma gibi fonksiyonları vardır. Larinks kıkırdak çatı üzerine membranlar, ligamanlar ve kaslardan oluşur. Arka kısımda özefagus ile komşudur, ön ve yan kısımlarında ise tiroid bezi bulunur (82).

Anatomik olarak supraglottik, glottik ve subglottik olmak üzere 3 bölgeye ayrılır. Bunlardan sırasıyla supraglottik bölge, epiglot, ariepiglottik foldlar ve yalancı vokal kordları içerir. Glottik bölge vokal kordları ve aritenoid kıkırdakları içerir. Subglottik bölge ise vokal kordların yaklaşık 1 cm alt kısmından krikoid kartilaj alt hizasına kadar uzanır (32).

Supraglottik yapıları besleyen arter superior laringeal arterdir ve bu bölgenin lenfatik drenajı superior arter sistemi boyunca boyun ikinci ve üçüncü düzeylerdeki derin servikal lenf nodlarına dökülür. Glottik ve subglottik bölge ise inferior arter dalları tarafından beslenir. Glottik bölge lenfatikden fakirdir. Subglottik bölgenin lenfatik drenajı ise benzer bir şekilde bu arterleri takip ederek prelaringeal, pretrakeal ve boyun dördüncü bölge lenf nodlarına dökülürler (29).

Larinks innervasyonu superior ve inferior laringeal sinirler tarafından olmaktadır. Superior laringeal sinir eksternal ve internal dallara ayrılır. İnternal dal supraglottik bölgenin duyuşal innervasyonunu sağlarken, eksternal dal krikotiroid ve inferior konstriktör kaslara uyarı taşır. İnférieur laringeal sinir trakeoözefajial olukta ilerler ve krikotiroid eklem posteriorundan larinkse girerek abdüktör ve addüktör larinks kaslarını innerve eder ve subglottik bölgenin duyuşal innervasyonunu sağlar (30).

Embriyolojik olarak supraglottik larinks üçüncü ve dördüncü brankial arklara ait olan bukkofarengial tomurcuktan gelişir. Glottik ve subglottik larinks kısmı ise beşinci ve altıncı brankial arktan gelişir (35).

Supraglottik bölge esas olarak yalancı çok katlı silialı silindirik epitelyum ile kaplıdır. Ariepiglottik bölge kenarları ve epiglottisin lateral sınırı epiteli ise

keratinize skuamoz epiteldir. Supraglottik bölge mukus bez ve lenfatik damarlar bakımından zengindir. Gerçek vokal kordlar keratinize skuamoz epitelyum ile dōşelidir ve altında üç tabaka halinde lamina propria vardır. Lamina propria tabakası yüzeyel, orta ve derin tabaka olarak üçe ayrılır. Orta ve derin tabakaya vokal ligaman denir (28). Trakea histolojik olarak mukoza, submukoza, muskularis ve adventisya tabakaları olmak üzere dört tabakadan oluşmuştur (37).

## 2.2. Rat Trakeasının Anatomi ve Histolojisi

Rat larinksi boynun orta hattında hiyoid kemikle sternum arasındaki strep kasların arkasında yer alır. Larinksin triangüler açıklığı önde epiglot, yanlarda ariepiglottik plikalar, arkada ise aritenoid kıkırdaklarla sınırlıdır. Glottis, elastik vokal ligamentler ve krikoaritenoid ligamentlerle sınırlıdır. Tiroid kıkırdak larinksi yanlarda ve önde örter. Halka şeklindeki krikoid kıkırdak larinksin çatısını oluşturur ve arkada birinci trakeal kıkırdağın üzerine taşar. Kıkırdak yapılar birbirlerine ve hiyoid kemiğe ligamanlarla bağlanır (84).

Ratlarda larinksin duvarı üç katmandan oluşmaktadır. En içteki katman epitel katmanı; epiglottisin ön üst kısmı, laringeal bölümlerin üst kısımları, vokal kord ve ventriküler yarıkların bir kısmı, nonkeratinize çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Geri kalan kısımlar da daha çok silialı yalancı çok katlı prizmatik epitel yer alır. Larinksin ventral kısımlarındaki hücrelerde belli belirsiz mikrovilluslar vardır ve silia bulunmaz (83).

Rat trakeası anatomik olarak insan trakeasına çok benzer, krikoid kıkırdak alt hizasından başlayıp üst mediastinuma kadar uzanır. Rat trakeasında yaklaşık 24 kıkırdak bulunur, lümen çapı yaklaşık 3 mm', duvar kalınlığı 1 mm' olup oval şekilde görülür. Uzunluğu karınaya kadar yaklaşık 33 mm'dir ve karinada sağ ve sol ana bronşlara ayrılır. Kıkırdak halkaların arka kısmı transvers düzlemde düz kas liflerinden oluşmuştur. Trakea solunumla ve postural hareketlerle yer değiştirebilir. Yalnız solunumla ilgili düz bir boru şeklinde olan larinksten sonra gelen solunum yolu kısmı boyun komşulukları şöyledir. Ön komşuluğunda tiroid bezi, hiyoid altı kasları ve fascia kolli superfisialis vardır. Yan komşuluğunda ise a.karotis kommunis, tiroid bezinin yan lobları bulunur. Arka kesimde özefagus bulunur, özefagus ile arasındaki oluktan n.laringeus inferior geçer. Torakal parçası arka mediastendedir ve

ön komşuluğunda a.karotis kommunis sinistranın başlangıç kısmı, trunkus brakiosefalikus, timus artıkları ve vena brakiosefalika sinistra ile komşudur. Bifurkasyon seviyesinde trakeanın ön yüzü arkus aorta ile komşudur.

Histolojik olarak 3 tabakadan oluşur.

1- Tunika mukosa; a. epitel tabakası b. lamina propria c. tunika submukosa

2- Tunika kartilaris

3- Tunika adventisya

Epitel alt seviyelerde üst seviyelere göre belirgin olarak daha incedir. Epiteli tek katlı olmasına karşın çekirdeklerin farklı seviyelerde olmasından dolayı çok katlı gibi görünür. Epitel tabakasında ışık mikroskobu ile görülebilen başlıca 3 tip hücre vardır.

Bunlar;

1- Silialı hücreler: epitel hücrelerinin % 35'i bu gruptandır. Apikal kısımlarında siliaları olan uzun, silindirik hücrelerdir. Mikrovillusları da vardır ve Silialı hücrelerin sayısı büyük memelilerdekine göre daha azdır.

2- Goblet hücreleri: epitel hücrelerinin % 9,3'ü bu gruptandır. Kadehe benzeyen, mukus salgılayan hücrelerdir.

3- Bazal hücreler: epitel hücrelerinin % 24,2'si bu gruptandır. Diğer hücreler için Prekursördürler. Bazal lamina üzerinde otururlar ve lümene ulaşamazlar. Epitelde bu hücreler dışında lenfositler görülür. Trakeanın lamina propriası incedir ve çoğu longitudinal uzanan elastik lifler ve elastik fibriller içerir. Ayrıca küçük gruplar halinde lenfositler, mast hücreleri, lenf follikülleri ve çok seyrek olarak bez yapıları gözlenir. Dayanıklı olan kıkırdak tabaka hyalin kıkırdak içerir ve difüzyon ile beslenir. Tunika adventisya trakeayı çevre dokulara bağlayan gevşek bağ dokusu özelliği taşır (38).

### **2.3. Laringotrakeal Stenoz**

Laringotrakeal stenoz anormal yara iyileşmesi sonucunda oluşan hava yolu obstrüksiyonlarının genel olarak kastedildiği bir durumdur (1). Vokal kordların 0,5 cm distalinden krikoid kıkırdak alt hizasına kadar olan larinks bölgesi subglottik



bölge olarak tanımlanır ve bu bölgenin stenozları subglottik stenoz olarak tanımlanır. Trakeal stenozlar ise krikoid kıkırdak alt hizasından karınaya kadar olan trakeal bölgede görülen stenozlardır (18).

Erişkin trakeası uzunluğu yaklaşık 11 santimetredir ve krikoid kartilaj alt hizasından başlayıp karınaya kadar uzanır. 18-22 adet kıkırdak halkası içerir ve yaklaşık olarak her santimetrede 2 kıkırdak halkası vardır. Larinks kıkırdakları içerisinde tam halka yapısında olan tek kıkırdak krikoid kartilajdır. Diğer kıkırdak halkaları C şeklinde olup posterior kısımları membranöz yapıdadır. Trakeal kıkırdakların tam halka şeklinde olmaması ve posterior kısımlarının membranöz yapıda olması trakeaya esneklik sağlamaktadır (6).

Pediyatrik hastalarda laringotrakeal lümen çapı daha dar olduğu için trakeal yaralanma sonrası gelişen stenoz daha ciddi boyutlarda olmaktadır. Krikoid bölge lümen çapının full term infantlarda 4 mm, preterm infantlarda 3 mm'den küçük olması durumunda subglottik stenozdan bahsedilir (36). Pediyatrik yaş grubunda subglottik stenozun en sık nedeni uzamış entübasyondur. Yenidoğanlarda konjenital anomaliler arasında laringomalazi ve bilateral vokal kord paralizilerinden sonra üçüncü sıklıkta görülen laringeal anomalidir (36).

LTS'ların en sık nedeni trakeotomi ve endotrakeal tüp uygulanması sonucu oluşan mukozal hasarlanmadır. Diğer nedenler arasında konjenital nedenler, kollajen vasküler hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar ve neoplazmlar sayılabilir (19).

**Tablo 1:** Laringotrakeal stenoz nedenleri (19).

| <b>GELİŞİMSEL<br/>NEDENLER</b>     | <b>İNFLAMATUAR<br/>NEDENLER</b> | <b>TRAVMATİK<br/>NEDENLER</b> |
|------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| Agenezi , Aplazi, Atrezi           | Difteri                         | Boyun yaralanmaları           |
| Trakeomalazi                       | Histoplazmozis                  | Göğüs yaralanmaları           |
| Konjenital subglottik stenoz       | Sarkoidoz                       | Post trakeotomi               |
| Trakeal divertikül                 | Lepra                           | Post entübasyon               |
| Bronşların bifurkasyon anomalileri | Tiroidit                        | Fiziki ve kimyasal yaralanma  |

| <b>BENİGN<br/>NEOPLAZMLAR</b> | <b>MALİGN<br/>NEOPLAZMLAR</b> | <b>MEKANİK<br/>NEDENLER</b> |
|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Papillomlar                   | Skuamoz hücreli karsinom      | Obesite                     |
| Fibromlar                     | Adenoid kistik karsinom       | Pickwick sendromu           |
| Kondromlar                    | Mukoepidermoid karsinom       | Pierre Robin sendromu       |
| Glandüler                     | Kondrosarkom                  |                             |
| Nöral                         | Lenfoma                       |                             |
|                               | Lenfosarkoma                  |                             |
|                               | İnvaziv tiroid adenokarsinomu |                             |

## 2.4.Laringotrakeal Stenozların Evrelendirilmesi

Laringotrakeal Stenozlarda tanı ve tedavi amacıyla çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır. Bu sınıflamalarda daralmış segmentin lümen çapına oranı, vertikal uzunluğu ve yerleşim yeri başlıca kriterler olarak belirlenmiştir.







Coton trakeal lümen açıklık yüzdesine göre stenozları dört sınıfa ayırmıştır:

Evre 1: Trakea lümeninin % 50'den az tıkanıklık var.

Evre 2: Trakea lümeninin %51-70'i tıkalıdır.

Evre 3: Trakea lümeninin %71-99'u tıkalıdır.

Evre 4: Trakea lümeninin tamamı tıkalıdır (22).

|                  |  |   |
|------------------|--|---|
| <b>GRADE I</b>   | <br>obstruksiyon yok  | <br>% 50 obstruksiyon |
| <b>GRADE II</b>  | <br>% 51 obstruksiyon | <br>% 70 obstruksiyon |
| <b>GRADE III</b> | <br>%71 obstruksiyon  | <br>% 99 obstruksiyon |
| <b>GRADE IV</b>  | tespit edilebilir lümen yok  |   |

Şekil 1: Laringotrakeal stenoz Coton sınıflaması (22).

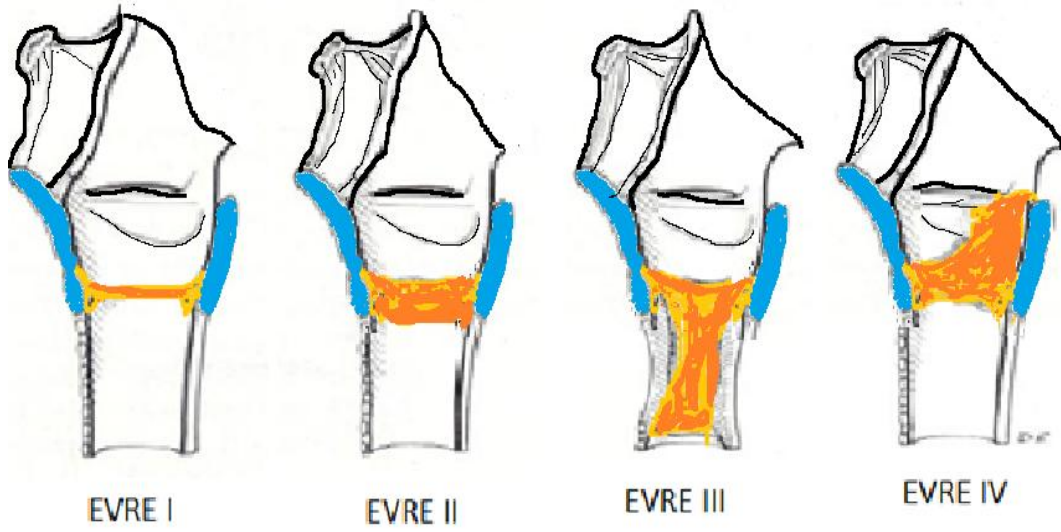
Mc affrey laringotrakeal stenozun vertikal uzunluğuna göre sınıflama yapmıştır:

Evre 1: Subglottik bölge veya trakeayı kuşatan 1 cm'den küçük lezyonlar.

Evre 2: Krikoid kıkırdak halkasını kuşatan ve glottik bölge ya da trakeaya uzanan 1 cm'den büyük lezyonlar.

Evre 3: Trakea üst bölümüne uzanan, glottik bölgeyi içermeyen lezyonlar.

Evre 4: Bir ya da iki kordun felci ile birlikte glottik bölgeyi tutan lezyonlar ( 23).



Şekil 2: Laringotrakeal stenoz Mc affrey sınıflaması (23).

Florence ve ekibi endotrakeal tüp yaralanmasına bağlı olarak gelişen laringotrakeal stenozları dört tipe ayırmışlardır:

Tip 1: Hafif yüzeysel mukozal ülserasyonlar.

Tip 2: Trakeal submukozal ve perikondrial hasar.

Tip 3: Venöz ve lenfatik dolumlu kartilaj nekrozu.

Tip 4: Trakeal nekroz ve fistül ile birlikte olan stenoz (33).

Montgomery ise farklı bir sınıflama ile trakeotomi sonrasında oluşan laringotrakeal stenozları dört alt gruba ayırmıştır:

1. Trakeotomi seviyesi üstünde.
2. Trakeotomi seviyesinde.
3. Trakeotomi seviyesi altında (Balon seviyesinde).
4. Trakeotomi tüp ucunda. (25).

## 2.5.Yara İyileşmesi ve Laringotrakeal Stenoz Patofizyolojisine Genel

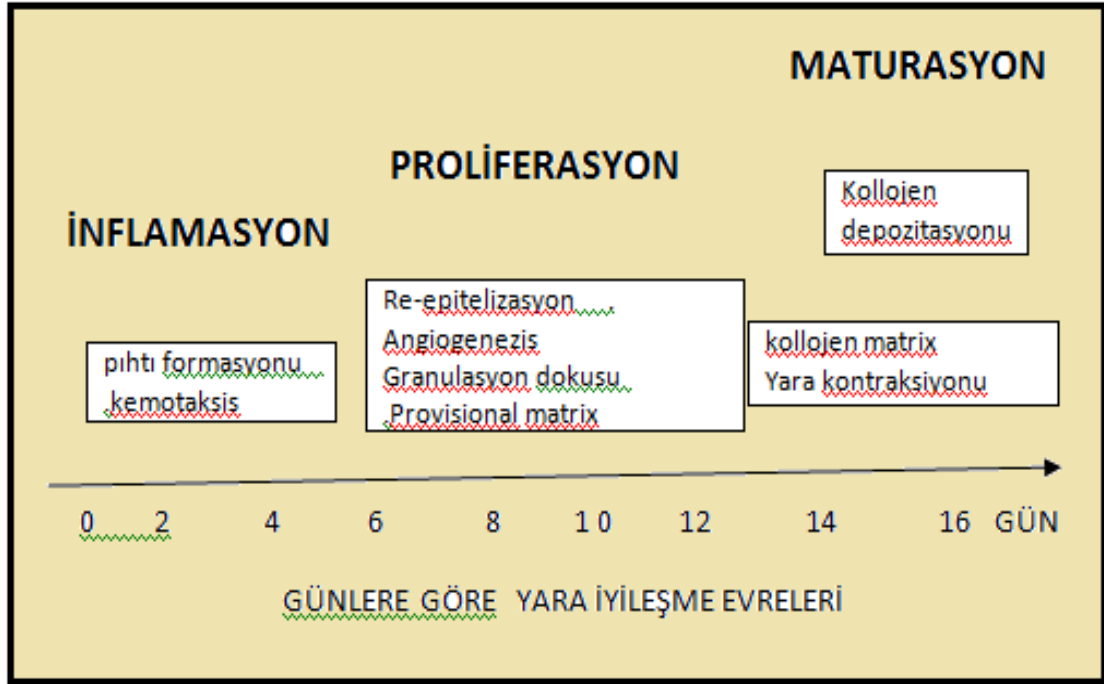
### Bakış

Vücut yapılarının bütünlüğünün bozulmasıyla ortaya çıkan doku kayıplarına “yara” denir. Yaralar iyileşme sürelerine göre akut ve kronik olarak ikiye ayrılır. Akut yaralar 2-3 haftada iyileşirken, kronik yaraların iyileşmeleri çok yavaş olup, aylar hatta yıllar alabilir (45).

Yara iyileşmesi inflamasyon, proliferasyon ve maturasyon olmak üzere üç evreden oluşmaktadır. Yara iyileşmesinin iyi anlaşılabilmesi için bu evrelerde gerçekleşen olaylar dizisinin bilinmesi gerekmektedir. Yaralanmanın başlangıcı olan inflamasyon fazında trombosit adezyonu ve agregasyonu sonucu yara kenarında pıhtı oluşmaktadır. Proliferasyon fazında yara yüzeyinde granülasyon dokusu oluşumu, bağ doku hücreleri proliferasyonu ve migrasyonu meydana gelir. Maturasyon fazında ise ekstraselüler matriks depolanması ve yara kontraksiyonu oluşur (2,46).

Yara iyileşmesinde ilk 24-72 saat içerisinde fibroblast ve endotel hücre proliferasyonu ile doku yüzeyinde pembe, yumuşak bir görünümü olan granülasyon dokusu oluşur. Granülasyon dokusu histopatolojik olarak yoğun fibroblast hücreleri ve yeni kan damarları içermektedir. 5- 7.günler arasında granülasyon dokusu yara alanını tümüyle kaplar (46). Şiddetli veya kronik doku hasarı parankim hücrelerinde ve dokunun stromal çatısında hasar yapar ve rejenerasyon başarıyla sonuçlanmaz. Bu durumda iyileşme daha çok kollajen ve diğer ekstraselüler matriks komponentleri depolanmasına yol açarak daha fazla skar oluşumuna neden olur.

Şekil 3: Yara iyileşme fazları ve günlere dağılımı (31).



İnflamasyon fazı yaralanma sonrasında subendotelial dokuda kanama ile başlar ve sonrasında o bölgede koagülasyon gelişir. Oluşan pıhtı içerisinde yoğun bir şekilde fibrin, trombin, kollajen, fibronektin, lökosit hücreleri ve plateletler bulunur. Daha sonra pıhtı içerisinden çeşitli kimyasal mediatörler salınır ve birkaç saat içinde inflamatuvar mediatörler, kan damar geçirgenliğini artırır ve ortama inflamatuvar hücrelerin göç etmesini sağlar. İnflamasyondaki temel mediatörler makrofajlardan salınan intelokin 1 (IL-1), intelokin 6 (IL-6), tümör nekrozis faktör (TNF), transforming growth faktör- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)'dir (1). İnflamasyon fazında yaralanma yerine göç eden lökositlerin endotel duvarına yapışmasını adezyon molekülleri ve integrinler sağlamaktadır. Adezyon molekülleri lökositlerin vasküler yapılarla göçünü, adezyonunu ve ayaksı çıkıntılar yapmasını sağlar. Bu olayda ilk basamak hücreler arası selektin salınımı sonucu lökosit yuvarlanmasıdır. Daha sonra integrinler vasıtasıyla lökosit adezyonu meydana gelir. Bu aşamada görev alan sitokinler, LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1), İCAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) ve CD11b/CD18'dir. (80). MCP-1 (monosit kemotaktik protein-1) endotelial hücrelerden salınan kemotaktik bir ajandır. MCP-1 monosit ve T lenfosit hücrelerinin vasküler endotele yapışmasını ve diapedezini sağlar (80).

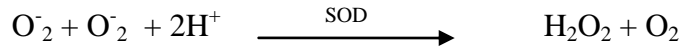
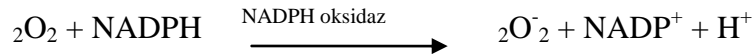
Proliferasyon fazı epitelizasyon ve yeni damar oluşumu ile ilgili fazdır. Bu fazda platelet derive growth faktör (PDGF), vasküler endotel kaynaklı growth faktör (VEGF), IL-1, IL-6, TGF- $\beta$ 1, ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi kimyasal mediatörler rol almaktadır. VEGF kan damarı oluşumunun potent bir uyarıcısıdır ve erişkinlerde yeni kan damarlarının oluşumunda potent bir role sahiptir. VEGF kronik inflamasyon ve yara iyileşmesinde anjiogenezi yönetir. PDGF aktive makrofaj, düz kas hücreleri, tümör hücreleri ve endotel hücreleri tarafından üretilir. PDGF trombosit alfa granülleri içerisinde depolanır ve trombosit aktivasyonu ile serbest kalır. PDGF fibroblastların, düz kas hücrelerinin ve monositlerin göçüne ve çoğalmasına neden olur. FGF yara iyileşmesinde proliferasyon fazında yeni kan damarı oluşumunu artırır. TGF- $\beta$ 1 birçok epitelial hücre ve lökositler için büyüme faktörüdür. Genellikle fibroblast ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu uyarır. TGF- $\beta$ 1 kollajen, fibronektin ve proteoglikanların yapımını artıran potent bir fibrojenik ajandır (86). Proliferasyon fazında tüm bu sitokinlerin etkileri sonucunda fibroblast, makrofaj, keratinosit ve endotelial hücre proliferasyonu meydana gelir. Elastin ve kollajen proliferasyonu ile yeni bağ dokusu ve yeni damar oluşumu sonucunda granülasyon dokusu oluşur (1).

Maturasyon fazı, kollajen, fibronektin, laminin gibi ekstraselüler matriks proteinlerinin üretildiği ve yıkıldığı evredir. Maturasyon fazı EGF (Endodermal Growth Faktör) ve TGF- $\beta$ 1 tarafından kontrol edilir. Maturasyon fazının erken döneminde fibrin ve fibronektin üretimi daha fazla görülürken geç dönemlerde kollajen tip 3 üretimi daha fazladır. İyileşme sürecinin sonunda tip 3 kollajen, daha kalın olan tip 1 kollajen ile yer değiştirir ve böylece skar dokusu oluşur (1). Yara iyileşmesinde maturasyon fazında kollajen yapımı ile yıkımı arasında hassas denge vardır ve bu dengenin korunmasında Matriks metalloproteineaz (MMP)'ların önemli rolü vardır (80,86). MMP maturasyon fazında etkili olan ve ekstraselüler matriks proteinlerini sindiren enzimlerdendir. MMP fibroblast, makrofaj, notrofil ve epitelial hücreler tarafından salgılanırlar. Salgılanmaları IL-1, TNF, FGF ve PDGF tarafından uyarılırken, steroidler ve TGF- $\beta$ 1 tarafından inhibe olur. MMP'ların çeşitli alt tipleri vardır ve her birinin ekstraselüler matriks proteinlerine olan ilgileri farklıdır. MMP 1, 2 ve 3 sırasıyla kollajen tip I, II ve III üzerine etkilidir. MMP 2 ve 9 ise laminin, fibronektin ve proteoglikanlar üzerine etkileri olan izomerlerdir. MMP'lar kollajenin

üçlü sarmalını parçalayarak diğer proteinazlara duyarlı olan iki parçaya ayırır. MMP'lar bu etkileri yara iyileşmesinde nedeniyle aşırı kollajen ve diğer ekstraselüler matriks proteini birikimini engeller (86).

Serbest oksijen radikalleri süperoksit anyon radikali, hidrojen peroksit, hidroksil radikali ve serbest oksijendir (56). Bu radikaller hücre membranında lipid peroksidasyonu yaparak hücre hasar oluştururlar. Reaktif oksijen metabolitlerinin hücre hasarı oluşumunda başlıca etkileri DNA harabiyeti ile yakın ilişkidir. Nitekim bu metabolitlerin hücre membranında başlattıkları lipid peroksidasyonunun ürünleri de yine DNA harabiyetine yol açmaktadır (56).

Reaktif oksijen metabolitleri nikotinamid adenin dinükleotid fosfatın (NADPH)'ın oksidasyonu sonucu ortaya çıkarlar ve bu reaksiyonda ilk oluşan metabolit süperoksit iyonudur (85).



Daha sonra süperoksit iyonu, dismutasyon reaksiyonu ile hidrojen peroksite dönüştürülür. Bu reaksiyonlar sonucu oluşan süperoksit ve hidrojen peroksit radikalleri normalde fagolizozom içerisinde bakterisidal ajan olarak kullanılır. Fakat bu radikallerin fazla salınması durumunda hücre hasar ve anormal yara iyileşmesi meydana gelmektedir (80).

Serbest radikal hasarından koruyucu savunma sistemi vitamin E, vitamin C, beta-karoten, glutatyon, ürik asid, bilirubin ve çeşitli metalloenzimleri (glutatyon peroksidaz (GPx), süperoksit dismutaz (SOD) katalaz ve seruloplazmin gibi proteinleri içerir. GPx ve SOD enzimleri, hücreleri serbest oksijen radikallerinden koruyan majör antioksidan enzimlerdir. GPx enzimi hidrojen peroksit ve diğer serbest oksijen radikallerini  $\text{H}_2\text{O}_2$  ve suya dönüştürür. SOD enzimi ise reaktif süperoksit radikalini daha az toksik olan  $\text{H}_2\text{O}_2$  ve suya dönüştürür (56). Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisindedir ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmezken bu dengenin serbest radikaller lehine bozulması oksidatif stres olarak adlandırılan duruma neden



olur. Meydana gelen oksidatif stres doku hasarına yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarda serbest radikallerin artması sonucu oluşan oksidatif stresin katarakt, ateroskleroz ve miyokard enfarktüsü, artrit, nazal polipozis, presbiakuzi, baş boyun tümörleri ve LTS gibi pek çok hastalığın patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir.

Normalde yara iyileşmesinin son iki fazında ekstraselüler matriks sentezi ile yıkımı arasında hassas bir denge bulunmaktadır. LTS gibi patolojik skar oluşumu ile giden hastalıklarda denge daha çok matriks yapımı lehine kaymaktadır. Süreç devam ederse üst hava yolu obstrüksiyonu gibi tedavisi zor bir durum ortaya çıkmaktadır (1). Endotrakeal entübasyon sonrası gelişen LTS'da süreç öncelikle tüp kaf basıncına bağlı olarak gelişen mukozada iskemi ve nekroz ile başlar (2). Trakeal stenoz nedeni genelde kafın direk basınç etkisi ile olmakla birlikte solunum sırasında tüpün hareket etmesiyle oluşan travma da stenoz gelişiminde önemli rol almaktadır (7). Bu evrede kapiller perfüzyon basıncını aşan uzun süreli entübasyon söz konudur. İskemi devam ederse mukozada ülser ve bakteriyel kontaminasyon gelişir. Mukosilier aktivitede bozulma ile birlikte pürülan sekresyon birikimi ve lokal doku enfeksiyonu oluşur. Süreç devam ederse kartilaj enfeksiyonu ve kaybı meydana gelir (2). Trakeal kırıkdağlarda yaralanmaları epitelial zedelenme sonrasında oluşan yara iyileşmesi kalsifikasyon ya da fibrozisle sonuçlanır (19). İyileşme döneminde aşırı granülasyon dokusu ve fibrozis gelişimi nedeniyle laringotrakeal darlık gelişir (2).

## **2.6. Simvastatin**

Simvastatin nocardia Autotrophica'dan elde edilen fungal kaynaklı bir HMG-KoA(3-hidroksi 3-metilglutaril koenzim A) redüktaz inhibitörüdür. HMG-KoA redüktaz inhibitörleri kolesterol düşürücü etkisi nedeniyle temel olarak koroner kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalığa karşı proflakside kullanılırlar (66). Statin tedavisinin kardiyovasküler hastalıklarda morbidite ve mortalite üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bunlar arasında en favori olarak bilinen etkisi aterotromboz önleyici etkisidir (55). Simvastatinin lipid düşürücü etkisi yanında birçok pleiotropik etkileri vardır. Pleiotropik etkileri arasında antimitojenik, antitrombojenik, antiinflamatuvar, antifibrinolitik ve immün modülasyon etkiler sayılabilir (10,55).

Statinlerin yara iyileşmesi üzerine etkileri inflamasyon ve maturasyon aşamalarında daha fazla görülmektedir. Simvastatin inflamatuvar hücrelerin vasküler endotel hücrelerine yapışmasını, migrasyonu ve diapedezini azaltarak yara iyileşmesinin inflamasyon aşamasını inhibe eder. Simvastatin hücrelerde fokal adezyon temas bölgeleri ve B1 integrin aktivasyonunu azaltır. Simvastatin ayrıca maturasyon fazında fibronektin matriks oluşumunu azaltarak anti inflamatuvar etki gösterir (57).

Simvastatin inflamasyon sürecinde nötrofil ve endotel hücrelerinden adezyon molekülleri salınımını azaltırlar ve bu şekilde sitokinler ile endotelial hücreler arasındaki etkileşimleri azaltırlar. Bu etkileri sayesinde inflamatuvar sitokin salınımını azaltarak antiinflamatuvar etki gösterirler (65). Yapılan klinik çalışmalarda ise statinlerin adezyon molekülleri olarak bilinen İCAM-1, VCAM-1 ve P-selektin gibi molekül seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. Statinler endotel hücrelerinde fokal adezyon kompleks (FACs) oluşumunu engeller. FACs, transmembran adezyon moleküllerinin bağlantı noktası ve aynı zamanda sinyal merkezidir (80). Yara iyileşmesinde inflamasyon fazında hücrelerin vasküler endotele adezyonundan sonra diapedez ( lökositlerin damar duvarını aşarak yara yerine göç etmesi) olayı gerçekleşmektedir. LFA-1, İCAM-1, CD11b/CD18 ve MCP-1 lökositlerin vasküler yapılar göçünü sağlayan moleküllerdir (80). Statinler lökositler için majör kemotaktik ajan olan MCP-1 düzeyini düşürerek diapedezi engeller (80). Simvastatin monositlerde CRP bağımlı kemokin sekresyonunu inhibe eder. Simvastatin ICAM-1 regülasyonu ve migrasyonunu inhibe eder. Simvastatinin makrofajlarda anti inflamatuvar mediatör sentezinde önemli bir enzim olan siklooksijenaz-2 düzenlenmesinde önemli bir rolü vardır (60).

Endotelial nitrik oksit sentaz (NOS), vasküler endotel'den salınır ve endotel hücreleri üzerine koruyucu etkisi olan nitrik oksit (NO) üretir. Statinler NOS mRNA yaşam süresini uzatarak nitrik oksit salınımını in vivo ve in vitro olarak artırır. Nitrik oksit deriveleri ise (iNOS) birçok hücre tarafından proinflamatuvar sinyal olarak algılanır. Statinler iNOS salınımını azaltarak anti inflamatuvar etki gösterirler (1).

IL-1, IL-6 ve TNF yara iyileşmesinin proliferasyon fazında etkili sitokinlerdir ve başlıca fibroblast, makrofaj, keratinosit ve endotelial hücre proliferasyonunu artırır. TGF- $\beta$ 1 yara iyileşmesinde proliferasyon fazında etkilidir ve subepitelial

fibrozisin temel mediatörüdür. TGF- $\beta$ 1, birçok epitelial hücre ve lökositler için büyüme faktörüdür. TGF- $\beta$ 1 genellikle fibroblastların ve düz kasların proliferasyonunu uyarak kollajen, fibronektin ve proteoglikanların yapımını artıran potent bir fibrojenik ajandır (86). Simvastatin TGF- $\beta$ 1 düzeyini düşürerek subepitelial fibronektin üretimini azaltırlar. Simvastatin bu yönüyle antifibrotik etki göstermektedir (58). Simvastatin IL-1, IL-6 ve TNF gibi sitokinlerin üretimini baskılar ve bu etkilerinden dolayı patolojik inflamasyon ve doku hasarına karşı proliferasyon fazında olumlu etkileri vardır (59).

Statinler endotel hücrelerinden oksijen radikali salgılanmasını azaltırlar. Bu etkiyi iki yolla yapmaktadır. Birinci etki mekanizması NADPH oksidaz kompleks aktivitesini inhibe ederek süperoksit radikal üretimini baskılar. İkinci etki mekanizması ise anjiotensin NADPH oksidaz düzeylerini azaltarak anjiotensin reseptör tip 2 aktivitesini baskırlar (80). Statiner bu etkileri nedeniyle hücrel hasarın ve fibrozisin önlenmesinde etkili bir ilaçtır.

Dokularda iskemi reperfüzyon hasarı sonrasında hücrel hasar ve organ disfonksiyonu gelişir. Nötrofillerin yara iyileşmesinde önemli rolleri vardır ve inflamatuvar sitokinler ve serbest oksijen radikalleri salınmasına yol açarlar (64). Simvastatin inflamasyon sürecinde notrofil aktivasyonunu baskırlar. Simvastatin ayrıca sitokinler ile endotelial hücreler arasındaki etkileşimleri azaltarak anti inflamatuvar etki de gösterirler (64,65).

Simvastatin yara iyileşmesinin inflamasyon, proliferasyon ve maturasyon fazlarının hepsinde etkisi olan bir ilaçtır. İnflamasyon fazında endotel ve lökositlerde adezyon molekülü salınımını azaltarak inflamatuvar hücrelerin endotele yapışmasını önler. Proliferasyon fazında etkili olan IL-1, IL-6, TNF ve TGF- $\beta$ 1 gibi kemokinlerin salınımını azaltarak migratuvar hücrelerin yara yerine göçünü ve inflamasyona etkilerini azaltır. Maturasyon fazında ise aşırı kollajen ve ekstraselüler matriks proteinleri salınımını baskılayarak fibrozis ve skar oluşumunu engeller. Simvastatin ayrıca antioksidan etkisi nedeniyle de yara iyileşmesini olumlu yönde etkilemektedir.

Statinlerin başlıca kullanım alanları şunlardır:

1. Koroner olay ve diğer aterosklerotik damar hastalıkları riski taşıyan kişilerde kardiyovasküler olayların gelişmesini önlemek için primer profilaksi amacıyla kullanılırlar.

2. Stabil anjinası veya periferik damar hastalığı olan ya da myokard enfarktüsü, geçici iskemik nöbet veya inme geçirmiş hastalarda sekonder profilaksi için kullanılırlar.

3. Hipertansiyon tedavisinde antihipertansif ilaçlarla birlikte kombine kullanılırlar.

4. Primer hiperkolesterolemi ve karma tip hiperlipidemilerin tedavisinde kullanılırlar.

Statinlerin en sık görülen yan etkileri bulantı, kusma ve diyaredir. Daha nadir görülen yan etkileri myopati, myozit ve hepatotoksik etkilerine bağlı karaciğer bozukluğudur. Statinler yüksek dozda alınırlarsa kaslar üzerine toksik etkileri şiddetlenir ve rabdomyoliz meydana gelebilir.

Teratojen etkileri nedeniyle gebelikte kontraendikedirler. Doğurganlık çağındaki kadınlarda statin kullanımı süresi boyunca ve kullanımı bıraktıktan sonra 1 ay boyunca kontrasepsiyon yapılması gerekmektedir. Kıkırdak ve kemik gelişimi üzerine olumsuz etkileri nedeniyle emziren kadınlarda da kullanılmamalıdır (66).

## **2.7. Mitomisin-C'nin Farmakolojisi.**

Mitomisin-C mitoz hücre siklusunda ilk basamak olan G1 fazını bozarak RNA ve protein sentezini engellemektedir. MMC yara iyileşmesinin proliferasyon ve maturasyon fazında baskılayıcı etkileri vardır. Yara iyileşmesinin proliferasyon fazında etkin olan yeni damar oluşumunu engeller. MMC maturasyon fazında fazla miktarda ekstraselüler matriks üretimini engeller. Bu yolla fibroblast proliferasyonunu inhibe etmesi yanında fibroblastlarda apoptoz oluşumunu artırır. MMC bu etkilerinden dolayı yara iyileşmesinin maturasyon fazında aşırı fibrin, fibronektin ve kollajen üretimini azaltır. Sonuç olarak fibrozis ve skar oluşumunu engeller (48).

Yara iyileşmesinin önemli faktörlerinden birisi TGF- $\beta$ 1'dir. TGF- $\beta$ 1 fibroblastların zedelenme alanına göçünü ve proliferasyonunu artırmaktadır. TGF- $\beta$ 1 granülasyon dokusundaki hücrelerden salgılanır ve fibroblast göçü ve proliferasyonunu artırır. TGF- $\beta$ 1 kollajen ve fibronektin sentezinin artırırken aynı zamanda MMP'ler tarafından ekstraselüler matriks proteinlerinin degradasyonunun azaltılmasına neden

olur. TGF- $\beta$ 1 ayrıca monositler için kemotaktiktir ve yara yerine makrofaj göçünü sağlayarak yeni damar oluşumunu uyarır (54). İnsanlarda TGF- $\beta$ 'nın üç benzer formu vardır. TGF- $\beta$ 1 ve TGF- $\beta$ 2 dermal skar oluşumunu uyardıkları iyi bilinmesine rağmen, TGF- $\beta$ 3'ün yara iyileşmesindeki rolü henüz bilinmemektedir. TGF- $\beta$ 1'in yara iyileşmesinin her üç döneminde etkileri olmasına rağmen özellikler proliferasyon ve maturasyon döneminde etkileri daha fazladır. MMC'nin TGF- $\beta$ 1 salınımını azaltarak yeni damar oluşumu üzerine inhibitör etkisi vardır ve kollajen yapımını engellemesi nedeniyle skar oluşumunu önlenmesinde iyi bir tercihtir. Yapılan çalışmalarda proliferatif retinopati ve katarakt gibi göz hastalıklarında TGF- $\beta$ 2'nin patogeneizde önemli rol aldığı bildirilmiştir. MMC bu hastalıklarda TGF- $\beta$ 2'nin salınımını azaltarak skar oluşumunu engellemektedir (54).

Apoptozis, çevre yapılara zarar vermeden hücrenin sadece kendisinin ölümü demektir. Apoptotik hücrelerde sağlam hücre membranı ile birlikte nükleus ve sitoplazmada yoğunluk ve sitoplazmik kabarcıklar görülmektedir (50). MMC kullanımı ile fibroblast aktivitesi ve apoptozisi baskılanmaktadır. Bu etki yara iyileşmesinde aşırı matriks üretimini engelleyerek MMC'nin antiinflamatuvar ve antifibrotik etki göstermesini sağlamaktadır (49).

Fibronektin ve kollajen ekstraselüler matriksin yapısal temel komponentleridir aynı zamanda yara iyileşmesinin en önemli elemanlarıdır. Yara iyileşmesinin üçüncü evresi olan maturasyon fazında EGF ve TGF- $\beta$ 1 tarafından fibrin, fibronektin ve kollajen üretimi artırılır. Normal şartlarda ekstraselüler matriks proteinleri yara iyileşmesi ve skar oluşumunda önemli rol üstlenmektedir. Fakat skar dokusunda kollajen ve fibronektin düzeyleri ileri derecede artış göstermektedir. MMC ekstraselüler matriks gen salınımını önleyerek antiproliferatif etki gösteren bir ajandır. Fibroblastlarda apoptoz oluşumunu artırmaktadır ve bunun sonucunda ekstraselüler matriks proteinlerden olan fibronektin ve kollajen seviyelerini düşürmektedirler. Bu etkilerin ortaya çıkması için, tedavinin en az sekiz hafta olması gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda MMC'nin göz tenon kapsülünde fibroblast proliferasyonu ve mitozu baskıladığı gösterilmiştir (50).

MMC, bFGF ve TGF- $\beta$ 1 seviyesini azaltarak inflamasyon ve profilerasyon aşamasında yara iyileşmesini yavaşlatmaktadır (51). MMC fibroblastların tenon kapsüllerinde bFGF ve TGF- $\beta$ 1 üretimini azaltarak fibrozis oluşumunu önler. MMC

tedavisinden sonra 48. günle beraber bu değerlerde anlamlı derecede azalma söz konusudur (52).

Oh ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada MMC tedavisi ile tavşan ekstra oküler kaslarında kollajen ve fibroblast proliferasyonunda azalma tespit etmişlerdir. Ekstraoküler kaslarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında immünohistokimyasal olarak bFGF salınımında azalma bulunmuştur (53). MMC çeşitli kanserlerin tedavisinde intravenöz kemoterapetik ajan olarak kullanılır. Kullanıldığı kanser türleri arasında oral kavite, akciğer, pankreas, mide, retiküler hücre sarkomları, seminom ve epitelial tümörler sayılabilir. Bunun yanında mesane kanserlerinde de topikal kullanılmaktadır (44).

Otolaringoloji alanında yapılan çalışmalarda MMC'nin laringeal travma sonrası iyileşme, parasentez sonrası timpanik membran iyileşmesi ve endoskopik sinüs cerrahisi sonrasında yara iyileşmesi üzerine etkileri araştırılmıştır (42).

Laringotrakeal stenozlarda MMC'nin kullanım endikasyonları şöyledir.

1. Uzun süreli entübasyon sonrasında gelişen trakeal stenozun tedavisinde
2. Hava yolu travması olan hastalarda stent yerleştirilmesi öncesinde
3. Trakeotomi sonrasında gelişebilecek komplikasyonların önlenmesinde
4. Hava yolu stenti uygulaması sırasında oluşabilecek sorunların önlenmesinde

5. LTS'larda genişletme veya endoskopik lazer cerrahisi sonrasında tedavi amacıyla

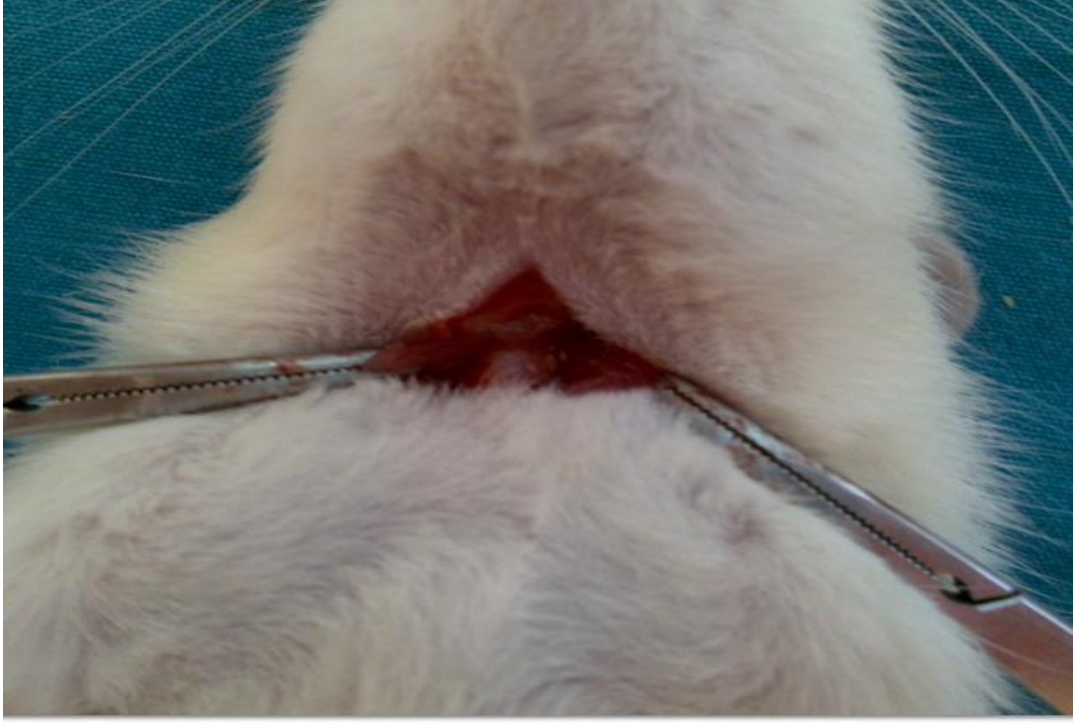
6. Otoimmün hastalıkların (Wegener granülatozu vb.) laringotrakeal tutulumunda oluşabilecek stenozların tedavisinde kullanılabilir (3).

MMC kullanımının çeşitli yan etkileri vardır. İntravenöz 50 mg üzerindeki dozlarda verildiği zaman medüller aplazi yaptığı gözlenmiştir. Ayrıca enjeksiyon yerinde subkutan doku nekrozu yapabilir. Birçok çalışmada MMC DNA sentezini etkileyerek tümör büyümesini durdurduğu gösterilmiştir (42). MMC'nin sistemik kullanımı toksik etkilere neden olabilir o nedenle topikal kullanımı daha güvenlidir (48). Topikal olarak MMC glokom, pterigium, strabismus ve nazolakrimal kanal obstruksiyonu gibi hastalıklarda kullanım alanı vardır (44).

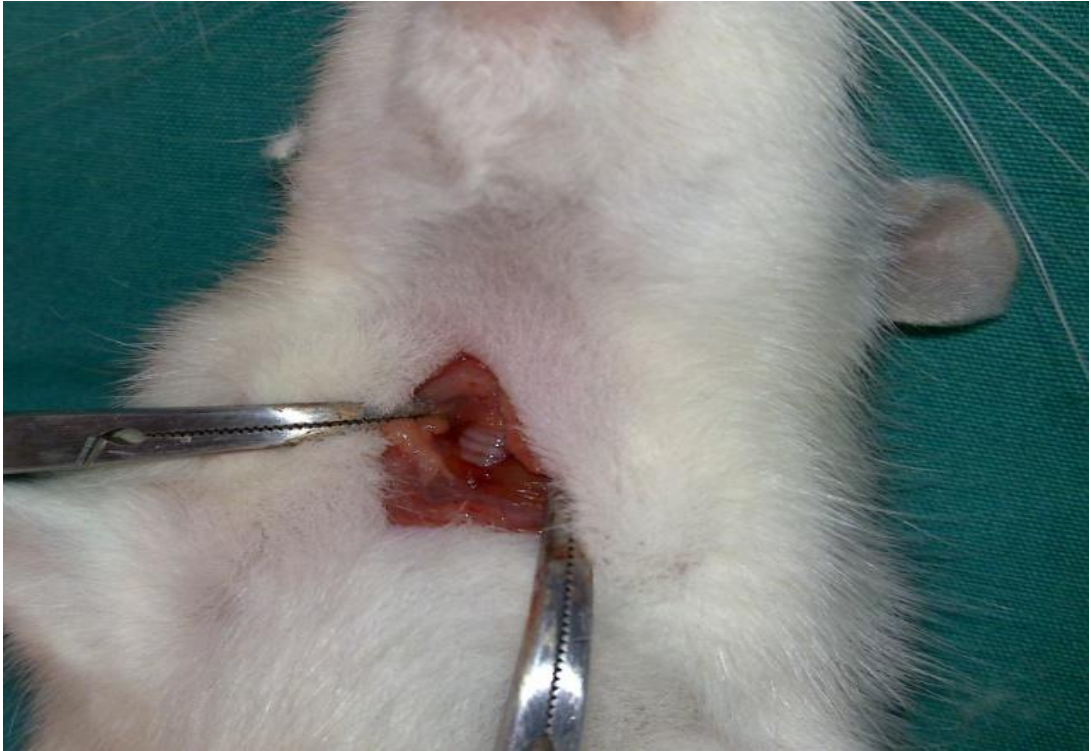
### 3.MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Denepleri Etik Kurulu'nun 19.08.2010 tarih ve 2010-HADEK-027 nolu onayı alınarak Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deney ve Araştırma Bölümü'nde gerçekleştirildi. Çalışmada 250-300 gram ağırlıktaki (ortalama ağırlık 280 gram), dişi cinsten 24 adet "Winstar Albino" türü rat kullanıldı. Uygun şartlar sağlanmış kapalı hayvan barınağında bakılan ratlar sekizer deneklik kafeslerde tutuldu. Standart rat yemi ve çeşme suyu verilerek beslenmeleri sağlandı. Çalışmada ratlar A, B ve C olmak üzere üç gruba ayrıldı. Gruplar sekizer rattan oluşturuldu. A grubundaki ratlara Mitomisin C paratrakeal bölgeye günde bir kez 0,4 mg/kg/gün 14 gün enjekte edildi. B grubundaki ratlara simvastatin 14 gün boyunca gavaj içinde günlük 30 mg/kg/gün verildi. C grubundaki ratlara 2cc/gün intraperitoneal serum fizyolojik verildi ve 30 gün takip edilerek kontrol grubu oluşturuldu.

Her bir rata intramusküler 40 mg/kg ketamin baz (Ketalar® 10 ml flakon, Pfizer) ile 5 mg/kg ksilazin hidroklorid (Rompun® 50 ml %2 flakon, Bayer) verilerek anestezi sağlandı ve ratlar operasyon sırasında spontan solunuma bırakıldı. İntramusküler anestezi uygulandıktan on dakika sonra ratlar supin pozisyonda yatırıldı. Boyun ön bölümü traş edildi, povidon-iodin (Poviiodeks® 1000 ml antiseptik solüsyon, KİM-PA) ile silindikten sonra steril örtüyle kapatıldı. Orta hatta çene altında tiroid kıkırdak üst sınırından insisura jugularise uzanan yaklaşık 2 cm uzunluğunda vertikal cilt insizyonu yapıldı (Resim 1). Cilt ve cilt altı geçildi, submandibuler gland yukarıya ekarte edildikten sonra strep kaslar ekarte edilerek larengotrakeal çatı ortaya kondu (Resim 2). Pretrakeal faysa eleve edildikten sonra 2 ve 3. trakeal halkalar arasından 11 numara bistüri ile transvers kesi yapıldı (Resim 3) ve mikromakas ile kesi genişletilerek 6F beslenme tüpü konuldu (Resim 4). Ardından insizyon, strep kaslar, cilt altı dokusu ve cilt anatomiye uygun olarak 4/0 polyglagtin 910 (Vicryl, Ethicon, Belçika) ile kapatılarak operasyona son verildi (Resim 5).

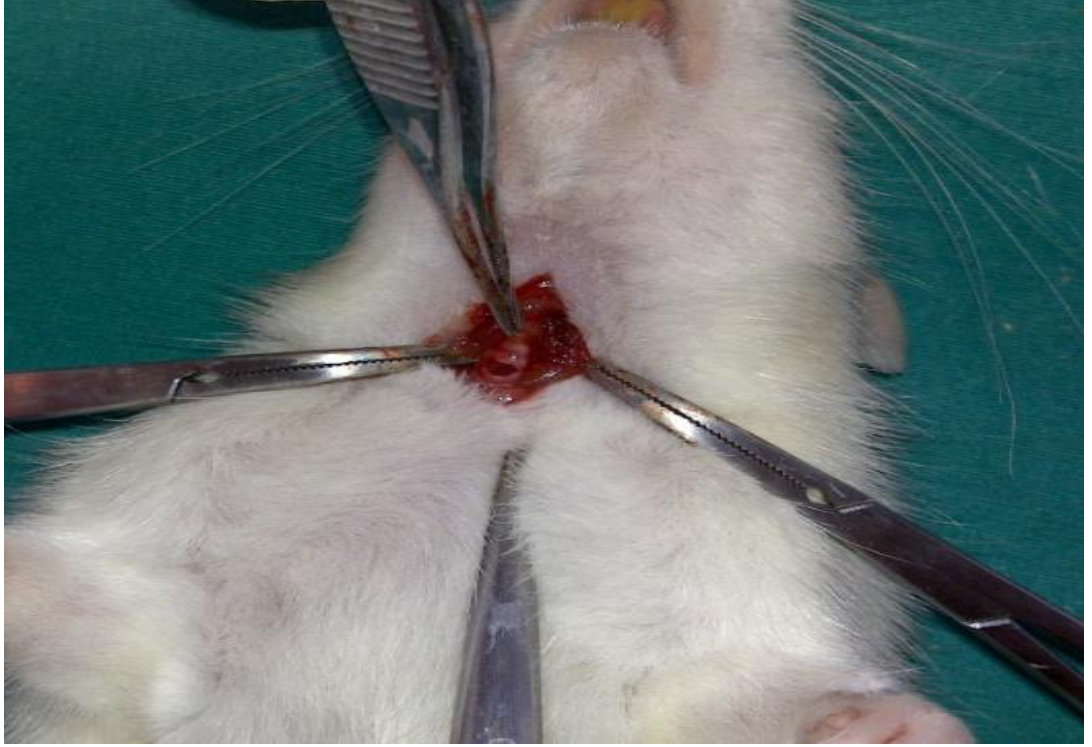


Resim 1. Boyun orta hatta çene altından incisura jugularise kadar yapılan 2 cm'lik insizyon.

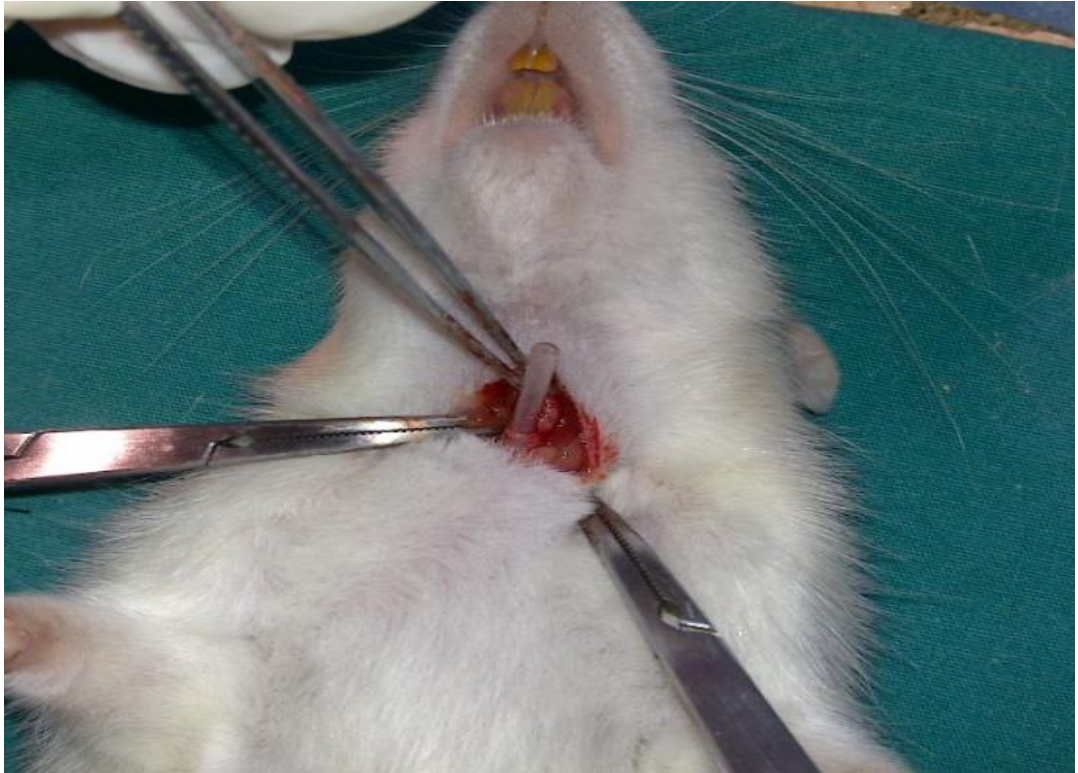


Resim 2. Strep adalelerin lateralize edilerek trakeanın ortaya konulması.





Resim 3. 2-3. Trakeal halkalar arasından yapılan insizyon.



Resim 4. Açılan trakeotomi kesisinden 6 F. Beslenme tüpü yerleştirilmesi



Resim 5. İnsizyonların kapatılarak besleme tüpünün sabitlenmesi.

Profilaksi amacıyla tüm ratlara işlem öncesi intraperitoneal 50 mg/kg dozunda sefazolin sodyum (Sefazol® 250 mg flakon, Mustafa Nevzat) verildi. Analjezik olarak ratların hepsine 1-2 mg/ml asetaminofen içme suyuna katılarak oral olarak verildi. Ameliyat sonrası erken dönemde solunum sıkıntısı yönünden takip edilip tamamen uyandıklarında kafeslerine alındılar. Ameliyat edilen ratlar solunum sıkıntısı, stridor ve beslenme bozukluğu açısından sakrifiye edilinceye kadar gözlemlendi.

Çalışmanın ilk bir haftasında MMC uygulanan gruptan (A grubu) 3 rat, lokal enfeksiyon ve genel durum kötülüğü nedeni ile öldü. İlk haftada ölen ratların yerine çalışmamıza 7.günde yeni ratlar eklenerek devam edildi. Sonraki iki haftada herhangi bir sorun yaşanmadı. Ratlar 10 gün sonra dekanüle edildi.

Tüm gruplardaki ratlar 30. günde (Dekanülasyondan üç hafta sonra) intramüsküler 40 mg/kg ketamin ile (Ketalar® 10 ml flakon, Pfizer) anestezisi altında sakrifiye edildi. Bütün ratların larinksleri ve ilk 5 trakeal halka total olarak çıkarıldı. Çalışma boyunca yapılan cerrahi işlemler standardizasyonu sağlamak açısından aynı kişi tarafından aynı cerrahi aletler ile uygulanmıştır.

Laringotakeal doku %10'luk formaldehit solüsyon içerisinde muhafaza edilerek Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Patoloji ve Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Ana Bilim Dalında histopatolojik olarak incelendi. Alınan dokular rutin histolojik işlemlerden geçirilerek parafine gömüldü. Trakeaya ait spesmenler, proksimalden distale doğru 0,5 cm aralıklarla dilimlenerek örneklendi. Bu örnekler içinden, trakeal duvar kalınlığı en fazla olanlar seçilerek değerlendirmeye alındı. Alınan örneklerden 0,4 cm kalınlıkta kesitler elde edilerek histokimyasal “hematoksilen-eozin” ve “Masson’s trikrom” boyaları uygulandı.

Mikroskopide inflamasyon şiddeti, fibrozis derecesi, maksimal ve minimal duvar kalınlığı, olmak üzere 4 parametreye bakıldı. Duvar kalınlığı için, mukozal yüzey epitelinin luminal yüzeyi ile duvarın dış radyal sınırı arasında kalan en uzun ve en kısa mesafelerin ortalaması alındı. Trakeal kıkırdak dokusu duvar kalınlığına dahil edildi. İnflamasyon şiddeti ve fibrozis için aşağıdaki şemalara göre değerlendirme yapıldı. İnflamasyon, bütün örneklerde mononükleer özellikte idi. Uzunluk birimi milimetre olarak verildi.

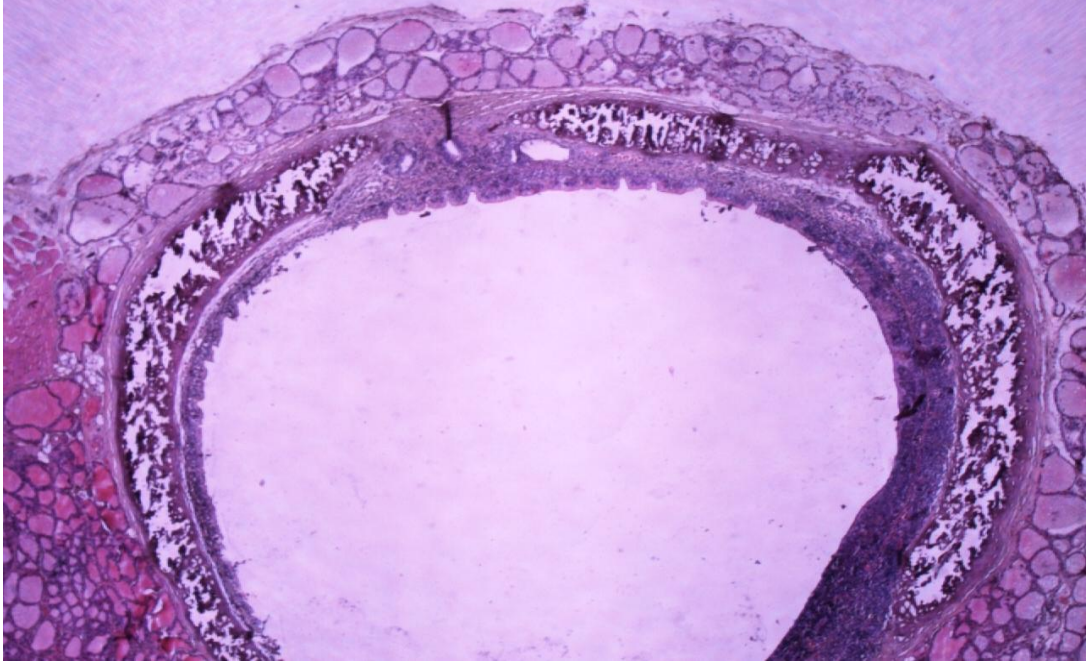
Tablo 2: Histopatolojik olarak inflamasyon şiddeti skorlaması.

| <b>İnflamasyon Şiddeti</b> | <b>Açıklama</b>   |
|----------------------------|---|
| <b>0</b>                   | İnflamasyon yok   |
| <b>1</b>                   | Mukozayı aşmayan fokal inflamasyon  |
| <b>2</b>                   | Mukozayı aşan, duvar çevresinin yarısından azında görülen inflamasyon       |
| <b>3</b>                   | Mukozayı aşan ve duvar çevresinin yarısından fazlasında görülen inflamasyon |

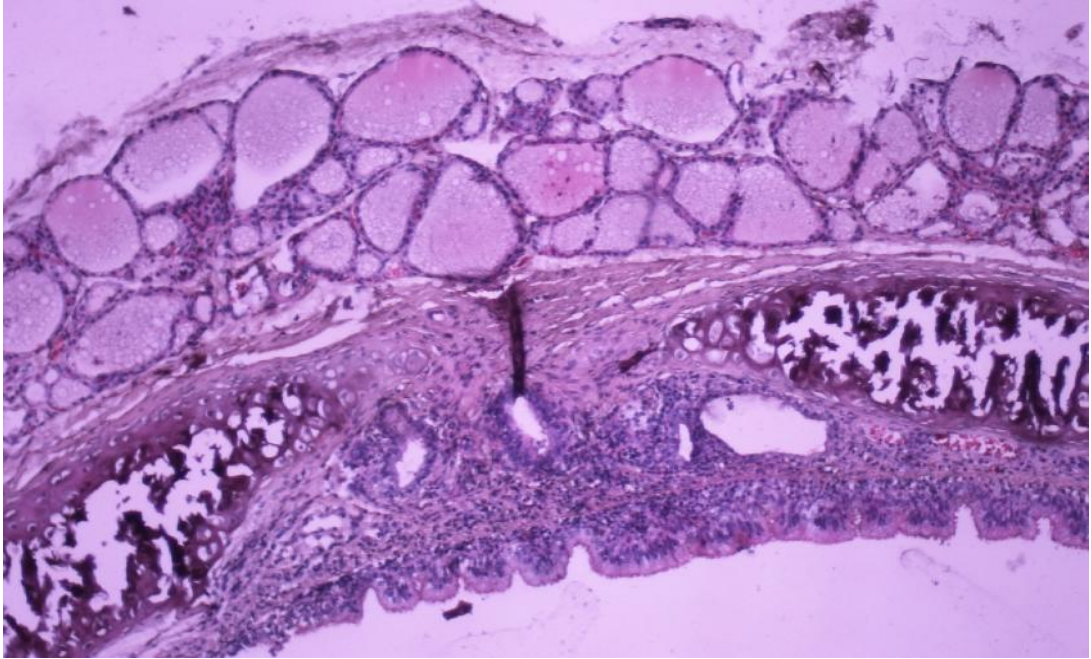
Tablo 3: Histopatolojik olarak fibrozis derecesi skorlaması.

| <b>Fibrozis derecesi</b> | <b>Açıklama</b>  |
|--------------------------|--|
| <b>0</b>                 | Fibrozis yok   |
| <b>1</b>                 | Duvarı tam kat tutmayan fokal fibrozis   |
| <b>2</b>                 | Duvarı en az bir alanda tam kat tutan, ancak duvar çevresinin yarısından azında görülen fibrozis |
| <b>3</b>                 | Duvarı en az bir alanda tam kat tutan ve duvar çevresinin yarısından fazlasında görülen fibrozis |

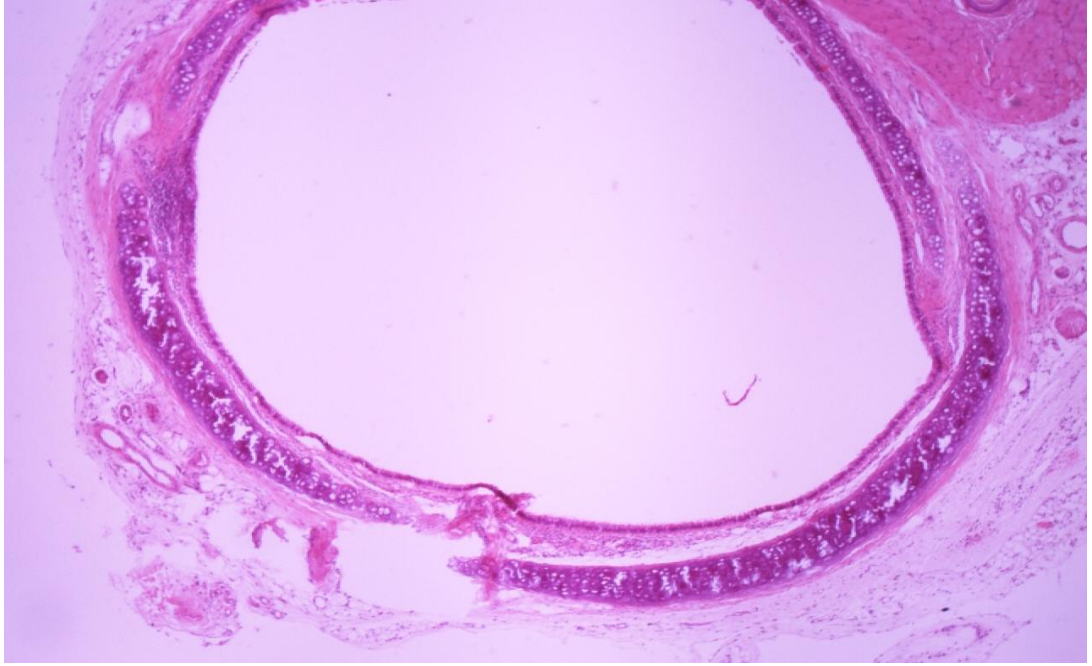
Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizleri için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.0 programı kullanıldı. Çalışma ve kontrol gruplarının verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (Ortalama, Standart sapma ve Standart hata) yanı sıra, niceliksel verilerin (Ortalamaların) karşılaştırılmasında, üç grubun karşılaştırması için tek yönlü varyans analizi (one way ANOVA) kullanıldı (Tablo 4). Gruplar arası fark önemli olması ve bir grubumuzun kontrol olması nedeniyle gruplar ikişer ikişer Post Hoc testlerinden olan Dunnett testi ile karşılaştırılmıştır (Tablo 5). Gruplar arası inflamasyon ve fibrozis karşılaştırmaları Ki-Kare testi (Chi-Square test) ile değerlendirildi.



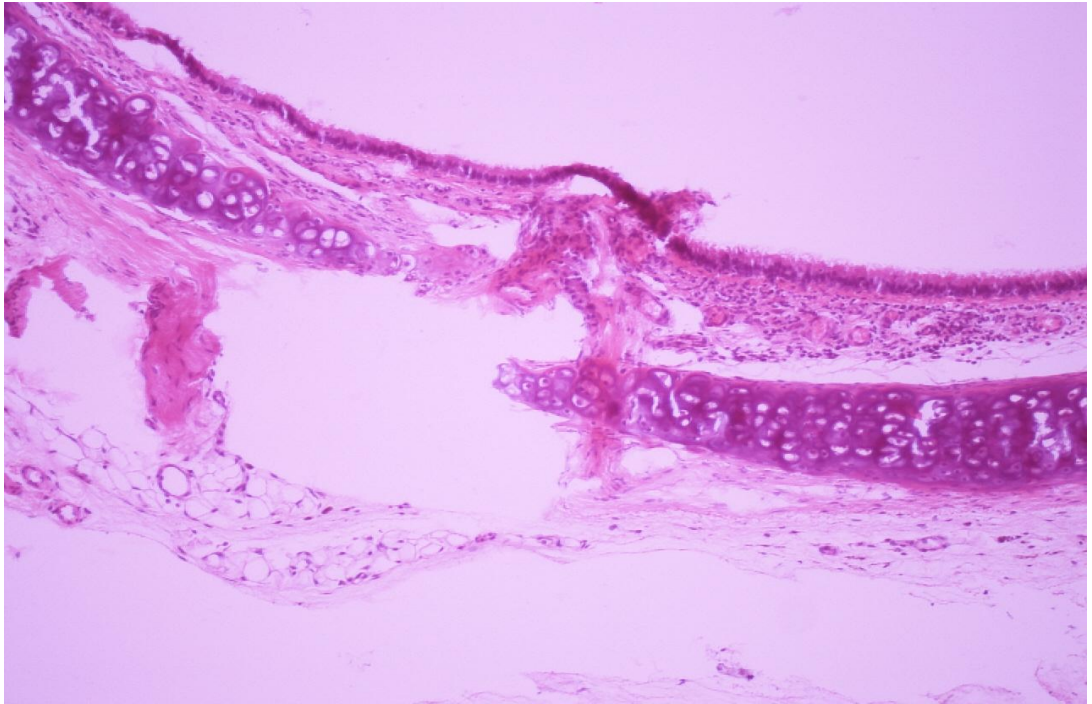
Resim 6: x4 büyütmede simvastatin uygulanan bir ratın trakeasının histolojik kesiti.



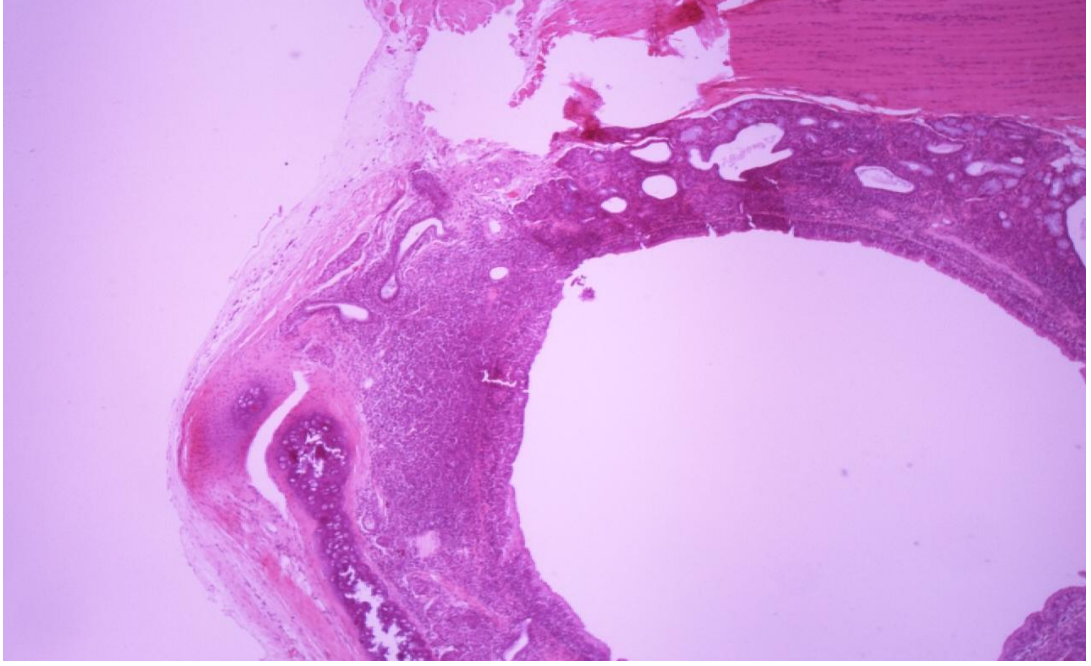
Resim 7: x10 büyütmede simvastatin uygulanan bir ratın trakeasının histolojik kesiti.



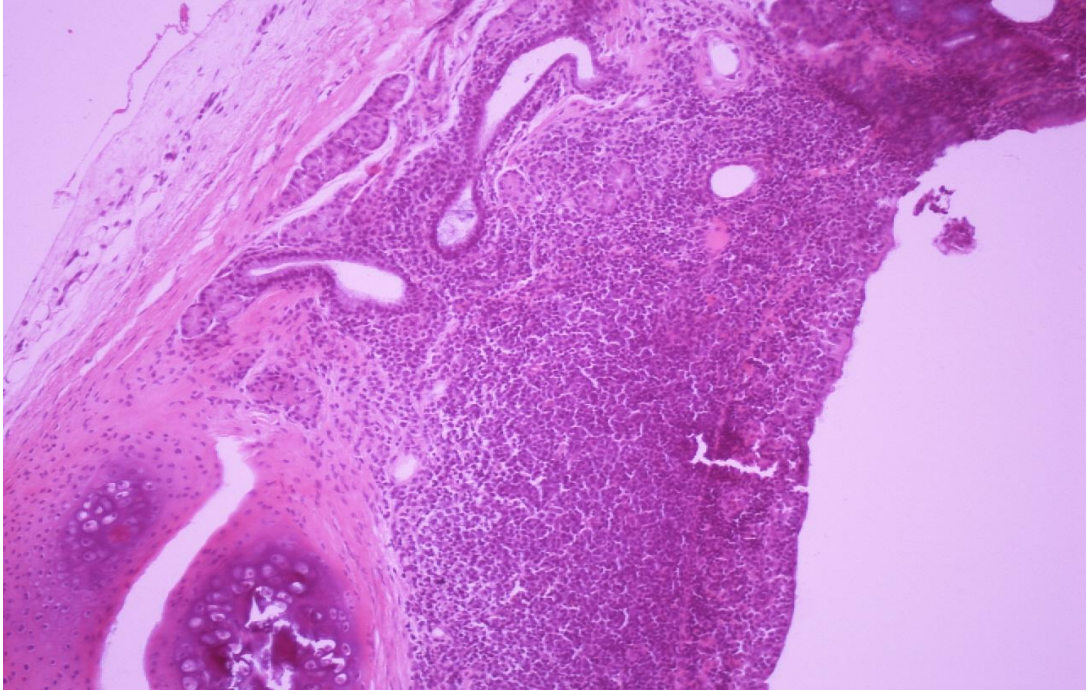
Resim 8: x4 büyütmede MMC uygulanan bir ratın trakeasının histolojik kesiti.



Resim 9: x10 büyütmede MMC uygulanan bir ratın trakeasının histolojik kesiti.



Resim 10: x4 büyütmede kontrol grubundaki bir ratın trakeasının histolojik kesiti.



Resim 11: x10 büyütmede kontrol grubundaki bir ratın trakeasının histolojik kesiti.

#### 4.BULGU VE SONUÇLAR

MMC grubunda maksimum duvar kalınlığı (0,299) kontrol grubuna (0,382) göre anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0,0001$ ). Minimum duvar kalınlıkları karşılaştırıldığında ise simvastatin grubu (0,198) ile kontrol grubu (0,200) arasında istatistiksel anlamda bir fark tespit edilmedi. MMC grubunda (0,160) ise minimum duvar kalınlığı, kontrol grubuna (0,200) göre anlamlı ölçüde düşük tespit edildi ( $p<0,0001$ ). Simvastatin grubu maksimum duvar kalınlığı (0,324) MMC grubu ile karşılaştırıldığında (0,299) istatistiksel olarak anlamlı bir fark edilmedi. Fakat minimum duvar kalınlığı açısından simvastatin grubu (0,198) MMC grubuna göre (0,160) anlamlı ölçüde düşük bulundu ( $p<0,0001$ ). Simvastatin grubu maksimum duvar kalınlığı (0,324 mm) kontrol grubu (0,382) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede ( $P<0,0001$ ) düşük bulundu (Tablo 5).

Tablo 4: Üç grubun karşılaştırması için kullanılan one way ANOVA (tek yönlü varyans analizi) verileri

| Duvar kalınlığı |             | Sayı | Ortalama | Standart Sapma | Standart Hata |
|-----------------|-------------|------|----------|----------------|---------------|
| Maksimum        | Simvastatin | 25   | ,3243    | ,04636         | ,00927        |
|                 | Mitomisin C | 40   | ,2997    | ,04465         | ,00706        |
|                 | Kontrol     | 35   | ,3823    | ,07331         | ,01239        |
|                 | Total       | 100  | ,3348    | ,06689         | ,00669        |
| Minimum         | Simvastatin | 25   | ,1989    | ,04204         | ,00841        |
|                 | Mitomisin C | 40   | ,1609    | ,01824         | ,00288        |
|                 | Kontrol     | 35   | ,2004    | ,04723         | ,00798        |
|                 | Total       | 100  | ,1842    | ,04113         | ,00411        |



Gruplar arası fark önemli olması ve bir grubumuzun kontrol olması nedeniyle gruplar ikişer ikişer Post Hoc testlerinden olan Dunnett testi ile karşılaştırılmıştır

Tablo 5: Grupların ikişerli olarak karşılaştırıldığı Dunnett testi verileri.

| Bağımlı değişken | Grup        | Grup    | Ortalama fark      | Standart Hata | Sig. |
|------------------|-------------|---------|--------------------|---------------|------|
| Maksimum         | Simvastatin | Kontrol | -,05803*           | ,01485        | ,000 |
|                  | Mitomisin C | Kontrol | -,08256*           | ,01313        | ,000 |
| Minumum          | Simvastatin | Kontrol | -,00155            | ,00963        | ,982 |
|                  | Mitomisin C | Kontrol | -,03948*           | ,00851        | ,000 |
| Bağımlı değişken | Grup        | Grup    | 95% güvenlik alanı |               |      |
|                  |             |         | Alt sınır          | Üst sınır     |      |
| Maksimum         | Simvastatin | Kontrol | -,0914             | -,0246        |      |
|                  | Mitomisin C | Kontrol | -,1121             | -,0531        |      |
| Minumum          | Simvastatin | Kontrol | -,0232             | ,0201         |      |
|                  | Mitomisin C | Kontrol | -,0586             | -,0203        |      |

Trakeal örneklerde yapılan histopatolojik incelemede MMC grubunda inflamasyon şiddeti skorlamasına göre 2 rat (%25) grade 0, 2 (%25) rat grade 1, 1 (%12,5) rat grade 2 ve 3 (%37,5) rat grade 3 olarak değerlendirildi. Simvastatin grubunda 1 (%20) rat grade 1, 3 (%60) rat grade 2, 1 (%20) rat grade 3 olarak değerlendirildi. MMC grubunda ise 3 rat grade 1, 4 rat grade 2 olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda ise 3 (%42,8) rat grade 1 ve 4 (%57,2) rat grade 2 olarak sonuçlandı (Tablo 6).

Tablo 6: Gruplardaki inflamasyon skorları dağılımı.

|       |             |            | INFLAMASYON SKORU |       |       |       | Total  |
|-------|-------------|------------|-------------------|-------|-------|-------|--------|
|       |             |            | ,00               | 1,00  | 2,00  | 3,00  |        |
| GRUP  | Mitomisin C | Sayı       | 2                 | 2     | 1     | 3     | 8      |
|       |             | % Grup İçi | 25,0%             | 25,0% | 12,5% | 37,5% | 100,0% |
|       |             | % Total    | 10,0%             | 10,0% | 5,0%  | 15,0% | 40,0%  |
|       | Simvastatin | Sayı       | 0                 | 1     | 3     | 1     | 5      |
|       |             | % Grup İçi | ,0%               | 20,0% | 60,0% | 20,0% | 100,0% |
|       |             | % Total    | ,0%               | 5,0%  | 15,0% | 5,0%  | 25,0%  |
|       | Kontrol     | Sayı       | 0                 | 3     | 4     | 0     | 7      |
|       |             | % Grup İçi | ,0%               | 42,9% | 57,1% | ,0%   | 100,0% |
|       |             | % Total    | ,0%               | 15,0% | 20,0% | ,0%   | 35,0%  |
| TOTAL |             | Sayı       | 2                 | 6     | 8     | 4     | 20     |
|       |             | % Grup İçi | 10,0%             | 30,0% | 40,0% | 20,0% | 100,0% |
|       |             | % Total    | 10,0%             | 30,0% | 40,0% | 20,0% | 100,0% |

İnflamasyon skorları Ki-Kare testi (Chi-Square test) ile değerlendirildi. İnflamasyon derece skorları açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdir ( $\chi^2=8,771$ ,  $P=0,187$ ). Gruplar arasında inflamasyon açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi. Fakat MMC grubunda 3 rat, simvastatin grubunda 1 ratta 3.derece fibrozis mevcut iken, kontrol grubunda 3.derece inflamasyon gözlenmemesi dikkat çekiciydi.

Fibrozis skorlamasına göre MMC grubunda 3 (%37,5) rat grade 1, 3 (%37,5) rat grade 2 ve 2 (%25) rat grade 3 olarak sonuçlandı. Simvastatin grubunda 2 (%40) rat grade 2, 2 (%40) rat grade 3 ve 1(%20) rat grade 1 olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda ise 2 (%28,6) rat grade 1, 3 (%42,9) rat grade 2 ve 2 (%28,6) rat grade 3 olarak değerlendirildi (Tablo 7).

Tablo 7: gruplara göre fibrozis dereceleri dağılımı.

|             |                  | FİBROZIS DERECEŚİ |       |       | Total  |
|-------------|------------------|-------------------|-------|-------|--------|
|             |                  | 1,00              | 2,00  | 3,00  |        |
| GRUP        | Mitomisin C Sayı | 3                 | 3     | 2     | 8      |
|             | % Grup içi       | 37,5%             | 37,5% | 25,0% | 100,0% |
|             | % Total          | 15,0%             | 15,0% | 10,0% | 40,0%  |
| Simvastatin | Sayı             | 2                 | 2     | 1     | 5      |
|             | % Grup içi       | 40,0%             | 40,0% | 20,0% | 100,0% |
|             | % Total          | 10,0%             | 10,0% | 5,0%  | 25,0%  |
| Kontrol     | Sayı             | 2                 | 3     | 2     | 7      |
|             | % Grup içi       | 28,6%             | 42,9% | 28,6% | 100,0% |
|             | % Total          | 10,0%             | 15,0% | 10,0% | 35,0%  |
| TOTAL       | Sayı             | 7                 | 8     | 5     | 20     |
|             | % Grup içi       | 35,0%             | 40,0% | 25,0% | 100,0% |
|             | % Total          | 35,0%             | 40,0% | 25,0% | 100,0% |

Gruplar fibrozis açısından değerlendirilmesi Ki-Kare testi (Chi-Square test) ile yapıldı. Değerlendirmeler sonucunda fibrozisi önleme açısından gruplar arasındaki farkın önemsiz olduğu tespit edildi ( $\chi^2=0,245$ ,  $P=0,993$ ).

## 5. TARTIŞMA

Laringotrakeal stenoz anormal yara iyileşmesi sonucundan gelişen hipertrofik skar dokusunun neden olduğu laringeal ve trakeal hava yolu daralmasıdır (1). LTS birçok nedene bağlı olarak gelişebilir. Bu nedenler arasında konjenital bozukluklar, trakeotomi, uzamış entübasyon, kronik inflamatuvar hastalıklar, travma ve tümörler sayılabilir (19,20). Trakeotomi ve uzun süreli entübasyon, kazanılmış LTS'un en sık sebepleridir. Uzun süreli trakeotomili hastalarda kanül kaf basıncına bağlı olarak trakeanın mukozal tabakasında ödem ve eritem oluşur. Süreç devam ederse ülserasyon ve granülasyon dokusu gelişir, bunu kıkırdak enfeksiyonu takip eder ve sonunda hasarlanan bölgede dairesel tarzda daralmaya neden olan skar dokusuna bağlı stenoz oluşur. Bu nedenle fibrozis gelişimi önlenirse LTS gelişmesinin engellenebileceği düşünülmektedir (1).

Trakeotomi sonrasında oluşan LTS'lar yerleşim yerine göre dört farklı bölgede görülür. En fazla trakeotomi seviyesi ve üstünde görülür. Bunun dışında trakeotomi seviyesi altında ve trakeotomi tüp ucunda da görülebilir (25). Trakeotomi seviyesinin üstündeki stenozlar genellikle acil yapılan bir entübasyon sonrasında mukozal hasara veya yüksek trakeotomiye bağlı olarak görülür. Trakeotomi seviyesinde gelişen trakeal stenozlar ön kıkırdak desteğine yapılan aşırı travmaya veya trakeotomi seviyesinde lokal polip veya granülasyon dokusu oluşumuna bağlı olarak görülür. Trakeotomi açıklığının alt kısmında gelişen stenozlar trakeotomi kafının aşırı şişirilmesine bağlıdır. Trakeotomi tüpünün alt uç seviyesinde oluşan stenozlar ise tüp ucunun oluşturduğu basınca bağlı olarak gelişmektedir (25).

LTS'ların tedavisi hala baş boyun cerrahisinin en zor problemlerinden biridir. Yirmi yılı aşkın süredir tedavisinde birçok metod denenmiştir çoğu zaman başarılı sonuçlar elde edilememiştir. Tedavi sonrasında yeniden stenoz gelişmesi tedavi başarısını olumsuz etkileyen en önemli sorundur. O nedenle trakeotomi uygulanan hastalar mümkün olan en kısa zamanda dekanüle edilerek LTS gelişiminin önüne geçilmelidir.

LTS'da tedavinin amacı hava yolu pasajını açık tutmak, aspirasyonu önlemek ve konuşma yeteneğini sağlamaktır. LTS tedavisi olguların durumuna göre belirlenir (16). LTS tedavi yöntemi seçilirken stenozun tipi, yeri, obstrüksiyon derecesi,

uzunluğu, kord vokal paralizi ile beraber olup olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır (8,68). Nispeten hafif olgularda endoskopik yöntemler, daha ağır olgularda ise açık teknik rekonstruktif yöntemler uygulanabilir (16). Bulgu vermeyen hafif stenozlarda tedavi gerekmebilir fakat orta derece stenozlarda endoskopik olarak daralmış segmentin lazer ile rezeksiyonu uygun bir tedavi şeklidir (3). Daha ağır olgularda ise açık cerrahi teknikler uygulanmalıdır. Stenoze segment lümeni kaplayacak şekilde dairesel tarzda değil ise ve vertikal uzunluğu 1 cm'den az ise bu hastalarda endoskopik yöntemler tercih edilmelidir (8). LTS ile birlikte enfeksiyon varlığı, kıkırdak kaybı ve trakeomalazi varlığında cerrahi girişimler ön planda tutulmalıdır (3).

Joao ve ark. (17) LTS nedeniyle endoskopik olarak tedavi edilen hastaları retrospektif olarak incelemişler. Evre I, II ve III darlıkların erken endoskopik dilatasyon ile güvenli bir şekilde yönetilebileceğini bildirmişlerdir. Bu tedavinin yüksek başarı oranı ve düşük morbidite riski olduğunu fakat uzun süreli ve dikkatli bir takip gerektirdiğini bildirmişlerdir (17). LTS'ların endoskopik tedavisinde Strong ve ark. (88) %50, Ossoff ve ark. (95) %57, Simpson ve ark. (96) %40 oranında başarı elde etmişlerdir. Çalışmalarda başarı oranlarında farklılık nedeninin tekrar restenoz ve skar dokusu gelişimine bağlı olduğu bildirilmiştir (97).

LTS tedavisinde kullanılan laringeal stentler, kolay yerleştirilmesi ve tıkanma riskinin az olması gibi avantajları vardır. Bu stentlerin en önemli dezavantajları ise rima glottisi tıkadığı için konuşmaya izin vermemesi, cilde tespit gerektirmesi, nemlendirme ve sık olarak trakeotomi bakımı gerektirmesidir (68).

Hava yolu stent uygulaması için başlıca endikasyonlar şunlardır:

1. Hava yolunu içten veya dıştan bası nedeniyle obstrüksiyonu olan hastalarda veya cerrahiye engel teşkil eden ek hastalığı bulunan hastalar.
2. Laser tedavisine ek olarak veya tedavi sonrası lümen açıklığını devam ettirmek amacıyla.
3. Sık lazer uygulamasına rağmen tümör büyümesinde devam etmesi amacıyla.
4. Kartilaj kaybını desteklemek amacıyla.
5. Trakeoözefajial fistül tedavisinde.

6. Obstrüksiyon sonrası gelişen pnomoni tedavisine yardım ve parankim koruyucu cerrahiye olanak sağlanması amacıyla kullanılırlar (70).

LTS'da endoskopik CO<sub>2</sub> lazer ilk olarak 1972'de Strong ve Jako (89) tarafından uygulanmıştır. Simpson (96) ve Healy (98) CO<sub>2</sub> uyguladıktan sonra genellikle stent kullanmışlar. Stent kullanımının epitelizasyon oluşuncaya kadar gerekli olduğunu bildirmişlerdir. CO<sub>2</sub> lazer ile tedavi edilen LTS 1 cm'den uzun olduğu zaman ilave olarak stent kullanmak gereklidir. Whitehead ve ark. (79) vertikal uzunluğu 2,5 cm'den büyük olan 2 hastaya CO<sub>2</sub> lazer uygulamasından sonra montgomery T-tüp yerleştirmişler ve her iki hastada çok iyi hava yolu açıklığı ve konuşma sağlamışlardır.

Gürsan ve Sütbeyaz LTS nedeniyle endotrakeal skar eksizyonu yaptıkları toplam 6 hastaya trakeal T-tüp yerleştirmişler. Hastaları ortalama 5-18 ay sonra dekanüle etmişler ve 1,5-2 yıl sonra yaptıkları takiplerde hastalarda solunum problemi olmadığını bildirmişlerdir (71).

Grade III-IV darlığı olan hastalarda açık cerrahi teknikler uygulanmalıdır. Bu yöntemler arasında trakeal rezeksiyon ve primer anastamoz, anterior krikoid split, posterior krikoid split ve dört kadran krikoid kartilaj divisyon teknikleri vardır.

LTS'da 1956 yılında Rethi ilk kez posterior krikoidotomi ameliyatını detaylı olarak tanımladı ve skar dokusuna dokunulmaması gerektiğini vurguladı (90). Aboulker 1960'da kendi stentini hem erişkin hem de çocuklarda başarı ile uyguladı (1). 1965 yılında Montgomery LTS tedavisinde silikon T-tüpü kullanımını tanımlamıştır (68). 1971 yılında Grahne anterior ve posterior krikoidotomi yaptıktan sonra skar eksizyonu yaparak Aboulker stenti yerleştirmiş ve uzun vadede iyi sonuçlar elde ettiğini bildirmiştir (91). 1972 yılında Fearon ve Cotton, ilk kostal kartilaj kullanımını yayınladılar (92). LTS'da trakeal rezeksiyon ve primer anastamoz ile rekonstrüksiyon yapılabilir. Cerrahinin başarısında, trakeanın yapısı anastomoz esnasında oluşacak anastomoz gerilimi, rezeksiyon sonrası patolojik dokunun kalmaması, kullanılan dikiş materyali önemlidir. 1979 yılında Grillo trakeal rezeksiyon ve uçuca anostomoz uygulanan 500 olguluk serisinde % 94 oranında başarılı sonuç elde etmişlerdir. Trakeal rezeksiyon ve primer anastomoz cerrahisi sonrasında görülen en sık komplikasyon, anastomoz yerinde aşırı granülasyon dokusu oluşmasıdır. En ciddi komplikasyon şüphesiz anastomozun açılmasıdır. Fistül

ve tekrarlayan darlık diğer sık görülen komplikasyonlardır (93). Delgado ve ark. LTS'lu 79 hastaya trakeal rezeksiyon ve primer anastomoz uygulamışlar ve 71 (%90) hastada başarı elde etmişlerdir. Başarı oranına etki eden komplikasyonları, stenozun larinkse uzanması ve vokal kord fiksasyonu yapması olarak belirtmişlerdir (94).

Eđer cerrahi yöntem uygulanacaksa ameliyat sonrası dönemde mümkün olan en erken zamanda dekanülasyon yapılmalıdır. Şiddetli darlık nedeniyle tedavi edilen hastalarda ameliyat sonrası dönemde ilave endoskopik işlemlere ihtiyaç duyulabilir. Eđer rekonstruksiyon başarısız olursa tekrar cerrahi veya trakeostomiye ihtiyaç duyulabilir. LTS'un erken ve kesin tanısı, tedavi başarısını etkileyen en önemli unsurdur (17).

LTS tedavisinde tüm bu yöntemlerdeki gelişmelere rağmen tedavi sonuçları halen istenilen düzeylere ulaşamamıştır. Tedavi sonrası tekrar stenoz gelişmesi başarıyı olumsuz etkilemektedir. O nedenle tedavide yeni arayışlar sürmektedir.

LTS'da kullanılan tedavi teknikleri genel olarak mukozayı hasara uğratmaktadır. Bu da fibroblast proliferasyonu ve kollajen yapımı artışı nedeniyle granülasyon dokusu oluşumu ile sonuçlanmaktadır. LTS'lu hastalarda granülasyon dokusu oluşumu temel problemdir ve granülasyon dokusu gelişimi önlenbilirse stenoz oluşumunun önüne geçilebileceği düşünülmektedir (97). Bu amaçla kortikosteroidler ilk kullanılan ilaçlardan biridir (12,13). Karnitin deneysel amaçlı, 5-florourasil triamsinolon asetonid kombinasyonu ise klinik ve deneysel amaçlı kullanılmıştır ( 4,15,26). Ancak asıl yoğunlaşma MMC üzerinde olmuştur. MMC ile ilgili çok sayıda araştırma vardır (3,4,11). Antibiyotikler, kortikosteroidler, hiberbarik oksijen tedavisi yara iyileşmesinin inflamasyon ve proliferasyon fazlarına; MMC, 5-florourasil triamsinolon asetat kombinasyonu, karnitin proliferasyon fazına; halofuginan, beta-aminopropionitril, kolşisin, penisilamin, N-asetil-L-sistein maturasyon fazına etki ederken antireflü ve gen tedavisinin ise her üç faza etki ettiği gösterilmiştir (1).

MMC'nin yara iyileşmesinin proliferasyon ve maturasyon fazında baskılayıcı etkileri vardır. Yara iyileşmesinin proliferasyon fazında bFGF ve TGF-β1 salınımını azaltarak yeni damar oluşumunu ve kollajen yapımını engeller (48,51). MMC maturasyon fazında fazla miktarda kollajen dışındaki diğer ekstraselüler matriks proteinlerinin üretimini de engeller. Bu etkiyi fibroblast proliferasyonunu inhibe



ederek ve fibroblastlarda apoptoz oluşumunu artırarak yapmaktadır. MMC bu etkilerinden dolayı yara iyileşmesinin maturasyon fazında fibrozis ve skar oluşumunu engeller (48).

Keloidler dermal yaralanma sonrası insan derisinin anormal yara iyileşmesi sonucu gelişir. MMC, uygun dozlarda in vitro olarak keloid dokusundaki fibroblast proliferasyonunu baskılar. Simman ve ark. (69) MMC'nin keloidler üzerine etkisini belirlemek amacıyla in vitro bir çalışma yapmışlar. Beş farklı hastadan elde edilen keloid fibroblast hücrelerine MMC tedavisi uygulamışlar. Kontrol grubuna ise serum fizyolojik uygulayarak her iki grup arasındaki fibroblast konsantrasyonlarını karşılaştırmışlar. Tedaviden 3 hafta sonra bakılan mikroskopik incelemede fibroblast yoğunluğunun MMC verilen grupta kontrol grubuna göre anlamlı derece düşük olduğu tespit edilmiştir (69).

Theodore chan ve ark. (51) yaptıkları bir çalışmada keloid dokusu üzerine topikal MMC etkilerini araştırma amacıyla MMC 0,1 mg/ml/gün dozunda 5 dakika 3 hafta süreyle uygulamışlar. Keloid dokusundaki fibroblast proliferasyonu üzerine baskılayıcı etkileri olduğunu göstermişlerdir. Normal dermal fibroblast hücreleri üzerinde yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlar elde etmişlerdir. MMC uygulanan grupta dermal fibroblast hücrelerinden salınan b-FGF ve TGF-1 düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede artış olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuca göre MMC uygulanan grupta skar oluşumunda artma olması beklenmeliydi fakat yapılan çalışmada skar ve fibrozis oluşumunda azalma tespit edilmiştir. Bu sonuca göre MMC'nin antiproliferatif ve anti skar etkilerinden sorumlu olan faktörün TGF-1 ve FGF dışında başka sitokinlerin etkileşimleri sonucunda olduğu tahmin edilmektedir (51).

LTS' da MMC uygulanmasıyla ilgili ilk deneysel çalışma Correa ve ark. (21) tarafından yapılmıştır. Çalışmalarında köpeklerin subglottik bölgelerine karbondioksit lazer ile radial insizyonlar yaparak subglottik stenoz oluşturmuşlar. Denekleri iki gruba ayırarak 1. gruba seri dilatasyon sonrasında 10 mg/ml MMC topikal beş dakika boyunca uygulamışlar, 2. gruba ise herhangi bir uygulama yapmamışlar. Altı hafta süre ile direkt mikrolarengoskopi ve foto dokümantasyon yapılarak olguları izlemişlerdir. Yapılan morfometrik analizde tedavi gören grupta havayolu açıklığında belirgin artış olduğu, histopatolojik değerlendirmede ise

subglottik bölgede kollajen birikimi ve fibrozis oluşumunda istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğunu tespit edilmiştir (21).

MMC hava yolu hastalıklarında klinik olarak kullanımı ilk kez Robert Ward tarafından 1998'de trakeal rekonstrüksiyon sonrası sikatris oluşumunu engellemek için lokal olarak kullanılmıştır. Ward'ın MMC uyguladığı 5 olguda başarılı sonuç elde edilmiştir. Hava yolunda lokal MMC kullanımı ile ilgili tek randomize insan çalışması Hartnick ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada larengotrakeal rekonstrüksiyon sonrası stent çıkarılmasının ardından tek doz MMC uygulamasıyla postoperatif granülasyon dokusu oluşumu incelenmiştir. Bu çalışmada MMC dozu 0,2 mg/mL ya da 0,4 mg/mL olarak belirlenmiştir (73).

Çalışmamızda da 0,4 mg/ML MMC 14 gün boyunca uyguladık ve çalışmaya katılan hayvanların hiçbirinde lokal ve sistemik toksisite bulgusuna rastlamadık.

Cincik ve ark. (4) 32 tavşanlar üzerinde gerçekleştirdikleri laringofissür modelinde %1'lik MMC 0,4 mg/ml ve 5 mg 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu kullanmışlar ve kontrol grupları ile fibrozis, inflamasyon, yeni damar oluşumu ve epitelyal rejenerasyon açısından karşılaştırmışlardır. MMC ve 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu uygulanan gruplarda fibrozisin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az olduğunu tespit etmişlerdir. Histolojik incelemede ise inflamasyon, yeni damar oluşumu ve epitelyal rejenerasyon açısından ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir (4).

Yaptığımız çalışmada orta hatta çene altında tiroid kıkırdak alt sınırından insisura jugularise uzanan yaklaşık 2 cm uzunluğunda vertikal cilt insizyonu yapıldı. Cilt ve cilt altı geçildi, 2 ve 3. trakeal halkalar arasından trakeotomi açılarak 6F beslenme tüpü konuldu. Trakeotomi sonrasında ratlar üç gruba ayrılarak gruplara sırasıyla simvastatin, MMC ve salin uygulandı. Ratlar 10 gün sonra dekanüle edildi ve 40 gün sonra da sakrifiye edildi. Gruplar fibrozis, inflamasyon oluşumu, maksimal ve minimal duvar kalınlıkları açısından histopatolojik olarak incelendi. MMC grubu ile kontrol grubu arasında fibrosis ve inflamasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Anterior glottik stenoz (AGS), ön komissürü içeren vokal kordlar arasında skar dokusu oluşumudur ve genellikle laringeal injuriye sekonder olarak gelişir. Rui

ve ark. (34) 24 köpek üzerinde yaptıkları çalışmada CO<sub>2</sub> lazer ile oluşturulan anterior glottik stenozun önlenmesinde MMC ve chitosan etkinliklerini karşılaştırmışlar. Chitosan kitin deasetilasyonu ile oluşan ve fibroblast proliferasyonunu baskılayan bir ajandır. Elektron mikroskopik incelemeler sonucunda MMC ve chitosanın kontrol grubuna göre anlamlı derecede fibroblast proliferasyonunu inhibe ettiğini, ayrıca b-FGF ve TGF-β1 düzeylerini ise artırdığını bildirmişlerdir (34). Bu sonuçlarda Theodore chan'ın çalışma sonuçlarına benzer şekilde MMC'nin fibroblast proliferasyonu ve fibrozis oluşumunu azaltmasına rağmen, b-FGF ve TGF-β1 düzeylerinde artış gözlenmiştir.

Roh ve ark. (11) 2007 yılında yayınlanan çalışmalarında tavşanların subglottik bölgelerini hasarlayarak 2 gruba ayırmışlar. MMC ve salin verilen gruplar arasında LTS gelişimini değerlendirmişler. Histopatolojik olarak 3. hafta sonunda gruplar arasında fibrozis açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (11). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde MMC grubu ile kontrol grubu arasında fibrozis açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Eliashar ve ark. (9) köpeklerin subglottik bölgelerini elektrokoter kullanarak travmatize etmek suretiyle LTS modeli oluşturmuşlar. Hayvanları 3 gruba ayırarak 1. ve 2. gruba subglottik bölgeye 5 dakika 0,2 mg/ml MMC uygulamış, 2. gruba 1. gruptan farklı olarak hasarın ikinci gününde MMC uygulamasını tekrarlamışlar. Üçüncü gruba subglottik hasardan sonra yalnızca topikal salin uygulamışlar. Kontrol grubunda lümeninde %85 ile %95 oranında daralma olurken, tedavi grubunda bu oran % 27 olarak bildirilmiştir. Hasardan iki gün sonra tekrar uygulanan MMC'nin (2. grup) tek doz kullanımına (1. grup) göre bir avantajının olmadığı görülmüştür (9).

Rodrigo iniquez ve ark. (67) yaptıkları deneysel çalışmada 18 adet tavşanda trakeal rezeksiyon sonrası uç uca anastomoz yaparak hayvanları 3 gruba ayırmışlar. 1. gruba topikal serum fizyolojik (izotonik sodyum klorür solüsyonu), 2. gruba düşük doz (0,2 mg / ml) topikal MMC ve 3. gruba yüksek doz (0,5 mg /ml) topikal MMC uygulamışlar. Yüksek doz MMC uygulanan grupta hayvanların çoğunda stenoz gelişmiş ve hava yolu çapında diğer gruplara göre anlamlı sayılacak daralma tespit etmişler. LTS gelişmesi açısından düşük doz MMC ve salin uygulanan gruplarda anlamlı bir fark görülmemiştir. Yüksek doz MMC uygulanan grupta anlamlı derecede fibroproliferatif doku artışı tespit edilmiştir. Bu çalışma topikal

MMC tedavisinin LTS'ü önlemek için etkili bir tedavi olmadığını bildirmektedir (67).

Simvastatin yara iyileşmesinin inflamasyon, proliferasyon ve matürasyon fazlarının hepsinde etkileri olan bir ilaçtır. İnflamasyon fazında endotel ve lökositlerde adezyon molekülü salınımını azaltarak inflamatuvar hücrelerin endotele yapışmasını önler. Proliferasyon fazında etkili olan IL-1, IL-6, TNF ve TGF- $\beta$ 1 gibi kemokinlerin salınımını azaltarak migratuvar hücrelerin yara yerine göçünü ve inflamasyona etkilerini azaltır. Matürasyon fazında ise aşırı kollajen ve ekstraselüler matriks proteinleri salınımını baskılayarak fibrozis ve skar oluşumunu engeller. Simvastatin inflamasyonda hücre hasardan sorumlu olan serbest oksijen radikali salınımını azaltarak anti inflamatuvar etki gösterir. Simvastatin ayrıca endotel hücreleri için koruyucu etkileri olan NO salınımını artırır ve proinflamatuvar etkili olan iNOS seviyelerini düşürürler. Simvastatinin tüm bu özelliklerinden dolayı fibrozis gelişimini baskılayıcı etkileri vardır.

Weber ve ark. (75) hiperkolesterolemik hastalarda statin tedavisi sonrasında, monositlerde endotel adezyonunda ve CD11b yüzey ekspresyonunda azalma olduğunu tespit etmişlerdir (75). Bahsedilen bu değişiklikler yara iyileşmesinin inflamasyon fazında oldukça etkili oldukları için simvastatinin yara iyileşmesinin inflamasyon fazını baskılayarak fibrozis oluşumunu engellediği söylenebilir.

Yapılan başka çalışmalarda simvastatinin endotel hücreleri ve lökositlerde adezyon molekülleri salınımını azalttığı bildirilmiştir. Son zamanlardaki in vitro çalışmalarda ise tam tersi sonuçlar bildirilmektedir. Yapılan klinik çalışmalarda ise statinlerin ICAM-1, VCAM-1 ve P-selektin gibi molekül seviyelerini düşürdüğü bildirilmiştir. Simvastatin bu moleküllerin seviyelerini düşürerek yara iyileşmesini inflamasyon fazında baskılamakta ve fibrozis oluşumunu azaltıcı yönde etki etmektedir. FACs, transmembran adezyon moleküllerinin bağlantı noktası ve aynı zamanda sinyal merkezidir. Statinler endotel hücrelerinde fokal adezyon kompleks (FACs) oluşumunu engelleyerek antiinflamatuvar ve antifibrotik etki gösterirler (80).

İskemi reperfüzyon hasarından inflamatuvar sitokinler, serbest oksijen radikalleri ve nötrofiller sorumludur. Simvastatin inflamasyon sürecinde nötrofil aktivasyonunu baskılayarak endotel hücre hasarını önler. Simvastatinin inflamatuvar sitokinler ile endotelial hücreler arasındaki etkileşimleri azaltarak antiinflamatuvar

etki gösterdiği bildirilmiştir (65). IL-1, IL-6 ve TNF gibi sitokinler yara iyileşmesinin inflamasyon ve proliferasyon dönemlerinde etkili olan ajanlardır. Simvastatin umbilikal ven endotelial hücrelerinde IL-1, IL-6 ve TNF üretimini inhibe ettiği bildirilmiştir. Simvastatin özellikle koroner arter hastalarında periferik kan mononükleer hücrelerinde IL-1 seviyesini düşürür. Simvastatin ile yapılan klinik çalışmalarda hiperkolesterolemi ve hipertansiyon hastalarında dolaşımdaki IL-1, IL-6 ve TNF seviyelerinde düşme olduğu gösterilmiştir (79,80).

Jiala ve ark (77) yaptıkları çalışmada statin tedavisinden 6 hafta sonra plazma CRP konsantrasyonunun azaldığını bildirmişlerdir. CRP, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlere karşı karaciğerden üretilen bir klinik inflamasyon belirtisidir. Koroner kalp hastalığında kan CRP seviyesi artar ve aterosklerozun başlamasında, ilerlemesinde ve miyokard enfarktüsü gibi koroner kalp hastalıklarında önemli rol oynamaktadır (77). Bu konuda yapılmış başka bir çalışmada da Cruz ve ark. (78) statinlerin, C- CRP, MMP ve TNF  $\alpha$  'nın üretimini azaltarak anti inflamatuvar özellik gösterdiklerini bildirmişlerdir. Statinlerin kardiyovasküler hastalık riskini azaltma nedenlerinden birisinin de bu özellikleri olduğunu ifade etmişlerdir.

İvana ve ark 43 metabolik sendromlu hasta ile yaptıkları çalışmada hastalara 40 mg/gün plasebo, 40 mg/gün simvastatin ve 4 mg/gün roziglitazon uygulamışlar. Simvastatin ve roziglitazon verilen grupta C-reaktif protein düzeylerinde, üriner fosfat atılımında, vasküler inflamasyon ve oksidan stres markerlerinde istatistiksel anlamda azalma tespit etmişlerdir (74). Montecucco ve ark. (60) statinlerin insan monosit hücrelerinde CRP bağımlı kemokin sekresyonunu inhibe ettiğini ve ICAM-1 düzeylerini düşürdüğünü göstermişler. Simvastatinin bu yönleriyle ateroskleroz ve romatoid artrit gibi hastalıklarda olumlu etkileri olduğunu bildirmişlerdir.

Son yıllarda yara iyileşmesinde Hem Oksijenaz 1 (HO-1) enzimi üzerinde önemle durulmaktadır. HO-1, Hem yıkılım yolunda etkin mikrozomal bir enzimdir. Sinyal iletim yollarının düzenlenmesinde HO-1 ve metabolitlerinin antiinflamatuvar, antioksidan ve apoptotik etkileri olduğu bildirilmiştir (87). Leung ve ark çalışmalarında simvastatinin HO-1 düzeyini önemli derecede artırdığını ayrıca TNF, nitrit ve serbest radikaller gibi inflamatuvar ajan düzeylerini azalttığını göstermişlerdir (63). Simvastatinin anti-inflamatuvar etkilerinde sorumlu olan faktörün HO-1 olduğu düşünülmektedir (63). Başka bir çalışmada simvastatinin HO-1 ekspresyonunu

indükleyerek hepatositleri apoptozisten koruduğu, hücre içi ATP düzeylerini anlamlı olarak artırdığı, enerji durumunu düzelterek hücre koruyucu etkileri olduğu belirtilmiştir (87). Bu çalışmalar HO-1 aktivite artışının, LTS gibi inflamatuvar durumların tedavisi için yeni bir alternatif tedavi yöntemi olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda simvastatin verilen grup ile kontrol grubu arasında inflamasyon skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Sonuçlarımıza göre simvastatinin LTS gelişiminde inflamasyonu önlemede etkili bir ajan olmadığı tespit edilmiştir.

Caceres ve ark. (57) simvastatinin gingiva mukozasında yara iyileşmesine etkilerini incelemişlerdir. Simvastatinin hücre adezyonunu ve fibronektin matriks oluşumunu azalttığını ve bu şekilde fibrozis oluşumunu baskıladığını bildirmişlerdir (57). Dold ve ark. (59) yaptıkları hayvan çalışmasında simvastatinin sitokin oluşumu ve NO üretiminin azaltılması gibi antiinflamatuvar özellikleri olduğunu bildirmişlerdir (59).

NO'in yüksek konsantrasyonlarda fibroblast hücre proliferasyonunu azaltır. Simvastatin NO düzeyini artırarak yara iyileşmesinin maturasyon fazında fibrozis oluşumunu azaltır (80,87). Ayrıca statinler NADPH oksidaz kompleks aktivitesini inhibe ederek endotel hücrelerinden oksijen radikali salgılanmasını azaltırlar. Simvastatin bu etkileri nedeniyle hücre hasarı ve fibrozisi önler.

Çakmak ve ark. (55) 32 rat üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada kolon anostomozu sonrasında hayvanları iki gruba ayırmışlar. Bir gruba simvastatin uygularken diğer gruba sadece musluk suyu vererek anostomoz iyileşmesi ve granülom oluşumu değerlendirmişler. Histopatolojik incelemede simvastatin grubunda daha iyi anostomoz iyileşmesi ve daha az granülom oluşumu gözlenmiştir. Sonuç olarak ratlarda tedavi dozunda simvastatinin kolon anostomozunda yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (55).

Doku plazminojen aktivatörü (t-PA), fibrin yıkımında önemli bir ajandır. Simvastatin t-PA aktivitesini artırarak fibrinolitik kaskadı geliştirmektedir (62). Simvastatin t-PA seviyesini artırırken aynı zamanda PA-1 (Plazminojen aktivatör inhibitörü-1) seviyelerini düşürür ve net olarak fibrinolitik etki oluşturur (61). Küçük ve ark. (62) 30 rat üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada ratlarda abdominal

adezyon oluşturduktan sonra 3 grup oluşturmuşlar. Birinci gruba 0,57 mg/kg/gün Simvastatin intraperitoneal olarak, ikinci gruba aynı dozda gavaj yoluyla Simvastatin, üçüncü gruba ise kontrol grubu olarak salin vermişler. Tedavinin 6. ve 14. Günlerinde kan örnekleri ve peritoneal lavaj incelemesinde doku plazminojen aktivatörüne bakmışlar (62). Adezyon skorları kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlar. Sonuç olarak abdominal cerrahilerde intraperitoneal Simvastatin uygulamasının t-PA aktivitesini artırmak suretiyle abdominal adezyon oluşumunu azalttığını belirtmişlerdir (62).

Transforming growth faktör beta 1(TGF-B1) subepitelial fibrozisin temel mediatörüdür. TGF-B1, birçok epitelial hücre ve lökositler için büyüme faktörüdür. TGF-B1 genellikle fibroblastların ve düz kasların proliferasyonunu uyararak yara iyileşmesinin Matürasyon fazında kollajen, fibronektin ve proteoglikanların yapımını artıran potent bir fibrojenik ajandır (87). Simvastatin TGF-B1 düzeylerini düşürerek subepitelial fibronektin üretimini azaltırlar. Simvastatin bu yönüyle antifibrotik etki göstererek skar oluşumunu azaltıcı etkileri vardır (58).

Astım bronşiale hastalarında TGF-B1 düzeylerinde aşırı derecede artışı söz konusudur. Dedmer Schaafsma ve ark. (58) astım bronşiale hastalığında subepitelial fibrozis derecesi ile hastalığın şiddeti ve akciğer fonksiyon testlerinde azalma arasında korelasyon tespit etmişlerdir. Sonuç olarak simvastatinin astımlı hastalarda TGF-B1 düzeylerini düşürerek antifibrotik etki gösterdiklerini bildirmişlerdir (58).

MMP'lar kollajen ve diğer ekstraselüler matriks proteinlerini sindiren ve Matürasyon fazında aşırı derecede kollajen, fibronektin gibi ekstraselüler matriks proteini birikimini önleyen enzimlerdir (86). MMP düzenlenmesindeki bozukluk romatoid artrit, gastrik ülser ve aterosklerotik damar hastalıklarında kritik rol alır. Simvastatin makrofaj ve düz kas hücrelerinde MMP1, 3 ve 9 üretimini azaltır (80,81). Bu etkileri sayesinde yara iyileşmesinin Matürasyon fazında aşırı miktarda ekstraselüler matriks proteinlerinin birikimini önleyerek granülasyon dokusu ve fibrozis oluşumunu azaltırlar (80).

Sonuç olarak çalışmamızda MMC ve simvastatininin fibrozis ve inflamasyonu önlemede istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığını tespit ettik. Fakat simvastatin ve MMC'nin LTS'de maksimum duvar kalınlığını azalttığını ayrıca simvastatininin minimum duvar kalınlığını etkilemezken MMC'nin minimum

duvar kalınlığını istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığını tespit ettik. Bu konuda MMC ile ilgili birçok çalışma bildirilmişken, simvastatin ile ilgili yeterli bilgi yoktur. O nedenle daha geniş çalışma gruplarıyla yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 6. SONUÇ

1. Simvastatin ve MMC LTS tedavisinde skar ve fibrozis oluşumunu engellemede etkili değildir.
2. Simvastatin ve MMC LTS tedavisinde inflamasyonu önlemede etkili değildir.
3. Simvastatin ve MMC LTS'de maksimum duvar kalınlığını azaltmaktadır.
4. Simvastatin minimum duvar kalınlığını etkilemezken, MMC minimum duvar kalınlığını belirgin azaltmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR.

1. Hirshoren N, Eliashar R. Wound-healing modulation in upper airway stenosis-Myths and facts. *Head Neck* 2009;31:111-26.
2. James A, Duncavage MD, Michael J et al. Open surgical techniques for laryngotracheal stenosis. *Management of lower airway obstruction* 30:6665-95.
3. Aslan I, Ulubil A, Oysu Ç ve ark. Larengotrakeal stenozlarda topikal "mitomisin-C" uygulaması. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 2001;39:109-12.
4. Cincik H, Gungor A, Cakmak A ve ark. The effects of mitomycin C and 5-fluorouracil/triamcinolone on fibrosis/scar tissue formation secondary to subglottic trauma. *Am J Otolaryngol* 2005;26:45-50.
5. Antoine E, Nayla EM, Matar A et al. Management of postintubation tracheal stenosis appropriate indications make outcome differences. *Respiration* 2010;79:395-401
6. Hawkins DB. Pathogenesis of subglottic stenosis from endotracheal intubation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987;96:116-7.
7. Cotton RT. The problem of pediatric laryngotracheal stenosis: A clinical and experimental study on the efficacy of autogenous cartilaginous grafts placed between the vertically divided halves of the posterior lamina of the cricoid cartilage. *Laryngoscope* 1991;101:1-34.
8. Ingrams DR, Sukin SW, Ashton P at al. Does slow release 5-fluorouracil and triamcinolone reduce subglottic stenosis? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118:174-7.
9. Eliashar R, Eliachar I, Esclamado R at al. Can topical mitomycin prevent laryngotracheal stenosis? *Laryngoscope* 1999;109:1594-1600.
10. Holinger LD. Etiology of stridor in the neonate, infant, and child. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1980;89:397.
11. Roh JL, Kim DH, Rha KS at al. Benefits and risks of mitomycin use in the traumatized tracheal mucosa. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:459-63.

12. Talas DU, Naycı A, Atıs S at al. The effects of corticosteroids and vitamin A on the healing of tracheal anastomoses. *International Journal of Pediatric Otolaryngology* 2003;67:109-116.
13. Supance JS. Antibiotics and steroids in the treatment of acquired subglottic stenosis A canine model study. *Ann Oto Rhinol Laryngol* 1983;92:377-82.
14. Yoon YH, Rha K.S, Koo SK at al. The preventive effect of halofuginone on posterior glottic stenosis in a rabbit model. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2008;139:94-99.
15. Ingrams DR, Ashton P, Dhingra J at al. Slow-release 5-fluorouracil and triamcinolone reduces subglottic stenosis in a rabbit model. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109:422-4.
16. 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.
17. Joao G, Filho M, Manoel EP at al. Early diagnostic and endoscopic dilatation for the treatment of acquired upper airway stenosis after intubation in children. *Journal of Pediatric Surgery* 2008;43:1254-1258.
18. McCaffrey TV. Management of laryngotracheal stenosis on the basis of site and severity. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 1993;109:468-73.
19. Otorhinolaryngology. Baş ve Boyun Cerrahisi. Ballenger JJ, Snow JB. Nobel kitabevi. 2000:480.
20. Eliashar E, Esclamado R, Gramlich T at al. Can topical mitomycin prevent laryngotracheal stenosis? *Laryngoscope* 1999;109: 1594-1600.
21. Correa AL, Reinisch L, Sanders DL at al. İnhibition of subglottic stenosis with mitomycin-C in the canine model. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108:1053-60.
22. Cotton RT, Andrew LJ, Ronald BK. Management of subglottic stenosis. *The Otolaryngologic Clinics of North America* 2000;112-3.
23. McCaffrey TV: Classification of Laryngotracheal Stenosis. *Laryngoscope* 1992;102:1335-40.
24. Roh JL, Lee YW, Park C. Can mitomycin C really prevent airway stenosis *Laryngoscope* 2006;116:440-445.

25. Montgomery WW. Tracheal stenosis. Erişen L (çeviren). Nobel Tıp Kitapevi. 2004:224-48.
26. Pata YS, Akbaş Y, Unal M et al. Prevention of laryngotracheal stenosis with carnitine after tracheotomy: an experimental study on rats. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67:881-8.
27. Edmondson NE, bent J. Serial intralesional steroid injection combined with balloon dilation as an alternative to open repair of subglottic stenosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:1078-81.
28. Cummings Otolaryngology. Head and Neck Surgery. Fifth Edition Volume 2 part 6. 2010:1349.
29. Cummings Otolaryngology. Head and Neck Surgery. Fifth Edition Volume 2 part 6. 2010:1347.
30. Otorhinolaryngology. Baş ve Boyun Cerrahisi. Ballenger JJ, Snow JB. Nobel kitabevi. 2000:431.
31. Broughton G et al: The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2006;117:12-34.
32. Aboussouan LS, Stoller JK. Diagnosis and management of upper airway obstruction. *Clinics in Chest Medicine* 1994;15:35-53.
33. Otorhinolaryngology. Baş ve Boyun Cerrahisi. Ballenger JJ, Snow JB. Nobel kitabevi. 2000:483.
34. Fang R, Sun J, Wan G. Comparison Between Mitomycin C and Chitosan for Prevention of anterior glottic stenoz after co2 laser cordectomy in dogs. *Laryngoscope* 2007;117:2057-2062.
35. Can koç. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. Güneş Kitabevi. 2004:1189-90.
36. Surgery of Larynx and Trachea. Marc Remacle Hans Edmund Eckel. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010:137-138.
37. Weber AL, Grillo H. Tracheal lesions-assessment by conventional films, CT and MRI. *Israel Journal of Medical Science* 1992;28:233-40.
38. Baker HJ, Lindsey JR, Weisbroth BH. The laborotory rat, Volume 1, Biology and Diseases. 1979: 402-410.

39. Costa VP, Spaeth GL, Eiferman RA at al. Wound healing modulation in glaucoma filtration surgery. *Ophthalmic Surg* 1993;24:152-70,
40. Sarper A, Ayten A, Eser I at al. Tracheal stenosis after tracheostomy or intubation: review with special regard to cause and management. *Tex Heart Inst J* 2005;32:154-8.
41. McCurdy HE, Simpson C. Airway complications from topical mitomycin C. *San Antonio Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2005;133:831-835.
42. Ribeiro CF, Guaraldo L, Clinical and histological healing of surgical wounds treated with mitomycin *Laryngoscope* 2004;114:148-152.
43. Charles E. Stewart IV, John Y at al. Application of mitomycin-C for head and neck keloids. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2006;135: 946-950.
44. Roh JL, MD, Koo BS at al. Effect of topical mitomycin C on the healing of surgical and laser wounds: a hint on clinical application. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2005;133:851-856.
45. Nwomeh BC, Yager DR, Cohen IK. Physiology of the chronic wound. *Clinics in Plastic Surgery* 1998;25:341-356.
46. Robbins and Cotran *Pathological Basis of Disease* Eight edition by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. 2010:98-102.
47. Singh G, Wilson MR, Poster CS. Mitomycin eye drops as treatment for pterygium. *Ophthalmology* 1988;95:813-821.
48. Egbert JD. Frederik V, Dijkers G. Topical use of MMC in the upper aerodigestive tract: a review on the side effects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;405-009-1151.
49. Desmouliere A, Redard M, Darby I at al. Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar. *Am J Pathol* 1995;146:56-66.
50. Ferguson B, Steven DG, Thibeault S. Time and dose effects of mitomycin C on extracellular matrix fibroblasts and proteins. *Laryngoscope* 2005;115:110-115.
51. Theodore C, Shaun SK, James K. Effects of mitomycin-C on normal dermal fibroblasts. *Laryngoscope* 2006;116:514-7.

52. Occleston NL, Daniels JT, Tarnuzzer RW. Single exposures to antiproliferatives: long-term effects on ocular fibroblasts wound-healing behavior. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:1998-2007.
53. Oh SY, Park DW, Chang BL. The effect of mitomycin-C on the healing process in rabbit extraocular muscle surgery. *Ophthalm Surg Lasers* 1999;30:305-9.
54. Francesca CM, Martin BR, Jennifer A et al. Transforming growth factor b1, b2, and b3 in vivo: effects on normal and mitomycin c–modulated conjunctival scarring. *Investigative Ophthalmology Visual Science* 1999;40: 9.
55. Cakmak GK, Irkorucu O, Ucan BH et al. Simvastatin improves wound strength after intestinal anastomosis in the rat. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1707-1716.
56. Gül M, Eşrefoğlu M, Oztürk F et al. The beneficial effects of pentoxifylline on caerulein-induced acute pancreatitis in rats. *Dig Dis Sci* 2009;54:555-63.
57. Caceres M, Romero A, Copaja M et al. Simvastatin alters fibroblastic cell responses involved in tissue repair. *J Periodont* 2011;46:456-463.
58. Schaafsma D, McNeil KD, Mutawe MM et al. Simvastatin inhibits TGFb1-induced fibronectin in human airway fibroblasts. *Respiratory Research* 2011;12:113.
59. Dold S, Laschke MW, Lavasani S et al. Simvastatin protects against cholestasis-induced liver injury *British Journal of Pharmacology* 2009;156: 466-474.
60. Montecucco F, Burger F, Pelli G et al. Statins inhibit C-reactive protein-induced chemokine secretion, ICAM-1 upregulation and chemotaxis in adherent human monocytes. *Rheumatology* 2009;48:233-242.
61. Haslinger B, Martin F, Karin H. Simvastatin increases fibrinolytic activity in human peritoneal mesothelial cells independent of cholesterol lowering. *Kidney International* 2002; 62:1611-1619.
62. Kucuk HF, Kaptanoglu L, Kurt N et al. The role of simvastatin on postoperative peritoneal adhesion formation in an animal model. *Eur Surg Res* 2007;39:98-102.

63. Leung PO, Wangb SH, Luc SH at al. Simvastatin inhibits pro-inflammatory mediators through induction of heme oxygenase-1 expression in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 macrophages. *Toxicology Letters* 2011;207:159-166.
64. Sun XF, Wang L, Wang JK at al. effects of simvastatin on lung injury induced by ischaemia–reperfusion of the hind limbs in rats. *The Journal of International Medical Research* 2007;35:523-533.
65. Sadeghi MM, Collinge M, Pardi R et al. Simvastatin modulates cytokine-mediated endothelial cell adhesion molecule induction: involvement of an inhibitory G protein. *J Immunol* 2000;165:2712-2718.
66. Oğuz Kayaalp. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Pelikan Yayıncılık 12.baskı. 2009:473-75.
67. Rodrigo İC, Prieto JS, Magaly İC. Effect of mitomycin in the surgical treatment of tracheal stenosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134(7):709-714.
68. Apaydın F, Gunhan O, Karcı B at al. laringotrakeal rekonstrüksiyon uygulamalarımız. *K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 1999;7(1):42-46.
69. Cotton RT, Gray SD, Miller RP. Update of the Cincinnati experience in pediatric laryngotracheal reconstruction. *Laryngoscope* 1989;99:1111-6.
70. Cynthia SC, Virginia L, Jaime Y at al. Airway stent. *Ann Thorac Surg* 2008;85:792-6.
71. Gürsan O, Sutbeyaz Y. Subglottik stenozda trakeal T-tüp uygulanması. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 1992;30:234-6.
72. Ferguson B, Steven DG, Thibeault S. time and dose effects of mitomycin C on extracellular matrix fibroblasts and proteins. *Laryngoscope* 2005;115:110-115.
73. Karasulu A.L, Dalar L, Altın S at al. Trakeobronkopatia osteokondroplastikada topikal mitomisin-C uygulaması. *Solunum* 2011;13(1): 54-56.
74. Pata YS, Akbaş Y, Unal M at al. prevention of laryngotracheal stenosis with carnitine after tracheotomy: an experimental study on rats. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2003;67:881-8.

75. Weber C, Erl W, Weber KSC at al. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11 b dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 1995;16:273.
76. Kimura M, Kurose I, Russell J at al. Effects of fluvastatin on leukocyte-endothelial cell adhesion in hypercholesterolemic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1521.
77. Jialal I, Stein D, Balis D at al. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001;103:1933-1935.
78. Cunha-Cruz J, Saver B, Maupome G at al. Statin use and tooth loss in chronic periodontitis patients. *J Periodontol* 2006;77(6):1061-6.
79. Whitehead E, Salam MA. Use of carbon dioxide laser with the Montgomery T-tube in the management of extensive subglottic stenosis. *The J Laryngol Otol* 1992;106:829-31.
80. Abeles AM, Pillinger MH. Statins as antiinflammatory and immunomodulator agents: a future in rheumatologic therapy. *Arthritis Rheum* 2006 Feb;54(2):393-407.
81. Thunyakitpisal PD, Chaisuparat R. Simvastatin an HMG-CoA reductase inhibitor, reduced the expression of matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) in osteoblastic cells and HT1080 fibrosarcoma cells. *J Pharmacol Sci* 2004;94(4):403-9
82. Can Koç. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş-boyun cerrahisi. Güneş kitabevi. 2004:1141.
83. Boorman, GA, Morgan KT, Uriah LC. Pathology of the Fischer Rat. Academic Press 1990: 315-337.
84. Stromberg MV, Hebel R. Anatomy of the laboratory rat. Baltimore, Williams & Wilkins Company, 1976, 55-61.
85. Kavas GÖ. Reaktif Oksijen Metabolitlerine Fiziopatolojik Yaklaşım. *Ankara Tıp Mecmuası* Vol.1994;47:579-592.
86. Robbins and Cotran Pathological Basis of Disease Eight edition by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. 2010:95-111.



87. Kuralay F, Çavdar F. İnflamatuvar medyatörlere toplu bir bakış. Genel Tıp Derg 2006;16(3):143-152.
88. Strong MS, Vaughan CW, Polanyi G et al. Bronchoscopic carbon dioxide laser surgery. Ann Otol Rhinol Laryngol 1974;83:769-76.
89. Simpson G, Strong MS, Healy GB at al. Predictive factors of success or failure in the endoscopic management of laryngeal and tracheal stenosis. Ann. Otol Rhinol Laryngol 1982;91:384-8.
90. Rethi A. An operation for cicatricial stenosis of the larynx. J Laryngol Otol 1956;70:283-293,
91. Grahne B. Operative treatment of severe chronic traumatic laryngeal stenosis in infants up to 3 years old. Acta Otolaryngol 1971;72:134-137.
92. Cotton RT. Surgical correction of subglottic stenosis of the larynx. Ann Otol Rhinol Laryngol 1972;81:508-513.
93. Grillo HC, Donahue DM, Mathisen DJ at al. Postintubation tracheal stenosis Treatment and results. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;109:86-92.
94. Delgado A, Pena GJ, Marin J at al. Tracheal reconstruction. Rev. Laryngology Otolaryngology Rhinology 1993;114:21-4.
95. Ossoff RH. Tucker GF, Duncavage JA at al. Efficacy of bronchoscopic carbon dioxide laser surgery for benign strictures of the trachea. Laryngoscope 1985;95:1220-3.
96. Rahbar R, Shapshay SM, Healy GB. Mitomycin effects on laryngeal and tracheal stenosis, benefits and complications. Ann Otol Rhinol Laryngol 2001;110:1-6.
97. Healy GB. Experimental model for the endoscopic correction of subglottic stenosis with clinical applications. Laryngoscope 1982;92:1103-15.