

T.C  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ  
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

Prof.Dr. İNCİ MEVLİTOĞLU  
ANABİLİM DALI BAŞKANI V.

DENEYSEL EPİDURAL FİBROZİSTE  
ADEZYON BARIYERLERİ İLE CHITİN'İN ETKİSİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ  
Dr. FATİH KESKİN

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. ALPER BAYSEFER

KONYA 2008

## I. KISALTMALAR

**BBCS:** Başarısız bel cerrahisi sendromu

**C:** Kompleman

**DF:** Duramater fibrozisi

**DNA:** Deoksinükleik asit

**EF:** Epidural fibrozis

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

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

**Ig:** İmmunglobulin

**IFN $\gamma$ :** İnterferon gamma

**IL-1:** İnterlökin 1

**LDH:** Lomber disk herniasyonu

**MS:** Medulla Spinalis

**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**NSAİ:** Non-steroid antiinflamatuar 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.....	1
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. VERTEBRAL KOLON ANATOMİSİ.....	4
2.1.1. Vertebral Korpuslar.....	5
2.1.2. Vertebral Eklemler.....	6
2.1.3. Vertebral Ligamentler.....	7
2.1.4. Vertebral Kaslar.....	8
2.1.5. Vertebranın Vasküler Anatomisi.....	9
2.1.6. Medulla Spinalis.....	11
3. YARA İYİLEŞMESİ.....	12
3.1. Yangı.....	12
3.1.1. Akut İltihap.....	13
3.1.2. Kronik İltihap.....	18
3.2. Onarım.....	20
4. BAŞARISIZ BEL CERRAHİSİ SENDROMU.....	22
4.1. İnsidans ve Prevelans.....	23
4.2. Başarı Koşulları.....	25
4.3. Postoperatif Epidural Fibrozisi Etkileyen Faktörler.....	26
4.4. Postoperatif Epidural Fibroziste Deneysel ve Klinik Tedavi Metodları.....	27
5. ADCON-L' NİN EPİDURAL FİBROZİSTEKİ YERİ.....	28
6. CHITIN(SUPROGEL) 'IN EPİDURAL FİBROZİSTEKİ YERİ.....	29
7. DURAGEN-PLUS' IN EPİDURAL FİBROZİSTEKİ YERİ.....	30
8. MATERYAL VE METOD.....	31
9. BULGULAR.....	36
10. TARTIŞMA.....	46
11. SONUÇ.....	51
12. ÖZET.....	52
13. SUMMARY.....	53
14. KAYNAKLAR.....	54
15. TEŞEKKÜR.....	60

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bel ağrılarının tüm yaşam içindeki prevalansı % 60-90 arasında değişir ve yıllık insidansı % 5' tir (1). Solunum yolu enfeksiyonlarından sonra en sık sebep olan rahatsızlık grubunu oluşturmaktadır (2).

Bel ağrısının çok çeşitli nedenleri vardır ve büyük çoğunluğu tıbbi tedaviye cevap vermektedir. Bir kısmına cerrahi girişim şarttır ve cerrahi girişim sonrası geçmeyen bel ağrısı hekim ve hasta açısından önemli bir sorun oluşturmaktadır.

Ameliyat sonrası oluşan ağrının birçok nedeni vardır ve bütün cerrahi girişimlerden sonra karşımıza çıkan ve yara iyileşmesinin fizyolojik bir parçası olan fibrotik doku oluşumu yoğun olduğu zaman sorun haline gelebilmektedir ve bu da spinal cerrahi sonrası epidural fibrozis olarak adlandırılmaktadır (3,4). Epidural fibrozis oluşumunu engellemek veya en aza indirmek için birçok sentetik ve organik materyal kullanılmıştır. Bu amaçla otolog yağ greftleri, polytetrafluoroethylen membran, silastik, gelfoam, silikon kaplı dacron, CO2 laser, vicryl mesh, spongostan, fibronolitik ajanlar (plazminojen aktivatörü, ürokinaz), antiinflamatuvar ajanlar (prednisolone, ketoprofenin, deksametazon), fibrin glue ve son yıllarda epidural fibrozisin engellenmesi amacı ile geliştirilen bir karbonhidrat polimeri olan Antiadhesion Barrier Gel (ADCON-L) kullanılmıştır ve bunlara rağmen epidural fibrozis oluşmasını engellemek veya en aza indirmek için klinik olarak benimsenmiş ortak bir tedavi protokolü halen yoktur (5).

Bu çalışmamızdaki amaç, daha önceden etkinliği bildirilmiş olan Adcon-L, duragen plus gibi adezyon bariyerleri ile bu amaç için geliştirilmiş olan chitin maddesinin etkinliğini belirlemek ve diğer ajanlarla karşılaştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. VERTEBRAL KOLON ANATOMİSİ

Vertebral kolon, ana gövdeyi ve ekstremiteleri destekleyen güçlü fakat esnek bir yapıya sahiptir. Kafa tabanından başlar, koksiksde sonlanır. Postürün sağlanmasında, vücut ağırlığının taşınmasında, harekette, medulla spinalisin ve spinal köklerin korunmasında önemli görevleri vardır. Vertebra adı verilen kemiklerin üst üste dizilmesi ve birçok ligamentlerle birbirine bağlanması ile meydana gelmiştir. Yukarıdan aşağıya doğru 7 servikal, 12 torasik, 5 lomber, 5 sakral ve 4 koksigeal olmak üzere 33 vertebra vardır. İnsanların % 3'ünde 1 veya 2 fazla veya eksik vertebra bulunabilir. Bunlardan beş sakral vertebra kaynaşarak sakrumu, 4 koksigeal vertebra kaynaşarak koksiksi yaparlar. Vertebral kolonu oluşturan 33 vertebradan ilk 24 vertebra (servikal, torakal, lomber) hareketli olup son 9 vertebra (sakral, koksigeal) hareketsizdir. Vertebral kolonun stabilitesini intervertebral diskler, ligamentler ve kaslar sağlar (6).

Diskler, vertebra hareketlerinde kolumna vertebralis boyunca yukarıya veya aşağıya nakledilen yükü absorbe eder. Servikal birinci vertebra dışındaki bütün vertebraların bazı ortak özellikleri vardır. Vertebranın ön kısmındaki korpus vertebra bir silindir kesiti biçimindedir. Korpusun arkasına, foramen vertebrale denilen deliği çevreleyen yay şeklinde uzanmış arkus vertebra tutunmuştur. Arkusun cisme bağlandığı kısımlara pedikulus arkus vertebra denir. Pedikulusun üstünde ve altında incisura vertebralis superior ve inferior adlı birer çentik vardır. İki komşu vertebrada bu çentikler bir delik haline geçerler ve foramen intervertebrale oluşur. Foramen intervertebraleden spinal sinir kökleri ve vasküler yapılar geçer. Arkusun dikey bir kemik yaprağı şeklindeki arka kısımlarına lamina vertebralis denir. Lamina ile pediculusun birleştiği köşelerden yanlara doğru processus transversus adlı iki yan çıkıntı uzanır. Yine bu köşelerden yanlara doğru uzanan processus articularis inferior denilen ikişer eklem çıkıntısı görülür. Bunlardan alt vertebranın üst eklem çıkıntısı ile üst vertebranın alt eklem çıkıntısı birbirleri ile eklem yaparlar. Laminaların birleştiği orta hattan arkaya doğru, her vertebrada bir tane olmak üzere spinöz projes uzanır. Vertebralar içte trabeküler yapı, dışta kompakt bir kemik tabakası ile örtülüdür. Bu tabaka vasküler foramenler tarafından delinir. Kompakt kemik, vertebraların korpuslarında ince, arkuslarında ve spinöz projeslerinde daha kalındır. Trabeküler kemik içerisinde kırmızı kemik iliği ve bazı vertebral venler için iki adet geniş ventrodorsal uzanan kanallar yer alır. Korpus ile

arkus arasındaki foramen vertebraleler birleşerek, kanalis vertebralis adı verilen kanal oluşur (7).

### 2.1.1. Vertebral korpular

**Servikal Vertebra:** Servikal vertebra sadece başın ağırlığını taşıdığı için boyutları küçük ve cisimleri incedir. En belirgin özellikleri yedinci servikal vertebra dışındakilerin processus transversuslarında foramen transversuslarının bulunmasıdır. Bunun içinden arteria vertebralis, vena vertebralis ve otonom sinirler geçer. Bu foramen, kosta elemanların kalıntısı ile gerçek transvers çıkıntının birleşmesi sonucu meydana gelir. Ancak yedinci servikal vertebra foramen transversumun bulunması halinde buradan aksesuar venöz pleksuslar ve otonom lifler geçer. Birinci, ikinci ve yedinci servikal vertebra diğerlerinden farklılık gösterirler. Birinci servikal vertebra (Atlas) korpüsü ve processus spinosus yoktur, korpüs yerine massa lateralis vardır. İkinci servikal vertebra (Axis) diğer servikal vertebraların tüm özelliklerini gösterir. Ancak ek olarak korpüsün üstünden yukarı doğru yaklaşık 1,5 cm uzunluğunda dikey dens axis denilen bir çıkıntı vardır. Yedinci servikal vertebra foramen transversus yoktur ve en uzun processus spinosusuna sahip olması nedeniyle sırtta gözle görülebilir bir çıkıntı yapar. Buna vertebra prominens adı verilir (8).

**Torakal Vertebra:** 12 adet torakal vertebra vardır ve aşağı indikçe vertebra üzerine binen yük arttığı için vertebra boyutları da büyür. Bunların en belirgin özellikleri, cisimlerinin arka-yan köşelerinde, üst ve altta olmak üzere ikişer tane bulunan yarım eklem yüzleridir. Fovea costalis superior ve inferior adını alan bu yüzler kosta başları ile eklem yaparlar. Ayrıca transvers çıkıntılarının uçlarında ve önde fovea costalis transversalis denilen, kosta tüberkülü ile eklem yapan küçük, konkav eklem yüzleri vardır. Torakal vertebra foramen vertebraleler küçük ve yuvaraktır. Bu nedenle medulla spinalis de bu seviyelerde dar ve yuvaraktır. Processus spinosuslar üst üste yatacak şekilde arkaya ve aşağıya doğru uzanır. Alt torakal vertebra aşağıya indikçe lomber vertebra özelliklerini kazanır (8).

**Lomber Vertebra:** 5 adet lomber vertebra vardır ve diğer vertebraardan 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 accesorius olmak üzere çatallanma 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 (8).

**Sakral Vertebra:** Sakrum beş vertebranın birleşmesinden oluşmuş geniş, üçgen şeklinde bir kemiktir. Sakrum, pelvisin posterosuperior duvarını oluşturur. Sakrumun apeksi koksiks ile tabanı ise 5. lomber vertebra ile eklem yapar. Sakrumun ön yüzünde dört adet foramina sacralis pelvina vardır. Bu foramenlerden spinal sinirlerin ön dalları çıkar. Arka yüzde uzunlamasına kabarık çizgi şeklinde crista sacralis mediana, intermedia, ve lateralis bulunur. Birinci sakral vertebranın ön yüzünün üst kenarı enine belirgin bir çıkıntı yapar. Bu çıkıntıya promontorium denir. Sakrumun her iki yan yüzünde koksa ile eklem yapan facies auricularisler bulunur. Birinci sakral vertebra bazen sakrumdan ayrı olabilir. Buna S1 vertebranın lumbalizasyonu denir (6-8).

**Koksigeal Vertebra:** Sayısı 3 ile 5 arasında değişmektedir. İlk koksigeal vertebra sakrumun apeksine bağlanır.

### 2.1.2. Vertebral Kolonun Eklemleri:

. **Articulatio Atlanto-occipitale:** Atlas'ın massa lateralis ile oksipital kemiğin kondilleri arasındaki elipsoid tipte sinovial eklemdir. Kafanın fleksiyon ve ekstansiyonu bu eklem sayesinde olur.

. **Articulatio Atlanto-axialis:** Lateral ve medial olarak iki ayrı eklem yapar. Lateral eklem; Axis'in superior eklem yüzleri ile Atlas'ın inferior eklem yüzleri arasındaki sinovial eklemdir. Medial eklem; dens axisin fovea dentis ve atlas transvers ligamentinin ön yüzüyle oluşturduğu trochoid tipte eklemdir.

. **Articulatio Intervertebrale Anterior:** Eklem fibröz kıkırdaktan yapılmış discus intervertebrale aracılığı ile oluşturulan simfisis 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 Sacrococcygeal:** Sakrokoksigeal eklem sakrumun apeksi ile koksiksin tabanı arasında oluşur.

. **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.

### 2.1.3. Vertebral Kolonun Ligamentleri:

#### A-Vertebra Ligamanları

. **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 ligamettir. 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 corpusları arasında bazivertebral venler vardır. Bu ligament, vertebral kolonun hiperfleksiyonunu önler.

. **Ligamentum Flavum:** Vertebraların laminaları arasında kalan boşlukları dolduran elastik kıvamda ligamettir. 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 İnterspinale:** 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 spinalelerin tepe kısımlarını birbirine bağlarlar. Aşağı inildikçe kalınlığı artar.

. **Ligamentum İntertransversarii:** Processus transversuslar arasında uzanan ince, fibröz band şeklindedir. Bu ligamentler vertebral kolonun yanlara doğru eğilmesini engeller (8).

## **B- İnternal Kranioservikal Ligamanlar**

. **Membrana Tectoria:** Kanalis vertebralis içinde yer alan post longitudinal ligamentin yukarıya doğru devamıdır.

. **Ligamentum Transversum Atlantis:** Densin arka yüzünden başlar ve atlasın massa lateralislerinin iç yüzüne yapışır.

. **Ligamentum Apicis Dentis:**

. **Ligamentum Alaris:**

. **Ligamentum Accessorium:**

## **C- Eksternal Kranioservikal Ligamanlar**

. **Membrana Atlantooccipitalis Anterior**

. **Membrana Atlantooccipitalis Posterior**

. **Ligamentum Nuchae**

### **2.1.4. Vertebral Kolonun Kasları:**

**I. Ekstrinsik Sırt Kasları:** Yüzeyel tabaka ve orta tabaka olarak iki gruba ayrılırlar. Bu iki tabaka üst ekstremitte hareketlerinden ve solunum hareketlerinden sorumludur.

#### **A- Yüzeyel Kaslar:**

**a) Muskulus Trapezius:** Linea nucha superior, protuberentia occipitale externa, bütün servikal ve torakal vertebraların spinaları ve ligamentum supra spinale'lerinden başlar. Üst lifleri klavikulanın 1/3 dış kısmına, orta lifleri akromiyon, alt lifleri spina skapulaya yapışır. Nervus accessorius'tan innerve olur. Skapula hareketlerinden sorumludur.

**b) Muskulus Latissimus Dorsi:** Torakolomber fascia aracılığı ile son altı torakal vertebra spinaları, bütün lomber ve sakral vertebra spinalarından başlar. Yassı bir tendon halinde sulkus intertubercularis'in döşemesine yapışır. Nervus torakodorsalis'ten innerve olur. Kola ekstansiyon, adduksiyon ve iç rotasyon yaptırır.

**c) Muskulus Levator Scapula:** İlk dört servikal vertebraların transvers çıkıntılarında başlar scapula iç kenarında sonlanır. Nervus skapuladorsalis'ten innerve olur. Scapula'ya elevasyon yaptırır.

**d) Muskulus Rhomboideus Major ve Minor:** Yedinci servikal ve ilk beş torakal vertebraların spinal çıkıntılarında başlarlar ve scapula iç kenarında sonlanırlar. Nervus Scapuladorsalis'ten innerve olurlar. Skapula'yı aktif kol

hareketleri sırasında tespit ederler ve hareketlerine yardımcı olurlar.

### **B- Orta Tabaka:**

**a) Muskulus Serratus Posterior Superior:** Son iki servikal ve ilk iki torakal vertebranın spinal çıkıntılarında geniş bir giriş yapı ile başlar. İkinci ve beşinci kostalarda sonlanır. C6 – C7 nin ventral dallarından innerve olur. Kostaları yukarı kaldırarak inspirasyona yardım eder.

**b) Muskulus Serratus Posterior Inferior:** Üst lomber vertebraların spinal çıkıntılarında başlar ve son dört kostaların alt kenarlarında sonlanırlar. Onbirinci ve onikinci interkostal sinirlerle birinci ve ikinci lomber sinirlerden innerve olur. Kostaları aşağıya çekerek ekspirasyona yardım eder.

### **II. İntrinsik Sırt Kasları:**

**a) Muskuli Spleni:** Ligamentum nucha'nın alt yarısı ve birinci ile altıncı torakal vertebranın spinal çıkıntılarında başlarlar. Ligamentum nucha'nın üst yarısı ve ilk üç servikal vertebraların transvers çıkıntılarında sonlanırlar.

**b) Muskuli Erector Spina:** Sakrum'un arka yüzü ve lomber vertebraların spinal çıkıntılarında başlarlar ve kosta kenarlarına ve vertebraların transvers çıkıntılarına yapışırlar.

**c) Muskulus Semispinalis:** Torakal ve alt servikal vertebraların transvers çıkıntılarında başlar ve dört ila beş seviye yukarıda spinal çıkıntılara yapışarak sonlanırlar.

**d) Muskulus Multifidis:** Bu kaslar derinde spinal çıkıntılarla transvers çıkıntılar arasındaki oluğu doldururlar. Sakrumdan dördüncü servikal vertebraya kadar uzanırlar.

**e) Muskuli Rotatores:** Tüm vertebral kolon boyunca bulunurlar. Transvers çıkıntılardan başlayıp bir veya iki seviye yukarıda spinal çıkıntılarda sonlanan en derin grup kaslardır (7).

### **2.1.5. Vertebral Kolonun 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 (9,10).

**Vertebral Kolonun 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 kanlandığı, 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 kanlandığı şeklindeki görüştür (9,10).

T2-L5 arasında her vertebra için aorta arkasından çıkıp dorsolateral olarak vertebra korpusunun orta kısmına gelen segmental spinal arter, transvers çıkıntıya yaklaşırken iki dala ayrılır. Bunlar lateral dal (interkostal veya lumbal) ve dorsal daldır. Dorsal dal intervertebral foramenden spinal kanala girip, posterior santral ve prelaminar arterleri vermek suretiyle korpus vertebralisin arka kısmı, ligamentum longitudinalis posterior ve intervertebral disklerin beslenmesini sağlamaktadır. Dorsal dalın bir uzantısı processus artikularisin lateralinde seyrederek spinal kaslara ulaşır. Korpus vertebralisin anterolateral yüzünde seyreden anterior santral dal, korpus vertebranın korteksini iki üç yerden delerek spongios kısmına girer. Aynı arter, ligamentum longitudinalis anteriorun önünde seyrederek bu bağı besler. Spinal arterin prelaminar dalı arcus vertebralisin iç yüzünde seyrederek laminalar, ligamentum flavum ve komşu epidural dokuları besler. Foramen intervertebraleden giren nöral dallar pia, araknoid ve spinal kordu besler. Adamkiewicz arteri (arteria radikülomedüllaris magna) % 80 olguda T7-L4 arası soldan omurilik kanalına girer. Alt torakal bölge, konus medüllaris ve filum terminale dahil tüm lomber seviye bu arter ile beslenir (6).

Servikal bölgede bulunan arteria vertebralisler processus transversuslar üzerindeki foramen transversumlardan geçerler. Arteria spinalis anterior bu bölgede çok iyi gelişmiştir. Sakrumda vertebra korpuslarının a.sacralis ventrolateralisleri, arteria gluteus superiorından gelir. Arteria sacralis mediana, aorta bifurkasyonundan çıkar ve anterior longitudinal ligamente arteriyel dal verir.

**Vertebral Kolonun 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 seyrederek ve bazivertebral, intervertebral venler ile vertebra korpuslarından gelen dallarla ilişkilidirler. Posterior eksternal venöz pleksuslar vertebra lamina, processus spinosus, processus transversus ve processus articularislerin arkasında seyrederek. 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. Anterior internal venöz pleksus, vertebra corpusu arka yüzü boyunca pediküllerin medialinde iki kanal gibi uzanır. Bunlar her vertebra korpusu dorsalinde merkeze doğru genişleyerek karşılıklı anastomoz yapıp, disk üzerinde inceleyerek segmental bir zincir oluştururlar. Posterior internal venöz pleksus, her iki tarafta arcus vertebra ve ligamentum flavum ön tarafında yerleşmiştir. Köprü venler aracılığıyla posterior eksternal venöz pleksusla anastomoz yaparlar.

### **2.1.6. Medulla Spinalis**

Medulla spinalis ortalama uzunluğu 40-45 cm, ağırlığı 30-35 gr dır. İntrauterin hayatın 3.ayına kadar medulla spinalis kanalis vertebralisin tamamını doldurur. Ancak daha sonra kanalis vertebralisin büyüme hızının medulla spinalise nazaran daha fazla olması nedeniyle kanalis vertebralisin 2/3 ünü kapsar. Atlas'ın üst kenarından başlar ve birinci lomber vertebranın alt seviyesine kadar uzanır. Medulla spinalis ön-arka yönde hafif yassı bir silindir şeklindedir.

Medulla spinalis'in ön ve arka yan kısımlarında, simetrik olarak çıkan birer çift ön kök ve arka kök, kendi düzeyindeki intervertebral foramenden çıktıktan sonra birleşerek spinal sinirleri oluştururlar. Toplam 31 çift spinal sinir çıkar. Medulla spinalis'in alt ucu (*conus medullaris*) birinci lomber vertebranın altında sonlandığı için bu düzeyin altında kalan lomber, sakral ve koksigeal intervertebral foramenlerden çıkacak olan kökler kanalın içinde aşağıya doğru at kuyruğu gibi uzanırlar. Buna *cauda equina* adı verilir.

Merkezi sinir sistemi üçlü bir zar sistemi ile sarılmıştır. Bunlar duramater, arachnoid mater ve piamaterdir. Bu zarların üçü de foramen magnum'un çevresinden tübüler bir biçimde vertebral kanalın içine girerek medulla spinalisi sarar.

Ön ve arka kökler ile spinal ganglion, duramaterin intervertebral foramen dışına kadar verdiği tübüler uzantılar ile sarılmıştır. Spinal sinirin oluştuğu anda

duramater'i deler. Bu noktalarda duramater, sinirin epineurium kılıfına sıkıca yapışır. Duramater ile arachnoid mater S2 hizasında sonlanır.

Vertebral kanal içinde kemik periostu ile duramater arasında anatomik bir boşluk vardır. Buna epidural aralık denir. Epidural aralık; epidural yağ dokusu, gevşek bağ dokusu, lenf damarları ve venöz pleksuslar içerir. Epidural aralıktaki oluşumlar spinal kordun korunmasında önemlidir. Buradaki yağ dokusu bir taraftan yastık görevi yaparken diğer taraftan hareket esnasında duramaterin kolay hareket etmesini sağlar. Venöz pleksuslar ise duramater gerektiğinde genişleme imkanı verir ve hareket etme olanağı tanır. İntradural basınç arttığı zaman, venöz pleksus spinal kanal dışına drenajı arttırarak duramaterin genişlemesine olanak verir. Ayrıca medulla spinalis ligamentum denticulatum sayesinde dura içerisinde sabitlenir. Bu yapıyla lateral funiculusların belirlenmesi cerrahi açıdan önem arzeder.

### **3. YARA İYİLEŞMESİ**

Yara, canlı dokunun anatomik ve fonksiyonel devamlılığın bozulmasıdır. Yara iyileşmesi ise yaralanmış dokunun anatomik ve fonksiyonel özelliklerinin yeniden oluşturulmasını sağlamak üzere değişik hücre gruplarının ortaklaşa yürüttükleri işlevlerden oluşan bir onarım sürecidir (11). Dokularda zedelenmeden sonra bir takım reaksiyonlar olur. Bu mekanizmalar; yangısal reaksiyon ve onarımdır. Yangı zedelenmeden hemen sonra başlayan bir olaydır. Onarım ise daha sonraki dönemde, yangısal reaksiyon devam ederken başlar.

#### **3.1. YANGI**

Yangı, dokularda zedelenme veya tahrişi izleyen yerel ve tepkisel bir olaydır. Zedelenen dokularda hücre ve eksudanın toplanması ile dokuların daha fazla zarar görmemesi şeklinde tanımlanır.

Yangı canlı dokularda; onarım ve iyileşme olayları ile birlikte giden ya da kendisini bu olayların izlediği ilerleyici bir reaksiyondur. Zararlı etken veya zedelenme doğrudan etkiyle hücreleri zedeleyerek metabolizmalarını bozar. Bu metabolizma bozukluğu nedeniyle salınan maddeler yangıyı başlatır. Yangının amacı zararlı etkeni sınırlamak, organizmadan atmak ve iyileşme için elverişli ortamı hazırlamaktır (12).

Yangı bölgesinde, damar değişiklikleri, sıvı değiş tokuşu bozuklukları ve kandan dokulara beyaz kan hücrelerinin göçü izlenir. Bu bölgede toplanan sıvı ve hücreler eksuda olarak nitelendirilir. Yangı bölgesinde doku hücrelerindeki dejeneratif değişiklikler nekroz ve hücre ölümünü oluşturabilir.

Yangı ve onarım aslında birbiri içine girmiş reaksiyonlardır. Doku yanıtında yangı erken dönemde, onarım ise geç dönemde önem kazanır. Doku onarımı iltihabın erken evrelerinde başlar. Eğer doku hasarlanması hafif ise iyileşirken ortaya çıkan nedbe dokusu küçük olur. Hücre kaybı büyük ise fibrozis ve nedbe oluşumu büyük olur. Vücudun çeşitli yerlerinde oluşan zedelenmelerde nasıl yangı ve onarım oluşuyorsa, laminektomi sonrası oluşan doku hasarında da yangı ve onarım safhaları ortaya çıkar. Sonuçta fibrozis ve nedbe meydana gelir (13).

### **3.1.1. Akut Yangı**

Akut yangı, zedelenmeye karşı verilen ani ve en erken yanıttır. Birkaç dakikadan birkaç güne kadar sürebilir. Esas olarak plazma protein ve sıvısının eksudasyonu, başlıca nötrofiller olmak üzere lökositlerin göçüdür (14).

Üç ana karakteristięi vardır;

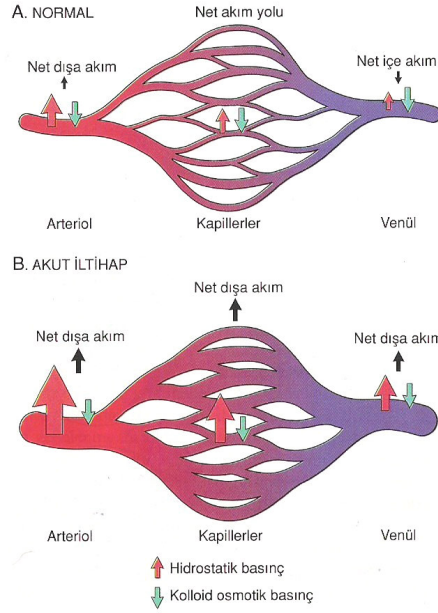
1- Kan akımında artışa neden olan damar çapı değişiklikleri (vazodilatasyon)

2- Plazma protein ve lökositlerinin kan dolaşımından çıkmasına yol açan mikrosirkülasyondaki yapısal değişiklikler

3- Lökositlerin hasarlanma alanındaki birikimidir (14).

### **Vasküler Değişiklikler**

Yeterli kan akımı olmadığında yangı reaksiyonu gelişemeyeceğinden, zedelenme bölgesindeki vasküler değişiklikler yangının oluşumunda çok kritik bir rol oynar. Bu vasküler cevap, kan akımındaki ve vasküler geçirgenlikteki değişikliklerdir (Şekil 1).



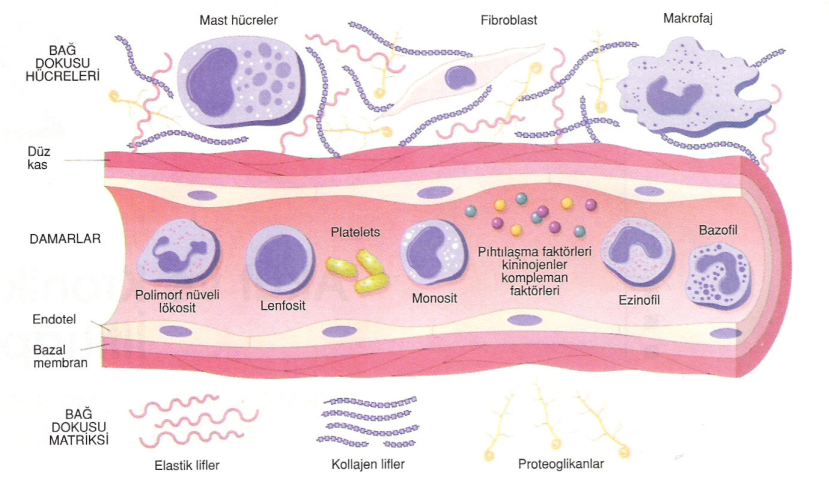
**Şekil 1:** Normal kapiller damar yapısı ve akut yangıda kapiller damar yapısı (14).

**Kan Akım Değişiklikleri:** Kan akımı ve vasküler çap değişiklikleri çok hızlı oluşur. Arterioller, damarlarda akıma en büyük direncin gösterildiği kısımlardır. Doku hasarı ile beraber, arteriollerdeki kısa süreli vazokonstriksiyon sonrası vazodilatasyonla bölgedeki kan akımı artar ve kapalı damar yatakları açılmaya başlar (*konjesyon*). Dokuda oluşan ısı ve kızarıklık (*eritem*) bu sayede ortaya çıkar. Vasküler çap artımı ve eş zamanlı olarak damar geçirgenliğindeki artış, mikrosirkülasyondaki sıvının damar dışına çıkmasıyla kan viskozitesinde yükselmeye neden olarak bu alanda dolaşımın yavaşlamasına yol açar ve bu proses staz olarak adlandırılır (14,15). Staz gelişirken lökositler vasküler endotelyal yüzeyde birikir ve bu prosese *marginasyon* adı verilir. Lökositler vasküler endotelyal hücrelere yapışıp onların arasına girerek vasküler duvardan interstisyel dokuya geçerler ve bu prosese *emigrasyon* adı verilir (14).

**Vasküler Permeabilite Değişiklikleri:** Yangının erken fazında vazodilatasyon ve artan kan akımı intravasküler hidrostatik basıncı yükseltir. Endotelle kaplı olan damar duvarının geçirgenliği, hidrostatik basınca bağlı olarak artar. Bu sayede transuda denen, protein içeriği nispeten az olan sıvı damar dışına çıkar. Daha sonra geçirgenliğin artıp, damar dışına proteinlerin kaçmasıyla bu sıvı eksuda haline gelir. Yüksek protein içerikli sıvı, interstisyel alandaki ozmotik basıncı

arttırarak dokuda sıvı birikimine neden olur (ödem). İnflamasyonda vasküler permeabilite artışında 5 mekanizma öne sürülmektedir.

- 1- Endotel hücre kontraksiyonu
- 2- Junctional retraksiyon
- 3- Direkt endotel hasarı
- 4- Lökositlere bağlı endotel hasarı
- 5- Rejenere kapillerlerden sızıntı (14-16).



Şekil 2: Akut iltihapta damar reaksiyonu (14).

**Kan Hücrelerindeki Değişiklikler:** Yangının 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 artırıcı dolayısıyla inflamatuvar yanıtı güçlendirici etkileri vardır (14,16,17).

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 tanınması 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 (14).

### **İnflamasyonun Kimyasal Mediyatörleri**

Mediyatörler plazma ve hücreden lokal olarak üretilir. Etkinlikleri belli bir kontrol sistemi altındadır ve inaktive edilebilirler. Biyolojik aktivitelerini hedef hücrelerdeki spesifik reseptörlere bağlanarak gösterirler. Vazoaktif aminler, plazma proteazları, araşidonik asit metabolitleri, Platelet Aktive Eden Faktör, sitokinler ve lökosit ürünleri inflamasyonda rol alan başlıca kimyasal mediyatörlerdir (13).

#### **Vazoaktif Aminler**

**Histamin:** Bazofil ve trombositlerde de olduğu gibi özellikle mast hücrelerinde bulunur. Travma, ısı, Ig G, anafatoksinler, nöropeptidler, bazı proteinlerle uyarılan mast hücrelerinden salınırlar. Arteriyoller dilatasyon ve venüllerde kontraksiyona neden olur ve vasküler geçirgenliği artırır. Histaminaz ile inaktive olur.

**Serotonin (5- hidroksitriptamin):** Trombosit granüllerinde bulunur ve histamin benzeri etki yapar. Trombosit agregasyonu ile salınımı uyarılır.

#### **Plazma Proteazları**

Plazmadan gelen kinin, kompleman ve pıhtılaşma sistemi, inflamatuvar yanıtta rol oynar. Hageman faktör, kinin, pıhtılaşma ve kompleman sisteminde aktivatör rol oynar.

**Kinin Sistemi:** Bu sistemin en önemli ürünü olan bradikinin, histamin benzeri etkisinin yanı sıra düz kas kontraksiyonuna neden olur. Ağrıya neden olan önemli bir mediyatördür. Kininaz ile hızlı bir şekilde inaktive edilir. Pıhtılaşma sistemi ile ilişkilidir.

**Kompleman Sistemi:** Bir dizi plazma proteininden oluşan kompleman sistemi hem immünite hem de yangıda rol oynar. Endotoksin, antijen-antikor kompleksi gibi ajanlarla aktive olan kompleman sisteminin vasküler permeabiliteyi artırıcı, fagositozu

başlatıcı ve kemotaktik özelliği vardır. Mast hücrelerinden histamin salınımına neden olur. C3 ve C5 en önemli mediyatörlerdir.

**Pıhtılaşma Sistemi:** Bu sistem bir seri plazma proteininden oluşur ve son basamakta trombin ile etkileşen fibrinojen fibrine dönüşür. Bu dönüşüm anında açığa çıkan fibrinopeptidlerin vasküler geçirgenliği arttırıcı ve kemotaktik özelliği vardır. PAF, vazodilatasyon, geçirgenlikte artış, lökosit adezyonuna neden olur. Kemotaktik özelliği de vardır.

**Fibrinolitik Sistem:** Kinin, fibrinolitik sistemde de rol alır. Bazofillerden salınan tPA ve plazmin, fibrinolitik sistemin kilit elemanlarıdır. Plazmin, bradikinin ve C3 oluşumuna neden olarak, parçaladığı fibrinden açığa çıkan partiküllerin geçirgenliği arttırması sebebiyle inflamasyonda önemli rol oynar (14,15).

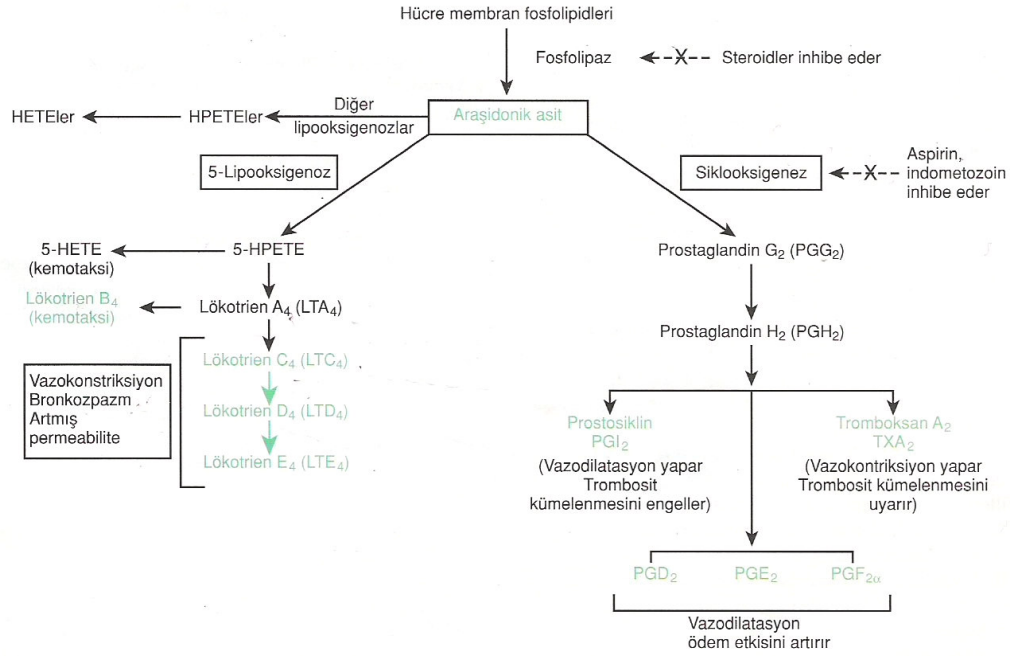
**Araşidonik Asit Metabolitleri:** Prostaglandinler ve lökotrienler, arşidonik asit metabolizmasının ürünleri olup, vücutta inflamasyon ve hemostazı da içeren birçok sistemin fonksiyonunda rol oynarlar. Araşidonik asit, poliansatüre bir yağ asidi olup hücre membranındaki fosfolipidlerde yoğun olarak bulunur. İnflamatuvar bir stimulus veya C5a gibi mediyatörler fosfolipaz enzimini aktive ederek hücre membranındaki fosfolipidlerin yıkılmasını ve arşidonik asit metabolitlerinin açığa çıkmasını başlatırlar. Bundan sonra arşidonik asit metabolizması siklooksijenaz ve lipoksijenaz yolları olarak iki şekilde devam eder (14).

Siklooksijenaz yolundaki başlıca metabolitler prostoglandinler ve tromboksandır. Lipooksijenaz yolunda ise lökotrienler oluşur. Bu ürünler inflamasyonun hemen her basamağında kilit rol oynarlar (Şekil 3). Farmakolojinin geniş bir dalını oluşturan non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar asıl olarak arşidonik asit metabolizması ürünleri üzerinden etkilidir (14,15).

**Lökosit Ürünleri:** Oksijen derivelerinin haricinde elastaz, kollajenaz, katepsin gibi enzimler de lökosit ve makrofajlardan salınır. Doku hasarına yol açan bu enzimlerin kemotaktik ve vasküler geçirgenliği arttırıcı etkileri vardır (14).

**Sitokinler:** Sitokinler özellikle aktive lenfosit ve makrofaj gibi hücrelerden salınan polipeptidler olup, inflamasyon ve immün sistemin vazgeçilmez elemanlarıdır. Çok sayıda sitokinin birbirini dengeleyici birçok görevi vardır. Yangıda en etkili üç sitokin; IL-1, TNF ve IL-8'dir. IL-1 ve TNF endotel ve fibroblastlar üzerinde çok etkili olup, akut faz reaksiyonlarında rol oynar. Endotelyal adezyon moleküllerinin düzenlenmesini sağlar, endotelin

trombojenitesini artırır. TNF nötrofil aktivasyonu ve toplanmasına neden olur, hücrelerden proteolitik enzim salgılatarak doku hasarında rol oynar. Ayrıca IL-8 aktivatörüdür.



Şekil 3: Faktör XII aktivasyonu ile başlayan plazma mediatör sistemleri (14).

### 3.1.2. Kronik Yangı

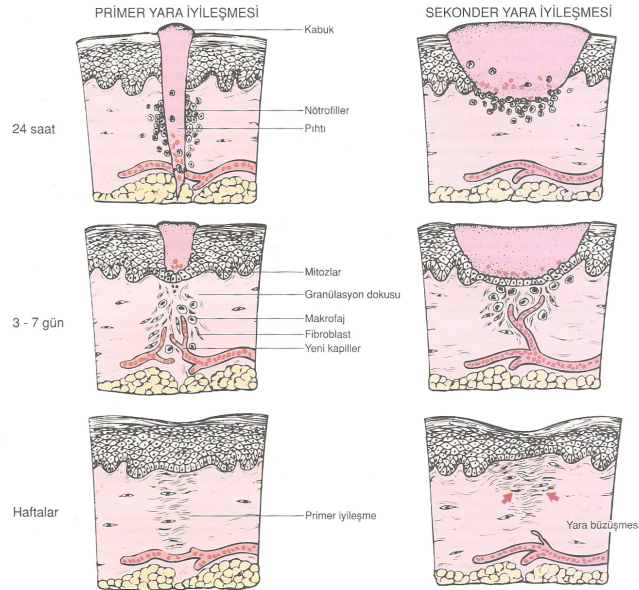
Akut yangı hasarın şiddeti ve yapısına, etkilenen dokunun yanıt yeteneğine göre dört farklı biçimde sonlanabilir.

**1- Tam İyileşme (Rezölüsyon):** Kimyasal mediyatörlerin nötralizasyonu, vasküler geçirgenlikte ve lökosit göçünde azalmayı kapsar. Lenfatik drenaj ve makrofajlarca ödem ve nekrotik artıklar ortadan kalkar. Doku, hiç hasar görmemiş gibi eski haline döner

**2- Skar Dokusuyla İyileşme (Fibrozis):** Doku hasarı sonrası, rejenerasyonun kısıtlı olduğu durumlarda ortaya çıkar. Bağ doku elemanlarının büyümesi ile organize olur ve fibrozis oluşur.

**3- Abse Oluşumu:** Piyojenik enfeksiyonlarda görülür.

**4- Kronik Yangıya Gidiş:** Kronik yangı ya akut yangıyı takiben gelişir ya da en baştan kroniktir. Akut yangıda dokuda hasara yol açan neden sürüyorsa olay kronikleşir. Primer kronik yangı, daha çok tüberküloz basili gibi intrasellüler mikroorganizmaların enfeksiyonlarında ve oto-immün hastalıklarda izlenir. Kemik iliğinden dolaşıma monosit olarak geçen ve daha sonra dokulara yerleşen makrofajlar, kronik yangıdaki en önemli hücrelerdir ve İFN- $\gamma$ ' la aktive olurlar. Fagositik fonksiyonuyla vücut savunma sisteminde kritik rol oynarlar. Doku hasarına yol açan mediyatörlerin ve fibrozise neden olan ajanların salınımından sorumludur. Ancak aynı zamanda salgıladıkları elastaz ve kollajenaz gibi enzimlerle bir yandan da fibrozisi sınırlandırdıkları bilinmektedir (Şekil 4). 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 sağlarlar. Lenfokin, bakteriyel endotoksinler ve çeşitli mediyatörler de makrofajları aktive edebilir. Kronik inflamasyonda, akut inflamasyondan farklı olarak doku yıkımı ve fibrozis temel olaylardır. Sonuçta oluşan fibrozis, fibroblast proliferasyonu ve fazla ekstrasellüler matrisin toplanması ile ortaya çıkar ve organ fonksiyon bozukluğunun önemli bir nedenidir (14,18).



**Şekil 4:** Yara iyileşmesi (14).

### 3.2. Onarım

Onarım yangının erken evrelerinde başlar ve iki şekilde gerçekleşir.

1) Zedelenen dokuda aynı tip parankimal hücrelerin rejenerasyonu

2) Kalıcı skar oluşturan bağ dokusunun hasarlanan hücrelerin yerini alması (fibrozis). Her iki olayda da hücre büyümesi ve farklılaşmasını içeren mekanizmalar rol oynar (14).

Organizmanın hücreleri yenilenebilme potansiyellerine ve hücre siklusu ile ilişkilerine göre üç gruba ayrılırlar.

**1-Sürekli çoğalan (labil) hücreler:** Yaşam boyunca çoğalarak sürekli harap olan hücrelerin yerini alırlar. Deri, mukoza, lenfoid ve hematopoetik sistem hücreleri bu tip hücrelerdir.

**2-Stabil Hücreler:** Genellikle çoğalma potansiyelleri düşüktür. Ancak uyarıldıklarında çok hızlı çoğalıp köken aldıkları dokuyu yeniden oluşturabilirler. Karaciğer, böbrek, pankreas, düz kas, damar endotel hücreleri ve fibroblastlar stabil hücrelerdir.

**3-Bölünmeyen (Permanant) Hücreler:** Bu hücreler, hücre siklusunu terk etmiştir. Çoğalma potansiyelleri yoktur. Sinir, iskelet ve kalp kası hücreleri örnek olarak verilebilir.

Rejenerasyon, kaybolan veya zedelenen dokunun yerine aynı dokunun konmasıdır. Doku kaybı yara kenarlarında bulunan regenere olma yeteneğindeki canlı hücrelerin çoğalmasıyla sağlanır. Bozulan ya da nekroze olan parankim hücreleri, çevrelerinde bulunan sağlam parankim hücrelerinin çoğalmasıyla yerine konabilir. Akut yangısal reaksiyon devam ederken onarım başlar ancak zedeleyici ajanın tam olarak yok edilmesi ya da nötralizasyonu sağlanmadan tamamlanmaz.

Onarım ölü hücrelerin canlı hücrelerle yer değiştirmesini içerir. Yeni hücreler parankimden ya da zedelenen dokuya ait bağ dokusu stromasından çıkar. İnsan dokusunun rejenerasyon gücü çoğu canlıya göre azdır. Bazı hücreler ancak özel koşullar sağlanınca regenere olurlar. Yıkıma uğrayan hücrelerin onarımı genellikle skar oluşumuna yol açan bağ dokusu proliferasyonu ile sağlanır (15).

Yaşam sırasında yıpranan yüzey epiteli, eritrositler gibi hücrelerin yerine konması fizyolojik bir olay olup rejenerasyon adını alır. Rejenerasyon aynı zamanda hastalık nedeniyle kaybolan ya da bozulan dokuların yerine konmasına da yardım eder. Yaşlanma ile rejenerasyon yeteneği azalır. Rejenerasyon yeteneği,

aynı zamanda kişinin beslenme durumu ile de ilgilidir. Ancak rejenerasyonda en önemli etken zedelene dokunun tipidir. Doku belli bir işlev için ne kadar özelleşmiş ise rejenerasyon gücü de o ölçüde azalır. Böylece bağ dokusunun kolaylıkla rejenere olmasına karşın santral sinir sistemindeki hücrelerin rejenerasyon yeteneği yoktur. Rejenerasyon yeteneği olmayan dokular zedelendiğinde iyileşme bağ dokusu oluşumuyla olur. Santral sinir sisteminde ise nöroglia hücreleri ile sağlanır. Rejenerasyona eşlik eden biyokimyasal olaylar doku cinsi gözetmeksizin aynıdır. Olayı başlatan travmayı izleyen progressif dönemin özgün nitelikleri, proteinlerin parçalanması sülfidril grupları ve laktik asitte artma, RNA yoğunluğunda azalmadır. Bunu izleyen ilerleyici büyüme ve farklılaşma döneminde RNA ve DNA yoğunluklarının artmasıyla sentez aktivitesi çoğalır. Ortamdaki pH tersine döner.

Rejenerasyonun patogenetik mekanizmalarını açıklamak için çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Bunlardan biri zedelene dokulardan salınan organa özgül hormonlardır. Bir diğer teori ise sistemik hormonların büyümeyi hızlandırması şeklindedir. Başka bir teori ise stoplazma yapılarının farklılaşması ( zedelenme sonrası) DNA üzerindeki baskıyı ortadan kaldırır ve DNA sentezi hücre bölünmesine yol açar (19).

Dokunun anatomik sürekliliği sağlanırsa da parankim hücrelerinin görevi özelleşmiş bağ doku onarımı nedeniyle geri gelmez. Bu nedenle skarlaşma bir organ ya da dokunun rezervlerini azaltır. Lomber bölge cerrahisinde lamina, paravertebral adele ve çevre yumuşak dokularda rejenerasyon kapasitesi olmadığı için skar dokusu oluşumu gerçekleşir (19).

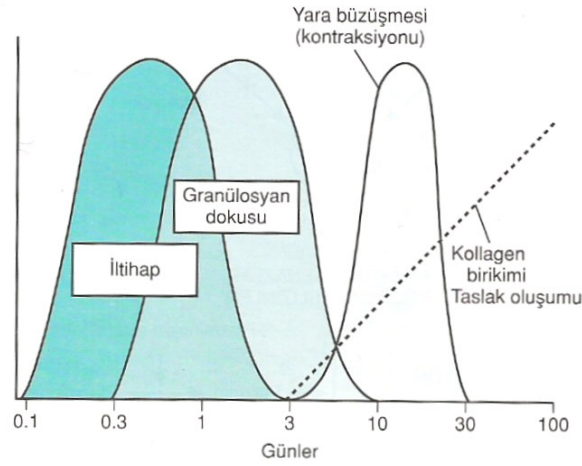
Nedbe dokusu yapımı ile onarımda zararlı etken dokularda bir yıkıma yol açmışsa vücudun vereceği yanıtta bağ dokusu reaksiyonu ön plandadır. Bu onarım sürecinin iltihabın bir bölümü mü yoksa iltihaptan ayrı bir süreç mi olduğu kesin değildir. İyileşme bağ dokusundan yapıllı nedbenin oluşumu ve dokuya özgü hücrelerin rejenerasyonu ile tamamlanır. Nedbe dokusu ile rejenerasyonun dengelenmesi ya da birinin diğerine oranla üstünlük kazanması zedelene dokunun niteliğine ve doku yıkımının genişliğine bağlıdır. Nedbe dokusu oluşumu ile birlikte onarım en sık izlenen iyileşme şeklidir (19).

Onarım genç bağ dokusu hücreleri olan fibroblastların çoğalması, bağ dokusu ve endotel hücrelerinin mitotik bölünmesiyle gelişen küçük kan damarlarının oluşumu şeklinde başlar. Fibroblastlar ve endotel hücrelerinin mitotik bölünmesiyle gelişen küçük endotel hücre tomurcukları eksuda içine doğru

gelişerek granülasyon dokusu adı verilen damardan çok zengin, kırmızı tanecikli (granüllü) görünümde bir bağ dokusu oluştururlar. Oluşan granülasyon dokusu eksudanin yerini alır ve her türlü doku kaybını doldurur. Bu gevşek ve damardan çok zengin doku enfeksiyona dirençlidir. Nekrotik materyal, eksuda ya da trombüsün granülasyon dokusunu infiltre eden lökositler, özellikle de makrofajlar; nekrotik doku kalıntılarını, fibrin ve hücre kırıntılarını fagosite ederler. Makrofajlar fagositoz dışında fibroblastların çoğalmasını da uyarıcı bir etki gösterirler (19).

Skar dokusu oluşumunun üç komponenti vardır.

- 1) Yeni kan damarlarının oluşumu (Anjiogenezis)
- 2) Fibrozis
- 3) Skar matürasyonu ve organizasyonu (Yeniden biçimlenme) (14).



Şekil 5: Yara iyileşmesinin safhaları (14)

Yeni kapillerlerin oluşmasından sonra granülasyon dokusu üzerinde fibroblastlarda kollagen yapımı yara iyileşmesinin üçüncü-beşinci günü başlar. Yaranın büyüklüğüne bağlı olarak haftalarca sürebilir. Zedelenme alanında kollagen parçalanması skar doku taslağının oluşumuna yardım eder.

#### 4. BAŞARISIZ BEL CERRAHİSİ 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 (20). Özellikle ağrının 3 aydan fazla sürmesi hastaların bu gruba dahil edilmesini gerektirir. Bu tanım çok çeşitli nedenlere bağlı

heterojen bir hastalık grubunu kapsamaktadır. Hastalar değişik davranışlar ve ağrı biçimleri tanımlarlar ve çok sayıda hekim dolaşarak çözüm ararlar.

Günümüzde spinal cerrahi operasyonlar birçok teknikle gerçekleştirilmektedir. 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, fonksiyonun tama yakın düzelmesi, işe geri dönüşün sağlanması, ilaç alımının durdurulması ve aile ile toplumda normal konumun sağlanmasıdır. Bunun dışında disk lezyonlarına bağlı olan bel ağrısının çoğu zaman konservatif tedaviye yanıt verdiği bilinmektedir. Spinal cerrahi sonrası vakaların %20 kadarında semptomların hala devam ettiği görülmektedir. %1-2 kadarında eskisinden daha kötü olabildiği söylenmektedir. Şen ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada %20 gibi yüksek oranda Başarısız Bel Cerrahisi Sendromuna rastlandığı bildirilmektedir (21).

Amerika Birleşik Devletlerinde kronik bel ağrısı iş gücü kayıplarında üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra ikinci sırayı almaktadır (2,22).

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 (23).

BBCS' ye yol açan sebeplerden bir tanesi yanlış ya da yetersiz endikasyon konulmasıdır (24). 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 (25).

- 1) Cerrahi sonrası ilk altı ay içinde ağrının tekrarı
- 2) Cerrahi sonrası ilk altı ay sonrası ortaya çıkan ağrı
- 3) Aseptomatik durum: Aseptomatik 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.

**4.1. İnsidans ve prevalans:** BBCS insidansı %5-15, prevalansı %5-30 arasında değişmektedir (26). 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 (27). BBCS'da etyolojik olarak birçok neden söz konusu olsa da üç ana neden bulunmaktadır;

- 1) Operasyon öncesi yanlış tanı,
- 2) Uygun olmayan endikasyon,

3) Cerrahi girişimin başarısızlığına yol açan teknik problemlerdir. Burada hastanın psikososyal durumu, operasyon sonrası gelişen fibrozis gibi yara yeri ile ilgili sorunları önemli yer tutar (24,28).

BBCS nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir (29-34).

**Tablo 1:** 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	. Rekurren disk . Aşırı skar dokusu oluşumu . Foramenin çökmesi . Spondilolistezis . Diskitis . Araknoidit . Psödomeningosel . Travmatik radikülopati . Fiksatorlerin yanlış yerleştirilmesi gevşemesi veya kırılması	. Füzyon seviyesinin üstündeki stenoz ya da instabilite . Kök kompresyonu

#### **4.2. 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 (24).

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 (20).

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 (5,29,31).

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 incelemedir (35,36).

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 (37-39).

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 (40,41).

**4.3. Postoperatif Epidural Fibrozisi Etkileyen Faktörler:** Epidural fibrotik doku duramater ve sinir köklerine posteriorda erektrör spina adalelerine anteriorda disk ve vertebra korpusuna yapışmasıyla ortaya çıkar.

Postoperatif epidural fibrozisi arttıran faktörler:

- Potansiyel ölü boşluğun büyüklüğü
- Operasyon sahasında hematoma olması
- Paraspinal ekspozurun büyüklüğü
- Postoperatif enfeksiyon gelişmesi
- Nekrotik bölge ve hasarlayıcı ajanların varlığı
- Yabancı cisim varlığı (40).

Yapılan bir çalışmada araştırmacılar epidural fibrozisin büyük kısmını erektrör spina adalelerinden kaynaklanan fibroblastların epidural mesafedeki hematoma içine göç ederek yoğun skar dokusu oluşturmasıyla geliştiğini bildirmişlerdir (42). Skar dokusunun azaltılması için cerrahi diseksiyonun az, hemostazın yeterli olması gerekir. Key ve ark, fibrozis nedeninin annulus fibrozisin cerrahi olarak hasarlanmasına bağlamışlardır (43).

Devamlı pasif hareketlerin yara iyileşmesini daha iyi sonuçlandırdığı bildirilmiştir (44).

Diğer bir çalışmada spinal cerrahi uygulanan 113 hastada paraspinal adalelerin EMG'ni incelemişler ve % 90'ında denervasyon paterni bulmuşlardır (46). İnsizyon büyüklüğü, yabancı cisim kullanım miktarı, potansiyel boşluğu ve denervasyon paternini artırır ve skar formasyon miktarı artar (45).

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 (46).

Diskektomi sonrasında defektli nükleus pulposus epidural mesafede belirgin inflamatuvar yanıtı 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 (47).

#### **4.4. Postoperatif Epidural Fibroziste Deneysel ve Klinik Tedavi Metodları:**

Yıllardır epidural fibrozisin önlenmesine yönelik birçok ajan ve bariyer denenmiştir. 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 (45).

**Tablo 2:** Postoperatif epidural fibrozisi önlemek için kullanılan materyaller

<b>Biyolojik Materyaller</b>	<b>Biyolojik olmayan materyaller</b>	<b>Sıvı materyaller</b>	<b>Sistemik uygulanan materyaller</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Amniotik membran</li><li>▪ Ligamentum flavum</li><li>▪ Kollajenöz hayvansal fibriller</li><li>▪ Ligamentum nuchae</li><li>▪ Yağ grefti</li><li>▪ Poliaktik asit tabakası</li><li>▪ Polivinil alkol hidrojel tabakası</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Silastik membran</li><li>▪ Silikon membran</li><li>▪ Dakron, serbest otojen laminer kemik grefti</li><li>▪ Bone wax, mikropor bant, polimetil metakrilat</li><li>▪ Jelatin sünger, jel film, surgical, avitene</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Adcon-L</li><li>▪ Elastaz</li><li>▪ Steroidler</li><li>▪ Karboksimetil selüloz</li><li>▪ Düşük ve yüksek molekül ağırlıklı hyaluronat</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Steroidler</li><li>▪ NSAID</li></ul>

Deneysel çalışmalarda otojen yağ greftlerinin epidural fibrozisi azalttığı tespit edilmiştir (48). Ancak hacimlerinin %50' sini kaybettiği, nekroz, kist ve doğrudan kauda basısı oluşturduğu bildirilmiştir (49-51).

Spinal membran ve eksternal radyasyonun epidural fibrozis üzerine etkileri karşılaştırılmış ve çalışmada radyoterapinin spinal membran kadar etkili olduğu bulunmuştur (52).

Düşük doz eksternal radyasyonun epidural fibrozisi önlemede etkin olduğu gösterilmiştir (53,54).

Yapılan bir çalışmada fibroblast büyümesinin sitosan-polivinil pirolidon hidrojel ile inhibe edildiği savunulmuştur (55).

Sodyum hyaluronat inflamatuvar hücre migrasyonunun regülasyonda önemli rol oynar. İn vitro çalışmalarda hyaluronik asitin lenfosit, makrofaj ve granülosit migrasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (55-58).

Erişkin ratlar üzerinde amidon oksit jelin epidural skar adezyonunu önlediği gösterilmiştir (59).

Quist ve Dehert polietilen oksit-polibutilen terepilat kopolimer ile skar formasyonunu önlediklerini göstermişlerdir (60).

Akdemir ve Paşaoğlu vikril mesh kullanarak peridural fibrozisi azalttıklarını savunmuşlardır (61).

Ürokinazla yapılan deneysel çalışmada peridural fibrozisin bir miktar azaldığı tespit edilmiştir (62).

## **5. ADCON-L'İN EPİDURAL FİBROZİSTEKİ YERİ**

Epidural fibrozis BBCS nedenlerinden birisidir (63). İnsanlarda ve hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda etkinliği kanıtlanmış antiadezyon bariyer jel olan Adcon-L epidural fibrozis tedavisinde bazı merkezlerde rutin olarak kullanılmaktadır (64).

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 (65,66).

İlk kez Frederickson ve ark, proteoglikan ve benzeri moleküllerin fibroblast göçüne karşı bir bariyer oluşturabileceğini savunmuşlardır (67).

Daha sonra GT 1857 ve GL 402 gibi karbonhidrat polimerlerinin skar oluşumunu ve kemik büyümesini önlediği gösterilmiştir (68,69). Adcon- L, en son geliştirilen karbonhidrat polimeridir. Deneysel ve klinik çalışmalarda bu anti-adezyon bariyer

jelin peridural fibrozisi anlamlı biçimde azalttığı gösterilmiştir (63-65). 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 (70).

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 (71).

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 (72).

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 (66).

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 (73).

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 (74, 75).

Adcon-L' nin klinik kullanımı konusunda farklı yaklaşımlar olmakla beraber deneysel çalışmalarda etkin olduğu kabul edilebilir.

## **6. CHITIN(SUPROGEL) 'İN EPIDURAL FİBROZİSTEKİ YERİ**

Ham maddesi saf doğal makromoleküler polisakkarittir. Uzak doğu ülkelerinde deniz yosunlarından elde edilen ve yaşlanmayı önleyici bir ajan olarak asırlardır kullanılan bir üründür. Doğada pozitif elektriği olan 6. esansiyel faktör olarak bilinir. İnsan vücudu tarafından emilebilen yağ, şeker, protein, vitamin ve mineralden oluşur (76,77).

### **Biyolojik Yapısı**

- İnsan vücudu ile uyumludur.
- Hücre fonksiyonlarını aktive ederek hücre yaşlanmasını azaltır, yaşam süresini uzatır, immun sistemi aktive eder.

- Hücrelere toksik etkisi yoktur.
- Organizmanın fizyolojik dengesini ayarlar, kompartmanlar arası sıvıyı dengede tutar.
- Travmatize dokunun rejenerasyonunu artırır yani iyileşmeyi hızlandırır.
- Antijenitesi çok azdır ve fonksiyonu bir organla sınırlı değildir (78, 79).

### **Antiadeziv mekanizma**

- Epitel yapılarını destekler, fibroblast gelişimini engelleyerek kollajen fiberlerini azaltır.
- Yaradan kanamayı azaltır.
- Bakteriyostatik ve dezenfektif etki ile immunitiyi artırarak yara iyileşmesini artırır.
- Operasyon bölgesinde ilk olarak travmatize yüzeyde etki gösterir ve sonra yavaş yavaş glukozamin monomerlerine ayrılarak etkisini sürdürür.
- Chitin 10-15 gün içerisinde absorbe olur (77,79,80).

### **7. DURAGEN-PLUS' IN EPİDURAL FİBROZİSTEKİ YERİ**

Duragen plus, kollajen matrix yapıda olup dural greft olarak kullanılır ve kendi yapısı içindeki mikroporlar sayesinde yeni kollajen depolanmasını sağlayarak üç boyutlu yapısı sayesinde fibroblast infiltrasyonuna izin veren süngerimsi yapıda bir kollajen matrikstir. Bu infiltrasyon postoperatif 3-4. günlerde başlayıp 14. günde tamamen yerleşik hale gelir ve 6 hafta içinde tamamen rezorbe olur (81). Kollajen matriks, kraniyotomi sonrası oluşan dural defektlerin tamirinde, transsfenoidal cerrahide, posterior fossa cerrahisinde, travmatik veya non travmatik BOS fistüllerinin tamirinde yaygın olarak kullanılır. Suture gerektirmediği için kolayca kullanılır (82).

Bu materyal yabancı cisim reaksiyonu ya da kronik inflamatuvar yanıtı neden olmaz. Bu madde 6-8 haftalık periyotta tamamen rezorbe olur. Klinik ve deneysel çalışmalarda Duragen kullanımının güvenli olduğu ve subaraknoid mesafede minimal fibrozis yaptığı gösterilmiştir (81-84) .

## 8. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kombassan Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezinde 2006 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.

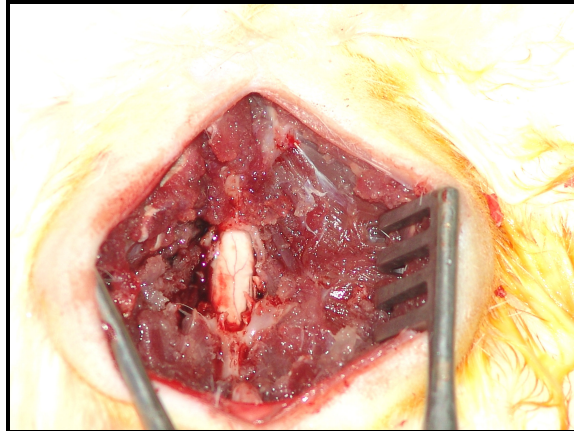
Çalışma ve izleme döneminde ölen deneklerin yerine yenileri çalışmaya kondu ve tüm denekler 6 hafta sonra sakrifiye edildi.

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

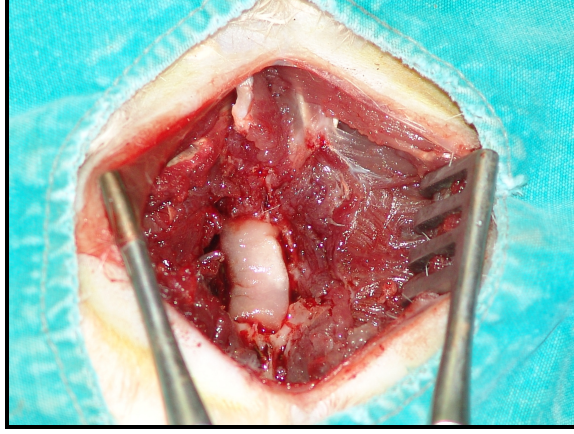
Grup II: Laminektomi yapıldıktan sonra mesafeye Durogen plus (Collagen Matrix, Integra, France) konulan grup.

Grup III: Laminektomi yapıldıktan sonra laminektomi mesafesine ADCON-L (Gliatech, Inc, USA) enjekte edilen grup.

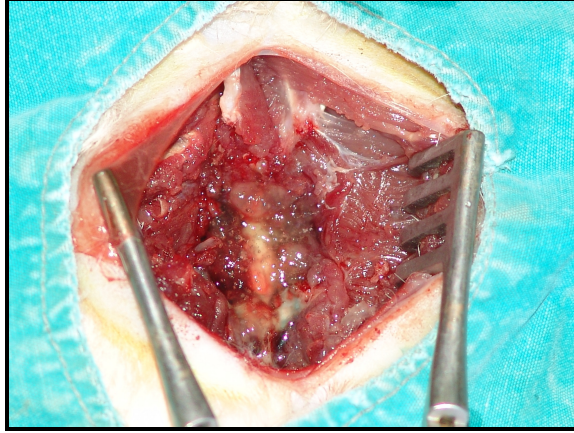
Grup IV: Laminektomi yapılan mesafeye Suprogel (Chitin,Klas medikal,İstanbul) enjekte edilen grup.



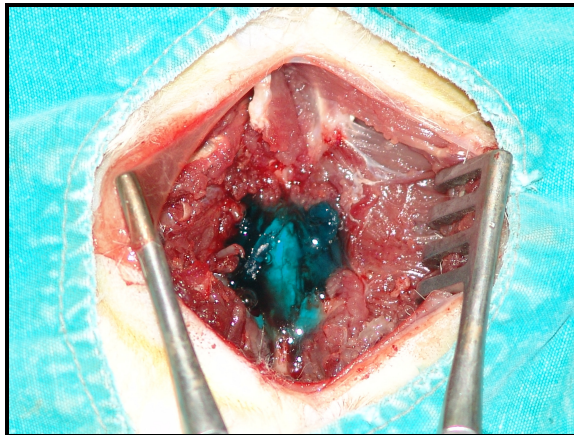
**Resim 1:** Laminektomi sahası



**Resim 2:** Durogen plus uygulanması



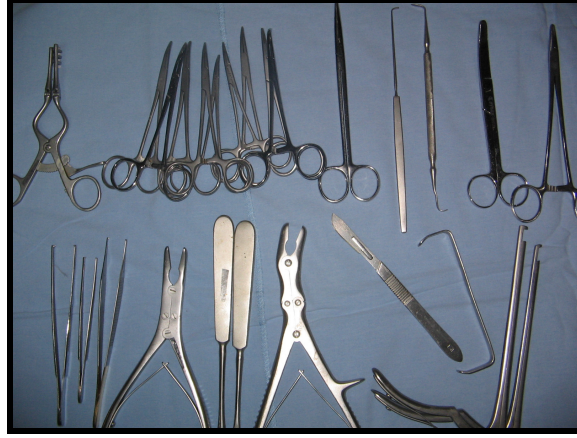
**Resim 3:** Adcon-L uygulanması



**Resim 4:** Chitin uygulanması

### **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 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. Çalışmada kullanılan cerrahi aletler Resim-5'de görülmektedir.



**Resim 5:** Kullanılan cerrahi aletler

Operasyon sahası için lomber bölgede mesafe tayini yapıldıktan sonra, orta hattan spinöz prosesler üzerinden yaklaşık dört cm cilt insizyonu yapıldı. İliak kanatlar palpe edilerek L5 seviyesi tespit edildi. Lomber fasya orta hattan açıldı ve paravertebral kaslar bilateral olarak künt disseksiyonla sıyrıldı. Spinöz proces 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 (Resim 1).

Kanamalar kompres uygulanarak ve spongostan kullanılarak durduruldu. Kanama kontrolünü takiben spongostan alındı. Operasyon sahası serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra nekrotik paravertebral kaslara debridman uygulandı.

Grup I' deki hayvanlara laminektomi dışında ek bir işlem yapılmadı (Resim1).

Grup II' nin laminektomi mesafesine dura materin üzerini kapatacak şekilde Durogen plus kondu (Resim 2).

Grup III'ün laminektomi mesafesine ADCON-L tüm alanı dolduracak şekilde 1 cc jel enjekte edildi (Resim 3).

Grup IV'ün laminektomi mesafesine chitin tüm alanı dolduracak şekilde 1 cc enjekte edildi (Resim 4).

Sakrifikasyon esnasında kolaylık sağlamak amacıyla laminektomi zonları hizasında fasyaya 3/0 ipek ile iki adet işaret suture konuldu. Paravertebral kaslar ve fasya 3/0 vicryl suture ve cilt 3/0 ipek ile primer suture edilerek kapatıldı. Hayvanlar ameliyattan 1 saat sonra suturleri 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 intramuskuler 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 suturleri 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 yangısal hücre dansitesi varlığı bakımından incelendi.

Değerlendirmede He ve Revel kriterleri esas alındı (85). Bu çalışmada elde edilen verilerde SPSS 13.0 paket programına girildi ve istatistiksel değerlendirilmesinde " Kruskal Wallis Varyans Analiz Testi" ve alt grupların

karşılaştırılmasında" Mann Whitney U Testi" kullanıldı.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### **Histopatolojik Değerlendirme Ölçütleri**

#### **A. 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

## 9. BULGULAR

Epidural mesafede gelişen fibrozisi değerlendirmede He ve Revel tarafından tanımlanan skora kullanıldı (85). Elde edilen veriler tablo 3, 4, 5 ve 6 'da görülmektedir.

Kontrol Grubu	Fibroblast Dansitesi (Grade)	Epidural Fibrozis (Grade)	Arachnoid Fibrozis (Grade)	İnflamatuar Hücre Dansitesi (Grade)
K1	3	3	2	2
K2	2	3	3	2
K3	3	2	2	1
K4	2	3	3	2
K5	2	2	3	2
K6	3	3	3	2
K7	3	3	3	2

**Tablo 3:** Kontrol grubunun He ve Revel tarafından tanımlanan skora sonucu.

Duragen Plus Grubu	Fibroblast Dansitesi (Grade)	Epidural Fibrozis (Grade)	Arachnoid Fibrozis (Grade)	İnflamatuar Hücre Dansitesi (Grade)
D1	1	1	1	1
D2	1	1	0	1
D3	1	2	1	1
D4	2	1	2	2
D5	2	2	2	2
D6	1	2	1	1
D7	2	2	2	1

**Tablo 4:** Duragen Plus grubunun He ve Revel tarafından tanımlanan skora sonucu.

Adcon-L Grubu	Fibroblast Dansitesi (Grade)	Epidural Fibrozis (Grade)	Arachnoid Fibrozis (Grade)	İnflamatuvar Hücre Dansitesi (Grade)
A1	2	2	2	2
A2	1	2	2	1
A3	2	2	2	1
A4	1	1	1	1
A5	2	2	2	1
A6	1	2	1	1
A7	2	3	3	2

**Tablo 5:** Adcon grubunun He ve Revel tarafından tanımlanan skora sonucunu.

Chitin Grubu	Fibroblast Dansitesi (Grade)	Epidural Fibrozis (Grade)	Arachnoid Fibrozis (Grade)	İnflamatuvar Hücre Dansitesi (Grade)
C1	1	1	0	1
C2	1	1	1	1
C3	1	2	0	1
C4	1	1	2	1
C5	1	1	1	1
C6	1	1	0	1
C7	2	2	1	2

**Tablo 6:** Chitin grubunun He ve Revel tarafından tanımlanan skora sonucunu.

#### **Kontrol Grubu:**

Kontrol grubunda 4 denekte grade III (%57,1), 3 denekte grade II (%42,9) fibroblastik dansite görüldü. Epidural fibrozis değerlendirildiğinde; 5 denekte grade III (%71,4), 2 denekte grade II (%28,6) ile uyumlu görünüm tespit edildi. Arachnoid fibrozis 5 denekte grade III (%71,4), 2 denekte Grade II (%28,6) olarak tespit edildi. İnflamatuvar hücre dansitesi 6 denekte grade II (%85,7), 1 denekte grade I (%14,3) olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda yoğun miktarda araknoidal yapışıklıklar izlendi (Tablo 1).

### **Duragen plus Grubu:**

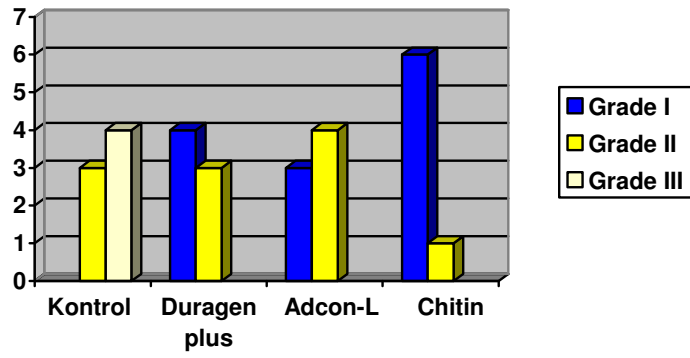
Bu grupta fibroblastik dansite; 3 denekte grade II (%42,9), 4 denekte grade I (%57,1) olarak saptandı. Epidural fibrozis değerlendirildiğinde; 4 denekte grade II (%57,1) , 3 denekte grade I (%42,9) ile uyumlu görünüm tespit edildi. Arachnoid fibrozis; 3 denekte grade II (%42,9) , 3 denekte grade I (%42,9), 1 denekte grade 0 (%14,3) olarak değerlendirildi. Enflamatuar hücre dansitesi 2 denekte grade II (%28,6), 5 denekte grade I (%71,4) saptandı. Bütün deneklerde duragen plusun rezorbe olduğu izlendi (Tablo 2).

### **Adcon-L Grubu:**

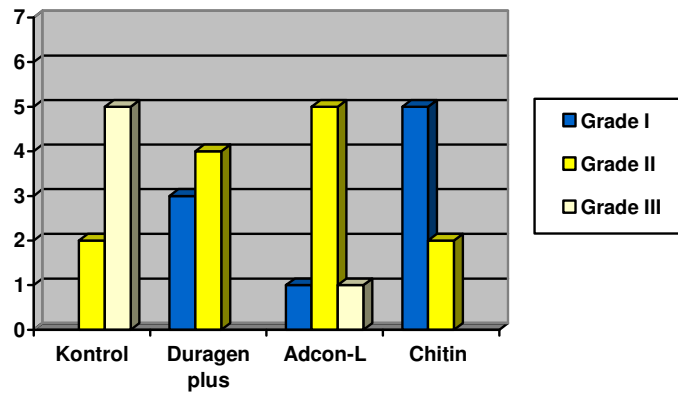
Bu grupta fibroblastik dansite 4 denekte grade II (%57,1), 3 denekte grade I (%42,9) olarak tespit edildi. Epidural fibrozis değerlendirildiğinde; 1 denekte grade III (%14,3), 5 denekte grade II (%71,4), 1 denekte grade I (%14,3) ile uyumlu görünüm tespit edildi. Arachnoid fibrozis; 1 denekte grade III (%14,3), 4 denekte grade II (%57,1), 2 denekte grade I (%28,6) olarak tespit edildi. Enflamatuar hücre dansitesi 2 denekte grade II (%28,6), 5 denekte grade I (%71,4) saptandı. Adcon-L'nin bütün deneklerde rezorbe olduğu izlendi (Tablo 3).

### **Chitin Grubu:**

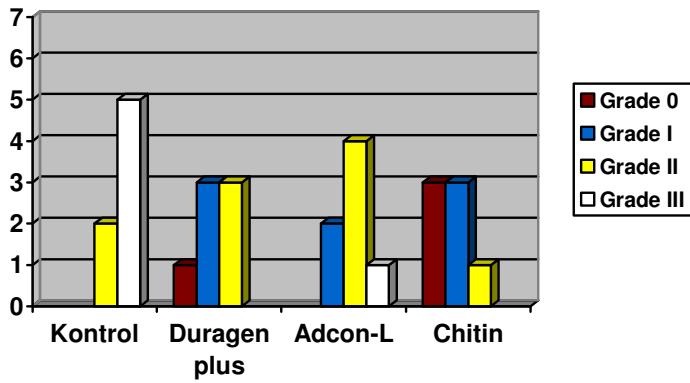
Chitin grubunda; 1 denekte grade II (%14,3), 6 denekte grade I (%85,7) fibroblastik dansite izlendi. Epidural fibrozis; 2 denekte grade II (%28,6), 5 denekte grade I (%71,4) olarak tespit edildi. Arachnoid fibrozis; 1 denekte grade II (%14,3), 3 denekte grade I (%42,9), 3 denekte grade 0 (%42,9) olarak tespit edildi. Enflamatuar hücre dansitesi 1 denekte grade II (%14,3), 6 denekte grade I (%85,7) saptandı. Tüm deneklerde Chitin rezorbe olduğu görüldü ve belirgin yabancı cisim reaksiyonu izlenmedi. (Tablo 4).



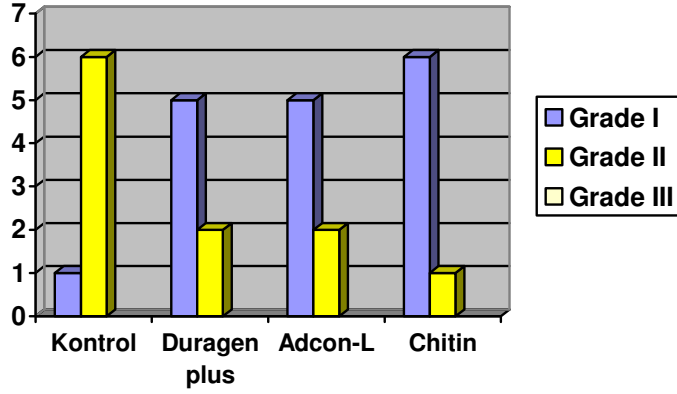
**Grafik 1: Fibroblast Dansitesi**



**Grafik 2: Epidural Fibrozis**



**Grafik 3: Araknoid Fibrozis**



**Grafik 4:** İnflamatuar hücre dansitesi

### İSTATİSTİK SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Tüm grupların birlikte değerlendirildiği istatistiksel analiz sonucunda fibroblast dansitesi ( $p=0,002$ ), epidural fibrozis ( $p=0,002$ ), araknoid fibrozis ( $p=0,001$ ) ve inflammatuar hücre dansitesi ( $p=0,036$ ) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bunun sonucu olarak gruplar arasında karşılaştırmalar yapıldı.

**Duragen plus grubu ve kontrol grubunun karşılaştırılması:** Fibroblast dansitesi ( $p=0,006$ ), epidural fibrozis ( $p=0,005$ ), araknoid fibrozis ( $p=0,004$ ) ve inflammatuar hücre dansitesi ( $p=0,037$ ) değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

**Adcon-L grubu ve kontrol grubunun karşılaştırılması:** Fibroblast dansitesi ( $p=0,01$ ), epidural fibrozis ( $p=0,032$ ), araknoid fibrozis ( $p=0,026$ ) ve inflammatuar hücre dansitesi ( $p=0,037$ ) değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

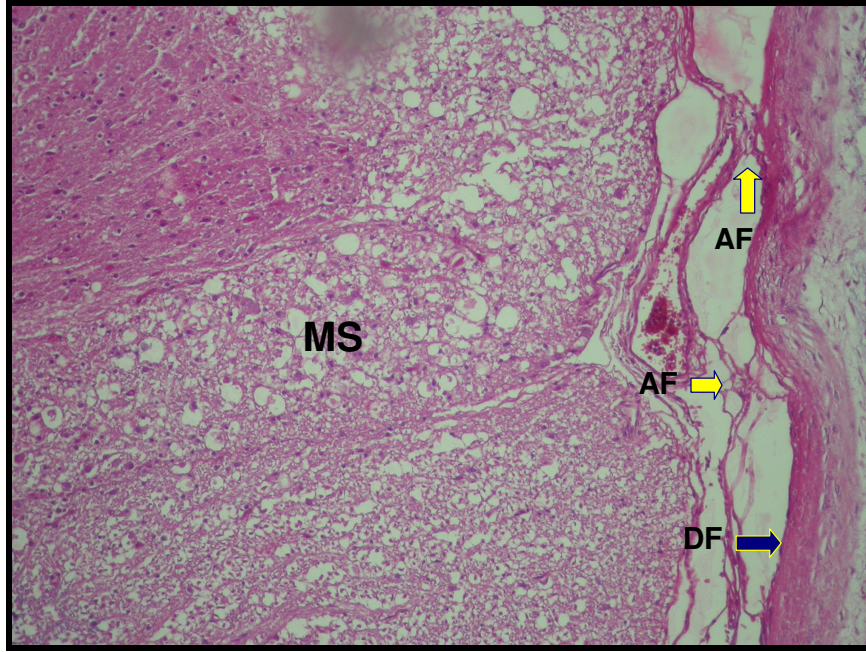
**Chitin grubu ve kontrol grubunun karşılaştırılması:** Fibroblast dansitesi ( $p=0,002$ ), epidural fibrozis ( $p=0,002$ ), araknoid fibrozis ( $p=0,002$ ) ve inflammatuar hücre dansitesi ( $p=0,01$ ) değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

**Duragen plus grubu ve Adcon-L grubunun karşılaştırılması:** Fibroblast dansitesi ( $p=0,606$ ), epidural fibrozis ( $p=0,174$ ), araknoid fibrozis ( $p=0,184$ ) ve

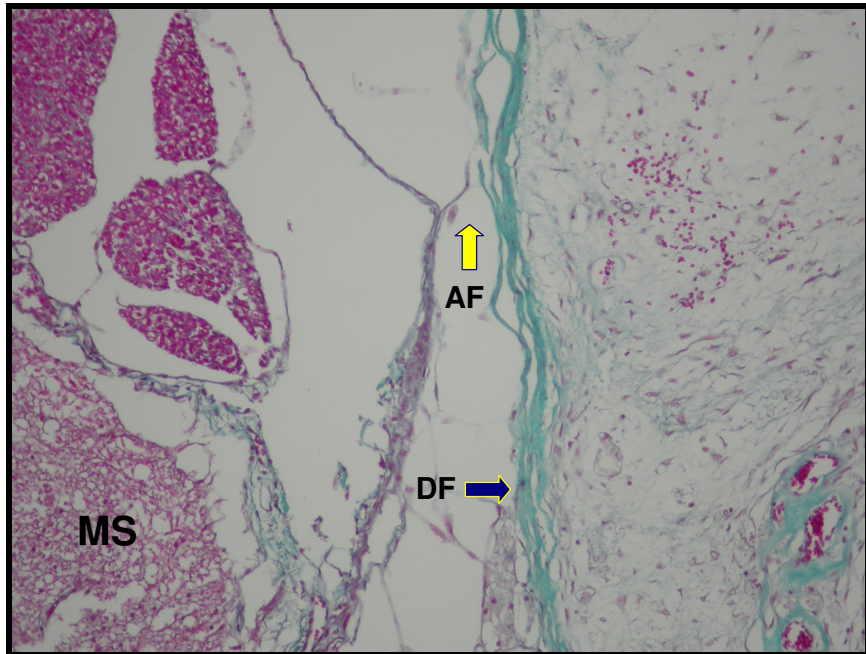
inflatuar hücre dansitesi ( $p=1,00$ ) değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

**Duragen plus grubu ve Chitin grubunun karşılaştırılması:** Fibroblast dansitesi ( $p=0,254$ ), epidural fibrozis ( $p=0,298$ ), araknoid fibrozis ( $p=0,173$ ) ve inflamatuvar hücre dansitesi ( $p=0,530$ ) değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

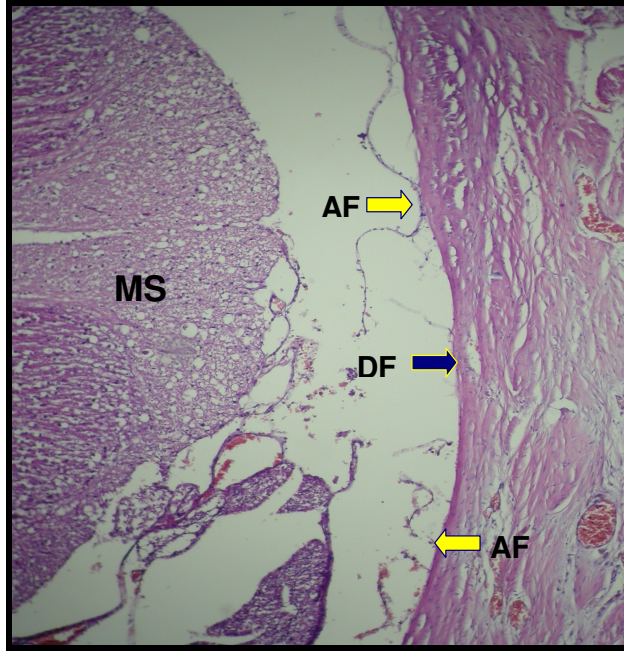
**Adcon-L grubu ve Chitin grubunun karşılaştırılması:** Fibroblast dansitesi ( $p=0,107$ ) ve inflamatuvar hücre dansitesi ( $p=0,530$ ) değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Fakat epidural fibrozis ( $p=0,032$ ), araknoid fibrozis ( $p=0,019$ ) değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.



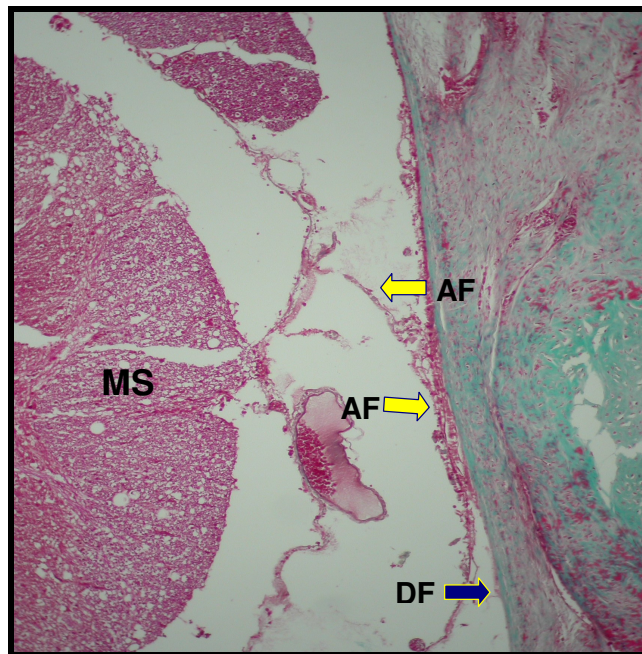
**Resim 5:** Kontrol grubunda H-E ile boyama (X100)  
(MS: Medulla Spinalis, AF: Araknoid Fibrozisi, DF: Duramater Fibrozisi)



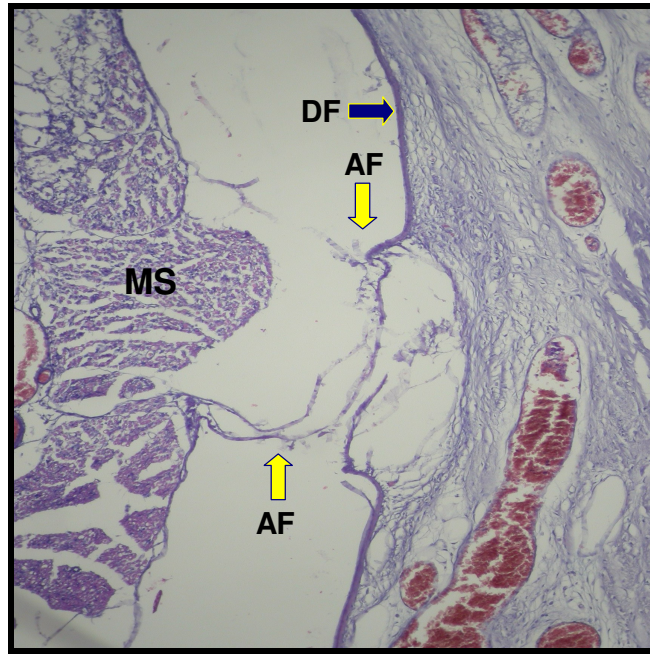
**Resim 6:** Kontrol grubunda Masson Trichrome ile boyama (X100)



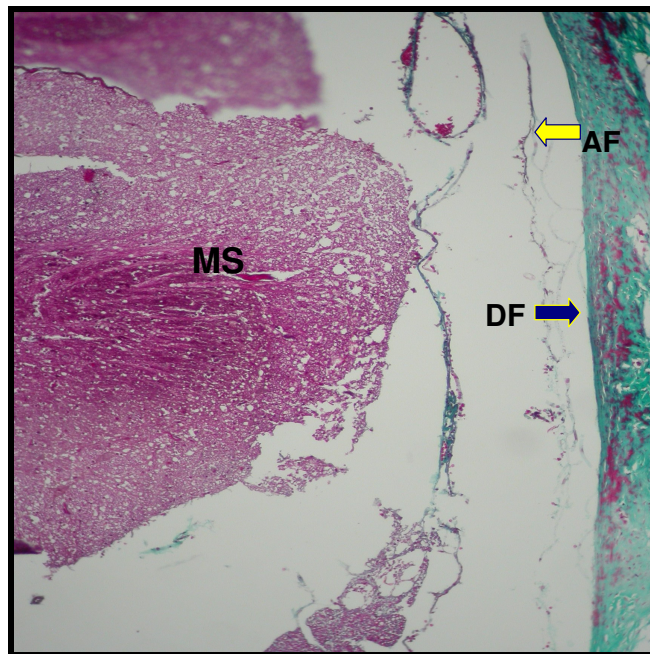
**Resim 7:** Adcon-L grubunda H-E ile boyama (X100)



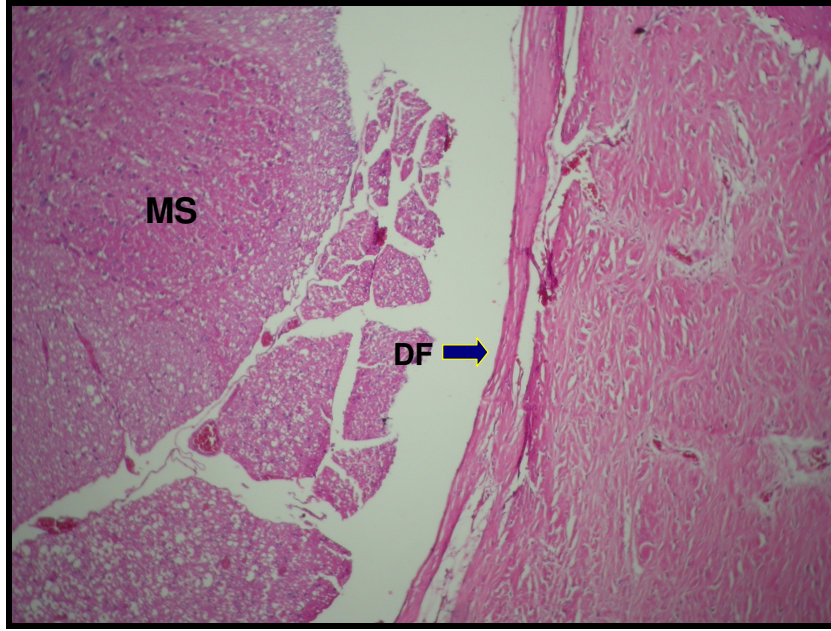
**Resim 8:** Adcon-L grubunda Masson Trichrome ile boyama (X100)



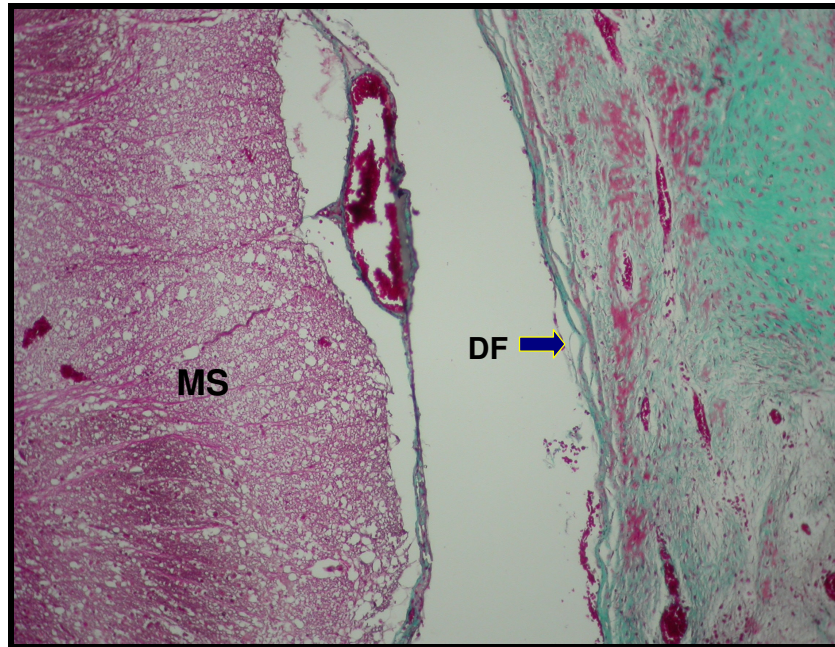
**Resim 9:** Duragen plus grubunda H-E ile boyama (X100)



**Resim 10:** Duragen plus grubunda Masson Trichrome ile boyama (X100)



**Resim 11:** Chitin grubunda H-E ile boyama ( X100)



**Resim 12:** Chitin grubunda Masson Trichrome ile boyama (X100)

## 10. TARTIŞMA:

Spinal cerrahide özellikle LDH ameliyatları sonrasında dural kese üzerinde ve sinir kökleri etrafında gelişerek nörolojik semptomlara yol açan epidural fibrozis, spinal cerrahinin halen çözüm bekleyen bir sorunudur. Ayrıca nüks disk cerrahisinde epidural fibrozisin cerrahiye zorlaştırdığı ve morbiditeyi arttırdığı bilinmektedir (86).

Günümüzde epidural fibrozisi engellemek için yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda yeterli düzeyde başarılı sonuçlar elde edilememiştir (31,36,57,62). Yaptığımız çalışmada chitin'in etkinliği ile birlikte, günümüzde adezyon bariyeri olarak kullanılan adcon-L ve duragen plus'ın epidural fibrozis üzerine etkisini araştırdık ve sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırdık. İstatistiksel olarak sonuçların anlamlı olup olmadığını değerlendirdik.

Epidural fibrozis, ameliyat sonrası normal iyileşme sürecinin bir parçası olduğundan hemen her ameliyattan sonra belirli oranda görülmektedir ve ekstradural fibrotik dokuda şekillenerek dura ve sinir köklerine, posteriorda erekör spina adalelerine ve anteriorda disk ve vertebra korpusuna yapışmasıyla ortaya çıkar (86).

Epidural fibrozis BACS' na yol açtığı kabul edilen nedenlerinden biridir ve %6-25 oranında klinik yakınmalara sebep olduğu olmaktadır (20). Günümüzde epidural fibrozisi önlemek için birçok ajan kullanılmıştır. Bunlardan bazıları otolog yağ greftleri, polytetrafluoroethylen membran, silastik, gelfoam, silikon kaplı dacron, CO2 laser, vicryl mesh, spongostan, fibronolitik ajanlar (plazminojen aktivatörü, ürokinaz), antiinflamatuvar ajanlar (prednisolone, ketoprofenin, deksametazon), fibrin glue ve son yıllarda epidural fibrozisin engellenmesi amacı ile geliştirilen bir karbonhidrat polimeri olan Antiadezyon Bariyer Gel (ADCON-L) ' dir (5,45,59,60).

1974' de La Rocca ve ark epidural fibrozisin büyük kısmının erekör spina adalelerinden kaynaklanan fibroblastların epidural mesafedeki hematoma içine göç ederek yoğun skar dokusu oluşturmasıyla geliştiğini bildirmişlerdir (42). Bu nedenle skar dokusunun yoğunluğunu azaltmak için cerrahi diseksiyonun az, hemostazın iyi olması gerekmektedir.

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. 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 (58,87). Diğer birçok raporda yaklaşık olarak 8 haftadan daha kısa sürede skar dokusu geliştiğini ve bu modelin uygunluğunu bildirmiştir (42,88,89). Biz de çalışmamızı tavşanlar üzerinde uygulayıp 6 haftada sonuçlandırdık.

Gerszten ve ark köpek ve ratlarda yaptıkları çalışmada, düşük doz radyoterapinin laminektomi sonrası oluşan skar dokusunun yoğunluğunu ve yapışıklığını azalttığını bildirmişlerdir. Düşük doz external radyasyon vererek 3 ay sonra epidural fibrozisi değerlendirmişlerdir. Kontrol grubunda grade 3 epidural fibrozis görülürken radyasyon verilen grupta ortalama grade 2 epidural fibrozis saptamışlardır (53,54).

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 (42,90). 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 (91). Bizim de özellikle kontrol grubunda kollajen yoğunluğu dikkat çekmiştir.

Klinik ve deneysel olarak en çok kullanılan materyal otojen yağ greftleridir (47-49). Keller ve ark yaptıkları çalışmada 24 adet köpeğe laminektomi yapmışlar ve laminektomi alanına serbest yağ grefti yerleştirmişlerdir. Altı hafta sonra yapılan histopatolojik incelemede epidural bölgede minimal fibrozis oranı saptanmıştır (92). Ancak Prusick ve ark diğer çalışmasında serbest yağ greftlerinin alttaki nöral dokulara bası yaparak kauda ekiuna sendromuna yol açabileceğini rapor etmişlerdir (51). Yağ greftlerinin, paraspinal adeleler ile dura arasında bir bariyer sağlayıp yapışıklığı azalttığı gösterilmiştir. Ancak uzun dönemde hacminin yaklaşık yarısını kaybedebileceğini, nekroz, kist, bası oluşturması ve yer değiştirebilmesi

nedeniyle uygulanmasında bu tür komplikasyonlar olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (49,50). Bizim çalışmamızda yağ grefti kullanılmamıştır.

He ve Revel 'in 1995'de ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada NSAİ ajan olan ketoprofenin sistemik enjeksiyonla verilmesinin diğer gruplara oranla %40 daha az epidural fibrozis oluşturduğu tespit edilmiştir (85).

Doğulu ve ark tarafından yapılan çalışmada tavşanlarda laminektomi sonrası oluşan epidural fibrozisi önlemeye yönelik topikal mitomycin-C kullanılmıştır (93). Altı tavşan kontrol grubu, altı tavşan mitomycin-C grubu olarak seçilmiş ve her iki gruba L4 laminektomi yapılmış ve kontrol grubuna serum fizyolojik diğer gruba topikal mitomycin-C uygulanmıştır. Bir ay sonra yapılan patolojik incelemede kontrol grubunun hepsinde grade 3 epidural fibrozis, mitomycin-C grubunda 4 tavşanda grade 1, 2 tavşanda grade 2 epidural fibrozis saptanmıştır.

Kortikosteroidlerin fibroblast proliferasyonunu engellediği ileri sürülmüş ve bu teze dayanılarak steroidli materyaller ve depo steroidler deneysel ve klinik olarak laminektomi sahalarına uygulanmıştır ve steroid konan laminektomi sahasında daha az yapışıklığın olduğu görülmüştür (69). Klinisyenlerce kortikosteroidlerin kollojenaz aktivitesini artırması nedeniyle epidural fibrozisi önlemek için topikal olarak uygulanmaktadır.

Epidural fibroziste ağrının ortaya çıkışı bazı mekanizmalar ile açıklanabilir. Gelişen skar dokusunun direkt olarak duraya veya radikse basısı ile ortaya çıkabilir. Diğer bir mekanizma ise aktivite sırasında radiküler gerilme nükleus pulposus kaynaklı fosfolipaz A2 salınımına neden olur ve araşidonik asit metabolitleri ortaya çıkarak prostoglandinler ve lökotrienler inflamasyonu artırıp ağrıya neden olur (47).

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 (Tablo 3) Duragen plus grubunda fibroblast dansitesi ve epidural fibrozis ortalama grade II olarak saptanmıştır (Tablo 4). Adcon-L grubunda yine benzer olarak fibroblast dansitesi ve epidural fibrozis ortalama grade II olarak tespit edilmiştir (Tablo 5). Chitin grubunda fibroblast dansitesini grade I ve epidural fibrozisi grade I olarak bulunmuştur (Tablo 6). He ve Revel'in

yaptıkları çalışmada bizim yapmış olduğumuz çalışmadaki gibi fibroblast dansitesi ile epidural fibrozis arasında doğru orantılı bir ilişki vardır (85). 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, araknoidal fibrozis ve inflamatuvar hücre dansitesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi. Kullanılan bütün antiadeziv ajanlar kontrol grubuna göre epidural fibrozis gelişimini anlamlı olarak düşürmüştür.

Chitin, makromoleküler polisakkaritten üretilen insan vücut elemanlarına benzer yapıda antiadeziv bariyerdir (77,78). Hücre fonksiyonlarını aktive eder, travmatize dokunun rejenerasyonunu artırarak iyileşmeyi sağlar (78). Günümüzde abdominal girişim sonrası intraperitoneal adezyonları azaltan koruyucu bir bariyer olarak kullanılmaktadır. Şahin M ve ark. ratlarda yapmış oldukları çalışmada abdominal cerrahi sonrası karın içi yapışıklıkları önlemek için chitini diğer adezyon bariyerleri karşılaştırmışlar ve chitin diğer antiadeziv ajanlardan daha iyi etki gösterdiğini belirtmişlerdir (94). Biyolojik bariyer olması, epitel rejenerasyonunu artırması, fibroblast gelişimini engellemesi, kanamayı azaltması antiadeziv etkisini ortaya çıkarır (80). Bu özellikleri ile ürün lokal adezyon bariyeri etkisinin ötesine geçmektedir.

Zeybek N ve ark ratlar üzerinde yaptıkları diğer bir çalışmada abdominal cerrahi sonrası gelişen periton içi yapışıklığı önlemek için suprogel kullanmışlar ve 21 gün sonra sakrifiye edilen deneklerde histopatolojik olarak adezyon dokusunun kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşürdüğünü göstermişlerdir (95). Bizim çalışmamızda da chitin grubu ile kontrol grubu arasında tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ve Adcon-L, Duragen plus'a göre epidural fibrozis ve araknoidal fibrozisde ciddi azalmalar görüldü ancak bunlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Adcon- L, bir karbonhidrat polimeri olup deneysel ve klinik çalışmalarda bu anti adezyon bariyer jelin peridural fibrozisi anlamlı biçimde azalttığı gösterilmiştir (63-65). Ancak Richter ve ark., yapmış olduğu çok merkezli çalışmada toplam 398 hasta üzerinde Adcon-L ile kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Literatürdeki genel sonucun aksine, araştırmacılar Adcon-L' nin epidural fibrozisi önlemede etkili olmadığını bildirmişlerdir (66). Adcon-L' nin klinik kullanımı konusunda farklı yaklaşımlar olmakla beraber deneysel çalışmalarda etkin olduğu kabul edilebilir. 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 (64). 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. Ancak Duragen plus ve chitin grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Literatürlerde Adcon-L'nin rezorbsiyon süresi dört hafta olarak belirtilmiştir (87). Bizim çalışmamızdaki histopatolojik kesitlerinde Adcon-L artığının olmaması bu fikri desteklemiştir.

Özellikle spinal cerrahide reoperasyonlar sırasında gelişen epidural fibrozisin duraya yapışıklığından dolayı dura yırtıkları ile sıkça karşılaşılmaktadır (96). Ayrıca travma sonucu kırık kemiklerin duraya penetrasyonu, menenjiom gibi duraya yapışık tümörlerin cerrahisi sonrası komplikasyonları önlemek amacıyla sıklıkla dura greftine ihtiyaç duyulur (97,98). Dural onarım dorsal defektlerde primer suture edilebilirken lateral veya anterior defektlerde primer onarım mümkün olmayabilir. Bu gibi durumlarda ve spinal cerrahinin çeşitli hastalıklarında kollojen matriks yapıda olan sütün gerektirmeyen duragen kullanılmaktadır (83). Üç boyutlu yapısı sayesinde fibroblastları içine alır ve bu infiltrasyon postoperatif 3-4. günlerde başlayıp 14. günde tamamen yerleşik hale gelir ve 6 hafta içinde tamamen rezorbe olur (81). Klinik çalışmalar içerisinde yabancı cisim reaksiyonu gözlenmeyip immunolojik olarak iyi tolerasyon göstermiştir (81,99). Bizim çalışmamızda histopatolojik olarak duragen plus'a ait artık bulunmayıp bu literatürü destekler niteliktedir. Haq ve ark. postoperatif epidural fibrozisi değerlendirmek için domuzlar üzerinde yaptıkları çalışmada duragen grubunda yabancı cisim reaksiyonuna rastlanmadığı, minimal yangısal reaksiyonun olduğu ve fibrozisin izlenmediğini belirtmişlerdir (100). Diğer bir çalışmada tavşanlar üzerinde yapılan epidural fibrozisi değerlendirmek için duragen ve yağ greftini karşılaştırmışlar. Sakrifikasyon sonrası kesitleri MRG' de ve histopatolojik olarak incelemişler ve sonuçta duragenin yağ greftine göre epidural fibrozisi önlemede daha etkin olduğunu göstermişlerdir (101). Bizim çalışmamızda da inflamatuvar hücre dansitesinin grade I düzeyde olması, epidural fibrozisin minimal derecede olması bu literatürle uyumluluk göstermiştir.

## 11. SONUÇ

BBCS' nun en önemli nedenlerinden biri olan epidural fibrozis spinal cerrahların sık karşılaştıkları bir durum olup, hastanın morbiditesini arttırmaktadır. Günümüze kadar epidural fibrozis üzerine birçok madde denenmiş olmasına rağmen halen etkin bir antiadeziv madde bulunamamıştır.

Bu çalışmada epidural fibrozis üzerinde daha önceden etkinliği bildirilmiş adezyon bariyeri olan Adcon-L, duragen plus gibi maddelerle yeni bir madde olan chitin (suprogel) kullanılmıştır. Deneysel çalışmada, kontrol grubunda ortalama grade 3 fibrozis tespit edilmiş olup ve diğer gruplar ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Gruplar arasında epidural fibrozisi önlemek açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Chitin grubunda epidural fibrozis ve araknoidal yapışıklıkların az olması dikkat çekici bulunmuştur.

Sonuç olarak kullanılan tüm maddeler postoperatif epidural fibrozisi azaltmaktadır. Yeni bir ürün olan chitin'in adezyon bariyerleri arasında bir seçenek olabileceği kanaatine varıldı. Ancak bu sonuçların kliniğe uygulanabilirliği açısından daha ayrıntılı ve ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu bir gerçektir.

## 12. ÖZET

Tavşanlarda oluşturulan deneysel epidural fibrozis sonrası adezyon bariyerleri ile chitin'in 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 duragen plus, III. grup laminektomi sahasına Adcon-L, IV. grup laminektomi sahasına chitin 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. Yeni bir ürün olan chitin'in adezyon bariyerleri arasında bir seçenek olabileceği kanaatine varıldı. Ancak bu sonuçların kliniğe uygulanabilirliği açısından daha ayrıntılı ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **13. SUMMARY**

The effects of adhesion barriers and chitin on epidural fibrosis compared in this experimental study. 28 rabbits divided 4 different groups. L5 total laminectomy performed under ketamine and xylazine anesthesia.

Group1 settled as control group and had no medications after laminectomy. Duragen plus at group2, AdconL at group3 and chitin at group 4 applied to laminectomy area. All groups sacrificed 6 weeks after laminectomy.

Histopathological features and changes between groups investigated via light microscope.

Grade 3 fibrosis determined in group1. Statistically significant differences between group1 and all other groups 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.

We concluded that a new generation adhesion barrier Chitin can be a good alternative to other medications. Further detailed studies needed to use Chitin in clinical practice.

## 14. KAYNAKLAR

1. Young WF, Jallo J: Failed back surgery Syndrome. Contemporary Neurosurgery 1993;15(21): 1-6.
2. 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.
3. 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.
4. Brodsky AE: Post-Laminectomy and Post-Fusion stenosis of the lumbar spine. Clin Orthop 1976; 155:130-138.
5. İmer M, Yanık B, Çobanoğlu S, Hüsenova G. Tavşanda laminektomi sonrası gelişen epidural fibrozise aprotinin'in etkisi. Türk Nöroşirürji Derneği 1996;Ek-9: 392.
6. Zileli M, Özer F. Omurilik ve Omurga Cerrahisi. Saray Medikal Yayıncılık Cilt 1, İzmir 2002, ss 18-41.
7. Dere F. Anatomi . Cilt 1, 2.Baskı Aydoğdu Ofset Matbası, Ankara 1990:121-145.
8. Ege R. Vertebranın Anatomisi. Ege R (Yazar): Omurga Vertebra. Türk Hava Kurumu Basımevi, Ankara 1992:21-44.
9. Özgen S, Naderi S, Pamir MN, Özek MM, Elmacı İ: Lomber disk hernisi cerrahisinde reeksplorasyonun nedenleri. Türk Nöroşirürji Dergisi EK-9 1996:340.
10. Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH (eds): Gray's Anatomy 37 th ed., Edingburg: Churchill Livingstone. 1989:267-1443.
11. Turgut M, Vargel İ, Özcan G, Kaynaroğlu V, Benli K, Özcan OE, Sağlam S: Yara iyileşmesi sürecinin özellikleri ve değişik faktörlerin bu süreç üzerine olan etkileri. Yeni Tıp Dergisi 12: 1995;142-148.
12. Anderson WAD, ( çev. Akyan TB ): Synopsis of pathology. İltihap ve Onarım. 3. baskı. Nobel Tıp Kitabevi 1986:S:60-86.
13. Robbins SL, Kumar V (cev: Uluoglu Ö): İltihap ve onarım Dördüncü baskı. WB saunders, Philadelphia 1990:S.32-75.
14. Mitchell RN, Cotran RS: Akut ve kronik inflamasyon: Temel Patoloji. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (ed) Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 6. Baskı. 2000:25-46.
15. Guyton AC: Dolaşım sistemi: Tıbbi Fizyoloji 3. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi 1989:301-313.
16. 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
17. Feldmann M, Male D: Cell cooperation in the immune response: Immunology. Roitt I, Brostoff J, Male D (eds). İkinci Baskı. Churchill Livingstone, London 1991:8.1-8.11.
18. 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. 2000:47-59.
19. Anderson WAD, ( çev. Akyan TB ): Synopsis of pathology. İltihap ve Onarım. 3. baskı. Nobel Tıp Kitabevi 1986: 60-86.
20. 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.

21. Şen O, Aydın V, Erdoğan B: Başarısız bel cerrahisi sendromu. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2001;3:315-318.
22. Gabriel EM, Friedman AH. The failed back surgery syndrome. Wilkins RH, Rengachary S.S (E.d). Neurosurgery. ABD: Mc Graw Hill, 1996:3863-3870.
23. 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
24. Coşkun 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.
25. 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.
26. Özcan E, Ketenci A: Bel Ağrısı Tanı ve Tedavi 1. baskı. Nobel Kitabevi 2003: 319-326
27. Long DM, Livingstone C: Chronic Back Pain Wall P.D Textbook of pain. 1999: 539-58.
28. 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.
29. Bryant MS, Bremer AM, Nguyen TQ. Autogeneic fat transplants in the epidural space in routine lumbar spine surgery. Neurosurgery 1983;13:367-370.
30. Bundschuh CV, Modic MT, Ross JS, Masaryk TJ, Bohlman H. Epidural fibrosis and recurrent disc herniation in the lumbar spine: MR Imaging Assessment. AJNR 1988;9:169-178.
31. 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.
32. Greenberg MS. Handbook of Neurosurgery. Greeberg Graphics, Inc. Lakeland, Florida 1994: 463-520.
33. Law JD, Ralph AW, et al. Reoperation after lumbar intervertebral disc surgery. J Neurosurg 1978; 48:259-263.
34. Cooper R.G, Mitchell W, Illingworth KJ, Clair Forbes W.S.T., Gillespie JE, Jayson MIV. The role of epidural fibrosis and defective fibrinolysis in the persistence of postlaminectomy back pain. Spine 1991; 16:1044-1048.
35. Ross JS, Obuchowski N, Zepp R: The postoperatiye lumbar spine: evaluation of epidural scar over a 1- Year period. AJNR Am J Neuroradiol 1998;19:183-186.
36. 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
37. Wilson J, Macdonald, Griffin D: Epidural steroid injection for nevre root compression. J.Bone Joint Surg Br 2005; 87-B:352-5.
38. Wujek JR, Ahmad S, Harel A, Mayer KH, Roufa D, Silver J: A carbohydrate polymer that effectively prevents epidural fibrosis at laminectomy sites in the rat. L experimental neurology 1991;114:237-245.
39. Yoshida M, Minamida A, Tamaki T, Kawakami M: Effect of steroid and lipopolysaccharide on spontaneous resorbtion of herniated intervertebral disc. Spine Apr 1998;15;23(8):870-6.

40. Aydın VM, Erdoğan B, Şen O, Caner H, Altinörs N: Mikroendoskopik diskektomi (MED). Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2001; 291-297.
41. Erdogan B, Caner H, Aydın V, Şen 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.
42. 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.
43. Key J, Ford LT: Experimental intervertebral-disc lesions. J Bone Joint Surg 1948;30-A(3):621-630.
44. 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.
45. Mc Culloch JA, Young PH: Wound healing and immobilization. Essentials of Spinal Microsurgery. Lippincott-Raven, Philadelphia 1998: 43-53.
46. Kahanovitz N, Viola K, Muculloch J: Limited surgical discectomy and microdiscectomy. Spine 1989;14: 79-81.
47. Franson RJ, Saal JS, Saal JA: Human disc phospholipase A2 is inflammatory. Spine 1992;17:129-132.
48. Langenskiold A, Valle M: Epidurally placed free fats grafts visualized by CT scanning 15-18 years after discectomy. Spine 1985;10:97-98.
49. Akkerveeken PF, Kraan WV, Muller JW: The fate of the free fat graft. Spine 1986;11:501-504.
50. Gill GG, Scheck M, Kelley ET, Rodrigo JJ: Pedicle fat grafts for the prevention of scar in low back surgery. Spine 1985;10:662-667.
51. 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.
52. Bora H, Aykol Ş, 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.
53. Gerstzen PC, Moosy 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.
54. Gerstzen PC, Moosy 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.
55. 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.
56. Abitbol JJ, Lincoln TL, Lind BI, Amiel D, Akesson WH, Garfin SR: Preventing postlaminectomy adhesion. Spine 1994;19:1809-1814.
57. Songer MN, Ghosh L, Spencer DL: Affects of sodium hyaluronate on peridural fibrosis after lumbar laminotomy and discectomy. Spine 1990;15:550-554.
58. Songer MN, Rauschnig W, Carson EW, Pandit SM: Alaysis of peridural scar formation and its prevention after lumbar laminotomy and discectomy in dogs. Spine 1995;20:571-580.

59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Selçuklu A, Paşaoğlu A, Akdemir H, Kurtsoy A, Patiroğlu TE: Urokinase for kontrol scar formation after laminectomy. *Spine* 1993;18:165-168.
63. Boyacı S, Bekar A, Kocaeli H, Doygun M, Tolunay Ş: Bel cerrahisi sonrası peridural fibrozisin engellenmesinde Adcon-L'in etkinliği. *Türk Nöroşirurji Derg* 2000;10:102-108.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. Şenel A, Gökyar A, Barış S, Çelik F: Laminektomi sonrası epidural yapışıklığın önlenmesinde silikon mesh kullanımı. *Türk Nöroşirurji Dergisi* 1998;8:72-77.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. Kalogrianitis S, Barrett P, Shackelford I: AJDCON-L and hypotension during lumbar microdiscectomy. *Br J Anaesth* 2001;87(5):770-771.
75. McAuley D, Russell C, Farling P: Adcon -L gel and intraoperative hypotension during lumbar discectomy. *Br J Neurosurg* 2004;18(2):180-182.
76. Lehr CM, Bouwstra JA, Schacht EH. In vitro evaluation of mucoadhesive properties of chitosan and some other natural polymers. *Int J Pharm* 1992;78:43-44.

77. Le Grand EK, Rodgers KE, Girgis W, et al. Comparative efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antithromboxane agents in a rabbit adhesion –prevention model. *J Invest Surg.* 1995;830:187-191
78. Bol'shakov IN, Nasibov SM, Kulaev DB. Use of liquid sorbents based on chitosan for treatment of diffuse forms of peritonitis. *Patol Fiziol Eksp Ter* 1994;3:49-50.
79. Muggarell. Antimicrobial properties of N-Carboxybutyl chitosan. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1990;27:2019-2023.
80. Biagini G. Wound management with N-Carboxybutyl chitosan. *Biomaterials* 1991;12:28-31.
81. DuraGen Instructions for Use, Integra Life Sciences Corporation, 1999
82. Narotam PK, Jose S, Nathoo N, Talyon C, Vora Y: Collagen matrix (DuraGen) in dural repair: analysis of a new modified technique. *Spine* 2004;29:2861-2869.
83. Narotam PK, Van Dellen JR, Bhoola KD: A clinicopathological study of collagen sponge as a dural graft in neurosurgery. *J Neurosurg* 1995;82:406-412.
84. Haq I, Cruz-Almeida Y, Siqueira EB, Norenberg M, Green BA, Levi AD: Postoperative fibrosis after surgical treatment of the porcine spinal cord: a comparison of dural substitutes. Invited submission from the Joint Section Meeting on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves, March 2004. *J Neurosurg Spine* 2005;2:50-54.
85. He Y, Revel M, Loty B: A quantitative model of postlaminectomy scar formation. *Spine* 20 1995;(5): 557-563.
86. Chaucoix J, Ficat C, Girard B: Repeat surgery after disc excision. *Spine* 1978;3:256-259.
87. 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.
88. Benoist M, Ficat C, Baraf P, Chaucoix J: Postoperative lumbar epiduro-arachnoiditis. Diagnostic and therapeutic aspects. *Spine* 1980;5:432-436.
89. 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.
90. Nussbaum CE, Mc Donald JV, Baggs RB. Use of vicryl mesh to limit epidural scar formation after laminectomy. *J Neurosurg* 1990;26:649-650.
91. 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.
92. Keller JT, Dunsker SB, Mc Whorter JM, Ongkiko CM, Saunders MC, Mayfield FH. The fate of autogenous grafts to the spinal dura. *J Neurosurg* 1978;49:412-418.
93. 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.
94. Sahin M, Cakir M, Avsar FM, Tekin A, Kucukkartallar T, Akoz M. The effects of anti-adhesion materials in preventing postoperative adhesion in abdominal cavity (anti-adhesion materials for postoperative adhesions). *Inflammation.* 2007 Dec;30(6):244-9.

95. Zeybek N, Kenar L, Yildiz F, Peker Y, Kurt B, Serdar M, Kusaslan R, Tufan T. The effect of Suproge® - macromolecule polysaccharide - on the formation of postoperative abdominal adhesions. *Balkan Military Medical Review* 2007;10:101-106.
96. Black P. Cerebral fluid leaks following spinal surgery: Use of fat grafts for prevention and repair. Technical note. *J Neurosurg* 2002;96(supp):250-252.
97. Parizek J, Mericka P, Husek Z, et al. Detailed evaluation of 2959 allogenic and xenogeneic dense connective tissue grafts (fascia lata, pericardium, and dura mater) used in the course of 20 years for duraplasty in neurosurgery. *Acta Neurochir(Wien)* 1997;139:827-838.
98. Carl AL, Matsumoto M, Whalen JT. Anterior dural laceration caused by thoracolumbar and lumbar burst fractures. *J Spinal Disord* 2000;13:399-403.
99. P. Narotam, A. Gousseau, G. McGinn. Collagen Matrix (DuraGen) for duraplasty following cranial and spinal surgery. 35th Canadian Congress of Neurological Sciences, Ottawa, Canada, June 2000.
100. Haq I, Cruz-Almedia Y, Siquera E, Norenberg M, et al. Postoperative fibrosis after surgical treatment of the porcine spinal cord: a comparison of dural substitutes. *J Neurosurg Spine* 2005;2:50–54.
101. Tatsui CE, Martinez G, Li X, Pattany P, Levi AD. Evaluation of DuraGen in preventing peridural fibrosis in rabbits. *J Neurosurg Spine*. 2006 Jan;4(1):51-9.

## 15. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince destek olan Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroşirurji Ana Bilim Dalı Başkan Vekili değerli hocam Prof. Dr. İnci Mevlitoğlu'na, tezimin hazırlanmasında bana her zaman yardımcı olan saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Alper Baysefer'e ve eğitimimde katkısı olan hocalarım Prof. Dr. Ertuğ Özkal, Prof. Dr. Uğur Erongun, merhum Prof. Dr. Osman Acar, Doç. Dr. M. Erkan Üstün, 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.

Aynı zamanda tezimde bana yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. H. Hasan Esen ve Dr. Lütfi Saltuk'a, uzmanlık eğitimim süresince çalışmaktan mutluluk duyduğum bütün araştırma görevlisi arkadaşlarıma, klinik çalışanlarımıza teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca maddi ve manevi desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen, verdiğim kararlarda her zaman yanımda olan aileme sonsuz şükranlarımı sunarım.

Dr. Fatih Keskin

