

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

RATLARDA STATİNLERİN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE
ETKİLERİ

Dr. Ömer Arda ÇETİNKAYA

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet GÜREL

ANKARA

2010

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

RATLARDA STATİNLERİN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE
ETKİLERİ

Dr. Ömer Arda ÇETİNKAYA

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet GÜREL

ANKARA

2010

KABUL ONAY

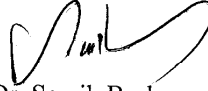
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

“RATLARDA STATİNLERİN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ ”
başlıklı,

Dr. Ömer Arda ÇETİNKAYA’ nın ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

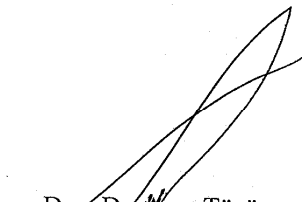
Tez Savunma Tarihi: 20.12.2010



Prof. Dr. Semih Başkan
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Mehmet Gürel
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Üye / Tez Danışmanı



Doç. Dr. Arar Tüzüner
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Üye

ÖNSÖZ

Tezimi ve 5 yıllık genel cerrahi eğitimimi bitirmekle birlikte çok değerli ve heyecan verici mesleğimin henüz başındayım.

Diplomamda her ne kadar sadece benim adım yazıyor olsa da adımın orada bulunmasını sağlayan çok kıymetli insanlar var: Koşullar ne olursa olsun, her sevinç ve üzüntümde, her an güvenini ve varlığını hissettiren Annem Ayşe Çetinkaya, hekimlik mesleğini mutluluk ve gururla icra etmiş olan ve cerrahi eğitimimde rol modelim olan Babam Op.Dr.Güngör Çetinkaya, tıbbı ve hayata dair her şeyi danıştığım ve paylaştığım Ablam Op.Dr.Şerife Esra Çetinkaya Polat.

Gerçek anlamda rehberlik yapması ve kontrolü bana bırakması ile öğrenmemi sağlayan, bilgisini ve tecrübesini hem tez sürecinde hem de cerrahi eğitimimde esirgemeyen çok kıymetli Hocam Prof.Dr.Mehmet Gürel'e müteşekkirim.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndan alınan diplomanın önem ve ciddiyetinin ardında 65 yıllık eğitim kültürü ve bu kültürün devamını sağlayan kıymetli hocalarım ve uzmanlarım vardır. Cerrahi eğitimim sürecinde Anabilim Dalı Başkanlıkları dolayısı ile çok önemli katkıları bulunan hocalarım Prof.Dr.Altan Tüzüner, Prof.Dr.Semih Başkan ve Prof.Dr.Sadık Ersöz'e şükranlarımı sunarım.

Tezimi oluştururken bir bina inşa ettiğim var sayılırsa, binanın temelini çok değerli bilim insanları oluşturdu. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan Hocam Prof.Dr.A.Murat Aksoy, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'ndan Hocam Doç.Dr.Gülşah Kaygusuz, Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Hocam Doç.Dr. Atilla Elhan ve Dostum Uzman Can Ateş, Orta Doğu Teknik Üniversitesi Kimya Fakültesi'nin kıymetli Hocası Prof.Dr.Nesrin Hasırcı ve Asistanı sevgili Aysel Kızıltay.

Tezimi hazırlarken bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan çok kıymetli Hocam Prof.Dr.Ercüment Kuterdem'e özellikle minnettarım.

En sıkıntılı anlarımda beni asla yalnız bırakmayan Dr.Tünay Efetürk'e varlığından dolayı müteşekkirim.

Bir kez daha dünyaya gelsem yine genel cerrah olurum ve eğitimimi yine çok sevdiğim okulum Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapmak isterim.

Dr.Ömer Arda Çetinkaya

Aralık 2010, Ankara

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLOLAR DİZİNİ	vi
RESİMLER DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. YARA İYİLEŞMESİ.....	2
2.2. STATİNLER.....	13
2.3. MATRİKS METALLOPROTEİNAZLARI.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. DENEY HAYVANLARI	16
3.2. ÇALIŞMA MODELİ	16
3.3. KLİNİK VE LABORATUVAR DEĞERLENDİRME	20
3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	22
4. BULGULAR.....	24
4.1. GERİLME KUVVETLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	24
4.2. KOLLAJEN TİPLERİNE GÖRE BOYANMALARIN KARŞILAŞTIRILMASI.....	26
4.3. İNFLAMASYON SKORLARINA GÖRE KARŞILAŞTIRMA	27
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	28
6. ÖZET.....	33
7. KAYNAKLAR	35

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1: Yara iyileşmesi basamakları	3
Şekil 2.2: Yara iyileşmesi dönemleri ve bu dönemlerde etkili hücre tipleri	4
Şekil 2.3: HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin etki şeması	13
Şekil 2.4: MMP'lerin değişik dokulardaki işlevleri	15
Grafik 4.1: A, B ve C gruplarının ortalama gerilme kuvvetleri ve standart sapmaları.....	25
Grafik 4.2: Her bir grubu temsil eden mekanik germe testi grafiği.....	26

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1:	Yara iyileşmesini etkileyen faktörler	12
Tablo 3.1:	İnflamatuvar hücre özellikleri ve skorlaması	21
Tablo 4.1:	Gruplar, gruplardaki denek sayıları ve standart sapmalarıyla birlikte ortalama gerilme kuvvetleri	25
Tablo 4.2:	Grupların birbirleriyle çoklu karşılaştırılmasının sonuçları	25
Tablo 4.3:	Tip I kollajen miktarlarını saptamak için grupların ortalama boyanma dereceleri.....	26
Tablo 4.4:	Tip III kollajen miktarlarını saptamak için grupların ortalama boyanma dereceleri.....	26
Tablo 4.5:	İnflamasyon skor farklılığının yüzde ile gösterilmesi	27

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No:

Resim 3.1:	Anestezi sonrası karın duvarı hazırlığı.....	17
Resim 3.2:	Anestezi sonrası karın duvarı hazırlığı.....	18
Resim 3.3:	Ksifoid çıkıntı ile pubik kemik arası orta hat insizyonu.	18
Resim 3.4:	Ondördüncü günün sonunda laparotomi ve primer onarım.	19
Resim 3.5:	Yirmisekizinci günün sonunda eksizyon hazırlığı.	19
Resim 3.6:	Tensinometrik çalışma (mekanik germe testi uygulaması).....	20
Resim 3.7:	Kollajen tipleri ve skorlaması için kullanılmış bir doku örneği.....	21
Resim 3.8:	İnflamasyon skorlaması için kullanılmış bir doku örneği.....	22

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yara iyileşmesi ve tedavisi, uzun yıllardır tartışılan ve üzerinde çalışılan en eski konulardan bir tanesidir. Doku tiplerinden bağımsız olarak iyileşme fazları hep aynı sıra ve şekilde görülmektedir. Duodenal ülser, myokard enfarktı, serebrovasküler olay, selülit, kemik kırıkları ve cerrahi kesilere bağlı tüm yaralar, aynı işleyiş sonucunda iyileşme göstermektedir¹.

Yara iyileşmesi ve insizyonel fitiklar cerrahinin önemli sorunlarından. Prospektif kontrollü çalışmalar, karın kapamalarından sonra %11-15 oranında insizyonel fitik gelişebildiğini ortaya koymuştur². Ciddi sistemik yandaş hastalığı ve kişisel olumsuz faktörleri olan hastalarda ise bu oran daha da yüksek olup, her 3 olgunun birinde karın kapamasında yetersizlik geliştiği bilinmektedir. ABD’de her yıl 200 000 insizyonel fitik onarımı yapıldığı bildirilmektedir³.

Çalışmamızda kullandığımız simvastatin isimli ajan, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG CoA) redüktaz inhibitörü olup özellikle anti-lipid özelliği ile bilinmektedir. Bu enzimin inhibisyonu matriks metalloproteinaz enzim ekspresyonunu azaltmakta ve dolayısıyla kollajen yıkımı azalmaktadır⁴.

Çalışmamızın amacı; deneysel olarak rat modelinde simvastatinin yara iyileşmesini hızlandırdığını ve yara gerilim kuvvetini arttırdığını ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. YARA İYİLEŞMESİ

Yara, cilt ve mukozayı oluşturan dokuların anatomik ve işlevsel bütünlüğünün bozulmasıdır. Yara iyileşmesi, doku devamlılığının yeniden oluşturulması ile sonuçlanan, lokal travmaya yanıt olayıdır ve yaralanma anında başlar⁵. Yara iyileşmesindeki temel basamaklar; inflamasyon (hemostaz da bu faz içerisinde ele alınmaktadır), proliferasyon (epitelizasyon) ve yeniden şekillenme (remodelling)'dir (Şekil 2.1). Bu fazlardan herhangi birindeki gecikme veya olumsuzluk, yaranın kapanmaması veya iyileşmenin uzaması ile sonuçlanır¹.

Yara onarımı, yaralanma sonrasında dokuların normal işlevlerini ve yapılarını sağlamaya çalıştığı bir süreçtir. Bu süreçte, sıvı kaybını ve infeksiyon gelişimini önlemeye yönelik bariyer oluşturulur, yabancı organizma ve maddelerin girişi sınırlandırılır, normal kan ve lenfatik akımı sağlanmaya çalışılır ve yaralanmış olan sistemin mekanik onarımına başlanır¹.

Yara tiplerini iyileşme süreçlerine ve süreci sonlandırabilmelerine göre akut ve kronik olarak 2 gruba ayırabiliriz. Yine, yara tiplerinin onarım zamanlarına ve iyileşmede yönlendirilmelerine göre primer, sekonder ve tersiyer olarak gruplandırabiliriz^{1,5}.

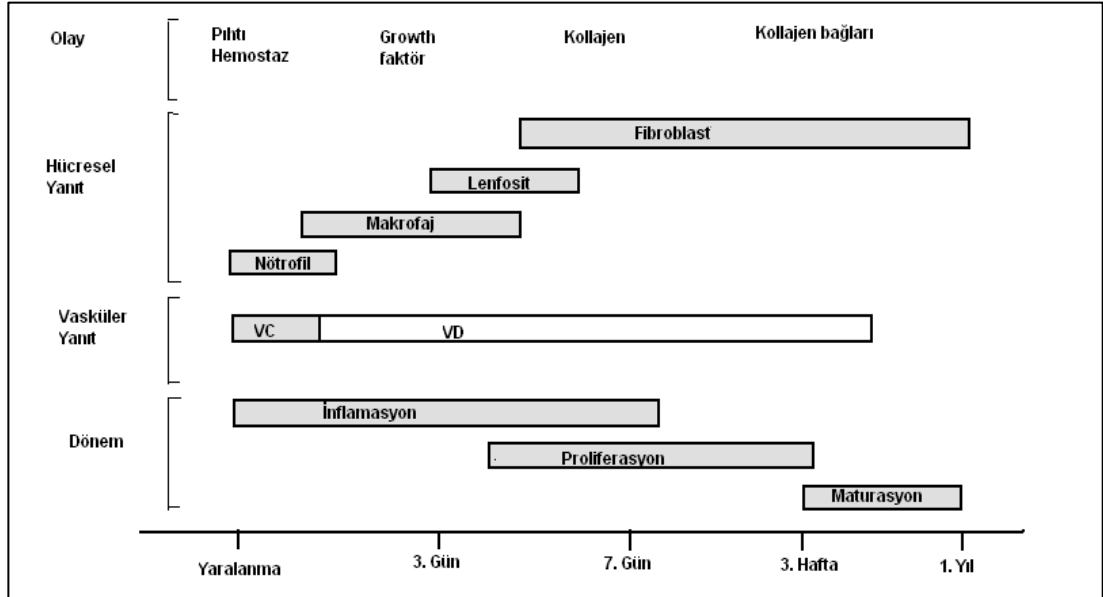


Şekil 2.1: Yara iyileşmesi basamakları¹.

Yara çeşitli şekillerde iyileşebilir. Kısmi kalınlıklı yanıklar epitelizasyonla iyileşirken insizyonel yaralarda kollajenle skar oluşumu ön plandadır. Kronik yaralarda iyileşme yara kontraksiyonuyla olmaktadır. Epitelizasyon, yara kontraksiyonu ve kollajenle skar oluşumu yara iyileşmesinin son dönemleridir⁶.

Yaralanmaya en erken yanıt inflamatuvar fazla başlar. Savunma sistemi ile hasarın miktarı en az seviyede tutulmaya çalışılır. Proliferatif (rejeneratif) faz, re-epitelizasyonun, matriks sentezinin ve neovaskülarizasyonun görüldüğü dönemdir. Son dönem olan olgunlaşma (maturasyon) fazında ödemin çözülmesi ve kollajen hakimiyeti ile yara kontraksiyonu görülür. Tüm fazlar belli bir sıra ile görülse de iç içe geçmiş, eş zamanlı dönemlerdir¹.

Yara iyileşmesinde inflamasyon, hücre proliferasyonu, bağ dokusu ve matriks sentezi etkileşim içindedir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2: Yara iyileşmesi dönemleri ve bu dönemlerde etkili hücre tipleri¹.

İnflamatuvar Faz

Doku hasarının erken döneminde kanamayı önleme amacıyla hemostaz ve nekrotik dokunun ortadan kaldırılması, infeksiyon gelişiminin önlenmesi ve yara yüzeyinin örtülmesi amacıyla inflamasyon ortaya çıkar. Bu fazda, damarsal geçirgenlik artışı, yaraya hücre göçü, sitokin ve büyüme faktörü salınması görülür^{1,6}.

Doku hasarı süresince, yaralanan damarlardan ortaya çıkan subendotelyal kollajen ile trombositler tutulur ve trombosit adezyon ve agregasyonu ile pıhtılaşma kaskadı harekete geçer. Bölgesel vazokonstriksiyonu takiben de vazodilatasyon ve artmış damarsal geçirgenlik ortaya çıkar¹.

Tip IV ve tip V kollajen, trombosit agregasyonu üzerinde etkilidir. Endotelyal hücrelerden ve megakaryositlerden salınan von Willebrand faktör (vWF) de trombositlerin kollajene tutunmasını sağlar⁶.

Artmış Damarsal Geçirgenlik

Trombositlerin endotele adezyonu ve birbirlerine agregasyonu aktif proteinlerin salınımını tetikler. Trombositlerin (platelet) alfa granüllerinden platelet derive edici büyüme faktörü (PDGF), dönüştürücü büyüme faktör (TGF)-beta, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1, fibronektin, fibrinojen, trombospondin ve vWF salınır. Serotonin ve mast hücrelerinden histamin salınımı ile vazodilatasyon gelişir ve damarsal geçirgenlik artar. Pıhtılaşma kaskadında da hem intrinsik hem de ekstrinsik yollar aktif hale gelir^{1,7}.

Hücre zarlarının yıkımı sonucunda tromboksan A₂ ve prostaglandin F₂-alfa ortaya çıkarak trombosit agregasyonuna yardım eder ve sonucunda vazokonstriksiyona sebep olur. Tüm bu süreç, hasarı sınırlandırmaya yönelik olsa da bölgesel iskemiyeye ve hücre zarlarının yıkımına da yol açabilir¹.

Polimorfonükleer Hücreler

Histamin ve serotonin ile artan damarsal geçirgenlik sonucunda nötrofil göçü gerçekleşir. Nötrofillerin bu göçü üzerinde kompleman-5a ve lökotrien-B4 etkilidir. Monositler ve endotelial hücreler interlökin (IL)-1 ve tümör nekroze edici faktör (TNF)-alfa gibi inflamatuvar medyatörlerin kaynağı olup endotel ve nötrofil bağımlı güçlendirir. Nötrofiller de göçlerini kolaylaştıran elastaz ve benzeri proteazlarını ortama bırakarak ekstraselüler matriks (ESM)'i yıkarlar. Tüm bu olayların sonucunda inflamasyonun klinik bulguları olan kızarıklık, şişlik, ısı artışı ve ağrı görülür⁸.

Polimorfonükleer hücreler, integrinler ve ESM bileşenleri arasında ilişkileri de düzenler. İntegrinler inflamasyon ve yara iyileşmesinde gereklidir. İntegrinlerin hücre motilitesindeki dört önemli görevi adezyon, yayılım, kontraktilite ve retraksiyondur. İntegrinler için ESM'te bağlanma noktalarını kollajen, laminin ve fibronektin sağlar. Nötrofillerin etkinliğindeki kompleman kaskadı ile de bakteriler tutulur ve etkisiz hale getirilir¹.

Yara kontaminasyonu kontrol altına alındığında polimorfonükleer (PMN) hücre göçü durur. Bu süreç birkaç gündür ve PMN hücre ömrü 24 saattir. İlk 48 saatten sonra mononükleer hücreler baskın hale gelir¹.

Makrofajlar

Makrofaj, yara iyileşmesinde gerçek anlamda merkezde yer alan ve sitokin salınımından birincil olarak sorumlu bir hücre tipidir. Nötrofiller yara yerinde kaybolduktan sonra ortaya çıkarlar. Monositler için kemotaktik faktörler arasında bakteriyel ürünler, kompleman yıkım ürünleri, trombin, fibronektin, kollajen, TGF-beta ve PDGF vardır. İntegrinler de monosit göçünü kolaylaştırır. Yara yerindeki makrofajlar, matriks metalloproteinazlarının salınmasına yol açar. Ekstraselüler matriksi yıkan bu proteinazların getirisi hücreden yabancı maddelerin atılmasıdır. Non-steroid antiinflatuvar ilaçlar, kolşisin ve retinoik asit kollajenaz üretimini azaltmaktadır^{1,7,8}.

Sitokinlerden IL-1, TNF-alfa ve IL-8, yara iyileşmesinin geciktiği hastalarda yüksek düzeylerde bulunmuştur. İnterferon-gamma da kollajen üretimini azaltma özelliği nedeniyle hipertrofik skar tedavisinde kullanılmaktadır⁴.

Makrofajlardan salgılanan PDGF, kollajen ve proteoglikan sentezini arttırmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D.)’de, Food and Drug Administration (FDA) bu büyüme faktörünü, yara kırılma gücünü ve yara iyileşme hızını arttırmaya yönelik etkileri nedeniyle klinik olarak yıllardır araştırmaktadır. Rekombinant PDGF’nin insan ve rat modellerinde bu etkinliği gösterilmiştir^{7,8}.

Diğer bir sitokin TGF-beta’nın keloid ve hipertrofik skar gelişiminden sorumlu olduğu, gastrointestinal yaralanma ve anastomozlarda olumlu etkileri bulunmuştur^{9,10}.

Bunlara ek olarak, İFN-gamma, T-lenfosit işlev ve proliferasyonunu baskılayan steroid, siklosporin ve takrolimus gibi ilaçların muhtemel nitrik oksit ve kollajen sentezi üzerinden etkileriyle yara iyileşmesini geciktirdikleri gösterilmiştir^{11,12}.

Proliferatif Faz

Hemostaz ve inflamasyon aşamalarındaki akut yanıt döneminin hızı kesildiğinde yara onarımı için gerekli basamaklar olan anjiyogenez, fibroplazi ve epitalizasyon ön plana çıkar. Bu dönemde granülasyon dokusu, kapiller yatak, fibroblastlar, makrofajlar, kollajen, fibronektin ve hyalüronik asit karşımıza çıkar¹.

Büyüme faktörlerinin granülasyon dokusu ve özellikle de fibroplazi oluşturmak amacı ile kullanıldıkları pek çok çalışma vardır. Topikal veya subkutanöz olarak PDGF ve TGF-beta gibi büyüme faktörleri bu çalışmalarda kullanılmıştır^{13,14,15}.

Anjiyogenez

Anjiyogenez, yeni kan damarı oluşumunun ve yara iyileşmesi için uygun koşulların sağlandığı bir dönemdir. Yaralanmayı takiben aktif hale gelen endotel hücreleri venül membranlarını yıkarak hücre göçüne uygun hale getirir. Bu aşamadaki olaylar sonucunda hücre yüzey adezyon molekülleri yapımı ve salınımı artar. Anjiyogenezin özellikle makrofaj ve trombositlerden kaynaklanan sitokinler ile uyarıldığı ve yönetildiği görülmektedir. Makrofaj kaynaklı TNF-alfa, inflamasyon fazında anjiyogenezden sorumludur. Damarsal endotelyal büyüme faktörü (VEGF) de anjiyogenik aktiviteye sahiptir. Hücre hasarı ve hipoksi de hasarlı bölgede anjiyogenik etkiye sahip faktörlerdir. Fibroblastlar ve kollajen üzerine etkiyi arttırarak anjiyogenezi hızlandıracak büyüme faktörü temelindeki çalışmalar vardır¹.

Fibroplazi

Fibroblastlar, konnektif dokudaki mezenkimal hücrelerden farklılaşır. Yara bölgesine dolaşım ile gelmezler. Sessiz duran fibroblastlar, hasarlanma sonrası ESM bileşenlerini üretir. Fibroblastlar, makrofaj ve trombosit kaynaklı sitokinler ve büyüme faktörlerinin uyarısı ile G₀ fazından çıkıp proliferasyon gösterirler. Proliferasyon için büyüme faktörlerine gereksinim duyarlar. Fibroblastların birincil işlevi kollajen sentezidir ve inflamasyonun hücre fazı süresince kollajen üretirler.

Mezenkimal hücrelerden farklılaşıp etkin fibroblast oldukları süreç nedeniyle kollajen üretimi yara iyileşmesinin 3.-5. günlerine denk gelir. Kollajen sentezi 4. haftadan sonra azalır. Buna sebep de bir kollajenaz olan matriks metalloproteinaz (MMP)-1'in harekete geçmesidir. Bu noktada yara, kollajen olgunlaşma aşamasına geçer. Olgunlaşma fazı aylar, hatta yıllarca devam eder. Olgunlaşma fazında glikoprotein ve mukopolisakkarit seviyeleri azalır. Yeni oluşan kapillerler gerileyerek ortadan kaybolur ve yara kuvveti artar^{1,8}.

Epitelizasyon

Epidermis, sıvı kaybını ve bakteriyel teması önleyen fiziksel bir bariyerdir. Epiteldeki sıkı hücre bağlantıları ile geçirgenlik engellenir. Yara tekrar epitelizasyonuna, hasarlanmadan sonra saatler içerisinde başlar. İlk olarak yara pıhtı ile kapanır ve sonrasında hasarlı alana epitelyal (epidermal) hücre göçü olur. Epidermal hücreler kollajen dermis ile fibrin eskar arasına girerse, ESM yıkımı için gerekli olan MMP-1 ve plazminojen aktivatörü devreye girerek kollajenaz ve plazmini aktif hale getirir. Göç eden bu hücreler, yolları üzerindeki debris fagosite etme özelliğindedir. Yara kenarları da epidermal hücrelerde göç ve proliferasyon için bir uyarandır¹.

Ekstraselüler Matriks

Ekstraselüler matriks, dokuların fiziksel yapısı için sabitleştirici bir özellik taşır. Ekstraselüler matriks aynı zamanda hücreler arası iletişimi sağlar. Glikozaminoglikanlar ve kollajen gibi fibröz proteinler ESM'te bulunan temel makromoleküler yapılardır. Proteoglikan, jel yapısında olup besinlerin, metabolitlerin ve hormonların kan ve doku hücreleri arasında geçişini sağlar. Kollajen lifleri de yapının kuvvetini sağlar. Elastin lifleri dokunun elastikiyetini sağlarken matriks proteinleri de adezif işlevleri yerine getirir. Fibrin ve fibronektin gibi proteinler ESM ile integrinlerin bağlantısını sağlar^{1,9}.

Fibroblastların büyüme faktörleri ile uyarılması sonucunda integrin reseptörlerinin sayısı artar ve hücre-matriks etkileşimleri kolaylaşır. İntegrinlerin düzenlenmesinde magnezyum ve kalsiyum gibi katyonlar da rol oynamaktadır. Sonuç itibarıyla fibroblastlar ve ESM arasında dinamik ve karşılıklı bir ilişki vardır. Burada dikkat çekici ilişkilerden bir tanesi, sitokinlerin fibroblastları uyarımı sonrasında MMP düzeyinde de artışın ortaya çıkmasıdır. Bu da metabolizmanın dengesi içindir¹. Bu denge ve olayın aktörleri iyi bilindiğinde yara iyileşmesi için avantajlar sağlanabilir. Örneğin, yara kuvvetini artırma amacı ile TGF-beta destekli fibrin kullanılmış ve gerçekten de kollajen yıkımına sebep olan MMP-9 düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir¹⁶.

Kollajen Yapısı

Kollajen, memelilerdeki tüm proteinin %25'ini oluşturur. Cilt ve kemik dokusunun en önemli bileşenidir. Kollajenin oluşumunda glisin ve prolin rol oynar. Kollajen değişik dokularda 20 değişik yapıda bulunur. Tip I kollajen kemik ve deri dokusunda yoğundur. Yetişkinlerde, ciltte, %80 oranında tip I, %20 oranında tip III kollajen bulunur. Yeni doğanlarda ise hakimiyet tip III kollajen lehinedir. Yara iyileşmesinin erken dönemlerinde de tip III kollajen yapımı daha fazladır¹.

Başlangıçta baskın hücre grubu nötrofillerdir. İkinci günden itibaren makrofajlar sayıca artar. Yaralanmadan 5-7 gün sonra inflamatuvar hücreler azalır ve fibroblastlar baskın hücre grubunu oluşturur. Yarada yabancı cisim bulunması durumunda kronik inflamasyon gelişir ve doku yıkımı devam eder. İnflamasyonun fazla olması durumunda kollajen yıkımı ön plana çıkar ve yara iyileşmesi sekteye uğrar^{17,18}.

Kollajen sentezini etkileyen bir çok faktör vardır. C vitamini, TGF-beta, IGF-1 ve IGF-2 kollajen sentezini artırır. IFN-gamma tip I prokollajenin mRNA sentezini ve glukokortikoidler prokollajen gen yazılımını bozarak kollajen sentezini azaltırlar. Kollajen yapımındaki çeşitli genetik bozukluklar sonucu osteogenesis imperfekta ve Ehler-Danlos sendromu gibi konjenital hastalıklar görülür¹.

Elastik Lifler

Cilt, kan damarları ve akciğerler gibi dokular işlevlerini yerine getirebilmek için kuvvete ve elastikiyete gereksinim duyarlar. Ekstraselüler matriksteki elastik lifler bu esnekliği sağlamaktadır. Bu liflerin ana maddesi elastindir. Elastin, alanin ve lizin içeren uzun bir polipeptittir. Elastinin hidrofobik özelliği elastikiyetini sağlar. Fibrilin sayesinde de lifler bir arada tutulur. Elastin erken yaşlarda üretilir ve ilerleyen yaşlarda çok fazla üretilmez veya yıkılmaz. Büyüme faktörlerinden IGF-1 ve TGF-beta elastin üretimini uyarır. Glukokortikoidler ise elastin üretimini azaltır. Marfan sendromu gibi fibrilin gen mutasyonunun olduğu durumlarda arterlerdeki elastikiyet azalmış olduğu için ciddi aort rüptürü riski vardır¹.

Glikozaminoglikanlar ve Proteoglikanlar

Glikozaminoglikanlar dallanmamış polisakkarit zincirlerinden oluşur. Sülfatlı bir amino şeker ile üronik asidin tekrarlaması sonucu meydana gelirler. Glikozaminoglikanlar 4 tip olarak görülür: 1) hyolüronan, 2) kondroitin sülfat ve dermatan sülfat, 3) heparan sülfat, 4) keratan sülfat².

Konnektif dokudaki fibröz proteinlerin %10'undan azını oluşturan glikozaminoglikanlar, negatif yüklü oldukları için matriks içinde çok miktarda suyu pozitif yüklü sodyum aracılığıyla tutarlar. Bu şekilde dokudaki turgor basıncı üzerinde etkileri olduğu bilinmektedir¹.

Proteoglikanlar, kor proteinleri ve glikozaminoglikan içerirler. Hücreler arası ve çevresinde hidrasyonu sağlayarak hücreler arası etkileşimde rol oynarlar¹.

Olgunlaşma (Maturasyon) Fazı

Yara kontraksiyonu, doku kalınlığını ve düzensiz skar oluşumunu azaltmada en önemli aşamadır. Yara kontraktürü ise aksine, yara kontraksiyonu sonucu gelişen ve işlev bozukluğuna sebep olabilen bir durumdur. Kontraktürler aşırı skar oluştuğu

durumlarda daha belirgin hale gelir. Yara kontraksiyonu, ESM ve fibroblastlar arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıkar^{1,2}.

Ciltte, yara iyileşmesinde birincil planda görev alan mezenkimal hücre fibroblasttır. Yara çevresinde farklılaşmamış mezenkimal hücreler makrofaj ürünlerinin etkisiyle fibroblastlara farklılaşır ve yara içine göç ederler¹⁹.

Fibroblastların sentezledikleri kollajen, normal ciltte, granülasyon dokusunda ve olgun skarda en önemli bileşendir. Kollajen, vücuttaki proteinlerin %25'i kadarı olup, skar dokusundaki proteinlerin ise yaklaşık olarak %50'sini oluşturur^{1,2}.

Kollajen glisin, prolin ve hidroksiprolinden zengindir. Hidroksiprolin, kollajende çok miktarda bulunur ve kollajenin dokudaki miktarının saptanması için bir belirteç olarak kullanılabilir. Askorbik asitin yetersiz alımı, hipoksi ya da kollajenin enzimatik aktivasyonunun kortikosteroidlerle baskılanması, kollajenin yetersiz hidroksilasyonuna neden olur ve miktarında yetersizlik görülür. Kollajenin şekillenmesinden sorumlu enzim lizil oksidazdır ve etkinlik için bakıra ihtiyacı vardır¹.

Yeniden Şekillenme (Remodelling) Fazı

Yeniden şekillenme aşamasında fibroblast sayısı azalır ve kapiller ağ gerilemeye başlar. Yaralanma sonrasında yaranın kuvveti 1. ve 6. haftalar arasında hızla artar ve yaralanmadan yaklaşık 1 yıl sonrasında plato değerine ulaşır. Bir skar, sağlam doku ile yara kuvveti açısından karşılaştırıldığında, skar dokusunun sağlam dokunun ancak %30'u kadar bir kuvvete sahip olduğu gösterilmiştir. Yara gerilme kuvveti özellikle yaralanma sonrası ilk 21 günde artış gösterir. Bu gerilme kuvvetini sağlayan da kollajen bağlarıdır¹.

Kollajen sentezi yaralanmadan 10 saat sonra başlar ve 3-5. günlerde en üst seviyeye ulaşır. Dördüncü haftadan sonra ise kollajen sentez hızı düşer. Sonrasında kollajen sentezi ve yıkımı bir dengeye ulaşır. Bu aşamaya yeniden şekillenme (remodelling) denir. Aşırı sentezlenen kollajenin yıkımını metalloproteinazlar sağlamaktadır. Yine bakırı azaltarak lizil oksidazı bloke eden D-penisilamin ve B-

aminopropionitril de kollajenin aşırı sentezlenmesini inhibe etmek için keloid ve hipertrofik skar tedavilerinde kullanılmaktadır¹⁹.

Kollajen sentezini dolayısıyla yara iyileşmesini etkileyen çeşitli lokal ve sistemik faktörler vardır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1: Yara iyileşmesini etkileyen faktörler¹⁹.

Lokal Faktörler	Sistemik Faktörler
Mekanik travma	Yaş
Enfeksiyon	Beslenme
Ödem	Travma
İskemi/ nekrotik doku	Metabolik hastalık
Topikal ajanlar	İmmüsüpresyon
Radyasyon	Bağ doku hastalıkları
Düşük oksijen basıncı (hipoksi)	Sigara
Yabancı cisim	

Skar şekillenmesinin bu dönemi süresince kollajen fibrilleri içinde ve arasında bağlantılar belirgin şekilde artar. Bu bağlantı artışı yarada gerilme kuvvetinin artışına katkıda bulunur. Skarın şekillenmesi sırasında kollajen olgunlaşırken, yara dokusunun erken döneminde oluşan tip III kollajen yerini daha sağlam olan tip I kollajene bırakır. Yarada su ve glikozaminoglikan miktarı da zamanla azalır. Yaranın yeniden şekillenmesi yarada renk, kalınlık ve yapı itibarıyla gözle fark edilebilir²⁰.

Yara İyileşmesinde Yenilikler

Yara iyileşmesi üzerinde tıbbi kontrolü sağlamak için TGF-beta, FGF-2 ve PDGF gibi çeşitli sitokinlerin kullanımı 1990'lı yıllarda başlamıştır. Bu sitokinler ile tedavi olumlu sonuçlar vermesine karşın maliyeti çok fazla arttırmıştır^{1,9,16}.

Yara iyileşmesinde genetik çalışmalar ise özellikle son 10 yılda ön plana çıkmıştır. Bunun için viral vektörler, hayvan deneylerinde ve in vitro olarak kullanılmıştır¹.

Protein izoprelinasyonundaki azalma, inflamasyonda, düz kas hücre hipertrofisinde ve trombojenitede azalma yaptığı gibi endotelial işlevlerde iyileşme ile sonuçlanır. Bu etkilerin lipid düşürülmesinin ötesinde klinik önemleri saptanmışken, statinler ve LDL'den bağımsız etkileri arasında en güçlü ilişki, C-reaktif protein ile ölçülen sistemik inflamasyondaki azalmadır²⁵.

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri genellikle iyi tolere edilen ilaçlardır. Nadiren hepatosellüler hasar ve rabdomiyolizis gibi olumsuz etkilerin gelişmesine sebep olabilirler. Hepatik fonksiyonlar ilacın kesilmesiyle geri dönüşlüdür; daha düşük doz veya başka bir ajan denenebilir. HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile birlikte belirgin artmış CPK'ın (Kreatin Fosfokinaz) eşlik ettiği (normal limitlerinin 10 katından daha fazla) miyozit nadiren görülür²⁵.

Statinlerin kolesterol düzeylerini düşürerek kardiyovasküler hastalıklarda birincil ve ikincil koruma yapmalarının yanında bu etkilerinden bağımsız olarak yapmış olduğu faydalı etkiler de vardır. Tüm bu pleiotropik etkiler, hem kardiyovasküler hem de kardiyovasküler dışı pek çok hastalığın tedavisinde yararlı olabilir (Demans, kanser, osteoporoz, v.b.)²⁶.

Bir randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, endotel fonksiyonundaki iyileşmenin, serum kolesterol düzeylerinde belirgin azalma olmadan önce ortaya çıkması, endotel fonksiyonu üzerinde, kolesterolü düşürmenin ötesinde başka etkilerin de olabileceğini düşündürmüştür²⁵. Nitekim statinler, matriks metalloproteinazları ve doku faktörü sentezini, hem kolesterolle ilişkili hem de kolesterolden bağımsız mekanizmalarla inhibe ederler. Kolesterolden bağımsız mekanizmalarla inhibisyon ya da direkt makrofaj etki çok daha erken görülür²⁷.

2.3. MATRİKS METALLOPROTEİNAZLARI

Matriks metalloproteinazları (MMP), insanlarda bilinen 23 tipi olan bir endopeptidazdır. Bu enzim grubunun değişik tipleri, yapısında bulunan sinyal peptidi ve çinko bağlayan alanlar gibi bir çok ortak özelliğe sahiptir. Kollajenazlar,

jelatinazlar, matrilizinler ve metalloelastazlar en çok bilinenler olmak üzere MMP'ların bazı alt grupları vardır ve yapısal olarak birbirlerinden çok az farklılıklar göstermektedirler²⁸.

Matriks metalloproteinazları, çeşitli sitokinler ile ilişkili içinde hücre proliferasyonu ve göçü, farklılaşma, apoptozis ve anjiyogenez gibi hücresel olaylarda rol oynar. Homeostazisin gereği olarak da MMP'lerin de dokuda inhibitörleri (TIMP) vardır²⁸.

Bir dokuda hasar oluştuğunda, MMP'ları makrofajlardan, epitelyal, mezenkimal ve inflamatuvar hücrelerden salınmaya başlar. Özellikle kas dokusunda aşırı oluşumu nedeniyle işlev bozukluğuna yol açabilecek kollajenin yıkımını sağlar. Bunun dışında da bakteri ve bakteriyel ürünlerin yıkımı ve sıvı kaybının önlenmesi gibi işlevleri olan hücrelerin göçü için ESM'te defektler oluşturur¹.

Büyüme faktörlerinin ve bazı ilaçların MMP üzerindeki etkilerinden yararlanılarak dokuların yeniden şekillendirilme aşaması bozuk olan hastalarda olumlu sonuçlar alınabileceği umut edilmektedir (Şekil 2.4)²⁸.



Şekil 2.4: MMP'lerin değişik dokulardaki işlevleri²⁸.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. DENEY HAYVANLARI

Çalışmamızda ortalama vücut ağırlıkları 250 gram olan 36 adet erkek olan Wistar Albino rat kullanıldı. Deneklerin bakım, beslenme ve operasyon aşamaları Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarı'nda tamamlandı. Cerrahi işlem, anestezi uygulaması ve hayvan bakım yöntemleri Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu yönergesine uygun olarak yapıldı²⁹.

3.2. ÇALIŞMA MODELİ

Ratlar, her bir grupta 12 denek olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Birinci gruptaki (A grubu) her bir rata 5 mg/kg/gün ve 2. gruptaki (B grubu) her bir rata 1 mg/kg/gün toplam 1 ml'lik simvastatin çözeltisi; 3. gruptaki (C grubu) her bir rata da yine her bir uygulama 1 ml olacak şekilde plasebo çözelti 14 gün boyunca intraperitoneal olarak uygulandı³⁰.

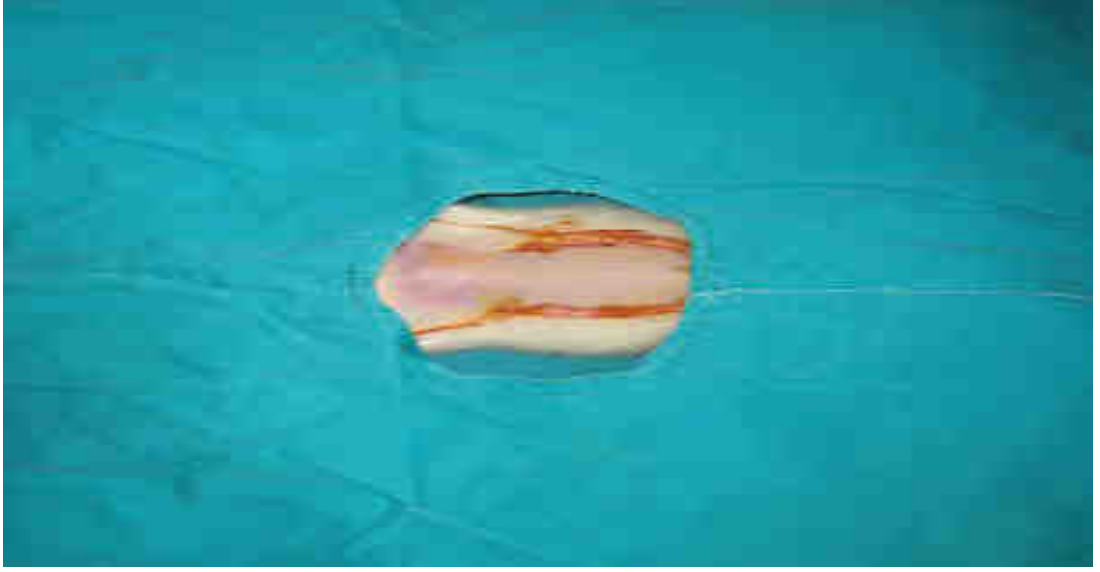
Stok simvastatin çözeltisi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda hazırlandı. Simvastatin preparatının 400 mg'lık miktarı toz haline getirildi. Preparat, 10 ML %96'lık etanolde çözüldü ve çözeltiye 15 ml 0.1'lik sodyum hidroksit (NaOH) eklendi. Çözelti 2 saat süreyle 50 °C'lik su banyosunda bekletildi ve pH değeri 7.2 olacak şekilde hidroklorik asit (HCl) ile tamponlandı. Toplam çözelti 100 ml'ye tamamlanmak üzere 75 ml distile su ile karıştırıldı. Sonrasında, istenen hacim X istenen konsantrasyon / stok çözelti konsantrasyonu formülüne göre 1.25 mg/ml ve 0.25 mg/ml'lik çözeltilerden 200'er ml hazırlandı. Plasebo çözelti olarak simvastatin içermeyen, pH 7.2 olan, 10 ml %96 etanol, 15 ml 0.1'lik NaOH, tamponlama için HCl ve 75 ml distile su kullanılarak çözeltilerden hazırlandı³⁰.

Çözelti uygulamasının bitiminde (14. günün sonunda) ratlara 30 mg/kg ketamin ve 20 mg/kg tiyopental kas içi uygulanarak anestezi sağlandı. Laparotomi öncesi karın ön duvarı traşı ve %1'lik povidon-iyodür ile anti-sepsi uygulandı (Resim 3.1, Resim 3.2) ve ksifoid çıkıntından pubik kemiğe kadar uzanan laparotomi yapıldı . Ratların karın ön duvarları ve ciltleri 3-0 polipropilen sütür materyalleriyle sürekli yöntem ile onarıldı (Resim 3.3, Resim 3.4)¹⁹.

Ratlar 14 gün boyunca herhangi bir işlem yapılmadan yara iyileşme sürecine bırakıldı. Bu dönemin sonunda ratların karın ön duvarlarından 1 x 3 cm'lik ve 1 x 1 cm'lik eksizyonel örnekler gerilme kuvveti ve patolojik inceleme amacıyla alındı (Resim 3.5)¹⁹. Ratların karın ön duvarları primer olarak kapatılıp normal sağ kalımlarına bırakıldılar. Patoloji için alınan doku örnekleri formaldehit ve gerilme kuvveti için alınan doku örnekleri serum fizyolojik içerisinde saklandı.



Resim 3.1: Anestezi sonrası karın duvarı hazırlığı.



Resim 3.2: Anestezi sonrası karın duvarı hazırlığı.



Resim 3.3: Ksifoid çıkıntı ile pubik kemik arası orta hat insizyonu.



Resim 3.4: Ondördüncü günün sonunda laparotomi ve primer onarım.



Resim 3.5: Yirmisekizinci günün sonunda eksizyon hazırlığı.

3.3. KLİNİK VE LABORATUVAR DEĞERLENDİRME

Deneysel işlemler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarı'nda tamamlandıktan sonra doku örnekleri serum fizyolojik içerisinde, tensinometri cihazı (LLoyd®LRX5K, Lloyd Instruments Limited, Hampshire, UK) ile gerilme kuvvetinin belirlenmesi için, Ortadoğu Teknik Üniversitesi Kimya Fakültesi'ne ulaştırıldı. Tensinometrik çalışmada (mekanik germe testi) örnekler 3 x 1 cm olarak kullanıldı (Resim 3.6)¹⁹.



Resim 3.6: Tensinometrik çalışma (mekanik germe testi uygulaması).

Patolojik değerlendirme için alınan 1X1 cm'lik doku örnekleri formaldehit içerisinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na ulaştırıldı.

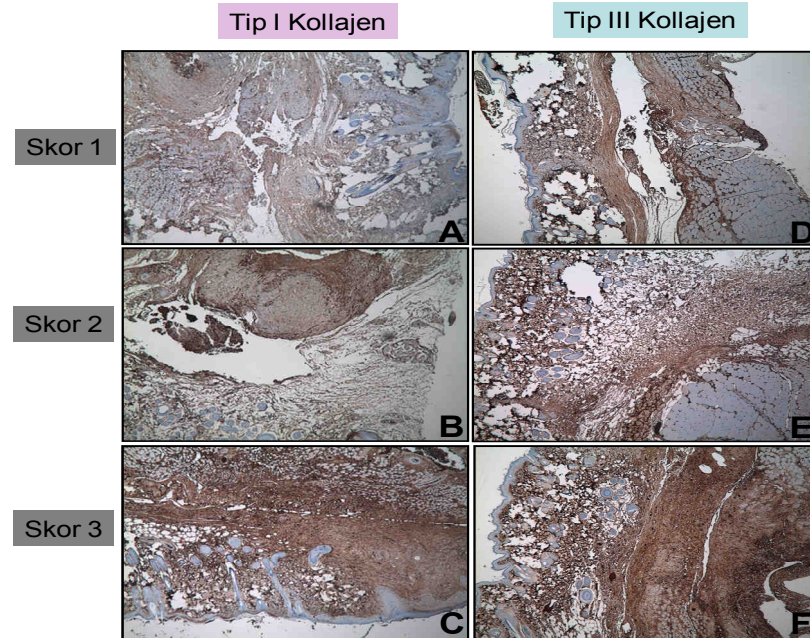
Alınan 1x1 cm'lik örneklerin %10'luk formaldehit çözeltisi içerisinde fiksasyonu yapıldıktan sonra parafine gömülü dokulardan 5 mikrometre'lik kesitler

alındı. Doku kesitleri Hematoksilen & Eozin (H & E) ile boyanarak incelendi. Hematoksilen & Eozin ile boyalı kesitlerde inflamasyon varlığı semi-kantitatif skorlama sistemi ile 0 ve 3 arasında değerlendirildi (Resim 3.8, Tablo 3.1). Alınan kesitler üzerinde Ventana otomatik immün boyama makinesi (Bench Mark XT, Automated Slide Preparation System, Ventana Medical Systems Inc, Arizona, USA) kullanılarak immünohistokimyasal boyamalar yapıldı. Bu yöntemle tip I kollajen (Abcam, 1:500 dilüsyon) ve tip III kollajen (Innovex, 1:20 dilüsyon) boyamalar çalışıldı (Resim 3.7).

İmmünohistokimyasal boyamalar 0 ve 3 arasında skorlandı (Tablo 3.1)^{31,32}.

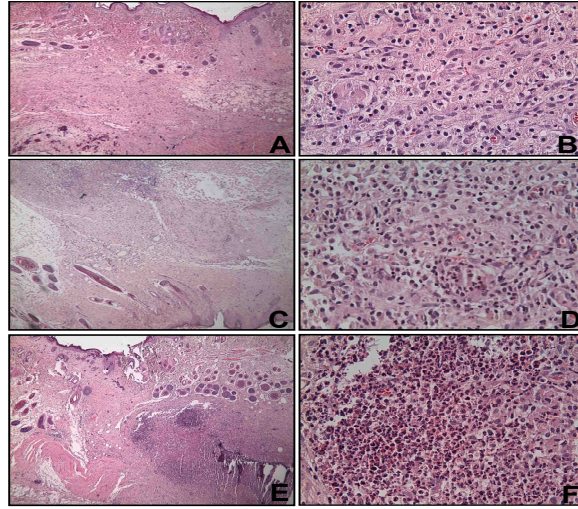
Tablo 3.1: İnflamatuar hücre özellikleri ve skorlaması.

SKOR	
0	Yok
1	Dev hücreler, lenfosit ve plazma hücreleri
2	Dev hücreler, plazma hücreleri eozinofil ve nötrofiller
3	Çok sayıda iltihap hücreleri, mikroapse formasyonu



A, B, C Tip I kollajen skoru 1,2,3, olan örnekler (x400)
D,E,F Tip III kollajen skoru 1,2,3, olan örnekler (x400)

Resim 3.7: Kollajen tipleri ve skorlaması için kullanılmış bir doku örneği.



A,B İnflamasyon skoru 1 olan bir örnek (H&E, x 400, x4000).
C, D İnflamasyon skoru 2 olan bir örnek (H&E, x 400, x4000).
E,F İnflamasyon skoru 3 olan bir örnek (H&E, x 400, x4000).

Resim 3.8: İnflamasyon skorlaması için kullanılmış bir doku örneği.

3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin analizi ve değişkenlerin arasındaki ilişkilerin incelenmesinde SPSS 15.0 istatistik programı kullanılmıştır.

Üç grup arasında gerilme kuvvetleri bakımından farklılık araştırılması için tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Farklılığı yaratan grubun belirlenmesi için Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi yapıldı ve sonuçlar ortalama ve standart sapmaları şeklinde verildi.

Sıralı kategorik veri yapısına sahip tip I kollajen boyama ve tip III kollajen boyama değişkenlerinin 3 grup bakımından incelenmesinde ise Kruskal Wallis Testi kullanıldı.

Kategorik veri yapısına sahip inflamasyon skoru değişkenine ait 3 grup (A-B-C grupları) arasındaki dağılım Ki-Kare Analizi ile yapıldı ve sonuçlar yüzdeler halinde özetlendi.

Farklılığı yaratan grupların belirlenmesi için parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testleri uygulandı. Parametrik olmayan Kruskall Wallis Testi sonuçları ortanca (minimum-maksimum) şeklindeki tanımlayıcı istatistiklerle ifade edildi.

İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi (p) 0.05 olarak kabul edildi

4. BULGULAR

Çalışma planlandığı gibi 28 günde tamamlandı. Ondördüncü günün sonundaki laparotomiden sonra yüksek doz simvastatin uygulanan (A grubu, 5 mg/kg/gün) ve kontrol grubundaki (C grubu, plasebo uygulanan grup) ratlardan 1'er tanesi postoperatif 1. günde öldü. Bu 2 ratın çalışma dışı kalmasından sonra A grubunda 11, B grubunda (düşük doz simvastatin uygulanan grup, 1 mg/kg/gün) 12 ve C grubunda 11 rat ile çalışmaya devam edildi. Ratların çalışma dışında kalması, çalışma öncesi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından belirlenen en az sayıdaki anlamlı denek sayısını etkilemedi.

4.1. GERİLME KUVVETLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

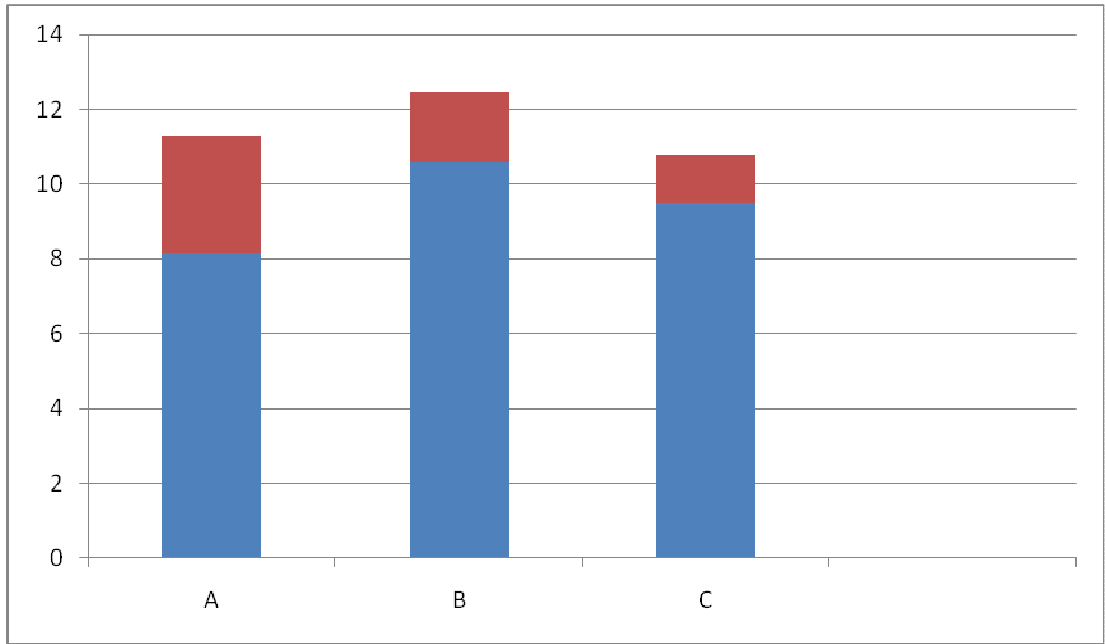
Gerilme kuvveti (Newton birimi ile) değişkeni için Kolmogorov-Smirnov³³ ve Shapiro-Wilk³⁴ Normallik Testleri uygulandı. İlgili testler sonucunda verilerin normal dağıldığı görüldü.

Gruplar gerilme kuvvetleri açısından birbirleriyle karşılaştırıldıklarında anlamlı farklılıklar olduğu gözlemlendi ($p=0.045$). A grubundaki ratlar B grubundakiler ile gerilme kuvvetleri açısından karşılaştırıldığında, A grubundaki ratların gerilme kuvvetlerinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük olduğu saptandı ($p=0.041$). A ve C gruplarının karşılaştırılmasında ise gerilme kuvvetleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.522$). B ve C gruplarındaki ratların karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.721$).

Her bir grupta değerlendirilen rat sayısı, gruplar için ayrı ayrı ortalama gerilme kuvvetleri ve standart sapmaları ve Bonferroni Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları tablo 4.1, grafik 4.1 ve tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Gruplar, gruplardaki denek sayıları ve standart sapmalarıyla birlikte ortalama gerilme kuvvetleri (Newton birimi ile).

Grup	Denek sayısı	Ortalama gerilme kuvveti (N) $\pm$ standart sapma
A	11	8.15 $\pm$ 3.145
B	12	10.59 $\pm$ 1.876
C	11	9.47 $\pm$ 1.328

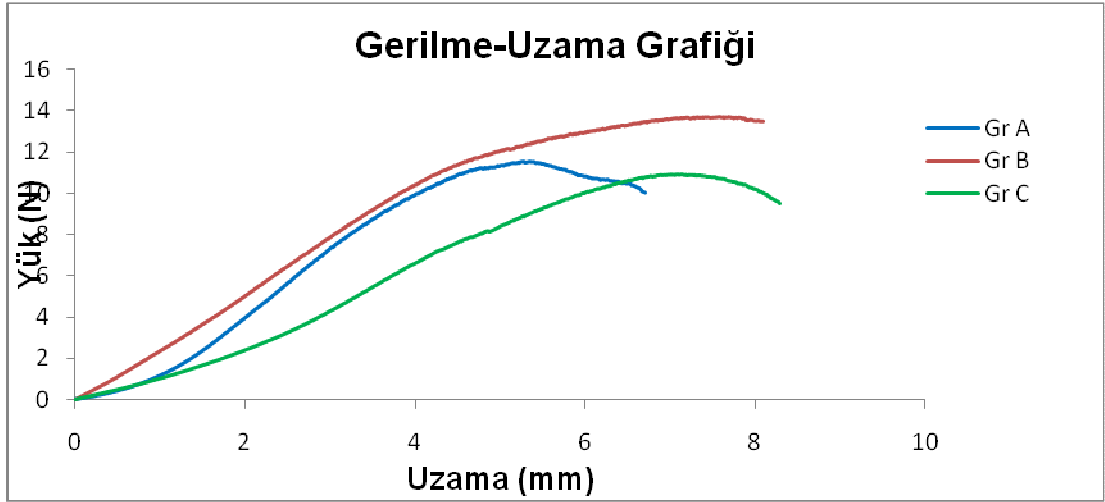


Grafik 4.1: A, B ve C gruplarının ortalama gerilme kuvvetleri ve standart sapmaları. Mavi sütunlar ortalama gerilme kuvvetlerini (Newton birimi ile), kırmızı ekler standart sapmaları bildirmektedir.

Tablo 4.2: Grupların birbirleriyle çoklu karşılaştırılmasının sonuçları.*p, istatistiksel anlamlılık düzeyi olup $p < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmektedir.

	Ortalama farklılık	Standart sapma	P
A B	-2.444	.933	0.041*
A C	-1.326	.953	.522
B C	1.117	.933	.721

Mekanik germe testinde doku örnekleri dakikada 10 milimetre (10 mm/dk) hızla çekildi ve Newton (N) biriminden kuvvet uygulanarak kopma noktaları hesaplandı (Grafik 4.2).



Grafik 4.2: Her bir grubu temsil eden mekanik germe testi grafiği.

4.2. KOLLAJEN TİPLERİNE GÖRE BOYANMALARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Tip I kollajen boyanmalarına göre gruplar karşılaştırıldıklarında A ve B grupları arasında anlamlı farklılık olduğu ($p=0.015$) ve A grubunun daha yüksek orandığı boyandığı (skor 2-3) izlenmiştir. A ve C grupları ve B ve C grupları arasında bu açıdan bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla p değerleri 0.300 ve 0.145) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Tip I kollajen miktarlarını saptamak için grupların ortalama boyanma dereceleri.

	Gruptaki denek sayısı	Ortalama boyanma derecesi
A	11	22.27
B	12	12.50
C	11	18.18

Tip III kollajen boyanmalar açısından gruplar karşılaştırıldıklarında ise A ve B grupları arasında ve B ve C grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla p değerleri 0.002 ve 0.033). Bu karşılaştırmalarda A grubu B grubuna göre, B grubu da C grubuna göre daha yüksek oranlarda (skor 2-3) boyanmaya sahip bulunmuştur (sırasıyla p değerleri 0.002 ve 0.033). A ve C grupları arasında tip III kollajen boyanma açısından farklılık saptanmamıştır ($p=0.334$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Tip III kollajen miktarlarını saptamak için grupların ortalama boyanma dereceleri.

	Gruptaki denek sayısı	Ortalama boyanma derecesi
A	11	22.68
B	12	11.25
C	11	19.14

4.3. İNFLAMASYON SKORLARINA GÖRE KARŞILAŞTIRMA

Gruplar inflamasyon skorlarına göre de karşılaştırılmışlardır. Skor 1 açısından yapılan karşılaştırmalarda B grubu diğer 2 gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek değerlerde bulunmuştur. A grubu da C grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük değerlere sahip bulunmuştur ($p=0.017$, A grubu %0.00, B grubu %71.4 ve C grubu %28.6).

Skor 2 açısından yapılan karşılaştırmalarda ise C grubu diğer 2 gruba göre anlamlı deede yüksek derecelere sahip bulunmuştur; B grubu da C grubuna göre bu açıdan istatistiksel derecede yüksek yüzdeye sahiptir ($p=0.017$, A grubu %11.1, B grubu %33.3 ve C grubu %55.6).

A ve B gruplarının karşılaştırılmasında ve A ve C gruplarının karşılaştırılmasında, skor 3 yüzdeleri açısından A grubu diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p=0.017$, A grubu %55.6, B ve grupları %22.2) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: İnflamasyon skor farklılığının ortaya konulması için Ki-Kare testi yapıldı ve sonuçlar yüzde ile gösterildi.

İnflamasyon skoru / Grup	A	B	C
Skor 1'deki inflamatuvar hücre oranı	% 0	%71.4	%28.6
Skor 2'deki inflamatuvar hücre oranı	%11.1	%33.3	%55.6
Skor 3'teki inflamatuvar hücre oranı	%55.6	%22.2	%22.2

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Birden fazla faktörün etkilediği bir dönem olan yara iyileşmesi üzerine en etkili, ucuz ve fizyolojiye en uygun gelişmeler sağlayabilmek üzerine dünyada pek çok çalışma yapılmaktadır^{2,4,35}. Yara iyileşmesinin her tip dokuda aynı mekanizmalarla işlediği düşünüldüğünde kaydedilecek gelişmeler başta cerrahların olmak üzere tüm tıp camiasının ve tabii en önemlisi de hastaların yüzünü fazlasıyla güldürecektir.

Günümüzde transplantasyon cerrahisi sonrası gelişebilecek komplikasyonlar, kronik venöz ülserler, diyabetik yaralar, dekübit ülserleri ve fitiklar gibi tıbbi sorunların ön planda olması bile hasta morbidite ve maliyetlerinin üst seviyelerde olduğunu göstermeye yeterlidir. Örneklerdeki ortak noktalar sadece hasta morbiditesi ve maliyet değil, hepsinde geçerli olan yara iyileşmesi mekanizmalarıdır¹.

Birincil insizyonel fitik onarımlarından sonra %11, nüks insizyonel fitik onarımlarından sonra ise %24-54 gibi uzun dönem başarısızlık oranları kaydedilmekte ve bu oranlar yaklaşık son 50 yıldır pek değişmemektedir. Sadece mekanik yaklaşımlar içerisinde olan optimal sütür uzunluğu ve insizyon lokalizasyonunun sağlanmaya çalışılması bu oranın düşmesine yardımcı olmamıştır. Her ne kadar greft ile onarımdan sonra belli oranda nüks görülse de, bu tekniğin başarı oranını artırdığı açıktır^{19,35}.

Bununla birlikte, greft ile onarımın da kendine özel bazı sıkıntıları söz konusudur. Graftlerin kendileri yabancı cisim olmaları nedeniyle düşük de olsa belli bir cerrahi alan enfeksiyonu riski taşırlar. Graft zamanla toplanıp sertleşerek bir kitle oluşturabilir. Enterik fistülizasyon, adezyon oluşumu ve erozyon riski vardır. Bu nedenle, yılda yaklaşık 4 milyon laparotomi yapılan ABD’de, riskli vakalarda bile profilaktik greft kullanımının mantıklı olmadığı düşünülmektedir³⁶.

İnsizyonel fitik oluşum mekanizması özellikle erken iyileşme dönemiyle ilgilidir. Büyüme faktörleri erken iyileşme fazında, kollajen ise hem erken hem de geç dönemde rol oynamaktadır. Yara iyileşmesinin erken döneminde doku direnci normal doku direncinin %10'unun altındadır. Bu süre yaklaşık olarak 4-6 haftadır³⁷.

Statin grubu ilaçların anti-lipid etkileri ile kullanımları ön plandadır. Statinlerin, endotelial işlevi güçlendirdiği, damarsal inflamasyonu ve trombosit agregasyonunu azalttığı değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Etki alanlarının genişliği nedeni ile son yıllardaki çalışmalarda değişik kullanım alanları halen araştırılmaktadır¹⁸.

Kamio ve arkadaşları³⁷, makrofaj ve endotelial hücrelerden salınan matriks metalloproteinazlarının statin grubu ilaçlar ile inhibe olduğunu ortaya koymuşlardır. İnsan akciğerindeki fibroblastlardaki MMP-1, MMP-3 ve MMP-9 miktarlarında, statin uygulaması ile anlamlı oranda düşüş saptamışlardır. Biz ise çalışmamızda bir kollajenaz olan MMP'ın kendisi üzerinden değil, sonuç ürün olan kollajen üzerinden değerlendirmemizi yaptık. Hauer-Jensen ve arkadaşlarının³⁸ bir çalışmasında, statinlerin yara iyileşmesi, yara yeri infeksiyonu ve seroma gelişimi üzerinde olumlu ya da olumsuz bir etkilerinin olmadığı ancak hemoraji açısından statinlerin olumsuz olduğu saptanmıştır. Biz, enfeksiyon ve seroma oluşumunu değerlendirmedik. Ancak statin dozunun artmasıyla birlikte inflamasyonda artış olduğunu saptadık. Çakmak ve arkadaşları³⁹, ratlarda intestinal anastomozu baz alarak statinlerin anastomozlar üzerine etkilerini değerlendirmişler ve sonuç olarak, histopatolojik analizlerinde daha iyi bir yeniden epitelizasyon ve granülom formunda, iskemik nekrozda ve kas tabakasında inflamasyonda azalma saptamışlardır. Buna ek olarak, intraperitoneal statin uygulaması ile postoperatif adezyonların da azaldığını bildirmişlerdir.

Tartakover ve arkadaşları⁴⁰, simvastatinin, trofoblast hücre göçünü bozarak IGF-1 reseptörünü ve MMP-2 aktivitesini azalttığını göstermişlerdir.

Stein ve arkadaşları⁴¹ ise mandibuler kemikte iyileşme üzerinde düşük ve yüksek dozlarda statin uygulamasını araştırmışlar ve doz artımı ile iyileşmenin anlamlı derecede arttığını göstermişlerdir.

Ancak kollajen üzerinden etki sağlanarak yara iyileşmesini değerlendiren çok fazla çalışma yoktur. Bu nadir çalışmalardan birini, tavşanların parietal kemikleri üzerine greft uygulaması ile Wong ve arkadaşları⁴² yapmış ve statinlerin greft içerisinde lokal olarak uygulanmaları ile anlamlı ölçüde başarı sağlanabildiğini göstermişlerdir.

Statin grubu ilaçlar kollajen üretimini hızlandırarak yara iyileşmesinin doğal sürecinin kısılmasına yardımcı olurken iyileşme dokusunun gerilme kuvvetini de artırabileceği düşünülmüştür. İnsanda, damar düz kas hücrelerinin değerlendirildiği Riessen'in bir çalışması⁴³, HMG CoA redüktaz inhibitörlerinin, tip I kollajen miktarını anlamlı olarak etkilemediğini ortaya koymuştur. Biz de Riessen ve arkadaşlarının çalışmasına benzer sonuçlar saptadık. Tip I kollajen miktarı, yüksek doz simvastatin uygulanan grupta düşük doz uygulananlara göre fazla bulunmakla birlikte kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek değildi.

Pirat ve arkadaşları⁴⁴, simvastatinin anti-inflamatuvar etkinliğini değerlendirmek amacıyla ratlarda intestinal iskemi ve reperfüzyon sonrası akciğer hasarı modelini oluşturmuşlar ve intestinal iskemi öncesi simvastatin uygulanan rat grubunda simvastatin uygulanmayanlara göre daha az akciğer hasarı geliştiğini göstermişlerdir. Pirat ve arkadaşlarının rat modelinde elde ettikleri sonucu tam tersi olarak ortaya koyan bir çalışmayı 1992-2006 yılları arasında Kanada'da Daneman ve arkadaşları⁴⁵ yapmıştır. Değerlendirdikleri 53565 hastadan oluşan 2 grupta, statin grubu ilaç kullananlarda kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı cerrahi alan enfeksiyonu saptamışlardır. Pirat ve arkadaşlarının tersi inflamasyon skorları çalışmamızda yüksek olarak bulundu.

Çakmak ve arkadaşlarının⁴⁶, bir başka çalışmasında da ratlarda diyabet oluşturulduktan sonra intraperitoneal olarak statin grubu ilaç uygulanmış ve cilt altı değişiklikler statin grubu ilaç uygulanmayan diğer ratlarla karşılaştırılmıştır. Epidermal ve dermal kalınlık, ve proliferatif aktivite açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamasına karşın statin uygulanan grupta cilt altında yağ bezlerinde kistik oluşumların fazla olduğunu saptamışlardır.

Statinin anti-lipid etkileri dışındaki tüm etkilerini incelediğimizde dikkatimizi özellikle matriks metalloproteinazları ve dolayısı ile kollajen üzerine olan etkileri çekti. Yara iyileşmesi üzerinde kollajen yapım-yıkım dengesini lehimize çevirmemiz için avantajlı olabilecek bir ajan olarak değerlendirdik. Diğer bir avantajı da maliyetinin daha önce denenmiş ve halen kullanılmakta olan ajanlara göre düşük olmasıydı.

Çalışmamızda, *yüksek doz simvastatin (A grubu), düşük doz simvastatin (B grubu) ve kontrol (C grubu) gruplarını* gerilme kuvvetleri açısından karşılaştırdığımızda, düşük doz uygulanan grupla (B grubu) kontrol grubu arasında (C grubu) istatistiksel anlamlı fark saptamadık ($p=0.721$). Yüksek doz simvastatin uygulanan grup ise düşük doz simvastatin uygulanan grupla karşılaştırıldığında gerilme kuvvetinin anlamlı olarak düşük olduğunu gördük ($p=0.041$). Yüksek doz uygulanan grupla kontrol grubunun karşılaştırmasında ise anlamlı bir fark yoktu ($p=0.522$). Gerilme kuvvetleri arasındaki farklar düşünüldüğünde, doz artışının kuvveti artırma yönünde bir avantaj sağlamadığını söyleyebiliriz. Düşük doz kullanılan grubun gerilme kuvvetinin kontrol grubuna göre avantaj sağlamaması bir yana, yüksek dozlar uygulandığında gerilme kuvveti daha da düşük değerlerde bulundu.

Grupları tip I ve tip III kollajen yoğunluklarına göre değerlendiğimizde de *tip I kollajenin* A grubunda B grubuna göre anlamlı ölçüde daha yoğun olduğunu saptadık ($p=0.015$). Yine tip I kollajen boyanma açısından A ve C gruplarını ve B ve C gruplarını kendi aralarında karşılaştırdığımızda anlamlı farklılıklar olmadığını gördük (sırasıyla p değerleri 0.300 ve 0.145). Tip I kollajen boyanması açısından yüksek doz simvastatin uygulanan grupta da kollajen yıkımının az olması sonucunda daha fazla miktarda boyanma bekliyorduk. Nitekim A grubundaki kollajen miktarı, düşük doz uygulanan B grubuna göre daha fazla saptandı. Ancak A grubundaki miktar simvastatin kullanılmayan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçülerde bulunmadı.

Dokuların *tip III kollajen* yoğunlukları karşılaştırıldığında A grubunun B grubuna göre, B grubunun da C grubuna göre anlamlı olarak daha fazla boyandığını

saptadık (sırasıyla p değerleri 0.002 ve 0.033). A ve C grupları arasında bir farklılık yoktu ($p=0.334$). Burada, yüksek doz uygulamanın tip III kollajen miktarı açısından bir avantaj getirmediğini, daha düşük dozlarda uygulama ile, yara iyileşmesinin erken dönemlerinde etkin olan tip III miktarının arttırılabileceği düşünülebilir.

Daha önceki bazı çalışmalarda²⁰ gösterildiğinin aksine, inflamasyon skorları ile gruplar değerlendirildiğinde, en yüksek inflamasyon skorunun yüksek doz simvastatin uygulanan grupta olduğunu saptadık (A grubu için diğer gruplarla karşılaştırıldığında inflamasyon skoru 2-3). Düşük doz simvastatin uygulanan grubun inflamasyon skorunun da kontrol grubuna göre yüksek olduğunu gördük (B grubunda inflamasyon skoru 2-3 iken C grubundaki skor 1-3).

Tip I kollajen miktarı A grubunda B grubuna göre yüksek bulunmakla birlikte gerilme kuvveti açısından B grubu daha yüksek değerlere sahipti. Bu paradoksun sebebi, daha yüksek inflamasyon skoruna sahip A grubundaki kollajenin sağlıklı olmadığı ile açıklanabilir.

Tip III kollajen miktarı açısından düşük doz uygulanan grubun kontrol grubuna, yüksek doz uygulanan grubun da düşük doz uygulanan gruba göre kollajen yoğunluğunun fazla olması beklenen bir sonuçtu. Ancak yüksek doz grubundaki miktarın kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermemesi başka bazı faktörlerin etkili olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda simvastatin uygulamasının yara iyileşmesi ve doku gerilme kuvveti üzerinde olumlu bir etkisi olmadığını gördük. Yara iyileşmesi fazları üzerine statin grubu ilaçların etkilerini değerlendirmek üzere daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

6. ÖZET

RATLARDA STATİNLERİN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Giriş ve Amaç: Yara iyileşmesinin gecikmesi cerrahide önemli bir sorundur. İyileşme sürecini etkileyen bir çok etken ve mekanizma vardır. Yara iyileşmesi tüm dokularda, aynı işlemlerin tekrarlandığı bir süreçtir. Bu nedenle yara iyileşmesi ile ilgili herhangi olumlu bir gelişme, özellikle cerrahi alanlarda yaygın olarak kullanılabilir bir avantaj sağlayabilir. Bu süreçte kollajen önemli bir yere sahiptir. Çalışmamızda amacımız; hayvan modelinde, simvastatinin yara iyileşmesini hızlandırdığını ve yara gerilme kuvvetini arttırdığını ortaya koymaktır.

Materyal ve Metod: Otuzaltı denekten oluşan bir rat modeli oluşturduk. Yara örneği olarak karın ön duvarı orta hat kesisi ve birincil onarımını belirledik. Deneklerin bir grubuna yüksek doz (5 mg/kg/gün) ve bir grubuna da düşük doz (1 mg/kg/gün) simvastatin preoperatif 14 gün intraperitoneal uyguladık. Kontrol grubundaki denekler ile diğer 2 grubu gerilme kuvvetleri, kollajen tipleri ve inflamasyon skorları açısından karşılaştırdık.

Sonuçlar: Yüksek doz simvastatin uygulanan ratlar (A grubu) düşük doz simvastatin uygulananlarla (B grubu) gerilme kuvvetleri açısından karşılaştırıldığında, yüksek doz uygulanan gruptakilerin gerilme kuvvetlerinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük olduğu saptandı ($p=0.041$). Tip I kollajen boyanmalarına göre gruplar karşılaştırıldıklarında A ve B grupları arasında anlamlı farklılık olduğu ($p=0.015$) ve A grubunun daha yüksek orandığı boyandığı izlenmiştir. Tip III kollajen boyanmalar açısından gruplar karşılaştırıldıklarında ise A grubu B grubuna göre, B grubu da C grubuna göre daha yüksek oranlarda boyanmaya sahip bulunmuştur (sırasıyla p değerleri 0.002 ve 0.033). Gruplar inflamasyon skorlarına göre karşılaştırılmışlardır. Skor 1 açısından yapılan karşılaştırmalarda B grubu diğer 2 gruptan yüksek ve A grubu da C grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşük değerlere sahip bulunmuştur ($p=0.017$, A grubu %0.00, B grubu %71.4 ve C grubu %28.6). Skor 2 açısından

yapılan karşılaştırmalarda ise A ve B grupları C grubuna göre anlamlı derecede düşük değerlere sahip bulunmuştur ($p=0.017$, A grubu %11.1, B grubu %33.3 ve C grubu %55.6). Skor 3 yüzdeleri açısından A grubu diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p=0.017$, A grubu %55.6, B ve C grupları %22.2).

Sonuç olarak, çalışmamızda simvastatin uygulamasının yara iyileşmesi ve doku gerilme kuvveti üzerinde olumlu bir etkisi olmadığını gördük. Yara iyileşmesi fazları üzerine statin grubu ilaçların etkilerini değerlendirmek üzere daha fazla alışma yapılması gerekmektedir.

Anahtar Szckler: Yara iyileşmesi, simvastatin, kollajen.

ABSTRACT

EFFECTS OF STATINS IN WOUND HEALING ON RATS

Aim: The delay of wound healing is an important problem in surgery. Various factors and mechanisms effect this period. Wound healing is the same procedure in all kind of tissues. For this reason, any development in wound healing process would gain an advantage in surgery. Collagen plays an important role in this process. Our aim in our study is showing the benefits of statins in an experimental rat model that statins will shorten the wound healing period and increase wound tension.

Material-Method: We set up an experimental rat model of 36 rats. We made midline complete incision and closed the defect primarily for creating a wound model. Statin was used intraperitoneally to the groups with two different dosages (5 mg/kg/day high dose group, 1 mg/kg/day low dose group) and one group was sham. Statin was used for 14 days and the operations were done, and two statin groups compared for tensile strength, amount of collagen and inflammation to sham group.

Result: High dose simvastatin group (Group A) has significantly lower measurements than low dose simvastatin group (Group B) when they compared for tensile strength ($p=0.041$). High dose simvastatin group has significantly higher levels of type I collagen than lower dose simvastatin group ($p=0.015$). For the levels of type III collagen, high dose simvastatin group has higher levels than both low dose and sham groups, and low dose group has higer levels than sham group (Group C) (respectively p , 0.002 and 0.033). Groups were compared for inflammation scores and low dose simvastatin group was found for score 1 as the highest than the other groups ($p=0.017$, Group A 0.00 %, Group B 71.4 %, Group C 28.6 %). Group A and B were found lower inflammation score 2 than sham group ($p=0.017$, Group A 11.1 %, Group B 33.3 %, Group C 55.6 %). Group A had the highest score 3 than the other 2 groups ($p=0.017$, Group A 55.6 %, Group B 22.2 %, Group C 22.2 %).

As a result, we found that simvastatin has no benefit in wound healing and tensile strength in our rat model. There should be further investigations on statins and their effects on wound healing.

Key words: Wound healing, simvastatin, collagen.

7. KAYNAKLAR

1. Leong M, Phillips LG. Wound Healing. Townsend MC, Sabiston Textbook of Surgery, 17th Edition, Elsevier, USA 2004; 183-208.
2. Cengiz Y, Israelson LA. Incisional hernias in midline incisions : an eight-year follow up. *Hernia* 1998; 2: 175-177.
3. Graves EJ, Gillum BS. Detailed diagnoses and procedures, National Hospital Discharge Survey, 1995. National Center for Health Statistics. *Vital Health* 1997; Stat 13(130).
4. Ferri N, Colombo G, Ferrandi C, Raines EW, Levkau B, Corsini A. Simvastatin reduces MMP-1 expression in human smooth muscle cells cultured on polymerized collagen by inhibiting Rac-1 activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27; 1043-1049.
5. Hunt TK, Godson WM. Wound healing. Jaffe BM, *Current Surgical Diagnosis and Treatment*, 8th Edition. Appleton and Lange, USA 1988; 8: 85-86.
6. Lawrence WT. Physiology of the acute wound. *Clin Plast Surg* 1998; 25: 321-340.
7. Desai H, Dyson M, Hart J. The effect of pretreatment with platelet-derived growth factor-AB (PDGF)-AB on acute wound repair. *Wound Repair Regen* 1997; 5 :A110.
8. Smith PD, Kuhn MA, Franz MG, et al. Initiating the inflammatory phase of incisional healing prior to tissue injury. *J Surg Res* 2000; 92: 11–17.
9. Tredget EE, Wang R, Shen Q, et al. Transforming growth factor- β mRNA and protein in hypertrophic scar tissues and fibroblasts: Antagonism by IFN- α and IFN- γ in vitro and in vivo. *J Interferon Cytokine Res* 2000; 20: 143–151.
10. Buckmire MA, Parquet G, Greenway S, et al. Temporal expression of TGF- β 1 , EGF, and PDGF-BB in a model of colonic wound healing. *J Surg Res* 1998; 80: 52–57.
11. Schaffer M, Barbul A. Lymphocyte function in wound healing and following injury. *Br J Surg* 1998; 85: 444–460.

12. Barbul A, Regan MC. Immune involvement in wound healing. *Otolaryngol Clin North Am* 1995; 28: 955–968.
13. Liechty KW, Nesbit M, Herlyn M, et al. Adenoviral-mediated overexpression of platelet-derived growth factor-B corrects ischemic impaired wound healing. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 375–383.
14. Xia YP, Zhao Y, Marcus J, et al. Effects of keratinocyte growth factor (KGF)-2 on wound healing in an ischaemia-impaired rabbit ear model and on scar formation. *J Pathol* 1999; 188: 431–438.
15. Deodato B, Arsic N, Zentilin L, et al. Recombinant AAV vector encoding human VEGF-165 enhances wound healing. *Gene Ther* 2002; 9: 777–785.
16. Petratos PB, Felsen D, Trierweiler G, et al. Transforming growth factor(TGF)-beta2 reverses the inhibitory effects of fibrin sealant on cutaneous wound repair in the pig. *Wound Repair Regen* 10:252–258, 2002.
17. Baxter CR. Immunologic reactions in chronic wounds. *Am J Surg* 1994, 167 , 12-15.
18. Weiss M, Heeschen C, Glassford AJ, Cooke JP. Statins have biphasic effects on angiogenesis. *Circulation* 2002;105:739-745.
19. Heybeli T, Kulaçoğlu H. İnsizyonel hernilerin FGF-beta yüklenmiş prostetik materyal ile onarımı. Uzmanlık Tezi. T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Ankara. 2007; 1-31.
20. Barbul A. Wound healing. Brunicaardi JF, Schwartz’s Principles of Surgery, 8th Edition, The McGraw-Hill Companies, Inc.USA; 2005: 8: 234-235.
21. Griffith LG, Naughton G. Tissue engineering: Current challenges and expanding opportunities. *Science* 2002; 295: 1009–1014.
22. Endo A. Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent produced by a *Monascus* species. *J Antibiot (Tokyo)* 1979; 32:852-854.
23. Alberts AW, Chen J, Kuron G et al. Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-loweringProc Natl Acad Sci U S A 1980; 77: 3957-3961.
24. Gotto JR. Opie, Lipid Modifying and Antiatherosclerotic Drugs, Drugs For The Heart, 7th Edition, Elsevier, UK. 2009: 10; 352-355.

25. Baran Ç, Özyurda Ü. Statinlerin Koroner Bypass Cerrahisi Sonrası Post-operatif Sonuçlara Göre Etkisi ve Pleotropik Etkinliğinin Araştırılması, T.C. Ankara Üniversitesi Kalp Merkezi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Ankara, 2010.
26. Calabro P, Yeh ET. Multitasking of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor: beyond cardiovascular diseases. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6: 36-41.
27. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005; 352: 29-38.
28. Bellayr IH, Mu X, Li Y. Biochemical insights into the role of matrix metalloproteinases in regeneration: challenges and recent developments *Future Med Chem*. 2009; 1(6): 1095–1111.
29. Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi. <http://hadyek.ankara.edu.tr/index.php?mod=3>
30. Çakmak A, Yemişçi D, Köksoy C, Yazgan U et al. Statin Pre-Treatment Protects Brain Against Focal Cerebral Ischemia in Diabetic Mice. *Journal of Surgical Research* 2007; 138: 254-258.
31. Hooker GD, Taylor BM, Driman DK. Prevention of adhesion formation with use of sodium hyaluronate based bioresorbable membrane in a rat model of ventral hernia repair with polypropylene mesh: A randomized controlled study. *Surgery* 1999; 125(2): 211.
32. Ersoy E, Ozturk V, Yazgan A, Ozdogan M, Gundogdu H. Effect of polylactic acid film barrier on intra-abdominal adhesion formation. *J Surg Res* 2008; 147: 148-152.)
33. Conover WJ. Kolmogorov-Smirnov Tests. WJ Conover, *Practical Nonparametric Statistics*, 2nd edition, John Wiley and Sons, USA 1980; 344-356.
34. Conover WJ. Shapiro-Wilk Test For Normality. WJ Conover, *Practical Nonparametric Statistics*, 2nd edition, John Wiley and Sons, USA 1980; 363-368.

35. Franz MG, Kuhn MA, Nguyen K, et al. Transforming growth factor β_2 lowers the incidence of incisional hernias. *J of Surg* 2001; 97: 109-116.
36. Leber GE, Garb JL, Alexander AI, et al. Long-term complications associated with prosthetic repair of incisional hernias. *Arch Surg* 1998; 133: 378-382.
37. Kamio K, Liu XD, Sugiura H, Togo S, Kawasaki S, Wang X, Ahn Y, Hogaboam C, Rennard SI. Statins inhibit matrix metalloproteinase release from human lung fibroblasts. *Eur Respir J* 2010; 35(3): 637-46.
38. Hauer-Jensen M, Fort EC, Mehta JL, et al. Influence of statins on postoperative wound complications after inguinal or ventral herniorrhaphy. *Hernia* 2006; 10: 48-52.
39. Cakmak GK, Irkorucu O, et al. Simvastatin Improves Wound Strength after Intestinal Anastomosis in the Rat. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1707-1716.
40. Tartakover-Matalon S, Cherepnin N, Kuchuk M, Drucker L, Kenis I, et al. Impaired migration of trophoblast cells caused by simvastatin is associated with decreased membrane IGF-I receptor, MMP2 activity and HSP27 expression. *Human Reproduction* 2007; 22 (4): 1161-1167.
41. Stein D, Lee Y, Marian J, et al. Local Simvastatin Effects on Mandibular Bone Growth and Inflammation. *J Periodontol* 2005; 76 (11): 1861-1870.
42. Wong RW, Rabie AB. Statin collagen grafts used to repair defects in the parietal bone of rabbits. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2003; 41(4): 244-8.
43. Riessen R, Axel DI, Fenchel M, Herzog UU, Rossmann H, Karsch KR. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on extracellular matrix expression in human vascular smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 1999; 94(5): 322-32.
44. Pirat A, Zeyneloğlu P, Aldemir D et al. Pretreatment with Simvastatin Reduces Lung Injury Related to Intestinal Ischemia-Reperfusion in Rats. *Anesth Analg* 2006; 102: 225-32.
45. Daneman N, Thiruchelvam D, Redelmeier DA. Statin Use and the Risk of Surgical Site Infections in Elderly Patients Undergoing Elective Surgery. *Arch Surg*. 2009; 144(10): 938-945.
46. Çakmak S, Gül Ü, Çakmak A et al. Statin Therapy and Diabetic Skin. *Adv Ther* 2008; 25 (1): 17-22.