



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. ALPER BAYSEFER
ANABİLİM DALI BAŞKANI

TAVŞANLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL EPİDURAL FİBROZİSDE
ADCON-L, MİTOMİSİN C VE SODYUM HYALURONAT'IN ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. BÜLENT KAYA

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. MEHMET ERKAN ÜSTÜN

KONYA 2009

I. KISALTMALAR

BBCS: Başarısız bel cerrahisi sendromu

C: Compleman

DF: Duramater fibrozisi

DNA: Deoksinükleik asit

EF: Epidural fibrozis

ELAM-1: Endothelial-Leukocyte Adhesion Molecule (Endotelyal Lökosit adezyon molekülü)

ICAM-1: Intercellular adhesion molecule (İntrasellüler adezyon molekülü)

Ig: İmmunglobulin

IFN λ : Interferon gamma

IL-1: İnterlökin 1

LDH: Lomber disk herniasyonu

MS: Medulla Spinalis

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NSAİ: Non-steroid antiinflamatuvar ilaç

PAF: Platellet aktive eden faktör

QTFSD: Quebec spinal bozukluklar çalışma grubu

RNA: Ribonükleik asit

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal bilimler istatistik paketi)

TPA: Tissue Plasminogen Activation (Doku plazminojen aktivatörü)

VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule (Vasküler hücre adezyon molekülü)

II. İÇİNDEKİLER

I. KISALTMALAR.....	i
II. İÇİNDEKİLER.....	ii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Tarihçe.....	2
2.2. Lomber Vertebra Anatomisi.....	3
2.2.1. Vertebral Eklemler.....	3
2.2.2. Vertebral Ligamentler.....	3
2.2.3. Vertebranın Vasküler Anatomisi	4
2.3. Lomber Bölge hastalıkları	5
2.3.1. Lomber disk hernisi	5
2.3.1.1. Lomber disk hernilerinin sınıflandırılması.....	5
2.3.1.2. Teşhis	6
2.3.1.3. Tedavi.....	7
2.3.2. Diskojenik bel ağrısı	8
2.3.3. Spondilolistezis	9
2.3.4. Spinal stenoz	10
2.4.İnflamasyon Reaksiyonu.....	11
2.4.1. Akut İnflamasyon.....	13
2.4.2. Kronik İnflamasyon.....	15
2.5. Yara İyileşmesi	16
2.5.1. Primer yara iyileşmesi.....	16
2.5.2. Sekonder yara iyileşmesi.....	17
2.5.3. Fibrozis ile onarım.....	19
2.6. Başarısız Bel Cerrahisi Sendromu.....	21
2.6.1. İnsidans ve prevalans.....	22
2.6.2. Bel cerrahisinde başarı koşulları.....	23
2.6.3. Postoperatif Epidural Fibrozisi Etkileyen Faktörler.....	24
2.6.4. Postoperatif Epidural Fibroziste Deneysel ve Klinik Tedavi Metodları.....	25
2.7. Adcon-L'nin Epidural Fibrozisteki Yeri.....	26
2.8. Mitomisin C'nin Epidural Fibrozisteki Yeri.....	27
2.9. Sodyum Hyaluronat'ın Epidural fibrozisteki Yeri.....	28

3. MATERYAL VE METOD.....	29
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	38
6. ÖZET.....	43
7. SUMMARY.....	44
8. KAYNAKLAR.....	45
9.TEŞEKKÜR.....	55

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalara göre, erişkin popülasyonun %60-90'ı hayatlarının bir döneminde bel ağrısı ile karşı karşıya kalmaktadır (1,2). Bel ağrısı üst solunum yolu sistemi hastalıklarından sonra iş gücü kaybı nedenlerinde 2. sırayı almaktadır (3).Bel ağrısının en sık görülen nedenlerinden biri olan lomber disk hernisi, toplumda %2–40 oranında görülmektedir (4,5). Radyoloji alanındaki son gelişmeler disk hernisi tanısının güvenilirliğini arttırmıştır (6). Cerrahi girişim sonrası geçmeyen bel ağrısı hekim ve hasta açısından önemli bir sorun oluşturmaktadır (7).

Lomber disk hastalığında cerrahi tedavi sonrası yaklaşık %15 olguda “Başarısız Bel Cerrahisi Sendromu “ (BBCS) gelişmektedir (8,9,10). BBCS; cerrahin ve hastanın ameliyat öncesi beklentilerinin karşılanmadığı cerrahi sonrası durumdur (11). Ameliyat sonrası oluşan ağrının birçok nedenlerinden biri; bütün cerrahi girişimlerden sonra karşımıza çıkan, yara iyileşmesinin fizyolojik bir parçası olan fibrotik doku oluşumunun yoğun olduğu hallerdir ve bu da epidural fibrozis olarak adlandırılmaktadır (12,13). Epidural fibrozis oluşumunu engellemek için otolog yağ greftleri (14), sodyum hyaluronat (15), poliaktif membran (16), gelfoam (17), silikon kaplı dacron (18), CO2 laser (19), vicryl mesh (20), Gore-tex (21), fibronolitik ajanlar (plazminojen aktivatörü, ürokinaz) (22), antienflamatuar ajanlar (prednisolone, ketoprofenin, deksametazon) (23), fibrin glue (24), kemoteropetik ajanlardan (5-Fluorourasilin, mitomycin C, cyclosporin A) (25) ve son yıllarda epidural fibrozisin engellenmesi amacı ile geliştirilen bir karbonhidrat polimeri olan Antiadhesion Barrier Gel (ADCON-L) (26) kullanılmıştır. Buna rağmen epidural fibrozis oluşmasını engellemek veya en aza indirmek için klinik olarak benimsenmiş ortak bir tedavi protokolü halen yoktur (27).

Bu çalışmada amacımız, adcon L, sodyum hyaluronat ve mitomisin C gibi antiadezyon maddelerinin etkinliğini belirlemek ve birbirleri ile etkinliklerini karşılaştırmaktır. Yaptığımız literatür taramasında bizim çalışmamızdan sonra Kurt ve ark. tarafından adcon L ve mitomisin C, aprotinin ile karşılaştırılmıştır (28). Bu iki maddenin sodyum hyaluronat ile veya üçünün birlikte çalışıldığı başka bir literatüre rastlanılmamıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Spinal hastalıklar ve cerrahisinin tarihi, tıp tarihinden soyutlanamaz. İmhotep (MÖ 2686-2613); Edwin Smith papiruslarında sözü edilen ilk cerrahdır. Papirusa göre bazıları omurga ile ilgili olan 48 kemiksel lezyon tanımlamıştır. Muhtemelen 4630 yıl önce yazılmış ligamentöz hasarı, vertebra subluksasyon ve dislokasyonları tanımlamış, servikal yaralanmalarda kuadripleji ve parapleji olacağını belirtmiştir (29).

Hipokrat (MÖ 1460-1375); sihir ile tıbbı birbirinden ayıran ilk hekimdir. Hipokrat kırık ve dislokasyonları redükte etmek için kendine özgü bir traksiyon cihazı geliştirmiştir. Galen (MS 130-200); Bergama'lı bir hekim olup sonradan romaya geçmiştir. İskelet sistemini tanımlamış, sinir sistemi ve kas sistemi arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Lordoz, kifoz ve skolyoza bu isimleri Galen vermiştir (30).

Siyatalji çok eskiden beri bilinmesine rağmen tıp literatürüne tam olarak ne zaman geçtiği belirsizdir. Geriye bakıldığında “Sciatica” teriminin Shakespeare tarafından da kullanıldığı saptanmıştır (31). Fasetlerin bel ve bacak ağrısı nedeni olabildiği 1911’de Goldthwait tarafından bildirilmiştir (32).

Hipokrat tarafından bel ve uyluk anatomisinin tanımlandığı, diskin anatomisinin Vesalius tarafından tarif edildiği bilinmektedir. 1841’de ise Valleix diskin ayrıntılarını tanımlamıştır. Babinski ise ağırlı tarafta Achilles refleksinin kaybolduğunu bildirmiştir. 1888’de, Charles Lasegue’in öğrencisi olan J.J. Forst, lasegue testini tanımladı. Bu test Forst’un Paris Üniversitesindeki bitirme tezi olarak çalışılmış, buna Forst hocasının ismini vermiştir. Ancak gerçekte bu testi ortaya koyanın Prof. Lasegue mi yoksa öğrencisi Forst mu olduğu çok açık değildir (33).

İntervertebral lomber disk ilk kez 1908 yılında Krause tarafından opere edilip alınmışsa da “enkondroma” olarak adlandırılmıştır. 1929 da Dandy disk kökenli nodüllerin nöral basıya neden olabileceğini tanımladı, Dandy “Archives of Surgery” de bu tanımlı yaparken bu önemli yazıda ufak bir yanlışlık yaparak, durumu bir tümör olarak adlandırmıştır. Bu ufak yanlışlık nedeni ile disk herniasyonlarının tam olarak tanımlanması Mixter ve Bar tarafından yapılmıştır (33).

31 Aralık 1932'de Dr. Mixter ve Dr. Wilson ilk ruptüre disk hernisini opere ettiler. Bu yıldan sonra lomber disk cerrahisi hızla yayıldı ve bilgi dağarcığı arttı. 1930'ların ortalarında Mayo Clinic'ten Dr. Love diskin ekstradural olarak laminotomi ile çıkarılabileceğini gösterdi. Mikroskopun kullanılması düşüncesi Yaşargil tarafından 1967'de başladı (33).

2.2. Lomber Vertebra Anatomisi

5 adet lomber vertebra vardır ve diğer vertebralardan ayıran en önemli özellikleri büyüklükleri, gövdelerinin yan taraflarında eklem yapacak eklem yüzlerinin ve foramen transversumlarının olmayışıdır. Processus spinosusları daha kalın ve kısadır. Processus transversuslar üstte processus mamillaris ve processus accessorius olmak üzere çatallaşma gösterir. Foramen vertebra üçgen şeklinde olup torakal vertebralara nazaran daha geniş, servikal vertebralara göre daha dardır. Bazı insanlarda beşinci lomber vertebra sakrumun bir parçası olarak kaynaşabilir. Buna L5 vertebranın sakralizasyonu denir (34,35,36).

2.2.1. Vertebral Eklemler

Articulatio Intervertebrale Anterior: Eklem fibröz kıkırdaktan yapılmış discus intervertebrale aracılığı ile oluşturulan simfizis tipinde bir eklemdir.

Articulatio Zygapophysiales: Üstteki vertebranın alt eklem çıkıntıları ile alttaki vertebranın üst eklem çıkıntıları arasında oluşmuş plana tipinde sinovial eklemdir. Bu ekleme faset eklemi de denir. Bu eklemler özellikle hareketin çok olduğu servikal ve lomber bölgelerde, vertebralar arasındaki fleksiyon, ekstansiyon ve rotasyon hareketlerini kontrol ederler. Spinal sinirlerin dorsal ramuslarının medial dalı ile inerve olur.

Articulatio Lumbosacralis: Lumbosakral eklem, 5. lomber vertebra ile 1. sakral vertebra ve aradaki diskus intervertebralis aracılığı ile oluşan eklemdir. Önden ve arkadan anterior ve posterior longitudinal ligamanlarla desteklenir.

2.2.2. Vertebral Ligamentler

Ligamentum Longitudinale Anterior: Vertebra cisimlerinin ön yüzleri boyunca uzanan atlasın anterior tüberkülü ile sakrum arasında vertebra korpuslarının ön

yüzeyinde uzanan ve aşağıya doğru inildikçe genişleyen bir ligamenttir. İntervertebral disklere sıkıca, vertebra cisimlerine ise gevşekce yapışır. Bu ligament vertebral kolonun aşırı ekstansiyonunu engeller.

Ligamentum Longitudinale Posterior: Vertebral kanalın ön duvarı boyunca, vertebra cisimlerinin arka yüzü boyunca uzanır. Membrana tectoria'nın aşağıya doğru devamıdır. Torakal ve lomber bölgelerde daha belirgin olmak üzere yanlara doğru açılarak intervertebral disklerin annuler liflerine karışır. Posterior longitudinal ligament ve vertebra korpusları arasında bazivertebral venler vardır. Bu ligament, vertebral kolonun hiperfleksiyonunu önler.

Ligamentum Flavum: Vertebraların laminaları arasında kalan boşlukları dolduran elastik kıvamda ligamenttir. Bu ligamentin orta kısmında internal ve eksternal venöz pleksusların geçişini sağlayan delikler vardır. Bu ligamentler elastik yapılarından dolayı gerilerek vertebral kolonun fleksiyonuna izin verir. Servikal seviyelerden lomber seviyeye inildikçe kalınlığı artar.

Ligamentum interspinale: Processus spinosusları arasındaki boşluğu doldururlar. Özellikle lomber bölgede gelişmiştir.

Ligamentum Supraspinale: Servikal 7. vertebra ile sakrum arasındaki processus spinosuslar arasında uzanır. Yukarı kısımda ligamentum nuchae ile önde ise ligamentum interspinosus ile devam eder. Processus spinalesinin tepe kısımlarını birbirine bağlarlar. Aşağı inildikçe kalınlığı artar.

Ligamentum intertransversarii: Processus transversuslar arasında uzanan ince, fibröz band şeklindedir. Bu ligamentler vertebral kolonun yanlara doğru eğilmesini engeller (36).

2.2.3. Vertebranın Vasküler Anatomisi

İntervertebral Disk Beslenmesi: Yetişkinlerde disklerin avasküler olduğu ancak vertebra cismindeki damarlardan gelen nutrisiyen damarlarla beslendiği görüşü yaygındır. Bu durumda dejeneratif artrit ve osteoporozla ilgili olarak beslenme durumu değişmektedir (37,38)

Arterleri: Bugün genelde kabul edilen vertebraların segmental veya o vertebraya ait bölgesel arterlerin bulunuşu, anterior santral veya postlaminar besleyici arterlerin

vertebra dışından intervertebral foraminadan girerek nöral, meningeal ve epidural dokuları kanlandırdığı, posterior santral ve prelaminar arterlerin ise internal arterlerden oluştuğu ve bunların omurga orta kısmını, özellikle de iki taraflı olarak vertebra korpusu ve vertebra arkuslarının nisbeten daha fazla kısmını kanlandırdığı şeklindeki görüştür (37,38). Adamkiewicz arteri (arteria radikülomedülleris magna) % 80 olguda T7-L4 arası soldan omurilik kanalına girer. Alt torakal bölge, konus medülleris ve filum terminale dahil tüm lomber seviye bu arter ile beslenir (34).

Venleri: Eksternal ve internal venöz pleksuslar v. intervertebralisler aracılığıyla valvsiz olarak birbirleriyle anastomoz yaparlar. Eksternal venöz pleksus, anterior ve posterior olmak üzere iki grup halindedir. Bu iki grup arasında da anastomozlar vardır. Anterior eksternal venöz pleksuslar vertebra korpuslarının önünde seyreder ve bazivertebral, intervertebral venler ile vertebra korpuslarından gelen dallarla ilişkilidirler. Posterior eksternal venöz pleksuslar vertebra laminası, processus spinosus, processus transversus ve processus articularislerin arkasında seyreder. Bunlar internal pleksuslar ile anastomoz yaparak vertebral, posterior interkostal ve lumbal venlere açılırlar. Eksternal venöz pleksusun en gelişmiş olduğu bölge servikal bölgedir. İnternal venöz pleksus, koksiksten foramen magnuma uzanan valvüler epidural sinüslerdir (34).

2.3. Lomber Bölge hastalıkları

2.3.1. Lomber disk hernisi

Disk hernisi nükleus pulposusun anulus fibrosustaki yırtıkların içine ya da bu yırtıklar yoluyla dışarı kaçmasıdır.

Disk dejenerasyonunun 3 fazı vardır;

Birinci faz (disfonksiyonel faz): Diskte akut zedelenme olur.

İkinci faz (instabil faz): Disk mesafesi daralır ve ligamentlerde gevşeme olur. Sonuçta faset osteoartriti, faset kapsülü ve ligamentum flavum hipertrofisi olur.

Üçüncü faz (stabilizasyon fazı): Hareket azalır.

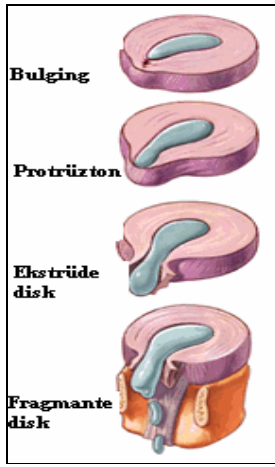
2.3.1.1 Lomber disk hernilerinin sınıflandırılması

Bulging (taşmış disk) disk: Komşu vertebral disk kenarlarını aşan hafif konveks görüntü vardır. Anulus fibrosus ve periferde yerleşen Sharpey lifleri intakttır.

Protrüzyon: Anulus fibrosusdaki parsiyel defektten diskin posterior herniyasyonu olur. Yalnızca en periferdeki veya posteriordaki anulus lifleri (Sharpey lifleri) intakt olarak bulunur. Herniye veya prolapse disk, herniye olmamış kısım ile ilişkilidir.

Ekstrüde (patlamış) disk: Anulus fibrosusdaki defektten diskin posterior herniyasyonudur.

Sekestre disk (serbest fragman): Anulus fibrosusdaki defektten nükleus pulposusun ekstrüde olması ve bu ekstrüde fragman ile herniye olmamış disk arasında ilişki yoktur (şekil 1) (39).



Şekil 1: İntervertebral disk hernilerinin sınıflandırılması

2.3.1.2. Teşhis

Direkt grafi: Direkt grafilerin çektilmesindeki en önemli nedenlerden biri kırık, instabilite, tümör, enfeksiyon gibi hastalıklardan ayırıcı tanının yapılabilmesidir. Disk hernisi lehine bir takım bulguların görülmesi söz konusudur.

Direkt grafi bulguları: Erken dönemde; lomber lordozda düzleşme, skolyoz, disk mesafesinde hafif yükseklik azalması Geç dönemde; disk mesafesi yüksekliğinin azalması, osteofitler, end plate'lerde düzensizlik ve skleroz, nöral foramenlerde daralma, disk mesafesi içinde gaz (vakum disk fenomeni).

MRG: Disk hernisi ve pek çok spinal hastalığın tanısında BT ve miyelografinin yerini almıştır.

MRG bulguları

-Su içeriğinin azalmasına bağlı olarak dejenere disk mesafesinin “black disk” olarak

görülmesi

-Sinir köküne veya dural keseye bası yapan herniye olmuş lomber disk, anulus ve ligamenlerin bulgingi

-Komşu omurga cisimlerinde karakteristik signal intensite değişikliği gösterebilir (Modic değişiklik). Bu değişiklikler diskin şok emme özelliğinin ve stabilize fonksiyonunun kaybına bağlıdır.

Foraminal stenoz en iyi nöral foramenden geçen parasagittal MRG'da görülür.

BT: Lomber disk hernilerinde, duyarlılık (sensitivite) %80-95 ve özgüllük (spesifisite) %68-88'dir. Bununla birlikte, bazı büyük disk hernileri bile düz BT ile atlanabilir.

BT bulguları:

-Sinir köküne veya dural keseye bası yapan herniye olmuş lomber disk materyali

-Epidural yağ (düşük dansite) kaybı

-Dural kesenin normal "konveksitesinin" kaybı (herniye olmuş disk tarafından indentasyon).

2.3.1.3. Tedavi

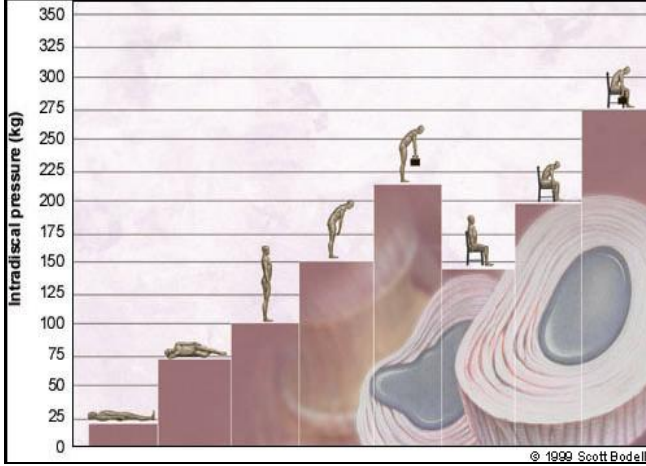
Pek çok girişime rağmen, hangi hastaların kendiliğinden düzeleceği ve hangilerine cerrahi ile daha çok yardımcı olunacağı tespit edilememiştir. Bu nedenle, disk herniyasyonu gibi spesifik bir tanı konmuşsa, kauda ekuina sendromu belirtileri, ilerleyici nörolojik defisit veya akut ağır motor defisit bulunmadığında, başlangıçta konservatif tedavi denemesi düzenlenebilir. Spesifik bir tanının olmadığı olgularda, yönetim konservatif tedavi ve başlangıçta tespit edilemeyen daha ciddi bir tanıdan kuşkulandıracak belirtilerin olası gelişimini elimine etmek için hastanın takibinden ibarettir.

Konservatif tedavi: Bu terim cerrahi olmayan yönetim için kullanılır. Hastaların büyük bir kısmı yalnızca kısa süreli tedavi gerektirir.

Yatak istirahati; Tuvalet, banyo ve yemekte zorlayıcı olmayan aktiviteye izin vererek 1-2 hafta evde yatak istirahati şeklindedir.

İlaç tedavisi; Analjezikler etkilidir, fakat tolerans gelişmesi nedeniyle sınırlı kullanımı vardır. Adele spazmı varsa myelorelaksanlar ve sedatifler kullanılabilir.

Fizik tedavi; Egzersiz programları, traksiyon, diatermi, sıcak ya da soğuk uygulamaları, ultrasonografi, transkutanöz elektrik uygulamaları gibi farklı yöntemler kullanılmaktadır. Eğitim; Düzgün postür, uyuma pozisyonları, kaldırma teknikleri gösterilir. Kademeli olarak aktif yaşama dönüş anlatılır. Yoğun olmayan egzersizler tedrici olarak başlatılabilir. Korse kullanımı önerilebilir ama bazen bu ağrıyı daha da artırır. (Şekil 2)



Şekil 2: Vücut posturuna göre disk içi basınç.

Cerrahi tedavi: Lomber disk herniyasyonu veya lomber spinal stenoz gibi bozukluklar tespit edildiği zaman konservatif tedavi başarısız kalırsa, altta yatan patolojiye yöneltilmiş cerrahi tedavi endikedir. Cerrahi için acil endikasyonların (kauda ekuina sendromu ve progressif veya akut ağır motor defisit) yokluğunda semptomların çözülmesi için biraz zaman geçmesine izin verilebilir. Bununla birlikte, bacak ağrısının başlamasından 12 ay sonra yapılan cerrahi tedavinin sonuçlarının kalitesi kesinlikle azalacaktır.

Cerrahi tedavi endikasyonları

- 1- Kauda ekuina sendromu,
- 2- İlerleyici veya akut belirgin kuvvet kaybı,
- 3- Medikal tedavide yetersizlik, ağrı nedeni ile yaşam kalitesinde azalma,
- 4- Sık tekrarlayan disk hernisi atakları (39,40).

2.3.2 Diskojenik Bel Ağrısı

Diskojenik ağrı internal disk bütünlüğünün bozulması ve harabiyeti sonucu ortaya çıkan ağrıdır.

İki temel teori var.

1. Segmental instabilite ve bu instabilitenin yol açtığı lokal nosiseptör uçların irritasyonu: Anulustaki yırtılma sonucu bu bölgede bulunan sinir uçları ve nosiseptörlerin mekanik ve/veya kimyasal olarak uyarılması.

2. Biyokimyasal değişikliklerin neden olduğu lokal enflamatuvar kaskat: nükleus pulposusun dejenerasyonu, diskten bir çok kimyasal maddenin açığa çıkmasına neden olur. Bu maddeler peridiskal yapıları stimüle ederek bel ağrısı oluşturabilir.

Klinik: Olguların çoğu akut veya subakut bel ağrısı tanımlar. Semptomlar tedavi ile veya tedavisiz düzelir. %5-10' u yoğun konservatif tedavi, aktivite kısıtlamasına ve makul süreye rağmen kronik ağrı tanımlar. Genellikle L4-5, L5-S1 veya her iki aralık tutulur

Tanı: MR da T2 ağırlıklı kesitlerde 'high intensity zone' görünümü diskojenik ağrı şüphesi oluşturur. Diskografi ile anulustaki defekt ortaya konur ve işlem esnasında ağrının provake olması tanıyı güçlendirir.

Tedavi: Dinamik stabilizasyon, disk protezi, enstrümanlı veya enstrümansız füzyon.

2.3.3. Spondilolistezis

Spondilolistezis: Bir omurga cisminin dejenerasyon ya da travma gibi nedenlerle alttaki omurga üstünde kaymasıdır.

5 ana gruba ayrılır

Displastik spondilolistezis (Tip 1): S1 in süperior artiküler çıkıntısı displastik olup L5 in inferior artiküler çıkıntının öne kaymasına yol açar. Genç yaşta görülür.

İstmik spondilolistezis (Tip 2): Pars interartikülarislerde herediter bir defekt söz konusudur. 2. ve 3. dekatta daha sık.

Dejeneratif spondilolistezis (Tip 3): Faset eklemlerinde dejenerasyon ve genişlemeye bağlı olarak inferior artiküler çıkıntının süperior artiküler çıkıntı üzerinden öne doğru kayması söz konusu. Kayma derecesi çok belirgin değil. Kadında ve 5. dekatta sık. En sık L4-5 (%80).

Travmatik spondilolistezis (Tip 4): Şiddetli travma sonucu pediküllerin kırılması söz konusu.

Patolojik spondilolisthesis: Paget, osteogenesis imperfekta, akondroplazi, romatoid artrit, metastaz.

Klinik

Bel, kalça ve uyluklarda ağrı
Tek ve iki taraflı radiküler ağrı
Nörojenik kloridasyon
Hasta dizleri bükük şekilde durur

Teşhis: Direkt grafi, MRG

Tedavi: Cerrahi (redüksiyonlu veya redüksiyonsuz enstrümantasyon ve kemik füzyon).

2.3.4. Spinal Stenoz

Spinal kanal AP çapının, kritik bir değerin altına inecek şekilde daralması. Lomber bölgede ayrıca lateral reses stenozunu içerir.

Stenoz; konjenital, edinsel veya çok sıklıkla konjenital üzerine edinsel eklenmesiyle olabilir. Genellikle osteofitlere ya da faset eklem hipertrofisine bağlıdır.

A. Konjenital

1. İdiopatik
2. Akondroplazik

B. Edinsel

1. Dejeneratif
2. İyatrojenik (postfüzyon)
3. Spondilolitik (istmik spondilolistezis)
4. Posttravmatik
5. Diğerleri (paget hastalığı, hiperostosis)

Lomber bölgede, nörojenik kloridasyon sendromu iyi bilinir. %5'inde lomber ve servikal stenozlar eş zamanlı olarak semptomatiktir. Ağrı major yakınma olmayabilir. Bunun yerine bazı hastalar yürümekle parasteziler veya alt ekstremitte kuvvetsizliği tanımlayabilir.

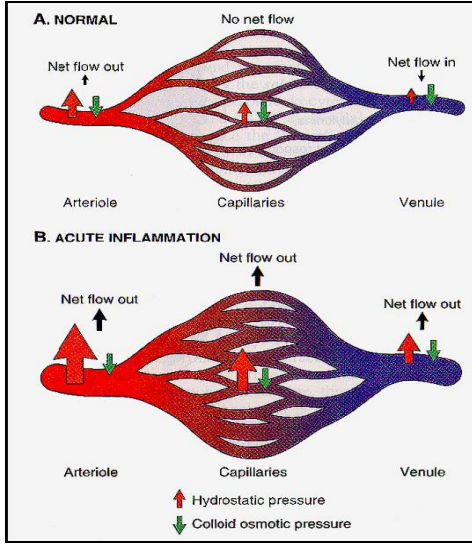
Hastalar "antropoid postür" geliştirebilirler (artmış bel fleksiyonu, muhtemelen lomber lordozu ve böylece ligamentum flavumun içe doğru bükülmesini azaltır ve faset eklemleri distrakte eder). Hastalar ayrıca özellikle baldırlarda kas kramplarından şikayet edebilirler.

Teşhis: MRG, MR-myelografi, BT

Tedavi: Cerrahi; Posterior yaklaşımla hemilaminektomi bilateral flavektomi, laminektomi veya parsiyel hemilaminotomi, bir kısmında dinamik enstrümantasyon.

2.4. İnflamasyon Reaksiyonu

İnflamasyon çok basit olarak lokalize lökosit akümüasyonu şeklinde tanımlanabilirse de, gerçekte çeşitli endojen ve ekzojen uyarıların vaskülerize dokularda oluşturduğu kompleks savunma reaksiyonudur. Yani inflamasyon, canlılarda dokuların herhangi bir zedelenme anında gösterdiği reaksiyondur. Bu reaksiyon zedelenme alanında vasküler, nörolojik, humoral ve hücrel yanıtları içerir (41). Vasküler sistem olmazsa inflamatuvar cevap da gelişmez, çünkü lökositler ve plazma proteinleri zedelenen bölgeye damar yolu ile taşınarak çeşitli antijen ve mikroorganizmalar vücuttan elimine edilmeye çalışılır. Yani inflamatuvar süreçte kan damarları, reaksiyonun merkezini oluşturur (Şekil 3). Savunma amaçlı ortaya çıkan reaksiyonlar zincirinde zedeleyici ajan ortadan kaldırılırken olayın sergilendiği dokuda hafiften ağır dereceye kadar değişen doku travmaları da gözlenir. Bu yüzden inflamatuvar sürecin kontrol dışına çıkmaması ve amacı aşan tabloların gelişmemesi gerekir. Genelde minimal düzeyde oluşan doku travmalarını da ortadan kaldırmak için inflamatuvar olaya 'onarım' süreci de eşlik eder. Böylece zedelenmiş doku, ya parankim hücrelerinin rejenerasyonu ya da bağ dokusu hücrelerinin skar oluşturması ile onarılmış olur (42,43). İnflamasyon olayının sergilendiği lokal bölge klinik olarak da bazı özellikleri ile farkedilir. Bölge şişer (tumor), kızarır (rubor), ısı artar (kalor) ve ağrır (dolor). Bu bulgulara inflamasyonun kardinal bulguları adı verilir. Genelde bu tabloya fonksiyon kaybı olarak adlandırdığımız beşinci bir bulgu da eklenir (42,43).



Şekil 3: Normal kapiller damar yapısı ve akut yangıda kapiller damar yapısı (44).

İnflamasyon sadece zedelenmeye yol açan ajanın ve nekrotik hücre artıklarının yok edilmesinden sorumlu değildir, bu yanıt neticesinde aynı zamanda dokunun onarımı için gerekli basamakların da temeli oluşturulur (44). İnflamasyon ve rejenerasyon olayları zedeleyici ajanın ortadan kaldırılmasını ve organa özgü işlevin genellikle kaybı ile birlikte doku yapısal bütünlüğünün yeniden kazanılmasını içerir (45). İnflamasyon ve rejenerasyon farklı reaksiyonlarmış gibi görünseler de aslında zedelenmeye karşı doku yanıtında birbiri içine girmiş durumdadırlar (46).

İnflamasyonda reaksiyonlar çeşitli kimyasal mediatörlerin yapım ve salınımına bağlıdır. İnflamasyonun ana yapısı değişmese de hasarın derecesine ve organizmanın reaksiyon gücüne göre, reaksiyonun şiddeti ve yaygınlığı değişebilir. İnflamatuar yanıt, her ne kadar bir savunma mekanizması da olsa, şiddetli olursa organizmaya zarar verir. Bununla birlikte aşırı duyarlılık reaksiyonları nedeniyle, artmış reaktif inflammatuar yanıt inflamasyonun bir komplikasyonu olarak organ fonksiyonlarında bozulma veya yetmezliğe, hatta ani ölüme sebep verebilir. Buna en iyi örnek, perikardit sonrası, kalbin yoğun fibröz doku içerisinde hapsolması ve kalp fonksiyonlarının bozulmasıdır. Epidural fibrozis, keloid, hipersensitivite reaksiyonları artmış reaktif inflammatuar yanıtı örnek olarak verilebilir.

2.4.1. Akut İnflamasyon

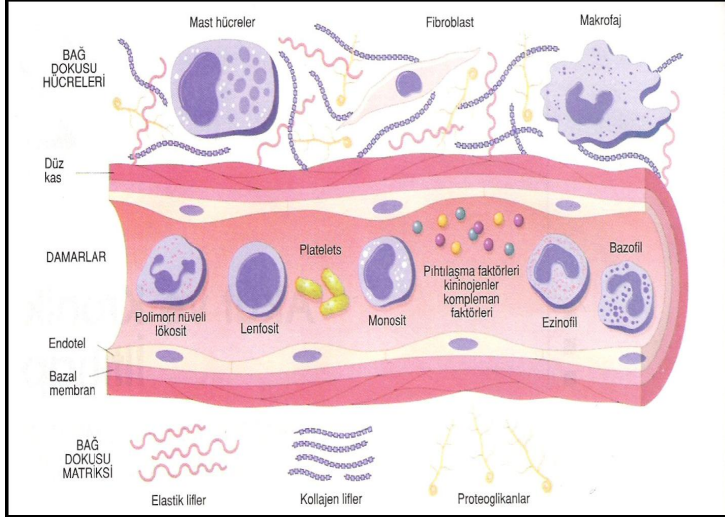
Uyarıcı etkene karşı dokuda ilk oluşan, birkaç dakikadan birkaç güne kadar sürebilen, zedelenmeye karşı verilen ani ve en erken oluşan yanıtı akut inflamasyon denir (47). Akut inflamasyonu tanımlayan eksudasyon sözcüğü kan hücreleri, proteinler ve kanın sıvı kısmının vasküler sistemden vücut boşlukları veya interstisyel alana çıkışını anlatır. Eksudasyonun ödemden farkı yüksek yoğunluklu, hücresel artıklar ve proteinden zengin sıvı niteliğinde olmasıdır. Genelde ödem sözcüğü non-inflamatuvar sıvı birikimi ile eş anlamlı kullanılır. Eğer inflamasyondaki sıvı birikimi ödem niteliğinde özellikler taşıyorsa o zaman transüda olarak isimlendirilir. Hasara neden olan ajan dokuda iki ana etki yapar. Ajana karşı ani etkiyen savunma elemanlarını uyarmak ve dokuya damardan savaşıacak elemanları çekmek. Esas olarak plazma protein ve sıvısının eksudasyonu, başlıca nötrofiller olmak üzere lökositlerin göçüdür. Temel değişiklikler dikkate alındığında akut inflamasyonun üç komponenti olduğu görülür. Bu komponentler Tablo 1’de gösterilmiştir.

Vasküler çap değişikliği (vazodilatasyon)→ Kan akımında artış (konjesyon-staz)
Mikrovasküler sahada yapısal değişiklikler → Permeabilite artışı ve buna bağlı plazma proteinleri ve lökositlerin damar dışına çıkışı
Lökositlerin endoteli geçerek (transmigrasyon) zedelenen bölgede toplanması.

Tablo 1: Akut inflamasyonun komponentleri.

İnflamasyonun sonucu olan eksüdayı oluşturmak üzere ekstravasküler aralıkta proteinden zengin bir sıvı ve lökositler birikir. Akut inflamasyonda reaksiyonlar çeşitli kimyasal mediatörlerin yapım ve serbestleşmesine bağlıdır (Şekil 4). Hasarlayıcı etken ve dokular çeşitli olsa da benzer mediatörler salınır ve inflamasyon hep birbirine benzer şekildedir (46). Bu nedenle Enfeksiyon, ısı, elektrik, kimyasal hasarlanma, cerrahi travma, mekanik travmaya benzer akut inflamatuvar yanıt verilir (45,47). İnflamasyonun

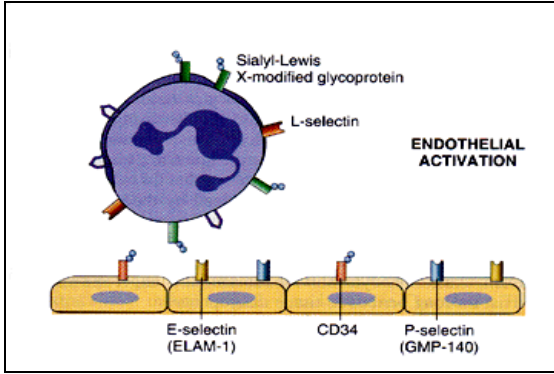
ana yapısı değişmese de şiddeti ve yaygınlık derecesi değişir ve bu faktörler organizmanın reaksiyon gücü ve hasarın derecesiyle ilgilidir.



Şekil 4: Akut iltihapta damar reaksiyonu (44).

İnflamasyonun önemli bir bileşeni de lökositlerin fonksiyonlarıdır. Zedelenmenin olduğu bölgede toplanan lökositler, enfeksiyona yol açan ajanın yok edilmesinden, nekrotik doku ve antijenlerin parçalanmasından sorumludurlar. Mikrosirkülasyondaki stazla beraber lökositler endotel duvarına yapışıp, yuvarlanırlar (marginasyon). Bu yapışma endotel hücre yüzeylerindeki (ELAM-1, ICAM- 1, VCAM-1 gibi) adezyon molekülleri ile lökositlerdeki (Sialyl Lewis X, Integrinler gibi) reseptörlerin etkileşimi ile gerçekleşir. İL-1, TNF gibi sitokinlerin bu adezyonu arttırıcı, dolayısıyla inflamatuvar yanıtı güçlendirici etkileri vardır (44,48,49) (Şekil 5). Adezyonu takiben, lökositler önce endotel hücre aralıklarına girerek, sonra salgıladıkları kollajenaz ile bazal membranı delip geçerek damar dışına çıkarlar (diapedezis). Nötrofiller, monositler, eozinofiller ve bazofiller de aynı yolu kullanırlar. İlk 6-24 saatte zedelenen bölgede nötrofiller çoğunlukta, 24-48 saatte monositler ağırlık kazanır. Lökositlerin kimyasal bir uyarı takiben zedelenen alana göç etmesine kemotaksis denir. Kemotaktik ajanlar, endojen (Kompleman sistemindeki faktörler, Lökotrien B4 gibi) veya eksojen (bakteriyel ürünler) olabilir. Kemotaktik ajanların lökosit yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanması lökositleri aktive eder. Lökositlerin, zedeleyici ajanları tanıması ve tutunması

IgG ve C3b gibi opsoninler aracılığıyla olur. Opsoninler, lökositler üzerindeki FcR ve C3b gibi spesifik reseptörlere bağlanır. Bağlanma sonrası fagositoz da başlar. Fagositozla ajanın hücre içine alınmasından sonra ajanın yok edilmesi, reaktif oksijen türevleri ve lizozomal enzimlerle sağlanır. Bu enzimler ve oksijen radikalleri organizmanın kendisi için de zararlı olup bazı kronik yangısal hastalıkların oluşumunda rol oynar (44).



Şekil 5 : Endotel hücre yüzeylerindeki adezyon molekülleri.

2.4.2. Kronik İnflamasyon

Kronik inflamasyon uzun süren bir iltihabi süreci tanımlasa da bu deyim mutlaka immün ilişkili doku yıkımını ve onarım süreci olarak fibrozisi akla getirmelidir. Bu inflamasyon modelinde akut inflamasyonda izlediğimiz hücresel infiltrasyon patterni, eksudasyon görülmez. Tam tersine fonksiyon gören parankim hücresinin yaygın kaybı ve rejenerasyonun modeline göre eşlik eden bağ doku yapımı sahneye egemendir.

Kronik İnflamasyon ya akut inflamasyonu takiben gelişir ya da en baştan kroniktir. Akut inflamasyonda dokuda hasara yol açan neden sürüyorsa olay kronikleşir. Primer kronik inflamasyon, daha çok tüberküloz basili gibi intraselüler mikroorganizmaların enfeksiyonlarında ve oto-immün hastalıklarda izlenir. Kemik iliğinden dolaşıma monosit olarak geçen, daha sonra dokulara yerleşen makrofajlar, kronik inflamasyondaki en önemli hücrelerdir ve İFN- γ 'yla aktive olurlar. Fagositik fonksiyonuyla vücut savunma sisteminde kritik rol oynarlar. Doku hasarına yol açan mediatörlerin ve fibroze neden olan ajanların salınımından sorumludur. Ancak aynı zamanda salgıladıkları elastaz ve kollajenaz gibi enzimlerle bir yandan da fibrozisi sınırlandırdıkları bilinmektedir. Bu

nedenle makrofajlar düzgün ve dengeli doku tamirinde önemli rol oynarlar. Kronik inflamasyonun oluşumundan sorumlu bir diğer hücre tipi olan lenfositler çeşitli sitokinler salgılayarak monosit ve makrofaj aktivasyonunu sağlar. Lenfokin, bakteriyel endotoksinler ve çeşitli mediatörler de makrofajları aktive edebilir.

Kronik inflamasyonda, akut inflamasyondan farklı olarak doku yıkımı ve fibrozis temel olaylardır. Sonuçta oluşan fibrozis, fibroblast proliferasyonu ve fazla ekstrasellüler matriks toplanması ile ortaya çıkar ve organ fonksiyon bozukluğunun önemli bir nedenidir (44,51).

2.5. Yara İyileşmesi

Yara, herhangi bir ajanın fiziksel bir hasar yaratmasıyla vücuttaki normal anatomik bütünlüğün bozulmasıdır. Yara iyileşmesi, anatomik ve fonksiyonel devamlılığı bozulan canlı dokunun tamiridir. Yara iyileşmesi inflamasyonla başlar, kollajen depolanması ile devam eder ve oluşan yeni dokudaki düzenlemelerle sonlanır.

Yara iyileşmesinin değişik basamaklarında çeşitli hücre tipleri, sitokinler, koagülasyon faktörleri, büyüme faktörleri, kompleman aktivasyonu ve matriks proteinleri, değişen oranlarda görev alırlar (51). Yaralanma sonrası oluşan doku defekti fibrin, eritrosit ve lökosit içeren kan pıhtısı ile dolar. İyileşme erken dönemde inflamasyon ile başlar, makrofajlar mikroorganizmaları, ölü parankim hücreleri ve nötrofillerin nekrotik debrislerini ortadan kaldırır. Genellikle 3-5. güne kadar bazen de 24 saat gibi çok kısa bir süre sonra fibroblastlar ve vasküler endotel hücreleri proliferasyon olarak yara iyileşmesinin temel özelliği olan özel bir tip dokuyu “granülasyon dokusunu” meydana getirirler. Yara iyileşmesi primer ve sekonder yara iyileşmesi olarak birbirinden farklı iki mekanizma ile meydana gelir.

2.5.1. Primer yara iyileşmesi

Düzgün cerrahi insizyonlardan sonra görülen iyileşmedir. Burada doku kaybı olmadığından, daha az granülasyon dokusunun oluştuğu bir iyileşme modeli mevcuttur. İnsizyon sınırlı sayıda epitel ve bağ dokusu hücresi yıkımına sebep olur, insizyon alanı dardır, hemen fibrin ve kan hücreleri içeren pıhtı ile dolar. 24 saat içinde insizyon kenarları nötrofiller ve monositlerce infiltre edilir ve eksuda sıvısı ödemlenir. Ölü

hücrelerden açığa çıkan otolitik enzimler, nötrofillerin proteolitik enzimleri, monosit ve doku makrofajlarının fagositik aktivitelerinin oluşması, nekrotik doku, debris ve kırmızı kan hücrelerini ortadan kaldırmaya başlar. Primer iyileşmede epidermis önemli rol oynar. Her iki yara kenarındaki epidermis saatler içinde kalınlaşır, kesi yerleri boyunca insizyon aralığının derinliğine doğru ilerler ve 24-48 saat içinde yüzey kurutunun altında orta hatta birleşerek devamlı ancak ince bir tabaka oluşturur (52). Üçüncü güne kadar nötrofillerin yerini büyük oranda makrofajlar almıştır. Granülasyon dokusu insizyon bölgesini giderek doldurur. Fibroblastlar ve kapiller tomurcuklanma görülmeye başlar. Kollajen lifleri üretilir. Ancak ilk lifler vertikaldir, bu nedenle yara kenarlarını birbirine bağlamaz. Epitelyal hücre proliferasyonu devam eder, yüzeydeki epidermal tabaka kalınlaşır. Beşinci günde insizyon alanı granülasyon dokusu ile tamamen dolmuştur. Neovaskülarizasyon maksimumdur. Kollajen lifleri artar ve yatay düzlemde yer alarak kesi yerlerini birbirine bağlar. Epidermis normal kalınlığa ve matürasyona ulaşır ve yüzey keratinizasyonu görülür (52). İlk 2 hafta içinde sürekli bir kollajen akümüasyonu ve fibroblast proliferasyonu vardır. Bu süre sonunda lökositik infiltrasyon, ödem ve artmış vaskülarite büyük oranda kaybolmuştur. Lezyonun rengi solmaya başlar. Birinci ayın sonunda inflamatuvar hücrelerden yoksun sellüler konnektif dokudan oluşan ve intakt epidermisle çevrili skar dokusu yarayı tümüyle doldurmuştur. İnsizyon hattı üzerindeki harap olan deri eklerinde rejenerasyon gerçekleşmez. Yara gerilme gücündeki artım ilk 6 ay boyunca devam eder ve orijinal gücün %80 ine ulaşır (52).

2.5.2. Sekonder yara iyileşmesi

Ülser ve enfarktüs gibi geniş doku kaybının olduğu durumlarda izlenen parankimal rejenerasyondan ziyade, granülasyon dokusunun yoğun olduğu bir tamir modelidir. Laminektomi defektinin granülasyon dokusuyla dolması da sekonder yara iyileşmesine iyi bir örnek oluşturur. Sekonder yara iyileşmesinde, primer yara iyileşmesine göre inflamatuvar reaksiyon daha büyüktür. Buna bağlı olarak, granülasyon dokusu daha çok oluşur. Bunda ölü boşluk hacmi ile granülasyon dokusu arasında doğrudan ilişki vardır. Doldurulması gereken boşluk ne kadar geniş ise oluşacak skar dokusu da o kadar fazladır (53). Ayrıca geniş defektlerin kapatılmasında önemli rolü

olan yara kontraksiyonu da sekonder yara iyileşmesinin farklarındandır. Bu kontraksiyon myofibroblastlar tarafından yapılır.

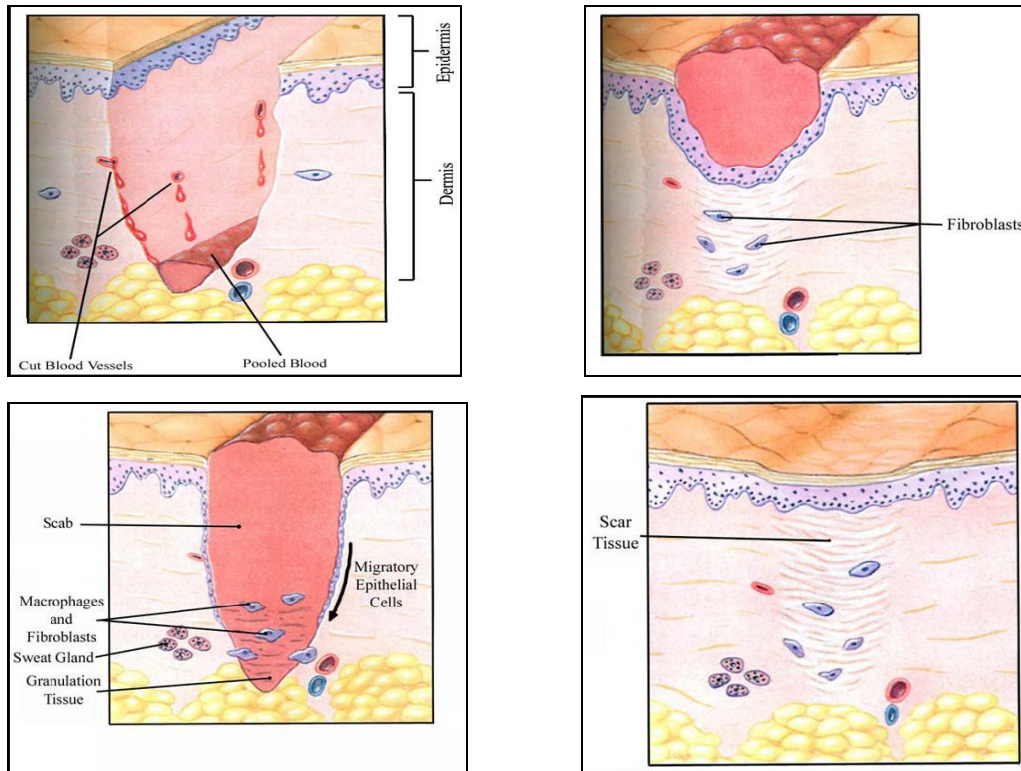
Yara iyileşmesinde hücre-hücre, hücre- ekstraselüler matriks ilişkileri rol oynar. Ekstraselüler matriks; bağ dokusu interstisiel matriksi, epitel ve mezenşim hücreleri çevresindeki bazal membran olmak üzere iki tiptir. Ekstraselüler matriksin üç bileşeni vardır; 1- Kollajen, 2- Adeziv Glikoproteinler, 3- Proteoglikanlar. Kollajen, tüm dokuların özellikle de bağ dokunun ana yapısal proteindir. Üç polipeptid helixinden oluşur ve skarın temel yapısını oluşturmaktadır. Fibriler yapıdaki kollajen (Tip I, III, V) ekstraselüler matrikste bulunurken, fibrilsiz tipteki kollajen (Tip IV) bazal membranda bulunur. Kollajen sentezi IL-2, TGF- β gibi sitokinlerle arttırılabilir (54). Yaranın direnci ve skarlaşma, doğrudan kollajen miktarı ile ilişkilidir. Fibroblastlar, travmadan sonraki 36-72 saat içinde mezenşimal hücrelerin farklılaşmasından meydana gelirler (55,56). Fibroblastlar tarafından yara iyileşmesinin 3-5. günlerinde yapımına başlanan kollajen, yaranın boyutuna bağlı olarak haftalar boyunca üretilmeye devam eder. Kollajen yapım ve yıkımı eş zamanlı olarak, dengeli biçimde devam eder. Bu denge bağ dokunun yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü sağlamaya yöneliktir. Nötrofil, makrofaj ve fibroblastlarca salınan kollajenaz, bir metalloproteinazdır. Kollajenin üçlü helix yapısını bozarak, diğer proteinazlarca parçalanmaya uygun hale getirir. Kollajenaz doku modelinin oluşması için gereklidir.

Adeziv glikoproteinler, ekstraselüler matriksi bir arada tutan ve hücrelere bağlayan yapısal proteinlerdir. Fibronektin, laminin, trombospondin, tenasin bu glikoproteinlerdendir. Fibronektin, fibroblastlar, monositler, endotel hücrelerince oluşturulur, çok sayıda ekstraselüler matriks komponentini (kollajen, fibrin, heparin, proteoglikan) birbirine bağlar. İntegrin ve diğer reseptörler aracılığıyla hücrelerle bağ kurarak, hücre hareketini ve farklılaşmasını uyarır (55). Laminin ise daha çok bazal membranda bulunan, hem hücrelere hem kollajen tip IV ve heparan sulfat gibi matriks komponentlerine bağlanan bir proteindir. Fibronektin gibi hücre büyümesi, farklılaşması ve hareketinde etkilidir. Özellikle anjiogenezde, endotel hücre dizilimi ve tüp oluşumundan sorumludur (55).

Proteoglikanlar, bir proteine bağlı glikozaminglikanlardan oluşur. Bağ dokunun yapısını oluşturmak dışında hücre büyüme ve farklılaşmasında rol oynar.

Yara iyileşmesi ne kadar düzgün olursa olsun, eski gücünün ancak %70-80'ine kadar ulaşabilir. Bu düzeye ulaşması da en az üç aylık bir süre gerektirir. Kollajen yapımının artmasına paralel olarak yara direnci artar (57). Granülasyon dokusunda ilk biriken kollajen Tip III, daha sonra yerini yetiştiren doku kollajeni olan Tip I' e bırakır. Yara iyileşmesinde bahsedilmesi gereken bir diğer konu da onarımda izlenen patolojilerdir. Keloid olarak tanımlanan aşırı kollajen birikimi dışında, aşırı granülasyon dokusunun gelişimi de görülebilir. Bu iki patolojinin kaynağı henüz bilinmemektedir. (Şekil 6)

Yara iyileşmesini etkileyen faktörler arasında önceden bahsedilen PDGF, EGF, FGF, TGF gibi büyüme faktörleri dışında histaminin de onarımı hızlandırdığı bilinmektedir. Kortikosteroidlerin ilk üç günde inflamatuvar hücre yanıtını azaltarak etki ettiği, üçüncü günden sonra inhibitör etkilerinin olmadığı bilinmektedir (55).



Şekil 6: Sekonder yara iyileşmesi.

2.5.3. Fibrozis ile onarım

Parankimal hücre ve stroma çatısının ciddi zedelenmelerinde sadece parankim rejenerasyonu ile onarım yapılamaz. Bu nedenle ilk 24 saat içinde rejenerasyonun olmaması

parankim hücrelerinin yerini prolifere fibroblastlar ve vasküler endotel hücreleri alır. İlk 3–5 günde iyileşme habercisi olan granülasyon dokusu teşekkül eder. Granülasyon, prolifere fibroblastlar ve yeni ince duvarlı kapiller ağın yatakladığı gevşek bağ doku matriksi ile karakterizedir. Granülasyon dokusu daha sonra progresif olarak bağ doku matriksinin birikimi nedeniyle fibrozis ile (skar) sonuçlanır (58).

Skar oluşumunun 3 komponenti vardır:

- 1- Anjiogenezis (Yeni kan damarları oluşumu)
- 2- Fibrozis
- 3- Skar matürasyonu ve organizasyonu.

Rejenerasyon alanındaki mevcut damarlardan tomurcuklanma ile yeni kan damarlarının oluşumuna neovaskülarizasyon (anjiogenezis) denir. Majör damar bazal membranı proteolitik parçalanma sonucunda kapiller oluşumuna izin verir (59,60). Anjiogenik bir uyarıyla endotel hücrelerinin göçü ve aynı zamanda proliferasyonu izlenir. Son aşamada endotel hücrelerinin organizasyonu ve hücrelerarası bileşkeler görülür. VEGF ve B-FGF anjiogenezi uyarır (53).

Fibroplazi veya fibrozis granülasyon dokusu üzerine gelişir. Önce zedelenme alanına fibroblast göçü ve proliferasyonu olur. Fibroblastlar büyüme faktörleri tarafından uyarılırlar. Bu faktörler inflamasyon (esas olarak makrofajlar) ve endotel hücrelerinden salınırlar (45).

Fibrozis ilerledikçe yeni damarların ve prolifere fibroblastların sayısı azalır fakat ekstraselüler matriks (ESM) depolanmasında artış olur. Bunun nedeni yara alanının güçlenmesine yöneliktir. Fibroblastlarda kollajen yapımı yara iyileşmesinin 3.–5. gününde başlar (47). Yaranın büyüklüğüne bağlı olarak haftalarca sürebilir. Kollajen yapımı TDGF, B-FGF, TGF- β , IL-1 ve TNF gibi moleküllerle uyarılır. Kollajenler metalloproteinazlarla parçalanır. Bu enzimler çeşitli hücrelerde (fibroblast, makrofaj, nötrofil, sinoviyal hücreler ve bazı epitel hücreleri) yapılır. Bu enzimin yapımı ve salgılanımı büyüme faktörleri ve sitokinlerle düzenlenir (45,46). Zedelenme alanında (laminektomi sahasında) kollajen parçalanması, debridmanı, defektin onarımı için gereken skar doku taslağının oluşumuna da yardım eder. Laminektomi defektinden cilt yüzeyine kadar gerçekleşen iyileşme modeli sekonder iyileşmeye uymaktadır.

2.6. Başarısız Bel Cerrahisi Sendromu

Başarısız bel cerrahisi sendromu (BBCS) genelde bir veya birkaç spinal cerrahi girişime rağmen bel ağrısı ya da bacak ağrılarının geçmediği ya da belli bir süre sonra aynı şikayetlerin ortaya çıktığı heterojen bir hastalık grubudur (61). Özellikle ağrının 3 aydan fazla sürmesi hastaların bu gruba dahil edilmesini gerektirir. Spinal cerrahide hastanın ve cerrahın beklentilerini bilmek, başarısızlığın ne anlama geldiğini anlamak için gereklidir. Hasta ve cerrah için başarılı bir cerrahi, ağrı ve şikayetlerinin belirgin olarak azalması, nörolojik fonksiyonun tama yakın düzelmesi, ilaç alımının durdurulması ve aile ile toplumda normal konumun sağlanmasıdır. Spinal cerrahi sonrası vakaların %20 kadarında semptomların hala devam ettiği görülmektedir. %1-2 kadarında eskisinden daha kötü olabildiği söylenmektedir. Sen ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada %20 gibi yüksek oranda Başarısız Bel Cerrahisi Sendromuna rastlandığı bildirilmektedir (62).

Amerika Birleşik Devletlerinde kronik bel ağrısı iş gücü kayıplarında üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra ikinci sırayı almaktadır (3,63). Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl yedi milyon kronik bel ağrısı ortaya çıkmakta ve bunların yaklaşık ikiyüzbin kadarına lomber spinal cerrahi yapılmaktadır. Hastaların %20'si ağrı şikayetinin geçmemesi nedeniyle tekrar opere edilmektedir (64).

BBCS' ye yol açan sebeplerden bir tanesi yanlış ya da yetersiz endikasyon konulmasıdır (65). Ağrıya sebep olabilecek diğer organik ve psikolojik sebeplerin ayrıntılı bir şekilde ortaya konulması gereklidir. Bu sendrom sadece hasta ve doktor arasındaki bir sorun değil tedavi masrafları ve iş gücü kayıpları da göz önüne alındığında sosyoekonomik bir problem olarak da karşımıza çıkmaktadır.

QTFSD, spinal cerrahi sonrası oluşan ağrıları dört ana gruba ayırmışlardır (66).

- 1- Cerrahi sonrası ilk altı ay içinde ağrının tekrarı
- 2- Cerrahi sonrası ilk altı ay sonrası ortaya çıkan ağrı
- 3- Asemptomatik durum: Asemptomatik ya da günlük aktiviteyi etkilemeyen tolere edilebilir ağrı.
- 4- Semptomatik durum: Spinal veya radiküler ağrının cerrahiden sonra kısa bir zaman içinde tekrarı. Bu sınıflamaya göre BBCS, dördüncü grupta yer alır.

2.6.1. İnsidans ve prevalans

BBCS insidansı %5-15, prevalansı %5-30 arasında değişmektedir (67). Bir çalışmada spinal cerrahlar tarafından opere edilen bel ağrılı hastaların %90'ı bu tedaviden fayda görmüş ancak %10'unda başarısızlık ile karşılaşmıştır. Buna karşın spinal cerrahlar tarafından cerrahi önerilmeyen fakat başka bir merkezde ameliyat edilen küçük bir hasta grubunda cerrahiden faydalanma oranı %10 iken başarısız bel cerrahi oranı %90'lara çıkmıştır (68). Hastanın psikososyal durumu, operasyon sonrası gelişen fibrozis gibi yara yeri ile ilgili sorunlarda BBCS'da önemli yer tutar (65,69).

BBCS nedenleri Tablo 2'de gösterilmiştir (70,71).

Tablo 2: BBCS nedenleri

Cerrahi endikasyonun olmadığı durumlar	Gerçek etyolojinin gözden kaçırıldığı durumlar	Cerrahinin altta yatan anormalliği kaldırmadığı durumlar	İlk cerrahinin komplikasyonları	Geç cerrahi komplikasyonlar
- Fiziksel ve radyolojik kriterler cerrahiye uygun değil	- Spinal tümör - Servikal stenoz - Torakal disk	-Yanlış seviye -Diskin bulunamaması -İnstabilite ya da stenozun giderilememesi	- Rekürren disk - Aşırı skar dokusu oluşumu - Foramenin çökmesi - Spondilolistezis - Diskitis - Araknoidit - Psödomeningosel - Travmatik radikülopati - Fiksatorların yanlış yerleştirilmesi,kırılması	- Füzyon seviyesinin üstündeki stenoz ya da instabilite - Kök kompresyonu

2.6.2. Bel cerrahisinde başarı koşulları

Bunu dört ana grupta toplamak mümkündür.

- 1- Mümkün olduğunca gereksiz cerrahiden kaçınılmalı,
- 2- Cerrahi endikasyon bilimsel temellere dayandırılmalı,
 - a- Sinir kök basısı,
 - b- Kauda sendromu,
 - c- Spinal stenoz gibi nedenler göz önünde bulundurulmalı,
- 3- Görüntüleme teknikleri ile hastanın semptomlarının uygunluğu tespit edilmeli,
- 4- Cerrahi öncesi psikososyal etkenler incelenmelidir (65).

BBCS' lu olgularda bel ağrısına sebep olan faktörler arasında yer alan yangısal nedenlerde etkenler bölgesel farklılık gösterebilmektedir. Brusella, romatizmal hastalıklar gibi hastalıkların bel ağrısı yapabildiği akıldan çıkarılmamalıdır. Operasyon öncesi ve operasyon sonrası ayırıcı tanıya önem verilmelidir.

Burton ve arkadaşları BBCS 'na neden olan primer faktörleri spinal stenoz, rekürren disk, epidural fibrozis, adeziv araknoidit, cerrahi sinir hasarı olarak bildirmişlerdir (61).

Önde gelen etkenlerden epidural fibrozis, yapılan cerrahi girişim ne kadar iyi olursa olsun bazen diğer faktörlere bağlı olarak gelişebilmektedir. İnsanlarda da bununla ilgili birçok tedavi yöntemleri denenmiş ve halen denenmeye devam edilmektedir. Ancak literatürde bunların etkinliği hala tartışılmaktadır (14,19,71).

Tanı konulmasında hikayenin çok önemli bir yeri vardır. Mümkün olduğunca direkt olarak hastadan alınmasında yarar vardır. Ağrı postoperatif hangi dönemde başlamıştır, ağrıyı azaltan veya artıran etkenler var mıdır gibi sorularla hastanın yakınması iyice soruşturulur.

Psikolojik yakınmalarla organik yakınmaların iyi ayırt edilmesi gerekmektedir. Ayrıca hastanın ayrıntılı nörolojik muayenesi çok önemlidir. Hipertrofik epidural skar oluşumu ve rekürren disk prolapsusu BBCS' nin en sık sebeplerinden olduğu için prolapsus ve skarın ayırıcı tanısı önem kazanmaktadır. Prolapsus cerrahi ile tedavi edilebilir ancak skar dokusunun eksizyonunda her zaman cerrahi mümkün değildir. Çünkü reoperasyondan sonra da skar dokusu gelişimi olacaktır. Prolapsus ve skarı ayırt etmek için kontrastlı film çekilmelidir. Skar dokusu 20 yıl sonra bile kontrast tutabilir. En iyi ve sık kullanılan yöntem gadoliniumlu manyetik rezonans incelemesidir (72,73).

Postoperatif ortaya çıkan BBCS' na en sık neden olan epidural fibrozisin tedavisinde farklı görüş ve uygulamalar vardır. Günümüzde en çok kullanılan yöntem depo steroid enjeksiyonlarıdır (74,75). Epidural fibrozis, postop çekilen tüm manyetik rezonans incelemelerinde gözlemlenir. Ancak peridural fibrozis hastanın ağrı şikayeti olduğunda önem kazanır. Mikrodiskektomi yöntemi kullanılarak yapılan cerrahilerde peridural fibrozisin daha az olduğu gösterilmiştir (76,77).

2.6.3. Postoperatif Epidural Fibrozisi Etkileyen Faktörler

Epidural fibrotik doku duramater ve sinir köklerine posteriorda erektör spina adalelerine, anteriorda disk ve vertebra korpusuna yapışmasıyla ortaya çıkar.

Postoperatif epidural fibrozisi arttıran faktörler:

- Potansiyel ölü boşluğun büyüklüğü
- Operasyon sahasında hematoma olması
- Paraspinal ekspoziyonun büyüklüğü
- Postoperatif enfeksiyon gelişmesi
- Nekrotik bölge ve hasarlayıcı ajanların varlığı
- Yabancı cisim varlığı (76).

Yapılan bir çalışmada araştırmacılar epidural fibrozisin büyük kısmını erektör spina adalelerinden kaynaklanan fibroblastların epidural mesafedeki hematoma içine göç ederek yoğun skar dokusu oluşturmasıyla geliştiğini bildirmişlerdir (78). Skar dokusunun azaltılması için cerrahi diseksiyonun az, hemostazın yeterli olması gerekir. Key ve ark, fibrozis nedeninin annulus fibrozisin cerrahi olarak hasarlanmasına bağlamışlardır (79). Devamlı pasif hareketlerin yara iyileşmesini daha iyi sonuçlandırdığı bildirilmiştir (80). Diğer bir çalışmada spinal cerrahi uygulanan 113 hastada paraspinal adalelerin EMG'ni incelemişler ve % 90'ında denervasyon paterni bulmuşlardır (81). İnsizyon büyüklüğü, yabancı cisim kullanım miktarı, potansiyel boşluğu ve denervasyon paternini artırır ve skar formasyon miktarı artar (80). Mikrocerrahinin standart laminektomiye göre skar formasyon oluşumunda belirgin azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Bunun nedeni olarak da küçük insizyon, minimal ligamentum flavum ve lamina alımı gösterilmiştir (81).

Diskektomi sonrasında defektli nükleus pulposus epidural mesafede belirgin inflamatuvar yanıtı yol açar. İnsan intervertebral diski içerisinde yüksek oranda fosfolipaz A2 bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar fosfolipaz A2' nin direkt etkisinin yanında

araşidonik asit metabolizmasını da etkileyerek prostoglandinler, lökotrienler, trombosit aktive edici faktör gibi inflamatuvar ara maddelerin açığa çıkmasına neden olduğunu da göstermiştir (82).

2.6.4. Postoperatif Epidural Fibroziste Deneysel ve Klinik Tedavi Metodları

Yıllardır epidural fibrozisin önlenmesine yönelik birçok ajan ve bariyer denenmiştir (Tablo 3). Bunların bir kısmı etkisiz olmuş, bir kısmı da hayvan deneylerinde başarılı olmasına rağmen klinik kullanımda yeterli ya da uygun olamamıştır. Bu nedenle bugüne kadar etkinliği deneysel ve klinik olarak kanıtlanmış, üzerinde fikir birliğine varılmış, yaygın olarak kullanılan bir yöntem geliştirilememiştir (53).

Tablo 3: Postoperatif epidural fibrozisi önlemek için kullanılan materyaller

Biyolojik Materyaller	Biyolojik olmayan materyaller	Sıvı materyaller	Sistemik uygulanan materyaller
- Amniotik membran - Ligamentum flavum - Kollajenöz hayvansal fibriller - Ligamentum nuchae - Yağ grefti - Poliaktik asit tabakası - Polivinil alkol hidrojel tabakası	- Silastik membran - Silikon membran - Dakron, serbest otojen laminer kemik grefti - Bone wax, mikropor bant, polimetil metakrilat - Jelatin sünger, jel film, surgicel, avitene	- Adcon-L - Elastaz - Steroidler - Karboksimetil selüloz - Düşük ve yüksek molekül ağırlıklı hyaluronat	- Steroidler - NSAID

Deneysel çalışmalarda otojen yağ greftlerinin epidural fibrozisi azalttığı tespit edilmiştir (83). Ancak hacimlerinin %50'sini kaybettiği, nekroz, kist ve doğrudan kauda basısı oluşturduğu bildirilmiştir (84,85).

Spinal membran ve eksternal radyasyonun epidural fibrozis üzerine etkileri karşılaştırılmış ve çalışmada radyoterapinin spinal membran kadar etkili olduğu

bulunmuştur (86). Düşük doz eksternal radyasyonun epidural fibrozisi önlemede etkin olduğu gösterilmiştir (87,88).

Yapılan bir çalışmada fibroblast büyümesinin citosan-polivinil pirolidon hidrojel ile inhibe edildiği savunulmuştur (89). Sodyum hyaluronat inflamatuvar hücre migrasyonunun regülasyonda önemli rol oynar. İn vitro çalışmalarda hyaluronik asitin lenfosit, makrofaj ve granülosit migrasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (89,90,91,92).

Erişkin ratlar üzerinde amidon oksit jelin epidural skar adezyonunu önlediği gösterilmiştir (92). Quist ve Dehert polietilen oksit-polibutilen terepilat kopolimer ile skar formasyonunu önlediklerini göstermişlerdir (93). Akdemir ve Paşaoğlu vikril mesh kullanarak peridural fibrozisi azalttıklarını savunmuşlardır (94). Ürokinazla yapılan deneysel çalışmada peridural fibrozisin bir miktar azaldığı tespit edilmiştir (22).

2.7. Adcon-L'nin Epidural Fibrozisteki Yeri

Epidural fibrozis BBCS nedenlerinden birisidir (95). İnsanlarda ve hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda etkinliği kanıtlanmış antiadezyon bariyer jel olan Adcon-L epidural fibrozis tedavisinde bazı merkezlerde rutin olarak kullanılmaktadır (96). Adcon-L, bir karbonhidrat polimeri olup, 4 hafta içinde resorbe olmaktadır. Adcon-L'nin önemli avantajlarından biri, jel kıvamında olup, kolay uygulanabilmesi ve disk bölgesinden laminektomi sahasına kadar olan boşluğu rahatlıkla doldurabilmesidir. Ayrıca operasyon bölgesindeki potansiyel boşluğu doldurarak da fibrozis gelişimini azaltır (26,97). İlk kez Frederickson ve ark, proteoglikan ve benzeri moleküllerin fibroblast göçüne karşı bir bariyer oluşturabileceğini savunmuşlardır (98).

Daha sonra GT 1857 ve GL 402 gibi karbonhidrat polimerlerinin skar oluşumunu ve kemik büyümesini önlediği gösterilmiştir (99,100). Adcon-L, en son geliştirilen karbonhidrat polimeridir. Deneysel ve klinik çalışmalarda bu anti-adezyon bariyer jelin peridural fibrozisi anlamlı biçimde azalttığı gösterilmiştir (97,99). Bazı merkezlerde bu sonuçlara dayanarak Adcon-L kullanılmaktadır. Diğer bir çalışmada postoperatif 6.ayda çekilen lomber MR' larda Adcon-L kullanılan hastalarda peridural fibrozisin anlamlı oranda az olduğu rapor edilmiştir (18).

Yapılan çok merkezli randomize klinik çalışmada Adcon-L'nin aşırı skar oluşumunu kontrol grubuna göre %23, aktivite ile ortaya çıkan radiküler ağrıları kontrol grubuna göre %50 azalttığı gösterilmiştir (101).

Adcon-L, skar formasyonundaki etkinliği ile dural iyileşmeyi inhibe edebilir. 4 olguda operasyon sahasında ortaya çıkan BOS kaçaklarını Adcon-L'in dural iyileşmeyi bozarak arttırdığı gösterilmiştir (102).

Yapılan çok merkezli çalışmada toplam 398 hasta üzerinde Adcon-L ile kontrol grubu karşılaştırılmış ve literatürdeki genel sonucun aksine, araştırmacılar Adcon-L'nin epidural fibrozisi önlemede etkili olmadığını bildirmişlerdir (97).

Adcon-L'nin epidural fibrozisi önlemede etkili olmadığını iddia eden bir başka çalışmada, Kessel ve ark. diskektomi uyguladıkları ve post-operatif aşırı skar gelişen semptomatik hastaları skar eksizyonu için ikinci kez opere etmişler ve bu hastalara Adcon-L uygulamışlardır. Araştırmacılar Adcon-L'nin istatistiksel olarak anlamlı sayılamayacak kadar küçük bir grupta fibrozisi azalttığını bildirmişlerdir (103).

Literatürde Adcon-L'nin yan etkilerine dair iki olgu bildirilmiştir. Bu hastalarda operasyon sırasında Adcon-L uygulandıktan sonra efedrin ve sıvı replasmanı ile düzeltilebilen hipotansiyon ve taşikardi gelişmiştir. Araştırmalarda bu olaya neden olabilecek başka bir etken bulunamamıştır (104,105). Adcon-L'nin klinik kullanımı konusunda farklı yaklaşımlar olmakla beraber deneysel çalışmalarda etkin olduğu kabul edilebilir.

2.8. Mitomisin C'nin Epidural Fibrozisteki Yeri

Mitomisin-C Streptomyces Caespitosus'tan elde edilen bir antibiyotiktir, Wakaki tarafından 1958 yılında keşfedilmiştir (106). Mitomisin-C, 334 dalton moleküler ağırlığında, viole-mavi renkte ve kristal haldedir, su ve organik sıvılarda çözülebilir. Molekülü üç tane karsinostatik madde içerir. Bunlar "quinone" ve "octane" grupları ve "azouridine" halkasıdır. Oral kavite, akciğer, pankreas, mide tümörlerinin tedavisinde intravenöz yoldan yaygın biçimde kullanılır (107). Mesane tümörlerinde de intravezikal kullanım endikasyonu vardır (108). Toplam dozu 50 mg'ı aştığında medüller aplazi ve enjeksiyon sahasında subkütan dokuda nekroz gibi ağır yan etkileri bildirilmiştir (108).

Bazı çalışmalar, mitomisin-C'nin tümör büyümesini, hücre DNA sentezine direkt olarak etki ederek önlediğini göstermiştir (109). İn-vitro koşullarda fibroblastları önleme kapasitesi birçok deneysel ve klinik çalışma yapılmasına neden olmuştur (110,111).

Yara iyileşmesinde karmaşık hücrel ve biyokimyasal olaylar birbirini takip eder. Bu olaylar yerel fibroblastların aktivasyonu, göçü ve proliferasyonu ile sonuçlanır.

Böylece yeni ekstrasellüler matriks birikimi ve skar oluşumu devam eder. Gray ve ark. (111) mitomisin-C'nin fare modelindeki yara iyileşmesini, ekstrasellüler matriks proteinine ait gen ekspresyonunu etkileyerek önlediğini göstermiştir.

Mitomisin-C, antiproliferatif etkisi nedeniyle oftalmolojide yaygın biçimde kullanılır. En çok glokom cerrahisinde, postoperatif fibrozisi baskılamak ve pterijyum cerrahisinde nüksleri azaltmak için kullanılmaktadır. Ayrıca oküler yüzey malignitelerinin tedavisinde ve ekzimer lazerle refraktif cerrahi uygulamasından sonra yara iyileşmesinin kontrolünde de yeri vardır(112,113).

2.9. Sodyum Hyaluronat'ın Epidural fibrozisteki Yeri

Sodyum hyaluronat bir konnektif doku polisakkariti olup kondroitin, keratan ve heparan içeren glikozaminoglikan ailesinin bir prototipidir. (1-4)-D-glükoronik asit-beta-(1-3)-D-N-asetilglükozaminin tekrarlayan disakkarit birimlerinden oluşur. Serozal yüzeyleri kaplayan bir yoğun solusyon oluşturur ve lenfosit migrasyonunu, proliferasyonu ve kemotaksizi engelleyerek skar dokusunu engellediği literatürde geçmektedir (114,115,116).

Songer ve arkadaşları köpeklerde yaptıkları çalışmada, laminotomi, anuler fenestrasyon ve nükleotomi uygulandıktan sonra yağ greftlerinin, Na hyaluronat'ın visköz solusyonlarının ve Na hyaluronat'ın yüksek molekül ağırlıklı solusyonlarının skar doku oluşumunu engellemedeki etkinliğini araştırmışlardır. Operasyon bölgesinde erken dönemde hematoma oluştuğunu, bu hematomun yerini kalın fibrotik dokunun aldığını ve yüksek molekül ağırlıklı sodyum hyaluronatın bu skarın oluşmasını engellemede etkili olduğunu bildirmişlerdir (91).

Abitbol ve ark. geliştirdikleri yeni bir deneysel modelde ekstradural yapışıklılığın engellenmesinde yağ greftlerinin ve Na hyaluronat'ın etkisini araştırmışlardır. Na hyaluronat ekstradural skar dokusunun yaptığı biomekanik kuvveti belirgin olarak azaltırken serbest yağ asitlerin ise böyle bir etki göstermediğini bulmuşlardır (90).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kombassan Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezinde 2008 tarihinde yapılmış olup çalışma öncesi Etik Kurul onayı alınmıştır.

Çalışmamızda ağırlıkları 2500-3000 gram arasında değişen, 28 adet yetişkin erkek Yeni Zelanda cinsi beyaz tavşan kullanıldı. Yedişerli dört grup oluşturuldu. Denekler ikişerli gruplar halinde ayrı kafeslerde tutuldu, standart suni yem ve çeşme suyu ile beslendi. Deneklerin hepsi için aynı çevre ısı ve nem oluşturuldu. Denekler, deney öncesi adaptasyon için ortamda 1 hafta tutuldular. Çalışma ve izleme döneminde ölen deneklerin yerine yenileri çalışmaya kondu.

Cerrahi İşlem:

Her bir tavşan, kulaklarının iç tarafından numaralandırıldı ve 4 saat aç bırakıldıktan sonra operasyona alındı. Deneklere genel anestezi 35 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar 50 mg/ml, 10 ml flakon, Eczacıbaşı İlaç Sanayi İstanbul) ve %2 0,15mg/kg Xylazin hidroklorit (Rompun, Bayer, İstanbul) kas içi enjeksiyon ile sağlandı. Profilaktik amaçlı 70 mg/kg Cefazolin sodium (Sefazol flakon 1000 mg, Mustafa Nevzat İlaç Sanayi, İstanbul) intramusküler olarak yapıldı.

Denekler dört gruba ayrıldı.

Grup I: Laminektomi yapılan fakat mesafeye herhangi bir materyal konulmayan kontrol grubu.

Grup II: Laminektomi yapıldıktan sonra mesafeye ADCON-L (Gliatech Inc, USA) enjekte edilen grup.

Grup III: Laminektomi yapıldıktan sonra laminektomi mesafesine topikal %0,02 mitomisin c (Kyowa, Tokyo, Japan) 0,2 mg/ml uygulanan grup.

Grup IV: Laminektomi yapılan mesafeye Na hyaluronat (Incert-S, Anika Therapeutics, USA) 0,5 cc uygulanan grup.

Denekler karın bölgesi boşta kalacak şekilde lomber fleksiyonda operasyon masasına tespit edildiler. Lomber bölge traş edildi. Lomber bölge, antiseptik povidon iyot ile boyandı ve steril delikli örtü ile örtüldü. Operasyon sahası için lomber bölgede iliak kanatlar palpe edilerek L5 seviyesi tespit edildi, orta hattan spinöz prosesler üzerinden

yaklaşık dört cm cilt insizyonu yapıldı. Lomber fasya orta hattan açıldı ve paravertebral kaslar bilateral olarak künt disseksiyonla sıyrıldı. Spinöz proses rangeur ile alındıktan sonra kerrison yardımı ile mikroskop (Opmi-1, Carl Zeiss, Germany) altında L5 seviyesine total laminektomi yapıldı. Ligamentum flavum ve epidural yağ dokusu eksize edildi. Kanamalar kompres uygulanarak ve spongostan kullanılarak durduruldu. Kanama kontrolünü takiben spongostan alındı. Operasyon sahası serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra nekrotik paravertebral kaslara debridman uygulandı. Sakrifikasyon esnasında kolaylık sağlamak amacıyla laminektomi zonları hizasında fasyaya 3/0 ipek ile iki adet işaret sütürü konuldu. Paravertebral kaslar ve fasya 3/0 vicryl sütür ve cilt 3/0 ipek ile primer sütüre edilerek kapatıldı. Hayvanlar ameliyattan 1 saat sonra sütürleri alınincaya kadar kalacakları tek hayvanlı kafeslere alındı ve 4 saat sonra normal diyet ve su ile beslenmesine başlandı. Ameliyat sonrası deneklere yedi gün süre ile tek doz 70 mg/kg/gün dozunda Cefazolin sodium intramüsküler olarak yapıldı. Grup II ve Grup III'den birer tavşan postoperatif 1. günde öldü ve aynı gün 2 tavşana cerrahi işlem yapılarak çalışmaya dahil edildi. Operasyon yerine 5 gün boyunca günlük pansuman yapıldı ve 7. günün sonunda tüm deneklerin cilt sütürleri alındı. Bu cerrahi işlemler ve deneklerin postoperatif takipleri Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinde gerçekleştirildi. Denekler 6 hafta sonra sakrifiye edildi. Sakrifikasyon işlemi pentotal sodyum (Pental 0,5 gr, İ.E Ulagay, İstanbul) 60mg/kg verilerek yapıldı. Tüm deneklerde cilt açıldıktan sonra L5 seviyesinin yaklaşık 2 cm distal ile ve 2 cm proksimalinden transvers kesi ile prevertebral bölgeye ulaşıldı. Osteotom kullanılarak paraspinal kas sistemi dahil vertebral kolon blok halinde çıkarıldı. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji A.D 'nda % 10'luk formaldehit solüsyonunda 10 gün süreyle tespit edilerek %90 formik asid solüsyonunda dekalsifiye edildiler. Dekalsifikasyon işleminden sonra histopatolojik inceleme için laminektomi zonları rutin doku takibine alındılar. Bloklanan dokulardan mikrotomla 5 mikron kalınlığında kesitler elde edilerek Hematoksilen-Eosin (H&E) ve Masson Trichrome (MT) ile boyandı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskobu (Olympus BX51, Japan) ile incelendi. Preparatlar fibroblastik dansite, epidural fibrozis, araknoidal fibrozis ve iltahabi hücre dansitesi varlığı bakımından incelendi. Değerlendirmede He ve Revel kriterleri esas alındı (23).

Histopatolojik Degerlendirmede Kullanılan He ve Revel Kriterleri

Fibroblastik Dansite

Grade 1: 400 büyütmede her alanda 100 den daha az fibroblast bulunması

Grade 2: 400 büyütmede her alanda 100-150 arası fibroblast bulunması

Grade 3: 400 büyütmede her alanda 150 den fazla fibroblast bulunması

B. Epidural Fibrozis

Grade 0: Skar oluşumu gözlenmeyen duramater

Grade 1: Skar dokusu ile duramater arasında sadece ince fibröz bantların bulunması

Grade 2: Laminektomi alanının 2/3 den azını dolduran devamlı yapışıklıklar

Grade 3: Laminektomi alanının 2/3 den fazlasını dolduran ve/veya sinir köklerine yayılan yapışıklık.

C.Arachnoidal Fibrozis

Grade 0: yok

Grade 1: minimal

Grade 2: orta derecede

Grade 3: şiddetli

D. İnflamatuar Hücre Dansitesi

Grade 1: 400 büyütmede her alanda 100 den az inflamatuvar hücre bulunması

Grade 2: 400 büyütmede her alanda 100-150 arası inflamatuvar hücre bulunması

Grade 3: 400 büyütmede her alanda 150 den fazla inflamatuvar hücre bulunması

Bu çalışmada elde edilen verilerde SPSS 13.0 paket programına girildi ve istatistiksel değerlendirilmesinde " Kruskal Wallis Varyans Analiz Testi" ve alt grupların karşılaştırılmasında" Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U Testi" kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Elde edilen veriler tablo 4, 5, 6 ve 7 ve grafik 1’de görülmektedir.

Kontrol Grubu	Fibroblast Dansitesi (Grade)	Epidural Fibrozis (Grade)	Arachnoidal Fibrozis (Grade)	İnflamatuar Hücre Dansitesi (Grade)
K1	3	2	2	2
K2	3	3	3	2
K3	3	3	3	2
K4	3	3	3	2
K5	2	3	3	2
K6	3	3	3	2
K7	3	3	3	3

Tablo 4: Kontrol grubunun He ve Revel tarafından tanımlanan skorlama sonucu.

Adcon-L Grubu	Fibroblast Dansitesi (Grade)	Epidural Fibrozis (Grade)	Arachnoidal Fibrozis (Grade)	İnflamatuar Hücre Dansitesi (Grade)
A1	1	2	2	1
A2	1	2	2	2
A3	2	2	1	1
A4	1	1	1	1
A5	2	2	2	1
A6	1	2	1	1
A7	1	1	2	2

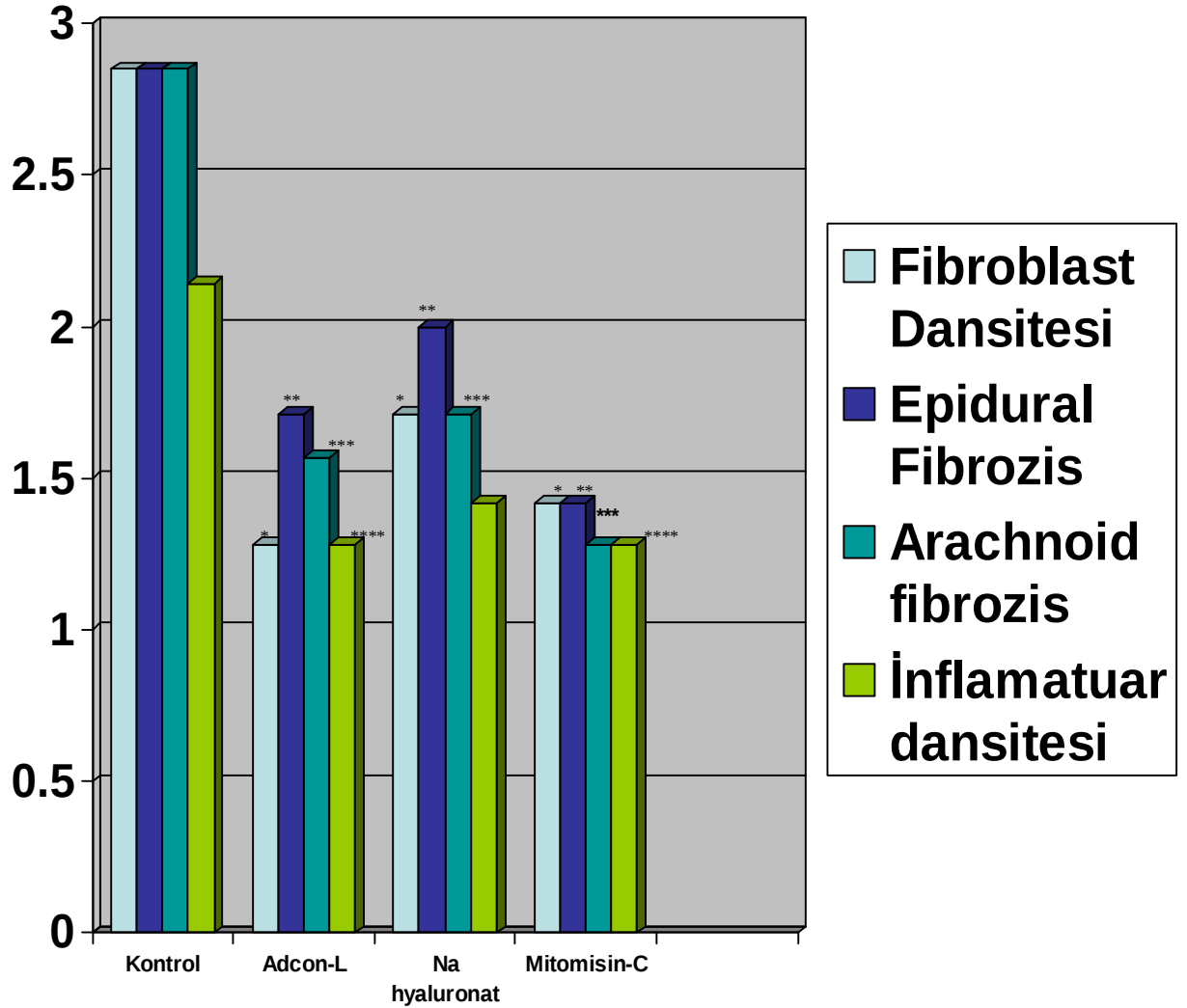
Tablo 5: Adcon-L grubunun He ve Revel tarafından tanımlanan skorlama sonucu.

Sodyum hyaluronat grubu	Fibroblast Dansitesi (Grade)	Epidural Fibrozis (Grade)	Arachnoidal Fibrozis (Grade)	İnflamatuar Hücre Dansitesi (Grade)
SH1	2	2	2	2
SH2	2	2	2	2
SH3	1	2	2	1
SH4	1	2	1	1
SH5	2	2	1	1
SH6	2	2	2	1
SH7	2	2	2	2

Tablo 6: Sodyum hyaluronat grubunun He ve Revel tarafından tanımlanan skortlama sonucu.

Mitomisin Grubu	Fibroblast Dansitesi (Grade)	Epidural Fibrozis (Grade)	Arachnoidal Fibrozis (Grade)	İnflamatuar Hücre Dansitesi (Grade)
M1	1	1	1	1
M2	1	1	1	2
M3	2	2	2	2
M4	2	2	2	1
M5	1	2	1	1
M6	1	1	1	1
M7	2	1	1	1

Tablo 7: Mitomisin C grubunun He ve Revel tarafından tanımlanan skortlama sonucu.



Grafik 1: Grupların He ve Revel tarafından tanımlanan skora sonuçlarının gösterilmesi.

* Fibroblast dansitesi değerlendirildiğinde adcon-L, Na hyaluronat, mitomisin-C'de kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı bulundu.

** Epidural fibrozis değerlendirildiğinde adcon-L, Na hyaluronat, mitomisin-C'de kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı bulundu.

*** Araknoidal fibrozis değerlendirildiğinde adcon-L, Na hyaluronat, mitomisin-C'de kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı bulundu.

**** İnflamatuvar hücre dansitesi değerlendirildiğinde adcon-L, mitomisin-C'de kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı bulundu.

İstatistik Sonuçlarının Karşılaştırılması

Tüm grupların birlikte değerlendirildiği istatistiksel analiz sonucunda fibroblast dansitesi ($p=0,002$), epidural fibrozis ($p=0,001$), araknoid fibrozis ($p=0,001$) ve inflamatuvar hücre dansitesi ($p=0,024$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bunun sonucu olarak gruplar arasında karşılaştırmalar yapıldı.

Adcon-L grubu ve kontrol grubunun karşılaştırılması: Fibroblast dansitesi ($p=0,012$), epidural fibrozis ($p=0,006$), araknoidal fibrozis ($p=0,006$) ve inflamatuvar hücre dansitesi ($p=0,048$) değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

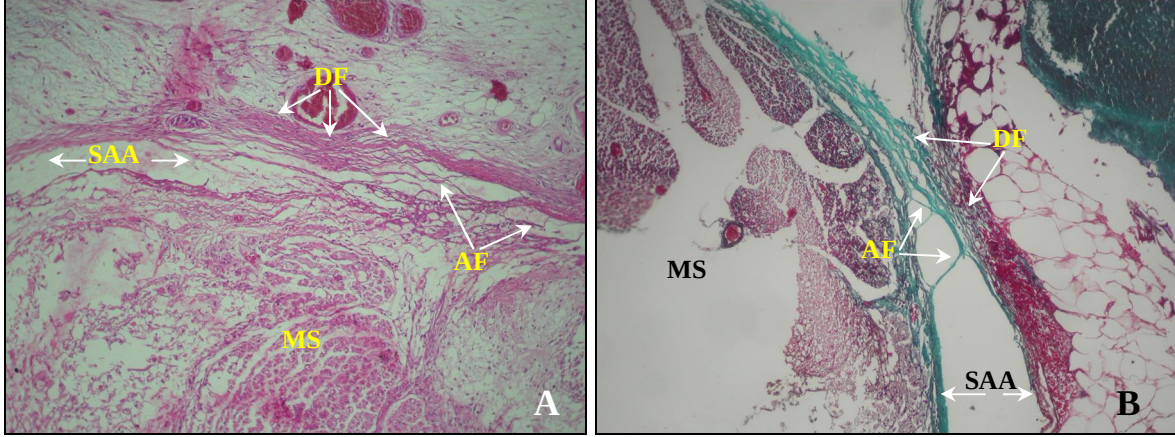
Na hyaluronat grubu ve kontrol grubunun karşılaştırılması: Fibroblast dansitesi ($p=0,024$), epidural fibrozis ($p=0,006$), araknoidal fibrozis ($p=0,006$) değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ancak inflamatuvar hücre dansitesi ($p>0,05$) değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi.

Mitomisin-C grubu ve kontrol grubunun karşılaştırılması: Fibroblast dansitesi ($p=0,018$), epidural fibrozis ($p=0,006$), araknoidal fibrozis ($p=0,006$) ve inflamatuvar hücre dansitesi ($p=0,048$) değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Adcon-L ve Na hyaluronat grubunun karşılaştırılması: Fibroblast dansitesi, epidural fibrozis, araknoidal fibrozis ve inflamatuvar hücre dansitesi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi ($p>0,05$).

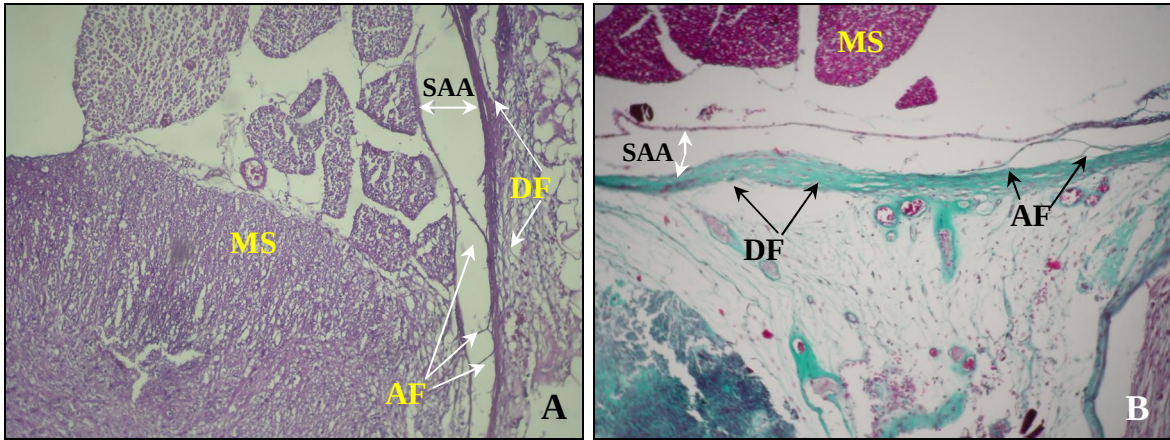
Adcon-L ve Mitomisin-C grubunun karşılaştırılması: Fibroblast dansitesi, epidural fibrozis, araknoidal fibrozis ve inflamatuvar hücre dansitesi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi ($p>0,05$).

Na hyaluronat ve Mitomisin-C grubunun karşılaştırılması: Fibroblast dansitesi, epidural fibrozis, araknoidal fibrozis ve inflamatuvar hücre dansitesi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi ($p>0,05$).



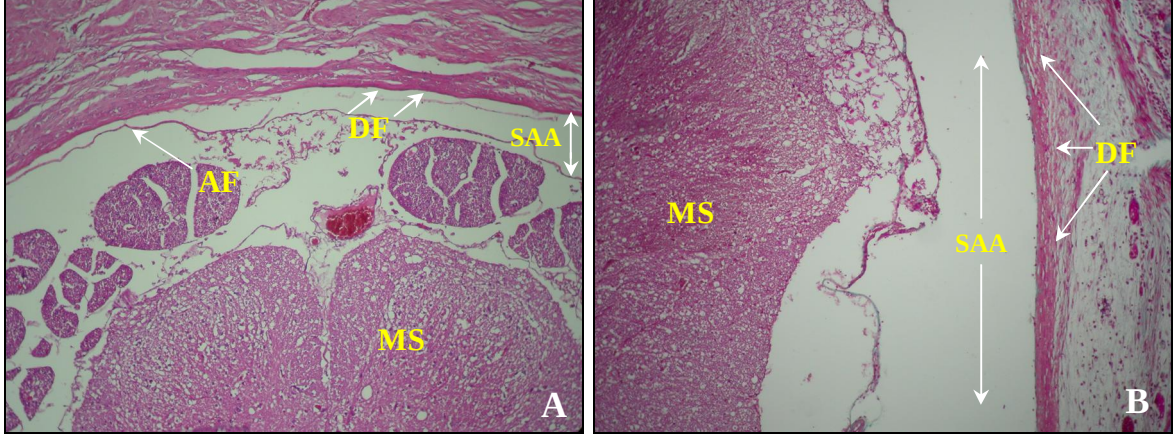
Resim 1: Kontrol grubuna ait Hematoksilen&Eosin (A) ve Masson Trichrom (B) boyalı kesitler görülmektedir (x100)

(**MS:** Medulla Spinalis, **AF:** Araknoid Fibrozisi, **DF:** Duramater Fibrozisi, **SAA:** Subaraknoid Aralık)



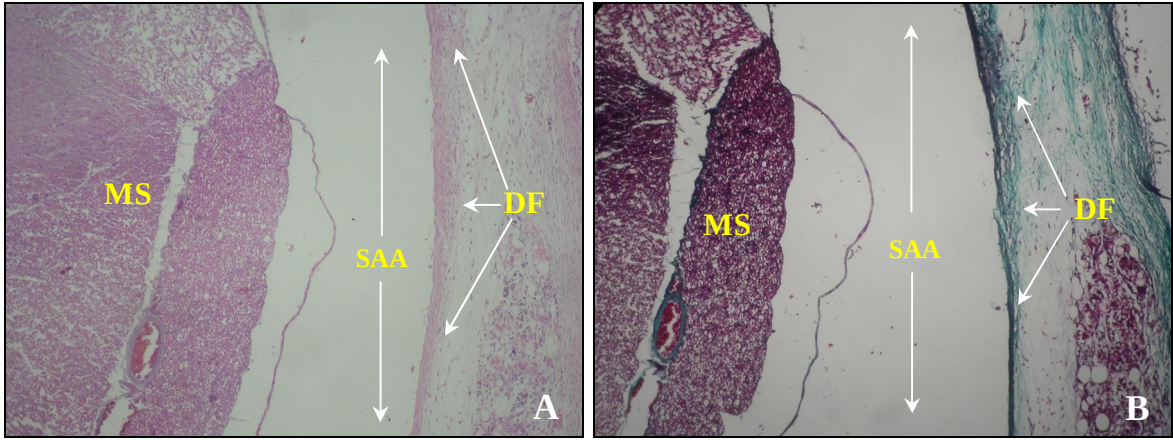
Resim 2: Na hyaluronat grubuna ait Hematoksilen&Eosin (A) ve Masson Trichrom (B) boyalı kesitler görülmektedir (x100)

(**MS:** Medulla Spinalis, **AF:** Araknoid Fibrozisi, **DF:** Duramater Fibrozisi, **SAA:** Subaraknoid Aralık)



Resim 3: ADCON-L grubuna ait Hematoksilen&Eosin (A) ve Masson Trichrom (B) boyalı kesitler görülmektedir (x100)

(**MS:** Medulla Spinalis, **AF:** Araknoid Fibrozisi, **DF:** Duramater Fibrozisi, **SAA:** Subaraknoid Aralık)



Resim 3: Mitomisin C grubuna ait Hematoksilen&Eosin (A) ve Masson Trichrom (B) boyalı kesitler görülmektedir (x100)

(**MS:** Medulla Spinalis, **AF:** Araknoid Fibrozisi, **DF:** Duramater Fibrozisi, **SAA:** Subaraknoid Aralık)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde epidural fibrozisi engellemek için yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda yeterli düzeyde başarılı sonuçlar elde edilememiştir (44,48,69,73). Yaptığımız çalışmada adcon-L, sodyum hyaluronat ve mitomisin C gibi antiadezyon maddelerinin etkinliğini belirledik ve birbirleri ile etkinliklerini karşılaştırdık. İstatistiksel olarak sonuçların anlamlı olup olmadığını değerlendirdik.

Epidural fibrozis modellerinde daha çok tavşan ve köpek üzerinde çalışılmış olup tavşanlar küçüklüğü, anesteziye kısmen dayanıksızlığı, konus medullarisin L5 segmentine kadar uzanması ve epidural mesafenin darlığı nedeniyle küçük travmalara bağlı omurilik hasarının daha fazla görülmesi nedeniyle 2. sırada yer alır. Ancak Fakültemiz Araştırma Merkezinde, temini, üremelerinin ve beslenmelerinin daha rahat ve kontrollü olması nedeniyle daha çok tavşan ve fareler kullanılmaktadır. Bizde yapacağımız cerrahi manipulasyonun farelere göre daha kolay olabileceğini düşünerek cerrahi modelimizi yapılan çalışmalarda da 2. sırada yer alan tavşanlar üzerinde gerçekleştirdik.

Deney hayvanları sakrifiye edildikten sonra yapılan histopatoloji incelemelerinde He ve Revel tarafından tanımlanan skorlama kullanıldı. Literatürde Ross ve ark.'nın yaptığı skorlama ve Majuzi ve ark.'nın yaptığı skorlama da bulunmaktadır (117,118). Majuzi ve ark.'nın yaptığı skorlama en eski skorlama olup makroskobik yapışıklıkları göstermektedir. Ross ve ark.'nın yaptığı skorlama ise hem histopatolojik hem de makroskobik incelemeyi içermektedir ancak He ve Revel tarafından tanımlanan skorlama fibroblastik dansite, epidural fibrozis, araknoidal fibrozis ve inflamatuvar hücre dansitesini incelediğinden yapılan çalışmalarda sıkça kullanılmaktadır. Bizde çalışmamızda bu yüzden He ve Revel tarafından tanımlanan skorlamayı tercih ettik.

Boot ve Hughes epidural fibrozisi tavşanlarda incelemişler ve yaklaşık 4 hafta içerisinde laminektomi defektinin kapanmaya başladığını 12 haftada ise skar dokusunun tam olarak eridiğini bildirmişlerdir (91,119). Diğer birçok raporda yaklaşık olarak 4-8 haftada skar dokusu geliştiğini ve bu modelin uygunluğunu bildirmiştir (78,120,121). Biz de çalışmamızı tavşanlar üzerinde uygulayıp 6 haftada sonuçlandırdık.

Key ve ark. ilk kez fibrozis modelini 1948'de laminektomi ve diskektomi yaparak annulus fibrozisin epidural fibrozis gelişimindeki önemini vurgulamışlardır. Yalnızca laminektomi yapılan deneysel çalışmalarda mesafenin organize bir fibröz doku ile sarıldığını ve en fazla skar dokusunun burada oluştuğunu göstermişlerdir (20,78). Bizim çalışmamızda da laminektomi sonrası gelişen skar dokusunun epidural mesafede oluştuğunu gözlemledik.

Epidural fibrozisin temel yapı maddesi fibroblastlar tarafından oluşturulan kollajendir. Barbera ve ark. spinal kaslardan köken alan ve laminektomi defektini dolduran ana maddenin kollajen olduğunu ve miktarının skar dokusu boyutlarıyla orantılı olduğunu belirtmişlerdir (122). Bizim de özellikle kontrol grubunda kollajen yoğunluğu dikkat çekmiştir.

Bizim çalışmamızda fibroblast dansitesi ile epidural fibrozis arasında uygun bir ilişki tespit edilmiştir. Fibroblast dansitesi arttıkça epidural fibrozisin arttığını, fibroblast dansitesi azaldıkça epidural fibrozisin azaldığı saptanmıştır. Kontrol grubunda fibroblast dansitesi ortalama grade III, epidural fibrozis grade III düzeyinde çıkmıştır. Sodyum hyaluronat grubunda fibroblast dansitesi ve epidural fibrozis ortalama grade II olarak saptanmıştır. Mitomisin-C grubunda fibroblast dansitesini grade I ve epidural fibrozisi grade I olarak bulduk. Adcon-L grubunda ise fibroblast dansitesi grade I daha ağırlıkta idi ve epidural fibrozisde ortalama grade II olarak tespit edilmiştir. Ancak istatistiksel olarak tedavi grupları arasında fark yoktur. He ve Revel'in yaptıkları çalışmada bizim yapmış olduğumuz çalışmadaki gibi fibroblast dansitesi ile epidural fibrozis arasında doğru orantılı bir ilişki vardır (23). Fibroblast aktivitesi ne kadar önlenbilirse epidural fibrozis gelişimi o kadar az seviyede oluşacağı belirgindir. Ayrıca kontrol grubu ile diğer gruplar arasında fibroblast dansitesi, epidural fibrozis ve araknoidal fibrozis bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır, yalnız sodyum hyaluronat inflamatuvar hücre dansitesi bakımından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. Schimizzi ve ark. (123) ve Kato ve ark.'nın (124) yaptıkları çalışmalarda sodyum hyaluronat'ın istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde inflamatuvar hücre dansitesini azatlığını bildirmişlerdir ancak bizim çalışmamızda inflamatuvar hücre dansitesi kontrol grubuna göre belirgin bir şekilde azalmasına rağmen (4 denekte grade I, 3 denekte grade II) istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç çıkmamıştır. İnflamatuvar

hücre dansitesinin bizim çalışmamızda yüksek çıkmasını, önce denek sayısının azlığından veya He ve Revel kriterlerinin ölçümü sırasında bir hatadan dolayı olabileceğini düşündük ama diğer benzer çalışmalarda da aynı sayıda denek sayısı kullanılmış olması, He ve Revel kriterlerinin diğer çalışmalarda da kullanılmış olması ve objektif bir değerlendirme olması nedeniyle sonucun cerrahi işlem sırasında cerrahi aletlerin sterilizasyon yetersizliğinden veya ortam koşullarının optimum düzeyde olmamasından kaynaklanabileceğini düşündük.

Adcon- L, bir karbonhidrat polimeri olup deneysel ve klinik çalışmalarda bu anti adezyon bariyer jelin peridural fibrozisi anlamlı biçimde azalttığı gösterilmiştir (97,99). Ancak Richter ve ark. yapmış olduğu çok merkezli çalışmada toplam 398 hasta üzerinde Adcon-L ile kontrol grubu karşılaştırılmış. Literatürdeki genel sonucun aksine, araştırmacılar Adcon-L' nin epidural fibrozisi önlemede etkili olmadığını bildirmişlerdir (97). Ancak Richter ve ark.'nın yapmış oldukları çalışma bir klinik çalışmadır ve hastaların 6 hafta sonraki günlük yaşam aktiviteleri değerlendirilmiştir. Günlük yaşam aktiviteleri 100 puan üzerinden değerlendirilmiş ve Adcon- L uygulanan grubun puanı 78.5, kontrol grubunun puanı 80 olarak bildirilmiş. Dolayısı ile Adcon-L'nin günlük yaşam aktiviteleri göz önüne alındığında epidural fibrozisi önlemede etkili olmadığını bildirmişlerdir. Postoperatif 6. haftada çekilen MR incelemelerinde ise Adcon-L uygulanan grupta epidural fibrozisin kontrol grubuna göre az bir farkla daha iyi olduğu tespit edilmiş. Bizim çalışmamız ise deneysel bir çalışma olup histopatolojik inceleme yapıldı. Diğer deneysel çalışmalarda olduğu gibi bizde Adcon-L'nin epidural fibroziste etkin bir materyal olduğunu histopatolojik incelemelerimiz sonucu gösterdik.

Robertson ve ark. köpeklerde laminektomi sonrası Adcon-L uygulamışlar, sekiz hafta sonra sakrifiye etmişler ve epidural fibrozisi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığını bildirmişlerdir (96). Çalışmamızda Adcon- L verilen grupta kontrol grubuna göre epidural fibrozis, fibroblast dansitesi, araknoidal yapışıklıkların daha az olduğu görüldü. Adcon-L'nin inflamatuvar hücre dansitesini azalttığı izlendi. Bizim sonuçlarımız da istatistiksel olarak anlamlıydı. Literatürlerde Adcon-L'nin rezorbsiyon süresi dört hafta olarak belirtilmiştir (119). Çalışmamızdaki histopatolojik kesitlerinde Adcon-L artığının olmaması bu fikri desteklemiştir.

Sodyum hyalorunat bir konnektif doku polisakkariti olup kondroitin, keratan ve heparan içeren glikozaminoglikan ailesinin bir prototipidir. (1-4)-D-glükoronik asit-beta-(1-3)-D-N-asetilglükozaminin tekrarlayan disakkarit birimlerinden oluşur. Serozal yüzeyleri kaplayan bir yoğun solusyon oluşturur ve lenfosit migrasyonunu, proliferasyonu ve kemotaksizi engelleyerek skar dokusunu engellediği literatürde geçmektedir (114,115,116).

Songer ve arkadaşları köpeklerde yaptıkları çalışmada, laminotomi, anuler fenestrasyon ve nükleotomi uygulandıktan sonra yağ greftlerinin, Na hyaluronat'ın visköz solusyonlarının ve Na hyaluronat'ın yüksek molekül ağırlıklı solusyonlarının skar doku oluşumunu engellemedeki etkinliğini araştırmışlardır. Operasyon bölgesinde erken dönemde hematoma oluştuğunu, bu hematoma yerini kalın fibrotik dokunun aldığını ve yüksek molekül ağırlıklı sodyum hyaluronatın bu skarın oluşmasını engellemede etkili olduğunu bildirmişlerdir (91). Bizim çalışmamızda Na hyaluronatın skar dokusunu engellemede etkili olduğunu gördük.

Abitbol ve ark. geliştirdikleri yeni bir deneysel modelde ekstradural yapışıklığın engellenmesinde yağ greftlerinin ve Na hyaluronat'ın etkisini araştırmışlardır. Na hyaluronat ekstradural skar dokusunun yaptığı biomekanik kuvveti belirgin olarak azaltırken serbest yağ asitlerin ise böyle bir etki göstermediğini bulmuşlardır (90).

Trotter ve arkadaşları 1988 yılında yağ dokusu, gelfoam hipotermi, Na hyaluronat ve steroidlerle yaptıkları bir çalışmada hipotermi dışında, diğerlerinin epidural skar doku oluşumunu azalttığını teyit etmişlerdir (17).

Doğulu ve ark. tarafından yapılan çalışmada tavşanlarda laminektomi sonrası oluşan epidural fibrozisi önlemeye yönelik topikal mitomycin-C kullanılmıştır (125). Altı tavşan kontrol grubu, altı tavşan mitomisin-C grubu olarak seçilmiş ve her iki gruba L4 laminektomi yapılmış ve kontrol grubuna serum fizyolojik diğer gruba topikal mitomisin-C uygulanmıştır. Doğulu ve ark. mitomisin-C uygulanan grupta kontrol grubuna göre epidural fibroziste bizim çalışmamızda olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır.

Jin-Yul ve ark. mitomisin-C'nin değişik konsantrasyonlarda oftalmolojik bulgular eşliğinde spinal epidural fibrozisi önleyici etkisi ve yan etkileri üzerine ratlarda laminektomi modelinde yaptıkları çalışmada mitomisin-C'nin 0.1-0.05 mg/ml

konsantrasyonlarda spinal epidural fibrozis saptanmazken 0.01 mg/ml konsantrasyonlarda ise dural adezyonun olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda yoğun epidural fibrozis ile birlikte zengin neovaskülarizasyon, kronik inflamatuvar hücreler ve dural yapışıklıkların olduğu görülmüştür (126). Biz ise çalışmamızda, Doğulu ve ark.'nın (125) uyguladığı gibi mitomisin-C dozunu 0.2 mg/ml (%0.02) olarak uyguladık bu doz Jin-Yul ve ark.'nın çalışmasında epidural fibrozisin görülmediği 0.1 mg/ml dozunun iki katıdır. Bizde çalışmamızda mitomisin-C'nin spinal epidural fibrozisi belirgin bir şekilde engellediğini gördük. Jin-Yul ve ark. mitomisin-C'nin dura ve sinir kökü üzerine uygulanmasının epidural implantlarda olduğu gibi sinir kökü üzerinde kompresyon yapmadığından herhangi bir komplikasyonu gözlenmediği bildirilmiştir (126). Bizde 6 hafta sonunda deneklerin sakrifikasyonundan sonra mitomisin-C'nin sinir kökü üzerinde kompresyon yapmadığını gördük.

Sonuç olarak; kontrol grubunda yoğun epidural fibrozis görülürken, tedavi gruplarında epidural fibrozisin belirgin bir şekilde engellendiği görüldü ve bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak bu ürünlerin klinikte uygulanabilirliği açısından daha ayrıntılı ve ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu bir gerçektir.

6. ÖZET

Tavşanlarda oluşturulan deneysel epidural fibrozis sonrası adezyon bariyerlerinin etkisini karşılaştırmak için yapılan deneysel çalışmada 4 farklı grupta toplam 28 adet tavşan kullanıldı. Deneklere ketamin ve ksilazin anestezisi altında L5 total laminektomi uygulandı. I. grup kontrol grubu olup laminektomi sahasına herhangi bir madde konulmadı. II. grup laminektomi sahasına Adcon-L, III. grup laminektomi sahasına Mitomisin-C, IV. Grup laminektomi sahasına Na hyaluronat koyulan grup olarak belirlendi. Bütün denekler 6 hafta sonra sakrifiye edildi. Alınan kesitler ışık mikroskobu altında histopatolojik olarak incelendi ve gruplar arası karşılaştırma yapıldı. Çalışmamızda kontrol grubunda ortalama grade 3 fibrozis bulundu ve diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik ($p<0,05$). Grup 2,3,4 kendi arasında epidural fibrozisi önlemek açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Sonuç olarak kullanılan tüm maddeler postoperatif epidural fibrozisi azaltmaktadır. Ancak bu ürünlerin klinikte uygulanabilirliği açısından daha ayrıntılı ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. SUMMARY

The effects of adhesion barriers on epidural fibrosis compared in this experimental study. 28 rabbits divided into 4 different groups. L5 total laminectomy performed under ketamine and xylazine anesthesia. Group1 settled as control group and had no medications after laminectomy.

Adcon L in group 2, Mitomycin C in group3 and sodium hyaluronate in group 4 were applied to laminectomy area. All groups sacrificed 6 weeks after laminectomy. Histologic slices were investigated under light microscope according to their histopathological features and the groups were compared. Grade 3 fibrosis determined in group1. Statistically significant differences between group1 and all other groups were obtained ($p<0.05$) No statistically significant differences was determined between group 2, 3 and 4 respectively.

All medications we use decreased postoperative epidural fibrosis in this study. But further studies are needed for routine application of these medications.

8. KAYNAKLAR

- 1- Özgen S. Lomber disk hastalığında cerrahi tedavinin sonuçları ve prognoz. Omurilik ve Omurga Cerrahisi. Zileli M, Özer F (Ed) 2. Baskı. META Basımevi, İzmir, 2002; s: 675-678
- 2- Sybert GW, Arpin-Sybert EJ. Evaluation and management of the Failed Back Syndrome: Youmans Neurological Surgery, Winn R (ed). Beşinci Baskı. Vol 4, Saunders, Philadelphia, 2004; s:4327-4345
- 3- Frymoyer JW, Pope MH, Clementes JH, Wilder DG, MacPherson B, Ashikaga T. Risk Factors in Low-Back Pain. J Bone Joint Surg. 1983; 65-A:213-218
- 4- Hardy RW. Extradural cauda equina and nerve root compression from benign lesions of the lumbar spine: Neurological Surgery. Youmans JR (ed). Dördüncü Baskı. WB Saunders, Philadelphia, 1996, S:2357-2374
- 5- Nachemson AL. The Lumbar Spine: an orthopedic challenge. Spine1976; 1:9-71
- 6- Hlavin ML, Hardy RW. Lumbar disc disease. Neurosurgery Quarterly; I: 1991; 29-53
- 7- Davis RA. A long term outcome analysis of 984 surgically treated herniated lumbar discs. J Neurosurg 1994; 80: 415-21
- 8- Abramowitz JN, Neff SR. Lumbar disc surgery. Results of the prospective lumbar discectomy. Study of the joint section and disorders of the spine and peripheral nerves of the American Association of Neurological Surgeons and Congress of Neurological Surgeons. Neurosurgery 1991; 29:301-308
- 9- Caner H, Atalay B. Başarısız bel cerrahisi sendromu: Omurilik ve Omurga Cerrahisi. İkinci Baskı. Zileli M, Özer F (ed). Cilt 1, META Basımevi, İzmir, 2002; s: 789-795
- 10- Özgen S, Naderi S, Özek MM, Pamir MN. Finding and outcome of revision lumbar disc surgery. J Spinal Disord 1999; 12:287-292
- 11- Sime PJ, O'Reilly KMA. Fibrosis of the lung and other tissues: New concepts in pathogenesis and treatment. Clinical Immunol 2001; 99(3):308-319
- 12- Mertol T, Bilge B, Yücesoy K, Ösün A. Correlation of epidural fibrosis and the size of lamina defect performed on operation. J Spinal Disord. 1995; 6: 18-20.
- 13- Brodsky AE. Post-Laminectomy and Post-Fusion stenosis of the lumbar spine. Clin Orthop 1976; 155:130-138.

- 14-** Gill GG, Sakorvich L, Thompson E. Pedicle fat graft for the prevention of scar formation after laminectomy. An experimental study dogs. *Spine* 1979; 4: 176-186
- 15-** Songer MN, Ghosh L, Spencer DL. Affects of sodium hyaluronate on peridural fibrosis after lumbar laminotomy and discectomy. *Spine* 1990; 15:550-554.
- 16-** Cook SD, Prewett AB, Dalton JE, Whitecloud TS. Reduction in perineural scar formation after laminectomy with polyactive membrane sheets. *Spine* 1994; 19: 1815-1825,
- 17-** Trotter EJ, Crismann J, Robson D, Babish J. Influence of nonbiologic implants on laminectomy membrane formation in dogs. *Am J Vet Res* 1988; 49:634-643
- 18-** Wujek JR, Ahmad S, Harel A, Maier KH, Roufa D, Silver J. A carbohydrate polymer that effectively prevents epidural fibrosis at laminectomy sites in the rat. *Exp Neurol* 1991; 114:237-245.
- 19-** Çolak A, Bavbek M, Aydın NE, Renda N, Açıkgöz B. Effect of CO₂ laser on spinal epidural fibrosis. *Acta Neurochir (Wien)* 1996; 138:162-166.
- 20-** Nussbaum CE, Mc Donald JV, Baggs RB. Use of vicryl mesh to limit epidural scar formation after laminectomy. *J Neurosurg* 1990; 26:649-650.
- 21-** Caner H, Altınörs N, Albayrak A, Çalışaneller T. Use of gore-tex in neurosurgical practice. *Turkish Neurosurgery* 1996; 6: 108-110
- 22-** Selçuklu A, Paşaoğlu A, Akdemir H, Kurtsoy A, Patiroğlu TE. Urokinase for kontrol scar formation after laminectomy. *Spine* 1993;18:165-168
- 23-** He Y, Revel M, Loty B. A quantative model of postlaminectomy scar formation. *Spine* 20 1995; (5): 557-563
- 24-** Vaquero J, Arias A, Oya S, Martinez R, Zurita M. Effect of fibrin glue on postlaminectomy scar formation. *Acta Neurchir.* 1993; 120(3-4) : 159-63
- 25-** Yildiz KH, Gezen F, Is M, Cukur S, Dosoglu M. Mitomycin C, 5-fluorouracil, and cyclosporin a prevent epidural fibrosis in an experimental laminectomy model. *Eur Spine J.* 2007 Sep;16(9):1525-30
- 26-** De Tribolet N, Porchet F, Lutz TW, Gratzl O, Brotchi J, van Alphen HA, van Acker RE, Benini A, Strommer KN, Bemays RL, Goffin J, Beuls EA, Ross JS. Clinical assessment of a novel antiadhesion barrier gel: Prospective, randomized, multicenter,

clinical trial of ADCON-L to inhibit postoperative peridural fibrosis and related symptoms after lumbar discectomy. Am J Orthop 1998; 27(2):111-120.

27- İmer M, Yanık B, Çobanoğlu S, Hüsenova G. Tavşanda laminektomi sonrası gelişen epidural fibrozise aprotinin'in etkisi. Türk Nöroşirürji Derneği 1996;Ek-9: 392.

28- Kurt G, Aytar MH, Doğulu F, Cemil B, Erdem O, Baykaner MK, Ceviker N. A comparison of the local effectiveness of mitomycin C, aprotinin, and adcon L in experimental peridural fibrosis. Surg Neurol. 2008; 70(6) : 608-13

29- Wiltse LL. The history of spinal disorders. Frymoyer JW (ed): The adult spine. Principles and practice. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1977, Pp 3-40

30- Marketos SG, Skiadas PK, Galen A. Pioneer of spine research. Spine 1999; 24: 2358-2362,

31- Shakespeare W. Timon of Athens, Act 4, Scene 1, Line 23

32- Goldtwait JE. The lumbosacral articulation. Boston Med surg J 1911;164: 365-372,

33- Naderi S, Zileli M, Ozer AF. Omurga cerrahisinin tarihçesi: Omurga ve omurilik cerrahisi, Cilt 1, Zileli M, Ozer AF (ed), 2. baskı, 2002; Meta basım, İzmir, pp. 1-13

34- Zileli M, Özer F. Omurilik ve Omurga Cerrahisi. Saray Medikal Yayıncılık Cilt 1, İzmir 2002; ss 18-41.

35- Dere F. Anatomi . Cilt 1, 2.Baskı Aydoğdu Ofset Matbaası, Ankara 1990; 121-145.

36- Ege R. Vertebraanın Anatomisi. Ege R (Yazar): Omurga Vertebra. Türk Hava Kurumu Basımevi, Ankara 1992; 21-44.

37- Özgen S, Naderi S, Pamir MN, Özek MM, Elmacı İ. Lomber disk hernisi cerrahisinde reeksplorasyonun nedenleri. Türk Nöroşirürji Dergisi EK-9 1996; 340.

38- Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH (eds). Gray's Anatomy 37 th ed., Edingburg: Churchill Livingstone. 1989; 267-1443.

39- Wisneski RJ, Garfin SR, Rothman RH, Lutz GE. Lumbar disc disease. In:The Spine (vol 1), Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1999.

40- Zileli M, Gülmen V. Lomber disk hernisinde yakınmalar ve bulgular. Omurilik ve omurga cerrahisi, Cilt 1, Zileli M, Özer AF (ed). 2. baskı, 2002; Meta basım, İzmir, pp: 635-646.

41- Dingman RO. Factors of clinical signifance affecting wound healing. Laryngoscope 1973; 83: 1540-1554

- 42-** Albelda SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. FASEB J.1994; 8:504-512
- 43-** Luscinskas FW, Gimbrone MA. Endothelial-dependent mechanisms in chronic inflammatory leucocyte recruitment. Annu.Rev.Med.1996; 47:413-421
- 44-** Mitchell RN, Cotran RS. Akut ve kronik inflamasyon: Temel Patoloji. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (ed) Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 6. Baskı. 2000; s:25-46
- 45-** Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Acute and chronic inflammation, Repair: Cell regeneration, fibrosis and wound healing: Basic pathology 6. edition. WB Saunders Company, Philadelphia 2000, s: 25-60.
- 46-** Damjanov I, Linder J. Inflammation and Regeneration :Anderson's Pathology. Tenth Edition. Mosby, Philadelphia 1996; s : 387-416.
- 47-** Robbins SL, Kumar V (çev:Ulukoğlu Ö). İltihap ve onarım: Patoloji. Dördüncü baskı. WB Saunders, Philadelphia 1990; s:32-75
- 48-** Guyton AC. Dolaşım sistemi: Tıbbi Fizyoloji 3. Baskı. Nobel Tıp Kitapevi 1989; 301-313.
- 49-** Male D, Roitt I. Adaptive and innate immunity: Immunology. Roitt I, Brostoff J, Male D (eds). İkinci Baskı. Churchill Livingstone, London 1991; s:l.1-1.9
- 50-** Mitchell RN, Cotran RS. Onarım: Hücre rejenerasyonu, fibrozis ve yara iyileşmesi: Temel Patoloji. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (ed) Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 6. Baskı. 2000; s:47-59
- 51-** Beghe F, Menicagli C, Neggiani P, Zampieri A, Trallori L, Teta E, et al. Lyophilized non-denatured type-I collagen (condress) extracted from bovine Achilles' tendon and suitable for clinical use. Int J Tissue React 1992; 14 Suppl:11-19,
- 52-** Cengizhan E. yara iyileşmesinin histopatolojisinin tüm yönleri ile yara iyileşmesi. Ankara: Türk Dermatopatoloji derneği, 1996; pp 17-20
- 53-** McCulloch JA, Young PH. Wound healing and mobilization. Essentials of Spinal Microsurgery. Lippincott-Raven, Philadelphia 1998; 43-53
- 54-** Einhaus SL, Robertson JT, Dohan FCJ, Wujek JR, Ahmad S. Reduction of peridural fibrosis after lumbar laminotomy and discectomy in dogs by a resorbable gel Adcon-L. Spine1997; 22:1440-1447

- 55-** Enlace WA, Ramage EA, Lamp D, Howie SE. A type 2 (Th2 like) pattern of immune response predominates in the pulmonary interstisium of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis (CFA). Clin Exp Immunol 1995; 101:436-441,
- 56-** Feldmann M, Brennan FM. Cytokines and disease: Cytokine Reference. Oppenheim JJ and Feldmann M (eds). Vol 1, Academic Pres, Sen Diego 2001; s: 35-51
- 57-** Lichtenstein IL, Herzikoff S, Shore JM, Jiron MW, Stuart S, Mizuno L. The dynamics of wound healing. Surg Gynecol and Obstet 1970;130(4):685-690,
- 58-** Akın ON. Başarısız bel cerrahisi sendromu: Temel nöroşirürji. Aksoy K(ed). Cilt 2, TND yayınları, Ankara, 2005; s:1081-1089
- 59-** Gantori L, Orlando L, Lacal PM et al. Inhibition of O6-alkylguanine DNAalkyltransferase or poly(ADP-ribose) polymerase increases susceptibility of leukemic cells to apoptosis induced by temozolomide. Mol Pharmacol 1997; 52:249-58
- 60-** Lee JY, Stenzel W, Löhr M, Stützer H, Ernestus RI, Klug N. The role of mitomycin C in reducing recurrence of epidural fibrosis after repeated operation in a laminectomy model in rats. J Neurosurg Spine. 2006; Apr;4(4):329-33
- 61-**Burton CV, Kirkadly-Willis WH, Yong-Hing K, Heithoff KB. Causes of failure surgery on the lumbar spine. Clin Orthoped Related Res 1981;157:191-199.
- 62-** Sen O, Aydın V, Erdoğan B. Başarısız bel cerrahisi sendromu. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2001; 3:315-318.
- 63-** Gabriel EM, Friedman AH. The failed back surgery syndrome. Wilkins RH, Rengachary S.S (E.d). Neurosurgery. ABD: Mc Graw Hill, 1996; 3863-3870.
- 64-** Sybert GW, Arpin-Sybert EJ. Evaluation and management of the failed back syndrome. Youmans JR(E.d) Neurological Surgery (CD). ABD: W.B.Saunders Company,1997
- 65-** Coskun E, Süzer T, Topuz O, Zincir M, Pakdemirli E, Tahta K. Relationships between epidural fibrosis, pain, disability and physiological factor after lumbar disc surgery. Eur Spine J 2000; 218-223.
- 66-** Atlas SJ, Deyo RA, Patrick DL, Convery K, Keller RB, Singer DE. The Quebec Task Force classification for Spinal Disorders and the severity, treatment, and outcomes of sciatica and lumbar spinal stenosis. Spine. 1996; Dec 15;21(24):2885-92.
- 67-** Özcan E, Ketenci A. Bel Ağrısı Tanı ve Tedavi 1.baskı. Nobel Kitabevi 2003; 319-326

- 68-** Long DM, Livingstone C. Chronic Back Pain Wall P.D Textbook of pain.1999; 539-58
- 69-** Liaropoulos K, Spiropoulou P, Papadakis N, Maraziotis Th, Korovessis P. Recurrence of sciatica following hemilaminectomy for disc herniation. Eur J Orthopaedic Surgery & Traumatology 2003; 590-600
- 70-** Bryant MS, Bremer AM, Nguyen TQ. Autogeneic fat transplants in the epidural space in routine lumbar spine surgery. Neurosurgery 1983; 13:367-370
- 71-** Cooper RG, Mitchell W, Illingworth KJ, Clair Forbes WST, Gillespie JE, Jayson MIV. The role of epidural fibrosis and defective fibrinolysis in the persistence of postlaminectomy back pain. Spine 1991; 16:1044-1048
- 72-** Ross JS, Obuchowski N, Zepp R. The postoperative lumbar spine: evaluation of epidural scar over a 1- Year period. AJNR Am J Neuroradiol 1998; 19:183-186
- 73-** Sen O, Kizilkiliç O, Aydın VM, Yalcin O, Erdogan B, Cekinmez M, Caner H, Altinors N: The role of closed-suction drainage in preventing epidural fibrosis and its correlation with a new grading system of epidural fibrosis on the basis of MRI. European spine journal, 2004
- 74-** Wilson J, Macdonald, Griffin D. Epidural steroid injection for nerve root compression. J.Bone Joint Surg Br 2005; 87-B:352-5
- 75-** Yoshida M, Minamida A, Tamaki T, Kawakami M. Effect of steroid and lipopolysaccharide on spontaneous resorption of herniated intervertebral disc. Spine Apr 1998;15;23(8):870-6
- 76-** Aydın VM, Erdogan B, Sen O, Caner H, Altinörs N. Mikroendoskopik diskektomi (MED). Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2001; 291-297
- 77-** Erdogan B, Caner H, Aydın V, Sen O, Atalay B, Altinörs N. The history and development of microendoscopic discectomy for lumbar disc herniation. Journal of Turkish Neurosurgical Sciences 2003; 22: 2: 1984-2003
- 78-** LaRocca H, Mancab I. The laminectomy membrane. Studies in its evolution, characteristics, effects and prophylaxis in dogs. The Journal of Bone and Joint Surgery 1974;56B:545-550
- 79-** Key J, Ford LT. Experimental intervertebral-disc lesions. J Bone Joint Surg 1948;30-A(3):621-630

- 80-** Van Royen BJ, O' Driscoll SW, Dhert WJA, Salter RB. A comparison of the effects of immobilization and continuous passive motion on surgical wound healing in the mature rabbits. *Plast Reconstr Surg* 1986; 78:360-366
- 81-** Kahanovitz N, Viola K, Muculloch J. Limited surgical discectomy and microdiscectomy. *Spine* 1989; 14: 79-81
- 82-** Franson RJ, Saal JS, Saal JA. Human disc phospholipase A2 is inflammatory. *Spine* 1992; 17:129-132
- 83-** Langenskiöld A, Valle M. Epidurally placed free fats grafts visualized by CT scanning 15-18 years after discectomy. *Spine* 1985; 10:97-98
- 84-** Akkerveeken PF, Kraan WV, Muller JW. The fate of the free fat graft. *Spine* 1986; 11:501-504
- 85-** Prusick VR, Lint DS, Bruder J. Cauda equina syndrome as a complication of free epidural fat grafting. *The Journal of bone and Joint Surgery* 1988; 70:1256-1258
- 86-** Bora H, Aykol S, Akyürek N, Akmansu M, Ataoğlu Ö. Inhibition of scar tissue formation after spinal surgery: External irradiation spinal membrane. *Internal Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2001; 52:507-513
- 87-** Gerstzen PC, Moossy JJ, Flickinger JC, Gerstzen K, Kalend A, Martinez AJ. Inhibition of peridural fibrosis after laminectomy using low dose external beam radiation in a dog model. *Neurosurgery* 2000; 46:1478-1485
- 88-** Gerstzen PC, Moossy JJ, Bahri S, Kalend A, Martinez AJ. Inhibition of peridural fibrosis after laminectomy using low dose external beam radiation in a rat model. *Neurosurgery* 1999; 44:597-602
- 89-** Risbund M, Hardikar A, Bhonde R. Growth modulation of fibroblasts by chitosan-polyvinyl pyrrolidone hydrogel: Implications for wound management. *J Biosci* 2000; 25:25-31
- 90-** Abitbol JJ, Lincoln TL, Lind BI, Amiel D, Akeson WH, Garfin SR. Preventing postlaminectomy adhesion. *Spine* 1994; 19:1809-1814
- 91-** Songer MN, Rauschnig W, Carson EW, Pandit SM. Analysis of peridural scar formation and its prevention after lumbar laminotomy and discectomy in dogs. *Spine* 1995; 20:571-580

- 92-** Liu S, Boutrand JP, Tadie M. Use of collagen-based sealant to prevent in vivo epidural adhesions in an adult rat laminectomy model. *J Neurosurg (spine)* 2001; 94:61-67
- 93-** Quist JJ, Dhert WJA, Meij BP, Visser WJ, Oner FC, Hazewinkel HAW, Verbout AJ. The prevention of peridural adhesions. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1998; 80:520-526
- 94-** Akdemir H, Paşaoğlu A, Selçuklu A, Öztürk F, Kurtsoy A. Prevevention of adhesions after laminectomy an experimental study in dogs. *Res Exp Med* 1993; 193:39-46
- 95-** Boyacı S, Bekar A, Kocaeli H, Doygun M, Tolunay Ş. Bel cerrahisi sonrası peridural fibrozisin engellenmesinde Adcon-L'in etkinliği. *Türk Nörosirurji Derg* 2000; 10:102-108
- 96-** Einhaus SL, Robertson JT, Dohan FCJ, Wujek JR, Ahmad S. Reduction of peridural fibrosis after lumbar laminotomy and discectomy in dogs by a resorbable gel Adcon-L. *Spine* 1997; 22:1440-1447
- 97-** Richter HP, Kast E, Tomczak R, Besenfelder W, Gaus W. Result of applying Adcon-L gel after discectomy: The German Adcon-L Study. *J Neurosurg (Spine 2)* 2001; 95:179-189
- 98-** Robertson JT, Petrie JL, Frederickson RCA, De Tribolet N, Hardy R. Adcon-L symposium. Round table discussion. *Eur Spine J (Suppl 1)* 1996; 5:26-28
- 99-** Robertson JT, Meric AL, Dohan CF, Schweitzer JB, Wujek JR, Ahmad S. The reduction of postlaminectomy peridural fibrosis in by a carbohydrate polymer. *J Neurosurg* 1993; 79:89-95
- 100-** Şenel A, Gökyar A, Barış S, Çelik F. Laminektomi sonrası epidural yapışıklığın önlenmesinde silikon mesh kullanımı. *Türk Nöroşirurji Dergisi* 1998; 8:72-77
- 101-** Petrie JL, Ross JS. Use of Adcon-L to inhibit postoperative fibrosis and releated symptoms following lumbar disc surgery: a preliminary report. *Eur Spine J (Suppl 1)* 1996; 5:10-17
- 102-** Le A, Rogers DE, Dawson EG, Kropf MA, De Grange DA, Delamarter RB. Unrecognized durotomy after lumbar discectomy (Adcon-L). *Spine* 2001; 26:115-118
- 103-** Kessel G, Bocher-Schwarz HG, Schwarz M. Use of ADCON-L to prevent peridural fibrosis following re-operation for recurrent lumbar radiculopathy: clinical results. *Minim Invasive Neurosurg* 2002; 45(3): 129-31

- 104-** Kalogrianitis S, Barrett P, Shackleford I. ADCON-L and hypotension during lumbar microdiscectomy. *Br J Anaesth* 2001; 87(5):770-771
- 105-** McAuley D, Russell C, Farling P. Adcon -L gel and intraoperative hypotension during lumbar discectomy. *Br J Neurosurg* 2004; 18(2):180-182
- 106-** Wakaki S, Marumo H, Tomioka K, Shimizu M, Kato E, Kamada H, Kudo S, Fujimoto Y. Purification and isolation study on gancidins. *J Antibiot* 1958; 11:150-5
- 107-** The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. Commonly Used Antineoplastic Drugs. 1999; 114:992.
- 108-** Bruijn EA, Sleeboom HP, van Helsdinger PJRO, van Oosterom AT, Tjaden UR, Maes RAA. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of intravesical Mitomycin- C upon different dwelling times. *Int J Cancer* 1992; 51:359-64
- 109-** Hu D, Sires BS, Tong DC, Royack GA, Oda D. Effect of brief exposure to mitomycin C on cultured human nasal mucosa fibroblasts. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2000; 16:119-25
- 110-** Ribeiro FAQ, Guaraldo L, Borges JP, Zacchi FFS, Eckley CA. Clinical and histological healing of surgical wounds treated with mitomycin-C. *The Laryngoscope* 2004;114:148-52.
- 111-** Gray SD, Tritle N, Li W. The effect of mitomycin on extracellular matrix proteins in a rat wound model. *The Laryngoscope* 2003; 113:237-42
- 112-** Haas K, Ben-Dor D, Levartovsky S. Treatment of conjunctival corneal intraepithelial neoplasia with topical mitomycin C. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:544-5
- 113-** Talamo JH, Gollamudi S, Green WR, De La Druz Z, Filatov V, Stark WJ. Modulation of corneal wound healing after excimer laser keratomileusis using topical mitomycin C and steroids. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1141-6
- 114-** Takaaki Moro-oka, Hiromasa Miura, Taro Mawatari. Mixture of Hyluronic Acid and Phospholipid Prevents Adhesion Formation on the Injured Flexor Tendon in Rabbits. *J Orthop Res* 2000; 18: 5
- 115-** Young RL, Cota J, Zund G, Mason BA, Wheeler JM. The use of an amniotic membrane graft to prevent postoperative adhesions. *Fertil Steril*. 1991; 55:624-628
- 116-** Abetangelo G, O'Regan M. Hyaluronon: Biological role and in articular joints. *European of Rheumatology and inflammation* 1995; 15:9-16

- 117-** Ross JS, Robertson JT, Frederickson RCA, et al. Association between peridural scar and recurrent radicular pain after lumbar discectomy: magnetic resonance evaluation. *Neurosurgery* 1996; 38:855–61
- 118-** Majuzi MK, Kalambahati K, Powar B. Prevention of adhesions with polyvinylpyrrolidone. *Arch Surg* . 1964; 89:1011-5
- 119-** Boot DA, Hughes SPF. The prevention of adhesions after lumbar laminectomy. Adverse results of xenoderm implantations into laminectomy sites in rabbits. *Clin Orthop* 1987; 215:296-302
- 120-** Benoist M, Ficat C, Baraf P, Chauoix J. Postoperative lumbar epiduro-arachnoiditis. Diagnostic and therapeutic aspects. *Spine* 1980; 5:432-436
- 121-** Kuivala TE, Berry JL, Bell GR, Steffe AD. Heparinized materials for control of the formation of the laminectomy membrane in experimental laminectomies in dogs. *Clin Orthop* 1988; 236:166-174
- 122-** Barbera J, Gonzales J, Esquerdo J, Broseta J, Barcai-Salorio JL. Prophylaxis of the laminectomy membrane. An experimental study in dogs. *J Neurosurg* 1978; 49:419-424
- 123-** Schimizzi AL, Massie JB, Murphy M, Perry A, Kim CW, Garfin SR, Akeson WH. High-molecular-weight hyaluronan inhibits macrophage proliferation and cytokine release in the early wound of a preclinical postlaminectomy rat model. *Spine J.* 2006; 6(5):550-6
- 124-** Kato T, Haro H, Komori H, Shinomiya K. Evaluation of hyaluronic acid sheet for the prevention of postlaminectomy adhesions. *Spine J.* 2005; 5(5):479-88
- 125-** Dogulu F, Kurt G, Emmez H, Erdem O, Memis L, Baykaner K, Çeviker N. Topical mitomycin C induced inhibition of postlaminectomy peridural fibrosis in rabbits. *J. Neurosurg. Spine* 2003; 99(1): 76-79
- 126-** Lee JY, Stenzel W, Ebel H, Wedekind C, Ernestus RI, Klug N. Mitomycin C in preventing spiral epidural fibrosis in a laminectomy model in rats. *J Neurosurg* 2004; 100:52-55

9. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda destek olan Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroşirürji Ana Bilim Dalı Başkanı değerli hocam sayın Prof. Dr. Alper Baysefer'e, tez çalışmam ve ihtisas dönemim boyunca bilgi, beceri ve desteğini bana her konuda gösteren tez danışmanım sayın Doç. Dr. M. Erkan Üstün'e, uzmanlık eğitimim süresince tıbbi, deontolojik ve cerrahi anlamda şekil kazanmamda büyük emekleri olan hocalarım Prof. Dr. Ertuğ Özkal, Doç. Dr. Yalçın Kocaoğullar, Doç. Dr. A. Önder Güney, Doç. Dr. Erdal Kalkan, Yrd. Doç. Dr. N. Ş. Liva Cengiz'e teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmam sırasında patoloji incelemelerini büyük bir titizlikle yapan sayın Yrd. Doç. Dr. H. Hasan Esen' e ve uzmanlık eğitimim süresince çalışmaktan mutluluk duyduğum bütün araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve klinik çalışanlarımıza teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca desteğini ve sevgisini benden hiç bir zaman esirgemeyen ve her zaman yanımda olan canım eşime, biricik oğluma ve bugünlere gelmemde maddi, manevi desteklerini benden hiç bir zaman esirgemeyen canım aileme teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Bülent Kaya