

**TC**

**GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**K.B.B. VE B.B.C. ANABİLİM DALI**

**RATLARDA TRAKEAL HASAR SONRASINDA  
MİTOMİSİN-C, 5 FLOROURASİL TRİAMSİNOLON  
ASETONİD, KARNİTİN VE DEKSAMETAZONUN TRAKEAL  
STENOZU ÖNLEMEDEKİ ROLÜ**

**(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

**Dr. Fatih Turan**

**UZMANLIK TEZİ**

**TOKAT**

**2009**

**TC**

**GAZIOSMAN PAŐA ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**K.B.B. VE B.B.C. ANABİLİM DALI**

**RATLARDA TRAKEAL HASAR SONRASINDA  
MİTOMİSİN-C, 5 FLOROURASİL TRİAMSİNOLON  
ASETONİD, KARNİTİN VE DEKSAMETAZONUN TRAKEAL  
STENOZU ÖNLEMEDEKİ ROLÜ**

**(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

**Dr. Fatih Turan**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŐMAN ÖĞRETİM ÜYESİ:**

**Yrd. Doç. Dr. Ahmet Eyibilen**

**TOKAT**

**2009**

## TEŐEKKÜRLER

Asistanlık eğitimim sürecinde bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, kazandığım mesleki bilgi ve ahlakımda büyük pay sahibi olan Doç. Dr. Mehmet Güven, Yrd. Doç. Dr. İbrahim ALADAĞ ve Yrd. Doç. Dr. Ahmet EYİBİLEN teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca tezimde vermiş oldukları emeklerden dolayı tez hocam Yrd. Doç. Dr. Ahmet EYİBİLEN ve Doç. Dr. Mehmet GÜVEN'e şükranlarımı sunarım.

Gerek asistanlık eğitimim süreci sırasında gerekse tez çalışmam sırasında yapmış oldukları yardımlardan dolayı asistan arkadaşlarım Dr. Hatice ASAN, Dr. Servet AKYÜZ, Dr. Adnan EKİNCİ ve Dr. Evrim YENİEL'e teşekkür ederim.

Tezimin histolojik değerlendirmesinde yardımlarından dolayı Doç. Dr. Hüseyin ASLAN'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin hazırlanmasında yoğun çalışma tempoma rağmen destek ve yardımlarını esirgemeyen başta sevgili eşim Tuğba olmak üzere tüm aileme şükranlarımı sunarım.

## ÖZET

Trakeal stenoz, son yıllarda artan entübasyon ve trakeotomi oranları sonrasında kulak burun boğaz hekimlerinin karşılaştığı önemli problemlerden birisi haline gelmiştir. Trakeal stenozda uygulanan tedavi seçeneğinde çeşitli yöntemler bulunmakta iken tedavi sonrasında karşılaşılan problemler nedeni ile yeni arayışlara yönlendirilmektedir. Çalışmamızda, mitomisin-C, deksametazon, 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu ve karnitin skar ve fibrozis oluşumunu engellemedeki rolleri araştırıldı.

35 rata trakeotomi açılarak ve trakeotomi açılan seviyenin arkasında trakeal injüri yapıldı. Trakeotomi yapılan bölge sütüre edilerek kapatıldı. Beş grup oluşturuldu. Birinci gruba 5 mg 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu 0,2 ml sodyum hiyaluronat içinde paratrakeal bölgeye bir kez enjekte edildi. İkinci gruba karnitin 100 mg/kg/gün 20 gün boyunca intraperitoneal olarak verildi. Üçüncü gruba %1'lik mitomisin-C topikal olarak uygulandı. Dördüncü gruba deksametazon 0.01 mg/gün intramüsküler olarak 20 gün verildi. 5. grup kontrol gurubu olarak oluşturuldu.

Tüm gruplarındaki ratlar 30. günde anestezisi altında, kanatılarak sakrifiye edildi. Bütün ratların larenksleri 6. trakeal halkanın alt, üstte tiroid kıkırdağın üst kenarından kesilerek çıkarıldı. Histopatolojik incelemede; epitelizasyon, inflamasyon ve nekroz parametreleri aynı histopatolog tarafından değerlendirildi.

Fibrozisli hacim ortalama sonuçlarında mitomisin-C uygulanan grup (C grubu) ile 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu uygulanan grup (A grubu) istatistiksel açıdan en anlamlı grup olarak bulundu.

Çalışmamızda mitomisin-C, 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu ve karnitin skar ve fibrozis oluşumunu anlamlı olarak engellediği ve deksametazonun skar ve fibrozis oluşumunu engellemede etkin olmadığı tespit edildi.

**Anahtar kelimeler:** trakeal stenoz, mitomisin-C, 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu, karnitin, deksametazon

## ABSTRACT

Tracheal stenosis constitutes one of the most challenging problems in ENT practice that a physician may face with, after accelerating tracheotomy and intubations of late years. Many treatment modalities have been in tracheal stenosis but new treatment alternatives have searched because of problems seen after treatment. The aim of the study was evaluate the role of mitomycin-C, dexamethasone, 5-fluorouracil /triamcinolane acetenoid combination and carnitine on the development of fibrosis/ scar tissue formation.

Thirty-five rat were tracheatomized and posterior wall of this level injured. Rats randomly divided into five groups. In the first group, 5-fluorouracil/triamcinolone 5 mg, 0,2 ml sodium hyaluronate injected to paratracheal area for one time. 100 mg/kg/day of carnitine was injected into intraperitoneal for twenty days in second group. The third group was treated with topical application of %1 mitomycin-C. The fourth group was received 0,01 mg /day dexhametasone as intramuscular. The fifth group was control group.

After rats anesthetized, they sacrificed. All of the rats larynx was taken out with transverse incision between thyroid cartilage superiors and fift tracheal ring. Epithelialization, inflammation and necrosis were evaluated by same physician.

After tracheal injury, mean fibrosis volume results seen as statistically significant different for five groups ( $p < 0,05$ ). Mean fibrosis volume results were found more statistically significant in mitomycin-C and 5-fluorouracil / triamcinolone treated groups.

It's seen that mitomycin-C, dexamethasone, 5-fluorouracil /triamcinolane acetenoid combination and carnitine significantly prevent fibrosis /scar tissue formation, dexhametasone dosent prevent fibrosis /scar tissue formation in the study.

**Keywords:** tracheal stenosis, mitomycin-C, 5-fluorouracil /triamcinolane acetenoid combination, carnitine, dexhametasone

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa No:</b>
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
ŞEKİLER VE RESİMLER LİSTESİ	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İNSAN TRAKEASININ ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ	3
2.2. RAT TRAKEASININ ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ	4
2.3. TRAKEAL STENOZ	7
2.4. TRAKEAL STENOZUN EVRELENDİRİLMESİ VE CERRAHİ TEDAVİSİ	10
2.5. MİTOMİSİN-C'NİN FARMAKOLOJİSİ	12
2.6. 5-FLOROURASİL'İN FARMAKOLOJİSİ	13
2.7. TRİAMSİNOLON ASETONİD'İN FARMAKOLOJİSİ	14
2.8. SODYUM HİYALURİNAT'IN FARMAKOLOJİSİ	15
2.9. KARNİTİN'İN FARMAKOLOJİSİ	15
2.10. DEKSAMETAZON'UN FARMAKOLOJİSİ	17
2.11. YARA İYİLEŞMESİNE TEMEL BAKIŞ	20
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	23
4. BULGULAR	35
4.1. MORFOMETRİK BULGULAR	36
4.2. MİKROSKOBİK BULGULAR	49
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ	72
7. KAYNAKLAR	73

## ŞEKİLLER VE RESİMLER

Şekil	Sayfa
1. Deksametazonun kimyasal formülü.	17
2. Trakea posterior kadranına yapılan insizyonun şematik şekli.	28
<b>Resim</b>	<b>Sayfa</b>
1. Cerrahiye hazırlanan ratın supin pozisyonuna yatırılması.	25
2. Boyun ön bölümü traş edilip, povidon-iodin ile silindikten sonra steril örtüyle kapatıldı.	25
3. Çene altından insisura jugularise kadar vertikal yapılan 3cm'lik insizyon.	26
4. Submandibuler glandın süperiorura ekartasyonu	26
5. Strep kasların lateralizasyonu ile trakeal çatının ortaya konması.	27
6. 2-3. Trakeal halkalar arasından yapılan trakeotomi.	27
7. Mikromakas yardımı ile trakea posterior kadranına yapılan insizyon.	28
8. 5-florourasil/triamsinolon kombinasyonu, sodyum hiyaluronat içerisinde paratrakeal bölgeye uygulaması.	29
9. Mitomisin-C'nin insizyonla tahriş yapılan bölgeye uygulanması.	29
10.- 11. Strep kaslar, cilt altı ve cildin kapatılması.	30
12. Rat trakeasında hasar oluşturulan bölgenin x 10 büyütmedeki görüntüsü.	32
13. x4 ve x10 büyütmede kontrol gurubunda(E grubu) bir ratın trakeanın histolojik kesiti	40

- 14.** x4 ve x10 büyütmede mitomisin-c uygulanan grubunda(C grubu)  
bir ratın trakeanın histolojik kesiti. 42
- 15.** x4 ve x10 büyütmede 5-florourasil/triamsinolon kombinasyonu, sodyum  
hiyaluronat içerisinde uygulanan grubun (A grubu) bir ratın trakeanın  
histolojik kesiti.. 44
- 16.** x4 ve x10 büyütmede karnitin uygulanan grubu(B grubu) bir ratın  
trakeanın histolojik kesiti. 46
- 17.** x4 ve x10 büyütmede deksametazon uygulanan grubu (B grubu)  
bir ratın trakeanın histolojik kesiti. 48
- 18.** x4 büyütmede trakeal hasar sonrasında epitelizasyonun tam  
görüldüğü trakeal kesit. 49



## TABLÖLAR

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
1. Trakeal stenoz nedenleri.	7
2. Çalışma grupları ve uygulanan işlemler.	31
3. Mikroskopik değerlendirme sırasında “+” ve “-“ olarak değerlendirilen parametrelerin istatistiksel değerlendirme için nümerik hale getirilmesi (x100 büyütme).	33
4. Trakeal hasar sonrası paratrakeal bölgeye 5 mg 5-florourasil/triamsinolon kombinasyonu, 0.2 ml sodyum hiyaluronat içerisinde uygulanan A grubunun 30. gündeki fibrozisli hacim sonuçları.	35
5. Trakeal hasar sonrası 20 gün boyunca intraperitoneal karnitin 100 mg/kg/gün uygulanan B grubunun fibrozisli hacim sonuçları.	36
6. Trakeal hasar sonrasında, hasar bölgesine topikal olarak 5 dakika boyunca mitomisin-C %1’lik uygulanan C grubunun 30. Gündeki fibrozisli hacim sonuçları.	36
7. Trakeal hasar sonrasında 20 gün boyunca intramüsküler deksametazon 0.01 mg/gün uygulanan D grubunun fibrozisli hacim sonuçları.	37
8. Trakeal hasar sonrası herhangi bir tedavi verilmeden 30 gün izlenen E grubunun 30. gündeki fibrozisli hacim sonuçları.	37
9. Trakeal hasar sonrası 30. günde gruplara göre fibrozisli hacim sonuçları.	38
10. Grupların fibrozisli hacim sonuçlarına göre istatistiksel olarak ilişkileri.	38
11. Grupların kontrol grubuna göre karşılaştırılması.	39

- 12.** Fibrozis hacim sonuçlarının ortalamasına göre mitomisin-C uygulanan grubun (C grubu), diğer tedavi uygulanan gruplara (A, B, D grubu) göre karşılaştırılması. 41
- 13.** Fibrozis hacim sonuçlarının ortalamasına göre 5-florourasil/triamsinolon kombinasyonu uygulanan grup (A grubu) ile diğer tedavi uygulanan gruplara (B, C ve D grubu) göre karşılaştırılması. 43
- 14.** Fibrozis hacim sonuçlarının ortalamasına göre karnitin uygulanan grup (B grubu) ile diğer tedavi uygulanan gruplara (A, C ve D grubu) göre karşılaştırılması. 45
- 15.** Fibrozis hacim sonuçlarının ortalamasına göre deksametazon uygulanan grup (D grubu) ile diğer tedavi uygulanan gruplara (A, B ve C grubu) göre karşılaştırılması. 47
- 16.** 5-florourasil/triamsinolon asetonid uygulanan grupta (A grubu)  $\mu\text{m}^3$ 'deki inflamatuvar hücre sayısı. 50
- 17.** Karnitin uygulanan grupta (B grubu)  $\mu\text{m}^3$ 'deki inflamatuvar hücre sayısı. 50
- 18.** Mitomisin-C uygulanan grupta (C grubu)  $\mu\text{m}^3$ 'deki inflamatuvar hücre sayısı. 51
- 19.** Deksametazon uygulanan grupta (D grubu)  $\mu\text{m}^3$ 'deki inflamatuvar hücre sayısı. 51

<b>20.</b> Kontrol grubunda (E grubu) $\mu\text{m}^3$ 'deki inflamatuvar hücre sayısı.	52
<b>21.</b> Grupların inflamatuvar hücre sayı sonuçlarına göre istatistiksel olarak ilişkileri.	52
<b>22.</b> Trakeal hasar sonrası 30. günde inflamatuvar hücre sayı ortalamalarının gruplara göre değerleri.	53

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Larengotrakeal stenozlar tıbbi imkânların gelişmesine rağmen sorun olmaya devam etmektedir. Bunda özellikle yoğun bakım ünitelerinde hasta kalım süresinin uzaması, anestezi tekniklerinin gelişmesiyle endotrakeal entübasyonla asiste solunum uygulanan hastaların sayısının ve süresinin artışının katkısı büyüktür (1). Larengotrakeal stenozların morbiditesi ve kısa sürede gelişirse mortalitesi oldukça yüksektir. Tedavisi baş-boyun cerrahisinin en zor alanlarından biridir ve başarısızlık oranı fazladır. Bunun da en büyük nedeni tekrar stenoz gelişimidir (2-9).

Subglottik bölge ve trakeada stenoz gelişmesinde ilk adım mukozal hasarlanmadır. Mukozal hasarlanmaya enfeksiyon eklenmesi ve sonuçta kondrit gelişmesi yara iyileşmesini geciktirmektedir. Sonuçta daha fazla skar dokusu oluşmaktadır. Ancak iyileşme sürecinde fazla skar oluşumunu önleyici yöntemlerin kullanılması tedavinin başarı oranını artıracaktır (5-8).

Laringotrakeal stenozlar oluşan stenozun büyüklüğüne ve bulguların şiddetine göre tedavi edilirler (10). Stenoz hafif ve bulgu vermiyorsa tedavi gerekmez. Orta derecedeki stenozlarda endoskopik yöntemler idealdir (4). Eğer stenozun beraberinde trakeomalazi, kıkırdak kaybı ve enfeksiyon mevcutsa ve fibrotik doku bir santimetreden büyük ve çepeçevre lümeni sarıyorsa bu tip hastalar endoskopik yöntemler için uygun değildir (11).

Eskiden beri cerrahi tedavinin etkinliğini artırmak için ilave yöntemler stenoz tedavisinde kullanılmaktadır. Bu amaçla cerrahiye ek olarak antibiyotik ve kortikosteroidler (12,13) kullanılmıştır. Daha sonra yavaş salınımlı 5-florourasil triamsinolon bileşiği (4,8,14), mitomisin-C (2,3,5,6,8,15-23), hiperbarik oksijen, karnitin (7), halofuginon (9) uygulanmıştır. Özellikle mitomisin-C ile ilgili çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. Yara iyileşmesini düzenleyici arayışlar devam etmektedir (1).

Türkçe ve İngilizce literatürde 1990 yılından itibaren yaptığımız taramada laringotrakeal stenozlarda mitomisin-C, 5-florourasil triamsinolon asetonid kombinasyonu, karnitin ve kortikosteroidlerin etkinliği ayrı çalışmalarda araştırılmışken, aynı çalışma içerisinde etkinliklerinin araştırılmadığı tespit

edildi.

Çalışmamızda ratlarda deneysel olarak trakeal travma oluşturuldu. Bir gruba mitomisin-C, bir gruba 5-florourasil triamsinolon asetonid kombinasyonu, bir gruba karnitin, bir gruba deksametazon verilerek epitelizasyon, fibrozis ve nekrozu önlemedeki etkinlikleri, ilaç kullanılmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Oluşturulan trakeal travma sonrası medikal tedavi verilen ratlarda trakeada meydana gelen fibrotik doku histomorfometrik yöntemle kontrol grubuyla karşılaştırılarak mitomisin-C, 5-florourasil triamsinolon asetonid kombinasyonu, karnitin ve deksametazonun trakeal stenozu önlemedeki rollerinin belirlenmesi amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İNSAN TRAKEASININ ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ

Trakea, krikoid kıkırdağın inferior sınırından karinaya kadar uzanan, fonksiyonel olarak, solunum sisteminin bir bölümüdür (24). Erişkin trakeası 10-13 cm uzunluğunda (ortalama 11 cm) ve 17-24 mm çapındadır. Trakea C şeklindeki kıkırdak parça ile arka kısımda membranöz kısmın birlikte oluşturduğu halkalardan oluşur. Arka membranöz duvar özefagusu gevşek bağ dokusuyla bağlıdır. Birinci trakeal halkanın bir kısmı krikoid kıkırdağın altına girer. Servikal trakea 6-7 cm, torasik trakea 5-6 cm ve her santimetrede yaklaşık 2 trakeal kıkırdak olmak üzere toplam 14 ile 20 arasında trakeal kıkırdak vardır (25).

Trakeanın halka şeklindeki yapısı lümenin açıklığını sağlar. Trakea arka duvarında bulunan transvers yerleşimli düz kas öksürük ve zorlu ekspiryumda lümeni hafifçe daraltır. Ancak kıkırdak yapı lümenin kapanmasına izin vermez. Kıkırdak kaybı olan trakeomalazide öksürük ve ekspiryumda lümeninde kollaps oluşmaktadır. Buna karşı olarak inspiryumda membranöz kısım lümenin genişlemesini sağlarken kıkırdaklar belirli bir genişlemeye izin verirler. Trakeanın bu esnekliği yaşa bağlıdır ve gençlerde daha fazladır. İspirasyon lümeninde genişlemeye yol açar, bu durum en fazla arka duvarda belirgindir. İspirasyonda lümen sirküler bir şekil alır, ekspirasyonda ise hilal şeklindedir (25).

Trakea yutkunmayla birlikte hareket eder. En çok fiske olduğu yer aortik arkı çaprazladığı bölgedir. Üst servikal ve mediastinal fasyal kılıflar içinde bulunur. Boyun hiperekstansiyona getirildiğinde trakeanın %50'sinden fazlası servikal yerleşimliken aşırı fleksiyonda hemen hemen tümüyle toraks yerleşimli olabilir. Yaşlı insanlarda kıkırdakta kalsifikasyonların başlamasıyla trakeada hareket kısıtlılığı, daha fazla göğüste yerleşim ve esneklikte azalma ortaya çıkar (25).

Histolojik olarak trakea mukoza, submukoza, muskularis ve adventisya tabakalarından oluşur (26).Mukoza solunum yolu mukozası olan yalancı çok katlı silyalı silindirik epiteldir. Epitelde submukozada bulunan tubinoasiner bezlerin duktusları ve goblet hücreleri de bulunur. Silyalar, dakikada 1000 kezden fazla titreşim göstererek mukus örtüsünü dakikada 1-1,5 cm hareket ettirir. Mukozanın

tamiri, subepitelyal marjinal hücrelerin taşınmasıyla meydana gelir ve onarım hızı yaklaşık 24 saatte 1 mm'dir. Trakeal kırıkdağlar yaralanmaları sonrasında yenilenmezler; ancak kalsifikasyon ya da fibrozisle iyileşme sağlanır (25).

Trakeanın arterleri segmenter dağılım gösterir. Servikal trakea, inferior tiroid arterden, torasik trakea ise bronşiyal arterin dalları, subklavyen arter, üst interkostal arter, internal torasik ve innominat arterlerden beslenir. Arterler dallarını trakeanın anterioründen, özefagusun posteriordan verirler. Lateral pediküller arasından trakeaya ulaşırlar ve özefagusun posteriorunda, ince longitudinal anastomoz meydana getirirler. İnterkartilajenöz arterler transvers olarak ilerler ve submukozal kapiller içinde dallanma gösterirler. Burada damarlar kırıkdağlar arasında anteriorda dairesel olarak, posteriorda lineer olarak uzanım gösterirler. Trakea lümeninde bası nekrozuna en duyarlı bölge, trakeal halkayı örten mukozadır (25).

Trakeanın innervasyonu rekürren larengeal sinirledir. Rekürren larengeal sinirler trakeoözefageal olukta yer alır ve tiroid kırıkdağın alt boynuzunun medialinden geçerler. Sinir sağ tarafta sola göre daha keskin bir açıyla trakeaya yaklaşır.(25)

Tiroid bezinin, trakeal ikinci ve üçüncü halkalar hizasında trakea ile yakın komşuluğu vardır. İnnominant arter mediastende aorttan ayrılırken, trakeanın orta noktasından geçer. Aort, karinanın önünde yer alır ve sol ana bronşun üzerinden geçer (25).

Lenf bezleri trakeanın çevresindedirler. Bunlar sol ve sağ paratrakeal, subkarinal ve trakeobronşiyal lenf bezleridir. Lenfatik drenajı segmental ve bölgeseldir (25).

## **2.2. RAT TRAKEASININ ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ**

Rat trakeası insan trakeası ile çok fazla benzerlikler gösterir. Birinci kırıkdaktan trakeanın karinaya kadarki uzaklığı yaklaşık 33 mm'dir. Krikoid kırıkdağın hemen altından başlar ve toraksta üst mediastinuma uzanır. Burada sağ ve sol ana bronşlara ayrılır. Trakeanın at nalı şeklinde 24 kadar kırıkdağ halkası vardır. Kırıkdağ halkalarının boş kalan arka kısmında transvers durumda düz kas

lifleri uzanır. Bu kasın kasılması ile trakeanın çapı küçülür. Trakea solunumla ve postural hareketlerle yer değiştirebilir. Erişkin ve yaşlı sığınlarda kıkırdak doku kalsifiye olduğundan esneklik azalır. Transvers kesitlerde trakea lümeni yassılaştırmış oval şeklindedir. D harfine de benzetilir. Lümen çapı 3 mm, duvar kalınlığı 1 mm'dir (27).

Solunum yolunun larenksten sonra gelen kısmı düz bir boru şeklindedir ve yalnız solunumla ilgilidir. Boyun parçasında önde tiroid bezi, hyoid altı kasları ve fasia kolli superfisialis ile komşudur. Yanlarda ise tiroid bezinin yan lobları ve a.karotis kommunis ile komşuluğu vardır. Arkada özefagus ile komşudur ve özefagus ile trakea arasındaki oluktan n.laringeus inferior geçer (27).

Trakeanın torakal parçası arka mediastendedir. Bu parçası önde timus artıkları, trunkus brakiosefalikus, a.karotis kommunis sinistranın başlangıç kısmı ve vena brakiosefalika sinistra ile komşudur. Bifurkasyon yerinde ise arkus aortanın bir kısmı trakeanın ön yüzü ile temastadır (27).

Histolojisi başlıca şu tabakalardan meydana gelir:

- 1- Tunika mukosa; a. epitel tabakası b. lamina propria c. tunika submukosa
- 2- Tunika kartilaris
- 3- Tunika adventisya

Epitel alçak seviyelerde üst seviyelere göre belirgin olarak daha incedir. Epitel tabakası çeşitli tipte hücrelerden meydana gelir. Bunlardan yalnızca 3 tipi ışık mikroskobu ile görülebilir. Aslında tek katlı epitel olmasına karşın, çekirdeklerin farklı seviyelerde olmasından dolayı çok katlı gibi görünür (27). Işık mikroskobunda görülebilen hücre tipleri:

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



- 2- Goblet hücreleri: Kadehe benzer, mukus salgılayan hücrelerdir. Tüm epitel hücrelerinin % 9.3'ü bu gruptandır.
- 3- Bazal hücreler: Bazal lamina üzerinde oturan, lümene ulaşamayan hücrelerdir. Küçük ve piramidal hücrelerdir. Diğer hücreler için prekürsör özellik taşıdıklarından "Stem-cell hücreler" olarak da bilinirler. Tüm epitel hücrelerinin % 24.2'si bu gruptandır.

Bu hücreler dışında, elektron mikroskop ile saptanabilen ve trakea epitel hücrelerinin % 30.9'unu oluşturan hücreler vardır (27). Bunlar:

1. Fırça hücreler: Uzun ve mikrovilluslu hücrelerdir. Fonksiyonları kesin olarak bilinmemektedir. Bu hücreler koku mukozasındaki ve intestinal sistem epitelindeki fırça hücrelerle benzerlik gösterir. Bu hücrelerin duyu özelliği taşıdıkları da bilinir.
2. Arjirofilik hücreler: Bu hücreler gastrointestinal sistemdeki argentaffin veya APUD (amine pre-cursor uptake and decarboxylation) hücreler ile benzerlik taşır. Bazıları lümene ulaşamayan hücrelerdir. Hepsi küçüktür. Sekretuar granüller içerirler. Bu granüllerin çapı 100-300 nm'dir.
3. Silindirik hücreler: Uzun hücrelerdir. Bazılarının apikalinde mikrovilluslar bulunur. İleride silyalı hücrelere veya goblet hücrelerine dönüşebilen hücrelerdir.

Epitelde bu hücreler dışında lenfositler görülür.

Trakeanın lamina propriası incedir ve elastik fibriller içerir. Elastik fibrillerin çoğu longitudinal olarak uzanır. Lamina propriada küçük gruplar halinde lenfositler, endositatik aktiviteyi sağlayan mast hücreleri, lenf follikülleri ve çok seyrek olarak bez yapıları gözlenir (27).

Kıkırdak tabakası hyalin kıkırdak yapısındadır. Oldukça dayanıklı ve diffüzyon ile beslenen bir yapısı vardır. Sıçan yaşlandıkça bu kıkırdak kalsifikasyona uğrar (27).

Tunika adventisya ise trakeayı çevre dokulara bağlayan gevşek bağ dokusu özelliği taşır (27).

### 2.3. TRAKEAL STENOZ

**Tanım:** Kord vokallerin 0,5 cm distalinden krikoid kıkırdağın alt kenarına kadar olan bölge subglottik bölge olarak adlandırılır. Krikoid kıkırdak alt kenarından karınaya kadar olan mesafedeki stenozlar trakeal stenozları oluşturur (28).

**Nedenleri:** Trakeal stenoza birçok neden yol açabilmektedir. Trakeal stenozların en sık nedenleri, trakeal mukoza hasarı yapan trakeotomi veya endotrakeal tüp uygulaması sonrasında oluşan lezyonlardır. Bunun yanında konjenital, neoplazmlar, infeksiyöz ve kollajen vasküler hastalıklar trakeal stenoz nedenleridir (5-9,25). Trakeal stenozun nedenleri tablo 1’de özetlenmiştir (25).

**Tablo 1: Trakeal stenoz nedenleri.**

A.GELİŞİMSEL NEDENLER	
I. Primer Trakeal Malformasyonlar	II. Sekonder Trakeal Kompresyonlar
1. Agenezi ya da aplazi	1. Aort ark anomalileri
2. Atrezi	2. Özefagus anomalileri
3. Segmental kartilaj hipoplazisi	3. Timik kist ve artıklar
4. Konjenital subglottik stenoz	4. Ektopik tiroidal doku
5. Trakeal divertikül	5. Mediastinal kistler ve tümörler
6. Trakeal bronşların bifürkasyon anomalileri	a. Teratoma
7. Konjenital tümörler (Hemartom..)	b. Kistik higroma
8. Trakeomalazi	c. Lenfanjiyom
9. Trakeaözefagial malformasyonlar	d. Kistler

## B. İNFLAMATUAR NEDENLER

### I. Primer

- a. Bakteriyel; Difteri
- b. Luetik
- c. Fungal; Histoplazmozis
- d. Granulomatöz: Tüberküloz, Lepra, Sarkoidoz, Skleroma

### II. Sekonder

- a. Mediastenit
- b. Tiroidit
- c. Özefagus perforasyonu

## C. TRAVMATİK NEDENLER

### I. Eksternal

- a. Künt boyun yaralanmaları
- b. Künt göğüs yaralanmaları
- c. Penetre boyun yaralanmaları
- d. Postoperatif

### II. İnternal

- a. Postentübasyon
- b. Posttrakeostomi
- c. Kaf yaralanmaları
- d. Kimyasal yaralanmalar
- e. Fiziki yaralanmalar

## C. BENİNG NEOPLAZMALAR

### I. İntrensek:

- a. Papillomlar
- b. Fibromlar
- c. Kondromlar
- d. Glandüler
- e. Nöral

### II. Ekstrensek

- a. Tiroide ait olanlar
- b. Timusa ait olanlar

## D. MALİNG NEOPLAZMALAR

### I. İntrensek:

- a. Skuamoz hücre karsinomu
- b. Adenoid kistik karsinom
- c. Mukoepidermoid karsinom
- d. Kondrosarkoma
- e. Lenfoma
- f. Lenfosarkoma

### II. Ekstrensek

- a. İnvaziv tiroid adenokarsinomu

<b>E. KOLLAJEN VASKULER HASTALIKLARI</b>	
<b>I. Tekrarlayan polikondrit</b>	<b>II. Wegener Granüloatozisi</b>
<b>F. MEKANİK NEDENLER</b>	
<b>I. Obesite</b>	
<b>II. Pikwick sendromu</b>	
<b>III. Mikrognati – Pierre Robin sendromu</b>	
<b>IV. Sekresyonel tıkanıklık</b>	
a. Ciddi merkezi sinir sistem yaralanmaları	
b. Trakeitis sikka	
c. Bronşiolit	
d. Bronkolit	
e. Bronşiektazi	
f. İmmobil silya sendromu	
<b>G. İDYOPATİK NEDENLER</b>	
<b>I. Trakeopati osteoplastika</b>	
<b>II. Tekrarlayan polikondrit</b>	
<b>III. Amiloidoz</b>	
<b>IV. Eosinofilik granülamatozus</b>	

**Patogenez:** Trakeal stenozun en sık nedeni entübasyon ve traketomi gibi intrensek travmalardır. Entübasyon sonrasında erken evrede meydana gelen hasar sıklıkla endotrakeal tüpün dış çapı ile trakeanın iç çapı arasındaki uygunsuzluktan meydana gelmektedir (5-9,25). Diğer etkenler, travmatik ya da zorlayıcı entübasyon, entübasyon süresi, persistan tüp hareketi (mekanik respiratöre bağlı) ve kortikosteroid (25) kullanımınıdır. Endotrakeal tüp, trakeal damarların tıkanması ya da trombozuna, mukozal travmaya bağlı olarak submukozal bası nekrozuna, sonuçta da kıkırdağın avasküler nekrozuna yol açar. Travma sonrasında trakeadaki silyar hareket lokal olarak hasar görür ve müköz örtü sabit hale gelir. Bunun sonucu olarak pürülan sekresyonların birikmesi ile lokal ve sistemik enfeksiyon gelişmesi kolaylaşır (5-9,25) . Histolojik olarak inflamatuvar değişiklikler 24-48 saat içinde başlar. İnflamasyon bir hafta içinde süperfisyal trakeit ve mukozal ülserasyona dönüşür. Mukozal ülserasyon 1-3 hafta içinde kıkırdağa

ulaşır. Eğer inflamatuvar süreç durmazsa kıkırdak açığa çıkar, kondrit, fragmentasyon ve sonuçta kıkırdak destrüksiyonu oluşur (29). Reperatif iyileşme inflamatuvar proçesin önüne geçer ve trakea darlığına neden olan granülasyon ve fibrozise neden olur (30).

Florange ve ark. (31) endotrakeal tüp yaralanmasına bağı gelişen lezyonları dört evrede tiplendirmiştir.

Tip 1: yüzeysel mukoza ülserasyonu ile sınırlı lezyonlar,

Tip 2: submukozal ve perikondriyal hasar oluşturan lezyonlar,

Tip 3: kartilaj ve membran enflamasyonu ile birlikte kartilaj nekrozu,

Tip 4: trakeal nekroz ve fistilazasyon gelişmesi.

#### **2.4. TRAKEAL STENOZUN EVRELENDİRİLMESİ VE CERRAHİ TEDAVİSİ**

Trakeal stenoz ile ilgili patofizyolojik değerlendirmelere dayanılarak çok sayıda sınıflandırma ileri sürülmüştür (25). Pearson (32) yaralanma şekline dayanarak, stenozu eksternal ve internal olarak sınıflandırmıştır. McComb (33), trakeanın yalnızca skatrise bağı stenozlarını göz önüne alarak dört gruba ayırmıştır. Bu dört grup;

1. Kısa anüler stenoz,
2. Tübüler servikal stenoz,
3. Tübüler torasik stenoz,
4. Trakeostomal stenoz.

Meyer (34) postrakeotomiye bağı trakeal stenozları, stomal, suprastomal ve supstomal veya distal şeklinde sınıflandırmıştır. Stomal ve suprastomal stenozlar olguların % 90'ını meydana getirmektedir. Montgomery (35) ise daha kullanışlı bir sınıflama ile postrakeotomi sonrasında oluşan trakeal stenozları dört alt gruba ayırmıştır;

1. Trakeotomi üstünde,
2. Trakeotomi seviyesinde,

3. Trakeotomi altında (Balon seviyesinde)
4. Trakeotomi tüp ucunda.

Trakeal stenozun uzunluğu ve kaybolan trakeal duvarın veya lümenin kalınlığına göre Meyer (34) stenozu sınıflandırmıştır. Bu sınıflamaya göre;

1. Fonksiyonel stenoz (trakeomalazi),
2. Sıkatriyel stenoz (kısmi doku kaybı ile)
3. Tümör rezeksiyonundan sonra oluşan defeklere bağlı olarak değerlendirilmiştir.

Trakeal stenozlarda lümen açıklığına göre Cotton (36) sınıflama yapmıştır. Cotton sınıflaması ile klinik ve cerrahi tedavi seçeneği belirlenirken bu sınıflamada;

Grade 1: trakea lümeninin %70'inden daha azı tıkalıdır.

Grade 2: trakea lümeninin %70-90'ı tıkalıdır.

Grade 3: trakea lümeninin %90'ından daha fazlası tıkalıdır, ancak lümen vardır.

Grade 4: trakea lümeninin tamamı tıkalıdır, lümen yoktur.

Trakeal stenozların tedavisinde günümüze kadar birçok yöntem kullanılmıştır. Trakeal stenoz seviyesine ve lezyonun derecesine göre tedavi şekilleri değişmektedir. En etkili yöntem, konservatif tekniklerden agresif açık yöntemlere kadar tüm teknikleri bilen ve oluşması muhtemel olan komplikasyonların üstesinden gelebilecek tecrübeye sahip biri tarafından tedavinin düzenlenmesidir (37-38).

Laringotrakeal stenoz tedavisini iki ana başlık altında toplayabiliriz.

- 1) Endoskopik yöntemler: Nispeten hafif olgularda uygulanır. Bu yöntemler içerisinde CO2 lazer, endoskopik dilatasyon ve debrütman sayılabilir. Endoskopik girişimlerle birlikte veya tek başına birçok medikal ajan tedavide uygulanmıştır. Uygulanan ajanlar arasında antibiyotikler, kortikosteroidler, penisilamin ve N-asetil sistein, mitomisin-C, 5-florourasil

triamsinolon asetat kombinasyonu, karnitin ve halofuginon sayılabilir (3,39).

- 2) Açık teknik rekonstruktif yöntemler: Nispeten ağır olgularda uygulanır. Bu açık teknik yöntemler arasında, iki seanslı laringotrakeal fissür ve cilt grefti, 'rotary door' strep kas flebi ile rekonstrüksiyon, anterior-posterior krikoid split, kartilaj interpozisyon flepleri ve 'uç uça' anastomozlar sayılabilir (3,39).

## **2.5.MİTOMİSİN-C'NİN FARMAKOLOJİSİ**

Mitomisin-C 1955 yılında *Streptomyces caespitosus* isimli bakteri şuşundan izole edilmiş antibiyotiktir (2). Mitomisin-C hücre içerisine geçtikten sonra DNA'ya çapraz bağ ile bağlanarak alkiler ve DNA sentezini bozar. DNA sentezi inhibisyonu özellikle guanin ve sitozinde ortaya çıkar. Bu iki nükleik asitin yoğun bulunduğu DNA sarmallarında etkinliği daha fazladır (40). Yüksek dozlarda RNA ve protein sentezlerini de baskılar. İlacın protein sentezini baskılama özelliği skar oluşmasını azaltan bir ajan olarak kullanılmasını sağlamıştır (2). Mitomisin-C'nin asıl kullanım alanı antitümöral etkisinden dolayı mide, kolorektal ve özefagus adenokarsinomları, küçük hücreli olmayan akciğer kanserleri ve mesane karsinomlarıdır (5).

Yara iyileşmesi sırasında oluşan granülasyon dokusu, iyileşmenin önemli bir safhasını oluştururken, granülasyon dokusunun aşırı büyümesi fibröz doku dolayısı ile skar gelişmesine neden olmaktadır (41). Hava yolunda gelişen granülasyon dokusu laringotrakeal stenoza neden olmaktadır. Bu nedenden dolayı mitomisin-C'nin kullanım alanları içerisine üst hava yolu pasajı da girmiştir. Hava yolu pasajında mitomisin-C'nin kullanım alanlarını şu şekilde özetlenebilir (3).

1. Uzamış entübasyon sonrasında gelişen trakeal stenozun tedavisinde,
2. Hava yolu travması sonrasında stent yerleştirilmesi öncesinde,
3. Trakeotomi sonrasında gelişebilecek trakeal stenoz veya diğer komplikasyonların önlenmesinde,
4. Hava yolu stenti uygulaması sonrasında oluşabilecek sorunların önlenmesinde

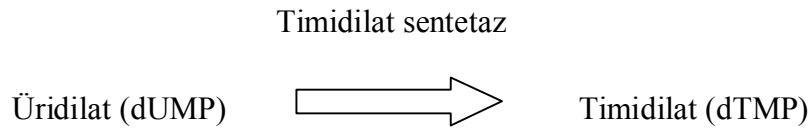
5. Laringotrakeal stenozlarda endoskopik ve lazer cerrahisi uygulaması sonrasında,
6. Bazı otoimmün hastalıkların (Wegener granulamatozu vb.) laringotrakeayı tutması sonrasında oluşabilecek laringotrakeal stenozlarda kullanılabilir.

Uzun süreli sistemik kullanılması miyelosüpresyon ve mikroanjyopatik hemolitik anemi yapabilir(40). İnsanlarda topikal uygulamada ortaya çıkan komplikasyonlar şu ana kadar yalnız göz cerrahisinde gösterilmiştir. Skleral ve korneal ülserasyonlar, skleromalazi, sembleferon, kalsifikasyon, iritis, korneal perforasyon, matür katarakt oluşması ve oküler hipotoni olarak gözlenen bu komplikasyonlar, doz ve uygulanım süresi kısaltılarak en aza indirilmiştir (6).

## 2.6. 5-FLOROURASİL'İN FARMAKOLOJİSİ

5-florourasil florlanmış bir primidin analogu antimetabolittir. Bazı tümör hücrelerinin, primidin bazı olan urasil'i vücut hücrelerinden fazla üretmesi esas alınarak üretilen bir antimetabolittir (40).

Vücuda alınımdan sonra önce florouridilat'a ve sonrasında aktif metaboliti olan florodeoksirulata dönüşür. Bu aktif metabolit, folat kofaktörü olan  $N^{5-10}$  metilen tetrahidrofolat ile birlikte timidilat sentaza bağlanarak bu enzimi inhibe etmektedir. Timidilat sentaz enzimi timidilat yapımını katalize etmektedir (40).



Timidilat sentezinin azalması ile birlikte timin sentezi bozulur ve DNA sentezi duraklar. Vücuda giren 5-florourasil'den oluşan florouridilat RNA sentezi ve dolayısı ile protein sentezini duraklatarak 5-florourasil'in ikinci önemli etkisini göstermiş olur. Bu etkisi nedeni ile protein sentezi durmakta ve fibrozis dokusu dolayısı ile skar oluşumunu azaltmaktadır. 5-florourasil daha çok çoğalan hücreler üzerine etkili iken istirahat halindeki hücrelere etkisi daha azdır. Fakat hücre çoğalması sırasında döneme özgü özelliği belirgin değildir (40).



Mide bağırsak biyoyararlanımı % 75'i geçmez ve değişkendir. Önemli ölçüde ilk geçiş eliminasyonuna uğrar. Oral biyoyaralanımı değişkenliği nedeni ile ağız yolundan ziyade, İV enjeksiyon veya infüzyon şeklinde uygulanır (40).

5-florourasil özellikle epitelyal kökenli solid tümörlerin tedavisinde etkilidir. Cildin bazal hücreli kanserlerinde ve baş-boyun bölgesindeki aktinik keratozlarda % 2-5 oranında ilaç içeren merhem şeklinde lokal uygulanabilir (40).

5-Florourasil'in önemli yan etkileri gastrointestinal bozukluklar ve kemik iliği depresyonudur. Anoreksi, bulantı, kusma en sık yan etkisidir. İntravenöz infüzyon sırasında 48-72. saatlerde tehlikeli derecede koroner spazma neden olabilir. 5-florourasil'in neden olduğu koroner spazmın antidotu kalsiyum antagonistleridir. Alopesi, onkolizis, dermatit, pigmentasyon, el ayak sendromu gibi cilt toksitesine neden olabilir (40).

## **2.7. TRIAMSİNOLON ASETONİD'İN FARMAKOLOJİSİ**

Kortizon ve hidrokortizon gibi doğal glukokortikoidler, glukokortikoid özelliğinin dışında mineralokortikoid özelliği de gösterirler. Replasman tedavisi dışındaki tedavilerde mineralokortikoid özelliği bir sakınca oluşturmaktadır. Bu nedenden dolayı mineralokortikoid özelliği daha sınırlı olan sentetik glukokortikoidler üretilmiştir. Triamsinolon asetonid sentetik bir glukokortikoiddir. Triamsinolon asetonidin antiinflamatuvar özelliği kortizona göre 3 kat fazla iken mineralokortikoid özelliği neredeyse yok denecek kadar azdır. Triamsinolon C-17 ve C-21 karbonuna asetat eklenmesi ile uzun etki süreli glukokortikoidlerden birisidir (42).

Triamsinolon asetonid ağız yolundan kullanılmaz. Genellikle % 0.025-0.1 oranında ilaç içeren, krem, losyon, pomad veya aerosol şeklinde lokal kullanılırlar. Sudaki steril süspansiyonu İM veya eklem içine enjeksiyon suretiyle uygulanır (42).

Akut ve özellikle kronik iltihabi süreci baskılar, iltihap hangi etkene (mikroorganizma, kimyasal etkenler, mekanik etkenler, irradyasyon gibi) bağlı olursa olsun inhibe edilir (42).

Deride lokal kullanıma bağlı oluşabilecek yan etkileri; deride incelme, atrofi, irreversibl atrofik striyalar ve telanjektaziler, kontakt dermatit, uygulama yerinde akne, geen kadınlarda perioral dermatit ve pigmentasyon kaybıdır (42).

## **2.8. SODYUM HİYALURİNAT'IN FARMAKOLOJİSİ**

Sodyum hiyalurinat, özellikle bağ dokusunun ekstrasellüler matriksinde bulunan, yüksek moleköl ağırlıklı, negatif yüklü lineer bir polisakkarittir. Kimyasal olarak, glikozaminoglikan adı verilen, bağ dokusu proteinleri grubunun en basit ve sülfat içermeyen tek üyesidir (43). Temel yapısal birimi bir disakkariddir. Bu disakkarit beta 1-3 glukosidik ve beta 1-4 glukosidik bağlarla bağlanarak zincir oluşturan Na-D-glukuronat ve N-asetil-D-glukosoamindir. Bu mukopolisakarid zinciri serum fizyolojik gibi bir solüsyona yerleştirildiğinde rastgele bir halka oluşturur (44).

Gözün vitröz sıvısında, hyalin kıkırdakta, eklem sıvısında, dermis ve epidermiste yer almaktadır. Diğer doğal ve sentetik polimerlere göre çok daha fazla su tutma kapasitesine sahiptir (43). Dokuların hidrasyonu ve nemlenmesinde, dokulardan madde geçişinde, hücrelerin hareketinde ve farklılaşmasında önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle ortopedi, romatoloji, oftalmoloji, laringoloji, dermatoloji ve kozmetolojide kullanılmaktadır (45).

Kulak burun boğaz uygulamalarında vokal kord medializasyonu için yapılan tiropilastilerde vokal kord içerisine (46) ve 5-Florourasil triamsinolon kombinasyonunu hiyalurinat içerisinde, trakeal stenozlarda kullanılmaktadır (4,8,14).

## **2.9. KARNİTİN'İN FARMAKOLOJİSİ**

1955 yılında metabolik önemi anlaşılan karnitin, ilk kez 1973 yılında Engel ve ark. (47) tarafından eksikliğinin yeni bir sendrom olarak tanımlanması ile klinik önemi fark edildi. Karnitin hücredeki uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyona uğratılmak üzere mitokondri içine taşınması ve mitokondri içinde üretilmiş kısa zincirli açillerin dışarı çıkarılmasında rol alır. Bu sayede hücre içerisindeki fizyolojik olmayan açillerin (benzoik, pivalik, valproik asitler gibi) eliminasyonunu sağlar (48).

Karnitinin işlevleri şöylece sıralanabilir (49):

1. Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondride beta oksidasyonu
2. Açıl gruplarının eliminasyonu
3. Mitokondriyal açıl CoA/CoA tamponlanması
4. Dallı zincirli aminoasit metabolizması
5. Membran stabilizasyonu

Karnitin, beta-hidroksi-4-N-trimetil amonyobutanoat yapısında olan rasemik bir karışım olarak karaciğer, böbrek ve beyinde üretilir, ancak metabolik olarak aktif olan levojisir formudur. Vücutta serbest veya açıl karnitinler şeklinde bulunur (49).

70 kilogram ağırlığındaki bir erişkinde total karnitin miktarı yaklaşık olarak 100 mmol dür, iki cins arasında karnitin düzeyleri açısından farklılık yoktur. Bunun % 98'i kas dokusunda bulunur, ancak % 1.5'u karaciğer ve böbrektedir, % 1 kadarı da serumda bulunur. Karnitin içeriklerindeki bu büyük farklılık dokuların yağ asiti oksidasyonundan enerji üretme yeteneklerini yansıtır (50).

Karnitin, reaktif oksijen metabolitlerinin oluşmasını engeller ve hücreleri oksidatif stresten korur. L-karnitinin antioksidan etkisi iki şekilde ortaya çıkar (50). Birincisi birçok çalışmada ortaya konulmuş olan reaktif oksijen metabolitlerini temizleyici etkisi, ikincisi fenton reaksiyon sisteminde hidroksil radikalının oluşmasını inhibe etmesidir. Bunu da hidroksil radikalının oluşması için gerekli demiri şelasyona uğratarak yapar (51).

Bu fizyolojik işlevler içinde en iyi ortaya konmuş olan yağ açillerinin mitokondrideki beta oksidasyonudur. Aslında bu işlevlerin hemen hepsi serbest Co A'nın hücre içi dağılımını değiştirmeksizin hücre zarını geçebilen ve böylece açıl gruplarını üretim yerlerinden kullanım yerlerine nakleden, açıl karnitinin reversibl oluşumuna bağlıdır (47,49,55).

Karnitin iskemik durumlarda enerji akımında farklı kaynaklardan daha etkili biçimde regülasyonu sağlamaktadır. Karnitin, miyokard infaktüsü, anjina,

periferel vasküler hastalıklar, dislipidemi, diabet gibi kardiovasküler hastalıklarda kullanılmaktadır. Organ performansı ve hücreseel fonksiyonlarda doyurucu iyileşme sağlamaktadır (53). Karnitin, kan akımı bozukluğu olduğunda substratların dağılımında ve metabolitlerin açığa çıkışında, iskemik durumların yönetiminde ve iskemiye bağılı hasar gören dokunun yönetiminde rol oynar (54). Doku hasarı sonucu meydana gelen iskemi ve inflamasyonu azaltması nedeni ile antifibrotik ajan olarak kullanılmaya başlanmıştır (7).

## 2.10. DEKSAMETAZON'NUN FARMAKOLOJİSİ

Kimyaca 9 alpha-fluoro16 alpha metilprednizolondur. Plazmadaki yarılanma ömrü 3 saat kadardır. Plazma proteinlerine en az bağılanan glukokortikoiddir (42).



Şekil 1. Deksametazonun kimyasal formülü.

### Farmakokinetik Özellikleri

Doğal kortikosteroidler gibi ve onlara benzer bir şekilde, karaciğerde metabolize edilir. Metabolizmasında CYP3A4 (Cytochrome P450 3A4) enzimi rol oynar. Metabolitler ve değişmeden kalan genellikle ufak miktardaki ilaç böbreklerden atılır (42).

### Metabolizma

Kortikosteroidler esas olarak karaciğerde metabolize edilmek suretiyle inaktive edilir. Az miktarda, diğer dokularda da metabolize edilir. Metabolizmalarıyla ilgili üç yol vardır.

1. Esas olarak hidrojenazlarla çift bağı indirgenmesi ve sonra hidroksil gruplarının (özellikle 3-OH'ın) glükronik asit ya da sülfatla konjuge edilmesi suretiyle metabolize edilirler. Steroidlerin konjuge metabolitleri suda çözünen maddelerdir ve böbreklerden atılırlar.

2. Kortizol vücutta bir dehidrojenaz enziminin yardımıyla kısmen kortizona oksitlenir. Kortizon tetrahidrokortizonglukoronat şeklinde atılır.

3. Kortizolün az bir kısmı 6 alfa pozisyonunda hidroksillenmek suretiyle inaktive edilir (42).

### **Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri**

Bu etkiler genellikle permisit özelliktedir. Kendi başına bir etki başlatmaktan ziyade diğer hormonların çeşitli yapılarda başlatmış oldukları etkinliği arttırlar. Bazı yerlerde ise bu etkinlikleri inhibe ederler (43).

### **Antiinflamatuvar Etki**

İltihap olayı hangi etkene bağlı olursa olsun inhibe edilir. Glukokortikoidlerin eikazonoid sentezindeki etki yerleri membran fosfolipitlerinden araşidonik asit oluşması basamağıdır. Bu basamağı katalize eden fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederler. Böylece bütün eikazonoidlerin (prostaglandinlerin, prostasiklinin, tromboksanların, ve lökotrienlerin ve bunların ara ürünlerinin) oluşumunu azaltırlar. Adı geçen enzimin inhibisyonu indirekt bir şekilde olur. Şöyle ki glukokortikoidler intakt hücrelerde bu enzimi inhibe eden makrokortin (lipokortin 1) adlı yaklaşık 15 kDa molekül ağırlığında bir proteinin sentezini indükler (55).

Yukarıda sayılan eikazonoidlerin hepsi iltihap olayının çeşitli komponentlerinin oluşmasında değişik derecede olmak üzere rol oynarlar. Glukokortikoidlerin nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlara göre daha güçlü antiinflamatuvar etkinlik göstermeleri ve ayrıca bronşial astmayı düzeltmeleri, ilave olarak lökotrienlerin ve diğer lipooksijenaz ürünlerin oluşmasını azaltmasına ve eikazonoidlerin dışında kalan diğer mekanizmaları da etkilemelerine bağlıdır (55).

## **Diğer Kullanım Yerleri**

Beyin tümörlerinde, beyin ödemi gelişimini engellemek için ve spinal kord kompresyonlarında, multipl miyelom gibi hematolojik malignitelerde, alerjik şoklarda, göz damlası ve nazal sprey olarak, konjenital adrenal hiperplazilerde, diagnostik amaçla Cushing sendromunda kullanılır (42).

## **Yan Etkileri**

Yüksek dozda ve uzun süre kullanıldıklarında oldukça fazla sayıda ve ciddi yan tesirler oluştururlar. Bunlar genellikle suprafizyolojik dozda, fizyolojik ve farmakolojik etkilerin şiddetlenmesi sonucu ortaya çıkar:

- İyatrojenik Cushing sendromu
- Osteoporoz ve osteonekroz
- Psikişik bozukluklar
- Peptik ülser oluşumu
- İnfeksiyon gelişiminin kolaylaşması, ciltte atrofi
- Diyabet oluşumu, miyopati ve halsizlik
- Büyümenin süpresyonu
- Ödem ve hipokalemi
- Göze lokal olarak uygulandığında kornea ülseri (42).

## **2.10. YARA İYİLEŞMESİNE TEMEL BAKIŞ**

### **Tanım:**

Yara, canlı dokunun anatomik ve fonksiyonel bütünlüğünün bozulması, yara iyileşmesi, yaralanma sonucu başlayan hücresel ve biyokimyasal olaylarla yeni doku gelişmesi sürecine denir (56).

Yara iyileşmesi akut ve kronik olarak değerlendirildiğinde, akut yara iyileşmesi bütünlüğün sağlanması için iyileşme sürecinin düzenli bir şekilde devam etmesidir. Kronik yara iyileşmesinde ise anatomik ve fonksiyonel bütünlüğün sağlanamamasıdır (44).

### **Yara İyileşmesinin Evreleri ve Genel İlkeleri:**

Yara iyileşmesi iç içe geçmiş üç ayrı evreye ayrılır:

- a) hemostaz ve enflamasyon,
- b) proliferasyon (çoğalma),
- c) matürasyon ve remodelasyon (olgulaşma ve yeniden şekillendirme).

Bu üç evreden herhangi birindeki uzama veya yetersizlik yara iyileşmesinde gecikme ile sonuçlanır (56-58).

**Hemostaz ve İnflamasyon:** İnflamasyon sürecinin temel özellikleri, dokuda damar geçirgenliğinde artış, dolaşımdan yaraya hücre kemotaksisi, sitokinlerin ve büyüme hormonlarının yerel olarak açığa çıkması ve hücre göçünün aktivasyonudur. Bu süreçte hemostazın sağlanması ile ortaya çıkan trombositler çeşitli faktörler salgılayarak pıhtılaşmanın ekstrensek basamağını aktive eder (59).

Nötrofil, monosit, fibroblast ve endotelial hücreler yara alanında oluşan pıhtı ile bir iskelet oluşturur. Bu süreç içerisinde hemostaz başarısız olursa yetersiz pıhtı oluşumuyla hücrelerin enflamatuvar alana kemotaksisi ve adezyonu azalır ve iyileşme olumsuz etkilenir (60).

Nötrofiller yara alanında ilk saptanan hücrelerdir. Nötrofillerin göçü inflamasyonla artan vasküler permeabilite ve prostoglandinler, interlökin-1, tümör nekrotizan faktörü, kompleman sistemi gibi faktörlerin etkisi ile sağlanır. Makrofajlar, lenfositler ve fibroblastlar daha sonra benzer uyarılarla bölgeye gelerek aynı faktörlerin etkisiyle aktive olur (61).

Nötrofiller ilk aşamada bakterilere karşı fagositoz yaparken ilerleyen aşamada makrofajlar tarafından fagositoz devam ettirilir. Buna bağlı olarak yarada

eğer bakteriyel kontaminasyon yoksa n6trofillerin varlığı uygun olmazken makrofajlar ve lenfositlerin varlığı yaşamsaldır (62).

Makrofaj erken d6nemdeki artışı fagositoz artışı ile koreledir. Fagositoz ile birlikte aktive olan makrofajlardan salgılanan sitokinler anjiyogenezi ve fibroplaziyi uyarır. Sitokinlerle uyarılan lenfositlerin salgıladıkları lenfokinler yara alanında fibroblast migrasyonunu, proliferasyonunu ve kollajen sentezini d6zenler (63).

Yara alanında azalmış enflamatuvar yanıtın yara iyileşmesini olumsuz etkilediği klinik ve deneysel olarak g6sterilmiştir (57).

**Proliferasyon:** Bu evrede, fibroblastlar ve endotelial h6creler trombositlerden ve aktive olmuş makrofajlardan salgılanan sitokinlerin ve b6y6me hormonlarının etkisiyle yara alanında 6oğalrlar. Fibroblastların ve endotelial h6creler yara b6lgeye gelmesi ile anjiyogenezi başlatarak yeni kapiller ağı oluştururlar (64).

Epitel kaybı oluşan yaralanmalarda fibroblast ve endotelial h6creleri ile birlikte epitel h6creleri de 6oğalır. Epitel h6creleri sıvı kayıplarına ve enfeksiyona karşı bir engel oluştururlar. Yaralanmadan bir iki g6n sonra epitel h6creleri yara kenarındaki hasarsız epitel adacıklarından 6oğalarak yara alanına doğru g66 etmeye başlar (64).

**Mat6rasyon ve Remodelasyon:** Mat6rasyon ve remodelasyon evresinin temel 6zelliği yara alanına kollajen depolanmasıdır. Klinik a6ıdan 6nemli olan bu evrede kollajen depolanmasının miktarı, oranı ve kalitesi ile yara gerilme kuvveti arasında uyumlu ilişki vardır (57,64).

Kollajen, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar fibroblastlar i6inde sentezlenip h6creler arası sıvıya ge6erler. Bu maddeler oluşturulan bağ dokusunun fiziksel 6zelliklerini belirler (57,64).

Bağ dokusunun anatomik ve fonksiyonel olarak en uygun şekli almasında 6nemli rol oynayan fakt6rler kollajen sentezi ve d6zeyi, kollajenazlar ve bazı proteazlardır. Yaralanma sonrasında yaradaki kollajen miktarının sabit kalması, yarada kollajen sentez ve depolanmasıyla birlikte kollajen yıkımının da olduğunun



bir gösterir. Fibroblastlar, epitel hücreleri ve aktive makrofajlar tarafından kollajenazlar salgılanır. Kollajenazlar yara alanında depolanan kollajeni yıkıp yeniden şekillendirerek yara skarının en fizyolojik şekli almasını sağlar (57,64).

Yara iyileşmesi sürecinde gelişen tüm hücresel ve biyokimyasal olayların en önemli sonucu, yara gerilim kuvvetinin maksimuma ulaşmasıdır (57).

**Yara Kontraksiyonu:** Doku kaybı ile birlikte sekonder iyileşmeye bırakılan yaralarda, yarayı çevreleyen dokunun merkeze doğru hareket etmesiyle yara alanı küçültülmeye çalışılır. Bu hareketler yara oluşumunun 7. gününden dördüncü haftaya kadar devam eder. Nadiren yaranın spontan kapanmasını sağlayan kontraksiyon, genellikle açık yara alanının %80'ini kapatabilir. Yara kontraksiyonu gelişimi kesin olarak bilinmemekle birlikte aktin filamentinden zengin myofibroblastlar tarafından geliştiği düşünülmektedir(57,64).

Yara kontraktürü bazen yara yerinde deforme ve fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Bu durum daha çok yanık iyileşmesinden sonra görülen kontraktürler görülür. Yara yerinde greft kullanılması miyofibroblast miktarında azalma oluşturup kontraksiyonu durdurabilir (57,64).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 15-07-2008 tarih ve 2008-HADEK-004 nolu onayı alınarak Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deney ve Araştırma Bölümü'nde gerçekleştirildi. Çalışmada 250-300 gram ağırlıktaki (ortalama ağırlık 280 gram), her iki cinsten 35 adet "Sprague Dawley" tipi rat kullanıldı. Isısı 20-22 santigrat derecede sabit tutulan, günde iki defa temizliği yapılan, 12 saat karanlık / aydınlık döngüsüne uygun, kapalı hayvan barınağında bakılan ratlar yedişer deneklik kafeslerde tutuldu. Standart rat yemi ve çeşme suyu verilerek beslendi.

Çalışmada ratlar A, B, C, D ve E olmak üzere beş gruba ayrıldı. Gruplar yedişer rattan oluşturuldu.

A grubundaki ratlara 5 mg 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu, 0.2 ml sodyum hiyalürinat içerisinde paratrakeal bölgeye bir kez enjekte edildi.

B grubundaki ratlara karnitin 100 mg/kg/gün 30 gün boyunca intraperitoneal olarak günlük verildi.

C grubundaki ratlara %1'lik 0,2mg mitomisin-C topikal olarak 5 dakika boyunca uygulandı.

D grubundaki ratlara deksametazon 0.01 mg/gün intramüsküler olarak 20 gün boyunca günlük verildi.

E grubundaki ratlara herhangi bir madde verilmedi ve 20 gün takip edilerek kontrol gurubu oluşturuldu.

**Cerrahi işlem:** Her bir rata intramüsküler 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 (Resim 1). Boyun ön bölümü traş edildi, povidon-iodin (Poviodeks® 1000 ml antiseptik solüsyon, KİM-PA) ile silindikten sonra steril örtüyle kapatıldı (Resim 2).

Hemostaza yardımcı olmak, operasyon sırasında ve sonrasında ağrıyı azaltmak amacıyla boynun ön kısmına cilt altına 0.2 ml epinefrinli lidokain hidroklorür (Jetokain® ampul 2 ml, Adeka) uygulandı. Cerrahi işlemler mikrocerrahi seti ile yapıldı.

Orta hatta çene altında tiroid kıkırdak üst sınırından insisura jugularise uzanan yaklaşık 3 cm uzunluğunda vertikal cilt insizyonu yapıldı (Resim 3). Cilt ve cilt altı geçildi, submandibuler gland yukarıya ekarte edildikten sonra strep kaslar ekarte edilerek larengotrakeal çatı ortaya kondu (Resim 4-5). Pretrakeal fasya eleve edildikten sonra 2 ve 3. trakeal halkalar arasından 11 numara bistüri ile transvers kesi yapıldı (Resim 6). Mikromakas ile kesi genişletildi ve endotrakeaya ulaşıldı. Mikromakas yardımı ile tüm ratların 1 ve 4.trakeal halkalar arası bölgelerinin arka bölgesine yaklaşık 0.5 cm'lik vertikal insizyon yapılarak travmatize edildi (Resim 7, Şekil 2).

A grubunda 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu hiyalurinat içerisinde paratrakeal bölgeye uygulanandı (Resim 8). C grubunda %1'lik 0,2 mg mitomisin-C topikal olarak 5 dakika boyunca insizyonla tahriş yapılan bölgeye uygulandı (Resim 9).

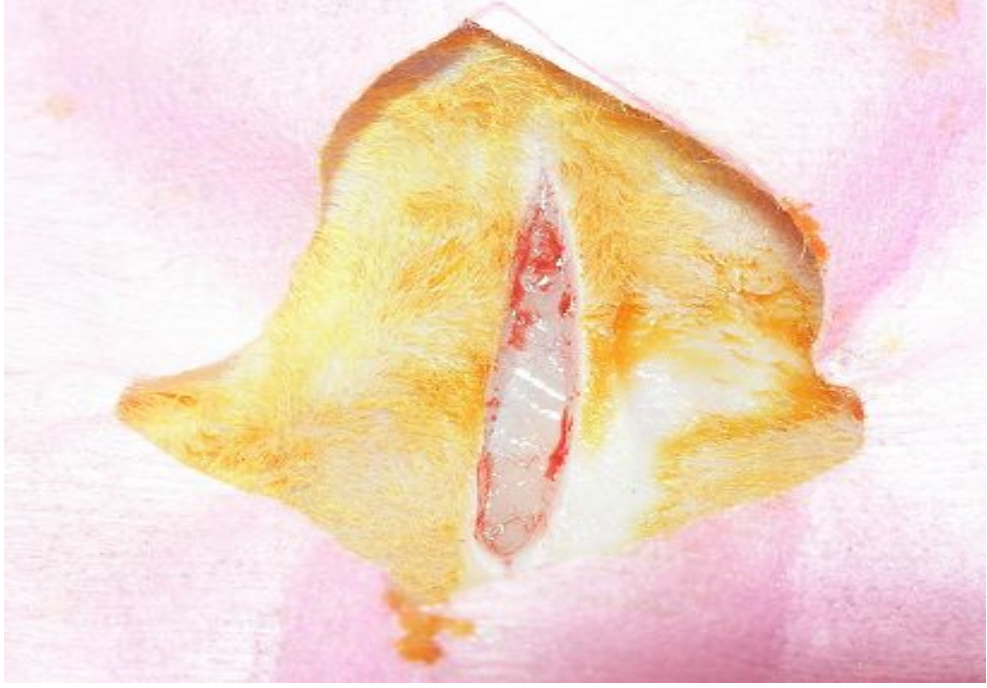
Ardından subglottik insizyon, strep kaslar, cilt altı dokusu ve cilt anatomiye uygun olarak 6/0 polyglactin 910 (Vicryl, Ethicon, Belçika) ile kapatılarak operasyona son verildi (Resim 10-11).



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



**Resim 2. Boyun ön bölümü traş edilip, povidon-iodin ile silindikten sonra steril örtüyle kapatılması.**

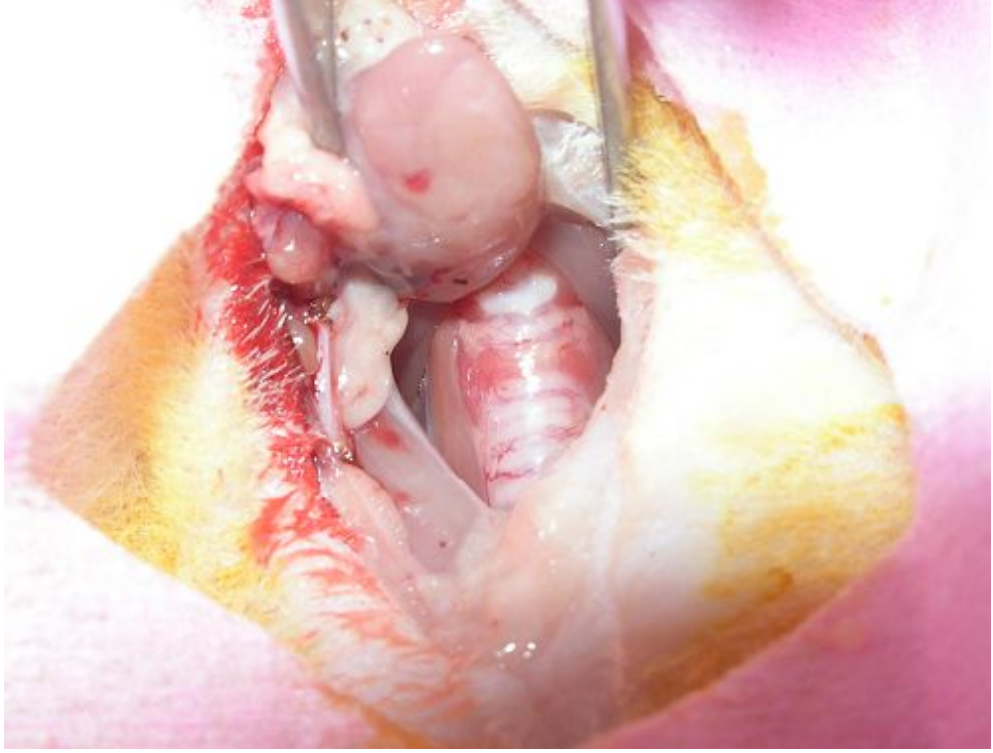


**Resim 3. Çene altından insisura jugularise kadar vertikal yapılan 3cm'lik insizyon.**

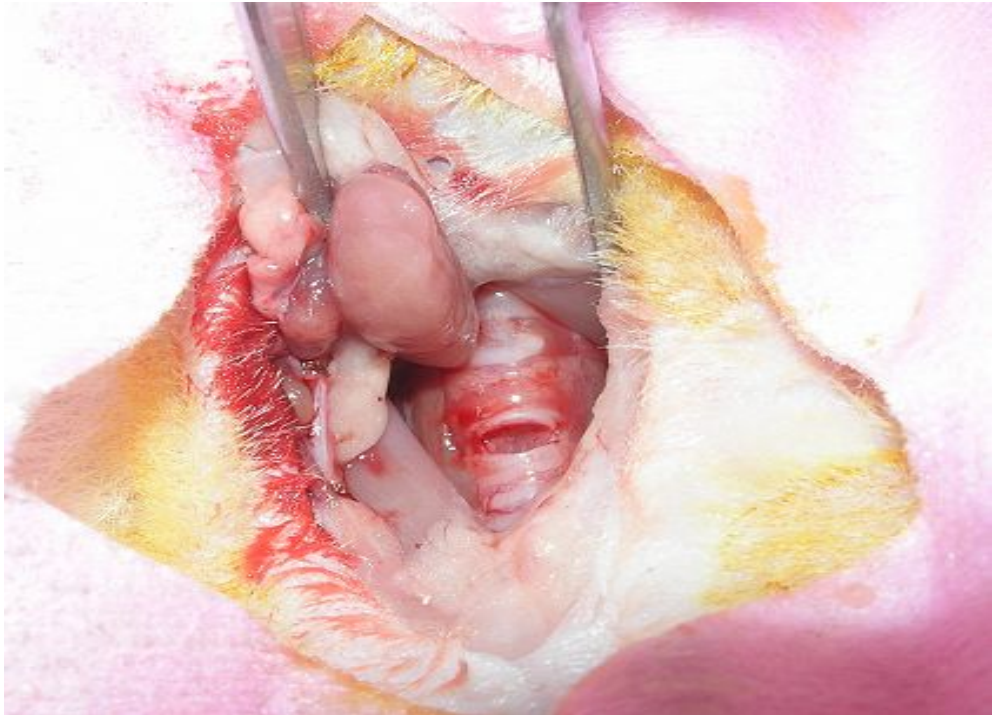


**Resim 4. Submandibuler glandın süperiora ekartasyonu.**

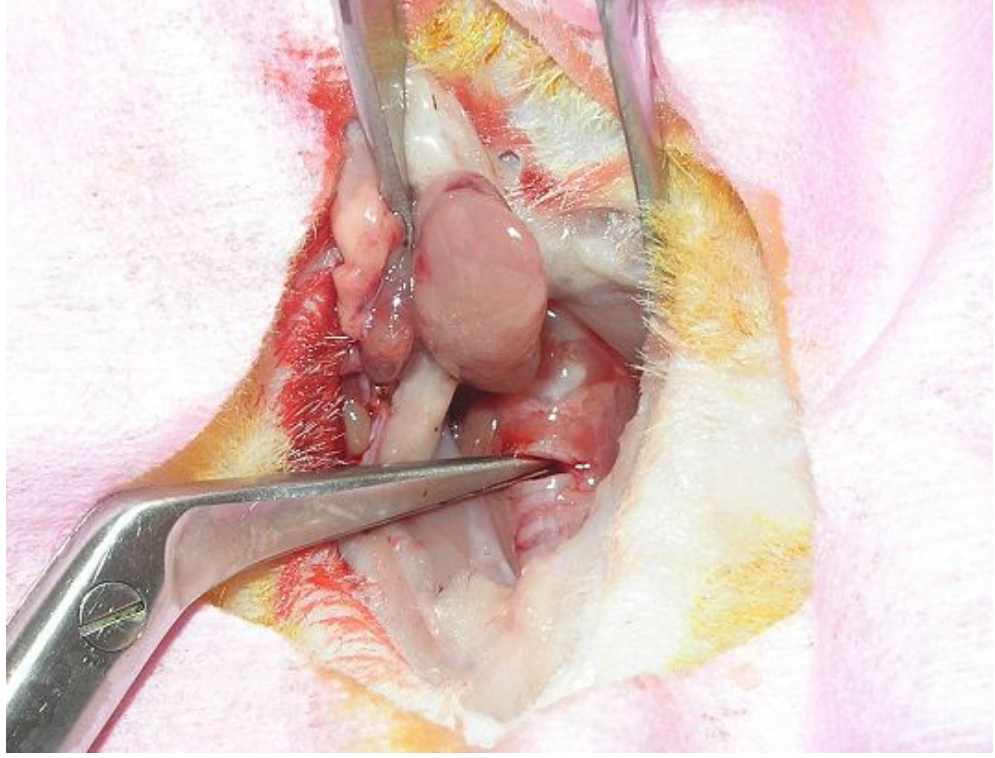




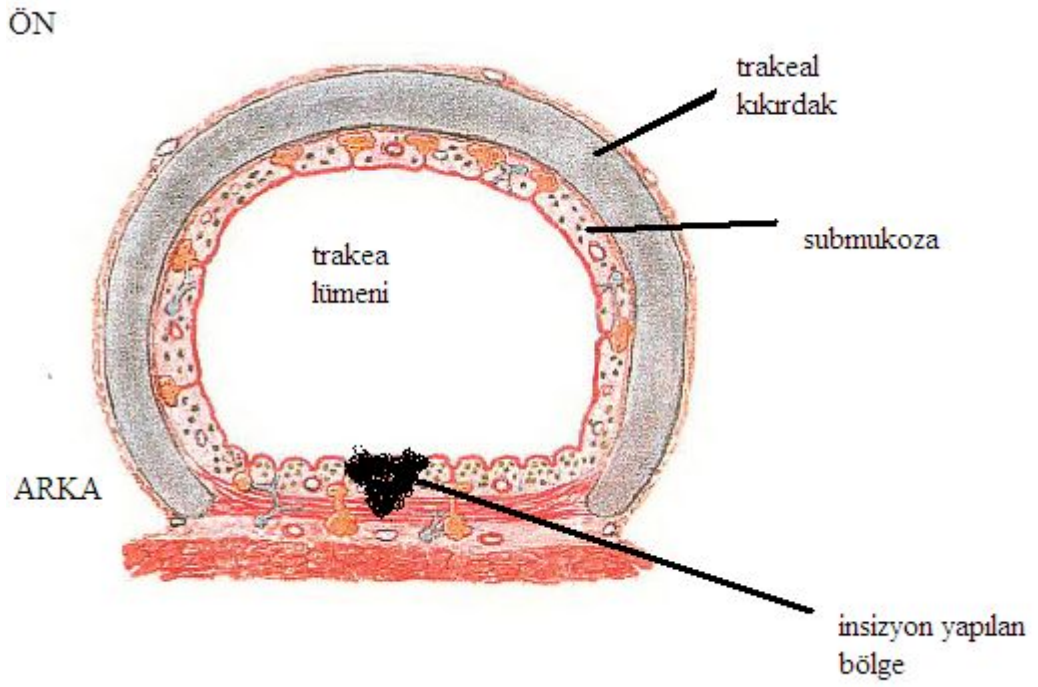
**Resim 5. Strep kasların lateralizasyonu ile trakeal çatının ortaya konması.**



**Resim 6. 2-3. Trakeal halkalar arasından yapılan trakeotomi.**



**Resim 7. Mikromakas yardımı ile trakea posterior kadranına yapılan insizyon.**



**Şekil 2. Trakea posterior kadranına yapılan insizyonun şematik şekli.**



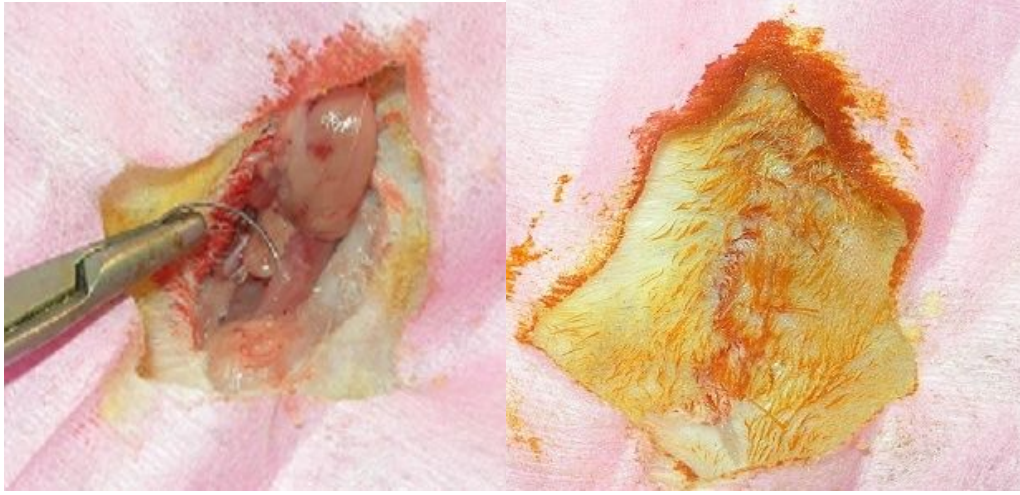


**Resim 8. 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonun, sodyum hiyalurinat içerisinde paratrakeal bölgeye uygulanması.**



**Resim 9. Mitomisin-C'nin insizyonla tahriş yapılan bölgeye uygulanması.**





**Resim 10-11. Strep kaslar, cilt altı ve cildin kapatılması.**

Profilaksi amacıyla tüm ratlara peroperatuvar intraperitoneal 50 mg/kg dozunda sefazolin sodyum (Sefazol® 250 mg flakon, Mustafa Nevzat) verildi. Postoperatif erken dönemde solunum sıkıntısı yönünden takip edilip tamamen uyandıklarında kafeslerine alındılar. Opere edilen ratlar solunum sıkıntısı, stridor ve beslenme bozukluğu açısından sakrifiye edilinceye kadar gözlemlendi. Çalışmanın ilk bir haftasında deksametazon uyguladığımız gruptan (D Grubu) 2 rat, 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu uygulanan gruptan (A Grubu) 1 rat ve mytomisin-C uyguladığımız gruptan (C Grubu) 1 rat lokal enfeksiyon ve genel durum kötülüğü nedeni ile öldü. İlk haftada ölen ratların yerine çalışmamıza yeni ratlarla devam edildi. Sonraki iki haftada herhangi bir sorun yaşanmazken son haftada deksametazon uyguladığımız gruptan (D Grubu) 2 rat, 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu uygulanan gruptan (A Grubu) 1 rat öldü. İstatiksel açıdan yeterli denek olması nedeni ile yerlerine yeni denekler eklenmedi.

Tüm gruplarındaki ratlar 30. günde intramüsküler 40 mg/kg ketamin baz (Ketalar® 10 ml flakon, Pfizer) anestezisi altında, kanatılarak sakrifiye edildi. Bütün ratların larenksleri 6. trakeal halkanın alt, üstte tiroid kıkırdağın üst kenarından kesilerek çıkarıldı.

Çalışma boyunca yapılan cerrahi işlemler ve medikal tedavi standartizasyon açısından, aynı kişi tarafından uygulama yapılırken aynı cerrahi aletler uygulanmıştır.

**Tablo 2. Çalışma grupları ve uygulanan işlemler.**

GRUPLAR		N	Çalışma süreleri	Yapılan işlem ve uygulama şekli
A	5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu,	6	30 gün	2 ile 3. trakeal halka arasından yapılan insizyonla subglottik bölgenin arka yarısı travmatize edildi ve insizyon kapatıldı. Ratlara 5 mg 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu, 0.2 ml sodyum hiyalurinat kombinasyonu paratrakeal bölgeye bir kez enjekte edildi.
B	Karnitin	7	30 gün	2 ile 3. trakeal halka arasından yapılan insizyonla subglottik bölgenin arka yarısı travmatize edildi ve insizyon kapatıldı. Ratlara karnitin 100 mg/kg/gün 30 gün boyunca intraperitoneal olarak günlük verildi.
C	Mitomisin-C	7	30 gün	2 ile 3. trakeal halka arasından yapılan insizyonla subglottik bölgenin arka yarısı travmatize edildi ve insizyon kapatıldı. Ratlara %1'lik 0,2mgr mitomisin-C topikal olarak 5 dakika boyunca uygulandı.
D	Deksametazon	5	30 gün	2 ile 3. trakeal halka arasından yapılan insizyonla subglottik bölgenin arka yarısı travmatize edildi ve insizyon kapatıldı.

				Ratlara deksametazon 0,01 mg/gün intramüsküler olarak 30 gün boyunca günlük verildi.
E	Kontrol	7	30 gün	2 ile 3. trakeal halka arasından yapılan insizyonla subglottik bölgenin arka yarısı travmatize edildi ve insizyon kapatıldı. Ratlara herhangi bir madde verilmedi.

Mikroskopik inceleme için kesitler %10'luk nötral formaldehit ile fikse edildi. Parafin içine gömülüp bloklandı. Mikrotomla (Leica RM2035) 5 ve 25 mikron kalınlığında horizontal kesitler alındı. Kesitler Hematoksilen-Eozin (HE) ve Masson Trichrome (MT) ile boyandı ve ışık mikroskopunda (Stereology Workstation-Lieca DM 2500 ışık mikroskobu) x10 ve x100 büyütmelele incelendi (Resim 12).



**Resim 12. Rat trakeasında hasar oluşturulan bölgenin x10 büyütmedeki histolojik görüntüsü.**

Histopatolojik incelemede; epitelizasyon, inflamasyon ve nekroz parametreleri değerlendirildi. Tüm parametrelerde; yok (-), hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) şeklinde nitelendirildi ve mikroskopik değerlendirme sırasında "+" ve "-" işaretle değerlendirilen parametreler istatistiksel değerlendirme için 0, 1, 2 ve 3 olacak şekilde nümerik hale getirildi. Epitelizasyon için hasarlı bölgedeki mukoza yüzeyindeki epitel rejenerasyonu yüzde (%) alan olarak değerlendirildi. İnflamasyon ise hasarlı bölgedeki submukozal alanda x100 büyütme alanındaki toplam inflamatuvar hücreler sayılarak, mm<sup>3</sup>'e düşen ortalama inflamatuvar hücre sayıları değerlendirildi. Bunun için (-) değerlendirme 0, (+) değerlendirme 1, (++) değerlendirme 2, (+++) değerlendirme 3 olarak puanlandı.

**Tablo 3. Mikroskopik değerlendirme sırasında "+" ve "-" olarak değerlendirilen parametrelerin istatistiksel değerlendirme için nümerik hale getirilmesi (x100 büyütme).**

PARAMETRELER	(-) Yok	(+) Hafif	(++) Orta	(+++) Şiddetli
EPİTELİZASYON	%25'den az	%26-50	%51-75	%75'den fazla
İNFLAMASYON	mm <sup>3</sup> 'de 0-50000 inflamatuvar hücre var	mm <sup>3</sup> 'de 50001-100000 inflamatuvar hücre var	mm <sup>3</sup> 'de 100001-150000 inflamatuvar hücre var	mm <sup>3</sup> 'de 150001'den fazla inflamatuvar hücre var
NEKROZ	Nekroz bulgusu yok	Bir bölgede hafif nekroz var	Periferde birden fazla bölgede nekroz var	Periferde ve merkezde yaygın nekroz var

## MORFOMETRİK ÖLÇÜM:

Işık mikroskopunda Masson Trichrome boyama ile x100 büyütmede elde edilen görüntüler stereoloji iş istasyonu (Stereology Workstation-Lieca DM 2500 ışık mikroskobu, Biopoint motorize tabla, Quicam kamera, Stereoinvestigator yazılımı ve Bilgisayar sistemi) kullanılarak kaydedildi. Stereoinvestigator yazılımı kullanılarak  $\mu\text{m}^3$  cinsinden ölçüm yapıldı.

Her ratın trakeal bölgesinde tahriş edilen lümenin arka tarafındaki fibrozis dokusu hacimsel olarak  $\mu\text{m}^3$  cinsinden belirlendi.

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 Ortanca) yanı sıra, niceliksel verilerin (Ortalamaların) karşılaştırılmasında, beş grubun karşılaştırması için *Kruskal Wallis Test* ve ikili olarak gruplarının morfolojik ölçümlerinin karşılaştırılması için *Mann-Whitney U Test (MWU)(Bonferrani düzeltmeli)* kullanıldı. Beş grubun inflamasyon sonuçlarının istatistiksel olarak incelenmesinde *Pearson Chi-Square Test* kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p<0.05$  düzeyinde ve %99 güven aralığında ileri derecede anlamlılık  $p<0.01$  düzeyinde değerlendirildi.

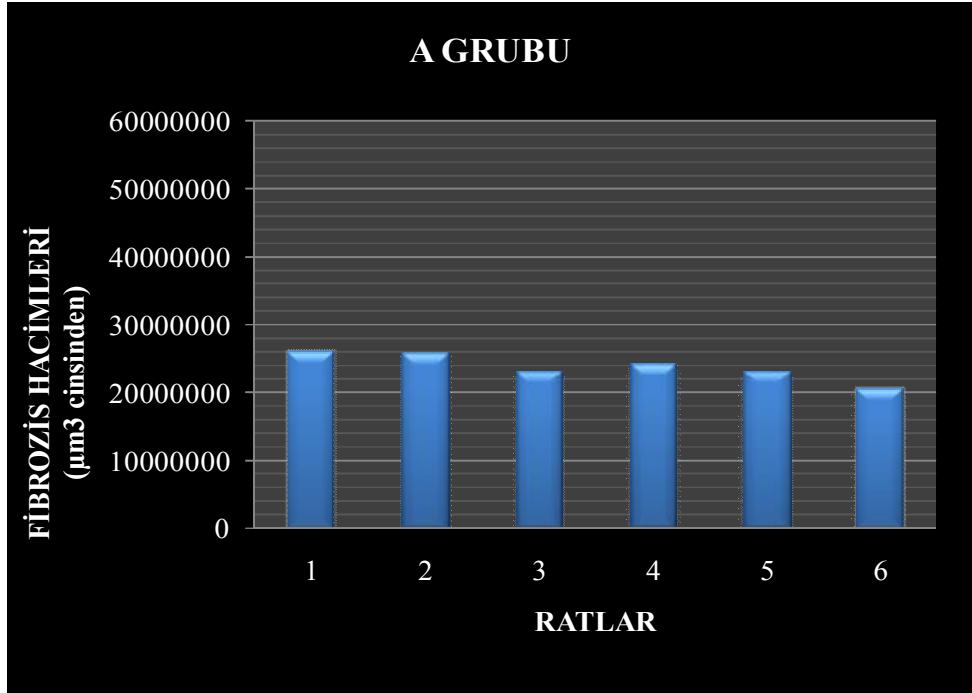
## 4. BULGULAR

Ratlarda anesteziden kaynaklanan peroperatuvar herhangi bir komplikasyon izlenmedi. Tüm ratlarda birinci gün oral alım azaldı, fakat daha sonra normale döndü. Ratların oral alım azalması herhangi bir nedene bağlanmadı.

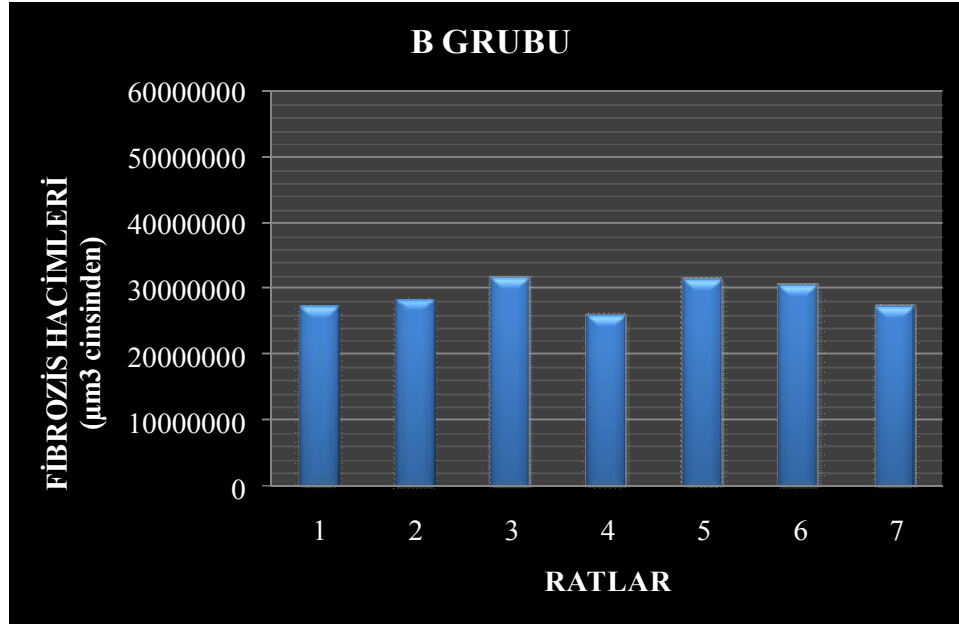
### 4.1. MORFOMETRİK BULGULAR

Hazırlanan her preparatlarda hacimsel olarak  $\mu\text{m}^3$  cinsinden ölçümlerle tüm grupların fibrozis hacimleri hesaplandı (tablo 4, 5, 6, 7 ve 8).

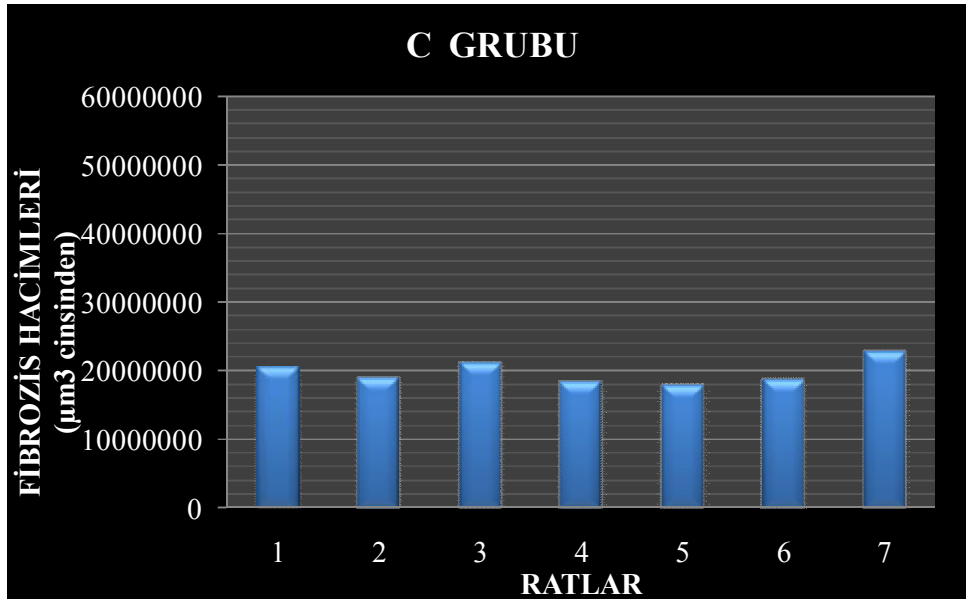
**Tablo 4. Trakeal hasar sonrası paratrakeal bölgeye 5 mg 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu, 0,2 ml sodyum hiyalürinat içerisinde uygulanan A grubunun 30. gündeki fibrozisli hacim sonuçları.**



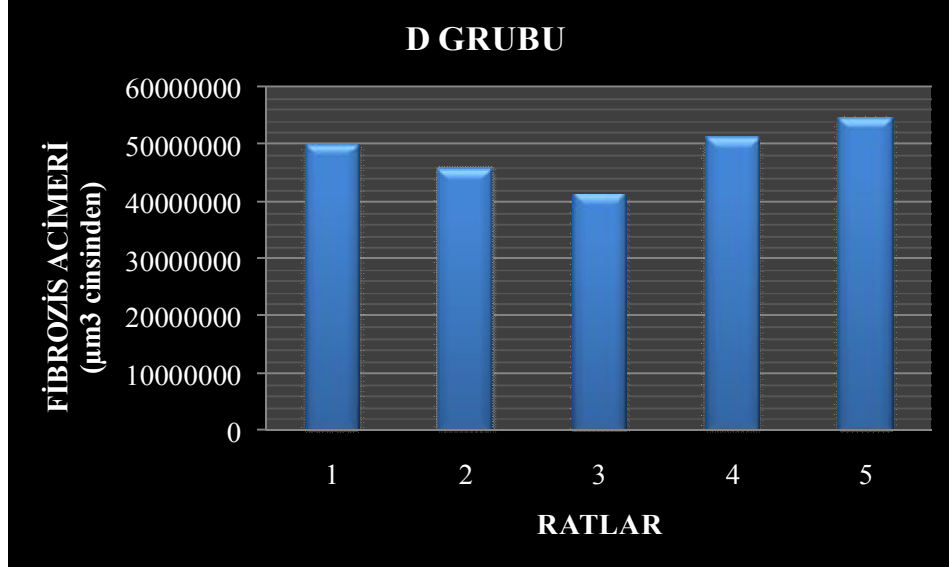
**Tablo 5. Trakeal hasar sonrası 20 gün boyunca intraperitoneal karnitin 100 mg/kg/gün uygulanan B grubunun fibrozisli hacim sonuçları.**



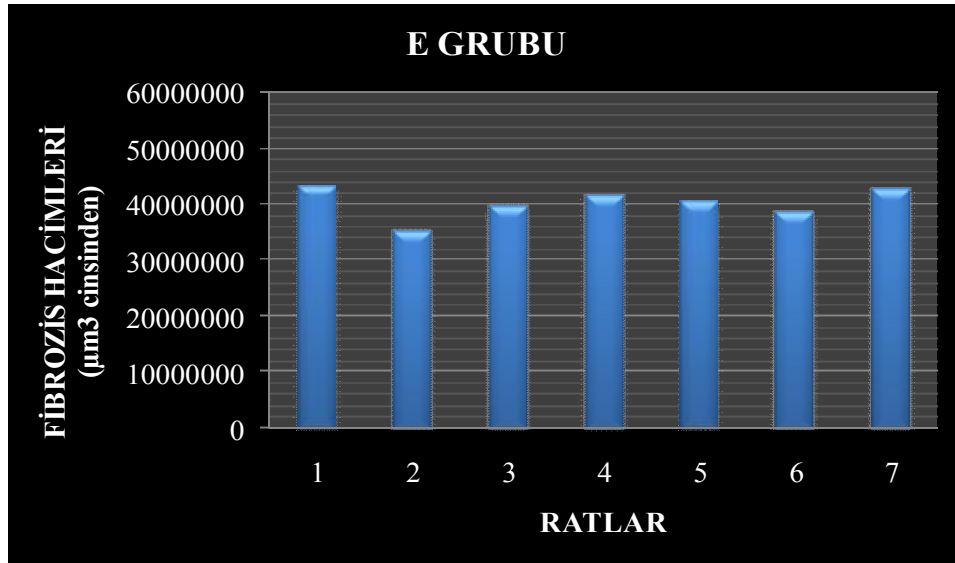
**Tablo 6. Trakeal hasar sonrasında, hasar bölgesine topikal olarak 5 dakika boyunca %1'lik 0,2 mg mitomisin-C uygulanan C grubunun 30. gündeki fibrozisli hacim sonuçları.**



**Tablo 7. Trakeal hasar sonrasında 20 gün boyunca intramüsküler deksametazon 0.01 mg/gün uygulanan D grubunun fibrozisli hacim sonuçları.**

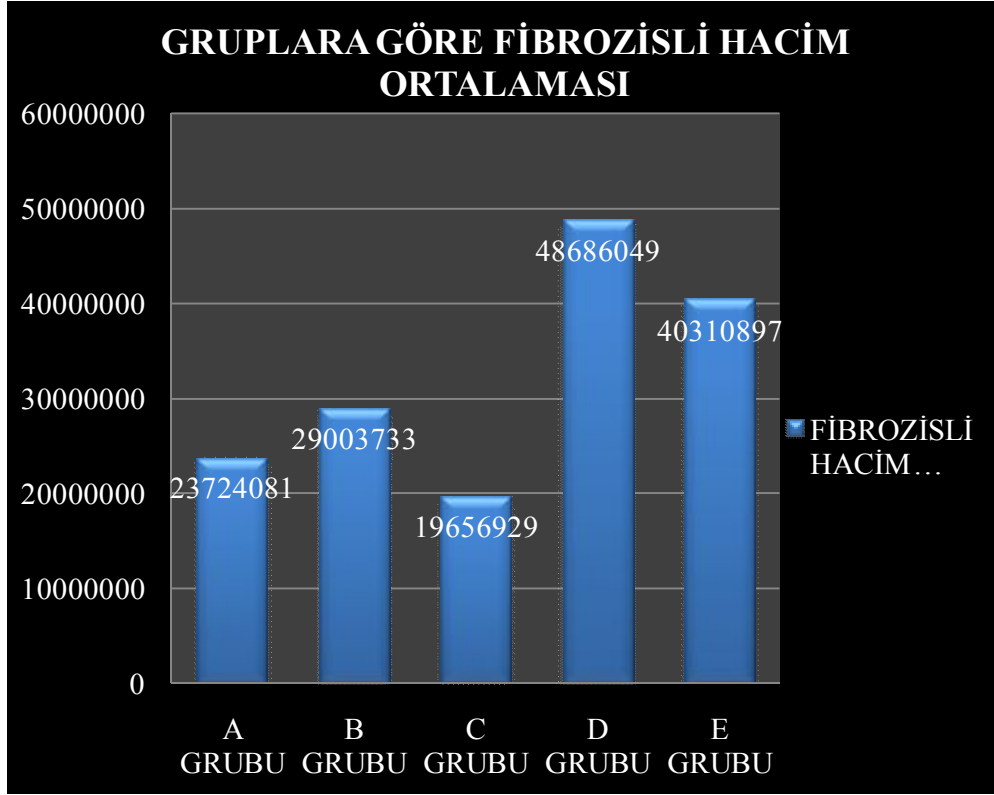


**Tablo 8. Trakeal hasar sonrası herhangi bir tedavi verilmeden 30 gün izlenen E grubunun 30. gündeki fibrozisli hacim sonuçları.**





**Tablo 9. Trakeal hasar sonrası 30. günde gruplara göre fibrozisli hacim sonuçları.**



**Tablo 10. Grupların fibrozisli hacim sonuçlarına göre istatistiksel olarak ilişkileri.**

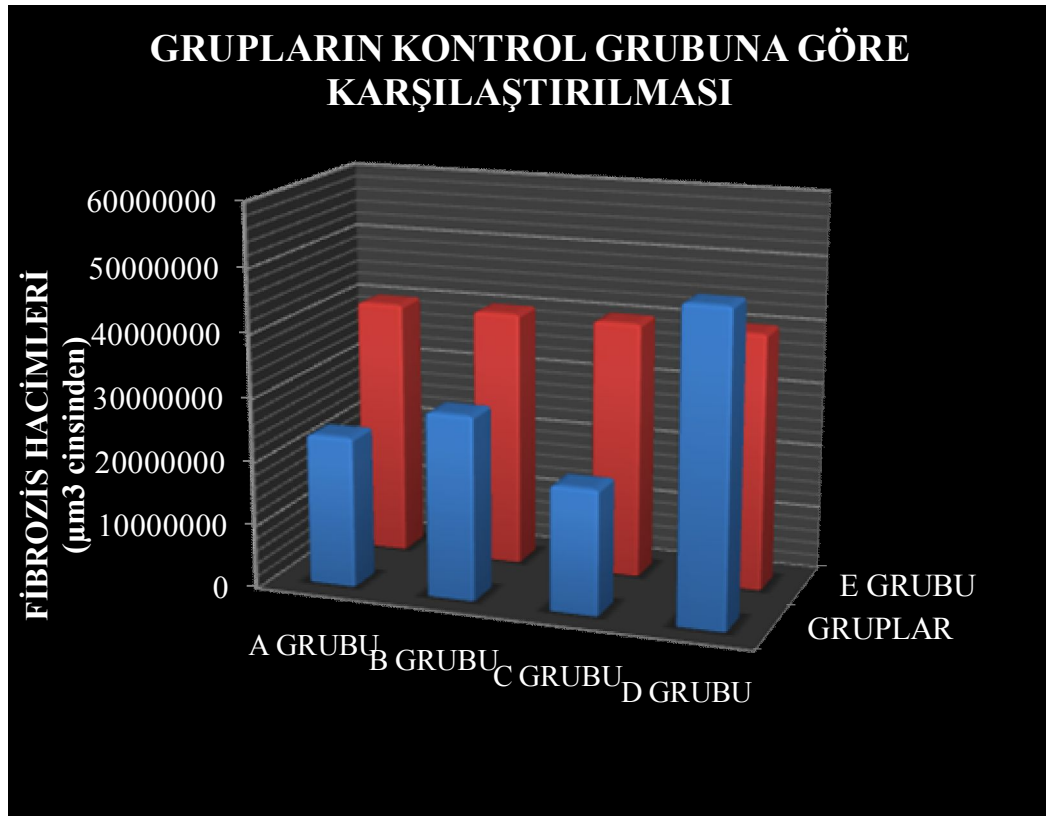
GRUPLAR	A GRUBU	B GRUBU	C GRUBU	D GRUBU
E GRUBU	P<0,05	P<0,05	P<0,05	P>0,05
D GRUBU	P>0,05*	P<0,05	P<0,05	
C GRUBU	P>0,05	P<0,05		
B GRUBU	P<0,05			

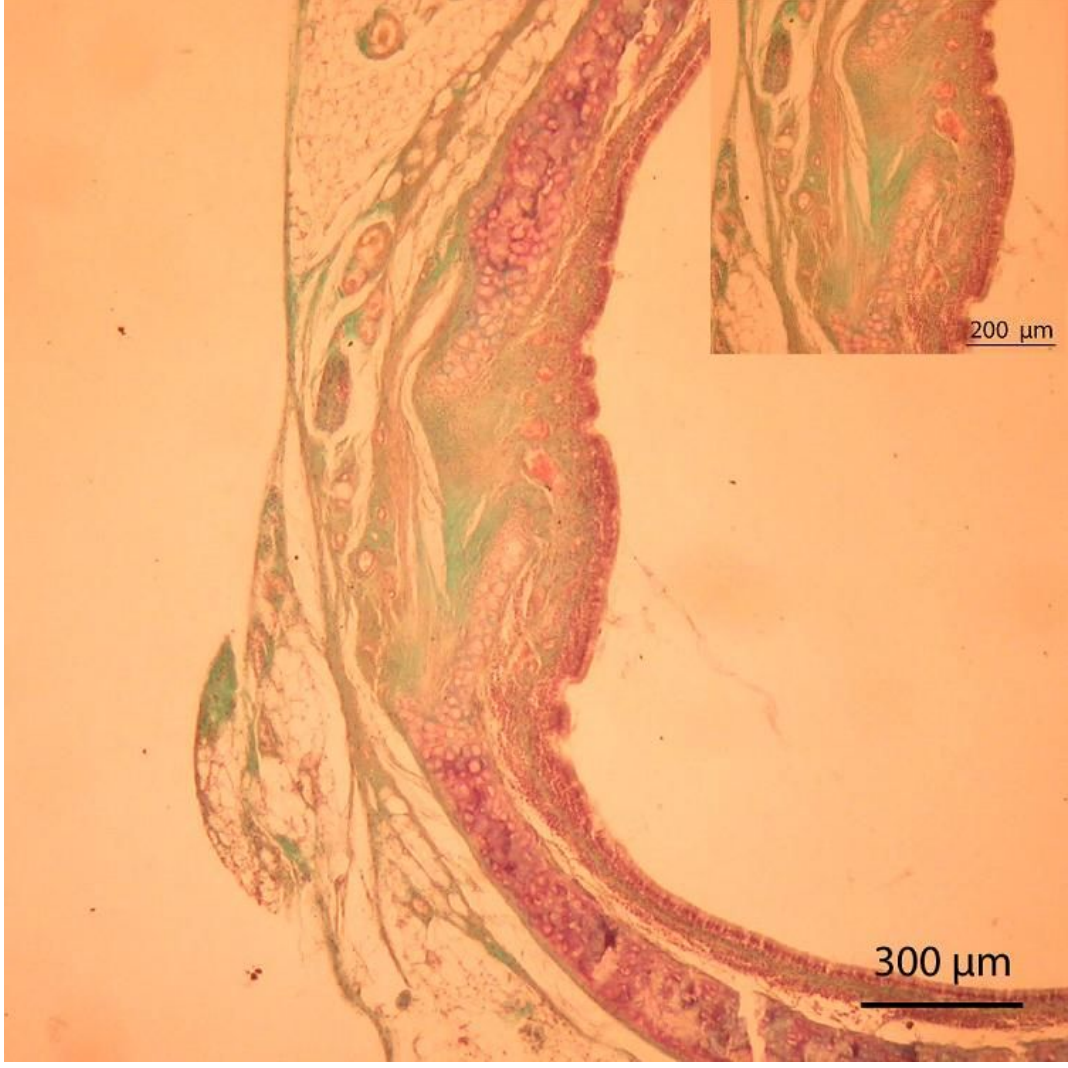
\* D grubu (deksametazon uygulanan grup) ile A grubu (5-florourasil/triamsinolon kombinasyonu uygulanan grup) arasında istatistiksel açıdan bir fark ( $p>0,05$ ) gözükmemesine rağmen A grubuna göre daha az anlamlı sonuç elde edilen B grubu (karnitin uygulanan grup) ile D grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardır ( $P<0,05$ ). Bu istatistiksel açıdan çelişkinin oluşmasındaki sebep denek sayısının azlığına ve farklılığına bağlanmıştır.

Fibrozisli hacim ortalama sonuçlarında mitomisin-C uygulanan grup (C grubu) ile 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu uygulanan grup (A grubu) istatistiksel açıdan en anlamlı gruplar olarak değerlendirildi ( $p < 0.05$ )(tablo 9, tablo 10).

Grupların kontrol grubu ile fibrozisli hacim sonuçlarına göre karşılaştırılmasında; kontrol grubu (E grubu) ve deksametazon uygulanan grup (D grubu) dışındaki grupların (A, B, C grupları) istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulundu ( $p < 0.05$ ). Kontrol grubu ile deksametazon uygulanan grup sonuçlarında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ )(Tablo 11).

**Tablo 11. Grupların kontrol grubuna göre karşılaştırılması.**

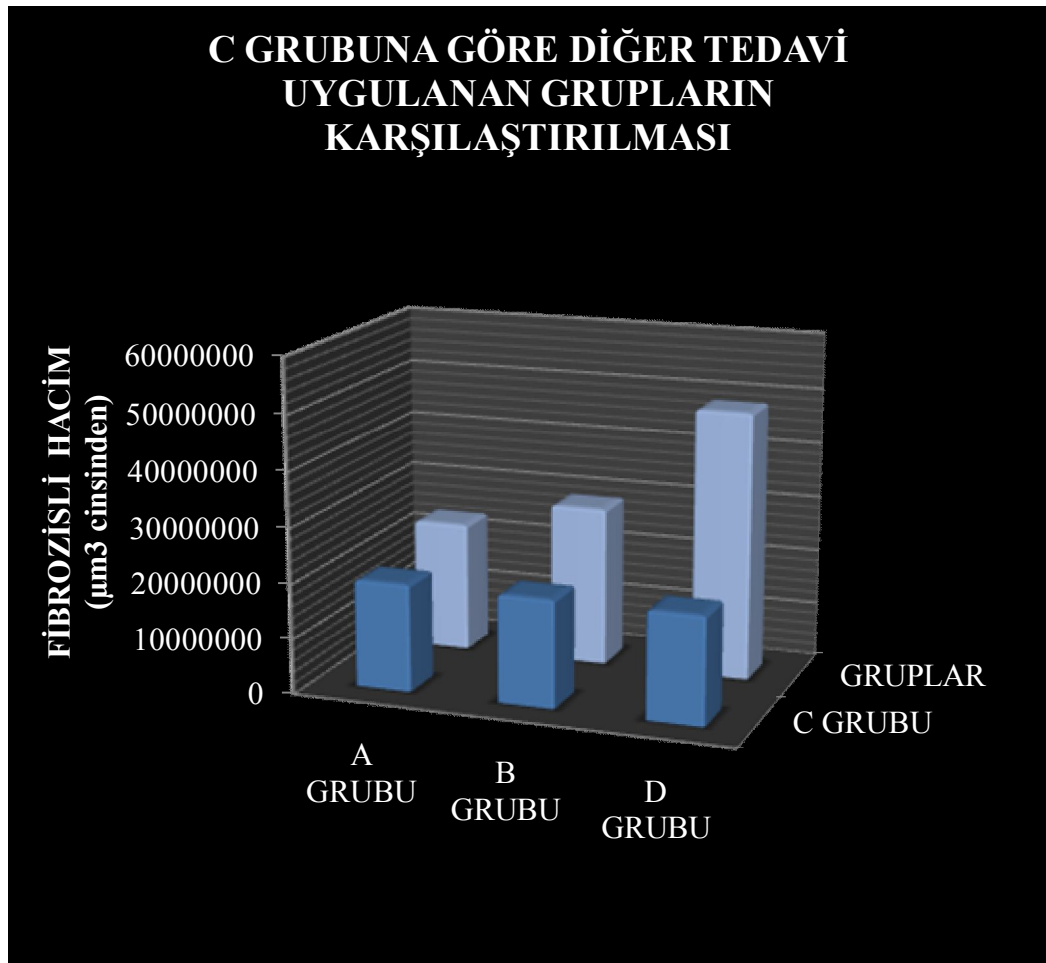


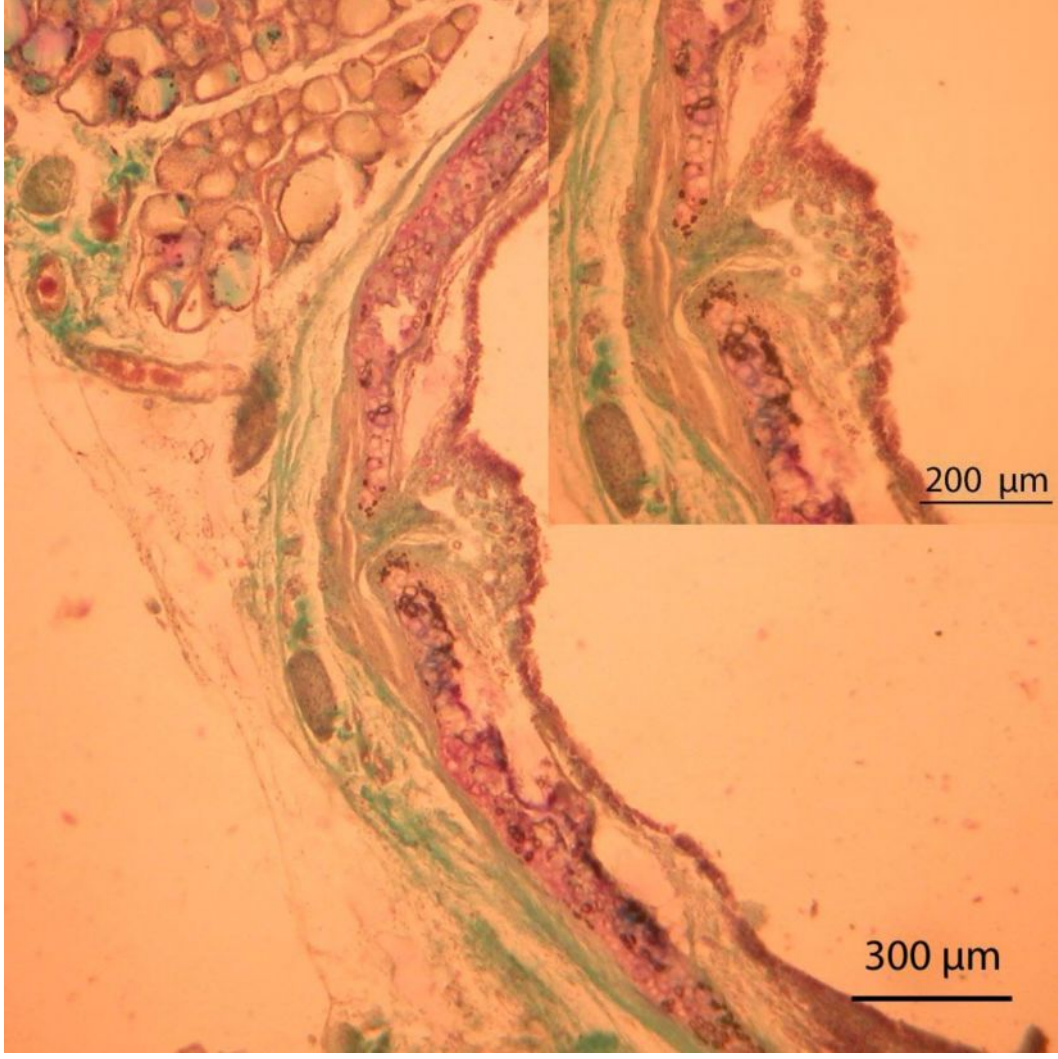


**Resim 13. x4 ve x10 büyütmede kontrol gurubunda (E grubu) bir ratın trakeanın histolojik kesiti.**

Mitomisin-C uygulanan grup (C grubu) ile 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu uygulanan grup (A grubu) arasında fibrozisli hacim sonuçlarına göre istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Mitomisin-C uygulanan grup (C grubu) ile diğer tedavi uygulanan gruplar (B grubu ve D grubu) arasında anlamlı bir fark bulundu ( $p<0.005$ )(Tablo 12).

**Tablo 12. Fibrozis hacim sonuçlarının ortalamasına göre mitomisin-C uygulanan grubun (C grubu), diğer tedavi uygulanan gruplara (A, B, D grubu) göre karşılaştırılması.**

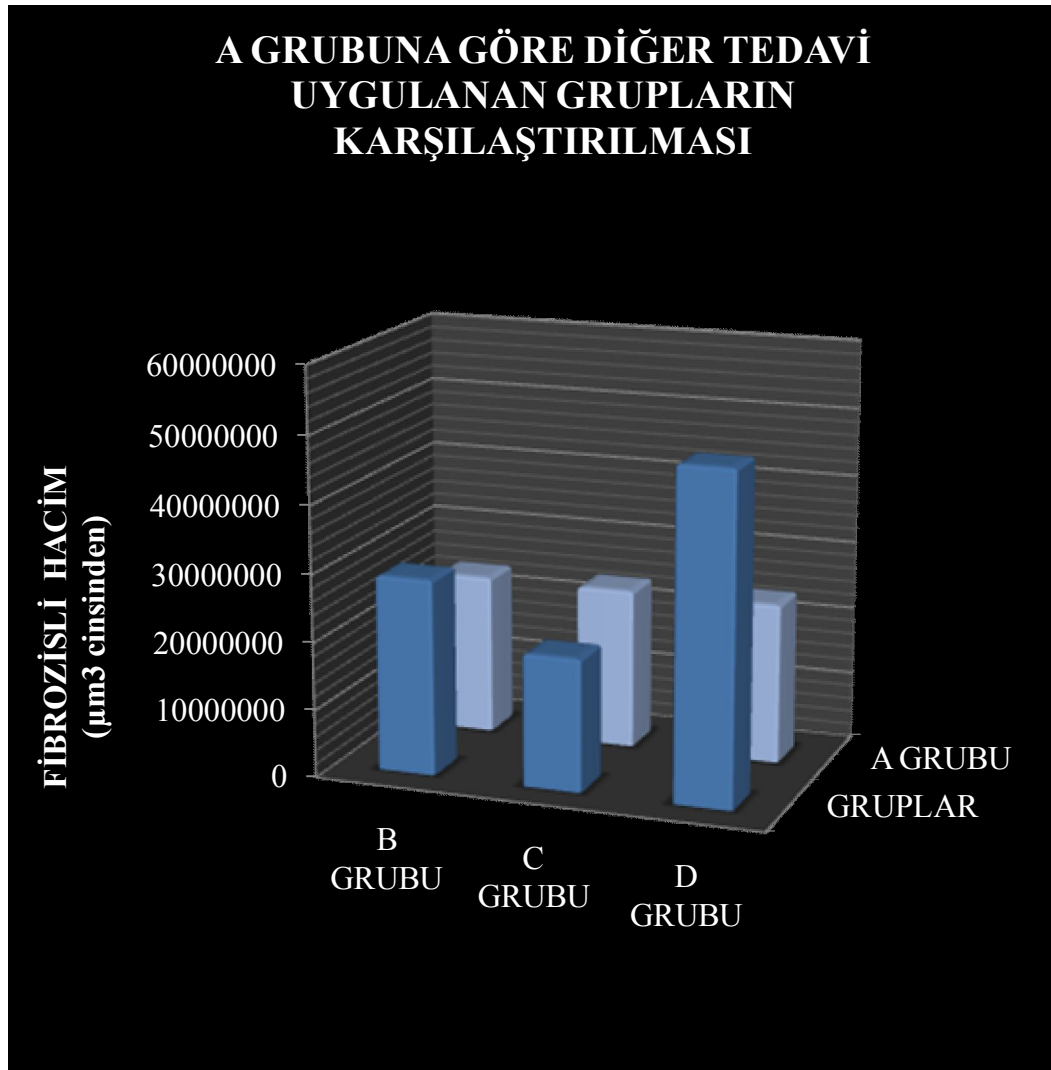




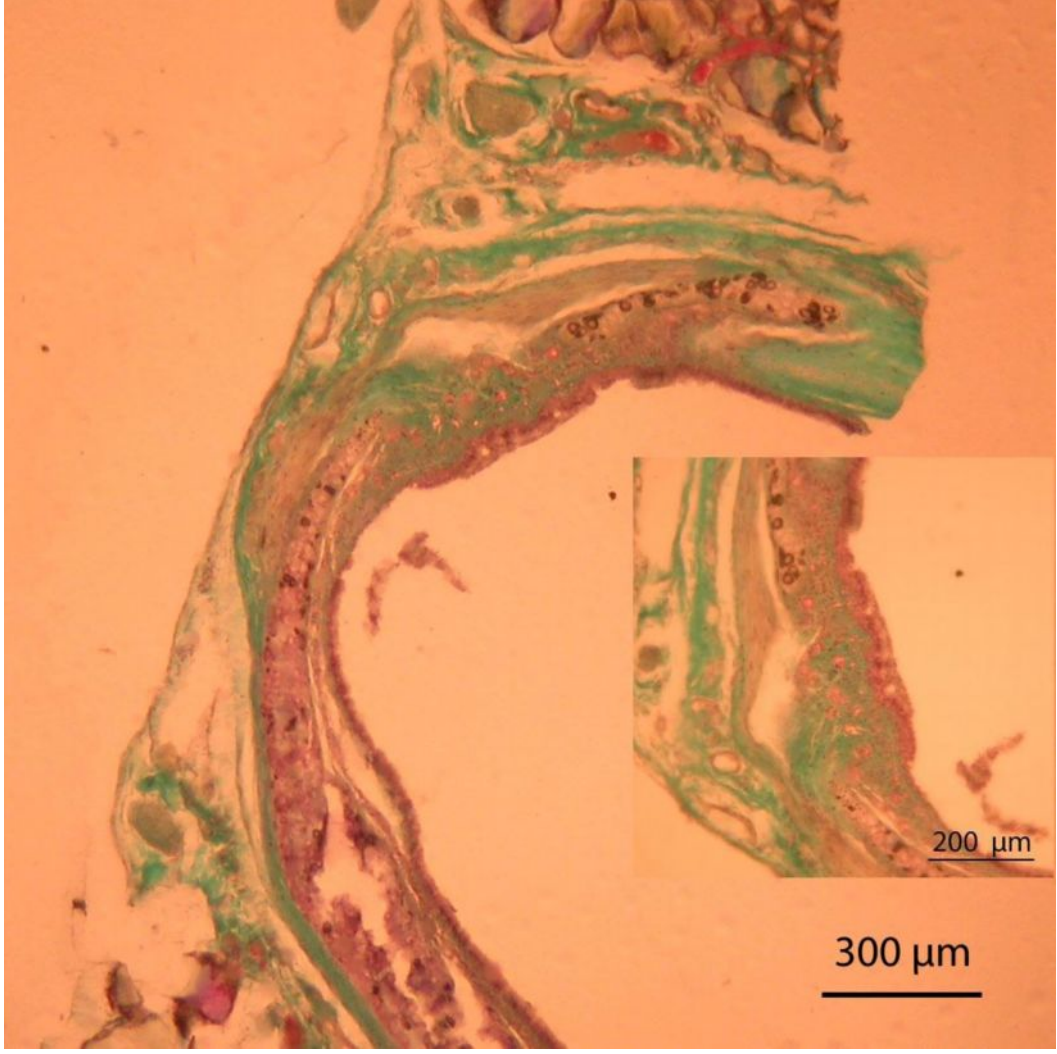
**Resim 14. x4 ve x10 büyütmede mitomisin-C uygulanan grubunda(C grubu) bir ratın trakeanın histolojik kesiti.**

5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu uygulanan grup (A grubu) ile mitomisin-C ve deksametazon uygulanan gruplar (C ve D grubu) arasında fibrozisli hacim sonuçlarına göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu uygulanan grup (A grubu) ile tedavi uygulanan diğer bir grup, karnitin grubu (B grubu) arasında 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu uygulanan grup (A grubu) lehine anlamlı bir fark görüldü ( $p<0,05$ )(Tablo13).

**Tablo 13. Fibrozis hacim sonuçlarının ortalamasına göre 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu uygulanan grup (A grubu) ile diğer tedavi uygulanan gruplara (B, C ve D grubu) göre karşılaştırılması.**



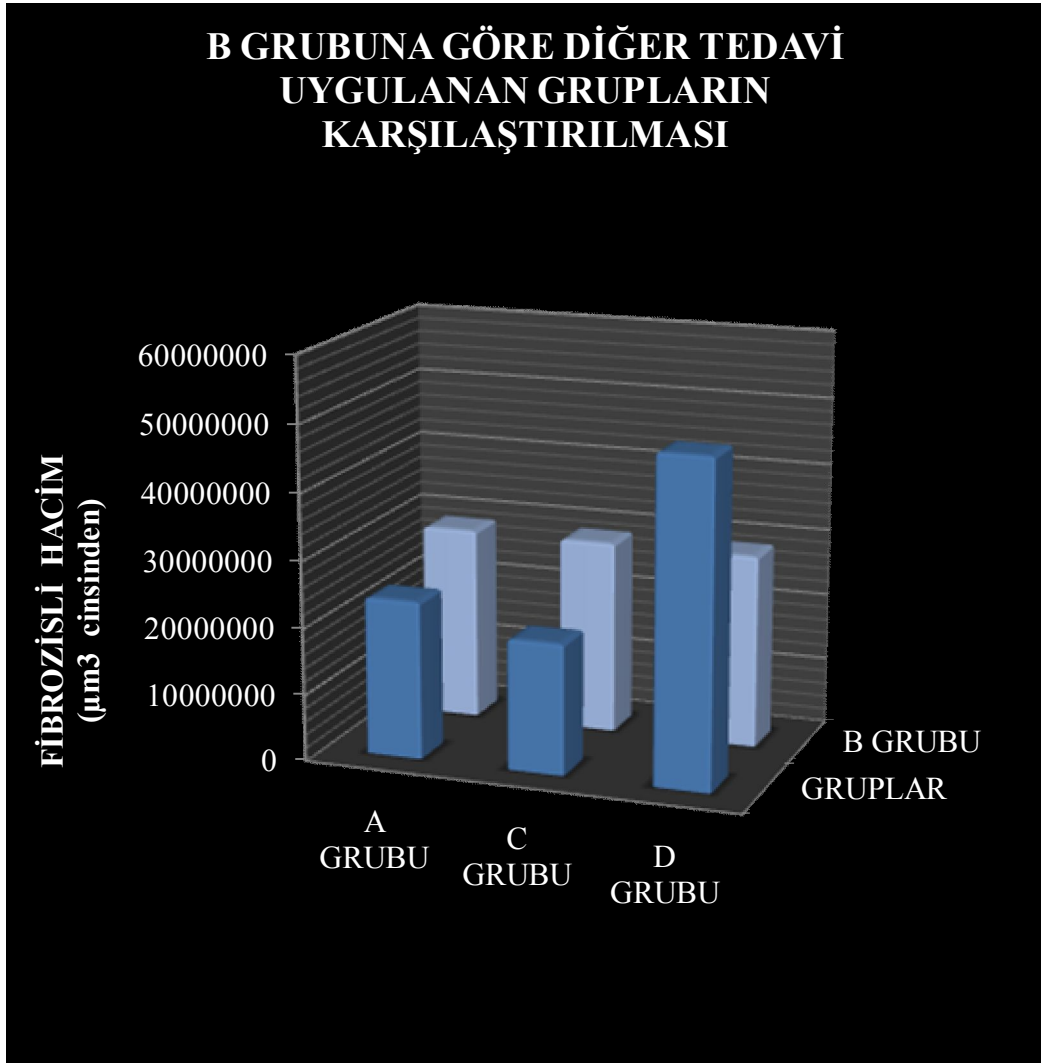




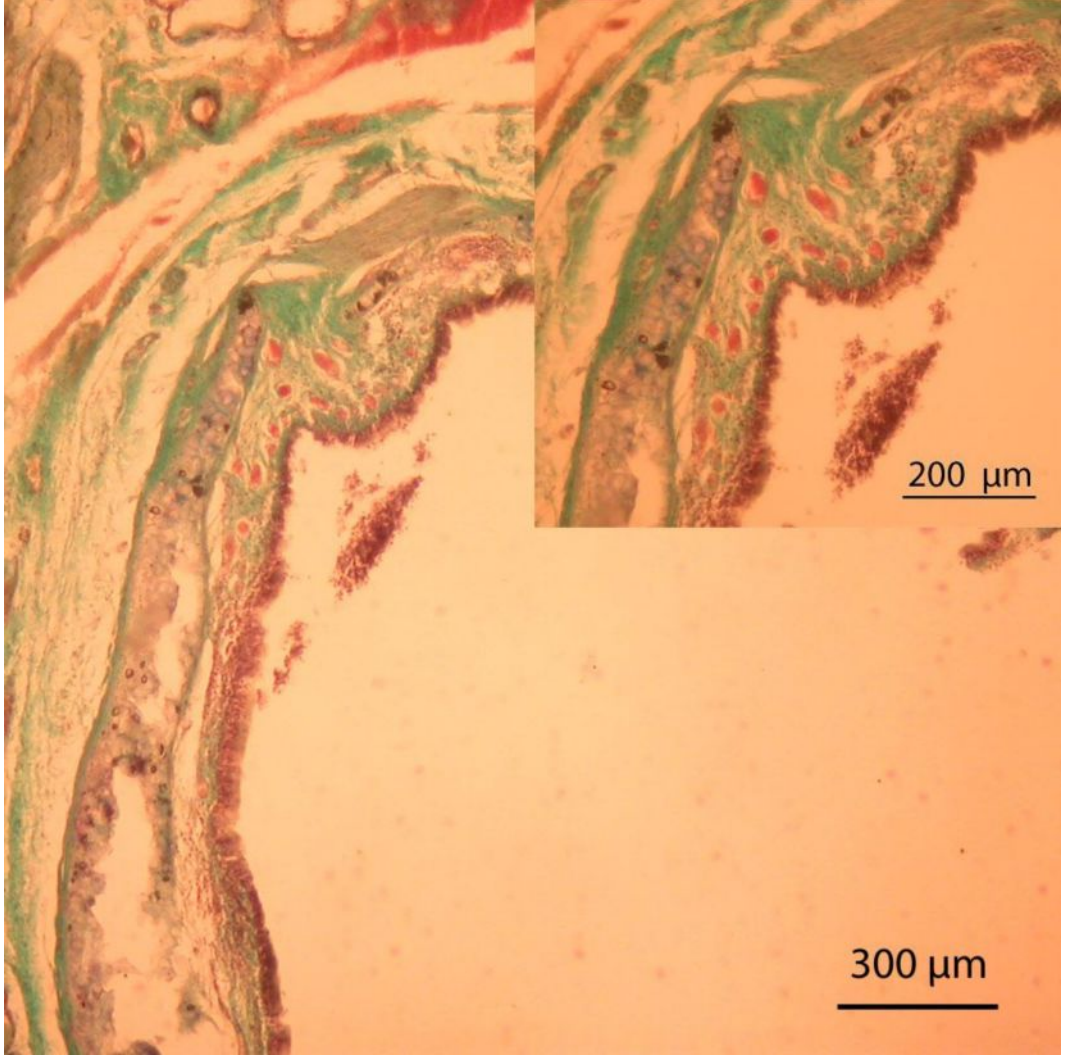
**Resim 15. x4 ve x10 büyütmede 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu uygulanan grubunda (A grubu) bir ratın trakeanın histolojik kesiti.**

Karnitin uygulanan grup (B grubu) ile diğer tedavi uygulanan gruplar (A, C ve D grupları) arasında fibrozisli hacim sonuçlarına göre anlamlı bir fark bulundu ( $p<0,05$ )(Tablo 14). Karnitin ile diğer tedavi uygulanan gruplar (A, C ve D grupları) arasında fibrozisli hacim sonuçlarına göre karşılaştırıldığında; 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu uygulanan (A grubu) ve mitomisin-C uygulanan (C grubu) gruplar lehine istatistiksel açıdan anlamlı bir fark varken ( $p<0,05$ ), deksametazon uygulanan grup (D grubu) ile karnitin lehine istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulundu ( $p<0,05$ ).

**Tablo 14. Fibrozis hacim sonuçlarının ortalamasına göre karnitin uygulanan grup (B grubu) ile diğer tedavi uygulanan gruplara (A, C ve D grubu) göre karşılaştırılması.**



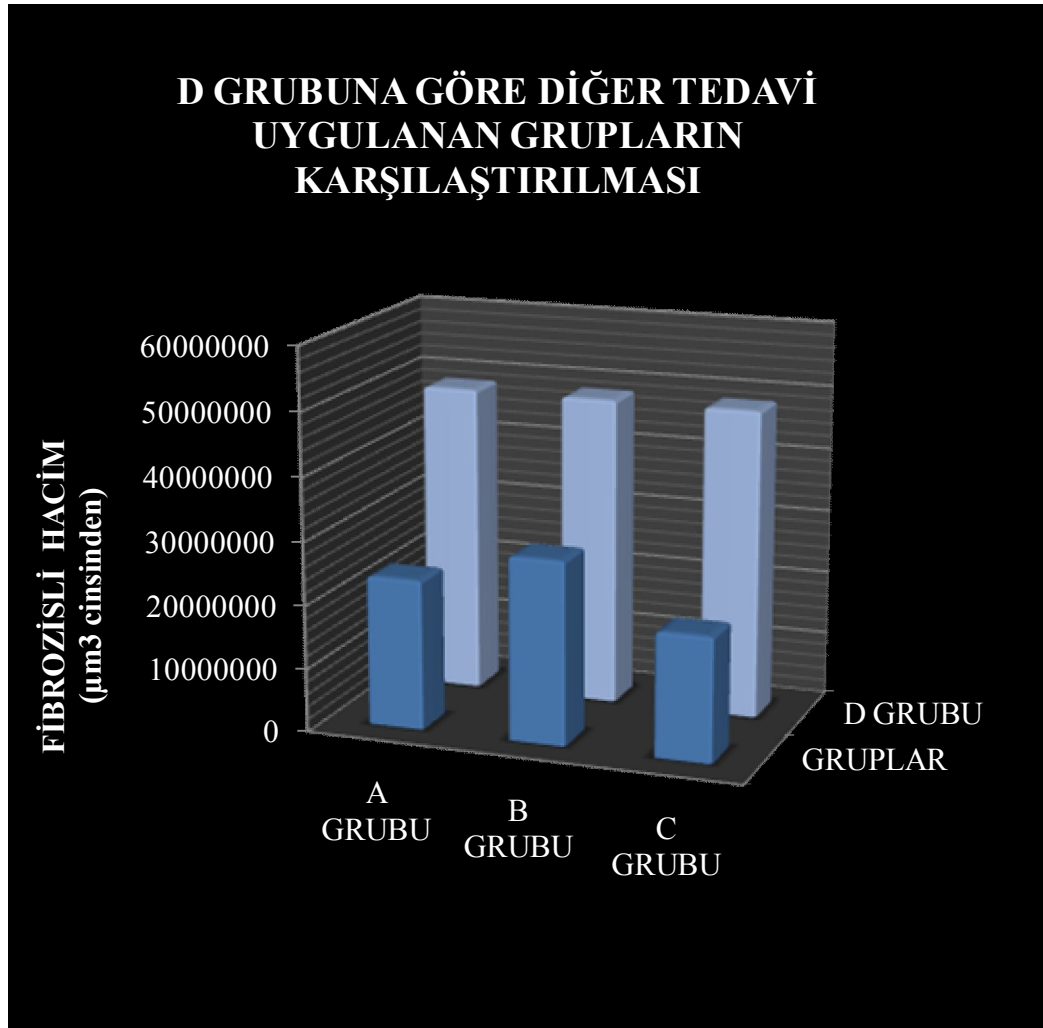


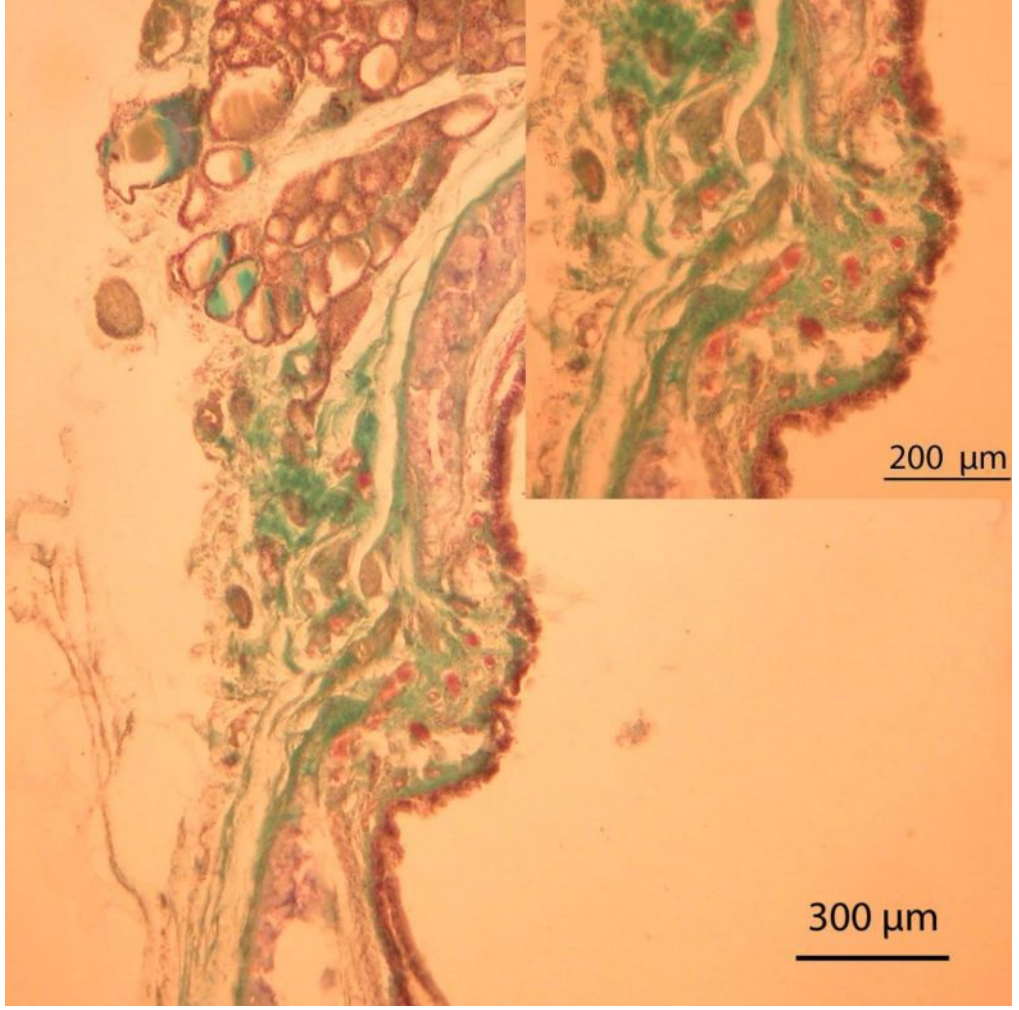


**Resim 16. x4 ve x10 büyütmede karnitin uygulanan grubu(B grubu) bir ratın trakeanın histolojik kesiti.**

Deksametazon uygulanan grup (D grubu) ile 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu uygulanan grup (A grubu) ve kontrol grubu (E grubu) arasında fibrozisli hacim sonuçlarına göre anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Deksametazon uygulanan grup (D grubu) ile karnitin ve mitomisin-C uygulanan gruplar (B ve C grubu) arasında karnitin ve mitomisin-C uygulanan gruplar (B ve C grubu) lehine anlamlı bir fark görüldü ( $p<0,05$ )(tablo 15).

**Tablo 15. Fibrozis hacim sonuçlarının ortalamasına göre deksametazon uygulanan grup (D grubu) ile diğer tedavi uygulanan gruplara (A, B ve C grubu) göre karşılaştırılması.**



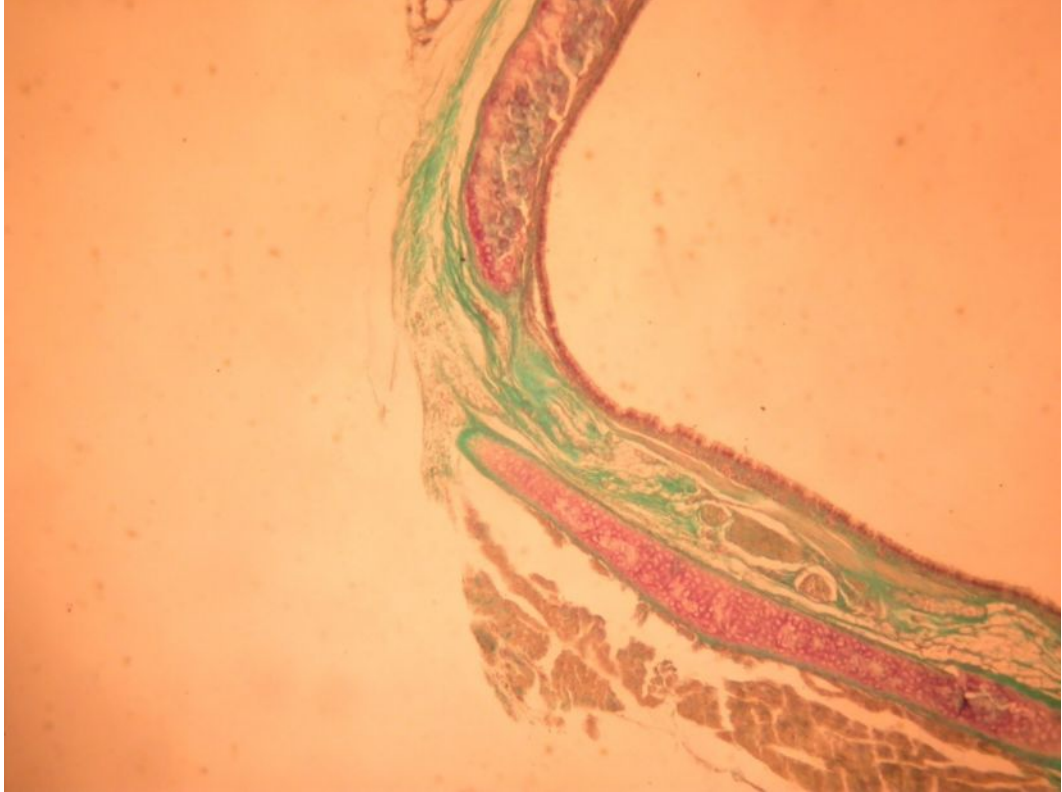


**Resim 17. x4 ve x10 büyütmede deksametazon uygulanan grubu (B grubu) bir ratın trakeanın histolojik kesiti.**

**4.2. MİKROSKOBİK BULGULAR;** İnflamasyon, epitelizasyon ve nekroz bulguları nümerik olarak 5 grupta hesaplandı.

**A. NEKROZ;** Hiçbir ratta nekroza rastlanmadı.

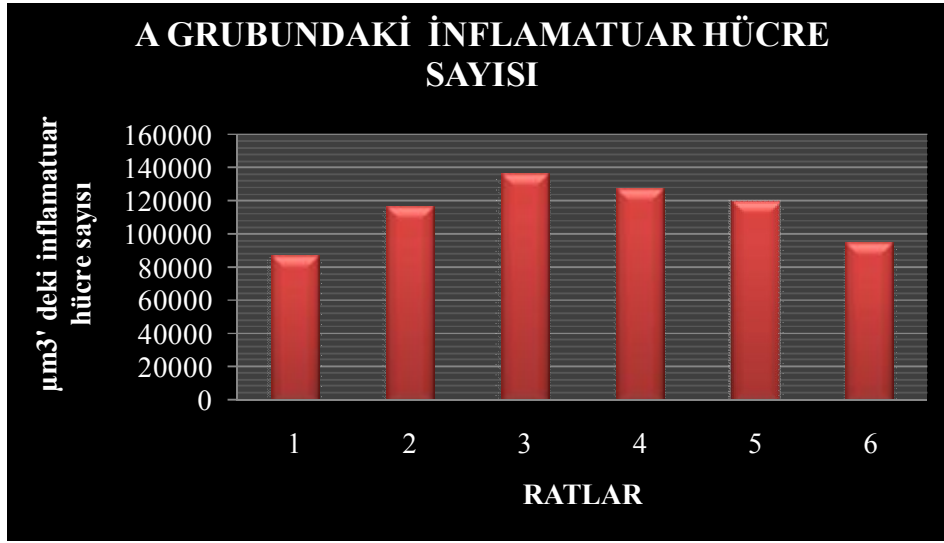
**B. EPİTELİZASYON;** Epitelizasyon ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Deneklerin hepsinde hasarlı bölgelerde mukoza epitelinin rejenere olduğu görüldü.



**Resim 18. x4 büyütmede trakeal hasar sonrasında epitelizasyonun tam görüldüğü trakeanın histolojik kesiti.**

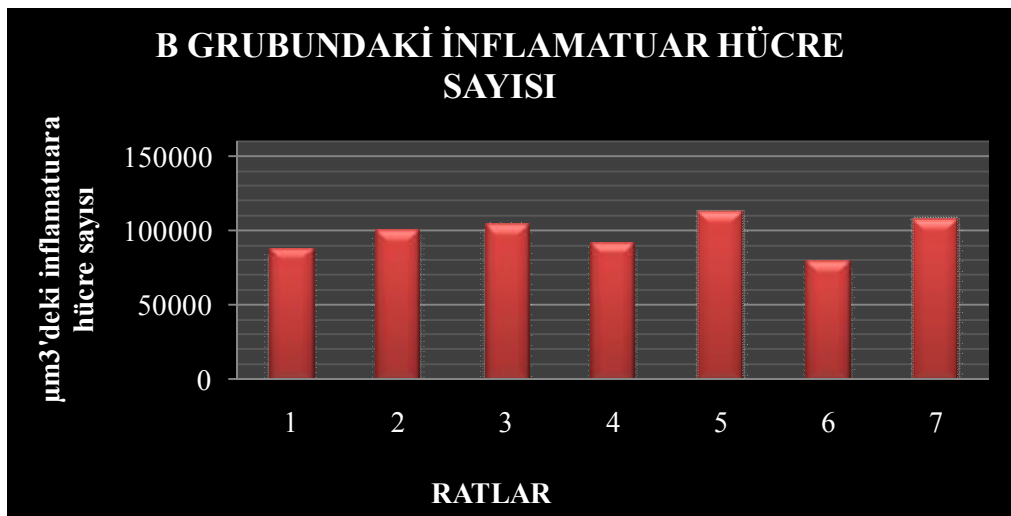
**C. İNFLAMASYON;** 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu uygulanan grupta (A grubu) 2 denekte hafif, 4 denekte orta derecede inflamasyon bulguları gözlemlendi. Orta derecede inflamasyon bulguları gözlenen deneklerden üçünde lenfosit, birinde polimorfonükleer lökosit (PMNL) hakimiyeti mevcuttu (Tablo 16).

**Tablo 16. 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu uygulanan grupta (A grubu)  $\mu\text{m}^3$ 'deki inflamatuvar hücre sayısı.**



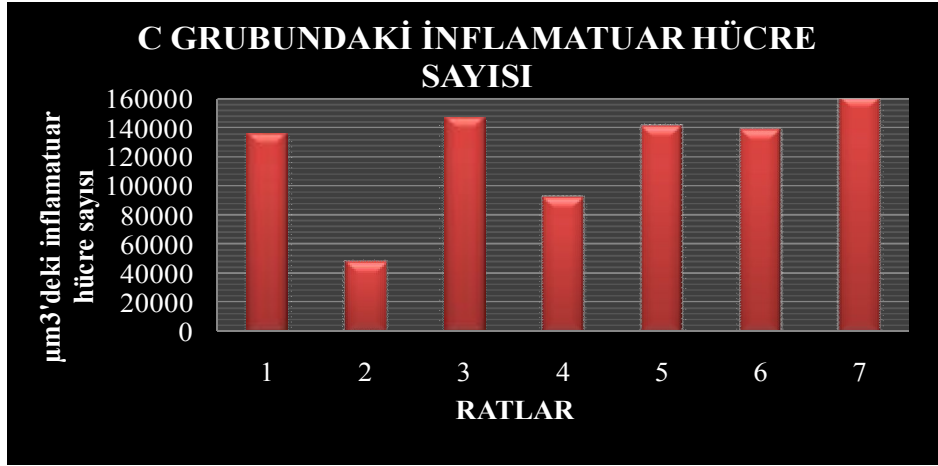
Karnitin uygulanan grupta (B grubu) 3 denekte hafif, 4 denekte orta derecede inflamasyon bulguları gözlemlendi. Orta derecede inflamasyon bulguları gözlenen deneklerden üçünde lenfosit, birinde polimorfonükleer lökosit (PMNL) hakimiyeti mevcuttu (Tablo 17).

**Tablo 17. Karnitin uygulanan grupta (B grubu)  $\mu\text{m}^3$ 'deki inflamatuvar hücre sayısı.**



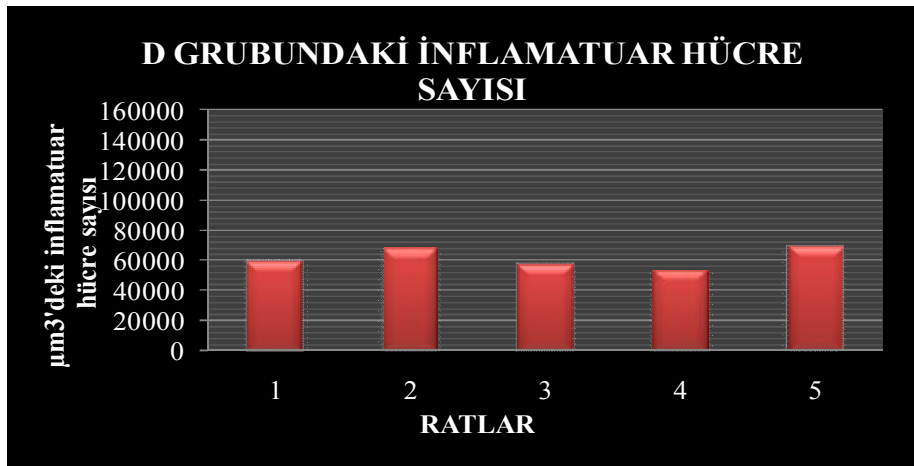
Mitomisin-C uygulanan grupta (C grubu) 1 denekte hafif, 4 denekte orta, 1 denekte ciddi derecede inflamasyon bulguları gözlenirken 1 denekte inflamasyon gözlenmedi. Orta ve ciddi derecede inflamasyon bulguları gözlenen deneklerde üçünde lenfosit hakimiyeti mevcuttu (Tablo 18).

**Tablo 18. Mitomisin-C uygulanan grupta (C grubu)  $\mu\text{m}^3$ 'deki inflamatuvar hücre sayısı.**



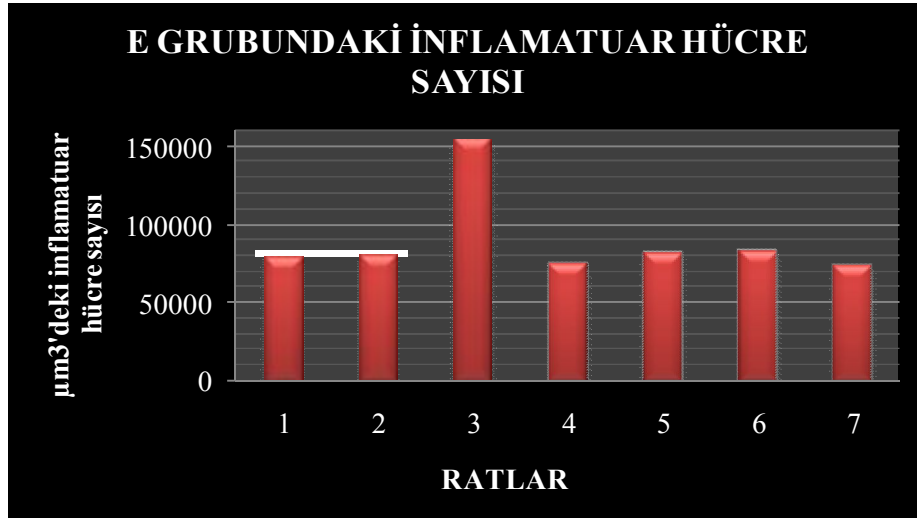
Deksametazon uygulanan grupta (D grubu) 5 denekte hafif derecede inflamasyon bulguları gözlendi (Tablo 19).

**Tablo 19. Deksametazon uygulanan grupta (D grubu)  $\mu\text{m}^3$ 'deki inflamatuvar hücre sayısı.**



Kontrol grubunda(E grubu) 5 denekte hafif, 1 denekte ciddi derecede inflamasyon bulguları gözlenirken 1 denekte inflamasyon gözlenmedi. Ciddi derecede inflamasyon bulguları gözlenen denekte lenfosit hakimiyeti mevcuttu (Tablo 20).

**Tablo 20. Kontrol grubunda (E grubu)  $\mu\text{m}^3$ 'deki inflamatuvar hücre sayısı.**



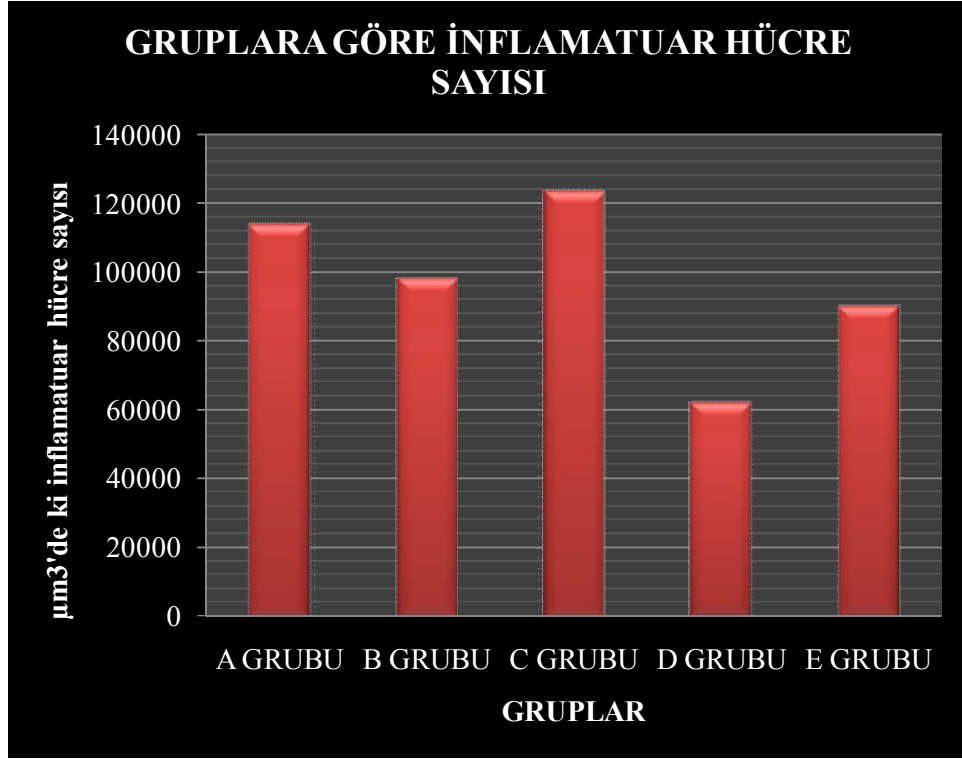
Mitomisin-C uygulanan grup (C grubu) ile deksametazon uygulanan grup (D grubu) arasında istatistiksel bir fark gözlenirken ( $p < 0,05$ ), tüm grupların kendi aralarında inflamasyon değerleri için anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p > 0,05$ ) (Tablo 21,22).

**Tablo 21. Grupların inflamatuvar hücre sayı sonuçlarına göre istatistiksel olarak ilişkileri.**

GRUPLAR	A GRUBU	B GRUBU	C GRUBU	D GRUBU
E GRUBU	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$
D GRUBU	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$p < 0,05$	
C GRUBU	$P > 0,05$	$P > 0,05$		
B GRUBU	$P > 0,05$			



**Tablo 22. Trakeal hasar sonrası 30. günde inflamatuvar hücre sayı ortalamalarının gruplara göre değerleri.**





## 5. TARTIŞMA

Laringotrakeal stenoz, konjenital veya edinsel nedenlere bağlı olarak solunum pasajının kısmen ya da tam olarak kapanmasıdır. Konjenital nedenler, trakeanın primer malformasyonlarına bağlı olarak veya çevre dokuların konjenital malformasyonlarının basılarına bağlı olarak gelişmektedir. Edinsel nedenler ise, inflamasyon, travmatik, neoplastik, sistemik hastalıklar ve idyopatik nedenlere bağlı olarak meydana gelmektedir (12,65–67).

Laringotrakeal stenoz sebepleri içerisinde en önemli ve en sık olanı travmaya bağlı gelişendir (3). Pearson (32) travmanın oluş şekline göre, stenozu eksternal ve internal olarak sınıflandırmıştır. Eksternal travma künt boyun-göğüs yaralanmaları, penetran boyun yaralanması ve ameliyata bağlı olmaktadır. İnternal travmalar ise entübasyon sonrası, trakeotomi sonrası, kimyasal ve fiziksel yaralanmalar sonucu meydana gelmektedir (5–9,25).

Son yıllarda artan teknolojik gelişmeler ve yoğun bakım olanakları ile birlikte hastaların uzun süre entübe ve trakeotomili kalması sonucu gelişen laringotrakeal stenoz oranlarında artma görülmüştür. Entübasyon ve trakeotomi sonrasında görülen laringotrakeal stenoz sıklığı % 0.6–21 arasında değişmektedir (68,69). Bebeklerde uzun süreli entübasyona bağlı subglottik stenoz gelişme riski % 0.9–8.3 arasındadır. Erişkinlerde ise 10 günden daha uzun süre entübe kalan hastalarda belirgin laringotrakeal stenoz oranı % 14'dür (70).

Grillo ve ark. (68) yayınladıkları 503 hastalık bir seride 251 (%49.9) hastada endotrakeal tüpün kafına bağlı, 178 (%35.4) hastada trakeostomiye bağlı, 32 (%6.4) hastada her iki durumu içeren, 36 (%7.15) hastada nedeni kesin bilinmeyen trakeal stenoz tespit etmişlerdir. Dean ve ark. (71) ise 75 hastalık bir seride hastaların 42'sinde (%53.3) endotrakeal tüp kafına bağlı, 22'sinde (%29.3) trakeostomi sonrası, 3'ünde (%4) her iki durumun gözleendiği ve 8'inde (%10.7) kesin nedeni tespit edilemeyen trakeal stenoz tespit etmişlerdir.

Yapılan çalışmalarda trakeotomi ve uzun süreli entübasyona bağlı gelişen laringotrakeal stenozların tüm laringotrakeal stenozlar içindeki oranı % 60-70'dir (72,73). Mansour ve ark. (74) trakeal rezeksiyon uyguladıkları 38 hastanın 18'inde

trakeostomi veya endotrakeal tüplere sekonder, 15'inde neoplastik lezyonlara bağlı, 4'ünde posttravmatik, birinde konjenital trakeal stenoz tespit etmişlerdir.

Trakeotomi sonrasında görülen laringotrakeal stenoz, trakeotomi seviyesinin üstünde, trakeotomi seviyesinde, trakeotomi altında ve trakeotomi tüp ucunda olmak üzere dört tipe ayrılır. Buna göre: 1) trakeotomi seviyesinin üstündeki stenozlar genellikle acil yapılan bir entübasyon sonrasında mukozal hasara veya yüksek trakeotomiye, 2) trakeotomi seviyesinde gelişen trakeal stenozlar acil trakeotomi sırasında trakea ön kıkırdak desteğine yapılan aşırı travma veya trakeotomi seviyesinde lokal kondrit, polip veya granülasyon dokusu oluşumuna, 3) trakeotomi deliğinin altında gelişen stenozlar trakeotomi kafının aşırı şişirilmesine veya uzun süre trakeotomiye bağlı olarak granülasyon dokusunun gelişmesine, 4) trakeotomi tüpünün alt uç seviyesinde oluşan stenozlar ise tüp ucunun oluşturduğu basınca bağlı olarak mukozada ülserasyona sekonder olarak enfeksiyon ve granülasyon dokusu oluşmasına bağlı olarak gelişmektedir (35).

Trakeotomi sonrasında gelişen laringotrakeal stenoz en sık olarak (~ % 90) trakeotomi seviyesinde ya da trakeotomi seviyesinin üstünde gelişmektedir (35). Biz yapmış olduğumuz çalışmada trakeal hasarı trakeotomi seviyesinde gerçekleştirdik. Trakeanın posterior duvarında, krikoid kıkırdak ile dördüncü trakeal kıkırdak arasında bir internal travma oluşturarak laringotrakeal stenoz oluşturmayı amaçladık.

Trakeal stenoz, trakeotomi sonrasında uzun süreli entübasyon veya yüksek kaf basıncına bağlı olarak meydana gelen mukozal hasar sonrasında inflamatuvar değişikliklerle başlar. İrritasyona bağlı küçük ülserasyonlar perikondriyumu tahriş edebilir. Enfeksiyon gelişmesiyle perikondrit, kondrit ve kıkırdak nekrozu meydana gelir (3). Sonrasında iyileşme mekanizmaları devreye girerek granülasyon dokusu ve fibrozis gelişmektedir. Gelişen granülasyon dokusu ve fibrozis sonrasında lümen daralarak stenoz gelişir. Bu nedenle fibrozis gelişimini önlemlenebilirse laringotrakeal stenozun da önlenilebileceği düşünülmektedir (3,6).

Baş boyun cerrahisinde en zor problemlerden birisi de laringotrakeal stenozdur. Laringotrakeal stenozda doğru tanı ve tedaviye rağmen başarı oranı

beklenenden düşüktür. Laringotrakeal stenozda tedavinin amacı hava yolu pasajını açık tutmak, aspirasyonu önlemek ve konuşma yeteneğini sağlamaktır (6,39).

Laringotrakeal stenoz tedavisi olguların durumuna göre düzenlenir. Nispeten hafif olgularda endoskopik yöntemler, daha ağır olgularda ise açık teknik rekonstruktif yöntemler uygulanır (39).

Aboulker ve ark. (75) 1960'ların başında laringotrakeal stenozda kendi adıyla anılan stenti hem erişkin hem de çocuklarda başarı ile kullandılar. 1965 yılında Montgomery (76) silikon T-tübü kullanıma sunarak trakeal stenozun tedavisinde büyük bir yenilik getirdi. Sonraki yıllarda birçok trakeal stent kullanıma girmiştir (78).

Laringotrakeal stentler, akut travmatik yaralanmalarda, ileri derecedeki laringotrakeal stenozlarda, rekonstrüksiyon cerrahisinde posterior kıkırdak greft kullanıldığında ve kıkırdak desteğinin kaybında kullanılmaktadır (77).

Kullanılan stentleri iki ayrı kategoride değerlendirmek uygun olacaktır. İlk olarak Montgomery T Tüp, Dumon, Hoodb, Reynderse, Dynamic, Polyflexd gibi silikon tüpleri sayabiliriz (78). Migrasyon ve sekresyon birikimine neden olmaları önemli dezavantajlarıdır. Silikon stentler daha çok aktif inflamasyon, trakeal duvarda granülasyon ve nekroz durumlarında tercih edilmelidir (79). Dumon ve ark. (80) belirgin trakeal stenozu olan 698 hastaya Dumon silikon stenti uygulamışlardır. En sık gözlenen komplikasyon % 9.5 ile stent migrasyonu olurken % 8 granülasyon dokusu gelişmesi ve % 4 oranında mukozal tıkaç gözlemlenmişlerdir.

Bir diğer stent çeşidi metal stentlerdir. Metal stentleri de üçe ayırabiliriz. Birincisi balon dilatasyonlu metal stentlerdir. Strecker ve Palmaz stentleri dilatasyonlu metal stentlerdir. İkincisi kendiliğinden genişleyen metal stentlerdir. Gianturco Z, Ultraflex bu stentlerdendir. Üçüncü olarak kendiliğinden genişleyen ve sabitlenen metalik stentler; örnek olarak Ultraflex, Wallstent, Alveolus'u sayabiliriz (78). Genişleyebilir olmaları ve stentin epitelize olabilmeleri avantajlarıdır. Ayrıca migrasyon, silikon stentlere göre daha az görülür. Stent uçlarında granülasyon dokusu oluşumu, boyunun öksürükle uzaması, nitinol

stentler dışında sekresyonların atılamaması, intraluminal basınç fazlalığından dolayı ülserasyon ve erozyona neden olmaları dezavantajlarıdır (79).

Etyolojik neden ne olursa olsun belirgin trakeal stenozlarda trakeal rezeksiyon ve primer anastomoz ile rekonstrüksiyon yapılabilir (74). Cerrahinin başarısında, cerrahi yapılan trakeanın durumu, anastomoz esnasında oluşacak anastomoz gerilimi, rezeksiyon sonrası patolojik dokunun kalmaması, kullanılan dikiş materyali önemlidir (68,71). Başarılı, kalıcı ve emniyetli bir anastomoz için trekanın yapısının ve mukozasının normal olması gerekir (71).

Grillo ve ark. (68) trakeal stenozlu 500 olgulu bir serideki trakeal rezeksiyon ve primer anastomoz yaptıkları vakaların % 94'ünde başarılı sonuç elde etmişlerdir. Locoourage ve ark. (81) trakeal stenozlu hastalara uygulamış oldukları trakeal rezeksiyon ve primer anastomoz serisinde % 96,9 oranında başarı elde etmişlerdir.

Dean ve ark.(71) entübasyon sonrasında trakeal stenoz gelişen, primer cerrahi tedavi ile başarılı sonuç elde edilemeyen hastalarda trakeal rezeksiyon ve primer anastomoz uygulamışlardır. Revizyon cerrahisi için uyguladıkları trakeal rezeksiyon ve primer anastomozda % 91,9 oranında başarı sağlamışlardır.

Delgado ve ark. (29) trakeal stenozlu 79 hastaya trakeal rezeksiyon ve anastomoz uygulamışlar ve 71 hastada başarı elde etmişlerdir. Başarı oranına etki eden komplikasyonları, stenozun larenkse uzanması ve vokal kord fiksasyonu yapması olarak belirtmişlerdir.

Trakeal stenoz sonrasında uygulanan trakeal rezeksiyon ve primer anastomoz sonrasında gelişen en sık komplikasyon, anastomoz yerinde aşırı gelişen granülasyon dokusudur. Fistül ve tekrarlayan darlık diğer sık gelişen komplikasyonlardır. En ciddi komplikasyon şüphesiz anastomozun açılmasıdır (68,71).

Laringotrakeal stenozun cerrahi tedavisi için 1956 yılında Rethi (82) ilk kez posterior krikoidotomi ameliyatını detaylı bir şekilde tanımladı. Oluşan skar dokusunun manipüle edilmemesi gerektiğini ve manipüle edilen skar dokusunun sonrasında tekrarlama olasılığının arttığını belirtti. 1971 yılında Grahne (83)

hastalarına anterior ve posterior krikoidotomiden sonra skar eksizyonu yaparak Aboulker stenti yerleştirmiş. Hastaların uzun süre takibi sonrasında başarılı sonuçlar elde etmiştir.

Fearon ve Cotton (84) 1973 yılında laringotrakeal stenozlarda ilk otojen kartilaj greft uygulamasını yapmışlardır. Laringotrakeal stenozlu bir çocuk hastada anterior subglottise otojen kostal kartilaj kullanmışlardır. Laringotrakeoplasti ile laringotrakeal bölgeye uygulanan kartilaj greftin bu bölgede yaşadığı klinik ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (85). Laringotrakeoplasti tekniğı ile hiyoid kemik interpozisyonu, sternohiyoid döner kapı flebi gibi teknikler ve kompozit nazal septal kıkırdak grefti, sternokleidomastoid miyoperiosteal flebi gibi rekonstrüksiyon yöntemleri uygulanmıştır (37).

Laringotrakeal stenoz tedavisinde trakeal rekonstrüksiyonda kullanılan yabancı maddelerin reepitelizasyon problemi olması nedeni ile uzun vadeli mekanik ve biyolojik verim alınmamıştır (86). Laringotrakeal stenoz tedavisinde homogreftlerden cilt, mukoza, perikondrium, kemik ve periosteum kullanılmış fakat çoğunda dokudan ayrılma meydana gelmiştir. Çeşitli alloplastik implantlar kullanılmış, güvenilir olmadıkları görülmüştür. Çelik tel, tantal, cam ve çeşitli plastik maddeler kullanılmış, ama bunlarda da ayrılma, infeksiyon, granülasyon ve restenoz gibi komplikasyonlar oluşmuştur (87).

Laringotrakeal stenoz tedavisinde uygulanan endoskopik dilatasyon yöntemi nispeten hafif stenozlu hastalarda uygulanmaktadır. Heather ve ark. (88) bu yöntemi stenoz tedavisinin birinci basamağı olarak uygulamışlardır. Endoskopik dilatasyon uyguladıkları hastaların % 58'inde ek bir cerrahi tedaviye gerek duymuşlardır.

Endoskopik dilatasyon uygulamalarını, gerek hareketli bir yapı olan trakeanın hareketini kısıtlaması gerekse dilatasyon sırasında oluşturmuş olduğu travmaya bağılı olarak stenozun tekrarlama olasılığını yüksek olması nedeni ile önermeyenle de vardır (35). Ayrıca çocuklardaki trakeal ve laringeal gelişimin devam etmesi nedeni ile ilerleyen yıllarda daha ciddi bir stenozla

karşılaşılabilmektedir. Bu nedenden dolayı 1970'li yıllara kadar sık uygulanan dilatasyon yönteminin günümüzde uygulanması azalmıştır (39).

Laringotrakeal stenozda endoskopik CO2 lazer ilk olarak 1972'de Strong ve Jako (89) tarafından uygulanmıştır. Son yıllarda endoskopik yöntemlerin gelişmesi ile birlikte endoskopik CO2 lazer kullanımı artmıştır (3). Endoskopik CO2 lazer uygulaması çevresel skar ve kontraktür, stenoza neden olan bölgenin vertikal çapının 1 cm'den uzun olması, trakeomalazi veya kıkırdak yapının yokluğunda, stenoz bölgesinin bakteriyel kontaminasyonunda ve posterior laringeal bölgedeki stenozlarda önerilmemektedir. Posterior laringeal stenozlarda endoskopik lazer uygulaması ile birlikte aritenoid fiksasyonu görülme olasılığı yüksektir (89).

Endoskopik yöntemlerin gelişmesine rağmen bu yöntemle laringotrakeal stenozların tedavisinde başarısızlığın temel nedeni skar gelişimi ve restenozdur. Yapılan çalışmalarda % 75 ile % 43 arasında başarı elde edilmiştir (90). Strong ve ark. %50 (91), Andrews %66 (92), Simpson ve ark.%44 (89), Carruth %50 (93), Shapshay %40 (11), Ossoff ve ark. %57 (94) laringotrakeal stenozların endoskopik tedavisinde başarı oranı sağlamışlardır .

Laringotrakeal stenoz tedavisinde minimal invaziv tekniklerden trakeal rezeksiyon ve primer anastomoza kadar birçok cerrahi tedavi kullanılmıştır. Son yıllarda gerek tek başına medikasyon, gerekse cerrahi tedaviye ek bir medikasyon uygulamaları yoğunlaşmıştır (21).

Cerrahi tedavilerin birincil ve en önemli komplikasyonu granülasyon dokusu gelişmesine bağlı tekrarlayan stenozdur (3). Granülasyon dokusu yara iyileşmesi mekanizmasının son basamağıdır. Yara iyileşmesi iç içe geçmiş üç ayrı evreye ayrılır: a) hemostaz ve enflamasyon, b) proliferasyon (çoğalma), c) matürasyon ve remodelizasyon (olgulaşma ve yeniden şekillendirme, granülasyon dokusu veya skar ile tamir aşaması) (57). Trakeal stenozlu hastalarda granülasyon oluşumunu önlemek için yeni tedavi yöntemleri araştırılmıştır. Granülasyon dokusu oluşumunu engellemek için yara iyileşmesinin üç evresinin herhangi birini engellemek için tedaviler uygulanmıştır (1). Evrelere göre bu tedavi yöntemleri;

1. İnflamasyon evresine etki eden; antibiyotik ve kortikosteroidler, hiberbarik oksijen tedavisi,
2. Proliferasyon evresine etki eden; antibiyotik ve kortikosteroidler, mitomisin-C, 5-florourasil triamsinolon asetat kombinasyonu, karnitin, hiberbarik oksijen tedavisi,
3. Matürasyon evresine etki eden; halofuginon, beta-aminopropionitril, kolşisin, penisilamin, N-asetil-L-sistein,
4. Üç evreye birlikte etki eden; antireflü ve gen tedavisidir (1).

Granülasyon dokusu, skar ve fibrozise yol açmaktadır. Ayrıca granülasyon dokusu kanamaya da neden olabilir. Laringotrakeal stenoza neden olan granülasyon dokusu tüp veya stentin yol açtığı kronik infeksiyonlar, stente karşı gelişen yabancı cisim reaksiyonu, kontaminasyon ve gastroözefajial reflü ile gelişebilmektedir (95-98). Granülasyon dokusunun gelişimini önlemek için bazı tedavi rejimleri uygulanabilir. Bu uygulamalar;

1. Antimikrobial tedavi,
2. Kortikosteroid tedavisi,
3. Antireflü tedavi,
4. Tüpsüz trakeostomi,
5. Yumuşak ve esnek stentlerin kullanılmasıdır.

Bu tedavilere rağmen granülasyon dokusu oluşumu laringotrakeal stenoz açısından yüksek riskli hastalarda problem olmaktadır (3).

Kortikosteroidler yara iyileşmesinin inflamasyon evresinde hücre sayısını azaltır ve oluşan inflamasyonu artırır. Kortikosteroidlerin yol açtığı körleşmiş inflamasyon sonucunda hücre migrasyonu, proliferasyonu ve anjiyogenez bozulur (99). Bozulan inflamatuvar yanıt, yara iyileşmesinde daha sonraki aşamaları etkileyerek granülasyon dokusu oluşumunu ve yara gerilim kuvvetini azaltır. Kortikosteroid kullanılan sıçanlarda 7. günde yara gerilme kuvveti ve granülasyon

oluşumunun azaldığı gösterilmiştir (100). Bu nedenle birçok otolaringolojist laringotrakeal stenozun tedavisinde sadece intralezyonel kortikosteroidleri veya endoskopik dilatasyon cerrahisi ile birlikte intralezyonel kortikosteroidlerin enjeksiyonunu tavsiye ederler (35,101,102). Uygulamalarda ise kortikosteroidler laringotrakeal stenozu engellemede veya küçültmede çok sınırlı bir etkiye sahiptir (101,102).

Croft ve ark. (12) yapmış oldukları bir çalışmada köpeklerde laringotrakeal bölgeyi travmatize ettikten sonra olgularını 3 gruba ayırmışlardır. Birinci gruba travmanın uygulandığı günden itibaren 1 mg/kg/24 saat dozda prednizolon ve 50 mg/kg/24 saat dozda potasyum fenoksimetilpenisilin vermeye başlamışlardır. İkinci gruba 1. gruba kullanmış oldukları ilaçları travmanın 8. gününde başlamışlar. Üçüncü gruba ise hiçbir medikal tedavi vermeyerek kontrol grubu olarak kullanılmışlardır. Birinci ve 2. gruplarda tedaviye 5 hafta devam etmişler. Laringotrakeal hasar oluşturulan bölgenin histopatolojik olarak incelemesinde, laringotrakeal stenozun tedavi gören gruplarda kontrol grubundan az olduğu görülmüştür. Tedavisi erken başlanan grupta 2. gruba nazaran daha az stenoz geliştiği tespit edilmiştir.

Bir diğer çalışmada Supance (13), 35 köpeği polivinil entübasyon tüpü ile entübe ederek 14 gün takip etmiş. Deneklerin 20'sini günlük intramüsküler deksametazon (1 mg/gün), prokain penisilin (100.000 İÜ) ve dihidrostreptomisin (0.125 gr) uyguladığı grup ile tedavi uygulamadığı 15 deneklik ikinci bir gruba ayırmış. Entübasyon sonrasında her grupta denekleri 5, 7, 12, 15, 20, 30 ve 56. günlerde sakrifiye ederek laringotrakealarını histopatolojik olarak incelemiş, ancak her iki grup arasında anlamlı bir fark bulamamıştır. Çalışmamızda deksametazon uyguladığımız grubun (D grubu) kontrol grubu ile arasında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0.05$ ). Bunun yanında deksametazon inflamasyonu engellediği fakat kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi ( $p>0.05$ ). Literatürlerle uyumlu olarak kortikosteroidlerin trakeal stenozu önlemede etkin olmadığı belirlendi.

5-florourasil insan fibroblastları üzerinde antiproliferatif etkisi olan iyi bilinen bir antimetabolittir. Fibrozisi önlemek amacıyla yavaş salınımlı 5-florourasil triamsinolon asetonid kombinasyonu daha önce göz cerrahisinde



kullanılmıştır(103,104). Ingrams ve ark. (4) 1998 yılında, ilk defa subglottik stenoz oluşturulmuş tavşanlar üzerinde bu kombinasyonu kullandılar. Subglottik mukozanın posterior ve lateralinde hasar oluşturarak subglottik stenoz oluşturduktan sonra tavşanları altışarlı 3 gruba ayırdılar. Paratrakeal bölgeye 1. gruba sadece hyalürinat, 2. gruba hyalürinat içinde 0,5 mg 5-florourasil/triamsinolon asetonid, 3. gruba ise hyalürinat içinde 2,5 mg 5-florourasil/triamsinolon asetonid uyguladılar. Her gruptan 1, 2, ve 12. hafta sonrasında ikişer tavşan öldürerek histopatolojik inceleme yaptılar. Onikinci haftada subglottik stenoz oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tedavi grubunda daha azdı (%15'e %47 ). Gruplar çok küçük olduğu için istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

Ingrams ve ark. (14) ilk çalışmanın 2 yıl sonrasında 39 tavşanın yer aldığı başka bir çalışma gerçekleştirdiler. Tavşanlar iki gruba ayrılarak, 1. gruba 0,2 ml hyalürinat içerisinde 10 mg 5-florourasil/triamsinolon asetonid, kontrol grubuna 0,2 ml hyalürinat paratrakeal bölgeye enjekte ettiler. Üçüncü hafta sonunda bütün hayvanlar sakrifiye edilerek histopatolojik olarak değerlendirildiğinde tedavi gören grup ile kontrol grubu arasında subglottik stenozda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (%31.7'e karşı %52 ).

Cıncık ve ark. (8) 16 tavşanda subglottik bölgeyi tek taraflı tahriş ettikten sonra 0.2 ml sodyum hyalürinat içinde 10 mg 5-florourasil/triamsinolon asetonidi paratrakeal dokulara uygulamışlardır. İkinci ve 6. haftada denekler sakrifiye edilip incelendiğinde, 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonunun fibrozisi iki tedavi grubunda da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığını tespit etmişlerdir ( $p<0,05$ ). 5-Florourasil/triamsinolon asetonid uygulanan 2. hafta çalışma grubunda, kontrol grubuna göre inflamasyonda azalma vardı, ancak istatistiksel olarak fark yoktu ( $p>0,05$ ). İkinci haftada lenfosit baskını olmak üzere polimorfonükleer lökositler ve lenfosit mevcuttu. 5-florourasil/triamsinolon asetonid uygulanan 6. hafta çalışma grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma mevcuttu ( $p<0,05$ ). Yazarlar bu azalmayı triamsinolon asetonidin antiinflamatuvar etkisine bağladılar. 6. haftada inflamasyon alanında lenfosit hâkimiyeti saptadılar.

Çalışmamızda 5-florourasil/triamsinolon asetonid uygulanan 7 ratta 30. gün sonunda literatürle uyumlu olarak fibrozis hacminde kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p<0,05$ ). 5-florourasil/triamsinolon asetonid uygulanan grupta inflamatuvar hücre sayısında Cincik ve ark. (8) yaptığı çalışmaya göre artış olsa da bu artış kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). İnflamasyon alanında lenfosit hâkimiyeti tespit edildi.

Bilindiği gibi memelilerdeki yağ asidi, iskelet ve kalp kası gibi pek çok sistem için primer enerji kaynağıdır. Karnitin yağ asitlerinin mitokondriyal membran içine girişini kolaylaştırarak enerji temininde oldukça önemli bir görev üstlenmektedir (7).

Tanaka ve ark. (105) tarafından yapılan çalışmada, L-karnitin lipit peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehitin, yaşlanmaya bağlı artışını önlediğini kanıtlanmıştır. Arafa ve ark. (106) karnitin'in antioksidan etkileri aracılığıyla sıçanlarda akut alkole bağlı oluşan gastrik lezyonları azalttığını göstermişlerdir. Şener ve ark. (107) tarafından kronik böbrek yetmezliğinin yol açtığı oksidatif hasara karşı karnitin'in koruyucu etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Apleyard ve Wallace (108) myeloperoksidazın kolondaki inflamasyonun kantitatif indeksi olarak kullanıldığını belirtmişlerdir. Grisham ve ark. (109) klor iyonları varlığında myeloperoksidaz etkisi ile hidrojen peroksitten oluşan hipoklorik asit, kolitteki inflamatuvar reaksiyon ile önemli derecede ilişkili olduğunu göstermiştir.

Pata ve ark. (7) ratlara trakeotomi açtılar. Deneklerden iki grup oluşturularak 1. gruba intraperitoneal 100 mg/kg 10 gün boyunca karnitin, ikinci gruba intraperitoneal salin verdiler. On gün sonra bütün ratlar dekanüle edildikten 3 hafta sonra trakeaları histopatolojik olarak incelendi. Sonuçta araştırmacılar sistemik karnitin uygulanan ratların trakeasında darlığın histopatolojik olarak kontrol grubuna göre daha az olduğu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda ratlara trakeotomi yaptıktan sonra B grubuna 10 gün boyunca 100 mg/kg karnitini intraperitoneal olarak uyguladık. Otuzuncu günde ratların trakeasını histopatolojik olarak incelediğimizde kontrol grubuna göre B grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi ( $p<0,05$ ). Bu sonuçlar Pata ve

ark. sonuçlarıyla uyumlu idi. Karnitin uygulanan grupla kontrol grubu arasında inflamasyon oranlarında anlamlı bir fark elde edilmedi ( $p>0,05$ ). Daha önceki çalışmalarda inflamasyon değerlendirilmemişti.

Laringotrakeal stenoz tedavisinde kullanılan diğer bir madde mitomisin-C'dir. Mitomisin-C antineoplastik bir ajan olmasına rağmen yüksek dozlarda kullanılması ile antifibrotik etki etmektedir (6). Antineoplastik özelliği DNA sentezini bozarak gösterirken, yüksek dozlarda kullanılması ile RNA ve protein sentezini baskılayarak antifibrotik özellik kazanır (5).

Mitomisin-C'nin hangi yolla fibroblast aktivitesini engellediği tam olarak bilinmemekle birlikte mitomisin-C kullanımı ile fibroblast aktivitesinin apoptoze bağlı baskılandığını gösteren bazı bulgular vardır. Apoptotik hücrelerde sağlam hücre membranı ile birlikte nükleus ve sitoplazmada yoğunluk ve sitoplazmik kabarcıklar görülmektedir (110). Ayrıca mitomisin-C'nin bFGF (basic fibroblast growth factor) ve TGF-  $\beta_1$  (transforming growth factor  $\beta_1$ ) seviyesini azaltarak inflamasyon ve profilerasyon aşamasında yara iyileşmesini yavaşlattığı bildirilmiştir (111). Occleston ve ark. (112) mitomisin-C'ye maruz kalan fibroblastların Tenon kapsüllerinde başlangıç döneminde bFGF ve TGF-  $\beta_1$  üretiminde artış olduğunu göstermişlerdir. Tedaviden sonra 48. günle beraber kontrollerde bu değerlerde azalma görüldü. Bu çalışmada mitomisin-C'nin tip 1 kollajen ve fibronektin üretiminde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede azalmaya neden olduğu görülmüştür. Oh ve ark. (113) tarafından yapılan bir çalışmada mitomisin-C maruziyeti ile tavşan ekstraoküler kaslarında kollajen proliferasyonunda ve fibroblastlarda azalma tesbit edilmiştir. Ekstraoküler kaslarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında immünohistokimyasal olarak bFGF salınımında azalma bulunmuştur. Lee ve ark. (114) yaptıkları in vivo çalışmalarda mitomisin-C'nin antifibroblastik özelliğini, Khaw ve ark (115) ise yaptıkları invitro çalışmada tek doz mitomisin-C uygulayarak fibroblast profilerasyonunun inhibe edilebileceğini göstermişlerdir.

Kunitomo ve More (116) mitomisin-C'nin ilk klinik uygulamasını ptergiyum cerrahisinde skar formasyonunun tedavi ve önlenmesi amaçlı kullanmışlardır. Daha sonrasında Chen (117), Palmer (118), Bergstrom ve ark. (119) glokom cerrahisinde tekrarlayan stenozun önlenmesinde kullandıklarını

bildirdiler. Üst solunum yollarında ilk uygulanaşı dakriosistorinostomi sonrasında kanalın açıklığını sağlamak amacı iledir (120,121). Daha sonraki yıllarda fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisinde antrostominin erken kapanmasını önlemek (122-124), seröz otitis medialı kulaklarda parasentez sonrasında timpanosklerozu önlemek (125,126), total laringofarenjektomi sonrası gelişen faringoözefageal strüktürlerin dilatasyonunda (127), serbest flep rekonstrüksiyonlarında (127), rekürren bronşial stenoz tedavisinde (128), karsinomla ilişkili özefageal stenoz dilatasyonunda, yine özefagusun kostik yanıklarında (129), uvulofaringoplasti sonrası nazofaringeal stenoz dilatasyonunda (130) ve koanal atrezi onarımında (131) kullanılmıştır.

İlk kez laringotrakeal stenoz tedavisinde kullanıldığı 1998 yılından buyana mitomisin-C en çok araştırılan ilaç olmuştur (1,16,17,19). Topikal mitomisin-C kullanımının ana sınırlayıcı unsuru, ilacın tüm dokular için toksik oluşudur. Havayolunda solunum epitelinin korunması enfeksiyon riskinin azalması ve diğer fonksiyonların devamı bakımından önemlidir (3,8,9). İngrams ve ark. (124) mitomisin-C'nin solunum yolu epiteli üzerinde zararlı bir etkisi olmadığını ve ilacın uygulanmasını takiben epitelyal fonksiyonların geri döndüğünü bildirmişlerdir. Choong ve ark. (132) elektron mikroskopla değerlendirdikleri çalışmalarında topikal mitomisin-C uygulanmasından sonra solunum epiteli ve silya fonksiyonunu normal olarak değerlendirmişlerdir.

Hayvan çalışmalarında mitomisin-C 0,2 mg/ml ile 10 mg/ml arasında topikal olarak 3 ile 5 dakika arasında (129), insanlarda 0,1 mg/ml ile 10 mg/ml konsantrasyonlarda uygulanmıştır (133). Palmer (114) yapmış olduğu çalışmada trabilektomi yaptığı hastalarda mitomisin-C'nin 0,04 mg/ml konsantrasyonda kullanıldığında fibroblastlara antiproliferatif etkisi olduğunu, 1 mg/ml konsantrasyonda kullanıldığında ise fibroblastlarda sitosidal etki göstererek hücre sayısında azalmaya sebep olduğunu belirtmiştir.

Theodore ve ark (111) bir çalışmalarında 4 mg/ml mitomisin-C'ye 4 dakika maruziyetin hızlı bir fibroblast ölümüne neden olduğunu, 4 dakikalık 0,4 veya 0,04 mg/ml mitomisin-C maruziyetin ise fibroblast proliferasyonunda azalmayla sonuçlandığını belirtmişlerdir. Dört dakikalık 0,4 mg/ml mitomisin-C uygulaması bFGF ve TGF-  $\beta_1$ 'nin üretiminde belirgin artış ile sonuçlanmıştır. Mitomisin-

C'nin toksik etkisi nedeniyle, klinik olarak ideal konsantrasyonu fibroblast proliferasyonunu engellerken diğer hücrelerin ölümüne neden olmamalı; böylece yara iyileşmesi cevabı düzenlenebilmelidir. Bu amaçla çalışmamızda 0,2 mg/ml lik mitomisin-C'yi 5 dakika boyunca topikal olarak hasar oluşturulan trakeal bölgeye uyguladık.

Laringotrakeal stenozda mitomisin-C uygulanmasıyla ilgili ilk deneysel çalışma Correa ve ark. (2) tarafından yayınlanmıştır. Çalışmalarında köpeklerin subglottik bölgelerine karbondioksit lazer ile radial insizyonlar yaparak subglottik stenoz oluşturmuşlardır. Sonrasında denekleri iki gruba ayırarak 1. gruba seri dilatasyon sonrasında 10 mg/ml mitomisin-C topikal beş dakika boyunca uygulamışlar, 2. gruba ise seri dilatasyon sonrasında herhangi bir uygulama yapmamışlar. Altı hafta süre ile direkt mikrolarengoskopi ve fotodökümantasyon yapılarak olguları izlemişlerdir. Fotodökümantasyon ile yapılan morfometrik analizde tedavi gören grupta belirgin havayolu açıklığı, histopatolojik değerlendirmede ise subglottik bölgede kollajen formasyonunda istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit etmişlerdir.

Spector ve ark. (15) benzer bir çalışmada histopatolojik değerlendirme sonrasında mitomisin-C'nin skar ve granülasyon dokusunu, sineşi formasyonunu, kollajen miktarını ve fibroblast proliferasyonunu azalttığını bildirmişlerdir.

Eliashar ve ark. (3) yaptıkları çalışmada köpeklerin subglottik bölgelerini elektokoter kullanarak tahriş etmiş laringotrakeal stenoz modeli oluşturmuşlardır. Olguları 3 gruba ayırarak 1. ve 2. gruba 0,2 mg/ml mitomisin-C hasardan sonra subglottik bölgeye 5 dakika uygulamış, 2. gruba 1. gruptan farklı olarak hasarın 2. gününde mitomisin-C uygulamasını tekrarlamışlardır. 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 mitomisin-C'nin (2. grup) tek doz kullanımına (1. grup) göre bir avantajının olmadığı görülmüştür.

Coppit ve ark (16) deneysel çalışmalarında mitomisin-C'nin trakeal yara iyileşmesinde yararı olmadığını bildirdiler. Araştırmacılar tüm olgulara aurikuler greft ile laringotrakeal rekonstrüksiyon yaptıktan sonra denekleri 4 gruba

ayırdılar. Birinci grubu 3. günde 2. grubu 7. günde sakrifiye ettiler. Üçüncü ve 4. gruba 7. günde mitomisin-C 0,5 mg/ml 2 dakika boyunca topikal olarak greft konulan bölgeye uyguladılar. Üçüncü grubu 14. günde, 4. grubu 21. günde sakrifiye ettiler. Yapılan histopatolojik incelemede 4 grup arasında trakeal granülasyon dokusu gelişimi açısından anlamlı bir fark olmadığını bildirdiler.

Spector ve ark (17) 2001 yılında yayınladıkları bir yazıda mitomisin-C'nin köpeklerde anterior glottik restenoz gelişimini azalttığını belirtmişlerdir.

Eliashar ve ark (18) başka bir çalışmada köpeklerde laringotrakeal stenoz oluşturduktan sonra endoskopik dilatasyon uygulamışlar. Bir gruba mitomisin-C uygularken diğer gruba uygulamamışlar fakat, iki grup arasında stenoz açısından anlamlı bir fark elde edememişlerdir.

Cincik ve ark. (8) tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmada laringofissür yöntemi ile trakeal hasar oluşturduktan sonra denekleri 4 gruba ayırdılar. Birinci gruba %1'lik mitomisin-C 0,4 mg/ml 2. gruba kontrol grubu olarak yalnızca topikal salin uyguladılar. Üçüncü gruba 5 mg 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu 0,2 ml sodyum hiyalürinat içinde, kontrol grubu olarak 4. gruba 0,2 ml sodyum hiyalürinatı paratrakeal bölgeye enjekte ettiler. Bu gruplardan 2 ve 6 haftalık izlem sonrasında dokuların histolojik olarak incelendiği iki alt grup oluşturdu. Dokuları histolojik olarak fibrozis, inflamasyon, neovaskülarizasyon ve epitelyal rejenerasyon açısından değerlendirdiler. Sonuçta mitomisin-C ve 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu uygulanan gruplarda fibrozisin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğunu tespit ettiler. Diğer histolojik değerlendirmelerde (inflamasyon, neovaskülarizasyon ve epitelyal rejenerasyon) istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmedi. Çalışmamızda inflamasyon açısından mitomisin-C uygulanan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark görülmemişken ( $p>0,05$ ), inflamatuvar hücre sayısı literatürle ters olarak mitomisin-C uygulanan grupta daha fazla tespit edildi.

Roh (19) yaptığı çalışmada tavşanların posterior glottik bölgesini CO2 lazer ile tahriş ettikten sonra mitomisin-C uygulanan grubu kontrol grubuyla karşılaştırdılar. Histopatolojik değerlendirmede granülasyon dokusu oluşumunun

mitomisin-C uygulanan grupta kontrol grubuna göre anlamlı derece az olduğunu buldular.

Yine Roh ve Yoon (20) köpeklerin anterior glottis bölgesine striping uyguladıktan hemen sonra bir gruba mitomisin-C, diğer gruba topikal salin uyguladılar. Striping yaptıkları kontrol grubunu daha sonra 3. ve 6. hafta mitomisin-C ve topikal salin uyguladıkları iki gruba ayırdılar ve glottik bölgede web formasyonu oluşumunu değerlendirdiler. Hasar başlangıcında hemen mitomisin-C uygulanan grupta web formasyonu oluşumunda salin grubuna göre azalma tespit edildi (%31-%72). Oturmuş stenoz durumunda uygulanan topikal mitomisin-C ve salin karşılaştırıldığında fark gözlenmedi. Roh ve ark. (21) 2006 yılında tavşanlarda posterior glottik stenoz oluşturup mitomisin-C uyguladılar. Mitomisin-C uygulanan grupta stenoz gelişimi daha azdı.

Shvidler ve ark (22) gerçekleştirdikleri hayvan çalışmasında, entübasyon yaparak laringotrakeal bölgeyi hasarlamışlar ve sonrasında stenoz oluşturmuşlar. Oluşan stenozu çalışmanın 28. gününde endoskopik CO2 lazer ile eksize etmişler. Lazer uygulaması sonrasında 4 grup oluşturmuşlar. Birinci gruba 0,2 mg/ml, 2. gruba 1 mg/ml 3. gruba 10 mg/ml mitomisin-C uygularken 4. gruba herhangi bir tedavi verilmeyerek kontrol grubu oluşturmuşlar. Gruplar arasında gerek hava yolu açıklığının değerlendirilmesinde gerekse histopatolojik değerlendirmede anlamlı bir fark elde edememişlerdir.

Roh ve ark. (23) 2007 yılında yayınlanan çalışmalarında tavşanların subglottik bölgelerini hasarlama şekline göre gruplara ayırdılar. Birinci grupta deneklerin subglottik bölgelerini 120° anterior kısımdaki mukoza tam kat (full tikness) olarak eksize ettiler. İkinci grupta anterior 120°'lik bölgenin mukozasını parsiyel olarak eksize ettiler. Üçüncü grupta mukozayı parsiyel olarak 360° olarak subglottik bölgenin tamamını içerecek şekilde eksize ettiler. Tüm gruplardaki tavşanlara mitomisin-C ve salin uygulamışlardır. Mitomisin-C ve salin uygulanımı tavşan subglottik bölgesinin ayrı yerlerine ve ayrı zamanlarda uygulanmıştır. Histopatolojik olarak 3. hafta sonunda değerlendirildiğinde tüm gruplarda salin uygulanan bölge ile mitomisin uygulanan bölge arasında anlamlı bir fark elde edilememiştir.

Çalışmamızda fibrozis oluşma açısından mitomisin-C uygulanan grup (C grubu) kontrol grubuna (E grubu) göre anlamlı bir fark görüldü ( $p<0,05$ ). Mitomisin-C' nin gelişmiş olan stenoza, endoskopik dilatasyon ve CO2 lazer ile beraber uygulanması ile bazı çalışmalarda fayda sağlanamamıştır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi laringotrakeal internal travma ile laringotrakeal stenoz oluşturulan çalışmalarda ise mitomisin-C fibroz doku gelişimini baskılamada faydalı görülmüştür. İnflamasyon açısından değerlendirdiğimizde ise mitomisin-C uygulanan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark görülmemişken ( $p>0,05$ ), inflamatuvar hücre sayısı mitomisin-C uygulanan grupta fazla değerlendirildi.

Trakeal stenozda hem klinik hem de deneysel amaçlı kullanılan birçok ajan bulunmaktadır. Kortikosteroidler ilk kullanılan ilaçlardan biridir. Karnitin deneysel amaçlı, 5-florourasil triamsinolon asetonid kombinasyonu her iki amaçlı kullanılmıştır. Ancak asıl yoğunlaşma mitomisin-C üzerinde olmuştur. Mitomisin-C ile ilgili lehte ve alehte çok sayıda araştırma vardır. Yapılan araştırmalar içinde bizim karşılaştığımız kadarıyla oluşturulan fibrozisi üç boyutlu hacimsel olarak değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu yöntemin avantajı fibrozisi gerçek boyutlarıyla değerlendirebilmesidir. Histomorfometrik yöntemle trakeal hasar modeli oluşturduğumuz trakeaları incelediğimizde mitomisin-C uygulanan denekler en az fibrozis formasyonu olan gruptu. Daha sonra sırasıyla 5-florourasil triamsinolon asetoid kombinasyonu ve karnitin grubu gelmekteydi. Deksametazon uyguladığımız grupta fibrozis hacmi kontrol grubundan daha fazlaydı.

Araştırmayı gerçekleştirirken bizim bir amacımız da bu ilaçların fibrozis oluşumu üzerine olan etkilerini birbirleriyle karşılaştırmaktı. Buna göre en az fibrozis oluşan mitomisin-C ile 5-florourasil triamsinolon asetonid kombinasyonu karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). Karnitinle karşılaştırıldığında karnitin de kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde az fibrozis oluşturmasına rağmen mitomisin-C istatistiksel olarak karnitinden daha az fibrozis oluşturdu ( $p<0,05$ ). İstatistiksel olarak anlamlı fark mitomisin-C ile deksametazon arasında da mevcuttu ve bu fark mitomisin-C lehineydi.

Mitomisin-C fibroblast aktivasyonunu ve proliferasyonunu etkiler. Fibrotik dokuda önemli bir yapı olan kollajenin üretimini azaltır (110-115). 5-



florourasil triamsinolon asetonid kombinasyonu antiinflamatuvar etkiye ve fibroblastların proliferasyonunu azaltıcı etkiye sahiptir (42,103,104). Bu çalışmada deksametazonun fibrotik dokuyu azaltıcı etkisinin olmayışının tespit edilmesi ve 5-florourasilin steroid olan triamsinolon ile kombinasyonun kullanılması mitomisin-C ile 5-florourasil triamsinolon asetonid bileşiği arasında istatistiksel olmasa da farklı sonucu açıklayabilir. Karnitin antioksidan etkisi ile ön plana çıkmaktadır (50,51). Kontrol grubuna göre anlamlı fibrozis azalmasına yol açmasına rağmen mitomisin-C ve 5-florourasil triamsinolon asetonid bileşiğine göre bu grupta daha fazla fibrozis meydana gelmiştir. Bu sonuçlar yara iyileşmesinin düzenlenmesinde fibroblastların aktivitesi ve proliferasyonunun engellenmesinin stenoz tedavisinde anahtar rolü üstlendiğini düşündürmektedir.

Deksametazon uygulanan ratlarda kontrol grubu da dâhil histomorfometrik yöntemle tespit edilen fibrozis hacmi tüm gruplardan daha fazlaydı. 5-florourasil triamsinolon asetonid bileşiği dışında bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Deksametazon ile 5-florourasil triamsinolon asetonid bileşiği ile istatistiksel fark olmayışı gruplarda denek sayısının farklılığına bağlandı (A grubu: 6, B: grubu 7, C grubu: 7, D grubu: 5). Çünkü B grubunu oluşturan karnitin uygulanan ratlarda fibrozis hacmi A grubunu oluşturan 5-florourasil triamsinolon asetonid bileşiğine göre daha çoktu ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Karnitin uygulanan grupla deksametazon uygulanan grup arasında da istatistiksel fark varken 5-florourasil triamsinolon asetonid bileşiği uygulanan grupla olmayışı denek sayılarının farklılığıyla açıklanmaktadır.

Kortikosteroidler yara iyileşmesini inflamasyon ve proliferasyon evresinde etkiler. Yara yerinde hücre göçünü, proliferasyonunu ve angiogenezi engellerler (99). Bizim trakeal hasar modelimizde deksametazon uygulanması kontrol grubundan bile daha fazla fibrotik doku oluşmasına yol açmıştır. Çalışmamızda inflamatuvar hücre sayısı ile fibrozis oluşumu arasında ters bir korelasyon gözlemlendi. İnflamatuvar hücre sayısı en fazla olan mitomisin-C uygulanan grupta fibrozisli hacim sonucu en az oranda gözlenirken, deksametazon uygulanan grupta tam tersi bir sonuçla karşılaştık.

Denek gruplarında inflamatuvar hücre sayısını değerlendirdiğimizde, deksametazon grubunda diğer gruplara göre inflamasyonun çok baskılandığı

görülmektedir. Deksametazonun başarısızlığının nedeni bu olabilir. Böyle bir sonuç bize yara iyileşmesinin düzenlenmesinde ilaçların iyileşme fazları üzerine etkisinde seçici davranan tedavilere yönelinmesi gerektiği sonucuna götürebilir. Çünkü bu çalışmada en iyi sonuçlar fibroblastlar üzerine etkisi olan mitomisin-C ve 5-florourasil triamsinolon asetonid bileşimi uygulanan deneklerde elde edilmiştir.

## 6. SONUÇ

Trakeal stenoz tedavisinde tüm çabalara rağmen oluşan fibrozis nedeniyle tekrar stenoz gelişmesi yeni tedavi arayışlarını öne çıkarmıştır sonucu restenoz. Özellikle yara iyileşmesini düzenleyici medikasyonlar denenmiş ve denenmektedir. Bu çalışmada daha önce farklı çalışmalarda yara iyileşmesi üzerine etkinliği araştırılan karnitin, mitomisin-C, 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu ve deksametazonun trakeal hasra oluşturulan bölgede fibrozisi önleme yetenekleri araştırıldı.

Sonuç olarak;

1. Mitomisin-C, 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu ve karnitinin fibrozis ve skar oluşumunu anlamlı olarak engellediği,
2. Mitomisin-C ve 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonunun karnitinden anlamlı olarak daha skar ve fibrozis oluşturduğu,
3. Deksametazonun skar ve fibrozis oluşumunu engellemede etkin olmadığı,
4. Mitomisin-C, 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu, karnitin ve deksametazonun inflamasyon üzerine belirgin etkisinin olmadığı,
5. Mitomisin-C, 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu, karnitin ve deksametazonun subglottik bölgede nekroza yol açmadığı,
6. Trakeal hasarda mitomisin-C, 5-florourasil/triamsinolon asetonid kombinasyonu ve karnitinin fibrozise bağlı stenoz oluşumunu azaltmak ya da önlemek için kullanılabilecekleri sonucuna varıldı.

## 7. KAYNAKLAR

1. Hirshoren N, Eliashar R. Wound-healing modulation in upper airway stenosis-Myths and facts. *Head Neck* 2009;31:111-26.
2. Correa AJ, Reinisch L, Sanders DL, Haung S, Deriso W, Duncavage JA, Garrett CG. Inhibition of subglottic stenosis with mitomycin-C in the canine model. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108:1053-60.
3. Eliashar R, Eliachar I, Esclamado R, Gramlich T, Strome M. Can topical mitomycin prevent laryngotracheal stenosis? *Laryngoscope* 1999; 109: 1594-1600.
4. Ingrams DR, Sukin SW, Ashton P, Valtonen HJ, Pankratov MM, Shapshay SM. Does slow release 5-fluorouracil and triamcinolone reduce subglottic stenosis? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118:174-7.
5. Aslan I, Ulubil A, Oysu Ç, Yazıcıoğlu E, Başerer N. Larengotrakeal stenozlarda topikal "mitomisin-C" uygulaması. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 39: 109-112, 2001.
6. Rahbar R, Shapshay SM, Healy GB. Mitomycine. Effects on laryngeal and tracheal stenosis, benefits and complications. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110: 1-6.
7. Pata YS, Akbas Y, Unal M, Aydin O, Gorur K, Ozcan C, Polat G. Prevention of laryngotracheal stenosis with carnitine after tracheotomy: An experimental study on rats. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67: 881-8.
8. Cincik H, Gungor A, Cakmak A, Omeroglu A, Poyrazoglu E, Yildirim S, Cekin E, Candan H. The effects of mitomycin C and 5-fluorouracil/triamcinolone on fibrosis/scar tissue formation secondary to subglottic trauma. *Am J Otolaryngol* 2005; 26: 45-50.
9. Ertugrul EE, Cincik H, Dogru S, Cekin E, Berber U, Gungor A, Poyrazoglu IE. Effects of halofuginone on fibrosis formation secondary to experimentally induced subglottic trauma. *Laryngoscope* 2007;117:299-302.
10. 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.

11. Shapshay SM, Beamis JF, Hybels RL, Bohigian RK. Endoscopic treatment of subglottic and tracheal stenosis by radial laser incision and dilation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1987; 96: 661-4.
12. Croft CB, Zub K, Borowiecki B. Therapy of iatrogenic subglottic Stenosis: A steroid/antibiotic regimen. *Laryngoscope* 1979; 89: 482-9.
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. Ingrams DR, Ashton P, Dhingra J, Shah R, Shapshay SM. Slow-release 5-fluorouracil and triamcinolone reduces subglottic stenosis in a rabbit model. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109:422-4.
15. Spector J, Werkhaven JA, Spector NC, Haung S, Page RN, Baranowski B, Luther M., McGehee B, Reinisch L. Preservation of Function and Histologic Appearance in the Injured Glottis with Topical Mitomycin-C. *Laryngoscope* 1999;109: 1125-29.
16. Coppit G, Perkins J, Munaretto J, Nielsen R, McKinney L, Ulnick K. The effects of mitomycin-C and stenting on airway wound healing after laryngotracheal reconstruction in a pig model. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000;53:125–135.
17. Spector JE, Werkhaven JA, Spector NC, Huang S, Sanders D, Reinisch L. Prevention of anterior glottic restenosis in a canine model with topical mitomycin-C. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:1007–1010.
18. Eliashar R, Gross M, Maly B, Sichel JY. Mitomycin does not prevent laryngotracheal repeat stenosis after endoscopic dilation surgery: An animal study. *Laryngoscope* 2004;114:743–6.
19. Roh JL. Prevention of posterior glottic stenosis by mitomycin C. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114:558–62.
20. Roh JL, Yoon YH. Prevention of anterior glottic stenosis after bilateral vocal fold stripping with mitomycin C. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:690–5.
21. Roh JL, Lee YW, Park CI. Can mitomycin C really prevent airway stenosis? *Laryngoscope* 2006;116:440–5.
22. Shvidler J, Bothwell NE, Cable B. Refining Indications for the use of mitomycin-C using a randomized controlled trial with an animal model. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:653–7.

23. Roh JL, Kim DH, Rha KS, Sung MW, Kim KH, Park CI. Benefits and risks of mitomycin use in the traumatized tracheal mucosa. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:459–63.
24. Aboussouan LS, Stoller JK. Diagnosis and management of upper airway obstruction. *Clinics in Chest Medicine* 1994;15: 35-53.
25. Arjmand EM, Spector JG. Airway control and laryngotracheal stenosis. *Otorhinolaryngology*. (Eds) Ballenger JJ Snow JB, 1996;27:478-9.
26. Weber AL, Grillo H. Tracheal lesions-assessment by conventional films, CT and MRI. *Israel Journal of Medical Science* 1992; 28: 233-40.
27. Baker HJ, Lindsey JR, Weisbroth BH. The laboratory rat, Volume 1, *Biology and Diseases*.
28. McCaffrey TV. Management of laryngotracheal stenosis on the basis of site and severity. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 1993;109: 468-73.
29. Delgado A, Pena-Garcia J, Marin J, Aguirre H. Tracheal reconstruction. *Rev. Laryngology Otology Rhinology* 1993; 114: 21-4.
30. Cansız H, Papila I, Çanakcioğlu S, Güneş MS, Sert İ, Şekercioğlu N. Larengotrakeal stenozlarda cerrahi yaklaşımlar. *KBB İhtisas Dergisi* 1996 3; 494-8.
31. Florange W, Müller J, Forster E: Morfologie de la necrose trachea apres tracheotomie et utilisation prothese respiratuar. *Anesth Analg* 1965;22:693.
32. Pearson BW: 1976, Trachea: tracheal stenosis. In: *Scientific foundations otolaryngology*, ed. Hinchcliffe R, Harrison D, pp. 919-33. Year Book Medical Publishers, Chicago, IL.
33. McComb H: Treatment of trakeal stenosis. *Plast Reconstr Surg* 1967;39:43.
34. Meyer R, Flemming I. *Reconstructive surgery of the trachea*. New York Thieme 1982, 25-6.
35. Montgomery WW. Tracheal stenosis. Çeviri, Erişen L. *Nobel Tıp Kitapevi* 2004; 224:48.
36. Cotton RT. Management of subglottic stenosis. Andrew LJ, Ronald BK. *The Otolaryngologic Clinics of North America*. W.B. Saunders Company 2000;112-3.
37. Wanamaker J, Eliachar I. An overview of treatment options for lower airway obstruction. *Otolaryngologic Clinics of North America* 1995; 28: 751-70.

38. Rimell FL, Stool SE. Diagnosis and management of pediatric tracheal stenosis. *Otolaryngologic Clinics of North America* 1995; 28: 809-27.
39. 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.
40. Kayaalp SO: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 10. Baskı, Ankara, Feryal Matbacılık 2002; 399-404.
41. Rubinfeld RS, Pfister RR, Stein RM. Serious complications of topical mitomycin-C after pterygium surgery. *Ophthalmology* 1992; 99: 1647-54.
42. Kayaalp SO: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 10. Baskı, Ankara, Feryal Matbacılık 2002;1233-5.
43. Balazs, EA, Freeman, MI, Kloti, R. Hyaluronic acid and replacement of vitreous and aqueous humor. *Mod Probl Ophthalmoi* 1972;10:3-21.
44. Balaw EA. Sodium hyaluronate and viscosurgery. In: Miller D, Stegmann R (eds): *Healon (Sodium Hyaluronate): a Guide to its Use in Ophthalmic Surgery*. New York: John Wiley & Sons 1983;5-29.
45. Meyer K, Palmer JW. The polysaccharide of the vitreous humor. *J Biol Chem* 1934;107: 629-34.
46. Mariah SH, James BK, Barry CS, Steven MZ, Robert L. Quantitative and comparative studies of the vocal fold extracellular matrix; elastic fibers and hyaluronic acid. *Ann Oto Rhinol Laryngol* 2006;115: 156-64.
47. Harper P, Waldström C, Cederbald G. Carnitine measurements in liver, muscle tissue and blood in normal subjects. *Clinical Chemistry* 1993;39: 592-9.
48. Brevetti G, Chiariello M, Ferulano G, Policicchio A, Neveola E, Rossini A, Attisano T, Ambrosio G, Siliprandi N, Angelini C. Increases in walking distance in patients with peripheral vascular disease treated with L-carnitine: A double-blind, cross-over study. *Circulation* 1988; 77: 767-73.
49. Siliprandi N, Sartorelli L, Ciman M, Di Lisa F. Carnitine: metabolism and clinical chemistry. *Clinica Chimica Acta* 1989;183:3-12.
50. Izgut-Uysal VN, Agac A, Derin N. Effect of carnitine on stress-induced lipid peroxidation in rat gastric mucosa. *J Gastroenterol* 2001;36:231-6.
51. Gülçin İ. Antioxidant and antiradical activities of L-Carnitine *Life Sci* 2006;78: 803-1.

52. Arsenian MA. Carnitine and its derivatives in cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;40:265-86
53. Arslan E, Milcan A, Unal S, Demirkan F, Polat A, Bagdatoglu O, Aksoy A, Polat G. The effects of carnitine on distally-burned dorsal skin flap: An experimental study in rats. *Burns* 2003;29:221-7.
54. Ferrari R, Visioli O. Effects of L-carnitine in coronary artery disease patients. In: Ferrari R, Dimauro S, Sherwood G, eds. *L-carnitine and its role in medicine*. London: Academic Press 1992;265-82.
55. Romundstad L, Breivik H, Niemi G, Helle A, Stubhaug A. Methylprednisolone intravenously 1 day after surgery has sustained analgesic and opioid sparing effects. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48: 1223-31.
56. Engin A. Yara iyileşmesi. Sayek İ, ed. *Temel Cerrahi* 2. baskı. Ankara: Güneş Kitapevi Ltd 1996:266-77.
57. Çelik O: Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi, 2. Cilt, Atlas Tıp Kitapevi 2007;1039-48.
58. Cohen IK, Diegelmann RH, Yager DR. Wound care and wound healing. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, eds. *Principles of Surgery*, 7th ed. New York. McGraw-Hill 1999;263-95.
59. Wahl LM, Wahl SM. Inflammation. In: Cohen IK, Diegelmann RP, Lindblad WJ. *Wound Healing. Biochemical and Clinical Aspects*. Philadelphia: WB Saunders 1992;40-65.
60. Kivirikinen M, Vaeheri A, Roberts PJ. Sequential appearance of fibronectin and collagen in experimental granulation tissue. *Lab Invest* 1980;43:47-52.
61. Barbut A, Regan MC. Biology of wound healing. In: Fischer JA, ed. *Surgical Basic Science*. St Louis; Mosby-Yearbook 1993:67-89.
62. Polverini PJ, Cotran PS, Gimbrone MA Jr. Activated macrophages induce vascular proliferation. *Nature* 1977;269:804-7.
63. Browder W, Williams D, Lucore P. Effect of enhanced macrophage function on early wound healing. *Surgery* 1988;104:224-7,
64. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. *Surg Clin North Am* 1997;77:509-28.
65. Borowiecki B, Croft CB. Experimental animal model of subglottic stenosis. *Ann Otol* 1977;86:835-40.



66. Campbell BH, Dennison BF, Durkin GE, Strigenz MA, Toohill RJ. Early and late dilation for acquired subglottic stenosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;95:566-73.
67. Marshak G, Doyle WJ, Bluestone CD. Canine model of subglottic stenosis secondary to prolonged endotracheal intubation. *Laryngoscope* 1982;92:805-9.
68. Grillo HC, Donahue DM, Mathisen DJ, Wain JC, Wright CD. Postintubation tracheal stenosis. Treatment and results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:86-92.
69. Stauffer JL, Olson DE, Petty TL. Complications and consequences of endotracheal intubation and tracheotomy. A prospective study of 150 critically ill adult patients. *Am J Med* 1981;70:65-76.
70. Whited RE. Posterior commissure stenosis postlong term intubation. *Laryngoscope* 1983; 93:1314.
71. Dean M, Hermes CG, John CW. Reoperative tracheal resection and reconstruction for unsuccessful repair of post intubation stenosis. *The Journal of thoracic and cardiovascular Surg* 1997;114:934-9.
72. Anand VK, Alemar G, Warren, ET. Surgical consideration in tracheal stenosis. *Laryngoscope* 1992; 102: 237-43.
73. Maassen W, Greschuchna D, Vogt-Moykopf I, Toomes H, Lüllig H. Tracheal resection - state of the art. *Thorac. Cardiovasc. Surgery* 1985;33: 2-7.
74. Mansour KA, Lee RB, Miller JJ. Tracheal Resections. Lessons learned. *Annals of Thoracic Surgery* 1994; 57: 1120-5.
75. Aboulker P, Sterkers JM, Demaldent JE. Modifications apportées à l'intervention de Rtehi: Intérêt dans les stenoses laryngo-tracheales et tracheales. *Ann Otol Laryngol* 1996; 83:98-106.
76. Montgomery WW. T-tube tracheal stent. *Arch Otolaryngol* 1965;82:320-1.
77. Cardoso PFG, Pearson FG. Diagnosis and Management of Tracheal Neoplasms. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, (Eds) Cummings, CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause JC, Schuller DE, Richardson MA, Mosby Year Book. Third Edition, USA 1998;2339-48.
78. Cynthia SC, Virginia L, Jaime Y, Todd W, Scott JS. Airway stent. *Ann Thorac Surg* 2008;85:792-6.

79. Atinkaya C, Şahin E, Kutluay H, Ökten İ. Postentübasyon trakeal stenozlarda stentin rolü. *T Klin J Med Sci* 2003;23:310-8.
80. Dumon JF, Cavaliere S, Diaz-Jiminez JP. Seven-year experience with the Dumon prosthesis. *J Bronchol* 1996;31:6-10.
81. Loccourrage O, Noudo P, Bronsnu D, Trachealresection with end to end anastomosis for isolated postintubation cervical tracheal stenosis: Long term result. *Ann Otol Rhinol Loryngol* 1996;105:944-8.
82. Rethi A: An operation for cicatricial stenosis of the larynx. *J Laryngol Otol* 1956;70: 283-93.
83. Grahne B. Operative treatment of severe chronic - traumatic laryngeal stenosis in infants up to 3 years old. *Acta Otolaryngol*, 1971;72:134-7.
84. Fearon B, Cotton RT. Surgical correction of subglottic stenosis of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1972;81;508-13.
85. Zalzal GH, Cotton RT, Macadams AJ. The survival of costal cartilage graft in laryngotracheal re construction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;94: 204-11.
86. Neelson RJ, Goldber L, White RA, Shors E, Hirose FM. Neovascularity of a Trocheal Prothesis Tissue Complex. *The Journal of Thoracic and Cardiovascm Surg* 1983;86:800-8.
87. Stein JM, Eliashar R, Eliachar I, Strome M: Effect of mechanical reinforcement on stability of the rotary door flap laryngotracheal reconstruction: A canine study. *Laryngoscope* 2000;110:2135-42.
88. Heater C, Herington BA. Modern management of laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope* 2006;116:1553-7.
89. Simpson G, Strong MS, Healy GB, Shapshay SM, Vaughan CW. Predictive factors of success or failure in the endoscopic management of laryngeal and tracheal stenosis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol* 1982;91:384-8.
90. Frederick C.R, Lisa AO, Mark S C. Adult subglottic stenosis: Management with laser incisions and mitomycin-C. *Laryngoscope* 2008;118:1542-8.
91. Strong MS, Vaughan CW, Polanyi G, Wallace R. Bronchoscopic carbon dioxide laser surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1974; 83:769-76.
92. Andrews AH, Horowitz SL. Bronchoscopic CO2 laser surgery lasers. *Surg Med* 1980;1: 35-45.

93. Carruth J.A. The role of lasers in otolaryngology. *World J Surg* 1983;7: 719- 24.
94. Ossoff RH, Tucker GF, Duncavage JA, Toohill RJ. Efficacy of bronchoscopic carbon dioxide laser surgery for benign strictures of the trachea. *Laryngoscope* 1985;95:1220-3.
95. Brown MT, Montgomery WW. Microbiology of tracheal granulation tissue associated with silicone airway prostheses. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996;105:624-7.
96. Hartig GK, Myer CM III, Wiatrak BJ, Bower CM. Giant suprastomal granuloma as a laryngeal mass. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993;102:701-4.
97. Matt BH, Myer CN III, Harrison CJ, Reising SF, Cotton RT. Tracheal granulation tissue: a study of bacteriology. *Arch Otol Head Neck Surg* 1991;117:538-41.
98. Sasaki CT, Horiuchi M, Koss N. Tracheostomy-related subglottic stenosis: Bacteriologic pathogenesis. *Laryngoscope* 1979;6:857-65.
99. Sreeram AB, Corey JP. Congenital angiotensin-converting enzyme deficiency presenting as recurrent angioedema of upper airway in adult life. *Head Neck Surg* 1995;112:421-3.
100. Dixon HS. Allergy and laryngeal disease. *Otolaryngology North Am* 1992;25:239-50.
101. Campbell BH, Dennison BF, Durkin GE, Strigenz MA, Toohill RJ. Early and late dilation for acquired subglottic stenosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 95:566-73.
102. O'Neill JA Jr. Experience with iatrogenic laryngeal and tracheal stenoses. *J Pediatr Surg* 1984;19:235-8.
103. Liebmann JM, Ritch R, Marmor M, Nunez J, Wolner B. Initial 5-fluorouracil trabeculectomy in uncomplicated glaucoma. *Ophthalmology* 1991;98:1036-41.
104. Smith S, D'Amore PA, Dreyer EB. Comparative toxicity of mitomycin-C and 5-fluorouracil in vitro. *Am J Ophthalmol* 1994;118:332-7.
105. Tanaka Y, Sasaki . Fukui F, Waki H, Kawabata T, Okazaki M. Acetyl-L-carnitine supplementation restores decreased tissue carnitine levels and impaired lipid metabolism in aged rats. *J Lipid Res* 2004;45:729-35.

106. Arafa HM, Sayed-Ahmed MM. Protective role of carnitine esters against alcohol-induced gastric lesions in rats. *Pharmacol Res* 2003;48: 285-90.
107. Sener G, Paskaloglu K, Satiroglu H, Alican I, Kacmaz A, Sakarcan A. L-Carnitine ameliorates oxidative damage due to chronic renal failure in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;43:698–705.
108. Appleyard CB, Wallace JL. Reactivation of hapten-induced colitis and its prevention by anti-inflammatory drugs. *Am J Physiol* 1995;269:119–25.
109. Grisham MB. Oxidants and free radicals in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994;344:859-61.
110. Desmouliere A, Redard M, Darby I, Gabbiani G. Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar. *Am J Pathol* 1995;146:56-66.
111. Theodore C, Shaun SK, James K: Effects of mitomycin-C on normal dermal fibroblasts. *Laryngoscope* 2006;116:514–7.
112. 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.
113. 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.
114. Lee DA, Lee TC, Cortes AE, Kitada S: Effects of mithramycin, mitomycin, daunorubicin, and bleomycin on human subconjunctival fibroblast attachment and proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:2136-44.
115. Khaw PT, Doyle JW, Sherwood MB, Smith MF, McGorray S. Effects of intraoperative 5-fluorouracil or mitomycin-C on glaucoma filtration surgery in the rabbit. *Ophthalmology* 1993;100:367-72.
116. Kunitomo N, Mori S: Studies on the pterygium. Part IV. A Treatment of the pterygium by mitomycin-C instillation. *Acta Soft Ophtalmol* 1963;67:601-7.
117. Chen C. Enhanced intraocular pressure controlling effectiveness of trabeculectomy by lokal application of mitomycin-C: *Trans Asia-Pacific Acad Ophtalmol* 1983;9:172-7.
118. Palmer S. Mytomicin as adjunct chemotherapy with trabeculectomy. *Ophthalmology* 1991;98:317-21.

119. Bergstrom TJ, Wilkinson WS, Skuta GL, Watnick RL, Elnor VM. The effects of subconjunctival mitomycin-C on glaucoma filtration surgery in rabbits. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1725-30.
120. Caliskan S, Orhan M, Irkeç M. Intraoperative and postoperative use of mitomycin-C in the treatment of primary pterygium. *Ophthalmic Surg Lasers* 1996;27:600-4.
121. Chen CW, Huang HT, Bair JS, Lee CC. Trabeculectomy with simultaneous topical application of mitomycin-C in refractory glaucoma. *J Ocul Pharmacol* 1990;6:175–182.
122. Chung JH, Cosenza MJ, Rahbar R, Metson RB: Mitomycin C for the prevention of adhesion formation after endoscopic sinus surgery: A Randomized, controlled study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 126:468-74.
123. Anand VK, Tabae A, Kacker A, Newman JG, Huang C. The role of mitomycin C in preventing synechia and stenosis after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 2004;18:311-4.
124. Ingrams DR, Volk MS, Biesman BS, Pankratov MM, Shapshay SM: Sinus surgery: Does mitomycin C reduce stenosis? *Laryngoscope* 1998;108:883-6.
125. O'Reilly RC, Goldman SA, Widner SA, Cass SP: Creating a stable tympanic membrane perforation using mitomycin C. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2001;124: 40-45.
126. D'eredita' R. Contact Diode Laser Myringotomy and mitomycin C in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:742-6.
127. Annino DJ Jr, Goguen LA: Mitomycin C for the treatment of pharyngoesophageal stricture after total laryngopharyngectomy and microvascular free tissue reconstruction. *Laryngoscope* 2003;113:1499-1502.
128. Erard AC, Monnier P, Spiliopoulos A, Nicod L. Mitomycin C for control of recurrent bronchial stenosis: A case report. *Chest* 2001;120:2103-5.
129. Gillespie MB, Day TA, Sharma AK, Brodsky MB, Martin-Harris B. Role of mitomycin in upper digestive tract stricture. *Head and Neck* 2007;29:12–7.
130. Jones LM, Guillory VL, Mair EA. Total nasopharyngeal stenosis: Treatment with laser excision, nasopharyngeal obturators and topical mitomycin-C. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:795-8.

131. Rahbar R, Jones DT, Nuss RC. The role of mitomycin in the prevention and treatment of scar formation in the pediatric aerodigestive tract: Friend or foe? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128:401-6.
132. Choong CK, Haddad FJ, Gee EY, Cooper JD. Feasibility and safety of airway bypass stent placement and influence of topical mitomycin C on stent patency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:632-8.
133. Danielle W, Scott EB. Mitomycin C and airway surgery: How well does it work? *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 2008; 138:700-9.