

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

BOYUN CERRAHİSİ SONRASI
ADEZYONLARIN ÖNLENMESİNDE
SİMVASTATİNİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Dilek IŞIK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gökhan İÇÖZ

2011 - İZMİR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum başta Ana Bilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Rasih YILMAZ, tez danışmanım Doç. Dr. Gökhan İçöz ve uzmanım Op. Dr. Özer MAKAY olmak üzere tüm hocalarım ve uzmanlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Cerrahinin ekip işi olduğunu düşünüyorum.Zorlu çalışma hayatımızı kolaylaştıran, destekçimiz olan tüm asistan,hemşire,sekreter ve personellerimize de teşekkür ederim.

Tez çalışmalarımındaki desteklerinden ötürü öncelikle “abim” Op. Dr. Özer Makay’a, Prof. Dr. Ömer Özütemiz’e, Doç. Dr. Yeşim Ertan’a, Prof. Dr. Çiğdem YENİSEY’e ve deneysel cerrahi çalışanlarına özellikle Çağlar UZ’a teşekkür ederim.

Hayat sebebim, ailem, güveninizi hiç yitirmediniz, desteğinizi hiç esirgemediniz. Siz olmadan olmazdı. Herşey için sonsuz teşekkür ederim. İyi ki varsınız.

İÇİNDEKİLER

| | | |
|-----|--------------------------------------|-----|
| 1- | GİRİŞ | 1 |
| 2- | BOYUN CERRAHİSİ TARİHÇESİ | 2 |
| 3- | BOYUN EMBRİYOLOJİSİ | 4 |
| 4- | BOYUN ANATOMİSİ | 6 |
| 5- | BOYUN CERRAHİSİ TEKNİKLERİ | 20 |
| | • TİROİDEKTOMİ | 20 |
| | • LARENJEKTOMİ | 21 |
| | • BOYUN DİSSEKSİYONLARI | 22 |
| 6- | ADEZYON OLUŞUM MEKANİZMASI | 25 |
| 7- | SİMVASTATİN | 30 |
| 8- | AMAÇ | 32 |
| 9- | GEREÇ VE YÖNTEM | 33 |
| 10- | BULGULAR,TABLolar VE GRAFİKLER | 35 |
| 11- | TARTIŞMA | 93 |
| 12- | SONUÇ | 98 |
| 13- | ÖZET | 99 |
| 14- | İNGİLİZCE ÖZET | 101 |
| 15- | KAYNAKLAR | 103 |

GİRİŞ

Birçok insan ve hayvan modelinde yapılan çalışmalarda cerrahi travma ile inflamatuvar bir reaksiyonun başladığı ve bunun sonucunda da peritoneal yüzeyde fibrinden zengin matrix depolandığı gösterilmiştir. Böylece komşu organ yüzeyi ile arada adezyon oluşumuna yatkınlık sağlanmaktadır (1). Adezyonlar cerrahinin önemli uzun dönem komplikasyonlarından biridir. Adezyonlar uygulanan cerrahi prosedüre bağlı olarak hastaların %60 ile %94'ünde görülebilmekte ve önemli morbiditeye neden olabilmektedir (2). Örneğin intraabdominal adezyonlar intestinal obstrüksiyonların %30'undan sorumludurlar (3-4). Karın cerrahisi sonrası kronik abdominal ağrıya, kadınlarda infertiliteye, fistül oluşumuna da yol açabilmektedirler (5-6). Postoperatif adezyonların önlenmesinde altın standart bir teknik bulunmamaktadır. Adezyonların azaltılmasında cerrahi esnasında nazik disseksiyon, yeterli hemostaz, yabancı cisimlerin giderilmesi, enfeksiyondan kaçınılması, termal hasarın önlenmesi en etkili yöntemler olarak gözükmektedir. Birçok klinik ve deneysel çalışmada adezyonların önlenmesinde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, heparin, opioidler, kemokinler, hiyaluronik asid ve karboksimetil selüloz içeren fizik bariyerler kullanılmıştır (7-8). Simvastatin de bu amaçla deneysel olarak kullanılan ilaçlardan biridir.

Simvastatin 3-hidroksi -3-metilglutaril- koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörüdür ve daha çok kolesterol düşürücü olarak kullanılır. Birçok çalışmada doku tipi plazminojen aktivatörünün aktivitesini arttırarak fibrinolitik kaskada etkisi olduğu gösterilmiştir (9-10). Bu çalışmada simvastatinin fibrinolitik kaskada olan etkisinden yararlanılarak boyun cerrahisi sonrası adezyon gelişiminin önlenmesine katkısı yapılan hayvan deneyleri ile ortaya konulmaya çalışılmıştır.

BOYUN CERRAHİSİ TARİHÇESİ

Tiroid cerrahisindeki ilk araştırmalar Schiff ile başlamış, 1882’de Reverdin’in köpeklerde uyguladığı total ve subtotal tiroidektomilerle devam etmiştir. Tiroid cerrahisi 19.yüzyıl ortalarına kadar % 40’tan fazla mortalite oranına sahip olmuştur (11). 1877’den önce Billroth Viyana’da bulunduğu sırada yaptığı tiroidektomilerde dünyaca ünlü bir isim haline gelmiş, kendi mortalite oranını % 40’tan % 8’e kadar dşrmştir. Tiroid cerrahisi tarihinde adı baş sıralarda geçen Kocher tiroid bezinin fizyoloji, patoloji ve cerrahisine olan katkılarından dolayı 1909 yılında Nobel Tıp dl’n kazanmıştır (11, 12,13, 14).

Angon Wlfer (1879), Theodor Billroth’un ameliyat ettiği hastalardaki gibi, sonradan gelişen tetani ile total tiroidektomi arasındaki ilişkiyi ilk kez belgelemiştir. (11,14). 1907 yılında Halsted ve Evans paratiroid bezinin cerrahi anatomisini detaylı biçimde yayınlamışlardır. Yayınladıkları makalede ilk kez paratiroid bezinin end arterle beslendiğini ve tiroid operasyonlarında paratiroid infarktının hipokalsemi için potansiyel bir risk olduğunu bildirmişlerdir (15). Boyun lenf nodlarına metastaza ilk dikkat çeken kişi 1847’de Chelius’dur. (16). Billroth ve Park ise dil kanserlerinde lenf nodu rezeksiyonun önemini vurgulamıştır (17).

Boyun kanserlerinde boyun disseksiyonunun sistematik kullanımı 1906’da Crile’in “radikal boyun disseksiyonunu” tanımlaması ile başlamıştır (18). Crile makalesinde uygun olgularda internal juguler ve sternokleidomastoid kasın korunabileceğini (modifiye radikal boyun disseksiyonu), lenf nodu tutulumu olmayan bazı olgularda da boyun disseksiyonu gerekliliğini vurgulamıştır. 1950’li yıllara kadar boyun kanseri tedavisinde standart yaklaşım radikal boyun disseksiyonu olmuş ve bu dönemde Hayes Martin ile John Conley bu görüşün şiddetli savunucusu ve uygulayıcısı olarak tanınmışlardır (17, 19).

Fonksiyonel boyun disseksiyonu terimi ilk kez 1960’lı yılların başında Arjantin’li cerrah Suarez tarafından kullanılmıştır. Ancak bu tekniğin İngiliz literatüründe popüler olması, bu tekniği Suarez’den ğrenen İtalyan Bocca ve İspanyol Gavilan sayesinde olmuştur (17, 19).

Patrik Watson’un 1866 da ilk total larenjektomiyi yaptığı düşünülse de onun bu ameliyatı yaptığına dair kesin kanıt bulunmamaktadır. Kendisi de raporunda hasta hayatta iken sadece trakeotomi açtığını ve hasta öldüğünde sifilitik larinkse total larenjektomi yaptığını kabul etmektedir. 1873’de Billroth larinks kanserinde ilk total larenjektomiyi

yapmıştır. Bu hastaya ilk önce vertikal krikotirotoni ile lokal intralaringeal eksizyon ve rekurens sebebiyle de bir ay sonra radikal cerrahi yapmıştır (20).

Lange (1879), Amerika'da ilk total larenjektomi yapımıştır. Geniş saha larenjektomi ise Jackson ve Babcock (1931) tarafından çok yaygın tümörlerde uygulanmıştır (21).

Vasküler cerrahi uygulamalarının başlangıcı oldukça eskidir. Milattan sonra ikinci yüzyılda antik Efes'te Ruphus, M.S. 130-200 yıllarında Galen, ve M.S. 500-550 yıllarında Amidah Aetius'un kanayan arter ve venleri bağlayarak durdurdukları bilinmektedir. Ambroise Pare 1551'de damarların bağlanmasını yeniden keşfetmiştir. 1908'lerde intimal iyileşmenin Jones tarafından fark edilmesiyle ciddi bir ilerleme sağlanmıştır (22, 23). İlk 1877 yılında ve Fransız Jaboulay 1896'da ilk olarak bir dikiş tekniği ile mikrovasküler anastomozdan bahsetmişlerdir (24).

BOYUN EMBRİYOLOJİSİ

İnsan embriyosunda erişkindeki gibi boyun bölgesi bulunmaz. 5. haftada önce farinks, bunu takiben de özefagus uzamaya başlar. Boyun 7. haftada artık görünür duruma gelir (25). Embriyonik farinks, her iki yandaki lateral brankial aparat ve bunların arasında kalan ventral tabandan meydana gelir. Her bir lateral brankial aparat endodermal poş, ektodermal brankial yarık, mezodermal brankial arkus ve brankial membrandan oluşur. Ventral taban ise endoderm kökenlidir ve buradan dil, tiroid bezi, larinks ve trakea gelişir (25).

Dört brankial arkusun gelişimi embriyogenezin 4.-5. haftalarında olur. Bu arkuslar dıştan her iki tarafta dörder adet brankial ya da faringeal yarık tarafından çevrelenir. Aynı anda iç tarafta da faringeal poşlar gelişir. Poşlarla yarıklar arası ilişki yoktur (25). Arkusları birbirine bağlayan köprü ektoderm ve endoderm tarafından oluşturulan brankial membranlar veya kapanma plaklarıdır (25).

Dış kulak yolu olarak geride kalan birinci faringeal yarık dışında faringeal yarıkların tamamı kaybolur. Timpan zarı olarak geride kalan birinci faringeal membran dışında diğer faringeal membranlar da kaybolur (25).

Faringeal arkuslar;

- Birinci arkustan çiğneme kasları, alt ve üst çene kemikleri, yanaklar ve alt göz kapakları gelişir. Bu arkusun innervasyonu trigeminal sinirin mandibuler dalı, kanlanması ise fasial arter tarafından sağlanır (25).
- İkinci arkus mimik kasları, stiloid çıkıntı, stilohiyoid kas, stilohiyoid ligaman, hiyoid kemiğin bir bölümü, stapes ve stapedius kasları, digastrik kasın posterior parçasını oluşturur. Siniri fasial sinir, arteri eksternal karotis arterdir (25).
- Üçüncü arkus stilofaringeal kası oluşturur. Glossofaringeal sinir tarafından innerve edilir, ana karotis arter tarafından beslenir (25).
- Dördüncü arkus larinksin krikotiroid kasının gelişimini sağlar. Siniri N.vagus'un superior laringeal dalıdır (26).
- Beşinci arkusun pratikte bulunmadığı varsayılır (26).
- Altıncı arkus dördüncü arkusla birleşerek laringeal kıkırdakları, tiroid kıkırdağını ve büyük olasılıkla da arkus aortayı, sağ subklavien arteri, pulmoner arteri ve duktus arteriozusu oluşturur. Altıncı arkusun mezodermi faringeal konstrüktör

kasların, faringeal ve laringeal kasların embriyogenezinden sorumludur. Siniri vagusun rekürren dalıdır (26).

Faringeal poşlar;

- Birinci faringeal poştan östaki borusu, orta kulak boşluğu, mastoid antrum ve mastoid hava hücreleri gelişir.
- İkinci faringeal poştan tonsiller ve tonsiller fossa gelişir.
- Üçüncü faringeal poşun dorsal bölümünden alt paratiroidler, ventral bölümünden timus gelişir.
- Dördüncü faringeal poşun dorsal bölümünden üst paratiroidler, ventral bölümünden timik dokunun küçük bir kısmı ve ultimobronkial cisimcik gelişir (27).

Tiroid bezi üçüncü haftanın sonunda birinci faringeal boşluk düzeyinde farinks tabanında epitelyal bir kalınlaşma olarak belirir. Tiroid bezi foramen çekum ile olan bağlantısını hiyoid kemiğin içinden yada önünden tiroglossal duktus yoluyla sağlar. Bu duktus genellikle gestasyonun 5. haftasında orta kesimlerinden kopar ancak bazen bu kanalın artıkları kalabilir. Başlangıçta düzensiz bir plak halinde olan tiroid bezi zamanla birbirine istmusla bağlanmış 2 lateral kanat şeklini alır (28).

Gestasyonun 3. haftasının sonunda embriyonik ön barsağın üst ucunun ventral yüzünde laringotrakeal oluk belirir. Bu oluşun distal ucu kaudale doğru ilerlerken proksimal ucu sefalik yönde ilerler. Bölünme önde trakea arkada özefagus olacak şekilde kaudalden başlar. 10. haftada trakeada kıkırdaklar ve primer bronşlar belirir (29). Özefagus nihai boyunu 7. haftada elde eder (30). Gestasyonun 6. haftasının başlarında parotid kanalı oral epitelden oluşmuş solid bir çıkıntı halinde belirir (31).

Sublingual bez de gestasyonun 6. haftasında primitif oral kavitenin tabanındaki endoderm ve oral epitelden belirir (32). Sublingual bezler gestasyonun 8. haftasında paralingual sulkustaki endodermal kökenli birkaç epitelyal tomurcuktan gelişir (33).

Solunum sistemi taslağı gestasyonel hayatın 4. haftasında önbarsağın tabanında belirir. Larinks primitif farinksin ince uzun bir divertikülü halinde ortaya çıkar. Larinks girişinde 5. - 6. haftalar arasında 3 şişlik oluşur. Anterior şişlik epiglottu oluşturur. Lateral şişlikler aritenoid şişliklerdir. Vokal ve vestibüler kıvrımlar mezenşimin yoğunlaşması ile oluşur. Laringeal kıkırdaklar brankial arkusun mezenşiminden gelişir. İntrinsik laringeal kaslar 4. ve 6. arkusların mezoderminden gelişir (34).

BOYUN ANATOMİSİ

Yüzeyel Anatomi:

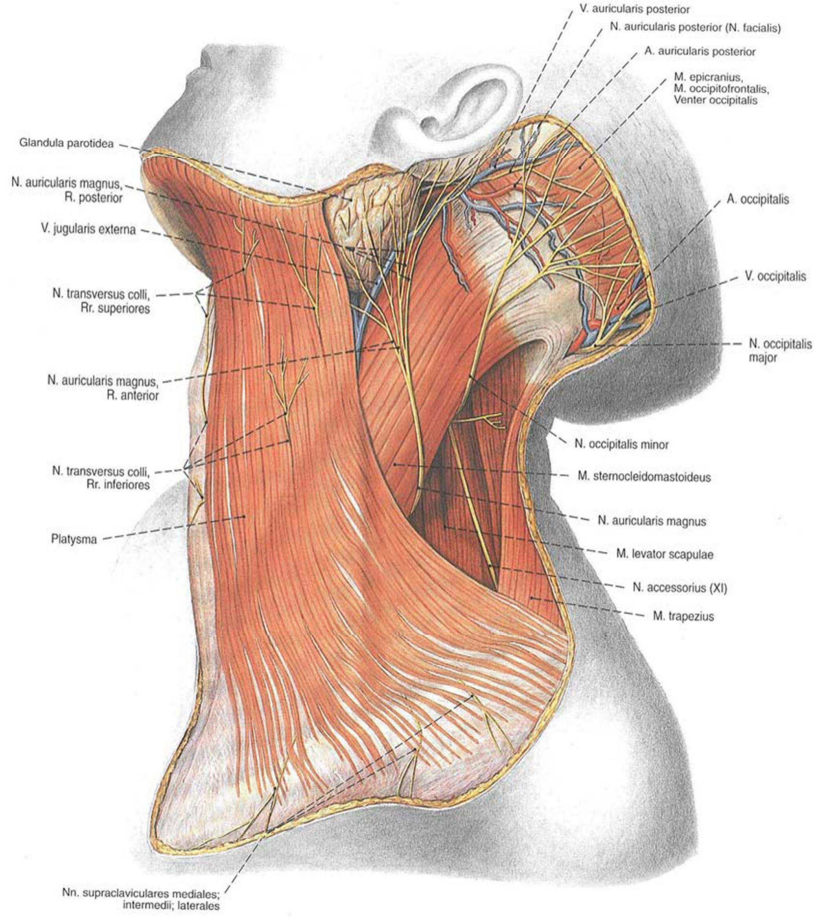
Laringeal prominens tiroid kartilaj tarafından oluşturulur. Erkeklerde kadın ve çocuklardan daha belirgindir. Tiroid kartilaj 4. - 5. servikal vertebra hizasında yerleşmiş 2 adet lamina adı verilen dörtgen plaklardan oluşmuştur. Hiyooid kemik tiroid kartilajın üst kısmında yerleşmiştir. İkişer adet büyük ve küçük boynuz ve gövdeden oluşmuştur. Büyük boynuzu laringeal prominens ve temporal kemiğin mastoid çıkıntısı hizasında yerleşmiş olup, uç kısmı lingual arter için önemli bir cerrahi ulaşım noktasıdır. Krikoid kartilaj, tiroid kartilaj laminasının inferiorunda ve 6. servikal vertebra hizasındadır. Juguler çentik (suprasternal çentik), manibrium sterninin superior sınırı tarafından oluşturulur (35,36,37,38).

BOYNUN YÜZEYEL YAPILARI

Boynun anterolateral kasları:

1-Musculus Platisma:

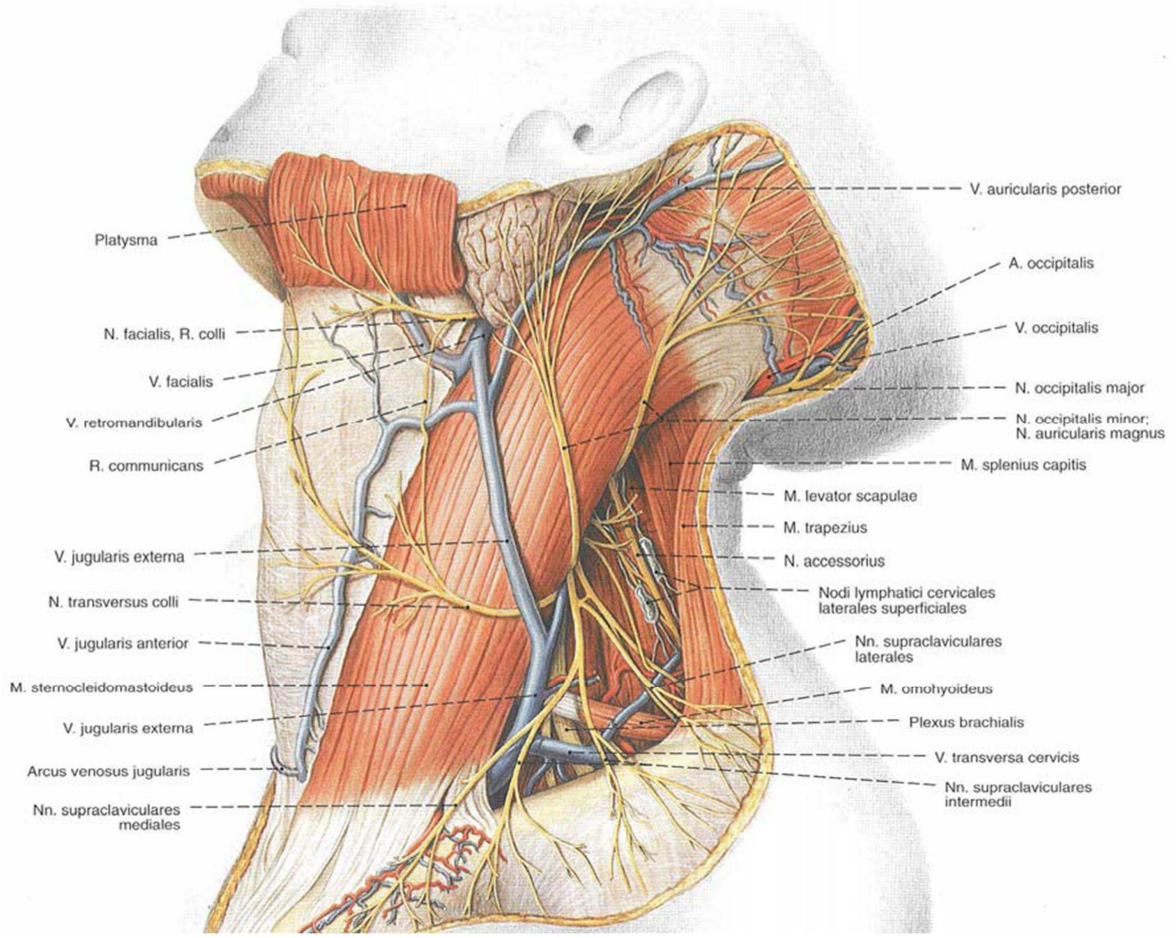
Boynun anterolateral yüzünü tamamen örten geniş ve ince bir kastır. Musculus pektoralis major ve Musculus deltoideus üzerindeki yüzeyel fasyadan başlayıp klavikulanın anteriomedialinden laterale uzanır. Anterior lifleri iki yandan simfisis mandibulaya katılırken posterior lifleri mandibula alt kenarını geçerek yüz bölgesindeki fasyaya katılır. Yedinci kranial sinirin servikal dalı tarafından innerve edilir. Kasıldığında boyun derisini kırıstırıp klavikulaya doğru çeker. Boyun disseksiyonunda flepler subplatismal plandan ilerlenerek oluşturulur (35,36,37,38).



Şekil 1: M. Platysma (Sobotta Anatomi Atlası, syf:143)

2- Musculus Sternokleidomastoideus:

Sternum anterior yüzeyinin üst bölümünden sternal baş, klavikulanın medial üçte birinin anterosüperior yüzeyinden klavikuler baş olmak üzere inferiordan iki parça halinde başlar. İpsilateral kulağı aynı taraftaki omuza yaklaştırarak başın yana eğilmesini, başın dönmesini ve yüzün kontralateral tarafa yukarıya dönmesini sağlar. Musculus sternokleidomastoideus iki taraflı ön liflerinin kasılmasıyla baş öne eğilir. Ayrıca zorlu solunumda da görev alan kaslar arasındadır. Arteriyel kanlanması oksipital arter, süperior tiroid arter ve transvers servikal arter tarafından sağlanırken primer innervasyonu spinal aksesuar sinir tarafından gerçekleştirilir. Ayrıca servikal pleksustan da lifler aldığı bilinmektedir. Boyundaki seyri ile boynu ön ve arka olmak üzere iki temel üçgene böler (35,36,37,38).



Şekil 2: M. Sternocleidomastoideus (Sobotta Anatomi Atlası, syf:144)

SUPRAHIYOİD KASLAR:

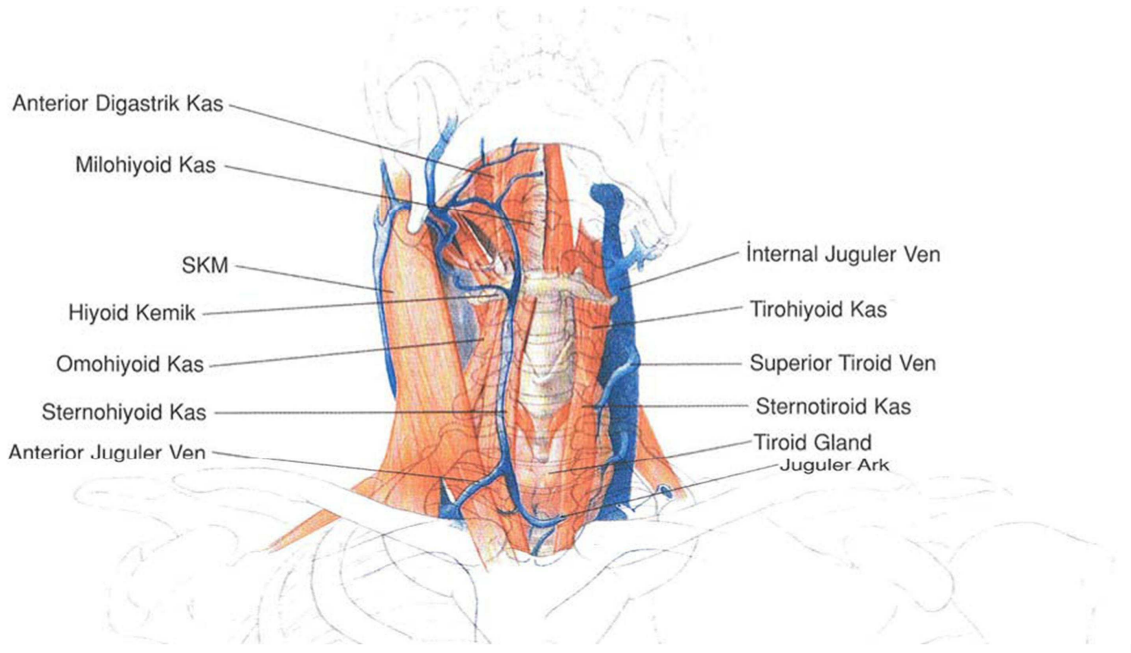
Grup olarak yutma esnasında hiyoid kemiği kaldırırılar. İnfrahiyooid kaslar tarafından hiyoid kemik sabitlendiğinde mandibulayı aşağı çekip ağzı açar. Submandibuler ve submental bölgede yerleşmiş olan bu kaslar ağız tabanının müküler yapısının oluşturulmasında da görev alır. Bu kaslar:

- Digastrik kas
- Stylohyoid kas
- Mylohyoid kas
- Geniohyoid kasdır (35,36,37,38).

İNFRAHİYOİD KASLAR:

Bu grup kaslara aynı zamanda strap kaslar da denilmektedir. Larinks, trakea ve tiroid bezini örten dört kası kapsar. İnférieur kısmı musculus sternokleidomastoideus tarafından örtülmüştür. Bu kas grubu ansa servikalıs tarafından innerve edilir ve hiyoid kemiği aşağı çeker. Bu kaslar:

- Sternohyoid kas
- Sternotiroid kas
- Tirohyoid kas
- Omohyoid kasdır (35,36,37,38).

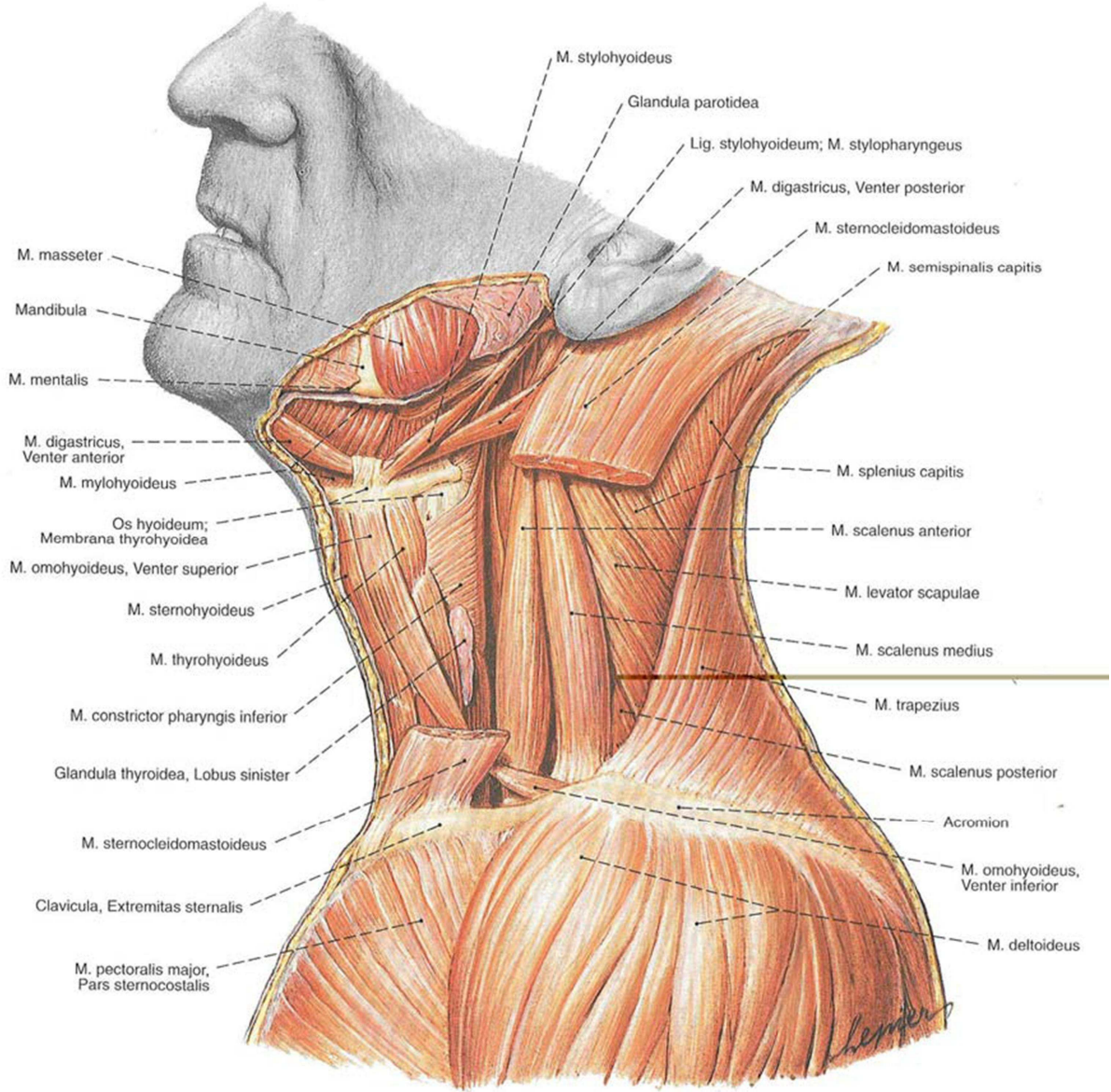


Şekil 3: Supra-infrahyoid Kaslar (Baş ve Boyun Cerrahi Anatomisi. P. Janfaza at al, syf:525)

Boynun arka bölüm kasları:

Boynun arka üçgeni, önde Musculus sternocleidomastoideus'un arka kısmı, arkada Musculus trapezius ön kenarı ve aşağıdan klavikula ile sınırlandırılmış bir üçgendir. İçerdiği kaslar:

- M. Splenius Kapitis
- M. Levator Skapula
- M. Skalenius Medius
- M. Skalenius Posterior'dur (35,36,37,38).



Şekil 4: Boyun arka bölüm kasları (Sobotta Anatomi Atlası, syf:139)

BOYUN FASİYALARI

Yüzeyel Boyun Fasiası:

Bu fasianın sardığı esas yapı Musculus platisma'dır. Arkada derin fascia ile birleşir. Musculus platisma'yı önünden ve arkasından iki katman halinde sararak seyredir. Yüzeyel ve derin fascia arasında potansiyel bir boşluk vardır. Bu boşluk sayesinde Musculus platisma ve boyun derisi boyun organları üzerinde hareket edebilir.

Derin Boyun Fasiyası:

Üç bölümde incelenir.

1. Yüzeyel tabaka
2. Visseral tabaka
3. Derin veya prevertebral tabaka

Yüzeyel Tabaka:

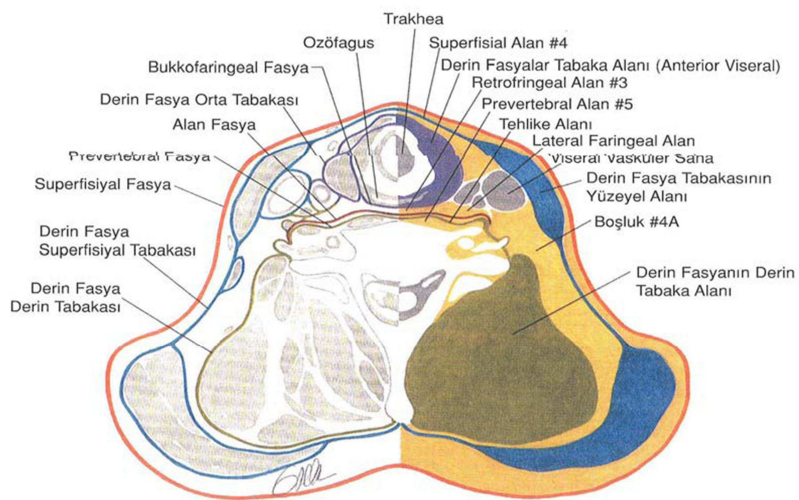
Bu katman boynu kafa tabanından göğüse kadar sarar. Ayrıca Musculus sternocleidomastoideus ve trapezius'u da sarar.

Orta veya Visseral Tabaka:

Süperfişiyal kısmın uzantılarından oluşur. Karotis kılıfı oluşturan kattır. Bu kılıf içerisinde karotid arter, derin juguler ven, vagus siniri ve servikal sempatik zincir yer alır. Karotis kılıfı inferiorda perikardium ile birleşir. Visseral fascia boyunda farinks, özefagus, larinks, tiroid gibi organları sarar.

Prevertebral Fasia:

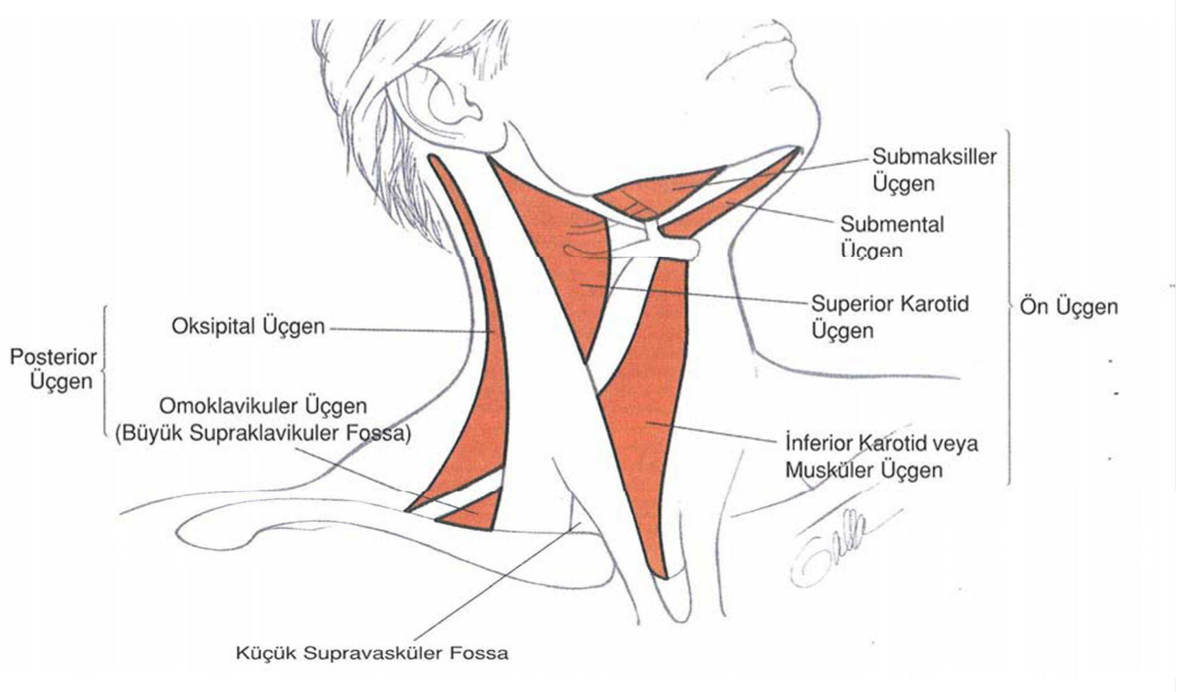
Boynun ön kısım yapılarını arka kısım yapılarından ayırır. Boyun disseksiyonunun arka sınırını oluşturur. Paraspinal kasları örter. Frenik sinir bu fasia'nın altından toraksa doğru aşağı yönde seyrederek (35,36,37,38).



Şekil 5: Boyun fasiyaları (Baş ve Boyun Cerrahi Anatomisi. P. Janfaza at al, syf:509)

BOYUNDAKİ ANATOMİK ÜÇGENLER

Musculus sternocleidomastoideus boynu anterior ve posterior olmak üzere iki temel üçgene böler.



Şekil 6: Boyun üçgenleri (Baş ve Boyun Cerrahi Anatomisi. P. Janfaza at al, syf:516)

ANTERİOR ÜÇGEN

Anterior üçgende yer alan üçgenler;

Submental Üçgen:

Digastrik kasın ön karnı, hiyoid kemiğin gövdesi ve orta hat tarafından sınırlandırılır. Zemini milohiyoid kas tarafından döşenir.

Digastrik (submandibuler) Üçgen:

Digastrik kasın ön ve arka karnı ile mandibula alt kenarı tarafından sınırlandırılır. Bu üçgen içinde submandibuler gland ve lenf nodları, fasial arter ve ven ile hipoglossal sinir yer alır.

Karotis Üçgeni:

Digastrik kasın arka karnı, omohiyoid kasın üst karnı ve sternokleidomastoid kası tarafından sınırlandırılmıştır. Bu üçgen içinde karotis bifurkasyonu, eksternal karotis arterin ilk dalları ve süperior laringeal sinir yer alır.

Müsküler Üçgen:

Sternokleidomastoid kası, omohiyoid kasın üst karnı ve orta hat tarafından sınırlandırılmıştır. Bu üçgen içinde tiroid bezi, trakea ve larenks bulunur.

POSTERİOR ÜÇGEN

Posterior üçgen arkada trapezius kasının ön kenarı, önde sternokleidomastoid kasının arka kenarı ve altta klavikula ile sınırlanmış üçgendir. Oksipital ve supraklavikular üçgen olarak ikiye ayrılır.

Oksipital üçgen:

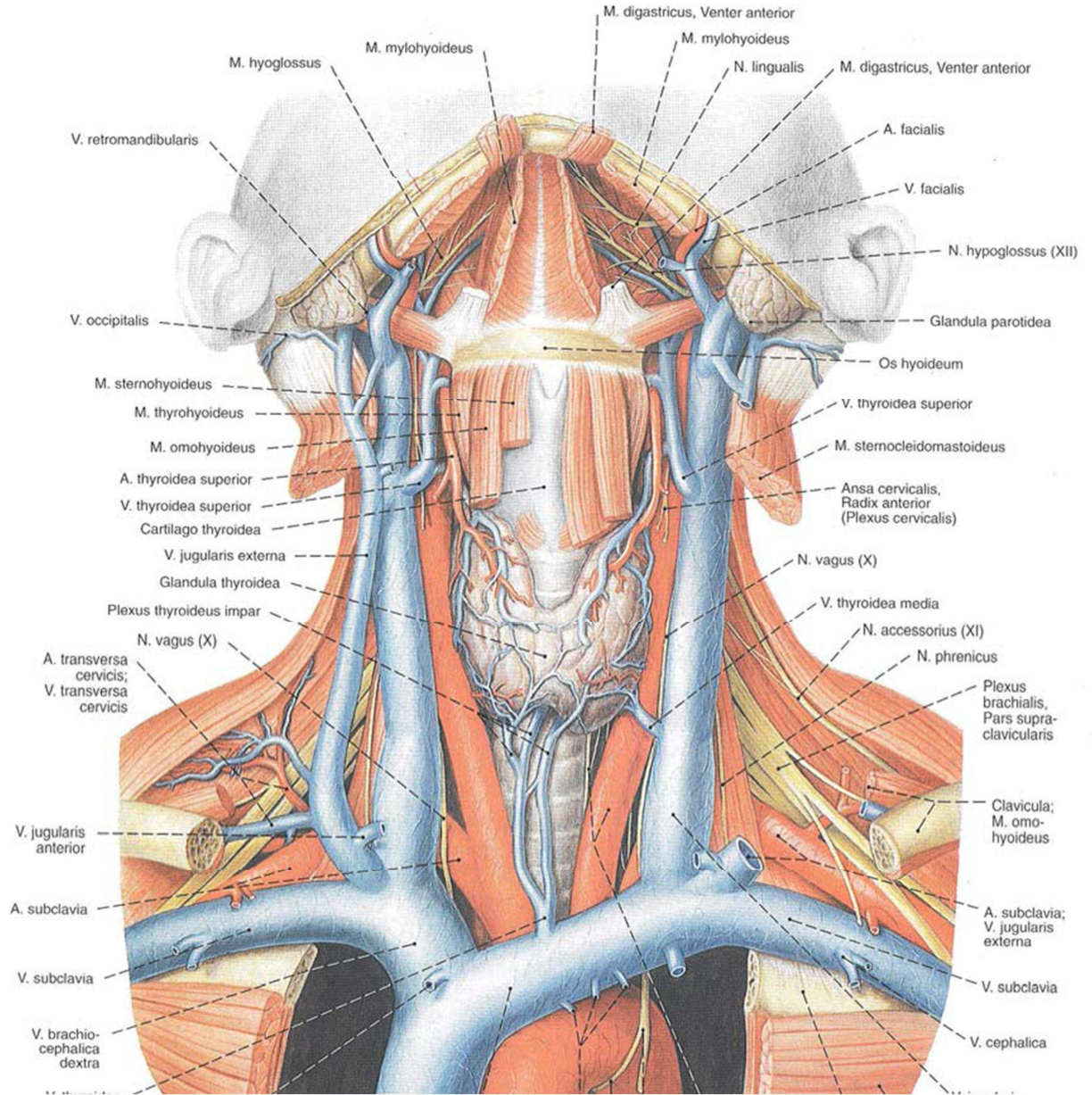
Önde sternokleidomastoid kasının arka kenarı, arkada trapezius kasının ön kenarı, altta da omohiyoid kasın alt karnı tarafından sınırlandırılmıştır. İçinde eksternal karotid arterin posteriora doğru verdiği dallarla servikal spinal sinirler yer alır.

Supraklavikular Üçgen:

Önde sternokleidomastoid kası, üstte omohiyoid kasın alt karnı ve altta klavikula ile sınırlıdır. Subklavian arter bu üçgen içinde seyreder. Subklavian ven ise genellikle klavikulanın arkasında seyreder (35,36,37,38).

BOYUN ARTERLERİ**Subklavian Arter:**

Sağ subklavian ven, brakiosefalik trunkustan kaynaklanır. İlk kostayı çaprazlayarak boynu terk eder ve aksiller arter adını alır. Sol subklavian arter ise arkus aortadan kaynaklanır ve sol tarafa doğru aksiller arter olarak devam eder. Subklavian arterler, supraklavikuler üçgenin derininde seyreder (35,36,37,38).



Şekil 7: Boyun damarları (Sobotta Anatomi Atlası, syf:154)

Ana Karotis Arter:

Sağ ana karotis arteri brakiosefalik arterden kaynaklanır. Sol ana karotis arter de arkus aortadan kaynaklanır. İnternal juguler ven ve vagus ile birlikte karotid kılıf içerisinde seyrederek. Her iki tarafta da karotid üçgende bu artere kolaylıkla ulaşılabilir. Karotid cisimcik yaklaşık 7mm çapında olup, karotid bifurkasyonun posteromedialinde adventisya üzerinde veya ana karotis arter üzerinde yerleşmiştir. Bifurkasyon bölgesinde ana karotid arter, internal ve eksternal dallar olmak üzere iki temel dala ayrılır. İnternal karotis arter boyunda dal vermez ve intrakraniyal bölgenin kanlanmasında önemli rol oynar. Eksternal karotis arter ise boyunda birçok dala ayrılarak baş-boyun bölgesinin kanlanmasında çok önemli rol üstlenir. Aşağıdan yukarıya doğru:

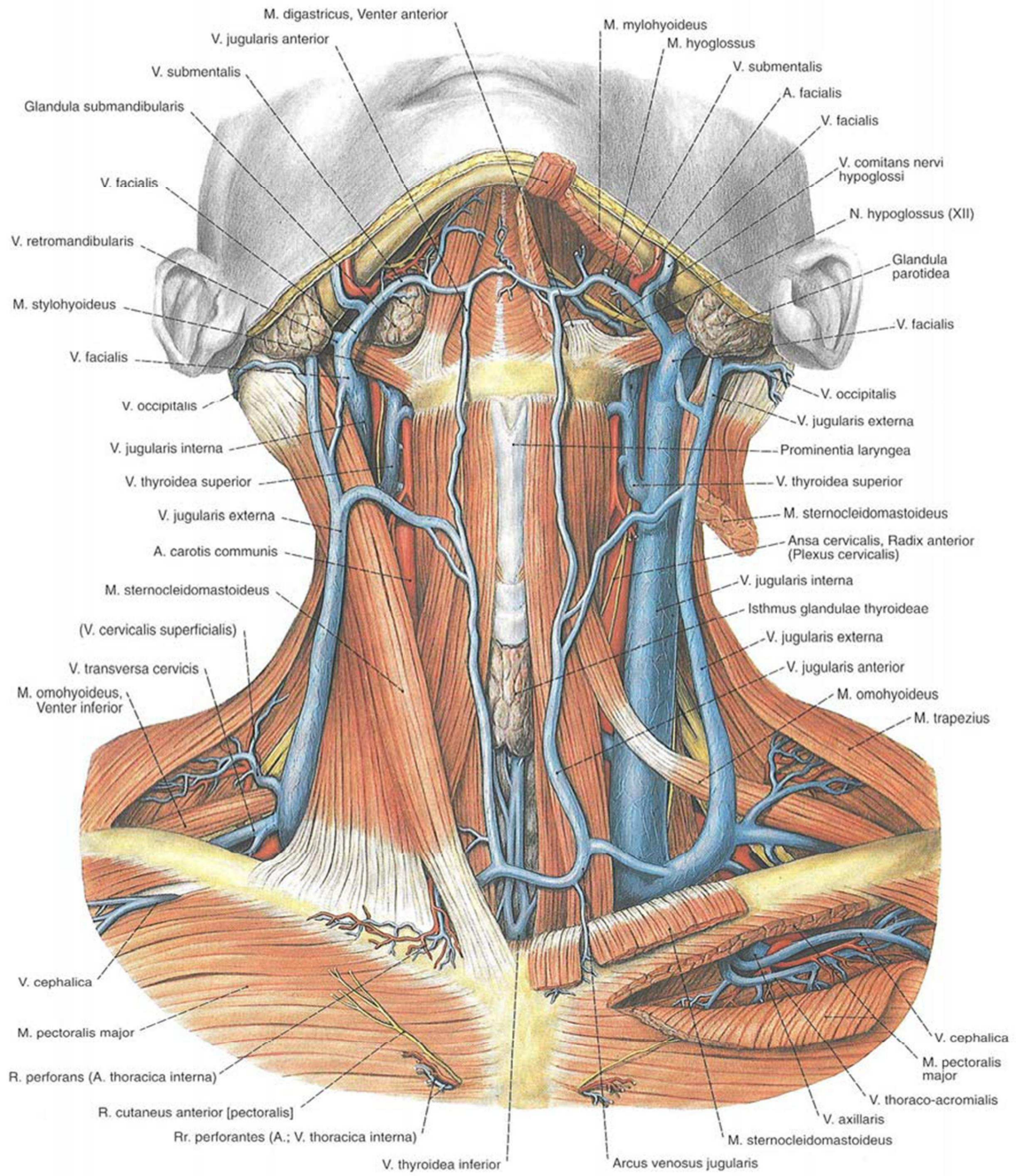
- Süperior tiroid arteri
- Asendan faringeal arter
- Lingual arter
- Fasiyal arter
- Oksipital arter
- Posterior aurikular arter
- İnternal maksiller arter
- Süperfişial temporal arter dallarını verir (35,36,37,38).

BOYUN VENLERİ

Yüzeyel Venöz Sistem

Eksternal Juguler Ven: Retromandibuler ve postaurikuler venlerin birleşmesiyle oluşur. Sternokleidomastoid kas üzerinde seyrederek. Çoğu insanda subklavian vene dökülürken, bazı insanlarda internal juguler vene de dökülebilir.

Anterior Juguler Ven: Parotid ya da retromandibuler venin suprahiyoid bölgedeki devamıdır. Sternokleidomastoid kasın ön kısmı boyunca aşağıya doğru seyrederek. Sol ve sağ taraftaki venler sternumun üzerinde birleşerek bir ağ oluştururlar ve subklavian yada internal juguler vene dökülürler (35,36,37,38).



Şekil 8: Boyun venleri (Sobotta Anatomi Atlası, syf:153)

Derin Venöz Sistem

İnternal Juguler Ven:

Sigmoid sinüsün devamı olarak juguler foramenden kaynaklanır. Genellikle sol taraf sağ taraftan daha geniştir. 9., 10. ve 11. kafa sinirleri ile birlikte juguler foramenden kafa içini terk eder. Subklavian vene dökülür. Solda duktus torasikus, sağda duktus lenfatikus ile birleşir. Karotid kılıf içinde karotisin lateralinde seyredir. Ven trasesi boyunca derin servikal lenf nodları yer alır. İnterior petrozal sinüs, kavernöz sinüs, orta meningeal venler, aquaduktus koklearisin venleri, fasiyal ven ve faringeal venleri toplar. Boyun disseksiyonunda önemli noktalardan biridir. Boyunda seyreden diğer venler:

- Vertebral ven
- Supraskapular ven
- Transvers servikal ven
- Derin servikal ven
- Tiroid venleri
- Subklaviyan venlerdir (35,36,37,38).

BAŞ VE BOYUNDAKİ LENF NODU GRUPLARI

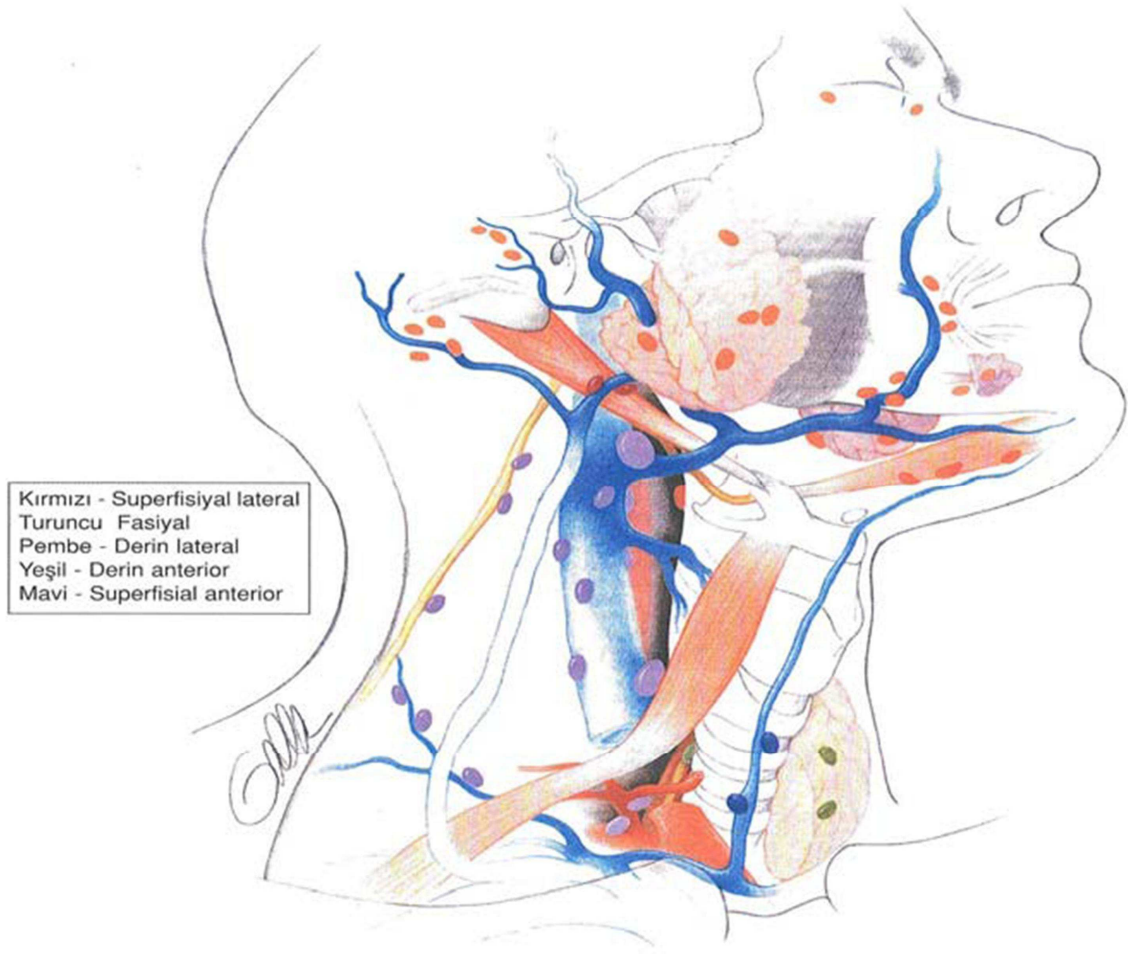
Baş ve boyundaki lenf nodları, bütün vücuttaki lenf nodlarının %30 kadarını oluşturur. Baş ve boynun lenf nodları anatomik alt gruplara ayrılmıştır. Bu lenf nodu grupları sol tarafta torasik duktus, sağ tarafta lenfatik duktusta sonlanır.

Başın Lenf Nodları:

- Oksipital
- Posterior aurikuler
- Anterior aurikuler
- Parotid
- Fasiyal
- Derin fasiyal
- Lingual

Boyun Lenf Nodları:

- Superfisiyal Servikal
- Anterior Servikal
- Submental
- Submaksiller
- Derin servikal
- 1. Retrofaringeal
- 2. Juguler
- 3. Spinal aksesuar
- 4. Transvers servikal



Şekil 9: Baş-boyun lenfatikleri (Baş ve Boyun Cerrahi Anatomisi. P. Janfaza at al, syf:549)

Lenfatik damarlar lenfatik kapiller pleksuslardan oluşur ve lenf nodlarına afferent damarlar halinde girer. Lenf nodlarından çıkan efferent damarlar, sağda duktus lenfatikus ve solda duktus torasikusta sonlanır. Lenfatik sistem embriyolojik olarak venöz sistemden köken aldığından lenf nodları ve lenfatik trunkuslar venlerle birlikte seyrederek. Baş boyun bölgesinde nazofarinks ve sinüs priformis lenfatik kapillerlerin oldukça bol olduğu bölgelerdir. Paranasal sinüsler, orta kulak ve vokal kordlarda ise lenfatik akım oldukça azdır (35,36,37,38). Boyun lenfatikleri Sloan-Kettering Memorial Group tarafından tanımlanan düzey sistemine göre sınıflandırılması önerilmiştir.

1. Düzey: Bu bölge submental ve submandibuler lenf nodu gruplarını içerir. Dudak, yanak mukozası, anterior nazal kavite ve çenenin yumuşak dokusundan kaynaklanan primer

tümörleri 1. düzey lenf nodlarına öncelikle metastaz yapar. Birinci düzey lenf nodları diğastrik kasın ön karnı ile 1A ve 1B olmak üzere iki alt seviyeye ayrılır.

2. Düzey: Üst juguler lenf nodlarını içermektedir. Karotid bifurkasyon ile kafa tabanı arasındaki bölgeyi oluşturur. Lateralini sternokleidomastoid kasın arka kenarı, medialini ise sternohiyoid ve stilohiyoid kasların lateral kenarları sınırlamaktadır. İkinci düzey lenf nodları aksesuar sinirin posterioru 2B ve anterioru 2A olarak gruplandırılır.

3. Düzey: Orta juguler lenf nodlarını içerir. Karotid bifurkasyon ile internal juguler ven ve omohiyoid kasın çaprazlaştığı yer arasındaki bölgedir. Lateralde sternokleidomastoid kasın arka kenarı, medialde ise sternohiyoid kasın lateral kenarı ile sınırlanmıştır.

4. Düzey: Alt juguler lenf nodları bu bölgede bulunur. Omohiyoid kas ile klavikula arasındaki bölgedir. Lateralde sternokleidomastoid kasın arka kenarı medialde ise sternohiyoid kasın lateral kenarı ile sınırlanmıştır.

5. Düzey: Posterior boyun üçgenindeki lenf nodlarını içerir. Kafa derisi ve nazofarinks tümörleri genellikle ilk olarak bu lenf nodlarına metastaz yaparlar. Buradaki lenf nodları omohiyoid kasın arka karnı ile 5A ve 5B olmak üzere ikiye ayrılır.

6. Düzey: Boyun ön kompartmanı lenf nodlarını içerir. Peritiroidal, paratrakeal, rekürren laringeal sinir ve prekrikoid (*delphian*) lenf nodları bu düzeydedir. Tiroid bezi, priform sinüs apeksi, subglottik larenks, servikal özofagus ve servikal trakea tümörleri bu bölgeye metastaz yapabilmektedirler (35,36,37,38).

Baş-boyun kanserlerinin en sık metastaz yaptıkları lenf nodu düzeyleri

| | |
|--|---------------------------|
| Oral kavite | Düzey 1,2 ve 3 |
| Orofarenks | Düzey 1,2,3 ve 4 |
| Hipofarenks | Düzey 2,3,4 ve 6 |
| Larenks | Düzey 2,3,4 ve 6 |
| Tiroid | Düzey 2,3,4,5 ve 6 |
| Parotis Preaurikuler, intraparotid, | Düzey 2,3 ve 5 |

BOYUN CERRAHİSİ TEKNİKLERİ

TİROİDEKTOMİ YÖNTEMLERİ:

1. **Nodülektomi (Lumpektomi):** Tiroid bezinde bulunan tek bir nodülün entikleasyonu veya çevresindeki bir miktar normal doku ile birlikte çıkarılmasıdır. Günümüzde tedavide yeri yoktur.
2. **Parsiyel Tiroidektomi:** Tiroid bezinde bulunan nodülün etrafında bulunan tiroid dokusu ile beraber çıkarılmasıdır. Çıkarılan doku bir lobun %50'sinden azdır. Günümüzde tedavide yeri yoktur.
3. **Subtotal Tiroidektomi:** Bir lobun %50'sinden fazlasının anatomik olarak çıkarılmasıdır. Bu işlemin isthmus dahil her iki loba uygulanmasına Bilateral Subtotal Tiroidektomi denir.
4. **Total Lobektomi ve Hemitiroidektomi:** Bir tiroid lobunun tümünün çıkarılmasına total lobektomi ya da lobektomi denir. Total lobektomi ile birlikte isthmusun çıkarılmasına hemitiroidektomi denir.
5. **Totale Yakın Tiroidektomi:** İki tanımı vardır;
 - a. Bir tarafa total lobektomi yapılır, diğer tarafta ise arka kapsüle beraber çok az miktarda tiroid dokusu bırakılır.
 - b. Her iki tarafta da çok az miktarda tiroid dokusu ile beraber arka kapsül kalacak şekilde tiroidektomi yapılır. Geride 1 gramdan daha az doku bırakılmalıdır.
6. **Total Tiroidektomi:** Gözle görülebilir tüm tiroid dokusunun kapsül bütünlüğü korunarak çıkarılmasıdır (39,40,41,42).

LARENJEKTOMİ YÖNTEMLERİ:

1-PARSİYEL LARENJEKTOMİLER

- Vertikal Larenjektomi
- Kordektomi
 - Açık kordektomi (larengofissür)
 - Endoskopik kordektomi
 - Sıcak enstrüstasyon (lazer)
 - Soğuk enstrüstasyon (klasik cerrahi)
- Klasik Vertikal Larenjektomi
- Frontal (Anterior) Larenjektomi
- Frontolateral Larenjektomi
- Horizontal Larenjektomi
- Supraglottik Larenjektomi
- Genişletilmiş Supraglottik Larenjektomi
 - Dil kökü
 - Ön kommissür
 - Recessus piriformis
 - Aritenoid eksizyonu ile birlikte
- Subtotal Larenjektomi (3/4 Larenjektomi)
- Rekonstrüktif Larenjektomiler
- Krikotiropeksi (Bilateral glottektomi)
- Suprakrikoid Larenjektomiler
 - Krikohyoidopeksi
 - Krikohyoidoepiglotopeksi

2- NEAR TOTAL LARENJEKTOMİ

3- TOTAL LARENJEKTOMİ

- Dar saha
- Geniş saha (43).

BOYUN DİSSEKSİYONLARI

Cerrahi sırasında nodal bölgelerin tanımlanması için birçok sınıflama yapılmıştır. Bunlardan en sık kullanılanı ise Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi tarafından hazırlanan sınıflamadır (44). Bu tanımlamaya göre;

Level 1: Digastrik kasın ön karnı ile hiyoid kemiğin üstü arasında yer alan submental ve digastrik kasın ön ve arka karınları ile mandibula arasında yer alan submandibuler kısmı tanımlar.

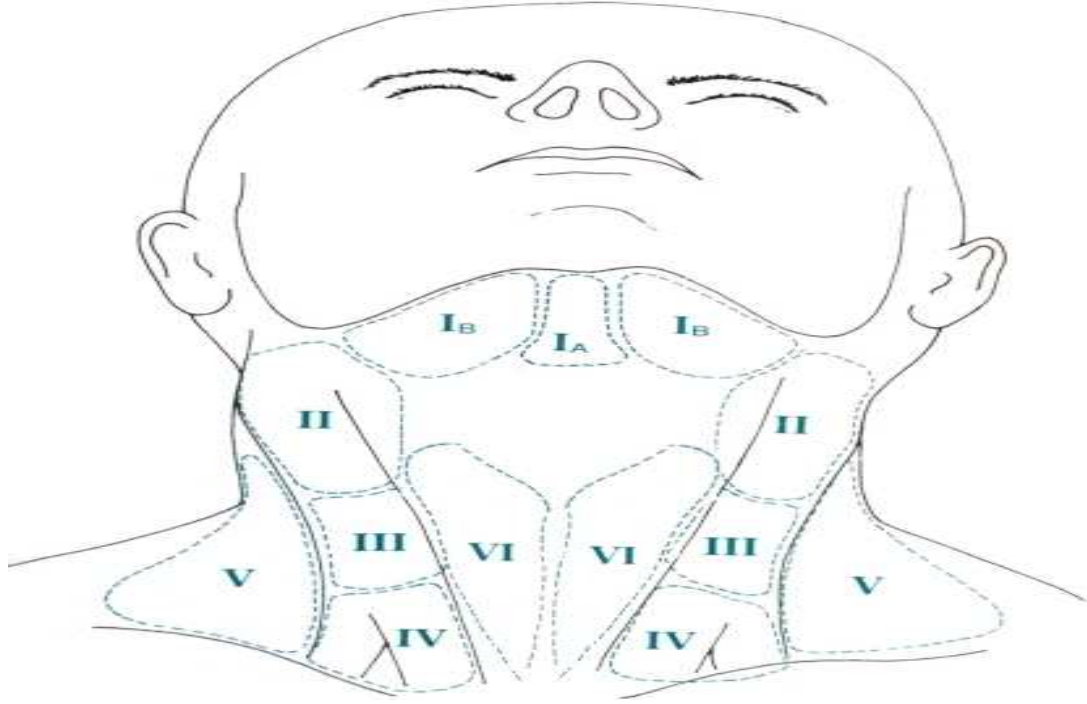
Level 2: Üst juguler gruptur. İnternal juguler venin üst 1/3'ü ve komşuluğunda spinal aksesuar sinir çevresindeki nodları içerir. Bu grubun kapsamı cerrahi işaret noktası olarak karotid bifurkasyonundan, klinik işaret noktası olarak hiyoid kemikten kafa tabanına kadar uzanan alanı içerir.

Level 3: Orta juguler gruptur. İnternal juguler venin orta 1/3'ü çevresindeki, level 2 alt sınırından itibaren cerrahi olarak omohiyoid kas, klinik olarak krikotiroid membran arasında yer alan nodlar bu grubu oluşturur.

Level 4: Alt juguler gruptur. Level 3'ün alt sınırı ile klavikula arasında kalan, internal juguler venin alt 1/3'ü çevresindeki nodları içerir.

Level 5: Posterior üçgen grubudur. Spinal aksesuar sinirin alt bölümü ve transvers servikal arter boyunca yerleşen nodları içerir. Bu üçgenin sınırları klavikula, sternokleidomastoid kas arka kenarı ve trapezius kasının ön kenarıdır.

Level 6: Anterior üçgen grubudur. Boyunda hiyoid kemik ile suprasternal çentik arasında orta hatta yer alan viseral yapıları çevreleyen nodlardan oluşur. Bu grupta prekrikoid nodlar, paratrakeal nodlar ve reküren laringeal sinir boyunca yer alan nodlar bulunur. (45)



Lenf nodu disseksiyonunda temel amaç bölgesel kontrolü sağlamak, tiroglobulin ile nüksü takip edebilmek, hastalıksız sağkalımı ve genel sağkalımı artırmaktır.

Boyun disseksiyonu tipleri;

Radikal boyun disseksiyonu: Superiorda mandibulanın inferior kenarından inferiorda klavikulaya kadar, medialde sternohiyoid kasın laterali, hiyoid kemik ve digastrik kasın anterior parçasından, lateralde trapezius kasının anterior sınırına kadar olan bölgedeki lenf nodları exize edilir. Böylece level 1-5 arası tüm lenf nodları çıkarılmış olur. Lenf nodlarına ilave olarak spinal aksesuar sinir, internal juguler ven ve sternokleidomastoid kas da exize edilir.

Modifiye radikal boyun disseksiyonu: Radikal boyun disseksiyonunda çıkarılan spinal aksesuar sinir, internal juguler ven veya sternokleidomastoid kasın korunmasıdır. Fonksiyonel veya koruyucu boyun disseksiyonu terimleri de kullanılır. Kendi içinde üç alt tipi vardır;

Tip I: Spinal aksesuar sinir korunacak şekilde aynı sınırlar içindeki yapılar disseke edilir.

Tip II: Spinal aksesuar sinir ve v. jugularis interna korunur.

Tip III: Spinal aksesuar sinir, v.jugularis interna, ve sternokleidomastoid kası korunur.

Selektif boyun disseksiyonu: Primer tümörün lokalizasyonuna göre, metastaz açısından yüksek risk altında bulunan lenf nodu gruplarının, spinal aksesuar sinir, v. jugularis interna ve sternokleidomastoid kasının korunarak çıkarılması olarak tanımlanır.6 gruba ayrılır;

1. Lateral boyun disseksiyonu: 2., 3. ve 4. bölgelerin çıkarılmasıdır.

2. Supraomohiyoid boyun disseksiyonu: 1., 2., ve 3. bölgelerin çıkarılmasıdır. Genişletilmiş supraomohiyoid disseksiyon da ise 1., 2., 3. bölgelere ek olarak 4. bölge de çıkarılır.

3. Posterolateral boyun disseksiyonu: Suboksipital ve retroaurikuler lenf nodu grupları ve 2., 3., 4., ve 5. bölgelerin en bloc çıkarılmasıdır.

4. Suprahiyoid boyun disseksiyonu: 1. ve 2. düzey lenf bezlerinin exizyonudur.

5. Santral boyun disseksiyonu: 6. seviye lenf bezlerinin exizyonudur.

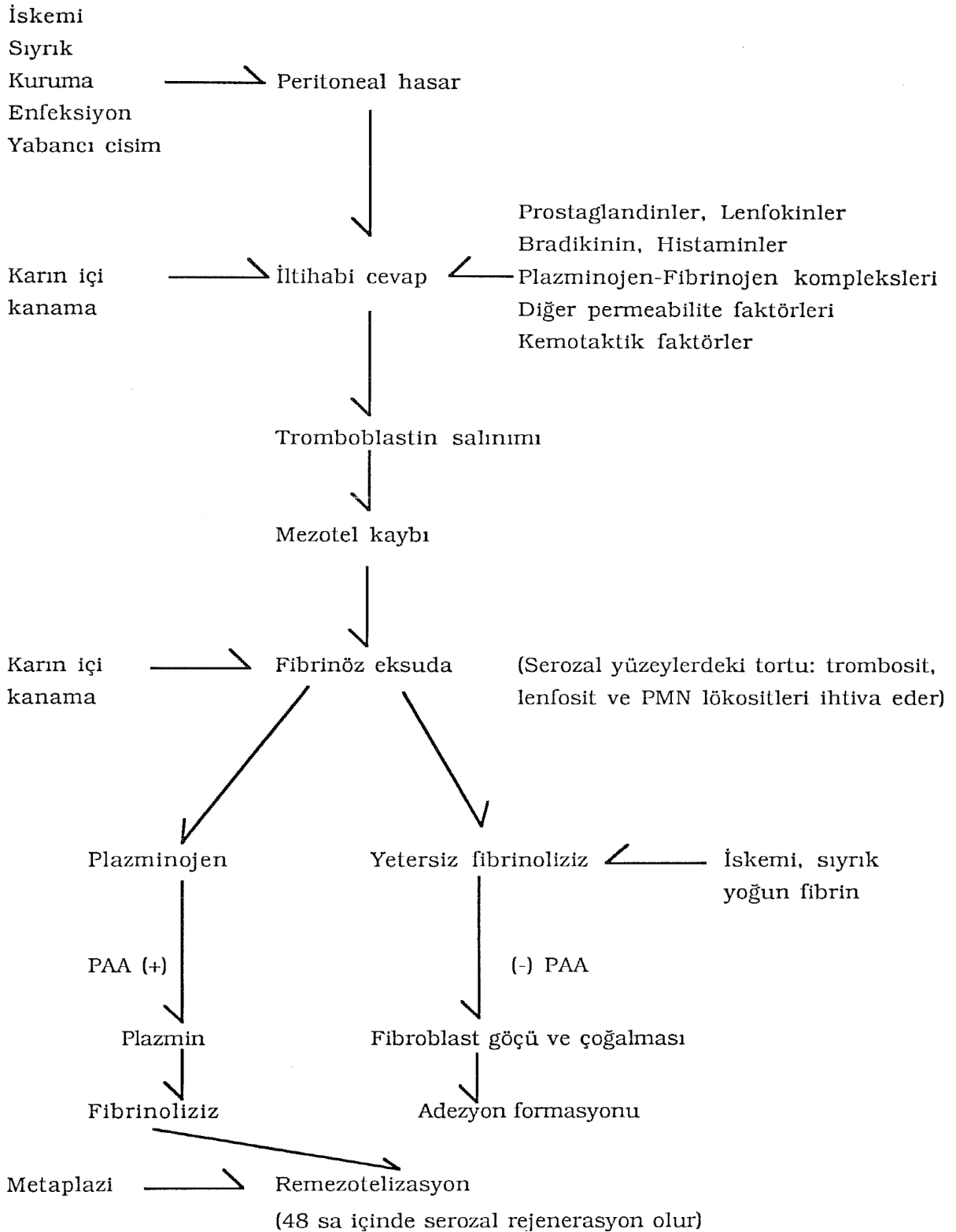
6. Anterolateral boyun disseksiyonu: 2.,3.,4. ve 6. düzey lenf bezlerinin exizyonunu içerir.

Genişletilmiş boyun disseksiyonu:Yukarıda belirtilen herhangi bir boyun disseksiyonu içinde, retropharyngeal, paratrakeal lenf nodları, a. karotis ve m. levator scapula gibi rutin olarak çıkarılmayan yapıların da çıkarıldığı disseksiyonlardır (46).

ADEZYON OLUŞUM MEKANİZMASI

Adezyonlar en sık batın cerrahisine sekonder olarak gelişir (47-48) ve en önemli morbiditesi intestinal obstrüksiyonlardır (49-50). Karın ameliyatları sonrası adezyon gelişim oranı %50-80'dir. Bunların da sadece % 20-30'u semptomatiktir (48). Postoperatif intraabdominal adezyonlar en sık omentum, ince barsaklar, karın duvarı ve uterusu olurlen obstrüksiyona sebep olan adezyonlar en sık ince barsaklarda ve özellikle ileumda görülür (47-48). Adezyon oluşması veya engellenmesinde peritonun ince bir yapıya sahip olması, uniform olması ve hızla reepitelizasyona uğraması oldukça önemli faktörlerdir (49). Peritoneal travma ve iskemi, doku faktörü salınımına neden olarak adezyon oluşumunu başlatmaktadır. Peritonda oluşan hasar dört saatte nötrofiller tarafından kaplanırken tam iyileşme yaklaşık bir haftada gerçekleşmektedir (51-52). Peritoneal hasar, inflamatuvar yanıtın ortaya çıkmasına neden olup mezotelyal ve mast hücrelerinden histamin ve serotonin gibi vazoaaktif aminlerin salınımına ve böylece damar geçirgenliğinin artmasına yol açar (51-52). Doku tromboplastini tarafından protrombin trombine çevrilir. Trombin intraabdominal fibrinojeni fibrine dönüştürerek bakteriyemiye sınırlandırmasına yardımcı olur. Fibrin sağlıklı intraabdominal ortamda fibrinolitik enzimler tarafından parçalanır. Ancak inflamasyon varlığında bu fibrinolitik enzimler inaktif hale geldiği için fibrin yıkılamaz ve birikir. Böylece kalıcı yapışıklıklar meydana gelir (51-52). Fibrin jel matriks daha sonra lökositler, eritrositler, trombosit, endotel, mast hücreleri ve hücre artıkları ile birleşir. İki periton yüzeyi fibrin jel matriks ile kaplanınca birbirlerine doğru bantlar halinde uzanırlar ve bu bantlar adezyonların aslını oluşturur. Mezotelyal hücrelerde bulunan doku plazminojen aktivatörü (tPA) cerrahi sonrası adezyon formasyonuna karşı önemli bir savunma elemanıdır. İnaktif plazminojenden tPA ve ürokinaz tip PA aracılığı ile meydana gelen aktif enzim plazmin fibrin jel matriksini adezyon formasyonu üzerine bir etkisi olmayan fibrin yıkım ürünlerine dönüştürür (51). Travma ve inflamasyon alanlarında doku plazminojen aktivatör inhibitörünün (tPAI) yükselmiş seviyeleri, tPA ve ürokinaz tip plazminojen aktivatörünü inhibe eder ve sonuçta tPA ve ürokinaz tip plazminojenin aktifleştirdiği plazminin aktiflenemez ve fibrin jel matriks parçalanamaz (51 – 52). Cerrahi yaralanma ile birlikte yetersiz kanlanma ve azalmış doku oksijenizasyonu fibrinolitik aktiviteyi azaltmakta ve bu da fibrinoproliferatif süreci başlatıp fibrovasküler adezyonların gelişimine yol açmaktadır (52-53).

Adezyon oluşum mekanizması



Hasardan sonraki 12 saat içinde fibrin ipliklerin arasına karışmış çok sayıda polimorf nüveli lökositler yara yüzeyinde görülür. Daha sonra polimorf nüveli lökositler bu bölgeye akmaya başlayan makrofaj, histiosit ve monositlerle yer değiştirir ve oluşan bu fibrin matriks makrofajları, fibroblastları ve dev hücreleri içeren vasküler granülasyon dokusuna dönüşür. Hasardan sonraki 48. saatte yara yüzeyi fibrin iskelet içinde yer alan makrofajlardan oluşmuş bir tabaka ile örtülü hale gelir. (54)

Yara iyileşmesi, hasar sonrası başlayan iç içe geçmiş 4 evrede incelenir;

1. Hemostaz (0 ---- 15-20 dakika)
2. Enflamasyon (0 ---- 4-5 gün)
3. Proliferasyon (3----- 14 gün)
4. Remodeling (14 ---- 180 gün) (55)

1. Hemostaz Fazı

Yaralanma vasküler hasarlanmaya ve intravasküler öğelerin ekstrasvazasyonuna neden olur. Yaralanmadan hemen sonraki en önemli hücre trombositlerdir. Yaralanan alanda bulunan trombin ve açığa çıkan fibrinler kollajen ile trombositler stimüle olur (56). Bunu takiben aktivasyon, adezyon ve agregasyon gelişir.

Aktivasyon sonrası trombosit granüllerinde bulunan birçok mediatör Serbestlenir. Bunlar arasında adenosin difosfat (ADP), alfa granülleri, tromboksan A2, 5-hidroksitriptofan, fibrinojen, fibronektin, trombospondin ve von Willebrand faktör yer alır (57). Fibrinojen, fibronektin ve trombospondin trombosit agregasyonunda görev alırken, von Willebrand faktör trombositlerin fibrinler kollajene adezyonunu sağlar. Bu olaylar trombosit agregasyonu ve trombosit tıkaçı oluşumu ile sonlanır (58). Trombositler ayrıca yara iyileşmesinde gerekli olan büyüme faktörlerinin salınımında da oldukça önemlidir.

Bunlardan biri olan PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) fibroblastlar için hem mitojenik hem de kemotaktiktir (59).

2. İnflamasyon Fazı

İnflamasyon, lökositlerin yaralanan bölgeye akımı ile karakterizedir. Kanda en fazla bulunan lökosit olan nötrofiller buraya ilk ulaşan hücrelerdir.

Nötrofiller ve monositler koagülasyon kaskadı sonucu oluşan kemotaktik faktörlerle (kallikrein, fibrinopeptidler, fibrin degradasyon ürünleri vb.) yara alanına göç eder (58). İnflamasyonun neden olduğu artmış damar geçirgenliği kompleman faktörleri ve IL-1, TNF- α , TNF- β , PF-4 gibi kemotaktik maddeleri ile birlikte nötrofil kemotaksisini uyarır (60).

Nötrofiller kan damarlarının bazal membranından geçmeyi kolaylaştıran elastaz ve kollejenazı salgılar (58). Monositler ve dokudaki eşi makrofajlar 2-3 gün sonra nötrofilleri takip ederler. Makrofajlar yara iyileşmesinde fagositoz amaçlı ve antimikrobiyal faktör olarak görev yaparken, yara debritleme, hücre dışı matriks yapımı, fibroblast proliferasyonu ve endotel hücre proliferasyonunda da yer alır (60).

Aktive olan makrofajlar lenfositleri aktive eder. Lenfositlerden de INF, TNF- α , İL-1

gibi sitokinler salgılanır (60). Makrofajlar yaralanmanın erken döneminde nitrik oksit sentezler. Deneysel çalışmalarda nitrik oksit (NO) sentezinin engellenmesinin yara iyileşmesini geciktirdiği gösterilmiştir (60).

3. Proliferasyon Fazı

Doku bütünlüğünün bozulmasını takiben o bölgede fibroblastlar, epitelyal ve endotelyal hücreler çoğalır (55). Bu hücrelerin proliferasyonundan platelet ve aktive makrofajlardan kaynaklanan sitokinler ve büyüme faktörleri sorumludur (60).

Doku kaybı olan yaralarda sıvı kaybını engelleyen ve enfeksiyona karşı koyan epitelyal hücre artışı önemlidir. Yaralanmadan birkaç gün sonra yara kenarındaki veya sağlam bölgedeki epitel yara içine doğru proliferasyon olur (60).

4. Remodelling Fazı (Maturasyon Fazı)

Proliferatif fazdan remodeling fazına geçiş kollajenin dengeye ulaştığı süreç olarak tanımlanır. Kollajen birikimi yaralanmadan 2-3 hafta sonra en yüksek değere ulaşır (60). Ancak hücre oluşumu hücre ölümüyle, kollajen üretimi kollajen hidrolizi, degradasyonu ve absorpsiyonu, kapiller oluşumu ise kapiller obliterasyonla dengelenmelidir. Eğer bu olmazsa hücreler ve ürünlerinin tümör benzeri, kontrolsüz, aşırı oluşumu ortaya çıkabilir (55). Kollajen yıkımı yaralanmanın erken dönemlerinde başlar, inflamasyon fazında en yüksek düzeye ulaşır. Yaralanma bölgesindeki kollajenaz kaynakları başlıca; epitelyumyal hücreler,

fibroblastlar, makrofajlar, lökositler ve keratinositlerdir (58). Kollajen sentezi ile birlikte görülen kollajen yıkımı, yara matriksinin maturasyonu süresince devam eder (60).

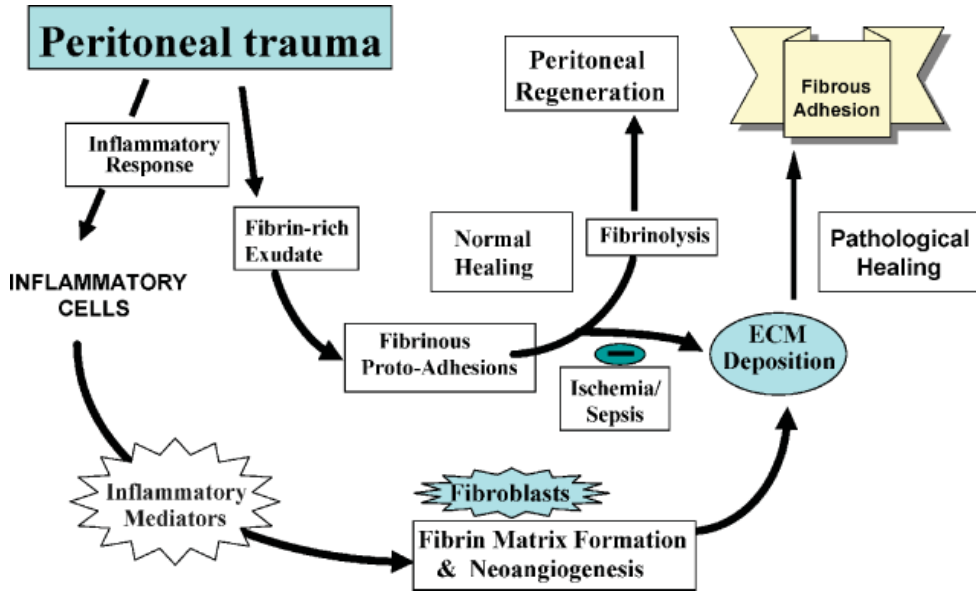
Kollajenin gerilim gücü yaralanmadan 1 ay sonra %40'ına ulaşır ve 1 yıl boyunca yükselmeye devam eder. Bununla birlikte, maksimumunda bile gerilim gücü yaralanmadan önceki gücün %80'inden fazlasına ulaşamaz (61).

Büyüme faktörleri de yapışıklık oluşumunda önemlidir. Mezotel onarımı sırasında makrofaj ve lenfositler fibroblast proliferasyonu ve kollajen oluşumunu düzenleyen büyüme faktörlerini sentezler. Bunlar; trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β), fibroblast büyüme faktörü (FGF), interlökin - 1 (IL-1) ve tümör nekroz faktör (TNF)'dür. Prostaglandinler (özellikle PGE 2), normal ve anormal mezotel onarımında rol oynarlar. TGF- β 'nın en yoğun bulunduğu yer trombositlerdir ve fibrozisi uyardığı gösterilmiştir. Büyüme faktörleri makrofaj ve fibroblastları ortama çeker, fibroblastların hücre dışı matriks proteini üretmesini sağlar, adezyonu olgunlaştırır ve yara kontraksiyonuna neden olurlar (62). Peritoneal fibrinolitik aktivite ve postoperatif adezyon formasyonunun düzenlenmesinde proinflatuvar bir peptid olan Substant P önemli role sahiptir. Substant P inflamatuvar sitokin salınımını, mRNA ekspresyon ve sekresyonunu arttırmakta (63), anjiogenezi uyarmakta (64) ve fibroblast proliferasyonunu sağlamaktadır (62). Periton termal, mekanik ve hipoksik hasara karşı son derece duyarlıdır. Cerrahi uygulama esnasında gelişen bu hasarlanmalar yüzeysel mezotelyal tabakanın kaybına ve inflamatuvar yanıtın başlamasına neden olur. Bu olay fibrinolitik aktiviteyi azaltıp adezyon oluşumunu hızlandırır (51-52).

Peritoneal defektlerin greftlenmesi ya da sütüre edilmesi iskemi, devaskularizasyon ve nekrozu arttırmakta, bunun sonucu olarak azalmış fibrinolitik aktivite ile adezyon oluşumu hızlanmaktadır (66). Eldiven pudrası, cerrahi paketlerden çıkan tüyler, sütürler ve gastrointestinal sistem salgıları peritoneal inflamasyona neden olup adezyon oluşumuna katkıda bulunurlar. Adezyon oluşumunda beslenme durumu, diyabet, lökosit ve fibroblast aktivitesini değiştiren hastalıklar gibi çeşitli bireysel faktörler de önemlidir (66).

SİMVASTATİN

Cerrahi girişimler peritoneal hasar ve iskemiye yol açarak adezyon oluşumuna neden olurlar (67-68). Peritoneal travma fibrinolitik sistemi ve koagülasyon kaskadını aktive ederek inflamatuvar reaksiyonları başlatır. Bu reaksiyonlar da fibrinden zengin matriksin peritoneal yüzeyde birikmesine ve adezyon formasyonuna neden olur. Temel fibrinolitik stimülatör plazmini aktive eden doku tipi plazminojen aktivatörüdür. Plazmin fibrin jel oluşumunu azaltarak fibrin oluşumunu bozar (67-68).

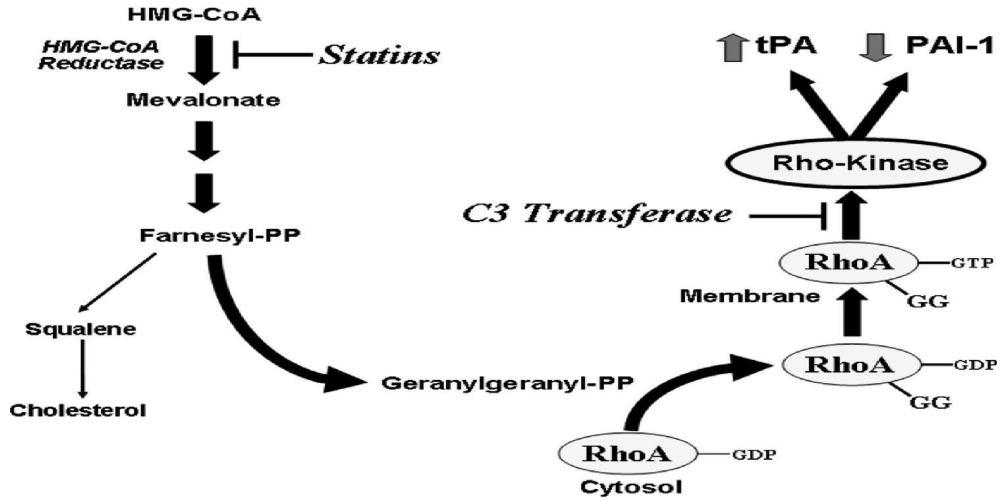


Peritoneal travma ile adezyon oluşumu (Reprinted by permission from Heydrick SJ, Reed KL, Cohen PA, et al. Intraperitoneal administration of methylene blue attenuates oxidative stress, increases peritoneal fibrinolysis, and inhibits intraabdominal adhesion formation. J Surg Res 2007;143:311–319.)

Simvastatin 3-hidroksi-3-metilglutaril- koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörüdür ve daha çok kolesterol düşürücü olarak kullanılır. Birçok çalışmada doku tipi plazminojen aktivatörünün aktivitesini artırarak fibrinolitik kaskada etkisi olduğu gösterilmiştir (69-70). Statinlerin fibrinolitik sisteme etkileri esas olarak Rho yolunu inhibe etmeleri ile gerçekleşmektedir. Rho yolu hücre büyümesi, farklılaşması ve yaşamının devamı gibi hücrel süreçlerin regülasyonunun sağlandığı, sinyal transdüksiyonunun olmasına aracılık edildiği bir biyolojik yoldur. Statinler HMG-CoA redüktazı inhibe ederek Geranilgeranil – PP oluşumunu engelleyip Rho proteini aktivasyonunu dolaylı olarak inhibe eder ve böylece Rho A membran ile etkileşime girip GTP bağlı forma geçemediği için aktiflenemez, Rho kinaz aktivasyonu gerçekleşemez. Bu sayede statinler doku tip

plazminojen aktivatörünün düzeyinin artmasına ve plazminojen aktivatör inhibitörünün de azalmasına sebep olarak fibrinolitik etki göstermiş olurlar (71).

Statinlerin HMG-Co A redükta inhibisyonu ve fibrinolizise etki yolu



(Adapted from Budzyn et al.23)

Simvastain ayrıca Tümör nekroz faktöz alfa (TNF – alfa) salınımını inhibe ederek de fibrinolitik kaskada katkı sağlar. TNF – alfa'nın salınımını inhibe ederek TNF – alfa'nın sebep olduğu doku plazminojen aktivatör inhibitörü ve doku faktörü salınımını inhibe edip doku plazminojen aktivatör salınımının artmasını sağlamış olur (72).

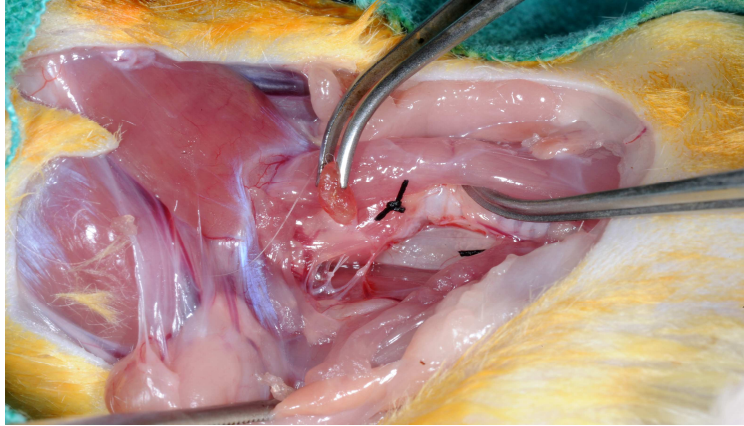
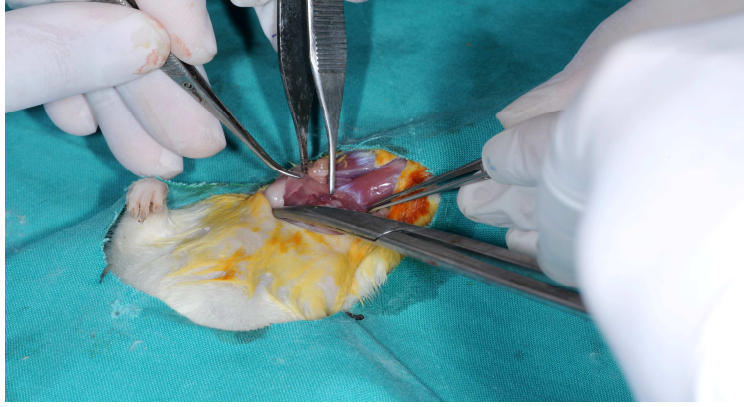
AMAÇ

Simvastatin 3-hidroksi -3-metilglutaril- koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörüdür ve daha çok kolesterol düşürücü olarak kullanılır. Birçok çalışmada doku tipi plazminojen aktivatörünün aktivitesini arttırarak fibrinolitik kaskada etkisi olduğu gösterilmiştir (9-10). Bu çalışmada simvastatinin fibrinolitik kaskada olan etkisinden yararlanılarak boyun cerrahisi sonrası adezyon gelişiminin önlenmesine katkısı yapılan hayvan deneyleri ile ortaya konulmaya çalışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Etik Kurulu tarafından onaylanan bu çalışma Haziran 2009 ile Temmuz 2010 yılları arası Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Cerrahi Laboratuvarı'nda yapılmış olan deneysel bir çalışmadır.

Çalışmada 70 adet Wistar Albino sıçan kullanıldı. Sıçanlara anestezi olarak ketamin uygulandı. Boyun orta hat insizyonu ile tiroid dokusu bulundu. Sağ lop altına tek klemp konulup kesilerek vasküler yapıları 4/0 ipek ile bağlandı ve sağ hemitiroidektomi tamamlandı. Daha sonra 24 sıçanda loj serum fizyolojik uygulandı. 24 sıçanda % 5 etanol ile çözülmüş solüsyon halindeki simvastatin düşük doz (0,5 mg / kg vücut ağırlığı), 22 sıçanda da aynı şekilde hazırlanmış simvastatin yüksek doz (0,8 mg /kg vücut ağırlığı) uygulandı ve operasyon sonlandırılıp insizyon 5/0 prolene ile kapatıldı.



Operasyondan sonra sıçanlar oda şartlarında deneysel cerrahi laboratuvarında muhafaza edildi.

Operasyon sonrası 7. günde 8 serum fizyolojik uygulanmış olan, 8 düşük doz simvastatin uygulanmış olan, 8 yüksek doz simvastatin uygulanmış olan 24 sıçan aynı

insizyon kullanılarak tekrar explore edildi ve makroskopik olarak yapışıklık düzeyleri konuda deneyimli tek uzman tarafından değerlendirildi. Kullanılan derecelendirme sistemi aşağıdadır:

Grade 1: Vaskülarizasyonun olmadığı, künt disseksiyon ile kolaylıkla ayrılabilen adezyonlar.

Grade 2: Vaskülarizasyonun başladığı, künt disseksiyon ile ayırmanın zor olduğu ve keskin disseksiyonun gerektiği adezyonlar.

Grade 3: Belirgin vaskülarizasyonun olduğu, keskin disseksiyonun gerektiği adezyonlar.

Grade 4: Sadece keskin disseksiyon ile giderilebilen, organlar arası birçok adezyonun olduğu, disseksiyon esnasında organ hasarı ihtimalinin yüksek olduğu adezyonlar (73).

Derecelendirme sonrası trakea çevre doku ile birlikte exize edildi. Aynı zamanda sıçanlardan yaklaşık 10 cc kan alındı. Daha sonra sıçanlar sakrifiye edildi. Exize edilen dokular formaldehit ile tespit edilerek ependorf tüplerine konularak -80 derecede saklandı. Alınan kanlar ise biyokimya tüplerine konuldu ve TGF – beta çalışılmak üzere laboratuvara gönderildi. Kan TGF – beta düzeyleri human connective tissue growth factor (CTGF) ELISA Test kullanılarak çalışıldı.

Operasyon sonrası 1. ayda 8 serum fizyolojik uygulanmış olan, 8 düşük doz simvastatin uygulanmış olan, 8 yüksek doz simvastatin uygulanmış olan 24 sıçana ve operasyon sonrası 3. ayda 8 serum fizyolojik uygulanmış olan, 8 düşük doz simvastatin uygulanmış olan, 6 yüksek doz simvastatin uygulanmış olan 22 sıçana aynı işlemler uygulandı. Alınan doku örnekleri patoloji kliniğine yapışıklık düzeylerinin mikroskopik olarak değerlendirilmesi için gönderildi. Bu örnekler konuda uzman tek patolog tarafından değerlendirildi. Nötral formaldehit (%10) içerisinde fikse edilen örnekler parafin bloklara gömüldü. Kesitler, her biri 4 µm inceliğinde olmak üzere toplam 4 adet olacak şekilde alındı. Tüm kesitler hematoxilen-eosin ve van Giesson konnektif doku boyası ile boyandı. Preparatlar kör olarak milimetrik oküler mikroskopta incelendi.

Çalışma verileri, Microsoft Excel programına kaydedilerek toplandı. Verilerin istatistiksel analizi SPSS (versiyon 10.0) istatistik programı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin median ve ortalama ± standart sapma değerleri kullanıldı. Verilerin analizinde Kruskal - Wallis Testi, Shapiro – Wilk Testi, Mann – Whitney Testi ve Chi – Square Testi kullanıldı. Bütün testlerde bulunan $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Deneye katılan 70 Wistar Albino sıçandan 4'ü peroperatif kanama nedeniyle öldü. Hiç bir hayvanda deney süresince ilaca bağlı yan etki gözlenmedi. 66 Wistar Albino sıçana sağ hemitiroidektomi uygulandı.

Aşağıdaki tablolarda peroperatif alınan kanda ölçülen TGF düzeyleri zaman ve gruplar arası karşılaştırılarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Tablo -1. a. 1.hafta kan TGF-beta düzeyleri karşılaştırılması

| | Grup | | İstatistik |
|----------|------------------------|----------|------------|
| TGF-beta | Serum Fizyolojik | Ortalama | 852,4165 |
| | | Minimum | 276,15 |
| | | Maksimum | 3510,21 |
| | | | |
| TGF-beta | Düşük Doz Simvastatin | Ortalama | 898,2090 |
| | | Minimum | 301,50 |
| | | Maksimum | 5268,43 |
| | | | |
| TGF-beta | Yüksek Doz Simvastatin | Ortalama | 958,3100 |
| | | Minimum | 257,91 |
| | | Maksimum | 2513,43 |

Tablo 1. b. Testin İstatistiği

| | TGF |
|------------|-------|
| Chi-Square | 0,126 |
| df. | 3 |
| Asymp.Sig. | 0,989 |

Chi-Square Testi kullanılarak yapılan analizde p değeri 0,989 olduğu için gruplar arası 1. hafta TGF düzeyleri arasındaki fark anlamsızdır.

Tablo 2. a. 1.ay kan TGF-beta düzeyleri karşılaştırılması

| | Grup | | İstatistik |
|-----------|---------------------------|----------|------------|
| TGF- beta | Serum Fizyolojik | Ortalama | 1001,5736 |
| | | Minimum | 240,00 |
| | | Maksimum | 2387,46 |
| | | | |
| TGF-beta | Düşük Doz Simvastatin | Ortalama | 1999,1321 |
| | | Minimum | 749,84 |
| | | Maksimum | 3634,19 |
| | | | |
| TGF-beta | Yüksek Doz Simvastatin | Ortalama | 903,1710 |
| | | Minimum | 353,13 |
| | | Maksimum | 1356,42 |

Tablo 2. b. Testin İstatistiği

| | TGF |
|------------|--------|
| Chi-Square | 13,280 |
| df. | 3 |
| Asymp.Sig. | 0,004 |

Chi-Square Testi kullanılarak yapılan analizde p değeri 0,004 olduğu için gruplar arası 1.ay TGF düzeyleri arasındaki farkın anlamlı olduğu görülmektedir. Farkın sebebi düşük simvastatin grubudur.

Tablo 3. a. 3.ay kan TGF-beta düzeyleri karşılaştırılması

| | Grup | | İstatistik |
|----------|------------------------|----------|------------|
| TGF-beta | Serum Fizyolojik | Ortalama | 1817,6119 |
| | | Minimum | 1302,09 |
| | | Maksimum | 1883,52 |
| TGF-beta | Düşük Doz Simvastatin | Ortalama | 1048,4771 |
| | | Minimum | 868,52 |
| | | Maksimum | 2713,85 |
| TGF-beta | Yüksek Doz Simvastatin | Ortalama | 1480,8821 |
| | | Minimum | 556,72 |
| | | Maksimum | 2541,23 |

Tablo 3. b. Testin İstatistiği

| | TGF |
|------------|-------|
| Chi-Square | 4,843 |
| df. | 3 |
| Asymp.Sig. | 0,184 |

Chi-Square Testi kullanılarak yapılan analizde p değeri 0,184 olduğu için gruplar arası 3.ay TGF düzeyleri arasındaki farkın anlamsız olduğu görülmektedir.

Tablo 4. Kan TGF düzeyleri ile Serum Fizyolojik grubunun kendi içinde karşılaştırılması / Chi – Square testi

| | TGF |
|------------|-------|
| Chi-Square | 5,042 |
| df. | 2 |
| Asymp.Sig. | 0,080 |

Tabloda Chi-Square Testi kullanılmış ve serum fizyolojik grubunda kendi içinde karşılaştırıldığında farklı zamanlarda benzer TGF düzeyleri tespit edilmiş, p değeri 0,080 olduğu için testin anlamsız olarak kabul edilmiştir.

Tablo 5. Kan TGF düzeyleri ile Düşük Doz Simvastatin grubunun kendi içinde karşılaştırılması / Chi-Square

| | TGF |
|------------|-------|
| Chi-Square | 2,704 |
| df. | 2 |
| Asymp.Sig. | 0,259 |

Tabloda Chi-Square Testi kullanılmış ve düşük doz simvastatin grubunun kendi içinde karşılaştırıldığında farklı zamanlarda benzer TGF düzeyleri tespit edildiği, p değeri 0,259 olduğu için testin anlamsız olduğu görülmektedir.

Tablo 6. Kan TGF düzeyleri ile Yüksek Doz Simvastatin grubunun kendi içinde karşılaştırılması / Chi-Square

| | TGF |
|------------|-------|
| Chi-Square | 1,555 |
| df. | 2 |
| Asymp.Sig. | 0,460 |

Tabloda Chi-Square Testi kullanılmıştır. Yüksek doz simvastatin grubunun kendi içinde karşılaştırıldığında farklı zamanlarda benzer TGF düzeyleri tespit edildiği, p değeri 0,460 olduğu için testin anlamsız olduğu görülmektedir.

Görüldüğü üzere gruplar kendi içinde incelendiğinde 1. hafta, 1. ay ve 3. ay arası anlamlı farklılık saptanmadı. Birbirleri ile karşılaştırıldıklarında 1.hafta ve 3. ay sonuçlar arası fark yokken 1. ayda düşük doz simvastatin grubunda kan TGF düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. TGF’de adezyon oluşumunda önemli faktörlerdendir ve kan düzeyi yüksekliği adezyon oluşumu ile ilişkilidir. Ancak düşük doz grubundaki bu 1. ay yüksekliğinin sebebi bilinmemektedir.

Aşağıdaki tablolarda exize edilen dokularda yapılan mikroskopik sonuçlar ele alınmıştır.

Tablo 7. a. 1. haftada dokuda fibroblast varlığı

| | | Fibroblast var | Total |
|------------------------|---------------------|----------------|--------|
| Serum Fizyolojik | Sayı | 8 | 8 |
| | % grup içinde | % 100 | % 100 |
| | % fibroblast içinde | % 33,3 | % 33,3 |
| Düşük Doz Simvastatin | Sayı | 8 | 8 |
| | % grup içinde | % 100 | % 100 |
| | % fibroblast içinde | % 33,3 | % 33,3 |
| Yüksek Doz Simvastatin | Sayı | 8 | 8 |
| | % grup içinde | % 100 | % 100 |
| | % fibroblast içinde | % 33,3 | % 33,3 |

Tablo 7. b. Chi – Square Testi

| | Değer |
|----------------------|-------|
| Pearson Chi – Square | - |
| N | 24 |

Bu tabloda 1. haftada tüm gruplarda fibroblasta rastlanılmıştır ve bu nedenle p değeri belirtilmemiştir.

Tablo 8. a. 1. haftada dokuda fibrozis varlığı

| | | Fibrozis | | Total |
|------------------------|-------------------|----------|-------|-------|
| | | hafif | yoğun | |
| Serum Fizyolojik | Sayı | 0 | 8 | 8 |
| | % grup içinde | %0 | %100 | % 100 |
| | % fibrozis içinde | %0 | %50 | %33,3 |
| Düşük Doz Simvastatin | Sayı | 0 | 8 | 8 |
| | % grup içinde | %0 | %100 | % 100 |
| | % fibrozis içinde | %0 | %50 | %33,3 |
| Yüksek Doz Simvastatin | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % grup içinde | %100 | %0 | % 100 |
| | % fibrozis içinde | %100 | %0 | %33,3 |

Tablo 8. b. Chi – Square Testi

| | |
|----------------------|-------|
| | Değer |
| Pearson Chi – Square | 0,000 |
| N | 24 |

Bu tabloda 1. haftada tüm gruplarda fibrozise rastlanılmıştır. Ancak yüksek doz simvastatin grubunda daha hafif olduğu görülmektedir. İstatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 9. a. 1. haftada dokuda kollajen varlığı

| | | Kollajen | | Total |
|------------------------|-------------------|----------|------|-------|
| | | 0 | 1 | |
| Serum Fizyolojik | Sayı | 0 | 8 | 8 |
| | % grup içinde | %0 | %100 | %100 |
| | % kollajen içinde | %0 | %50 | %33,3 |
| Düşük Doz Simvastatin | Sayı | 0 | 8 | 8 |
| | % grup içinde | %0 | %100 | %100 |
| | % kollajen içinde | %0 | %50 | %33,3 |
| Yüksek Doz Simvastatin | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % grup içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % kollajen içinde | %100 | %0 | %33,3 |

Tablo 9. b. Chi – Square Testi

| | |
|----------------------|-------|
| | Değer |
| Pearson Chi – Square | 0,000 |
| N | 24 |

Bu tabloda 1. haftada serum fizyolojik ve düşük doz simvastatin grubunda kollajene rastlanırken yüksek doz simvastatin grubunda rastlanılmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlıdır

Tablo 10. a. 1. haftada dokuda granülom varlığı

| | | Granülom var | Total |
|---------------------------|-------------------|-----------------|--------|
| Serum Fizyolojik | Sayı | 8 | 8 |
| | % grup içinde | % 100 | % 100 |
| | % granülom içinde | % 33,3 | % 33,3 |
| Düşük Doz Simvastatin | Sayı | 8 | 8 |
| | % grup içinde | % 100 | % 100 |
| | % granülom içinde | % 33,3 | % 33,3 |
| Yüksek Doz Simvastatin | Sayı | 8 | 8 |
| | % grup içinde | % 100 | % 100 |
| | % granülom içinde | % 33,3 | % 33,3 |

Tablo 10. b. Chi – Square Testi

| | Değer |
|----------------------|-------|
| Pearson Chi – Square | |
| N | 24 |

Tabloda Chi-Square Testi kullanılmıştır. Bu tabloda 1. haftada tüm gruplarda granüloma rastlanıldığı için p değeri verilmemiştir. İstatistiksel olarak anlamsızdır.

Tablo 11. a. 1. haftada dokuda histiosit varlığı

| | | Histiosit | | Total |
|---------------------------|--------------------|-----------|-------|--------|
| | | yok | var | |
| Serum Fizyolojik | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % grup içinde | % 100 | % 0 | % 100 |
| | % histiosit içinde | % 100 | % 0 | % 33,3 |
| Düşük Doz Simvastatin | Sayı | 0 | 8 | 8 |
| | % grup içinde | % 0 | % 100 | % 100 |
| | % histiosit içinde | % 0 | % 50 | % 33,3 |
| Yüksek Doz Simvastatin | Sayı | 0 | 8 | 8 |
| | % grup içinde | % 0 | % 100 | % 100 |
| | % histiosit içinde | % 0 | % 50 | % 33,3 |

Tablo 11. b. Chi – Square Testi

| | Değer |
|----------------------|-------|
| Pearson Chi – Square | 0,000 |
| N | 24 |

Bu tabloda 1. haftada serum fizyolojik grubunda histiosit yokken diğer 2 grupta bulunduğu görülmektedir. İstatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 12. a. 1. haftada dokuda dev hücre varlığı

| | | Dev Hücre | | Total |
|------------------------|--------------------|-----------|-------|-------|
| | | yok | var | |
| Serum Fizyolojik | Sayı | 5 | 3 | 8 |
| | % grup içinde | %62,5 | %37,5 | % 100 |
| | % dev hücre içinde | %25 | %75 | %33,3 |
| Düşük Doz Simvastatin | Sayı | 7 | 1 | 8 |
| | % grup içinde | %87,5 | %12,5 | % 100 |
| | % dev hücre içinde | %35 | %25 | %33,3 |
| Yüksek Doz Simvastatin | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % grup içinde | %100 | %0 | % 100 |
| | % dev hücre içinde | %40 | %0 | %33,3 |

Tablo 12. b. Chi – Square Testi

| | Değer |
|----------------------|-------|
| Pearson Chi – Square | 0,077 |
| N | 24 |

Bu tabloda 1. haftada grupların büyük çoğunluğunda dev hücre görülmemiştir. İstatistiksel olarak anlamsızdır.

Tablo 13. a. 1. haftada dokuda kronik inflamasyon varlığı

| | | Kronik inflamasyon var | | Total |
|---------------------------|----------------------|------------------------|--|--------|
| Serum Fizyolojik | Sayı | 8 | | 8 |
| | % grup içinde | % 100 | | % 100 |
| | % kronik inf. içinde | % 33,3 | | % 33,3 |
| Düşük Doz Simvastatin | Sayı | 8 | | 8 |
| | % grup içinde | % 100 | | % 100 |
| | % kronik inf. içinde | % 33,3 | | % 33,3 |
| Yüksek Doz Simvastatin | Sayı | 8 | | 8 |
| | % grup içinde | % 100 | | % 100 |
| | % kronik inf. içinde | % 33,3 | | % 33,3 |

Tablo 13. b. Chi – Square Testi

| | Değer |
|----------------------|-------|
| Pearson Chi – Square | |
| N | 24 |

Bu tabloda 1. haftada tüm gruplarda kronik inflamasyona rastlanıldığı için p değeri verilmemiştir. İstatistiksel olarak anlamsızdır.

Tablo 14. a. 1. haftada dokuda polimorf nüveli lökosit (pnl) varlığı

| | | Polimorf nüveli lökosit | | Total |
|---------------------------|---------------|-------------------------|-------|--------|
| | | yok | var | |
| Serum Fizyolojik | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % grup içinde | % 100 | % 0 | % 100 |
| | % pnl içinde | % 50 | % 0 | % 33,3 |
| Düşük Doz Simvastatin | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % grup içinde | % 100 | % 0 | % 100 |
| | % pnl içinde | % 50 | % 0 | % 33,3 |
| Yüksek Doz Simvastatin | Sayı | 0 | 8 | 8 |
| | % grup içinde | % 0 | % 100 | % 100 |
| | % pnl içinde | % 0 | % 100 | % 33,3 |

Tablo 14. b. Chi – Square Testi

| | Değer |
|----------------------|-------|
| Pearson Chi – Square | 0,000 |
| N | 24 |

Bu tabloda 1. haftada sadece yüksek doz simvastatin grubunda polimorf nüveli lökosit görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 15. a. 1. haftada dokuda damar invazyonu varlığı

| | | Damar invazyonu var | Total |
|---------------------------|---------------------|---------------------|--------|
| Serum Fizyolojik | Sayı | 8 | 8 |
| | % grup içinde | % 100 | % 100 |
| | % damar inv. içinde | % 33,3 | % 33,3 |
| Düşük Doz Simvastatin | Sayı | 8 | 8 |
| | % grup içinde | % 100 | % 100 |
| | % damar inv. içinde | % 33,3 | % 33,3 |
| Yüksek Doz Simvastatin | Sayı | 8 | 8 |
| | % grup içinde | % 100 | % 100 |
| | % damar inv. içinde | % 33,3 | % 33,3 |

Tablo 15. b. Chi – Square Testi

| | Değer |
|----------------------|-------|
| Pearson Chi – Square | |
| N | 24 |

Bu tabloda 1. haftada tüm gruplarda damar invazyonuna rastlanıldığı için p değeri verilmemiştir. İstatistiksel olarak anlamsızdır.

Tablo 16. a 1. ayda dokuda fibroblast varlığı

| | | Fibroblast | | Total |
|------------------------|---------------|------------|------|-------|
| | | yok | var | |
| Serum Fizyolojik | Sayı | 0 | 8 | 8 |
| | % grup içinde | %0 | %100 | %100 |
| | % pnl içinde | %0 | %50 | %33,3 |
| Düşük Doz Simvastatin | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % grup içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % pnl içinde | %100 | %0 | %33,3 |
| Yüksek Doz Simvastatin | Sayı | 0 | 8 | 8 |
| | % grup içinde | %0 | %100 | %100 |
| | % pnl içinde | %0 | %50 | %33,3 |

Tablo 16. b. Chi – Square Testi

| | Değer |
|----------------------|-------|
| Pearson Chi – Square | 0,000 |
| N | 24 |

Bu tabloda 1.ayda sadece düşük doz simvastatin grubunda fibroblast görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 17. a. 1. ayda dokuda fibrozis varlığı

| | | Fibrozis | | | Total |
|------------------------|-------------------|----------|-----------|-----------|-------|
| | | yok | Var hafif | Var yoğun | |
| Serum Fizyolojik | Sayı | 0 | 8 | 0 | 8 |
| | % grup içinde | %0 | %100 | %0 | %100 |
| | % fibrozis içinde | %0 | %100 | %0 | %33,3 |
| Düşük Doz Simvastatin | Sayı | 8 | 0 | 0 | 8 |
| | % grup içinde | %100 | %0 | %0 | %100 |
| | % fibrozis içinde | %100 | %0 | %0 | %33,3 |
| Yüksek Doz Simvastatin | Sayı | 0 | 0 | 8 | 8 |
| | % grup içinde | %0 | %0 | %100 | %100 |
| | % fibrozis içinde | %0 | %0 | %100 | %33,3 |

Tablo 17. b. Chi – Square Testi

| | Değer |
|----------------------|-------|
| Pearson Chi – Square | 0,000 |
| N | 24 |

Bu tabloda 1.ayda sadece düşük doz simvastatin grubunda fibrozis görülmemiştir, diğer gruplarda ise serum fizyolojik grubunda hafif, yüksek doz simvastatin grubunda yoğun şekilde fibrozis görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 18. a. 1. ayda dokuda kollajen varlığı

| | | Kollajen 0 | Total |
|---------------------------|-------------------|---------------|-------|
| Serum Fizyolojik | Sayı | 8 | 8 |
| | % grup içinde | % 100 | % 100 |
| | %kollajen. içinde | % 33,3 | %33,3 |
| Düşük Doz Simvastatin | Sayı | 8 | 8 |
| | % grup içinde | % 100 | % 100 |
| | %kollajen.içinde | % 33,3 | %33,3 |
| Yüksek Doz Simvastatin | Sayı | 8 | 8 |
| | % grup içinde | % 100 | % 100 |
| | % kollajen içinde | % 33,3 | %33,3 |

Tablo 18. b. Chi – Square Testi

| | Değer |
|----------------------|-------|
| Pearson Chi – Square | |
| N | 24 |

Bu tabloda 1. ayda herhangi bir grupta kollajene rastlanılmadığı için p değeri verilmemiştir. İstatistiksel olarak anlamsızdır.

Tablo 19. a. 1. ayda dokuda granülom varlığı

| | | Granülom | Total |
|---------------------------|--------------------|----------|--------|
| | | 0 | |
| Serum Fizyolojik | Sayı | 8 | 8 |
| | % grup içinde | % 100 | % 100 |
| | % granülom. içinde | % 33,3 | % 33,3 |
| Düşük Doz Simvastatin | Sayı | 8 | 8 |
| | % grup içinde | % 100 | % 100 |
| | % granülom. içinde | % 33,3 | % 33,3 |
| Yüksek Doz Simvastatin | Sayı | 8 | 8 |
| | % grup içinde | % 100 | % 100 |
| | % granülom içinde | % 33,3 | % 33,3 |

Tablo 19. b. Chi – Square Testi

| | Değer |
|----------------------|-------|
| Pearson Chi – Square | |
| N | 24 |

Tabloda Chi-Square Testi kullanılmıştır. Bu tabloda 1. ayda herhangi bir grupta granüloma rastlanılmadığı için p değeri verilmemiştir. İstatistiksel olarak anlamsızdır.

Tablo 20. a. 1. ayda dokuda histiosit varlığı

| | | Histiosit | | Total |
|---------------------------|---------------------|-----------|-----|--------|
| | | yok | var | |
| Serum Fizyolojik | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % grup içinde | % 100 | % 0 | % 100 |
| | % histiosit içinde | % 33,3 | % 0 | % 33,3 |
| Düşük Doz Simvastatin | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % grup içinde | % 100 | % 0 | % 100 |
| | % histiositi içinde | % 33,3 | % 0 | % 33,3 |
| Yüksek Doz Simvastatin | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % grup içinde | % 100 | % 0 | % 100 |
| | % histiosit içinde | % 33,3 | % 0 | % 33,3 |

Tablo 20. b. Chi – Square Testi

| | Değer |
|----------------------|-------|
| Pearson Chi – Square | |
| N | 24 |

Bu tabloda 1.ayda hiçbir grupta histiosite rastlanılmamıştır. Bu nedenle p değeri yoktur. İstatistiksel olarak anlamsızdır.

Tablo 21. a. 1. ayda dokuda dev hücre varlığı

| | | Dev hücre | | Total |
|------------------------|--------------------|-----------|-----|--------|
| | | yok | var | |
| Serum Fizyolojik | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % grup içinde | % 100 | %0 | % 100 |
| | % dev hücre içinde | % 33,3 | %0 | % 33,3 |
| Düşük Doz Simvastatin | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % grup içinde | % 100 | %0 | % 100 |
| | % dev hücre içinde | % 33,3 | %0 | % 33,3 |
| Yüksek Doz Simvastatin | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % grup içinde | % 100 | %0 | % 100 |
| | % dev hücre içinde | % 33,3 | %0 | % 33,3 |

Tablo 21. b. Chi – Square Testi

| | Değer |
|----------------------|-------|
| Pearson Chi – Square | |
| N | 24 |

Bu tabloda 1.ayda hiçbir grupta dev hücreye rastlanılmamıştır. Bu nedenle p değeri yoktur. İstatistiksel olarak anlamsızdır.

Tablo 22. a. 1. ayda dokuda kronik inflamasyon varlığı

| | | Kronik inflamasyon | | Total |
|------------------------|----------------------|--------------------|------|-------|
| | | yok | var | |
| Serum Fizyolojik | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % grup içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % kronik inf. içinde | %50 | %0 | %33,3 |
| Düşük Doz Simvastatin | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % grup içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % kronik inf. içinde | %50 | %0 | %33,3 |
| Yüksek Doz Simvastatin | Sayı | 0 | 8 | 8 |
| | % grup içinde | %0 | %100 | %100 |
| | % kronik inf. içinde | %0 | %100 | %33,3 |

Tabloda 1. ayda dokuda kronik inflamasyon tespit edilen rad sayıları gruplara göre değerlendirilmiştir. Sadece yüksek doz simvastatin grubunda tespit edilmiştir.

Tablo 252. b. Chi – Square Testi

| | Değer |
|----------------------|-------|
| Pearson Chi – Square | 0,000 |
| N | 24 |

Bu tabloda 1.ayda sadece yüksek doz simvastatin grubunda kronik inflamasyona rastlanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 23. a. 1. ayda dokuda polimorf nüveli lökosit (pnl) varlığı

| | | Polimorf nüveli lökosit / yok | Total |
|---------------------------|---------------|----------------------------------|-------|
| Serum Fizyolojik | Sayı | 8 | 8 |
| | % grup içinde | % 100 | %100 |
| | %pnl. içinde | % 33,3 | %33,3 |
| Düşük Doz Simvastatin | Sayı | 8 | 8 |
| | % grup içinde | % 100 | %100 |
| | %pnl. içinde | % 33,3 | %33,3 |
| Yüksek Doz Simvastatin | Sayı | 8 | 8 |
| | % grup içinde | % 100 | %100 |
| | % pnl içinde | % 33,3 | %33,3 |

Tablo 23. b. Chi – Square Testi

| | Değer |
|----------------------|-------|
| Pearson Chi – Square | |
| N | 24 |

Bu tabloda 1. ayda herhangi bir grupta polimorf nüveli lökositte rastlanılmadığı için p değeri verilmemiştir. İstatistiksel olarak anlamsızdır.

Tablo 24. a. 1. ayda dokuda damar invazyonu varlığı

| | | Damar invazyonu | | Total |
|------------------------|---------------------|-----------------|------|-------|
| | | yok | var | |
| Serum Fizyolojik | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % grup içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % damar inv.içinde | %50 | %0 | %33,3 |
| Düşük Doz Simvastatin | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % grup içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % damar inv. içinde | %50 | %0 | %33,3 |
| Yüksek Doz Simvastatin | Sayı | 0 | 8 | 8 |
| | % grup içinde | %0 | %100 | %100 |
| | % damar inf. içinde | %0 | %100 | %33,3 |

Tablo 24. b. Chi – Square Testi

| | Değer |
|----------------------|-------|
| Pearson Chi – Square | 0,000 |
| N | 24 |

Bu tabloda 1.ayda sadece yüksek doz simvastatin grubunda damar invazyonuna rastlanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 25. a. 3. ayda dokuda fibroblast varlığı

| | | Fibroblast | | Total |
|------------------------|---------------------|------------|------|-------|
| | | yok | var | |
| Serum Fizyolojik | Sayı | 0 | 7 | 7 |
| | % grup içinde | %0 | %100 | %100 |
| | % fibroblast içinde | %0 | %100 | %31,8 |
| Düşük Doz Simvastatin | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % grup içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % fibroblast içinde | %53,3 | %0 | %34,6 |
| Yüksek Doz Simvastatin | Sayı | 7 | 0 | 7 |
| | % grup içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % fibroblast içinde | %46,6 | %0 | %31,8 |

Tablo 25. b. Chi – Square Testi

| | Değer |
|----------------------|-------|
| Pearson Chi – Square | 0,000 |
| N | 22 |

Bu tabloda 1.ayda sadece serum fizyolojik grubunda fibroblasta rastlanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 26. a. 3. ayda dokuda fibrozis varlığı

| | | Fibrozis | | Total |
|------------------------|-------------------|----------|-----------|-------|
| | | yok | Var,hafif | |
| Serum Fizyolojik | Sayı | 0 | 7 | 7 |
| | % grup içinde | %0 | %100 | %100 |
| | % fibrozis içinde | %0 | %100 | 31,8 |
| Düşük Doz Simvastatin | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % grup içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % fibrozis içinde | %53,3 | %0 | %36,4 |
| Yüksek Doz Simvastatin | Sayı | 7 | 0 | 7 |
| | % grup içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % fibrozis içinde | %46,6 | %0 | %31,8 |

Tablo 26. b. Chi – Square Testi

| | Değer |
|----------------------|-------|
| Pearson Chi – Square | 0,000 |
| N | 22 |

Bu tabloda 3.ayda sadece serum fizyolojik grubunda fibrozise rastlanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 27. a. 3. ayda dokuda kollajen varlığı

| | | Kollajen 0 | Total |
|---------------------------|-------------------|---------------|-------|
| Serum Fizyolojik | Sayı | 7 | 7 |
| | % grup içinde | % 100 | % 100 |
| | %kollajen içinde | % 31,8 | %31,8 |
| Düşük Doz Simvastatin | Sayı | 8 | 8 |
| | % grup içinde | % 100 | % 100 |
| | %kollajen içinde | % 36,4 | %36,4 |
| Yüksek Doz Simvastatin | Sayı | 7 | 7 |
| | % grup içinde | % 100 | % 100 |
| | % kollajen içinde | % 31,8 | %31,8 |

Tablo 27. b. Chi – Square Testi

| | Değer |
|----------------------|-------|
| Pearson Chi – Square | |
| N | 22 |

Bu tabloda 3. ayda herhangi bir grupta kollajene rastlanılmadığı için p değeri verilmemiştir. İstatistiksel olarak anlamsızdır.

Tablo 28. a. 3. ayda dokuda granülom varlığı

| | | Granülom | Total |
|------------------------|-------------------|----------|-------|
| | | 0 | |
| Serum Fizyolojik | Sayı | 7 | 7 |
| | % grup içinde | % 100 | % 100 |
| | % granülom içinde | % 31,8 | %31,8 |
| Düşük Doz Simvastatin | Sayı | 8 | 8 |
| | % grup içinde | % 100 | % 100 |
| | % granülom içinde | % 36,4 | %36,4 |
| Yüksek Doz Simvastatin | Sayı | 7 | 7 |
| | % grup içinde | % 100 | % 100 |
| | % granülom içinde | % 31,8 | %31,8 |

Tablo 28. b. Chi – Square Testi

| | Değer |
|----------------------|-------|
| Pearson Chi – Square | |
| N | 22 |

Bu tabloda 3. ayda herhangi bir grupta granüloma rastlanılmadığı için p değeri verilmemiştir. İstatistiksel olarak anlamsızdır.

Tablo 29. a. 3. ayda dokuda histiosit varlığı

| | | Histiosit | | Total |
|------------------------|--------------------|-----------|------|-------|
| | | yok | var | |
| Serum Fizyolojik | Sayı | 7 | 0 | 7 |
| | % grup içinde | %100 | %0 | % 100 |
| | % histiosit içinde | %46,6 | %0 | 31,8 |
| Düşük Doz Simvastatin | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % grup içinde | %100 | %0 | % 100 |
| | % histiosit içinde | %53,3 | %0 | %36,4 |
| Yüksek Doz Simvastatin | Sayı | 0 | 7 | 7 |
| | % grup içinde | %0 | %100 | % 100 |
| | % histiosit içinde | %0 | %100 | %31,8 |

Tablo 29. b. Chi – Square Testi

| | Değer |
|----------------------|-------|
| Pearson Chi – Square | 0,000 |
| N | 22 |

Bu tabloda 3.ayda sadece yüksek doz simvastatin grubunda histiosite rastlanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 30. a. 3. ayda dokuda dev hücre varlığı

| | | Dev hücre | | Total |
|---------------------------|--------------------|-----------|-----|-------|
| | | yok | var | |
| Serum Fizyolojik | Sayı | 7 | 0 | 7 |
| | % grup içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % dev hücre içinde | %31,8 | %0 | 31,8 |
| Düşük Doz Simvastatin | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % grup içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % dev hücre içinde | %36,4 | %0 | %36,4 |
| Yüksek Doz Simvastatin | Sayı | 7 | 0 | 7 |
| | % grup içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % dev hücre içinde | %31,8 | %0 | %31,8 |

Tablo 30. b. Chi – Square Testi

| | Değer |
|----------------------|-------|
| Pearson Chi – Square | |
| N | 22 |

Bu tabloda 3.ayda hiçbir grupta dev hücreye rastlanılmamıştır. İstatistiksel olarak anlamsızdır.

Tablo 31. a. 3. ayda dokuda kronik inflamasyon varlığı

| | | Kronik inflamasyon | | Total |
|---------------------------|----------------------|--------------------|-------|-------|
| | | yok | var | |
| Serum Fizyolojik | Sayı | 7 | 0 | 7 |
| | % grup içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % kronik inf. içinde | %100 | %0 | 31,8 |
| Düşük Doz Simvastatin | Sayı | 0 | 8 | 8 |
| | % grup içinde | %0 | %100 | %100 |
| | %kronik inf. içinde | %0 | %53,3 | %36,4 |
| Yüksek Doz Simvastatin | Sayı | 0 | 7 | 7 |
| | % grup içinde | %0 | %100 | %100 |
| | %kronik inf. içinde | %0 | %46,6 | %31,8 |

Tablo 32. b. Chi – Square Testi

| | Değer |
|----------------------|-------|
| Pearson Chi – Square | 0,000 |
| N | 22 |

Bu tabloda 3.ayda sadece serum fizyolojik grubunda kronik inflamasyon yoktur. İstatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 33. a. 3. ayda dokuda polimorf nüveli lökosit (pnl) varlığı

| | | Polimorf nüveli lökosit yok | Total |
|---------------------------|---------------|--------------------------------|-------|
| Serum Fizyolojik | Sayı | 7 | 7 |
| | % grup içinde | %100 | %100 |
| | %pnl. içinde | %31,8 | %31,8 |
| Düşük Doz Simvastatin | Sayı | 8 | 8 |
| | % grup içinde | %100 | %100 |
| | %pnl. içinde | %36,4 | %36,4 |
| Yüksek Doz Simvastatin | Sayı | 7 | 7 |
| | % grup içinde | %100 | %100 |
| | %pnl. içinde | %31,8 | %31,8 |

Tablo 33. b. Chi – Square Testi

| | |
|----------------------|-------|
| | Değer |
| Pearson Chi – Square | |
| N | 22 |

Bu tabloda 3. ayda herhangi bir grupta polimorf nüveli lökositte rastlanılmamıştır. İstatistiksel olarak anlamsızdır.

Tablo 34. a. 3. ayda dokuda damar invazyonu varlığı

| | | Damar invazyonu var | Total |
|---------------------------|---------------------|------------------------|--------|
| Serum Fizyolojik | Sayı | 7 | 7 |
| | % grup içinde | % 100 | % 100 |
| | % damar inv. içinde | % 31,8 | % 31,8 |
| Düşük Doz Simvastatin | Sayı | 8 | 8 |
| | % grup içinde | % 100 | % 100 |
| | % damar inv. içinde | % 36,4 | % 36,4 |
| Yüksek Doz Simvastatin | Sayı | 7 | 7 |
| | % grup içinde | % 100 | % 100 |
| | % damar inv. içinde | % 31,8 | % 31,8 |

Tablo 34. b. Chi – Square Testi

| | |
|----------------------|-------|
| | Değer |
| Pearson Chi – Square | |
| N | 22 |

Bu tabloda 3. ayda tüm gruplarda damar invazyonu olduğu görülmektedir. Bu nedenle p değeri verilmemiştir. İstatistiksel olarak anlamsızdır.

Aşağıdaki tablolarda ise tek uzman tarafından yapılan peroperatif makroskopik değerlendirme sonuçları karşılaştırılmıştır.

Tablo 35. a. Serum Fizyolojik grubu

| | | Skor | | | Total |
|---------|----------------|-------|-------|-------|-------|
| | | 1 | 2 | 3 | |
| 1.hafta | Sayı | 4 | 4 | 0 | 8 |
| | % zaman içinde | %50 | %50 | %0 | %100 |
| | % skor içinde | %50 | %36,4 | %0 | %34,8 |
| | % toplam | %17,4 | %17,4 | %0 | %34,8 |
| 1.ay | Sayı | 2 | 4 | 2 | 8 |
| | % zaman içinde | %25 | %50 | %25 | %100 |
| | % skor içinde | %25 | %36,4 | %50 | %34,8 |
| | % toplam | %8,7 | %17,4 | %8,7 | %34,8 |
| 3.ay | Sayı | 2 | 3 | 2 | 7 |
| | % zaman içinde | %28,6 | %42,8 | %28,6 | %100 |
| | % skor içinde | %25 | %27,3 | %50 | %30,4 |
| | % toplam | %8,7 | %13 | %8,7 | %30,4 |
| Total | Sayı | 8 | 11 | 4 | 23 |
| | % zaman içinde | %34,8 | %47,8 | %17,4 | %100 |
| | % skor içinde | %100 | %100 | %100 | %100 |
| | % toplam | %34,8 | %47,8 | %17,4 | %100 |

Tablo 35. b. Chi – Square Testi

| | Skor |
|-------------|-------|
| Chi -Square | 2,387 |
| Asymp.Sig. | 0,303 |

İstatistiksel olarak anlamsızdır.

Tablo 36. a. Düşük Doz Simvastatin grubu

| | | Skor | | | | Total |
|---------|----------------|-------|-------|-------|------|-------|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| 1.hafta | Sayı | 0 | 5 | 1 | 2 | 8 |
| | % zaman içinde | %0 | %62,5 | %12,5 | %25 | %100 |
| | % skor içinde | %0 | %38,5 | %100 | %100 | %33,3 |
| | % toplam | %0 | %20,8 | %4,2 | %8,3 | %33,3 |
| 1.ay | Sayı | 6 | 2 | 0 | 0 | 8 |
| | % zaman içinde | %75 | %25 | %0 | %0 | %100 |
| | % skor içinde | %75 | %15,4 | %0 | %0 | %33,3 |
| | %toplam | %25 | %8,3 | %0 | %0 | %33,3 |
| 3.ay | Sayı | 2 | 6 | 0 | 0 | 8 |
| | % zaman içinde | %25 | %75 | %0 | %0 | %100 |
| | % skor içinde | %25 | %46,2 | %0 | %0 | %33,3 |
| | %topam | %8,3 | %25 | %0 | %0 | %33,3 |
| Total | Sayı | 8 | 13 | 1 | 2 | 24 |
| | % zaman içinde | %33,3 | %54,2 | %4,2 | %8,3 | %100 |
| | % skor içinde | %100 | %100 | %100 | %100 | %100 |
| | % toplam | %33,3 | %54,2 | %4,2 | %8,3 | %100 |

Tablo 36. b. Chi – Square Testi

| | Skor |
|-------------|--------|
| Chi -Square | 11,761 |
| Asymp.Sig. | 0,003 |

İstatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 37. a. Yüksek Doz Simvastatin grubu

| | | Skor | | | | | Total |
|---------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| 1.hafta | Sayı | 0 | 0 | 0 | 2 | 6 | 8 |
| | % zaman içinde | %0 | %0 | %0 | %25 | %75 | %100 |
| | % skor içinde | %0 | %0 | %0 | %66,7 | %100 | %34,8 |
| | % toplam | %0 | %0 | %0 | %8,7 | %26,1 | %34,8 |
| 1.ay | Sayı | 1 | 5 | 1 | 1 | 0 | 8 |
| | % zaman içinde | %12,5 | %62,5 | %12,5 | %12,5 | %0 | %100 |
| | % skor içinde | %50 | %50 | %50 | %33,3 | %0 | %30,4 |
| | % toplam | %4,3 | %21,7 | %4,3 | %4,3 | %0 | %30,4 |
| 3.ay | Sayı | 1 | 5 | 1 | 0 | 0 | 7 |
| | % zaman içinde | %14,3 | %71,4 | %14,3 | %0 | %0 | %100 |
| | % skor içinde | %50 | %50 | %50 | %0 | %0 | %30,4 |
| | % toplam | %4,3 | %21,7 | %4,3 | %0 | %0 | %30,4 |
| Total | Sayı | 2 | 10 | 2 | 3 | 6 | 23 |
| | % zaman içinde | %8,7 | %43,5 | %8,7 | %13 | %26,1 | %100 |
| | % skor içinde | %100 | %100 | %100 | %100 | %100 | %100 |
| | % toplam | %8,7 | %43,5 | %8,7 | %13 | %26,1 | %100 |

Tablo 37. b. Chi – Square Testi

| | Skor |
|-------------|--------|
| Chi -Square | 16,250 |
| Asymp.Sig. | 0,000 |

İstatistiksel olarak anlamlıdır.

Aşağıdaki tablolarda Chi - Square testi kullanılarak gruplar makroskopik adezyon derecelerine göre kendi aralarında karşılaştırılmıştır.

Tablo 38. 1.hafta gruplar arası makroskopik derecelendirme /Chi – Square Testi

| | Skor |
|-------------|--------|
| Chi -Square | 25,802 |
| Asymp.Sig. | 0,000 |

İstatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 39. 1. ay gruplar arası makroskopik derecelendirme /Chi – Square Testi

| | Skor |
|-------------|--------|
| Chi -Square | 15,051 |
| Asymp.Sig. | 0,002 |

İstatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 40. 3. ay gruplar arası makroskopik derecelendirme / Chi – Square Testi

| | Skor |
|-------------|--------|
| Chi -Square | 11,510 |
| Asymp.Sig. | 0,009 |

İstatistiksel olarak anlamlıdır.

Aşağıdaki tablolarda ise grupların zamana göre inflamatuvar hücre dağılımları gösterilmektedir.

Tablo 41. a. Serum fizyolojik grubunda fibroblast dağılımı

| | | Fibroblast | Total |
|----------|---------------------|------------|--------|
| | | var | |
| 1. hafta | Sayı | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | % fibroblast içinde | % 34,8 | % 34,8 |
| 1. ay | Sayı | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | % fibroblast içinde | % 34,8 | % 34,8 |
| 3. ay | Sayı | 7 | 7 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | % fibroblast içinde | % 30,4 | % 30,4 |
| Total | Sayı | 23 | 23 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | % fibroblast içinde | % 100 | % 100 |

Tablo 41. b. Chi-Square Testi

| | değer |
|--------------------|-------|
| Pearson Chi-Square | |
| Olgu sayısı | 23 |

İstatistiksel olarak anlamsızdır.

Tablo 42. a. Serum fizyolojik grubunda fibrozis dağılımı

| | | Fibrozis | | Total |
|----------|-------------------|-----------|-----------|-------|
| | | Var hafif | Var yoğun | |
| 1. hafta | Sayı | 0 | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | %0 | %100 | %100 |
| | % fibrozis içinde | %0 | %100 | %34,8 |
| 1. ay | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % zaman içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % fibrozis içinde | %53,3 | %0 | %34,8 |
| 3. ay | Sayı | 7 | 0 | 7 |
| | % zaman içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % fibrozis içinde | %46,7 | %0 | %30,4 |
| Total | Sayı | 15 | 8 | 23 |
| | % zaman içinde | %65,2 | %34,8 | %100 |
| | % fibrozis içinde | %100 | %100 | %100 |

Tablo 42 b. Chi-Square Testi

| | değer |
|--------------------|-------|
| Pearson Chi-Square | 0,0 |
| Olgu sayısı | 23 |

Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 43. a. Serum fizyolojik grubunda kollajen dağılımı

| | | Kollajen | | Total |
|----------|---------------------|----------|-------|-------|
| | | 0 | 1 | |
| 1. hafta | Sayı | 0 | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | %0 | %100 | %100 |
| | % kollajen içinde | %0 | %100 | %34,8 |
| 1. ay | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % zaman içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % kollajen içinde | %53,3 | %0 | %34,8 |
| 3. ay | Sayı | 7 | 0 | 7 |
| | % zaman içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % kollajen içinde | %46,7 | %0 | %30,4 |
| Total | Sayı | 15 | 8 | 23 |
| | % zaman içinde | %65,2 | %34,8 | %100 |
| | % i kollajen içinde | %100 | %100 | %100 |

Tablo 43. b. Chi-Square Testi

| | değer |
|--------------------|-------|
| Pearson Chi-Square | 0,0 |
| Olgu sayısı | 23 |

Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 44. a. Serum fizyolojik grubunda granülom dağılımı

| | | Granülom | Total |
|----------|-------------------|----------|--------|
| | | 0 | |
| 1. hafta | Sayı | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | % granülom içinde | % 34,8 | % 34,8 |
| 1. ay | Sayı | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | % granülom içinde | % 34,8 | % 34,8 |
| 3. ay | Sayı | 7 | 7 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | % granülom içinde | % 30,4 | % 30,4 |
| Total | Sayı | 23 | 23 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | % granülom içinde | % 100 | % 100 |

Tablo 44. b. Chi-Square Testi

| | değer |
|--------------------|-------|
| Pearson Chi-Square | |
| Olgu sayısı | 23 |

Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamsızdır.

Tablo 45. a. Serum fizyolojik grubunda histiosit dağılımı

| | | Histiosit | Total |
|----------|--------------------|-----------|--------|
| | | 0 | |
| 1. hafta | Sayı | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | % histiosit içinde | % 34,8 | % 34,8 |
| 1. ay | Sayı | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | % histiosit içinde | % 34,8 | % 34,8 |
| 3. ay | Sayı | 7 | 7 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | % histiosit içinde | % 30,4 | % 30,4 |
| Total | Sayı | 23 | 23 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | % histiosit içinde | % 100 | % 100 |

Tablo 45. b. Chi-Square Testi

| | değer |
|--------------------|-------|
| Pearson Chi-Square | |
| Olgu sayısı | 23 |

Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamsızdır.

Tablo 46. a. Serum fizyolojik grubunda dev hücre dağılımı

| | | Dev hücre | | Total |
|----------|--------------------|-----------|-------|-------|
| | | yok | var | |
| 1. hafta | Sayı | 5 | 3 | 8 |
| | % zaman içinde | %62,5 | %37,5 | %100 |
| | % dev hücre içinde | %25 | %100 | %34,8 |
| 1. ay | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % zaman içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % dev hücre içinde | %40 | %0 | %34,8 |
| 3. ay | Sayı | 7 | 0 | 7 |
| | % zaman içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % dev hücre içinde | %35 | %0 | %30,4 |
| Total | Sayı | 20 | 0 | 23 |
| | % zaman içinde | %87 | %13 | %100 |
| | % dev hücre içinde | %100 | %100 | %100 |

Tablo 46. b. Chi-Square Testi

| | değer |
|--------------------|-------|
| Pearson Chi-Square | 6,469 |
| Asymp.Sign. | 0,039 |

Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 47. a. Serum fizyolojik grubunda kronik inflamasyon dağılımı

| | | Kronik inflamasyon | | Total |
|----------|----------------------|--------------------|-------|-------|
| | | yok | var | |
| 1. hafta | Sayı | 0 | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | %0 | %100 | %100 |
| | %kronik inf. içinde | %0 | %100 | %34,8 |
| 1. ay | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % zaman içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % kronik inf. içinde | %53,3 | %0 | %34,8 |
| 3. ay | Sayı | 7 | 0 | 7 |
| | % zaman içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % kronik inf. içinde | %46,7 | %0 | %30,4 |
| Total | Sayı | 15 | 8 | 23 |
| | % zaman içinde | %65,2 | %34,8 | %100 |
| | % kronik inf. içinde | %100 | %100 | %100 |

Tablo 47. b. Chi-Square Testi

| | değer |
|--------------------|-------|
| Pearson Chi-Square | 23 |
| Asymp.Sign. | 0,00 |

Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 48. a. Serum fizyolojik grubunda polimarf nüveli lökosit (pnl) dağılımı

| | | pnl | Total |
|----------|----------------|--------|--------|
| | | yok | |
| 1. hafta | Sayı | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | % pnl içinde | % 34,8 | % 34,8 |
| 1. ay | Sayı | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | % pnl içinde | % 34,8 | % 34,8 |
| 3. ay | Sayı | 7 | 7 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | % pnl içinde | % 30,4 | % 30,4 |
| Total | Sayı | 23 | 23 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | % pnl içinde | % 100 | % 100 |

Tablo 48. b. Chi-Square Testi

| | değer |
|--------------------|-------|
| Pearson Chi-Square | |
| Olgu sayısı | 23 |

Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamsızdır.

Tablo 49. a. Serum fizyolojik grubunda damar invazyonu dağılımı

| | | Damar invazyonu | | Total |
|----------|---------------------|-----------------|-------|-------|
| | | yok | var | |
| 1. hafta | Sayı | 0 | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | %0 | %100 | %100 |
| | % damar inv. içinde | %0 | %53 | %34,8 |
| 1. ay | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % zaman içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % damar inv. içinde | %100 | %0 | %34,8 |
| 3. ay | Sayı | 0 | 7 | 7 |
| | % zaman içinde | %0 | %100 | %100 |
| | % damar inv. içinde | %0 | %46,7 | %30,4 |
| Total | Sayı | 8 | 15 | 23 |
| | % zaman içinde | %34,8 | %65,2 | %100 |
| | % damar inv. içinde | %100 | %100 | %100 |

Tablo 49. b. Chi-Square Testi

| | değer |
|--------------------|-------|
| Pearson Chi-Square | 23 |
| Asymp.Sign. | 0,00 |

Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 50. a. Düşük doz simvastatin grubunda fibroblast dağılımı

| | | Fibroblast | | Total |
|----------|----------------------|------------|-------|-------|
| | | yok | var | |
| 1. hafta | Sayı | 0 | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | %0 | %100 | %100 |
| | % fibroblast. içinde | %0 | %100 | %33 |
| 1. ay | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % zaman içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % fibroblast. içinde | %50 | %0 | %33 |
| 3. ay | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % zaman içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % fibroblast. içinde | %50 | %0 | %33 |
| Total | Sayı | 16 | 8 | 24 |
| | % zaman içinde | %66,7 | %33,3 | %100 |
| | % fibroblast içinde | %100 | %100 | %100 |

Tablo 50. b. Chi –Square Testi

| | değer |
|--------------------|-------|
| Pearson Chi-Square | 24 |
| Asymp.Sign. | 0,00 |

Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 51. a. Düşük doz simvastatin grubunda fibrozis dağılımı

| | | Fibrozis | | Total |
|----------|-------------------|----------|---------------|-------|
| | | yok | Var- yoğun | |
| 1. hafta | Sayı | 0 | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | %0 | %100 | %100 |
| | % fibrozis içinde | %0 | %100 | %33 |
| 1. ay | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % zaman içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % fibrozis içinde | %50 | %0 | %33 |
| 3. ay | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % zaman içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % fibrozis içinde | %50 | %0 | %33 |
| Total | Sayı | 16 | 8 | 24 |
| | % zaman içinde | %66,7 | %33,3 | %100 |
| | % fibrozis içinde | %100 | %100 | %100 |

Tablo 51. b. Chi-Square Testi

| | değer |
|--------------------|-------|
| Pearson Chi-Square | 24 |
| Asymp.Sign. | 0,00 |

Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 52. a. Düşük doz simvastatin grubunda kollajen dağılımı

| | | Kollajen | | Total |
|----------|---------------------|----------|-------|-------|
| | | 0 | 1 | |
| 1. hafta | Sayı | 0 | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | %0 | %100 | %100 |
| | % kollajen içinde | %0 | %100 | %33 |
| 1. ay | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % zaman içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % kollajen içinde | %50 | %0 | %33 |
| 3. ay | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % zaman içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % kollajen içinde | %50 | %0 | %33 |
| Total | Sayı | 16 | 8 | 24 |
| | % zaman içinde | %66,7 | %33,3 | %100 |
| | % i kollajen içinde | %100 | %100 | %100 |

Tablo 52. b. Chi-Square Testi

| | değer |
|--------------------|-------|
| Pearson Chi-Square | 0,0 |
| Olgu sayısı | 24 |

Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 53. a. Düşük doz simvastatin grubunda granülom dağılımı

| | | Granülom | Total |
|----------|-------------------|----------|-------|
| | | 0 | |
| 1. hafta | Sayı | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | %100 | %100 |
| | % granülom içinde | %33,3 | %33,3 |
| 1. ay | Sayı | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | %100 | %100 |
| | % granülom içinde | %33,3 | %33,3 |
| 3. ay | Sayı | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | %100 | %100 |
| | % granülom içinde | %33,3 | %33,3 |
| Total | Sayı | 24 | 24 |
| | % zaman içinde | %100 | %100 |
| | % granülom içinde | %100 | %100 |

Tablo 53. b. Chi-Square Testi

| | değer |
|--------------------|-------|
| Pearson Chi-Square | |
| Olgu sayısı | 23 |

Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamsızdır.

Tablo 54. a. Düşük doz simvastatin grubunda histiosit dağılımı

| | | Histiosit | | Total |
|----------|--------------------|-----------|-------|-------|
| | | yok | var | |
| 1. hafta | Sayı | 0 | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | %0 | %100 | %100 |
| | % histiosit içinde | %0 | %100 | %33 |
| 1. ay | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % zaman içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % histiosit içinde | %50 | %0 | %33 |
| 3. ay | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % zaman içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % histiosit içinde | %50 | %0 | %33 |
| Total | Sayı | 16 | 8 | 24 |
| | % zaman içinde | %66,7 | %33,3 | %100 |
| | % histiosit içinde | %100 | %100 | %100 |

Tablo 54. b. Chi-Square Testi

| | değer |
|--------------------|-------|
| Pearson Chi-Square | 0 |
| Olgu sayısı | 24 |

Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 55. a. Düşük doz simvastatin grubunda dev hücre dağılımı

| | | Dev hücre | | Total |
|----------|--------------------|-----------|-------|-------|
| | | yok | var | |
| 1. hafta | Sayı | 7 | 1 | 8 |
| | % zaman içinde | %87,5 | %12,5 | %100 |
| | % dev hücre içinde | %30,4 | %100 | %33,3 |
| 1. ay | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % zaman içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % dev hücre içinde | %34,8 | %0 | %33,3 |
| 3. ay | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % zaman içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % dev hücre içinde | %34,8 | %0 | %33,3 |
| Total | Sayı | 23 | 1 | 24 |
| | % zaman içinde | %95,8 | %4,2 | %100 |
| | % dev hücre içinde | %100 | %100 | %100 |

Tablo 55. b. Chi-Square Testi

| | değer |
|--------------------|--------|
| Pearson Chi-Square | ,352 |
| Olgu sayısı | 2,0870 |

Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamsızdır..

Tablo 56. a. Düşük doz simvastatin grubunda kronik inflamasyon dağılımı

| | | Kronik inflamasyon | | Total |
|----------|----------------------|--------------------|-------|-------|
| | | yok | var | |
| 1. hafta | Sayı | 0 | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | %0 | %100 | %100 |
| | % kronik inf. içinde | %0 | %50 | %33,3 |
| 1. ay | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % zaman içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % kronik inf. içinde | %100 | %0 | %33,3 |
| 3. ay | Sayı | 0 | 8 | 7 |
| | % zaman içinde | %0 | %100 | %100 |
| | % kronik inf. içinde | %0 | %50 | %33,3 |
| Total | Sayı | 8 | 16 | 24 |
| | % zaman içinde | %33,3 | %66,7 | %100 |
| | % kronik inf. içinde | %100 | %100 | %100 |

Tablo 56. b. Chi-Square Testi

| | değer |
|--------------------|-------|
| Pearson Chi-Square | 0,0 |
| Olgu sayısı | 24 |

Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 57. a. Düşük doz simvastatin grubunda polimorf nüveli lökosit dağılımı

| | | pnl | Total |
|----------|----------------|------------|--------------|
| | | yok | |
| 1. hafta | Sayı | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | % pnl içinde | % 33,3 | % 33,3 |
| 1. ay | Sayı | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | % pnl içinde | % 33,3 | % 33,3 |
| 3. ay | Sayı | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | % pnl içinde | % 33,3 | % 33,3 |
| Total | Sayı | 24 | 24 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | % pnl içinde | % 100 | % 100 |

Tablo 57. b. Chi-Square Testi

| | değer |
|--------------------|-------|
| Pearson Chi-Square | |
| Olgu sayısı | 24 |

Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamsızdır

Tablo 58. a. Düşük doz simvastatin grubunda damar invazyonu dağılımı

| | | Damar invazyonu | | Total |
|----------|---------------------|-----------------|-------|-------|
| | | yok | var | |
| 1. hafta | Sayı | 0 | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | %0 | %100 | %100 |
| | %damar inv. içinde | %0 | %50 | %33,3 |
| 1. ay | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % zaman içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % damar inv. içinde | %100 | %0 | %33,3 |
| 3. ay | Sayı | 0 | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | %0 | %100 | %100 |
| | % damar inv. içinde | %0 | %50 | %33,3 |
| Total | Sayı | 8 | 16 | 24 |
| | % zaman içinde | %33,3 | %66,7 | %100 |
| | % damar inv. içinde | %100 | %100 | %100 |

Tablo 58. b. Chi-Square Testi

| | |
|--------------------|-------|
| | değer |
| Pearson Chi-Square | 24 |
| Asymp.Sign. | 0,00 |

Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır

Tablo 59. a. Yüksek doz simvastatin grubunda fibroblast dağılımı

| | | Fibroblast | | Total |
|----------|---------------------|------------|-------|-------|
| | | yok | var | |
| 1. hafta | Sayı | 0 | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | %0 | %100 | %100 |
| | % fibroblast içinde | %0 | %50 | %34,8 |
| 1. ay | Sayı | 0 | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | %0 | %100 | %100 |
| | % fibroblast içinde | %0 | %50 | %34,8 |
| 3. ay | Sayı | 7 | 0 | 7 |
| | % zaman içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % fibroblast içinde | %100 | %0 | %30,4 |
| Total | Sayı | 7 | 16 | 23 |
| | % zaman içinde | %30,4 | %69,6 | %100 |
| | % fibroblast içinde | %100 | %100 | %100 |

Tablo 60. b. Chi-Square Testi

| | değer |
|--------------------|-------|
| Pearson Chi-Square | |
| Olgu sayısı | 23 |

Gruplar arası fark İstatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 61. a. Yüksek doz simvastatin grubunda fibrozis dağılımı

| | | Fibrozis | | | Total |
|----------|-------------------|----------|-----------|-----------|-------|
| | | yok | var hafif | var yoğun | |
| 1. hafta | Sayı | 0 | 8 | 0 | 8 |
| | % zaman içinde | %0 | %100 | %0 | %100 |
| | %fibrozis içinde | %0 | %100 | %0 | %34,8 |
| 1. ay | Sayı | 0 | 0 | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | %0 | %0 | %100 | %100 |
| | % fibrozis içinde | %0 | %0 | %100 | %34,8 |
| 3. ay | Sayı | 7 | 0 | 0 | 7 |
| | % zaman içinde | %100 | %0 | %0 | %100 |
| | % fibrozis içinde | %100 | %0 | %0 | %30,4 |
| Total | Sayı | 7 | 8 | 8 | 23 |
| | % zaman içinde | %30,4 | %34,8 | %34,8 | %100 |
| | % fibrozis içinde | %100 | %100 | %100 | %100 |

Tablo 61. b. Chi-Square Testi

| | |
|--------------------|-------|
| | değer |
| Pearson Chi-Square | 0,00 |
| Olgu sayısı | 46 |

Gruplar arası fark İstatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 62. a. Yüksek doz simvastatin grubunda kollajen dağılımı

| | | Kollajen | Total |
|----------|-------------------|----------|-------|
| | | 0 | |
| 1. hafta | Sayı | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | %100 | %100 |
| | % kollajen içinde | %34,8 | %34,8 |
| 1. ay | Sayı | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | %100 | %100 |
| | % kollajen içinde | %34,8 | %34,8 |
| 3. ay | Sayı | 7 | 7 |
| | % zaman içinde | %100 | %100 |
| | %kollajen içinde | %30,3 | %30,3 |
| Total | Sayı | 23 | 23 |
| | % zaman içinde | %100 | %100 |
| | % kollajen içinde | %100 | %100 |

Tablo 62. b. Chi-Square Testi

| | |
|--------------------|-------|
| | değer |
| Pearson Chi-Square | |
| Olgu sayısı | 23 |

Gruplar arası fark İstatistiksel olarak anlamsızdır.

Tablo 63. a. Yüksek Doz Simvastatin grubunda granülom dağılımı

| | | Granülom | Total |
|----------|-------------------|----------|--------|
| | | 0 | |
| 1. hafta | Sayı | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | % granülom içinde | % 34,8 | % 34,8 |
| 1. ay | Sayı | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | % granülom içinde | % 34,8 | % 34,8 |
| 3. ay | Sayı | 7 | 7 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | % granülom içinde | % 30,3 | % 30,3 |
| Total | Sayı | 23 | 23 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | % granülom içinde | % 100 | % 100 |

Tablo 63. b. Chi-Square Testi

| | değer |
|--------------------|-------|
| Pearson Chi-Square | |
| Olgu sayısı | 23 |

Gruplar arası fark İstatistiksel olarak anlamsızdır.

Tablo 64. a. Yüksek Doz Simvastatin grubunda histiosit dağılımı

| | | Histiosit | | Total |
|----------|--------------------|-----------|-------|-------|
| | | yok | var | |
| 1. hafta | Sayı | 0 | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | %0 | %100 | %100 |
| | %histiositt içinde | %0 | %53,3 | %34,8 |
| 1. ay | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % zaman içinde | %100 | %0 | %100 |
| | %histiosit içinde | %100 | %0 | %34,8 |
| 3. ay | Sayı | 0 | 7 | 7 |
| | % zaman içinde | %0 | %100 | %100 |
| | % histiosit içinde | %0 | %46,7 | %34,4 |
| Total | Sayı | 8 | 15 | 23 |
| | % zaman içinde | %34,8 | %65,2 | %100 |
| | % histiosit içinde | %100 | %100 | %100 |

Tablo 64. b. Chi-Square Testi

| | değer |
|--------------------|-------|
| Pearson Chi-Square | 23 |
| Asymp.sig | 0.0 |

Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 65. a. Yüksek Doz Simvastatin grubunda dev hücre dağılımı

| | | Dev hücre | Total |
|----------|--------------------|-----------|--------|
| | | 0 | |
| 1. hafta | Sayı | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | % dev hücre içinde | % 34,8 | % 34,8 |
| 1. ay | Sayı | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | % dev hücre içinde | % 34,8 | % 34,8 |
| 3. ay | Sayı | 7 | 7 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | % dev hücre içinde | % 30,3 | % 30,3 |
| Total | Sayı | 23 | 23 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | % dev hücre içinde | % 100 | % 100 |

Tablo 65. b. Chi-Square Testi

| | değer |
|--------------------|-------|
| Pearson Chi-Square | |
| Olgu sayısı | 23 |

Gruplar arası fark İstatistiksel olarak anlamsızdır.

Tablo 66. a. Yüksek Doz Simvastatin grubunda kronik inflamasyon dağılımı

| | | Kronik inflamasyon | Total |
|----------|----------------------|--------------------|--------|
| | | var | |
| 1. hafta | Sayı | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | % kronik inf. içinde | % 34,8 | % 34,8 |
| 1. ay | Sayı | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | % kronik inf. içinde | % 34,8 | % 34,8 |
| 3. ay | Sayı | 7 | 7 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | % kronik inf. içinde | % 30,3 | % 30,3 |
| Total | Sayı | 23 | 23 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | % kronik inf. içinde | % 100 | % 100 |

Tablo 66. b. Chi-Square Testi

| | değer |
|--------------------|-------|
| Pearson Chi-Square | 23 |
| Asymp.sig | |

Gruplar arası fark İstatistiksel olarak anlamsızdır.

Tablo 67. a. Yüksek Doz Simvastatin grubunda polimorf nüveli lökosit dağılımı

| | | pnl | | Total |
|----------|----------------|-------|-------|-------|
| | | yok | var | |
| 1. hafta | Sayı | 0 | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | %0 | %100 | %100 |
| | % pnl içinde | %0 | %100 | %34,8 |
| 1. ay | Sayı | 8 | 0 | 8 |
| | % zaman içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % pnl içinde | %53,3 | %0 | %34,8 |
| 3. ay | Sayı | 7 | 0 | 7 |
| | % zaman içinde | %100 | %0 | %100 |
| | % pnl içinde | %46,7 | %0 | %30,4 |
| Total | Sayı | 15 | 8 | 23 |
| | % zaman içinde | %65,2 | %34,8 | %100 |
| | % pnl içinde | %100 | %100 | %100 |

Tablo 67. b. Chi-Square Testi

| | değer |
|--------------------|-------|
| Pearson Chi-Square | 23 |
| Asymp.sig | 0,0 |

Gruplar arası fark İstatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 68. a. Yüksek Doz Simvastatin grubunda damar invazyonu dağılımı

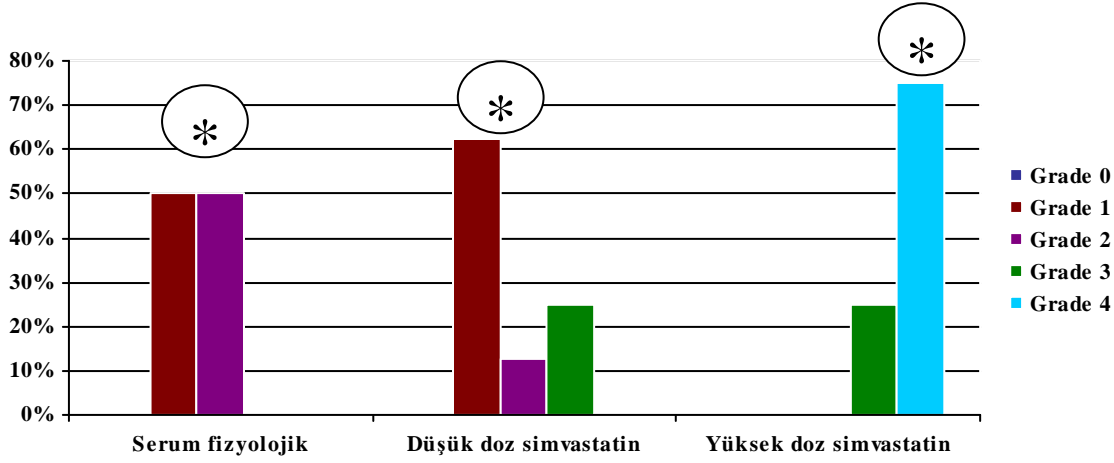
| | | Damar invazyonu | Total |
|----------|---------------------|-----------------|--------|
| | | var | |
| 1. hafta | Sayı | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | %damar inv. içinde | % 34,8 | % 34,8 |
| 1. ay | Sayı | 8 | 8 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | %damar inv. içinde | % 34,8 | % 34,8 |
| 3. ay | Sayı | 7 | 7 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | %damar inv. içinde | % 30,3 | % 30,3 |
| Total | Sayı | 23 | 23 |
| | % zaman içinde | % 100 | % 100 |
| | % damar inv. içinde | % 100 | % 100 |

Tablo 69. b. Chi-Square Testi

| | değer |
|--------------------|-------|
| Pearson Chi-Square | 23 |
| Asymp.sig | |

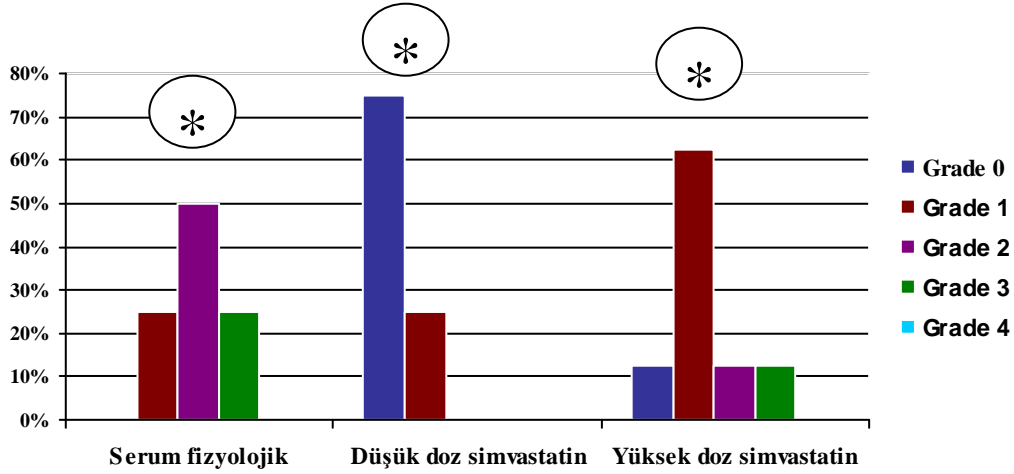
Chi-Square Testi kullanılarak tablonun istatistiksel değerlendirilmesi yapılmıştır. Gruplar arası fark İstatistiksel olarak anlamsızdır.

GRAFİKLER



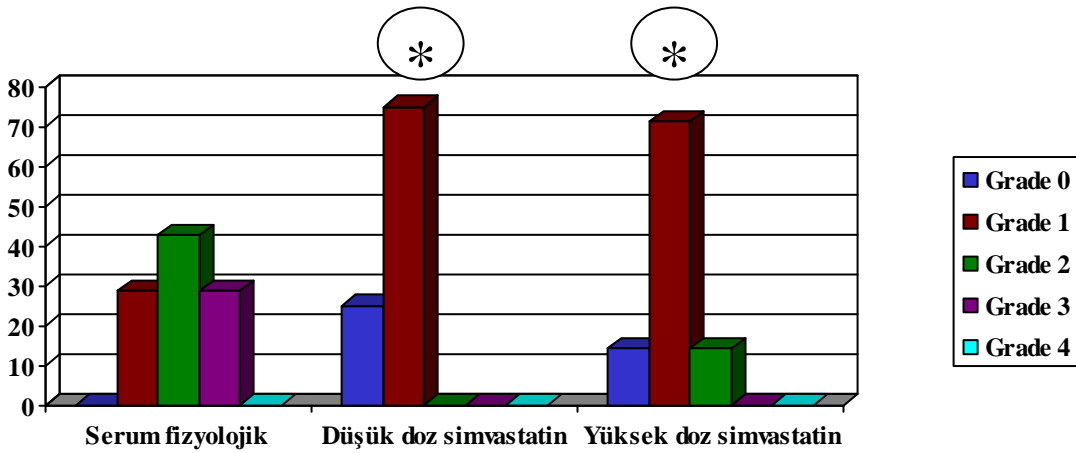
Grafik 1. Gruplar arası 1. haftada makroskopik adezyon derecesi dağılımı

*p<0,005



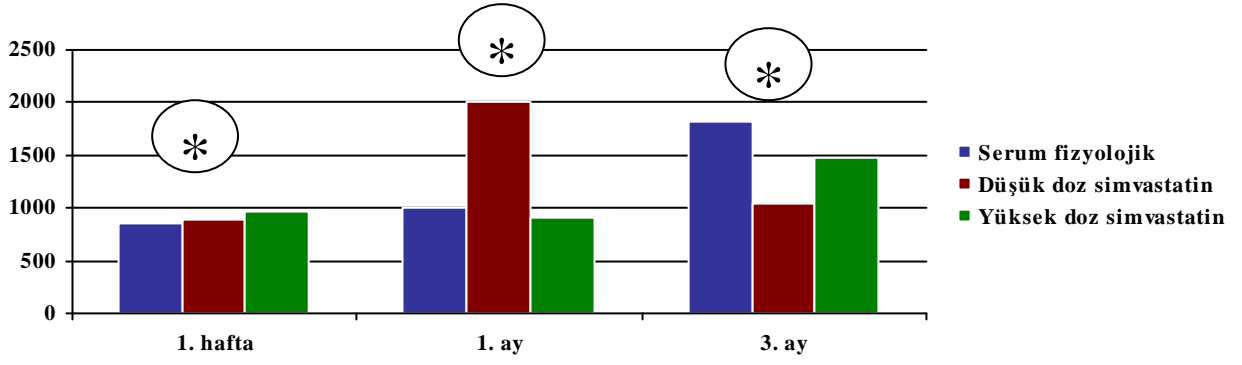
Grafik 2. Gruplar arası 1. ayda makroskopik adezyon derecesi dağılımı

* p<0,005



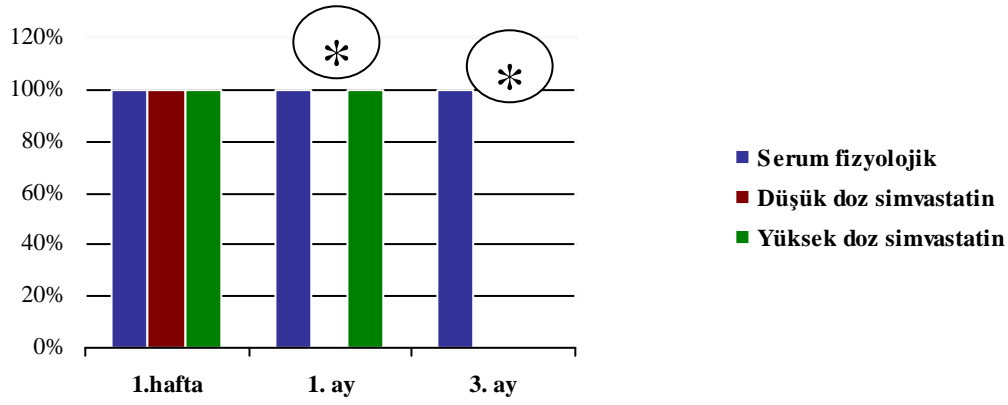
Grafik 3. Gruplar arası 3. ay makroskopik adezyon derecesi dağılımı

*p < 0,005



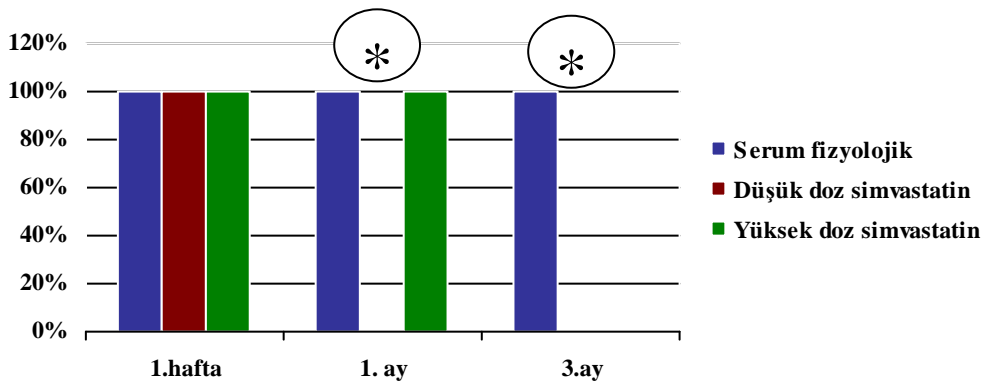
Grafik 4. Gruplar arası zamana göre TGF – B dağılımı

* p < 0,005



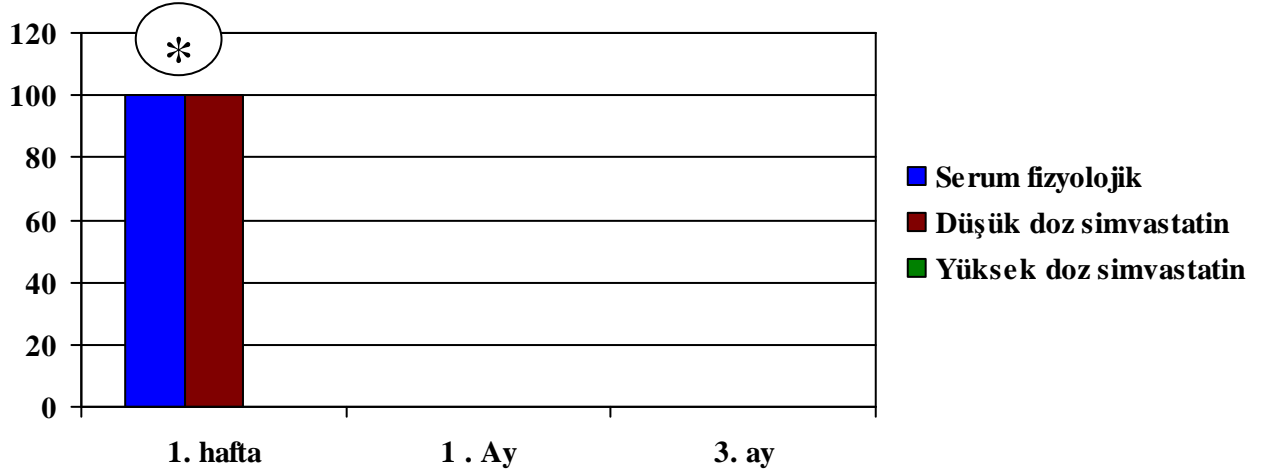
Grafik 5. Gruplar arası zamana göre fibroblast dağılımı

* p < 0,005

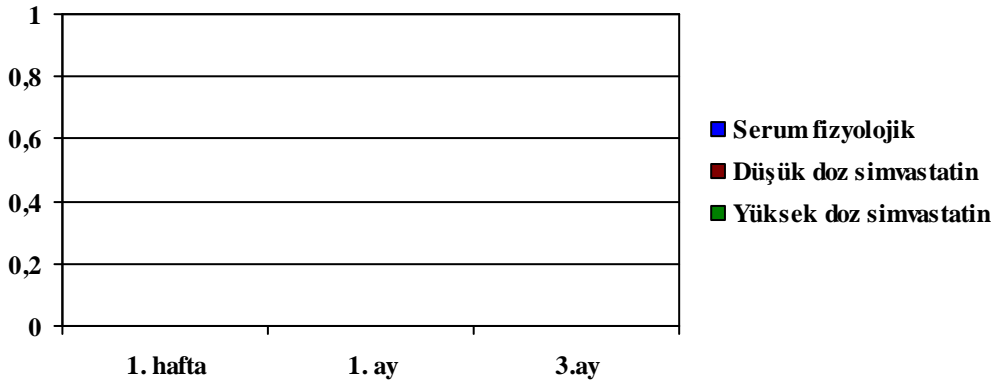


Grafik 6. Gruplar arası zamana göre fibrozis dağılımı

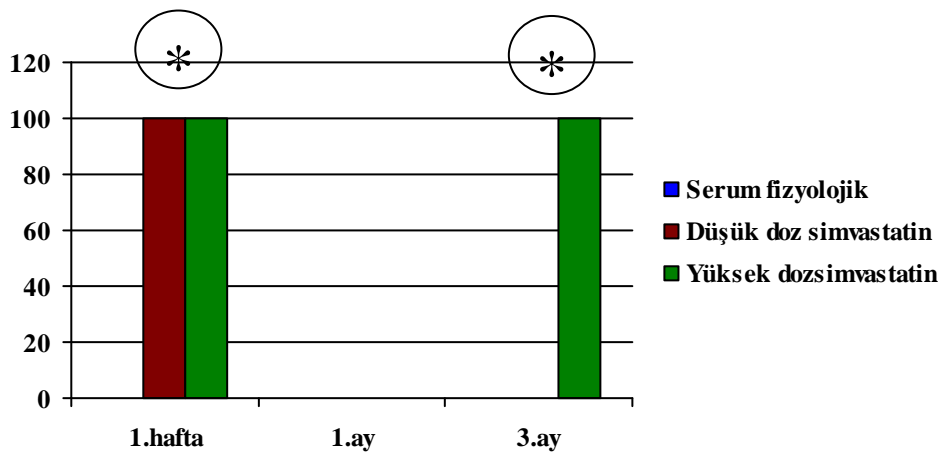
* p < 0,005



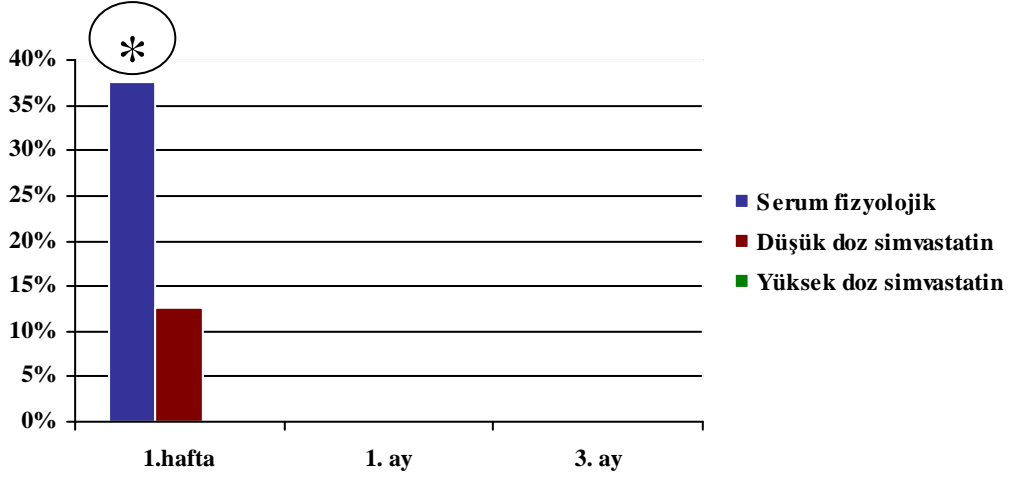
Grafik 7. Gruplar arası zamana göre kollajen dağılımı
* p < 0,005



Grafik 8. Gruplar arası zamana göre granülom dağılımı

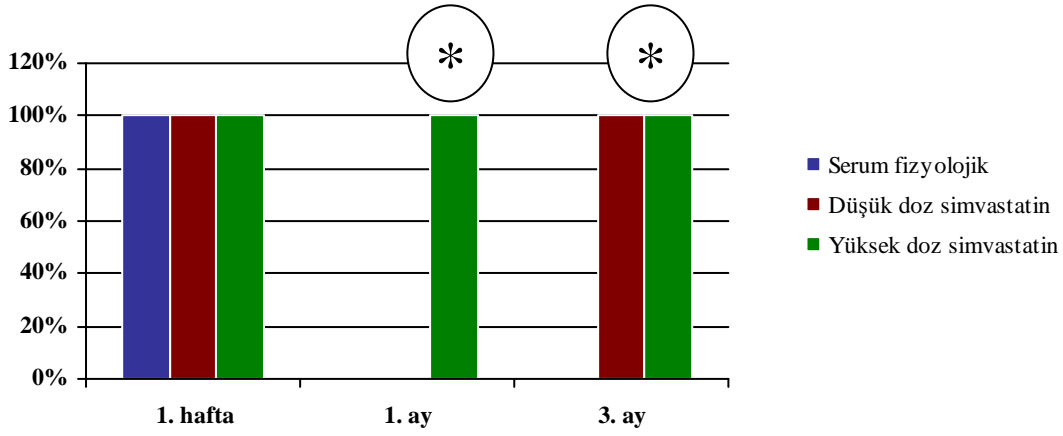


Grafik 9. Gruplar arası zamana göre histiosit dağılımı
* p<0,005



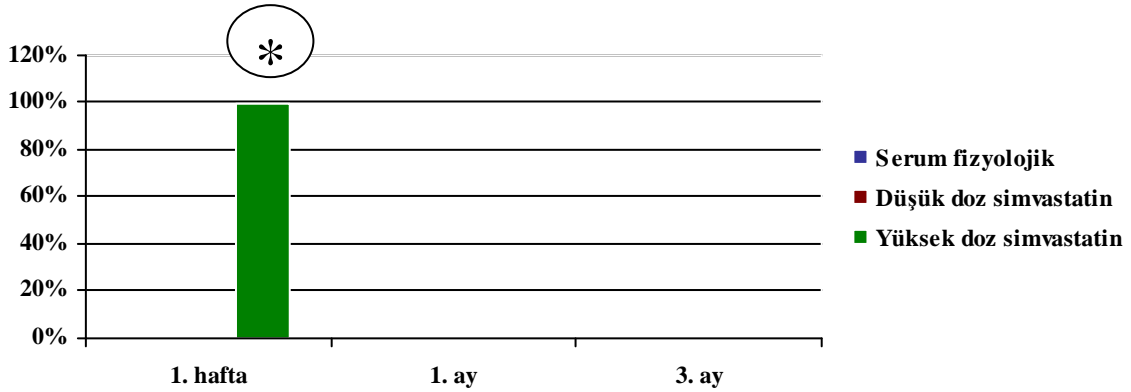
Grafik 10. Gruplar arası zamana göre dev hücre dağılımı

* p<0,005



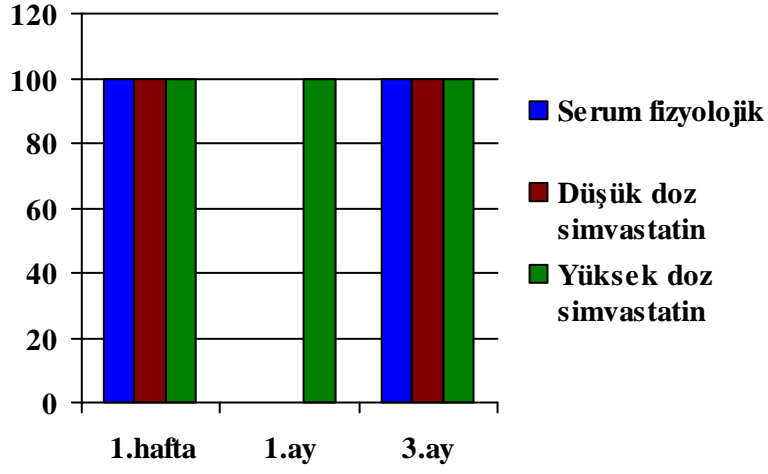
Grafik 11. Gruplar arası zamana göre kronik inflamasyon dağılımı

* p <0,005



Grafik 12. Gruplar arası zamana göre polimorf nüveli lökosit dağılımı

*p<0,005



Grafik 13. Gruplar arası zamana göre damar invazyonu dağılımı
* p<0,005

TARTIŞMA

Bu çalışmada simvastatinin fibrinolitik kaskada olan etkisinden yararlanılarak boyun cerrahisi sonrası adezyon gelişiminin önlenmesine katkısı, yapılan hayvan deneyleri ile ortaya konulmaya çalışılmıştır. Bu çalışma boyun cerrahisi sonrası adezyonların önlenmesi konusunda literatürde yapılan ilk çalışmadır. Kontrol grubuna serum fizyolojik uygulanırken denek grubu 2'ye ayrılmış, bir gruba yüksek doz diğer gruba da düşük doz simvastatin uygulanmıştır ve 1. hafta, 1. ay ve 3. ayda explore edilerek adezyon dereceleri makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirilmiş, kan TGF –beta düzeyleri ölçülmüştür. Yapılan çalışma sonunda simvastatinin cerrahi sonrası adezyonların önlenmesinde etkili olduğu görülmüştür

Postoperatif adezyonlar cerrahi sonrası en sık görülen komplikasyonlardır (66 - 67). Örneğin İntraabdominal adezyonlar batin cerrahisine sekonder gelişir (47-48) ve en önemli morbiditesi intestinal obstrüksiyonlardır.(49-50) Karın ameliyatları sonrası adezyon gelişim oranı %50-80'dir. Bunların da sadece % 20-30'u semptomatiktir (51).

Cerrahi travma postoperatif adezyonların temel sebebidir. Cerrahi travma inflamatuvar bir reaksiyonu başlatır ve makrofaj ve mezotel hücrelerinden doku faktör salınımına sebep olur. Bu da koagülasyon kaskadının ekstrensek yolunu aktive eder ve fibrin eksuda oluşur. Normal şartlarda bu fibrinogenezis fibrinolizis ile bir denge içindedir. Plazmin fibrinolizisi yürüten enzimdir. İnaktif halde bulunan plazminojen doku tip plazminojen aktivatörü tarafından aktif form olan plazmine çevrilir. Doku plazminojen aktivatörü ise doku plazminojen aktivatör inhibitörü ile inhibe edilir (76) ve ikisi arasında da bir denge mevcuttur. Cerrahi travma sonrası bu denge bozulur ve fibrinoliz azalırken fibrin exuda artar ve adezyon formasyonu oluşur (77). Periton hasar görmüşken mezotel hücreleri salınım fibrinogenezis ve fibrinolizis arasında bir denge oluşacak ve travma sonrası 5 ile 8 gün içinde reepitelizasyon gerçekleşecektir (78). Operasyon fazla travmatik olursa mezotelial bütünlük bozulacaktır. Normal fibrinolitik aktivite travma sonrası 48 saat içinde kaybedilecektir. 4.-10.günler arası fibröz adezyon organize olmaya başlayacaktır (79).

Fibrin sağlıklı ortamda fibrinolitik enzimler tarafından parçalanır. Ancak inflamasyon varlığında bu fibrinolitik enzimler inaktif hale geldiği için fibrin yıkılamaz, birikir ve böylece kalıcı yapışıklıklar meydana gelir (51-52). Fibrin jel matriks daha sonra lökositler, eritrositler, trombosit, endotel, mast hücreleri ve hücre artıkları ile birleşir. İki periton yüzeyi fibrin jel matriks ile kaplanınca birbirlerine doğru bantlar halinde uzanırlar ve bu bantlar adezyonların aslını oluşturur (51).

Mezotelyal hücrelerde bulunan doku plazminojen aktivatörü (tPA) cerrahi sonrası adezyon formasyonuna karşı önemli bir savunma elemanıdır. İnaktif plazminojenden tPA ve ürokinaz tip PA aracılığı ile meydana gelen aktif enzim plazmin fibrin jel matrisini adezyon formasyonu üzerine bir etkisi olmayan fibrin yıkım ürünlerine dönüştürür (51). Travma ve inflamasyon alanlarında doku plazminojen aktivatör inhibitörünün (tPAI) yükselmiş seviyeleri, tPA ve ürokinaz tip plazminojen aktivatörünü inhibe eder ve sonuçta tPA ve ürokinaz tip plazminojenin aktifleştirdiği plazmin aktiflenemez ve fibrin jel matrisi parçalanamaz (51 – 52).

Milligan ve Raftery (80) ışık ve elektron mikroskopu kullanarak postoperatif intraabdominal yapışıklıkların histolojik ve morfolojik özelliklerini tanımlamışlardır. İlk 3 günde makrofaj, fibroblast ve dev hücrelerden fibrinden zengin matris salınmaktadır. 4. günde fibrinden zengin matrisin yerini fibroblast ve kollajen almaktadır. 5.gün fibrin organize olmakta ve birçok kollajen fibril, mast hücresi ve fibroblast içerir. Daha sonra adezyon oluşumu devam eder ve fibrin bant oluşumu tamamlanır.(81 – 82)

Postoperatif adezyonların önlenmesinde altın standart bir teknik bulunmamaktadır. Cerrahi esnasında nazik disseksiyon, yeterli hemostaz, yabancı cisimlerin giderilmesi, enfeksiyondan kaçınılması, termal hasarın önlenmesi adezyonların azaltılmasında en etkili yöntemler olarak gözükmektedir. Birçok klinik ve deneysel çalışmada adezyonların önlenmesinde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, heparin, opioidler, kemokinler, hiyaluronik asid ve karboksimetil selüloz içeren fizik bariyerler kullanılmıştır (7-8).

Statinler hepatik kolesterol sentezinin katalizörü olan HMG-CoA redüktazın (3-hidroksi-3-metilglutaril- koenzim A redüktaz) antagonisti ilaçlardır. Lipoproteinlerin sentez ve salınımlarını azaltırlar (83). Klinik olarak lipid düşürücü etkilerinden yararlanılır, ateroskleroz ve kardiovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılırlar. Ancak yapılan birçok çalışma statinlerin antioksidan, antiinflamatuvar, profibrinolitik özellikleri de olduğunu göstermiştir. Statinler doku plazminojen aktivatör düzeyini arttırıp doku plazminojen aktivatör inhibitörü düzeyini azaltarak fibrinolitik etki gösterirler. Operasyon sonrası 6 saat içinde ve topikal olarak uygulandıklarında statinlerin adezyon oluşumunu azalttıkları kabul edilmektedir (84-85). Bizim çalışmamızda simvastatinin fibrinolitik etkisi olduğu gösterilmiştir.Düşük dozlarda yüksek doza göre daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Büyüme faktörleri de yapışıklık oluşumunda önemlidir. Mezotel onarımı sırasında makrofaj ve lenfositler fibroblast proliferasyonu ve kollajen oluşumunu düzenleyen büyüme faktörlerini sentezlerler. Bunlar; trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), transforme edici

büyüme faktörü- β (TGF- β), fibroblast büyüme faktörü (FGF), interlökin – 1 (IL-1) ve tümör nekroz faktör (TNF)'dür. Prostaglandinler (özellikle PGE 2) ise normal ve anormal mezotel onarımında rol oynarlar. (62)

TGF- β 'nin en yoğun bulunduğu yer trombositlerdir ve fibrozisi uyardığı gösterilmiştir. Büyüme faktörleri makrofaj ve fibroblastları ortama çeker, fibroblastların hücre dışı matriks proteini üretmesini sağlar, adezyonu olgunlaştırır ve yara kontraksiyonuna neden olurlar (62). Kan TGF – beta düzeyleri karşılaştırıldığında 1. haftada gruplar arasında belirgin fark bulunmazken 1. ayda düşük doz simvastatin uygulanan, 3. ayda serum fizyolojik uygulanan grupta değeri diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur. Kan TGF – beta düzeyleri 1. ay ve 3. ayda istatistiksel olarak anlamlıdır.

Makroskopik olarak görülen adezyonlar derecelendirilmiştir. 1. haftada yüksek doz simvastatin grubunda daha yüksek derecelerde adezyon saptanırken 1. ve 3. ayda beklenildiği gibi serum fizyolojik grubunda daha yüksek dereceli yani daha çok adezyon saptanmıştır. Bu durum istatistiksel olarak da anlamlıdır ve simvastatinin adezyon önlemedeki sözü edilen etkisini desteklemektedir. Statinlerin fibrinolitik sisteme etkileri esas olarak Rho yolunu inhibe etmeleri ile gerçekleşmektedir. Rho yolu hücre büyümesi, farklılaşması ve yaşamının devamı gibi hücresel süreçlerin regülasyonunun sağlandığı, sinyal transdüksiyonunun olmasına aracılık edildiği bir biyolojik yoldur. Statinler HMG-CoA redüktazı inhibe ederek Geranilgeranil – PP oluşumunu engelleyip Rho proteini aktivasyonunu dolaylı olarak inhibe eder ve böylece Rho A membran ile etkileşime girip GTP bağlı forma geçemediği için aktiflenemez, Rho kinaz aktivasyonu gerçekleşemez. Bu sayede statinler doku tip plazminojen aktivatörünün düzeyinin artmasına ve plazminojen aktivatör inhibitörünün de azalmasına sebep olarak fibrinolitik etki göstermiş olurlar (71).

Goor ve arkadaşları tarafından sıçanlarda oluşturulan fokal peritonit modelinde, periton sıvısındaki tPA değerlerinde hafif artış, PAI'da ise çok belirgin bir artış saptanmıştır. Böylece abdominal fibrinolizdeki azalmanın temel nedeninin PAI'daki belirgin artış olduğu sonucuna varılmıştır. tPA ve PAI aktivitelere peritondan alınan doku örneklerinde bakılmış ve PAI'da artış ile birlikte tPA'da da önemli bir azalma saptanmıştır. Peritonun, altındaki damar içeren diğer fibrokollajenöz dokulardan tam izole edilemeyeceğini ve dolayısıyla bu ölçümlerinde periton sıvısındakiler kadar sağlıklı olmayacağını ifade etmişlerdir (86).

Peritoneal yaralanma ile birlikte mezotel altındaki mikrovasküler yapı da hasar görür. Bunu serum ve hücre sel elemanların damar dışına çıkması takip eder. Böylece defekt fibrinden zengin inflamatuvar bir eksuda ile doldurulur (87-88-89). Oluşan fibrin birikimi bir

tarafından normal doku onarımı için gerekli bir madde iken diğer taraftan bu fibrin birikiminin çözülmesi, cerrahi ya da inflamasyondan önceki şartların sağlanması için gereklidir (89). Bu eksuda üç saat gibi kısa bir sürede pıhtılaşır. Bu şekilde oluşan adezyonlar normalde birkaç gün içinde yıkılırlar. Adezyon eğer üç gün veya daha uzun süre kalırsa eksuda içinde fibroblastik proliferasyon gelişir ve fibröz adezyon oluşumuna yol açar (90-91). Eksudadaki ana hücreler monosit, histiosit ve polimorf nüveli lökositlerdir (87-90). Fibrinöz eksuda oluşumundan 12 saat sonra fibrin lifleri arasında pek çok polimorf nüveli lökositler görülür, bunlar da daha sonra makrofajlar ile yer değiştirir (88). Yaralanmadan 48 saat sonra yara yüzeyi fibrin çatı ile desteklenen makrofaj tabakası ile örtülür. Eğer yaralanma bölgesinde iskemi yoksa fibrinoliz başlar ve başlangıçta yara tabanında bulunan primitif mezotelial hücreler adacıklar oluşturarak mezotel tamirini sağlar. Sonraki 2-5 gün içinde yaralanan periton reepitelize olur ve eş zamanlı olarak da makrofajlar azalır (88-92).

Hasardan sonraki 12 saat içinde fibrin ipliklerin arasına karışmış çok sayıda polimorf nüveli lökositler yara yüzeyinde görülür. Daha sonra polimorf nüveli lökositler bu bölgeye akmaya başlayan makrofaj, histiosit ve monositlerle yer değiştirir ve oluşan bu fibrin matriks makrofajları, fibroblastları ve dev hücreleri içeren vasküler granülasyon dokusuna dönüşür. Hasardan sonraki 48. saatte yara yüzeyi fibrin iskelet içinde yer alan makrofajlardan oluşmuş bir tabaka ile örtülü hale gelir. (54)

Ryan ve Raftery, elektron mikroskop kullanarak ratlar üzerinde parietal ve visseral peritonun rejenerasyonunu incelemiştir. Buna göre; yaralanmadan 12 saat sonra ortamda fibrin ağları içine gömülü polimorf nüveli lökositler, 24.-36. saatler arasında ise makrofajların hakim olduğu hücresel bir infiltrat göze çarpar. 2. günde yara yüzeyinin büyük bir kısmında, sağlam bir fibrin ağıyla desteklenen tek sıralı makrofajlar ve ek olarak yara tabanında da az sayıda mevcut olan primitif mezenkimal hücreler ve küçük mezotelyal hücre kümeleri bulunur. Yaralanmanın 3. gününde primitif mezenkimal hücre sayısı artmasına rağmen, hala makrofajlar en yüksek konsantrasyonda bulunurlar. 4. günden itibaren primitif mezenkimal hücreler yara yüzeyinde birbirleriyle kontakt kurarlar. Bazı bölgelerde yüzey iyileşmesi tek sıralı mezotelyal hücrelerle tamamlanır. 5.-6. günlerde yara yüzeyindeki makrofaj sayısı azalır ve 7. günde mezotelyal hücrelerin altında parietal peritonu döşeyen bazal membran gözlenir. 8. günde ise devamlı bir mezotelyal katman yara yüzeyini kaplar (93).

Bundan yola çıkılarak bu çalışmadan elde edilen mikroskopik veriler ele alındığında;

1. haftada fibroblast tüm gruplarda varken 1. ayda serum fizyolojik ve yüksek doz simvastatin grubunda, 3. ayda ise sadece serum fizyolojik grubunda vardır. Fibrozis ise 1.

haftada hepsinde bulunmaktadır ancak serum fizyolojik grubunda daha yoğundur. Bu durum literatürde bildirilene uygundur. 1. ayda düşük doz grubunda bulunmazken serum fizyolojik grubunda hafif, yüksek doz grubunda ise yoğun bir şekilde bulunmaktadır.

Kollajen 1. haftada yüksek doz grubunda yoktur ama diğer iki grupta mevcuttur. 1. ve 3. aylarda ise hiçbir grupta kollajene rastlanılmamıştır. Granülom 1. haftada tüm gruplarda bulunurken 1. ve 3. aylarda hiçbir grupta saptanmamıştır.

Histiosit 1. haftada serum fizyolojik grubunda saptanmamıştır. Yüksek ve düşük doz simvastatin grubunda ise vardır. 1. ayda hiçbir grupta histiosit yoktur. 3. ayda ise sadece yüksek doz simvastatin grubunda histiosit vardır.

Dev hücre 1. haftada serum fizyolojik grubunda % 62,5 ve düşük doz simvastatin grubunda %87,5 oranında saptanırken yüksek doz grubunda dev hücre bulunamamıştır. 1. ve 3. aylarda ise hiçbir grupta dev hücre yoktur.

Kronik inflamasyon ilk haftada tüm gruplarda mevcuttur. 1. ayda sadece yüksek doz simvastatin grubunda saptanmıştır. 3. ayda ise hem düşük hem yüksek doz simvastatin grubunda vardır ancak serum fizyolojik grubunda yoktur.

Polimorf nüveli lökosit grubunda 1. hafta sadece yüksek doz grubunda bulunurken 1. ve 3. aylarda hiçbir grupta saptanmamıştır.

Damar invazyonu 1. hafta ve 3. ayda tüm gruplarda vardır. 1. ayda ise sadece yüksek doz simvastatin grubunda bulunmaktadır.

Görüldüğü gibi 1. hafta adezyon oluşumunda rol alan inflamatuvar hücreler daha fazla saptanmıştır. Sonuçların en iyi olduğu dönem ise her üç grup için de 3. aydır. 1. ayda ise sonuçlar 1. haftadan daha iyidir, düşük doz simvastatin grubu ise sonuçların en iyi olduğu gruptur. Serum fizyolojik uygulanan grupta inflamatuvar reaksiyonun daha yoğun olduğu görülmektedir.

SONUÇ

Bu çalışma bildiğimize göre boyun cerrahisi sonrası adezyonların önlenmesi konusunda literatürde yapılan ilk çalışmadır. Postoperatif adezyonların önlenmesi konusunda henüz yeterince veri yoktur. Simvastatinin postoperatif adezyonların önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir.

1. hafta adezyonun en yoğun olduğu dönemdir. Bütün gruplarda inflamasyon gittikçe azalmakta ve 3. ayda en düşük düzeye inmektedir.

Simvastatin grupları kendi içinde karşılaştırıldığında düşük doz (0,5 mg / kg vücut ağırlığı) uygulanan simvastatin ile yüksek doza (0,8 mg / kg vücut ağırlığı) göre daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Simvastatin fibrinolitik olarak kullanılabilinecek bir ajandır. Ancak rutin kullanımı için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

ÖZET

Amaç: Postoperatif adezyonlar cerrahi sonrası en sık görülen komplikasyonlardır. Peritoneal travma postoperatif adezyonların temel sebebidir. Postoperatif adezyonların önlenmesinde altın standart bir teknik bulunmamaktadır. Cerrahi esnasında nazik disseksiyon, yeterli hemostaz, yabancı cisimlerin giderilmesi, enfeksiyondan kaçınılması, termal hasarın önlenmesi adezyonların azaltılmasında en etkili yöntemler olarak gözükmektedir. Birçok klinik ve deneysel çalışmada adezyonların önlenmesinde nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, heparin, opioidler, kemokinler, hiyaluronik asid ve karboksimetil selüloz içeren fizik bariyerler kullanılmıştır. Statinler bu amaçla kullanılan ajanlardan biridir. Bu çalışmada statin ailesinden olan simvastatinin fibrinolitik kaskada olan etkisinden yararlanılarak boyun cerrahisi sonrası adezyon gelişiminin önlenmesine katkısı, yapılan hayvan deneyleri ile ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 66 adet Wistar Albino sıçan kullanılmıştır. Sıçanların 22 tanesinde operasyon lojuna serum fizyolojik, 22 tanesinde yüksek doz ve 22 tanesinde de düşük doz simvastatin uygulanmıştır. Sıçanlar postoperatif 1. hafta – 1. ay – 3. ay tekrar explore edilmiş ve kan TGF –beta düzeyleri, makroskopik olarak adezyon dereceleri ve alınan doku örneklerinde de mikroskopik olarak adezyon gelişim düzeyleri saptanmıştır.

Bulgular: Kan TGF-beta düzeyleri karşılaştırıldığında 1. haftada gruplar arasında belirgin fark bulunmazken 1. ayda düşük doz simvastatin uygulanan, 3. ayda serum fizyolojik uygulanan grupta değeri diğer gruplara göre oldukça yüksek bulunmuştur. Durum simvastatin lehine görünmektedir.

Makroskopik olarak görülen adezyonlar derecelendirilmiştir. 1. haftada yüksek doz simvastatin grubunda daha yüksek derecelerde adezyon saptanırken 1. ve 3. ayda beklenildiği gibi serum fizyolojik grubunda daha yüksek dereceli yani daha çok adezyon saptanmıştır. Bu durum istatistiksel olarak da anlamlıdır ve simvastatinin adezyon önlemedeki sözü edilen etkisini desteklemektedir.

Mikroskopik değerlendirmede 1. hafta adezyon oluşumunda rol alan inflamatuvar hücreler daha fazla saptanmıştır. Bu durum literatürde belirtildiği gibidir. Sonuçların en iyi olduğu dönem ise her üç grup için de 3. aydır. 1. ayda sonuçlar 1. haftadan daha iyidir. Düşük doz simvastatin grubu ise sonuçların en iyi olduğu gruptur. Genel bakıldığında ise serum fizyolojik uygulanan grupta inflamatuvar reaksiyonun daha yoğun olduğu görülmektedir.

Sonuç: Bu çalışmada simvastatinin postoperatif adezyonların önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmada elde edilen veriler literatür ile uyumludur. 1. hafta adezyonun en yoğun olduğu dönemdir. İnflamasyon gittikçe azalmakta ve 3. ayda en düşük düzeye inmektedir. Simvastatin grupları kendi içinde karşılaştırıldığında düşük doz uygulanan simvastatin ile yüksek doza göre daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Postoperatif adezyonların önlenmesi konusunda henüz yeterince veri yoktur.

Anahtar kelimeler: Simvastatin,postoperatif adezyonlar

İNGİLİZCE ÖZET

Background: Postoperative adhesion formation is the most frequent complication of abdominal surgery. Surgical trauma to the peritoneum is the main reason of postoperative adhesion formation. There is no gold standard method to prevent postoperative adhesions. The most effective means of limiting adhesions is surgical technique, which includes gentle tissue handling, gentle dissection, adequate hemostasis, avoidance of extensive thermal injury, adequate irrigation, avoidance of foreign bodies (such as powdered gloves and non-absorbable suture materials), and prevention of infection are most effective methods for preventing surgical adhesions. In clinical and experimental studies for preventing adhesions, antimicrobials, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, heparin, opioids, chemokines, and physical barriers, such as the combination of hyaluronic acid and carboxymethylcellulose are used. Statins are one of the drug groups which used to decrease adhesion formation. In this study we used simvastatin for decrease postoperative adhesion after neck surgery because of their fibrinolytic effects'.

Materials and Method: The study was performed in 66 Wistar albino rats divided into 3 groups. Peroperatif %0,9 NaCl was applied to operation field for 22 of rats. Low dose simvastatin was applied to operation field for 22 rates and high dose simvastatin was applied for 22 rats. Rats were reoperated in 1th week, 1th month and 3 th month and blood TGF – beta level macroscopic adhesion degrees and microscopic adhesion levels was calculated.

Results: When we compare with TGF-beta levels, first week there was not found any difference in each groups. But TGF-beta levels were high than other groups in low dose simvastatin in first month and %0.9 NaCl group in 3th month. When compare with macroscopic adhesion levels each other, there was found more higher degrees in high dose simvastatin group in 1 th week and % 0,9 NaCl group in 1 th & 3 th month. This is meaningful as statisticly and it support that simvastatin has fibrinolytic effect. İnflammatory cells are determined more than in 1 th(yerine first hep) week with microscopic assessment. The best results are in 3 th month for all groups. The group which results are the best is low dose simvastatin group. Generally, inflamatoru reaction is more intensive in % 0.9 NaCl group.

Conclusion: In this study, we showed that simvastatin is effective decrease adhesion formation. This study's data is same as literature. 1st week is the highest intensive adhesion period. Inflammation level is in the lowest degree in 3 th month. When we compared the low and high dose simvastatin group we saw that low dose simvastatin is more successful. In thus we need more study in this subject.

Key words: Simvastatin, postoperative adhesion

KAYNAKLAR

1. diZerega GS, Campeau JD. Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation. *Hum Reprod Update* 2001;7:547-55.
2. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg* 2001;18:260-73.
3. Weibel MA, Majno G: Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery. A postmortem study. *Am J Surg* 1973; 126: 345–353.
4. Ellis H: The causes and prevention of intestinal adhesions. *Br J Surg* 1982; 69: 241–243.
5. Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, Parker MC, Wilson MS, Menzies D, McGuire A, Lower AM, Hawthorn RJ, O'Brien F, Buchan S, Crowe AM: Adhesion related hospital readmission after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1476–1480.
6. Menzies D, Ellis H: Intestinal obstruction from adhesions – how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl* 1990; 72: 60–63.
7. Wang XC, Gui CQ, Zheng QS: Combined therapy of allantoin, metronidazole, dexamethasone on the prevention of intra-abdominal adhesion in dogs and its quantitative analysis. *World J Gastroenterol* 2003; 9:568–571.
8. DeCherney AH, diZerega GS: Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 671–788.
9. Undas A, Celinska-Lowenhoff M, Domagala TB, Iwaniec T, Dropinski J, Lowenhoff T, Szczeklik A: Early antithrombotic and antiinflammatory effects of simvastatin versus fenofibrate in patients with hypercholesterolemia. *Thromb Haemost* 2005; 94: 193–199.
10. Seljeflot I, Tonstad S, Hjermann I, Arnesen H: Improved fibrinolysis after 1-year treatment with HMG CoA reductase inhibitors in patients with coronary heart disease. *Thromb Res* 2002; 105: 285–290.
11. Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. in: Schvartz SI, ed. *Principles of Surgery*, 7th ed. New York: McGraw - Hill Book Comp. Chap: 36, vol: 2,pp:1661-1713, 1999.

12. Değerli Ü. Tiroid hastalıkları. Genel Cerrahi, 6. baskı. Editör: Değerli Ü. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. S. 217 - 26, 1998.
13. Ergin K. Tiroid bezi hastalıkları. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ders kitabı. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi. S: 642 - 52, 1996.
14. Ureles AL, Freedman ZR. Thyroidology - reflections on twentieth century history. in: Faik SA, ed. Thyroid Disease, endocrinology, surgery, nuclear medicine, andradiotherapy, 2nd ed. New York: Lippincott - Raven Publishers. Chap: 1, pp: 1 - 14,1997.
15. Snell RS. Head and neck. in: Snell RS, ed. Clinical Anatomy for medical students, 4th ed. Boston: Little - Brown Comp. Chap: 11, pp: 717 - 940.
16. Shah JP. The making of a specialty. Am J Surg 1998; 176: 398-403.
17. Ferlito A, Gavilan J, Buckley JG, Shaha AR, Miodonski AJ, Rinaldo A. Functional neck dissection: fact and fiction. Head & Neck 2001; 23: 804-8.
18. Crile G. Excision of cancer of the head and neck. JAMA 1906; 47: 1780-8.
19. Nelson WR. In search of the first head and neck surgeon. Am J Surg 1982; 154: 342-6.
20. Cummings C.W., Fredrickson J.M., Harker L.A., Krause C.J., Richardson M.A., Schuller D.E.: Otolaryngology head & neck surgery. 1998; 116:2229-36.
21. Kaya S.. Larenks hastalıkları. 2002; 22: 684-703.
22. Haimovici H., Vascular Surgery, Principles and techniques. in: Haimovici h. Ed., Blackwell Science Inc. Cambridge, 1996.
23. Kuran İ, Sakinsel A., Mikrocerrahi Eğitimi ve Temel Bilgiler. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni, 1994; 4: 396-9.
24. Daniel R. K., Terzis J. K.; Microvascular surgical techniques, Chapter 4, Reconstructive Microsurgery, Little Brown and Company, Boston, 1977.
25. Skandalakis cerrahi anatomi,I.John E.Skandalakis,2008; bölüm 1 sayfa 3
26. Skandalakis cerrahi anatomi,I.John E.Skandalakis,2008; bölüm 1 sayfa 7
27. Skandalakis cerrahi anatomi,I.John E.Skandalakis,2008; bölüm 1 sayfa 9
28. Skandalakis cerrahi anatomi,I.John E.Skandalakis,2008; bölüm 1 sayfa 47

29. Skandalakis cerrahi anatomi,I.John E.Skandalakis,2008; bölüm 1 sayfa 81
30. Skandalakis cerrahi anatomi,I.John E.Skandalakis,2008; bölüm 14 sayfa 649
31. Skandalakis cerrahi anatomi,I.John E.Skandalakis,2008; bölüm 1 sayfa 86
32. Skandalakis cerrahi anatomi,I.John E.Skandalakis,2008; bölüm 1 sayfa 94
33. Skandalakis cerrahi anatomi,I.John E.Skandalakis,2008; bölüm 1 sayfa 96
34. Skandalakis cerrahi anatomi,I.John E.Skandalakis,2008; bölüm 5 sayfa 231
35. Anderson JE. Grant's Atlas of Anatomy 8 th ed. Baltimore:Williams & Wilkins, 1983: section 8-11
36. Clemente CD, ed. Gray's Anatomy of the Human Body. 30th ed. Philadelphia:Lea & Febigers 1985:1189-200
37. Hollinshead WH. Anatomy for Surgeons Vol-1: Head and Neck. 3rd ed. Philadelphia: Harper & Row 1982:497-8
38. Woodburne RT. Essentials of Human Anatomy.7th ed. New York: Oxford Universty Pres, 1983:175-7
39. İşgor A, Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi, Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000
40. Sayek İ, Temel Cerrahi, 3.Baskı,Ankara 2004;1621
41. Kalaycı G, Genel Cerrahi, Cilt I-II, Nobel Tıp Kitapevi, 2002
42. Erguney S, Cicek Y, Güncel Cerrahi Tedavi, Ceviri Editorleri, John L.Cameron,Current Surgical Therapy, Avrupa Tıp Kitapçılık, 2001
43. K.T Robbins et al. Revision proposed by the american head and neck sociaty and the American academy of otolaryngology- head and neck surgery. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg.2002
44. SHAH JP. Neck dissection: Current status and future possibilities.Clin Bull 1981;11:25-33.
45. SUEN JY, STERN SJ. Cancer of the neck. In Cancer of the Head and Neck. Eds:Myers EN, Suen JY,3rd edition, W.B.Saunders Company, USA, 1996:462-483.
46. Sayek İ. Temel Cerrahi. Engin A. 3. baskı, Ankara; 2004. 1603

47. William A, Michael G. Intestinal Obstruction In: George Zuidema Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract WB Saunders 1996; Vol 5:375-416 52
48. Ellis H. Acute Intestinal Obstruction In: Seymour I. Schwartz and Harold Ellis, Maingot's Abdominal Operation. D.Appleton-Century Com. 1990; Vol:905-32.
49. Tanphiphat C, Chittmittrapap S. Adhezive Small bowel obstruction. Am. J.Surg. 1987;154:283-7
50. John F.P, Grafton A. Smith, Earl G, Yonehiro M. Intestinal Obstruction caused by adhesion. Ann. Surg. 1955; 142: 810-6
51. Holmdahl L, Ericsson E, Al-Jabreen M, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation surgery. Ann. Surg. 1996; 119: 701-5
52. Holmdahl L, Ericsson E, Ericsson BI, Risberg B. Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma Surgery 1998; 13: 539-44
53. Di Zerega GS: Biochemical events in peritoneal tissue repair. Eur J Surg Suppl 1997; 577:10-6
54. Montz FJ,Shimanuki T, Di Zerega GS.Postsurgical mesothelial epitheliation.In De Cherney AH,Polan ML (ed.).Reproductive surgery,Chicago,Year Book Medikal Publishers, 1987;31-47
55. Schilling JA. Wound Healing. Surgical Clinics of North America. 1976; 56 (4): 859-874
56. Ersoy Y. E. Sıçanlarda sol kolon anastomozunda, anastomoz iyileşmesi ve klamp hattı perfüzyonuna pentoksifilin ve papaverinin etkileri (Uzmanlık Tezi)
57. Uluocak K. Kolon anastomoz yetmezliklerinin sebepleri ve önlenmesi. Dirim 1992;67 sayı 1-2 sayfa: 34-42
58. Kirsner RS,Eaglstein WH. Dermatologic Clinics. 1993; 11 (4): 629-640
59. Katz MH, Alvarez AF, Kirsner RS, et al. Human wound fluid from acute wounds stimulates fibroblast and endothelial cell growth. J Am Acad Dermatol. 1991; 25:1054-1058
60. Genel Cerrahi Cilt-1. İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. Konu 4. Yara İyileşmesi 51-68.
61. Sayek İ. Temel Cerrahi. Engin A. 3. baskı, Ankara; 2004. 322-323.

62. DeCherney AH; diZerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 671-688.
63. Azzolina, A., Bongiovanni, A. & Lampiasi, N. (2003) *Biochim. Biophys. Acta* 1643, 75–83.
64. Fan, T. P., Hu, D. E., Guard, S., Gresham, G. A. & Watling, K. J. (1993) *Br. J. Pharmacol.* 110, 43–49.
65. Ziche, M., Morbidelli, L., Pacini, M., Dolara, P. & Maggi, C. A. (1990) *Br. J. Pharmacol.* 100, 11–14.
66. Luijendijk RW, Lange D, Wauters AP. Foreign material in postoperative adhesions. *Ann Surg* 1998; 3: 242-48
 - a. Holzer, P. & Holzer-Petsche, U. (1997) *Pharmacol. Ther.* 73, 219–263.
 - b. Hokfelt, T., Pernow, B. & Wahren, J. (2001) *J. Intern. Med.* 249, 27–40.
67. Holmdahl L: The role of fibrinolysis in adhesion formation. *Eur J Surg Suppl* 1997; 577: 24–31.
68. diZerega GS: Biochemical events in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg Suppl* 1997; 577: 10–16
69. Undas A, Celinska-Lowenhoff M, Domagala TB, Iwaniec T, Dropinski J, Lowenhoff T, Szczeklik A: Early antithrombotic and antiinflammatory effects of simvastatin versus fenofibrate in patients with hypercholesterolemia. *Thromb Haemost* 2005; 94: 193–199.
70. A-Seljeflot I, Tonstad S, Hjermann I, Arnesen H: Improved fibrinolysis after 1-year treatment with HMG CoA reductase inhibitors in patients with coronary heart disease. *Thromb Res* 2002; 105: 285–290.

B-. Ghittoni R, Patrussi L, Pirozzi K, et al. Simvastatin inhibits T-cell activation by selectively impairing the function of Ras superfamily GTPases. *FASEB J.* 2005;19:605–607
71. Budzyn K, Marley PD, Sobey CG. Targeting Rho and Rho-kinase in the treatment of cardiovascular disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2006;27:97– 104
72. Goedde M, Sitter T, Schiffli H, et al: Coagulation- and fibrinolysis- related antigens in plasma and dialysate of CAPD patients. *Perit Dial Int* 17:162–166, 1997

73. Zühlke HV, Lorenz EMP, et al. Pathophysiologie und klassifikation von adhasionen. *Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir* 1990;345:1009-16
74. Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions: how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl.* 1990;72:60–63.
75. Ellis H. Internal overhealing: the problem of intraperitoneal adhesions. *World J Surg.* 1980;4:303–306.
76. Holmdahl L, Falkenberg M, Ivarsson ML, et al. Plasminogen activators and inhibitors in peritoneal tissue. *APMIS.* 1997;105:25–30.
77. Scott-Coombes D, Whawell S, Vipond MN, et al. Human intraperitoneal fibrinolytic response to elective surgery. *Br J Surg.* 1995;82:414–417.
78. Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum: a light microscopical study. *Br J Surg.* 1973;60:293–299.
79. Raftery AT. Effect of peritoneal trauma on peritoneal fibrinolytic activity and intraperitoneal adhesion formation: an experimental study in the rat. *Eur Surg Res.* 1981;13:397–401.
80. Milligan DW, Raftery AT: Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions a light and electron microscopical study. *Br J Surg* 1974; 61: 274–280.
81. Raftery AT: Effect of peritoneal trauma on peritoneal fibrinolytic activity and intraperitoneal adhesion formation. An experimental study in the rats. *Eur Surg Res* 1981; 13: 397–401.
82. Montz FS, Shimanuki T, di Zerega GS: Postsurgical mesothelial re-epithelization; in DeCherney AH, Polon ML (eds): *Reproductive Surgery.* Chicago, Year Book Medical, 1983, pp 31–47.
83. Halcox JP, Deanfield JE. Beyond the laboratory: clinical implications for statin pleiotropy. *Circulation.* 2004;109(suppl 1):II42–II48.
84. Bruni F, Pasqui AL, Pastorelli M, et al. Effect of atorvastatin on different fibrinolysis mechanisms in hypercholesterolemic subjects. *Int J Cardiol.* 2004;95:269–274.

85. Haslinger B, Goedde MF, Toet KH, et al. Simvastatin increases fibrinolytic activity in human peritoneal mesothelial cells independent of cholesterol lowering. *Kidney Int.* 2002;62:1611–1619.
86. van Goor H, de Graaf JS, Grond J, Sluiter WJ, et al. Fibrinolytic activity in the abdominal cavity of rats with faecal peritonitis. *Br J Surg* 1994;81:1046-9.
87. Ellis H. The cause and prevention of post-operative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet* 1971;133:497-511.
88. Monk BJ, Berman ML, Montz FJ. Adhesions after extensive gynecologic surgery:clinical significance, etiology, and prevention. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1396-1403.
89. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper TC, Trimbos JB, Emeis JJ, et al. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertil Steril* 2000;74:203-12.
90. Holtz G. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertil Steril* 1984;41:497-507.
91. Gervin AS, Puckett CL, Silver D. Serosal hypofibrinolysis. A cause of postoperative adhesions. *Am J Surg* 1973;125:80-8.
92. Ellis H, Harrison W, Hugh TB. The healing of peritoneum under normal and pathological conditions. *Br J Surg* 1965;52:471-6.
93. Montesano R, Orci L. Transforming growth factor- β stimulates collagen-matrix contraction by fibroblasts:implications for wound healing.*Proc Natl Sc USA* 1988; 597-620