

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Dr. Öğr. Üyesi Murat EREM

**POSTEROLATERAL SPİNAL FÜZYON YAPILAN
RATLARDA DULOKSETİNİN FÜZYON ÜZERİNE
ETKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ozan GÜNER

EDİRNE-2024



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, beceri ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Cem ÇOPUROĞLU, Prof. Dr. Mert ÖZCAN, Prof. Dr. Mert ÇİFTDEMİR, Dr. Öğr. Üyesi Eşref SELÇUK ve Dr. Öğr. Üyesi Savaş YILDIRIM'a, tezimi oluştururken yardımlarıyla yanımda olan Prof. Dr. Ufuk Usta, Prof. Dr. Nermin TUNÇBİLEK, Vet. Hek. Kenan SELVİ'ye, ayrıca tez çalışmam ve eğitimim süresince bana yol gösteren değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Murat EREM'e, dostluğunu esirgemeyen asistan arkadaşlarıma ve klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
OMURGA ANATOMİSİ	3
RAT ANATOMİSİ	13
OMURGA FÜZYONU	13
FÜZYON BİYOLOJİSİ	16
NÖROPATİK AĞRI VE DULOKSETİN	17
GEREÇ VE YÖNTEMLER	22
BULGULAR	37
TARTIŞMA	58
SONUÇLAR	65
ÖZET	67
SUMMARY	69
KAYNAKLAR.....	71
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ALT:	Alanin Transaminaz
AST:	Aspartat Transaminaz
CPK:	Kreatinin Fosfokinaz
FBF:	Fibroblast Büyüme Faktörü
HIV:	Human Immunodeficiency Virus
İGF-1:	İnsülin-like Growth Factor (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü)
KMP:	Kemik Morfojenik Proteini
NSAİİ:	Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar
PACS:	Picture Archiving and Communication Systems
TBFB-1:	Transformin Büyüme Faktörü β -1
TKBF:	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
TP:	Transvers Proçes
VAS:	Vizüel Analog Skala
VEBF:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

GİRİŞ VE AMAÇ

Spinal füzyon operasyonu ilk defa 1911 yılında Hibbs ve Albee tarafından omurganın Pott hastalığının tedavisinde kullanılarak tanımlanmıştır (1)(2). Füzyon cerrahisi tanımlandığı günden bugüne kadar geçen 100 yıldan fazla zamandır omurga kırıkları, konjenital ve gelişimsel deformiteler, enfeksiyonlar ve dejeneratif omurga hastalıklarının tedavisinde kullanılan primer prosedürdür. Spinal cerrahinin temel ilkesi nöral yapılar üzerinde bulunan basının kaldırılması ve stabil bir omurganın elde edilmesidir. Biyomekanik olarak stabil bir omurganın elde edilebilmesi için çeşitli enstrümantasyon seçeneklerinin olması yanında tedavinin temelini biyolojik olarak füzyonun sağlanması oluşturur. Nüfus artışı, ortalama yaşam süresinin uzaması, gelişen implant teknolojileri, artan cerrahi endikasyon ve gelişen teknikler sayesinde füzyon cerrahisinin yapılma sıklığı her geçen gün artmaktadır. Bu durum füzyonun başarılı bir şekilde yapılmasının toplum açısından önemini daha da artırmaktadır.

Ağrı, 1979 yılında Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği tarafından, vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, organik bir nedene bağlı olan veya olmayan insanın geçmişteki tüm deneyimlerini kapsayan, hoş olmayan özel bir duyu olarak tanımlanmıştır (3). 2020 yılında ise bu tanıımı, gerçek ya da potansiyel doku hasarı ile bağlantılı olan veya bunlarla ilişkili gibi görünen; rahatsız edici, duyuşal veya duygusal deneyim olarak revize etmiştir (4). Sinir sisteminde gelişen bir lezyon veya fonksiyonel bir bozukluk neticesinde ortaya çıkan ağrı nöropatik ağrı olarak tanımlanır. Diyabetik nöropati, post-herpetik nöralji, trigeminal nöralji, cerrahi sonrası gelişen kronik nöropatik ağrı, malignensiye bağlı nöropatik ağrı gibi pek çok nöropatik ağrı sebebi vardır (5). Maligniteler, enfeksiyonlar, spinal travma ve spondiloartrit gibi pek çok hastalık nöropatik bel ağrısına neden olabilir (6). Bel ağrısı toplumda sıklıkla görülen ve yaşam kalitesini bozan önemli bir problemdir.

Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü ilaçlar majör depresif bozukluk, genel anksiyete bozukluğu, fibromiyalji, diyabetik periferik nöropati, stress üriner inkontinası gibi hastalıkların tedavisinde kullanıldığı gibi nöropatik nedenli kronik bel ağrısı şikayeti olan hastalarda da kullanılmaktadır (7). Duloksetin nöropatik ağrı tedavisinde sıklıkla kullanılan bir ajandır. Kronik bel ağrısı şikayeti olan hastalarda da sıklıkla kullanılmaktadır (8)(9). Spinal füzyon cerrahisi ile kronik bel ağrısına neden olan hastalıkların tedavisi yapılabilmektedir. Bu hasta grubunda preoperatif ve postopeatif olarak kullanılan duloksetinin spinal füzyon üzerine olan etkisi araştırılmamıştır. Artan implantasyon seçenekleri ve gelişen cerrahi tekniğe rağmen psödoartroz gelişimi ve tekrarlayan cerrahi girişim gereksinimi azımsanmayacak oranda devam etmektedir (10,11).

Bu çalışmanın amacı duloksetinin spinal füzyon üzerine olan etkisinin araştırılmasıdır. Duloksetinin spinal füzyon ve kemik kaynaması üzerinde etkisinin anlaşılması ile ilacın bu hasta grubundaki kullanımının doğru şekilde yönetilmesi ve olası kaynamama sonucundan kaçınılması amaçlanmaktadır.

GENEL BİLGİLER

OMURGA ANATOMİSİ

Vertebral kolon, bilateral kot kemikleri ve sternum ile birlikte trunkal iskeleti oluşturan ve vücudu ayakta tutan temel yapıdır. Vertebral kolon kendi içinde 5 bölüme ayrılır. 7 adet servikal, 12 adet torakal, 5 adet lomber, 5 adet sakral ve 4 adet koksigeal vertebra olmak üzere toplam 33 adet vertebradan oluşur. Vertebrae arasında vertebral diskler yer alır. Sakral ve koksigeal vertebrae erişkin dönemde füzyona uğrayıp kendi aralarında hareketsiz hale gelir. Vertebral kolonda toplam 24 hareketli segment yer alır (12).

Vertebral kolonun median planda posteriora doğru yaptığı konveksiteye lordoz, konkaviteye ise kifoz adı verilir. Vertebral kolonun torakal ve sakral bölümleri kifotiktir. Torakal ve sakral vertebrae, göğüs kafesi ve pelvis ile bağlantılı olup bu yapılara tutunma yüzeyi oluştururlar. Vertebral kolonun servikal ve lomber bölümleri lordotiktir. Torakal ve sakral bölgede olan kifoz intrauterin dönemden itibaren vardır. Servikal ve lomber bölgede bulunan lordoz intrauterin dönemde olmayıp sonradan gelişir (12).

Her bir vertebra, vertebral kolonun destek, hareket, koruma fonksiyonlarını sağlayacak şekilde ve vertebral kolon içerisinde yer aldığı bölgeye özel olarak şekillenmiştir. Tipik bir vertebra anteriorda cospus vertebra ve posteriorda arcus vertebra bölümlerinden oluşur. Vertebral arklar, vertebral kanalı çevreler. Genel olarak her bir hareketli vertebranın çapı kranialden kaudale doğru artar. Lateralde iki adet pedikül ve posteriorda birleşerek spinöz süreci oluşturan iki adet lamina vertebral arkı oluşturur. Vertebral arkın her iki tarafında ve vertebral cisminin her iki posterolateralinde transvers süreçler, superior ve inferior artiküler süreçler yer alır. Her bir artiküler süreç ardışık gelen vertebranın artiküler süreci ile sinovial formda eklem oluşturur. Eklem her iki yakasında bulunan artiküler süreçlerin göreceli

oryantasyonları vertebral kolonun fleksiyon, ekstansiyon ve rotasyon hareketlerini her segment için mümkün kılar. Spinöz ve transvers süreçler kendilerine yapışan sayısız kas grupları için birer kaldıraç görevi görür. Vertebral kolonun ortalama uzunluğu erkeklerde 72 cm civarında olup kadınlarda ortalama olarak bu değerden 7-10 cm daha kısadır. Vertebral kanal, vertebral kolon boyunca uzanarak spinal kord, conus medullaris ve cauda equina'ya koruma sağlar (12).

Her bir vertebra, vertebra cisimleri ve vertebral arklar arasında bulunan eklemler yardımıyla bitişik vertebralar ile eklenir. Vertebral artlar arasında oluşan eklemler faset eklem olarak adlandırılır. Bu eklemler bir vertebranın inferior artiküler süreci ile kaudalinde bulunan vertebranın superior artiküler süreci arasında oluşur. Eklem kıkırdığı ile örtülü yüzeyler arasında oluşan bu sinovyal eklemler, eklem kıkırdaklarının kenarları arasında köprü şeklinde uzanan bir sinovyal membran ve bir eklem kapsülü tarafından örtülüdürler. Bu eklemler posterior spinal dallar aracılığı ile innerv edilir (12).

Vertebra cisimleri arasında bulunan özelleşmiş yapılar içeren eklem intervertebral disk olarak adlandırılır. İntervertebral diskler, C1 ve C2 arasında bulunan eklem dışında, tüm vertebral kolon boyunca bulunur. Bu diskler harekete, yük taşımaya ve şok absorbe etmeye uygun şekilde dizayn edilmiştir ancak aynı zamanda deforme olabilecek yapıdadır. Her bir disk, merkezinde bir nükleus pulposus ve çevresinde anulus fibrozus bulunan bir çift vertebral endplate içerir. Vertebral endplate 1 mm kalınlığında bir hyalin ve fibröz kıkırdak tabakadır. Yaşla birlikte fibröz kıkırdak oranı artar. Nükleus pulposus yarı akışkan bir mukoid materyal olup %70-90 oranında su içerir. Kuru ağırlığının %65 'ini proteoglikan, %15-20 'sini kollojen oluşturur. Anulus fibrozus çok yönlü gerilimlere dirençli dalgalı oryantasyona sahip kollojen fiberler içeren ardışık 12 adet konsantrik lamelden oluşur. Anulus fibrozus %60-70 oranında su içerir. Kuru ağırlığının %50-60 'ını kollojen oluştururken, %20 'sini ise proteoglikan oluşturur. Yaş ile birlikte proteoglikan ve su oranı azalır. Anulus fibrozus ve nükleus pulposus birbirinden keskin olmayan bir geçiş zone ile ayrılır. İntervertebral diskler vücudun en büyük avasküler yapılarıdır ve beslenmeleri özelleşmiş endplate damar ağından olan difüzyona bağlıdır (12).

Spinal kord vertebral kolondan daha kısadır ve conus medullaris adıyla erişkinlerde 2. lomber vertebra hizasında ve neonatal dönemde 3. lomber vertebra hizasında sonlanır. Conus medullaristen 1. koksigeal segmente kadar filum terminale adı verilen fibröz bir kord olarak uzanımına devam eder. Spinal kord; pia mater, araknoid mater ve dura mater olmak üzere 3 koruyucu membran tarafından çevrilir. Pia ve araknoid membranlar, subaraknoid boşluk ile ayrılır ki bu boşluk içerisinde beyin omurilik sıvısı bulunur. Spinal kord, servikal ve lomber bölgede genişler. Bu genişleme brakial pleksus ve lomber pleksuslar ile ilişkilidir. Spinal

kordun içerisinde traktuslar halinde asendan (duyu) ve desendan (motor) sinir fiberleri bulunur. Bu yollar tipik olarak servikal traktuslar merkezde; torakal, lomber ve sakral traktuslar periferde olacak şekilde düzenlenmiştir (12).

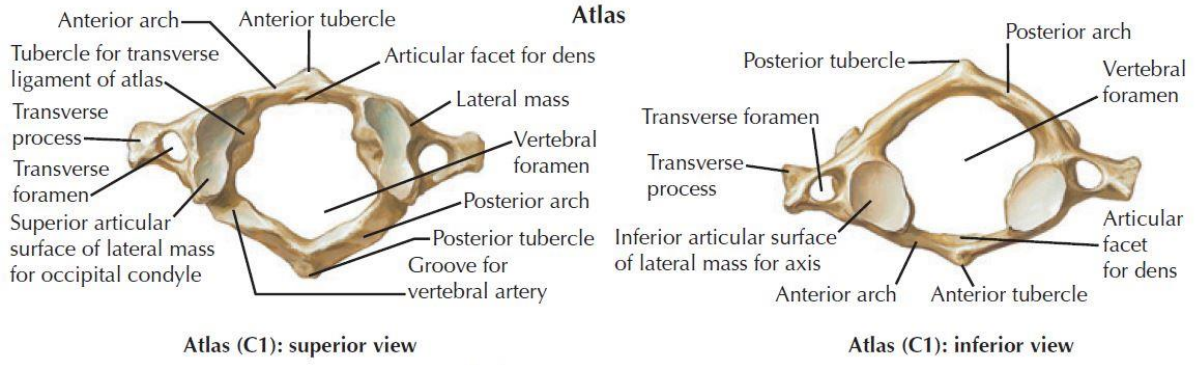
Spinal sinirler her seviyede bulunan nöral foramenlerden çıkarlar. C2-C7 arasında bulunan spinal sinirler isimlendirildikleri pedikülün üzerinden çıkarlar (C6 sinir kökü C5-C6 pedikülleri arasında bulunan foramenlerden çıkar). C8 sinir kökü C7-T1 pedikülleri arasında bulunan foramenlerden çıkar. C8 'in kaudalinde bulunan sinir spinal sinirler isimlendirildikleri pedikülün altından çıkarlar (L4 sinir kökü L4-L5 pedikülleri arasında bulunan foramenlerden çıkar). Spinal kord, vertebral kolondan daha kısadır. Bu nedenle spinal sinirler kaudale gittikçe daha dik bir şekilde seyrederler. Her seviyede bir adet dorsal duyusal sinir kökü ve bir adet ventral çoğunlukla motor sinir kökü çıkar. Bu sinirler birleşerek miks spinal sinir yapıları oluştururlar. Her spinal sinirin dorsal kökü, her foramenin çıkış bölgesine yakın bir ganglionu sahiptir. Bu dorsal kök ganglionu, çıkan duyusal sinir hücre gövdelerinin sinaps yaptıkları yerdir. Bu yapı basınç ve sıcaklığa karşı duyarlıdır (12).

Yapılan birçok çalışmada servikal, torakal ve lomber vertebraların morfolojik anatomisi gösterilmiştir. İlk iki ve son servikal vertebra yapı olarak farklı özelliklere sahip olmakla birlikte 3-6. vertebralar benzer karakteristik özelliklere sahiptir. Servikal vertebralar diğer vertebralara oranla daha az yük taşırlar, cisimleri göreceli olarak küçük ve incedir. Çapları anterior posterior yönde değil transvers olarak daha fazladır. Servikal vertebraları en belirgin özelliği transvers süreçler üzerinde olan vertebral arterlerin geçişini sağlayan transvers foramenlerin varlığıdır. Transvers süreçlerin anterior parçası vertebral cismin yanlarından doğan kosta elementleri temsil eder. Transvers süreçlerin lateral parçasının anterior ve posterior olmak üzere iki tüberkülu vardır. Anteriorda bulunan tüberküller anterior servikal kasların, posteriorda bulunan tüberküller posterior servikal kasların origo ve insersiyoları olarak görev alır. Tüberküllerin üzerinde bulunan derin oluktan servikal spinal sinirler geçer. Posterior vertebral ark ve vertebral cisim servikal pediküller aracılığı ile birbirine bağlanır. Superior ve inferior artiküler süreçler oblik kısa kemik silindirlere gibi görünürler ve ardışık vertebralalarla bir araya geldiklerinde vertebral cismin posterolateralinde osseöz bir şaft oluştururlar. Servikal vertebra başın desteklenmesi için esnek bir tripod gibi görev alır (13).

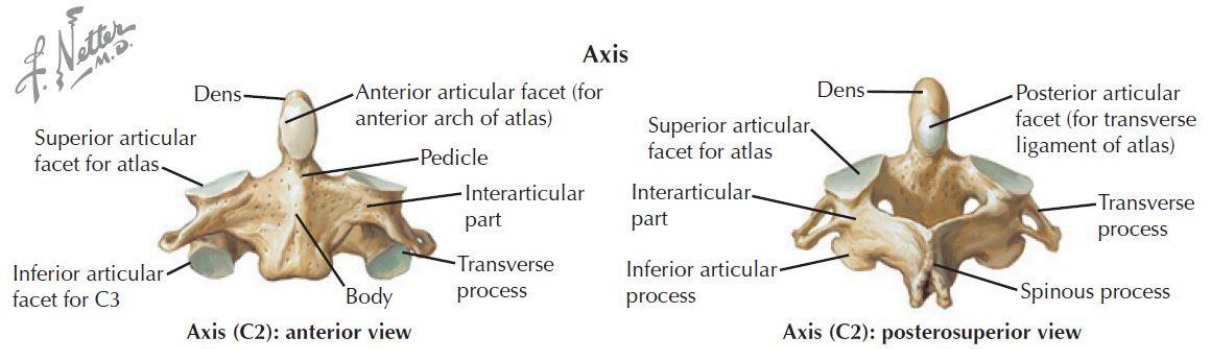
İlk iki servikal vertebra yapısal ve gelişimsel olarak farklıdır. Birlikte başın rotasyonel hareketlerini sağlayan kompleks bir artiküler sistem oluştururlar. İlk vertebra atlas olarak adlandırılır. Anterior ve posterior arkları birbirine bağlayan iki lateral mass ile birlikte kemik bir halka yapısı oluşturur. Lateral mass yapıları pediküller ve eklem sütunlarına karşılık gelir.

Superior ve inferior eklem yüzeyleri konkavdır. Üst eklem yüzeyleri yukarı ve içe bakarak oksipital kondiller ile eklemleşir, alt eklem yüzeyleri aşağı ve içe bakarak ikinci servikal vertebra olan axis ile eklemleşir. Bu eklem eği rotasyona izin verirken lateral translasyonu engeller. Posterior ark modifiye edilmiş yuvarlak bir laminadan ve posterior tüberkülden meydana gelir. Posterior tüberkül suboksipital kasların yapışma yeri olarak görev alır. Lateral kitlenin hemen arkasında, posterior arkın superior yüzeyinde vertebral arterlerin atlanto-oksipital membranı deldikleri iki düz oluk bulunur. Vertebral arter ve venler transvers foramenlerin içerisinden geçer. Anterior ark lateral kitleleri anteriordan birleştiren kısa bir köprüdür. Üzerinde bulunan anterior tüberkül longus colli kasına insersio olarak görev alır. Anterior arkın posterior yüzeyinde odontoid proçes ile sinovyal bir eklem oluşturan semisirküler bir çukur izi vardır. Odontoidi yerinde tutan transvers atlantal ligamanın yapışma yeri olarak görev alan internal tüberküller lateral kütlelerin iç taraflarında bulunur (13)(Şekil 1).

İkinci servikal vertebra axis olarak adlandırılır. Atlasın üzerinde dönebileceği bir yüzey sağlar ve odontoid proçesin varlığı atlasın axis üzerinde lateral translasyonunu engeller. Odontoid çıkıntı üzerinde bulunan anterior faset, atlasın anterior arkı ile eklem yüzü oluşturur. Odontoid proçes boynunun posteriorunda bulunan oluktan transvers atlantal ligaman geçer. Odontoid proçesin apeksi hafif sivridir. Burası apikal ligament için yapışma yeri olarak görev alır. Apeksin posteriorunda bulunan iki lateral çıkıntı alar ligamentlerin yapışma yeri olarak görev alır. Apikal ligament ve alar ligamentler odontoid çıkıntıyı kafa tabanında foramen magnumun anteriorunu oluşturan basion bölümüne bağlar. Axisin superior eklem yüzeyleri konvektir, laterale doğru bakar ve atlasın inferior eklem yüzeyleri ile eklemleşir. Inferior eklem yüzeyi bir servikal vertebra için tipiktir ve artiküler kolonun başlangıcı olarak kabul edilir. Axisin transvers proçesleri aşağı doğru yönelir. Önde axis cisminin inferior yüzeyi 1. intervertebral disk ve 3. servikal vertebra gövdesine doğru dil benzeri bir proçes olarak uzanır. Vertebral arter C1-C6 arasındaki vertebraların transvers foramenlerinden geçerken C7 vertebranın forameninden geçmez. C2-C7 arasında sagittal planda olan bir lordoz mevcuttur (13)(Şekil 2).

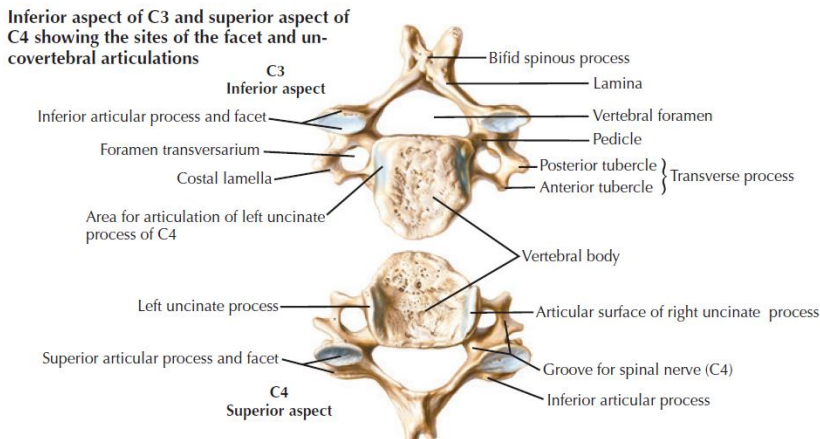


Şekil 1. Atlas superior ve inferior görünümü (14)

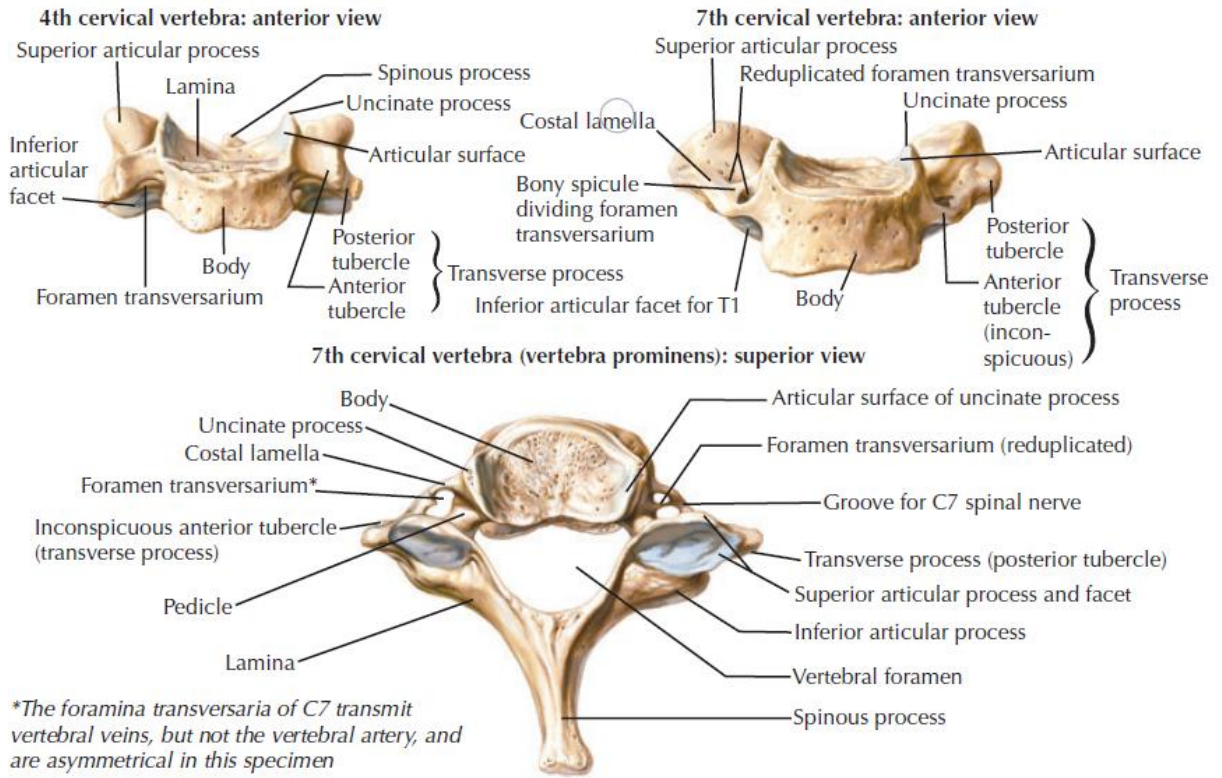


Şekil 2. Axis anterior ve posteroinferior görünümü (14)

7. servikal vertebra bir geçiş vertebra'sıdır. Vertebra cisminin inferior yüzeyi superior yüzeyine göre daha geniştir. Kolaylıkla palpe edilebilen uzun ve belirgin bir spinöz proçese sahiptir. Superior ve inferior eklem yüzeyleri daha dik eğimlidir ve torakal bölgede yer alan yapılara benzemeye başlar. Diğer servikal vertebra'lar gibi transvers foramenleri vardır (13) (Şekil 3 ve 4).



Şekil 3. C3 vertebra inferior ve C4 vertebra superior görünümü (14)



Şekil 4. C4 vertebra anterior, C7 vertebra anterior ve superior görünümü (14).

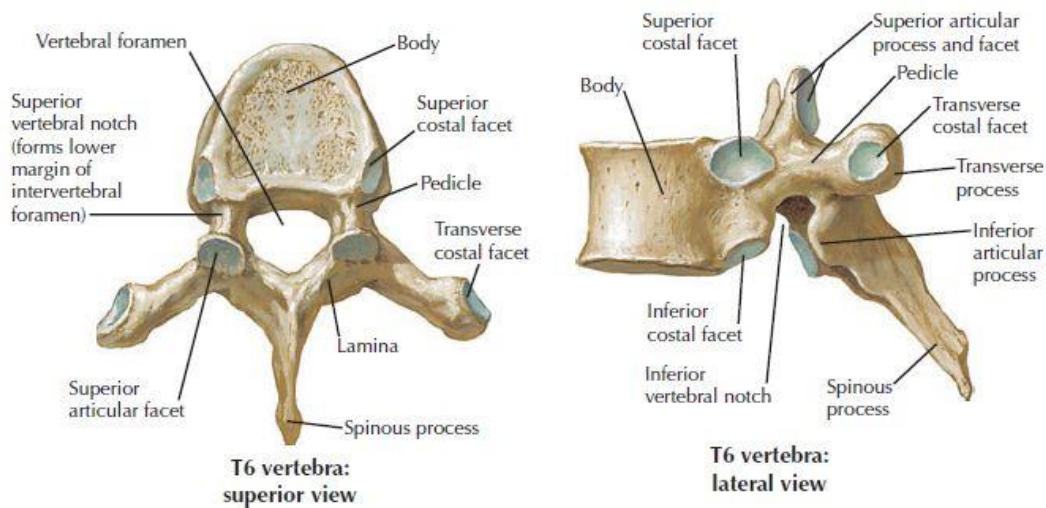
12 adet torakal vertebranın tamamı kaburgaları destekler ve bu yapılarla aralarında diartrodial tipte eklem yüzleri bulunur. İlk ve son dört vertebranın kostal eklem bağlantıları farklılıklar içerirken, 2-8. vertebraların kostal bağlantıları benzerdir. Mid-torasik vertebraların cisimleri kalp şeklindedir. Uzunluk ve genişlik olarak servikal ve lomber vertebraların arasındadır. Tipik bir torakal vertebrada cismin her iki tarafında iki yarım eklem yüzü yer alır (13).

Torakal vertebraların korpuslarının boyutu kranialden kaudale gittikçe artar. Vertebraların cisimlerine binen yük de kranialden kaudale giderek artar. Torakal vertebrada diğer vertebralardan farklı olarak cismin her iki tarafında bulunan ve kostalar için eklem yüzeyi oluşturan superior ve inferior kostal faset yapıları bulunur. Ayrıca transvers proçesleri üzerinde transvers kostal faset yapıları bulunur. Tipik bir torasik vertebrada kostalarla eklem yapmak üzere 6 adet eklem yüzü bulunur. Komşu iki torakal vertebranın superior ve inferior kostal fasetleri ve iki vertebra arasında bulunan intervertebral diskin kenarı bir eklem yüzü oluşturarak kostaların baş kısımları ile eklem yaparlar. Tüm torakal vertebralar bu tipik özelliği göstermezler. T1 cisminin her iki tarafında superiorda 1 adet tam eklem yüzü ve inferiorda 1 adet yarım eklem yüzü bulunur. T9 cisminin her iki tarafında yalnızca 1 adet yarım eklem yüzü

bulunur. T10-T11-T12 cisminin her iki tarafında birer adet tam eklem yüzü bulunur (15) (Şekil 5).

Torakal vertebra cisimlerinin sol tarafı aort ile olan ilişkileri nedeni ile yassı şekillidir. Spinöz süreçlerinin uzunlukları servikal vertebralara göre daha uzundur. İlk 4 vertebra'nın spinöz süreçleri 40 derece inferiora eğimli iken T4-T8 arasındaki vertebraların spinöz süreçlerinin eğimi 60 derecedir ve birbirinin üzerine örterler. Torakal vertebralara yaklaştıkça spinöz süreçlerin uzunlukları kısalır. Spinal kanalın genişliği de lomber bölgeye yaklaştıkça genişler (15,16).

Torakal vertebraların sagittal planda yaptıkları fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri, koronal olanda yaptıkları lateral eğilme dereceleri lomber bölgeye yaklaştıkça artar. Aksiyel rotasyon ise kaudale doğru ilerledikçe azalır. Vertebral kolonun her 3 düzlemde yaptığı hareketlerin açıklıkları her seviyede farklılık göstermektedir. Torakal vertebral kolonun fleksiyon ekstansiyon hareketi 65° - 85° arasındadır. Üst ve orta torakal bölgede aksiyel rotasyon 10° iken, alt torakal bölgede daha da azdır. Laterale eğilme hareketinde T5-T10 aralığında aksiyel rotasyon da harekete katılmaktadır. Bu nedenle laterale eğilme açısı üst torakalde 12° ve orta torakalde 12° iken alt torakalde 24° 'dir. Torakal vertebralarda fizyolojik bir kifoz mevcuttur. Ağırlık merkezi torakal vertebraların anteriorunda kalması nedeni ile bu bölge sürekli bir fleksiyon kuvveti etkisi altındadır (15,16).

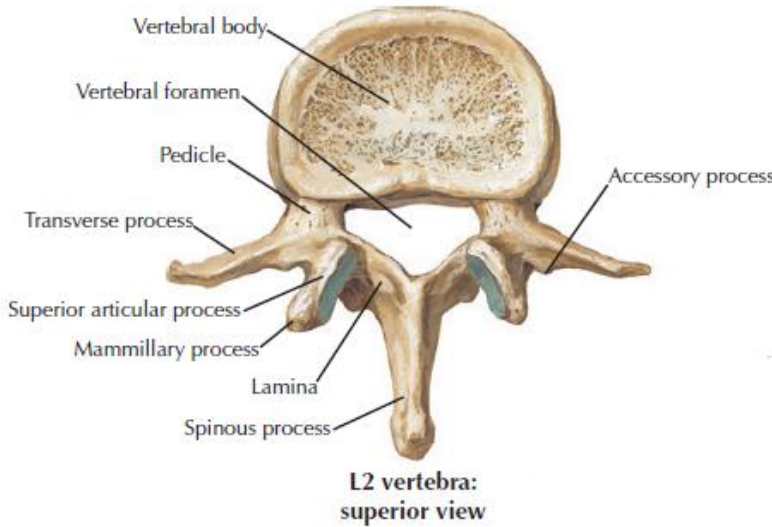


Şekil 5. T6 vertebra superior ve lateral görünümü (14)

Lomber vertebral kolon 5 adet vertebradan oluşur. Lomber vertebralar üzerine binen yük torakal vertebralar üzerine binen yükten daha fazladır. Bu nedenle vertebra cisimleri en geniş olan vertebralardır. Lomber vertebraların vertebral foramenleri servikal bölgede olduğu

gibi 3 köşelidir ancak servikal vertebralara kıyasla daha küçüktürler. Lomber vertebraların laminaları ve pedikülleri daha kısadır. Diğer vertebralarda transvers süreç olarak adlandırılan lateral çıkıntılar lomber vertebralarda kostaal süreç olarak adlandırılır. Kostaal süreçlerin üzerinde bulunan mamiller süreç ve aksesuar süreç yapıları diğer vertebralarda görülmeyip lomber vertebralar için tipik yapılardır. Kostaal süreçlerin en uzun oldukları vertebra L3 'dür. L1-L2-L3 de kostaal süreçler silindirik şekilli iken L4-L5 te piramidal şekillidir. Mamiller süreçler musculus multifidus için yapışma yeri oluştururken, aksesuar süreçler latissimus dorsi için yapışma yeri olarak görev alırlar (15,16,17) (Şekil 6 ve 7).

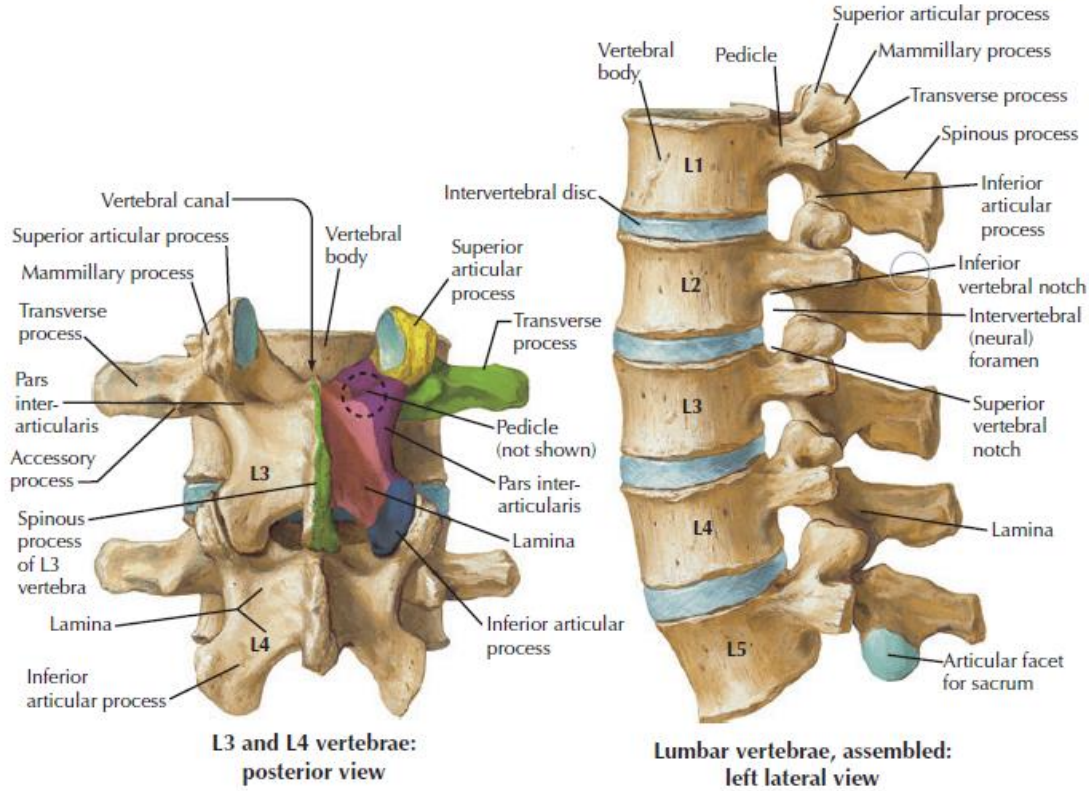
Lomber vertebra cisimlerinin anterioru, posteriora göre daha yüksektir. Lomber lordozu oluşturan vertebra cisimlerinde bulunan bu yükseklik farkıdır. Vertebra cisimlerinin anterioruna anterior longitudinal ligament, lateraline psoas majör kası ve posterioruna posterior longitudinal ligament yapışır. Lomber vertebral kolonda L1 'den L5 'e doğru gidildikçe fleksiyon-ekstansiyon hareket açıklığı 12-14° 'den 18° 'ye kadar artar. Lomber vertebral kolonun her seviyede lateral eğilme hareket açıklığı 7-9° iken aksiyel rotasyon hareket açıklığı 3° dir. Tüm omurganın fleksiyon-ekstansiyon açıklığı 250° iken bunun 95° 'sini, lateral eğilme hareket açıklığı 150° iken bunun 40° 'sini, aksiyel rotasyon hareket açıklığı 100° iken bunun 18° 'sini lomber vertebral kolon sağlamaktadır (15,16,17).



Şekil 6. L2 vertebra superior görünümü (14).

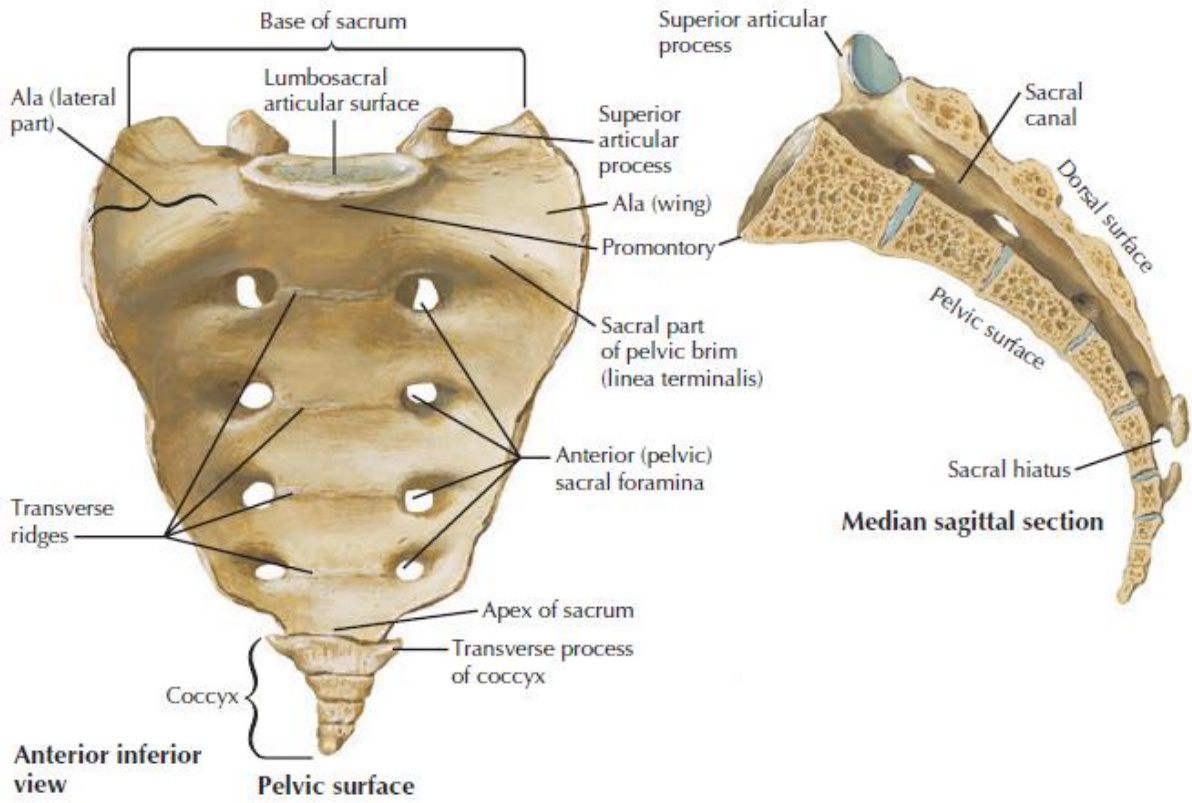
Sakrum, pelvisin arka duvarını oluşturarak pelvik halkaya katılan ters üçgen biçiminde olan ve 5 adet sakral vertebranın birleşmesi ile oluşan bir yapıdır. 4 adet eklem yüzeyi bulunur. Lateralde her iki ilium ile eklemleşirken inferiorda koksiks ve superiorda L5 vertebra ile eklem

yapar. S1 vertebranın anteriora doğru oluşturduğu çıkıntıya promontorium adı verilir. Sakral vertebra çıkıntılar bir araya gelerek 3 adet krsta oluşturur. Spinöz proçeslerin bir araya gelmesi ile medial sakral krest, superior ve inferior artiküler çıkıntıların bir araya gelmesi ile intermediate sakral krest ve transvers proçeslerin bir araya gelmesi ile lateral sakral krest meydana gelir. Sakrumun lateral kenarında gluteus maksimus kası, sakrospinal ligaman ve sakrotuberal ligaman için yapışma yerleri yer alır (15,18) (Şekil 8 ve 9).

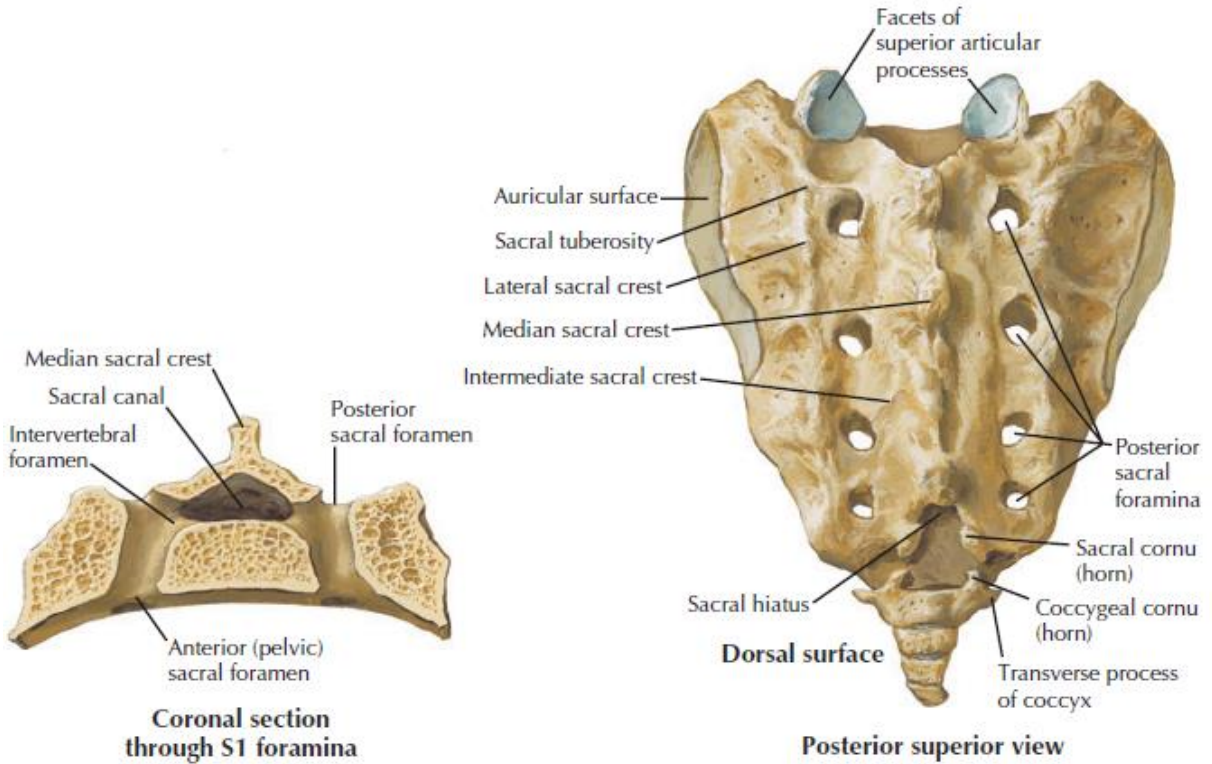


Şekil 7. L3 ve L4 vetebra posterior görünüm ve lomber vertebraların lateral görünümü (14).

Esas yük aktarımını sağlayan ilk üç vertebradır. Bu üç vertebra diğerlerine göre daha iyi gelişmiştir ve vücut ağırlığını iliuma aktarır. Sakrum üzerinde sakral spinal sinirlerin ön ve arka dallarının çıktığı dört adet foramen bulunur. L5 vertebranın varyasyonel olarak sakruma kaynaşması sakralizasyon olarak adlandırılırken S1 vertebranın lomber vertebra gibi görev almasına ise lumbalizasyon adı verilir (20). Koksiks ise son 4 rudimanter omurun birleşmesi ile oluşur. Birinci koksigeal vertebranın üst bölümü bazisini oluşturur ve buradan sakrum ile eklemler. Bazisin dorsalinde kornu koksigeum bulunur. Bu çıkıntının inferolateralinde rudimanter olarak transvers proçesler yer alır (15,18) (Şekil 8 ve 9).



Şekil 8. Sakrum ve koksiksin, anterior ve median sagittal kesit görünümü (14).



Şekil 9. Sakrum ve koksiksin posterior ve sakrumun koronal kesit görünümü (14).

RAT ANATOMİSİ

Ratlar anatomik ve fizyolojik olarak insana benzemeleri, üretim ve bakımlarının kolay olması nedeni ile deneysel çalışmalarda en sık kullanılan hayvan grubudur. Anatomik olarak ayrıntılı şekilde incelenmiştir. Ratların iskelet sistemleri aksiyel ve apendiküler olmak üzere iki bölüme ayrılmıştır. Aksiyel iskelet kafatası, vertebral kolon, sternum ve kaburgalardan oluşur. Apendiküler iskelet üst ekstremité, alt ekstremité, pektoral kavşak ve pelvisten oluşur (19).

Ratların vertebral kolonunda 7 adet servikal, 13 adet torakal, 6 adet lomber, 4 adet sakral ve yaklaşık olarak 28 adet kaudal vertebra bulunur. Lomber bölgede bulunan her bir vertebranın cismi, vertebral forameni, sağ ve sol tarafa uzanım gösteren transvers süreçleri, bilateral superior ve inferior eklem yüzlerini oluşturan artiküler çıkıntıları bulunur. Ratların omurgasının fonksiyonel olarak insan omurgasından en önemli farkı aksiyel yük taşımayor olmasıdır (19).

OMURGA FÜZYONU

Endikasyonları

Bir eklem cerrahi füzyonu artrodez olarak tanımlanır. Genellikle ağrı veya instabilite nedeni ile uygulanır. Spinal füzyon cerrahisi de omurganın artrodezi olarak değerlendirilebilir. Spinal füzyon cerrahisi; deformite, travma, enfeksiyöz hastalıklar, tümörler ve dejeneratif hastalıklar nedeni ile ağrı ve instabiliteyi ortadan kaldırmak amacı ile yapılır (20). İmplantasyon teknolojilerindeki ilerlemeler, cerrahi teknik gelişimler, gelişen radyolojik görüntüleme teknikleri, füzyonun daha iyi anlaşılmasına başlanması, hasta bakım ve rehabilitasyon imkanlarındaki iyileşmeler omurga füzyon cerrahisi endikasyonlarının daha da genişlemesini sağlamıştır.

Spinal füzyon cerrahisinde, kullanılan implantasyon yöntemleri ile stabil bir tespit yapılması amaçlanmakla birlikte tedavinin ana unsuru füzyon sahasında stabil bir kaynamanın elde edilmesidir. Başarılı bir spinal füzyon cerrahisinin sağlanması füzyon sahasının biyolojisine ve mekanik faktörlere bağlıdır. Füzyon sahasında kıkırdak yapılarının temizlenmesi, dekortikasyonun sağlanması, bölgenin yeterli oranda kanlandırılması, greftleme ve füzyon sahasının hareketsizleştirilmesi, füzyonun sağlanması için uygun biyolojik ortamı sağlar. Füzyon sahasının uygun dizilimini sağlayan ve hareketi engelleyen internal veya eksternal tespit materyalleri ise füzyonun sağlanması için uygun mekanik ortamı sağlar. İdeal

bir füzyon sahası elde edebilmek için mekanik faktörler ve biyolojik faktörler tek başlarına yeterli olmazlar (21).

İmplant teknolojilerinin daha da gelişmesi ve füzyon biyolojisinin giderek daha iyi anlaşılmış olması spinal füzyon cerrahisi sonrasında psödoartroz hala görülmeye devam etmektedir (22). Psödoartroz gelişmesi yeterli lokal kan akımının olmaması, doku oksijenizasyonunun sağlanamaması, yeterli oranda osteojenik hücrenin bulunmaması, osteokondüktif ve osteoindüktif faktörlerin yeteli olmaması, yeterli mekanik desteğin sağlanamaması, eşlik eden hastalıklar, enfeksiyon, sigara ve ilaç kullanımı gibi sistemik, lokal ve mekanik pek çok faktöre bağlı olabilir (20,23).

Tarihçe

Spinal füzyon operasyonu ilk defa 1911 yılında Hibbs ve Albee tarafından omurganın Pott hastalığının tedavisinde kullanılmıştır (1)(2). Hibbs tanımladığı yöntemde spinöz proçesleri, lamina ve artiküler faset eklemleri subperiostal olarak açarak faset eklemleri kürete etmiş ve laminalardan kemik flepler kaldırarak spinal füzyonu gerçekleştirdiğini bildirmiştir. Cerrahi sonrasında hastalara alçı korse uygulamıştır ve sekiz hafta yatak istirahati yaptırmıştır (1). Albee tanımladığı yöntemde otolog tibia grefti kullanmış, spinöz proçesleri ayırarak otolog tibia greftini spinöz proçeslerin arasına yetleştirmiştir (2). Dr. Mim Kemal Öke tarafından Türkiye 'de ilk defa Albee operasyonu 1926 yılında uygulanmıştır (24). Dr. Burhanettin Toker 1926 yılında uyguladığı Albee operasyonunu (25) ve Dr. Sadettin Onaran 1942 yılında Pott hastalığı nedeni ile Albee operasyonu uyguladığı 9 olguluk bir seriyi paylaşmıştır (26). Harrington tarafından 1962 yılında internal fiksasyon ile spinal füzyon sisteminin tanımlanmasıyla (27) spinal füzyon cerrahisi daha da yaygınlaşmıştır.

Omurga Füzyonu Teknikleri

Posterior füzyon: Posterior füzyon cerrahisi spinal bölgenin arka elemanlarının füzyonu olarak tanımlanır. Hem posterior hem de posterolateral füzyonu içeren genel bir terim olarak kullanılır. İlk defa Hibbs tarafından 1911 yılında ortaya atılan prensiplere dayanmaktadır (1). Bu teknikte spinöz proçes ve laminaların posterior korteksleri dekortike edilir. Ardından füzyon sahasına kansellöz veya kortikokansellöz kemik greftler yerleştirilir. Spinöz proçesler eksize edilerek otogreft olarak da kullanılabilir (28).

Psödoartroz oranlarının yüksek olması, sağlam spinöz preçes ve lamina gereksinimi olması ve füzyon cerrahisi sonrasında spinal stenoz oranlarının yüksek olması bu tekniğin dezavantajlarıdır (28).

Posterolateral füzyon: Posterolateral füzyon cerrahisi ilk defa Watkins tarafından 1953 yılında tanımlanan (29) ve füzyon cerrahisinde en sık olarak uygulanan tekniktir (28,30). Standart posterior insizyon ile spinal bölgeye girildikten sonra paraspinal kaslar, faset eklem laterali ve transvers proçesler görülecek şekilde sıyrılır. Transvers proçesler, pars interartikülaris ve faset eklemlere dekortikasyon işlemi yapılır. Osteotom yardımı ile faset eklem yüzeyleri çıkarılır. İliak kanattan alınan otogreft materyalleri transvers proçesler arasına, faset eklem bölgesine ve pars interartikülaris laterallerine yerleştirilir. Wiltse ve arkadaşları tarafından tanımlanan bilateral paraspinal yaklaşımla da posterolateral spinal füzyon uygulanabilir (31). Bu girişimin postoperatif komplikasyonların az olması ile birlikte solid füzyon oluşturma oranının yüksek olması gibi avantajları vardır (28,32).

Lateral füzyon: Lateral spinal füzyon cerrahisinde standart posterior yaklaşımla girilerek paraspinal kaslar subperiostal olarak kaldırılır. Transvers proçeslerin posterior, inferior, superior ve lateral kenarları dekortike edilir. Transvers proçesleri köprüleyecek şekilde iliak kanattan alınan kansellöz ve kortikokansellöz greftler yerleştirilir. Faset eklem yüzeylerinin çıkarılma gereksiniminin olmaması, supraspinöz ve interspinöz ligamanlara dokunulmaması bu tekniğin avantajlarındanıdır. İntertransvers bölgeye erişimin standart posterior orta hat insizyonu ile zor olması bu tekniğin dezavantajıdır. Wiltse ve arkadaşları (31) tarafından tanımlanan paravertebral yaklaşım ile de bu cerrahi gerçekleştirilebilir (28)

Anterior füzyon: Anterior spinal füzyon cerrahisi Capener tarafından 1932 yılında tanımlanmıştır (34). Capener yöntemi ile L5 vertebra cismi boyunca disk aralığı geçilerek sakrum cisminde oturtulan kortikal greft ile intervertebral aralık köprülenmektedir (28). Bu teknik vertebra cisminde bulunan tümörlerin rezeksiyonu ve kemik greftleme için yararlı olmakla birlikte posterior ve posterolateral yaklaşımlara göre daha zor ve riskli bir tekniktir (28).

İnterbody füzyon: Anterior veya posteriordan yapılabilen bir girişim olan interbody füzyon cerrahisi vertebra cisimlerinin artrodezi olarak tanımlanabilir. Tüberküloz ve spondilit

gibi omurga hastalıklarının tedavisinde 1953 yılına kadar anterior yaklaşımla vertebral corpus rezeksiyonu ve tibial greft ile füzyon tekniği kullanılmıştır. 1953 yılında Cloward tarafından vertebral cisimler arası artrodez ilk defa posterior girişim ile yapılmıştır (34). Her iki yaklaşımda da intervertebral diskler çıkarılır. Her iki endplate kanayan kansellöz kemik görölüne kadar eksize edilir. Bu aralık distrakte edilerek trikortikal iliak kanat grefti veya disk kafesleri yerleştirilir. İnternal tespit ile de stabilite artırılabilir. Bu girişimde nörolojik hasar riski vardır. servikal bölge cerrahilerinde karotis ve vertebral arter yaralanmaları en önemli komplikasyonlar arasındadır (28).

Minimal invaziv füzyon: Minimal invaziv spinal füzyon cerrahisinde endoskopik posterior yaklaşımlar, trakeoskopik veya laparoskopik anterior yaklaşımlar mevcuttur. Bu cerrahilerin öğrenme süreçleri uzundur ve ciddi komplikasyon riskleri taşımaları nedeni ile deneyimli cerrahlar tarafından yapılabilmektedir (28).

FÜZYON BİYOLOJİSİ

Spinal füzyonun başarılı bir şekilde gerçekleştirilebilmesi için bir veya birden fazla omurga segmentinde klinik ve radyolojik olarak artrodezin sağlanabilmiş olması gerekir. Füzyonun gelişimi için pek çok biyolojik ve mekanik faktör eş zamanlı ve ardışık olarak görev alır. Bu süreç karmaşık bir süreçtir ve bu faktörler iyileşmeyi olumlu veya olumsuz olarak etkileyebilir (28).

Biyokimyasal faktörler arasında büyüme faktörleri ve Kemik Morfojenik Proteini (KMP) gibi faktörler bulunmaktadır. KMP 'nin kök hücrelerin osteoblastlara farklılaşması, hücre göçü, matriks sentezi ve kemik oluşumunun aktivasyonu gibi fonksiyonları bulunmaktadır. Fibroblast Büyüme Faktörü (FBF), Transformin Büyüme Faktörü β -1 (TGF β -1), Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-1) ve Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (TKBF) kemik iyileşmesini farklı evrelerde uyarak füzyonun sağlanmasında görev alırlar (35,36).

Kırık iyileşmesinde etkili olan sistemik faktörlerin bilinmesi tedavinin planlanmasında ve tedavinin başarısında önemlidir. Hastanın sahip olduğu ek hastalıklar, nörolojik ve vasküler hastalıklar kırık iyileşme sürecini doğrudan etkiler. Ayrıca hastanın ek hastalıkları hastaya yapılacak olan tedavinin şeklini ve seyrini değiştirebilir. İleri yaş ve osteoporotik hastalarda osteojenik kök hücre rezervleri ve vaskülarizasyon azalır. Bununla birlikte bu hastalarda yapılan tespitler yeterli stabilite sağlayamayabilir ve psödartroz gelişimi daha sık olarak

görülebilmektedir. Hastaların kullandığı nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ), doksorubisin ve metotreksat gibi sitotoksik ilaçlar, heparin ve warfarin gibi antikoagülanların kullanımı da füzyon sahasındaki iyileşme sürecini olumsuz etkileyebilir (28,37).

Büyüme hormonu, kalsitonin, paratiroid hormonu, östrojen, kostikosteroidler ve tiroid hormonu kemik iyileşmesi üzerinde etkili olan en temel hormonlardır. Büyüme hormonu, östrojen ve kalsitoninin kemik iyileşmesi üzerine olumlu etkisi vardır. Diyabet, hipotiroidi, kostikosteroid kullanımı gibi metabolik durumlar kemik kaynamasına olumsuz etki edebilirler. Paratiroid hormonu vücudun kalsiyum, fosfat dengesinde ve D vitamini sentezinde önemli bir rol oynar. Paratiroid hormonunun sürekli salınımı kemik çözülümünü artırırken, aralıklı salınımı kırık iyileşmesini uyarır. D vitamini eksikliğine sekonder olarak gelişen hiperparatiroidizm durumunda da kemik kaynaması olumsuz etkilenir (28,36,38,39).

Kırık iyileşmesi ve kemiğin yeniden şekillenmesinde mekanik etkilerin çok önemli bir rolü vardır. Wolf kanununa göre kemiğin kütlesi ve dayanıklılığı yük dağılımına bağlı olarak değişebilmektedir. Kırık bölgesinde bulunan mekanik etmenler ve kırık parçaları arasında olan etkileşimler hücresel düzeyde etkileşim ve farklılaşmalara neden olmaktadır (40). Gerilme kuvvetleri fibröz doku, makaslama kuvvetleri kırık dokusu ve kompresyon kuvvetleri ise kemik doku oluşumunu uyarmaktadır (28,41). İnterbody füzyon cerrahisinde kompresif kuvvetlerin interlaminer ve intertransvers füzyonda etkili olan distraksiyon kuvvetleriyle kıyaslandığında daha fazla kaynama dokusunun oluşmasına neden olduğu görülmektedir (28).

Önceki geçirilmiş ameliyatlar nedeni ile cerrahi sahasında skar dokularının varlığı, tümör nedeni ile füzyon cerrahisi yapılması, yeterli oranda dekortikasyon işleminin yapılamaması, yeterli oranda greft uygulanmaması gibi lokal faktörler de füzyon cerrahisi gerçekleştirilen sahada iyileşmenin ve füzyonun gecikmesine neden olmaktadır (28).

NÖROPATİK AĞRI VE DULOKSETİN

Ağrı, 1979 yılında Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği tarafından, vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, organik bir nedene bağlı olan veya olmayan insanın geçmişteki tüm deneyimlerini kapsayan, hoş olmayan özel bir duyu olarak tanımlanmıştır (3). Nöropatik ağrı ise Treede ve arkadaşları tarafından 2008 yılında somatosensoriyal sistemi etkileyen bir hastalık veya lezyon sonucu ortaya çıkan ağrı olarak tanımlanmıştır (42).

Bir ağrının nöropatik ağrı olup olmadığının anlaşılması için gerekli olan bazı şartlar vardır (43):

1. Ağrının nöroanatomik olarak uygun dağılıma sahip olması gerekir.

2. Hasta hikayesinin, periferik veya santral somatosensoryal sistemi etkileyen bir lezyon veya hastalık varlığı açısından şüphe yaratması
3. Hasta muayenesinde ağrının nöroanatomik dağılımının en az bir doğrulayıcı testle gösterilmesi.
4. Nöropatik ağrının sebebi olabilecek bir lezyon veya hastalığın en az bir doğrulayıcı testle gösterilmesi.

Nöroanatomik uygun dağılım, periferik sinir sisteminin inervasyon sahası ile veya bir vücut sahasının santral sinir sistemindeki topografik reprezentasyon sahası ile uyumlu olan dağılım olarak kabul edilir. Nörolojik muayene ve yapılan doğrulayıcı testler şüphelenilen hastalık veya lezyonun tanımlanmasına yönelik olmalıdır. Tüm şartların sağlanması durumunda nöropatik ağrının varlığı kesin olarak kabul edilir. 1 ve 2. şartlar ile birlikte 3 ve 4. şartlardan birinin sağlanması durumunda nöropatik ağrının varlığı muhtemel olarak kabul edilir. 1 ve 2. şartlar ile birlikte 3 ve 4. şartlardan ikisinin sağlanmaması durumunda nöropatik ağrının varlığı ihtimal dahilinde olarak kabul edilir (43).

Nöropatik ağrı farklı biçimlerde ve farklı duyuşsal yansımalarla kendini gösterebilir. Yanıcı, saplanıcı, elektrik çarpar gibi, baskı tarzı, sıkıştırıcı, keskin, delici, derin, ağırlı ve soğuk biçimlerinde kendini gösterebilir. Nöropatik ağrı somatosensoryal sistemin herhangi bir bölümünden kaynaklı olarak ortaya çıkabilir. Periferik ve santral nedenlerle oluşabilir (44,49).

Periferik nöropatik ağrı pek çok nedenden kaynaklı olarak ortaya çıkabilir. Bunlar arasında diabetes mellitus, hipotiroidizm, amiloidoz, alkolizm, üremi, B1, B6, B12 gibi vitamin eksiklikleri, Herpes Zoster, HIV, hepatit B, hepatit C enfeksiyonları, inflamatuvar demiyelinizan hastalıklar, sistemik lupus eritematosuz, kompleks bölgesel ağrı sendromu, tuzak nöropatiler, fantom ağrılar, malignansiler, toksik nedenler sayılabilir. Santral nedenli nöropatik ağrı nedenleri olarak siringomiyeli, spinal kord yaralanması, multipl skleroz, radyasyon miyelopatisi, travmatik beyin hasarı, Parkinson hastalığı sayılabilir (43,44)

Nöropatik ağrıdan şüphelenilen hastaların değerlendirilmesinde ağrının başlangıç tarihi, ağrının yeri, tipi, yayılımı, süresi, artıran ve azaltan faktörler, kullandığı ilaçlar, mevcut hastalıkları, cerrahi, travma, enfeksiyon hikayesi ayrıntılı şekilde sorgulanmalıdır (45). Hastanın ağrı şikayetlerinin skorlanmasında Vizüel Analog Skala (VAS) kullanılabilir (46). Hastanın sorununun anlaşılmasında ağrını nöroanatomik dağılıma uygunluğunun sorgulanmasının, hikayesinin periferik veya santral somatosensoryal sistemde olan bir lezyon

veya hastalık varlığının sorgulanacak şekilde alınmasının, destekleyici muayene ve testlerin nöropatik ağrı ön tanısına yönelik olarak yapılmasının önemi büyüktür.

Ağrı uyarmaması gereken bir uyarının ağrı duyusu oluşturmaya allodini adı verilir. Ağrı oluşturabilecek bir uyarının oluşturmaya beklenen ağrıdan daha fazla ağrı oluşturmaya ise hiperaleji adı verilir. Allodini ve hiperaleji nöropatik ağrı şikayeti olan hastalarda bir semptom olarak bulunabilir. Bu hastalarda etkilenen sinir sisteminin nöroanatomik dağılımına uygun olacak şekilde derin tendon reflekslerinde artma veya azalma, güçsüzlük, patolojik refleks varlığı gibi bulgular eşlik edebilir (43).

Nöropatik ağrının değerlendirilmesinde kullanılan testler mevcuttur. Bu testler arasında “Pain Detect”, “Neuropathic Pain Scale”, “Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs”, “Douleur Neuropathique 4 questions” sayılabilir (44). Bu testler dışında tanıyı desteklemek amacı ile manyetik rezonans, bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemleri, elektrofizyolojik testler, kantitatif somatosensöryel testler, uyarılmış potansiyel testleri, beyin omurilik sıvısı örneklemeleri ve tanısal sinir bloklamaları gibi girişimler kullanılabilir (43).

Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ilk tedavi yöntemi medikal tedavidir. Klasik analjezik ilaçlar tedavi faydasızdır. Tedavide kullanılacak ilk sıra ilaçlar gabapentin ve pregabalin gibi antikonvülzan ilaçlar, trisiklik antidepresanlar ve serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleridir. İkinci sıra kullanılabilir ilaçlar ise tramadol, opioidler ve topikal ajanlardır (43). Medikal tedaviye olumlu yanıt alınamayan veya tedaviyi iyi tolere edemeyen hastalarda girişimsel tanı ve tedavi yöntemleri uygulanabilir. Epidural steroid enjeksiyonları, selektif sinir kökü blokları, radyofrekans ile faset eklem denervasyonları, sempatik sinir blokları bu girişimlere örnek olarak gösterilebilir (43).

Sinir kökünün herhangi bir nedenle hasarlanması veya basıya uğraması nedeni ile o sinire ait olan dermatom sahasında yayılan ağrı radiküler ağrı olarak adlandırılır. Bu ağrının hem nöropatik hem de nosiseptif komponenti bulunup miks tipte bir ağrı meydana getirmektedir (47). Nöropatik ağrı oluşumunun nedeni ise dejenerasyona uğramış olan disklerdeki inflamatuvar mediatörlerin etkisidir (43).

Nöropatik ağrının nedenlerinden biri de spinal kord hasarıdır. Spinal kordun hasara uğrayan seviyesine göre semptomlar oluşur. Bu hastalarda ciddi ağrı şikayetleri görülebilmekle birlikte bu hastaların ağrı şikayetlerinin azaltılması hastanın tedavisinde ve mobilizasyonunda önemli yer tutar. Spinal kord hasarlanması sonrasında ortaya çıkan nöropatik ağrıların tedavisinde antikonvülzanlar, antidepresanlar, baklofen, non opioid ve opioid analjezikler, alfa adrenerjik agonistler ve ketamin gibi pek çok farklı ilaç medikal tedavi olarak önerilmiş

olmasına rağmen tatmin edici sonuçlara ulaşılamamıştır (48). Farklı nedenlerle ortaya çıkan nöropatik kökenli bel ağrılarının tedavilerinde de çeşitli ajanlar kullanılmaktadır.

Duloksetin, nöropatik nedenli bel ağrılarının tedavisinde sıkça kullanılan farmakolojik ajandır. Kimyasal olarak pek çok farklı adlandırılması olup “duloxetine hydrochloride” veya “(+)-(S)-N-methyl-g-(1-naphthyloxy)-2-thiophenepropylamine hydrochloride” olarak bilinir (49). Güçlü bir serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü olup depresyon, anksiyete bozukluğu, kronik kas ve iskelet sistemi ağrıları, nöropatik ağrı ve fibromiyalji gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (50). Serotonin ve noradrenalin presinaptik bölgede geri alımını inhibe ederken histaminik, muskarinik, alfa ve beta adrenerjik reseptörlere afinitesi yoktur (49).

Beyin sapı ve spinal korddan aşağı doğru inen ağrı inhibisyon yollarında önemli bir nörotransmitter aktivitesine sahip olan serotonin ve noradrenalin geri alım inhibisyonu ile buradaki etkisini sürdürür. Ayrıca bu nörotransmitterlerin sinerjik etkisi ile periferden gelip santral sinir sistemine ağrı sinyallerini ileten yollarla da inhibisyon sağladığı gösterilmiştir. Bu nedenle serotonerjik ve noradrenerjik etkisi ile duloksetinin santral ağrı kesici etkiye sahip olduğu da gösterilmiştir (51).

Duloksetin oral olarak alımı sonrasında emilimi bağırsaklardan sağlanır. Maksimum plazma konsantrasyonuna 6 saat sonra ulaşır ancak sabit plazma konsantrasyonuna 3 gün sonra ulaşır. Besinlerle birlikte alınması emilimini %10 oranında azaltır. Sabah saatlerinde kullanılmasıyla kıyaslandığında akşam saatlerinde kullanımı ilacın emiliminde 3 saatlik bir gecikmeye neden olur ve ilacın klirensinde artışa neden olur (51).

İlacın biyoyararlanımının tek doz 60 mg duloksetin uygulaması sonrası %30-80 arasında olduğu ve ortalama olarak da %50 olduğu gösterilmiştir (52). İlacın dağılım hacmi ise 1640 litredir. Duloksetinin emilim sonrasında dolaşım sisteminde transportu %90 oranında plazma proteinlerine bağlanması ile gerçekleşir. Albümin ve alfa-1 asit glikoprotein bu plazma proteinlerinin önemli bir kısmını oluşturur (53,49).

Duloksetinin eliminasyon yarı ömrü 13 saattir. Karaciğerde sitokrom p-450 izoenzimleri olan CYP2D6 ve CYP1A2 tarafından metabolize edilir ve inaktif metabolitlerine dönüştürülerek elimine edilir. 4-hidroksi duloksetin, 6-hidroksi-5-metoksi duloksetin, 5-hidroksi-6-metoksi duloksetin, 4,6-dihidroksi duloksetin bu inaktif metabolitlerdir (53). İlacın vücuttan itirahı temel olarak idrar yolu ile sağlanmaktadır. İlacın %72 'si idarla, %19 'u gayta yolu ile atılır. İlacın %1 'i ise değişmeden vücuttan atılmaktadır (53). İlaç karaciğerde metabolize edilmekte ve idrar ile atılmaktadır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ilacın

metabolizması önemli oranda azalır. Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda ilacın kullanımı önerilmemektedir. Duloksetinin tedavide kullanılacak doz aralığı 20-120 mg/gündür. Ortalama olarak 40-60 mg/gün dozunda kullanımı önerilir (53).

Duloksetin kullanan hastalarda ciddi oranda bir tolerasyon problemi tariflenmemiştir. En sık olarak bulantı, ağız kuruluğu, yorgunluk, uykusuzluk, kabızlık, uyku hali, baş dönmesi, iştahsızlık ve terleme gibi yan etkiler tanımlanmıştır (54). Bunlara ek olarak aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), kreatinin fosfokinaz (CPK) gibi karaciğer enzimlerinde yükselme, baş ağrısı, titreme, uygunsuz diüretik hormon sendromu, erektil disfonksiyon, ejakülatuvar disfonksiyon, pollaküri, anafilaktik reaksiyon, Stevens-Johnson sendromu gibi yat etkiler de görülmektedir (54).

Duloksetinin geri alımını engelleyerek aktivitesini artırdığı seratonin reseptörlerinin osteoblast, osteosit ve osteoklastlar üzerinde bulunduğu bilinmektedir. Seratonin bu reseptörler üzerinden kemik doku hücreleri üzerinde etkili olabilmektedir (55). Santral sinir sisteminde yer alan seratonerjik nöronlardan kaynaklanan seratonin kemik yapımı üzerinde olumlu etki ederken, bağırsak kaynaklı seratonin osteoblast proliferasyonunu azaltır ve bu yolla kemik yapımını azaltır (56). Nöropatik ağrı ve fibromiyalji gibi pek çok hastalıkta son zamanlarda kullanımı giderek artan duloksetinin kemik kaynaması ve füzyon cerrahisinin sonuçlarına olan etkisi hakkında yapılan çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışma ile bel ağrısı yakınmaları olan ve tedavi amacı ile spinal füzyon cerrahisi gerçekleştirilen insanlarda duloksetin kullanımının güvenilirliğinin saptanması amaçlanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışmada duloksetin kullanımının spinal füzyonu üzerine etkisinin anlaşılması amaçlandı. Yapılan Power analizi, literatür taraması neticesinde elde edilen veriler ve çalışma tasarımı etik kurula sunularak 40 adet Sprague-Dawley cinsi dişi rat Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarı 'ndan temin alındı. Proje için 29.12.2023 tarihinde 2023.12 sayılı oturumda 2023.12.02 karar numarasıyla Ek-1 'de yer alan etik kurul onayı alındı.

ÇALIŞMA TASARIMI

Deney Hayvanları

Çalışma için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarından Sprague-Dawley cinsi 8 haftalık 40 adet dişi rat temin edildi. Deney öncesinde ratlar tartıldı. Tüm ratların ağırlığının 180-220 gram aralığında olduğu görüldü. Randomizasyonu sağlayacak şekilde 10 adet rattan oluşan 4 grup oluşturuldu. Sıçanlar 12 saatlik aydınlık-karanlık periyodu olan ve ısının 19-20 C° aralığında tutulduğu bir odada takip edildi. Her grup kendi içinde 2 şer adet olacak şekilde 5 adet kafese konularak ratların konforu artırıldı. Üç günde bir olacak şekilde kafes temizliği yapıldı. Günlük olarak yem ve sular tazelendi. Çalışmaya alınan ratların hiçbirine özel bir diyet kısıtlaması yapılmadı. Yem olarak kuru pelet yem kullanıldı. İlaç verilmesi için D12492 referans numaralı ketojenik yem kullanıldı. Deneysel çalışmaların tümü Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve

Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Deney bitiminde histopatoloji, radyoloji ve istatistik çalışmaları amacı ile Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji, Radyoloji ve Tıbbi Biyoistatistik Anabilim Dalları ile iş birliği yapıldı.

Deney Grupları

40 adet rat 4 gruba ayrıldı. Yapılan literatür taramasında daha önce ratlar üzerine uygulanmış olan duloksetin dozları değerlendirilerek etkin dozlar belirlendi. Düşük, orta ve yüksek dozda duloksetin kullanımının füzyon üzerine etkisinin değerlendirilmesi amacı ile 30mg/kg, 60mg/kg ve 120mg/kg dozları uygun görüldü (53).

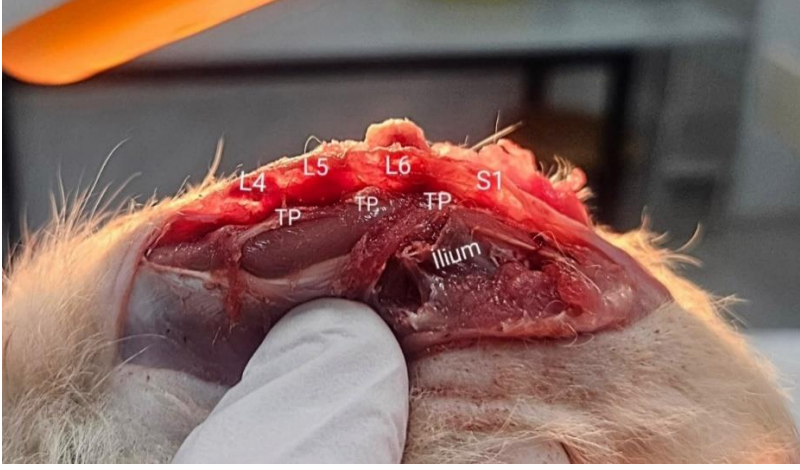
1. Grup: Kontrol grubu olup L5-L6 posterolateral spinal füzyon cerrahisi sonrasında duloksetin verilmeyecek olan grup olarak belirlendi. 2. Grup: L5-L6 posterolateral spinal füzyon cerrahisi sonrasında postoperatif 1. günde başlanacak şekilde ve günlük olarak yeme karıştırılarak 30 mg/kg duloksetin verilecek olan grup olarak belirlendi. 3. Grup: L5-L6 posterolateral spinal füzyon cerrahisi sonrasında postoperatif 1. günde başlanacak şekilde ve günlük olarak yeme karıştırılarak 60 mg/kg duloksetin verilecek olan grup olarak belirlendi. 4. Grup: L5-L6 posterolateral spinal füzyon cerrahisi sonrasında postoperatif 1. günde başlanacak şekilde ve günlük olarak yeme katılarak 120 mg/kg duloksetin verilecek olan grup olarak belirlendi. Gruplar sırası ile Kontrol, D30, D60 ve D120 grubu olarak isimlendirildi (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların dağılımı

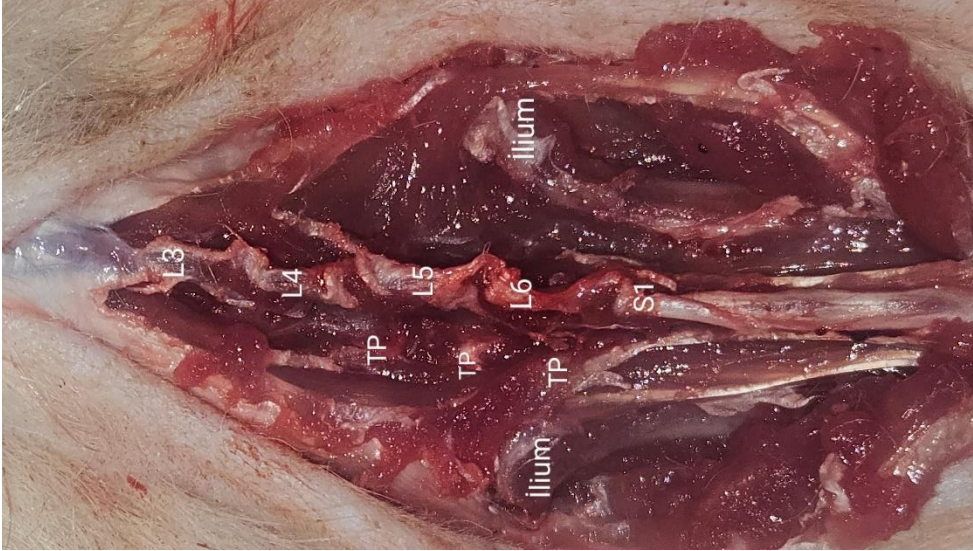
Gruplar	L5-L6 füzyon cerrahisi	Duloksetin (mg/kg)	Rat sayısı
Kontrol	(+)	(-)	10
D30	(+)	(30 mg/kg)	10
D60	(+)	(60 mg/kg)	10
D120	(+)	(120 mg/kg)	10
Toplam			40

Cerrahi İşlem

Çalışma öncesinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarında farklı bir çalışma nedeni ile sakrifiye edilen 2 adet Sprague-Dawley türü rat üzerinde kadavra çalışması yapılarak gerçekleştirilmesi planlanan spinal füzyon girişimi denendi ve cerrahi bölgenin anatomisi ayrıntılı olarak incelendi (Şekil 10, 11).



Şekil 10. Lombosakral bölgenin kadavra çalışmasında lateralden çekilen görüntüsü (TP: Transvers Proçes)



Şekil 11. Lombosakral bölgenin kadavra çalışmasında posteriordan çekilen görüntüsü (TP: Transvers Proçes)

Çalışmanın ilk gününde tüm ratlara genel anestezi altında L5-L6 seviyelerine yönelik olarak posterolateral spinal füzyon cerrahisi uygulandı. Uygulanan anestezi ve yapılan cerrahi işlemlerin tümü bir veteriner hekim gözetiminde gerçekleştirildi. Cerrahi teknik olarak daha önce de benzer çalışmalarda kullanılmış olan bir teknik kullanıldı (57). Anestezinin sağlanması amacı ile her rata 10 mg/kg Xylazin Hidroklorid (Rompun®; Bayer Healthcare, Leverkusen, Almanya) ve 90 mg/kg Ketamin Hidroklorid (Ketalar®; Pfizer, İstanbul, Türkiye) intramüsküler olarak verildi. 10 mg/kg Sefazolin Sodyum (Sefazol®, Mustafa Nevzat İlaç San.-Türkiye)

antibiyotik profilaksisi amacı ile cerrahi işlem öncesi intramusküler olarak uygulandı. Refleksler kontrol edilerek ratların anestezi derinliği kontrol edildi. Anestezisinin sağlanmış olduğu teyit edilen ratların operasyon sahasında kalan kılları traş makinası ile traş edildi (Şekil 12). Ratlar cerrahi işlemin yapılacağı uygun şekilde örtülmüş masa üzerine prone pozisyonunda yatırıldı (Şekil 13). %10 povidine iodine (Poviofix®, Naturel Medikal-Türkiye) solüsyonu kullanılarak operasyon sahası boyandı ve uygun şekilde örtüldü (Şekil 14).



Şekil 12. Ratların vaka öncesi traş edilmesi ve kuyruklarının işaretlenmesi.



Şekil 13. Ratların vaka öncesinde pozisyonlanması



Şekil 14. Ratların steril şekilde örtülmesi

Cerrahi için gerekli olan malzemeler steril olarak hazırlandı (Şekil 15). Steril işaretleme kalemi vasıtası ile bilateral iliak kanatlar ve palpasyonla tespit edilen L5 ve L6 vertebralar işaretlendi. Ratların bulundukları grupları temsil etmesi açısından işaretleme kalemi ile ratların kuyrukları işaretlendi. Kontrol grubuna 1 çizgi, D30 grubuna 2 çizgi, D60 grubuna 3 çizgi ve D120 grubuna 4 çizgi çizildi.

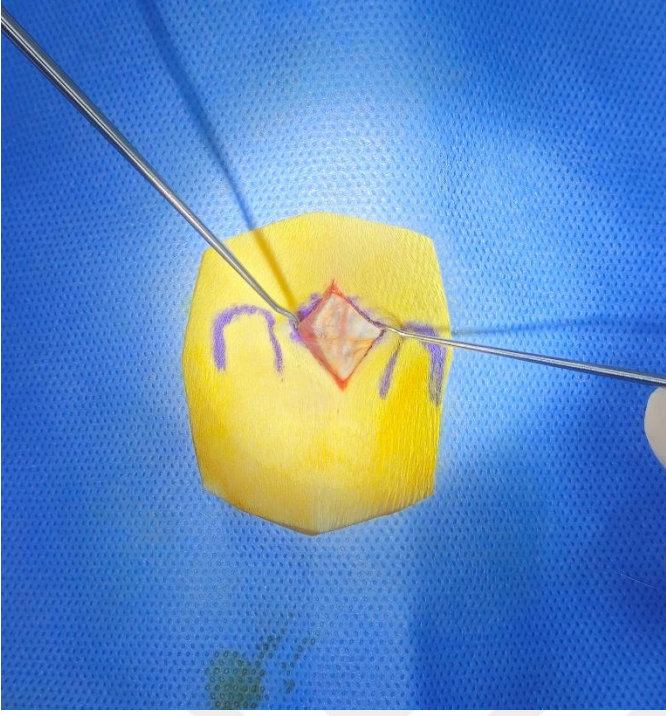


Şekil 15. Operasyonda kullanılan cerrahi malzemeler

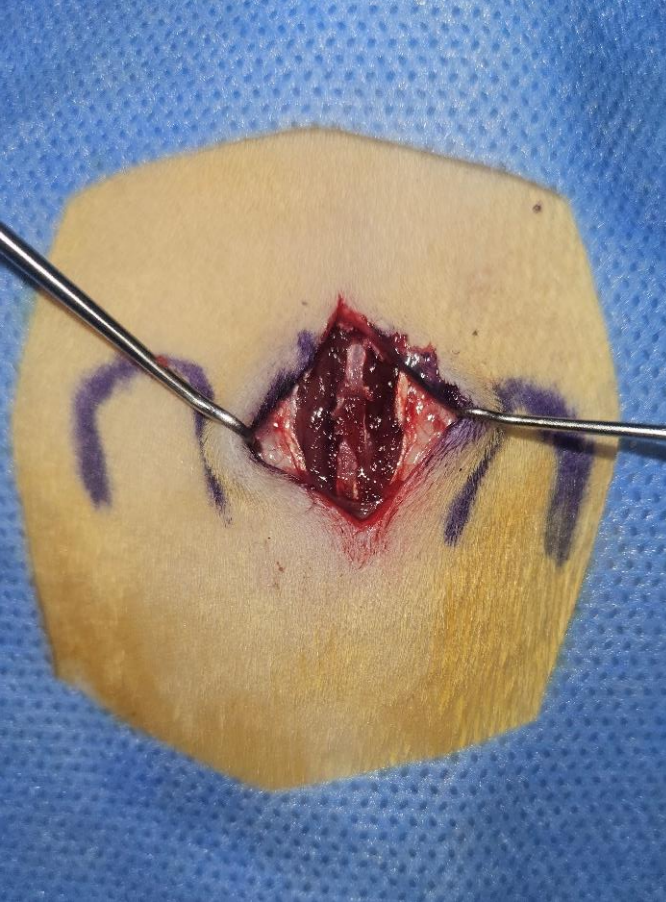
Veteriner hekim gözetiminde cerrahi operasyona başlandı. Anatomik landmarklar işaretleyici kalemlerle işaretlendikten sonra L5-L6 üzerinden yaklaşık 1,5 cm 'lik insizyon ile girildi (Şekil 16). Cilt ve cilt altı dokular bistüri yardımı ile geçildi. Dorsolumbar fasya görüldü (Şekil 17). Fasya spinöz proçeslerin kenarlarından bilateral olarak geçildi (Şekil 18). Spinöz proçeslere ulaşılmasının ardından bilateral olarak dorsal kas grupları subperistal şekilde kaldırıldı ve laterale ekarte edildi. L5-L6 vertebraların dorsal yüzeyine ulaşıldı. L5-L6 bilateral faset ekleme ulaşarak kapsülü kaldırıldı. Faset eklem bistüri ve enjektör iğnesi ucu yardımı ile kürete edildi. L5-L6 arası supraspinöz ve interspinöz ligamanlar temizlendi. Ardından füzyon sahasıyla ilişkili dorsal yüzeyler küretlenerek kanlandırıldı ve yüksek hızlı burr yardımı ile dekortike edildi (Şekil 19).



Şekil 16. Anatomik landmarkların işaretlenmesi ve cilt insizyonunun yapılması

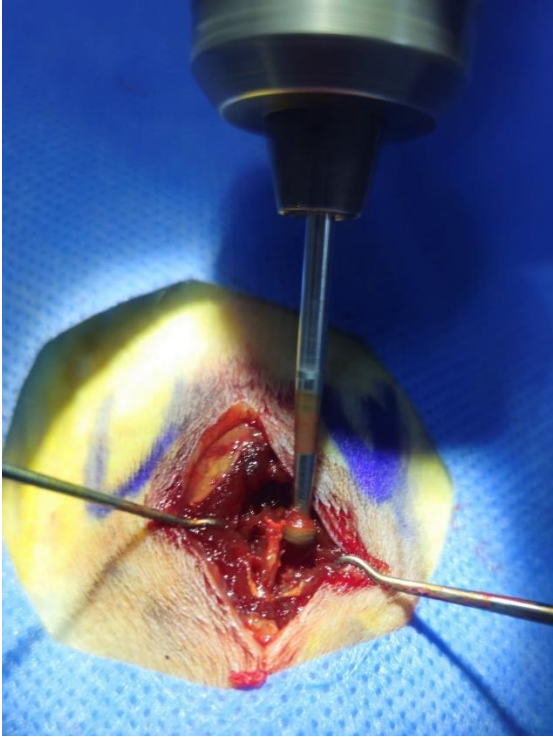


Şekil 17. Dorsolumbar fasyanın peroperatif görünümü

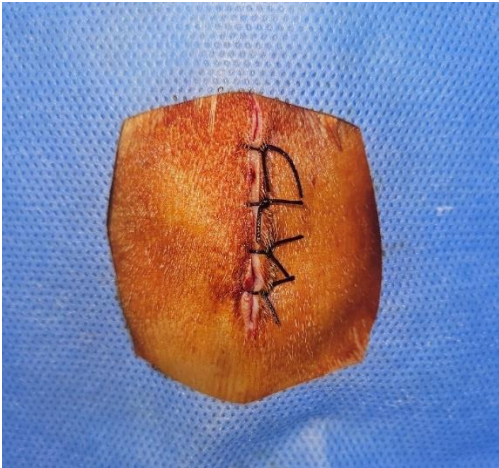


Şekil 18. Fasyanın bilateral olarak insize edilmesi

Yeterli miktarda irrigasyon solüsyonu ile yıkamanın ardından paraspinal kas grupları, fasya, cilt altı ve cilt anatomik plana uygun olacak şekilde sütürize edildi (Şekil 20). Sütürasyon amacı ile emilebilir sütür kullanıldı (3-0 Vicryl®, Ethicon; New Jersey, USA). Yara üzerine %10 povidone iodine (Poviofix, Naturel Medikal-Türkiye) uygulanarak operasyon sonlandırıldı (Şekil 20). Yara üzeri açık bırakıldı. Tüm ratlara yönelik cerrahi işlem tek ortopedik cerrah tarafından gerçekleştirildi. Gruplar cerrahi sonrasında randomizasyonun sağlanması açısından rastgele şekilde oluşturuldu.



Şekil 19. Yüksek hızlı motor ile dekortikasyon işleminin yapılması



Şekil 20. Cilt sütürasyonu

Cerrahi Sonrası Dönem

Cerrahi girişimi tamamlanan ratlar uygun pozisyonda kafeslerine alındı. Hipotermiden korunmaları amacı ile ısıtıcılar ile ısıtılmaları sağlandı. Sık sık solunum takipleri yapıldı. Postoperatif ağrı kontrolü amacı ile tüm gruplara 300 mg/kg parasetamol 1 cc serum fizyolojik ile sulandırılarak rektal olarak uygulandı. Rat, uygulanan parasetamolün dışarı akmayacağı şekilde pozisyonlandı. Ratlar anestezi etkisinden çıkıp aktif olarak hareket etmeye başlayana kadar yakından takip edildi. Postoperatif 6. saat itibari ile ratların oralleri açıldı. Postoperatif analjezinin sağlanması amacı ile ratların içme sularına rat başına 300 mg/kg olacak şekilde parasetamol katıldı. Postoperatif 6. saat ile 24. saat aralığında analjezi, tüm grupların içme sularına katılan parasetamol ile sağlandı. Postoperatif ratlar olası komplikasyonlar açısından yakından takip edildi. Postoperatif hiçbir ratta yara yeri sorunu görülmedi. Takiplerinde ratların yara yerlerinin epitelize olarak iyileştiği, kullanılan emilebilir sütürlerin düştüğü ve tüylerinin uzadığı görüldü.

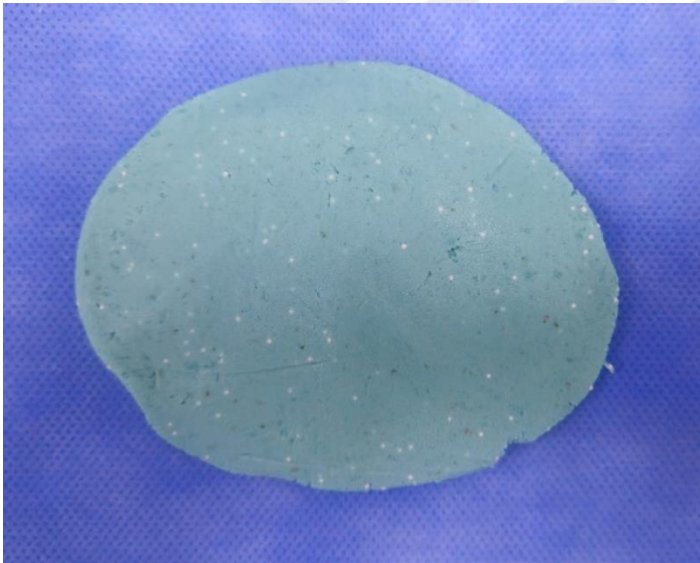
40 adet rat, her grupta 10 adet rat olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Her grup kafes başı 2 adet rat olacak şekilde 5 'e bölündü. Gruplar; Kontrol, D30 (Duloksetin 30 mg/kg/gün), D60 (Duloksetin 60 mg/kg/gün), D120 (Duloksetin 120 mg/kg/gün) olarak adlandırıldı. Kontrol grubunda bulunan 10 adet rat cerrahi sonrasında duloksetin verilmeden 6 hafta takip edildi. D30 grubunda bulunan 10 adet rata, cerrahi sonrası 24. saat itibari ile başlanacak şekilde yemine karıştırılarak, rat başına 30 mg/kg/gün dozunda enterik kaplı mikropellet yapısındaki duloksetin (Şekil 21) 6 hafta boyunca verildi. D60 grubunda bulunan 10 adet rata, cerrahi sonrası 24. saat itibari ile başlanacak şekilde yemine karıştırılarak, rat başına 60 mg/kg/gün dozunda enterik kaplı mikropellet yapısındaki duloksetin 6 hafta boyunca verildi. D120 grubunda bulunan 10 adet rata, cerrahi sonrası 24. saat itibari ile başlanacak şekilde yemine karıştırılarak, rat başına 120 mg/kg/gün dozunda enterik kaplı mikropellet yapısındaki duloksetin 6 hafta boyunca verildi.

Ratların günlük olarak tükettikleri yem miktarı gözlemlenerek hesaplandı, günlük olarak uygun dozda ve günün aynı zaman periyodunda ilaç almaları sağlandı. Oral enterik kaplı mikropellet yapısında bulunan ilaç, hamur kıvamında özel olarak hazırlanmış olan ketojenik yem içerisine karıştırıldı (Şekil 22). İlacın yem içerisine homojen dağıldığı ve karıştırma işlemi sırasında enterik kaplı mikropellet yapısının zarar görmemesine özen gösterildi. Ratların aktif olduğu karanlık periodun başlangıcında D30 grubuna rat başına 30mg/kg/gün, D60 grubuna rat başına 60 mg/kg/gün, D120 grubuna rat başına 120 mg/kg/gün duloksetin, hamur kıvamındaki

ketojenik yem içinde homojen olacak şekilde karıştırılarak verildi. Kontrol grubuna ise içerisinde duloksetin içermeyen ketojenik formül yem aynı periyotlarda verildi.



Şekil 21. Enterik kaplı mikropellet yapısındaki ilacın görünümü.



Şekil 22. İlacın yeme karıştırılması

Karanlık periodun 6. saatinde ratlar kontrol edilerek tüm gruplara içerisinde ilaç bulunmayan kuru pelet yem verildi. Ratların yem yeme şekilleri gözlemlenerek, yemin yumuşak kıvamlı olması nedeni ile ısırma eforu göstermeden kolaylıkla yutulabildiği görüldü (Şekil 23). Kafes bakımları sırasında kafes talaşı incelenerek mikropellet yapısında bulunan ilacın beslenme sırasında yemden ayrıldığı veya rat tarafından bilinçli olarak dışarı atılmadığı ve enterik kaplı mikropellet ilaçların güvenli olarak ratların midelerine ulaştığı anlaşıldı.

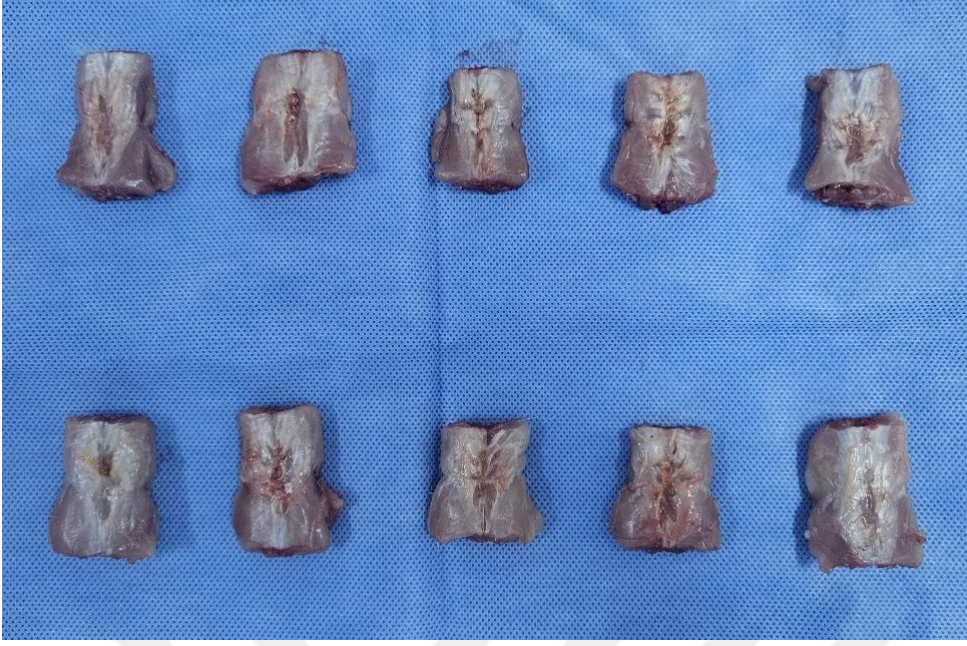


Şekil 23. Ratların yemi yemesi

Ratların takip edildikleri 6 hafta boyunca ek komplikasyon yaşanmadığı, tüm grupların cerrahi insizyonların epitelize olarak iyileştiği görüldü. Çalışmanın 6. haftasının bitiminde tüm ratlara anestezi işlemi uygulanarak omurga füzyonunun radyolojik olarak değerlendirilmesi amacı ile röntgen çekimleri yapıldı. Ardından anestezi altında tüm gruplar eksanguinasyon işlemi ve ardından servikal dislokasyon işlemi uygulanarak sakrifiye edildi. Ratların füzyon cerrahisi yapılan omurga segmentleri çıkarıldı (Şekil 24). Elde edilen rat omurgaları, manuel palpasyon ve histopatolojik inceleme amacı ile ayrıldı (Şekil 25).



Şekil 24. Ratların insizyon sahalarının epitelize olarak iyileşmiş görünümü.



Şekil 25. Ratların sakrifikasyonları sonrasında füzyon sahalarının çıkarılarak ayrılması.

DEĞERLENDİRMELERİN YAPILMASI

Radyolojik Değerlendirme

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı mamografi biriminde bulunan mamografi cihazı (Lorad Selenia Digital Mammography Unit; Hologic, Massachusetts, USA) kullanılarak dijital olarak radyolojik görüntüler alındı. Bu işlem ratlar genel anestezi altında iken yapıldı. Anestezinin sağlanması amacı ile her rata 10 mg/kg Xylazin Hidroklorid (Rompun®; Bayer Healthcare, Leverkusen, Almanya) ve 90 mg/kg Ketamin Hidroklorid (Ketalar®; Pfizer, İstanbul, Türkiye) intramüsküler olarak verildi. Ratların anestezi derinlikleri ve vitallerinin takibi bir uzman veteriner tarafından takip edildi. Görüntüleme işlemi tecrübeli bir radyoloji teknisyeni ile birlikte gerçekleştirildi. Ratların pozisyonlamaları yapılarak lomber ön arka çekildi. Çekilen grafler üniversitenin kullandığı dijital Picture Archiving and Communication Systems (PACS)'i arşivine yüklendi.

Radyolojik değerlendirme amacı ile daha önceden de kullanılmış olan bir skorum sistemi kullanıldı (Tablo2) (58).

Tablo 2. Lenke ve arkadaşları tarafından tariflenen radyolojik füzyon skorlaması (58).

Puan	Radyolojik görünüm
0	Bilateral kallus görünümü yok
1	Unilateral solid olmayan kallus görünümü var
2	Bilateral solid olmayan kallus görünümü var
3	Unilateral solid kallus görünümü var diğer tarafta solid olmayan kallus görünümü var veya kallus görünümü yok
4	Bilateral solid kallus görünümü var

Dijital arşive yüklenmiş olan lomber grafiler bir radyoloji öğretim görevlisi ve iki radyoloji araştırma görevlisinden oluşan 3 bağımsız araştırmacı tarafından değerlendirilerek skorlandı. Her bir rat için araştırmacıların verdikleri skorların ortalamaları alındı. Ortalama değer 2.5 ve üzerinde olduğu ratlarda füzyonun gerçekleşmiş olduğu kabul edildi (57).

Manuel Değerlendirme

Çalışmanın 6. haftasında tüm gruplar anestezi altında sakrifiye edildi. Ratların füzyon uygulanan omurga segmentleri çevre paraspinal kas doku bütünlüğü korunacak şekilde çıkarıldı (Şekil 25). Çıkarılan rat omurgaları literatürde daha önce de kullanılmış olan manuel palpasyon yöntemi ile değerlendirildi (57,59). Skorlamalar ortopedi ve travmatoloji araştırma görevlilerinden oluşan 3 bağımsız araştırmacı tarafından yapıldı. Çıkarılmış olan rat omurgalarına manuel olarak fleksiyon, ekstansiyon, lateral fleksiyon hareketleri yaptırılarak füzyon cerrahisi yapılmış olan L5-L6 segmentinde hareket olup olmasına göre skorlandı. Füzyon hattında hareket varlığında “0” puan verilirken, füzyon hattında hareket olmaması durumunda “1” puan verildi (Tablo3). Araştırmacıların değerlendirdikleri her bir rata vermiş oldukları skorların ortalamaları alındı. Ortalama puanın 0.5 in üzerinde olması durumunda füzyon var olarak kabul edildi (57).

Tablo 3. Manuel palpasyon skorlaması

Skor	Kriter
0	Füzyon yok
1	Füzyon var

Histopatolojik İnceleme

Sakrifikasyon işlemi sonrasında çıkarılan rat omurgaları öncelikle manuel palpasyon ile değerlendirildi ve ardından histopatolojik inceleme yapılması amacı ile Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na iletilti. Histopatolojik inceleme yönteminde literatürde daha önce gerçekleştirilmiş olan yöntemler kullanıldı (60,61,62).

Çıkarılan rat omurgaları %10'luk formaldehit solüsyonuna konularak 24 saat fiksasyon amacı ile bekletildi. Fiksasyon sonrasında %10'luk formaldehit solüsyonuna konularak 48 saat boyunca dekalsifikasyon amacı ile bekletildi. Dekalsifikasyon işlemi sonrasında sagittal kesitler alınarak örneklemeler yapıldı. Alınan örneklemelerden parafin bloklar hazırlandı ve hematoksilin-eozin ile boyandı (57).

Örnek materyalleri içerisinde yeni kemik oluşumu, neovaskülarizasyon, inflamatuvar hücre yoğunluğu değerlendirildi. Her bir rat için 4 farklı kesitte, 4 farklı alanda 400X büyütme altında hücre sayımı yapıldı. İnflamatuvar hücre sayısı (polimorfonükleer lökosit, lenfosit, monosit), her rat için 4 farklı kesitte, 4 farklı alanda 400X büyütme altında yapılarak ve hesaplanan sayıların ortalaması alınarak belirlendi.

Yeni kemik oluşumu ve neovaskülarizasyon literatürde daha önce de kullanılan bir yöntem modifiye edilerek kullanıldı ve değerlendirildi (63). Yeni kemik oluşumu için kullanılan skora 0-3 aralığında değerlendirildi (Tablo 4). 0: Yeni kemik oluşumu yok, 1: Minimal seviyede yeni kemik oluşumu var, 2: Orta seviyede yeni kemik oluşumu var, 3: Maksimum seviyede yeni kemik oluşumu var şeklinde değerlendirildi. Neovaskülarizasyon için kullanılan skora 0-3 aralığında değerlendirildi (Tablo 5). 0: Neovaskülarizasyon yok, 1: Minimal neovaskülarizasyon var, 2: Orta derece neovaskülarizasyon var, 3: Maksimum seviyede neovaskülarizasyon var şeklinde değerlendirildi.

Tablo 4. Yeni kemik oluşumu için kullanılan skora (63)

Skor	Kriter
0	Yeni kemik oluşumu yok
1	Minimal seviyede yeni kemik oluşumu var
2	Orta seviyede yeni kemik oluşumu var
3	Maksimum seviyede yeni kemik oluşumu var

Tablo 5. Neovaskülarizasyon için kullanılan skarlama (63)

Skor	Kriter
0	Neovaskülarizasyon yok
1	Minimal neovaskülarizasyon var
2	Orta derece neovaskülarizasyon var
3	Maksimum seviyede neovaskülarizasyon var

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Yapılan literatür taramasında, üzerinde çalışılacak yöntemlere ilişkin yüzde ölçüm değerleri baz alınarak 0,57 etki büyüklüğü, %80 güç ve 0,05 hata payı ile G-Power programı kullanılarak hesaplanan toplam örneklem büyüklüğü n=40'tır. Grup başı örneklem büyüklüğü n=10 olarak hesaplanmıştır (57).

İstatistiksel analiz Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı tarafından SPSS20.0 (Lisans No: 10240642) paket programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma ve (%) olarak yazıldı. Manuel palpasyon muayenesi yapan araştırmacılar ve radyolojik skarlama yapan araştırmacılar arasındaki uyumu belirlemek için Sınıf içi Korelasyon Katsayısı (Intraclass Correlation Coefficient) kullanıldı. Niceliksel verilerin normal dağılıma uygunluğunun belirlenmesi amacı ile Tek Örneklem Smirnov Testi kullanıldı. Grupların niceliksel değerlerinin karşılaştırılması için Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Gruplar arasındaki kategorik verilerin karşılaştırılması için Ki-Kare Testi kullanıldı.

BULGULAR

Spinal füzyon cerrahisi uygulanan ve cerrahi sonrası 6 hafta takip edilen tüm ratlar sağ kaldı. Ratların hiçbirinde cerrahi alan ile ilişkili komplikasyon görülmedi. 2 adet ratta anestezi ve antibiyotik profilaksisi için uygulanan enjeksiyon yerinde şişlik ve sertlik görüldü. 6. Hafta kontrollerinde tüm ratların cerrahi ve enjeksiyon alanlarının tamamen iyileşmiş olduğu görüldü. Çalışmanın 6. haftasında tüm ratların anestezi altında radyografik görüntülemeleri yapıldı ve farklı bir seansta sakrifikasyonları yapıldı. Ratların omurgaları manuel palpasyon muayenesi ve histopatolojik inceleme amacı ile çıkarıldı. Radyolojik değerlendirme, manuel palpasyon muayenesi ve histopatolojik değerlendirme neticesinde elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edildi ve sonuçlar değerlendirildi.

MANUEL BULGULAR

Bağımsız 3 araştırmacı tarafından yapılan manuel palpasyon muayenesi neticesinde elde edilen skorlar not edildi. Skor ortalamaları alındı ve tablo olarak sunuldu (Tablo 6-8). Araştırmacılar arasındaki uyum araştırıldı. Ortalama 0,5 puan ve üzerinde olan değerler füzyon varlığı olarak değerlendirildi (Tablo 9-10). Manuel palpasyon skorlarının gruplara göre dağılımı ve skor ortalamalarına göre füzyonun varlığı grafik olarak gösterildi (Şekil 26,27).

Tablo 6. Birinci araştırmacının manuel palpasyon muayenesi skorlaması

n	Kontrol	D30	D60	D120
1	0	1	0	1
2	1	1	0	0
3	0	1	1	1
4	1	0	0	0
5	1	0	1	1
6	1	1	0	0
7	0	0	0	0
8	0	1	1	1
9	0	0	1	1
10	1	1	1	1

Tablo 7. İkinci araştırmacının manuel palpasyon muayenesi skorlaması

n	Kontrol	D30	D60	D120
1	1	1	1	0
2	0	0	0	0
3	0	1	1	1
4	1	1	0	0
5	1	1	1	1
6	1	1	0	0
7	1	0	0	0
8	0	1	0	0
9	0	1	1	1
10	1	0	1	1

Tablo 8. Üçüncü araştırmacının manuel palpasyon muayenesi skorlaması

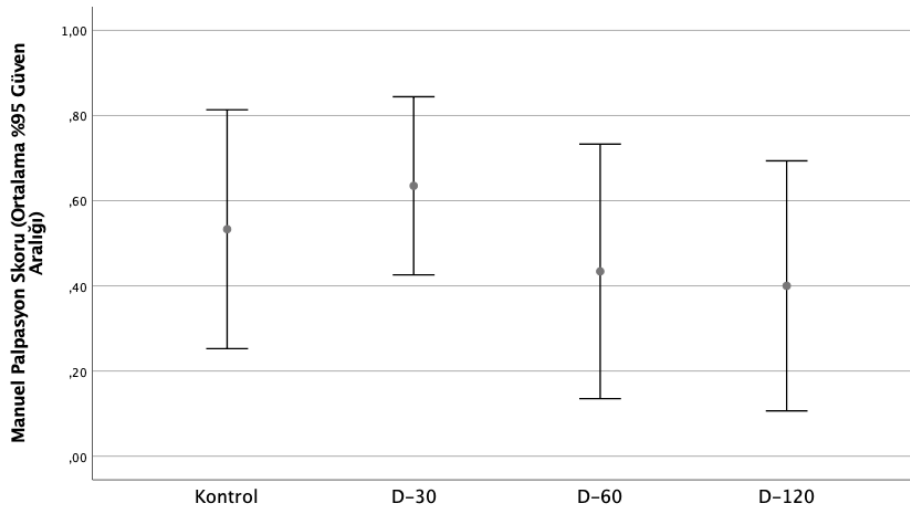
n	Kontrol	D30	D60	D120
1	0	0	1	0
2	0	0	0	0
3	1	1	1	1
4	1	1	0	0
5	0	1	0	0
6	1	0	0	0
7	1	0	0	0
8	0	1	0	0
9	0	1	1	0
10	1	1	0	1

Tablo 9. Üç araştırmacının manuel palpasyon muayenesi skorlaması ortalamaları

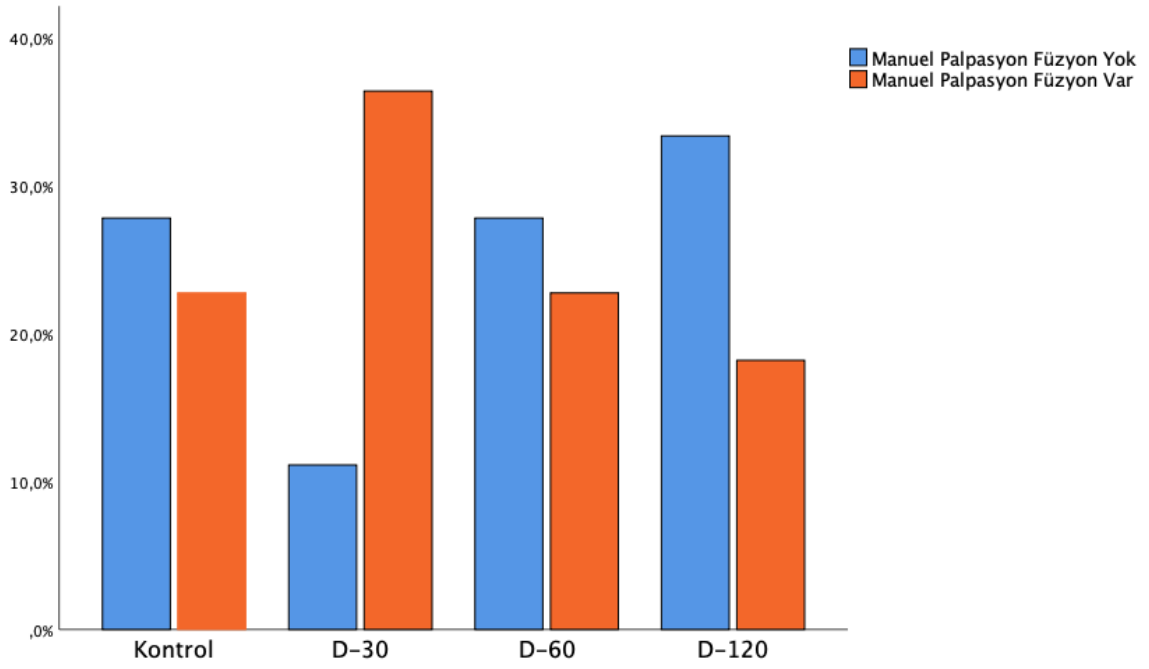
n	Kontrol	D30	D60	D120
1	0,33	0,67	0,67	0,33
2	0,33	0,33	0	0
3	0,33	1	1	1
4	1	0,67	0	0
5	0,67	0,67	0,67	0,67
6	1	0,67	0	0
7	0,67	0	0	0
8	0	1	0,33	0,33
9	0	0,67	1	0,67
10	1	0,67	0,67	1

Tablo 10. Manuel palpasyon muayene skorlaması ortalamalarına göre füzyon varlığı (0 : yok, 1 : var)

n	Kontrol	D30	D60	D120
1	0	1	1	0
2	0	0	0	0
3	0	1	1	1
4	1	1	0	0
5	1	1	1	1
6	1	1	0	0
7	1	0	0	0
8	0	1	0	0
9	0	1	1	1
10	1	1	0	1



Şekil 26. Manuel palpasyon skorlamasının gruplara göre dağılım grafiği



Şekil 27. Manuel palpasyon füzyon varlığının gruplara göre dağılımı

Gruplar arasında manuel palpasyon skor ortalaması üzerinden yapılan karşılaştırmalara ilişkin çıkan sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak Tablo 11 ve 12’de gösterildi.

Tablo 11. Manuel palpasyon muayenesi sonuçlarının istatistiksel analizi

		n	Ort $\pm$ Ss	Min-Max (Median)	p
Manuel palpasyon skor ortalaması	Kontrol	10	0,53 $\pm$ 0,39	0-1 (0,5)	0,539
	D30	10	0,64 $\pm$ 0,29	0-1 (0,67)	
	D60	10	0,43 $\pm$ 0,42	0-1 (0,5)	
	D120	10	0,4 $\pm$ 0,41	0-1 (0,33)	

Kruskall Wallis Testi * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

Tablo 12. Manuel palpasyon muayenesinin istatistiksel analizi

		Gruplar				p
		Kontrol	D30	D60	D120	
Füzyon oranı	Yok	5 (%27,8)	2 (%11,1)	5 (%27,8)	6 (%33,3)	0,304
	Var	5 (%22,7)	8 (%36,4)	5 (%22,7)	4 (%18,2)	

Chi-Square Testi *** $p < 0,01$

Manuel palpasyon skorlamalarında çalışmacılar arası uyum değerlendirildi. Manuel palpasyon skor ortalamalarının gözlemciler arasında uyum orta düzeyde olduğu görüldü (ICC= 0.618; $p < 0,01$).

Yapılan manuel palpasyon muayenesinde çalışmacıların skor ortalamalarının 0,5'in üzerinde olması durumunda füzyon varlığı kabul edildi. Manuel palpasyon muayenesine göre füzyon varlığının kontrol grubunda %50 (5/10), D30 grubunda %80 (8/10), D60 grubunda %50 (5/10) ve D120 grubunda %40 (4/10) olduğu görüldü. Manuel palpasyon skorlaması ortalama skor değeri kontrol grubunda $0,53 \pm 0,39$ (minimum 0, maksimum 1), D30 grubunda $0,64 \pm 0,29$ (minimum 0, maksimum 1), D60 grubunda $0,43 \pm 0,42$ (minimum 0, maksimum 1), D120 grubunda $0,4 \pm 0,41$ (minimum 0, maksimum 1) olarak bulundu (Tablo11).

Manuel palpasyon skorlaması ortalama skor değerleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p = 0,539$). Kontrol ve D30 grupları arasında manuel palpasyon skorlaması ortalama skor değerleri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p = 0,553$; $p > 0,05$). D30 ve D60 grupları arasında manuel palpasyon skorlaması ortalama skor değerleri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p = 0,278$; $p > 0,05$). D60 ve D120 grupları arasında manuel palpasyon skorlaması ortalama skor değerleri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p = 0,874$; $p > 0,05$). Kontrol ve D60 grupları arasında manuel palpasyon skorlaması ortalama skor değerleri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p = 0,558$; $p > 0,05$). Kontrol ve D120 grupları arasında manuel palpasyon skorlaması ortalama skor değerleri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p = 0,435$; $p > 0,05$). D30 ve D120 grupları arasında manuel palpasyon skorlaması ortalama skor değerleri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p = 0,178$; $p > 0,05$) (Tablo 11).

RADYOLOJİK BULGULAR

Radyoloji anabilim dalında görevli biri öğretim görevlisi ikisi araştırma görevlisi doktor olan bağımsız 3 araştırmacı tarafından yapılan radyolojik değerlendirme neticesinde elde edilen veriler not edildi. Skor ortalamaları alındı ve tablo olarak sunuldu (Tablo13-15). Radyolojik değerlendirmede çalışmacıların skor ortalamalarının 2,5'in üzerinde olması durumunda füzyon varlığı kabul edildi (Tablo 16-17). Radyolojik skorlama ortalamasına göre füzyon varlığı ve gruplara göre istatistiksel dağılımı grafik olarak gösterildi (Şekil 28,29).

Tablo 13. Birinci araştırmacının radyolojik değerlendirme skorlaması

n	Kontrol	D30	D60	D120
1	1	3	3	4
2	3	2	4	3
3	3	3	3	3
4	3	3	4	4
5	3	3	4	3
6	3	3	4	4
7	3	3	3	4
8	3	4	4	3
9	1	4	3	4
10	3	0	4	4

Tablo 14. İkinci araştırmacının radyolojik değerlendirme skorlaması

n	Kontrol	D30	D60	D120
1	3	3	3	3
2	3	0	3	3
3	3	3	3	3
4	3	0	0	3
5	3	3	3	3
6	3	3	3	3
7	3	3	0	3
8	3	0	4	3
9	3	3	3	0
10	3	3	3	3

Tablo 15. Üçüncü araştırmacının radyolojik değerlendirme skorlaması

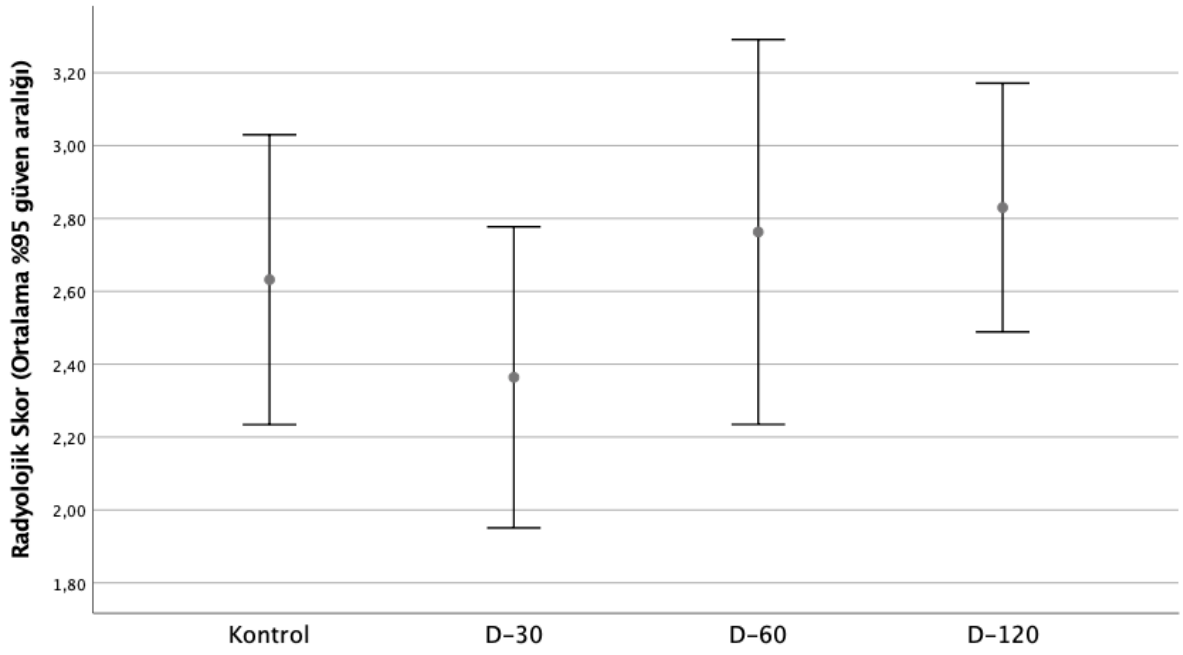
n	Kontrol	D30	D60	D120
1	3	1	3	4
2	3	3	1	3
3	3	3	3	3
4	1	1	1	1
5	3	3	3	0
6	3	3	3	1
7	3	1	1	1
8	1	3	3	3
9	0	1	3	3
10	3	3	1	3

Tablo 16. Üç araştırmacının radyolojik skorlamasının ortalamaları

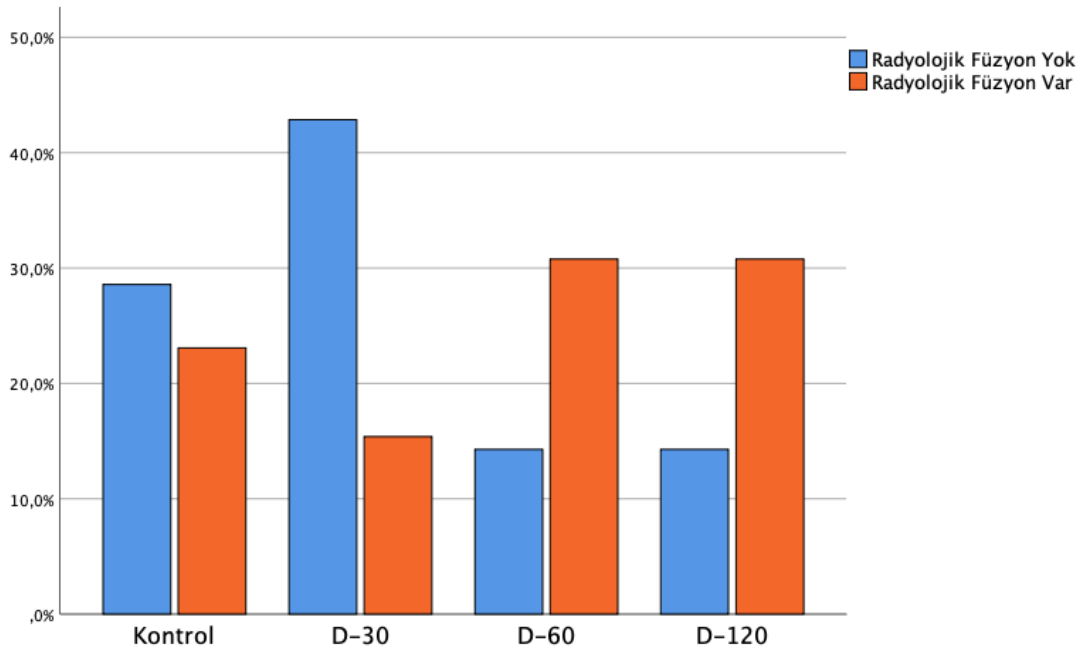
n	Kontrol	D30	D60	D120
1	2,33	2,33	3	3,66
2	3	1,66	2,66	3
3	3	3	3	3
4	2,33	1,33	1,66	2,66
5	3	3	3,33	2
6	3	3	3,33	2,66
7	3	2,33	1,33	2,66
8	2,33	2,33	3,66	3
9	1,33	2,66	3	2,33
10	3	2	2,66	2,33

Tablo 17. Radyolojik skorlama ortalamalarına göre füzyon varlığı (0: yok, 1: var)

n	Kontrol	D30	D60	D120
1	0	1	1	1
2	1	0	1	1
3	1	1	1	1
4	0	0	0	1
5	1	1	1	0
6	1	1	1	1
7	1	0	0	1
8	0	0	1	1
9	0	1	1	0
10	1	0	1	0



Şekil 28. Radyolojik değerlendirmede füzyon varlığının gruplara göre dağılımı



Şekil 29. Radyolojik değerlendirme sonuçlarının istatistiksel analizi

Gruplar arasında radyolojik ortalama skor ve füzyon varlığı üzerinden yapılan karşılaştırmalara ilişkin çıkan sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak Tablo 18 ve 19’de gösterildi

Tablo 18. Radyolojik değerlendirmenin istatistiksel analizi

		n	Ort$\pm$Ss	Min-Max (Median)	p
Radyolojik ortalama skor	Kontrol	10	2,63 $\pm$ 0,56	1,33-3 (3)	0,262
	D30	10	2,36 $\pm$ 0,58	1,33-3 (2,33)	
	D60	10	2,76 $\pm$ 0,74	1,33-3,66 (3)	
	D120	10	2,83 $\pm$ 0,48	2-3,66 (2,83)	

Kruskall Wallis Testi *p<0,05 **p<0,01

Tablo 19. Radyolojik değerlendirme sonucunun grupsal dağılımı

		Gruplar				p
		Kontrol	D30	D60	D120	
Füzyon oranı	Yok	4 (%28,6)	6 (%42,8)	2 (%14,3)	2 (%14,3)	0,184
	Var	6 (%23,0)	4 (%15,4)	8 (%30,8)	8 (%30,8)	

Chi-Square Testi **p<0,01

Radyolojik skorlamada çalışmacılar arası uyum değerlendirildi. Manuel palpasyon skor ortalamalarının gözlemciler arasında uyum orta düzeyde olduğu görüldü (ICC= 0.618; p<0,01).

Yapılan radyolojik skorlamada çalışmacıların skor ortalamalarının 2,5’in üzerinde olması durumunda füzyon varlığı kabul edildi. Radyolojik skorlamaya göre füzyon varlığının kontrol grubunda %60 (6/10), D30 grubunda %40(4/10), D60 grubunda %80 (8/10) ve D120 grubunda %80 (8/10) olduğu görüldü. Radyolojik skorlama ortalama skor değeri kontrol grubunda 2,63 $\pm$ 0,56 (minimum 0, maksimum 4), D30 grubunda 2,36 $\pm$ 0,58 (minimum 0, maksimum 4), D60 grubunda 2,76 $\pm$ 0,74 (minimum 0, maksimum 4), D120 grubunda 2,83 $\pm$ 0,48 (minimum 0, maksimum 4) olarak bulundu (Tablo 18).

Radyolojik skorlamanın ortalama skor değerleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (p=0,262; p>0,05). Kontrol ve D30 grupları arasında radyolojik skorlamanın ortalama skor değerleri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (p =0,227; p>0,05). D30 ve D60 grupları arasında radyolojik skorlamanın ortalama skor değerleri incelendiğinde iki grup

arasında anlamlı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,115$; $p>0,05$). D60 ve D120 grupları arasında radyolojik skorlamanın ortalama skor değerleri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,816$; $p>0,05$). Kontrol ve D60 grupları arasında radyolojik skorlamanın ortalama skor değerleri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,404$; $p>0,05$). Kontrol ve D120 grupları arasında radyolojik skorlamanın ortalama skor değerleri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,604$; $p>0,05$). D30 ve D120 grupları arasında radyolojik skorlamanın ortalama skor değerleri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,089$; $p>0,05$) (Tablo 18).



Sekil 30. D30 grubundaki 1 numaralı rata ait olan X ray görüntüsünde ok ile gösterilen tarafta radyoopak kemik kitlesi görülmekte.

PATOLOJİK BULGULAR

Histopatolojik değerlendirmeler bir patoloji öğretim üyesi tarafından yapıldı. Yeni kemik oluşumu skorlandı, neovaskülarizasyon varlığı skorlandı, inflamatuvar hücre yoğunluğu değerlendirildi. Bu veriler tablo halinde sunuldu (Tablo 20-23).

Tablo 20. Kontrol grubuna ait histopatolojik değerlendirme sonuçları

	İnflamasyon hücresi sayısı	Yeni kemik oluşumu skoru	Neovaskülarizasyon varlığı skoru
1	7	2	3
2	5	1	1
3	27	1	3
4	25	2	3
5	4	2	1
6	12	1	3
7	5	3	1
8	5	0	1
9	0	2	2
10	5	2	2
Ortalama	9,50	1,50	2,00

Tablo 21. D30 grubuna ait histopatolojik değerlendirme sonuçları

	İnflamasyon hücresi sayısı	Yeni kemik oluşumu skoru	Neovaskülarizasyon varlığı skoru
1	5	2	1
2	0	2	1
3	0	0	0
4	0	3	0
5	0	3	2
6	0	3	1
7	8	1	3
8	2	1	1
9	13	1	1
10	0	3	1
Ortalama	2,80	1,90	1,10

Tablo 22. D60 grubuna ait histopatolojik değerlendirme sonuçları

	İnflamasyon hücre sayısı	Yeni kemik oluşumu skoru	Neovaskülarizasyon varlığı skoru
1	0	1	1
2	10	2	3
3	0	1	1
4	0	0	0
5	0	3	1
6	0	0	0
7	0	0	0
8	0	0	0
9	0	3	2
10	0	0	0
Ortalama	1,00	1,00	0,80

Tablo 23. D120 grubuna ait histopatolojik değerlendirme sonuçları

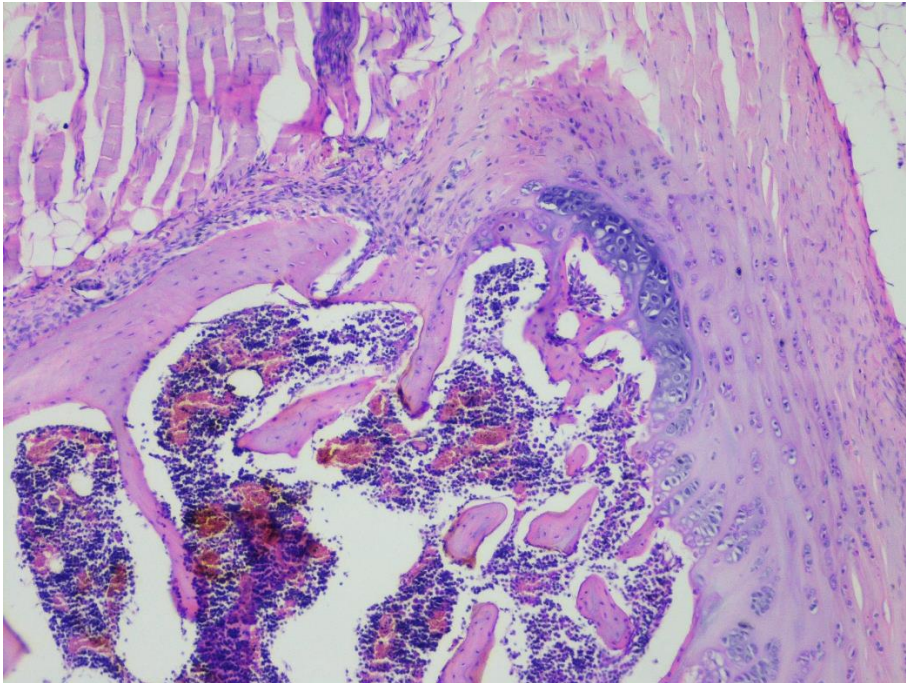
	İnflamasyon hücre sayısı	Yeni kemik oluşumu skoru	Neovaskülarizasyon varlığı skoru
1	7	2	2
2	0	0	0
3	11	3	3
4	0	2	1
5	3	2	1
6	0	0	0
7	0	0	0
8	6	2	1
9	0	0	0
10	18	1	2
Ortalama	4,50	1,20	1,00

Histopatolojik olarak yapılan değerlendirme ve skorlamaların gruplar arasında karşılaştırılmasına ilişkin sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak Tablo 24’de gösterildi.

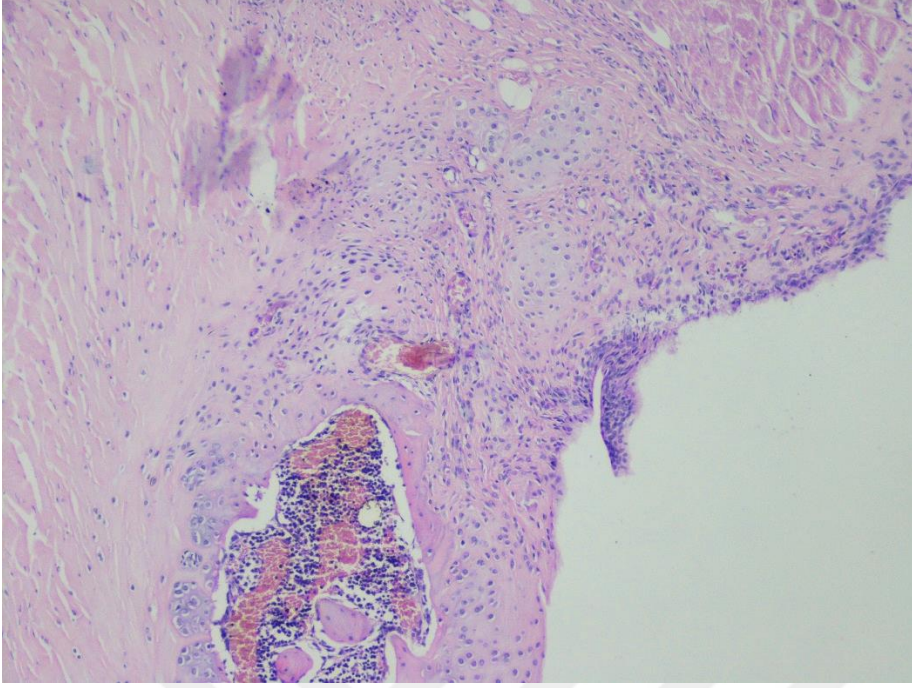
Tablo 24. Histopatolojik değerlendirmelerin istatistiksel analizi

		n	Ort $\pm$ Ss	Min-Max (Median)	p
İnflamasyon Hücre Sayısı	Kontrol	10	9,5 $\pm$ 9,19	0-27 (5)	0,012*
	D30	10	2,8 $\pm$ 4,52	0-13 (0)	
	D60	10	1 $\pm$ 3,16	0-10 (0)	
	D120	10	4,5 $\pm$ 6,12	0-18(1,5)	
Yeni Kemik Oluşumu Skoru	Kontrol	10	1,5 $\pm$ 0,85	0-3 (1,5)	0,285
	D30	10	1,9 $\pm$ 1,1	0-3 (2)	
	D60	10	1 $\pm$ 1,25	0-3(0,5)	
	D120	10	1,2 $\pm$ 1,14	0-3 (1,5)	
Neovaskülarizasyon	Kontrol	10	2 $\pm$ 0,94	1-3 (2)	0,048
	D30	10	1,1 $\pm$ 0,88	0-3 (1)	
	D60	10	0,8 $\pm$ 1,03	0-3 (0,5)	
	D120	10	1 $\pm$ 1,05	0-3 (1)	

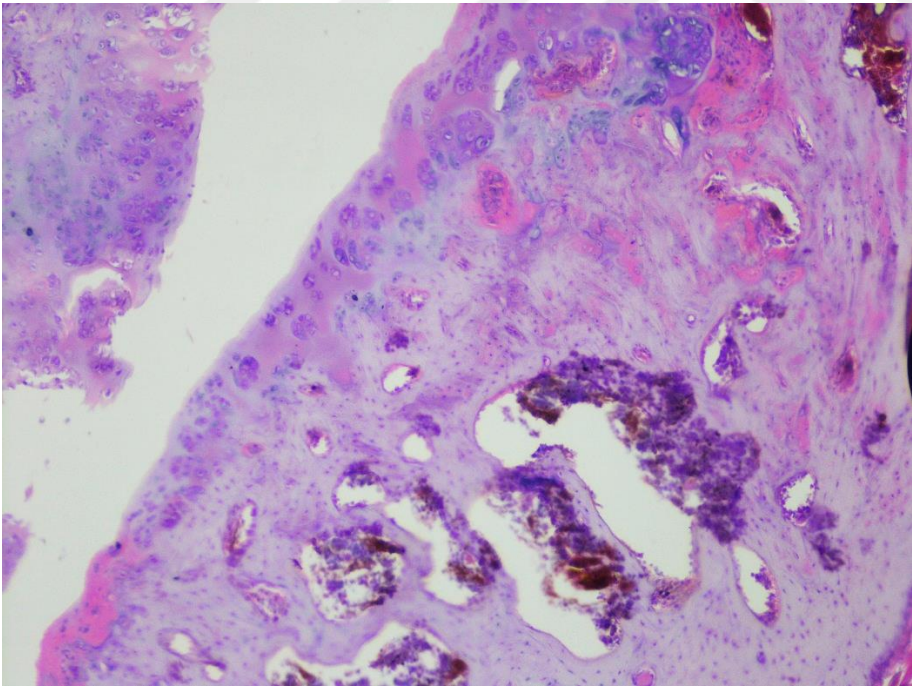
Kruskall Wallis Testi *p<0,05 **p<0,01



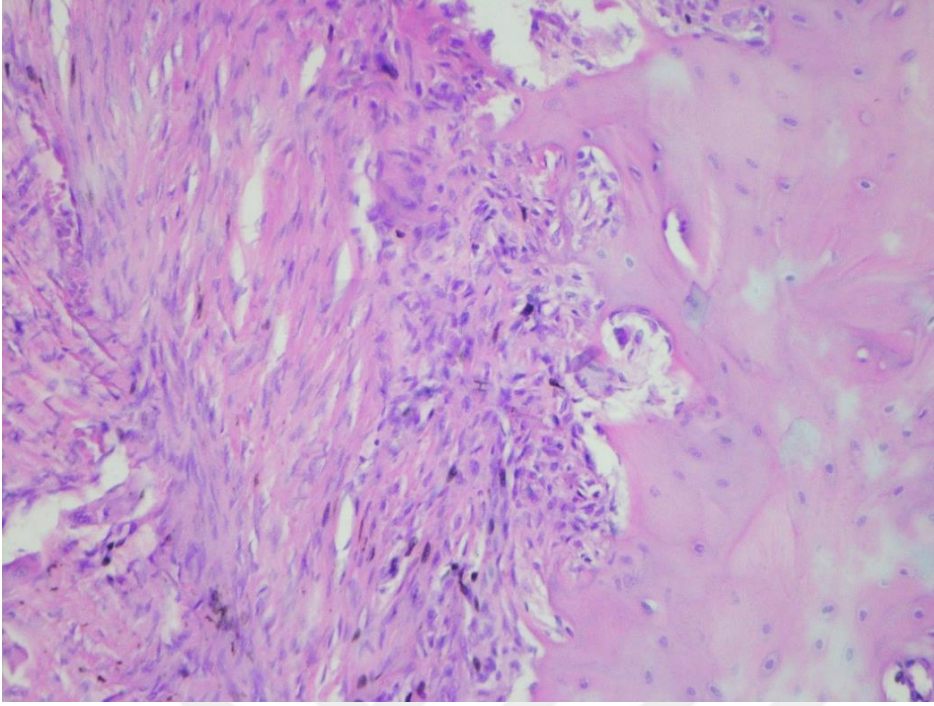
Şekil 31. Yeni kemik oluşumuna 1 puan verilmiş bir örnek (Hematoksilen-eozin boyası, 100x büyütme altında)



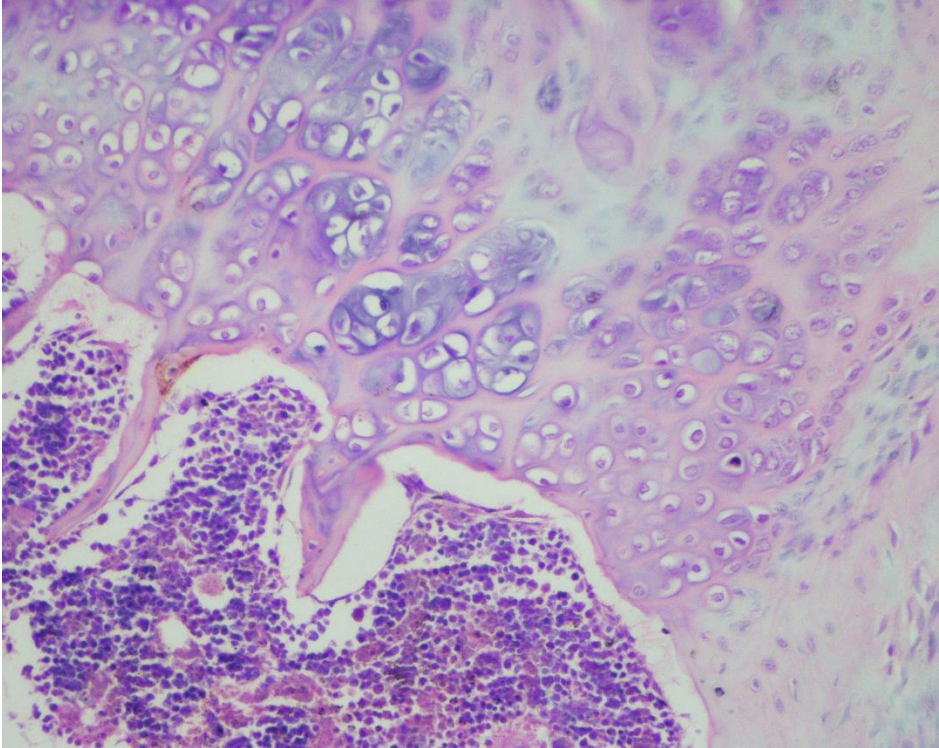
Şekil 32. Yeni kemik oluşumuna 2 puan verilmiş bir örnek (Hematoksilen-eozin boyası, 100x büyütme altında)



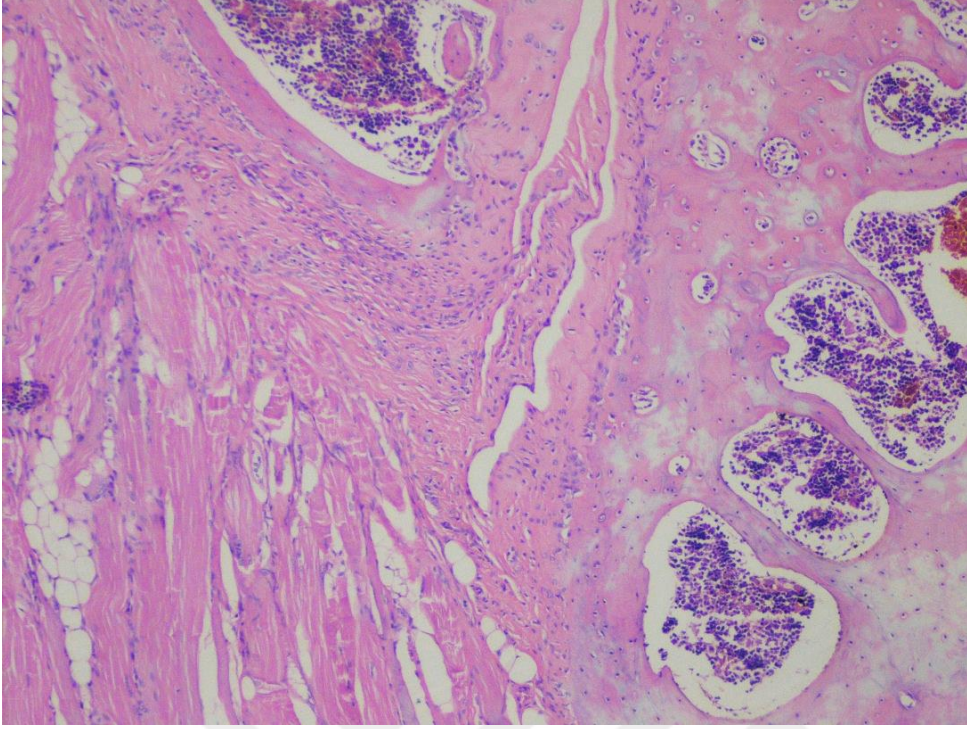
Şekil 33. Yeni kemik oluşumuna 3 puan verilmiş bir örnek (Hematoksilen-eozin boyası, 100x büyütme altında)



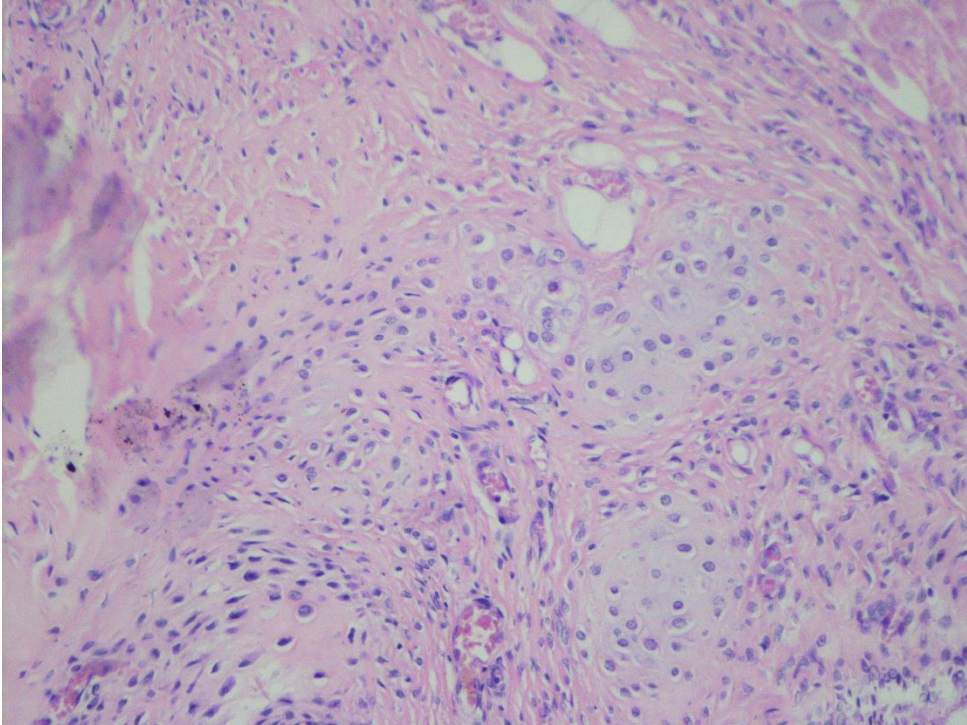
Şekil 34. Neovaskülarisasyona 0 puan verilmiş bir örnek (Hematoksilen-eozin boyası, 200x büyütme altında)



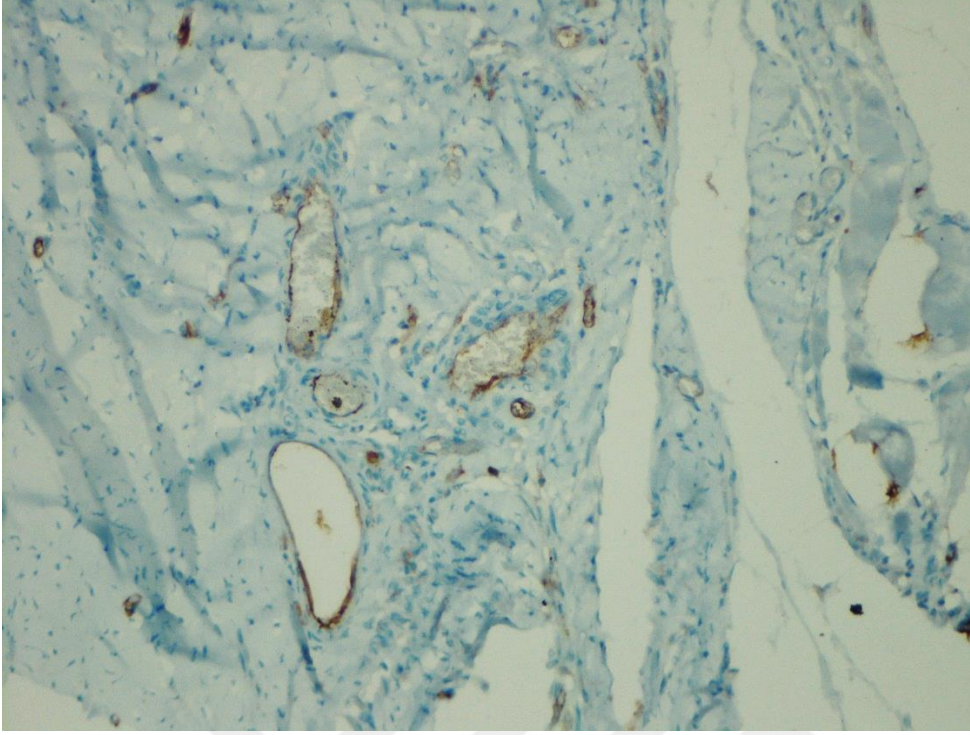
Şekil 35. Neovaskülarisasyona 1 puan verilmiş bir örnek (Hematoksilen-eozin boyası, 200x büyütme altında)



Şekil 36. Neovaskülarisasyona 2 puan verilmiş bir örnek (Hematoksilen-eozin boyası, 100x büyütme altında)



Şekil 37. Neovaskülarisasyona 3 puan verilmiş bir örnek (Hematoksilen-eozin boyası, 200x büyütme altında)



Şekil 38. Neovaskülarisasyona 3 puan verilmiş bir örnek (CD 31 boyası, 200x büyütme altında)

Histopatolojik incelemede inflamasyon hücre sayısı, yeni kemik oluşumu ve neovaskülarizasyon değerlendirildi. İnflamasyon hücre sayısı belirlendi, yeni kemik oluşumu ve neovaskülarizasyon skorlandı (Şekil 31-38).

İnflamasyon hücre sayısı incelendiğinde (Tablo 24), kontrol grubunun ortalama değeri $9,5 \pm 9,19$ (minimum 0, maksimum 27), D30 grubunun ortalama değeri $2,8 \pm 4,52$ (minimum 0, maksimum 13), D60 grubunun ortalama değeri $1 \pm 3,16$ (minimum 0, maksimum 10, D120 grubunun ortalama değeri $4,5 \pm 6,12$ (minimum 0, maksimum 18) olarak bulundu.

Yapılan histopatolojik değerlendirmede inflamasyon hücre sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0,012$; $p<0,05$). Kontrol ve D30 grupları arasında inflamasyon hücre sayısı değerleri incelendiğinde kontrol grubunun inflamasyon hücre sayısı değerinin D30 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$; $p<0,05$). D30 ve D60 grupları arasında inflamasyon hücre sayısı değerleri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,164$; $p>0,05$). D60 ve D120 grupları arasında inflamasyon hücre sayısı değerleri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,069$; $p>0,05$). Kontrol ve D60 grupları arasında inflamasyon hücre sayısı değerleri incelendiğinde kontrol grubunun inflamasyon hücre sayısı değerinin D60 grubuna

göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$; $p<0,05$). Kontrol ve D120 grupları arasında inflamasyon hücre sayısı değerleri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,144$; $p>0,05$). D30 ve D120 grupları arasında inflamasyon hücre sayısı değerleri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,562$; $p>0,05$).

Yeni kemik oluşumu skorları incelendiğinde (Tablo 24), kontrol grubunun ortalama değeri $1,5 \pm 0,85$ (minimum 0, maksimum 3), D30 grubunun ortalama değeri $1,9 \pm 1,1$ (minimum 0, maksimum 3), D60 grubunun ortalama değeri $1 \pm 1,25$ (minimum 0, maksimum 3), D120 grubunun ortalama değeri $1,2 \pm 1,14$ (minimum 0, maksimum 3) olarak bulundu.

Yapılan histopatolojik değerlendirmede yeni kemik oluşumu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p =0,285$; $p>0,05$). Kontrol ve D30 grupları arasında yeni kemik oluşumu skor değerleri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p =0,364$; $p>0,05$). D30 ve D60 grupları arasında yeni kemik oluşumu skor değerleri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,092$; $p>0,05$). D60 ve D120 grupları arasında yeni kemik oluşumu skor değerleri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,688$; $p>0,05$). Kontrol ve D60 grupları arasında yeni kemik oluşumu skor değerleri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,224$; $P>0,05$). Kontrol ve D120 grupları arasında yeni kemik oluşumu skor değerleri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,051$). D30 ve D120 grupları arasında yeni kemik oluşumu skor değerleri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p =0,172$; $p>0,05$).

Neovaskülarizasyon skorları incelendiğinde (Tablo 24), kontrol grubunun ortalama değeri $2 \pm 0,94$ (minimum 1, maksimum 3), D30 grubunun ortalama değeri $1,1 \pm 0,88$ (minimum 0, maksimum 3), D60 grubunun ortalama değeri $0,8 \pm 1,03$ (minimum 0, maksimum 3), D120 grubunun ortalama değeri $1 \pm 1,05$ (minimum 0, maksimum 3) olarak bulundu.

Yapılan histopatolojik değerlendirmede neovaskülarizasyon skoru açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p =0,048$; $p<0,05$). Kontrol ve D30 grupları arasında neovaskülarizasyon skoru değerleri incelendiğinde kontrol grubunun neovaskülarizasyon skoru değerinin D30 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü ($p =0,001$; $p<0,05$). D30 ve D60 grupları arasında inflamasyon hücre sayısı değerleri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık

görülmedi ($p=0,330$; $p>0,05$). D60 ve D120 grupları arasında inflamasyon hücre sayısı değerleri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,629$; $p>0,05$). Kontrol ve D60 grupları arasında inflamasyon hücre sayısı değerleri incelendiğinde kontrol grubunun neovaskülarizasyon skoru değerinin D60 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$; $p<0,05$). Kontrol ve D120 grupları arasında neovaskülarizasyon skoru değerinin D60 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$; $p<0,05$). D30 ve D120 grupları arasında inflamasyon hücre sayısı değerleri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,717$; $p>0,05$).

Tablo 25. Korelasyon Analizi

		1	2	3	4	5
1. Manuel Palpasyon Skor Ortalamaları	r	1,000				
	p	.				
2. Radyolojik Skor Ortalamaları	r	0,253	1			
	p	0,116	.			
3. İnflamasyon Hücre Sayısı	r	0,199	0,131	1		
	p	0,219	0,419	.		
4. Yeni Kemik Oluşumu Skoru	r	0,341*	0,014	0,246	1,000	
	p	0,031	0,933	0,127	.	
5. Neovaskülarisasyon Skoru	r	0,268	0,114	0,708**	0,535**	1
	p	0,094	0,484	0,000	0,000	.

Spearman's * $p<0,05$ ** $p<0,01$

Çalışılan parametreler arasında istatistiksel olarak korelasyon analizi yapıldı. Manuel palpasyon skor ortalamaları ile yeni kemik oluşumu skoru arasında yapılan korelasyon analizinde pozitif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulundu ($r=0,341$, $p<0,05$). Manuel palpasyon skor ortalamaları ile radyolojik skor ortalamaları arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$). İnflamasyon hücre sayısı ve

neovaskülarizasyon skoru arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$).

Radyolojik skor ortalaması ile inflamasyon hücre sayısı arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$). Yeni kemik oluşumu skoru ve neovaskülarizasyon skoru arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$).

İnflamasyon hücresi sayısı ve neovaskülarizasyon skoru arasında yapılan korelasyon analizinde pozitif yönde ve yüksek düzeyde anlamlı bir ilişki bulundu ($r=0,708$, $p<0,01$). Yeni kemik oluşumu ve neovaskülarizasyon skoru arasında yapılan korelasyon analizinde pozitif yönde ve orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulundu ($r=0,535$, $p<0,01$). İnflamasyon hücresi sayısı ve yeni kemik oluşumu skoru arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$).

Çalışma sonucunda manuel palpasyon skor ortalamaları, manuel palpasyon skor ortalamasına göre füzyon varlığı, radyolojik değerlendirme skorlar ortalamaları, radyolojik skor ortalamasına göre füzyon varlığı, inflamasyon hücresi sayıları, yeni kemik oluşumu skorlamaları, neovaskülarizasyon skorlamaları belirlendi. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak hesaplandı (Tablo 24). İstatistiksel değerlendirmede manuel palpasyon skorlaması (ICC=0,618; $p<0,01$) ve radyolojik değerlendirmede (ICC=0,523; $p<0,01$) gözlemciler arası uyum orta düzeyde bulundu.

Manuel palpasyon skorları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü (Tablo 11,12). Radyolojik skorlar incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü (Tablo 18,19). Yapılan histopatolojik değerlendirmede inflamasyon hücre sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0,012$; $p<0,05$). Kontrol ve D30 grupları arasında inflamasyon hücre sayısı değerleri incelendiğinde kontrol grubunun inflamasyon hücre sayısı değerinin D30 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$; $p<0,05$). Kontrol ve D60 grupları arasında inflamasyon hücre sayısı değerleri incelendiğinde kontrol grubunun inflamasyon hücre sayısı değerinin D60 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$; $p<0,05$). Yapılan histopatolojik değerlendirmede yeni kemik oluşumu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,285$; $p>0,05$). Yapılan histopatolojik değerlendirmede neovaskülarizasyon skoru açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0,048$; $p<0,05$). Kontrol ve D30 grupları arasında

neovaskularizasyon skoru değerleri incelendiğinde kontrol grubunun neovaskularizasyon skoru değerinin D30 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü (p =0,001; p<0,05). Kontrol ve D60 grupları arasında inflamasyon hücre sayısı değerleri incelendiğinde kontrol grubunun neovaskularizasyon skoru değerinin D60 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü (p =0,001; p<0,05). Kontrol ve D120 grupları arasında neovaskularizasyon skoru değerinin D120 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü (p =0,001; p<0,05).



TARTIŞMA

Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü olan duloksetin dejeneratif omurga hastalıkları nedeni ile meydana gelen nöropatik kökenli alt bel ağrısının tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu ilacın omurga füzyonu üzerine olan etkisi daha önce araştırılmamıştır. Bu konuda yapılan literatür taramasında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle literatürde bulunan duloksetin ve omurga füzyonu ile ilgili yapılan hayvan deneyi çalışmaları incelenerek çalışma tasarımı oluşturulmuştur (59,60,62). Çalışma için ortopedik hayvan deneylerinde sıklıkla kullanılan Sprague-Dawley cinsi ratlar kullanılmıştır. Bu cins rat kullanımının nedeni kolay elde edilebilir olması, literatürde bu ratlar üzerinde yapılmış pek çok çalışmanın olması, bakımının kolay ve ucuz olması ve dayanıklı hayvanlar olmalarıdır (59,60,62). Spinal füzyon cerrahisi modellerinde rat kullanımının bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Cerrahi sırasında implanlasyon yapılamaması nedeni ile spinal stabilite tam anlamı ile sağlanamamaktadır. Diğer dezavantajlar otogreftleme amacı ile kullanılacak otogreft kaynaklarının ve miktarının sınırlı olması; omurga anatomi, biyoloji ve biyomekanik özelliklerinin insandan farklı olması; verilecek ilaçların doz, etkinlik ve biyoyararlanım açısından modelin insanlara tam olarak uyarlanamaması olarak sıralanabilir (64,65). Söz konusu avantaj ve dezavantajlar çalışmamız için de geçerlidir.

Duloksetin dozlarının belirlenmesinde daha önceden yapılmış hayvan çalışmaları ve insanda kullanılan dozlar göz önünde bulunduruldu. Daha önce yapılan çalışmalarda ratlarda kullanılan etkin dozlar, duloksetin farmakolojisi ve insan verileri değerlendirilerek etkin dozlar belirlenmiştir. Düşük, orta ve yüksek dozlarda ilacın etkisinin belirlenebilmesi amacı ile 30mg/kg, 60mg/kg ve 120mg/kg dozları uygun görülmüştür (49,52,54,66).

İlaç piyasada enterik kaplı mikropelletler içerek sert kapsül şeklinde temin edilmiştir. Mikropellet yapısındaki ilacın suya karıştırıldığında homojen olarak dağılmayıp su kabının çeperlerine yapıştığı veya alt kısmında kümелendiği görüldü. Su içerisinde uzun süre beklemesi halinde ise mikropellet yapısını kaybederek çözündüğü görüldü. Ratların bireysel günlük su tüketimlerinin ve ilaç fire oranlarının tam olarak hesaplamayacak olması, ilacın su içerisinde homojen dağılmaması, ilacın su içerisinde beklerken enterik kaplı mikropellet yapısının bozulması, su ile karıştırılarak yapılan ilaç uygulamasının insanda uygulanan pozolojiyi tam anlamı ile taklit edememesi nedeni ile bu yol ile ilaç verilmesi uygun görülmemiştir.

İlacın intraperitoneal olarak uygulanabilecek uygun farmasötik formunun varlığı araştırılmış ve literatürde yapılan çalışmalar incelenmiştir. Piyasada yalnızca mikropellet yapısında tablet formunda bulunan ilacın oral kullanıma uygun olarak non steril şartlarda hazırlandığı öğrenilmiştir. 6 hafta boyunca günlük olarak intraperitoneal uygulamanın hem rat konforunu olumsuz etkileyeceği hem de gelişebilecek enfeksiyon ve peritonit gibi komplikasyonlar nedeni ile çalışmayı olumsuz etkileyebilecek durumlara neden olabileceği düşünülerek bu uygulama yolundan vazgeçilmiştir. İlacın iletişim kurulan ulusal ve uluslararası temsilcilerinin ilaç biyokimyası ve farmakodinamisi hakkında yeterli oranda bilgiye sahip olmamaları, iletişime geçilen kimya şirketlerinin ilacın biyokimyasal etki mekanizmaları konusunda güvenilir bilgi sahibi olmamaları nedeni ile bu yolun güvenilirliği tartışma yaratmıştır. Bu yoldan vazgeçilmesinin bir diğer nedeni de literatürde uzun süreli intraperitoneal duloksetin uygulamasının yapıldığı bir çalışmanın olmaması ve intraperitoneal olarak tek doz olarak yapılmış çalışmaların ise kullanılan ilaç formülasyonu hakkında yeterli oranda güvenilir bilgi vermiyor olmasıdır (66). İntravenöz duloksetin kullanılarak yapılmış hayvan deneyi çalışmaları da literatürde olmasına rağmen, intraperitoneal uygulamada olduğu gibi benzer gerekçelerle kullanımı uygun görülmemiştir (67).

Ratlara verilen ilaç dozlarının kesin olarak hesaplanabilir olması ve standardizasyonun sağlanabilmesi için çalışmanın planlama aşamasında ilacın gastrik gavaj yolu kullanılması ve günlük olarak aynı dozda ve aynı saatte verilmesi planlanmıştır. Gavaj yolu ile ilaç verilmesinin planlanmasının ikinci bir amacı ise ilacın, gartrorezistan mikropellet yapısı bozulmadan rat midesine doğrudan gönderebilmesiydi. Deneyler öncesinde gavaj uygulaması denenerek uygulanabilirliği test edildi. Spinal füzyon cerrahileri sonrası ilaç verme aşamasına gelindiğinde çalışma öncesi yapılan denemelerde olduğu gibi verimli ve kayıpsız şekilde ilacın verilemediği görüldü. Ortalama çapları 1 mm olan mikropelletlerin gavaj yolu ile verilmesi için temin edilen uygun genişlikteki gartrik tüpün uygulanması sırasında ratların uygulamayı tolere

edemedikleri görüldü. 6 hafta boyunca her gün yapılacak olan ilaç verme denemelerinin ratlar üzerinde yüksek oranda stres ve anksiyete oluşturabileceği düşünüldü. Aynı zamanda gastrik tüp içerisine yerleştirilen mikropelletlerin işlem sırasında ratın direnmesiyle solunum yoluna kaçma riskinin bulunması nedeni ile uzman veteriner hekim önerisine uyularak bu yolla ilaç uygulanmasından vazgeçildi.

Rat tüketimine uygun olan ve mikropellet yapısındaki yemin karıştırılmasına uygun hamur kıvamında olan D12492 referans numaralı ketojenik yem temin edildi. Yemin gerçek kullanım amacının ratlarda obezite oluşturmak olması nedeni ile rat beslenmesinde sürekli olarak bu yem kullanılmadı. Ratlar aktif saatlerinin ilk yarısında ilaç ile karışık olan ketojenik yemi tüketirlerken, aktif oldukları saatlerin ikinci yarısında ve aktif olmadıkları saatlerde kuru pelet yem ile beslendiler. Bu besleme şeklinin amacı ketojenik yemin yüksek kalori içeriği nedeni ile ratın metabolizmasının etkilenmemesi ve ilacın insanda uygulanan pozolojiye benzer şekilde günün aynı saatinde rata verilebilmesiydi.

Ratların ilaç içeren yemleri eşit olarak yiyebilmesinin sağlamak amacı ile kafes başına 2 rat düşecek şekilde ratlar kafeslerine yerleştirildi. Kafeslerin ikili olması yemlerin eşit yenip yenmediğinin belirlenebilmesi açısından tartışma konusu olmasına rağmen aynı çalışmacı tarafından günün aynı saatinde ve aynı şekilde beslenen ratların yemlere eşit oranda ilgi gösterdikleri gözlemlenmiştir. Kafes başına düşen rat sayısının azaltılmış olması ve ratların ilaç ile karıştırılmış olan yeme eşit oranda ilgi gösterdiklerinin gözlemlenmesi teorik olarak aynı kafes içerisinde bulunan ratların eşit oranda ilaç aldığını düşündürmektedir. İlaç alan ratların aynı pozoloji ile 6 hafta boyunca günün aynı saatinde aynı çalışmacı tarafından beslenmesinin doz standardizasyonun sağlanması açısından olumlu olduğu düşünülmektedir ve teorik olarak aynı kafes içerisinde bulunan ratların eşit oranda ilaç aldığını düşündürmektedir (Şekil 23).

Mide asiditesinden etkilendiği bilinen ve mikropellet yapısında üretilen ilacın hamur şeklindeki yem ile karıştırılarak verilmesinin beslenme sırasında ratın dişleri ile parçalanma ihtimalinin olmasının doz biyoyararlanımı açısından olumsuz olabileceği düşünülmüştür (Şekil 22). Ancak yemin yumuşak kıvamlı olması nedeni ile beslenme sırasında ratların çiğneme eforu sarfetmeden yemleri yiyebildiği gözlemlenmiş ve bu durum mikropellet yapılarının korunduğu yönünde bir fikir oluşmasına neden olmuştur. Mikropellet yapısındaki ilacın fiziksel dayanıklılığının test edilmesi amacı ile yapılan ezme işlemi sırasında ilaç yapısının kolaylıkla deforme edilemediğinin görülmesi de bu fikri güçlendirmiştir.

Hamur kıvamında olan yem ile karıştırılan mikropellet yapısındaki ilacın beslenme sırasında yemden ayrılarak düşebileceği düşünülmüştür ancak yemin kıvamının uygunluğu

sayesinde ilacın yeme olan tutunumunun güçlü olduğu gözlemlenmiştir. Aynı zamanda kafes temizliği sırasında değiştirilen talaşlar ayrıntılı olarak değerlendirilmiş ve talaş içerisinde herhangi bir ilaç döküntüsünün olmadığı görülmüştür. Ratların hem ketojenik yem hem kuru pelet yem yemeleri nedeni ile ilaç eşit alımının kilo artışı üzerinde değerlendirilmeye çalışılması anlamlı olmayacağından bu şekilde bir değerlendirme yapılmadı. Yapılan füzyon çalışmalarında füzyon varlığının 6. haftada maksimum olarak değerlendirilebildiği gösterilmiştir (68,69). Bu nedenle çalışma süresinin 6 hafta olması yeterli görüldü.

Manuel palpasyon skorlaması Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda görevli 3 bağımsız araştırma görevlisi doktor tarafından yapılmıştır. Spinal füzyon cerrahisini gerçekleştiren cerrah tarafından çalışmacılar operasyon açısından bilgilendirilmiş, skorlamaları her bir çalışmacı bağımsız olarak gerçekleştirmiştir (Tablo 6-8).

Manuel palpasyon skor ortalamalarına göre füzyon varlığı değerlendirildiğinde kontrol grubunda %50, D30 grubunda %80, D60 grubunda %50 ve D120 grubunda %40 oranında füzyonun gerçekleştiği görüldü. Manuel palpasyon skorları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü (Tablo 11,12). Manuel palpasyon skorlarına göre yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir fark olmaması duloksetinin füzyon üzerine olumlu veya olumsuz etkisinin olmadığını düşündürmektedir. Fakat manuel palpasyon muayenesinin uygulamasının kişisel gözleme dayanması olması nedeni ile güvenilirliği düşüktür.

Radyolojik çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda görevli biri profesör öğretim görevlisi, ikisi araştırma görevlisi olan 3 bağımsız radyolog tarafından yapılmıştır. Spinal füzyon cerrahisini yapan cerrah tarafından radyologlar operasyon açısından bilgilendirilmiş, skorlamaları her bir çalışmacı bağımsız olarak gerçekleştirmiştir (Tablo 13-15).

Radyolojik skor ortalamalarına göre füzyon varlığı değerlendirildiğinde kontrol grubunda %60, D30 grubunda %40, D60 grubunda %80 ve D120 grubunda %80 oranında füzyonun gerçekleştiği görüldü. Radyolojik skorlamanın ortalama skor değerleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,262$; $p>0,05$) (Tablo18,19). Radyolojik skorlamaya göre yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir fark olmaması duloksetinin füzyon üzerine olumlu veya olumsuz etkisinin olmadığını düşündürmektedir. Skorlamaların radyologlar tarafından yapılmış olması sonuçların güvenilirliğini artırmaktadır.

Histopatolojik çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda bir adet profesör öğretim görevlisi tarafından yapılmıştır. Doku kesitleri, spinal füzyon cerrahisi yapan cerrah eşliğinde operasyon lokalizasyonu ve füzyon beklenen cerrahi sahaya uygun şekilde alınmıştır. Histopatolojik çalışma için spinal füzyon cerrahisini yapan cerrah landmarkların belirlenmesi ve füzyon sahasının saptanması amacı ile eşlik etmiş skorlamalar ve hücre sayımları patoloğlar tarafından yapılmıştır.

Füzyon biyolojisinin aktivitesinin değerlendirilebilmesi için daha önce yapılan çalışmalarda patoloji kesitlerinde fibroblast sayılarının sayılarak değerlendirildiği görülmüştür (57). Bizim çalışmamızda da fibroblast sayımı yapılması planlanmıştır. Histopatolojik örneklemeler sonrasında patoloğlarca yapılan değerlendirmelerde pek çok örnekte cerrahi sahada inflamatuvar ve onarım fazlarının bittiği ve fibroblast hücrelerinin değerlendirilemediği görülmüş ve bu nedenle fibroblast sayımı çalışmadan çıkarılmıştır.

Histopatolojik örneklemeler sonrasından patoloğlarca yapılan değerlendirmelerde pek çok örnekte iyileşmenin inflamatuvar ve onarım fazının geçtiği ve inflamasyon hücrelerinin değerlendirilemediği görülmüştür. Buna rağmen bazı örneklerde de inflamasyon hücrelerinin değerlendirilebildiği görülmüştür. Aynı şekilde ratların postoperatif 6. haftada sakrifiye edildikleri göz önüne alındığında inflamatuvar ve onarım fazların tamamlanmış olması ratların 8 haftalık olmaları nedeni ile iyileşme potansiyellerinin yüksek olması ile ilişkilendirilebilir. İnflamasyon hücre sayılarındaki farklılığın anlamlı olabileceği düşünülerek, inflamasyon hücre sayılarının istatistiksel analizi yapılmış ve sunulmuştur (Tablo 24).

Histopatolojik olarak kallus köprüleşmesinin görülmesi 3, hiç kallus dokusunun görülmemesi 0 olarak skorlanmıştır. Kallus dokusunun hiç görülmemiş olması füzyonun gerçekleşmediği anlamına gelebileceği gibi ratların 8 haftalık olması ve yaşları itibari ile iyileşme potansiyellerinin yüksek olması nedeni ile yeni oluşan kemik dokularının maturizasyonunun tamamlanmış olabileceği de düşünülebilir. Bu durumun skorlamanın güvenilirliğini düşürebileceği düşünülmüştür. Ancak çalışmanın uzman bir patoloğ tarafından yapılmış olması nedeni ile matür kemik yapılarının normal anatomik yapıya mı spinal füzyon sahasında yer alan kemikleşmeye mi ait olduğu dikkatli şekilde incelenerek karar verilmiş ve skorlanmıştır.

Yapılan histopatolojik değerlendirmede inflamasyon hücre sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0,012$; $p<0,05$). Kontrol ve D30 grupları arasında inflamasyon hücre sayısı değerleri incelendiğinde kontrol grubunun inflamasyon hücre sayısı değerinin D30 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek

olduğu görüldü ($p=0,001$; $p<0,05$). Kontrol ve D60 grupları arasında inflamasyon hücre sayısı değerleri incelendiğinde kontrol grubunun inflamasyon hücre sayısı değerinin D60 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$; $p<0,05$). Yapılan histopatolojik değerlendirmede yeni kemik oluşumu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,285$; $p>0,05$). Yapılan histopatolojik değerlendirmede neovaskülarizasyon skoru açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0,048$; $p<0,05$). Kontrol ve D30 grupları arasında neovaskülarizasyon skoru değerleri incelendiğinde kontrol grubunun neovaskülarizasyon skoru değerinin D30 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$; $p<0,05$). Kontrol ve D60 grupları arasında inflamasyon hücre sayısı değerleri incelendiğinde kontrol grubunun neovaskülarizasyon skoru değerinin D60 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$; $p<0,05$). Kontrol ve D120 grupları arasında neovaskülarizasyon skoru değerinin D120 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$; $p<0,05$).

Histolojik bulgulara göre kontrol grubunda inflamasyon hücre sayısının istatistiksel olarak D30 ve D60 gruplarına göre yüksek olması duloksetinin düşük ve orta dozda inflamasyonu baskıladığını düşündürmekle birlikte; kontrol grubu ile D120 grubunun arasında istatistiksel bir farklılığın olmaması, manuel palpasyon skorlaması ve radyolojik skorlamaya göre de gruplar arasında anlamlı bir farkın görülmemiş olması bu fikri zayıflatmaktadır. Bununla birlikte histopatolojik değerlendirmede de yeni kemik oluşumu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,285$; $p>0,05$).

Histolojik bulgulara göre kontrol grubunda neovaskülarizasyonun istatistiksel olarak D30, D60 ve D120 gruplarına göre yüksek olması duloksetinin düşük, orta ve yüksek dozda neovaskülarizasyonu baskıladığını düşündürmekle birlikte yine gruplar arasında manuel palpasyon skorlaması, radyolojik skorlama ve yeni kemik oluşumu skorlaması arasında anlamlı bir fark bulunamamış olması da bu fikri zayıflatmaktadır.

Çalışılan parametreler arasında istatistiksel olarak korelasyon analizi de yapıldı. Manuel palpasyon skor ortalamaları ile yeni kemik oluşumu skoru arasında yapılan korelasyon analizinde pozitif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r=0,341$, $p<0,05$). Manuel palpasyon skor ortalamaları ile radyolojik skor ortalamaları arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$). Manuel palpasyon skor ortalamaları ile inflamasyon hücre sayısı ve neovaskülarizasyon skoru arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$).

Güvenilirliği düşük olan manuel palpasyon skorlamasının yeni kemik oluşumu skorlaması ile zayıf korelasyon göstermesi ve her iki skorlamadan yapılan analizde gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılığın olmaması duloksetinin füzyon üzerine etkisinin olmadığı yönündeki görüşü az da olsa güçlendirmektedir.

Radyolojik skor ortalaması ile inflamasyon hücre sayısı arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$). Radyologlar tarafından skorlanan manuel palpasyona skorlamasına göre görece güvenilir bir skorlama olan ve istatistiksel analizinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmayan radyolojik skorlama ile kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek saptanan inflamasyon hücresi sayısı arasında anlamlı bir korelasyonun görülmesi düşük ve orta dozlarda duloksetinin inflamasyonu baskılıyor olabileceğini düşüncesini desteklemektedir.

İnflamasyon hücresi sayısı ve neovaskülarizasyon skoru arasında yapılan korelasyon analizinde pozitif yönde ve yüksek düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r=0,708$, $p<0,01$). Bu durum gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan bu iki parametre açısından değerlendirildiğinde kontrol grubuna kıyasla düşük, orta ve yüksek dozlarda duloksetinin neovaskülarizasyon ve inflamasyon hücresi sayısı üzerine negatif etki ediyor olduğu yönündeki düşüncüyü desteklemektedir. Bununla birlikte yeni kemik oluşumu skorlamasında gruplar arasında anlamlı bir farkın bulunmaması var olsa bile bu negatif etkinin klinik bir etki yaratmadığını düşündürmektedir.

Çalışmadan çıkarılabilecek alternatif bir sonuç da patoloğların özellikle ilaç alan gruplarda, füzyon sahasında, inflamasyon ve onarım fazlarının sonlanmaya yakın olduğu veya sonlandığı ve bu gruplarda iyileşmenin kontrol grubuna göre daha ileri evrede olabileceği şeklindeki yorumları nedeni ile duloksetinin bu dozlarda füzyon süresi üzerine pozitif etki yarattığı şeklinde yorumlanabilir. Gruplar arasında yeni kemik oluşumu skoru açısından istatistiksel bir farklılığın olmaması da bu görüşü desteklemek ve duloksetinin füzyon oluşması üzerine negatif etkisinin bulunduğu görüşünü zayıflatmaktadır.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma laboratuvarında, nöropatik nedenli alt bel ağrısı şikayeti ile sıklıkla kullanılan bir ilaç olan duloksetinin yine bu hasta grubunda sıklıkla yapılan bir operasyon olan spinal füzyon cerrahisi üzerine etkisini manuel palpasyon muayenesi, radyolojik ve histopatolojik veriler ile incelediğimiz bu çalışmada;

1. Maneul palpasyon ile yapılan değerlendirmede kontrol grubu, düşük, orta ve yüksek doz duloksetin verilen ratlarda yapılan spinal füzyonun olumlu veya olumsuz yönde etkilendiğine dair bir etki saptanmamıştır.
2. Radyolojik görüntülemeler ile yapılan değerlendirmede kontrol grubu, düşük, orta ve yüksek doz duloksetin verilen ratlarda yapılan spinal füzyonun olumlu veya olumsuz yönde etkilendiğine dair bir etki saptanmamıştır.
3. Nöropatik ağrı nedeni ile kullanılan ve spinal füzyon cerrahisi sonrasında da kullanılabilen duloksetinin kullanımı, füzyon oluşumu üzerinde klinik bir olumsuzluk yaratmamakla birlikte inflamasyon hücresi sayısını ve neovaskülarizasyonu azaltmaktadır.
4. Histopatolojik olarak yapılan değerlendirmede kontrol grubunun inflamatuvar hücre sayısının, düşük ve orta dozda duloksetin verilen gruba göre yüksek olması anlamlı bulunmuştur. Yine kontrol grubunun neovaskülarizasyon skorunun, düşük, orta ve yüksek dozda duloksetin verilen gruba göre yüksek olması duloksetinin bu dozlarda inflamasyonu ve neovaskülarizasyonu baskıladığı yönünde anlamlı bulunmuştur. Fakat yeni kemik oluşumu skorlamasına göre gruplar arasında istatistiksel açıdan bir fark görülmemesi bu negatif etkinin klinik olarak anlamlı bir

etki meydana getirmediğini göstermektedir. Söz edilen negatif etki manuel palpasyon skorlaması ve radyolojik çalışmalarda gruplar arasında anlamlı bir fark olmaması nedeni ile anlamlı bir etki olarak değerlendirilmemiştir.

5. Patologların ilaç alan gruplarda inflamasyon ve onarım süreçlerinin tamamlanmış olduğu yönündeki görüşlerinin, duloksetinin füzyon sahasında inflamasyon ve onarım fazlarını hızlandığı yönünde bir fikri ortaya çıkarabiliyor olması, duloksetinin spinal füzyon cerrahisi uygulanan hastalarında kullanımının güvenilirliğinin belirlenmesi için başka çalışmaların da yapılması gerektiğini göstermektedir.



ÖZET

Nöropatik kaynaklı alt bel ağrısı tedavisinde sıklıkla kullanılmakta olan ve spinal füzyon cerrahisi sonrasında da sıklıkla kullanılan duloksetin adlı ilacın füzyon üzerine etkisinin incelendiği çalışmamız, Trakya Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu onayı (Ek 1) alınarak Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarından temin edilen 8 'er haftalık 180-220 gr ağırlığındaki 40 adet Sprague-Dawley cinsi rat üzerinde gerçekleştirildi.

1. Grup: Kontrol grubu olup L5-L6 posterolateral spinal füzyon cerrahisi sonrasında duloksetin verilmeyecek olan grup olarak belirlendi. 2. Grup: L5-L6 posterolateral spinal füzyon cerrahisi sonrasında postoperatif 1. günde başlanacak şekilde ve günlük olarak yeme karıştırılarak 30 mg/kg duloksetin verilecek olan grup olarak belirlendi. 3. Grup: L5-L6 posterolateral spinal füzyon cerrahisi sonrasında postoperatif 1. günde başlanacak şekilde ve günlük olarak yeme karıştırılarak 60 mg/kg duloksetin verilecek olan grup olarak belirlendi. 4. Grup: L5-L6 posterolateral spinal füzyon cerrahisi sonrasında postoperatif 1. günde başlanacak şekilde ve günlük olarak yeme katılarak 120 mg/kg duloksetin verilecek olan grup olarak belirlendi. Gruplar sırası ile Kontrol, D30, D60 ve D120 grubu olarak isimlendirildi (Tablo 1).

Tüm gruptaki ratlara posterior orta hat longitudinal insizyon ile girildi. L5-L6 seviyelerinden omurgaların posterolateral bölgeleri dekortike edilerek spinal füzyon cerrahisi gerçekleştirildi. Gruplar planlandığı şekillerde postoperatif 6 hafta takip edildi. Postoperatif 6 hafta dolduğu zaman tüm ratlara anestezi altında radyografi çekildi, ardından ratların sakrifikasyonları sağlandı. Tüm gruptaki ratların spinal füzyon cerrahisi yapılan segmentleri cerrahi olarak çıkarılarak manuel palpasyon skorlaması ve histopatolojik çalışma yapılması amacı ile ayrıldı.

Yapılan manuel palpasyon muayenesinin istatistiksel analizinde gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Yapılan radyolojik çalışmalarda da füzyon açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Histolojik olarak yapılan istatistiksel çalışmada inflamasyon hücre sayısı değerleri kontrol grubunda D30 ve D60 gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Neovaskülarizasyon skorları açısından yapılan değerlendirmede kontrol grubunun skorları D30, D60 ve D120 gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Yaptığımız çalışmaya göre herhangi bir nedenle omurga füzyonu yapılan hastalarda nöropatik kökenli ağrının tedavisinde kullanılan duloksetin adlı ilacın füzyon üzerine negatif etkisinin olduğuna dair zayıf bir görüş oluşmuştur. Manuel palpasyon muayenesinde, radyolojik çalışmada ve histopatolojik olarak yeni kemik oluşumu açısından yapılan istatistiksel değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir farkın görülmemesi duloksetinin füzyon üzerinde olumlu veya olumsuz herhangi bir klinik etkisi olmadığı sonucunu vermektedir. Histopatolojik olarak ilaç alan gruplarda füzyon sahalarındaki inflamasyon ve onarım fazlarının hızlanmış olabileceği bu nedenle inflamasyon hücrelerinin azalmış olduğu, bunun yeni kemik oluşumu açısından gruplar arasında fark olmaması durumunu anlamlandırdığı yönündeki patolojik yorumunu da hesaba katarsak, ilacın kullanımının iyileşmeyi hızlandırdığı ve füzyon matürasyonuna olumlu etki ettiği şeklinde bir sonuç da ortaya atılabilir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar bu şekilde olup konunun daha fazla aydınlatılması için yeni çalışmalar yapılması gereklidir.

Anahtar kelimeler: duloksetin, spinal füzyon, nöropatik ağrı, rat

THE EFFECT OF DULOXETINE ON FUSION IN RATS UNDERGOING POSTEROLATERAL SPINAL FUSION

SUMMARY

Due to neuropathic lower back pain, the drug duloxetine is frequently used and is also commonly administered postoperatively following spinal fusion surgery. This study, which investigates the effects of duloxetine on spinal fusion, received approval from the Trakya University Local Ethics Committee for Animal Experiments. Forty female Sprague-Dawley rats, aged 8 weeks and weighing 180-220 grams, were obtained from the Trakya University Faculty of Medicine Animal Research Laboratory, and the study was conducted.

Group 1: This control group received no duloxetine after undergoing L5-L6 posterolateral spinal fusion surgery. Group 2: This group received 30 mg/kg duloxetine mixed into their food daily, starting on the first postoperative day following L5-L6 posterolateral spinal fusion surgery. Group 3: This group received 60 mg/kg duloxetine via gavage daily, starting on the first postoperative day following L5-L6 posterolateral spinal fusion surgery. Group 4: This group received 120 mg/kg duloxetine mixed into their food daily, starting on the first postoperative day following L5-L6 posterolateral spinal fusion surgery. The groups were named Control, D30, D60, and D120, respectively (Table 1).

All rats in each group underwent surgery via a posterior midline longitudinal incision. The posterolateral regions of the L5-L6 spinal segments were decorticated, and spinal fusion surgery was performed. The groups were followed up for 6 weeks postoperatively as planned. At the end of the 6 weeks, radiographs were taken under anesthesia for all rats, after which the

rats were sacrificed. The spinal fusion segments were surgically removed from all rats for manual palpation scoring and histopathological examination.

Statistical analysis of the manual palpation examination revealed no significant differences between the groups. Radiological studies also showed no significant differences in terms of fusion between the groups. Histological statistical analysis found that the number of inflammatory cells in the control group was significantly higher than in the D30 and D60 groups. In terms of neovascularization scores, the control group had significantly higher scores compared to the D30, D60, and D120 groups.

According to our study, there is a weak indication that duloxetine, used for treating neuropathic pain in patients undergoing spinal fusion for any reason, may have a negative impact on fusion. The lack of significant differences observed in manual palpation examination, radiological studies, and histopathological assessments regarding new bone formation suggests that duloxetine does not have a clinically significant positive or negative effect on fusion. Considering the pathologist's interpretation that inflammation and repair phases in the fusion areas may have been accelerated in the drug-treated groups, resulting in reduced inflammation cells, which could explain the absence of differences in new bone formation among the groups, it may also be concluded that the drug use positively influences healing and fusion maturation. The results obtained in this study indicate that further research is needed to clarify this topic.

Keywords: duloxetine, spinal fusion, neuropathic pain, rat

KAYNAKLAR

1. Hibbs RA. An operation for progressive spinal deformities: a preliminary report of three cases from the service of the orthopaedic hospital. 1911. Clin Orthop Relat Res 2007;460:17-20.
2. Albee FH. Transplantation of a portion of the tibia into the spine for Pott's disease: a preliminary report 1911. Clin Orthop Relat Res 2007;460:14-16.
3. Treede Rd. The international association for the study of pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. Pain Rep. 2018;3(2):E643.
4. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International association for the study of pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. Pain. 2020;161(9):1976-1982.
5. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); September 22, 2020.
6. National Guideline Centre (UK). Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. London: National Institute For Health And Care Excellence (NICE) 2016.
7. Bonilla-Jaime H, Sánchez-Salcedo Ja, Estevez-Cabrera Mm, Molina-Jiménez T, Cortes-Altamirano Jl, Alfaro-Rodríguez A. Depression and pain: use of antidepressants. Curr Neuropharmacol 2022;20(2):384-402.
8. Skljarevski V, Ossanna M, Liu-Seifert H, Zhang Q, Chappell A, Iyegar S, et al. A double-blind, randomized trial of duloxetine versus placebo in the management of chronic low back pain. Eur J Neurol 2009;16(9):1041-8.
9. Birkinshaw H, Friedrich CM, Cole P, Eccleston C, Serfaty M, Steward G, et al. Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2023;5(5):CD014682.

10. Martin BI, Mirza SK, Comstock BA, Gray DT, Kreuter W, Deyo RA. Reoperation rates following lumbar spine surgery and the influence of spinal fusion procedures. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007;32(3):382-387.
11. Raizman NM, O'Brien JR, Poehling-Monaghan KL, Yu WD. Pseudarthrosis of the spine. *J Am Acad Orthop Surg* 2009;17(8):494-503.
12. Campbell's operative orthopaedics 2011; s. 1729-1879.
13. Rothman-Simeone And Herkowitz's, The Spine 7. Edition 2018; s. 17-56.
14. Netter's Concise Orthopaedic Anatomy, Second Edition 2010; s. 29-74.
15. Yıldırım M. Lokomotor Sistem Anatomisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003.
16. Mark D. Miller Srt. Miller's Review Of Orthopaedics. Seventh Edition 2016.
17. Panjabi MM, Goel V, Oxland T, Takata K, Duranceau J, Krag M. Human lumbarvertebrae: Quantitative Three-Dimensional Anatomy. *Spine* 1992;17(3):299-306.
18. Netter, F. H. Atlas Of Human Anatomy, 8 Edition 2024.
19. Hunt Hr. A laboratory manual of the anatomy of the rat. New York: The Macmillan Company, 1924.
20. Sonntag VK, Marciano FF. Is fusion indicated for lumbar spinal disorders? *Spine (Phila Pa 1976)* 1995;20(24):138-42.
21. Jain P, Rana M, Biswas JK, Khan MR. Biomechanics of spinal implants-a review. *Biomed Phys Eng Express* 2020;6(4):042002.
22. Benson JC, Lehman VT, Sebastian AS, Larson Na, Nassr A, Diehn FE. Successful fusion versus pseudarthrosis after spinal instrumentation: A Comprehensive İmaging Review. *Neuroradiology* 2022;64(9):1719-28.
23. Raizman NM, O'Brien JR, Poehling-Monaghan KL, Yu WD. Pseudarthrosis of the spine. *J Am Acad Orthop Surg* 2009;17(8):494-503.
24. Öke Mk. Mal De Pott, Traite par l'operation D'albee. *Gazette Medicale D'orient*. 1925(70):996.
25. Burhaneddin. Spodiylytte opereer par la methode D'albee. *Gazette Medicae D'orient*. 1926;(71):1118.
26. Onaran S. Kahillerde Mal De Pott'un Tedavisi. *Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası*. 1942;8:178-19.
27. Harrington PR. Treatment of scoliosis: correction and internal fixation by spine instrumentation. *J Bone Joint Surg* 2002;84(2):316.

28. Yazar T, Altun N. Dejeneratif omurga hastalıkları: Omurganın stabilizasyonu. 2007;707-36.
29. Watkins MB. Posterolateral fusion of the lumbar and lumbosacral spine. J Bone Joint Surg Am 1953;35-A(4):1014-8.
30. Wang JC, Mummaneni PV, Haid RW. Current treatment strategies for the painful lumbar motion segment: posterolateral fusion versus interbody fusion. Spine (Phila Pa 1976) 2005;30(16S):33.
31. Wiltse LL, Bateman JG, Hutchinson RH, Nelson WE. The paraspinal sacrospinalis-splitting approach to the lumbar spine. JBJS 1968;50(5):919-26.
32. Tajima N, Chosa E, Watanabe S. Posterolateral lumbar fusion. J Orthop Sci 2004;9(3):327-33.
33. Capener N. Spondylolisthesis. British J Surg 1932;19(75):374-86.
34. Cloward RB. The Treatment of ruptured lumbar intervertebral discs by vertebral body fusion. I. indications, operative technique, after care. J Neurosurg 1953;10(2):154-68.
35. Han W, He W, Yang W, Lu X, Qin A, Qian Y. The osteogenic potential of human bone callus. Sci Rep 2016;6:36330.
36. Tanrıkulu S, Gönen E. Kırık İyileşmesi. Totbid 2017;16(6):455-75.
37. Bishop JA, Palanca A, Bellino MJ, Lowenberg DW. Assessment of compromised fracture healing: J Am Acad Orthop Surg 2012;20(5):273-82.
38. Komnenou A, Karayannopoulou M, Polizopoulou ZS, Constantinidis TC, Dessiris A. Correlation of serum alkaline phosphatase activity with the healing process of long bone fractures in dogs. Vet Clin Pathol 2005;34(1):35-8.
39. Peichl P, Holzer LA, Maier R, Holzer G. Parathyroid hormone 1-84 accelerates fracture-healing in pubic bones of elderly osteoporotic women. J Bone Joint Surg Am 2011;93(17):1583-7.
40. Wolf JH. Julius Wolff and his “law of bone remodeling. Orthopade 1995;24(5):378-86.
41. Epari DR, Duda GN, Thompson MS. Mechanobiology of bone healing and regeneration: in vivo models. Proc Inst Mech Eng H 2010;224(12):1543-53.
42. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008;70(18):1630-5.
43. Tan Aa, Erbaş T, Ertaş M, Hepgüler S, Kiraz S, Oşar Şiva Z Ve Ark. Nöropatik ağrı tanı ve tedavi kılavuzu. İstanbul, Nöropatik Ağrı Platformu; 2013.
44. Freynhagen R, Bennett MI. Diagnosis and management of neuropathic pain. BMJ. 2009;339:3002.

45. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiologic mechanisms and treatment. *Lancet Neurol* 2010;9:807-819.
46. Langley Gb, Sheppeard H. The visual analogue scale: its use in pain measurement. *Rheumatol Int* 1985;5(4):145-8.
47. Memeo A, Loieiro M. Thiocctic acid and acetyl-l-carnitine in treatment of sciatic pain caused by a herniated disc. *Clin Drug Invest* 2008;28:495-500.
48. Tzellos Tg, Papazisis G, Amaniti E, Kouveloas D. Efficacy of pregabalin and gabapentin for neuropathic pain in spinal cord injury: an evidenve based evaluation of the literatüre. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(9):851-8.
49. Knadler Mp, Lobo E, Chappell J, Bergstrom R. Duloxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2011;50(5):281-94.
50. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(1):CD007115.
51. Smith T, Nicholson Ra. Review of duloxetine in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3(6):833-44.
52. Bymaster FP, Lee TC, Knadler MP, Detke MJ, Lyegar S. The dual transporter inhibitor duloxetine: a review of its preclinical pharmacology, pharmacokinetic profile, and clinical results in depression. *Curr Pharm Des* 2005;11(12):1475-93
53. Yüksel N. Duloksetin farmakolojisi. *Klinik Psikiyatri* 2009;11(Ek 1):3-8.
54. Trivedi MH, Desai D, Ossanna MJ, Pritchett YL, Brannan SK, Detke J. Clinical evidence for serotonin and norepinephrine reuptake inhibition of duloxetine. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23(3):161-9.
55. Bliziotes M. Update in serotonin and bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4124-32.
56. Lavoie B, Lian JB, Mawe Gm. Regulation of bone metabolism by serotonin. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1033:35-46.
57. İmre E, Çiftçdemir M, Taştekin E. Effects of pregabalin on spinal fusion. *Eur Spine J* 2020;29(2):332-9.
58. Lenke LG, Bridwell KH, Bullis D, Betz RR, Baldus C, Schoenecker PR. Results of in situ fusion for isthmic spondylolisthesis. *J Spinal Disord.* 1992;5(4):433-42.
59. Gezici Ar, Ergün R, Gürel K, Yilmaz F, Okay O, Bozdoğan O. The effect of risedronate on posterior lateral spinal fusion in a rat model. *J Korean Neurosurg Soc.* 2009;46(1):45-51.
60. Cho Dc, Ryu K, Kim KT, Sung JK. The therapeutic effects of combination therapy with curcumin and alendronate on spine fusion surgery in the ovariectomized rats. *Korean J Spine.* 2017;14(2):35-40.

61. Salamon ML, Althausen PL, Gupta MC, Laubach J. The effects of bmp-7 in a rat posterolateral intertransverse process fusion model. *J Spinal Disord Tech* 2003;16(1):90-5.
62. Diwan AD, Khan SN, Cammisa FP Jr, Sandhu HS, Lane Js. Nitric oxide modulates recombinant human bone morphogenetic protein-2-induced corticocancellous autograft incorporation: a study in rat intertransverse fusion. *Eur Spine J* 2010;19(6):931-9.
63. Emery SE, Brazinski MS, Koka A, Bensusan JS, Stevenson S. The biological and biomechanical effects of irradiation on anterior spinal bone grafts in a canine model. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76(4):540-8.
64. Boden SD, Schimandle JH, Hutton WC. 1995 volvo award in basic sciences. the use of an osteoinductive growth factor for lumbar spinal fusion. part II: study of dose, carrier, and species. *Spine* 1995;20(24):2633-44.
65. Grauer J, Patel T, Erulkar J, Troiano N, Panjabi M, Friedlaender G. Evaluation of op-1 as a graft substitute for intertransverse process lumbar fusion. *Spine* 2001;26(2):127-33.
66. Sun YH, Li HS, Zhu C, Hu W, Yang J, Zhao GL, et al. The analgesia effect of duloxetine on post-operative pain via intrathecal or intraperitoneal administration. *Neurosci Lett* 2014;568:6-11
67. Miyazato M, Kaiho Y, Kamo I, Chancellor MB, Sugaya K, De Groat WC, et al. Effect of duloxetine, a norepinephrine and serotonin reuptake inhibitor, on sneeze-induced urethral continence reflex in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295(1):F264-71.
68. Kim JM, Kim MH, Kang SS, Kim G, Choi SH. Comparable bone healing capacity of different bone graft matrices in a rabbit segmental defect model. *J Vet Sci* 2014;15(2):289-95.
69. Bomback DA, Grauer JN, Lugo R, Troiano N, Patel TC, Friedlaender GE. Comparison of posterolateral lumbar fusion rates of grafton putty and op-1 putty in an athymic rat model. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004;29(15):1612-7.

EKLER



Ek 1



T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
(Trakya University, Local Ethics Committee of Animal Experiments)

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Oturum Sayısı: 2024/03

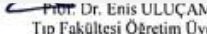
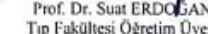
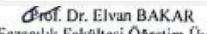
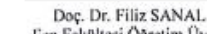
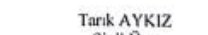
Karar Tarihi: 27.03.2024

Karar No: 2024.03.07

Hayvan Sayısı ve Cinsi: Rat 40 adet

Yürütücülüğünü Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi, Dr. Öğr. Üyesi Murat EREM' in yaptığı, Araş. Gör. Dr. OZAN GÜNER' in tıpta uzmanlık tezi olarak planlanan, TÜHADYEK-2023/20 protokol no'lu (Karar Tarihi:29/12/2023, Karar No:2023.12.02) "**Posterolateral Spinal Füzyon Yapılan Ratlarda Duloksetinin Füzyon Üzerine Etkisi**" başlıklı çalışmanın değişiklik önerisi görüşüldü. Araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Hayvan deneyleri etik kurullarının çalışma usul ve esaslarına dair yönetmelik ve Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu yönergesinde belirtilen ilke ve kurallara uygun bulunarak, çalışmanın yapılabilirliğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

KABUL

 Prof. Dr. Elvan ERBAŞ Baskan Araştırma ile İlişki: ☒ var ☐ yok Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır	 Prof. Dr. Enis ULUÇAM Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır	 Prof. Dr. Suat ERDOĞAN Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐ yok Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır
 Prof. Dr. Y. Y. Y. Tıp Fakültesi Araştırma ile İlişki: ☒ var ☐ yok Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır	 Tevfik AKTOZ Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır	 Prof. Dr. Neçdet SÖT Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐ yok Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır
 Prof. Dr. Elvan BAKAR Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Araştırma ile İlişki: ☒ var ☐ yok Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır	 Doç. Dr. Filiz SANAL Fen Fakültesi Öğretim Üyesi Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐ yok Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır	 Dr. Öğr. Üyesi F. Gülfeşan ÇANAKÇI Dış Hekimliği Fakültesi Öğretim Üyesi Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐ yok Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır
 Vet. Hek. Kerem SELVİ Vet. Hek. Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır	 Ecz. Uygulay GÜLER Sivil Üye Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐ yok Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır	 Tanık AYKIZ Sivil Üye Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır