

**T.C.  
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI  
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ  
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ  
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ SERVİSİ**

**DENEYSEL RAT LAMİNEKTOMİ MODELİNDE  
EPİDURAL FİBROZİSİN BÖLGESEL  
KONTROLLÜ DEKSAMETAZON  
SALINIMIYLA ENGELLENMESİ**

**Serdar KAYA  
Tbp.Yzb.**

**BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL  
2009**

**T.C.**  
**GENELKURMAY BAŐKANLIĐI**  
**GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ**  
**HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ**  
**BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ SERVİSİ**

**DENEYSSEL RAT LAMİNEKTOMİ MODELİNDE**  
**EPİDURAL FİBROZİSİN BÖLGESEL**  
**KONTROLLÜ DEKSAMETAZON**  
**SALINIMIYLA ENGELLENMESİ**

**Serdar KAYA**  
Tbp.Yzb.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi  
Askeri Tıp Fakóltesi'nin  
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Programı  
İçin Öngördüğü  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
olarak hazırlanmıŐtır.

TEZ DANIŞMANI  
Ahmet Murat KUTLAY  
Doç.Hv.Tbp.Kd.Alb.

**İSTANBUL**  
**2009**

**GATA Askeri Tıp Fakültesi Dekanlığına:**

**“DENEYSEL RAT LAMİNEKTOMİ MODELİNDE EPİDURAL FİBROZİSİN BÖLGESEL KONTROLLÜ DEKSAMETAZON SALINIMIYLA ENGELLENMESİ”** konulu bu çalışma jürimiz tarafından Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç. Hv. Tbp Kd. Alb. Ahmet Murat KUTLAY  
Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Mehmet Nusret DEMİRCAN  
Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Engin GÖNÜL  
Üye : Doç. Hv. Tbp Kd. Alb. Ahmet Murat KUTLAY  
Üye : Doç. Dz.Tbp. Alb. Mehmet Fatih ÖZDAĞ  
Yedek Üye : Prof. Dz. Tbp. Kd. Alb. Salih Mesih KUŞKUCU  
Yedek Üye : Prof Tbp. Kd. Alb. Ahmet ÇOLAK

ONAY:

Tbp.Yzb. Serdar KAYA'nın 12.10.2009 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

M. Zeki BAYRAKTAR  
Prof. Tbp. Tümgeneral  
Askeri Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Komutanlığı Beyin ve Sinir Cerrahisi Servis Şefliği'nin 13.06.2006 gün ve 0530-93-06/14 sayılı yazısı ile GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Servis Şefliği'nde yapılmıştır.

Uzmanlık eğitimi sürecinde yetişmemde emeği geçen değerli hocamız ve servis şefimiz Prof.Dr. Mehmet Nusret Demircan'a; bilgileri yanı sıra ağabeylikleriyle de örnek insanlar olduklarını düşündüğüm öğretim üyelerimiz Prof.Dr.Ahmet Çolak, aynı zamanda tez danışmanım olan Doç.Dr. Murat Kutlay ve Yrd.Doç.Dr. Kıvanç Topuz'a, Yrd.Doç.Dr. Cem Atabey'e; Nöroloji rotasyonum sırasında kendilerinden çok şey öğrendiğim Prof.Dr. Mehmet Saraçoğlu ve Doç.Dr. M. Fatih Özdağ'a, birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm doktor, hemşire ve hastabakıcı arkadaşlarıma;

Tezimle ilgili çalışmalarda yardımlarından dolayı Op.Dr. Ömer Faruk Türkoğlu, Op.Dr. Oktay Gürcan, Op.Dr. Berker Cemil, Dr.Ecz. Hakan Eroğlu, Vet.Hek. Ahmet Usca ve Uzm.Dr. Ufuk Berber'e;

Hayatım boyunca desteklerini sürekli hissettiğim aileme, sabrını ve sevgisini hiç bir zaman esirgemeyen sevgili eşim ve oğluma teşekkür ederim

**Dr. Serdar KAYA**

## ÖZET

### **Deneysel Rat Laminektomi Modelinde Epidural Fibrozisin Bölgesel Kontrollü Desametazon Salınımıyla Engellenmesi,**

Epidural fibrozis, günümüzde omurga üzerinde en sık gerçekleştirilen bir operasyon olan laminektomi sonrası gelişen ve geç postoperatif dönemde ortaya çıkan komplikasyonlardan birisidir. Fibrozisin engellenmesi özellikle nöroşirürjide üzerinde çok araştırma yapılan bir konu olmasına rağmen cerrahi ve konservatif tedavi sonuçları halen yüz güldürücü değildir. Bu deneysel çalışmada ratlarda laminektomi sonrası gelişen epidural fibrozisin önlenmesinde bölgesel kontrollü deksametazon salınımının etkinliği araştırıldı. Çalışmada 28 adet Wistar cinsi erkek rat kullanıldı. Randomize olarak dört gruba ayrılan deneklerin tümüne L3/L4 total laminektomi yapıldı. Bir grup kontrol grubu kabul edildi ve laminektomi alanına bir şey konmadan yara kapatıldı. İki grupta laminektomi alanına sırasıyla saf kitosan ve kitosan mikroküre içine enkapsüle edilmiş deksametazon sodyum fosfat konuldu. Dördüncü gruba ise laminektomi sonrası üç gün sistemik deksametazon sodyum fosfat verildi. Dört hafta yaşatılan denekler sakrifiye edildi ve opere edilen vertebral kolon bölümü çıkarıldı. Histopatolojik değerlendirmeler gruplar hakkında bilgisi olmayan uzman bir patolog tarafından yapıldı. Hemotoksilen-Eozin ve Trikrom boyamalarla fibrozis yoğunluğu, inflamatuvar ve fibrotik hücre sayıları, dura kalınlığı, araknoid tutulumu, kemik ve kırıldak rejenerasyonu değerlendirildi. Değerlendirmeler sonunda mikrokürelerin kullanıldığı grupta fibrozisin ve hücre sayımlarının diğer üç gruba göre istatistiki olarak belirgin şekilde az olduğu görüldü. Yine bu grupta kemik ve kırıldak rejenerasyonu, dura kalınlığı ve araknoid tutulumu da belirgin şekilde azdı. Sonuç olarak kitosan mikrokürelerle enkapsüle edilmiş deksametazon ile sağlanan bölgesel ilaç salınımının epidural fibrozisi önlediği görüldü.

**Anahtar kelimeler : Epidural fibrozis, Mikroküre, Kitosan**

**Yazar adı : Tbp.Yzb. Serdar KAYA**

**Danışman : Doç.Hv.Tbp.Kd.Alb. Ahmet Murat KUTLAY**

## **SUMMARY**

### **Prevention Of Epidural Fibrosis With Regional Controlled Release Of Dexamethasone In Experimental Rat Laminectomy Model,**

Epidural fibrosis is one of the late complications of laminectomy that is a frequently performed spinal operation. Results of medical and surgical treatment modalities are not satisfying. Prevention of fibrosis is a widely studied problem of neurosurgery. In the present study prevention of fibrosis is studied in experimental rat model. Twentyeight male Wistar rats were employed. Subjects were randomly divided into four groups and all underwent L3/L4 total laminectomy. One group was control group and received no treatment. In two groups laminectomy sites were packed with pure chitosan and dexamethasone sodium phosphate encapsulated chitosan microspheres respectively. The fourth group recieved inrtaabdominal dexamethasone sodium phosphate for three days following laminectomies. Four weeks later all subjects were sacrificed and vertebral coloumns including the operation site were resected. Histopathological evaluation was performed by a blinded pathologist. Fibrotic and inflammatory cell counts, fibrosis density, bone and cartilage regeneration, arachnoidal involvement and dural thickness were evaluated on Hematoxylin-Eosin and Tricrome stained specimens. Fibrosis and cell counts were significantly lower in microsphere group. Bone and cartilage regeneration, dural thickness and arachnoidal involvement were also obviously low in this group. In conclusion, regional drug delivery with dexamethasone encapsulated chitosan microspheres was shown to prevent epidural fibrosis.

**Key words : Epidural fibrosis, Microsphere, Chitosan**

**Author : Serdar KAYA, MD**

**Counsellor : Ahmet Murat KUTLAY, MD, Assoc Prof**

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
İNGİLİZCE ÖZET.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER.....	x
TABLolar.....	xi
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Omurga Anatomisi.....	3
2.2. Lomber Bölge Cerrahisi-Laminektomi.....	5
2.3. Başarısız Bel Cerrahisi Sendromu.....	6
2.4. Enflamasyon .....	7
2.5 Hücre Döngüsü ve Proliferasyon .....	12
2.6. Yara İyileşmesi .....	15
2.7. Epidural Fibroziste Klinik Yaklaşımlar .....	19
2.8. Epidural Fibroziste Deneysel ve Klinik Tedavi Yöntemleri .....	20
2.9. Deksametazon .....	22
2.10. Kitosan .....	24
2.11. Mikroküre .....	25
GEREÇ VE YÖNTEM .....	29
3.1. Gruplar .....	29
3.2. Anestezi ve Cerrahi İşlem .....	30

3.3. Değerlendirme .....	31
BULGULAR .....	34
4.1. Genel Bulgular.....	34
4.2. Kontrol Grubu (K) .....	34
4.3. Mikroküre Grubu (MK).....	34
4.4. Kitosan Grubu (C) .....	36
4.5. Sistemik Deksametazon Grubu (D) .....	37
4.6. Gruplararası Karşılaştırma .....	40
TARTIşMA .....	42
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	48
KAYNAKLAR .....	49

## SİMGELER VE KISALTMALAR

µm	: Mikrometre
cm	: Santimetre
mm	: Milimetre
mg	: Miligram
kg	: Kilogram
ml	: Mililitre
EF	: Epidural fibrozis
BBCS	: Başarısı bel cerrahisi sendromu
IFN	: İnterferon
PDGF	: Platelet derived growth factor
EGF	: Epidermal growth factor
FGF	: Fibroblast growth factor
TGF	: Transforming growth factor
IL	: İnterlökin
TNF	: Tumor necrosis factor
DNA	: Deoksiribonükleik asit
RNA	: Ribonükleik asit
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
GTP	: Guanozin trifosfat
MAP	: Mitogen active protein
PIP2	: Fosfotidil bifosfat
IP3	: İnositol trifosfat
DAG	: Diaçil gliserol
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
Gd-DTPA	: Gadolinyum dietilentriamin penta asetik asit
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
ACTH	: Adrenokortikotropin
LDL	: Low density lipoprotein
HE	: Hematoksilen-Eozin

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 2.1.</b> Omurga.....	3
<b>Şekil 2.2.</b> Vertebra anatomisi.....	5
<b>Şekil 2.3.</b> Laminektomi.....	6
<b>Şekil 2.4.</b> Hücre döngüsü.....	13
<b>Şekil 2.5.</b> Epidural fibrozis ve nüks disk hernisi MR görüntüleri.....	20
<b>Şekil 2.5.</b> Deksametazon .....	23
<b>Şekil 2.6.</b> Kitin ve kitosan .....	25
<b>Şekil 2.7.</b> Mikroküre.....	26
<b>Şekil 3.1.</b> Ratta laminektomi sonrası dura mater görüntüsü.....	30
<b>Şekil 4.1.</b> Kontrol grubundan bir denekte Grade III epidural fibrozis.....	37
<b>Şekil 4.2.</b> Mikroküre grubundan Grade I epidural fibrozise örnek.....	38
<b>Şekil 4.3.</b> Kontrol grubundan bir denekte yoğun enflamasyon alanları içeren epidural bölge.....	38

## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 2.1.</b> Başarısız bel cerrahisi sendromunun sık nedenleri.....	7
<b>Tablo 4.1.</b> Histopatolojik inceleme sonuçları.....	35
<b>Tablo 4.2.</b> Histopatolojik inceleme sonuçları.....	36
<b>Tablo 4.3.</b> Epidural fibrozis, fibroblast yoğunluğu ve enflamatuar hücre yoğunluğu yönünden grup ortalamalarının karşılaştırılması.....	39
<b>Tablo 4.4.</b> Dural kalınlaşma oranları yönünden grup ortalamalarının karşılaştırılması.....	39
<b>Tablo 4.5.</b> Gruplarda araknoidal fibrozis, kemik ve kırıldak rejenerasyonu gösteren denek sayılarının karşılaştırılması.....	40

## 1.GİRİŞ

İlerleyen teknoloji ve artan makineleşme hayatımıza konforun yanısıra hareketsizliği de getirmiştir. Kentleşmenin artışıyla hareketliliği azalan, her işini makinelere yaptırmaya alışan, beslenmesi yapaylaşan, güneşten faydalanma oranı düşen insanda, omurga da erken yaşlanmaya, önceki nesillerle karşılaştırınca görece daha çabuk hastalanmaya başlamıştır. Buna paralel olarak omurga cerrahisi de hem artan hastalıklar hem de gelişen teknoloji sayesinde hızla ilerlemiş ve gerçekleştirilen operasyon sayısı hızla artmıştır. Bu artış doğal olarak operasyona sekonder problemlerin de artışına neden olmuştur.

Epidural fibrozis (EF), gerek disk hastalıkları gerek stabilizasyon cerrahisi sırasında çok sık gerçekleştirilen bir prosedür olan laminektomi sonrasında operasyon alanında aşırı skar dokusu gelişimi olarak özetlenebilir. Bu dokunun geç dönemde sinir kökleri ve omuriliğe yapışıklığına ve basısına bağlı ağrı, uyuşma gibi semptomlar ortaya çıkar. Cerrahi tedavi, nüks oranı yüksek olması ve yapışıklığa bağlı olarak dura yırtılması, nöral doku yaralanması gibi riskleri de artmış olduğundan pek yüz güldürücü değildir (17, 50). Bu yüzden EF oluşmasını engellemek temel amaç edinilmiş ve bu konuda oldukça fazla çalışma yapılmıştır. Ancak gerek deneysel gerek klinik araştırmalar sonucunda günümüzde maliyet ve üretim problemleri yüzünden her ne kadar çok etkin olmasalar da rutin kullanıma girebilmiş yalnız birkaç ürün ve yöntem mevcuttur. Bu çalışmada amacımız rutin kullanıma girebilecek ucuz, etkili ve yan etkisi olmayan bir madde denemektir.

Bu amaçla antiinflamatuvar ve antifibrotik etkileri iyi bilinen, bir çok sistemik ve topikal preparatı bulunan deksametazonu laminektomi alanına koymayı hedefledik. Ancak burada deksametazonun uzun süre salınımını sağlayacak bir yapı gerekiyordu. Bu işlevi de ilaç taşıma sistemi olarak uzun yıllardır bilinen fakat henüz piyasada mevcut ilaçlar içinde pek kullanılmamış bir sistem olan mikrokürelerle gerçekleştirdik.

Mikroküreler etkin maddeyi moleküler düzeyde partiküller halinde taşıyan, birkaç µm civarında değişen çap dağılımına sahip, katı, küresel, mikrotasıyıcıdır (38). Yapımında çok sayıda doğal ve sentetik matriks maddeleri kullanılmaktadır. Çalışmamızdaki mikroküreler çözücü buharlaştırma yöntemi ile kitosandan üretilmiş olup mikroküre hazırlama işlemi Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Araştırma Laboratuvarları'nda gerçekleştirilmiştir.

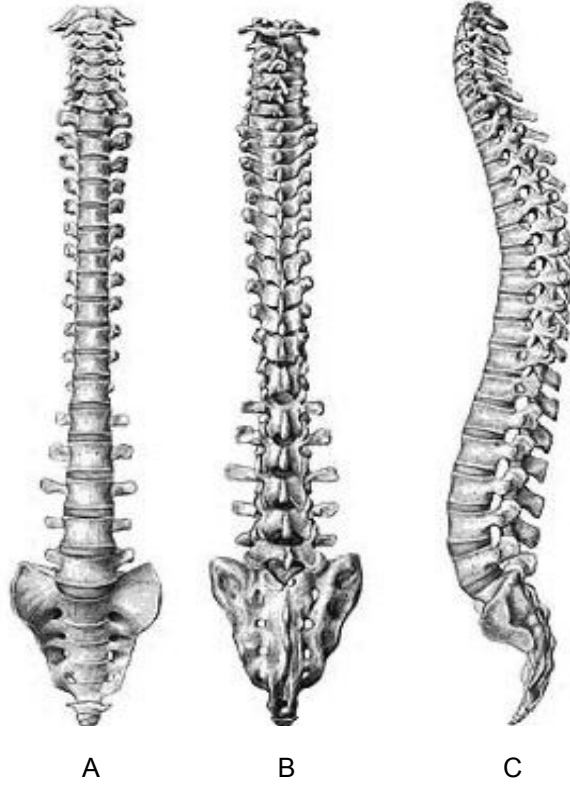
Kitosan Çin tıbbında uzun yıllardır bilinen deniz eklemcilerinin kabuklarından elde edilen bir biyopolimerdir. Biyoyumluluk problemi yoktur, hatta bakteriyostatik ve fungistatik özellikleri olduğu bildirilmiştir. Modern tıpta ayrıca yara bakımı ve kanama kontrolü amacıyla da kullanılmaktadır (25).

Çalışmada deneysel fibrozis araştırmalarında geleneksel olarak kullanılan modellerden olan 'ratta total laminektomi modeli' kullanıldı. Deneklerin temini ve deneyin gerçekleştirilmesi Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarında sağlandı. Deney ve kontrol gruplarına ayrılan ratlar genel anestezi altında opere edilerek deneye esas olan maddeler operasyon alanlarına yerleştirildi. Dört hafta yaşatılan denekler sakrifiye edilerek ilgili bölgenin histopatolojik incelemesi yapıldı. İncelemeler gruplardan bilgisi olmayan uzman bir patolog tarafından gerçekleştirildi. Sonuçlar istatistiki olarak değerlendirildi.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Omurga Anatomisi

Omurga, 33 vertebranın üstüste sıralanması ve birbirine bağlanması sonucunda oluşan bir sütundur. Bu sütunun görevi, başın, gövdenin, göğüs ve karın boşluğunda bulunan birçok iç organın ağırlığını taşımak ve bunlara sağlam bir destek oluşturmaktır. Aynı zamanda, omurga kavislerinin üstüste sıralanması ve birbirine bağlanması sonucunda omurganın arka kısmında meydana gelen *canalis vertebralis*, medulla spinalis için koruyucu bir zırh oluşturmaktadır. Omurgayı oluşturan 33 vertebranın 7'si servikal, 12'si torakal, 5'i lomber, 5'i sakral ve 4'ü koksigeal vertebradır. Sakrum ve koksiksi oluşturan omurlar füzyona uğramıştır. Normal bir erişkinde omurga uzunluğu 73-76 cm arasında değişir.



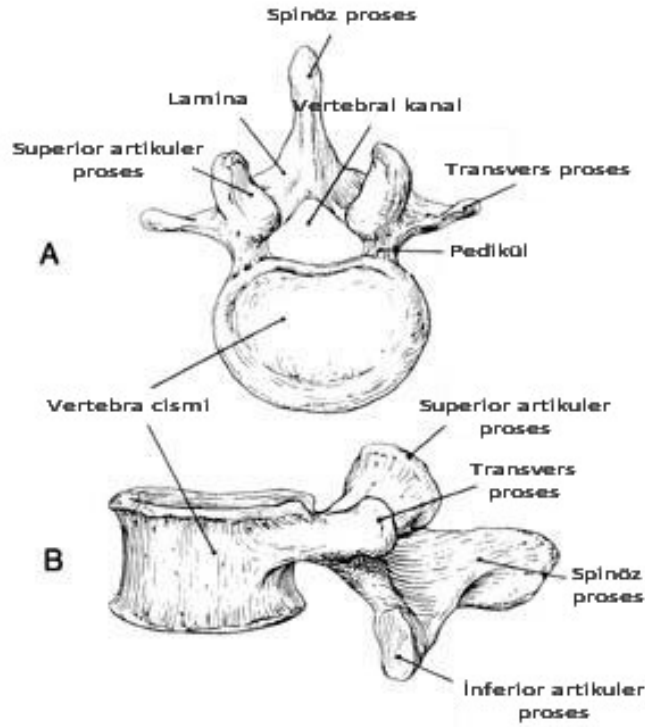
Şekil 2.1. Omurga; A. önden, B. arkadan, C. yandan görünüm

Omurgayı oluşturan birimler vertebra (omur) olarak adlandırılır. Bir vertebra tipik olarak iki ana yapıdan oluşur; Önde yer alan spongioz kemik

yapısındaki cisim (*corpus vertebrae*) ve arkada yer alan pedikül, lamina, *processus transversus*, *processus articularis*'ler ile *processus spinosus*'u içeren *arcus vertebrae*. Vertebra, içte trabeküler, dışta ise ise kompakt bir yapıya sahiptir. Kompakt tabaka, vertebra cisminin merkezine doğru ilerleyecek olan damarların geçmesine izin veren *foramen nutricium*'lar ile delinmiştir. *Corpus vertebrae*, kısa bir silindir biçimindedir. Silindirin üst ve alt yüzlerine, komşu *corpus vertebra*'ları birbirine bağlayan *discus intervertebralis*'ler yapışır. *Arcus vertebrae*, her iki tarafta *corpus vertebrae*'nin ventral ve dorsal yüzlerinin birleştiği kısımdan başlar. *Foramen vertebrale*, *corpus vertebrae*'nin arka yüzü ve arkada *arcus vertebrae* ile sınırlanmış, içinde *medulla spinalis*'i barındıran büyük bir deliktir. *Arcus vertebrae*'nin *corpus vertebrae* ile birleşen yerine *pediculus (radix arcus vertebrae)* denir. Pedikülün üst ve alt kenarlarında her iki tarafta *incisura vertebralis superior* ve *inferior* bulunur. Bunlardan alt çentik daha derin olup, alt ve üst çentiğin biraraya gelmesiyle içinden spinal sinirlerin geçtiği *foramen intervertebrale* oluşur. *Arcus vertebrae*'nin kök kısmını oluşturan *pediculus*, arkaya doğru laminayla devam eder ve en arkada *processus spinosus* ile sonuçlanır. Lamina ile pedikülün birleşme yerinde, yukarı kısmında *processus articularis superior* ve aşağı kısmında *processus articularis inferior* yer alır. Alt ve üstteki vertebraların *processus articularis*'leri birbirleriyle *articulationes zygapophysiales* (faset eklemler) adı verilen eklemleri yaparlar. Bu eklemlerin görevi vertebra hareketlerini kısıtlayarak vertebraların öne kaymasına engel olmaktır. *Arcus vertebrae*'nin her iki tarafında yanlara doğru *processus transversus* adı verilen çıkıntılar bulunur.

Bu kemik çıkıntılara posterior yüzde *m. iliocostalis*, *m. longissimus*, *m. semispinalis*, *m. multifidus* gibi erektör kaslar tutunularak gövdenin dik durmasını sağlarlar.

Lomber cerrahi anatomide önemli olan bağlar ise omurilik arkasında laminalar arasını kaplayan *lig. flavum* ve intervertebral diskin arka sınırı ve vertebral kanalın ön duvarını içten döşeyen *lig. longitudinale posteriodur* (65).

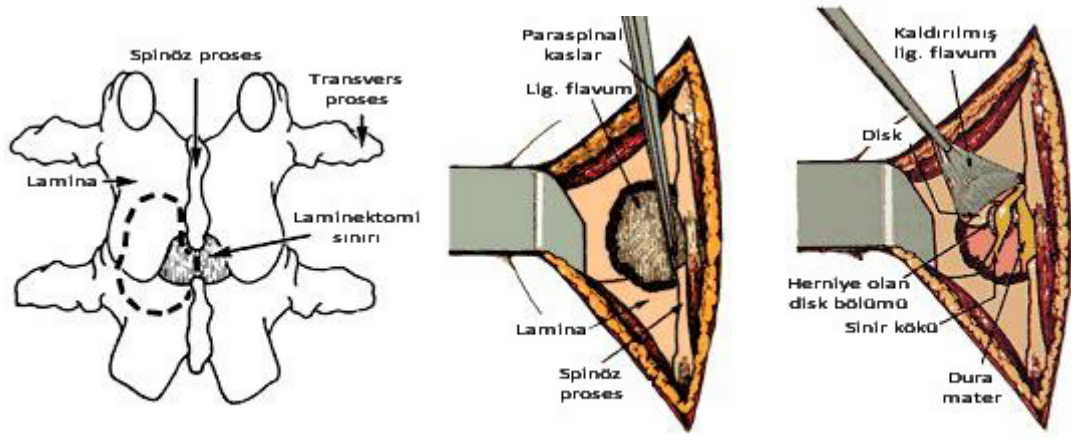


Şekil 2.2. Vertebra anatomisi (A, üstten, B, yandan).

## 2.2. Lomber Bölge Cerrahisi - Laminektomi

EF, tekniği Love ve ark. (48) tarafından tanımlanan ve de günümüzde lomber bölgede en sık gerçekleştirilen cerrahi işlem olan laminektomi sonrasında gelişmektedir. Laminektomide amaç kemik ve yumuşak dokuların açılıp nöral dokuların ortaya konmasıdır.

Yüzüstü yatırılan hastada orta hatta yapılan cilt ve ciltaltı insizyonundan sonra dorsolomber fasya ile karşılaşılır. Fasyanın insizyonundan sonra paravertebral kas grubu spinöz çıkıntılardan laminalara doğru derinleştirilerek, laterale subperiostal olarak sıyrılır. Kemik yapıya yapışık olan bağ ve tendonlar kesilir. Lig. flavum üst laminadan diseke edilir ve laminektomi yapılır. Dura ve sinir köklerine ulaşabilmek için lig. flavum rezeke edilir. Bu aşamadan sonra, operasyonun hedefi ve amacına uygun olarak (intervertebral disk, tümör eksizyonu, vasküler patolojilerin tedavisi, omurga stabilizasyonu vb.) değişik manipülasyonlar uygulanabilir.



Şekil 2.3. A. Laminektomi sınırı

B. Laminektomi sonrası

C. Lig. flavum kaldırıldıktan sonra sinir dokular

### 2.3. Başarısız Bel Cerrahisi Sendromu

Lomber cerrahi sonrasında hastanın tatminkar düzeyde iyileşmeme durumudur. Bu hastalar yoğun analjezi ihtiyacı duyarlar ve fonksiyonel yaşama dönmeleri zaman alır. Başarısız bel cerrahisi sendromuna (BBCS) neden olan bir çok neden tanımlanmıştır. Bu nedenler klinik tablonun ortaya çıkış zamanına göre, “çok erken”, “erken”, “orta dönemde” veya “geç dönemde” şeklinde sınıflandırılabilir (Tablo 2.1) (5, 9).

BBCS vakalarının yaklaşık %24’ünde temel etken aşırı EF’tir (12). EF, laminektomi sonrası operasyon sahasında aşırı skar dokusu oluşumudur. EF, spinal dekompresif cerrahi sonrası sıklıkla gelişirse de klinik tablo hastaların yalnızca %1-2’sinde oluşur (55). Etiyolojide, aşırı kanama, aşırı sinir kökü ekartasyonu, yabancı doku reaksiyonu (pamuk ve pedi kullanımı) gibi etkenler sıklıkla suçlanmıştır. EF, ekstradural fibrotik dokuda şekillenir dura ve sinir köklerine, posteriorda erektör spina kaslarına, anteriorda da intervertebral disk ve vertebra cismine yapışarak klinik tablo oluşturur. Kökler ve dorsal root ganglionu fibrozisin oluşturduğu mekanik deformasyona çok duyarlıdır. Gelişen fibrozis, kökü çekerek, gererek ya da bası oluşturarak radiküler ağrıya neden olur. Erken postoperatif dönemde pek sorun oluşturmasa da, ileri dönemde ağrı şikayeti hatta duysal ve motor defisitler bile ortaya çıkabilir. Şikayetler genellikle 3-6 ay arasında başlar ve giderek artış gösterebilir (2, 12, 64).

**Tablo 2.1.** Başarısız bel cerrahisi sendromunun sık nedenleri (5).

<p><b><u>1-Cok erken dönem (yakınmaları hiç geçmemiş)</u></b> A- Cerrahiden yüksek beklenti B-Yanlış tanı (örneğin tümör, enfeksiyon, osteomyelit gibi) C-Yanlış hasta seçimi D-Cerrahi teknikte hatalar (örneğin yanlış seviye/taf ameliyatı gibi)</p> <p><b><u>2-Erken dönem (birkaç gün veya hafta içinde tekrarlayan ağrı)</u></b> A-Yanlış hasta seçimi B-Cerrahi komplikasyonlar (enfeksiyon, psödomeningosel gibi) C-Tekrarlayan disk herniasyonu D-Bel kaslarında güçsüzlük</p> <p><b><u>3- Orta dönem (birkaç hafta veya ay içinde tekrarlayan ağrı)</u></b> A-Tekrarlayan disk herniasyonu B-Dura ve sinir kökü çevresinde postoperatif skar dokusu (<b>Epidural fibrozis</b>) oluşması C-Psödoartroz D-Araknoidit</p> <p><b><u>4-Geç dönem (aylar veya yıllar içinde tekrarlayan ağrı)</u></b> A-Disk herniasyonu B-Yeni seviyelerde stenoz C-İnstabilite D-Sekonder kazanç</p>
--

EF nedeni ile re-opere edilen olgularda başarı oranı %30-37 arasında değişmekte olup, olguların %10-20'sinde daha da kötüleşme olduğu bildirilmiştir (14, 62). Ayrıca bu olgularda dural yaralanma ve araknoiditis riski de oldukça yüksektir

## **2.4. Enflamasyon**

Enflamasyonun nasıl meydana geldiği 19. yüzyılda Cohnheim'in deneylerinden sonra anlaşılmaya başlanmıştır (4). Enflamasyon çok basit olarak, lokalize lökosit akümülyasyonu şeklinde tanımlanabilirse de, gerçekte çeşitli endojen ve ekzojen uyarıların vaskülarize dokularda oluşturduğu kompleks savunma reaksiyonudur. Yani enflamasyon, canlılarda dokuların herhangi bir zedelenme anında gösterdiği reaksiyondur. Bu reaksiyon, zedelenme alanındaki vasküler, nörolojik, humoral ve hücreyel yanıtları içerir. Vasküler sistem olmazsa enflamatuar yanıt da gelişmez, çünkü lökositler ve plazma proteinleri zedelenen bölgeye damar yolu ile taşınırlar. Yine bu şekilde aynı yolla antijen ve mikroorganizmalar vücuttan elimine edilmeye

çalışılır. Yani enflamatuar süreçte kan damarları, reaksiyonun merkezini oluşturur. Savunma amaçlı ortaya çıkan reaksiyonlar zincirinde, zedeleyici ajan ortadan kaldırılırken olayın sergilendiği dokuda hafiften ağır dereceye kadar değişen doku travmaları da gözlenir. Bu yüzden enflamatuar sürecin kontrol dışına çıkmaması ve amacı aşan tabloların gelişmemesi gerekmektedir. Genelde minimal düzeyde oluşan doku travmalarını ortadan kaldırmak için enflamatuar olaya 'onarım' süreci de eşlik eder. Böylece zedelenmiş doku, ya parenkim hücrelerinin rejenerasyonu ya da bağ dokusu hücrelerinin skar oluşturması ile onarılır (4, 49). İnflamasyon olayının sergilendiği bölge klinik olarak da bazı özellikleri ile farkedilir. İlgili bölge şişer (tumor), kızarır (rubor), ısı artar (kalor) ve bölgede ağrı hissedilir (dolor). Bu bulgulara enflamasyonun kardinal bulguları adı verilir ve birinci yüzyılda (M.S.) Celsus tarafından tanımlanmıştır. Günümüzde bu tabloya fonksiyon kaybı olarak adlandırdığımız beşinci bir bulgu da eklenmektedir (4, 49). İnflamasyon sadece zedelenmeye yol açan ajanın ve nekrotik hücre artıklarının yok edilmesinden sorumlu değildir, bu yanıt neticesinde aynı zamanda dokunun onarımı için gerekli basamakların da temeli oluşturulur (53). İnflamasyon ve rejenerasyon olayları, zedeleyici ajanın ortadan kaldırılmasını ve organa özgü işlevin genellikle kaybı ile birlikte dokunun yapısal bütünlüğünün yeniden kazanılmasını içerir (41). İnflamasyon ve rejenerasyon farklı reaksiyonlarmış gibi görünseler de, aslında zedelenmeye karşı oluşan doku yanıtında birbirleri içine girmiş durumdadırlar (20). İnflamasyonda reaksiyonlar, çeşitli kimyasal mediatörlerin yapım ve salınımına bağlıdır. İnflamasyonun ana yapısı değişmese de hasarın derecesine ve organizmanın reaksiyon gücüne göre, reaksiyonun şiddeti ve yaygınlığı değişebilir. İnflamatuar yanıt, her ne kadar bir savunma mekanizması olsa da, eğer çok şiddetli olursa organizmaya da zarar verebilir. Bununla birlikte aşırı duyarlılık reaksiyonları nedeniyle, artmış reaktif enflamatuar yanıt enflamasyonun bir komplikasyonu olarak, organ fonksiyonlarında bozulma veya yetmezliğe, hatta ani ölümlere neden olabilir. Buna iyi bir örnek, perikardit sonrası, kalbin yoğun bir fibröz doku içerisinde hapsolmesi ve kalp fonksiyonlarının bozulmasıdır. EF, keloid ve

hipersensitivite reaksiyonları da artmış reaktif enflamatuvar yanıtta ait diğer örneklerdir.

#### **2.4.1. Akut Enflamasyon**

Uyarıcı etkene karşı dokuda ilk oluşan, birkaç dakikadan birkaç güne kadar sürebilen, zedelenmeye karşı verilen en erken ve ani yanıtta 'akut enflamasyon' denir (53). Akut enflamasyonu tanımlayan eksudasyon sözcüğü kan hücreleri, proteinler ve kanın sıvı kısmının vasküler sistemden vücut boşlukları veya interstisyel alana çıkışını ifade eder. Eksudasyonun ödemden farkı, hücresel artıklar içermesi, proteinden zengin ve yüksek yoğunluklu olmasıdır. Genelde ödem sözcüğü enflamatuvar olmayan sıvı birikimi ile eş anlamlı kullanılmaktadır. Eğer enflamasyondaki sıvı birikimi ödem niteliğinde özellikler taşıyorsa transuda olarak isimlendirilir.

Reaksiyona neden olan ajan dokuda iki ana etki yapar; ajana karşı hızlı harekete geçen savunma elemanlarını uyarmak ve dokuya damar yoluyla bu savaşacak elemanları çekmek. Esas olarak plazma protein ve sıvısının eksudasyonu, başlıca nötrofiller olmak üzere lökositlerin göçüdür. Temel değişiklikler dikkate alındığında akut enflamasyonun üç komponenti olduğu görülür;

- Vasküler çap değişikliği (vazodilatasyon): Kan akımında artış (konjesyon-staz)
- Mikrovasküler sahada yapısal değişiklikler: Permeabilite artışı ve buna bağlı plazma proteinleri ve lökositlerin damar dışına çıkışı
- Lökositlerin endoteli geçmesi (transmigasyon): Hasarlanan bölgeye lökosit migrasyonu

Enflamasyonun sonucu olan eksüdayı oluşturmak üzere ekstravasküler aralıkta proteinden zengin bir sıvı ve lökositler birikir. Akut enflamasyonda reaksiyonlar çeşitli kimyasal mediatörlerin yapım ve serbestleşmesine bağlıdır. Her ne kadar hasarlayıcı etken ve dokular çeşitli olsa da benzer mediatörler salgılandığından enflamasyonlar hep birbirine benzer şekilde gelişir (20). Bu nedenle enfeksiyon, ısı, elektrik, kimyasal

hasarlanma, cerrahi ve mekanik travmalara benzer akut enflamatuar yanıt verilir (41, 53). İnflamasyonun ana yapısı değişmese de şiddeti ve yaygınlık derecesi değişir ve bu faktörler organizmanın reaksiyon gücü ve hasarın derecesiyle orantılıdır.

#### **2.4.2. Kronik Enflamasyon**

Kronik enflamasyon uzun süren bir iltihabi süreci tanımlasa da bu terim mutlaka immün ilişkili doku yıkımını ve de onarım süreci olarak fibrozisi akla getirmelidir. Bu enflamasyon modelinde akut enflamasyonda izlediğimiz hücresel infiltrasyon paterni, eksudasyon görülmez. Tam tersine fonksiyon gören parenkim hücrelerinin yaygın kaybı ve rejenerasyonun modeline göre eşlik eden bağ doku yapımı sahneye egemendir. Kronik enflamasyon ya akut enflamasyonu takiben gelişir ya da en baştan kronik şekilde uygun gelişir. Akut enflamasyonda dokuda hasara yol açan neden sürüyorsa olay kronikleşir.

Primer kronik enflamasyon, daha çok tüberküloz basili gibi intraselüler mikroorganizmaların enfeksiyonlarında ve oto-immün hastalıklarda izlenir. Kemik iliğinden dolaşıma monosit olarak geçen, daha sonra dokulara yerleşen makrofajlar, kronik enflamasyondaki en önemli hücrelerdir ve IFN- $\gamma$  ile aktive olup, fagositik fonksiyonlarıyla savunma sisteminde kritik rol oynarlar. Ayrıca doku hasarına yol açan mediatörlerin ve fibroze neden olan ajanların salınımından da sorumludurlar. Aynı zamanda da salgıladıkları elastaz ve kollajenaz gibi enzimlerle diğer yandan fibrozisi sınırlandırdıkları da bilinmektedir. Bu nedenle makrofajlar düzgün ve dengeli doku tamirinde çok önemli rol oynarlar. Kronik enflamasyonun oluşumundan sorumlu bir diğer hücre tipi olan lenfositler, çeşitli sitokinler salgılayarak monosit ve makrofaj aktivasyonunu sağlarlar. Lenfokin, bakteriyel endotoksinler ve çeşitli mediatörler de makrofajları aktive eder. Kronik enflamasyonda, akut enflamasyondan farklı olarak doku yıkımı ve fibrosis temel olaylardır. Sonuçta oluşan fibrosis, fibroblast proliferasyonu ve aşırı ekstrasellüler matriks toplanması ile ortaya çıkar ve organ fonksiyon bozukluğunun önemli bir nedenidir (52, 53).

### **2.4.3. Rejenerasyon**

Oluşan hasar sonrası onarım, ölü hücrelerin canlı hücrelerle yer değiştirmesini içeren süreçtir. Yeni hücreler parenkimden ya da zedelenen dokuya ait bağ doku stromasından türerler (41). Zedelenme sonrası onarım yeteneği yaşam için çok önemlidir. Onarım iki şekilde olabilir; ya zedelenen doku aynı tipte parenkimal hücreler tarafından yenilenir, hiç zedelenme olmamış gibi fonksiyon ve morfolojik yapı korunur (rejenerasyon) ya da bağ dokusu, zedelenen dokunun yerini alır (fibrozis). Her iki olayda da hücre büyümesi ve farklılaşmasını içeren mekanizmalar rol oynar.

### **2.4.4. Fibrozis**

Fibrozis, enflamasyonun erken döneminde başlar. Fibrozis oluşumunda dört temel basamak vardır; fibroblastların göçü ve çoğalması, hücre dışı matriks depolanması, anjiogenez, skar dokusunun organizasyonu ve olgunlaşması. Doku zedelenmesinden 24 saat sonra fibroblast ve damar endotel hücreleri çoğalmaya başlayarak, doku iyileşmesinin göstergelerinden olan granülasyon dokusunu oluştururlar. Erken dönemde bu doku pembe renkte, yumuşak ve düşük dirençli niteliktedir. Yara iyileşmesinin 3–5. günlerinde kollajen sentezi başlar. Anjiogenez aşamasında oluşan yeni damarlardan damar dışına sıvı ve protein kaçıışı nispeten fazla olduğundan bu evrede de granülasyon dokusu ödemlidir.

Fibroblast göçü PDGF, EGF, FGF, TGF gibi büyüme faktörleri, makrofaj ve lenfosit kökenli sitokinlerce sağlanır. Yine bu sitokinlerden bazıları (IL–1, TNF) kollajen sentezini de uyarır. Fibrozisin ileri safhalarında granülasyon dokusunun hücresel bileşeni azalır, kollajen ve elastik dokudan yoğun, az sayıda damar içeren daha sert bir doku ortaya çıkar. Kollajen sentezinin yanı sıra, yıkımı da fibrozis oluşumunda önemlidir. Kollajenin metaloproteinazlarla parçalanması, skar dokusu taslağının oturması açısından gereklidir (50).

Kornea, akciğer ve karaciğer gibi organlarda oluşan fibrozisin neden olduğu fonksiyon bozukluklarının organizmanın yaşamında ne kadar büyük

sorunlara neden olduğu iyi bilinen bir gerçektir. İdiyopatik akciğer fibrozisi, sarkoidoz, pnömokonyozlar, ilaç ve radyasyonla tetiklenen fibrozis, kollajen doku hastalıkları sıkça karşılaşılan, patogenezinde fibrozisin rol aldığı ve tedavileri halen istenen etkinlikte olmayan ağır hastalıklardır.

## **2.5. Hücre Döngüsü ve Proliferasyon**

Organizmada hücreler yenilenme potansiyellerine ve hücre döngüsü ile ilişkilerine göre üç gruba ayrılırlar.

1-Sürekli bölünen hücreler: Yaşam boyunca çoğalırlar ve sürekli harap olan hücrelerin yerini alırlar. Deri, mukoza, lenfoid ve hematopoetik sistem hücreleri bu tip hücrelerdir.

2-Stabil hücreler: Çoğalma potansiyelleri düşüktür, ancak uyarıldıklarında çok hızlı çoğalıp köken aldıkları dokuyu yeniden oluşturabilirler. Karaciğer, böbrek, pankreas, düz kas, damar endotel hücreleri ve fibroblastlar stabil hücrelerdir.

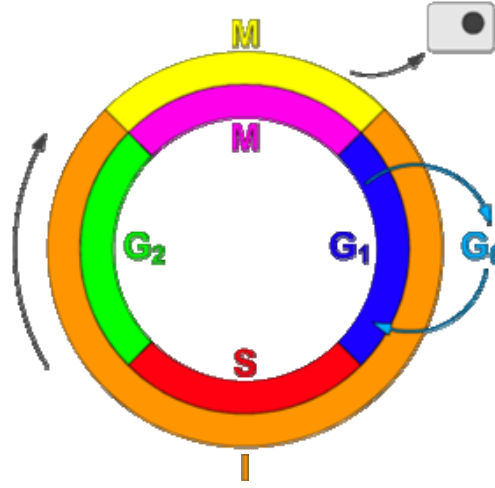
3-Bölünmeyen Hücreler: Bu hücreler, hücre döngüsünü terk etmiştir. Çoğalma potansiyelleri yoktur. Sinir, iskelet ve kalp kası hücreleri örnek olarak verilebilir.

### **2.5.1. Hücre Döngüsü**

Mitoz ve interfaz olmak üzere iki bölümden oluşur. Bu döngü sonunda iki yeni hücre oluşur. Bu hücreler ya yaşam döngüsüne girer ya da istirahate çekilir. İnterfaz süresi hücrelere göre değişir. Birkaç günden, aylara, dişilerde 45 yıla kadar uzayabilir. İnterfazın da üç alt dönemi vardır; G1 (preduplikasyon), S (DNA sentezi), G2 (postduplikasyon) dönemler. Fizyolojik yönden istirahatteki hücreler G0 evresinde kabul edilirler (41). (Şekil 2.3.)

G1 (preduplikasyon) evresi: Uyarılma sonucunda başlar. Hücrenin çoğalması için gerekli olan RNA, enzimler ve diğer proteinler sentez edilir.

S (Sentez) evresi: DNA'nın duplike olduğu ve yeni sentriyol çiftinin yapıldığı evredir. Histon proteinleri de bu evrede sentezlenirler.



Şekil 2.4. Hücre döngüsü

G2 (potduplikasyon) evresi: Mitozda kullanılacak enerji üretilir, depolanır. Mikrotubulusların yapısını oluşturan tubulinler sentezlenir ki bunlardan iç iplikcikleri oluşturulacaktır (41).

Çoğu hücre G1 evresinin sonunda döngüyü terkeder (G0 hücreler). Uygun bir uyarı gelince (incinme gibi) mitozda kaldıkları yerden devam ederler ya da yaşamları boyunca da bu evrede kalabilirler. Bazı hücrelerde S evresinden sonra döngüyü terkederler ve poliploidik hücreleri oluştururlar.

### Hücre Büyümesi:

Hücre büyümesi, büyüme faktörleri, hücrelerin birbirlerine teması sonucu ortaya çıkan etkileşimler ve büyümeyi inhibe eden faktörlerle kontrol edilir. Büyüme faktörleri protoonkogen gen ekspresyonları ile normal büyümeyi uyarırlar (78). Proteoglikan, glikozaminoglikan, kollajen ve elastinden oluşan hücre dışı matriks, hücre büyümesi, hareketi ve farklılaşmasında düzenleyici rol oynar. Fibronektin, laminin ve trombospondin gibi adheziv glikoproteinler, hücre dışı matriksi oluşturan yapıları birbirine bağlar. Epidermal büyüme faktörü (EGF), platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), dönüşüm yaptırıcı büyüme faktörü alfa (TGF- $\alpha$ ) ve sitokinler (IL-1, TNF, IFN- $\alpha$ ), bilinen başlıca büyüme faktörleridir (52, 53).

- Epidermal Büyüme Faktörü (EGF): Bazı epitel ve fibroblastlar için mitojeniktir.
- Platelet Türevi Büyüme Faktörü (PDGF): Fibroblast, düz kas hücresi ve monosit göçü artışını indükler.
- Fibroblast büyüme faktörleri (FGFs): Anjiogenezisin tüm basamaklarını uyarır.
- TGF- $\beta$ : Fibrogenezisi uyarır. Kronik enflamasyonda fibrozis gelişiminden sorumludur.
- Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF): Hücre dışı matrikse plazma proteinlerinin (fibrinojen gibi) birikimini, anjiogenezisi uyarır. Fibroblast ve endotel hücrelerine stroma sağlar.
- Sitokinler: IL-1 ve TNF fibroblast çoğalmasını uyarır. Fibroblastlarda kollajen ve kollajenaz yapımını başlatır. Fibroblastlar için kemotaktiktir. Etkileri fibrojeniktir.

Büyüme faktörlerinin hücre yüzeyi ve hücre içindeki spesifik reseptörlere bağlanması ile büyüme süreci başlar. Büyüme faktörlerinin reseptörleri, hücre içi sitoplazmik tirozin kinaz aktivitesiyle bağlanan hücre yüzey protein monomerleridir (20). Ligand bağlanması reseptör dimerizasyonuna neden olur ve spesifik tirozinlerin otofosforilasyonuna yol açar. Aktive fosfoproteinler sekonder efektör moleküllere bağlanarak sinyal kaskadını yaparlar. Sekonder sinyal proteinleri, GTP bağlayan proteinler ve fosfolipaz C- $\gamma$  (PLC- $\gamma$ )'dır. GTP bağlayan proteinler G proteinler ve Ras gen ailesi proteinlerini içerir. Aktive membran reseptörlerini hücre içi efektörlerine bağlarlar (ras aktivasyonu mitojen aktive protein (MAP) kinazları etkiler). PLC- $\gamma$ ; bu protein fosfotidil 4,5-bifosfat (PIP2), 4 inositol 1,4,5-trifosfat (IP3) ve diaçilgliserol (DAG)'e degradasyonunu katalizler. DAG protein kinaz C'yi uyararak membran translokasyonu ve aktivasyonunu uyarır (41). Sonuç olarak hücre içi kalsiyum artar ve hücre içi proteinlerin ileri fosforilasyonu sağlanır (20, 41). MAP kinaz ve ikincil uyarıcılar (örneğin kalsiyum) büyüme sinyallerini çekirdeğe taşırlar ve büyüme regülatör genlerini uyarırlar (Myc,

Fos ve Jun gibi genler DNA sentezi ve hücre bölünmesini düzenleyen transkripsiyon faktörlerini kodlar) (41).

## **2.6. Yara İyileşmesi**

Yara, herhangi bir ajanın fiziksel bir hasar yaratmasıyla vücuttaki normal anatomik bütünlüğün bozulmasıdır. Yara iyileşmesi, anatomik ve fonksiyonel devamlılığı bozulan canlı dokunun tamiridir. Yara iyileşmesi enflamasyonla başlar, kollajen depolanması ile devam eder ve oluşan yeni dokudaki düzenlemelerle sonlanır. Yara iyileşmesinin değişik basamaklarında çeşitli hücre tipleri, sitokinler, koagülasyon faktörleri, büyüme faktörleri, kompleman aktivasyonu ve matriks proteinleri, değişen oranlarda görev alırlar (8). Yaralanma sonrası oluşan doku defekti fibrin, eritrosit ve lökosit içeren kan pıhtısı ile dolar. İyileşme erken dönemde enflamasyon ile başlar. Makrofajlar mikroorganizmaları, ölü parenkim hücreleri ve nötrofillerin nekrotik debrislerini ortadan kaldırır. Genellikle 3-5. güne kadar bazen de 24 saat gibi çok kısa bir süre sonra fibroblastlar ve vasküler endotel hücreleri proliferasyon olarak yara iyileşmesinin özelliği olan bir tip dokuyu yani granülasyon dokusunu meydana getirirler.

Yara iyileşmesi primer ve sekonder yara iyileşmesi olarak duruma göre birbirinden farklı iki mekanizma ile oluşabilir .

### **2.6.1. Primer Yara İyileşmesi**

Düzensiz cerrahi insizyonlardan sonra görülen iyileşmedir. Burada doku kaybı olmadığından, daha az granülasyon dokusunun olduğu bir iyileşme modeli mevcuttur. İnsizyon alanı dar olduğundan sınırlı sayıda epitel ve bağ dokusu hücresi yıkımı olur. Bölge hemen fibrin ve kan hücreleri içeren pıhtı ile dolar. 24 saat içinde insizyon kenarları nötrofiller ve monositlerce infiltrate edilir ve eksuda sıvısı ödemlenir. Ölü hücrelerden açığa çıkan otolitik enzimler, nötrofillerin proteolitik enzimleri, monosit ve doku makrofajlarının fagositik aktivitelerinin oluşması, nekrotik doku, debris ve kırmızı kan hücrelerini ortadan kaldırmaya başlar. Primer iyileşmede epidermis önemli rol oynar. Her iki yara kenarında ki epidermis saatler içinde kalınlaşır, kesi yerleri

boyunca insizyon aralığının derinliğine doğru ilerler ve 24-48 saat içinde yüzey krutunun altında orta hatta birleşerek devamlı ancak ince bir tabaka oluşturur. (18) Üçüncü güne kadar nötrofiller yerlerini büyük oranda makrofajlara bırakır. Granülasyon dokusu insizyon bölgesini giderek doldurur. Fibroblastlara ek olarak kapiller tomurcuklanmalar görülmeye başlanır. Kollajen lifleri üretilir. Ancak ilk lifler vertikaldir, bu nedenle yara kenarlarını birbirine bağlamaz. Epitelyal hücre proliferasyonu devam eder, yüzeydeki epidermal tabaka kalınlaşır. Beşinci günde insizyon alanı granülasyon dokusu ile tamamen dolmuştur. Neovaskülarizasyon maksimumdur. Kollajen lifleri artar ve yatay düzlemde yer alarak kesi yerlerini birbirine bağlar. Epidermis normal kalınlığa ve matürasyona ulaşır ve yüzey keratinizasyonu görülür (18). İlk iki hafta içinde sürekli bir kollajen birikimi ve fibroblast proliferasyonu vardır. Bu süre sonunda lökositik infiltrasyon, ödem ve artmış vaskülarite büyük oranda kaybolur, lezyonun rengi solmaya başlar. Birinci ayın sonunda enflamatuar hücrelerden yoksun sellüler konnektif dokudan oluşan ve intakt epidermisle çevrili skar dokusu yarıyı tümüyle doldurmuştur. İnsizyon hattı üzerindeki hasarlanan deri eklerinde rejenerasyon gerçekleşmez. Yara gerilme gücündeki artım ilk altı ay boyunca devam eder ve orijinal gücün %80'ine ulaşır (18).

### **2.6.2. Sekonder Yara İyileşmesi**

Ülser ve enfarktüs gibi geniş doku kaybının olduğu durumlarda izlenen parenkimal rejenerasyondan çok, granülasyon dokusunun yoğun olduğu bir tamir modelidir. Laminektomi defektinin granülasyon dokusuyla dolması da sekonder yara iyileşmesine iyi bir örnek oluşturur. Sekonder yara iyileşmesinde, primer yara iyileşmesine göre enflamatuar reaksiyon daha geniş çaplıdır. Buna bağlı olarak, granülasyon dokusu daha çok oluşur. Bunda ölü boşluk hacmi ile granülasyon dokusu arasında doğrudan ilişki vardır. Doldurulması gereken boşluk ne kadar geniş ise oluşacak skar dokusu da o kadar fazladır (50). Ayrıca geniş defektlerin kapatılmasında önemli rolü olan yara kontraksiyonu da sekonder yara iyileşmesinin farklarından biridir. Bu kontraksiyon myofibroblastlar tarafından yapılır. Yara

iyileşmesinde hücre-hücre, hücre-ekstraselüler matriks ilişkileri önemli rol oynar. Ekstraselüler matriks; bağ dokusu interstisyel matriksi, epitel ve mezenşim hücreleri çevresindeki bazal membran olmak üzere iki tiptir. Ekstraselüler matriksin üç bileşeni vardır; 1- Kollajen, 2- Adheziv glikoproteinler, 3- Proteoglikanlar.

Kollajen, tüm dokuların özellikle de bağ dokunun ana yapısal proteindir. Üç polipeptid heliksinden oluşur ve skarın temel yapısını oluşturmaktadır. Fibriler yapıdaki kollajenler (Tip I, III, V) ekstraselüler matrikste bulunurken, fibrilsiz tipteki kollajen (Tip IV) bazal membranda bulunur. Kollajen sentezi IL-2, TGF- $\beta$  gibi sitokinlerle artırılabilir (24). Yaranın direnci ve skarlaşma, doğrudan kollajen miktarı ile ilişkilidir. Fibroblastlar, travmadan sonraki 36-72 saat içinde mezenşimal hücrelerin farklılaşmasından oluşurlar (27). Fibroblastlar tarafından yara iyileşmesinin 3-5. günlerinde yapımına başlanan kollajen, yaranın boyutuna bağlı olarak haftalar boyunca üretilmeye devam eder. Kollajen yapım ve yıkımı eş zamanlı olarak, dengeli bir süreçtir. Bu denge bağ dokunun yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü sağlamaya yöneliktir. Nötrofil, makrofaj ve fibroblastlarca salınan kollajenaz, bir metalloproteinaz olup, kollajenin üçlü helix yapısını bozarak, diğer proteinazlarca parçalanmaya uygun hale getirir. Kollajenaz doku modelinin oluşması için gereklidir. Adheziv glikoproteinler, ekstraselüler matriksi bir arada tutan ve hücrelere bağlayan yapısal proteinlerdir. Fibronektin, laminin, trombospondin, tenasin bu glikoproteinlerdendir. Fibronektin, fibroblastlar, monositler, endotel hücrelerince oluşturulur, çok sayıda ekstraselüler matriks komponentini (kollajen, fibrin, heparin, proteoglikan) birbirine bağlar. İntegrin ve diğer reseptörler aracılığıyla hücrelerle bağ kurarak, hücre hareketini ve farklılaşmasını uyarır (27). Laminin ise daha çok bazal membranda bulunan, hem hücrelere hem kollajen tip IV ve heparan sulfat gibi matriks komponentlerine bağlanan bir proteindir. Fibronektin gibi hücre büyümesi, farklılaşması ve hareketinde etkilidir. Özellikle anjiogenezde, endotel hücre dizilimi ve tüp oluşumundan sorumludur (27). Proteoglikanlar, bir proteine

bağlı glikozaminglikanlardan oluşurlar ve bağ dokunun yapısını oluşturmak dışında hücre büyüme ve farklılaşmasında rol oynarlar.

Yara iyileşmesi ne kadar düzgün olursa olsun, ilgili organ eski gücünün ancak %70-80'ine kadar ulaşabilir. Bu düzeye ulaşması da en az üç aylık bir süre gerektirir. Kollajen yapımının artmasına paralel olarak yara direnci artar. Granülasyon dokusunda ilk biriken kollajen Tip III, daha sonra yerini yetişkin doku kollajeni olan Tip I' e bırakır. Yara iyileşmesinde bahsedilmesi gereken bir diğer konu da, onarımda izlenen patolojilerdir. Keloid olarak tanımlanan aşırı kollajen birikimi dışında, aşırı granülasyon dokusunun gelişimi de görülebilir. Bu iki patolojinin kaynağı henüz bilinmemektedir. Yara iyileşmesini etkileyen faktörler arasında önceden bahsedilen PDGF, EGF, FGF, TGF gibi büyüme faktörleri dışında histaminin de onarımı hızlandırdığı bilinmektedir

### **Fibrozis ile Onarım**

Parenkimal hücre ve stroma çatısının ciddi zedelenmelerinde sadece parenkim rejenerasyonu ile onarım yapılamaz. Bu nedenle ilk 24 saat içinde rejenere olmayan parenkim hücrelerinin yerini proliferatif fibroblastlar ve vasküler endotel hücreleri alır. İlk üç-beş günde iyileşme habercisi olan granülasyon dokusu oluşur. Granülasyon dokusu, proliferatif fibroblastlar ve yeni ince duvarlı kapiller ağın geliştiği gevşek bağ doku matriksi ile karakterizedir. Granülasyon dokusu daha sonra progresif olarak bağ doku matriksinin birikimi nedeniyle fibrozis (skar) ile sonuçlanır (2). Skar oluşumunun 3 komponenti vardır:

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

Rejenerasyon alanındaki mevcut damarlardan tomurcuklanma ile yeni kan damarlarının oluşumuna neovaskülarizasyon (anjiogenezis) denir. Majör damar bazal membranı proteolitik parçalanma sonucunda yeni kapiller oluşumuna izin verir (46). Anjiogenik bir uyarıyla endotel hücrelerinin göçü ve aynı zamanda proliferasyonu izlenir. Son aşamada endotel hücrelerinin

organizasyonu ve hücrelerarası bileşkeler görülür. VEGF ve B-FGF anjiogenezi uyarır (50). Fibrozis ilerledikçe yeni damarların ve proliferen fibroblastların sayısı azalır fakat ekstraselüler matriks (ESM) depolanmasında artış olur. Bunun nedeni yara alanının güçlenmesine yöneliktir. Fibroblastlarda kollajen yapımı yara iyileşmesinin 3-5. gününde başlar (53). Yaranın büyüklüğüne bağlı olarak haftalarca sürebilir. Kollajen yapımı TGF, B-FGF, TGF- $\beta$ , IL-1 ve TNF gibi moleküllerle uyarılır. Kollajenler metalloproteinazlarla parçalanır. Bu enzimler çeşitli hücrelerde (fibroblast, makrofaj, nötrofil, sinoviyal hücreler ve bazı epitel hücreleri) yapılır. Bu enzimin yapımı ve salgılanımı büyüme faktörleri ve sitokinlerle düzenlenir (20, 41). Zedelenme alanında (laminektomi sahasında) kollajen parçalanması, debridmanı, defektin onarımı için gereken skar doku taslağının oluşumuna da yardım eder. Laminektomi defektinden cilt yüzeyine kadar gerçekleşen iyileşme modeli sekonder iyileşmeye uymaktadır

## **2.7. Epidural Fibroziste Klinik Yaklaşımlar**

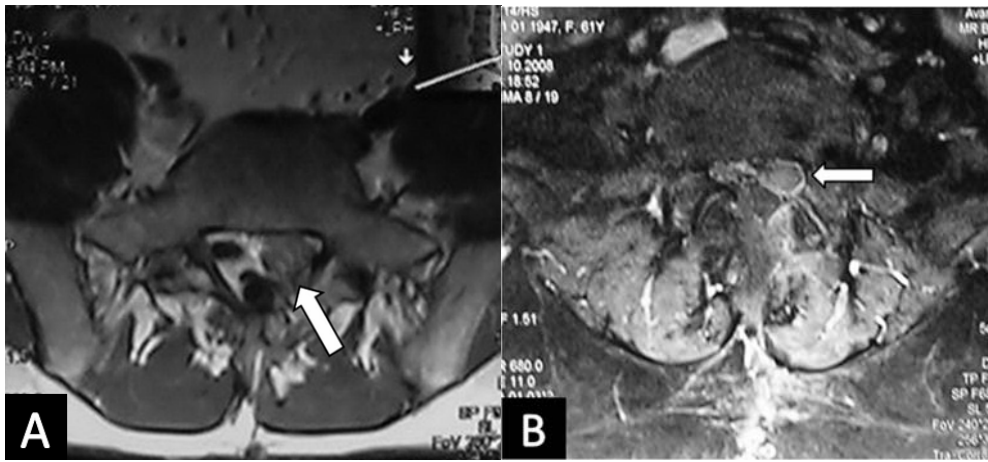
EF kısaca operasyon sonrası laminektomi sahasında aşırı skar oluşumudur. Bu dokunun nöral yapıları sarması ve sıkıştırması sonucu bel-bacak ağrıları ve nörolojik defisitler oluşabilmektedir ki, bu da BBCS'a neden olur. BBCS olgularının %8-24'ünde EF suçlanmaktadır (13, 17, 69). EF'te fibrotik doku, duramater ve sinir köklerinden, anteriorda intervertebral disk ve vertebra cismine, posteriora erektör spina kaslarına kadar yayılabilmektedir.

Post-operatif skar oluşumunu arttıran faktörler:

- Potansiyel ölü hacmin büyüklüğü
- Operasyon lojunda hematoma varlığı
- Yabancı cisim (sütür vb.)
- Nekrotik debrıs
- Enfeksiyon varlığı
- Paraspinal kaslardaki hasar

Operasyon sonrası ilk 6 hafta içinde skar dokusu operasyon bölgesini doldurur, bu süreye kadar oluşan doku daha gevşektir ve kolaylıkla diseke edilebilir. Operasyon sonrası dönem arttıkça skar dokusu daha sert, daha

yapışık ve daha zor diseke edilir hale gelir. Genellikle operasyondan 8–12 hafta sonra başlayan ve giderek şiddetlenen bel ve bacak ağrıları, alt ekstremitelerde duyu ve motor defisitler, EF’i akla getirir. (50). Skar dokusu ile nüks disk hernisi ayrımı önemlidir. IV Gd-DTPA verilerek yapılan MRG en duyarlı tetkiktir, tanı değeri %100 civarındadır. Nüks disk hernisi avaskülerdir ve sadece çevresinde kontrast tutulumu (çevresindeki ince skar dokusu ve vaskülarizasyona bağlı) varken, EF’te skar dokusunda homojen kontrast tutulumu olur (2).



**Şekil 2.5.** T1 ağırlıklı kontrastlı MR incelemesinde  
A, epidural fibrozisin homojen kontrastlanması (beyaz ok);  
B, çepersel kontrastlanma gösteren nüks disk hernisi (beyaz ok).  
(GATA HEH Beyin ve Sinir Cerrahisi Servisi arşivinden)

Epidural fibrozis nedeniyle yeni bir cerrahi gündeme geldiğinde beraberinde dura mater yırtılmasına bağlı BOS kaçağı ve sinir kökü yaralanması gibi ciddi komplikasyonlar göz önünde tutulmalıdır (50).

## 2.8. Epidural Fibroziste Deneysel ve Klinik Tedavi Yöntemleri

EF’in tedavisinde, medikal ajanlar (analjezikler, myorelaksanlar, steroid ve/veya lokal anestetik enjeksiyonları) çoğunlukla semptomları gidermeye yöneliktir. Altta yatan asıl patolojiyi gidermeye yönelik standart ve kesin bir tedavi yöntemi halen mevcut değildir. Fizik tedavi, istirahat ve egzersiz de yine medikal tedaviyi destekleyen, semptomatik tedavilerdir.

Cerrahi girişimle skar dokusunun eksizyonu ise skar dokusu gelişiminin çoğunlukla daha şiddetli biçimde tekrarlaması, revize edilen hastalarda sinir doku hasarı ve BOS kaçağının sık oluşu gibi nedenlerle genel olarak tercih edilmemektedir (13, 29, 44, 54). Cerrahi teknikler içinde EF'in önlenmesinde en çok tercih edilen ve önerilen yöntem, daha az doku hasarı oluşması ve daha az ölü boşluk oluşması nedeniyle mikrocerrahidir (37). Mikrocerrahi ile paraspinal alanda oluşan ölü boşluk hacmi daha az olacağından, gelişecek skar dokusunun da daha az olması beklenir. Ayrıca ortamda kalan kan elemanlarının skar oluşumunu arttırabileceği düşüncesiyle, hemostazın iyi yapılması da önemlidir. Ligamantum flavumun ve epidural adipoz dokunun korunması, EF'in önlenmesine yönelik diğer teknikler olup etkinlikleri sınırlıdır (50). EF'i önlemeye yönelik birçok klinik ve deneysel çalışma yapılmış olmasına rağmen istenen sonuçlar tam olarak elde edilememiştir. Deneysel çalışmalarda laminektomi defektlerinde skar dokusu ve yapışıklık oluşumunu önlemede kullanılan çeşitli sentetik ve organik malzemeler aşağıda sıralanmıştır (1, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 15, 16, 19, 22, 26, 31, 33, 36, 40, 42, 50, 51, 59, 60, 61, 63, 70, 71, 72, 74).

#### 1- Bölgesel olarak uygulanan biyolojik maddeler

- Serbest veya pediküllü yağ greftleri
- Ligamantum nuchae
- Serbest otojen laminer kemik grefti
- Amniyotik membran
- Ligamentum flavum
- Kollajenöz hayvansal fibriller
- Poliaktik asit kılıf
- Polivinil alkol hidrojel kılıf
- DuraGen™

#### 2- Bölgesel olarak uygulanan biyolojik olmayan maddeler

- Silikon ve silastik membranlar
- Jelatin sünger, jel film

- Bone wax™
- Mikroporöz bant
- Polimetil metakrilat
- Polietilen tereftalat (Dacron™)
- Politetrafloroetilen (Gore-tex™)
- Seprafilm™
- Poliglakton mesh
- Okside rejenere selüloz
- Adcon-L™
- Steroidler
- Elastaz
- Ürokinaz
- Mitomisin-c
- 5- Florourasil
- Oktreotid
- Dextran 70™
- Ringer Laktat
- Karboksi metil sellüloz
- Temozolamid
- Interferon gama

### 3-Sistemik uygulanan maddeler

- Non-steroid antiinflamatuvar ajanlar
- Steroidler

### 4-Radyoterapi

## 2.9. Deksametazon

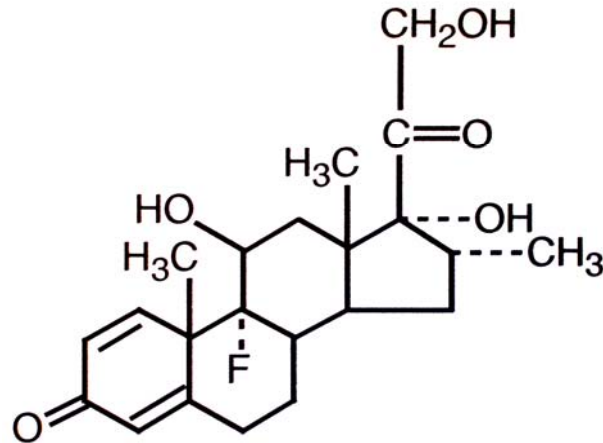
Kimyasal yapısı 9 $\alpha$ -floro-16 $\alpha$ metil prednizolon olan yarı sentetik bir steroiddir. Plazma yarılanma ömrü üç saat kadardır. Plazma proteinlerinden en çok transkortine bağlanır. Ancak plazmadaki transkortin miktarı sınırlı ve

bağlanma kapasitesi düşük olduğundan yüksek dozda ilaç ile transkordin doyurulup serbest fraksiyon oranı yani ilaç etkinliği artırılabilir.

Glukokortikoidler içinde en yüksek antienflamatuar kapasiteye sahip olanıdır. Hidrokortizondan yaklaşık otuz, metil prednizolondan yaklaşık altı kat daha potenttir. Deksametazon, membran fosfolipidlerinden araşidonik asit sentezini fosfolipaz-A2'yi inhibe ederek engeller. Araşidonik asit yapımındaki bu azalma sonucu hem siklooksijenaz hem de lipooksijenaz yolları üzerinden kuvvetli bir antienflamatuar etki göstermiş olur. Bunun sonucu hem anjiogenezis hem de skar formasyonu engellenmiş olur. Deksametazon, ayrıca enflamatuar sitokinlerin sentezini ve hücre akumülasyonunu düzenleyerek de antifibrotik etki gösterir. Karaciğerde elimine edilir. Karaciğer fonksiyonlarının bozulduğu hastalıklarda yarılanma ömrü belirgin şekilde uzar.

Uzun süre kullanım sonucu adrenokortikotropin (ACTH) salgısı azaldığı ve adrenal kortekste atrofi oluştuğu için azaltılarak kesilmelidir.

Günümüzde endokrin bozuklukların yanı sıra sistemik ve lokal enflamatuar ve allerjik hastalıkların tedavisinde ve kanser kemoterapisinde de olarak kullanılmaktadır (75).



Şekil 2.6. Deksametazon.

Yüksek dozda ve uzun süre kullanımda oldukça fazla sayıda ve ciddi yan etkileri görülür. Bunlar;

- İyatrojenik Cushing sendromu (aydede yüzü, sentripedal yağlanma, ödem, hipertansiyon, ciltte atrofi ve stıralar, akne, kıllanma, çizgili kas erimesi, saç dökülmesi, osteoporoz)
- Psişik bozukluklar (eksitasyon, depresyon, psikoz, süisit eğilimi)
- Peptik ülser (mukusun koruyuculuğunun azalması ve asit salınımının artışı nedeniyle)
- Özellikle viral ve fungal enfeksiyonlara yatkınlık
- Diyabet gelişimi ('kontr-insüliner' etki nedeniyle)
- Myopati
- Hasizlik
- Büyümenin supresyonu
- Ödem ve hipokalemi
- Glokom (krizi)
- Posterior subkapsüler katarakt
- Hiperkoagülobilite
- Konvülsiyonlar
- Epilepsi eşiğinin düşmesi (mevcut hastalıkta nöbet sıklığında artış)
- Kemiklerde avasküler nekroz

olarak özetlenebilir (75).

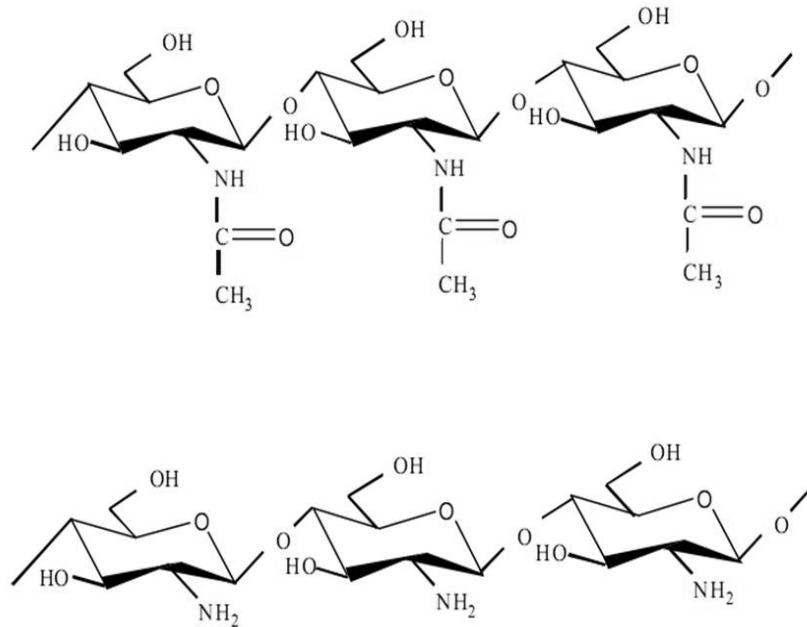
## 2.10. Kitosan

Yengeç, karides, ıstakoz gibi eklembacaklıların kabuklarının dekalsifikasyonuyla elde edilen kitin, poli[(1→4)-2 asetamido-2-deoksi β-D glikoz] polisakkarit yapısında olup, selülozdan sonra üretimi en fazla olan bir biyopolimerdir. Kitin suda ve birçok organik çözücüde çözünmeyen hidrofobik bir madde olduğundan, çözünebilir bir polimer elde etmek için alkali ortamda N-deasetilasyonu ile kitosana çevrilir. Kitosan, poli(β-1-4)-2 amino-deoksi-D glukopiranoz] yapısına sahip biyoyumlu ve hemen hemen toksik olmayan ve

biyoaktif bir poli(aminosakkarit)'dir. Kitin ve kitosanın kimyasal yapısı Şekil 2.6.'de gösterilmiştir (25).

Kitosanın kullanım alanları oldukça geniştir. Örnek olarak ilaç ve biyomedikal mühendisliğini (yanık tedavisi yumuşak ve sert kontak lensler ve yapay böbrek membranları), kağıt üretimini, kozmetik, gıda ve tekstil endüstrilerini, fotoğrafik ürünler, çimento, ağır metal şelatlaşmasını, atık su işlemlerini, fiber ve film üretimini vermek mümkündür. Ancak tüm bu uygulama alanları içinde kitosanın biyoyumluluk ve hemostatik özellikleri ön plana çıkmakta ve biyomedikal alanda gün geçtikçe yeni bir uygulama alanı ortaya çıkmaktadır. Bu konuyla ilgili dikkat çeken bazı örnekler, kitosanın yanık tedavisinde yanık örtücü ve ilaç salım sistemlerinde ilaç taşıyıcı olarak kullanımınıdır. Yanık tedavisinde kullanımını sağlayan diğer bir önemli niteliği de bakteristatik ve fungistatik özellikte olmasıdır.

Kitosan amacına göre mikroküre, çözelti, jel, film, membran sünger, toz veya fiber gibi çeşitli formlarda kullanılmaktadır (38).



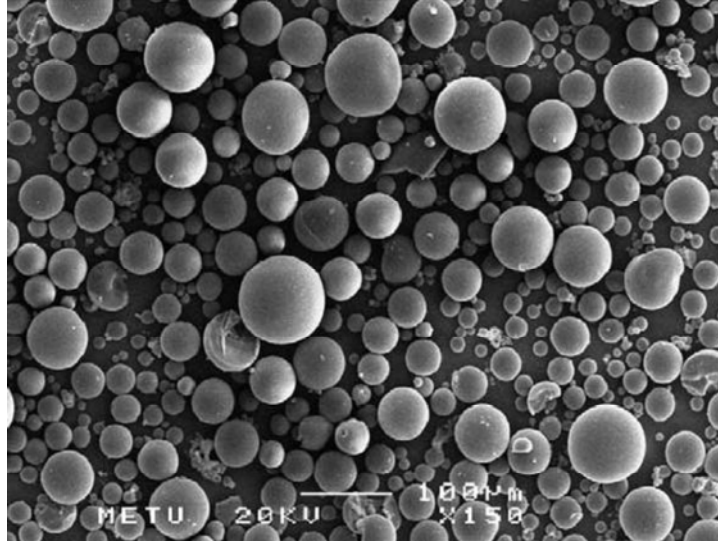
Şekil 2.7. Kitin ve kitosan

## 2.11. Mikroküre

Etkin maddeyi moleküler düzeyde partiküller halinde taşıyan, birkaç  $\mu\text{m}$  civarında değişen  $\text{çap}$  dağılımına sahip, katı, küresel, mikrotasıyıcıdır.

Mikrokürelerle vücutta kontrollü ilaç salımının amacı sistemik dolaşımda veya belirli hedef bölgede kalıcı ve sürekli terapötik ilaç düzeyinin sağlanması, ilaç uygulama sıklığının azaltılması dolayısıyla yan etkilerinin azaltılmasıdır (38).

Mikroküreler, genellikle albümin ve nişasta gibi, vücutta ilaç salımı ve parçalanma özellikleri açısından tam uyum gösteren biyuyumlu maddelerden üretilen monolitik yapılardır. İlacı vücudun önceden belirlenen bölgelerine hedeflendirerek, optimum tedavinin oluşmasında yardımcı olurlar. Mikroküreler genellikle nazal ve oral yolla ilaç taşınmasını sağlarlar (38).



Şekil 2.8. Mikroküre, elektron mikroskopik görüntü.

Çalışmamızda ise bölgesel ilaç salımının kontrolü için operasyon sahasına direkt olarak yerleştirilmişlerdir.

İdeal mikroküre yapısı için;

- İlaç salım hızı kontrol edilebilmeli,
- Yeterli ilaç yükleme kapasitesine sahip olmalı,

- Vücut sıvılarında dayanıklı olmalı ancak lizozomlarda biyolojik olarak parçalanabilmeli,
- Birçok etkin madde için uygun bir taşıyıcı olmalı,
- Toksik, immünojenik, antijenik olmamalı ve biyolojik sistemlerle geçimli olmalı,
- Biyolojik yarı ömrü, etkin maddeyi hedef bölgeye ulaştırabilmek için uygun olmalı,
- Saklama sırasında değişmeden kalabilmeli,
- Biyolojik olarak vücuttan uzaklaştırılabilmeli ve parçalanma ürünleri toksik olmamalı
- Hazırlanmalarında kullanılan kimyasallar kalıntı bırakmamalıdır.

Mikroküre hazırlanmasında doğal ve sentetik birçok matriks maddesi kullanılmıştır.

Doğal matriks maddeleri:

- Kitosan
- LDL
- Jelatin
- Nişasta
- Şilomikronlar
- Albumin
- Dekstroz
- Emülsiyonlar
- Kollajen
- Agar
- Mum
- İmmüoglobülinler
- Hiyoluronik asit
- Fibrinojen
- İnülin
- Selüloz

Sentetik matriks maddeleri:

- Polilaktik asid
- Kopoli (akrilonitril-vinilidenklorid)
- Poliglikolik asid
- Polinükleer polistiren
- Polihidroksivalerat
- Psödopoli-amino asitler
- Poliüretan
- Silikon
- Poliortoesterler
- Polietilen vinil asetat
- Polianhidritler
- Polietilen
- Poliisobütillen
- Polikaprolakton
- Selüloz asetat
- Poliamid
- Polistiren
- Polialkilsiyanoakrilat
- Vinil türevleri, polikarbonat

Mikroküre formülasyonları yapılırken, etkin madde ve polimerin özellikleri, etkin maddenin mikroküreden salınım hızı, ve mikrokürenin stabilitesi, etkin madde ve polimer ilişkisi vb. farmasötik değişkenlerin gözönünde bulundurulması gerekir (38).

Mikrokürelerin hazırlanmasında kullanılan kimyasal yöntemler ise kısaca şöyle sınıflandırılabilir:

- Çözücü buharlaştırma
- Emülsiyon çözücü difüzyon yöntemi
- Polimerizasyon
- Protein jelleştirme

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deney Hayvanı Etik Kurulu tarafından onaylandıktan sonra Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada ağırlıkları  $300\pm 20$  gr. arasında değişen toplam 28 adet Wistar cinsi erkek rat kullanıldı. Deneklerin tümü aynı ısı ve neme sahip ortamda, herhangi bir besin kısıtlaması veya ek besin uygulaması olmadan, serbest normal içme suyu alımı ve standart rat yemi verilerek yaşatıldı. Denekler, en çok üçlü gruplar halinde kaldıkları ayrı kafeslerde bakıldı. Denekler çalışma öncesinde, adaptasyonları için barınacakları ortamda 10 gün tutuldular.

Yüzde 15 deksametazon sodyum fosfat enkapsüle edilmiş, 180 dakika salınım sağlayan kitosan mikroküreler Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Araştırma Laboratuvarları'nda hazırlandı. Saf kitosan yine aynı merkezden elde edildi.

Intraabdominal uygulanan deksametazon sodyum fosfat (Dekort™ amp, 8mg/2ml, Deva İlaç San Ltd Şti, İstanbul) piyasadan satın alındı.

#### 3.1. Gruplar

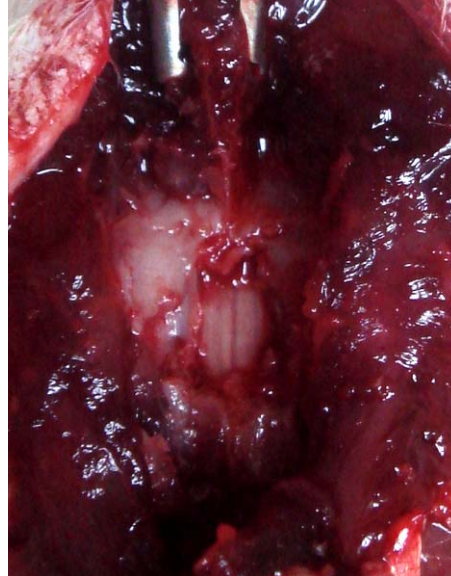
Denekler dört gruba ayrıldı.

- Grup I (K): Kontrol grubu. Yedi rata normal operasyon prosedürü ile L3 / L4 laminektomi uygulandı. Laminektomi alanlarında hemostaz sağlandıktan sonra fasya ve cilt primer suture edildi.
- Grup II (MK): Mikroküre grubu. Yedi rata L3 / L4 laminektomi uygulanıp, laminektomi sahasına %15 deksametazon sodyum fosfat içeren, 180 dakika salınımlı mikrokürelerden 1mg yerleştirilerek yara kapatıldı.
- Grup III (C): Kitosan grubu. Yedi rata L3 / L4 laminektomi uygulanıp, laminektomi sahasına hemostaz sonrası katı formda 1 mg saf kitosan yerleştirilerek yara kapatıldı.

- Grup IV (D): Deksametazon grubu. Yedi rata L3 / L4 laminektomi uygulanıp laminektomi sahasında hemostaz sağlandıktan sonra fasya ve cilt primer suture edildi. Postoperatif üç gün boyunca günde tek doz halinde 0,2 mg/kg deksametazon sodyum fosfat intraperitoneal olarak uygulandı.

### 3.2. Anestezi ve Cerrahi İşlem

Tüm cerrahi girişimler steril koşullarda gerçekleştirildi. Cerrahi girişimler, intraperitoneal 100 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg ksilazin karışımı enjekte edilerek sağlanan genel anestezi altında yapıldı. Denekler operasyon masasına prone pozisyonda yatırıldıktan sonra lomber bölge cerrahi sabun ve jilet ile traş edildi. Operasyon sahası %10 polivinilpirolidon-iyot karışımı ile sterilize edildi. Spinöz prosesler boyunca yaklaşık 3 cm'lik orta hat cilt insizyonu sonrası, lumbosakral fascia spinöz prosesler yanından bilateral bistüri ile açıldı. Paravertebral kaslar spinöz proses ve laminalardan keskin ve küt diseksiyonla subperiostal sıyrıldı. Binoküler loupe büyütmesi altında mikrocerrahi aletler kullanılarak L3 / L4 total laminektomi yapıldı. Ligamentum flavum eksize edildi ve dura mater ortaya kondu (Şekil 3.1.).



**Şekil 3.1.** Ratta laminektomi sonrası dura mater görüntüsü. Kranial tarafta penset izlenmektedir.

Saha serum fizyolojik ile yıkanarak hemostaz sağlandı. Hemostaz için hiçbir aşamada bipolar ya da monopolar koagülasyon uygulanmadı. Daha sonra laminektomi sahasına uygulanacak madde yerleştirildi. Fasya 5/0 poliglakton ile, cilt 4/0 polipropilen iple suture edildi. Operasyon sahası tekrar %10 polivinilpirolidon-iyot karışımı ile sterilize edildi. Denekler 28°C sıcaklıktaki bir odada anesteziden çıkmaları için takip edildi. Postoperatif yürüme testi yapılarak alt ekstremitelerine ait kuvvet kaybı kontrol edildi.

Denekler Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarındaki barınaklarına konuldu. Deksametazon grubundaki deneklere, operasyon sonrası 3 gün, tek doz halinde, 0,2 mg/kg intraperitoneal deksametazon sodyum fosfat verildi. İşlem sonrası bir hafta boyunca cerrahi saha %10 polivinilpirolidon-iyot karışımı ile temizlendi.

Denekler dört hafta süresince günlük olarak genel sağlık, davranış ve nörolojik muayeneleri yönünden kontrol edildiler. Denekler dördüncü haftanın sonunda ölümcül dozda intraperitoneal sodyum pentotal ile sakrifiye edildiler.

### **3.3. Değerlendirme**

Lumbosakral alana uygulanan orta hat cilt insizyonu sonrası lumbosakral fasia korunarak vertebral kolon laminektomi sahasının yaklaşık 0,5 cm üstü ve 0.5 cm altından 20 numara bistüri ile transvers olarak kesildi ve blok halinde çıkartılarak %10 formol solüsyonu içinde histopatolojik analiz için bir hafta bekletildiler. Tespit edilen vertebral kolon parçaları makroskopik olarak laminektomi alanının ortasından dilimlendi. Her kesit, vertebral kanal boyunca duranın içinde kalan spinal köklerle birlikte korundu. Parçalar daha sonra %90 formik asit içinde elektrolizle hızlandırılmış dekalsifikasyon işlemine tabi tutuldular. Doku takip işlemi sonrası kesitler parafine gömüldü. Mikrotom ile her dilimden 5µm kalınlığında kesitler alınıp Hematoksilen-Eozin (HE) ve Trikrom boyamaları yapıldı. He ve ark. ve Hinton ve ark. tarafından tanımlanan analiz parametreleri ve skala ile lumbosakral fasyadan, dura mater ve sinir köklerine kadar olan alanda epidural fibrozis, fibroblast ve enflamatuar hücre yoğunlukları, araknoidal yapışıklık, kemik rejenerasyonu, kırıldak rejenerasyonu ve dura kalınlığı gruplar hakkında bilgisi olmayan

uzman patolog tarafından değerlendirildi (69). Ki-kare ve Mann-Whitney U testleri kullanılarak bulguların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadıkları değerlendirildi ( $P < 0.005$ ).

Histopatolojik değerlendirme He ve ark. (34) ve Hinton ve ark. (35) tarafından tanımlanan ve önceki bir çok benzer modelde uygulanan aşağıda açıklanan ölçütlerle yapıldı.

- Epidural skar dokusunun değerlendirilmesi;

Grade 0: Skar formasyonu olmayan dura mater,

Grade I: Skar dokusu ile dura mater arasında sadece ince fibröz bantların bulunması,

Grade II: Laminektomi defektinin 2/3'den daha az bir alanda skar dokusu bulunması,

Grade III: Laminektomi defektinin 2/3'den daha geniş bir alanda bulunan ve/veya sinir köklerine yayılan skar dokusu.

- Fibroblast yoğunluğu;

Grade I: 400 büyütmedeki her bir alanda 100'den daha az fibroblast bulunması,

Grade II: 400 büyütmedeki her bir alanda 100-150 arasında fibroblast bulunması

Grade III: 400 büyütmedeki her bir alanda 150'den daha fazla fibroblast bulunması

- Enflamatuar hücre yoğunluğu;

Grade I: 400 büyütmedeki her bir alanda 100'den az enflamatuar hücre bulunması

Grade II: 400 büyütmedeki her bir alanda 100-150 arasında enflamatuar hücre bulunması

Grade III: 400 büyütmedeki her bir alanda 150'den fazla enflamatuar hücre bulunması

- Araknoid materin dura matere fibrozise sekonder yapışıklığı, kemik ve kırıldak rejenerasyonu var/yok şeklinde değerlendirildi.
- Dura materin fibrozise sekonder kalınlaşması ise aynı kesitte laminektomi altında ve omuriliğin ön tarafında, orta hatta ölçülen dura kalınlıklarının oranları karşılaştırılarak, 'kalınlaşma yüzdesi' şeklinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Genel Bulgular

Operasyon sonrası dört hafta içinde ölen ya da herhangi bir nedenle çalışma dışı bırakılan denek olmadı. Hiçbir denekte erken ya da geç dönemde nörolojik defisit, BOS kaçağı ve enfeksiyon tespit edilmedi. Cilt ve lumbosakral fasya iyileşmelerinde farklılık saptanmadı.

Tüm ölçütlere yönelik değerlendirme sonuçları Tablo 4.1. ve Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

### 4.2. Kontrol Grubu (K)

Fibrotik ölçütlerle yapılan değerlendirme sonuçları beklendiği gibi kontrol grubunda belirgin olarak yüksek çıktı. Bu grupta hiç Grade I fibrozis ve Grade I enflamatuar hücre yoğunluğu görülmedi. Üç denekte (%42.8) Grade II, dört denekte (%57.1) Grade III fibrozis görüldü. İnflamatuar hücre yoğunluğu beş denekte (%71.4) Grade II ve iki denekte (%28.5) Grade III'tü. Fibroblast yoğunluğu iki denekte (%28.5) Grade I, üç denekte (%42.8) Grade II, ve yine iki denekte (%28.5) Grade III olarak saptandı. Tüm deneklerde araknoid materin fibrozis sonucu dura matere yapışık olduğu görüldü. Kemik rejenerasyonu 5 denekte (%71.4) ve kırıldak rejenerasyonu 6 denekte (%85.7) mevcuttu. Dura kalınlığındaki artış oranları da %20 ile %40 arasında değişmekteydi (Tablo 4.1.).

### 4.3. Mikroküre Grubu (MK)

Bu grupta hiç Grade III epidural fibrozis görülmezken beş denekte (%71.4) Grade I, iki denekte de (%28.5) Grade II fibrozis saptandı. Fibroblast yoğunluğu üç denekte (%42.8) Grade I, üç denekte (%42.8) Grade II, bir denekte ise (%14.2) Grade III olarak ölçüldü. İnflamatuar hücre yoğunluğu ise bir denekte (%14.2) Grade I, beş denekte (%71.4) Grade II, bir denekte (%14.2) Grade III'tü. Dura kalınlık artış oranları bir denekte (%14.2) %20, beş denekte (%71.4) %10 olarak ölçüldü. Bir denekte ise (%14.2) dura

kalınlığında değişiklik gözlemlenmedi. Kemik ve kırıkta rejenerasyonu ise yalnızca bir denekte (%14.2) mevcuttu.

**Tablo 4.1.** Histopatolojik inceleme sonuçları (K: Kontrol, MK: Mikroküre, C: Kitosan, D: Sistemik deksametazon grubuna ait denekler).

Denekler	EPİDURAL FİBROZİS (Grade)	FİBROBLAST YOĞUNLUĞU (Grade)	ENFLAMATUAR HÜCRE YOĞUNLUĞU (Grade)	DURA KALINLIĞI (%Artış)
K1	2	1	2	20
K2	3	3	2	30
K3	3	2	2	30
K4	2	2	3	20
K5	3	3	3	40
K6	3	2	2	30
K7	2	1	2	20
MK1	1	1	2	10
MK2	2	2	2	10
MK3	1	1	1	0
MK4	1	2	2	10
MK5	1	2	2	10
MK6	1	1	2	10
MK7	2	3	3	20
C1	2	2	2	20
C2	2	2	2	20
C3	3	3	3	30
C4	1	2	1	20
C5	1	1	1	20
C6	2	2	3	20
C7	2	2	2	20
D1	2	2	1	20
D2	3	2	2	30
D3	1	1	1	10
D4	1	2	2	20
D5	2	1	2	20
D6	1	1	2	10
D7	2	2	2	20

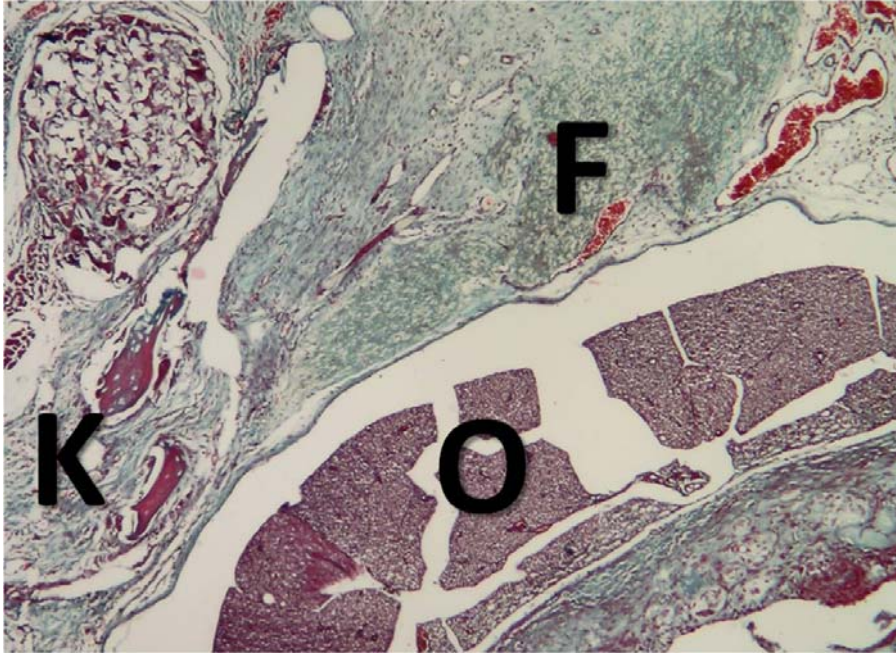
**Tablo 4.2.** Histopatolojik inceleme sonuçları (K: Kontrol, MK: Mikroküre, C: Kitosan, D: Sistemik deksametazon grubuna ait denekler).

Denekler	ARAKNOİDAL FİBROZİS	KEMİK REJENERASYONU	KIKIRDAK REJENERASYONU
K1	+	-	-
K2	+	+	+
K3	+	+	+
K4	+	+	+
K5	+	+	+
K6	+	+	+
K7	+	-	+
MK1	-	-	-
MK2	+	-	-
MK3	-	-	-
MK4	+	-	-
MK5	-	-	-
MK6	-	-	-
MK7	+	+	+
C1	+	-	-
C2	-	-	-
C3	+	+	+
C4	-	-	-
C5	-	-	-
C6	+	+	+
C7	+	+	+
D1	+	+	+
D2	+	+	+
D3	-	-	-
D4	+	+	+
D5	-	-	-
D6	-	-	-
D7	+	+	+

#### 4.4. Kitosan Grubu (C)

Saf kitosan kullanılan bu grupta epidural fibrozis iki denekte (%28.5) Grade I, dört denekte (%57.1) Grade II ve bir denekte (%14.2) Grade III olarak ölçüldü. Kitosana karşı immun yanıtı yani biyouyumluluk durumunu

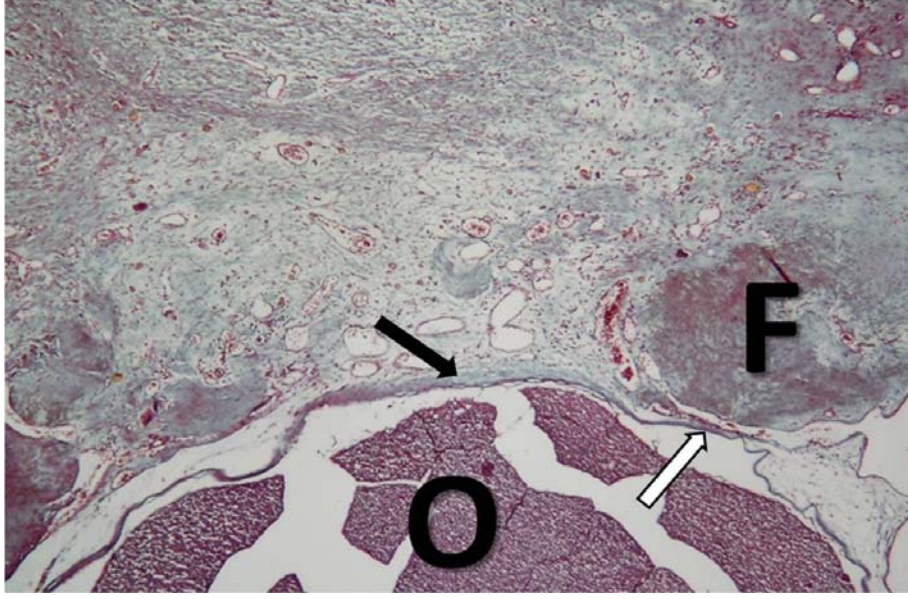
gösterecek olan enflamatuar hücre sayımlarının 2 denekte (%28.5) Grade I, 3 denekte (%42.8) Grade II ve yine 2 denekte (%28.5) Grade III olduğu görüldü. Fibroblast sayımlarının gradelere dağılımının dikkat çekici olmadığı izlendi. Dura kalınlık artış oranları ise altı denekte (%85.7) %20 bir denekte de (%14.2) %30 olarak ölçüldü. Araknoid yapışıklığı, kemik ve kırıldak rejenerasyonları da yine belirgin bir yükseklik göstermiyordu.



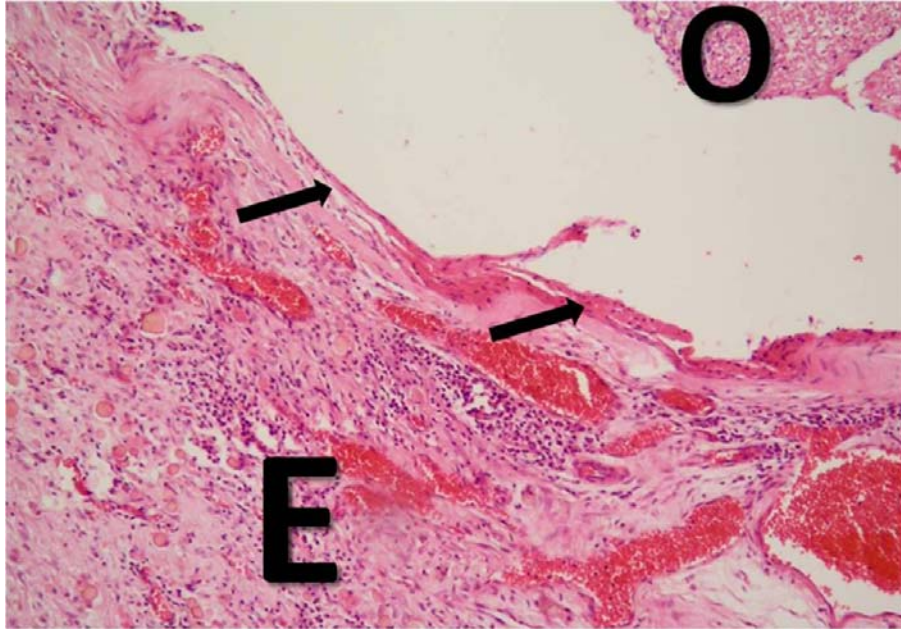
**Şekil 4.1.** Kontrol grubundan bir denekte Grade III epidural fibrozis.  
F: Fibrozis, O: Omurilik, K: Kemik rejenerasyon alanları (Trikrom, x40).

#### **4.5. Sistemik Dekametazon Grubu (D)**

Üç denekte (%42.8) Grade I, üç denekte (%42.8) Grade II ve bir denekte (%14.2) Grade III epidural fibrozis saptandı. Fibroblast yoğunluğu üç denekte (%42.8) Grade I, dört denekte (%57.1) Grade II idi. Bu grupta Grade III fibroblast yoğunluğuna rastlanmadı. İnflamatuar hücre yoğunluğu ve dura kalınlık artış oranı dikkat çekici bir yükseklik göstermiyordu. Hepsi de aynı üç denekte olmak üzere araknoid tutulumu, kemik ve kırıldak rejenerasyonu mevcuttu.

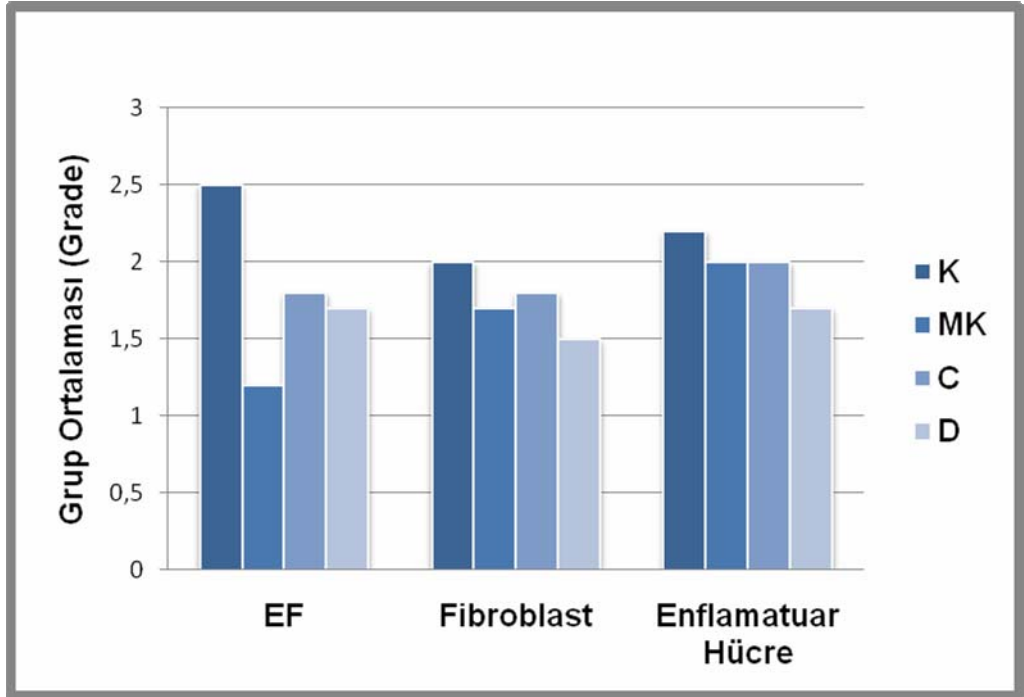


**Şekil 4.2.** Mikroküre grubundan Grade I epidural fibrozise örnek. Dura üzerinde ince fibrotik band (siyah ok) ve araknoidal fibrozis (beyaz ok) mevcut F: Laminektomi sınırındaki fibrozis, O: Omurilik (Trikrom, x40).

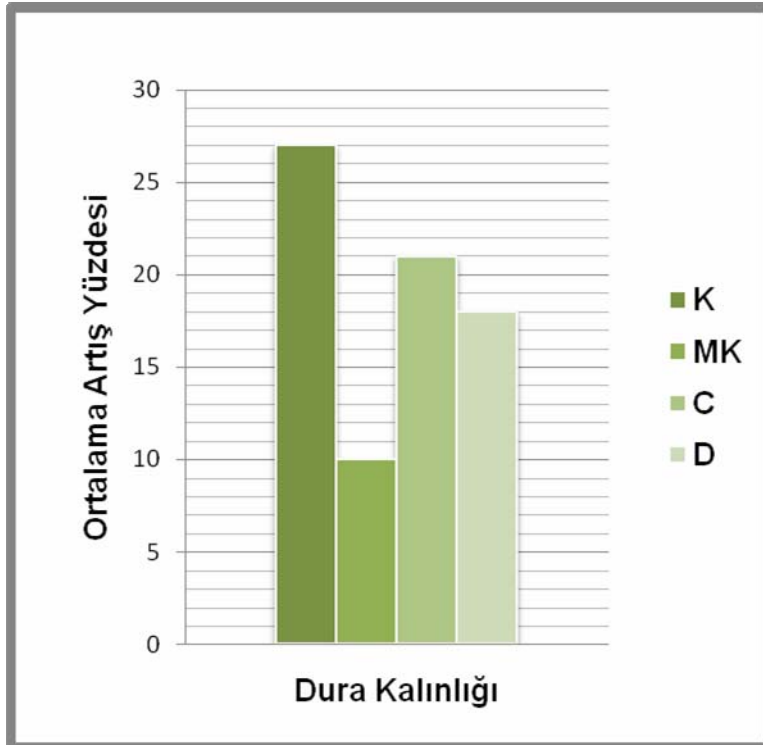


**Şekil 4.3.** Kontrol grubundan bir denekte yoğun enflamasyon alanları içeren epidural bölge. O: omurilik, E: Enflamatuar hücrelerin koyu renkli boyandığı alanlar. Dural kalınlaşma ve araknoidal fibrozis siyah oklarla gösterilmiştir (Hematoksilen-Eozin, x40).

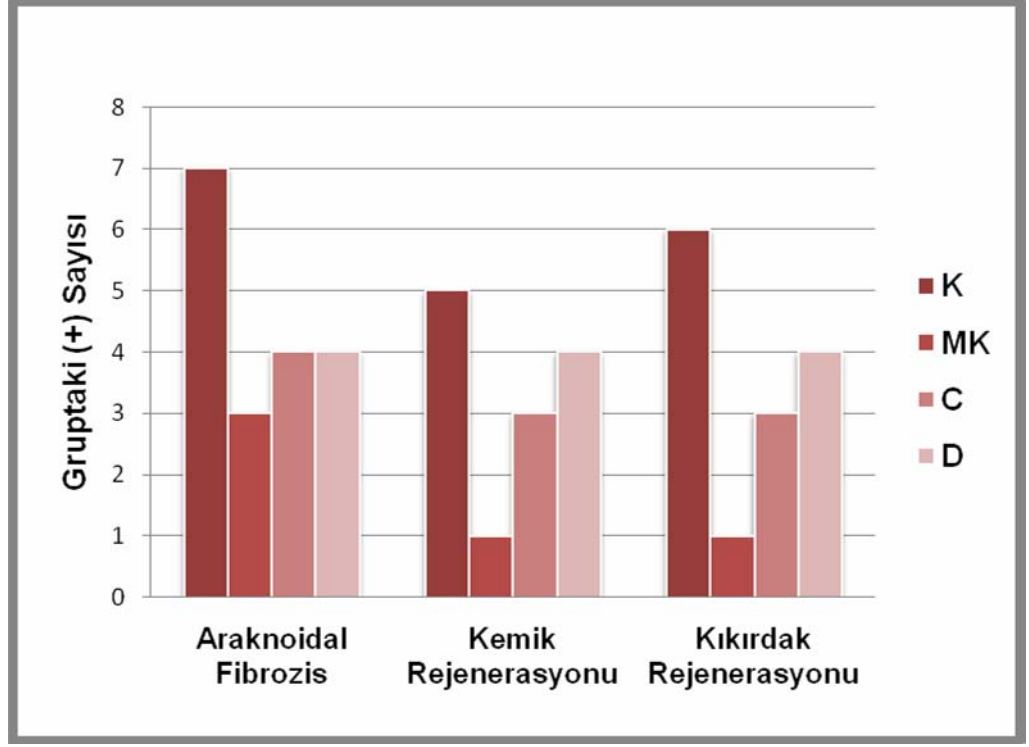
**Tablo 4.3.** Epidural fibrozis, fibroblast yoğunluğu ve enflamatuar hücre yoğunluğu yönünden grup ortalamalarının karşılaştırılması



**Tablo 4.4.** Dural kalınlaşma oranları yönünden grup ortalamalarının karşılaştırılması



**Tablo 4.5.** Her grupta araknoidal fibrozis, kemik ve kıkırdak rejenerasyonu gösteren deneklerin sayılarının karşılaştırılması



#### 4.6. Gruplararası Karşılaştırma

Mikroküre grubunun kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmalarında tüm ölçütlerde mikroküre grubundaki fibrotik aktivitenin kontrol grubuna göre daha az olduğu görüldü. Bunlardan epidural fibrozis ( $p=0.010$ ), dura kalınlık artış oranı ( $p=0.010$ ), araknoid tutulumu ( $p=0.018$ ), kemik rejenerasyonu ( $p=0.31$ ) ve kıkırdak rejenerasyonu ( $p=0.008$ ) ölçütlerindeki farklar istatistiki olarak anlamlı bulundu.

Saf kitosan kullanılan grupta, çalışmanın temel amaçlarından birisinin de kitosanın biyoyumluluğunun belirlenmesi olması nedeniyle en merak edilen değerlendirme enflamatuar ve fibrotik hücre yoğunluklarıydı. Bu ölçütlerde kitosan grubu ile kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.287, 0.558$ ). Bu sonuçlar bize mikroküre hammadresi olarak kullanılan kitosanın biyoyumluluğunu kanıtlamış oldu.

Mikroküre ve kitosan grubu arasındaki ikili değerlendirmede dikkat çeken bulgular ise iki grup arasında epidural fibrozis ( $p=0.029$ ), fibroblast yoğunluğu ( $p=0.047$ ), dura kalınlık artış oranı ( $p=0.04$ ), kemik rejenerasyonu ( $p=.023$ ) ve kırıldak rejenerasyonu ( $p=0.023$ ) ölçütlerinde anlamlı fark olmasıydı. Bu da mikroküre içeriği olan deksametazonunun fibrozis gelişimini engellemede etkin olduğunu gösterdi.

Bir başka ikili değerlendirme de mikroküre grubu ile sistemik deksametazon grubu arasında yapıldı. Bu iki grup arasında antifibrotik özellikler yönünden anlamlı bir fark bulunmadı. Yani mikrokürelerle dokuya verilen deksametazonun sistemik verilen kadar fonksiyonel olduğu görülmüş oldu.

## 5. TARTIŞMA

Epidural fibrozis, görölme sıklığı, tedavisindeki güçlükler, neden olduğu iş gücü kayıpları, tanı ve tedavi masrafları sebebiyle hem klinisyenler hem de ekonomik açıdan toplumlar için üstesinden gelinmesi gereken problemlerden birini oluşturmaktadır.

LaRocca ve MacNab'ın 1974'te laminektomi membranı adıyla epidural fibrozisi tanımlamasından bu yana yoğunlaşan, bir çok deneysel ve klinik çalışma yapılmıştır. İddialı ürünler sunulmuş ise de bugün klinik pratikte kullanılan yöntem ve ürünlerin toplamı bir elin parmaklarını geçmez. Uzun dönem klinik çalışmalarla desteklenen çok az ürün mevcuttur (24, 44, 59). Mevcut tablo, bu konudaki araştırmaların süreceğini göstermektedir.

Günümüzde de özellikle yeni geliştirilen ilaç ve yöntemlerin etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla deneysel epidural fibrozis çalışmaları yoğun bir şekilde devam etmektedir. Deneysel çalışmalarda epidural fibrozisin histopatolojik değerlendirmesi için He ve ark. ve Hinton ve ark.'nın çalışmalarında tanımladıkları kriterler referans kriterler olmuştur (34, 35). Biz de çalışmamızda bu çalışmalarda tanımlanan epidural fibrozis yoğunluğu ve uzanımı, fibroblast ve enflamatuar hücre sayımı ile kemik ve kırıkta rejenerasyonlarını değerlendirdik.

Kemik ve kırıkta rejenerasyonu kriterlerini tanımlayan He ve ark. laminektomi alanlarında yeni kemik oluşumunun başladığını ve osteoblastların aktive olduğunu belirtmişler, Einhaus ve ark. ise operasyon sonrası 4 hafta sonunda laminektomi defektinde %5-10 küçölme olduğunu saptamışlardır (24, 34). Mevcut çalışmada ise kemik ve kırıkta rejenerasyonu yönünden gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark görülme de, kontrol grubu ile sistemik deksametazon grubunda rejenerasyonların diğer gruplara oranla daha fazla olduğu görölmüştür. Kontrol grubundaki sonuç şaşırıcı değilken, sistemik deksametazon grubundaki yüksekliğin nedeni ilgili dokuların görece az kanlanması nedeniyle ilacın bölgeye istenilen oranda ulaştırılamaması olarak düşünölmüştür.

Bu klasik kriterlere ek olarak, dura materin laminektomi altındaki kalınlığının omuriliğin ön tarafında, orta hattaki kalınlığıyla oranını da fibrozise sekonder kalınlaşmayı gösteren bir kriter olarak kullandık. Omuriliğin önündeki ölçüm noktası, cerrahi alandan uzak bir kontrol noktası olması için seçildi. Böylece hem kontrolü kendi içinde bir karşılaştırma yapılabildi hem de ortalama dura kalınlığı gibi referans bir parametreye ihtiyaç duyulmamış oldu. Ancak bu ölçümün sağlıklı olabilmesi için kesitlerin oblik olmamasına özellikle dikkat edildi. Çalışmamızda dura kalınlık artışının fibrozisin yüksek olduğu gruplarda, özellikle kontrol grubunda yüksek olduğunu gözlemledik. Ancak ışık mikroskopuyla yapılan bu morfometrik incelemenin daha standardize ve detaylı olarak yapılabileceği kanısındayız.

Bulguları detaylı incelediğimizde tüm değerlendirme parametrelerinde gruplar içinde farklı sonuçlar olduğu, yani grup içi hep aynı sonucun tekrarlanmadığı görülmüştür. Bunun nedenleri olarak da perioperatif hemoraji, laminektomi genişliği ve deneklerin rejenerasyon kapasitesindeki farklılıklar düşünülmüştür. Bunlardan kontrol edilebilen değişkenler operasyon alanının genişliği ile ilgilidir. Yani aşırı skar oluşumunu azaltmak için mikrocerrahi girişim ve iyi hemostaz epidural fibrozisin önlenmesinden etkilidir. Mikrocerrahi girişim paravertebral kaslarda, ligamentum flavumda ve epidural yağ dokusunda en az zarara neden olarak enflamatuar yanıtın sınırlı kalmasına neden olur. Ayrıca doku kaybı ne kadar çok olursa fibrozisin o kadar geliştiği göz önüne alınırsa daha az doku kaybına neden olması sebebiyle mikrocerrahi girişim tercih edilmelidir. Kan ürünlerinin enflamatuar yanıtı ve fibrozisi şiddetlendirmesi nedeniyle cerrahi alan mutlaka iyi bir hemostaz yapıldıktan sonra kapatılmalıdır. Literatürde erekör spina kaslarından kaynaklanan fibroblastların epidural aralıktaki hematoma içine göç ederek skar dokusunun büyük kısmını oluşturduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır (44). Bu sonuç mikrocerrahinin ve de ek olarak iyi bir hemostazın epidural fibrozisin şiddetinin azaltmaktaki etkinliğini desteklemektedir.

Başarısız bel cerrahisi sendromu tedavi yöntemlerinin geniş spektrumunu ve maliyetlerinin büyük rakamlara ulaşması nedeniyle ekonomiye

getirdiği yük de fazla olmaktadır. Tüm bu etkenler göz önüne alındığında etkin ,kolay uygulanır ve maliyeti ucuz tedavi metodları tercih sebebi olmalıdır

Epidural fibrozis ile ilgili literatürlerde, ilaçlardan sentetik polimerlere, radyasyondan amniyotik membrana kadar birçok ajana rastlanır (29, 56). Ancak klinik pratikte kullanılan ticari ürün sayısı oldukça azdır (13, 24, 59).

Klinik ve deneysel olarak en çok kullanılan materyallerden biri otojenik yağ greftleridir. Serbest yağ greftlerinin skar formasyonunu engellemediği ancak duramater ile çevre doku arasında iyi bir anatomik bariyer sağlayarak yapışıklığı azalttığı gösterilmiştir (31). Laminektomi defektine yerleştirilen yağ greftlerinin zamanla hacminin %50'sini kaybettiği, serbest greftlerin semptomatik sinir kökü basısı ve kist oluşumu gibi komplikasyonlara neden olabileceği yazılmışsa da Pospiech ve ark (56) karşılaştırmalı çalışmalarında en iyi sonuçları yağ greftleri kullanarak elde ettiklerini bildirmişlerdir.

He ve ark., çalışmalarında, sistemik olarak bir nonsteroid anti-enflamatuar olan ketoprofen uygulamış, postoperatif 8, 15, 30 ve 90. günlerde sakrifiye ettikleri deneklerde yapılan patolojik incelemelerde tedavi grubunda % 40 oranında daha az epidural fibrozis gelişimi saptamışlardır (34).

Gerszten ve ark. hem rat hem de köpek modellerinde yaptığı çalışmalarda, düşük doz radyoterapinin postoperatif skar dokusunun yaygınlığını, yoğunluğunu ve yapışıklığını azalttığını göstermişlerse de radyasyonun yan etkilerinden dolayı bu yöntemin rutin kullanıma girmesi olanaksız gibi görünmektedir (29,30).

Enflamasyon ve rejenerasyonun iç içe olaylar dizisi olduğunu hatırlarsak, hücre proliferasyonuna getirilen blok, bağ doku oluşumunu sınırlayabilecektir. Bu düşünce ile epidural fibrozis tedavisinde kemoteropötik ajanlarla ilgili çalışmalar da bulunmaktadır. Mitomisin C, 5-florourasil, siklosporin A ve en son olarak da temozolamid literatürde yer alan, epidural fibrozisin önlenmesinde kullanılmış ve başarılı sonuçlar alındığı bildirilen kemoteropötik ajanlardır (5,23,45,46,78). Ancak yine de hiç biri klinik kullanıma girebilmiş değildir.

Amidon oksit jel, polietilen oksit/polibutilenterepilat kopolimer epidural fibrozisi önlemeye yönelik denenen jel kıvamındaki maddeler olup, bunların da fibrozisi önlemede etkili oldukları bildirilmiştir. Ancak bu maddeler de klinik uygulamada rutin olarak kullanılmamaktadır.

Kardiyovasküler doku yapışıklıklarını önlemek için kullanılan polytetrafloroetilen yapıda bir madde olan Goretex cerrahi membranlarının da epidural fibrozisi önlemedeki etkinliği araştırılmışsa da yapılan çalışmalar, bu membranın da epidural fibrozisi engellemede yeterli derecede etkili olmadığını göstermiştir (21).

Fibroblast büyümesinin kitosan-polivinil pirolidon hidrojel ile inhibe edildiğini savunan çalışmalar da vardır. Bu madde epidural fibrozisi önlemeye yönelik denenen jel kıvamındaki bir başka madde olup, etkinliğine ait bir takım sonuçlar bildirilmiştir. Ancak henüz klinik uygulamada kullanılmamaktadır (60).

Diğer bir çalışmada da Quist ve Dehert polietilen oksit/polibutilenterepilat kopolimer ile skar formasyonu ve adhezyonları önlediklerini göstermişlerdir (58).

Üzerinde sıkça çalışılan diğer bir ajan da sodyum hyaluronattır. Hyaluronik asit enflamatuar hücre migrasyonunun regülasyonunda önemli rol oynar. İn vitro çalışmalarda hyaluronik asitin lenfosit, makrofaj ve granulosit migrasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Sodyum hyaluronat inert, viskoz ve biyoyararlanımı olan bir ajandır. Bu özellikleri ile epidural fibrozisi azalttığı gösterilmiştir (66, 67).

En son geliştirilen karbonhidrat polimeri olan Adcon-L (Gliatech Inc., Cleveland, OH, USA) deneysel ve klinik çalışmalarda kullanılmış ve bu anti-adhezyon bariyer jelin epidural fibrozisi anlamlı biçimde azalttığı gösterilmiştir (13, 24, 74).Günümüzde bazı merkezlerde bu sonuçlara dayanarak Adcon-L düzenli olarak kullanılmaktadır (59).

Epidural fibrozis ile ilgili en son yayınlardan biri de Tao ve Fan tarafından yapılan deneysel çalışmadır. Bu çalışmada çeşitli şekillerde hazırlanmış amniyotik membranlar kullanılmış ve sonuçların fibrozisi engellemede başarılı olduğunu bildirilmiştir (70).

Çalışmamızda kullanılan aktif madde deksametazondur. Deksametazon, hem sistemik hem topikal antiinflamatuvar etkinliği uzun yıllardır klinik pratikte tecrübe edilmiş bir glukokortikoiddir. Yüksek antiinflamatuvar etkisinin yanısıra düşük mineralokortikoid etkisi nedeniyle günümüz tıbbında yaygın olarak kullanılmaktadır (75). Sodyum tutucu etkisi diğer glukokortikoidlere göre daha az olsa da, sistemik kullanımda oldukça ağır yan etkileri vardır (Bkz. Genel Bilgiler bölümü). Bu yüzden mevcut çalışmada deksametazonun bölgesel kontrollü salınımı ile daha düşük dozda ve dolayısıyla daha düşük yan etki profiliyle etkin olması sağlanarak fibrozis engellenmeye çalışıldı.

Kullanılan mikrokürelerin aktif madde yoğunluğu %15, salınım süresi ise 180 dakikaydı. Sistemik doz ise 0.2mg/kg'dı. Her iki yöntemle de deneklere birbirine yakın dozda ilaç verilmiş oldu. Ancak bölgesel ilaç uygulanan grupta, ilk geçiş etkisi ve sistemik ilaç eliminasyonu olmadığı için etkinlik çok daha yüksekti.

Steroidlerin antifibrotik etkisinin sistemik kullanımda 3 gün sürdüğü daha sonra böyle bir etki alınamadığı bildirilmiştir (75). Mikrokürelerimizin salınım süresi ise yalnızca 180 dakikaydı. Bu sürenin uzatılması halinde daha etkili bir ilaç modeli elde edilebileceği öngörülmektedir.

Mikrokürelerin hammaddesi olan kitosan biyoyumlu olarak bilinen ve modern tıpta da kullanılan bir maddedir. Kitosan grubunda özellikle maddeye karşı reaksiyon durumunu gösterecek olan enflamatuvar hücre sayımları bizim için önemlidir. Ancak sonuçta bu gruptaki enflamatuvar hücre sayımları diğerlerinden farklı çıkmadı, böylece mikroküre yapımında kitosan kullanımının biyoyumluluk problemi oluşturmadığı sonucuna varıldı.

Bir başka önemli nokta da deksametazon ya da kitosan mikrokürelere bağlı olarak hiçbir denekte duranın zarar görmemiş olmasıdır. Bu da adı geçen maddelerin bölgesel kullanımının güvenilirliğini göstermektedir.

Her ne kadar değerlendirme ölçütlerimiz epidural fibrozis ile ilgili deneysel çalışmalarda geleneksel olarak kullanılan ölçütlerse de çalışmamızın bulgularını önceki çalışmaların bulgularıyla direkt karşılaştırmak mümkün olmamıştır. Ancak sonuçlarımızı karşılaştırdığımızda

kitosan mikroküreler içinde deksametazon uygulamasının güvenli ve etkin bir yöntem olabileceği düşünölmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma ile EF'in önlenmesinde deksametazon içeren mikrokürelerin kullanımı ratlarda denenmiş ve sonuçlar ilgili maddenin etkin ve güvenli olduğu yönünde yorumlanmıştır.

Mikroküreler ile bölgesel kontrollü ilaç verilmesi sağlanabilmiş böylece deksametazonun iyi bilinen antifibrotik özelliğinden, sistemik yan etkiler olmadan faydalanılmıştır.

Çalışmamız EF önlenmesinde mikrokürelerin kullanıldığı ilk çalışmadır. Başarılı sonuçlarımız, bu ilaç taşıyım yöntemiyle ilgili çalışmalar için ümit vaat edici olmuştur.

Kullandığımız mikroküre hammaddesi olan kitosan biyoyumlu bir maddedir ve bu çalışmada kitosana bağlı bir yan etki görülmemiştir.

Mikroküreler ile ilaç taşıyımını geliştirmekte olan bir teknolojidir ve değişik hammaddelerle yapılan mikroküreler içinde yine değişik aktif maddelerin çalışılması gerekir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Akdemir H, Paşaoğlu A, Selçuklu A, Öztürk F, Kurtsoy A; Prevention of adhesions after laminectomy: an experimental study in dogs, *Res Exp Med* 193(1):39-46, 1993.
2. Akın ON. Başarısız bel cerrahisi sendromu; Temel nöroşirürji, Aksoy K(ed), Cilt 2, TND yayınları, Ankara, 1081-1089, 2005.
3. Akkerveeken PF, Kraan WV, Muller JW; The fate of the free fat graft. Aprospective clinical study using CT scanning, *Spine* 11(5):501-504, 1986.
4. Albelda SM, Smith CW, Ward PA; Adhesion molecules and inflammatory injury. *FASEB J*, 8(8):504-512, 1994.
5. Aydıncağ Ö; Ratlarda lomber laminektomi sonrası ortaya çıkan epidural fibrozisin önlenmesinde temozolamid'in etkisi. Beyin ve sinir cerrahisi uzmanlık tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2007.
6. Barberá J, Gonzales J, Esquerdo J, Broseta J, Barcia-Salorio JL; Prophylaxis of the laminectomy membrane. An experimental study in dogs, *J Neurosurg* 49(3):419-424, 1978.
7. Baykal A, Özdemir A, Renda N, Korkmaz A, Sayek İ; The effect of octreotide on postoperative adhesion formation, *Can J Surg* 43(1):43-47, 2000.
8. Beghe F, Menicagli C, Neggiani P, Zampieri A, Trallori L, Teta E, Rossini S; Lyophilized non-denatured type-I collagen (Condress) extracted from bovine Achilles' tendon and suitable for clinical use, *Int J Tissue React* 14 Suppl:11-19, 1992.
9. Berker E; Başarısız bel cerrahisi sendromu. Bel ağrısı tanı ve tedavisi. Özcan E, Ketenci A (ed), İstanbul, Nobel Kitabevi, 319-326, 2002.

10. Blauer KL, Collins RL; The effect of intraperitoneal progesterone on postoperative adhesion formation in rabbits, *Fertil Steril* 49(1):144-149, 1988.
11. Boot DA, Hughes SPF; The prevention of adhesions after lumbar laminectomy. Adverse results of Zenoderm implantations into laminectomy sites in rabbits, *Clin Orthop Relat Res* 215:296-302, 1987.
12. Bora H, Aykol Ş, Akyürek N, Akmansu M, Ataoğlu Ö; Inhibition of epidural scar tissue formation after spinal surgery: External irradiation vs spinal membrane application, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51(2):507-513, 2001.
13. Boyacı S, Bekar A, Kocaeli H, Doygun M, Tolunay Ş; Bel cerrahisi sonrası peridural fibrozisin önlenmesinde Adcon-L'in etkinliği, *Türk Nöroşir Derg* 10:102-108, 2000.
14. Braverman DL, Slipman CW, Lenrow DA; Using gabapentin to treat failed back surgery syndrome caused by epidural fibrosis: A report of two cases, *Arch Phys Med Rehabil* 82(5):691-693, 2001.
15. Bryant MS, Bremer AM, Nguyen TQ; Autogenic fat transplants in the epidural space in routine lumbar spine surgery, *Neurosurgery* 13(4):367-370, 1983
16. Buckenmaier CC 3rd, Pusateri AE, Harris RA, Hetz SP; Comparison of antiadhesive treatments using an objective rat model, *Am Surg* 65(3):274-282, 1999.
17. Burton CV, Kirkaldy-Willis WH, Young-Hing K, Heithoff KB; Causes of failure of surgery on lumbar spine, *Clin Orthop Relat Res* 157:191-199, 1981.
18. Cengizhan E; Yara iyileşmesinin histopatolojisi, Tüm yönleri ile yara iyileşmesi. Ankara, Türk Dermatopatoloji Derneği, 17-20, 1996.
19. Çolak A, Baybek M, Aydın NE, Renda N, Açıkgöz B; Effect of CO2 laser on spinal epidural fibrosis, *Acta Neurochir (Wien)* 138(2):162-166, 1996.

20. Damjanov I, Linder J; Inflammation and regeneration, Anderson's pathology, tenth edition, Mosby, Philadelphia, 387-416, 1996.
21. DiFazio FA, Nichols JB, Pope MH, Frymoyer JW; The use of expanded polytetrafluoroethylene as an interpositional membrane after lumbar laminectomy, *Spine* 20(9):986-991, 1995.
22. Di Zerega GS, Cortese S, Rodgers KE, Block KM, Falcone SJ, Juarez TG, Gerg R; A modern biomaterial for adhesion prevention, *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 81(1) 239-250, 2007.
23. Dogulu F, Kurt G, Emmez H, Erdem O, Memis L, Baykaner K, Ceviker N; Topical mitomycin C-induced inhibition of postlaminectomy peridural fibrosis in rabbits, *J Neurosurg* 99(1 Suppl):76-79, 2003
24. Einhaus SL, Robertson JT, Dohan FCJ, Wujek JR, Ahmad S; Reduction of peridural fibrosis after lumbar laminotomy and discectomy in dogs by a resorbable gel (Adcon-L), *Spine* 22(13):1440-1447, 1997.
25. Ekici G; Metakrilik asit aşılانmış kitosan kürelerin karakterizasyonu ve lizozim enziminin saflaştırılmasında kullanılması. Fizikokimya yüksek lisans tezi, Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2006.
26. Emmez H, Kardeş O, Doğulu F, Kurt G, Memiş L, Baykaner MK; Role of antifibrotic cytokine interferon-gamma in the prevention of postlaminectomy fibrosis in rats, *Neurosurgery* 62 (6) 1351-1357, 2008.
27. Feldmann M, Brennan FM; Cytokines and disease, *Cytokine Reference*, Oppenheim JJ, Feldmann M (ed), Vol 1, Academic Press, San Diego, 35-51 2001.
28. Fransen P; Safety of carboxymethylcellulose/polyethylene oxide for the prevention of adhesions in lumbar disc herniation – consecutive case series review, *Ann Surg Innov Res*, 2:2 doi:10.1186/1750-1164-2-2, 2008.

29. Gerszten PC, Moossy JJ, Flickinger JC, Gerszten K, Kalend A, Martinez AJ; Inhibition of peridural fibrosis after laminectomy using low-dose external beam radiation in a dog model, *Neurosurgery* 46(6):1478-1485, 2000.
30. Gerszten PC, Moossy JJ, Bahri S, Kalend A, Martinez AJ; Inhibition of peridural fibrosis after laminectomy using low-dose external beam radiation in a rat model, *Neurosurgery* 44(3): 597-602, 1999.
31. Gill GG, Sakovich L, Thompson E; Pedicle fat graft for the prevention of scar formation after laminectomy. An experimental study in dogs, *Spine* 4(2):176-186, 1979.
32. Gill GG, Scheck M, Kelley ET, Rodrigo JJ; Pedicle fat grafts for the prevention of scar in low back surgery. A preliminary report on the first 92 cases, *Spine* 10(7):662-667, 1985.
33. Hadani M, Ram Z, Horowitz A, Shacked I; Silicon prevents post laminectomy epidural root adhesions. An experimental study in rats, *Acta Neurochir (Wien)* 123(3-4):153-156, 1993.
34. He Y, Revel M, Loty B; A quantitative model of post-laminectomy scar formation. Effects of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, *Spine* 20(5):557-563, 1995.
35. Hinton JL, Warejcka DJ, Mei Y, McLendon RE, Laurencin C, Lucas PA, Robinson JS; Inhibition of epidural scar formation after lumbar laminectomy in the rat, *Spine*, 20(5):564-570, 1985.
36. Jacobs RR, McClain O, Neff J; Control of post laminectomy scar formation, an experimental and clinical study, *Spine* 5(3):223-229, 1980.
37. Kahanovitz N, Viola K, Muculloch J; Limited surgical discectomy and microdiscectomy, *Spine* 14(1):79-81, 1989.
38. Karaca İ; Polivinil alkol/sodyum aljinat ve polivinil alkol/kitosan mikrokürelerden salisilik asidin kontrollü salımı. Kimya yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2006.

39. Keller JT, Dunsker SB, McWhorter JM, Ongkiko CM, Saunders MC, Mayfield FH; The fate of autogenous grafts to the spinal dura. An experimental study, *J Neurosurg* 49(3): 412-418, 1978.
40. Klopp LS, Welch WC, Tai JW, Toth JM, Cornwall GB, Turner AS; Use of polylactide resorbable film as a barrier to postoperative peridural adhesion in an ovine dorsal laminectomy model, *Neurosurg Focus* Mar 15;16(3): E2, 2004,
41. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL; Acute and chronic inflammation, Repair: Cell regeneration, fibrosis and wound healing: Basic Pathology 6th. Edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 25-60, 2000.
42. Langenskiöld A, Kiviluoto O; Prevention of epidural scar formation after operations on the lumbar spine by means of free fat transplants. A preliminary report, *Clin Orthop Relat Res*, 115:92-95,1976.
43. Langenskiöld A, Valle M; Epidurally placed free fat grafts visualized by CT scanning 15-18 years after discectomy, *Spine* 10(1):97-98, 1985.
44. LaRocca H, MacNab I; The laminectomy membrane. Studies in its evolution, characteristics, effects and prophylaxis in dogs, *J Bone Joint Surg (Br)* 56:545-550, 1974.
45. Lee JY, Stenzel W, Ebel H, Wedekind C, Ernestus RI, Klug N; Mitomycin C in preventing spinal epidural fibrosis in a laminectomy model in rats, *J Neurosurg*, Jan;100(1 Suppl Spine):52-55, 2004.
46. Lee JY, Stenzel W, Löhr M, Stützer H, Ernestus RI, Klug N; The role of mitomycin C in reducing recurrence of epidural fibrosis after repeated operation in a laminectomy model in rats, *J Neurosurg Spine*, Apr;4(4):329-333, 2006.
47. Llado A, Sologaitua E, Guimera J, Marin M; Expanded polytetrafluoroethylene membrane for the prevention of peridural fibrosis after spinal surgery: a clinical study, *Eur Spine J* 8(2):144-150, 1999.

48. Love JG; Laminectomy for the removal spinal tumors, J Neurosurg, 25(1):116-121, 1966.
49. Luscinskas FW, Gimbrone MA Jr; Endothelial-dependent mechanisms in chronic inflammatory leukocyte recruitment, Annu Rev Med 47:413-421, 1996.
50. McCulloch JA, Young PH; Wound healing and mobilization. Essentials of Spinal Microsurgery, Lippincott-Raven, Philadelphia, 43-53, 1998.
51. Mikawa Y, Hamagami H, Shikata J, Higashi S, Yamamuro T, Hyon SH, Ikada Y; An experimental study on prevention of postlaminectomy scar formation by the use of new materials, Spine 11(8):843-846, 1986.
52. Mitchell RN, Cotran RS; Onarım: Hücre rejenerasyonu, fibrozis, ve yara iyileşmesi, Temel Patoloji. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (ed), 6. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 47-59, 2000
53. Mitchell RN, Cotran RS; Akut ve kronik inflamasyon, Temel Patoloji, Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (ed), 6. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 25-46, 2000.
54. Nussbaum CE, McDonald JV, Baggs RB; Use of vicryl (Polyglactin 910 mesh to limit epidural scar formation after laminectomy, Neurosurgery 26(4):649-654, 1990.
55. Phillips FM, Cunningham B; Managing chronic pain of spinal origin after lumbar surgery: the role of decompressive surgery, Spine 27(22):2547-2553, 2002.
56. Pospiech J, Pajonk F, Stolke D; Epidural scar tissue formation after spinal surgery: an experimental study, Eur Spine J 4(4):213-219, 1995.
57. Prusick VR, Lint DS, Bruder WJ; Cauda equina syndrome as a complication of free epidural fat-grafting. A report of two cases and a review of the literature, J Bone Joint Surg Am 70(8):1256-1258, 1988.

58. Quist JJ, Dhert WJ, Meij BP, Visser WJ, Oner FC, Hazewinkel HA, Verbout AJ; The prevention of peridural adhesions. A comparative long-term histomorphometric study using a biodegradable barrier and a fat graft, *J Bone Joint Surg Br* 80(3):520-526, 1998.
59. Richter HP, Kast E, Tomczak R, Besenfelder W, Gaus W; Results of applying Adcon-L gel after lumbar discectomy: the German Adcon-L study, *J Neurosurg* 95(2 Suppl):179-189, 2001.
60. Risbud M, Hardikar A, Bhonde R; Growth modulation of fibroblasts by chitosan-polyvinyl pyrrolidone hydrogel: implications for wound management, *J Biosci* 25(1):25-31, 2000.
61. Robertson JT, Meric AL, Dohan FC Jr, Schweitzer JB, Wujek JR, Ahmad S; The reduction of postlaminectomy peridural fibrosis in rabbits by a carbohydrate polymer, *J Neurosurg* 79(1):89-95, 1993.
62. Samy Abdou M, Hardy RW Jr; Epidural fibrosis and the failed back surgery syndrome: history and physical findings, *Neurol Res* 21(Suppl 1):s5-8, 1999.
63. Sandoval MA, Hernandez-Vaquero D; Preventing peridural fibrosis with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Eur Spine J* 17(3):451-455, 2008.
64. Shiraishi T, Crock HV; Reexploration of the lumbar spine following simple discectomy: a review of 23 cases, *Eur Spine J* 4(2):84-87, 1995.
65. Soames RW; Skeletal system. *Gray's Anatomy*, Williams PL (ed), Thirty-Eighth Edition, Churchill-Livingstone, 425-736, 1995.
66. Songer MN, Rauschnig W, Carson EW, Pandit SM; Analysis of peridural scar formation and its prevention after lumbar laminotomy and discectomy in dogs, *Spine* 20(1): 571-580, 1995.
67. Songer MN, Ghosh L, Spencer DL; Effects of sodium hyaluronate on peridural fibrosis after lumbar laminotomy and discectomy, *Spine* 15(6):550-554, 1990.

68. Sun Y, Wang L, Sun S, Liu B, Wu N, Cao X; The effect of 10-hydroxycamphothecine in preventing fibroblast proliferation and epidural scar adhesion after laminectomy in rats, *Eur J Pharm* 593:44-48, 2008.
69. Sypert GW, Arpin-Sypert EJ; Evaluation and management of the Failed back syndrome, *Youmans Neurological Surgery*, Winn R (ed). 5th edition, Saunders, Philadelphia, Vol 4, 4327-4345, 2004.
70. Tao H, Fan H; Implantation of amniotic membrane to reduce postlaminectomy epidural adhesions. *Eur Spine J*, Apr 30 Epub ahead of print, 2009.
71. Tatsui CE, Martinez G, Li X, Pattany P, Levi AD; Evaluation of DuraGen in preventing peridural fibrosis in rabbits. Invited submission from the Joint Section Meeting on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves, March 2005, *J Neurosurg Spine*, Jan;4(1)51-59, 2006.
72. Temel SG, Öztürk Ç, Temiz A, Ersözlü S, Aydın U; A new material for prevention of epidural fibrosis after laminectomy: Oxidized regenerated cellulose (Interceed), an absorbable barrier, *J Spinal Disord Tech* 19:270–275, 2006.
73. Topsakal C, Kasaroğlu D, Şahin Y, Bilge T, Barut Ş, Açar C, Aydın L; Lomber diskektomi ve konvansiyonel tekniğin karşılaştırılması, 200 olgunun retrospektif analizi, *Türk Nöroşir Derg*, 3:80-84, 1993.
74. de Tribolet N, Porchet F, Lutz TW, Gratzl O, Brotchi J, van Alphen HA, van Acker RE, Benini A, Strommer KN, Bernays RL, Goffin J, Beuls EA, Ross JS; Clinical assessment of a novel antiadhesion barrier gel: prospective, randomized, multicenter clinical trial of Adcon-L to inhibit postoperative peridural fibrosis and related symptoms after lumbar discectomy, *Am J Orthop* 27(2):111-120, 1998.
75. Tripathi KD; Corticosteroids. *Essentials of Medical Pharmacology*, Jaypee Bros Publication Limited Company, New Delhi, 275-289, 2008.

76. Türkoğlu OF, Eroğlu H, Okutan Ö, Burul E, Sargon MF, Özer N, Öner L, Beşkonaklı E; The efficiency of dexamethasone sodium phosphate-encapsulated chitosan microspheres after cold injury, *Surg Neurol* 64 Suppl 2:S11-16, 2005.

77. Wallace WA, Ramage EA, Lamp D, Howie SE; A type 2 (Th2 like) pattern of immune response predominates in the pulmonary interstitium of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis (CFA), *Clin Exp Immunol* 101(3):436-441, 1995.

78. Yıldız KH, Gezen F, İş M, Çukur S, Döşoğlu M; Mitomycin C, 5-fluorouracil, and cyclosporin, a prevent epidural fibrosis in an experimental laminectomy model, *Eur Spine J*, Sep;16(9):1525-1530, 2007.