



T.C.

ORDU ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA DENEYSEL OLUŞTURULAN EPİDURAL
FİBROZİS MODELİNDE EMODİNİN ETKİLERİ**

DR. NECATİ UĞUR HAZAR

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖĞRETİM ÜYESİ ALİ YILMAZ

TEZ DANIŞMANI

ORDU - 2019

T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA DENEYSEL OLUŞTURULAN EPİDURAL
FİBROZİS MODELİNDE EMODİNİN ETKİLERİ**

DR. NECATİ UĞUR HAZAR

Danışman Öğretim Üyesi: Dr. Öğretim Üyesi Ali Yılmaz

ORDU - 2019

TEZ BİLDİRİMİ

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Necati Uğur Hazar



T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Eğitimi Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 29.11/2012

BAŞKAN

Prof. Dr. H. Sander 1214

İmza



Ünvanı Adı ve Soyadı

Ordu... Üniversitesi

ÜYE

Prof. Dr. İlker SAMAN

İmza



Ünvanı adı ve soyadı

H.T.J.T. Üniversitesi

ÜYE

Pr. Eprektem Eprektem
A.G. Eprektem

İmza

Ünvanı adı ve soyadı

Ordu... Üniversitesi

ÖZET

RATLARDA DENEYSEL OLUŞTURULAN EPİDURAL FİBROZİS MODELİNDE EMODİNİN ETKİLERİ

Giriş:

Bel ağrısı toplumda sık karşılaşılan sağlık problemlerinden biri olup lomber disk hernisi bunun en sık sebeplerinden biridir. Lomber disk hernisi cerrahisindeki laminektomiden sonra dura üzerinde oluşan skar dokusu olarak adlandırılan epidural fibrozis; omurga cerrahisi sonrası oluşan ağrıların ve başarısız bel cerrahisinin sebeplerindedir.

Fibrozisi önlemek amacıyla çeşitli maddeler kullanılmış olup bu maddelerin deneysel çalışmalarla sınırlı kaldığı görülmektedir. aloe emodin (1, 3, 8-trihidroksi-6-metilantraquinone), Rheumpalmatum (L. Polygonaceae)'dan elde edilen bir birleşendir ve aloe veranın yapraklarının kauçuk sütünden elde edilir. Literatürde, emodinin laksatif, antifungal, antibakteriyal, antiviral ve hepatoprotektif ve antiproliferatif etkileri gösterilmiştir.

Bu çalışmadaki amacımız; deneysel olarak ratlarda oluşturulan laminektomi modelinde aloe emodin (1, 3, 8-trihidroksi-6-metilantraquinone)'in ratlardaki oluşturulan laminektomi sonrası gelişen epidural fibrozisin önlenmesindeki etkinliğini araştırmak ve gelişebilecek epidural fibrozisin derecesini azaltıcı olası bulgularını ortaya koymaktır.

Materyal Metod:

Çalışmada ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen toplam 40 adet Wistar cinsi erkek rat kullanıldı. Denekler 4 gruba ayrıldı. Grup I (Kontrol grubu), Grup II (Emodin grubu), Grup III (Metilprednisolon grubu), Grup IV (NaHCO₃ grubu). Laminektomi alanındaki fibrozis miktarı ve dura mater ile ilişkisi literatürdeki kriterlere ve sınıflamalarına uygun olarak kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirildi. Sonuçlar histopatolojik ve istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular:

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ameliyat sonrası üçüncü haftada emodin kullanılan grupta epidural fibrozisin istatistiksel olarak anlamlı derece azaldığı görüldü.

Sonuç:

Emodin, laminektomi yapılmış ratlarda gelişen spinal epidural fibrozisi anlamlı derecede azaltmıştır. Emodin, epidural fibrozisin oluşumunu önlemek için, bir ajan olarak kullanılabilir.

Çalışmamızda uygulanan aloe emodin (1, 3, 8-trihidroksi-6-metilantraquinone) daha önce spinal EF tedavisinde kullanılmamıştır. Çalışmamız deneysel model üzerinde uygulanmış olup insanlarda spinal epidural bölge üzerindeki etkisi de bilinmemektedir. Bu çalışmanın yapılabilecek daha kapsamlı ve geniş çalışmalara öncü olabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Epidural fibrozis, Laminektomi, Emodin

ABSTRACT

THE EFFECTS OF EMODIN IN THE EXPERIMENTALLY MODELED EPIDURAL FIBROSIS MODEL IN RATS

Objective:

Low back pain is one of the most common health problems in the community and lumbar disc hernia is one of the most common causes. Epidural fibrosis called scar tissue on the dura after laminectomy in lumbar disc hernia surgery; It is one of the causes of pain and unsuccessful low back surgery after spine surgery.

Various substances have been used to prevent fibrosis, and these substances are limited to experimental studies. Aloe emodin (1, 3, 8-trihydroxy-6-methoxyanthraquinone) is a compound from *Rheum palmatum* (L. Polygonaceae) and is obtained from the rubber milk of the leaves of aloe vera. In the literature, laxative, antifungal, antibacterial, antiviral and hepatoprotective and antiproliferative effects of emodin have been demonstrated.

Our aim in this study is to investigate the efficacy of aloe emodin (1, 3, 8-trihydroxy-6-methoxyanthraquinone) in the prevention of epidural fibrosis after laminectomy in rats and to reveal possible findings to reduce the degree of epidural fibrosis.

Material Method:

A total of 40 male Wistar rats weighing between 250-300 grams were used in the study. The subjects were divided into 4 groups. Group I (Control group), Group II (Emodin group), Group III (methylprednisolone Group), Group IV (NaHCO₃ group). The amount of fibrosis in the laminectomy area and its relationship with the dura mater were compared with the control group according to the criteria and classifications in the literature, and the results were compared histopathologically and statistically.

Findings:

Epidural fibrosis was significantly reduced in the emodin group in the third postoperative week compared to the control group.

Results:

Emodin laminectomy significantly reduced spinal epidural fibrosis in rats. Emodin can be used as an agent to prevent the formation of epidural fibrosis.

Aloe emodin (1, 3, 8-trihydroxy-6-methoxyanthraquinone), applied in our study, has not been used before in the treatment of spinal EF. Our study was performed on experimental model and its effect on spinal epidural region in humans is unknown. We believe that this study can lead to more comprehensive and broader studies.

Keywords: Epidural fibrosis, Laminectomy, Emodin

TEŞEKKÜR

İhtisas dönemim boyunca tıbbi, deontolojik ve cerrahi anlamda şekil kazanmamda emeği olan başta anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Hasan Serdar Işık'a, tez danışmanım olarak, çalışmam süresince her türlü yardımını ve ağabeyliğini esirgemeyen ve cerrahi pratiğime büyük katkı sağlayan Sayın Yrd. Doç. Dr. Ali Yılmaz'a, hasta yaklaşımı konusunda, bilgi ve tecrübeleriyle değerli katkılar sağlayan, hayata dair katkıları ile gönlümde çok ayrı ve özel bir yeri olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Timur Yıldırım'a, asistanlığımın son döneminde tanıştığım ve bana büyük katkılarda bulunan Sayın Yrd. Doç. Dr. Durmuş Oğuz Karakoyun'a, sonsuz şükranlarımı ve hürmetlerimi sunuyorum.

Bununla birlikte Beyin ve Sinir Cerrahisi asistanlığım süresinde ilk yıllarımı geçirdiğim Süleyman Demirel Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalındaki hocalarıma, başta Sayın Uzm. Dr. İlker Alaca olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Son olarak her zaman beni destekleyen, iyi günde kötü günde yanımda olan sevgili babam Uzm. Dr. Ümit Hazar'a, canım annem Miraç Nur Hazar'a ve kardeşim Uzm. Dr. Egemen Ümit Hazar'a en içten teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Necati Uğur HAZAR

İÇİNDEKİLER

KONULAR	Sayfa No
TEZ BİLDİRİMİ.....	II
ONAY SAYFASI.....	III
ÖZET.....	IV
ABSTRACT	VI
TEŞEKKÜR	VIII
İÇİNDEKİLER	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
RESİMLER DİZİNİ	XII
TABLolar DİZİNİ	XIII
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Omurga Anatomisi	3
2.2. Lomber İntervertebral Disk Hernisi Oluşum Mekanizması	4
2.3. Lomber İntervertebral Disk Cerrahisi Tarihi.....	5
2.4. Başarısız Bel Cerrahisi Sendromu.....	5
2.5. Enflamasyon	7
2.5.1. Akut Enflamasyon	8
2.5.2. Kronik İnflamasyon.....	9
2.5.3. Rejenerasyon	10
2.5.4. Fibrozis	10
2.6. Hücre Döngüsü ve Proliferasyon.....	11
2.6.1. Hücre Döngüsü	12

2.6.2. Hücre Büyümesi	13
2.7. Yara İyileşmesi	14
2.7.1. Primer Yara İyileşmesi	15
2.7.2. Seconder Yara İyileşmesi	16
2.8. Epidural Fibrozis te Deneysel ve Klinik Tedavi Yöntemleri	18
2.9. Metilprednizolon	19
2.10. Emodin	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Deney Hayvanları ve Deney Planı	24
3.2. Histopatolojik Değerlendirme	28
3.2.1. Histopatolojik Değerlendirme	29
3.3. İstatiksel İnceleme	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	41
KAYNAKLAR	42
EKLER	55
ÖZGEÇMİŞ	56

ŞEKİLLER DİZİNİ	S.
Şekil 2.1. İntervertebral disk yapısı	4
Şekil 2.2. Hücre Döngüsü	12
Şekil 2.3. Metilprednisolon kimyasalyapısı	20
Şekil 2.4. Emodin ve anthraquinone moleküler yapısı	20
Şekil 2.5. Emodin molekülünün hücre düzeyinde etki mekanizması	22
Şekil 2.6. Emodin'in moleküler mekanizması	23
Şekil 4.1. Gruplardaki Epidural fibrozis derecelerinin box-plot ile gösterimi.....	35

RESİMLER DİZİNİ

S.

Resim 3.1. Paraspinoz adale disseksiyonu yapılması	25
Resim 3.2. Laminektomi uygulanan rat grubu.....	26
Resim 3.3. Laminektomi uygulanıp emodin uygulanan rat grubu.....	27
Resim 3.4. Laminektomi uygulandıktan sonra cilt suturasyonu.....	28
Resim 3.5. Kontrol grubunun histopatolojik incelemesi.....	29
Resim 3.6. Emodin grubunun histopatolojik incelemesi	30
Resim 3.7. Metilprednisolon grubunun histopatolojik incelemesi	31
Resim 3.8. NaHCO ₃ grubunun histopatolojik incelemesi.....	32

TABLÖLAR DİZİNİ

S.

Tablo 3.1. Histolojik değerlendirmede skar dokusunun evrelendirme kriterleri.....	29
Tablo 3.2. Grúplardaki deneklerin epidural skar dokusunun değerlendirilmesi.....	33
Tablo 4.1. Grúplardaki deneklerin epidural fibrozis skorlarının dağılımı.....	34
Tablo 4.2. Grúplardaki deneklerin epidural fibrozis dokusunun grade skorlarına ait tanıtıcı istatistik değerleri	35



SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-FU	: 5 Florourasil
AF	: Anulus Fibrosus
ALL	: Anterior Longitudinal Ligament
BBCS	: Başarısız Bel Cerrahisi Sendromu
bFGF	: Temel Fibroblast Büyüme Faktörü
CsA	: Siklosporin A
DAG	: Diaçil Gliserol
EF	: Epidural Fibrozis
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
ELAM-1	: Endotel Lökosit Adhezyon Molekülü
Emodin	: 6-metil-1, 3, 8-trihidroksiantrakinon
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
HA	: Hiyaluronik asit
ICAM-1	: İntraselüler Adhezyon Molekülü
IL	: İnterlökin
IP3	: İnositol 1, 4, 5-trifosfat
IFN- γ	: Interferon Gama
IFN	: Interferon
JNK	: Jun N-Terminal Kinase
LN	: Laminin
LPS	: Lipopolisakarit
MAP	: Mitojen Aktive Protein
MAPK	: Mitojenle Aktifleştirilen Protein Kinaz
MMC	: Mitomisin-C
NF- κ B	: Nuclearfactor- κ B
NP	: Nukleus Pulposus
PDGF	: Platellet Kökenli Büyüme Faktörü
PI3K	: Foshoinositid 3-kinaz
PIP2	: Fosfotidil 4, 5-bifosfat
PLC- γ	: Fosfolipaz C- γ

PLL	: Posterior Longitudinal Ligament
PMA	: Phorbol-12-myristyl-13-acetate
rt-PA	: Rekombinant Doku Plazminojen Aktivatörü
TEBS	: Tedavi Edilememiş Bel Sendromu
TGF- α	: Transforming Growth Faktör alfa
TGF- β	: Transforming Growth Faktör beta
TNF	: Tümör Nekroze Eden Faktör
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adhezyon Molekül
VEGF	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Başarısız Bel Cerrahisi Sendromu (BBCS), bel ve bacak ağrısı gibi şikâyetlerin spinal cerrahi sonrası artması veya devam etmesi olarak tanımlanmaktadır. Epidural fibrozisin birçok çalışmada BBCS hastalarının %6-24'ünde semptomların sebebi olarak gösterilmiştir (Ross ve ark., 1996; Kasimcan ve ark., 2011).

Epidural fibrozis (EF), postlaminektomi sonrası fibroz dokunun epidural aralıkta birikmesi ile oluşur. Postoperatif epidural fibrozis miktarı ile klinik tablonun kötü oluşunun birbiri ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Zhang ve ark. 2014; Sae-Jung ve ark., 2015).

Kemik iliğinden dolaşıma monosit olarak geçen ve sonra dokulara yerleşen makrofajlar kronik inflmasyondaki en önemli hücrelerdir ve IFN- γ ile aktive olurlar. Makrofajlar dokuda hasara yol açan medyatörlerin salınımından ve fibrozise neden olan ajanların salınımından sorumludur. Bununla birlikte elaztaz ve kollajenaz gibi enzimlerle de fibrozisi sınırlandırır. Kronik inflamasyondan sorumlu olan lenfositler çeşitli sitokinler salgılayarak monosit ve makrofaj aktivasyonunu sağlarlar. Kronik inflamasyonda akut inflamasyondan farklı olarak doku yıkımı ve fibrozis ön plandadır. Fibroblast proliferasyonu ve fazla ekstrasellüler matriks toplanması ile ortaya çıkan fibrozis organ fonksiyon bozukluğunun önemli bir sebebidir (Mitchell ve Cotrab, 2000).

Normal doku ile epidural fibrozis dokusu karşılaştırıldığında; interlokin-6 (IL-6), Transforming Growth Factor Beta 1 (TGF- β 1) ve fibroblast proliferasyonunda artış olduğu gözlenmiştir (Selçuk ve ark., 2008).

Epidural fibrozis oluşumu iyileşmenin bir sürecidir. Epidural alandaki kanama sonrası trombosit ve eritrositlerin parçalanması ile ortaya çıkan kemotaktik ajanlarla fibroblastik hücre göçü sonucu epidural fibrozis oluşmaktadır. Oluşan fibrozis dokusu kökü gererek veya bası yaparak radiküler ağrıya sebep olur (Wynn, 1974). Epidural fibrozisi önlemek için yapılan bir çalışmada uzun etkili steroidlerle laminektomi bölgesine irrigasyon yapılmasının steroidlerin antiinflamatuvar etkileri

ve ağrı mediatörlerinin baskılanması sonucu olarak operasyon sonrası hastanede kalış süresini ve narkotik kullanımını azatlığını bildirmiştir (Foulkes ve ark., 1990).

Yapılan bir çalışmada emodinun toksik olmayan doz konsantrasyonlarında tümör hücrelerinin invazyonunu ve migrasyonunu indükleyen PMA (phorbol-12-myristyl-13-acetate)'yı baskıladığı ve emodinun VEGF ekspresyonunu, anjiogenesisi, invazyonu, endotelyal hücre migrasyonunu, promotör aktiviteyi güçlü bir inhibe edici etkisi olduğu gözlenmiştir (Suboj ve ark., 2012).

Hücre migrasyonunu ve proliferasyonunu engelleyici ajanlar verilerek epidural fibrozis oluşumu azaltılabilir. Bu çalışmada hücre migrasyonunu ve proliferasyonunu engellediğini gösteren emodin kullanılmıştır. EF tedavisinde bu ilaç kullanılarak yapılan bir çalışma yoktur. Biz, bu amaçla emodin kullanımının ratlarda oluşturulan deneysel laminektomi modelinde epidural fibrozis gelişimini önleyici etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Omurga Anatomisi

Omurga, 7'si servikal, 12'si torokal, 5'i lomber, 5'i sakral ve 4'ü koksigeal vertabranın üstüste sıralanması ve birbirine bağlanması sonucu oluşan bir sütundur. Bu sütun, vücut ağırlığını taşıyarak sağlam bir destek oluşturur. Aynı zamanda medulla spinalis için koruyucu bir zırh oluşturmaktadır.

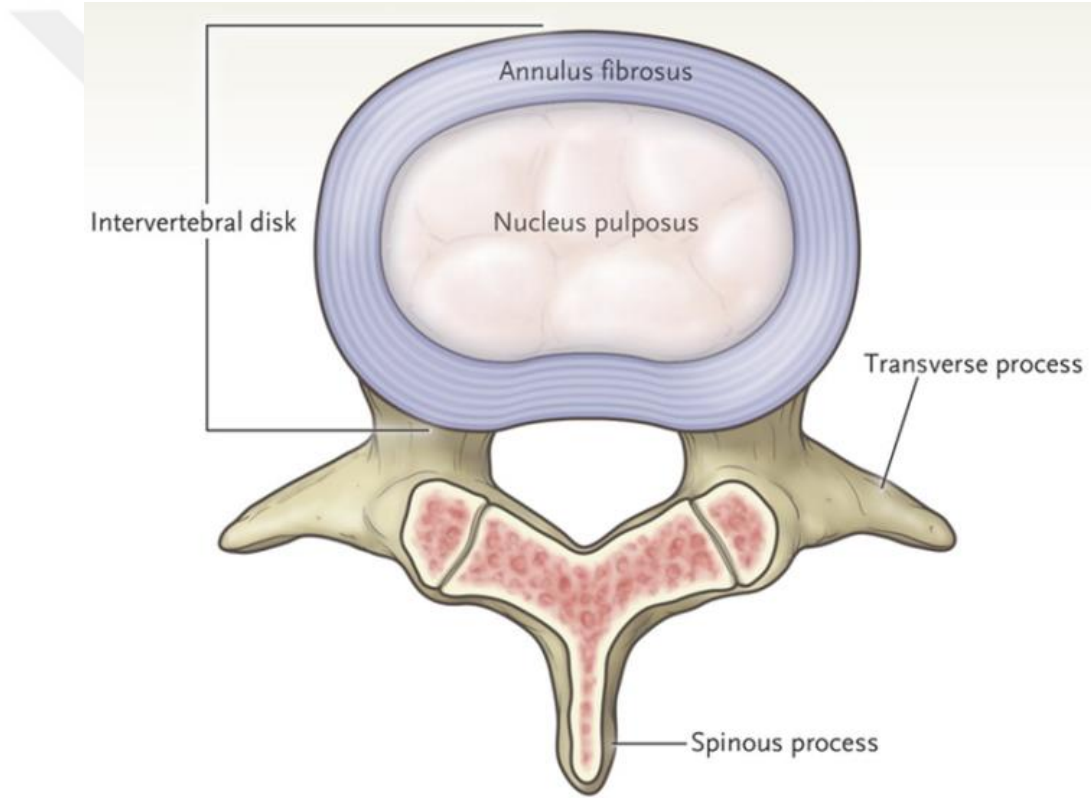
Vertebra önde spongios yapıdaki cisim (korpus) ve arkada pedikül, lamina, transvers çıkıntılar, artiküler çıkıntılar ve spinoz çıkıntıları içeren arcus vertebradan oluşur. Vertebra korpusları birbirine intervertebral diskle bağlıdır. Vertebra korpusunun arka yüzü ve arkada arkus vertebra arasındaki büyük delik vertebral kanaldır ve medulla spinalisi barındırır. Arkus vertabranın korpus vertebra ile birleşen yerine pedikül denir. Pedikülün üst ve alt kısmındaki girintiler içinden spinal sinirlerin geçtiği intervertebral foramenleri oluşturur. Pediküller arkaya doğru iki taraflı laminayla devam eder ve en arkada ve ortada spinoz çıkıntılar ile sonlanır (Kazarian LE, 1975). Lamina ile pedikülün birleşme yerinde inferior ve superior olmak üzere artiküler çıkıntılar yer alır. Üst ve alttaki vertebraların artiküler çıkıntıları faset eklemleri oluşturur. Sinovial tipte özellik gösteren bu eklem vertebra hareketleri kısıtlayarak vertebra'nın öne kaymasına engel olur. Arkus vertebra'nın her iki tarafında yanlara doğru uzanan transvers çıkıntılar bulunur. Bu transvers çıkıntılara M. Semispinalis, M. İliocostalis, M. Longissimus ve M. Multifidus gibi erektör kaslar tutunarak gövdenin dik durmasına katkı sağlar.

Vertebra'ları bir arada tutarak disk yapısını koruyan, omurgayı stabil halde tutan diğer bir anatomik yapı ligamentlerdir. Lomber cerrahi anatomisinde önemli olan omurganın 3 major ligamenti; ligamentum flavum, anterior longitudinal ligament (ALL), ve posterior longitudinal ligament (PLL)'dir. Anterior longitudinal ligament ve posterior longitudinal ligament spinal kolonun en tepesinden başlayarak tüm omur gövdesi boyunca uzanır. Ligamentum flavum her bir vertebra'nın laminalar arasını kaplar (Cusick JF ve ark, 1992).

2.2. Lomber İntervertebral Disk Hernisi Oluşum Mekanizması

İntervertebral disk, büyük ölçüde proteoglikandan oluşan, gerilime dirençli yapıdaki anulus fibrosus ve sıkıştırmaya dirençli yapıdaki nukleus pulposus ile karakterizedir. Nukleus pulposus ve anulus fibrosusun en önemli işlevi, diske mekanik destek sağlamaktır (Yong-Soo, 2009).

İntervertebral diskin 3 komponenti mevcuttur; yumuşak, deforme olabilen yapıya sahip nukleus pulposus (NP), konsantirik yapıya sahip anulus fibrosus (AF), katmanları yukarıda ve aşağıya bağlı kıkırdaklı verebra uç plaklarıdır. Lomber intervertebral disk yapısı insan vücudundaki en büyük avasküler yapıdır (Newell, 2017).



Şekil 2.1. İntervertebral disk yapısı

- Nukleus pulposus (NP): Yüksek oranlarda su içeren, hidrostatik basınç özelliği gösteren ve jelatinoz kıvamlı bir yapıya sahiptir. Daha çok elastin lifleri ve Tip 2 kollajen içerir.

- Anulus fibrosus (AF): Konsantrik yapıda dayanıklılığı artıran liflerden oluşur. Anulus Fibrosusdaki liflerin konsantrik yapıda olması, Nuklues pulposusdaki basınç etkisini azaltmaya mümkün kılar.
- Vertebral uç plakları: Diski yapısını bağlayan ince hyalin kıkırdak katmanlarıdır. Disk matertalinin omurga içine doğru herniasyonunu engeller.

Nuklues pulposusda görülen biyokimyasal değişiklikler, özellikle nukleus pulposusun su ve kollajen içeriğinin azalması disk hernilerinin ve disk dejenerasyonunun oluşumundaki önemli sebeplerinden biridir (Hariharan, 2009).

2.3. Lomber Intervertebral Disk Cerrahisi Tarihi

Siyatik ve lomber disk hastalığını sakrumdan başlayarak kalçada lokalizasyon gösteren, uyluğa yayılan bir ağrıyı tanımlayan ilk hekim Hipokrat'tır (Wiltse, 1997). 1909 yılında Krause ve Oppenheim protrüde disk materyalini ve kauda ekuinayı tanımlamışlardır (Sonntag, 1996).

Türkiye'de ilk lomber disk cerrahisi 1948 yılında Dr. Hami Dilek tarafından yapılmıştır (Dilek ve Dölen, 1968).

Lomber disk cerrahisinde mikroskopun kullanılması ilk kez M. G. Yaşargil tarafından 1967 yılında gerçekleşmiştir. 1977 yılında yayınlamış olduğu 105 olgudaki sonuçlarında mikroskopun lomber disk cerrahisinde kullanılmasının önemini vurgulamıştır (Yaşargil, 1977).

Lomber disk cerrahisindeki mikroskop kullanımı günümüzde disk cerrahisindeki başarıyı belirgin olarak arttırmıştır (Chedid ve Chedid, 2003; Slipman ve ark., 2002).

Lomber disk cerrahisinde, intervertebral disk mesafesine ulaşmak amacıyla kullanılan standart teknikler; hemi-parsiyel laminektomi, total hemi-laminektomi, median fasetektomi, total fasetektomidir (Giesler, 1999).

2.4. Başarısız Bel Cerrahisi Sendromu

Bel ağrısı, tüm dünyada soğuk algınlığından sonra en sık ikinci sağlık problemidir (Kelsey ve White, 1980). ABD'de her yıl 7 milyon insanın bel ağrısı şikayeti mevcut olup bunlardan 200.000'i lomber spinal cerrahi için başvurmaktadır ve %20'si devam eden ağrıları sebebiyle tekrar opere edilmektedir (Gasinski ve ark., 2000).

Günümüzde noroşiruji pratiğinde lomber disk hernisi için yapılan ameliyatlardan en çok kullanılan yöntemler hemi-parsiyel laminektomi ve diskektomidir. Başarısız bel cerrahisi sendromu bel ve/veya bacakta ağrı ile devam eden, şikayetlerinin azalmadığı veya devam ettiği bir durum olarak tanımlanır (Barbera ve ark., 1978). Başarısız bel cerrahisi insidansı %10 ile %40 görünmesine rağmen, sadece mikrolaminektomi için bu oran %5 ile %50 arasındadır (Chan ve Peng, 2011; Taylor ve ark., 2010; Grossman ve Loftus, 1999; Taylor ve Taylor, 2012).

Lateral reses stenozu başarısız bel cerrahisinin %29-%58 en sık sebebi olmasına rağmen nüks disk hernisi %12-17, araknoiditis %1, 1-%16, spinal stenoz %7-%29, epidural fibrozis %6-%9, instabilite %5, pseudofüzyon %14,8, diskitis %0, 1-3 ve psikolojik faktörler %3 gibi birçok faktör başarısız bel cerrahisinin sebepleri arasında yer almaktadır (Waguespack ve ark., 2002; Marchetti ve ark., 1994; Trappe ve Frank, 1994; Yong- Hing, 1994; Yaksich, 1993; Long, 1991).

Başarısız bel cerrahisine neden olabilecek sebepler preoperatif, intraoperatif ve postoperatif nedenler olarak üç kısımda sınıflandırılabilir;

Başarısız bel cerrahisi sendromu, birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bu nedenler, yakınmaların zamanı, şiddeti, semptomatolojiye ya da yapısal nedenlere göre sınıflandırılabilir. Yapılan çalışmalarda, ameliyattan sonra bel ve/veya bacak ağrısının hiç geçmeyen hastalar olduğu belirtilmiştir. Bunların nedenleri araştırıldığında hasta seçimi, hastanın beklentisi, cerrahi teknik, hastaların sekonder kazancı gibi nedenler belirtilebilir. Başarısız bel cerrahisi sendromu yerine mediko legal sorunlar ve daha betimleyici olması nedeniyle “Tedavi Edilememiş Bel Sendromu” tanımı kullanılması önerilmektedir (Işık ve ark., 2015). TEBS etiyojisindeki faktörleri preoperatif, perioperatif ve postoperatif faktörler olarak sınıflandırmışlardır.

Preoperatif nedenler:

- a. Hasta seçimi
- b. Psikososyal sorunlar

İntraoperatif nedenler:

- a. Cerrahi teknik (yanlış seviye, yanlış taraf operasyonu vb.)
- b. Epidural fibrozis.

Postoperatif nedenler:

- a. Nüks disk hernisi
- b. Araknoidit
- c. Faset sendromu
- d. Formaminal darlıklar
- e. İnstabilite
- f. Diskitis

Başarısız bel cerrahisi (BBCS) geniş bir hasta grubunu içermektedir. Bu sendromun oluşum riskini en aza indirmek için gerekenler; doğru teşhis, doğru hasta seçimi, doğru cerrahi endikasyon, doğru cerrahi tekniktir.

2.5. Enflamasyon

Enflamasyona sebep olan hastalıklar, insanlar tarafından çok eskiden beri bilinmektedir. Ancak, enflamasyonun nasıl meydana geldiği 19.Yüzyılda Cohnheim'in deneylerinden sonra anlaşılmaya başlanmıştır (Albelda ve ark., 1994).

Enflamasyon çok basit olarak lokalize lökosit akümülyasyonu olarak 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 alanında vasküler, nörolojik, humoral ve hüresel yanıtları içerir (Dingman, 1973). Vasküler sistem olmazsa enflamatuar cevap 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 gerekir. Genelde minimal düzeyde oluşan doku travmalarını ortadan kaldırmak için enflamatuar olaya 'onarım' süreci de eşlik eder. Böylece zedelenmiş dokuya parankim hücrelerinin rejenerasyonu ya da bağ dokusu hücrelerinin skar oluşturması ile onarılır (Albelda ve ark., 1994; Luscinskas ve Gimbrone, 1996). Enflamasyon olayının sergilendiği lokal bölge klinik olarak bazı

özellikleri ile farkedilir. Bölge şişer (tumor), kızarır (rubor), ısısı artar (kalor) ve ağrı olur (dolor). Bu bulgulara enflamasyonun kardinal bulguları adı verilir ve birinci yüzyılda (M.S) Celsus tarafından tanımlanmıştır. Genelde bu tabloya fonksiyon kaybı olarak adlandırdığımız beşinci bir bulgu da eklenir (Albelda ve ark., 1994; Luscinskas ve Gimbrone, 1996).

Enflamasyon sadece zedelenmeye yol açan ajanın ve nekrotik hücre artıklarının yok edilmesinden sorumlu değildir, bu yanıt sonucunda aynı zamanda dokunun onarımı için gerekli basamakların da temeli oluşturulur (Mitchell ve Cotrab, 2000). Enflamasyon ve rejenerasyon olayları zedeleyici ajanın ortadan kaldırılmasını ve organa özgü işlevlerin genellikle kaybı ile birlikte doku yapısal bütünlüğünün yeniden kazanılmasını içerir (Kumar ve ark., 2000). Enflamasyon ve rejenerasyon farklı reaksiyonlarmış gibi görünseler de, aslında zedelenmeye karşı oluşan doku yanıtında biribiri içine girmiş durumdadırlar (Damjanov ve Linder, 1996).

Enflamasyonda reaksiyonlar, çeşitli kimyasal mediatörlerin yapım ve salınımına bağlıdır. Enflamasyonun ana yapısı değişmese de hasarın derecesine ve organizmanın reaksiyon gücüne göre, reaksiyonun şiddeti ve yaygınlığı değişebilir. Enflamatuvar yanıt, her ne kadar bir savunma mekanizması olsa da, şiddetli olursa organizmaya zarar verir. Bununla birlikte aşırı duyarlılık reaksiyonları nedeniyle, artmış reaktif inflamatuvar yanıt enflamasyonun bir komplikasyonu olarak organ fonksiyonlarında bozulma veya yetmezliğe, hatta ani ölümlere sebep olabilir. Buna iyi bir örnek, perikardit sonrası, kalbin yoğun bir fibröz doku içerisinde hapsolmesi ve kalp fonksiyonların bozulmasıdır. Epidural fibrozis, keloid ve hipersensitivite reaksiyonları artmış reaktif inflamatuvar yanıtta örnek verilebilir.

2.5.1. Akut Enflamasyon

Uyarıcı etkene karşı dokuda ilk oluşan, birkaç dakikadan birkaç güne kadar sürebilen, zedelenmeye karşı verilen ani ve en erken oluşan yanıtta akut enflamasyon denir (Mitchell ve Cotrab, 2000). 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 atıklar içermesi, proteinden zengin ve yüksek yoğunluklu olmasıdır. Genelde ödem sözcüğü non-inflamatuvar sıvı birikimi ile eş anlamlı olarak

kullanılmaktadır. Eğer inflamasyondaki sıvı birikimi ödem niteliğinde özellikler taşıyorsa o zaman transüda olarak adlandırılır.

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

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

İnflamasyon sonucu olan eksüdayı oluşturmak üzere ekstravasküler aralıkta proteinden zengin bir sıvı ve lökositler birikir. Akut inflamasyonda reaksiyonlar çeşitli kimyasal mediatörlerin yapım ve serbestleşmesine bağlıdır. Hasarlayıcı etken ve dokular çeşitli olsa da benzer mediatörler salınır ve inflamasyon hep birbirine benzer şekilde gelişir (Damjanov ve Linder, 1996). Bu nedenle enfeksiyon, ısı, elektrik, kimyasal hasarlanma, cerrahi travma, mekanik travmaya benzer akut inflamatuvar yanıt verilir (Kumar ve ark., 2000; Robbins ve Kumar, 1990).

2.5.2. Kronik İnflamasyon

Kronik inflamasyon uzun süren bir iltihabi süreci tanımlasa da bu deyim mutlaka immün ilişkili doku yıkımını ve onarım süreci olarak fibrozisi akla getirmelidir. Bu inflamasyon modelinde akut inflamasyonda izlediğimiz hücrel infiltrasyon paterni, eksudasyon görülmez. Tam tersine fonksiyon gören parankim hücresinin yaygın kaybı ve rejenerasyon modeline göre eşlik eden bağ doku yapımı sahneye egemendir. Kronik inflamasyon ya akut inflamasyonu takiben gelişir ya da en baştan kroniktir. Akut inflamasyonda dokuda hasara yol açan neden sürüyorsa olay kronikleşir.

Primer kronik inflamasyon, daha çok tüberküloz basili gibi intraselüler mikroorganizmaların enfeksiyonlarında ve oto-immün hastalıklarda izlenir. Kemik

iliğinden dolaşıma monosit olarak geçen, daha sonra dokulara yerleşen makrofajlar, kronik inflamasyondaki en önemli hücrelerdir ve IFN-y'yla aktive olurlar. Fagositik fonksiyonuyla vücut savunma sisteminde kritik rol oynarlar. Doku hasarına yol açan mediatörlerin ve fibrozise neden olan ajanların salınımından sorumludur. Ancak aynı zamanda salgıladıkları elastaz ve kollajenaz gibi enzimlerle bir yandan da fibrozisi sınırladıkları bilinmektedir. Bu nedenle makrofajlar düzgün ve dengeli doku tamirinde önemli rol oynarlar. Kronik inflamasyonun oluşumundan sorumlu bir diğer hücre tipi olan lenfositler çeşitli sitokinler salgılayarak monosit ve makrofaj aktivasyonunu sağlar. Lenfokin, bakteriyel endotoksinler ve çeşitli mediatörler de makrofajları aktive edebilir.

Kronik inflamasyonda, akut inflamasyondan farklı olarak doku yıkımı ve fibrozis temel olaylardır. Sonuçta oluşan fibrozis, fibroblast proliferasyonu ve fazla ekstrasellüler matriks toplanması ile ortaya çıkar ve organ fonksiyon bozukluğunun önemli bir nedenidir (Mitchell ve Cotrab, 2000).

2.5.3. Rejenerasyon

Oluşan hasar sonrası onarım ölü hücrelerin canlı hücrelerle yer değiştirmesini içerir. Yeni hücreler parankimden ya da zedelenen dokuya ait bağ doku stromasından türer. Diğer canlılardan farklı olarak insanın rejenerasyon gücü çok sınırlıdır. Bazı hücreler özel koşullarda rejenerasyon gücüne sahiptir (Kumar ve ark., 2000).

Zedelenme sonrası onarım yeteneği yaşam için çok önemlidir. Onarım iki şekilde olabilir; ya zedelenen doku aynı tipte parankimal 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.

2.5.4. Fibrozis

Fibrozis, inflamasyonun erken döneminde başlar. Fibrozis oluşumunda dört temel basamak vardır;

- 1- Fibroblastların göçü ve çoğalması,
- 2- Hücre dışı matriks depolanması,

3- Anjiogenez,

4- Skar dokusunun organizasyonu ve olgunlaşması.

Doku zedelenmesinden 24 saat sonra fibroblast ve damar endotel hücreleri çoğalmaya başlayarak, dokunun 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 metalloproteinazlarla parçalanması, skar dokusu taslağının oturması açısından gereklidir (McCulloch ve Young, 1998).

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 oynadığı ve tedavileri halen istenen etkinlikte olmayan hastalıklardır.

2.6. Hücre Döngüsü ve Proliferasyon

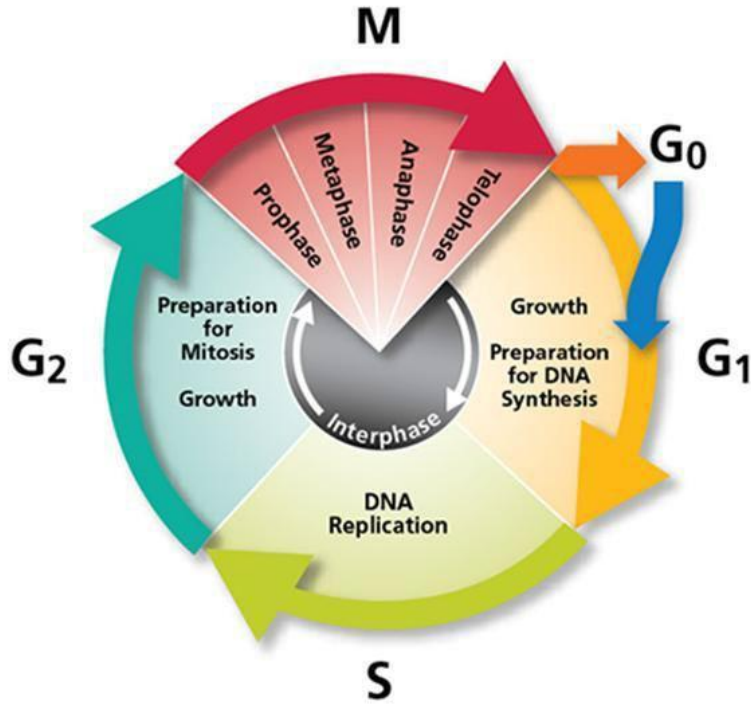
Organizmada hücreler yenilenme potansiyellerine ve hücre döngüsü ile ilişkilerine göre üç gruba ayrılırlar;

- 1- Sürekli bölünen hücreler: Yaşam boyunca çoğalırlar ve sürekli hasrap olan hücreler 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.

2.6.1. 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 çekilirler. 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). Fizyolojik yönden istirahatteki hücreler G0 evresinde kabul edilirler (Şekil 2.2) (Kumar ve ark., 2000).



Şekil 2.2. Hücre Döngüsü

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.

G2 (Postduplikasyon) evresi: Mitozda kullanılacak enerji üretilir, depolanır. Mikrotubulusların yapısını oluşturan tubulinler sentezlenir ki bunlar iğ iplikciklerini oluşturacaklardır (Kumar ve ark., 2000).

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 terk ederler ve poliploidik hücreleri oluştururlar.

2.6.2. Hücre Büyümesi

Hücre büyümesi, büyüme faktörleri, hücrelerin birbirine teması sonucu ortaya çıkan etkileşimler ve büyüme faktörleri ile normal büyüme faktörleri ile kontrol edilir. Büyüme faktörleri protoonkogen gen ekspresyonları ile normal büyüme faktörleri uyarırlar (Yıldız ve ark., 2007).

Proteoglikan, glukozaminoglikan, kollajen ve elastinden oluşan hücre dışı matriks, hücre büyümesi, hareketi ve farklılaşmasında düzenleyici rol oynar. Fibronektin, laminin ve trombospondin gibi adheziv glikoproteinler, hücre dışı matriksleri oluşturan yapıları birbirine bağlar. Epidermal büyüme faktörü (EGF), platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), dönüşüm yapıştırıcı büyüme faktörü alfa (TGF- α) ve sitokinler (IL-1, TNF, IFN- α) başlıca büyüme faktörleridir (Mitchell ve Cotrab, 2000).

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 faktörü (FGFs): Anjiogenezisin tüm basamaklarını uyarır.

TGF- β : Fibrojenizasyonu uyarır. Kronik enflamasyonda fibrozis gelişiminden sorumludur.

Vasküler Endotelial 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 özgün reseptörlere bağlanması ile büyüme süreci başlar. Büyüme faktörlerinin reseptörleri, hücre içi sitoplazmik tirozin kinaz aktivitesiyle bağlanan hücre yüzey protein monomerleridir (Damjanov ve Linder, 1996).

Ligand bağlanması reseptör dimerizasyonuna neden olur ve spesifik tirozinlerin oto fosforilasyonuna yol açar. Aktive fosfoproteinler sekonder efektör moleküllere bağlanarak sinyal kaskadını yaparlar. Sekonder sinyal proteinleri, GTP bağlayan proteinler ve fosfolipaz C-y (PLC-y)'dir. GTP bağlayan proteinler G proteinler ve Ras gen ailesi proteinleri içerir. Aktive membran reseptörlerini hücre içi efektörlerine bağlarlar (ras aktivasyonu mitojen aktive protein (MAP) kinazları etkiler. PLC-y; bu protein fosfotidil 4, 5-bifosfat (PIP2), inositol 1, 4, 5-trifosfat (IP3) ve diaçilgliserol (DAG)'e degradasyonunu katalizler. DAG protein kinaz C'yi uyararak membran trans lokasyonu ve aktivasyonunu uyarır (Kumar ve ark., 2000). Sonuç olarak hücre içi kalsiyum artar ve hücre içi proteinlerin ileri fosforilasyonu sağlanır.

MAP kinaz ve ikincil uyarıcılar (örneğin kalsiyum) büyüme sinyallerini çekirdeğe taşır ve büyüme regülatör genlerini uyarırlar (Myc, Fos ve Jun gibi genler DNA sentezi ve hücre bölünmesini düzenleyen transkripsiyon faktörlerini kodlar) (Kumar ve ark., 2000).

2.7. Yara İyileşmesi

Yara herhangi bir ajanın fiziksel bir hasar yaratmasıyla vücuttaki dokunun normal anatomik yapı ve işlevinde bozulmasıdır (Ertoy, 1996). Yara iyileşmesi enflamasyonla başlar, Kollajen depolanması ile devam eder ve oluşan yeni dokudaki düzenlemelerle sonlanır. Yara iyileşmesinin değişik basamaklarda çeşitli hücre tipleri, sitokinler, koagülasyon faktörleri, kompleman aktivasyonu ve matriks proteinleri değişen oranlarda görev alırlar (Beghe ve ark., 1992).

Yaralanma sonrası oluşan doku defekti; fibrin, eritrosit ve lökosit içeren kan pıhtısı ile dolar. İyileşme erken dönemde enflamasyon ile başlar. Makrofajlar mikroorganizmaları, ölü parankim hücreleri ve nötrofillerin nekrotik debrislerini

ortadan kaldırır. Genellikle 3.-5. Güne kadar bazen de 24 saat gibi çok kısa bir süre sonra fibroblastlar ve vasküler endotel hücreleri proliferasyon olarak yara iyileşmesinin temel özelliği olan özel bir tip dokuyu granülasyon dokusunu meydana getirirler.

Yara iyileşmesi primer ve sekonder yara iyileşmesi olarak birbirinden farklı iki mekanizma ile meydana gelir.

2.7.1. Primer Yara İyileşmesi

Düzgün 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 ve bölge hemen fibrin ve kan hücreleri içeren pıhtı ile dolar. 24 saat içinde insizyon kenarları nötrofiller ve monositlerce infiltre edilir ve eksuda sıvısı ödemlenir. Ölü hücrelerden açığa çıkan otolitik enzimler, nötrofillerin proteolitik enzimleri, monosit ve doku makrofajlarının fagositik aktivitelerinin oluşması, nekrotik doku, debris ve kırmızı kan hücrelerini ortadan kaldırmaya başlar. Primer iyileşmede epidermis önemli rol oynar. Her iki yara 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 ancak ince bir tabaka oluşturur (Cengizhan, 1996).

Üçüncü güne kadar nötrofillerin yerini büyük oranda makrofajlara bırakır. Granülasyon dokusu insizyon bölgesini giderek doldurur. Fibroblastlarla birlikte kapiller tomurcuklanma görülmeye başlar. Kollajen lifleri üretilir. Ancak ilk lifler vertikaldir, bu nedenle yara kenarlarını birbirine bağlamaz. Epitelyal hücre proliferasyonu devam eder, yüzeydeki epidermal tabaka kalınlaşır. Beşinci günde insizyon alanı granülasyon dokusu ile tamamen dolmuştur. Neovaskülerizasyon maksimumdur. Kollajen lifleri artar ve yatay düzlemde yer alarak kesi yerlerini birbirine bağlar. Epidermis normal kalınlığa ve maturasyona ulaşır ve yüzey keratinizasyonu görülür (Cengizhan, 1996).

İlk iki hafta içinde sürekli bir Kollajen birikimi ve fibroblast proliferasyonu vardır. Bu süre sonunda lokositik infiltrasyon, ödem ve artmış vakülarite büyük oranda kaybolur, lezyonun rengi solmaya başlar. Birinci ayın sonunda inflamatuvar hücrelerden yoksun sellüler konnektif dokudan oluşan ve intakt epidermisle çevrili

skar dokusu yarayı tümüyle doldurmuştur. İnsizyon hattı üzerindeki hasarlanan deri eklerinde rejenerasyon gerçekleşmez. Yara gerilme gücündeki artım ilk 6 ay boyunca devam eder ve orijinal gücün %80'ine ulaşır (Cengizhan, 1996).

2.7.2. Sekonder Yara İyileşmesi

Ülser ve enfarktüs gibi geniş doku kaybının olduğu durumlarda izlenen parankimal rejenerasyondan çok, granülasyon dokusunun yoğun olduğu bir tamir modelidir. Laminektomi defektinin granülasyon dokusu ile dolması da, sekonder yara iyileşmesine iyi bir örnek oluşturur. Sekonder yara iyileşmesinde, primer yara iyileşmesine göre inflamatuvar reaksiyon daha büyüktür. Buna bağlı olarak, granülasyon dokusu daha çok oluşur. Bunda ölü boşluk hacmi ile granülasyon dokusu arasında doğrudan bir ilişki vardır. Doldurulması gereken boşluk ne kadar geniş ise oluşacak skar dokusu da o kadar fazladır (McCulloch ve Young, 1998).

Ayrıca geniş defektlerin kapatılmasında önemli rolü olan yara kontraksiyonu da sekonder yara iyileşmesinin farklarından. Bu kontraksiyon myofibroblastlar tarafından yapılır. Yara iyileşmesinde hücre-hücre, hücre-ekstrasellüler matriks ilişkileri önemli rol oynar. Ekstrasellüler matriks; bağ dokusu interstisiel matriksi, epitel ve mezenşim hücreleri çevresindeki bazal membran olmak üzere iki tiptir. Ekstrasellüler matriksin üç bileşeni vardır; 1- Kollajen, 2- Adeziv Glikoproteinler, 3- Proteoglikanlar.

Kollajen, tüm dokuların özellikle de bağ dokusunun ana yapısal proteindir. Üç polipeptid helixinden oluşur ve skarın temel yapısını oluşturmaktadır. Fibriler yapıdaki kollajen (Tip I, III, V) ekstrasellüler matrikste bulunurken, fibrilsiz tipteki kollajen (Tip IV) bazal membranda bulunur. Kollajen sentezi IL-2, TGF-B gibi sitokinlerle arttırılabilir (Einhaus ve ark., 1997).

Yaranın direnci ve skarlaşması doğrudan kollajen miktarı ile ilişkilidir. Fibroblastlar, travmadan sonraki 36-72 saat içinde mezenşimal hücrelerin farklılaşmasından oluşurlar (Feldmann ve Brennan, 2001). 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 şekilde devam eder. Bu denge bağ dokunun yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü sağlamaya yöneliktir. Nötrofil, makrofaj ve fibroblastlarca salınan kollajenaz bir metalloproteinazdır. Kollajenin üçlü helix yapısını bozarak,

diğer proteinazlarca parçalanmaya uygun hale getirir. Kollajenaz doku modelinin oluşması için gereklidir. Adeziv glikoproteinler, ekstrasellüler matriksi bir ara tutan ve hücrelere bağlayan yapısal proteinlerdir. Fibronektin, laminin, trombospondin, tenasin bu glikoproteinlerdendir. Fibronektin, fibroblastlar, monositler, endotel hücrelerince oluşturulur, çok sayıda ekstrasellüler matriks komponentini (kollajen, fibrin, heparin, proteoglikan) birbirine bağlar. İntegrin ve diğer reseptörler aracılığıyla hücrelerle bağ kurarak, hücre hareketini ve farklılaşmasını uyarır (Feldmann ve Brennan, 2001).

Laminin ise daha çok bazal membranda bulunan, hem hücrelere hem kollajen Tip IV ve heparan sülfat gibi matriks komponentlerine bağlanan bir proteindir. Fibronektin gibi hücre büyümesi, farklılaşması ve hareketinde etkilidir. Özellikle anjiogenezde, endotel hücre dizilimi ve tüp oluşumundan sorumludur (Feldmann ve Brennan, 2001).

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

Yara iyileşmesi ne kadar düzgün olursa olsun, eski gücünün ancak %70-80'ine kadar ulaşabilir. Bu düzeye ulaşması da en az üç aylık bir süre gerektirir. Kollajen yapımının artmasına paralel olarak yara direnci artar (Lichtenstein ve ark., 1970).

Granülasyon dokusunda ilk biriken Tip III, daha sonra yerini doku kolajeni 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 hızlandığı bilinmektedir.

Yara iyileşmesinde ileri yaş, anemi, kortikosteroid kullanımı, sitotoksik ilaçlar, DM, malnutrasyon, obezite, malign hastalıklar, enfeksiyon, vitamin eksiklikleri, kan akımı azalması olumsuz etkisi olan faktörlerdir (Baum ve Alpey, 2005).

2.8. Epidural Fibroziste Deneysel ve Klinik Tedavi Yöntemleri

Epidural fibrozisin tedavisinde, medikal ajanlar (analjezikler, myoreleksanlar, steroid ve/veya lokal anestezi enjeksiyonları) çoğunlukla semptomları gidermeye yönelik olup, altta yatan asıl patolojiyi gidermeye yönelik temel tedavi halen mevcut değildir. Fizik tedavi, istiharat ve egzersiz de yine medikal tedaviyi destekleyen, semptomatik tedavilerdir.

Cerrahi teknikler içinde EF'nin önlenmesinde en çok tercih edilen ve önerilen yöntem, daha az doku hasarı oluşturması ve daha az ölü boşluk oluşması nedeniyle mikrocerrahidir (Kahanovitz ve ark., 1989).

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 dokusunu arttırabileceği düşüncesiyle, hemostazın iyi yapılması da önerilmektedir. Ligamentum flavumun ve epidural adipoz dokunun korunması, EF'nin önlenmesine yönelik diğer teknikler olup etkinlikleri sınırlıdır (McCulloch ve Young, 1998).

EF'yi 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 kullanılmıştır (McCulloch ve Young, 1998; Akdemir ve ark., 1993; Aydınca, 2007; Işık, 2013; Barberâ ve ark., 1978; Baykal ve ark., 2000; Blauer ve Collins, 1988; Boot ve Hughes, 1987; Bora ve ark., 2001; Byrant ve ark., 1983; Buckenmaier ve ark., 1999; Çolak ve ark., 1996; DiZerega ve ark., 2007; Emmez ve ark., 2008; Gill ve ark., 1979; Hadani ve ark., 1993; Jacobs ve ark., 1980; Klobb ve ark., 2004; Langenskiöld ve Kiviluoto, 1976; Mikawa ve ark., 1986; Richter ve ark., 2001; Risbud ve ark., 2000; Robertson ve ark., 1993; Sandoval ve Hernandez-Vaquero, 2008; Tao ve Fan, 2009; Tatsui ve ark., 2006; Temel ve ark., 2006; de Tribolet ve ark., 1998).

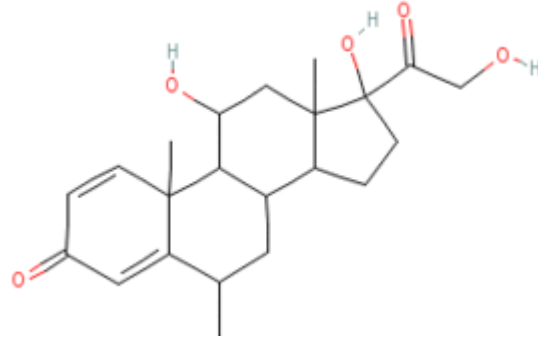
- 1- Bölgesel olarak uygulanan biyolojik maddeler: Serbest veya pediküllü yağ greftleri, ligamentum nuchae, serbest otojen limaner kemik grefti, amniyotik membran, ligamentum flavum, kollajenöz hayvansal fibriller, poliaktik asit kılıf, Durogen™,

- 2- Bölgesel olarak uygulanan biyolojik olmayan maddeler: Silikon ve silastik membranlar, jelatin sünger, jel film, hiyalüronik asit, bone waxTM, mikroporöz bant, polimetilmetakrilat, polietilen tereftalat (DacronTM), politetrafloroetilen (Gore-texTM), seprafilmTM, poliglakton mesh, okside rejenereselülöz, adcon-LTM, steroidler, elastaz, ürokinaz, mitomisin-c, 5-florourasil, oktreetid, dextran 70TM, ringelaktat, karboksi metil selüloz, temozolamid, interferon gama,
- 3- Sistemik uygulanan maddeler: Non-steroid antienflamatuar ajanlar, steroidler,
- 4- Radyoterapi

2.9. Metilprednizolon

Metilprednizolon sentetik glukokortikoid (steroid) ilaçlar arasında yer almaktadır. İnsandaki doğal steroidlerin en önemlisi olan hidrokortizona kıyasla sodyum tutucu etkisi daha az, anti-inflamatuar etkisi ise daha güçlüdür. Steroidlerin anti-inflamatuar, antialerjik, immünosupresif etkileri yanı sıra hematopoitik sistem üzerine etkileri vardır. Steroidler bir dizi etki ile inflammatuar hücrelerin damar dışına migrasyonunu engellerler, akut faz reaktanlarının sentezini, sitokinlerin sentezini ve salınımını inhibe ederler. İltihap yerinin onarımını ve yara skarlaşmasını geciktirirler (Kayalap, 2002).

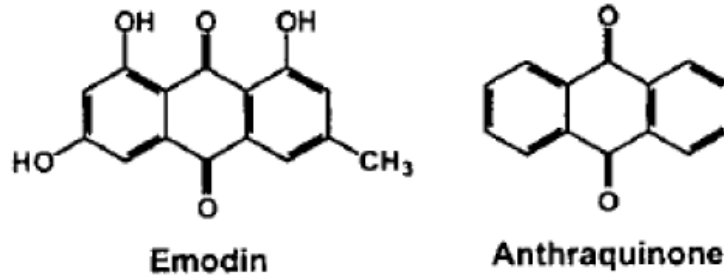
Metilprednisolon tüm kortikosteroidler gibi belirli dokulardaki hücrelerin protein sentezini kontrol altında tutar; anti-inflamatuar ve antialerjik etki gösterir. Aynı zamanda enflamasyon bölgesindeki notrofil ve monosit makrofajlarının gelişmesini inhibe eder; bağ dokusundaki fibroblast sayısını, etkisini ve proliferasyonunu azaltır. Metilprednisolon hücre ve organ membrenlarını stabilize eder; kinin bradikinin oluşumunu yavaşlatır, aynı zamanda histamin ve histamin benzeri maddeleri hücre içinde bloke eder.



Şekil 2.3. Metilprednisolon kimyasal yapısı

2.10. Emodin

Emodin (1, 3, 8-trihydroxy-6-methylantraquinone) rhubarb bitkisinin rizom ve köklerinde bulunan aktif bir antrakinon türevidir (Ko ve ark., 2010; Su ve ark., 2010). Emodinin rhubarbın haricinde *Polygonumcuspidatum* bitkisinde de bulunduğu bilinmektedir (Syrinivas ve ark., 2003).



Şekil 2.4. Emodin ve anthraquinone moleküler yapısı (Wang ve ark., 2001)

Rhubarb, Çin'de geleneksel tedavide binlerce yıldır kullanılan bir bitkidir (Huang vd., 2009). Bitkinin bazı türleri yiyecek olarak kullanılabilir. Ancak tıbbi amaçla kullanılan rhubarb ile yiyecek olarak kullanılan rhubarbın türleri farklıdır. Tıbbi rhubarb *Rheumofficinale* ve *Rheumpalmatum*'dan oluşur (Kemper, 1999).

Rhubarb, Çin bitkisel tedavisinin en iyi bilinen ilaçlarından biridir ve kabızlık, gastrointestinal kanama ve ülserin rahatlatıcı tedavisinde kullanılır. Rhubarbın temel biyoaktif bileşenleri antrakinon türevleridir (Li-Weber M, 2013). Antrakinonlar çok çeşitli biyolojik özelliğe sahip geniş bir bileşikler ailesidir (Yan ve ark., 2008).

Emodin'in antiinflamatuar etkisi için, en çok kabul edilen mekanizma, önemli bir transkripsiyon faktörü olan NF- κ B'nin inhibisyonudur (Kumar ve ark., 1998; Li ve ark., 2005).

Gram negatif bakteri duvarının bir bileşeni olan LPS (lipopolisakkarit), makrofajları uyarak tümör nekroz faktörü gibi pro-enflamatuar mediatörler olan alfa (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6), indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve siklooksijenaz 2 gibi inflammatuar yanıtta sorumlu bir kaskadı tetikleyerek etki gösterir (Boyang ve ark., 2014).

Nuclearfactor- κ B (NF- κ B) immün sistemde, apoptoziste, hücre büyümesi ve inflamasyonda önemi olan bir transkripsiyon faktörüdür. Dinlenen hücrelerde, NF- κ B sitoplazmaya lokalizedir ve I κ B olarak bilinen bir inhibitör proteine bağlanır (Boyang ve ark., 2014).

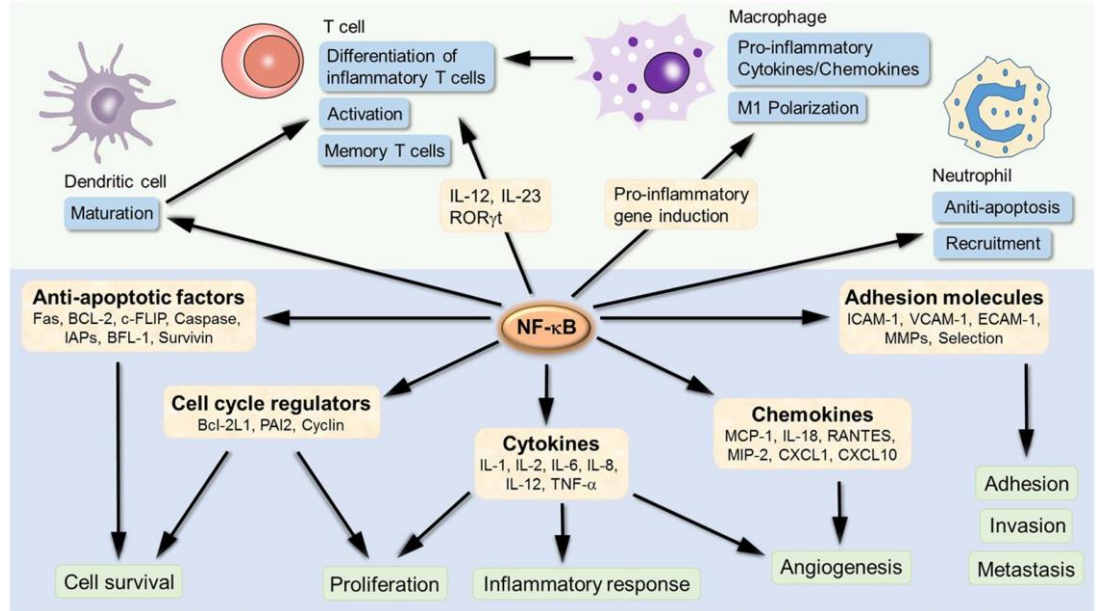
Viral gibi hücre dışı uyarılar veya bakteriyel faktörler, oksidatif stres ve IL-1 ve TNF- α gibi pro-enflamatuar sitokinler NF- κ B ile aktive edilmiş yolu tetikleyebilir ve NF- κ B proteinlerinin inhibitörünün (I κ B) proteazom aracılı bozulmasına neden olarak fosforilasyona neden olur. Bir kere bozulduktan sonra, I κ B artık NF- κ B'ye bağlanmamaktadır. Serbest NF- κ B, birçok genin ekspresyonunun olduğu ve sitokinlerin koldandığı yerde (IL-1, IL-2 ve IL-6 gibi), TNF alfa, interselüler adhezyon molekül 1(ICAM-1), vasküler hücre adhezyon molekül 1(VCAM-1) ve endotelial hücre adhezyon molekül 1(ELAM-1) ve diğer proteinlerde inflammatuar yanıtı uyarak nükleusa doğru yer değiştirir. Diğer sinyal yolları Akt/foshoinositid 3-kinaz (PI3K) ve mitojenle aktive edilen protein kinazı (MAPK) da dahil olmak üzere NF- κ B'yi aktive edebilir. Emodin, NF- κ B'nin aktivasyonunun inhibisyonunu ve MAPK ve PI3K yolu sinyalizasyonu bloke ederek antiinflamatuar etki gösterir (Boyang ve ark., 2014).

NF- κ B indüklenebilir bir transkripsiyon faktörüdür. NF- κ B inflamasyon gelişimi ve ilerlemesinde rol alan genleri hedefler. Aktivasyonundan sonra çeşitli genlerin transkripsiyonunu aktive edebilir ve böylece inflamasyonu düzenler. NF- κ B, inflamasyonu sadece doğrudan inflammatuar sitokinlerin, kemokinlerin ve adhezyon moleküllerinin üretimini artırarak değil, aynı zamanda hücre

proliferasyonunu, apoptozunu, morfojenезini ve farklılaşmasını da düzenleyerek artırır (Liu T. ve ark., 2017).

Emodin Çin’de geleneksel olarak deri yanıklarında, hepatitte, safra taşında, enflamasyonda ve kemik iliği iltihabında kullanılır (Srinivas ve ark., 2003). Bu zamana kadar emodinin kaba ve saf halleri kullanılarak çok çeşitli çalışmalar yürütülmüştür (Yan ve ark., 2008). Bu çalışmalarda emodinin bağırsak temizleyici, antimikrobiyal, antiviral, antifungal, antiülserojenik, antienflamatuar, antioksidan, immünsupresif, vazorelaksan ve kemopreventif etkileri gösterilmiştir (Yan ve ark. 2008; Srinivas ve ark., 2003; Yu ve ark., 2008; Wang ve ark., 2001; Ko ve ark., 2010).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu özelliklerin yanı sıra, emodinin protein tirozin kinazların tirozin fosforilasyonunu inhibe ettiği ve kanser hücrelerinde antiproliferatif etki gösterdiği belirtilmiştir (Zhangve Lau, 1999). Emodinin akciğer, meme, serviks, karaciğer, yumurtalık, kemik iliği, prostat, kan kanseri gibi birçok kanser türünde proliferasyonu azalttığı ve apoptozisi indüklediği bulunmuştur (Yu ve ark., 2008; Huang ve ark., 2009; Su ve ark., 2010).



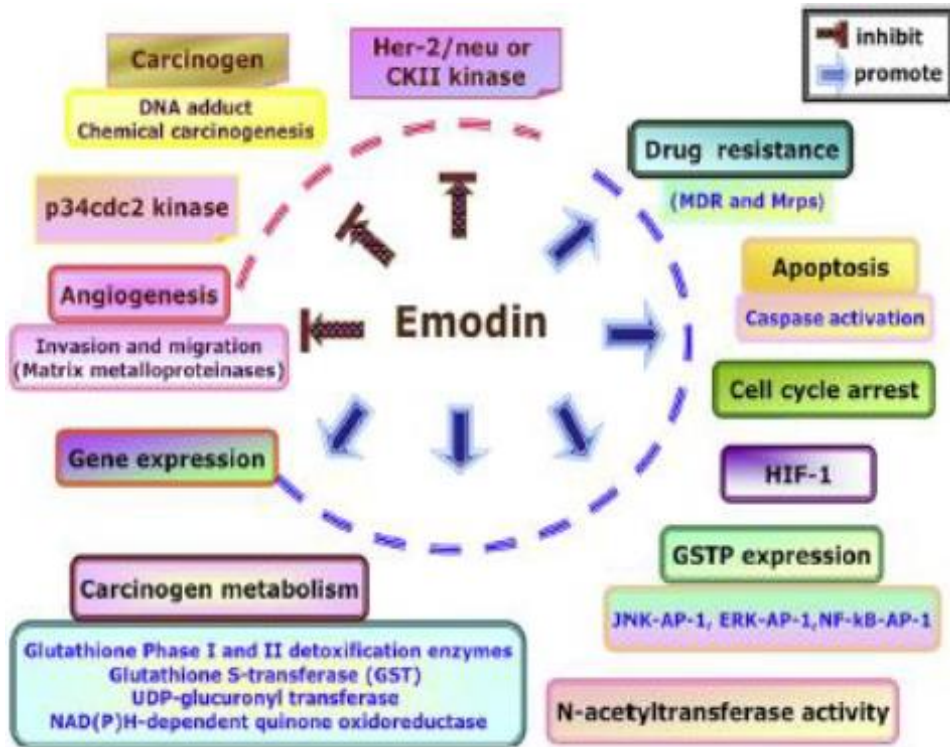
Şekil 2.5. Emodin molekülünün hücre düzeyinde etki mekanizması (Liu T ve ark., 2017).

Emodin; radikal oluşumunun inhibisyonu, lipid peroksidasyonunun inhibisyonu, böylece antioksidan kapasiteye sahip olması ve hücreyi koruduğu gibi farklı mekanizmalar yoluyla antioksidan kapasiteye sahip olduğu bulunmuştur (Huang ve ark., 1995).

Emodin, ayrıca anjiyogenesisi engelleyici özelliği bulunmuştur (Kumar ve Dhawan, 1998). Her ne kadar emodin çok çeşitli etkilere sahip olsa da, mekanizma hala belirsizdir. Bu etkisinin anjiyogenez ile ilişkili olan transkripsiyon faktörü NF-kB'nin önlenmesi nedeniyle olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (Li HL ve ark., 2005).

Ayrıca emodin, tümör hücrelerinde NF-kB'nin bir önleyici alt birimi olan I-kB'nin bozulmasını önleyebildiği de bulunmuştur (Kumar ve ark., 1998).

Son çalışmalar, emodin temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) kaynaklı proliferasyonu baskıladığını ve dolayısıyla insan vasküler endotel hücrelerinin (HUVEC'ler) işgalini baskıladığını göstermiştir (Kwak HJ ve ark., 2006).



Şekil 2.6. Emodinin moleküler mekanizması (Hsu SC ve Chung JG, 2012)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

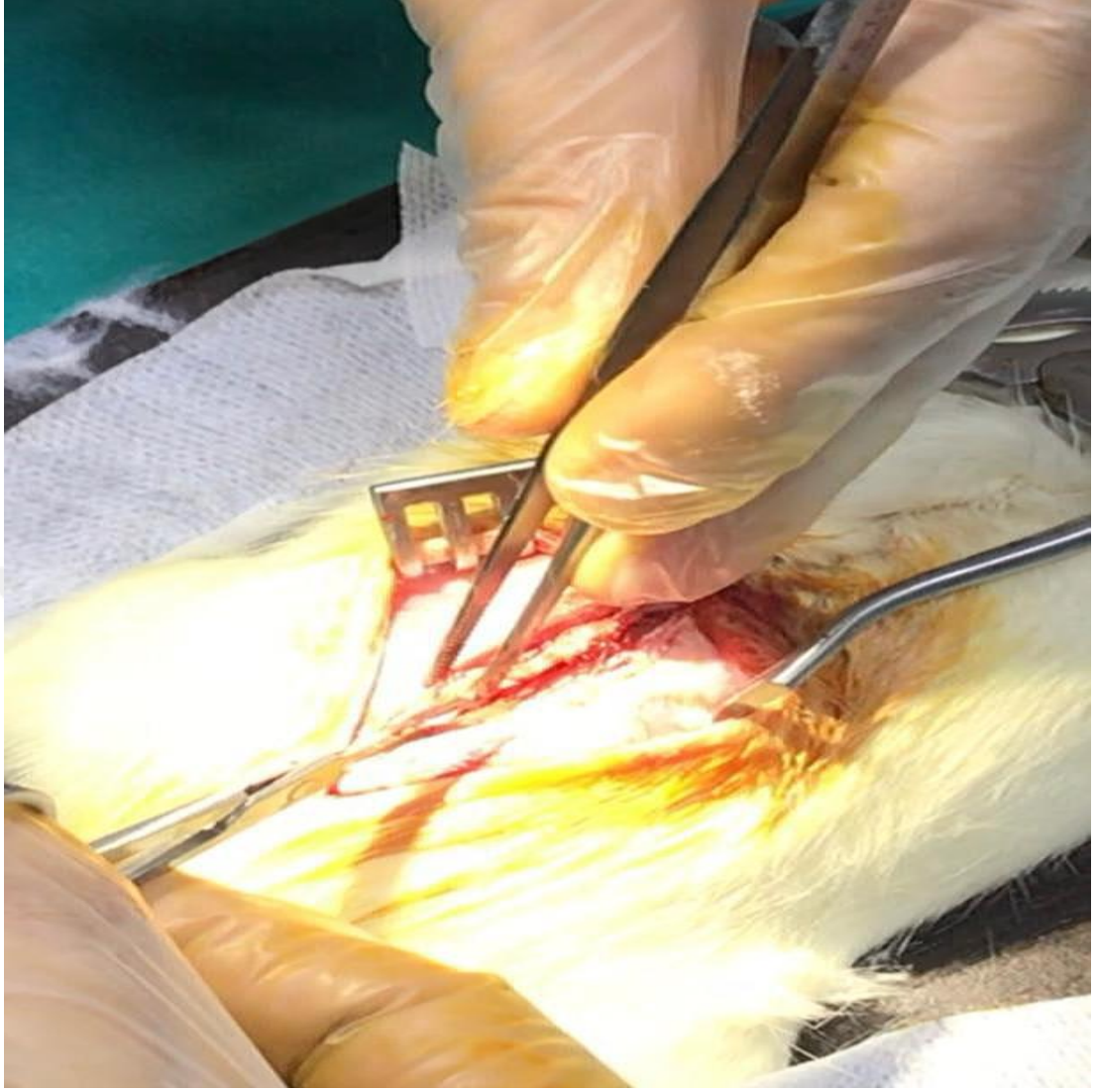
3.1. Deney Hayvanları ve Deney Planı

Bu çalışma T.C Sağlık Bakanlığı Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylandıktan sonra Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada ağırlıkları 250-300 grarasında değişen toplam 40 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. Profilaksi amacı ile operasyondan 30 dk önce tek doz 20mg/kg sefazolin Sodyum (Cefazolin, Bilim İlaç, İstanbul-Türkiye) intraperitoneal olarak uygulandı.

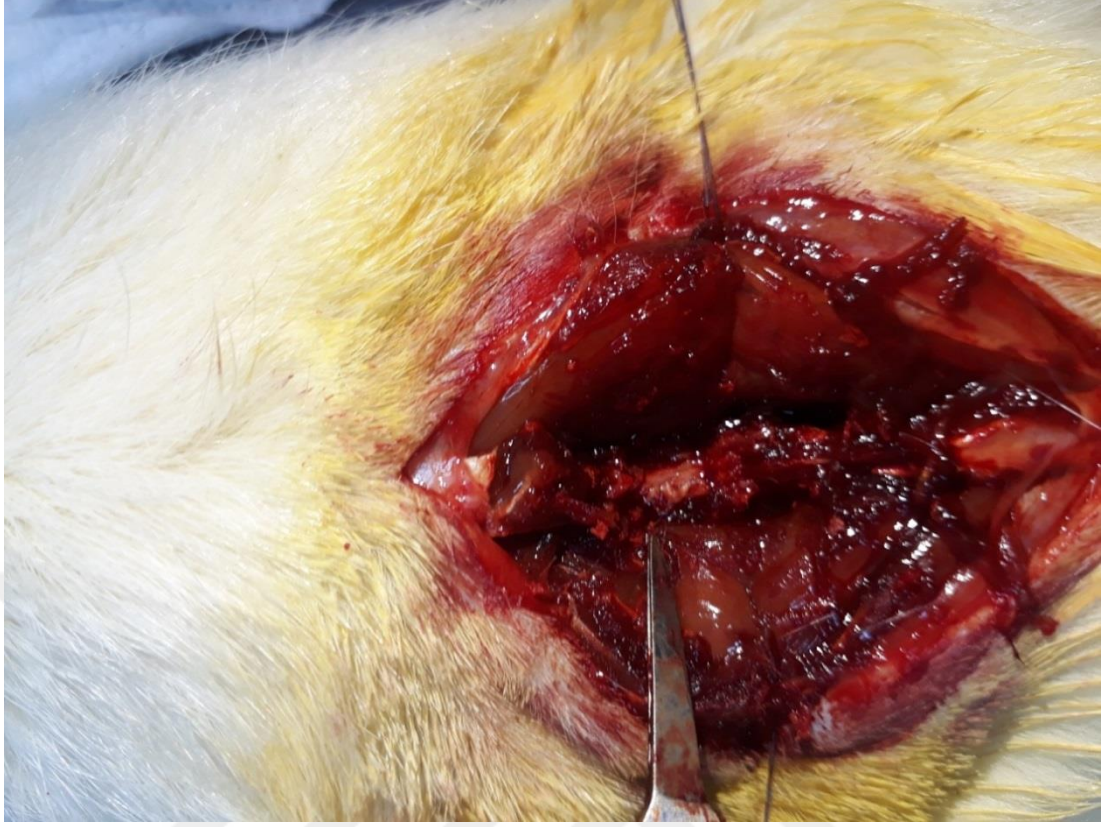
Analitik standart formundaki 10 mg emodin (Sigma Aldrich, Merck) molekülü 1:10 oranında salin içinde doymuş NaHCO₃ ile çözelti haline getirilerek, her bir rat için 0,5 mg/ml olacak şekilde hazırlandı. 4°C'de muhafaza edildi (Bhadauria, 2009).

Intraperitoneal 60 mg/kg dozunda Ketaminehydrochloride (Ketalar, Parke-Davis, Eczabaşı, İstanbul) + 10mg/kg dozunda Xylazinehydrochloride (Rompun, Bayer, Türkiye) intramusküler verilerek genel anestezi uygulandı. Rat operasyon masasına tesbitlendikten sonra operasyon sahası povidone iodine scrub (Medica brush; %4 chlorhexidine soap, Medica BV, Hollanda) ile 10 dk. fırçalandı ve povidoneiodine (Poviod: %10 polivinilpirrolidon-iyod kompleksi, Saba, Türkiye) solüsyonu ile boyanarak dezenfeksiyon uygulandı. L1 ve L4 seviyeleri saptandı. Operasyon sahası steril örtüler ile kapatıldı. Ardından orta hattın spinöz prosesleri üzerinden yaklaşık 3 cm'lik cilt insizyonu yapıldı (Resim 3.1). Cilt altı geçilip lomber fasya iki taraflı olarak açıldı. Küçük otomatik ekartör yerleştirildi.



Resim 3.1. Paraspinoz adale disseksiyonu yapılması

Paravertebral kaslar sıyrılması sonrası, L3-L4 spinöz çıkıntılar bulunarak eksize edildi. 1 mm genişliğindeki “Kerrison Rongeur” kullanılarak L3 ve L4 total laminektomi uygulandı (Resim 3.2). Ligamentum flavum ve epidural yağ dokusu kaldırılması sonrası dura mater ortaya çıkarıldı. Hemostaz ve serum fizyolojik ile irrigasyon sonrası, deney grubuna göre planlanan materyaller uygulandı. Fasia 5/0 poliglaktan ile, cilt 4/0 polipropilen ipele suture edildi (Resim 3.4). Denekler 28°C sıcaklıktaki bir odada anesteziden çıkmaları için takip edildi. Postoperatif yürüme testi yapılarak alt ekstremitelerine ait kuvvet kaybı kontrol edildi



Resim 3.2. Laminektomi uygulanan rat grubu

Denekler dört gruba ayrıldı.

Grup I (K): Kontrol Grubu: 10 rata operasyon prosedürü ile L3-L4 sadece laminektomi uygulanan grup.

Grup II (E): Emodin Grubu: 10 rata laminektomi uygulanıp, laminektomi sahasına 0, 5mg/ml emodin uygulanan grup.

Grup III (MPS): Metilprednisolon Grubu: 10 rata laminektomi uygulandıktan sonra 1mg/kg metilprednisolon uygulanan grup.

Grup IV(NaHCO₃): NaHCO₃ Grubu: 10 rata laminektomi uygulandıktan sonra mesafeye topikal salin içinde çözülmüş NaHCO₃ uygulanan grup.



Resim 3.3. Laminektomi uygulanıp emodin uygulanan rat grubu

Denekler Ordü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarındaki barınaklarına konuldu. Serbest yem ve su verilen denekler altı hafta süresince günlük olarak genel sağlık, davranış ve nörolojik muayeneleri yönünden kontrol edildiler. Denekler altıncı haftanın sonunda ölümcül dozda intraperitoneal Tiopental Sodium (Pentothal Sodium, Abbott, İtalya) verilerek ötenazi uygulandı. İlgili vertebral kolonlar blok olarak çıkarıldı. Operasyon sonrası durasında yırtık veya sinir kökünde yaralanma olan, postoperatif nörolojik defisit gelişen 8 rat çalışma dışı bırakılıp yerine mevcut grup sayısı ve çalışma süresine uygun olacak şekilde denekler çalışmaya dahil edildi.



Resim 3.4. Laminektomi uygulandıktan sonra cilt sütürasyonu

Histopatolojik inceleme k r yapıldı. Laminektomi alanındaki fibrozis miktarı ve dura mater ile ilişkisi literatürdeki kriterlere ve sınıflamalarına uygun olarak kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirildi ve sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı

3.2. Histopatolojik Değerlendirme

Blok olarak çıkarılan vertebral kolon %10'luk tamponlu formaldehit içinde 48 saat fikse edildi. Devamında kısa dekalsifikasyon solüsyonuna alınarak kemik doku yumuşayınca kadar bekletildi. Uygun yumuşaklığa gelen örnekler rutin doku takibine alındı. Rutin doku takibi sonrası dokular parafin bloklara gömüldü ve 5 mikron kalınlığında kesit alınması sonrası ‘‘Hematoksilen&Eozin’’ ile boyandı. Her bir kesit epidural fibröz doku oluşumu ve histopatolojik açılardan ışık mikroskopunda değerlendirildi. Duradaki fibrozis He Y. ve arkadaşları tarafından tanımlandığı gibi değerlendirildi (Tablo 3.1).

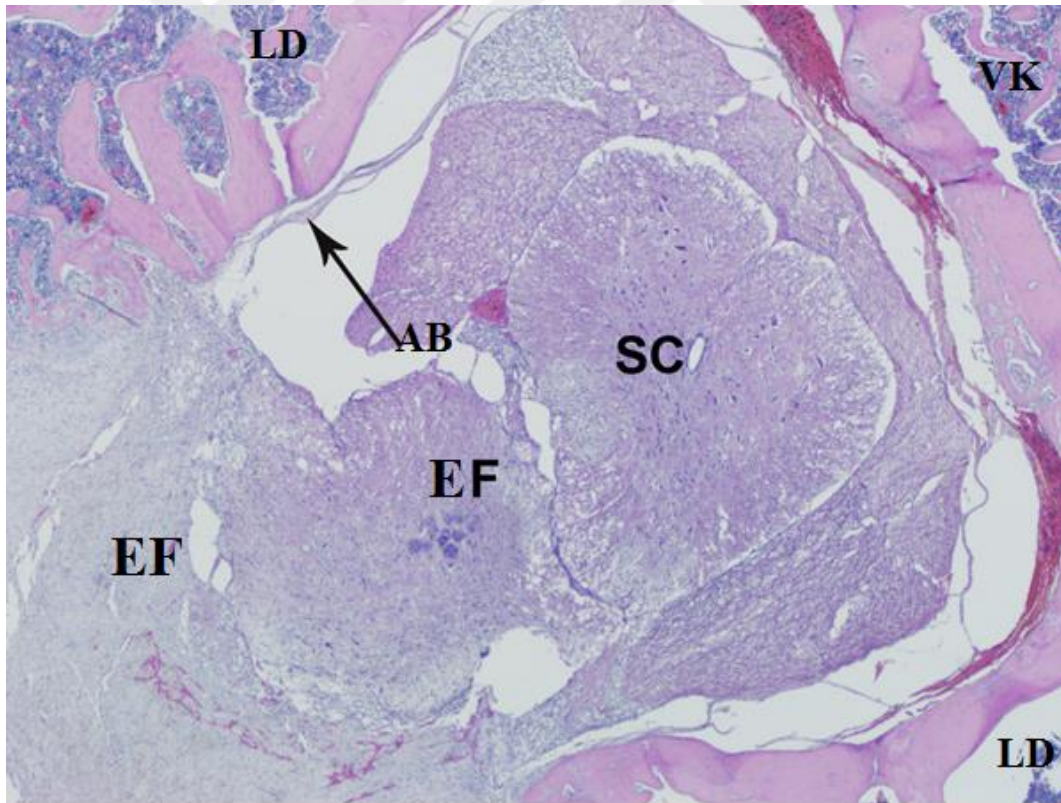
Tablo 3.1. Histolojik değerlendirmede skar dokusunun evrelendirme kriterleri

Grade 0	Dura materdeskar dokusu yok
Grade 1	Skar dokusu ve dura mater arasında ince fibröz bant/bantlar var
Grade 2	Laminektomi defektinin 2/3'ünden azını tutan yapışıklıklar var
Grade 3	Yaygın skar dokusu, laminektomi defektinin 2/3'ünden fazlası etkilenmiştir.

Sci Am. Deyo RA. Low-backpain. 1998:279 (2):48-53 (Yücesoy K.)

3.2.1.Histopatolojik Değerlendirme

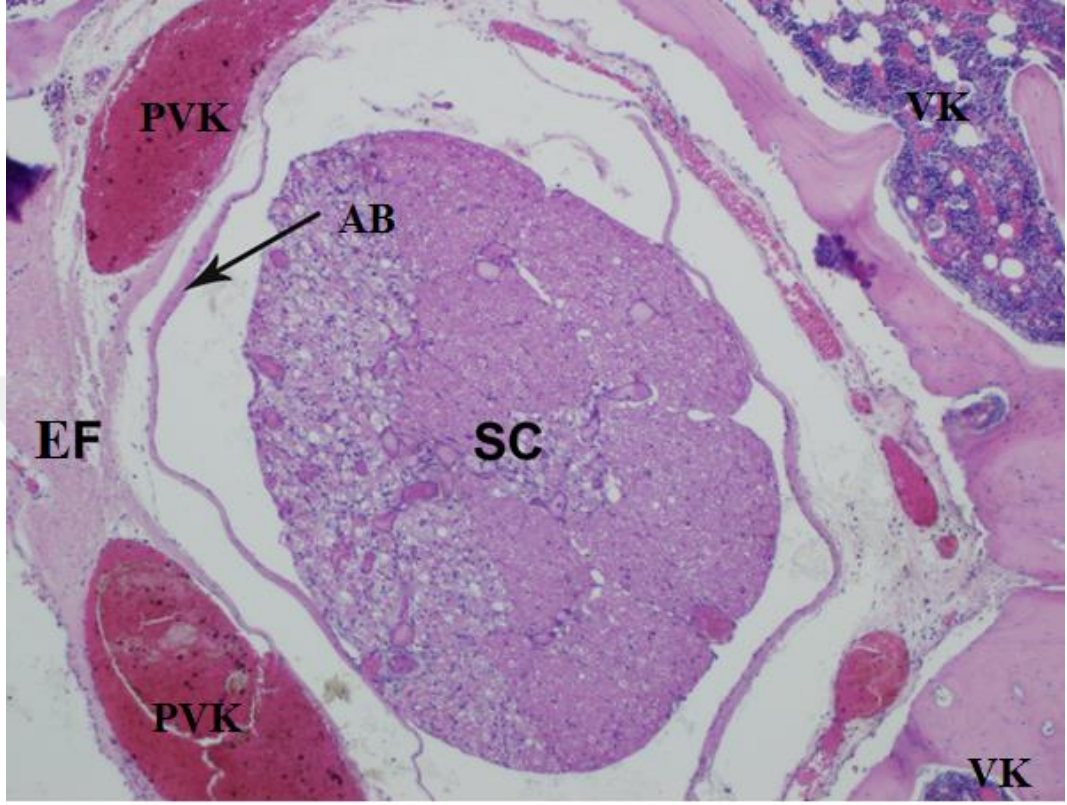
Grupların histopatolojik incelemesinde, kontrol grubunda laminektomi alanında oldukça yoğun bir fibrozis ve hemoraji olduğu ve skar dokusunun dura matere yapışmış olduğu görüldü. Epidural mesafenin fibrozis dokusu ile kapanmış olduğu görüldü (Resim 3.5).



Resim 3.5. Kontrol grubunun histopatolojik incelemesi

AB: Araknoid bant **SC:** Spinal kord **EF:** Epidural fibrozis **VK:** Venözkapiler **LD:** Lomber doku

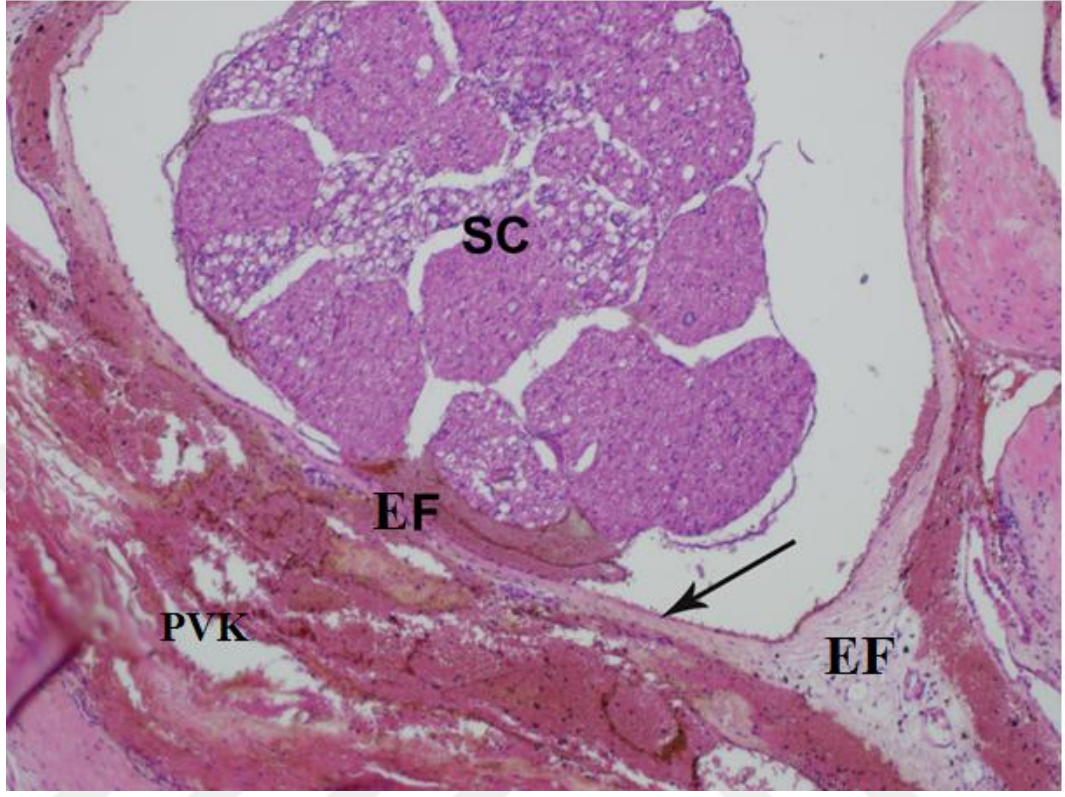
Emodin grubunda fibrozis ve hemorajinin azaldığı ve duraya yapışan epidural skar dokusunun olmadığı gözlemlendi. Epidural mesafe korunmuştu ve az derecede fibrozis dokusu gözlemlendi (Resim 3.6).



Resim 3.6. Emodin grubunun histopatolojik incelemesi.

AB: Araknoid bant **SC:** Spinal kord **EF:** Epidural fibrozis **VK:** Venözkapiller
PVK: Paravertebral kas dokusu

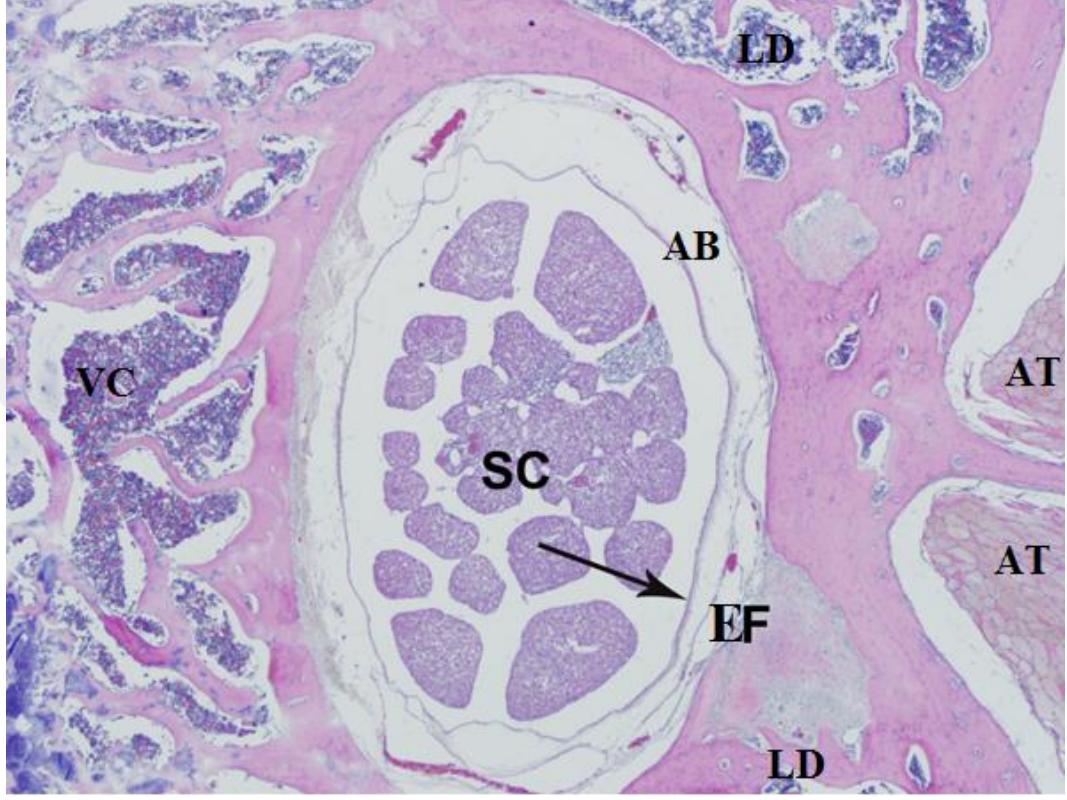
Metilprednisolon grubunda orta derecede fibrozis ve hemoraji olduğu ve skar dokusu ve duramater arasındaki mesafenin daralmış olduğu gözlandı (Resim 3.7).



Resim 3.7. Metilprednisolon grubunun histopatolojik incelemesi.

SC: Spinal kord EF: Epidural fibrozis PVK: Paravertebral kas dokusu

NaHCO₃ grubunda laminektomi alanında oldukça yoğun bir fibrozis ve hemoraji olduğu ve skar dokusunun dura matere yapışmış olduğu görüldü. Epidural mesafenin fibrozis dokusu ile kapanmış olduğu görüldü (Resim 3.8).



Resim 3.8. NaHCO₃ grubunun histopatolojik incelemesi.

SC: Spinal kord **EF:** Epidural fibrozis **VC:** Venöz kapiller **PVK:** Paravertebral kas dokusu
LD: Lomberdoku **AT:** Adipoz doku **AB:** Araknoid bant

Elde edilen histopatolojik bulgular Tablo 3.2’de gösterilmiştir.

Tablo 3.2. Gruplardaki deneklerin epidural skar dokusunun değerlendirilmesi.

Gruplar	Grade	
Kontrol Grubu	Grade 0	-
	Grade 1	-
	Grade 2	-
	Grade 3	10
Emodin Grubu	Grade 0	1
	Grade 1	4
	Grade 2	5
	Grade 3	-
Metilprednisolon Grubu	Grade 0	-
	Grade 1	1
	Grade 2	2
	Grade 3	7
NaHCO ₃ Grubu	Grade 0	-
	Grade 1	-
	Grade 2	2
	Grade 3	8

Kontrol grupları ile karşılaştırıldığında, sırasıyla emodin, metilprednisolon, NaHCO₃ gruplarında fibrozis, hemoraji ve fibrozis-dura mater yapışıklığının azalmış olduğu gözlemlendi.

3.3. İstatiksel İnceleme

Grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve Dunn-Bonferroni çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Gruplardaki fibrozis skorlarının frekans dağılımı ki-kare testi (Chi-Square test, χ^2) ile karşılaştırılmıştır. Ki-kare testinde beklenen frekanslar 5'in altında olduğu için Likelihood Ratio ki-kare değeri (LR χ^2) hesaplanmıştır. Ki-kare testi sonucunda bağımlılığın miktarı Kontingensi katsayısı (Contingency coefficient) ile ifade edilmiştir. İstatistik testlerde ve sonuçlarının yorumlanmasında önemlilik düzeyi (α) %5 olarak dikkate alınmıştır. Tüm hesaplamalar SPSS v25(IBM Inc., Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanılarak yapılmıştır.

4. BULGULAR

Deneklerin epidural skar dokusunun fibrozis skorlarının (grade) gruplara göre frekans dağılımı Tablo 4.1’de verilmiştir. Gruplara göre fibrozis skorlarının dağılımının değişip değişmediği ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Ki-kare testi sonucunda fibrozis skorlarının istatistiksel olarak önemli derecede gruplara bağımlı olarak değişim gösterdiği belirlenmiştir ($p<0,001$). Fibrozis skorlarının gruplara göre değişim oranı %63’tür.

Tablo 4.1. Gruplardaki deneklerin epidural fibrozis skorlarının dağılımı

Grup	Grade				p-değeri
	0	1	2	3	
Kontrol	n	0	0	0	10 _a
	%	0,0	0,0	0,0	100,0
Emodin	n	1	4	5	0
	%	10,0	40,0	50,0	0,0
Metilprednisolon	n	0	1	2	7
	%	0,0	10,0	20,0	70,0
NaHCO ₃	n	0	0	2	8
	%	0,0	0,0	20,0	80,0
Toplam	n	1	5	9	25
	%	2,5	12,5	22,5	62,5

<0,001
LR χ^2 =33,611
CC=%63

LR χ^2 , Likelihoodratio ki-kare değeri

CC, Kontingensi katsayısı

Epidural skar dokusunun fibrozis skorlarının gruplara göre tanıtıcı istatistik değerleri Tablo 4.2’de verilmiştir. Gruplar arasında fibrozis skorları bakımından fark olup olmadığı Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılmıştır. Kruskal-Wallis testi sonucunda, fibrozis skorları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak önemli derecede fark olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$). Dunn-Bonferroni testi sonucunda, emodin grubundaki fibrozis skorunun istatistiksel olarak önemli düzeyde diğer gruplardan düşük olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Kontrol, metilprednisolon ve

NaHCO₃ gruplarının fibrozis skorları arasında ise istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 4.2. Gruplardaki deneklerin epidural fibrozis dokusunun grade skorlarına ait tanıtıcı istatistik değerleri

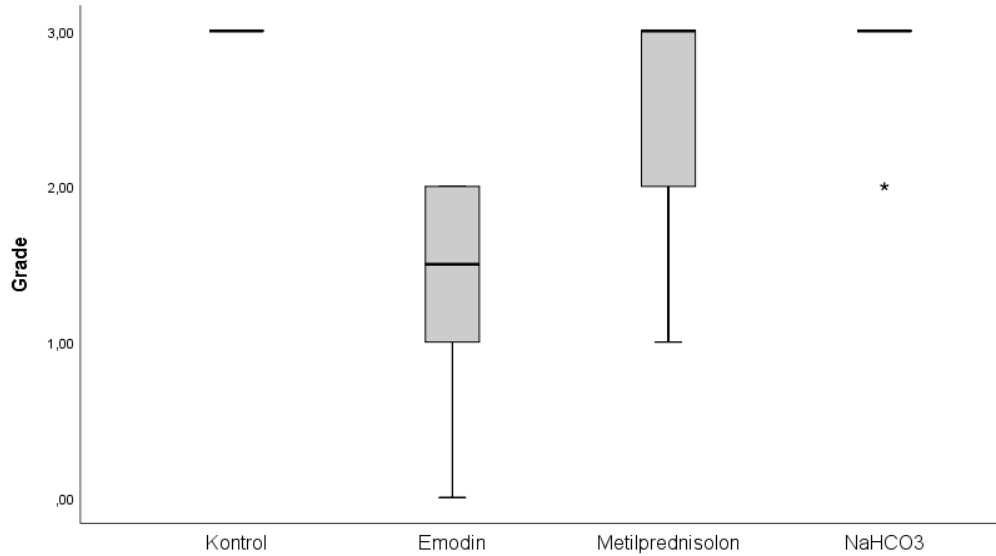
Grup	n	Ort.	Std. Sapma	Median	IQR	Min.	Maks.	p-değeri
Kontrol	10	3,00	0,00	3,00 ^a	0,00	3,0	3,0	
Emodin	10	1,40	0,70	1,50 ^b	1,00	0,0	2,0	<0,001
Metilprednisolon	10	2,60	0,70	3,00 ^a	1,00	1,0	3,0	Z=24,901
NaHCO ₃	10	2,80	0,42	3,00 ^a	0,25	2,0	3,0	

IQR, Kartiller arası değişim genişliği(InterquartileRange)

H, Kruskal-Wallis testi

Dunn-Bonferroni testine göre, ortak harfi olmayan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir (p<0,05).

Skor şeklindeki verilerde “medyan” ortalama yerine “IQR” ise standart sapma yerine kullanılır.



Şekil 4.1. Gruplardaki epidural fibrozis derecelerinin box-plot ile gösterimi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bel ağrısı toplumda üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra en sık görülen rahatsızlıktır. İnsanların %80'i hayatları boyunca en az bir kez bel ağrısı ve sırt ağrısı şikayeti ile karşılaşmaktadırlar. Bel ağrısı toplumu sosyal, ekonomik ve psikolojik yönden etkileyen bir sağlık sorunudur ve ilgili toplumlara ciddi iş gücü kaybı ve mali yük getirmektedir (La Rocca ve Macnab, 1974). Lomber omurgada gelişen epidural fibrozis ve devamındaki skar dokusunun; disk hernisi, dejeneratif, neoplastik, travmatik, konjenital ve vasküler hastalıklardan dolayı tedavi amacıyla yapılan laminektomiler ve laminotomilere sekonder geliştiği gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda geçmeyen bel ağrısının sebebinin oluşumunda epidural fibrozis olduğu gözlenmiştir (Toplamaoglu, 2005).

Lomber omurga cerrahisi sonrası geçmeyen, operasyon öncesine göre artabilen ve kronikleşebilen bel ve bacak ağrısı olabilir. Atalay ve Caner'in bu konuyla ilgili önerdikleri ve kullandıkları tanım, "Tedavi Edilememiş Bel Sendromu" (TEBS)'dir. TEBS lomber omurga ameliyatların %10-40 arasında görülür (Atalay ve Caner, 2014). TEBS etiolojisindeki faktörlerini incelemişler ve preoperatif, perioperatif ve postoperatif faktörler olarak sınıflandırmışlardır. Postop dönemde geçmeyen bel ağrısının en önemli sebebi laminektomi sonrası gelişen epidural fibrozistir (Hussain ve Erdek, 2014).

EF lomber omurga bölgesine yapılan invaziv girişim sonrası değişik derecelerde görülür. Postoperatif ağrı şiddeti ile EF yoğunluğu arasında anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Epidural fibrozis paraspinal kas orijinli fibroblastların neden olduğu tespit edilmiştir (LaRocca ve Macnab, 1974). Fibroz konnektif doku hiperplazisi sebebi ile de yapışıklıklar oluşmaktadır. Fibroz konnektif doku laminektomi sonrası vertebral lamina defektini skar dokusu ile onarmaktadır. En önemli tamir hücrelerinden biri olan fibroblast, inflamatuvar sitokinler ve growth faktör (transforming growth factor β ve basic fibroblast growth factor) tarafından defekt oluşturulan laminada tamir mekanizması başlamaktadır. Kollajen fibril üretimi ile başlayan süreç fibroblastlar fibrositlere dönüşümü ile devam eder ve sonucunda skar dokusu oluşmaktadır. Ross ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hastaların

%83'ünde EF sekonder herhangi bir semptomla rastlanmadığını bildirilmesine rağmen, klinik şikayetlere neden olan EF ortaya konması nüks rezidü disk herniyasyonlarından ayırıcı tanısı açısından önemli olduğunu belirtmişlerdir. Nüks disk hernilerinde yeni cerrahi tedavi ile fayda görülürken, EF cerrahiden fayda görme olasılığı azdır. MRG da lomber bölgede epidural bölgedeki kontrast tutulumu disk herniyasyonu ekartasyonu açısından önemli bir bulgudur (Liu ve ark., 2001; Braverman ve ark., 2001).

EF lomber bölgede epidural alanda ve sinir kökünde gerilme, çekilmeye ve basıya neden olarak geçmeyen inatçı bel ve radiküler tarzda ağrılara neden olmaktadır. Postoperatif dönemde ağrıya ileriki dönemlerde, duysal ve motor nörolojik defisitler eşlik edebilir. EF oluşumunu azaltacağı düşünülen birçok biyolojik ve biyolojik olmayan materyal denenmiştir. Pediküllü yağ greftleri Adcon-L, aprotinin, okreotid, non-steroid antiinflamatuar ajanlar, sodyum hiyaluronik asit, alfa lipoik asit, Serbest otojen yağ grefti, Seprafilm™, deksametazon, takrolimus, düşük doz radyasyon, Politetrafloroetilen (Goretex™), Ranibizumab, Bevacizumab öne çıkan deney materyalleridir. Yapılan çalışmaların büyük bir kısmı deneysel modeller üzerinde yapılmış olup, rutin olarak klinik ve pratik kullanımda olanlar çok sınırlıdır (Braverman ve ark., 2001).

EF yara iyileşmesinin doğal sürecinde oluşan klinik bir süreçtir. TGF- β (Ghellai ve ark., 2000), EGF (Laato ve ark., 1986), FGF (Gospodarowicz ve ark., 1987), PDGF (Ross, 1987) ve İGF (Özmer, 1993) gibi büyüme faktörleri, yara iyileşmesinde önemli role sahip olduğu gösterilmiş mediatörlerdir. Emodin (6-metil-1, 3, 8-trihidroksiantrakinon), esasen Rheum ve Polygonum cinsi bitkilerde bulunur. Rhubarb, Çin'de geleneksel tedavide binlerce yıldır kullanılan bir bitkidir (Huang ve ark., 2009). Rhubarbın temel biyoaktif bileşenleri antrakinon türevleridir. Nuclearfactor- κ B (NF- κ B) immün sistemde, apoptoziste, hücre büyümesi ve inflamasyonda önemi olan bir transkripsiyon faktörüdür. Dinlenen hücrelerde, NF- κ B sitoplazmaya lokalizedir ve I κ B olarak bilinen bir inhibitör proteine bağlanır, bununla birlikte hücreler, cerrahi stres, viral enfeksiyonlar, travma ile uyarıldığında NF- κ B aktive olur, gen transkripsiyonunu düzenlemek için çekirdeğe aktarılır (Qive ark., 2016). Yapılan çalışmada; NF- κ B hücrelerde çeşitli sinyal iletimi ile yakından ilişkili olduğunu ve böbrek fibrozisin gelişim sürecinde de önemli bir rol oynadığını

göstermiştir. NF-κB'nin aktivasyonu, enflamatuar tepkiye aracılık ettiği gösterilmiştir. Renal tübüler epitel hücrelerinin fibroblast hücrelerine dönüşmesini teşvik edip, IL-6, IL-1β ve TNF-a dahil çeşitli enflamatuar mediyatörlerin ve kemokinlerin ekspresyonunu yükselttiği gösterilmiştir (Liu ve ark., 2017). Emodinin anti-enflamatuar etkisi için, en çok kabul edilen mekanizması, önemli bir transkripsiyon faktörü olan NF-κB'nin inhibisyonudur (Huangark., 2009). Ayrıca NF-κB, enflamasyonu sadece doğrudan enflamatuar sitokinlerin, kemokinlerin ve adhezyon moleküllerinin üretimini artırarak değil, aynı zamanda hücre proliferasyonunu, apoptozunu, morfojenizini ve farklılaşmasını da düzenleyerek artırır (Ting ve ark., 2017).

Literatür incelendiğinde; antiproliferatif ve antiinflamatuar özelliği olan emodinin deneysel fibrosis modeli oluşturarak etkilerinin araştırıldığı çalışmalara da intraabdominal adhezyonu önlemede, böbrek, karaciğer, akciğer ve oküler bölgedeki fibrozisi önlemede deneysel modellerde etkinliğinin araştırıldığı görülmüştür. Fakat lomber spinal epidural bölgede oluşan fibrozis ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda postoperatif spinal epidural fibrozisin önlenmesinde emodinin etkinliğinin araştırmayı amaçladık.

Epidural fibrozisin objektif biçimde değerlendirilebilmesi için önceki epidural fibrozis çalışmalarında da uygulanan histolojik parametrelerin kullanıldığı He ve arkadaşlarının önerdiği kriterleri (epidural fibrozis, fibroblast ve inflammatuar hücre yoğunlukları, araknoidal yapışıklık, kemik rejenerasyonu, kıkırdak rejenerasyonu) bu çalışmamızda kullandık.

Günümüze kadar EF oluşumunu azaltmak ya da engellemek için birçok madde üzerinde çalışılmıştır. Bu materyallerin başında yağ greftleri uygulamaları gelmektedir. 44 olgu ile yapılan, serbest otojen yağ grefti kullanımı sonuçlarını içeren çalışmada, otojen yağ grefti uygulamasının yara iyileşmesi sırasında revaskülarizasyonu arttırdığını ve böylece fibrotik dokunun engellendiğini bildirmişlerdir (Bryantve ark., 1983). Ayrıca, sitokin salınımını azaltarak, anjiyogenezis inhibisyonunu sağlayarak, TNF-α inhibitörü gibi farklı mekanizmaları vurgulayarak EF gelişimini azaltıldığı gösterilmiştir (Sun ve ark., 2015; Işık ve ark., 2015; Türkoğlu ve ark., 2014).

Metilprednisolon tüm kortikosteroidler gibi belirli dokulardaki hücrelerin protein sentezini kontrol altında tutar; anti-inflamatuar ve antialerjik etki gösterir. Aynı zamanda enflamasyon bölgesindeki notrofil ve monosit makrofajlarının gelişmesini inhibe eder; bağ dokusundaki fibroblast sayısını, etkisini ve proliferasyonunu azaltır. Shaban M. Ve ark., (2013) yaptıkları çalışmada ratlarda oluşturulan laminektomi modelinde epidural fibrozisin metilprednisolone kullanımıyla azaldığı gözlenmiştir.

Rheumpalmatum L (Polygonaceae)'den izole edilen bir antrakınon olan emodin (1, 3, 8-trihidroksi-6-metilantrakınon), antiviral, antienflamatuar, antikanser, immünosupresif ve proapoptotik aktiviteler gösterir. Anahtar bir fibrojenik sitokin olan transforme büyüme faktörü (TGF)-1; göç, proliferasyon, farklılaşma ve apoptoz gibi çeşitli hücresel fonksiyonları düzenler. Son zamanlarda emodinin, kaspaz bağımlı yoldan apoptozu indükleyerek proliferasyonu baskıladığı ve epitelyal-mezenkimal geçiş yolunu baskılayıcı etkisi bildirilmiştir (Ruijuan ve ark., 2016).

Emodinin antifibronolitik etkisi üzerine yapılan çalışmalarda literatür incelendiğinde, Guangbing Wei ve arkadaşları operasyon sonrası intraabdominal adhezyon formasyonunu önlemede emodin molekülünü kullanmıştır. Histopatolojik değerlendirmede, ELISA çalışmalarında ve immünohistokimyasal çalışmada emodinin TGF-beta sinyal yolağı blokajı yaparak adhezyon formasyonunu önlediği gözlenmiştir.

Feng Liu ve arkadaşlarının ratlarda karaciğer fibrozisini önlemede emodin etkinliğini araştırmada yaptığı bir diğer çalışmada, TGF beta 1 sinyal yolağı blokajı ile antifibrotik etki gösterdiği görülmüştür.

Qu Y ve arkadaşlarının emodinin akciğerdeki fibroblast proliferasyonu ve hücre döngüsü üzerindeki etkisini in vitro ortamda araştırdıkları bir çalışmada, emodinin akciğerde hücre döngüsünü engelleyerek ve fibroblast proliferasyonunu inhibe ederek akciğerdeki fibrozis hastalıklarında etkin olabileceği bulunmuştur.

Cai-Hua Wang ve arkadaşlarının ratlardaki pankreatik fibrozisi önlemede emodinin etkisini araştırdıkları bir çalışmada, emodinin, hiyaluronik asit (HA) ve laminin (LN)'in serum seviyesini azaltarak, kollajen içeriğini azaltarak ve *TGF-β1* ekspresyonunu inhibe ederek pankreasta fibrozisi önemli ölçüde azalttığı görülmüştür.

Ai Kitano ve arkadaşlarının ratlarda oküler bölgedeki inflamatuvar reaksiyonu önlemede emodin etkisini araştırdıkları bir çalışmada, emodinin NF-κB ve JNK (JunN-terminal kinase) sinyal yolağını inhibe ederek TNF alfa ile indüklenmiş proinflamatuvar reaksiyonun inhibisyonu yaparak fibrozisi ve inflamasyonu önlediği görülmüştür.

Literatür incelendiğinde, emodinin antifibronitik çalışmalar yapılmış olup, lomber vertebradaki epidural fibrozis ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Biz bu çalışmada emodinin NF-κB sinyal yolağını inhibe ederek TNF alfa ile indüklenmiş proinflamatuvar reaksiyonun inhibisyonu yaparak epidural fibrozisi engelleyici veya azaltıcı yönünde etkisini araştırmayı hedeflenmiştir.

Çalışmamızda emodin etkinliğinin daha iyi gözlenmesi amacıyla, daha önce EF de etkinliği kanıtlanmış olan metilprednisolone uygulanan bir grup, analitik standart formundaki emodinin doymuş NaHCO₃ ile çözelti haline getirilmesi gerekliliği nedeniyle NaHCO₃'lü grup, emodin uygulanan grup ve sadece laminektomi uygulanan ve herhangi madde uygulanmayan grup olacak şekilde 4 ayrı grup oluşturulmuştur.

Emodin kullandığımız grupta anlamlı derecede fibrozisin azaldığını gördük. Metilprednizolon ve NaHCO₃ gruplarını karşılaştırdığımızda fibrozisin yoğunluğu açısından anlamlı bir fark olmadığı sonucuna ulaştık.

Çalışmamızda ilaçlar etkinliklerinin dışında epidural fibrozise neden olabilecek cerrahi yöntem ve teknik açısından standartı sağlamak amacıyla cerrahi işlemler aynı düzen içerisinde ve tek cerrah tarafından uygulanmıştır, cerrahi alan mümkün olan en küçük boyutta tutulmaya çalışılmıştır.

Çalışmamızın, denek sayısının azlığı, denek hayvanlarının küçük olması gibi zayıf yanlarının da olduğu kanaatindeyiz. Çalışmamızda bir diğer zayıf yön ise histolojik evrelendirme basamaklarıdır. Fibrozis evrelendirmesi sadece dört basamak olarak incelenmiştir. Bu nedenden dolayı spesifitesi az olabilmektedir. Tüm bu limitasyonları düşündüğümüzde istatistiksel çalışmalar gözlemsel verileri tam olarak yansıtamayacağı kanaatindeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Lomber omurga ameliyatlarından sonra karşılaşılan geçmeyen ağrılar hasta için ve hekim için ekonomik, psikolojik ve sosyal birçoksıkınıtıya neden olmaktadır. Geçmeyen ağrıların en önemli sebeplerinden biri de epidural fibrozisdir. Epidural fibrozisi önlemeye yönelik birçok madde ile ilgili yapılmış çalışmaları olup, halen bir fikir birliğine varılamamıştır.

Biz de çalışmamızda daha önceden antifibronitik etkisi gösterilmiş olan emodinin spinal lomber epidural fibrosisi azaltması yönündeki histopatolojik bulgularını araştırdık. Emodinin epidural fibrosis gelişimi engelleme yönünde anlamlı bir etkisi olduğunu gösterdik. Bu çalışma daha önceden lomber spinal epidural bölgedeki fibrozisin azaltılması yönündeki emodinin etkinliğinin gösterilmemiş olması sebebiyle ileriki zamanlardadaha kapsamlı çalışmalara ön bir çalışma olabileceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

- Akdemir H., Paşaoğlu A., Selçuklu A., Öztürk F., Kurtsoy A. (1993). Prevention of Adhesions After Laminectomy; an Experimental Study in Dogs. *Research In Experimental Medicine*, 193(1): 39-46.
- Albelda S. M., Smith C. W., Ward P. A. (1994). Adhesion Molecules and Inflammatory Injury. *FASEB Journal*, 8(8): 504-512.
- Atalay B., Caner H., Zileli M. ve Özer F. (2014). Başarısız Bel Cerrahisi Sendromu Nedenleri. Omurilik ve Omurga Cerrahisi. 3. Baskı. İzmir: İntertıp Yayınevi. S:803-812.
- Aydıncak Ö. (2007). Ratlarda Lomber Laminektomi Sonrası Ortaya Çıkan Epidural fibrozisin Önlenmesinde Temozolamid'in Etkisi. Beyin ve Sinir Cerrahisi Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara.
- Aydıncak Ö., Yılmaz M. B., Emmez H., Kurt G., Sepici A., Memis L. ve ark. (2012). The Effect of Temozolamide on Prevention of Epidural Fibrosis Developing after Lumbar Laminectomy in Rats. *The Neurosurgery*, 22: 706-711.
- Barbera J., Gonzalez J., Esquerdo J., Broseta J., Barcia-Salorio J. L. (1978). Prophylaxis of the Laminectomy Membran. An Experimental Study in Dogs. *Journal of Neurosurgery*, 49 (3): 419-424.
- Baum C. L., Alpey C. J. (2005). Normal Cutaneous Wound Healing: Clinical Correlation with Cellular and Molecular Events. *Dermatologic Surgery*, 31: 674-686.
- Baykal A., Özdemir A., Renda N., Korkmaz A., Sayek İ. (2000). The Effect of Octreotide on Postoperative Adhesion Formation. *Canadian Journal of Surgery*, 43(1): 43-47.
- Beghe F., Menicagli C., Neggiani P., Zampieri A., Trallori L., Teta E. ve ark. (1992). Lyophilized non-Denatured type-I Collagen (Condress) Extracted from Bovine Achilles' tendon and Suitable for Clinical Use. *International Journal of Tissue Reactions*, 14 Suppl: 11-19.

- Benekli M. (2019). Kemoterapi Prensipleri. Erişim Tarihi: 14.05.2019, <http://www.mustafabenekli.com/kemoterapi-prensipleri.html>
- Bhadauria M. (2010). Dose-dependent hepatoprotective effect of emodin against acetaminophen-induced acute damage in rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 2010 Nov; 62(6): 627-35.
- Blauer K. L., Collins R. L. (1988). The effect of intraperitoneal progesterone on postoperative adhesion in rabbits. *Fertility and Sterility*, 49 (1): 144-149.
- Boot D. A., Hughes S. P. F. (1987). The Prevention of Adhesions After Lumbar Laminectomy. Adverse Results of Zenoderm Implantations into Laminectomy Sites in Rabbits. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (215): 296-302.
- Bora H., Aykol Ş., Akyürek N., Akmansu M., Ataoğlu Ö. (2001). Inhibition of Epidural Scar Tissue Formation After Spinal Surgery: External Irradiations Spinal Membrane Application. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 51 (2): 507-513.
- Boyang H., Hai Z., Xianli M., Fei W., Ping W. (2014). Aloe-emodin From Rhubarb (*Rheum Rhabarbarum*) Inhibits Lipopoly Saccharide-Induced Inflammatory Responses in RAW264.7 Macrophages. *Journal of Ethnopharmacology*, 153(3): 846–853.
- Braverman L. D., Slipman C. W., Lenrow D. A. (2001). Using Gabapentin to Treat Failed Back Surgery Syndrome Caused by Epidural Fibrosis: A report of 2 cases. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 82(5): 691-3.
- Bryant M. S., Bremer A. M., Nguyen T. Q. (1983). Autogenic fat Transplants in the Epidural Space in Routine Lumbar Spine Surgery, *Neurosurgery*, 13 (4): 367-370.
- Bryant M. S., Bremer A. M., Nyugen T. Q. (1988). Autogeneic Fat Transplants in the Epidural Space in Routine Lumbar Spine: MR imaging assesment. *American Journal of Neuroradiology*, 9: 169-178.
- Buckenmaier C. C. 3rd, Pusateri A. E., Harris R. A., Hetz S. P. (1999). Comparison of Anti Adhesive Treatments Using an Objective Rat Model, *The American Surgeon*, 65(3): 274-282.

- Bulut G. ve Doygun M. (2005). Lomber Disk Cerrahisi, Epidural fibrozis. Aksoy K., Palaoğlu S., Pamir N. ve Tuncer R. (Ed). Temel Nöroşirürji. 2. Cilt, 1. Baskı. Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık: 1073-1080.
- Cai-Hua W. (2007). Effect of Emodin on Pancreatic Fibrosis in Rats. *World Journal of Gastroenterology*, 13(3): 378-382.
- Cengizhan E. (1996). Yara İyileşmesinin Histopatolojisi, Tüm Yönleri ile Yara İyileşmesi. Ankara, Türk Dermatopatoloji Derneği, 17-20.
- Chan C., Peng P. (2011). Failed Back Surgery Syndrome. *Pain Medicine*, 12: 577-606.
- Chedid K. J., Chedid M. K. (2003). The “tract” of History in the Treatment of Lumbar degenerative Disease. *Neurosurgical Focus*, 16(1): Article 7.
- Chemcart (2019). Methylprednisolone. Erişim Tarihi: 14.05.2019, <http://chemchart.com/methylprednisolone-detail.html>
- Çolak A., Baybek M., Aydın N. E., Renda N., Açıkgöz B. (1996). Effect of CO2 Laser on Spinal Epidural Fibrosis, *Acta Neurochirurgica (Wien)*, 138(2): 162-166.
- Cusick J. F, Yoganandan N., Pintar F. A., Reinartz J. M. (1992) Biomechanics of Sequential Posterior Lumbar Surgical Alterations. *Journal of Neurosurgery*, 76(5): 805-811.
- Damjanov I. ve Linder J. (1996). Inflammation and Regeneration, Anderson’s Pathology. Tenth Edition, Mosby, Philadelphia, 387-416.
- De Tribolet N., Porchet F., Lutz T. W., Gratzl O., Brotchi J., vanAlphen H. A. ve ark. (1998). Clinical Assessment of a Novel anti Adhesion Barrier Gel: Prospective, Randomized, Multicenter Clinical Trial of ADCON-L to Inhibit Postoperative Peridural Fibrosis and Related Symptoms After Lumbar Discectomy. *The American Journal of Orthopedics*, 27(2): 111-120.
- Desai M. J., Naca A., Rigoard P., Shah B., Taylor R. S. (2015). Optimal Medical, Rehabilitation and Behavioral Management in the Setting of Failed Back Surgery Syndrome. *Neurochirurgie*, 61, Supplement, 1: 66-76.
- Deyo R. A. (1998). Low-backpain. *Scientific American*, 279(2): 48-53.

- Dilek H. ve Dölen M. (1968). 1963-1967 Seneleri Arasında Servisimizde Ameliyatlarını Yaptığımız 290 Disk Hernisi Vakasından Alınan Sonuçlar. Sosyal Sigortalar Kurumu Üçüncü Genel Tıp Kongresi. Ankara, 22-24 Mayıs 1967, Sosyal Sigortalar Kurumu Yayın No: 163, Ankara: Ankara Basım ve Cilttevi, 308-331.
- Dingman R. O. (1973). Factors of Clinical Significance Affecting Wound Healing. *Laryngoscope*, 83: 1540-1554.
- DiZerega G. S., Cortese S., Rodgers K. E., Blok K. M., Falcone S. J., Juarez T. G. ve ark. (2007). A Modern Biomaterial for Adhesion Prevention. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 81(1): 239-250.
- Dou F., Liu Y., Liu L., Wang J., Sun T., Mu F. ve ark. (2019). Aloe-Emodin Ameliorates Renal Fibrosis Via Inhibiting PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway in Vivo and in Vitro. *Rejuvenation Research*, 22(3): 218-229.
- Einhaus S. L., Robertson J. T., Dohan F. C. J., Wujek J. R., Ahmad S. (1997). Reduction of Peridural Fibrosis after Lumbar Laminotomy and Discectomy in Dogs by a Resorbable Gel (Adcon-L.). *Spine*, 22(13): 1440-1447.
- Emmez H., Kardeş O., Doğulu F., Kurt G., Memiş. L., Baykaner M. K. (2008). Role of Antifibrotic Cytokine Interferon-Gamma in the Prevention of Post Laminectomy Fibrosis in Rats. *Neurosurgery*, 612 (6): 1351-1357.
- Ertoyl D. (1996). Tüm Yönleriyle Yara iyileşmesi. (1. Bs.). Ankara: 17-19.
- Feldmann M. ve Brennan F. M. (2001). Cytokines and disease, Cytokine Reference. Oppenheim J. J. ve Feldmann M. (Ed.). San Diego: Academic Press. 35-51.
- Feng L. (2018). Emodin alleviates CCL4-induced Liver Fibrosis by Suppressing Epithelial-Mesenchymal Transition and Transforming Growth Factor-B1 in Rats. *Molecular Medicine Reports*, 18: 3262-3270.
- Foulkes G. D., Robinson J. S. (1990). Intraoperative Dexamethasone Irrigation in Lumbar Microdiscectomy. *Clin. Orth. and Relat. Res.*, (261): 224-228.
- Gasinski E. M., Radek M., Jozwiak J., Ilyczak P. (2000). Peridural fibrosis in Lumbar Discsurgery-Pathogenesis, Clinical Problems and Prophylactic attempts. *Neurol. Neurochir. Pol.*, (34): 983-993.

- Ghellai A. M., Stucchi A. F., Chegini N., Ma C., Andry C. D., Kaseta J. M. ve ark. (2000). Role of Transforming Growth Factor Beta-1 in Peritonitis-Induced Adhesions. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 4(3): 316-323.
- Giesler F. H. (1999). Prevention of Epidural fibrosis: Current Methodologies. *Neurological Research*, 21(1):9-22.
- Gill G. G., Sakovich L., Thompson E. (1979). Pedicle Fat Graft For the Prevention of Scar Formation After Laminectomy. An experimental study in dogs. *Spine*, 4(2): 176-186.
- Gospodarowicz D., Neufeld G., Schweigerer L. (1987). Fibroblast growth factor: structural and biological properties. *Journal of Cellular Physiology. Supplement*, 5:15-26.
- Grossman R. G. ve Loftus C. M. (Ed.) (1999). Principles of Neurosurgery. Second Edition. Philadelphia: Lippincott-Raven :422-430.
- Guangbing W. (2017). Effect of Emodin on Preventing Postoperative Intra-Abdominal Adhesion Formation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017(3): 1-12
- Hadani M., Ram Z., Horowitz A., Shacked I. (1993). Silicon Prevents Post Laminectomy Epidural Root Adhesions. An Experimental Study in Rats. *Acta Neurochirurgica (Wien)*, 123(3-4): 153-156.
- Hariharan S. (2009). MBBS, Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management. 13(2): 67-75.
- Hsu S. C., Chung J. G. (2012) Anticancer Potential of Emodin. *Biomedicine*, 2(3): 108-116.
- Huang, S. S., Yeh, S. F., Hong, C. Y. (1995). Effect of anthraquinone derivative on lipid peroxidation in rat heart mitochondria: structure–activity relationship. *Journal of Natural Products*, 58(9): 1365-1371.
- Hussain A., Erdek M. (2014). Interventional Pain Management for Failed Back Surgery Syndrome. *Pain Practice*, 14(1): 64-78.
- Isık H. S., Yılmaz A., Yıldırım T. (2015). Bel Cerrahisi Sonrası Sorunlar. *Türkiye Klinikleri Journal of Neurosurgery Special Topics*, 5(3): 129-34.

- Işık S. (2013). Derive Edilmiş Yüksek Viskositeli Hiyalüronik Asidin Spinal Epidural Fibrozis Üzerine Etkisi. Beyin ve Sinir Cerrahisi Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi, Bursa.
- Jacobs R. R., McClain O., Neff J. (1980). Control of Post Laminectomy Scar Formation, an Experimental and Clinical Study. *Spine*, 5(3): 223-229.
- Kahanovitz N., Viola K., Muculloch J. (1989). Limited Surgical Discectomy and Microdiscectomy. *Spine*, 14(1): 79-81.
- Kalkan E., Keskin F., Kılınçer C., Zileli M. (2014). Bel Ağrısı ve Siyatalji Editörler Zileli M, Özer F. Omurilik ve Omurga Cerrahisi, Cilt 2(3). İzmir.
- Karatay M., Erdem Y., Koktekir E., Erkoç Y. S., Caydere M., Bayar M. A. (2012). The Effect of Bevacizumab on Spinal Epidural Fibrosis in a Post Laminectomy Rat Model. *Turkish Neurosurgery*, 22: 753-757.
- Kasimcan M. O., Bakar B., Aktas S., Alhan A., Yılmaz M. (2011). Effectiveness of The Biophysical Barriers on the Peridural Fibrosis of a Post Laminectomy Rat model :An Experimental Research. *Injury*, 42: 778-781.
- Kayalap S. O. (2002). Glukokortikoidler. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 10. Baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık: 1227-1245.
- Kazarian L. E. (1975). Creep characteristics of the humans pinal column. *Orthopedic Clinics of North America*, 6(1): 3-18.
- Keller J. T., Dunsker, S. B., Mewhorter, J. M., Ongkiko, C. M., Saunders, M. C. And Mayfield, F. H. (1978). The Fate of Autogenous Grafts to the Spinal Dura. *Journal of Neurosurgery*, 49(3): 412-418.
- Kelsey J. L., White A. A. (1980). Epidemiology and impact of low backpain. *Spine*, 5(2): 133-142.
- Kemaloğlu, Ö. U., Yılmaz F., Nas K., Gur A., Acemoğlu H. ve ark. (2003). Prevention of Spinal Epidural Fibrosis by Recombinant Tissue Plasmino Gen Activator in Rats. *Spinal Cord*, 41(8): 427-431.
- Kemper, K. J. (1999). Rhubarb Root (Rheumofficinaleor R.palmatum), Erişim Tarihi: 09.06.2019. <http://www.longwoodherbal.org/rhubarbroot/rhubarb.pdf>

- Kitano A., Saika S., Yamanaka O., Ikeda K., Okada Y., Shirai K. ve ark. (2007). Emodin Suppression of Ocular Surface Inflammatory Reaction. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48(11): 5013-5022.
- Klobb L. S., Welch W. C., Tai J. W., Toth J. M., Cornwall G. B., Turner A. S. (2004). Use of Polylactideresorbable Film as a Barrier to Postoperative Peridural Adhesion in an Ovinedorsal Laminectomy Model. *Neurosurgical Focus*, 16(3): E2.
- Ko J. C., Su Y. J., Lin S. T., Jhan J. Y., Ciou S. C., Cheng C. M. ve ark. (2010). Emodin enhances cisplatin-induced cytotoxicity via down-regulation of ERCC1 and inactivation of ERK1/2. *Lung Cancer*, 69(2): 155-164.
- Koban O., Ateş Ö. (2018). Cerrahi Geçirmiş Bel Sendromu. *Türk Nöroşirurji Dergisi*, 28(2): 248-256.
- Kuivala T. E., Berry J. L., Bell G. R., Stefee A. D. (1988). Heparinized Materials for Control of Laminectomy Membrane in Experimental Laminectomies in Dogs. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (236): 166-174.
- Kumar A., Dhawan S., Aggarwal B. B. (1998). Emodin (3-methyl-1,6,8-trihydroxyanthraquinone) inhibits TNF-induced NF- κ B activation, I κ B degradation, and expression of cell surface adhesion proteins in human vascular endothelial cells. *Oncogene*, 20;17(7): 913-918.
- Kumar V., Cotran R. S. ve Robbins S. L. (2000). Acute and Chronic Inflammation, Repair: Cell Regeneration, Fibrosis and Wound Healing: Basic Pathology. Philadelphia: WB Saunders Company: 25-60.
- Kwak H. J., Park M. J., Park C. M. ve ark. (2006). Emodin inhibits vascular endothelial growth factor-A-induced angiogenesis by blocking receptor-2 (KDR/Flk-1) phosphorylation. *International Journal of Cancer*, 118(11): 2711-2720.
- Laato M., Niinikoski J., Lebel L., Gerdin B. (1986). Stimulation of wound healing by epidermal growth factor. A dose-dependent effect. *Annals of Surgery*, 203(4): 379-381.
- Langenskiöld A., Kiviluoto O. (1976). Prevention of Epidural Scar Formation After Operation on the Lumbar Spine by Means of Free Fat Transplants. A Preliminary Report. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (115): 92-95.

- LaRocca H., Macnab I. (1974). The laminectomy membrane. Studies in its evolution, characteristics, effects and prophylaxis in dogs. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 56B(3): 545-50.
- Li H. L., Chen H. L., Li H. ve ark. (2005). Regulatory effects of emodin on NF-kappaB activation and inflammatory cytokine expression in RAW 264.7 macrophages. *International Journal of Molecular Medicine*, 16(1): 41-47.
- Lichtenstein I. L., Herzikoff S., Shore J. M., Jiron M. W., Stuart S., Mizuno L. (1970). The Dynamics of Wound Healing. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, 130(4): 685-690.
- Li-Weber, M. (2013). Targeting apoptosis pathways in cancer by Chinese medicine. *Cancer Letters*, 28; 332(2): 304-312.
- Liu H., Xiong J., He T., Xiao T., Li Y., Yu Y. ve ark. (2017). High Uric Acid-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition of Renal Tubular Epithelial Cells via the TLR4/NF-kB Signaling Pathway. *American Journal of Nephrology*, 46(4): 333-342.
- Liu S., Boutrand J. P., Tadie M. (2011). Use of a collagen-based sealant to prevent in vivo epidural adhesions in an adult rat laminectomy model. *Journal of Neurosurgery*, 94(1 Suppl): 61-67.
- Liu T., Zhang L., Joo D., Sun S. C. (2017). NF-κB signaling in inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2. 17023. 10.1038/sigtrans.2017.23.
- Long D. M. (1991). Failed Back Surgery Syndrome. *Neurosurgery Clinics of North America*, 2(4): 899-919.
- Luscinskas F. W., Gimbrone M. A. (1996). Endothelial-Dependent Mechanism in Chronic Inflammatory Leukocyte Recruitment. *Annual Review of Medicine*, 47: 413-421.
- Marchetti P. G., Ninazzi R., Vaccari V., De Zerbi M., Landi S. (1994). Failed back syndromes: opinions and personal experiences. *La Chirurgia degli Organi di Movimento*, 79(1): 127-30.
- McCulloch J. A., Young P. H. (1998). Wound Healing and Mobilization. *Essentials of Spinal Microsurgery*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 43-53.

- Mikawa Y., Hamagami H., Shikata J., Higashi S., Yamamuro T., Hyon S. H. ve ark. (1986). An Experimental Study on Prevention Post Laminectomy Scar Formation by use of New Meterials. *Spine*, 11(8): 843-846.
- Mitchell R. N. ve Cotrab R. S. (2000). Akut ve Kronik İnflamasyon: Temel Patoloji. Kumar V., Cotran R. S. ve Robbins S. L. (Ed.). Nobel Tıp Kitapevi: İstanbul. S:25-46.
- Newell N., Little J. P., Christou A., Adams M. A., Adam C. J., Masouros S. D. (2017). Biomechanics of the human intervertebral disk: A review of testing techniques and results. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 69: 420-434.
- Özmert E. (1993). Non-steroidal antienflamatuar ilaçlar, interferon, büyüme faktörleri. Oküler Farmakoloji ve Uygulamalı Fundus Floressein Anjiyografi Kurs Kitabı. Ankara Oftalmoloji Derneği Akademik Eğitim Programı XIII. Ulusal Oftalmoloji Kursu; Nisan; Marmaris / Muğla: Bildiri özetleri. 257-267.
- Paulsen R. T., Carreon L. Y., Andersen M. Ø. (2019). Patient Reported Outcomes after Surgery for Lumbar Disk Herniation, a Randomized Controlled Trial Comparing the Effects of Referral to Municipal Physical Rehabilitation Versus no Referral. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2019 Aug 27. 10. 1097/BRS. 0000000000003221
- Qi M., Yin L., Xu L., Tao X., Qi Y., Han X. ve ark. (2016). Peng J: Dioscin alleviates lipopolysaccharide-induced inflammatory kidney injury via the microRNA let-7i/TLR4/MyD88 signaling pathway. *Pharmacological Research*, 111: 509-522.
- Qu Y. (2004). Effects of Emodin on Lung fibroblast proliferation and cell cycle in vitro. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 35(1): 74-6.
- Richter H. P., Kast E., Tomczak R., Besenfelder W., Gaus W. (2001). Results of applying Adcon-L Gel after Lumbar Discectomy: The German Adcon-L Study. *Journal of Neurosurgery*, 95 (2 Suppl): 179-189.
- Risbud M., Hardikar A., Bhonde R. (2000). Growth Modulation of Fibroblasts Bychitosan-Polyvinylpyrrolidon Hydrogel: Implications for Wound Managements. *Journal of Biosciences*, 25(1): 25-31.

- Robbins S. L. ve Kumar V. (1990). İltihap ve onarım: Patoloji. (Ö. Uluoğlu, Çev.). Dördüncü Baskı. Philadelphia: WB Saunders. S:32-75.
- Robertson J. T., Meric A. L., Dohan F. C. Jr., Schweitzer J. B., Wujek J. R., Ahmad S. (1993). The Reduction of Post Laminectomy Peridural Fibrosis in Rabbits by a Carbon Hydrate Polymer. *Journal of Neurosurgery*, 79(1): 89-95.
- Ross J. S., Robertson J. T., Frederickson R. C. ve ark. (1996). Association Between Peridural Scar Recurrent Radicular Pain after Lumbar Discectomy: Magnetic Resonance Evaluation. ADCON-L European Study Group. *Neurosurgery*, 38(4): 855-861; discussion 861-3.
- Ross R. (1987). Platelet-derived growth factor. *Annual Review of Medicine*, 38: 71-79.
- Ruijuan G., Xia W., Xiaomei Z. (2016). Emodin ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats by suppressing epithelial-mesenchymal transition and fibroblast activation. 6. 10.1038/srep35696.
- Sae-Jung S., Jirattanaphochai K., Sumananont C., Wittayapiroj K., Sukhonthamarn K. (2015). Interrater Reliability of the Postoperative Epidural Fibrosis Classification: A Histopathological Study in the Rat Model. *Asian Spine Journal*, 9(4): 587-594
- Sandoval M. A., Hernandez-Vaquero D. (2008). Preventing peridural fibrosis with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *European Spine Journal*, 17(3): 451-455.
- Selcuk A., Akdogan O., Ozcan I., Giray S. G., Dere H., Ozogul C. (2008). Topical application of calcium channel blockers to reduce the progression of experimentally induced myringosclerosis and tympanosclerosis. *Laryngoscope*, 118(4): 697-705.
- Shaban M., Aras Y., Aydoseli A., Akcakaya M. O., Sencer A., Bayindir C., Izgi N. (2013). Effects of sodium hyaluronate and methylprednisolone alone or in combination in preventing epidural fibrosis. *Neurological Research*, 35(8): 851-856.
- Slipman C. W., Shin C. H., Patel R. K., Isaac Z., Huston C. W., Lipetz J. S. ve ark. (2002). Etiologies of failed back surgery syndrome. *Pain Medicine*, 3(3): 200-214.

- Smith, N. (2019). Discs Can Bulge and Herniate – They Can Also Heal! Erişim Tarihi: 14. 05. 2019, <http://rosephysicaltherapy.com/Blog/index.php/2018/01/17/discs-can-bulge-and-herniate-they-can-also-heal/>
- Sonntag V. K. H. (1996). History of spinal disorders. Menezes A. H., Sonntag V. K. H. (Ed.). Principles of spinal surgery. New York: McGraw-Hill. S:3-23.
- Srinivas, G., Anto R. J., Srinivas P., Vidhyalakshmi S., Senan V. P., Karunagaran D. (2003). Emodin induces apoptosis of human cervical cancer cells through poly (ADP-ribose) polymer asecleavageand activation of caspase-9. *European Journal of Pharmacology*, 473: 117-125.
- Su Y. J., Tsai M. S., Kuo Y. H., Chiu Y. F., Cheng C. M., Lin S. T., ve ark. (2010). Role of Rad51 down-regulation and extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 inactivation in emodin and mitomycin C-induced synergistic cytotoxicity in human non-small-cell lung cancer cells. *Molecular Pharmacology*, 77(4): 633-643.
- Suboj P., Babykutty S., Gopi D. R. V., Nair R. S., Srinivas P., Gopala S. (2012). Aloe emodin inhibits colon cancer cell migration/angiogenesis by downregulating MMP-2/9, RhoB and VEGF via reduced DNA binding activity of NF-κB. *Euorapean Juornal of Pharmaceutical Science*, 45(5): 581-591.
- Sun Y., Yan. L. Q., Liang Y., Li X. L., Cao X. J., Lu C. (2015). Reduction of epidural scar adhesion by topical application of simvastatin after laminectomy in rats. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 19(1): 3-8.
- Tao H., Fan H. (2009). Implantation of amniotic membrane to reduce postlaminectomy epidural adhesions. *European Spine Journal*, 18(8): 1202-1212.
- Tatsui C. E., Martinez G., Li X., Pattany P., Levi A. D. (2006). Evaluation of DuraGen in preventing peridural fibrosis in rabbits. Invited submission from the Joint Section Meeting on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves. *Journal of Neurosurgery: Spine*, 4(1): 51-59.
- Taylor R. S., Taylor R. J. (2012). The economic impact of failed back surgery syndrome. *British Journal of Pain*, 6(4): 174-181.

- Taylor R., Ryan J. O., Donnell R., ve ark. (2010). The cost-effectiveness of spinal cord stimulation in the treatment of failed back surgery syndrome. *The Clinical Journal of Pain*, 26(6): 463- 469.
- Temel S. G., Öztürk Ç., Temiz A., Ersözlu S., Aydınli U. (2006). A new material for prevention of epidural fibrosis after laminectomy: oxidized regenerated cellulose (interceed), an absorbable barrier. *Journal of Spinal Disorders & Techniques*, 19(4): 270-275.
- Ting L., Lingyun Z., Donghyun J., Shao-Cong S., (2017). NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2. pii: 17023. doi:10. 1038/sigtrans. 2017. 23.
- Toplamaoglu H. (2005). Lomber disk herniyasyonu. Aksoy K., Palaoğlu S., Pamir N. ve Tuncer R. (Ed.). Temel Nöroşirürji. 2. Cilt, 1. Baskı. Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık. S:1056-1062.
- Trappe A. E., Frank A. M. (1994). Postoperative spondylodiscitis as the cause of failed-back syndrome--clinical aspects, diagnosis, therapy. *Zentralblatt für Neurochirurgie*, 55(3): 156-61.
- Turkoglu E., Tuncer C., Dinç C., Serbes G., Oktay M., Şekerci Z. (2014). The effect of etanercept on spinal epidural fibrosis in a postlaminectomy rat model. *Turkish Neurosurgery*, 24(4): 506- 511.
- Waguespack A., Schofferman J., Slosar P., Reynoldas J. (2002). Etiology of long-term failures of lumbar spine surgery. *Pain Medicine*, 3:18-22.
- Wang, H. W., Chen, T. L., Yang, P. C., Ueng, T. H. (2001). Induction of cytochromes P450 1A1 and 1B1 by emodin in human lung adenocarcinoma cell line CL5. *Drug Metabolism and Disposition*, 29(9): 1229-1235.
- Wiltse L. L. (1997). The history of spinal disorders in. Frymoyer J. W. (Ed.).The adult spine. Principles and practice. Philadelphia: Lippincott-Raven. S:3-40.
- Wynn T. A. (1974). Cellular and Molecular Mechanisms of Fibrosis.*The Journal of Bone and Joint Surgery*, 56B: 545-550.
- Yaksich I. (1993). Failed Back Surgery Syndrome: Problems, Pit Falls and Prevention. *Annals of the Academy of Medicine of Singapore*, 22 (3): 414-417.

- Yan, Y., Su, X., Liang, Y., Zhang, J., Shi, C., Lu, Y., ve ark. (2008). Emodin azide methyl anthraquinone derivative triggers mitochondrial-dependent cell apoptosis involving in caspase-8-mediated Bid cleavage. *Molecular Cancer Therapeutics*,7(6): 1688-1697
- Yaşargil M. G. (1977). Microsurgical Operation of Herniated Lumbar Disc. *Advanced Neurosurgery*, 4:81.
- Yıldız K. H., Gezen F., İş M., Çukur S., Döşoğlu M. (2007). Mitomycin C, 5-fluorouracil, and cyclosporin A prevent epidural fibrosis in an experimental laminectomy model. *European Spine Journal*, 16 (9): 1525-1530.
- Yong-Hing K (1994) The failed back syndrome: personal opinions and experiences. *La Chirurgia degli organi di movimento*, 79: 131-132
- Yong-Soo C. (2009). Pathophysiology of Degenerative Disc Disease, *Asian Spine Journal*, 3(1): 39-44.
- Zhang C., Kong X., Liu C., Liang. Z., Zhao H., Tong W. ve ark. (2014). ERK2 small interfering RNAs prevent epidural fibrosis via the efficient inhibition of collagen expression and inflammation in laminectomy rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 444(3): 395-400.

EKLER

Yönetim Kurulu Kararı

T.C. ORDU ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ YÖNETİM KURULU KARARLARI		
Toplantı Sayısı	Karar Sayısı	Karar Tarihi
23	2019/76-85	27/06/2019

Fakülte Yönetim Kurulu Dekan Vekili Prof. Dr. Tevfik NOYAN başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

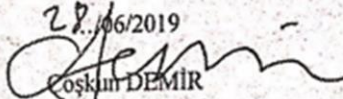
KARAR NO: 2019/79

Fakültemiz Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Arş. Gör. Necati Uğur HAZAR'ın tez danışmanı Dr. Öğr. Üyesi Timur YILDIRIM'ın 14.06.2019 tarihinde istifa etmesi nedeniyle yerine tez danışmanı olarak Dr. Öğr. Üyesi Ali YILMAZ'ın atanması konusu görüşüldü.

Fakültemiz Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Arş. Gör. Necati Uğur HAZAR'ın tez danışmanı Dr. Öğr. Üyesi Timur YILDIRIM'ın 14.06.2019 tarihinde istifa etmesi nedeniyle yerine tez danışmanı olarak Dr. Öğr. Üyesi Ali YILMAZ'ın atanmasına toplantıya katılanların oybirliği ile karar verildi.

ASLI GİBİDİR

27.06/2019


Coşkun DEMİR
Fakülte Sekreteri

ÖZGEÇMİŞ

Adı soyadı :Necati Uğur HAZAR

Doğum Yeri :Ankara

Doğum Tarihi :25/06/1985

Yabancı Dili :

E-mail :drugur52@hotmail.com

İletişim Bilgileri :05437882222

Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Tekstil Mühendisliği	Adana Çukurova Üniversitesi	2003-2005
Lisans	Tıp fakültesi	Maltepe Üniversitesi	2005-2011
Y. Lisans	Beyin ve Sinir Cerrahisi	Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi	2014-2016.

İş Deneyimi:

Görev	Görev Yeri	Yıl
<i>Pratisyen hekim</i>	Malatya Yeşilyurt Toplum Sağlığı Merkezi	2012-2013
<i>Pratisyen hekim</i>	Trabzon Maçka Ömer Burhanoğlu Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi	2013-2014