



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ KLİNİĞİ**

**RATLARDA LOKAL VE SİSTEMİK UYGULANAN ASKORBİK**  
**ASİDİN EPİDURAL FİBROZİS ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Recep POLAT**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL 2025**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ KLİNİĞİ**

**RATLARDA LOKAL VE SİSTEMİK UYGULANAN ASKORBİK**  
**ASİDİN EPİDURAL FİBROZİS ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Recep POLAT**

**Tez Danışmanı:**  
**Prof. Dr. Yunus ATICI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL 2025**

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>İ</b>
<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>İİ</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>İV</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>V</b>
<b>ŞEKİLLER</b> .....	<b>VI</b>
<b>TABLolar</b> .....	<b>Vİİ</b>
<b>1. GİRİŞ BÖLÜMÜ</b> .....	<b>8</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>11</b>
2.1. Epidural Fibrozis Tanımı: .....	11
2.2. Tarihçe: .....	11
2.3. Etyoloji:.....	12
2.4. Tanı: .....	12
2.4.1. Direkt grafi:.....	13
2.4.2. Myelografi: .....	13
2.4.3. Elektromyelografi: .....	13
2.4.4. Bilgisayarlı tomografi: .....	13
2.4.5. Magnetik rezonans:.....	13
2.5. Klinik: .....	14
2.6. Ayırıcı tanı: .....	14
2.7. Tedavi:.....	15
2.7.1. Konservatif tedavi:.....	16
2.7.2. Cerrahi tedavi:.....	16
<b>3. MATERYAL VE METOD</b> .....	<b>19</b>
3.1. Cerrahi uygulamalar .....	19
3.2. Histopatolojik Değerlendirme .....	22
3.3. İstatistik Analiz .....	24
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>25</b>
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>35</b>
5.1. Epidural fibrozis.....	36
5.2. Akut ve kronik inflamatuvar hücreler .....	37
5.3. Vasküler proliferasyon .....	37
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	<b>38</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	<b>39</b>

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim sürecince, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak bana rehberlik eden, kıymetli zamanını ayıran ve bilimsel çalışmalarda yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Yunus ATICI'ya saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlığım sürecinde bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRKMEN'e, değerli idari sorumlumuz Op. Dr. Ahmet ŞENEL'e, Başasistanlarımız Doç. Dr. Sinan ERDOĞAN'a, Doç. Dr. Fevzi Birişik'e, Doç. Dr. Engin ÇARKÇI'ya, ağabeylerim, Op. Dr. Ali BAYMAN'a, Op. Dr. İlhan AÇIKGÖZ'e, Op. Dr. Mustafa GÜNGÖR'e, Op. Dr. İ.Erhan MUMCUOĞLU'na, Op. Dr. Zafer SOLAK'a, Op. Dr. Albert ÇAKAR'a, Op. Dr. Tahsin GÜRPINAR'a, Op. Dr. Barış ACAR'a, Op. Dr. Ahmet Sinan KALYENCİ'ye sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım. Ayrıca deneysel tez çalışmamda her aşamada birlikte çalıştığımız yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Esra ÇİRCİ ÖZYÜREK'e, Uz. Dr. Arzu ALGİM GEDİK'e, Op. Dr. Saltuk Buğra TEKİN'e teşekkürlerimi sunarım. Asistanlık dönemimde kliniğimizde birlikte çalışma fırsatı bulduğum, Doç. Dr. Alican BARIŞ'a, Op. Dr. Murat EREN'e, Op. Dr. Neşet TANG'a, Op. Dr. İbrahim DOĞAN'a, Op. Dr. İlhan KETENCİ'ye, Op. Dr. Selman SERT'e, Op. Dr. Mehmet Akif AKTAŞ'a, Op. Dr. Zana ÖZMEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık dönemimde birlikte çalışmaktan daima mutlu olduğum asistan arkadaşlarım, Dr. Özgür Doğuş GÖZLÜ'ye, Dr. Emre CİHAN', Dr. Kadircan ÖZBALTACI'ya, Dr. Batuhan DEDE'ye, Dr. Şerefhan Renas BAĞATIR'a, Dr. Cemal AÇIKGÖZ'e, Dr. Yunus Emre DİKİCİ'ye, Dr. Alperen KILIÇARSLAN'a, Dr. Onur GÜNDAY'a, Dr. Ahmet ŞENGÜL'E, Dr. Doruk Kaan BAŞTÜRK'e, Dr. Şevket HANCI'ya, Dr. Çevik Orkun ÖZCANDAN'a, Dr. Furkan Oğuz KAMILOĞLU'na, Dr. Ali Yiğit KAŞIKÇI'ya, Dr. Volkan SÜLEYMANOĞLU'na, Dr. Enes Sıddık İPEK'e, Dr. Haydar Can İNAN'a, Dr. Yağız FURTUN'a, Dr. Ziya KUNTER'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmada yardımlarını esirgemeyen Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Labratuarı Veteriner Hekim'i sayın Dr. Mert ÇELİKTEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Serviste, ameliyathanede ve poliklinikte katkıları ve özverili çalışmaları için hemşire arkadaşlarıma, başta Cemal HAMZA olmak üzere tüm ortopedi teknisyenlerimize, sekreterlerimize ve personellerimize sevgilerimi sunarım. Hayatımın her anında yanımda olan anneme, babama, kardeşlerime ve sevgilim Tuğçe Nur SARIHAN'a teşekkürlerimi sunarım.



## ÖZET

Bu çalışmada ratlarda lomber laminektomi sonrası gelişen epidural fibrozis üzerine askorbik asidin lokal ve sistemik kullanımının potansiyel etkilerine baktık.

Bu çalışmada, 4 aylık erişkin erkek whiskers cinsi 32 rat kullanıldı. Hayvanlar, eşit şekilde dört gruba ayrıldı: 1. grup kontrol grubu, 2. grup lokal grubu, 3. grup lokal + sistemik grubu ve 4. grup sistemik grubu olmak üzere. Tüm ratlara, L2 ve L3 vertebralarına bilateral laminektomi uygulandı (her bir denekte iki seviye). Lokal grubu ve lokal + sistemik grubuna, laminektomi sonrası fasyaları kapatılmadan önce lokal toz formundaki askorbik asit eklenmiştir. Sistemik grubu ve lokal + sistemik grubuna ise intraperitoneal olarak 100 mg/kg askorbik asit uygulanmış ve bu iki grupta sakrifikasyona kadar aynı protokol takip edildi. 5 haftanın sonunda lomber vertebralar bütün halinde çıkarıldıktan sonra formaldehit çözeltisinde sabitlenmiş ardından demineralize edildi. Hazırlanan örnekler, hematoksil-eozin ve Masson Trichrome ile boyanarak analiz edildi. Epidural fibrozis, akut ve kronik inflamatuvar hücreler ile vasküler proliferasyon değerlendirilmiş olup, kesitler grupların ayrıntıları hakkında bilgisi olmayan bir patolog tarafından dört aşamada incelendi. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile analiz edilmiştir. Normal dağılım göstermeyen nicel bağımsız verilerin analizinde Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri, nitel bağımsız verilerin değerlendirilmesinde ise ki-kare testi ve koşullar sağlanmadığında Fisher testi kullanılmıştır. Tüm istatistiksel analizler SPSS 27.0 yazılımı ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışma grupları karşılaştırıldığında sistemik askorbik asit uygulanan iki grupta vasküler endotelyal proliferasyon ve akut inflamatuvar hücreler minimal düzeyde daha yüksek bulunmuş fibrozis ve kronik inflamatuvar hücrelerde fark görülmemiştir. Görülen farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ). Sonuç olarak bu çalışmada sadece epidural aralıkta ve epidural alandan ekstra cerrahi sahadada bu parametrelere baktığımızda anlamlı bir fark bulunamamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Epidural fibrozis, laminektomi, Askorbik asid, histolojik değerlendirme, rat

## ABSTRACT

In this study, we investigated the potential effects of local and systemic use of ascorbic acid on epidural fibrosis developing after lumbar laminectomy in rats.

In this study, 32 rats of 4-month-old adult male whiskers breed were used. The animals were equally divided into four groups: 1st group as control group, 2nd group as local group, 3rd group as local + systemic group and 4th group as systemic group. All rats underwent bilateral laminectomy of L2 and L3 vertebrae (two levels in each subject). Ascorbic acid in the form of local powder was added to the local group and local + systemic group before closing the fascia after laminectomy. In the systemic group and local + systemic group, 100 mg/kg ascorbic acid was administered intraperitoneally and the same protocol was followed in these two groups until sacrifice. At the end of 5 weeks, the lumbar vertebrae were removed whole and fixed in formaldehyde solution and then demineralised. The prepared specimens were stained with haematoxylin-eosin and Masson Trichrome and analysed. Epidural fibrosis, acute and chronic inflammatory cells and vascular proliferation were assessed and the sections were examined in four stages by a pathologist who was not familiar with the details of the groups. The distribution of variables was analysed by Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests were used to analyse quantitative independent data that did not show normal distribution, and the chi-square test and Fisher's test were used to evaluate qualitative independent data. All statistical analyses were performed with SPSS 27.0 software.

When the study groups were compared, vascular endothelial proliferation and acute inflammatory cells were found to be minimally higher in the two groups treated with systemic ascorbic acid, while no difference was observed in fibrosis and chronic inflammatory cells. These differences were not statistically significant ( $p > 0.05$ ). In conclusion, in this study, no significant difference was found when we looked at these parameters only in the epidural space and in the extra surgical field from the epidural space.

**Keywords:** Epidural fibrosis, laminectomy, Ascorbic acid, histologic evaluation, rat

## ŞEKİLLER

- Şekil 3.1.** Whiskers cinsi erişkin rat ..... 19
- Şekil 3.2.** Erişkin rata lomber laminektomi uygulanması ..... 20
- Şekil 3.3.** Ratta lomber laminektomi sonrasında medulla spinalisin görüntüsü ..... 21
- Şekil 3.4.** Histopatolojik inceleme için medulla spinalisin blok şeklinde çıkarılması..21
- Şekil 3.5.** Histopatolojik inceleme için laminektomi yapılan alanın işaretlenmesi... 22
- Şekil 4.1.** Masson Trichrome boyama yöntemi kullanılarak görüntülenen laminektomi alanındaki evre 3 epidural fibrozis, kontrol grubundan alınan bir örnek. Farklı büyütme seviyelerinde (X 100 ve X 20 ) detaylı analiz ..... 26
- Şekil 4.2.** Hematoksilen eozin boyama yöntemi kullanılarak laminektomi bölgesindeki evre 2 akut inflamatuvar hücrelerin görüntüsü sunulmaktadır. Bu görüntü, lokal askorbik asit uygulanan gruptan alınan bir örneğe dayanmaktadır. Farklı büyütme seviyelerinde (X400 ve X20),..... 27
- Şekil 4.3.** Hematoksilen eozin boyama yöntemi kullanılarak görüntülenen laminektomi bölgesindeki evre 2 artmış kronik inflamatuvar hücrelerin görünümü sunulmaktadır. Bu görüntü, sistemik gruptan alınan bir örneğe dayanmaktadır. Farklı büyütme seviyelerinde (X 400 ve X 20 ) ..... 27
- Şekil 4.4.** Hematoksilen eozin boyama yöntemi kullanılarak görüntülenen laminektomi bölgesindeki evre 2 artmış vasküler proliferasyonun görünümü, sistemik ve lokal askorbik asit uygulanan gruptan alınan bir örnek ile gösterilmektedir. Farklı büyütme seviyelerinde (X 100 ve X 200)..... 28

## TABLolar

<b>Tablo 2.1.</b> Epidural fibrozisin nedenleri ve etyolojik faktörler .....	12
<b>Tablo 2.2.</b> Başarısız omurga cerrahisi sendromunun sebepleri .....	15
<b>Tablo 2.3.</b> Epidural fibrozisin engellemek amacıyla yapılan çalışmalar.....	17
<b>Tablo 3.1.</b> Epidural fibrozisin evrelendirilmesi.....	23
<b>Tablo 3.2.</b> Vasküler endotelial proliferasyon, akut inflamasyon ve kronik inflamasyonun ve değerlendirilmesi.....	23
<b>Tablo 4.1.</b> Histolojik verilerin gruplara göre dağılımı.....	25
<b>Tablo 4.2.</b> Grupların bakılan parametrelere göre istatistiksel dağılımı.....	29
<b>Tablo 4.3. , Tablo 4.4.</b> Akut inflamasyonun gruplara göre istatistiksel değerlendirilme verileri.....	29,30
<b>Tablo 4.5. , Tablo 4.6.</b> Kronik inflamasyonun gruplara göre istatistiksel değerlendirilmesi.....	31
<b>Tablo 4.7. , Tablo 4.8.</b> <i>VEGF</i> ' in gruplara göre istatistiksel değerlendirilmesi..	32,33
<b>Tablo 4.9. , Tablo 4.1.1.</b> Epidural fibrozisin gruplara göre istatistiksel değerlendirilmesi.....	33,34

## 1. GİRİŞ BÖLÜMÜ

Epidural fibrozis, epidural boşlukta fibröz dokunun oluşumuyla karakterize edilen bir durumdur.<sup>1</sup> Epidural bölgede meydana gelebilecek enfeksiyonlar, yapılan epidural enjeksiyonlar ve cerrahi girişimler sonrası bu alanda farklı derecelerde fibrozis görülebilir.<sup>16</sup> Epidural fibrozisin yoğunluğu, gerçekleştirilen cerrahi müdahalenin niteliği, cerrahi tekniklerin genişliği ve fibrinolitik faktörlerin etkisi gibi birçok unsur tarafından şekillenebilir.<sup>18</sup>

Epidural fibrozis, omurgaya yönelik cerrahi müdahaleler sonrasında gelişen ve yara iyileşme sürecinde paravertebral kaslar, spinal kord ve sinir köklerini etkileyen çeşitli fizyolojik mekanizmalar sonucunda ortaya çıkan bir durumdur. Bu süreçte, cerrahi yaranın iyileşme evresinde dura ve sinir kökleri üzerinde kan birikmesi, paravertebral kaslardan fibroblastların bu bölgeye göç etmesine yol açar. Zamanla fibroblastlar yerlerini kollajen dokusuna bırakır ve böylece epidural fibrozis gelişir.<sup>4,44</sup>

Omurga cerrahisi sonrası laminektomi uygulanan hastalarda epidural fibrozis görülme oranının %6 ile %20 arasında değiştiği belirtilmektedir.<sup>11</sup> Omurga cerrahilerinden sonra başarısız bel sendromu vakalarının yaklaşık %5-10 oranında ortaya çıktığı bildirilmiştir.<sup>7</sup> Lomber cerrahi müdahalelerin ardından yapılan tekrar operasyonların yaklaşık %24'ünün epidural fibrozis ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Fan ve ekibinin yürüttüğü araştırmada, epidural fibrozisin başarısız bel sendromu vakalarında %33 gibi yüksek bir orana ulaşabileceği ileri sürülmüştür.<sup>21</sup>

Epidural fibrozis, ameliyat sonrası hastalarda, preoperatif dönemde görülen nöral kompresyon belirtilerinin düzelmemesiyle kendini gösterebilir. Araştırmalar, lomber disk cerrahisi sonrası ortaya çıkan tekrarlayan semptomların, başka bir patoloji saptanmadığında, çoğunlukla epidural fibrozisle bağlantılı olabileceğini ortaya koymaktadır.<sup>35</sup>

Epidural fibrozis tedavisinde öncelikle konservatif yöntemler tercih edilir. Bu yöntemler arasında nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) kullanımı,

paravertebral kas içine yapılan kortikosteroid enjeksiyonları ve yatak istirahati bulunur. Konservatif tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda, epidural fibrozisi ortadan kaldırmaya yönelik cerrahi müdahaleler gündeme gelebilir.

Yapılan araştırmalara göre, tekrarlayan cerrahi girişimler sırasında komplikasyonların ortaya çıkma oranının %11.6 düzeyinde olduğu ve bu tür operasyonlar sonrasında epidural fibrozisin daha yaygın görülebileceği belirtilmektedir.<sup>22,53</sup>

Epidural fibrozis için mevcut tedavi seçenekleri değerlendirildiğinde, sürecin hastalar için uzun süren, maliyetli, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve ciddi iş gücü kaybına yol açan bir yapıya sahip olduğu anlaşılmaktadır. Bu tür etkiler nedeniyle, epidural fibrozisin oluşumunda rol oynayabilecek faktörlerin tespit edilmesi büyük bir önem taşımaktadır. Bugüne kadar birçok araştırmacı, epidural fibrozisin önlenmesi amacıyla çeşitli maddeler ve yöntemlerin etkinliğini değerlendirmiştir. Farklı yaklaşımlar denenmiş ve bu konudaki çalışmalar epidural fibrozis gelişimini en aza indirmek için çeşitli stratejiler sunmuştur. Esra Çirci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada endojen östrojenin epidural fibrozisi üzerine etkilerine bakılmıştır<sup>98</sup>. Literatürde bununla ilgili bir çok materyal ve yöntem denenmiştir.<sup>4, 5, 15, 23, 25, 27, 32, 38, 40-42, 45, 46, 50, 58-61, 63, 66, 78, 81</sup>

Bu çalışmaların arasında çok azının klinik kullanımda geçerliliği olmuştur ve net bir konsensus oluşamamıştır.

Omurga cerrahileri sonrası oluşan epidural fibrozis üzerinde Askorbik asid kullanımının oluşturabileceği etkileri ile ilgili daha önce yapılmış çalışmalarda belirlenmemiştir. Askorbik asidin yara iyileşmesi üzerine oluşturabileceği potansiyel etkilerini irdeleyen çalışmalar mevcuttur<sup>85,92</sup>. Askorbik asid kollajen sentezinde bir koenzimdir, aynı zamanda vücuttaki önemli ve güçlü bir antioksidandır<sup>85,86,90,91,92</sup>. askorbik asidin İnflamatuvar yanıtı antioksidan özelliği ile azalttığı ve hücrel proliferasyonda azalmaya yol açtığı bazı deneysel çalışmalarda belirtilmiştir<sup>86,87,88,89,90,91,92</sup>.

Omurga cerrahisi kapsamında laminektomi sonrası epidural fibrozis gelişiminde rol oynayabilecek faktörlerin tespit edilmesi, bu durumun önlenmesine yönelik etkili stratejilerin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmadaki hedefimiz, ratlarda spinal cerrahi sonrasında oluşan epidural fibrozis dokusu üzerinde askorbik asidin potansiyel etkilerini değerlendirmek ve askorbik asidin fibrozis oluşumunu gerçekten azaltma kapasitesini araştırmaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. EPİDURAL FİBROZİSTANIMI:

Epidural fibrozis, epidural boşlukta fibröz dokunun birikmesiyle ortaya çıkan bir süreç olarak tanımlanır. Laminektomi sonrası doğal olarak gelişebilen bu durum<sup>83</sup>, Martinez ve ekibi tarafından "laminektomi membranı" olarak adlandırılmıştır<sup>4</sup>. Cerrahi müdahaleye bağlı doku hasarı sonucunda fibroblastlar çoğalır, epidural bölgedeki hematoma içine göç eder ve kollajenden oluşan granülasyon dokusunun oluşumuna neden olur.

Mikroskopik incelemede, gevşek ve ödemli bir ara madde içinde fibroblastlar, inflamatuvar hücreler ve yeni oluşmuş kan damarları gözlemlenir. Granülasyon dokusunun organizasyonu ilerledikçe inflamasyon hücrelerinin sayısı azalır, fibroblastlar tarafından kollajen üretilmeye başlanır ve kapillerlerin belirginliği azalır. Sonuçta, damar yapısı olmayan, neredeyse hücresiz ve kollajen liflerinden oluşan yoğun bir skar dokusu meydana gelir. Bu yapı, epidural fibrozis olarak adlandırılır. Gelişen fibrotik skar dokuların çevresindeki anatomik yapılar üzerinde oluşturduğu bası, çeşitli sorunlara yol açabilir.<sup>8</sup>

### 2.2. TARİHÇE:

Epidural fibrozis, ilk kez 1948 yılında Key ve Ford tarafından tanımlanmıştır. Cerrahlar, lomber diskektomi sonrası gelişen epidural fibrozisin sinir köklerinde baskıya neden olabileceğini bildirmiştir. Key ve Ford'un teorisine göre, laminektomi sonrasında ortaya çıkan epidural fibrozis, diskektomi sırasında anulus fibrozise verilen hasardan kaynaklanmaktadır.<sup>39</sup>

1974 yılında La Rocca ve MacNab, epidural fibrozisin gelişimini açıklamak amacıyla "post laminektomi membranı" modelini ortaya koymuşlardır. Bu teori, araştırmacılar tarafından büyük ilgi görmüştür. Model, epidural fibrozisin laminektomi sonrası gelişen epidural hematoma tabakasına, paravertebral kasların derin

yüzeylelerinden gelen fibroblastların göçü ile oluşan yoğun fibrotik skar dokusu şeklinde meydana geldiğini öne sürmektedir.<sup>44</sup>

### 2.3. ETYOLOJİ:

Epidural fibrozis etyolojisinde yer , operasyonla ilişkili olan faktörler ve operasyon dışı faktörler olarak iki ana gruba ayrılabilir. Bu faktörlerin detaylı bir şekilde açıklandığı Tablo 2.1'de, epidural fibrozisin oluşumunda etkili olabilecek etmenler listelenmiştir.

**Tablo 2.1: Epidural fibrozisin nedenleri ve etyolojik faktörler**

<b>Cerrahiye bağlı olmayan faktörler</b>
Epidural alanda gözlenen enfeksiyonlar
Epidural bölgede katater uygulamaları
Menenjit
<b>Cerrahiye bağlı olan faktörler</b>
Ameliyat yaklaşımının genişliği
Uygulanmış olan ameliyat tekniği
Ameliyat esnasında hemostaz
Ameliyat alana yerleştirilecek yabancı madde olması
<b>Fibrinolizisi azaltabilen faktörler</b>
Sigara kullanımı ve obezite
Yükselmiş trigliserid seviyeleri ve GGT seviyeleri
Laminektomiden sonra oluşabilen kifoz artışı ve lordoz azalması

### 2.4. TANI:

Tanı sürecinde anamnez ve nörolojik muayene büyük bir öneme sahiptir. Anamnez sırasında ağrının başlangıç zamanı, yeri, radiküler yayılımın olup olmadığı ve ağrıyı azaltan ya da artıran faktörler detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır. Nörolojik muayene ise ayrıntılı olarak yapılmalı ve preoperatif dönemde mevcut olan şikayetlerle karşılaştırılmalıdır. Eğer organik bir patolojiye işaret etmeyen bulgular söz konusuysa, psikolojik rahatsızlıklar ve hastanın sekonder kazanç sağlama olasılığı da

dikkate alınmalıdır. Semptomlar, anamnez ve nörolojik muayene bulgularıyla uyumlu olduğu takdirde radyolojik görüntüleme yöntemlerinden faydalanılması önerilmektedir.

#### **2.4.1. Direkt grafi:**

Ayırıcı tanı süreçlerinde, dinamik radyografilerin instabilite hakkında bilgi sağlayabildiği belirtilmiştir; ancak bu yöntem epidural fibrozisin tanısını koymakta etkili değildir. <sup>2</sup>.

#### **2.4.2. Myelografi:**

Myelografi sırasında epidural fibrozis, kontrast maddenin epidural boşluktan geçişini zorlaştırabilir. Bununla birlikte, myelografi genellikle epidural fibrozisin tanısında yaygın olarak kullanılan bir yöntem değildir.

#### **2.4.3. Elektromyelografi:**

Perkütan yöntemler, nöropatileri ekarte etmek ve radikülopatinin tespit edilmesi gibi ayırıcı tanı süreçlerinde kullanılmaktadır.

#### **2.4.4. Bilgisayarlı tomografi:**

Osseöz dokuların görüntülenmesinde en etkili yöntemlerden biri olarak kabul edilir. Bununla birlikte, operasyon sonrası dönemde epidural fibrozisin kontrastsız görüntüleme yöntemleriyle tespit edilmesi zordur, çünkü bu dönemde epidural yağ ödemlidir. Yinede kontrastlı bilgisayarlı tomografi kesitleri, disk hernisinin nüksetmesini epidural fibrozisten ayırt etmede faydalı olabilir. Buna rağmen, manyetik rezonansa üstünlüğü kanıtlanmamıştır

#### **2.4.5. Magnetik rezonans:**

Epidural fibrozisin tanısında manyetik rezonans görüntüleme (MRG), en etkili yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir. Epidural fibrozis ile nüks disk hernisi ayırımında, kontrastsız manyetik rezonans görüntüleme, kontrastlı bilgisayarlı tomografi kadar faydalı olabilir. Bununla birlikte, intravenöz kontrastlı manyetik

rezonans kesitleri, epidural fibrozis tanısında altın standart olarak değerlendirilmektedir. Epidural fibrozisin en iyi şekilde değerlendirilmesi, genellikle cerrahiden sonraki 4-6 aylık dönemde manyetik rezonans ile yapılmaktadır.<sup>10, 67</sup>

## **2.5. KLİNİK:**

Ameliyat sonrası dönemde epidural fibrozis gelişen hastalarda süregelen bel ağrıları ve radiküler şikayetler görülür.<sup>1</sup> Postoperatif muayenelerde, etkilenen sinirlerin köklerine karşılık gelen dermatomlarda güç kaybı, hipoestezi ve düz bacak kaldırma testinin pozitif olması gibi bulgular gözlemlenebilir. Epidural fibrozis oluşum sürecinin genellikle 3 hafta ile 3 ay arasında tamamlandığı belirtilmektedir. Bundan dolayı semptomlarda bu süreç içerisinde gözlemlenmeye başlanır. Daha erken dönemde operasyon esnasında sinir köklerinde ve epidural alanda ki yağ dokusunda oluşan ödemin benzer semptomlarla bulguların görülebileceği akılda tutulmalıdır. Bazı çalışmalarda epidural bölgede ki fibrozisin değerlendirmesinde ideal sürenin ameliyat sonrasındaki 4-6 ay olduğu görüşü bildirilmiştir.<sup>3, 77</sup>

## **2.6. AYIRICI TANI:**

Cerrahi müdahaleye rağmen hastaların şikayetlerinin devam etmesi, "başarısız bel cerrahisi sendromu" olarak adlandırılmaktadır. Omurga cerrahisi sonrası bu sendromun görülme oranı %5 ila %10 arasında değişmektedir<sup>7</sup>. Başarısız bel cerrahisi sendromu sebebiyle gerçekleştirilen tekrar operasyonların en yaygın iki nedeni ise disk hernisi ve epidural fibrozistir<sup>21</sup>. Sendromun nedenleri Tablo 2.2'de ayrıntılı şekilde açıklanmıştır. Epidural fibrozisin ayırıcı tanısında, diğer olası faktörlerin de göz önünde bulundurulması önem taşımaktadır.

**Tablo 2.2. Başarısız omurga cerrahisi sendromunun sebepleri**

**Primer patolojinin cerrahi müdahale ile tedavi olmadığı durumlar**

- Doğru seviyenin açılmaması
- Diskin çıkarılmaması
- İnstabilite veya stenozun giderilememesi

**Cerrahi sebebiyle gelişebilen patolojiler**

a)Erken dönemde gelişebilecek komplikasyonlar

- Travmatik radükülopati
- Foramenin çökmesi
- Epidural fibrozis
- Tekrarlayan disk hernisi
- Spondilolistezis
- Diskitis
- Pseudomeningosel
- Araknoidit
- Pseudoartroz
- Fiksatorün gevşemesi veya kırılması
- Fiksatorün optimal yerleştirilmemesi
- Kemik greftinin alındığı alanda ağrı

b)Geç dönemde gelişebilecek komplikasyonlar

- Komşu segmentte stenoz veya instabilite gelişimi
- Skolyoz eğrisinin üzerinde veya altındaki seviyede kök basısı

**Organik bir patolojiyle bağlantılı olmayan durumlar**

- Hastada motivasyonun eksik olması
- İlaç bağımlılığı
- Sekonder kazançlar
- Psikolojik

**2.7. TEDAVİ:**

Epidural fibrozisin konservatif ve cerrahi tedavi olmak üzere iki tedavi seçeneği vardır.

### 2.7.1. Konservatif tedavi:

Epidural fibrozis tedavisinde kesinleşmiş uzlaşmış bir görüş bulunmamaktadır. Bazı omurga cerrahisi yapılan merkezlerde epidural fibrozis oluşumunu engellemek için operasyon alanına metilprednizolon asetat yapılması ve iyi bir kanama kontrolü sağlanmaktadır. Epidural fibrozis problemi olan hastaların laminektomi alanlarına tomografi ya da floroskopi eşliğinde depo steroid enjeksiyonu yapılması önerilen çalışmalar mevcuttur.<sup>26, 71</sup> Lutze ve ark. postoperatif dönemde semptomları devam eden 40 vakada kortokosteroid ve anestezi uygulanması sonrası şikayetlerin belirgin bir şekilde azaldığını belirtmişlerdir.<sup>54</sup> Epidural fibrozise invazif işlemler dışında non steroidal antiinflamatuvar ve uzun süreli yatak istirahati gibi non invazif seçeneklerde mevcuttur. Epidural fibrozisin bu non invazif tedavi önerilerinde de 6-12 aylık zamam diliminde disk basısının gerilediği, ağrı ve semptomların azaldığı bildirilmiştir.<sup>68</sup> Konservatif tedavi başarısız olduğunda cerrahi tedaviye başvurulur.

### 2.7.2. Cerrahi tedavi:

Epidural fibrozis cerrahisinde ana hedef oluşan fibröz dokuyu eksize edip miktarını azaltarak basıyı ortadan kaldırmaktır ancak tekrarlayan operasyonlarda cerrahi sahada tekrar oluşan epidural fibrozis sıklıkla başarısızlığa neden olmaktadır.<sup>22</sup> Yayınlanan bazı çalışmalarda epidural fibrozis gelişmesi sebebiyle opere olan hastalarda tekrar basıya bağlı başarısız bel sendromu semptomlarının görülme oranı 20-36 arasında belirtilmiştir.<sup>5</sup> epidural fibrozis sebebiyle tekrarlayan operasyonlarda enfeksiyon ve dural yırtık tarzında komplikasyonlar %11.6 oranında görülür.<sup>7</sup>

Epidural fibrozis oluşumunu engellemeye yönelik çok fazla sayıda yöntem ve etken deneysel çalışmalarda araştırılmıştır. Bunlar aşağıda 2.3 numaralı tabloda özetlenmiştir. Araştırmacılar deney hayvanı olarak rat, tavşan, domuz, köpek gibi hayvanlar üzerinde çalışmışlardır. Bazı çalışmalarda ratlarda 30. günden sonra oluşan epidural fibroziste herhangi bir anlamlı değişiklik olmadığını bildirmişlerdir.<sup>33</sup> Daha büyük hayvanlara göre ratların yaşam döngüsü daha kısa olduğu için rat kullanılmasının deney süresini daha kısa tutacağı düşüncesindeyiz.

Tablo 2.3. Epidural fibrozisi engellemek amacıyla yapılan çalışmalar

Bevacizumab <sup>51,73</sup>
Adcon-L <sup>65</sup>
Heparinize materyal <sup>42</sup>
Karboksümetil selüloz <sup>40</sup>
Polivinil alkol hidrojen membran <sup>34</sup>
CO <sub>2</sub> lazer <sup>15</sup>
Düşük doz radyasyon <sup>6, 27, 28</sup>
Dekorinin <sup>95</sup>
Elastaz <sup>59</sup> , Fibrin glue <sup>78</sup>
Visköz solüsyon olarak sodyum hyaluronat <sup>75</sup>
Yağ grefti <sup>41,62,79</sup>
Karbonhidrat polimeri (GT 1582/ GL 402) <sup>66,81</sup>
Mitomisin-c <sup>47, 48,84</sup>
Pimekrolimus <sup>30</sup>
Polilaktik asit <sup>46,49, 59</sup>
Doku plasminojen aktivatör <sup>12, 32</sup>
rESWT <sup>93</sup>
Rekombinant human bone morphogenic protein-2 <sup>58</sup>
Serbest otojen laminar kemik grefti <sup>45</sup>
Silastik membran ve politetrafloroetilen bariyer <sup>17</sup>
Siklosporin A <sup>82</sup>
Vikril mesh <sup>60</sup>

Biyolojik ve biyolojik olmayan temel iki grup materyal deneysel çalışmalarda kullanılmıştır. Çoğu kullanılan materyal laminektomi yapılan alandaki duranın üzerini örterek fibroblastların bölgeye göçmesini böylelikle epidural fibrozis gelişmesini engellemeye yöneliktir. Pek çok yöntem ve farklı materyal denenmiş olmasına rağmen, etkinliği kesin olarak kanıtlanmış bir uygulama ya da materyal bulunamamıştır. Bazı çalışmalarda epidural fibrozisi azaltmada en etkili yöntemin dura üzerine pediküllü yağ greftlerinin olduğu belirtilmiştir.<sup>9, 38, 41, 57, 62, 79</sup> Ancak yağ dokusu grefti uygulandığında seroma tarzı subkutöz yağ dokusu kistleri oluşabileceği unutulmamalıdır.<sup>9, 29</sup> Epidural fibrozis gelişimini engellemek için biyolojik olmayan materyallerde kullanılmaktadır ancak enfeksiyon riskini artırmaktadır.<sup>4, 5, 48</sup> Koyulan

materyal doğru pozisyonlanmazsa materyalin kendisi de nörolojik yapılara bası oluşturabilmektedir.<sup>78, 60</sup>

Uzun bir süreçte pek çok materyal ve yöntem denenmiş olmasına rağmen epidural fibrozisi engellemeye yönelik net bir konsensus oluşmamıştır ve kesin bir yöntem bildirilmemiştir. Askorbik asidin yara dokularında ve vücudun diğer bölgelerindeki fibrozisi azalttığına dair farklı çalışmalar mevcut. Çalışmamızda askorbik asidin epidural fibrozis üzerine etkileri değerlendirdik. Pek çok yöntem ve materyal denenmiş olmasına rağmen, etkinliği kesin olarak kanıtlanmış bir uygulama bulunamamıştır.

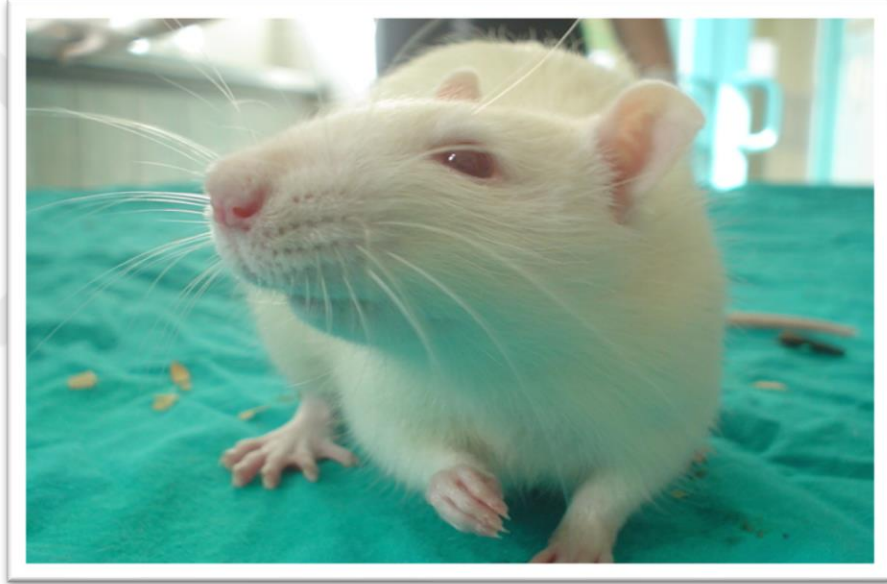


### 3. MATERYAL VE METOD

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneylei Etik Kurul Yönergesi doğrultusunda etik kurul onayı alındıktan sonra deney sürecine başlanmıştır. Deneysel çalışmayı Bezmialem Vakıf Üniversitesi Denei Hayvaları Üretim ve Araştırma Merkezi, denei hayvanları laboratuvarında yapıldı.

Wistar cinsi albino rat, ortalama ağırlıkları 300-350 gr olan 32 adet dişi rat 8'er adetlik 4 gruba ayrıldı, (Şekil 3.1).

**Şekil 3.1. Whiskers cinsi erişkin rat**



Diyetleri Ad libitum protokolüne uygun düzenlendi. Buldukları oda 12 saat aydınlanlatıldı ve bakımları bu saat dilimlerinde yapıldı. Laboratuvarında deneklerin kaldığı odalar 20-24 C° sıcaklık ve % 50-60 nem seviyeleri arasında standardize edildi.

#### 3.1. CERRAHİ UYGULAMALAR

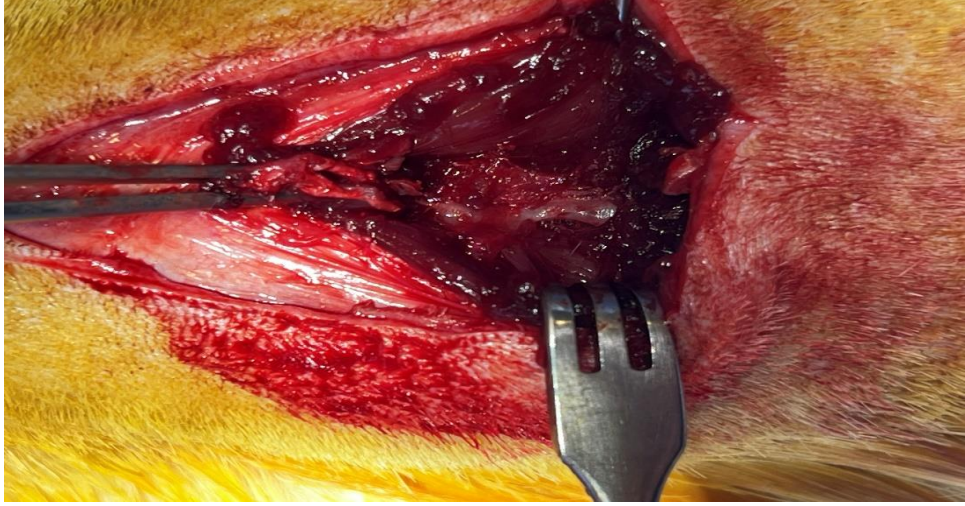
Çalışmanın ilk gününde, tüm ratlara intraperitoneal yolla 40 mg/kg ketamin (Ketalar, Pfizer) ve 5 mg/kg xylazine (Rompun, Bayer) uygulanarak genel anestezi sağlandı. Cerrahi bölge tıraş edildikten sonra, Povidon-iyot ile steril boyama yapılarak

uygun sterilite koşulları sağlandı. Ardından, tüm ratlara lomber bölgede aynı cerrah tarafından standart bir laminektomi işlemi gerçekleştirildi. (Şekil 3.2).



**Şekil 3.2. Erişkin rata lomber laminektomi uygulanması**

Ratlara pre-operatif olarak intraperitoneal yolla ketamin (Pfizer ,Ketalar) (40 mg/kg) ve xylazine (Bayer ,Rompun,) (5 mg/kg) uygulanarak genel anestezi sağlandı. Prone pozisyonda, dorsal bölge tıraş edilmiş ve Povidon-iyot ile steril boyama yapılarak uygun sterilite koşulları sağlandı. Cerrahi müdahale için hazırlık tamamlandıktan sonra, işlemde önce ve sonrası için antibiyotik profilaksisi olarak enrofloksasin (Bayer ,Baytril-K) (10 mg/kg) kullanıldı. Deneklere işlemde sonra analjezik ihtiyacı durumunda 0.4 mg/kg meloksikam verildi. Genel anestezi, antibiyotik profilaksisi ve analjezi ifade edilen dozlarda intraperitoneal olarak uygulandı. Sakroiliak krestler palpe edilerek, L4 ve L1 vertebraya kadar uzanan spinöz çıkıntılar üzerinden yaklaşık 4 cm'lik bir cilt insizyonu yapıldı. 2.5 X büyütme altında cerrahi mikroskop (OPML-9 FC Zeiss, Oberkochen, Germany) kullanılarak daha iyi görünmesi sağlandı. Paraspinoz kaslar, küt diseksiyon yöntemiyle sıyrılmış ve ekartörlerin desteğiyle laminalar ile fasetler her iki tarafta da gözlemlendi. L2 ve L3 seviyelerinde iki taraflı laminektomi işlemi gerçekleştirildi (Şekil 3.3). İşlem, fasya 3.0 vikril kullanılarak kapatıldı.



**Şekil 3.3. Ratta lomber laminektomi sonrasında medulla spinalisin görüntüsü**

Laminektomiden sonra ratlar kontrol grubu, lokal grubu, lokal+sistemik grubu ve sistemik grubu olmak üzere çalışma 4 gruba ayrıldı. Lokal grubu ve lokal+sistemik grubuna intraop cerrahi alana 100 mg/kg toz şase askorbik asid eklendi. Sistemik grubuna intraperitoneal 100 mg/kg sf ile sulandırılmış askorbik asid yapıldı. Sistemik ve sistemik+lokal gruuna post-op her gün 100 mg/kg intraperitoneal askorbik asid 14 gün boyunca her gün uygulandı. Çalışmanın 30. gününde, ratlara intraperitoneal yolla yüksek dozda 100 mg/kg ketamin (Ketalar, Pfizer) uygulanarak sakrifiye işlemi gerçekleştirildi. Sakrifiye edilen ratların vertebral kolonları laminektomi uygulanan alanı kapsayarak blok halinde çıkarıldı (Şekil 3.4).



**Şekil 3.4. Histopatolojik inceleme için medulla spinalisin blok şeklinde çıkarılması**

Blok olarak çıkarılan vertebral kolonda histopatolojik bakının daha objektif yapılabilmesi için laminektomi alanına prolen ile işaret konuldu (Şekil 3.5). Çıkarılan Materyal % 10 formaldehit solusyonuna konuldu.



**Şekil 3.5. Histolojik değerlendirme için laminektomi yapılan bölgenin işaretlenmesi**

### **3.2. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME**

Diseke edilen vertebral kolon, 9 gün boyunca dekalsifikasyon işlemi uygulanarak (Decal, %10 formik asit ve %8 HCL karışımı) hazırlandı. Ardından, ışık mikroskobu kullanılarak detaylı inceleme gerçekleştirildi. Histopatolojik inceleme amacıyla parafine yerleştirilen her bloktan aksiyel seri kesitler elde edilerek, Hematoksilen Eozin ve Masson Trichrome boyama teknikleriyle analiz edildi.

Epidural bölgedeki fibrozis miktarı, Masson Trichrome boyası ile işlenmiş preparatlar aracılığıyla histolojik olarak analiz edilmiştir. Epidural fibrozisin evrelendirilmesi ise He ve ekibi tarafından beş farklı aşama halinde tanımlandı (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Epidural fibrozis evrelendirilmesi	
Evre 0	Skar dokusunun duraya matere yapışık olması
Evre 1	Dura ile skar dokusu arasında ince fibröz bant olması
Evre 2	Laminektomi bölgesinde yapışıklığın 3 te birinden daha az olması
Evre 3	Laminektomi bölgesinde,yapışıklığın üçte ikiden daha az bir kısmında devam etmesi veya sinir köküne uzanması
Evre 4	Laminektomi bölgesini tamamen içine alan yapışıklık

Hematoksilen eozin ile boyanmış preparatlar, vasküler proliferasyon, kronik inflamasyon ve akut inflamasyon miktarına göre beş farklı evrede değerlendirilmiştir (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. vasküler proliferasyonun ,Kronik inflamasyon ve Akut inflamasyon değerlendirilmesi	
<b>Evre 0</b>	Laminektomi bölgesinde değerlendirilen parametreyle karşılaşılmadı
<b>Evre 1</b>	Laminektomi bölgesinin % 25 ve azını kapsamaması
<b>Evre 2</b>	Laminektomi bölgesinin % 25-50'sini kapsamaması
<b>Evre 3</b>	Laminektomi bölgesinin %50- 75'ini kapsamaması
<b>Evre 4</b>	Laminektomi bölgesinin tamamını kapsamaması

Patolog deney sürecine ilişkin bilgilere erişmeden(kör olarak) dahil edildi. Preparatlar gruplara yapılan işlem hakkında bilgisi olmayan patolog tarafından değerlendirildi.

### 3.3. İSTATİSTİKİ ANALİZ

Tanımlayıcı istatistikler kapsamında ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, frekans ve oran gibi ölçütler kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen bağımsız nicel verilerin analizinde Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri uygulanmıştır. Nitel bağımsız verilerin analizinde ise Ki-kare testi tercih edilmiş, test koşulları sağlanmadığında Fisher testi kullanılmıştır. Tüm istatistiksel analizler SPSS 27.0 yazılımı aracılığıyla gerçekleştirilmiştir.



## 4. BULGULAR

Çalışma boyunca nörolojik dokularda hasar görülmedi. Laminektomi sonrasında ratların tümü alt ekstremitte hareketleri doğaldı. Deneklerde post-op yara yeri enfeksiyonu ve apse gelişmedi. Deneydeki dört grubun histolojik verileri aşağıdaki tablo 4.1’ de verilmiştir.

**Tablo 4.1 Histolojik verilerin gruplara göre dağılımı**

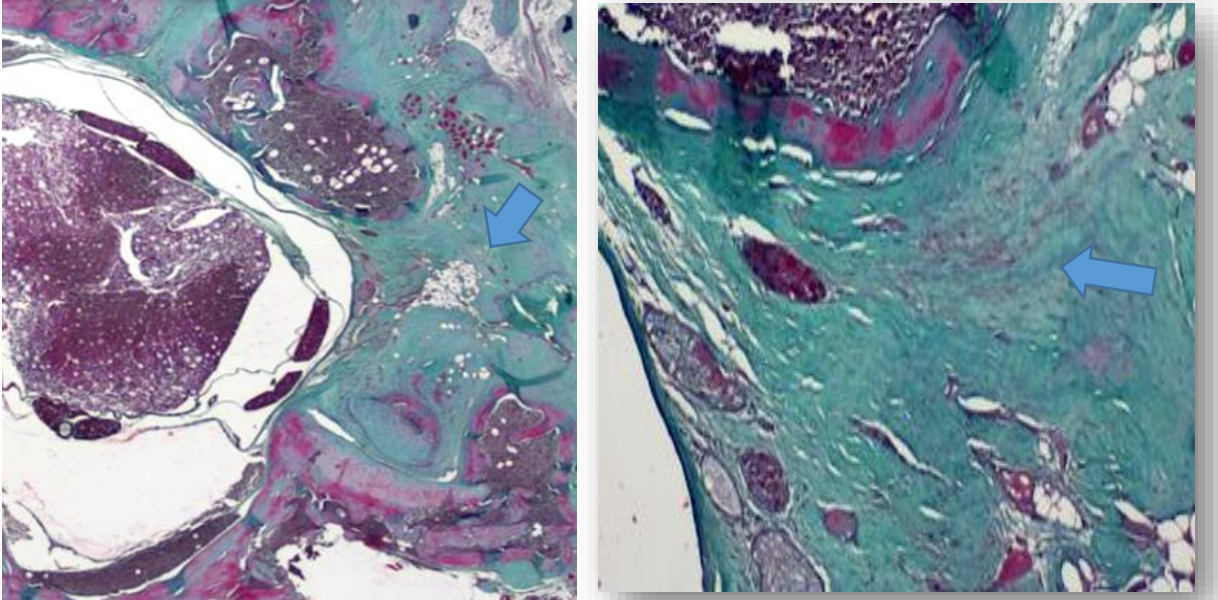
	Akut inflamasyon	Kronik inflamasyon	VEGF	Fibrozis
Kontrol grubu	1)+ 2)- 3)+ 4)- 5)- 6)- 7)- 8)-	1)++ 2)+ 3)+ 4)+ 5)++ 6)+ 7)+ 8)++	1)+ 2)- 3)- 4)++ 5)- 6)- 7)+ 8)+	1)+ 2)+ 3)+ 4)+ 5)+ 6)++ 7)+ 8)++
Lokal grubu	1)+ 2)- 3)- 4)- 5)- 6)- 7)- 8)++	1)++ 2)+ 3)+ 4)+ 5)++ 6)++ 7)+ 8)++	1)+ 2)- 3)- 4)- 5)- 6)- 7)+ 8)++	1)+ 2)+ 3)+ 4)++ 5)+ 6)- 7)+ 8)+
Sistemik grubu	1)+ 2)- 3)- 4)++ 5)- 6)- 7)- 8)-	1)+ 2)+ 3)+ 4)+ 5)++ 6)++ 7)- 8)+	1)+++ 2)+ 3)- 4)- 5)++ 6)- 7)- 8)++	1)+ 2)+ 3)+ 4)+ 5)+ 6)- 7)- 8)++
Lokal+Sistemik grubu	1)- 2)- 3)+ 4)++ 5)+ 6)- 7)- 8)-	1)++ 2)+ 3)+ 4)+ 5)++ 6)++ 7)+ 8)+	1)+++ 2)- 3)+ 4)- 5)++ 6)- 7)+ 8)++	1)+ 2)- 3)- 4)++ 5)+ 6)+ 7)- 8)+

Epidural fibrozisin Masson Thichrome boyama yöntemi ile yapılan değerlendirilen tablo 4.1’de belirtilmiştir. Gruplar arasında anlamlı bir fark görülmediği tablo 4.1 de görülmektedir. Şekilde Farklı büyütme seviyelerinde (X 100 büyütme ,X 20 büyütme) epidural bölgeyi çevreleyen fibrozisin görüntüsü oklarla gösterilmiştir.

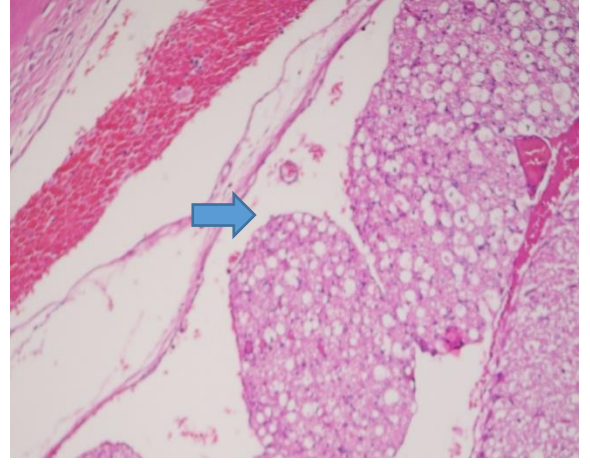
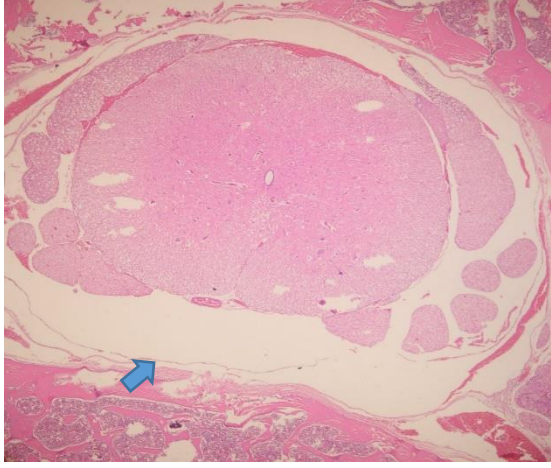
Askorbik asid kullanımının ve kullanım şeklinin akut inflamatuvar hücrelerin yoğunluğuna belirgin bir etkisi olmadığı Şekil 4.1’de belirtilmiştir. Farklı büyütme seviyelerinde (X 400 ve X 20 ), akut inflamatuvar hücrelerin varlığı oklarla gösterilmiştir.

Kronik inflamatuvar hücrelerin dağılımı, akut inflamatuvar hücrelerin dağılımına benzer şekilde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Şekil 4.3’te, hematoksilen eozin boyama tekniğiyle görüntülenen evre 2 kronik inflamatuvar hücrelerin laminektomi alanındaki görünümü, sistemik askorbik asit uygulanan gruptan alınan 4. haftalık bir örnek ile gösterilmiştir. Farklı büyütme seviyelerinde (X 400 ve X 20 ) oklar yardımıyla kronik inflamatuvar hücrelerin dağılımı işaretlenmiştir.

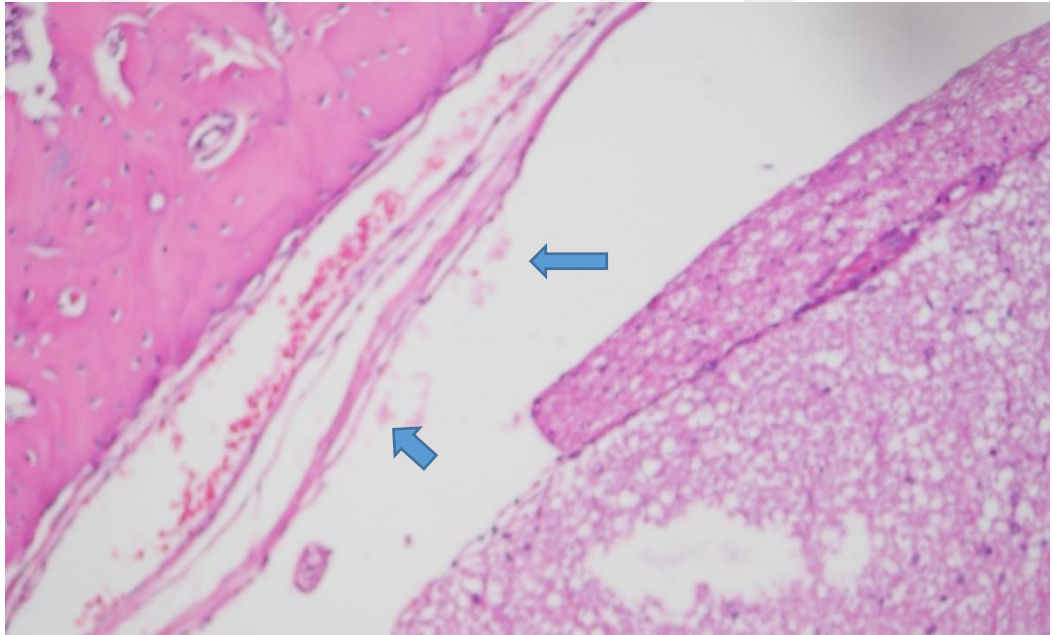
Şekil 4.4’te, hematoksilen eozin boyama yöntemi kullanılarak laminektomi alanındaki evre 2 artmış vasküler proliferasyonun görünümü, 4. haftada lokal ve sistemik askorbik asit uygulanan gruptan alınan bir örnek ile gösterilmiştir. Farklı büyütme seviyelerinde (X 200 ve X 100 ) oklar ile artmış vasküler yapı işaretlenmiştir.



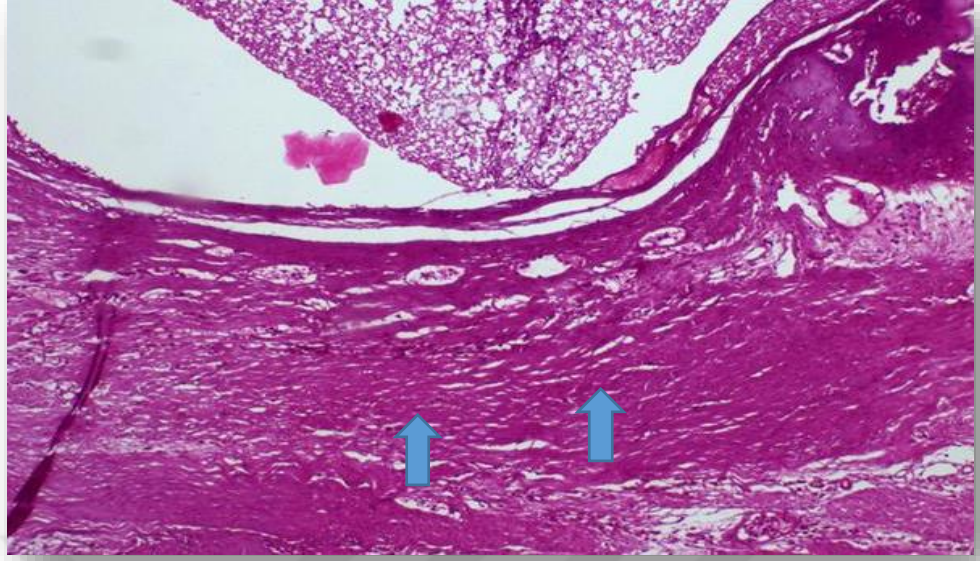
**Şekil 4.1’de, Masson Trichrome boyama yöntemi kullanılarak görüntülenen laminektomi alanındaki evre 3 epidural fibrozis, kontrol grubundan alınan bir örnek. Farklı büyütme seviyelerinde (X 100 ve X 20 ) detaylı analiz sağlanmıştır.**



Şekil 4.2'de, hematoksilin eozin boyama yöntemi kullanılarak laminektomi bölgesindeki evre 2 akut inflamatuvar hücrelerin görüntüsü sunulmaktadır. Bu görüntü, lokal askorbik asit uygulanan gruptan alınan bir örneğe dayanmaktadır. Farklı büyütme seviyelerinde (X 400 ve X 20 ), inflamatuvar hücrelerin dağılımı detaylı bir şekilde gösterilmiştir.



Şekil 4.3'te, hematoksilin eozin boyama yöntemi kullanılarak görüntülenen laminektomi bölgesindeki evre 2 artmış kronik inflamatuvar hücrelerin görünümü sunulmaktadır. Bu görüntü, sistemik gruptan alınan bir örneğe dayanmaktadır. Farklı büyütme seviyelerinde (X 400 ve X 20 ) inflamatuvar hücrelerin dağılımı detaylı bir şekilde gösterilmiştir.



**Şekil 4.4'te, hematoksilen eozin boyama yöntemi kullanılarak görüntülenen laminektomi bölgesindeki evre 2 artmış vasküler proliferasyonun görünümü, sistemik ve lokal askorbik asit uygulanan gruptan alınan bir örnek ile gösterilmektedir. Farklı büyütme seviyelerinde (X 100 ve X 200), vasküler proliferasyon detaylı şekilde işaretlenmiştir.**

**İstatistiksel analizde yöntem:** Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde; ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, frekans ve oran gibi değerler kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı, Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen nicel bağımsız verilerin analizinde Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri uygulanmıştır. Nitel bağımsız verilerin analizinde ise Ki-kare testi tercih edilmiş, Ki-kare test koşullarının sağlanamadığı durumlarda Fisher testi kullanılmıştır. Tüm analizler, SPSS 27.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

**Tablo-4.2 Grupların bakılan parametrelere göre istatistiksel dağılımı**

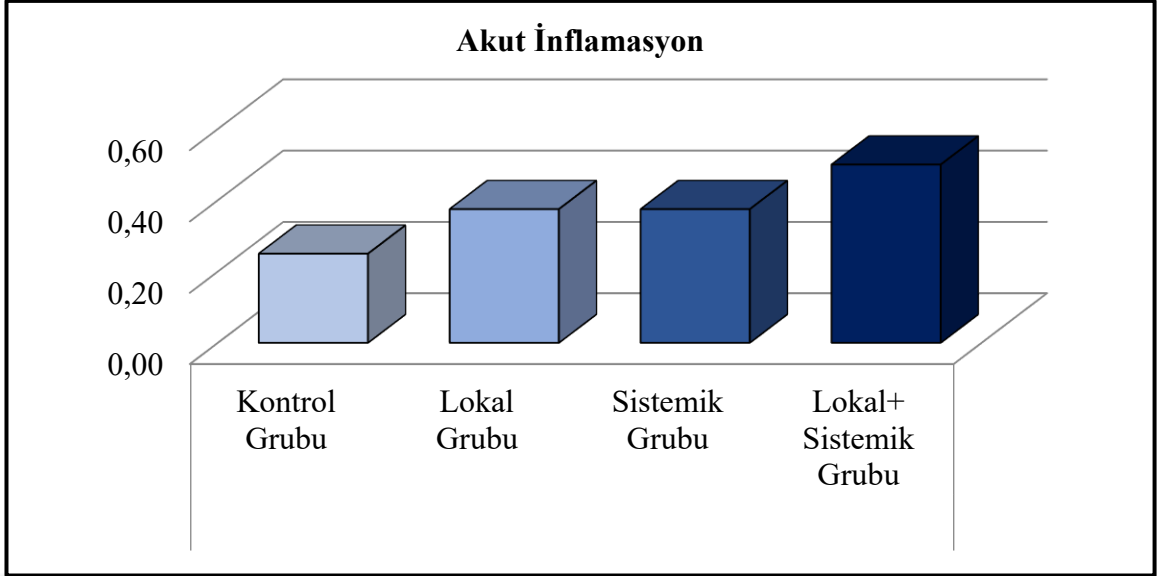
		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Akut İnflamasyon		0.00 - 2.00	0.00	0.38 ± 0.66
Akut İnflamasyon	(-)			23 71.9%
Akut İnflamasyon	I+			6 18.8%
Akut İnflamasyon	II+			3 9.4%
Kronik İnflamasyon		1.00 - 2.00	1.00	1.34 ± 0.48
Kronik İnflamasyon	I+			21 65.6%
Kronik İnflamasyon	II+			11 34.4%
VEGF		0.00 - 3.00	0.50	0.81 ± 0.97
VEGF	(-)			16 50.0%
VEGF	I+			8 25.0%
VEGF	II+			6 18.8%
VEGF	III+			2 6.3%
Fibrosiz		0.00 - 1.00	1.00	0.81 ± 0.40
Fibrosiz	(-)			6 18.8%
Fibrosiz	I+			26 81.3%

Kontrol, lokal, sistemik, lokal+ sistemik grupları arasında **akut inflamasyon** anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık saptanmadı. (Tablo 4.3)

**Tablo-4.3 Akut inflamasyonun gruplara göre istatistiksel değerlendirilme verileri**

	Akut İnflamasyon			p
	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss	
Kontrol Grubu	0.00 - 1.00	0.00	0.25 ± 0.46	0.926 <sup>k</sup>
Lokal Grubu	0.00 - 2.00	0.00	0.38 ± 0.74	
Sistemik Grubu	0.00 - 2.00	0.00	0.38 ± 0.74	
Lokal + Sistemik Grubu	0.00 - 2.00	0.00	0.50 ± 0.76	

<sup>k</sup> Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)

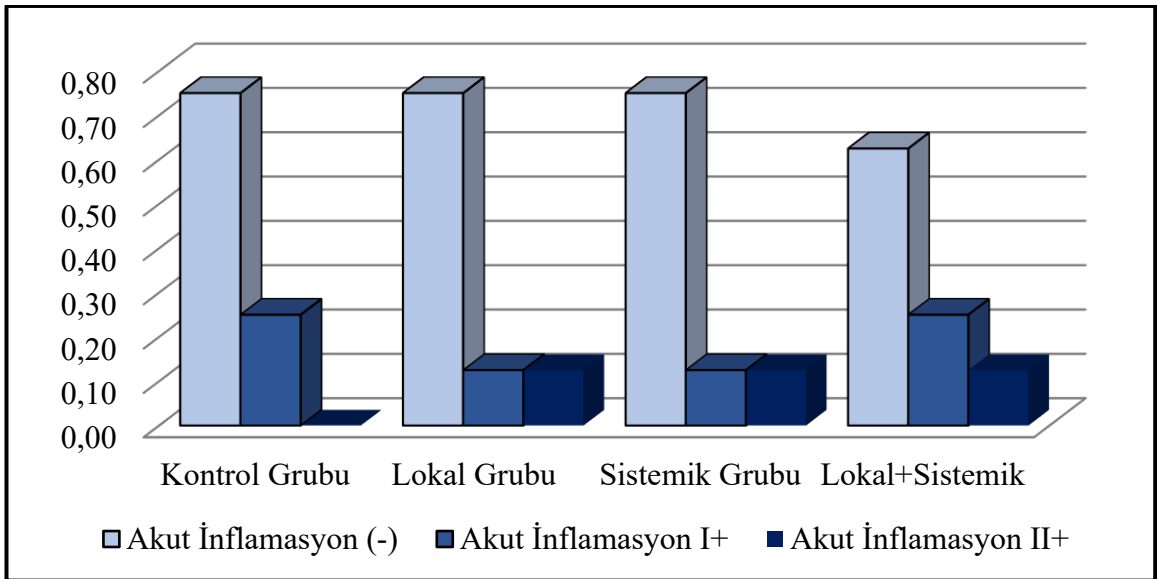


Kontrol, lokal, sistemik, lokal+ sistemik grupları arasında *akut inflamasyon varlığı* anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık saptanmadı. (Tablo 4.4)

**Tablo-4.4 Akut inflamasyonun gruplara göre istatistiksel değerlendirilme verileri**

	Akut İnflamasyon						p
	(-)		I+		II+		
	n	%	n	%	n	%	
Kontrol Grubu	6	75.0%	2	25.0%	0	0.0%	0.927 $\chi^2$
Lokal Grubu	6	75.0%	1	12.5%	1	12.5%	
Sistemik Grubu	6	75.0%	1	12.5%	1	12.5%	
Lokal + Sistemik Grubu	5	62.5%	2	25.0%	1	12.5%	

$\chi^2$  Ki-kare test

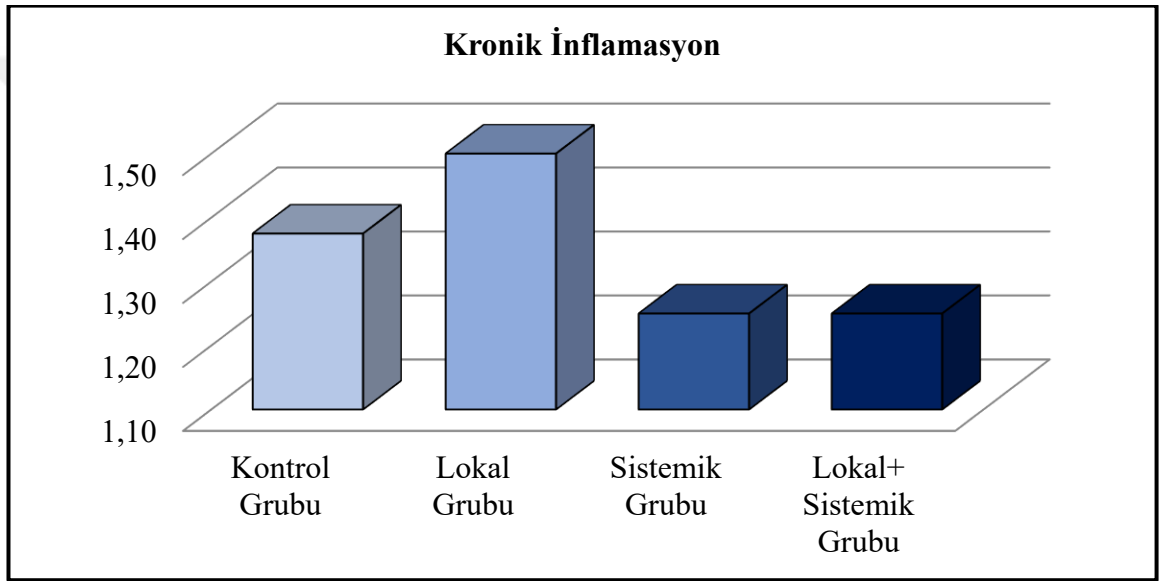


Kontrol, lokal, sistemik, lokal+ sistemik grupları arasında **kronik inflamasyon** anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık saptanmadı.(Tablo 4.5)

**Tablo-4.5 Kronik inflamasyonun gruplara göre istatistiksel değerlendirme verileri**

	Kronik İnflamasyon			p
	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss	
Kontrol Grubu	1.00 - 2.00	1.00	1.38 ± 0.52	0.688 <sup>K</sup>
Lokal Grubu	1.00 - 2.00	1.50	1.50 ± 0.53	
Sistemik Grubu	1.00 - 2.00	1.00	1.25 ± 0.46	
Lokal + Sistemik Grubu	1.00 - 2.00	1.00	1.25 ± 0.46	

<sup>K</sup> Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)

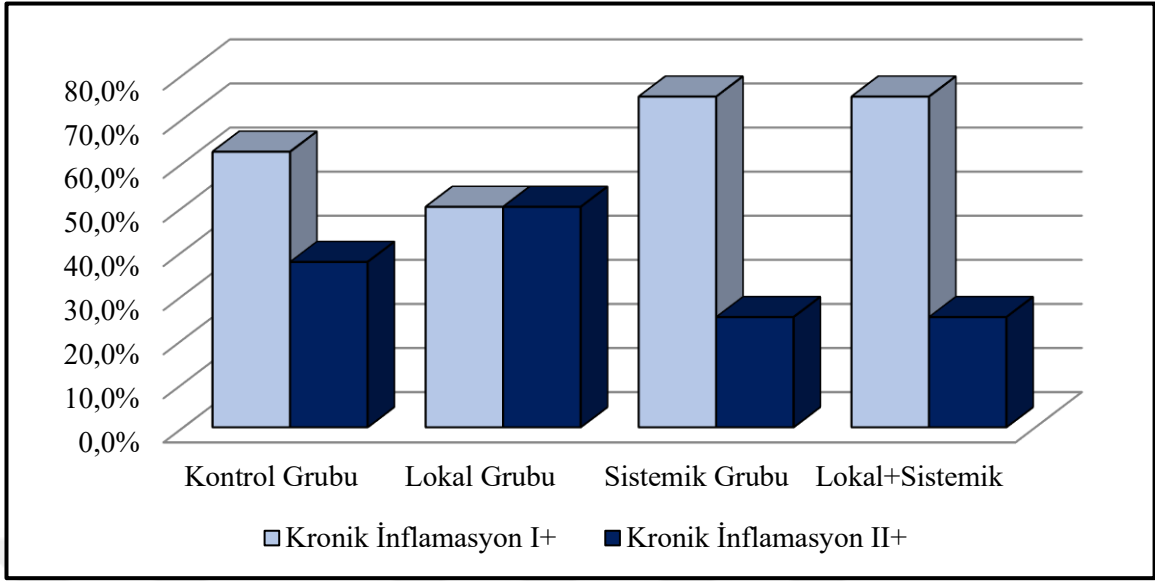


Kontrol, lokal, sistemik, lokal+ sistemik grupları arasında **kronik inflamasyon varlığı** anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık saptanmadı. (Tablo 4.6)

**Tablo-4.6 Kronik inflamasyonun gruplara göre istatistiksel değerlendirme verileri**

	Kronik İnflamasyon				p
	I+		II+		
	n	%	n	%	
Kontrol Grubu	5	62.5%	3	37.5%	0.677 <sup>X²</sup>
Lokal Grubu	4	50.0%	4	50.0%	
Sistemik Grubu	6	75.0%	2	25.0%	
Lokal + Sistemik Grubu	6	75.0%	2	25.0%	

<sup>X²</sup> Ki-kare test

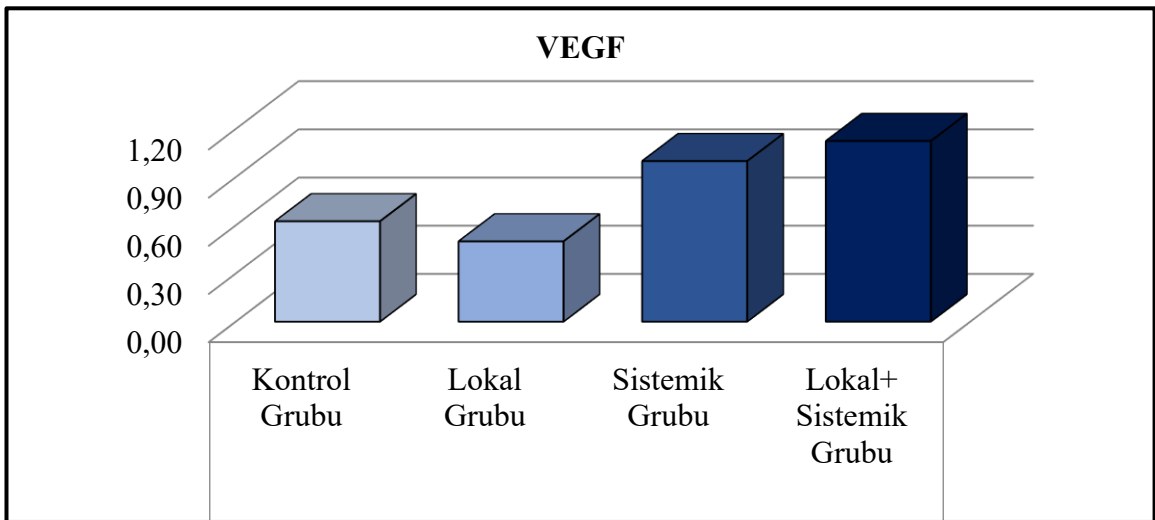


Kontrol, lokal, sistemik, lokal+ sistemik grupları arasında *VEGF* anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık saptanmadı. (Tablo 4.7)

**Tablo-4.7** *VEGF* ' in gruplara göre istatistiksel değerlendirme verileri

	VEGF			P
	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss	
Kontrol Grubu	0.00 - 2.00	0.50	0.63 ± 0.74	0.629 <sup>k</sup>
Lokal Grubu	0.00 - 2.00	0.00	0.50 ± 0.76	
Sistemik Grubu	0.00 - 3.00	0.50	1.00 ± 1.20	
Lokal + Sistemik Grubu	0.00 - 3.00	1.00	1.13 ± 1.13	

<sup>k</sup> Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)

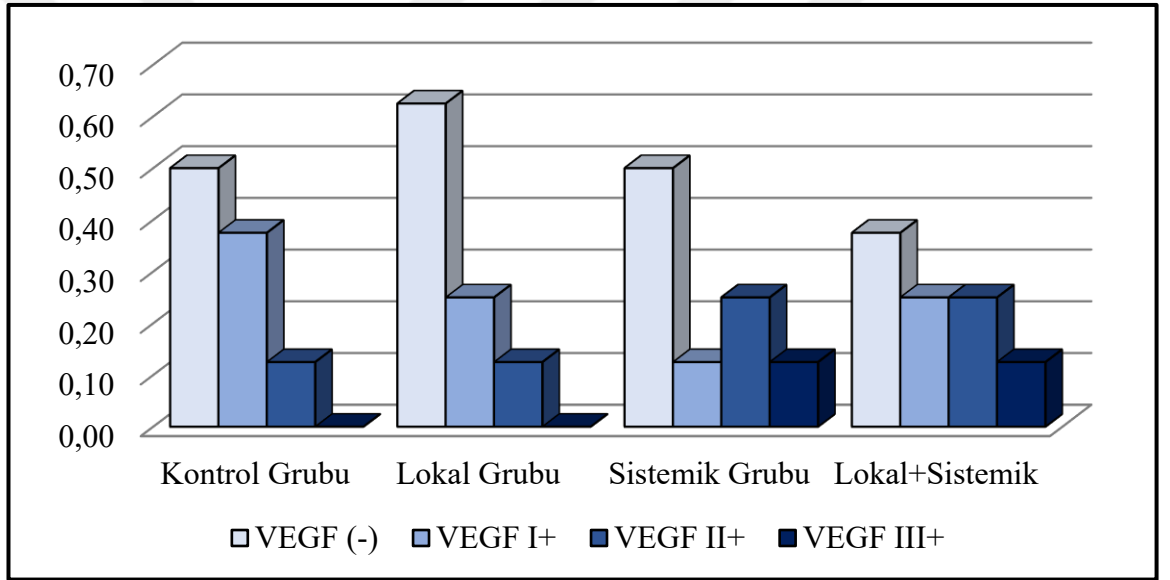


Kontrol, lokal, sistemik, lokal+ sistemik grupları arasında *VEGF varlığı* anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık saptanmadı. (Tablo 4.8)

**Tablo-4.8 VEGF ' in gruplara göre istatistiksel değerlendirme verileri**

	VEGF								p
	(-)		I+		II+		III+		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Kontrol Grubu	4	50.0%	3	37.5%	1	12.5%	0	0.0%	0.801 <sup>x²</sup>
Lokal Grubu	5	62.5%	2	25.0%	1	12.5%	0	0.0%	
Sistemik Grubu	4	50.0%	1	12.5%	2	25.0%	1	12.5%	
Lokal + Sistemik Grubu	3	37.5%	2	25.0%	2	25.0%	1	12.5%	

<sup>x²</sup> Ki-kare test

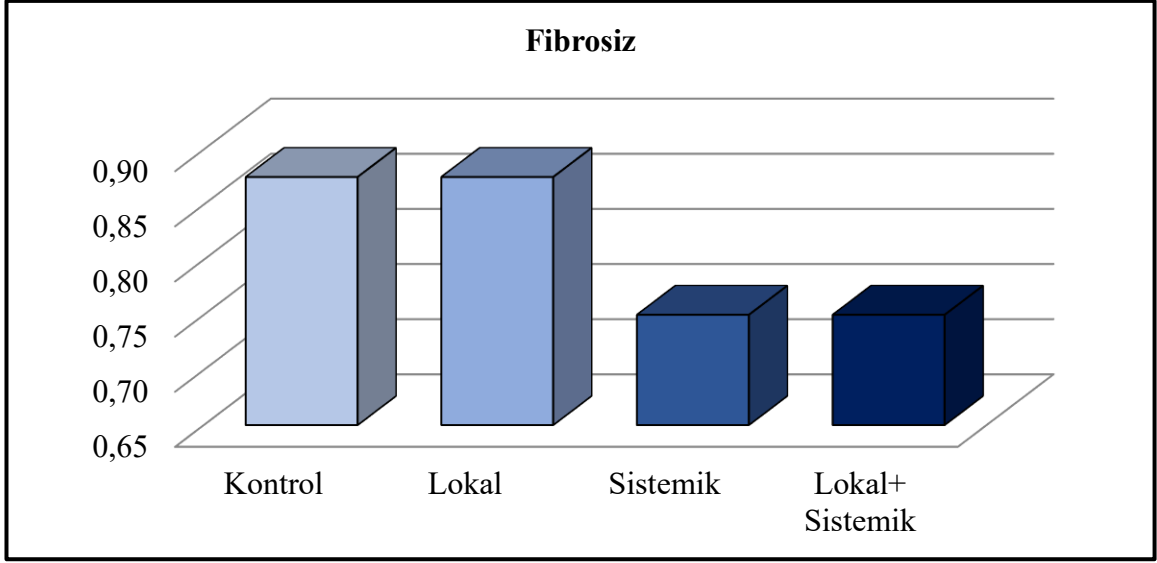


Kontrol, lokal, sistemik, lokal+ sistemik grupları arasında *fibrosiz* anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık saptanmadı. (Tablo 4.9)

**Tablo-4.9 Epidural fibrozisin gruplara göre istatistiksel değerlendirme verileri**

	Fibrosiz			p
	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss	
Kontrol Grubu	0.00 - 1.00	1.00	0.88 ± 0.35	0.851 <sup>k</sup>
Lokal Grubu	0.00 - 1.00	1.00	0.88 ± 0.35	
Sistemik Grubu	0.00 - 1.00	1.00	0.75 ± 0.46	
Lokal + Sistemik Grubu	0.00 - 1.00	1.00	0.75 ± 0.46	

<sup>k</sup> Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)

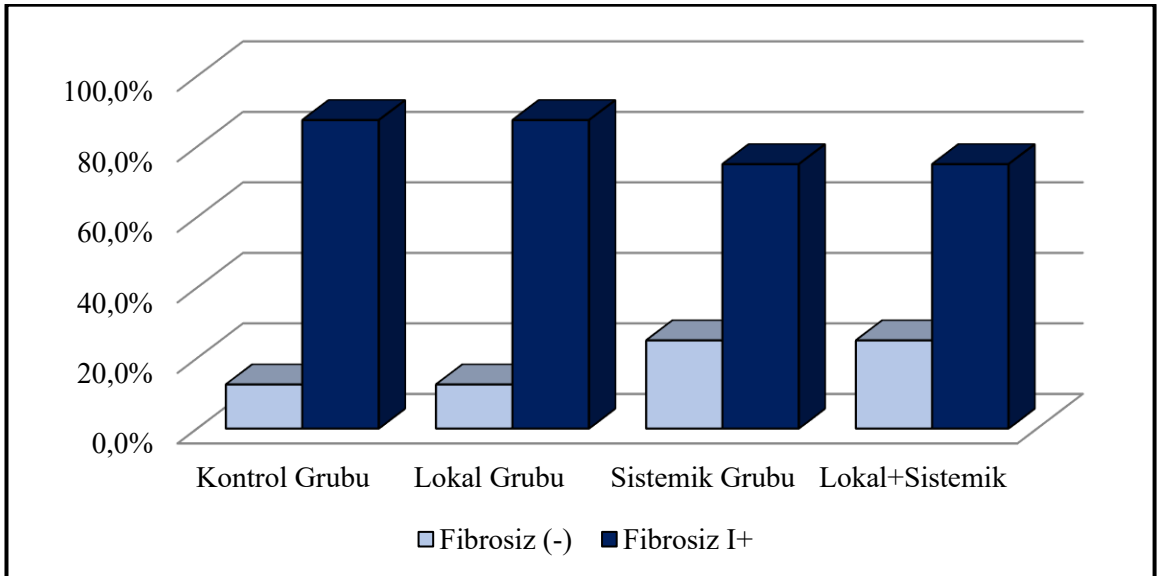


Kontrol, lokal, sistemik, lokal+ sistemik grupları arasında **fibrosiz varlığı** anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık saptanmadı. (Tablo 4.1.1)

**Tablo-4.1.1** Tablo-4.9 Epidural fibrozisin gruplara göre istatistiksel değerlendirme verileri

	Fibrosiz				p
	(-)		I+		
	n	%	n	%	
Kontrol Grubu	1	12.5%	7	87.5%	$p>0.05$ <sup>x2</sup>
Lokal Grubu	1	12.5%	7	87.5%	
Sistemik Grubu	2	25.0%	6	75.0%	
Lokal + Sistemik Grubu	2	25.0%	6	75.0%	

<sup>x2</sup> Ki-kare test (Fischer test)



## 5. TARTIŞMA

Hayatlarının bir döneminde lomber ağrıdan dolayı tıbbi tedaviye ihtiyaç duyan kişi sayısı toplumun büyük bir bölümünü kapsamaktadır. Lomber ağrının etiolojisinde önemli patolojilerden biri radikülopatidir. Lomber radikülopatilerin % 75'inde şikayetler geçerken % 25'inden daha az bir bölümü ilerleyici seyrederek ve cerrahiye ilerler.<sup>78</sup>

Ülkemizde yapılan spinal cerrahilerle ilgili kesin bir sayısal veri bulunmamaktadır. Ancak, Almanya'da yılda yaklaşık 20.000, Amerika'da ise yılda yaklaşık 200.000 kişinin disk herniasyonu nedeniyle spinal cerrahi geçirdiği bildirilmektedir.<sup>19</sup> İntervertebral disk patolojileri, spondilolistezis, spinal tümörler, spinal spondiloliz ve spinal travmalar sebebiyle gerçekleştirilen operasyonlar da dahil edildiğinde, oldukça yüksek sayıda spinal cerrahi uygulandığı görülmektedir. Yapılan en sık cerrahiler arasında laminektomi ve lomber disk cerrahileri bulunmaktadır.<sup>20</sup> Uygun tanı uygun endikasyon ve uygun cerrahi ile opere olmuş hastalarda % 80-95 oranında iyi sonuç elde edilmektedir. Fakat omurga cerrahilerinden sonra % 5-10 arasında vakada şikayetler devam etmektedir. Bu durum, literatürde "Başarısız Bel Cerrahisi Sendromu" olarak tanımlanmaktadır.<sup>7</sup> Şikayetleri devam eden hastalarda tekrar yapılan cerrahilerin % 24'ünün sebebi epidural fibrozistir.<sup>32, 41, 43, 52, 53, 559</sup> Lomber operasyonlardan sonra epidural fibrozis gelişmesi yara iyileşmesinin doğal bir problemi ve bütün vakalarda belli oranda görülmesi beklenir.<sup>16</sup> Nörolojik yapılara yaptığı bası ve yapışıklık sebebiyle operasyon sonrası kök basısı ve geçmeyen şikayetlere neden olabilir.<sup>81</sup>

Epidural fibroziste cerrahi dışı tedavisinin uzun sürmesi, hastalarda yaşam kalitesini azaltması ve cerrahi tedavisinde aynı şekilde yüksek oranda başarı sağlamaması sebebiyle, güncel yaklaşım epidural fibrozisin gelişimini önlemeye yönelik tedavi ve uygulamalar ön plana çıkmıştır.

Epidural fibrozis, ilk kez 1948 yılında Ford ve Kay tarafından tanımlanmış olup, diskektomi sırasında anulus fibrozusa verilen hasar nedeniyle sinir kökü ve duranın anteriorunda gelişebilmektedir.<sup>31,39,75</sup> 1974 yılında ise La Rocca ve MacNab, bu

oluşumu "laminektomi membranı" modeli ile açıklamış ve fibrozisin dura ve sinir kökünün posteriorunda da meydana gelebileceğini öne sürmüştür.<sup>17, 44, 60</sup>

Bugüne kadar epidural fibrozis oluşumunu engellemek için çok fazla yöntem ve materyal hem klinik hemde deneysel olarak denenmiştir. Esra Çirci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada endojen östrojenin epidural fibrozisi azalttığı yönelik bulgular görülmüştür<sup>98</sup> ve literatürde çok fazla başka yöntem ve materyal denenmiştir. <sup>4, 5, 12, 15, 23, 25, 27, 32, 38, 40-42, 45, 46, 50, 58-61, 63, 66, 72, 78, 81</sup> Kullanılan bütün bu uygulamalar ve materyallerin içerisinde epidural fibrozis engellenmesine yönelik kabul görmüş kesin bir tedavisi yoktur. Bundan dolayı epidural fibrozis engellemek veya azaltmak için literatürden yola çıkarak potansiyel etkileri azaltma ihtimali bulunan askorbik asidin lokal ve sistemik kullanımının etkilerini araştırdık.

Deneysel çalışmamızda, epidural kronik inflamasyon, akut inflamasyon, fibrozis ve vasküler proliferasyon gelişimi olmak üzere dört farklı parametre üzerinden değerlendirme yapılmıştır.

## 5.1. EPİDURAL FİBROZİS

Epidural fibrozis, cerrahi müdahale sonrasında meydana gelen bir durumdur ve temel yapı maddesi fibroblastlar tarafından üretilen tip II kollojenle şekillenir. Laminektomi sonrası iyileşmenin erken evrelerinde, fibroblast göçü ve kapiller tomurcuklanma meydana gelir; bu süreç fibrotik aktivite şeklinde adlandırılmaktadır. Vasküler yapılar açısından yüksek granülasyon dokusu, insanda genellikle postoperatif dördüncü haftadan itibaren kollojenle yer değiştirir. Sıçanlarda ise bu sürecin daha kısa sürdüğü tespit edilmiştir. Bu nedenle, 4. haftada sakrifikasyon gerçekleştirilmesi planlanmıştır. Araştırma sonuçları, kontrol grubu ,lokal askorbik asid uygulanan grup,sistemik askorbik asid uygulanan grup ve lokal+sistemik askorbik asid uygulanan gruplar arasında epidural fibrozis açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.

Nussbaum ve arkadaşlarının çalışmasında<sup>60</sup>, laminektomiden sonra epidural alanda meydana gelen fibrozis dokusu yoğunluğu ile kollojen miktarı arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Bu durum, epidural fibrozis oluşumu açısından oldukça

önemlidir, çünkü fibroblastlar tarafından üretilen kollojen, bu dokunun yapısını belirler. Askorbik asid hem kollajen sentezinde koenzimdir<sup>97</sup> hemde biyolojik açıdan en güçlü antioksidanlardandır<sup>96</sup>. Askorbik asid kullanımının eklemde ve perinöral dokularda antioksidan etkisi ile fibrozisi azalttığı daha önceki araştırmalarda gösterilmiştir<sup>87,89,90,91</sup>.

Kendi çalışmamızda askorbik asidin lokal ve sistemik kullanımlarının epidural fibrozis üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını gördük. Epidural alan haricinde insizyon skarına yakın kısımlarda da fibrozise baktığımızda anlamlı bir farklılık görülmedi.

## **5.2. AKUT VE KRONİK İNFLAMATUAR HÜCRELER**

Bütün gruplarda yapılan histopatolojik bakı da çok az akut inflamatuvar hücre ve daha çok kronik inflamatuvar hücreler görüldü. Ancak gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi.

## **5.3. VASKÜLER PROLİFERASYON**

Vasküler endotelyal proliferasyon sistemik askorbik asid uygulanan grup ve sistemik+lokal askorbik asid uygulanan gruplarda benzer şekilde anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Bu da çalışmamızda sistemik askorbik asid uygulamasının vasküler endotelyal proliferasyonu artırdığını gösterdi.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Epidural fibrozis, lomber cerrahi sonrası gelişebilen bir komplikasyondur ve postoperatif ağrı, sinir kökü irritasyonu ve diğer semptomlara yol açabilir. Bu nedenle, epidural fibrozisi önlemek amacıyla çeşitli etken maddeler ve yöntemler üzerinde birçok araştırma yapılmıştır.

Literatürde epidural fibrozisi azaltmaya ya da engellemeye yönelik askorbik asid kullanımını ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmayı yapmada ki amacımız ratlarda askorbik asidi lokal ve sistemik olarak kullanarak epidural fibrozis üzerine etkilerini araştırmaktır. Askorbik asidin ne sistemik ne lokal ne de sistemik +lokal kullanımının epidural fibrozis üzerine etkisi olmamıştır. Çalışmamızda ekstra olarak baktığımız epidural bölgenin dışında kalan cerrahi alanlarda da fibrozis üzerine de bir etkisi olmamıştır. Dolayısıyla askorbik asid kullanımının ne epidural bölgede nede cerrahi alanda fibrozis üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı düşüncesindeyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Samy Abdou, M. and R. W. Hardy, Jr. Epidural fibrosis and the failed back surgery syndrome: history and physical findings. *Neurol Res.* 21 Suppl 1:S5-8, 1999.
2. Albert, T. J. and A. Vacarro. Postlaminectomy kyphosis. *Spine.* 23:2738-2745, 1998.
3. Annertz, M., B. Jonsson, B. Stromqvist, and S. Holtas. Serial MRI in the early postoperative period after lumbar discectomy. *Neuroradiology.* 37:177-182, 1995.
4. Barbera, J., J. Gonzalez, J. Esquerdo, J. Broseta, and J. L. Barcia-Salorio. Prophylaxis of the laminectomy membrane. An experimental study in dogs. *J Neurosurg.* 49:419-424, 1978.
5. Boot, D. A. and S. P. Hughes. The prevention of adhesions after laminectomy. Adverse results of Zenoderm implantations into laminectomy sites in rabbits. *Clin Orthop Relat Res:*296-302, 1987.
6. Bora, H., S. V. Aykol, N. Akyurek, M. Akmansu, and O. Ataoglu. Inhibition of epidural scar tissue formation after spinal surgery: external irradiation vs. spinal membrane application. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 51:507-513, 2001.
7. Braverman, D. L., C. W. Slipman, and D. A. Lenrow. Using gabapentin to treat failed back surgery syndrome caused by epidural fibrosis: A report of 2 cases. *Arch Phys Med Rehabil.* 82:691-693, 2001.
8. Brodsky, A. E. Post-laminectomy and post-fusion stenosis of the lumbar spine. *Clin Orthop Relat Res:*130-139, 1976.
9. Bryant, M. S., A. M. Bremer, and T. Q. Nguyen. Autogeneic fat transplants in the epidural space in routine lumbar spine surgery. *Neurosurgery.* 13:367-370, 1983.
10. Bundschuh, C. V., M. T. Modic, J. S. Ross, T. J. Masaryk, and H. Bohlman. Epidural fibrosis and recurrent disk herniation in the lumbar spine: MR imaging assessment. *AJR Am J Roentgenol.* 150:923-932, 1988.
11. Burton, C. V., W. H. Kirkaldy-Willis, K. Yong-Hing, and K. B. Heithoff. Causes of failure of surgery on the lumbar spine. *Clin Orthop Relat Res:*191-199, 1981.
12. Cekinmez, M., B. Erdogan, K. Tufan, F. B. Sarica, O. Ozen, and H. Caner. Is topical tissue plasminogen activator application effective on prevention of post-laminectomy epidural fibrosis? An experimental study. *Neurol Res.* 31:322-326, 2009.
13. Ceviz, A., A. Arslan, H. E. Ak, and S. Inaloz. The effect of urokinase in preventing the formation of epidural fibrosis and/or leptomeningeal arachnoiditis. *Surg Neurol.* 47:124-127, 1997.
14. Circi, E., S. Akpınar, C. Balcık, D. Bacanlı, G. Guven, R. C. Akgun, and I. C. Tuncay. Biomechanical and histological comparison of the influence of oestrogen deficient state on tendon healing potential in rats. *Int Orthop,* 2009.
15. Colak, A., M. Bavbek, N. E. Aydin, N. Renda, and B. Acikgoz. Effect of CO2 laser on spinal epidural fibrosis. *Acta Neurochir (Wien).* 138:162-166, 1996.

16. Cooper, R. G., W. S. Mitchell, K. J. Illingworth, W. S. Forbes, J. E. Gillespie, and M. I. Jayson. The role of epidural fibrosis and defective fibrinolysis in the persistence of postlaminectomy back pain. *Spine*. 16:1044-1048, 1991.
17. DiFazio, F. A., J. B. Nichols, M. H. Pope, and J. W. Frymoyer. The use of expanded polytetrafluoroethylene as an interpositional membrane after lumbar laminectomy. *Spine*. 20:986-991, 1995.
18. Dullerud, R., V. Graver, M. Haakonsen, A. K. Haaland, M. Loeb, and B. Magnaes. Influence of fibrinolytic factors on scar formation after lumbar discectomy. A magnetic resonance imaging follow-up study with clinical correlation performed 7 years after surgery. *Spine*. 23:1464-1469, 1998.
19. Dvorak, J., M. H. Gauchat, and L. Valach. The outcome of surgery for lumbar disc herniation. I. A 4-17 years' follow-up with emphasis on somatic aspects. *Spine (Phila Pa 1976)*. 13:1418-1422, 1988.
20. Ethier, D. B., J. E. Cain, M. J. Yaszemski, J. M. Glover, R. P. Klucznik, R. E. Pyka, and W. C. Lauerma. The influence of anulotomy selection on disc competence. A radiographic, biomechanical, and histologic analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 19:2071-2076, 1994.
21. Fan, Y. F., V. F. Chong, and S. K. Tan. Failed back surgery syndrome: differentiating epidural fibrosis and recurrent disc prolapse with Gd-DTPA enhanced MRI. *Singapore Med J*. 36:153-156, 1995.
22. Fandino, J., C. Botana, A. Viladrich, and J. Gomez-Bueno. Reoperation after lumbar disc surgery: results in 130 cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 122:102-104, 1993.
23. Feild, J. R. and H. McHenry. The lumbar shield: a progress report. *Spine*. 5:264-278, 1980.
24. Fischer, G. M. Comparison of collagen dynamics in different tissues under the influence of estradiol. *Endocrinology*. 93:1216-1218, 1973.
25. Foulkes, G. D. and J. S. Robinson, Jr. Intraoperative dexamethasone irrigation in lumbar microdiscectomy. *Clin Orthop Relat Res*:224-228, 1990.
26. Fredman, B., M. B. Nun, E. Zohar, G. Iraqi, M. Shapiro, R. Gepstein, and R. Jedeikin. Epidural steroids for treating "failed back surgery syndrome": is fluoroscopy really necessary? *Anesth Analg*. 88:367-372, 1999.
27. Gerszten, P. C., J. J. Moossy, S. Bahri, A. Kalend, and A. J. Martinez. Inhibition of peridural fibrosis after laminectomy using low-dose external beam radiation in a rat model. *Neurosurgery*. 44:597-602; discussion 602-593, 1999.
28. Gerszten, P. C., J. J. Moossy, J. C. Flickinger, K. Gerszten, A. Kalend, and A. J. Martinez. Inhibition of peridural fibrosis after laminectomy using low-dose external beam radiation in a dog model. *Neurosurgery*. 46:1478-1485, 2000.
29. Gill, G. G., L. Sakovich, and E. Thompson. Pedicle fat grafts for the prevention of scar formation after laminectomy. An experimental study in dogs. *Spine*. 4:176-186, 1979.
30. Cemil, Berker, et al. "Use of pimecrolimus to prevent epidural fibrosis in a postlaminectomy rat model." *Journal of Neurosurgery: Spine* 11.6 (2009): 758-763.
31. He, Y., M. Revel, and B. Loty. A quantitative model of post-laminectomy scar formation. Effects of a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Spine*. 20:557-563; discussion 579-580, 1995.

32. Henderson, R., B. Weir, L. Davis, B. Mielke, and M. Grace. Attempted experimental modification of the postlaminectomy membrane by local instillation of recombinant tissue-plasminogen activator gel. *Spine*. 18:1268-1272, 1993.
33. Hinton, J. L., Jr., D. J. Warejcka, Y. Mei, R. E. McLendon, C. Laurencin, P. A. Lucas, and J. S. Robinson, Jr. Inhibition of epidural scar formation after lumbar laminectomy in the rat. *Spine*. 20:564-570; discussion 579-580, 1995.
34. Hiraizumi, Y., E. E. Transfeldt, E. Fujimaki, and M. Nambu. Application of polyvinyl alcohol hydrogel membrane as anti-adhesive interposition after spinal surgery. *Spine*. 20:2272-2277, 1995.
35. Hoyland, J. A., A. J. Freemont, J. Denton, A. M. Thomas, J. J. McMillan, and M. I. Jayson. Retained surgical swab debris in post-laminectomy arachnoiditis and peridural fibrosis. *J Bone Joint Surg Br*. 70:659-662, 1988.
36. Jacobs, R. R., O. McClain, and J. Neff. Control of postlaminectomy scar formation: an experimental and clinical study. *Spine*. 5:223-229, 1980.
37. Kato, T., H. Haro, H. Komori, and K. Shinomiya. Evaluation of hyaluronic acid sheet for the prevention of postlaminectomy adhesions. *Spine J*. 5:479-488, 2005.
38. Keller, J. T., S. B. Dunsker, J. M. McWhorter, C. M. Ongkiko, M. C. Saunders, and F. H. Mayfield. The fate of autogenous grafts to the spinal dura. An experimental study. *J Neurosurg*. 49:412-418, 1978.
39. Key, J. A. and L. T. Ford. Experimental intervertebral-disc lesions. *J Bone Joint Surg Am*. 30A:621-630, 1948.
40. Kitano, T., J. E. Zerwekh, M. L. Edwards, Y. Usui, and M. D. Allen. Viscous carboxymethylcellulose in the prevention of epidural scar formation. *Spine*. 16:820-823, 1991.
41. Kiviluoto, O. Use of free fat transplants to prevent epidural scar formation. An experimental study. *Acta Orthop Scand Suppl*:3-75, 1976.
42. Kuivila, T. E., J. L. Berry, G. R. Bell, and A. D. Steffee. Heparinized materials for control of the formation of the laminectomy membrane in experimental laminectomies in dogs. *Clin Orthop Relat Res*:166-174, 1988.
43. Langenskiold, A. and M. Valle. Epidurally placed free fat grafts visualized by CT scanning 15-18 years after discectomy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 10:97-98, 1985.
44. LaRocca, H. and I. Macnab. The laminectomy membrane. Studies in its evolution, characteristics, effects and prophylaxis in dogs. *J Bone Joint Surg Br*. 56B:545-550, 1974.
45. Lawson, K. J., J. L. Malycky, J. L. Berry, and A. D. Steffee. Lamina repair and replacement to control laminectomy membrane formation in dogs. *Spine*. 16:S222-226, 1991.
46. Lee, C. K. and H. Alexander. Prevention of postlaminectomy scar formation. *Spine*. 9:305-312, 1984.
47. Lee, J. Y., W. Stenzel, H. Ebel, C. Wedekind, R. I. Ernestus, and N. Klug. Mitomycin C in preventing spinal epidural fibrosis in a laminectomy model in rats. *J Neurosurg*. 100:52-55, 2004.
48. Lee, J. Y., W. Stenzel, M. Lohr, H. Stutzer, R. I. Ernestus, and N. Klug. The role of mitomycin C in reducing recurrence of epidural fibrosis after repeated operation in a laminectomy model in rats. *J Neurosurg Spine*. 4:329-333, 2006.

49. Liu, L., Y. Song, H. Duan, Y. Ding, and B. Lu. [Experimental study on the polylactic acid glue in preventing epidural adhesion]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 19:48-51, 2005.
50. Liu, S., J. P. Boutrand, and M. Tadie. Use of a collagen-based sealant to prevent in vivo epidural adhesions in an adult rat laminectomy model. *J Neurosurg*. 94:61-67, 2001.
51. Karatay, Mete, et al. "The effect of bevacizumab on spinal epidural fibrosis in a postlaminectomy rat model." (2012).
52. Long, D. M. Free fat graft in laminectomy. *J Neurosurg*. 54:711, 1981.
53. Long, D. M., D. L. Filtzer, M. BenDebba, and N. H. Hendler. Clinical features of the failed-back syndrome. *J Neurosurg*. 69:61-71, 1988.
54. Lutze, M., R. Stendel, J. Vesper, and M. Brock. Periradicular therapy in lumbar radicular syndromes: methodology and results. *Acta Neurochir (Wien)*. 139:719-724, 1997.
55. Martin-Ferrer, S. Failure of autologous fat grafts to prevent postoperative epidural fibrosis in surgery of the lumbar spine. *Neurosurgery*. 24:718-721, 1989.
56. Massie, J. B., A. L. Schimizzi, B. Huang, C. W. Kim, S. R. Garfin, and W. H. Akeson. Topical high molecular weight hyaluronan reduces radicular pain post laminectomy in a rat model. *Spine J*. 5:494-502, 2005.
57. Mayfield, F. H. Autologous fat transplants for the protection and repair of the spinal dura. *Clin Neurosurg*. 27:349-361, 1980.
58. Meyer, R. A., Jr., H. E. Gruber, B. A. Howard, O. B. Tabor, Jr., T. Murakami, T. C. Kwiatkowski, J. M. Wozney, and E. N. Hanley, Jr. Safety of recombinant human bone morphogenetic protein-2 after spinal laminectomy in the dog. *Spine*. 24:747-754, 1999.
59. Mikawa, Y., H. Hamagami, J. Shikata, S. Higashi, T. Yamamuro, S. H. Hyon, and Y. Ikada. An experimental study on prevention of postlaminectomy scar formation by the use of new materials. *Spine*. 11:843-846, 1986.
60. Nussbaum, C. E., J. V. McDonald, and R. B. Baggs. Use of Vicryl (polyglactin 910) mesh to limit epidural scar formation after laminectomy. *Neurosurgery*. 26:649-654, 1990.
61. Petrie, J. L. and J. S. Ross. Use of ADCON-L to inhibit postoperative peridural fibrosis and related symptoms following lumbar disc surgery: a preliminary report. *Eur Spine J*. 5 Suppl 1:S10-17, 1996.
62. Pospiech, J., F. Pajonk, and D. Stolke. Epidural scar tissue formation after spinal surgery: an experimental study. *Eur Spine J*. 4:213-219, 1995.
63. Quist, J. J., W. J. Dhert, B. P. Meij, W. J. Visser, F. C. Oner, H. A. Hazewinkel, and A. J. Verbout. The prevention of peridural adhesions. A comparative long-term histomorphometric study using a biodegradable barrier and a fat graft. *J Bone Joint Surg Br*. 80:520-526, 1998.
64. Robertson, J. T. Role of peridural fibrosis in the failed back: a review. *Eur Spine J*. 5 Suppl 1:S2-6, 1996.
65. Robertson, J. T., K. Maier, R. W. Anderson, J. L. Mule, and E. A. Palatinsky. Prevention of epidural fibrosis with ADCON-L in presence of a durotomy during lumbar disc surgery: experiences with a pre-clinical model. *Neurol Res*. 21 Suppl 1:S61-66, 1999.

66. Robertson, J. T., A. L. Meric, F. C. Dohan, Jr., J. B. Schweitzer, J. R. Wujek, and S. Ahmad. The reduction of postlaminectomy peridural fibrosis in rabbits by a carbohydrate polymer. *J Neurosurg.* 79:89-95, 1993.
67. Ross, J. S., T. J. Masaryk, M. Schrader, A. Gentili, H. Bohlman, and M. T. Modic. MR imaging of the postoperative lumbar spine: assessment with gadopentetate dimeglumine. *AJNR Am J Neuroradiol.* 11:771-776, 1990.
68. Ross, J. S., N. Obuchowski, and R. Zepp. The postoperative lumbar spine: evaluation of epidural scar over a 1-year period. *AJNR Am J Neuroradiol.* 19:183-186, 1998.
69. Akesson, W. H., J. B. Massie, B. Huang, A. Giurea, R. Sah, S. R. Garfin, and C. W. Kim.  
topical high-molecular-weight hyaluronan and a roofing barrier sheet equally inhibit  
postlaminectomy fibrosis. *Spine J.* 5:180-190, 2005.
70. Schimizzi, A. L., J. B. Massie, M. Murphy, A. Perry, C. W. Kim, S. R. Garfin, and W. H. Akesson. High-molecular-weight hyaluronan inhibits macrophage proliferation and cytokine release in the early wound of a preclinical postlaminectomy rat model. *Spine J.* 6:550-556, 2006.
71. Seibel, R. M., A. Melzer, A. Schmidt, and J. Plabetmann. Computed Tomography- and Magnetic Resonance Imaging: Guided Microtherapy. *Semin Laparosc Surg.* 4:61-73, 1997.
72. Sen, O., A. Gokcel, O. Kizilkilic, B. Erdogan, M. V. Aydin, N. Sezgin, O. Yalcin, H. Caner, and N. Altinors. The relation between serum levels of osteoprotegerin and postoperative epidural fibrosis in patients who underwent surgery for lumbar disc herniation. *Neurol Res.* 27:452-455, 2005.
73. Ozkan, U., et al. "The effect of bevacizumab and 5-Fluorouracil combination on epidural fibrosis in a rat laminectomy model." *European Review for Medical & Pharmacological Sciences* 18.1 (2014).
74. Shih, H. N., J. F. Fang, J. H. Chen, C. L. Yang, Y. H. Chen, T. H. Sung, and L. Y. Shih. Reduction in experimental peridural adhesion with the use of a crosslinked hyaluronate/collagen membrane. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 71:421-428, 2004.
75. Songer, M. N., W. Rauschnig, E. W. Carson, and S. M. Pandit. Analysis of peridural scar formation and its prevention after lumbar laminotomy and discectomy in dogs. *Spine.* 20:571-580; discussion 579-580, 1995.
76. Topsakal, C., N. Akpolat, F. S. Erol, M. F. Ozveren, I. Akdemir, M. Kaplan, M. Tiftikci, and N. Kilic. Sefrafilm superior to Gore-Tex in the prevention of peridural fibrosis. *J Neurosurg.* 101:295-302, 2004.
77. Van Goethem, J. W., E. Van de Kelft, I. G. Biltjes, B. A. van Hasselt, L. van den Hauwe, P. M. Parizel, and A. M. De Schepper. MRI after successful lumbar discectomy. *Neuroradiology.* 38 Suppl 1:S90-96, 1996.
78. Vaquero, J., A. Arias, S. Oya, R. Martinez, and M. Zurita. Effect of fibrin glue on postlaminectomy scar formation. *Acta Neurochir (Wien).* 120:159-163, 1993.
79. Weisz, G. M. and A. Gal. Long-term survival of a free fat graft in the spinal canal. A 40-month postlaminectomy case report. *Clin Orthop Relat Res:*204-206, 1986.

80. Lewik, Guido, et al. "Postoperative epidural fibrosis: challenges and opportunities-a review." *Spine Surgery and Related Research* 8.2 (2024): 133-142.
81. Wujek, J. R., S. Ahmad, A. Harel, K. H. Maier, D. Roufa, and J. Silver. A carbohydrate polymer that effectively prevents epidural fibrosis at laminectomy sites in the rat. *Exp Neurol.* 114:237-245, 1991.
82. Yildiz, K. H., F. Gezen, M. Is, S. Cukur, and M. Dosoglu. Mitomycin C, 5-fluorouracil, and cyclosporin A prevent epidural fibrosis in an experimental laminectomy model. *Eur Spine J.* 16:1525-1530, 2007.
83. Yong-Hing, K., J. Reilly, V. de Korompay, and W. H. Kirkaldy-Willis. Prevention of nerve root adhesions after laminectomy. *Spine.* 5:59-64, 1980.
84. Bolat, Elif, et al. "Investigation of efficacy of mitomycin-C, sodium hyaluronate and human amniotic fluid in preventing epidural fibrosis and adhesion using a rat laminectomy model." *Asian Spine Journal* 7.4 (2013): 253.
95. Murad, S., et al. "Regulation of collagen synthesis by ascorbic acid." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 78.5 (1981): 2879-2882.
86. Cort, Winifred M. "Antioxidant activity of tocopherols, ascorbyl palmitate, and ascorbic acid and their mode of action." *Journal of the American Oil Chemists' Society* 51.7 (1974): 321.
87. Takada, Seiya, et al. "E8002 reduces adhesion formation and improves joint mobility in a rat model of knee arthrofibrosis." *International Journal of Molecular Sciences* 23.3 (2022): 1239.
88. Steplewski, Andrzej, et al. "Mechanisms of reducing joint stiffness by blocking collagen fibrillogenesis in a rabbit model of posttraumatic arthrofibrosis." *PLoS One* 16.9 (2021): e0257147.
89. Keleidari, Behrouz, et al. "The effect of vitamin A and vitamin C on postoperative adhesion formation: a rat model study." *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences* 19.1 (2014): 28.
90. Atilgan, Remzi, et al. "Evaluation of vitamin C and vitamin E for prevention of postoperative adhesion: a rat uterine horn model study." *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 41.3 (2015): 418-423.
91. Beati, C. A., et al. "Vitamin C prevents induced peritoneal adhesions in rats." (1992): 683-684.
92. Sarpooshi, H. R., et al. "Wound healing with Vitamin C." *Transl Biomed* 8.4 (2017): 139-42.
93. Haberal, Bahtiyar, et al. "Impact of radial extracorporeal shock wave therapy in post-laminectomy epidural fibrosis in a rat model." *Joint diseases and related surgery* 32.1 (2021): 162.
94. Demirel, Cem, et al. "The preventive effect of curcumin on the experimental rat epidural fibrosis model." *World Neurosurgery* 145 (2021): e141-e148.
95. Ding, Qing, et al. "The preventive effect of decorin on epidural fibrosis and epidural adhesions after laminectomy." *Frontiers in Pharmacology* 12 (2021): 774316.
96. Cort, Winifred M. "Antioxidant activity of tocopherols, ascorbyl palmitate, and ascorbic acid and their mode of action." *Journal of the American Oil Chemists' Society* 51.7 (1974): 321.

97. Murad, S., et al. "Regulation of collagen synthesis by ascorbic acid." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 78.5 (1981): 2879-2882.
- 98 Çirci, Esra ve ark. "Laminektomi sonrası epidural fibroze ooferektominin etkisi: sıçanlarda deneysel bir çalışma." *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica* 47.3 (2013): 193-200.

