

T.C
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Nöroşirürji Anabilim Dalı

**SIÇANLARDA OLUŞTURULAN LAMİNEKTOMİ MODELİNDE
EPİDURAL FİBROZİSİN ÖNLENMESİ: İNSAN AMNİON SIVISI
VE
AMNİOTİK MEMBRANIN ETKİNLİĞİ**

Dr. Deniz KARA

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMANLAR

Doç. Dr. Kudret TÜREYEN

Yrd. Doç. Dr. Özgür İSMAİLOĞLU

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından
1302 TU-06 proje numarası ile desteklenmiştir**

ISPARTA-2007

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. Aşkın Görgülü'ye ve özellikle asistanlığım boyunca çalışmalarında ve bu tezi tamamlamamda büyük ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi ve görüşlerinden yararlandığım, değerli hocam Doç. Dr. Kudret Türeyen'e ve tezi tamamlamamda katkılarından ötürü tez 2. danışmanım değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Özgür İsmailoğlu'na içtenlikle teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Tamer Karaaslan'a ve eğitimime katkılarından ötürü Yrd. Doç. Dr. S. Baki Albayrak'a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı Patoloji A.B.D'dan Doç. Dr. F.Nilgün Kapucuoğlu'na, Halk sağlığı A.B.D'dan Yrd. Doç. Dr. Yonca Sönmez, Dr. Erman Zengin ve Dr. Ertan Uzun'a ve katkılarından dolayı SDÜ BAP yönetim birimine teşekkür ederim.

Deney aşamasındaki katkılarından dolayı sevgili eşim Dr. Aslıhan Kara'ya ve mesai arkadaşlarım Dr. Berkant Şahin, Dr. Gönül Aydın, Dr. İsmail Gülşen ve Dr. Muhammed Borcak'a teşekkür ederim.

Hiçbir zaman esirgemediği sonsuz destek ve özverilerinden ötürü sevgili eşime ve bu günlere gelmemde bana karşı maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Deniz Kara

SİMGE VE KISALTMALAR

ADCON-L	: Anti-adezyon bariyer jel
AMT	: Amniotik membran transplantasyonu
EGF	: Epidermal growth faktör
FGF	: Fibroblast growth faktör
HA	: Hyalüronik asit
HASA	: Hyalüronik asid stimüle edici aktivatör
HMW HA	: Yüksek moleküler ağırlıklı hyalüronan
İGF	: İnsülin like growth faktör
İAS	: İnsan amnion sıvısı
İAM	: İnsan amniotik membran
PGE1	: Prostaglandin E1
PGE2	: Prostaglandin E2
PLL	: Posterior longitudinal ligament
rt-PA	: Rekombinant doku plazminojen aktivatör

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
SİMGE ve KISALTMALAR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Bel Ağrısı.....	3
2.2. Lomber Spinal Dar Kanal Cerrahisi	4
2.3. Lomber Disk Hernisi Cerrahisi	5
2.4. Başarısız Bel Cerrahisi Sendromu	7
2.5. Epidural Fibrozis ve Postoperatif Ağrı Arasındaki ilişki.....	9
2.6. Epidural Fibrozisi önlemek İçin Teknikler.....	12
2.6.1. İnsan Amniotik Membranı.....	13
2.6.2. İnsan Amnion Sıvısı.....	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM	18
3.1. Deney Hayvanları ve Deney Planı.....	18
3.2. Histopatolojik Değerlendirme.....	19
3.3. İstatistiksel İnceleme.....	20
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	30
6. ÖZET	36
7. SUMMARY	37
8. KAYNAKLAR	38

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Laminatomi veya laminektomi uygulanan hastalarda operasyon sonrası gelişen aşırı skar dokusunun geçmeyen bel ağrısı oluşmasına sebep olan en önemli etkenlerden birisi olduğu bilinmektedir^(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8). Çalışmamızda postoperatif spinal epidural fibrozisin engellenmesinde veya azaltılmasında insan amnion sıvısı ve amniotik membranının sıçanlardaki deneysel laminektomi sonrası oluşturulan fibrozis modelindeki etkinliğinin araştırılmasını amaçladık.

Bel ağrısı, tüm dünya nüfusunun % 85'e varan oranlarda, hayatlarında en az bir defa geçirdikleri çok sık rastladığımız bir semptomdur. Akut bel ağrısı vakalarında %80'e yakın bir oranda 6-8 hafta içinde tedaviye bağlı olmaksızın iyileşme görülürken, % 20'den daha az bir oranda ise çeşitli tedavilere gereksinim duyulmakta ve hatta cerrahiye aday hale gelebilmektedir^(9, 10, 11).

Ülkemizdeki rakamlar için kesin bir veri olmasada, ABD de her sene 250 bin kişi sadece lomber disk hernisi nedeniyle laminatomi veya laminektomi ile diskektomi operasyonu olmaktadır⁽¹²⁾. Bunlara birde skolyoz, dar kanal, spinal travmalar ve tümörler gibi birçok nedene bağlı yapılan laminektomiler eklendiğinde ciddi sayıda hasta grubu epidural fibrozis riski ile karşılaşmaktadır⁽⁴⁾. Lomber disk hernisi operasyonundan sonra ağrıları geçmeyen hastalarda, eğer tekrarlayan bir disk protrüzyonu veya tanımlanamayan bir kök sıkışması yok ise en önemli sebebin epidural fibrozis olabileceği ve sinir kökleri etrafındaki fibröz dokunun operasyondan sonraki bulguların sebebi olabileceği öne sürülmüştür. Laminektomi sonrası gelişen epidural fibroze bağlı geçmeyen bel ağrısı literatürde % 1-40 oranında bildirilmiştir. Yapılan re-operasyonların ise %20-25 inin sebebinin epidural fibrozis olduğu bilinmektedir. Literatürde skarın dokular arasında yapışıklıklar yaparak veya yoğun fibrotik dokunun çevre anatomik yapılara bası yapması sonucu klinik olarak önemli sekillere neden olabildiği rapor edilmiştir^(4, 7, 8, 13).

Fibrozisin önlenmesi için deneysel ve klinik olarak yağ greftleri, polivinil alkol, hidrojel membrane, polytetrafluoroethylene membrane, polilaktik asit membrane, vicryl mesh gibi solid bariyerler; visköz solüsyon olarak sodyum hyaluronat; fibrinolitik ajan olarak r-TPA, ürokinaz; hemostatik ajan olarak gelatin sponge, mikrofibriller collagen; antienflamatuar ajan olarak methylprednisolon, triamcinolone, prednisolone

ketoprofen, deksametazon kullanılmıştır. Klinik olarak da ADCON-L gibi maddeler kullanılmış fakat fibrozisin önlenmesinde veya azaltılmasında kabul edilebilir bir başarı henüz sağlanamamıştır (4, 6, 7, 14, 15, 16, 17).

Literatürdeki deneysel çalışmalarda insan amnion sıvısı ve insan amniotik membranın periferik sinir cerrahisi sonrası oluşan perinöral skar dokusunu azalttığı ve sinir rejenerasyonunu artırdığı, fleksör tendon adezyonunu önlediği, kıkırdak rejenerasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (18, 19, 20, 21, 22). İnsanlardaki kornea ülserlerinin ve deri yanıklarının tedavisinde de skar dokusunu azaltıcı etkisi nedeni ile klinik olarak kullanıldığı da bildirilmiştir (23, 24, 25, 26, 27, 28).

Biz çalışmamızda insan amnion sıvısı ve amniotik membranın laminektomi sonrası oluşan epidural fibrozisin (skar dokusu) önlenmesi üzerinde etkisini araştırmak istedik. 1990-2006 yılları arasında yaptığımız Pub-Med, SCI, SCI-expanded datalarını baz alan literatür taramasında benzer bir çalışmaya rastlanamamıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bel Ağrısı

Bel ağrısı, tüm dünya nüfusunun % 85' e varan oranlarda, hayatlarında en az bir defa geçirdikleri ve tıpta çok sık rastladığımız evrensel bir sağlık sorunudur. Toplumda soğuk algınlığından sonra ikinci en sık görülen rahatsızlıktır ^(1,2). Bel ağrısı hayatın her hangi bir döneminde görülebilen, sebepleri çok çeşitli olan bir sendromdur. Özellikle mekanik bel ağrılarında tedavi maliyetlerinin yüksek olmasının yanında, ağrının kronikleşmesinin hasta üzerindeki olumsuz etkileri çok önemlidir. Tüm organlar gibi omurganın aşınıp yıpranması da fizyolojik bir olaydır. Omurganın zamanla esnekliğini yitirerek sertleşmesi, gittikçe zayıflayan kaslara karşı ek dayanıklılık sağlayan bir denge unsurudur ⁽²⁹⁾.

Erişkin yaş grubunda yıllık bel ağrısı insidansı %2-5, yaşam boyu bel ağrısı prevalansı %50'nin üzerindedir. Siyatalji ile birlikte olan bel ağrısının yaşam boyu prevalansı ise %5-10 arasındadır. Bel ağrısı prevalansı yaşla birlikte artar ve 65 yaşından sonra azalır ⁽³⁰⁾. Hastaların sadece %1'i sinir kökü belirtilerine ve sadece %1-3'ü lomber disk herniasyonuna sahiptir. 45 yaşın altındaki yetişkin popülasyonunda günlük aktiviteyi sınırlayan en sık sebeptir ⁽¹¹⁾.

Yaygın bir problem olan bel ağrısı ABD'de %8 den %56 ya varan oranlarda görülen ve bir çok etiyolojisi olan bir semptomdur ⁽³¹⁾. ABD'de bel ağrısına bağlı tıbbi harcamalar ve sakatlık tazminatları yılda 50 milyar doları bulmaktadır ⁽²⁹⁾. Bel ağrısı olanların %80-90'ı herhangi bir tedaviye bağlı olmaksızın 6-8 hafta içerisinde iyileşmektedir. Ancak erken müdahale hem iyileşme süresini kısaltabilir, hem de akut bel ağrısının kronik bel ağrısına dönüşme potansiyelini azaltabilir. Akut bel ağrısı, 6 hafta ya da daha az süren bel ağrısı şeklinde tanımlanmaktadır. Subakut bel ağrısı 6-12 hafta, kronik bel ağrısı ise 12 haftadan daha uzun süren bel ağrısıdır. Bel ağrısı genel olarak konservatif tedaviye iyi cevap verir ve son araştırmalar bel ağrılı hastaların ancak %1'inde cerrahinin gerekliliğine işaret etmektedir ⁽¹⁰⁾.

Bel ağrısının en sık nedenlerinden birisi mekanik bel ağrısıdır. Diğer nedenler ise; dejeneratif, enflamatuvar, enfeksiyöz, metabolik, neoplastik, travmatik, konjenital,

muskuloskeletal, viserojenik, vasküler, psikojenik kökenli hastalıklar ve başarısız bel cerrahisi sendromu şeklinde sınıflandırılabilir⁽³²⁾.

Kronik bel ağrısı, toplumun büyük bir kesimini etkileyen, teşhis-tedavi ve etyopatogenez yönünden hala kesin bir görüş birliğine varılamayan önemli bir problemdir. Kronik bel ağrısı (KBA) sendromuna yolaçan en sık spinal sebepler arasında lomber spondiloz, spinal stenosis, intervertebral disk hernisi ve faset artrozu sayılabilir. Bunlarda ağrının nedeninin genel olarak lokal ve mekanik sebeplere bağlı olduğu kabul edilir^(33, 34).

Lomber disk hernisi, lomber ve torakal spinal dar kanal, skolyoz, omurganın dejeneratif, konjenital, neoplastik, enflamatuar ve enfeksiyöz hastalıkları, omurga fraktürleri, gergin omurilik sendromu gibi omurgayı ilgilendiren bir çok hastalığın tedavisinde dekompresif laminektomi veya hemilaminatomi uygulanmaktadır^(35, 36, 37, 38, 39, 40, 41).

Dekompresif laminektominin amacı, posteriordan bası yapan elemanların alınmasıyla spinal kanalın genişlemesini sağlamaktır. Böylece dural tüp ve spinal kord bası yapan osteofitlerden, lamina, hipertrofik ligamentum flavum veya faset eklemlerden temizlenerek rahatlayacaktır. Vertebral kanalın genişlemesiyle, intervertebral diskin anteriordan yapmış olduğu basıda rahatlatılacaktır^(42, 43).

2.2. Lomber Spinal Dar Kanal Cerrahisi

Konjenital veya akkiz faktörlere bağlı olarak lomber spinal kanalın boyutlarının daralması, lomber spinal stenoz sendromu olarak tanımlanır⁽⁴⁴⁾. Konjenital spinal anomaliler interpedinküler mesafede daralma oluştururken, akkiz lomber spinal stenoz genelde spondilolitik değişikliklerden kaynaklanır ve midsagital çapta azalmaya neden olur. Paget hastalığı, akromegali, ankilozan spondilit, osteoporotik ve travmatik kırıkların geç komplikasyonu olarak ve bazı benign spinal tümörler veya vasküler spinal malformasyonlara bağlı olarak lomber spinal stenoz sendromu gelişebilir^(45, 46, 47).

Lomber spinal stenoz sendromu için tipik semptomlar; nörojenik kladikasyon, bel ve bacak ağrısı ve karma semptomlardır. Semptomların patofizyolojisi halen tartışmalıdır⁽⁴⁴⁾. Altta yatan mekanizmanın lumbosakral sinir köklerinin vasküler besleyicilerinin metabolik ihtiyaçları karşılayamayacak düzeyde bası altında kalması ve

iskemiye bağılı olduğu ileri sürülmektedir. Olguların %18'inde nörolojik muayene normal olup, genellikle birden fazla sinir kökünü ilgilendiren bası bulguları mevcuttur⁽⁴⁸⁾.

Lomber spinal stenoz sendromu oldukça sık karşılaşılan bir problemdir. Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 65 yaş üzerindeki bireylerin %0.1'ine spinal stenoz sendromunun tedavisi için laminektomi yapılmaktadır⁽⁴⁹⁾.

Lomber kanal darlığının geleneksel tedavisi geniş laminektomi ile interspinöz ligament, spinöz proçes, bilateral lamina, faset eklem ve kapsülü, ligamentum flavum gibi posterior spinal elamanların rezeksiyonunu içerir^(35,40).

Bugün birçok cerrah geniş laminektomiye alternatif olarak çok seviyeli laminatomiye tercih etmektedir. Aryanpur ve arkadaşları tedavi ettikleri lateral reses stenozu olan 32 hastada dekompresif laminatomi ve foraminotomi uygulamışlar ve hastaların % 90'ında mükemmel sonuç aldıklarını bildirmişlerdir. Bu yazarların görüşü predominant olarak santral veya tam kanal darlığı olan hastalarda sınırlı bir dekompresyonun yeterli olmayacağı ve laminektomiye ihtiyaç duyulabileceği, ancak sadece lateral reses stenozu olan hastalarda lokal dekompresyonun yeterli olduğu yönündedir.⁽⁵⁰⁾

2.3. Lomber Disk Hernisi Cerrahisi

Bel ağrısının en sık nedenlerinden birisi lomber disk hernisidir. Ciddi iş kaybına yol açtığından doğru tanı ve tedavinin rolü büyüktür. Bel ağrısının kökeni anulus fibrozusun posterior kısmı, posterior longitudinal ligaman (PLL), faset eklem kapsülü ve periosttur. Semptomatik disk hastalığının nedeni özellikle nükleus pulpozus içindeki kronik değişiklikler, sekonder mekanik yüklenmeler ve dejeneratif değişikliklerdir. Lomber disk hernisi ile bel ağrısının ortaya çıkmasının nedeni PLL ve anulus fibrozusun etkilenmesidir. Hastaların kliniğinde başlıca semptom ağrıdır. Bunu motor ve duysal yakınmalar izler. Hasta bel ağrısından çok siyataljiden yakınır⁽⁵¹⁾.

Lomber intervertebral disk cerrahisinin endikasyonlarının preoperatif iyi analiz edilmesi hasta ve yapılan tüm değerlendirmelerin cerrahi karar verme aşamasında tek tek gözden geçirilmesi, cerrahi sonrası başarı oranını artırmaktadır. Yanlış tanı veya yanlış hasta seçimi, cerrahi sonrası başarısızlığın en önemli nedenidir. Semptomları

enaz 6 ay olan, 4 haftadan daha fazla süreyle işgücü kaybının olduğu, nörolojik bulguları olan hastaların uzun dönem cerrahi sonuçlarının daha iyi olduğu tesbit edilmiştir⁽¹¹⁾.

Cerrahi tedavinin amacı; hastanın ağrısının geçirilmesi, hızla sosyal yaşamına geri dönmesinin sağlanması, ekonomik üretkenliğinin devamı ve oluşmuş nörolojik tablonun düzeltilmeye çalışılmasıdır⁽⁹⁾.

Lomber disk hernisi 1934 te Mixter ve Barr'ın ilk cerrahi girişimi yapmalarından bu yana cerrahi olarak tedavi edilebilmektedir^(52, 53). 1977 yılında Caspar ve Yaşargil 1978 yılında Williams lomber radikülopati tedavisinde mikrocerrahi teknikleri tanımlamışlardır⁽⁵²⁾. Almanya'da her yıl 20.000 kişi, Amerika'da 200.000 kişinin intervertebral disk herniasyonu sebebiyle opere edildiği bildirilmektedir^(4, 54). Hollanda'da toplumun % 7,5'unda yaşamlarının herhangi bir döneminde 3 aydan daha uzun süren kronik spinal rahatsızlıkların veya disk herniasyonunun görüldüğü ve ekonomik olarak en aktif grup olan 25-64 yaşları arasındaki kişilerde prevalansın daha yüksek olduğu belirtilmektedir⁽¹²⁾.

Lomber disk hernisi cerrahisinde disk mesafesinin ortaya konması için standart hemiparsiyel laminektomi, medial fasetektomi, total hemilaminektomi, total fasetektomi, inter laminer fenestrasyon, intertransvers ve ekstraforaminal yaklaşım kullanılabilecek cerrahi tekniklerdir⁽⁴¹⁾.

Lomber laminektomi veya hemilaminatomi preop siatik ağrısını başarıyla azalttığı için hekimlerin %85-95 oranında iyi sonuç olarak bildirdiği yaygın bir cerrahi yöntemdir⁽⁴⁾. ABD'de her yıl yaklaşık 200 bin, dünya çapında ise yaklaşık 800 bin vakada lomber laminektomi yapılmaktadır. Postoperatif ağrıda büyük oranda azalma gözlense de hastaların %40'ından fazlasında hareketlerde kısıtlamaların devam ettiği bildirilmiştir⁽⁴⁾.

Lomber disk cerrahisi sonrası meydana gelen olumsuz sonuçlardan sorumlu çeşitli potansiyel nedenler mevcuttur Tablo-1⁽⁵⁵⁾. Ağrı hafiflememişse tanı sorgulanmalıdır. Ağrının nedeni herniye bir disk olmayabilir. Böyle bir durumda tanı olarak daha çok tümör, enfeksiyon, psikososyal faktörler, metabolik veya endokrin bozukluklarla ilişkili etkiler, diskojenik veya degeneratif faset değişiklikleri veya akut veya kronik baskı sonucu gelişen sinir kök hasarı düşünülmelidir⁽⁴⁾. Postoperatif

dönemde hastada rahatlama sağlanır ve sonra birkaç hafta içinde radiküler ağrı tekrarlırsa meningeal kist veya enfeksiyon tanıları düşünülmelidir ⁽⁴⁾.

Birkaç hafta ile birkaç ay arasında preoperatif ağrıya benzer veya aynı yerde aynı dağılımlı daha az yoğunlukta radiküler bir ağrı oluşabilir. Bu tip bir ağrı; rekürren disk herniasyonu, hasarlanmış kök, araknoidit, epidural fibrozise bağlı yapışıklıklar veya hastaların gerçekçi olmayan beklentilerine bağlı olabilir ⁽⁴⁾.

Lomber disk hernisi cerrahisinin başarısızlığına neden olan iki ana sebep; adeziv araknoidit ve epidural fibrozistir. Bunların önlenmesiyle cerrahi başarı artırılmaya çalışılmıştır. Buda hastaların daha az ağrı hissetmesine ve hastaların kendilerini daha iyi hissetmelerini sağlamıştır ⁽⁴⁾.

Adeziv araknoidit pia-araknoid membranda meydana gelen inflamatuvar bir reaksiyondur. Radyolojik olarak cauda equina liflerinin matlığı ile tanı konur. Zayıf bir lokalizasyonda yanma, sızlama ve ağrı şeklinde tanımlarlar. Ağrı yürümekle ve ayakta kalmakla artar ve kişinin fonksiyonlarını sınırlamaktadır ^(4, 17).

Epidural fibrozis duranın dışında meydana gelen bir reaksiyondur. Bu lomber disk operasyonundan sonra gelişen doğal bir süreçtir, vertebradaki tüm cerrahi girişimlerin sonucu olarak gelişebilir ^(4, 7).

2.4. Başarısız Bel Cerrahisi Sendromu

Lomber disk hernisi operasyonlarının en sık görülen komplikasyonlarından biri epidural bölgenin fibrotik yapışıklıklarıyla karakterize başarısız bel cerrahisi sendromudur (Failed back surgery syndrome) ^(5, 8, 17). Lomber disk hastalığında cerrahi tedavi sonrası ortalama %15 olguda başarısız bel cerrahisi sendromu gelişmektedir⁽¹⁰⁾. Bu hastaların yaklaşık %6-24'ünde peridural fibrozis görüldüğü bildirilmiştir. Lomber laminektomiye takiben devam eden bel ve bacak ağrılarında yakın hastaların önemli bir kısmı için epidural adezyonlar ile dura ve sinir köklerinin mekanik yapışıklıkları katkıda bulunan bir faktör olabilir ^(4, 6, 7, 8).

İnsan intervertebral diskinde nükleus pulposus oldukça yüksek oranda fosfolipaz A2 içermektedir. Yapılan çalışmalar fosfolipaz A2 hücre membranı üzerine direkt inflamatuvar etki göstermekle birlikte, araşidonik asit metabolizmasına da etki ederek; prostoglandinler, prostanoidler, lökotrienler, trombosit aktive edici faktör ve

lizofosfolipitler gibi inflamatuvar intermedietlerin de yapımına neden olmaktadır. PGE1 ve E2'nin yapımı inflamatuvar işlemi artırır. Ayrıca PGE1 ve E2 sinir kökündeki C-fibrillerin de mekanik uyarılmış potansiyelleri arttırarak hiperaljezik bir etki gösterir ve ağrı cevabını artırır. Prostaglandinler ağrıya sebep olan prostanooidlerin etkilerine duyarlılık yaratır. Uygulanan diskektomi anulus fibroziste bir defekt oluşturur. Kalan nükleus pulpozus fosfolipaz A2 ile dolar ve oluşan açıklıktan dura ve sinir köküne temas eder. Buda operasyon sonrası dönemde inflamasyonun gelişmesine sebep olur. PGE2 seviyesi laminektomi uygulanan yerde düşük, diskektomi uygulanan seviyede ise yüksektir. Bu bulgular Başarısız bel cerrahisi sendromunun etyolojisinde prostoglandinlerin önemini vurgulamaktadır ^(56, 57).

Ağrının postoperatif ne zaman başladığı mutlaka bilinmelidir. Ağrısız dönemin süresi etyoloji hakkında bize bir takım bilgiler verebilir. Ağrısız dönem 1-6 ay arası ve semptomlar yavaş yavaş artıyor, belirginleşiyor ise skar dokusu akla gelmelidir (Tablo 1) ⁽⁵⁵⁾.

Bu olguların tedavisindeki temel amaç, hastanın mevcut şikayetlerini ortadan kaldırmak ya da en azından yaşam kalitesini artırmaktır. Bugün için çoğu olguda multidisipliner yaklaşım (medikal, sosyal, psikiatrik) gerekmektedir. Cerrahi tedavi nöral bası ve instabilite durumlarında gerekli ve etkilidir. Bu operasyonlarda komplikasyon riski de yüksektir. Özellikle birden fazla cerrahi girişim uygulananlarda epidural fibrozis ve instabilite risklerinin %68-80'lere çıktığı rapor edilmektedir ^(55,58,59).

Tablo 1. Postoperatif dönemde ortaya çıkan ağrı ve nedenleri ⁽⁵⁵⁾

POSTOPERATİF AĞRI			
Hiperakut (Saatler-günler)	Akut (Günler-haftalar)	Subakut (Haftalar-aylar)	Kronik (Aylar-yıllar)
-Yanlış endikasyon -Yanlış veya yetersiz cerrahi girişim -Yanlış seviye -Yanlış taraf -Yetersiz dekompresyon	-Diskitis -Epidural abse -Meningeal kist -Pseudomeningosel -BOS fistülü -Kök hasarı	-Nüks disk hernisi -Epidural fibrozis -Aracnoidit -Psikososyal sorunlar -Sekonder kazanç -Kök hasarı -Enfeksiyon -Pseudofüzyon	-İnstabilite -Pseudofüzyon disk hernisi -Psikososyal sorunlar -Sekonder kazanç -Stenoz -Transitional sendrom

Eğer reoperasyon yapılacaksa ikinci cerrahinin niçin yapılacağı konusunda hasta bilgilendirilmeli, hastanın beklentileri ortaya konmalı, bu girişimin bunlara cevap verip vermeyeceği veya ne oranda cevap vereceği konusunda bilgilendirilmelidir ⁽⁵⁵⁾. Hastalığın cerrahi tedavisinde prognozu etkileyen en önemli faktörler; cerrahi endikasyonlara uyum, doğru hasta seçimi, doğru tanı ve başarılı cerrahi girişimdir ⁽³⁾.

Young ve ark; başarısız bel cerrahisi sendromunda cerrahi başarı oranını %12-80 arasında vermişlerdir ⁽⁶⁰⁾. Benoist ve ark. tekrarlayıcı ağrı şikayetiyle başvuran ve reopere edilen 38 hastanın sonuçlarını değerlendirdikleri yazılarında; reoperasyon sonucunda 13 (%34) hastada iyi, 8 (%21) hastada belirgin ve 17 (%44.7) hastada yetersiz sonuç elde edildiğini saptamışlardır ⁽⁶¹⁾. Law ve ark. yaptığı çalışmada; geçirilmiş lomber disk cerrahisi operasyonu olan hastaların sadece 1/3'ünde reoperasyondan sonra rahatlama olduğunu saptamıştır ⁽⁶²⁾.

2.5. Epidural Fibrozis ve Postoperatif Ağrı Arasındaki ilişki

Postoperatif fibrozis pek çok cerrahi girişimden sonra görülebilmektedir. Lomber disk hernisi cerrahisi sonrası postoperatif en önemli komplikasyon epidural fibrozistir. Çeşitli serilerde %20-47 arasında değişen oranlarda epidural fibrozis

bildirilmiştir^(12, 63). Postoperatif MR görüntüleme ve klinik sonuçlarla gösterilen yaygın skar dokusu, epidural fibrozis ve postoperatif ağrı arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermiştir. Hastalarda 6 ay içinde hareketle artan bir ağrı ve artmış rekürren bir radiküler ağrı vardır⁽⁴⁾.

Epidural fibrozis sinir köklerine yapışıklıklar sonucu semptomlara neden olan normal postoperatif iyileşmenin doğal bir sonucudur^(4, 7, 8, 13). Perinöral skar oluşumuna dekompresif cerrahi sonrası sıklıkla rastlansada, klinik tablo ancak hastaların %1-2'sinde oluşur⁽⁵⁸⁾.

Etyolojik açıdan aşırı kanama, aşırı kök ekartasyonu, birleşik kök anomalisi, pamuk pedilerin kullanılması, yabancı doku reaksiyonu gibi olaylar suçlanmıştır^(17, 64). Epidural bölgedeki yapışıklıklar kabaca iki nedenden dolayı oluşabilir; biri bölgenin cerrahisinin sonucu, diğeri ise intervertebral diskin anulusunun yırtılması sonrası disk materyalinin epidural bölgeye sızması sonucudur⁽⁵⁾. Fibroblastlar lomber spinöz proses ve laminadan uzaklaştırılan kas dokusundan köken alırlar. Bu yoğun dokunun oluşumu spinöz proses ve laminadaki arka kasların iyileşmesi için gereklidir. Spinal kanal cerrahi olarak açıldığında ve ligamentum flavum rezeke edildiğinde fibroblastlar epidural boşluğa dolarlar. Gelişen bu fibroz doku ve epidural bölgedeki yapışıklıklar spinal kemik elemanların üzerindeki kasların iyileşmesi için oluşan normal bir reaksiyondur^(4, 7, 14, 17).

Epidural fibrozis oluşumu paravertebral kasların derin yüzeyinde ve periostun fibroz tabakasında oluşan yoğun fibroz doku ile postoperatif hematoma invazyonu sonucu oluşmaktadır. Bu nöral kanal içine uzanabilir ve dura mater ile sinir köküne yapışabilir^(6, 7, 13, 17). Kökler ve dorsal root ganglionu fibrozisin oluşturduğu mekanik deformasyona çok duyarlıdır. Gelişen fibrozis, kökü çekerek, gererek yada bası yaparak radiküler ağrıya neden olur. Erken postop. dönemde sorun yoktur. İleri dönemde ağrı şikayeti hatta duyusal-motor defisitler bile ortaya çıkabilir. Şikayetler 3-6 ay arasında başlar ve giderek artar⁽⁶⁵⁾.

Bu fizyolojik skar dokusu, operasyondaki teknik hatalar, keloid reaksiyon ve hematomların fibroz reaksiyonu ile desteklenmiş ve bunun sonucu oluşan hipertrofik ve çevreleyici membran, Larocca ve Macnab tarafından postlaminektomi membran olarak tanımlanmıştır. Bu membran spinal kanal içine erekör kasların ilerlemesi, intraspinal

hematom ve epidural yağ dokusunun yıkımı sonucu meydana gelir ve lomber vertebra cerrahisi sonrası bazı hastaların prognozunu kötü etkileyen siyatik irritasyon ve lomber ağrının nedenlerinden biri olarak kabul edilmiştir ^(7, 8, 60, 66, 67).

Nakano ve ark. laminektominin kauda ekuinada vasküler permeabiliteyi, endotelial hücrelerde veziküler transportu artırdığı, kan-sinir bariyerinin bozulması anlamına gelen sıkı bağlantılarda açılmaya neden olduğu, vasküler permeabilitedeki artışın epidural inflamasyona bağlı olabileceği ve permeabilitedeki artışın epidural adezyonu artırabileceğini öne sürmüşlerdir ⁽⁶⁸⁾.

Anulus fibrozisın etkilenmesinin skar dokusu oluşumunda önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür. Nachemson ve ark. rüptüre olmuş İntervertebral diskten protein kaçağının skar oluşumunda bir neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir ⁽¹⁴⁾

Bazı araştırmacılar ise epidural mesafeye uygulanan cerrahi müdahalenin bölgeye gelen fibroblastların sebep olduğu kollojen depozitlerinin birikimiyle sonuçlanan inflamatuvar reaksiyondan sorumlu olduğunu, oluşan fibroz dokunun hemoraji ve enfeksiyon gibi cerrahi komplikasyonlarında sonucu olabileceğini bildirmişlerdir ^(61,69). Benoist ve ark. Lomber disk hernisi nedeniyle opere edildikten sonra ağrıları geçmeyen ve tekrar opere edilen 38 olguya dayanarak yaptıkları çalışmada, ikinci operasyon sırasında hastaların tümünde belirgin epidural fibrozis dışında patolojik bir durumun olmadığını ve 3 olguda adhesive araknoiditis saptandığını bildirmişlerdir ⁽⁶¹⁾.

Fokal spinal araknoiditin etyolojisinin araştırıldığı bir çalışmada nükleus pulpozusun araknoidde ve epidural mesafede belirgin fibrozis yaptığını ve bununda epidural mesafeye sızan nükleus pulpozusun yarattığı inflemasyona bağlı olduğu bildirilmiştir ⁽⁷⁰⁾. Araknoiditin ve nöral dejenerasyonun ağırlığının ve sürekliliğinin inflemasyonun şiddetinin yabancı cisimlerin varlığında arttığı öne sürülmüş ve kauda ekuinanın aksonal dejenerasyonunun skar dokusuna bakan dorsal yüzde oluşma olasılığının daha fazla olduğu belirtilmiştir ⁽⁷¹⁾. Bazı araştırmacılar epidural fibrozis ve araknoiditin etyolojisinde operasyon bölgesinde kalan pamuk fibrillerin rol oynadığını bildirmişlerdir ^(69, 72).

Epidural skar dokusu cerrah için iatrojenik instabilite, dural yırtık ve sinir kök yaralanması gibi komplikasyon risklerini artıran, diseksiyon için daha fazla zaman gerektiren ve zorlaştıran bir durumdur ⁽⁷⁾.

Skar dokusu ile nüks disk hernisinin ayırımı önemlidir. Çünkü skar dokusu için yapılan reoperasyonlarda sonuçlar pek yüz güldürücü değildir. IV kontrastlı BT ile tanı %67-100 arasında iken MR en duyarlı tetkiktir ve tanı değeri %100 civarındadır. Nüks disk hernisi avaskülerdir ve sadece çevresinde kontrast tutulumu varken, skar dokusunda homojen opak tutulumu olur⁽⁶⁵⁾.

Lomber disk hernisi cerrahisi sonrası ağrıları geçmeyen hastalarda eğer tekrarlayan bir disk protrüzyonu veya tanımlanamayan bir kök sıkışması yok ise en önemli sebebin peridural fibrozis olabileceği⁽⁶⁹⁾ ve sinir kökleri etrafındaki fibröz dokunun operasyondan sonraki bulguların sebebi olabileceği öne sürülmüştür⁽³³⁾

Jönsson ve ark. inatçı veya tekrarlayan bel ve bacak ağrısı olan ve daha önce opere edilmiş olan 93 hastayı tekrar opere ettiklerinde 19 hastada disk herniasyonu, 19 hastada lateral spinal stenoz, 20 hastada santral stenoz ve 35 hastada periradiküler fibrozis saptamışlardır⁽⁷³⁾.

Epidural fibrozis nedeni ile opere edilen olgularda başarı oranı %30-37 arasında değişmekte olup, olguların %10-20'sinde ise kötüleşme olduğu rapor edilmiştir^(74, 75).

North ve ark. geçmeyen bel ağrısı olan ve tekrar opere edilen hastalardan cerrahi müdahale gerektiren epidural fibrozisi olmayan ve ağırlıklı olarak radiküler ağrısı olanlarda iyi sonuçlar elde edildiğini, epidural fibrozisin kötü prognostik bir faktör olduğunu ve bu hastaların ortalama 2.4 operasyon geçirdiklerini, bu operasyonlardaki başarı oranının da %34 olduğunu bildirmişlerdir⁽⁷⁶⁾.

Fager ve ark. yaptıkları çalışmada reopere edilen hastaların %1'inde düzelme olduğunu, %34'ünde değişiklik olmadığını ve %25'inde hastaların daha kötü olduğunu bulmuşlardır⁽⁷⁷⁾. Jönsson ve ark. tekrarlayan disk hernisi ve darlık sebebi ile opere edilenlerde iyi sonuçlar elde edilirken, sinir kökündeki skar sebebi ile opere edilenlerde ise aynı neticeleri elde edemediklerini bildirmişlerdir⁽⁷³⁾

2.6. Epidural Fibrozisi önlemek İçin Teknikler

Epidural fibrozisin hiç görülmeysi, önerilen cerrahi tekniklere uyulmasına bağlanmıştır; minimum cerrahi travma ile aşırı laminektomi ve fasetektomiden kaçınılmalı, çok iyi hemostaz sağlanmalı mümkün olduğunca epidural venler koterize

edilmemeli, epidural yağ dokusu mümkün olduğunca korunmalı ve postoperatif dönemde germe egzersizleri yapılmalıdır ⁽⁶³⁾.

Epidural fibrozisi azaltmak için cerrahi teknikler ve çeşitli tedaviler literatürde tartışılmıştır. Daha küçük insizyonla minimal invaziv cerrahi ve kas diseksiyonu, cerrahi esnasında kısıtlı manipülasyonlar ve uygun hemostazın epidural fibrozisin miktarını azalttığı belirtilmiştir. Eldivenlerdeki pudra ve pamuk liflerin epidural alanda daha fazla reaksiyon yaptığı gösterilmiştir. Bu nedenle yabancı materyal ve toksinlerin epidural bölgenin lavajıyla uzaklaştırılması fibrozis oluşumunu azaltmaktadır. Literatürde hemostatik ajanlar ve antiinflamatuvar ilaçların kullanımı ile dokular ve dura arasına yerleştirilen mekanik bariyerler, sentetik ve biyolojik materyallerin kullanımı, epidural bölgenin CO₂ lazerle diseksiyonu ve cerrahi tekniklerin değişimi ile epidural fibrozisin azaldığı belirtilmiştir ^(4, 6, 7). Denenen materyallerin bir kaçı; yağ grefti, gelfoam, silastik, Zenoderm, Dacron, Vicryl mesh, karboksimetilselülöz, polietilen oxide, Gore-tex membrane ve ADCON-L gibi maddeler ile sodyum hyaluronat, steroid ve antiinflamatuvar tedavilerdir. Bunların kullanımı hayvan modellerinde başarılı bir şekilde gösterildiği halde klinikte kullanımıyla henüz başarı sağlanamamıştır ^(4, 6, 7, 14, 15, 16, 17).

Yağ greftleri lomber diskektomi sonrası epidural fibrozisin önlenmesinde ilk tedavi olarak uygulanmıştır. Yağ greftleri cerrahi insizyon bölgesinde subkutanöz olarak elde edilmiş ve duranın üzerine durayı kapatacak şekilde yerleştirilmiştir. Bu yağ greftlerinin dural adezyonları azalttığı ancak epidural fibrozisi önleyici etkisi olmadığı hatta cauda equina sendromuna neden olduğu belirtilmiştir ^(4, 14, 16).

2.6.1. İnsan Amniotik Membranı

Fetal zarların en iç tabakası olan amniotik membran, stromal matriks üzerinde kollojen tip IV, tip V ve lamininden oluşan kalın bir kollajen tabaka ve en üstte bazal membran ile kaplı tek katlı epitel hücresi içerir ^(28, 78). Amniotik membran yanık cerrahisinde, artifisyonel vajinada, deri yaralanmalarında örtü amaçlı, omfalosellerde, baş, abdomen ve pelvis cerrahilerinde doku yapışıklığını önlemek amacı ile kullanılmıştır ^(23, 24). Oftalmolojide ilk olarak 1940 yılında deRotth tarafından konjonktiva hasarları ve semblefaron tedavisinde koryon tabakası ile birlikte kullanılmıştır. Ancak amniotik zar transplantasyonu Kim ve Tseng'in 1995 yılında tavşan kornealarında epitelin total

soyulması ve limbal lamellar keratektomiye takiben oküler yüzeyin tekrar oluşturulması amacı ile uygulamaları sayesinde günümüzdeki popülaritesini kazanmıştır^(24, 28).

Amnion zarı, bazal membran özelliği ile epitel hücre adhezyonu, migrasyonu ve diferansiyasyonunu destekleyerek epitelizasyonu kolaylaştırmaktadır. Ayrıca inflamasyonu, neovaskülarizasyonu ve fibrozisi azalttığı, epitelyal apoptozu önlediği düşünülmektedir^(27, 79, 80). Amniotik membranın epitelizasyonu uyarmak amacıyla transforming growth faktör β , hepatosit growth faktör, epidermal growth faktör ve fibroblast growth faktör gibi çeşitli growth faktörler ürettiği bilinmektedir. Aynı zamanda anatomik bir bariyer görevinde görerek antifibrotik etki göstermektedir^(27, 80). Pterijum eksizyonundan sonra amniyon zarının nüks önlenmesinde en önemli faktörlerin, konjonktivada yara iyileşmesinin gecikmesi ve fibroblastlar ile ekstraselüler matriks üretiminin baskılanması olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında ameliyat sonrası inflamasyonun ve vasküler hücre aktivasyonunun inhibisyonu rol oynamaktadır⁽⁸¹⁾. Amniotik membran epitelinin dondurularak saklanması sonrası 70 güne kadar canlılığını koruyabileceği düşünülmektedir⁽⁸²⁾. Damarsız yapısı ile immunolojik red cevabına yol açmadığı, epitelinde HLA sınıf I ya da II antijen ekspresyonu olmadığından transplantasyon sonrasında immun baskılayıcı sistemik tedavi gerektirmediği görülmüştür^(82, 83).

Amniotik membran transplantasyonu kimyasal yanıkları takiben, oküler skatrisyel pemfigoid ve Stevens-Johnson sendromunda, ayrıca entropiyon ve semblefaron gibi durumlarda oküler yüzeyi yeniden oluşturmak amacı ile kullanılmaktadır^(23, 25, 26). Diğer kullanım alanları inatçı epitelyal defektler, semptomatik büllöz keratopati, ciddi kornea ya da sklera ülserlerinin tedavisi, konjonktival malign melanomun ek tedavisi ve parsiyel limbal kök hücre yetmezliğidir⁽²³⁾. Amniotik zar naklinin skatrisyel konjonktivit, konjonktival defektler, persistan epitelyal defektler, büllöz keratopati, korneal ülserler ve korneal perforasyonda etkili olduğu görülmüştür⁽²⁵⁾.

Konjonktival kese darlığı tedavisinde amniotik membran transplantasyonu uygulanmış 30 vakalık bir çalışmada parsiyel konjonktival kesenin onarımının yapıldığı operasyonun başarılı olduğu ve tüm amniotik membran greftlerinin canlı kaldığı ve kozmetik sonuçların çok iyi olduğu görülmüş. Greftlerde enfeksiyon ve kontraktür,

immünolojik rejeksiyon ve amniotik lizis tüm vakaların 13- 18 aylık takiplerindeki dönemde gözlenmemiştir⁽⁸⁴⁾.

Amniotik membran transplantasyonundan sonra çeşitli problemler meydana gelebilir. Bazı vakalarda transplantasyondan sonraki 2 hafta içinde amniotik membran, epitelizasyondan önce dokuya entegre olmayabilir. Amniotik membranın nekrozu oküler yüzeydeki kollajenazlarla ilişkili olabilir. Mezenkimal yüzey alıcı (host) ile yüz yüze gelmezse, amniotik membran oküler yüzeye yapışmadan kalabilir. Amniotik membran değişik oküler yüzey hastalıklarını tedavide yardımcı olacak belli başlı özelliklere sahiptir. AMT kornea ve konjonktivanın normal epitelizasyonunu başlatmada faydalıdır. Aynı zamanda oküler yüzey onarımında fazla fibrozisi önlemekte etkilidir. İlerideki olası endikasyonlar araştırılmaktadır. Potensiyel enfeksiyon riski nedeniyle katı güvenlik kriterleri uygulanmalıdır. Bu bazı olumsuzlukları önleyebilir. AMT'nin oküler yüzey onarımındaki etkisinde kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır⁽²⁷⁾.

Amniotik membran oftalmoloji dışında da yaygın olarak kullanılmıştır. Mesane rekonstrüksiyonunda, safrayolu tamirinde, cerrahi sonrası pelvik yapışıklıkların giderilmesinde, radikal vulvektomi sonrasında epitelizasyon amacıyla, ağız boşluğu rekonstrüksiyonunda ve en yaygın olarakta ülser ve yanık tedavisinde örtü olarak kullanılmıştır. Tavuklarda fleksör tendon kesilerinde amniotik zarın kullanımı ile yapılan deneysel çalışmada amniotik zarın yapışıklık oluşmasını büyük ölçüde önlediği görülmüştür. Yapılan çalışmalar nakledilen amniona karşı istenmeyen bir reaksiyonun beklenmediğini göstermiştir. İnsan amnion hücrelerinin subkutan yerleştirilmesi sonrası bağışıklık test edildiğinde hiçbir gönüllüde akut rejeksiyona ait klinik bulgu gözlenmemiştir⁽¹⁸⁾.

2.6.2. İnsan Amnion Sıvısı

İnsan amnion sıvısı (İAS) yüksek konsantrasyonda hyalüronik asit (HA), hyalüronik asit stimüle edici aktivatör (HASA), growth faktörler ve ekstrasellüler matriks prekürsörlerini 2.trimestr sırasında içermektedir ve yeni kırıkta oluşumunu stimüle etmektedir. Bu göstermektedirki HASA'ler endojen HA yapımını artırarak endojen yara iyileşmesini artırmaktadır^(20,21).

İAS baskın büyüme faktörleri olan, epidermal growth faktör (EGF), fibroblast growth faktörler (FGF), insülin like growth faktörler (İGF) ve fibronektin ile laminin gibi kıkırdakta büyümeyi başlatıcı etkileri olan makromoleküllerden zengindir. Bu faktörler İAS da perikondriumdan kartilajın gelişiminde stimülatör etkiye sahiptir. Daha önce yapılan çalışmalarda İAS'nın tavşan kulak perikondrial flebinden yeni kıkırdak oluşumunu sağladığı gösterilmiştir ⁽²⁰⁾. 2. trimestrda İAS'da ortalama IgG seviyeleri en yüksektir. IgG kıkırdak onarımını önleyen yara enfeksiyonunu ve indirekt olarak skar dokusu oluşumunu engelliyebilir ⁽²¹⁾.

Longaker ve ark. HASA'nın yarada endojen HA oluşumunu artırdığını göstermişlerdir. İAS uygulanan bölgede endojen ve ekzojen HA'in her ikisini artırabilir. HA'in lenfosit migrasyonunu, proliferasyonunu ve kemotaksisi, granülosit fagositoz ve degranülasyonunu ve makrofaj motilitesini engelliyerek skar oluşumunu azalttığı bilinmektedir. İnvitro çalışmalarda HA'in proteoglikan sentez ve sekresyonunu artırarak kondrosit aktivitesini düzenleyici fonksiyonu olduğu gösterilmiştir ⁽²¹⁾.

İAS'nın tendon çevresi yapışıklık gelişimini azalttığı ve periferik sinir onarımlarından sonra perinöral skar oluşumunu azaltarak sinir rejenerasyonunu artırdığı gösterilmiştir ⁽²²⁾.

Fetusta İAS'nın yara iyileşmesi üzerine yapılan çalışmalarda Harrison ve arkadaşları, konjenital fatal anomalilerin intrauterin onarımı sırasında, insan fetusunda oluşturulan kesi hattının skar oluşmadan iyileştiğini gözlemlemiş ⁽⁸⁵⁾, Rowlett ise, gebeliğin 2. trimestrinde, insan fetusunda yaranın mezenşimal proliferasyonla iyileştiğini ve erişkinde normal iyileşmede görülen skar formasyonunun oluşmadığını göstererek bu klinik gözlemi ispatlamıştır ⁽⁸⁶⁾.

Fetal yaralanmalarda 3 hafta boyunca belirgin şekilde HA yüksek seviyede bulunur. HA'in fetal yarada uzun süre yüksek seviyede olması, yaranın skar ve fibrozis yerine rejenerasyonla iyileşmesini sağlayan mezenkimal bir sinyaldir ⁽⁸⁷⁾. Fetusta HA, fetal serum, amniotik sıvı ve pek çok fetal doku hücresinde bulunan HASA nedeniyle yüksek seviyede bulunur. HASA, koriyonik villüsler ve fetal böbrekler tarafından sentezlenen bir glikoproteindir. Erişkin yara sıvısında hiç bir zaman tespit edilmemiştir⁽⁸⁸⁾. Deneysel çalışmalarda erişkin yarasına HA uygulamasının yarada skarı azalttığı gösterilmiştir ⁽⁸⁹⁾.

Epidural fibrozisin klinik prezentasyonu ve geçmeyen bel ve bacak ağrılarındaki etyolojisi kesin olarak kanıtlanamamasına rağmen, gelişen skar dokusunun reoperasyonu güçleştirdiği ve operasyon sırasında oluşabilecek komplikasyonları arttırdığı bilinmektedir. Biz çalışmamızda amnion sıvısı ve amniotik membranın laminektomi sonrası oluşan epidural fibrozisin (skar dokusu) önlenmesi üzerinde etkisini araştırmak istedik. Sonuçların olumlu olması durumunda daha geniş ve kontrollü çalışmalar planlanabilir ve zaten insanda kullanımı olan bu membranın nöroşirürjinin çeşitli tedavilerinde de kullanılabilme potansiyeli olabileceği öngörülebilir. 1990-2006 yılları arasında yaptığımız Pub-Med, SCI, SCI-expanded datalarını baz alan literatür taramasında benzer bir çalışmaya rastlanamamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları ve Deney Planı

Taze insan plasentası erken membran rüptürü olmayan annelerden sezeryan esnasında alındı. Mekonyuma bulaşmış veya postmatür plasentalar atıldı. Amniotik membran kotilodonlardan künt diseksiyon ile ayrıldı. Amniotik zar salin ile yıkanarak Dino metoduna uygun olarak hazırlandı. Amikasin sülfat (Amikozit flakon) ve Gentamisin (Genta ampul) solüsyonu içeren steril kablarda + 4 derecede 24 saat süreyle saklandı^(18, 19).

İnsan amnion mayisi gebeliğin ikinci trimesterindeki annelerden (16-24 haftalar arasında) steril şartlarda amniosentez ile alınarak - 20 derecede muhafaza edildi⁽²⁰⁾.

Çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Çalışmamıza 10-12 haftalık 200-250 g ağırlığında Sprague-Dawley toplam 27 sıçan alındı. Profilaksi amacı ile operasyondan 30 dk önce tek doz 50 mg/kg ceftriakson (Rocephine, Roche, Türkiye) intraperitoneal olarak yapıldı.

Intraperitoneal 60 mg/kg dozunda Ketamine hydrochloride (Ketalar, Parke-Davis, Eczacıbaşı, İstanbul) + 10 mg/kg dozunda Xylazine hydrochloride (Rompun) verilerek genel anestezi uygulandı. Sıçan operasyon masasına tesbitlendikten sonra operasyon sahası povidone iodine scrub (MEDİCA brush; %4 chlorhexidine soap, MEDİCA BV, Hollanda) ile 10 dk. fırçalandı ve povidone iodine (POVİOD; %10 polivinilpirrolidon-iyod kompleksi, Saba, Türkiye) solüsyonu ile boyanarak dezenfeksiyon uygulandı. Operasyon sahası steril örtüler ile kapatıldı. Ardından orta hattan spinöz prosesler üzerinden yaklaşık 3 cm'lik cilt insizyonu yapıldı. L1 ve L4 seviyeleri saptandı. Her iki mesafenin paraspinöz adaleleri, arada kalan mesafeye dokunulmayarak künt diseksiyon ile sıyrıldı. Ardından her iki seviyeye laminektomi yapıldı (Resim 1). Denekler üç gruba ayrıldı:

1.grup (n=5) kontrol grubu; L1 ve L4 seviyelerine sadece laminektomi yapılanlar

2.grup (n=9) tedavi grubu; L1 ve L4 laminektomi yapılarak, L4 seviyesine amniotik membran serilenler (Resim 2).

3.grup (n=7) tedavi grubu; L1 ve L4 laminektomi yapılarak, L4 seviyesine topikal amnion mayi uygulananlar (1 cc).

Denekler 6 hafta yaşatıldıktan sonra intraperitoneal yüksek doz (75-100 mg/kg) Tiopental Sodium (Pentothal Sodium, Abbott, İtalya) verilerek ötonazi uygulandı. İlgili vertebral kolonlar blok olarak çıkarıldı. Operasyon esnasında durasında yırtık veya sinir kökünde yaralanma olan, postoperatif nörolojik defisit gelişen ve dekapitasyon sırasında enfeksiyon tesbit edilen 6 sıçan çalışma dışı bırakıldı.

Histopatolojik inceleme kör yapıldı. Laminektomi alanındaki fibrozis miktarı ve duramater ile ilişkisi literatürdeki histolojik kriterlere ve sınıflamalara uygun olarak hem kendi içerisinde hemde kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirildi ve sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

3.2. Histopatolojik Değerlendirme

Blok olarak çıkarılan vertebral kolon %10'luk tamponlu formalinde fiske edildikten sonra 2 gün süre ile dekalsifiye (%10 Formik Asid) edildi. Dekalsifikasyon işlemi tamamlandıktan sonra laminektomi uygulanan bölgeden birer örnek alındı ve bu örnekler akarsuda 6 saat yıkandıktan sonra ototeknikonda rutin doku takip işleminden geçirildi. Parafin bloklardan 6 mm kalınlığında seviyeli kesitler alınıp hematoksilin eozin ile boyandı.

Her bir spesmen fibrozis yaygınlığı, hücresel yoğunluk araknoidal fibrozis açısından ışık mikroskopunda patolog tarafından değerlendirildi. Duradaki fibrozis He ve arkadaşları tarafından tanımlandığı gibi değerlendirildi (Tablo 2) ⁽⁹⁰⁾.

Tablo 2. Histolojik değerlendirmede skar dokusunun evrelendirme kriterleri⁽²⁹⁾

Grade 0	dura materde skar 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.

Fibrozis yaygınlığı her bir preperatta değerlendirildi. Skar doku hücresel yoğunluğu He ve arkadaşları ile Hinton ve arkadaşları tarafından tanımlandığı şekilde yapıldı. 40 x büyütmede fibroblastlar patolog tarafından sayıldı. Bu işlem bir alan ortada ikisi laminektomi kenarı olmak üzere her bir spesimende 3 alanda yapıldı. Bu üç alan için ortalama fibroblast sayısı şu şekilde derecelendirildi.

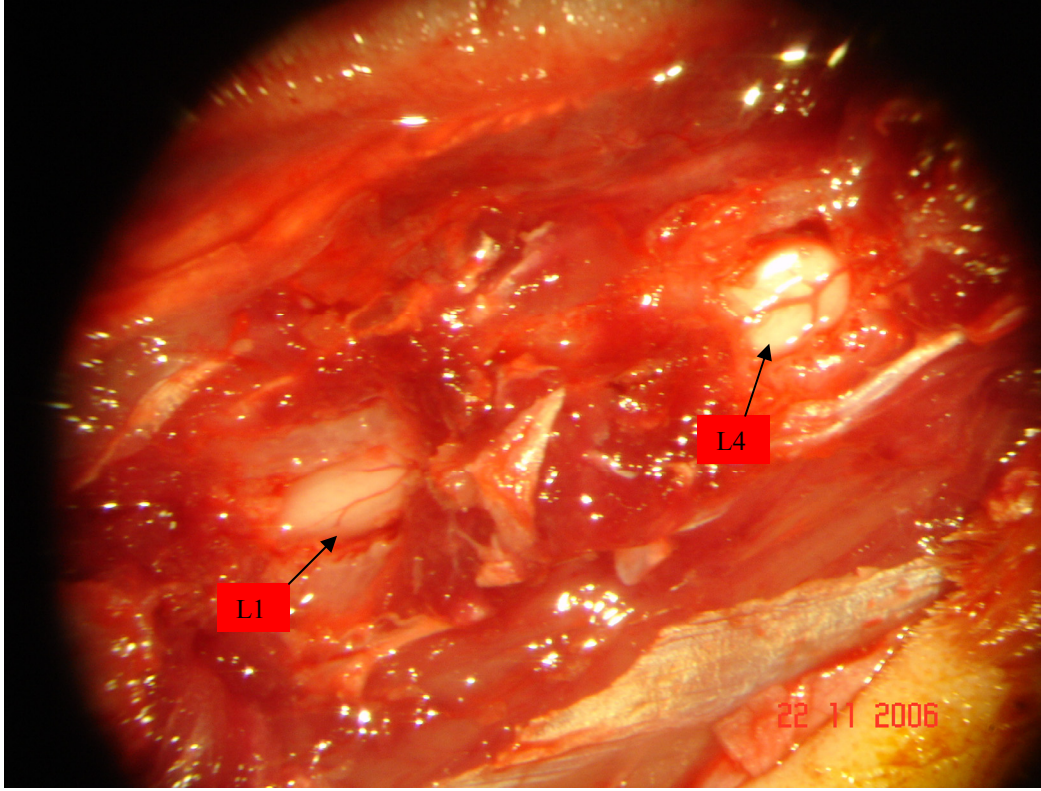
Tablo 3. Fibroblast gradelemesi

Grade 1	100 fibroblast / 40x 'dan az
Grade 2	100-150 fibroblast / 40x
Grade 3	150 fibroblast / 40x 'dan fazla

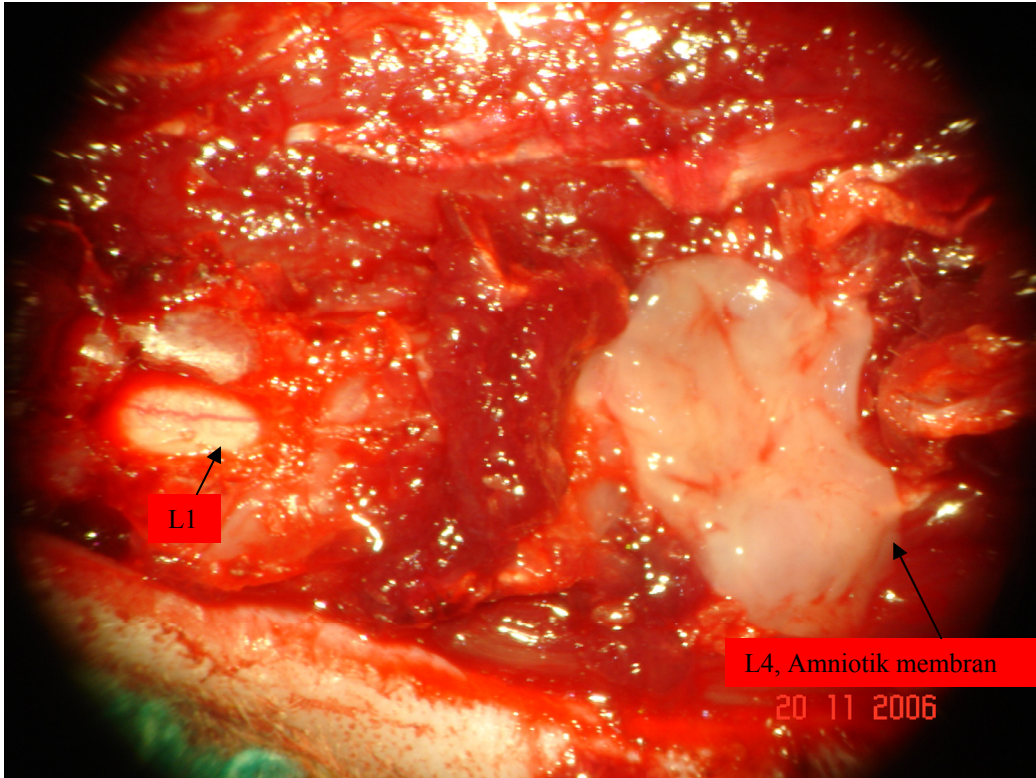
Benzer şekilde 40x'da inflamatuvar hücre yoğunluğu değerlendirildi. Ayrıca kemik yenilenmesi, skar dokusunca sinir kökünün sarılması, dura-araknoid arası yapışıklıklar olup olmadığı kaydedildi.

3.3. İstatistiksel İnceleme

Veri SPSS 11.0 paket programında değerlendirildi. Gruplar arasında fibrozis yaygınlığı ve hücre yoğunluğu two-tailed Wilcoxon-Mann-Whitney U testi ile incelendi. Gruplar arasında araknoid tutulum farkı çok gözlü düzende ki-kare testi ile incelendi. 0.05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Resim 1: L1 ve L4 Laminektomi sonrası omurilik



Resim 2: L1 ve L4 Laminektomi sonrası L4 seviyesine amniotik membran serilmesi

4. BULGULAR

Operasyon esnasında durasında yırtık veya sinir kökünde yaralanma olan denekler ile postoperatif dönemde nörolojik defisiti olan ve yara yeri enfeksiyonu gelişen denekler çalışma dışı bırakıldı. Denekler 6.haftanın sonunda öldürüldükten sonra, vertebral kolon blok olarak çıkarılmadan önce cilt altı ve kaslar enfeksiyon açısından değerlendirildi. Enfeksiyon görüntüsü olan denekler çalışma dışı bırakıldı.

Vertebral kolon 1 hafta dekalsifiye edildikten sonra alınan histolojik kesitlerin tümü Hemotoksilen Eosin (HE) ile boyandı. Boyalı preparatların histopatolojik değerlendirmeleri sonucu elde edilen skar gradelemeleri tablo 3 de verilmiştir.

Araştırmamızda kontrol grubunun L1 ve L4 seviyelerindeki skar dokusu karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p=1,00$). Membran kullanılan grubun L1 ve L4 seviyelerindeki skar dokusu karşılaştırıldığında L1 seviyesinde deneklerin 3'ünde skar dokusu izlenmezken L4 seviyesinde 1'inde skar dokusu izlenmedi ($p=0,109$). Aradaki farklılık anlamlı bulunmadı. Amnion sıvısı kullanılan grubun L1 ve L4 seviyesi skar düzeyi karşılaştırıldığında L1 seviyesinde 2 denekte skar dokusu izlenmezken, L4 seviyesinde 3 denekte skar dokusu izlenmedi. Ancak L4 seviyesinde deneklerin 3'ünde grade 3 skar dokusu izlendi ($p=0,783$). Bu farklılıkta anlamlı bulunmadı.

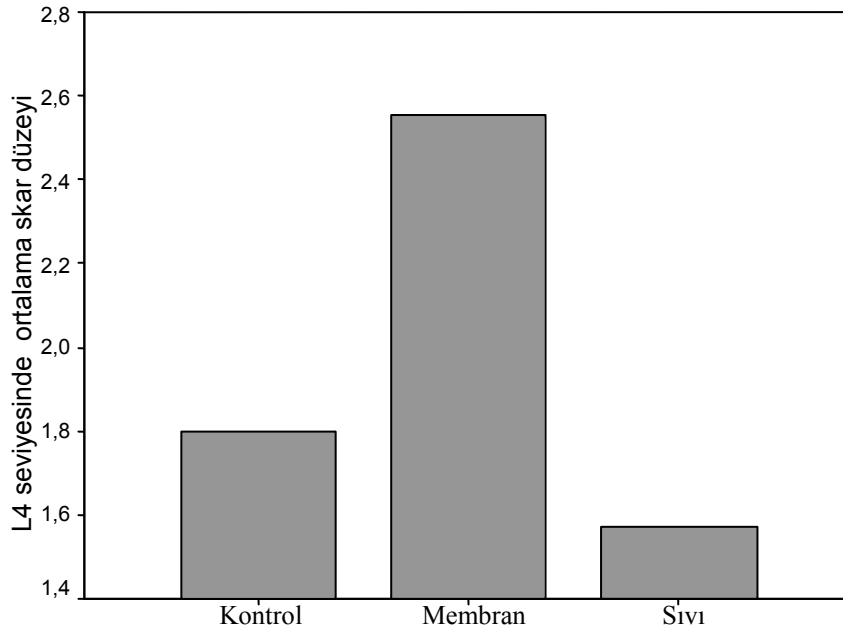
Kontrol grubu ile amniotik membran kullanılan grubun L4 seviyelerindeki skar dokusu karşılaştırıldığında kontrol grubunda 2 denekte skar dokusu izlenmezken membran grubunda 1 denekte skar dokusu izlenmedi. Ancak membran grubunun L4 seviyesinde 7 denekte grade 3 skar dokusu izlendi ($p=0,400$). Aradaki farklılık anlamlı bulunmadı. Kontrol grubu ile sıvı grubunun karşılaştırılmasında ise sıvı grubunda 3 denekte skar dokusu izlenmezken 1 denekte grade 2, 3 denekte grade 3 skar dokusu izlendi ($p= 0,718$). Aradaki farklılık anlamlı bulunmadı. Sıvı ve membran kullanılan grupların L4 seviyeleri karşılaştırıldığında membran grubunda daha fazla denekte grade 3 skar dokusu izlenirken sıvı grubunda daha fazla denekte skar dokusu izlenmedi ($p=0,140$). Ancak bu farklılık anlamlı bulunmadı (Tablo 4).

Her üç grup karşılaştırıldığında membran grubunda daha yoğun skar dokusu izlenirken (2.55 ± 1.05), kontrol grubunda daha az (1.80 ± 1.64), sıvı grubunda ise skar

dokusunun en az düzeyde (1.57 ± 1.51) olduğu görüldü. Fakat aradaki fark anlamlı değildi (Grafik 1).

Tablo 4. Gruplara göre deneklerde lomber 1 ve lomber 4 seviyelerindeki skar miktarı dağılımı

		Lomber 1		Lomber 4	
		Sayı	%	Sayı	%
Kontrol Grubu	Grade 0	2	40	2	40
	Grade 1	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0
	Grade 3	3	60	3	60
Membran Grubu	Grade 0	3	33.3	1	11.1
	Grade 1	0	0.0	0	0
	Grade 2	1	11.1	1	11.1
	Grade 3	5	55.6	7	77.8
Sıvı Grubu	Grade 0	2	28.6	3	42.9
	Grade 1	1	14.3	0	0
	Grade 2	3	42.9	1	14.3
	Grade 3	1	14.3	3	42.9



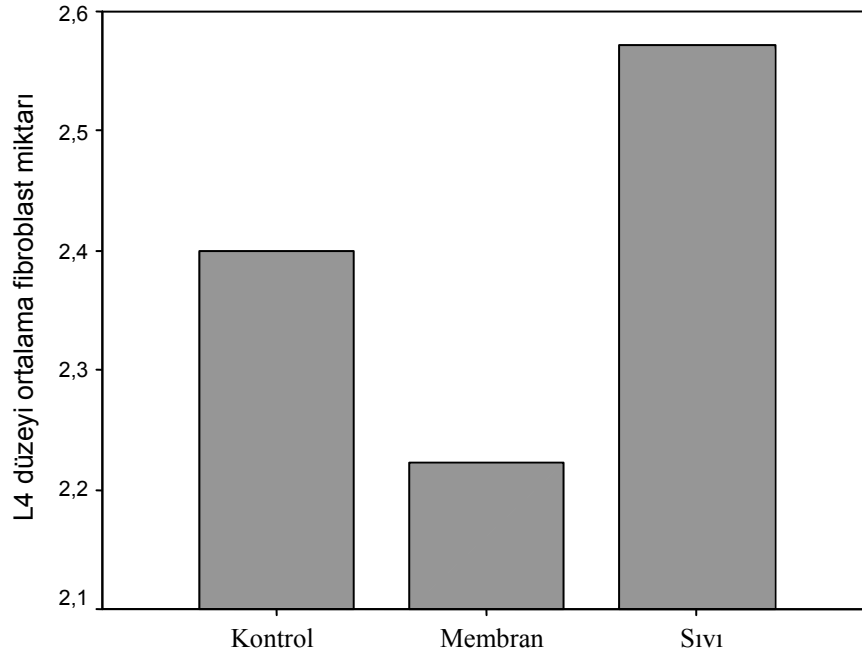
Grafik 1: Gruplarda L4 seviyesindeki Ortalama Skar düzeyi dağılımı

Gruplarda ortalama fibroblast sayısına göre belirlenen fibroblast grade düzeyi değerlendirildiğinde kontrol grubu L1 ve L4 seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=1,0$). Membran grubu L1 ve L4 seviyeleri fibroblast gradelemesi açısından değerlendirildiğinde L4 seviyesinde deneklerin 5 inde grade 2, 3 nde grade 3 fibroblast düzeyi izlendi ($p=0.157$). Sıvı grubu karşılaştırıldığında ise L4 seviyesinde 5 denekte grade 3 fibroblast düzeyi saptandı. L1 ve L4 seviyeleri arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=1,0$), (Tablo 5).

Grupların L4 seviyeleri fibroblast gradelemesi açısından karşılaştırıldığında kontrol ve membran grubu arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,649$). Kontrol grubunda deneklerin 3 tanesinde grade 2, 2 tanesinde grade 3 fibroblast düzeyi saptanırken membran grubunda deneklerin 5 inde grade 2, 3'nde grade 3, 1'inde grade 1 fibroblast düzeyi izlendi. Sıvı ve kontrol grubu karşılaştırıldığında sıvı grubunda deneklerin 5'inde grade 3 fibroblast düzeyi izlendi ($p=0,459$). Bütün gruplar kıyaslandığında en yoğun fibroblast düzeyinin sıvı grubunda (2.57 ± 0.78), daha sonra ise kontrol grubunda olduğu (2.40 ± 0.54) görüldü. En az fibroblast düzeyinin membran grubunda olduğu (2.22 ± 0.66) görülmesine rağmen gruplar arası fibroblast gradelemesi açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı (Grafik 2).

Tablo 5. Gruplara göre deneklerde lomber 1 ve lomber 4 seviyelerindeki ortalama fibroblast miktarı dağılımı

		Lomber 1		Lomber 4	
		Sayı	%	Sayı	%
Kontrol Grubu	Grade 1	1	20	0	0
	Grade 2	1	20	3	60
	Grade 3	3	60	2	40
Membran Grubu	Grade 1	4	44.5	1	11.1
	Grade 2	3	33.3	5	55.6
	Grade 3	2	22.2	3	33.3
Sıvı Grubu	Grade 1	0	0	1	14.3
	Grade 2	3	42.9	1	14.3
	Grade 3	4	57.1	5	71.4



Grafik 2. Tüm Gruplarda L4 düzeyi ortalama fibroblast gradelemesi

Araştırmada patolog tarafından değerlendirilen inflamatuvar hücrelerin çoğu lenfo, plazmosit şeklindeydi. PNL az miktarda görüldü. Membran grubundan deneklerde L1 ve L4 seviyesindeki ortalama inflamatuvar hücre düzeyi karşılaştırıldığında inflamatuvar hücrelerin L4 seviyesinde daha yoğun olduğu görüldü ($p=0.008$). Bu farklılık anlamlı olarak kabul edildi. Sıvı grubu L1 ve L4 düzeyi ($p=0.018$) ile kontrol grubu L1 ve L4 düzeyi ($p=0.043$) karşılaştırıldığında L4 düzeylerinde inflamasyonun daha yoğun olduğu ve bu farklılığın anlamlı olduğu kabul edildi. Kontrol grubu L4 seviyesi ile membran grubu L4 seviyesi karşılaştırıldığında membran grubunda inflamasyonun daha yoğun olduğu ve bu farklılığın anlamlı olduğu kabul edildi. Kontrol grubu L4 seviyesi ile sıvı grubu L4 seviyesi karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p=0.935$). Membran ve sıvı grubu L4 seviyeleri karşılaştırıldığında membran grubunda L4 seviyesinde inflamatuvar hücrelerin daha yoğun olduğu görüldü ($p=0.007$). Bu farklılık anlamlı kabul edildi.

Her üç grubun L4 seviyesi karşılaştırıldığında membran grubunda daha yoğun inflamatuvar hücre izlenirken (37.00 ± 25.10), sıvı grubunda daha az (10.40 ± 6.23), kontrol grubunda ise sıvı grubuna yakın olmakla birlikte inflamatuvar hücrelerin en az düzeyde (9.48 ± 4.62) olduğu görüldü.

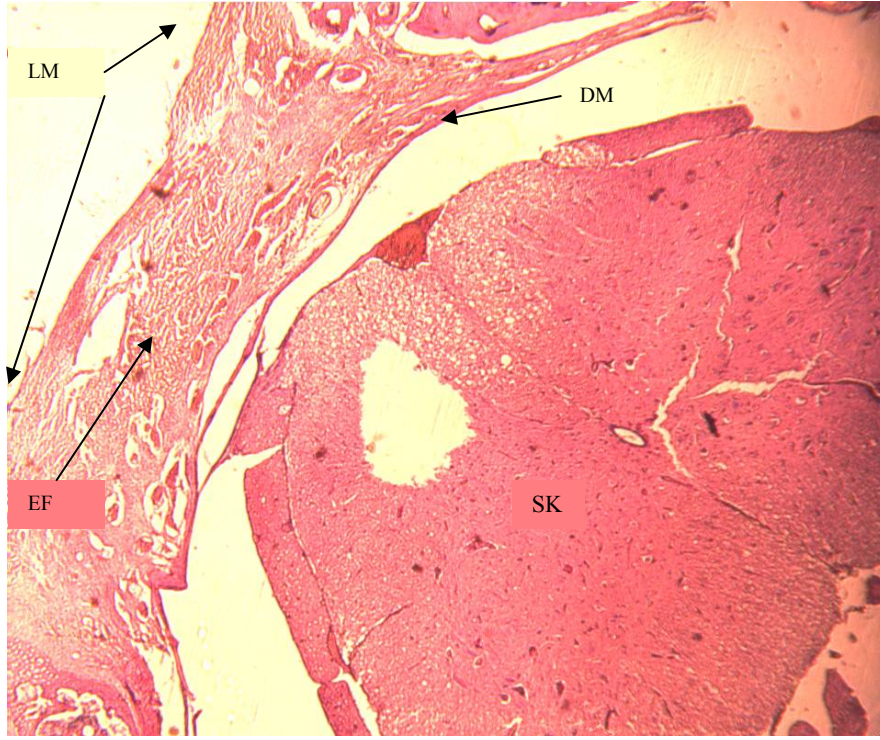
Gruplar araknoid yapışıklık açısından değerlendirildiğinde sıvı grubunda L4 seviyesinde deneklerin hiçbirinde araknoid yapışıklık izlenmezken, membran grubunda 2 denekte izlenip 7 denekte araknoid yapışıklık saptanmadı ($p=0,237$). Fakat bu gruplar kendi içlerinde L1 seviyesiyle ve gruplar arasında L4 seviyesiyle karşılaştırıldıklarında araknoid yapışıklık açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo 6,7). Tüm gruplarda L1 seviyesi araknoid yapışıklık açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.676$). L4 seviyesi içinde aynı değerlendirme yapıldığında gruplar arasında araknoid yapışıklık açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.414$).

Tablo 6. Tüm gruplarda L1 seviyesinde araknoid yapışıklık durumu

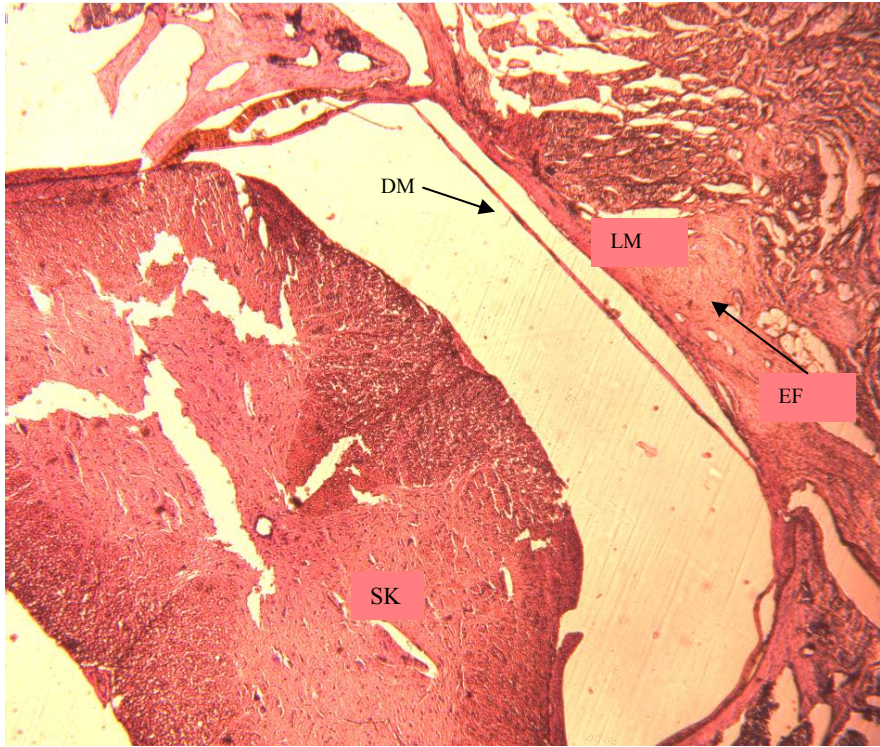
		Araknoid yapışıklık		Total
		yok	var	
GRUP	Kontrol	4	1	5
	Membran	8	1	9
	Sıvı	5	2	7
Total		17	4	21

Tablo 7. Tüm gruplarda L4 seviyesinde araknoid yapışıklık durumu

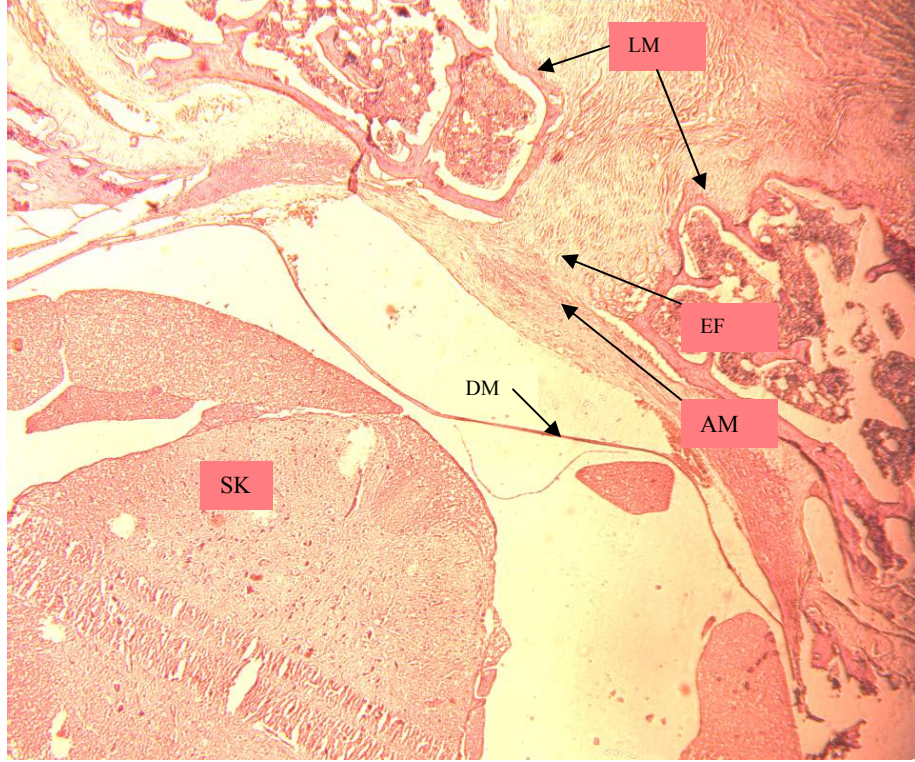
		Araknoid yapışıklık		Total
		yok	var	
GRUP	Kontrol	4	1	5
	Membran	7	2	9
	Sıvı	7	0	7
Total		18	3	21



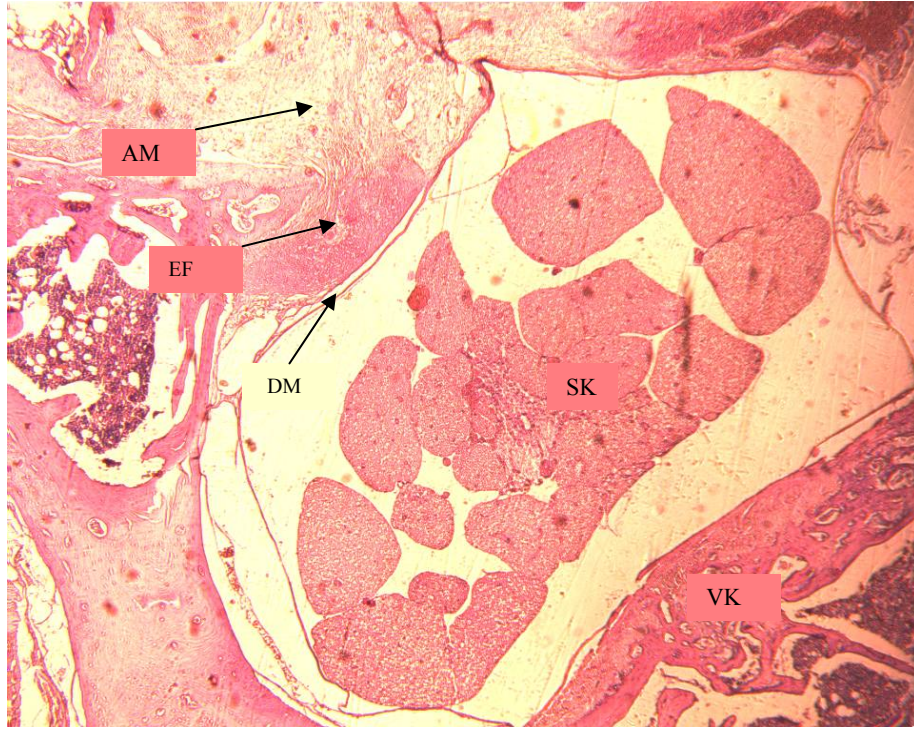
Resim 3: Grade 3 skar dokusu, laminektomi sahasında yoğun skar dokusu ve epidural yapışıklar görülüyor. HEx40, SK: Spinal kord, DM: Dura mater, LM:Laminektomi mesafesi, EF: Epidural fibrozis, (Kontrol grubu)



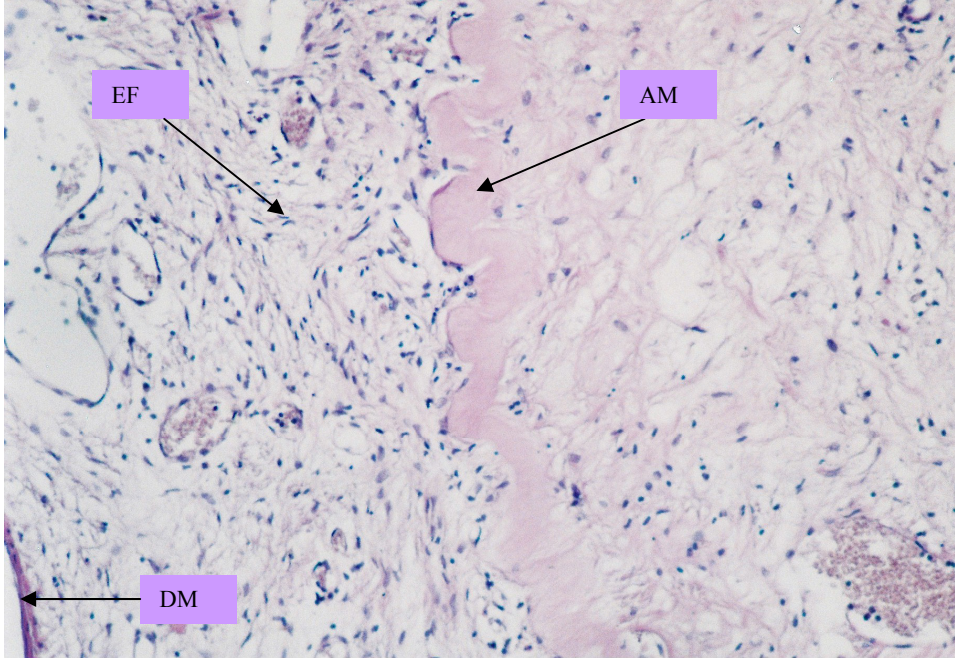
Resim 4: Grade 0 skar dokusu, araknoid yapışıklık yok HEx40 SK: Spinal kord, DM: Dura mater, LM:Laminektomi mesafesi, EF: Epidural fibrozis, (Amnion sıvısı grubu)



Resim 5: Grade 0 skar dokusu, araknoid yapışıklık yok, HEx40, SK: Spinal kord, DM: Dura mater, LM: Laminektomi mesafesi, EF: Epidural fibrozis, AM: Amniotik membran, (Amniotik membran grubu)



Resim 6: Grade 3 skar dokusu içinde amniotik membran, epidural alanda duraya yapışmış yoğun skar dokusu görülüyor, spinal kordun bütünlüğü bozulmuş, VK: vertebra korpusu, HEx40



Resim 7: Grade 3 skar dokusu içinde amniotik membran, HEx40, DM: Dura mater, AM: Amniotik membran, EF: Epidural fibrozis (Amniotik membran grubu).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Omurganın dejeneratif, enflamatuar, enfeksiyöz, metabolik, neoplastik, travmatik, konjenital, mskloskeletal, viserojenik, vasküler ve daha birçok hastalığı nedeniyle opere edilen ve laminatomi veya dekompressif laminektomi uygulanan hastalarda geçmeyen veya tekrarlayan ağruların sebebi günümüze kadar tatminkar olarak açıklanamamıştır. Ancak operasyon sonrası gelişen skar dokusunun geçmeyen bel ağrısı oluşmasına sebep olan en önemli etkenlerden birisi olduğu bilinmektedir (8, 17, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41).

Epidural fibrozisin klinik prezentasyonu ve geçmeyen bel ve bacak ağrularındaki etyolojisi kesin olarak kanıtlanamamasına rağmen, gelişen skar dokusunun reoperasyonu güçleştirdiği ve operasyon sırasında oluşabilecek komplikasyonları arttırdığı bilinmektedir (11).

Epidural fibrozis sinir köklerine yapışıklıklar sonucu semptomlara neden olan normal postoperatif iyileşmenin doğal bir sonucu ve lomber vertebra cerrahisi sonrası bazı hastaların prognozunu kötü etkileyen siyatik irritasyon ve lomber ağrının nedenlerinden biri olarak kabul edilmiştir (4, 7, 60). Bizde alışmamızda laminektomi sonrası oluşan yoğun skar dokusunun duraya yapıştığını ve sinir köklerini sardığını gördük (Resim 3,6)

Omurga cerrahisi sonrası oluşan skar dokusunu önlemek amacıyla günümüze kadar bir çok çalışma yapılmış ve bir çok madde kullanılmıştır. Bu amaçla solid bariyer olarak yağ greftleri, polivinil alkol, hidrojel membran, polytetrafluoroethylene membran, polilaktik asid membran, vicryl mesh; viskz solüsyon olarak sodyum hyaluronat, ADCON-L; fibrinolitik ajan olarak jel rekombinant doku plazminojen aktivatörü, ürokinaz; hemostatik ajan olarak gelatin sponge, mikrofibriler kollojen; antiinflamatuvar ajan olarak methylprednisolon, triamcinolone, prednisolone, ketaprofenin, deksametazon kullanılmıştır (4, 6, 7, 14). Bu maddelerin kullanımı hayvan modellerinde başarılı bir şekilde gösterildiği halde epidural fibroziste klinik düzelme ile uyumlu bir azalma sağladıkları gösterilememiştir.

Günümüze kadar kullanılan maddeler içerisinde epidural fibrozisin önlenmesinde en yaygın maddenin yağ greftleri olduğu düşünülmektedir. Ancak bu yağ

greftlerinin dural adezyonları azalttığı fakat epidural fibrozisi önleyici etkisi olmadığı hatta cauda equina sendromuna neden olduğunu belirten çalışmalarda mevcuttur (4, 7, 16). Bryant ve ark. otojen serbest yağ greftlerini kullandıkları 44 hastanın sonuçlarını verdikleri çalışmalarında, kısa ve uzun süreli takiplerde otojen yağ greftlerinin iyi tolere edildiğini, revaskularize olarak skatris dokusunun spinal kanala ilerlemesini engellediğini bildirmişlerdir (15). Prusick ve ark. serbest yağ grefti kullandıkları iki hastada yağ greftinin spinal kanal içine kayması sonucu kauda ekuina sendromu geliştiğini bildirmişlerdir (16). Lomber disk hernisi nedeniyle opere edilen 99 hastada kullanılan serbest yağ greftlerinin klinik olarak etkisiz olduğu bildirilmiştir (14).

Kuivila ve ark. köpeklerde oluşturdukları laminektomi modelinde yağ greftlerinin ve heparinize materyalin skar dokusunu önlemedeki etkinliğini 16 haftanın sonunda değerlendirmişler ve heparinize materyalin etkin olmadığını, yağ greftlerinin ise etkin olduğunu bulmuşlardır (91). Hernekadar yağ greftlerinin laminektomi sahasına yerleştirilmesi ile epidural skar dokusunun önlenemediği bildirilmiş olsa bile bu defektlerin hematomla dolacak olması skar oluşumu için risk teşkil etmektedir. Epidural fibrozisin önlenmesinde en önemli koruyucu faktörün operasyon sahasındaki lokal hematomun önlenmesidir. (17).

Bir diğer çalışmada 30 yetişkin av köpeği üzerinde yağ grefti, cellulose mesh, Gelfoam ve triamsinolon kullanarak laminektomi sonrası fibrozis üzerine etkileri incelenmiş ve fibrozisi azaltıcı etkinin yağ greftleriyle en iyi sonuçları verdiğini, cellulose mesh ile sonuçların oldukça kötü olduğu bildirilmiştir. Serbest yağ greftlerinin epidural skar dokusunu ve laminektomi membranını önleyici etkisinin, operasyonda kullanım kolaylığıyla uyum sağlayabilmesinin diğer materyallere göre daha üstün olduğu görülmüştür (66).

Gelfoam ve otojen yağ greftlerinin skar oluşumunu engellemedeki etkinliğini karşılaştırmak amacı ile köpeklerde yapılan bir çalışmada Gelfoam'ın fibrozisi engellemediği, otojen yağ greftlerinin ise skar dokusunun spinal kanala ilerlemesini engellediği görülmüştür (92).

Skar oluşumunu önlemek amacıyla yaklaşık 50 yıldır düşük doz radyasyon kullanılmaktadır. 20 yıldan fazla bir süredir plastik cerrahlar keloid ve hipertrofik skar dokusu oluşmaması için perioperatif radyasyon tedavisi uygulamaktadırlar. Gerzsten ve

ark. bir köpek modelinde yaptıkları çalışmada perioperatif düşük doz eksternal radyasyon (700 cGy) kullanımı ile laminektomi sonrası peridural fibrozis oluşumunun azaldığını bildirmişlerdir. Preop ve postop radyoterapi uygulanması arasında fark olmadığı saptanmıştır. Ancak hastanın komforu açısından preop uygulanması önerilmiştir. Düşük doz radyoterapinin fibroblast ve osteoblast aktivitesini azaltıcı etkisi olabileceği, perioperatif radyoterapinin keloid ve heterotopic kemik oluşumunu önleyici yararlı bir metot olabileceği bildirilmiştir ⁽⁸⁾.

Rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) ile spinal epidural fibrozisin önlenmesi üzerine sıçanlarda yapılan bir çalışmada rt-PA ile topikal trombolizisin, laminektomi sonrası oluşan epidural fibrozisin önlenmesinde etkili ve güvenilir olduğu belirtilmiş, rt-PA ile bu trombolitik tedavinin spinal cerrahi sonrası araknoidit ve epidural fibrozisin önlenmesi üzerinde önemli rol oynayabileceği bildirilmiştir ⁽¹⁷⁾. Henderson ve ark. köpeklerde yaptıkları deneysel laminektomi modelinde jel rt-PA nün skar ve adezyonu önlemedeki etkinliğini araştırmak amacı ile denekleri 3 ay yaşatarak skar dokusunu değerlendirmişler ve rt-PA'nın lokal uygulanmasının skar oluşumunu ve skar dokusunun duraya yapışmasını engellemediğini bulmuşlardır ⁽⁹³⁾.

Lomber cerrahi sonrası epidural fibrozisin azaltılması için carboxymethylcellulose (CMC) ve polyethylene oxide (PEO)'in oxiplex adezyon bariyerleri ile birlikte kullanıldığı tavşan laminotomi ve laminektomi modeli çalışmasıyla hem gel, hemde gel+film kombinasyonunun epidural fibrozisi azalttığı bildirilmiş ve gel+film kombinasyonunun sadece gelle elde edilen sonuca göre ek bir avantaj sağlamadığı belirtilmiştir ⁽¹³⁾.

Prospektif, çok merkezli, çift kör kontrollü yapılan bir çalışmada, ilk kez lomber diskektomi uygulanan hastalarda ADCON-L adezyon bariyer jelinin postoperatif epidural fibrozisi önlediği ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha iyi klinik sonuçlar aldığı bildirilmiştir ⁽⁹⁴⁾. Einhaus ve ark. köpeklerde, bir karbonhidrat polimeri olan ADCON-L'yi epidural fibrozisi önlemek amacıyla uygulamışlar ve ADCON-L'nin klinik iyileşmeyi olumlu etkilediğini ve epidural fibrozisi önlediğini bildirmişlerdir ⁽⁹⁵⁾.

Lomber laminektomi sonrası postoperatif oluşan skar dokusu üzerine hyalüronik asit ve gel foam'ın etkilerini karşılaştırmak amacıyla yapılan tavşan

laminektomi modelinde, hyalüronik asit kullanılan grupta subaracnoid mesafenin daha geniş, durayla skar dokusu arasındaki mesafenin daha fazla, laminektomi sahasındaki skar dokusundaki inflamatuvar hücrelerin daha az olduğu gösterilmiştir. Hyalüronik asit, solid interpozisyonel membran bariyeri görevi görüp antiinflamatuvar aktivite göstermiştir ⁽⁶⁷⁾. Weiss ve ark tavşanlarda laminektomi sonrası sodyum HA solüsyonunun skar formasyonunu belirgin azalttığını göstermişlerdir. Bu değerlendirmeyi adezyon alanını ve sinir köklerini çevreleyen dokunun histolojik olarak kalınlığıyla skar miktarını ölçerek bildirmişlerdir ⁽⁹⁶⁾. Songer ve ark. laminektomi ve diskektomi sonrası gelişen skar dokusu oluşumunun, kullandıkları sodyum HA solüsyonu ile belirgin azaldığını, sinir kökleri ve durayı çevreleyen kollojen tabakasının histolojik olarak daha ince olduğunu göstermişlerdir ^(97,98).

Çeşitli hayvan modelleri üzerinde topikal yüksek moleküler ağırlıklı hyalüronan (HMW HA) gel uygulanmasının skar oluşumunu önlediği gösterilmiştir. Antifibrotik özelliği yara iyileşmesinde etkili olarak gösterilmiştir. Akeson ve ark.nın ratlarda yaptıkları deneysel çalışmada proliferatif epidural skar oluşumunu önlemek amacıyla antifibrotik etkiye sahip absorbe edilen örtücü plaklar ile topikal HMW HA kullanarak karşılaştırma yapılmış. Tedavisiz laminektomi grubunda skar oluşumu izlenmiş, tedavi gerubunda 0.2 mm kalınlığında örtücü bariyer kullanılan grup ile HMW HA kullanılan gruptaki sonuçlar birbirine yakın bulunarak, total kollojen içeriğini belirgin olarak azalttığı, tedavi edilmeyen gruba göre oldukça anlamlı bulunmuş. 0.2 ve 0.02 mm bariyer tabakalar kullanılan gruplarda yabancı cisim reaksiyonu ile fibrotik bir doku ile plakların çevrelendiği izlenmiş. 0.02 mm kalınlığındaki grupta fibrozisin daha yoğun olduğu izlenmiş, 0.2 mm kalınlığındaki bariyerde ise bununda zarfla çevrildiği ancak proliferatif skarın epidural mesafeden uzak olduğu, duraya yapışmayıp etraf dokulara yapıştığı gözlenmiştir ⁽⁹⁹⁾.

Epidural skarın önlenmesinde sistemik nonsteroidlerin etkisini araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada postoperatif dönemde 5 mg/kg dozda uygulanan ketoprofenin inflamatuvar infiltrasyonu, skar formasyonunu ve kemik rejenerasyonunu azalttığı fakat skar dokusunun kalınlığında bir azalma olmasına rağmen skar dokusunun duraya yapışıklığının yaygınlığında bir azalma olmadığı gözlenmiştir ⁽¹⁰⁰⁾. Foulkes ve ark ise operasyon sahasının uzun etkili deksametazon ile irrigasyonunun operasyon sonrası narkotik kullanımını ve hastanede kalış süresini azalttığını ve bu etkinin

steroidlerin inflamasyonun ve ağrının mediatörlerini baskılamalarından kaynaklanıyor olabileceğini bildirmişlerdir ⁽¹⁰¹⁾.

Diğer bir çalışmayla köpek laminektomi modelinde operasyon sahasına pediküllü omentum grefti kullanılmış ve tüm vakalarda greft ile nöral dokular arasında vasküler bağlantıların olduğu gösterilerek, postoperatif gelişen skar dokusunun azaldığı belirtilmiştir ⁽¹⁰²⁾.

Özgenel ve ark. 72 rat üzerinde yaptıkları çalışmada siyatik sinire epineurektomi yaparak ratları üç gruba ayırmışlardır. İlk grupta sadece epineurektomi yapılmış, ikinci gruba epineurektomi yapılarak sinir, insan amniotik membranı ile örtülmüş, üçüncü grupta ise epineurektomi sonrası insan amniotik membranı ve HA kullanılmıştır. Grup üçteki kombine tedavinin periferik sinir cerrahisi sonrası perinöral skar oluşumunu önlemede daha güvenilir ve etkili olduğu gösterilmiştir ⁽¹⁰³⁾. Diğer bir çalışmayla tavuklarda fleksör tendon cerrahisi sonrası peritendinöz adezyonların oluşumunda HA ve insan amniotik membranı kombinasyonunun etkinliği değerlendirilmiş ve bu kombinasyonun postoperatif peritendinöz adezyonları azaltmada faydalı olabileceği gösterilmiştir ⁽¹⁹⁾.

Periferik sinir skar dokusu ve rejenerasyonu üzerine İAS' nın etkinliğinin araştırıldığı deneysel bir rat çalışmasında İAS' nın tendon çevresi yapışıklık gelişimini azalttığı ve periferik sinir onarımlarından sonra perinöral skar oluşumunu azaltarak sinir rejenerasyonunu artırdığı gösterilmiştir ⁽²²⁾. Diğer bir çalışmayla insan amnion sıvısının kıkırdak rejenerasyonu üzerine olan etkileri araştırılmış ve tavşan kulak perikondrial flebinden yeni kıkırdak oluşumunu sağladığı gösterilmiştir ⁽²⁰⁾.

Demirkan ve ark. tavuklarda yaptıkları deneysel çalışmada Fleksör tendon kesilerinde amniotik membranın kullanımıyla yapışıklıkların önlendiği ve oluşan yapışıklıkların tedavi olduğunu, membranın tendonu tamamen sardığı için dış kaynaklı hücrelerin yol açtığı erken dönemdeki tendon yapışıklığını engellediği bildirilmiştir ⁽¹⁸⁾.

İnsan amniotik membranı (İAM) cilt yanıklarında, cilt lezyonlarında, bacaklardaki kronik ülserlerde, artifisial vaginada cerrahi onarımda, omfoloselin kapatılması ve onarımında, mesane rekonstrüksiyonunda, safrayolu tamirinde, cerrahi sonrası pelvik yapışıklıkların giderilmesinde, radikal vulvektomi sonrasında epitelizasyon amacıyla, ağız boşluğu rekonstrüksiyonunda ve en yaygın olarakta ülser

ve yanık tedavisinde biyolojik örtü olarak kullanılmaktadır. 1940 larda çeşitli yazarlar oküler yüzey defektlerinde amniotik membranla tedavinin faydalarını rapor etmişler ve bundan sonra ilerleyen dekatlarda günümüze kadar kullanımı oftalmolojide yaygınlaşmıştır. Oftalmolojide İAM korneada ve konjonktivada normal epitelizasyonun başlatılmasında, oküler yüzey rekonstrüksiyonu sırasında lüzumsuz fibrozis oluşumunu önlemede etkili bulunmuştur ^(18, 27).

Biz çalışmamızda amnion sıvısı ve amniotik membranın laminektomi sonrası oluşan epidural fibrozisin (skar dokusu) önlenmesi üzerinde etkisini araştırmak istedik. Operasyon esnasında durasında yırtık veya sinir kökünde yaralanma olan denekler ile postoperatif dönemde nörolojik defisiti olan ve yara yeri enfeksiyonu gelişen denekler çalışma dışı bırakıldı. Operasyon bölgesinde oluşan enfeksiyonun yoğun skar dokusuna neden olduğu bilinmektedir.

Gruplar epidural skar dokusu ve ortalama fibroblast sayısı açısından değerlendirildiklerinde aralarında anlamlı bir farklılık olmamakla birlikte amniotik membran kullanılan grupta daha önce yapılan çalışmalarda belirtildiğinin aksine yoğun skar dokusu izlendi. Ancak diğer gruplarla kıyaslandığında ortalama fibroblast düzeyinin daha az olduğu görüldü. Bununla birlikte amniotik membran kullanılan grupta diğer gruplarla kıyaslandığında L4 seviyesinde anlamlı ölçüde inflamatuvar hücrelere rastlandı.

Skar oluşumunda tek bir etkenin değil birden çok etkenin rol oynayabileceği bilinmektedir. Skarın oluşumunda ve miktarında bireyin yara iyileşme süreci, dokunun travmatize edilme derecesi, kanama kontrolü, enfeksiyon, yabancı cisimler vb. sebeplerinde rol oynadığı akılda tutularak amniotik membran grubunda fibroblast düzeyinin daha az olmasına rağmen epidural skar dokusunun izlenmesi amniotik membrana karşı yoğun bir inflamatuvar reaksiyonun skar dokusuna sebep olabileceğini düşündürmüştür. Bu konuda daha geniş çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

Amaç

Çalışmamızda post operatif spinal epidural fibrozisin önlenmesinde, insan amnion sıvısı ve amniotik membranının sıçanlardaki deneysel laminektomi modelinde etkinliğinin araştırılmasını amaçladık.

Materyal ve metod

Bu çalışmada ortalama 200 gram ağırlıkta, 27 adet Sprague-Dawley cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar üç gruba ayrılarak her sıçana, arada sağlam mesafe kalmak üzere iki seviyeden laminektomi yapıldı (L1 ve L4 seviyeleri). Laminektomi yapılan seviyeler kontrol grubunu oluşturdu. Laminektomi sonrası insan amnion mayisi ve amniotik membranı kullanılan seviyeler, tedavi grubunu oluşturdu. Postoperatif dönemde nörolojik bozukluğu olan, takibinde yara yerinde enfeksiyon gelişen 6 denek çalışmadan çıkarıldı. 1. grupta toplam 5 adet sıçanın L1 ve L4 seviyelerine laminektomi yapıldı. 2. grupta toplam 9 adet sıçanın L1 ve L4 seviyelerine laminektomi yapılarak, L4 seviyesine amniotik membran serildi. 3. grupta toplam 7 adet sıçanın L1 ve L4 seviyelerine laminektomi yapılarak, L4 seviyesine topikal amnion sıvısı uygulandı. L1 seviyesi grup içi kontrol seviyesi olarak kullanıldı. Tüm sıçanlar 6. haftanın sonunda dekapite edilip ilgili vertebral kolonlar blok olarak çıkarıldı. Gruplar literatürdeki histolojik kriterlere uygun olarak değerlendirildi ve sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular

Gruplar epidural skar dokusu ve ortalama fibroblast sayısı açısından değerlendirildiklerinde aralarında anlamlı bir farklılık olmamakla birlikte amniotik membran kullanılan grupta yoğun skar dokusu izlendi. Diğer gruplarla kıyaslandığında ortalama fibroblast düzeyinin daha az olduğu ancak anlamlı ölçüde inflamatuvar hücrelerin olduğu görüldü.

Sonuç

Çalışmamız göstermiştir ki, insan amnion sıvısı ve amniotik membranın epidural skar dokusu üzerine önleyici bir etkisi bulunmamaktadır. Amniotik membran grubunda fibroblast düzeyinin daha az olmasına rağmen epidural skar dokusunun izlenmesi amniotik membrana karşı yoğun bir inflamatuvar reaksiyonun skar dokusuna sebep olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Epidural fibrozis, laminektomi, amniotik membran, amnion sıvısı

7. SUMMARY

Objective

In our study we aimed to investigate the effectiveness of human amniotic fluid and amniotic membrane on experimental rat laminectomy model in preventing the post operative spinal epidural fibrosis.

Material and Methods

27 Sprague-Dawley male rats, that each weight was average of 200 grams were used in this study. Rats divided into three groups and each underwent laminectomy at two levels (L1 and L4 levels) with giving undamaged area between them. Levels which made laminectomy, formed the control group. Levels that human amniotic fluid and amniotic membrane used after laminectomy formed the treatment group. Six test subjects were excluded from the study in post operative period because of neurological defects and infected wound area during their followings. In first group total of 5 rats were underwent laminectomy at L1 and L4 levels. In second group total of 9 rats were underwent laminectomy at L1 and L4 and amniotic membrane were wrapped over L4 level. In third group total of 7 rats were underwent laminectomy and amniotic fluid were administrated topically on L4 level. L1-level also used as control level in same groups. All rats decapitated after six weeks and related vertebral colon was removed en bloc. Groups were evaluated according to the histological criterion as in the literatures and results were compared with statistically.

Results

When the groups evaluated with epidural scar formation and mean fibroblast count there were no meaningful difference between them nevertheless excessive scar tissue were seen in amniotic membrane group. When compared with other groups mean fibroblast level was less however significantly much inflammatory cells were seen in this group.

Conclusion

Our study suggests that the human amniotic fluid and amniotic membrane has no preventing effect on epidural scar tissue formation. Although fibroblast levels were less in amniotic membrane group, the existence of epidural scar tissue thought to be the result of scar formation by intensive inflammatory reaction against amniotic membrane.

Key words: Epidural fibrosis, laminectomy, amniotic membrane, amniotic fluid

8. KAYNAKLAR

1. Frymoyer JW, Pope MH, Costanza MC, Rosen JC, Goggin JE, Wilder DG. Epidemiologic studies of low-back pain. Spine 1980;5(5):419-423.
2. Kelsey JL, White AA. Epidemiology and impact of low-back pain. Spine 1980;5(2):133-142.
3. Özgen S, Naderi S, Özek MM, Pamir MN. Finding and outcome of revision lumbar disc surgery. J Spinal disord 1999;12: 287-292.
4. Geisler FH, Prevention of epidural fibrosis : current methodologies. Neurological Research 1999;21(1):9-22.
5. Haktan Karaman, Hatice Ozturkmen Akay, Selim Turhanoglu. Broken racz catheter during application (case report). Ağrı 2006;18(1):33-36
6. Ron N. Alkalay, David H. Kim, Dan W. Urry, Jie Xu, Timothy M. Parker and Paul A. Glazer. Prevention of Postlaminectomy epidural fibrosis using bioelastic materials. Spine 2003;28(15):1659-1665.
7. Sehime G.Temel, Cagatay Ozturk, Aytun Temiz, Salim Ersozlu and Ufuk Aydinli. A new material for prevention of epidural fibrosis after laminectomy. J Spinal Disord Tech 2006;19:270-275.
8. Gerszten, Peter C., Moossy, John J. İnhibition of Peridural Fibrosis after Laminectomy Using low-dose External beam Radiation in a Dog Model. Neurosurgery 2000;46(6):1478-1485.
9. Özgen S, Lomber disk hastalığında cerrahi tedavinin sonuçları ve prognoz. Zileli M, Özer AF (eds) Omurilik ve Omurga cerrahisi. Cilt 1. 2. Baskı. İzmir: Meta Basım 2002; 675-678.
10. Canbulat N. Bel ağrısında rehabilitasyon ve fizyoterapi. Zileli M, Özer AF (eds) Omurilik ve Omurga cerrahisi. Cilt 2. 2. Baskı. İzmir: Meta Basım, 2002;1791-1800.
11. Bulut G, Doygun M. Lomber disk cerrahisi, epidural fibrosis. Aksoy K, Palaoğlu S, Pamir N, Tuncer R (eds), Temel Nöroşirürji. Cilt 2. 1.Baskı. Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık, 2005;1073-1080.
12. Schwicker D. Cost effectiveness of lumbar disc surgery and of a preventive treatment for peridural fibrosis. Eur Spine J 1996;5(1):21-25.
13. Kathleen E. Rodgers, James T. Robertson, Thereza Espinoza, Wilham Oppelt, Stephanie Cortese, Gere S. diZerega, Richard A. Berg. Reduction of epidural fibrosis in lumbar surgery with Oxiplex adhesion barriers of carboxymethylcellulose and polyethylene oxide. The Spine Journal 2003;3:277-284.
14. Aşkın Görgülü, Osman Şimşek, Sabahattin Çobanoğlu, Murat İmer, Turgay Parsak. The effect of epidural free fat graft on the outcome of lumbar disc surgery. Nuerosurgical Review 2004;27(3):181-184.

15. Bryant MS, Bremer AM, Nyugen TQ. Autogeneic fat transplants in the epidural space in routine lumbar spine: MR imaging assesment. AJNR 1988;9:169-178.
16. Prusick VR, Lint DS, Bruder J. Cauda Equina Syndrome as a complication of free epidural fat grafting. J Bone Joint Surg 1988;70-A(8):1256-1258.
17. S kemaloğlu, U Ozkan, F Yılmaz, K Nas, A Gur, H Acemoğlu, H Karasu, E Cakmak. Prevention of spinal epidural fibrosis by recombinant tissue plasminogen activator in rats. Spinal Cord 2003;41:427-431.
18. Demirkan F, Çolakoğlu N, herek Ö, erkula G. Usage of Amniotic membrane following flexor tendon repair: an experimental study in chickens. Joint Dis Rel Surg 2002;13(1):34-40.
19. Özgenel GY. The effects of a combination of hyaluronic and amniotic membrane on the formation of peritendinous adhesions after flexor tendon surgery in chickens. J Bone Joint Surg Br 2004;86-B:301-307.
20. Özgenel GY, Gulaydan F, Ozcan M. Effect of human amniotic fluid on cartilage regeneration from free perichondrial grafts in rabbits. Br J Plast Surg 2004;57(5):423-428.
21. Özgenel GY. The influence of human amniotic fluid on the potential of rabbit ear perichondrial flaps to form cartilage tissue. Br J Plast Surg 2002;55:246-250.
22. Özgenel GY, and Filiz G. Effects of human amniotic fluid on peripheral nerve scarring and regeneration in rats. J Neurosurg 2003;98:371-377.
23. Huang SC, Lai HC, Tsai IC. Treatment of pseudomonas keratoscleritis after pterygium excision. Cornea 1999;18:608-611.
24. Kim JC, Tseng SC: Transplantation of preserved human amnioticmembrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas Cornea 1995;14:473-84.
25. Tsubota K, Satake Y, Ohyama M, Toda I, Takano Y, Ono M, Shinozaki N, Shimazaki J. Surgical reconstruction of the ocular surface in advenced ocular cicatricial pemphigoid and Stevens-Johnson syndrome. Am J Ophthahmol 1996;122:38-52
26. Özcan AA, Ersöz TR, Yağmur M, Öksüz H. Nüks pterjiyumda cerrahi: konjonktiva ve amniotik membran transplantasyonu. MN Othalmoloji 2003;10:50-53.
27. H.S Dua. Amniotic membrane transplantation. Br. J. Ophthalmol 1999;83(6):748 - 752.
28. Luis F Mejia, Claudia Acosta, Juan P Santamaria. Use of nonpreserved human amniotic membrane for the reconstruction of the ocular surface. Cornea 2000;19(3):288-291.
29. Sci Am. Deyo RA. Low-back pain. 1998;279(2):48-53.

30. Shekelle P. The epidemiology of low back pain. In: Giles LGF, Singer KP. Clinical anatomy and management of low back pain. Butterworth-Heinemann, Oxford 1997.
31. Manchikanti L. Pain Physician. Epidemiology of low back pain. 2000;3(2): 167-192.
32. Sinaki M, Mokri B. Low back pain and disorders of the lumbar spine. Physical medicine and rehabilitation ed. Braddom R WB Saunders Company 1996; 813-850.
33. Jayson MIV: The lumbar spine and Back pain (84th edition). Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1992;pp 101-109.
34. Jayson MIV: Vascular damage, fibrosis, and chronic inflammation in mechanical back pain problems. Sem Arthrit and Rheum 1989;18(4), Suppl 2:73-76.
35. Celik F. Lomber dar kanal. Aksoy K, Palaoğlu S, Pamir N, Tuncer R (eds), Temel Nöroşirürji. Cilt 2. 1.Baskı. Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık, 2005;1063-1072
36. Emmez H, Baykaner MK. Gergin Omurilik Sendromu. Aksoy K, Palaoğlu S, Pamir N, Tuncer R (eds), Temel Nöroşirürji. Cilt 2. 1.Baskı. Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık, 2005;1399-1404.
37. Barnett GH, Hardy RW, Little JR. Thoracic canal stenosis. J Neurosurgery 1987;66:338-344
38. Epstein NE, Schwall G. Thoracic spinal stenosis. Diagnostic and treatment challenges. J Spinal Disord 1994;7:259-269.
39. Smith DE, Godersky JC. Thoracic spondylosis: an unusual cause of myelopathy. Neurosurgery 1987;20:589-593.
40. Silvers HR, Lewis PJ, Asch LH. Decompression and lumbar laminectomy for spinal stenosis. J. Neurosurgery 1998;78:695-701.
41. Toplamaoglu H. Lomber disk herniyasyonu. Aksoy K, Palaoğlu S, Pamir N, Tuncer R (eds), Temel Nöroşirürji. Cilt 2. 1.Baskı. Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık, 2005;1056-1062.
42. Benzel EC. Cervical spondylosis myelopathy posterior surgical approaches, in Menezes AH and Sonntag VKH (ed), Principles of spinal surgery, volume 1, Newyork: McGraw-Hill, 1996;571-581.
43. Carol MP, Ducker TB: Cervical spondylitic myelopathies: Surgical treatment. J Spinal Dis 1998;1:59-65.
44. Hall S, Lowthian PJ. Lumbar spinal stenosis. Klippel JH, Dieppe PA (Ed.): Rheumatology 2nd ed. Mosby. Londra 1998; Cilt 1, s 4.5.1-4.5.6.
45. McGuine RA, Brown MD, Green BA. Intradural spinal tumours and spinal stenosis. Spine 1987;12:1062-1066.

46. Weinstein PR, Karpman RR, Gali EP, Pitt M. Spinal cord injury, spinal fracture and spinal stenosis in ankylosing spondylitis. *J Neurosurg* 1982;57:609-16..
47. Epstein N, Whelan M, Benjamin V. Acromegaly and spinal stenosis. *J Neurosurg* 1982;56:145-147.
48. Akalan N: Nöroşirurji. Kutsal YG, Çakmakçı M, Ünal S (Ed.). Geriatri. Cilt 2. Hekimler Yayın Birliği. Ankara, 1997; cilt 2: s872-883.
49. Katz JN, Lipson ST, Larson MGT McInnes JM, Fossel AH, long MH. The outcome of decompressive laminectomy for degenerative lumbar stenosis. *J Bone Joint Surg* 1991;73-A:9-16.
50. Aryanpur J, Ducker T. Multilevel lumbar laminotomies: An alternative to laminectomy in the treatment of lumbar stenosis. *Neurosurgery* 1990;26:429-433.
51. Zileli M, Gulmen V. Lomber disk hernisinde yakınma ve bulgular. Zileli M, Özer AF (eds) Omurilik ve Omurga cerrahisi. Cilt 1. 2. Baskı. İzmir: Meta Basım, 2002;635-646.
52. Caspar W, Campbell B, Barbier DD, Kretschmmer R, Gotfried Y. The Caspar Microsurgical Discectomy and Comparison with a conventional standar Lumbar Disc Procedure. *Neurosurgery* 1991;28(1):78-87.
53. Simeone FA. Lumbar Disc Disease, *Neurosurgery*, Vol III, Ed. Wilkins RH, Rengachary SS, McGrawHill Co. 1996; 3805.
54. Dvorak J, Gauchat MH, Valach L. The outcome of surgery for lumbar disc herniation. I.A 4-17 years' follow-up with emphasis on somatic aspects. *Spine* 1988;13(12):1418-1422
55. Akın ON. Başarısız bel cerrahisi sendromu. Aksoy K, Palaoğlu S, Pamir N, Tuncer R (eds), Temel Nöroşirürji. Cilt 2. 1.Baskı. Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık, 2005;1081-1089.
56. Robertson JT. Role of epidural fibrosis in the failed back: A review. *Eur Spine J* 1996;5(1):2-6.
57. Saal JS, Franson RC, Dobrow R, Saal JA, White AH, Goldthwaite N. High Level of inflammatory Phospholipase A2 Activitiy in Lumbar Disc Herniations. *Spine* 1990;15(7):674-678.
58. Phillips FM. Cunningham: Managing chronic pain of spinal origin after lumbar surgery: the role of decompressive surgery. *Spine* 2002;27(22):2547-1553.
59. Fritsch EW, Heisel J, Rupp S. The failed back surgery syndrome: reasons, intraoperative findings, and long term results: a report of 182 operative treatments. *Spine* 1996;21(5):626-633.
60. Young WF, Jallo J. Faied back surgery syndrome. *Contemporary Neurosurgery* 1993;15(21):1-6.
61. Benoist M, Ficat C, Baraf P, Cauchoix J. Postoperative lumbar epiduro aracnoiditis. *Spine* 1994;5(5):432-436.

62. Law JD, Lehman RAW, Kirsch W. Reoperation after lumbar intervertebral disc surgery. *J Neurosurgery* 1978;48:259-263.
63. Özkan Ateş, Özcan Tarım, Ayhan Koçak, S. Çağatay Önal, Süleyman R. Çaylı, Baran Şahinbeyoğlu, Şevket Tektaş. High level lumbar disc hernias, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 9(4):249-254..
64. Bora H, Akyol S, akyürek N, Akmansu M, Ataoğlu O. İnhibition of epidural scar tissue formation after spinal surgery: external irradiation vs spinal membrane application. *Int J Oncol Biol Phys* 2001;51:507-513.
65. Burton CV, Kirkaldy-willis WH, young-Hing K, Heithoff KB. Causes of failure of surgery on the lumbar spine. *Clin Orthop* 1981;157:191-199.
66. Pospiech J, Pajonk F, Stolke D. Epidural scar tissue formation after spinal surgery: an experimental study. *Eur Spine* 1995;4:213-219.
67. T. Kato, H. Haro, H. Komori, K. Shinomiya. Evaluation of hyaluronic acid sheet for the prevention of postlaminectomy adhesions. *The Spine Journal* 2005;5(5):479-488
68. North RB, Campbell JN, Jans CS, et al. : Failed Back surgery Syndrome: 5-Year Follow-up in 102 Patients Undergoing Repeated Operation. *Neurosurgery* 1991;28(5):685-691.
69. Hoyland JA, Freemont AJ, Denton J, Thomas AMC, McMillian JJ, Jasyon MIV: Retained Surgical Swab Debris in Post-laminectomy Aracnoiditis and peridural Fibrosis. *J Bone Joint Surg (Br)* 1988;70-b:659-662.
70. Houghton VM, Nyugen CM, Ho K-C. The etiology of focal spinal aracnoiditis: An Experimental Study. *Spine* 1993;18(9):1193-1198.
71. Yamagami T, Matsui H, Tsuji H, Ichimura K, Sano A. Effects of Laminectomy and Retained Extradural Foreign Body on Cauda Equina Adhesion. *Spine* 1993;18(3):1774-1781.
72. Jayson MIV. The Role of Vascular Damage and Fibrosis in the Pathogenesis of Nerve Root Damage. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1992;279:40-48.
73. Jönsson BO, Strömqvist B. Repeat Decompression of lumbar Nerve Roots. A Prospective Two-year Evaluation. *J Bone joint Surg (Br)* 1993;75-B(6):894-897.
74. Samy AM, Hardy RW. Epidural fibrosis and the failed back surgery syndrome: history and physical findings. *Neurol Res* 1999;21(1):55-58.
75. Caner H, Atalay B. Başarısız bel cerrahisi sendromu. Zileli M, Özer AF (eds), Omurilik ve Omurga cerrahisi. Cilt 1. 2. Baskı. İzmir: Meta Basım, 2002;789-795.
76. Nakano M, Matsui H, Miaki K, Yamagami T, Tsuji H: Postlaminectomy Adhesion of the Cauda Equina. Changes of Postoperative Vascular Permeability of the Equina in Rats. *Spine* 1997;22(10):1105-1114.

77. Fager C, Freidberg SR: Analysis of Failures and Poor Results of Lumbar Spine Surgery. *Spine* 1980;5(1):87-94.
78. Yaycıoğlu RA, Aydın Akova Y. Amnion membran transplantasyonunun oftalmolojide yeri. *T Klin Oftalmoloji* 2003;12:227-236.
79. Shimazaki J, Kosaka K, Shimmura S, Tsubota K. Amniotic membrane transplantation with conjunctival autograft for recurrent pterygium. *Ophthalmoloji* 2003;110:119-124.
80. Sippel KC, Ma JJK, Foster CS. Amniotic membrane surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12:269-281.
81. Ma DHK, See LC, Liao SB, Tsai RJF. Amniotic membrane graft for primary pterygium: comparison with conjunctival autograft and topical mitomycin C treatment. *Br J Ophthalmol* 2000;84:973-978.
82. Shimazaki J, Shinnozoki N, Tsubota K. Transplantation of amniotic membrane and limbal autograft for patients with recurrent pterygium associated with symblepharon. *Br J Ophthalmol* 1998;82:235-240.
83. Akle CA, Adinolfi M, Welsh KI, Leibowitz S, McColl. Immunogenicity of human amniotic epithelial cells after transplantation into volunteers. *Lancet* 1981;2:1003-1005.
84. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. Application of fresh amniotic membrane transplantation in treatment of stenosis of conjunctival sac. 2004;18(4): 277
85. Harrison MR, Filly RA, Golbus MS, et al. Fetal treatment. *N Engl J Med* 1982;307:1651-1652.
86. Lorenz HP, Longaker MT, Perkacha LA, et al. Scarless wound repair: a human fetal skin model. *Development* 1992;114:253-259.
87. Longaker MT, Chiu ES, Adzick SN, et al. Studies in fetal wound healing. V. A prolonged presence of hyaluronic acid characterizes fetal wound fluid. *Ann Surg* 1991;213:292-296.
88. Longaker MT, Hall JL, Stair SE, et al. Studies in fetal wound healing. VII. Fetal wound healing may be modulated by hyaluronic acid stimulating activity in amniotic fluid. *J Pediatr Surg* 1990;25:430-433.
89. Estes JM, Adzick SN, Harrison MR, et al. Hyaluronate metabolism undergoes an ontogenic transition during fetal development: Implications for scar-free wound healing. *J Pediatr Surg* 1993;28:1227-1231.
90. Yucesoy K. The barrier effect of laminae: laminotomy versus laminectomy. *Spinal Cord* 2000;38:442-444.
91. Kuivila TE, Berry JL, Bell GR, Steffee AD. Heparinized materials for control of the laminectomy membrane in experimental laminectomies in dogs. *Clin Ortho Rel Res* 1988;236:166-173.

92. Keller JT, Dunsker SB, McWhorter JM. The fate of autogenous grats to the spinal dura. An experimental study. *J Neurosurgery* 1978;49:412-418.
93. Henderson R, Weir B, Davis L, Mielke B, Grace M. Attempted experimental modification of the postlaminectomy membrane by lokal instillation of recombinant tissue-plasminogen activator gel. *Spine* 1993;18(10):1268-1272.
94. de Tribolet N, Porchet F, Lutz TW, Gratzl O, Brotchi J, van Alphen HA, van Acker RE, Benini A, Strommer KN, Bernays RL, Goffin J, Beuls EA, Ross JS. Clinical assessment of a novel antiadhesion barrier gel: prospective, randomized, multicenter, clinical trial of ADCON-L to inhibit postoperative peridural fibrosis and related symptoms after lumbar discectomy. *Am J Orthop* 1998; 27:111-129.
95. Einhaus SL, Robertson JT, Dohan FC Jr, Wujek JR, Ahmad S. Reduction of peridural fibrosis after lumbar laminotomy and discectomy in dogs by a resorbable gel (ADCON-L). *Spine* 1997;22(13):1440-6; discussion 1446-7.
96. Weiss C, Dennis J, Suros JM, et al. Sodium hyaluronate for the prevention of postlaminectomy scar formation. *Orthop Trans* 1989;13:44-47.
97. Songer MN, Ghosh L, Spencer DL. Effects of sodium hyaluronate on peridural fibrosis after lumbar laminotomy and discectomy. *Spine* 1990;15(6):550-554.
98. Songer MN, Rauschnig W, Carson EW, Pandit SM. Analysis of peridural scar formation and its prevention after lumbar laminotomy and discectomy in dogs. *Spine* 1995;20(5):571-80; discussion 579-80.
99. W. Akeson, J. Massie, B. Huang, A. Giurea, R. Sah, S. Garfin, C. Kim. Topical high-molecular-weight hyaluronan and a roofing barrier sheet equally inhibit postlaminectomy fibrosis. *The Spine Journal* 2005;5(2):180-190.
100. He Y, Revel M, Loty B. A quantitative model of post-laminectomy scar formation. Effects of a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Spine*. 1995;20(5):557-63.
101. Foulkes GD, Robinson JS Jr. Intraoperative dexamethasone irrigation in lumbar microdiscectomy. *Clin Orthop* 1990;261:224-228.
102. McMillan M, Stauffer ES. The effect of omental pedicle graft transfer on spinal microcirculation and laminectomy membrane formation. *Spine* 1991;16(2):176-180.
103. Özgenel GY, Filiz G. Combined application of human amniotic membrane wrapping and hyaluronic acid injection in epineurectomized rat sciatic nerve. *J Reconstr Microsurg* 2004;20(2):153-157.