

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

**ETANERSEPT'İN DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULMUŞ**  
**ARAKNOİDİT VE PERİDURAL FİBROZİS ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. CANSEL AYDIN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. GÖKHAN KURT**

**ANKARA**

**MAYIS 2010**

## TEŞEKKÜR

Tez çalıŐmam ve ihtisasım boyunca bilgisi ve tecrübesiyle her zaman destek olan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Gökhan Kurt'a ve yine tez çalıŐmam boyunca histopatolojik incelemeleri titizlikle yapan Patoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Nalan Akyürek'e teşekkür ederim.

Uzun, zor ve bir o kadar da kıymetli anılarla dolu ihtisasım boyunca eğitimimde emekleri olan başta bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. Őükrü Aykol'a, Sayın Prof. Dr. Necdet eviker'e, Sayın Prof. Dr. Kemali Baykaner'e, Sayın Prof. Dr. Aydın PaŐaođlu'na, Sayın Doç. Dr. Fikret Doğulu'ya, Sayın Doç. Dr. Memduh Kaymaz'a ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Hakan Emmez'e teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince birlikte çalıŐtığımız başta Dr. Emre Durdağ olmak üzere tüm doktor, hemŐire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim. Tüm eğitim hayatım boyunca bana inanan, hedeflerime ulaşmamda desteklerini esirgemeyen aileme teŐekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay

Teşekkür

Kısaltmalar

Tablolar, Şekiller ve Resimler

<b>I. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>II. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1. Tarihçe.....</b>	<b>3</b>
<b>2.2. Spinal sinir sistemi embriyolojisi.....</b>	<b>5</b>
<b>2.3. Omurga ve spinal sinir sistemi anatomisi.....</b>	<b>7</b>
2.3.1. Torakolomber vertebra	
2.3.2. İntervertebral disk	
2.3.3. Meninksler	
2.3.4. Spinal sinirler	
<b>2.4. Bel Ağrısı.....</b>	<b>15</b>
<b>2.5. Lomber Disk Hernisi.....</b>	<b>15</b>
<b>2.6. Başarısız Bel Cerrahisi Sendromu.....</b>	<b>16</b>
<b>2.7. İnflamasyon Reaksiyonu.....</b>	<b>20</b>

2.7.1.Tanım

2.7.2.İnflamasyon Hücreleri

2.7.3.Akut İnflamasyon

2.7.4.Lökositlerin İnflamasyondaki Görevleri

2.7.5.İnflamasyonun Kimyasal Mediyatörleri

2.7.6.Kronik İnflamasyon

2.7.7.Yara iyileşmesi

2.7.8.Skar Dokusu ile Onarım

**2.8. Epidural Fibrozis.....35**

**2.9. Araknoidit.....40**

2.9.1.Araknoid Embriyolojisi ve Anatomisi

2.9.2.Tanım

2.9.3.Araknoidit Gelişimi

2.9.4.Sınıflandırılması

2.9.5.Tipleri

2.9.6.Komplikasyonları

2.9.7.Semptomları

2.9.8.Ağrı

2.9.9.Nedenleri

2.9.10.Tanı

2.9.11.Tedavi

2.9.12.Araknoidit ve Epidural Fibrozisin Farkı

<b>2.10. Etanersept.....</b>	<b>69</b>
<b>III.GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>74</b>
<b>IV.BULGULAR.....</b>	<b>78</b>
<b>V. TARTIŞMA.....</b>	<b>97</b>
<b>VI. SONUÇLAR.....</b>	<b>111</b>
<b>VII. ÖZET.....</b>	<b>115</b>
<b>VIII. SUMMARY.....</b>	<b>117</b>
<b>IX.KAYNAKLAR.....</b>	<b>119</b>
<b>X. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>139</b>
<b>XI.ETİK KURUL KARARI.....</b>	<b>141</b>

## **Kısaltmalar**

5FU: 5 Fluorourasil

AA: Araşidonik asit

ADCON-L: Antiadezyon bariyer jel

ALL: Anterior longitudinal ligaman

BBCS: Başarısız Bel Cerrahisi Sendromu

b-FGF: Bazik fibroblast büyüme faktörü

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BT: Bilgisayarlı tomografi

Cyc A: Siklosporin A

DNA: Deoksiribonükleik asit

ELAM-1: E-Selektin

EMG: Elektromyografi

GGT: Gamma glutamin transpeptidaz

GMP-140: P-Selektin

HA: Hyaluronik asit

ICAM: İnterselüler adezyon molekülü

IgG: İmmünglobülin G

IL 1: İnterlökin 1

IL-8: İnterlökin-8

İM: İntramusküler

LDH: Lomber disk hernisi

MG: Miligram

MMC: Mitomisin C

MRG: Magnetik rezonans görüntüleme

NO: Nitrik oksit

PAF: Platalet aktive edici faktör

PDGF: Platalet kaynaklı büyüme faktörü

PG: Prostaglandin

PGE1: Prostaglandin E1

PGE2: Prostaglandin E2

PLL: Posterior longitudinal ligaman

RNA: Ribonükleik asit

TACE: TNF- $\alpha$  converting enzim

TGF-b: Transforme edici büyüme faktörü

TNF R1: Tümör nekrozis faktör reseptörü 1

TNF R2: Tümör nekrozis faktör reseptörü 2

TNF: Tümör nekrozis faktör

tPA: Doku plazminojen aktive edici faktör

ÜS YE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

VCAM: Vasküler hücre adezyon molekülü

## **TABLolar, ŞEKİLLER VE RESİMLER**

Tablo 1: Postoperatif ağrı nedenleri.....	18
Tablo 2: Kontrol ve Enbrel gruplarında histopatolojik inceleme sonuçları.....	80
Tablo 3: Fibrozis adezyon derecesi açısından kontrol grubu ve Enbrel grubunun değerlendirilmesi.....	81
Tablo 4: Robertson skalasına göre epidural fibrozis derecesi açısından kontrol grubu ve Enbrel grubunun değerlendirilmesi.....	82
Tablo 5: Araknoidit derecesine göre kontrol grubu ve Enbrel grubunun değerlendirilmesi.....	82
Tablo 6: Fibrozis adezyon derecesi açısından kontrol 1 grubu ve Enbrel 1 grubunun değerlendirilmesi.....	83
Tablo 7: Robertson skalasına göre epidural fibrozis derecesi açısından kontrol 1 grubu ve Enbrel 1 grubunun değerlendirilmesi.....	84
Tablo 8: Araknoidit derecesi açısından kontrol 1 grubu ve Enbrel 1 grubunun değerlendirilmesi.....	84
Tablo 9: Fibrozis adezyon derecesi açısından kontrol 2 grubu ve Enbrel 2 grubunun değerlendirilmesi.....	85
Tablo 10: Robertson skalasına göre epidural fibrozis derecesi açısından kontrol 2 grubu ve Enbrel 2 grubunun değerlendirilmesi.....	86



Tablo 11: Araknoidit derecesi açısından kontrol 2 grubu ve Enbrel 2 grubunun değerlendirilmesi.....	86
Tablo 12: Fibrozis adezyon derecesi açısından kontrol 1 grubu ve kontrol 2 grubunun değerlendirilmesi.....	87
Tablo 13: Robertson skalasına göre epidural fibrozis derecesi açısından kontrol 1 grubu ve kontrol 2 grubunun değerlendirilmesi.....	87
Tablo 14: Araknoidit derecesi açısından kontrol 1 grubu ve kontrol 2 grubunun Değerlendirilmesi.....	88
Tablo 15: Fibrozis adezyon derecesi açısından Enbrel 1 grubu ve Enbrel 2 grubunun değerlendirilmesi.....	88
Tablo 16: Robertson skalasına göre epidural fibrozis derecesi açısından Enbrel 1 grubu ve Enbrel 2 grubunun değerlendirilmesi.....	89
Tablo 17: Araknoidit derecesi açısından Enbrel 1 grubu ve Enbrel 2 grubunun değerlendirilmesi.....	89
Tablo 18: Fibrozis adezyon derecesi.....	90
Tablo 19: Robertson skalasına göre epidural fibrozis derecesi.....	90
Tablo 20: Araknoidit derecesi.....	91
Şekil 1: Spinal kolon.....	8
Şekil 2: Lomber vertebra .....	9

Şekil 3: İntervertebral disk.....	11
Şekil 4: Spinal meninksler.....	12
Şekil 5: Spinal sinirler.....	14
Şekil 6: Lökositlerin görevleri.....	26
Şekil 7: Yara iyileşmesi.....	34
Şekil 8: Araknoid zarın anatomisi, ABC, ARC, DBC.....	42
Şekil 9: Araknoid zarın anatomisi.....	43
Şekil 10: Araknoidit oluşumu.....	47
Şekil 11: TNF.....	69
Şekil 12: Anti-TNF ilaçlar.....	71
Resim 1: Araknoiditin cerrahi görüntüsü .....	48
Resim 2: Araknoidit MR görüntüsü.....	49
Resim 3: Araknoidit MR görüntüsü.....	49
Resim 4: Ratta laminektomi ve dura görüntüsü.....	92
Resim 5: Ratta laminektomi ve dura görüntüsü.....	92
Resim 6: Enbrel grubunda grade 1 epidural fibrozis (HE X 40).....	93
Resim 7: Grade 2 epidural fibrozis (HE X 100).....	93

Resim 8: Kontrol grubunda grade 1 epidural fibrozis ve grade 2 araknoidit (HE X 100).....	94
Resim 9: Enbrel grubunda grade 1 araknoidit (HE X 100).....	94
Resim 10: Kontrol grubunda grade 2 epidural fibrozis (HE X 200).....	95
Resim 11: Kontrol grubunda grade 2 araknoidit (HE X 200).....	95
Resim 12: Kontrol grubunda grade 3 araknoidit (HE X 200).....	96



## I. GİRİŞ

Bel ağrısı yaşamı tehdit eden bir hastalık olmamasına karşın gelişmiş toplumlarda özellikle de çalışan orta yaş grubunda sık görülmesi nedeniyle hem iş gücü kaybına yol açmaktadır hem de tanı ve tedavi maliyeti de düşünülürse ciddi ekonomik zarara neden olmaktadır. Tüm dünyada hekime başvurma nedenleri arasında üst solunum yolu hastalıklarının ardından ikinci sırada gelmektedir. Ayrıca ameliyat gerektiren hastalıklar arasında 3. ve yatarak tedavi gerektiren hastalıklar arasında da 5. sıradadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda erişkin yaş grubundaki insanların %60-90'ının en az bir kez bel ağrısı yakınması ile hekime başvurduğu saptanmıştır ve ortalama her yıl 7 milyon yeni kronik bel ağrısı hastası ortaya çıkmakta ve 200.000 yeni lomber disk cerrahisi yapılmaktadır (58, 62, 78, 91, 136).

Bel ağrılarının %2-3'ü lomber disk hernisine (LDH) bağlıdır ve lomber disk hernilerinin ortalama %15'i opere edilmektedir. LDH operasyonu geçiren hastaların %20'sinde kronik ağrı yakınmasının devam ettiği bilinmektedir. Bel cerrahisi sonrası devam eden kronik ağrı hastaların hayat kalitelerini bozmakta, uzun süre medikal tedavi almalarına hatta bazen tekrar cerrahi müdahale geçirmelerine neden olmaktadır. Lomber disk hernisi veya başka nedenlerle yapılan lomber cerrahilerden sonra ağrının devam etmesi durumuna Başarısız Bel Cerrahisi Sendromu (BBCS) adı verilir. BBCS'nin insidansı %15 olup, kullanılan başarı veya başarısızlık kriterine göre %5 ile 50 arasında değişir (25).

Başarısız bel cerrahisinin en bilinen sebepleri cerrahi sonrasında oluşan peridural fibrozis ve adeziv araknoidit olarak bilinmektedir. Peridural fibrozisin ve adeziv araknoiditin oranı %25 olarak belirtilmektedir. Araknoid zarın inflamasyonuna araknoidit, skar dokusunun ekstradural olarak kauda üzerine veya sinir kökü etrafında gelişmesine peridural fibrozis adı verilmektedir. Ülkemizdeki rakamlar için kesin bir veri olmasa da, ABD’de her sene 250 bin kişi sadece lomber disk hernisi nedeniyle laminotomi veya laminektomi ile diskektomi operasyonu olmaktadır (43). Bunlara birde skolyoz, dar kanal, spinal travmalar ve tümörler gibi birçok nedene bağlı yapılan laminektomiler eklendiğinde ciddi sayıda hasta grubu peridural fibrozis ve araknoidit riski ile karşılaşmaktadır (91).

Araknoidit ve peridural fibrozisi önleyen net bir tedavi modalitesi henüz saptanamamıştır. Peridural fibrozisin önlenmesi ile ilgili birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen araknoiditin önlenmesi ile ilgili yeterince çalışma mevcut değildir. Araknoidit kronik inflamatuvar yanıt sonucunda oluşmaktadır ve bu yanıtın oluşmasında TNF alfa’nın önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı bir TNF alfa blokörü olan Etanersept’in laminektomi sonrası peroperatif kullanılmasının araknoiditi ve peridural fibrozisi önlemede etkilerini araştırmaktır.

## II. GENEL BİLGİLER

### 2.1.TARİHÇE

Bel ağrısı ile ilgili ilk kayıtlar MÖ 460-379 yılları arasında Hipokrat tarafından yazılan “Hipokrat’ın Bedeni” adlı kitapta mevcuttur.1555 yılında Vesalius ilk defa anatomik olarak intervertebral diski tanımlamış ve 215 yıl sonra da siyatik ağrısı 1770’de Domenico Cotugno tarafından tanımlanmıştır. 1864 yılında bel ağrısı ve siyatik sinir arasındaki ilişki Laseque tarafından ortaya konduktan sonra öğrencisi olan Forst 1881’de Laseque testini tanımlamıştır (146).

Wirchov ve Von Lushca’nın intervertebral disk patolojilerini ve diskin posterior herniasyonunu açıklamasından sonra 1911 yılında Goldtweight Kauda Equina basısını aydınlatmış, Middieton ve Teacher da santral disk herniasyonunu tanımlamıştır. 1929 yılında Dandy’nin kauda equina basısı olan 2 LDH vakasını opere etmesiyle lomber disk cerrahisi dönemi başlamış ve 1933 yılında Mixter ve Barr 11 vakalık ilk seriyi yayınlamıştır (146).

Adeziv araknoidit günümüzde dahi tanı ve tedavisi tartışmalı bir tıbbi durum olmasına rağmen aslında tanımlanması çok eski dönemlerde olmuştur. İlk defa Quinke tarafından 1893’de tanımlanmıştır ve 1897 yılında Schwarz sifilize bağlı gelişen araknoiditi semptom ve bulguları ile tarif etmiştir. 1909 yılında Horsley tarafından kronik spinal menenjit adı ile tarif edilmesinden sonra 1926 yılında Foix ve Alajouanine spinal arteriovenöz malformasyonlu kadavra çalışmaları sonucunda adeziv araknoiditi tetikleyen en önemli faktörün kan olduğunu belirtmişlerdir. Sonraki yıllarda Stookey bu durumu adeziv spinal araknoidit

şeklinde tanımladıktan sonra 1936 yılında Elkington 41 vakayı incelemiş ve spinal kord çevresinde oluşan sıvı koleksiyonuna bağlı pia-araknoidde lokal değişiklikler oluştuğunu ifade ederek bu durumu menenjitis serosa circumscripta spinalis (spinal arachnoiditis) olarak adlandırmıştır. 1939 yılında yayınlanan çalışmada Mackay spinal adeziv araknoidit kavramını kullanmıştır. Lomber disk hernisi cerrahisi ile spinal araknoidit ilişkisini ilk kez ortaya çıkaran ise French'dir. 200 vakalık laminektomi serisinde 13 araknoidit vakasını incelemiş ve spinal araknoiditle ilgili klinik, etyolojik ve patolojik faktörleri sıralamıştır (112).

Sonraki yıllarda özellikle 1944 yılında Steinhausen tarafından iyofendilat myelografinin tanımlanmasıyla birlikte spinal araknoidit vakaları artmıştır. Glasgow'un da vurguladığı gibi radyopak maddelerin radyolojik araknoidit oluşturduğu kabul edilmiş ve bu durumu myelografi yapılırken lomber bölgede gelişen subaraknoid kanamanın tetiklediği belirtilmiştir (112).

Shaw ve arkadaşları 1951 ve 1976 yılları arasında kliniklerinde yapılan 7600 myelogram ve 1900 lomber disk cerrahisini değerlendirdiklerinde 80 vakada spinal araknoidit saptamıştır. Spinal araknoiditin birçok nedene bağlı oluşabileceğini ama sıklıkla enfeksiyon (15%) ve lomber disk protrüzyonuna (64%) bağlı oluştuğunu, sadece kontrast maddeye bağlı araknoidit gelişme riskinin az olduğu sonucuna varmışlardır (112, 132).



## 2.2.SPİNAL SİNİR SİSTEMİ EMBRİYOLOJİSİ

Sinir sisteminin gelişmesi embriyonik diskin oluşması ile başlar ve sinir sistemi ektodermden meydana gelir (52, 103). Birinci embriyolojik hafta sonunda embriyoyu oluşturacak olan hücre kitlesi epi ve hipoblast adı verilen iki tabakadan oluşur. Epiblast tabakası kitlenin dorsalinde yer alarak amnion kesesi ile temas ederken hipoblast tabakası ventral yüzü oluşturur ve yolk kesesi ile komşudur. İkinci haftada embriyonun uzun aksı (rostrokaudal aks) belirginleşir, kaudalde yer alan epiblast hücreleri orta hatta göç ederek orta hattı belirleyecek olan kaudal ilkel yarığı oluşturur. İlkel yarığın kranial ucunda Hensen düğümü denen hücre birikintisi oluşur. İlkel yarık ve Hensen düğümünü oluşturan hücre grubunun epiblast altına invajinasyonu gastrulasyon adını alır. Embriyonik yaşamın ikinci haftasının sonunda gastrulasyon tamamlandıktan sonra ektoderm ve endoderm ortaya çıkar. İlkel yarık gastrulasyonun ilk evresine kaudal yarıyı kaplayacak kadar uzar ve sonra geriler. Bu gerileme sırasında Hensen düğümü hücreleri ektoerm ve endoderm arasına girerek notakordu oluşturur. Embriyonik gelişmenin 18 günlük evresinde nöral ektoderm omuriliği oluşturmak üzere bir seri morfolojik değişimler geçirerek nöral plak, tüp ve tepeyi oluşturur. Bu aşamaların tamamına nörolasyon adı verilir. (52, 103).

Nöral tüp, merkezi sinir sistemine yani omurilik ve beyine farklılaşırken, krista nöralis de periferik sinir sistemine yani kranial-spinal sinir ve otonom ganglionlara farklılaşır. Nöroepitelyal hücrelerden dışta marjinal zon gelişir. Bu zondan medulla spinalisin beyaz cevheri oluşur. Omurilik duvarında uzunlamasına sığ bir oluk oluşur. Bu oluğa sulcus limitans adı verilir. Omuriliği

ventral ve dorsal kısımlara ayırır. Dorsal kısma alar plak (alar lamina), ventral kısma ise bazal plak (bazal lamina) denir. Alar plak kornu posteriordaki gri cevheri meydana getirir. Bazal plak kornu anterior ve kornu lateralisteki efferent nukleus gruplarını oluşturur (38, 52).

Kıkırdak ve kemik yapılar embriyolojik olarak mezoderm kökenlidir. Embriyoda ikinci haftadan sonra mezoderm ortaya çıkar. Mezodermden gelişen korda dorsalisden, üçüncü haftadan itibaren somitler belirmeye başlar. Korda dorsalisin iki yanında içi boş tüpçükler halinde dizilen somitlerin 20. Günde 4 çift olan sayıları 5. Haftanın sonunda 42-44 çifte ulaşır. Oksipital ve koksigeal somitlerin bir kısmının atrofiye uğramasının ardından geriye kalan somitler vertebral kolonu oluşturur. Somitler farklılaşarak, embriyonel bağ dokusu ve mezenkimal hücrelerden oluşan sklerotomu yaparlar. Mezenkimal hücreler, kondroblastlara, osteoblastlara, bağ dokusunun retiküler, kollajen ve elastik liflerine dönüşürler. Segmentasyona uğrayan korda dorsalis, omur gövdelerinin olduğu yerlerde kaybolurken, intervertebral disk bölgesinde kalır ve nükleus pulposusunu oluşturur (12, 139).

Her vertebrada iki adet vertebra korpusunda ve iki adet nöral arkta olmak üzere, dört adet kondrifikasyon merkezi vardır. Bu merkezlerden birinin hipoplazisi hemivertebraya yol açar. Embriyolojik periyodun sonunda normal olarak spina bifida vardır. Çünkü bu dönemde kartilaj nöral arkuslar kordun ortası hizasına kadar ilerleyebilmişlerdir. Kartilaj vertebralar, embriyolojik yaşamın 10. haftasında ossifiye olmaya başlarlar. Vertebra korpuslarında bir, nöral arkuslarda iki adet olmak üzere toplam üç adet primer ossifikasyon merkezi vardır.

Vertebral kolonun ossifikasyonu doğumdan sonra devam eder. Anuler epifiz, 4-7 yaşlarında ortaya çıkıp, ayrı olarak ossifiye olur ve 17-20 yaşlarında vertebra korpusuyla birleşir. Kartilajenöz plaka encondral ossifiye olup, vertebranın yüksekliğinde rol oynar. Spinöz ve transvers süreçlerin epifizleri pubertede ortaya çıkıp, üçüncü dekatta füzyona uğrarlar(146).

Vertebranın enine büyümesi ve nöral arkusların kalınlığının artması subperiostal ossifikasyonla olur. Vertebranın vertikal büyümesi genetik, enine büyümesi ağırlık taşıma faktörüne bağlıdır (146).

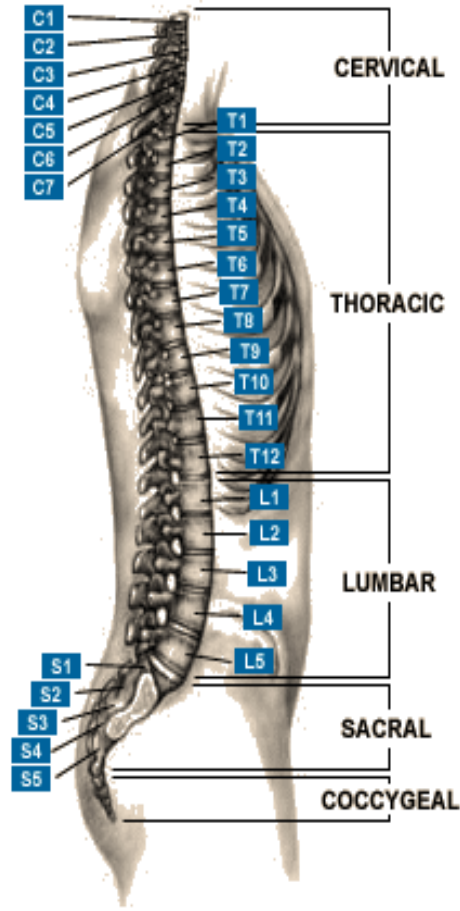
## **2.3. OMURGA ve SPİNAL SİNİR SİSTEMİ ANATOMİSİ**

### **2.3.1. Torakolomber Vertebra**

Omurilik medulla oblongatanın uzantısı olarak atlas düzeyinde başlar ve L1 vertebra alt sınırı L2 vertebra üst sınırında konus medullaris dek uzanır. Ortalama uzunluğu erkeklerde 45 cm, kadınlarda 42-43 cm iken ortalama ağırlığı yaklaşık 30 gramdır. Konustan başlayan silindirik ve fibröz filum terminale koksiksin arkasına kadar ve omurilik zarları olan duramater ve araknoid ise S2 düzeyine dek uzanır (58, 102).

Fetal hayatın 3. ayına kadar medulla spinalis uzunluğu vertebral kolon uzunluğu kadarken, vertebralar medulla spinalisten daha hızlı uzayarak 5. ayın sonunda omurilik sakrumun tabanında ve doğum sırasında ise yaklaşık L3 seviyesinde sonlanır.

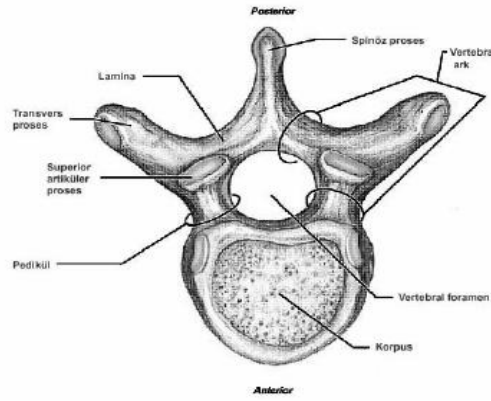
İnsan omurgası 7 servikal, 12 torakal, 5 lomber, 5 sakral ve 3-4 koksigeal vertebranın birleşerek oluşturduğu 1 koksigeal vertebradan oluşur. Vertebraların servikalden lombere gidildikçe boyutları artar ve şekilleri değişir. (Şekil-1)



Şekil 1: Spinal kolon

Vertebra temel olarak önde korpus ve arkada arkus denen iki yapıdan oluşur ve vertebraların korpusundan posteriora uzanan yapıya pedikül adı verilir. Pediküller arkaya doğru gittikçe yassılaşır ve lamina adı verilen yapıyı oluşturur. Pedikül, lamina ve korpus birleşerek vertebral forameni oluşturur ve vertebraların

üst üste binmesiyle oluşan kapalı kemik kanala vertebral kanal denir. Medulla spinalis, zarlar ve spinal sinirler bu kanalın içinde bulunur. Lamina ve pedikülün birleştiği yerde transvers proçes, süperior ve inferior artiküler proçes bulunur. Orta hatta arkada iki laminanın birleştiği yerde bulunan çıkıntıya ise spinöz proçes adı verilmektedir (Şekil 2).



Şekil 2: Lomber vertebra

12 adet torakal vertebra vardır ve lomber bölgeye doğru inildikçe derinlikleri ve genişlikleri artar. Torakal korpusların yan tarafında yarım ay şeklinde iki adet fovea kostalis süperior ve inferior adı verilen ve kostalarla eklem yapan eklem yüzleri bulunur. Ayrıca transvers proçesleri üzerinde de fovea kostalis transversi adı verilen eklem yüzleri bulunur. Vertebral foramenleri küçük ve yuvarlaktır. Spinöz proçesler ise arkaya ve aşağıya doğru uzanır.

Lomber vertebraların sayıları 5 adet olup gövdelerinin yan taraflarında eklem yapacak eklem yüzleri ve foramen transversariumlarının bulunmayışı ile diğer vertebralardan ayrılırlar. Prosesus spinosusları kısa ve kalındır. Üçgen şeklinde olan foramen vertebraleleri torakal vertebralara göre daha geniş, servikal

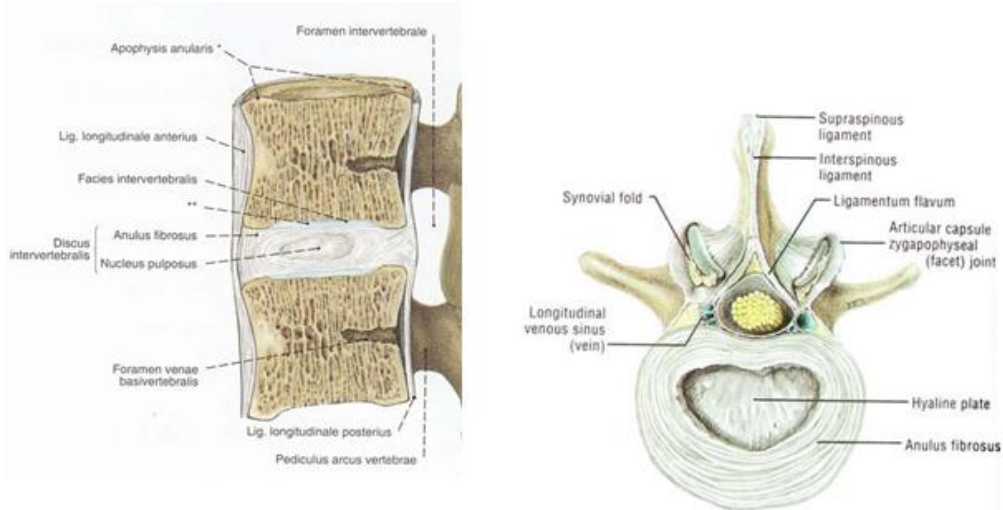
vertebralara göre daha dardır. Beşinci lomber vertebra diğer lomber vertebralardan daha geniş ve hacimlidir. Korpusu geniş ve önde oldukça derindir. Derin olması sakrovertebral açının oluşmasına yardımcı olur. Bazen bu vertebra sakrum ile kaynaşır, buna L5 sakralizasyonu denir. Lomber vertebraların processus transversuslarının tabanında processus accesorius adı verilen bir çıkıntı vardır. Bu çıkıntıya m. multifidus ve m. intertransversa yapışır. Processus transversusların ucunda bulunan processus mamillaris m. intertransversa yapışır. Lomber vertebraların korpuslarının ön ve arka yüzlerine anterior ve posterior longitudinal ligamanlar bağlanır. Ön yüze anterior longitudinal ligamanın yapışma yerlerinin yan tarafına diyafragmanın krusları, posterolateral olarak da m. psoas major yapışır.

Yapılan çalışmalarda interpedinküler mesafenin vertebra korpus kalınlığı ile oranlandığında ırksal olarak değişmekle birlikte sabit olduğu gösterilmiştir (38, 102, 137, 146).

### **2.3.2. İntervertebral Disk**

Amfiartrodiyal eklem yapısında olan intervertebral diskler, ikinci servikal omurgadan birinci sakral omurgaya kadar omurga korpusları arasında bulunur. 23 adet intervertebral disk bulunur. Tüm vertebral kolon yüksekliğinin %33'ü diskler tarafından meydana getirilir. Omurgaya binen yüklerin emilip dağılmasını ve omurganın düzgün hareket etmesini sağlayan fibrokartilaj bir yapıdır. İntervertebral disk nükleus pulposus, anulus fibrozus ve son plak denen üç

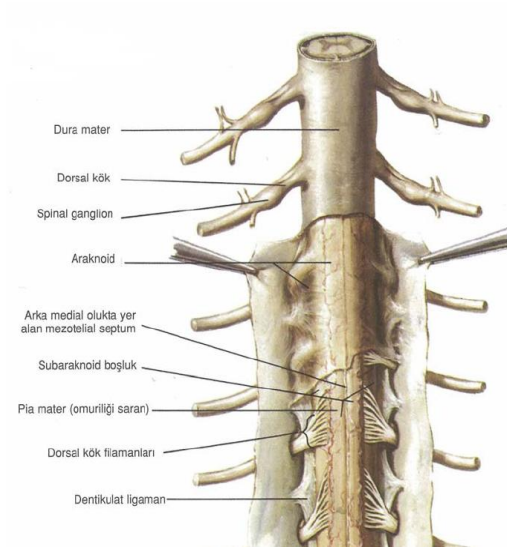
kısımdan oluşur. Disklerin üst ve alt yüzeyini hyalin kıkırdak kaplar. Dış kısımları vaskülerdir ve çevre damarlardan beslenir. İç kısmında bulunan nükleus pulposus ise avaskülerdir ve trabeküler kemikten diffüzyon yoluyla beslenir. Nükleus pulposus kollojen liflerden oluşan anulus fibrozus ile sarılıdır. Anulus fibrozusun %65-70'ini su oluştururken, kollojen lifler dışında yapısında keratan sülfat, kondroitin sülfat gibi proteoglikanlar ve glikoproteinler bulunur. 2/3 dış bölümü üst ve alt korpusa “Sharpey lifleri” ile tutunurken, 1/3 iç bölümü son plak ile gevşek olarak bağlanır. Nükleus pulposusun jel yapısı nedeniyle yüklenme sonucu oluşan hidrostatik basınç anulusun her tarafına eşit biçimde dağılır. Son plaklar hyalin kıkırdaktan yapılmış olup, vertebra korpusunun düz kondral kemik tabakası üzerine bulunurlar (37, 85, 146 ). (Şekil 3)



Şekil 3: İntervertebral disk

### 2.3.3. Meninksler

Omurilik duramater, araknoid ve piamater adı verilen üç zarla sarılı olup bu zarlar yukarıda foramen magnumdan sonrada devam etmektedir. En dışta yer alan fibröz yapıdaki duramater içinde venöz pleksusun bulunduğu peridural boşlukla omurgadan ayrılır. Duramater araknoid ile subdural boşluk denen ve lenfe benzer bir sıvı ihtiva eden boşlukla ayrılır. Araknoid ince bir zardır ve piamaterden içinde beyin omurilik sıvısının (BOS) bulunduğu subaraknoid boşlukla ayrılır. En içte bulunan piamater ince vasküler bir zardır. Omurilik ve sinirleri sıkıca sarmaktadır. Piamater filum terminale ile devam eder. (Şekil 4)



Şekil 4: Spinal meninksler

### 2.3.4. Spinal Sinirler

Simetrik olarak düzenlenmiş omurilikten 31 çift (8 servikal, 12 torasik, 5 lomber, 5 sakral ve 1 koksigeal) spinal sinir bulunmakta olup bunlar omuriliğe sinir köklerini yapmak üzere kümelenmiş ventral ve dorsal sinir kökçükler veya



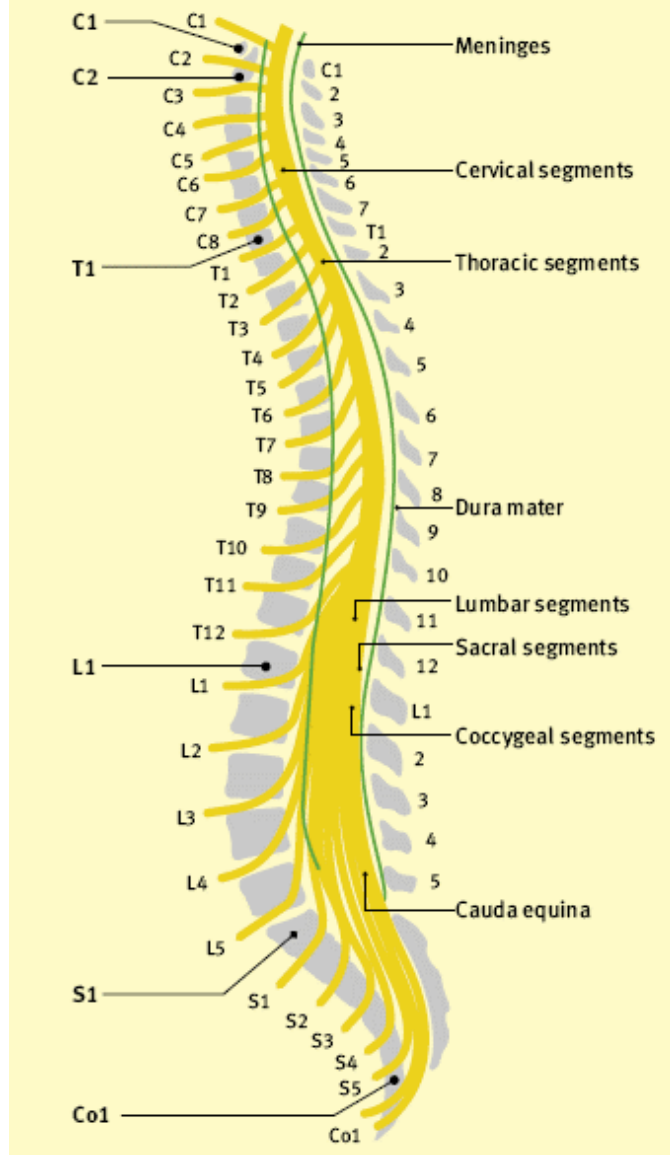
filamentlerin yaptığı lineer bir dizi halinde bağlanmıştır. Her dorsal spinal sinir kökü üzerinde oval bir genişleme olan spinal (duyusal) gangliyon bulunur. Erişkinlerde, üst servikal bölge bir yana, omurilik segmentleri karşılıkları olan omurdan değişik derecede daha yukarıda yer alır. Omurilik ve vertebral kolon gelişimindeki rölatif eşitsizliğin bir sonucu olarak embriyoda intervertebral foramenlere transvers olarak ulaşan sinir kökleri, yukarıdan aşağıya doğru gittikçe obikleşerek lumbar ve sakral seviyelerde çıkış noktalarında neredeyse vertikal hale gelmişlerdir. Omuriliğin alt kısmına bağlanmış sinir kökleri dışarı çıkış noktalarına kadar kauda ekuina olarak aşağı inmektedir (52, 102).

Filum terminale konus medullarisin apeksinden aşağı doğru uzanan yaklaşık 20 cm uzunluğunda ince bir filamenttir. Duranın tubuler kılıfının içindedir ve kauda equina lifleri tarafından çevrelenmiştir. Tubuler kılıfın apeksinden başlar ve koksigeal ilk segmentin arkasına tutunur.

Sinir lifleri veya kökçükleri omuriliğe ön-yan ve arka-yan bölgelerinden bağlanır. Ventral lifler iki veya üç tane düzensiz kök halinde doğar. Bunlar başlıca ön sütun veya boynuzlardaki hücre aksonları olan efferent liflerden kurulu olup istemli kaslara motor komutlar götürür. Dorsal filamanlar sığ bir oluk olan posterolateral oluk boyunca düzenli diziler halinde bağlanmış olup ilgili sinir arka köklerin spinal gangliyonlarına yerleşmiş psödounipolar sinir hücrelerinin merkezi uzantılarıdır.

Ventral ve dorsal sinir kökleri piamater tarafından sıkıca, araknoid tarafından gevşek şekilde sarmalanmıştır. Her bir sinir çifti bir intervertebral foramenden

çıkarken kökler bir duramater örtüsü ile sarılır. Bunu venlerin yaptığı bir pleksus içeren yağlı, gözenekli doku çevreler (52, 102). (Şekil 5)



Şekil 5: Spinal sinirler

## **2.4.BEL AĞRISI**

Bel ağrısı toplumun %80'inin hayatlarının bir döneminde karşılaştığı ve üst solunum yolu hastalıklarından sonra ikinci sıklıkta görülen bir sağlık problemidir. Sıklığı, çalışan kesimde görülmesi, bel ağrısının nedenine kolayca tanı konulamaması sonucu yapılan tetkik ve tedavi maliyeti nedeniyle toplumda önemli iş gücü kaybı ve ekonomik zarar nedenidir. 45 yaş altında günlük aktiviteyi en çok kısıtlayan yakınmadır ve erişkin yaş grubunda yıllık insidansının %2-5, hayat boyu insidansının ise %50'nin üzerinde olduğu bilinmektedir (133).

Bel ağrısı ile gelen hastaların %90'ı spontan iyileşmektedir. Ancak normal aktivitelerine dönme süresi 1 aydır. Bel ağrıları semptomların sürelerine göre; 1 aydan kısa sürerse akut, 1-3 ay arası için subakut ve 3 aydan uzun süredir olan bel ağrıları için kronik bel ağrısı adını alır (91). Erken müdahale ile hem iyileşme süresi kısaltılabilir hem de akut bel ağrısının kronik bel ağrısı haline gelmesi önlenir. Çünkü akut bel ağrısı yakınması ile hekime başvuran hastaların %38'inde bir yıl içinde ikinci atak, subakut bel ağrısı ile başvuranların %41'inde ve kronik bel ağrısı ile başvuranların %81'inde aynı yıl içinde ikinci bir atak gelişebildiği saptanmıştır (57). Tüm bel ağrısı nedenleri arasında %2-3'ünü LDH oluşturur ve tüm bel ağrısı vakalarının yaklaşık %1'i cerrahi tedavi gerektirir (24).

## **2.5.LOMBER DİSK HERNİSİ**

Bel ağrısı erişkin yaş grubunda en sık gelişen yakınmalardan biridir ve buna bağlı olarak cerrahi tedavi gerektiren nedenlerin başında LDH gelir. Ülkemizdeki veriler net değildir ancak Almanya'da her yıl 20.000 ve Amerika'da ise bel ağrısı

ile başvuran yaklaşık 16.000.000 kişiden 200.000'inin disk hernisi nedeniyle opere edildiği bildirilmektedir (24, 50). Hasta sayısının fazla ve çalışan grupta olması nedeniyle oluşturduğu ekonomik zararın yanında cerrahisinin maliyeti de oldukça yüksektir. Schwicker lomber disk cerrahisinin maliyetini değerlendirdiği çalışmasında başarısız veya komplikasyonlu disk operasyonlarından sonra maliyetin 4 kat arttığını saptamıştır (24, 128). Vücut ağırlığının büyük kısmını lomber vertebralar taşıdığı için disk hernisi en sık bu bölgede görülür. Toplumda LDH görülme sıklığı yaklaşık %1'dir. Erkeklerde ve 4.-5. dekadlarda en sık görülür (24). %95 L4-5 ve L5-S1 mesafelerinde, %4 L3-4 mesafesinde ve %1 diğer mesafelerde saptanır (143).

## **2.6.BAŞARISIZ BEL CERRAHİSİ SENDROMU**

BBCS; bel ve/veya bacak ağrısı nedeniyle bel cerrahisi geçiren bir hastada aynı yakınmaların sürmesi veya tekrarlaması, bir başka deyişle lomber spinal cerrahinin ağrı ve buna bağlı olarak düşük hayat kalitesini engellemede başarısız kalmasıdır (56, 126). Özellikle ağrının 3 aydan fazla sürmesi, hastaların bu gruba dahil edilmesini gerektirir. Son yıllarda daha sık ve geniş endikasyonlarla bel cerrahisinin yapıyor olması da, BBCS oranını artırmaktadır (126). Lomber disk cerrahisi ardından %15 oranında BBCS gelişmektedir( 15, 126).

BBCS oluşmasında en önemli neden yanlış tanı ve uygun olmayan tedavidir. Hastanın psikososyal problemleri olması dışında en sık sebep cerrahi komplikasyonlar ve özellikle de araknoidit ve peridural fibrozis gelişmesidir (25, 27, 125). BBCS oluşumunda neden ne olursa olsun önemli olan oluşmasını

önlemektir. Kuzey Amerika'da yapılan bir çalışma, yılda 200000 laminektomi yapıldığını ve bunların 1/3'ünde BBCS geliştiğini göstermektedir.

BBCS nedenleri yanlış endikasyon, yanlış mesafeye cerrahi uygulanması ya da yetersiz cerrahi uygulanması, foraminal stenoz, spinal stenoz, instabilite, rekürren disk, psödoartrit, enfeksiyon, diskitis, nöropatik ağrı, psikojenik ağrı, araknoidit ve peridural fibrozis olarak sınıflandırılabilir.

Nükleus pulposus oldukça yüksek oranda fosfolipaz A2 içermektedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar fosfolipaz A2'nin hücre membranı üzerinde direkt inflamatuvar etkisi olduğunu göstermiştir. Ayrıca araşidonik asit metabolizmasına etki ederek; prostaglandinler (PG), lökotrienler, trombosit aktive edici faktör ve lizofosfolipitler gibi inflamatuvar ajanların yapımına da neden olmaktadır. PGE1 ve PGE2'nin yapımını artırır. PGE1 ve PGE2 sinir kökündeki C fibrillerin mekanik uyarılmış potansiyellerini artırarak hiperaljezik etkiye yol açar ve ağrı cevabını artırır. Prostaglandinler aynı zamanda ağrıya sebep olan prostanooidlerin etkilerine duyarlılık yaratır. LDH cerrahisi sırasında diskektomi ile anulus fibrozisteki defekt büyür, nükleus pulposus fosfolipaz A2 ile dolar ve anulus fibrozustaki defektten dura ve sinir köküne temas eder, böylece inflamasyon süreci başlar. PGE2 seviyesi laminektomi uygulanan yerde düşük, diskektomi sahasına yüksek bulunmuştur. Bu çalışmalar prostoglandinlerin BBCS etyolojisinde önemli olduğunu göstermektedir (117, 125).

BBCS değerlendirilirken hasta her yönden incelenmeli gerekirse multidisipliner yaklaşım ile tanı konulup tedavi planlanmalıdır. Tanı konulurken öncelikle ağrının cerrahiden sonra başlama zamanı dikkate alınmalıdır. Ağrı

cerrahiden sonra aralıksız olarak devam ediyorsa; yanlış seviyede girişim ve yetersiz sinir kökü dekompresyonunu akla gelmelidir. Ağrı 1-6 ay arasında başlıyorsa; araknoidit ve peridural fibrozisi, 6 aydan sonra başlıyorsa; aynı veya bir başka seviyede rekürren disk hernisi olasılığını, füzyonsuz laminektomi veya psödoartroz nedeniyle oluşan instabiliteyi veya faset artropatisinin neden olduğu mekanik incinmeyi düşünmek gerekmektedir (20). (Tablo1)

Tablo 1: POSTOPERATİF AĞRI

HİPERAKUT (Saatler- günler)	AKUT (Günler-haftalar)	SUBAKUT (Haftalar-aylar)	KRONİK (Aylar-yıllar)
-Yanlış endikasyon	-Diskitis	-Nüks disk hernisi	-İnstabilite
-Yanlış veya yetersiz cerrahi girişim	-Peridural apse	-Peridural fibrozis	-Psödofüzyon
-Yanlış seviye	-Meningeal kist	-Araknoidit	disk hernisi
-Yanlış taraf	-Psödomeningosel	-Psikososyal sorunlar	-Psikososyal sorunlar
-Yetersiz dekompresyon	-BOS Fistülü	-Sekonder kazanç	-Sekonder kazanç
	-Kök hasarı	-Kök hasarı	-Stenoz
		-Enfeksiyon	
		-Psödofüzyon	

Ross ve arkadaşları diskektomi sonrası peridural skar oluşumu ile rekürren radiküler ağrı arasındaki ilişkiyi incelemişler, yaygın skar dokusu gelişen hastaların 3,2 kez daha fazla rekürren radiküler ağrıdan yakındıklarını göstermişlerdir (122).

BBCS çoğu zaman revizyon cerrahi ile tedavi edilse de ilaç tedavisi, fizik tedavi, TENS, faset eklem enjeksiyonları, epidural-foraminal steroid enjeksiyonları, disk içi işlemler, epidural lizis, dorsal kök ganglionektomi, intraspinal opioid uygulanması, dorsal kord stimülasyonu ve arka kök rizotomi gibi non-invaziv tedavi metotları da uygulanmaktadır. Oluşan skar dokusu ve yapışıklıklar nedeniyle revizyon cerrahisi teknik zorluklar içerir ve iyatrojenik sinir kökü hasarı ve dural yırtık oluşma riski yüksektir (145).

En sık kullanılan ilaçlar nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlardır. Özellikle orta dereceli ağrıda etkilidirler. Myelorelaksanlar akut dönemde ve kısa süreli kullanılmalıdır. Yanıcı, çakıcı tarzdaki ağrılarda antiepileptikler kullanılabilir. BBCS ile psikolojik problemlerin sıklığı fazla olduğu için trisiklik antidepresanlar da tedavide tercih edilmektedir (147).

Faset blokajının özellikle mekanik bel ağrılarında faydalı olduğu öne sürülmektedir. Perkütan radyofrekans faset denervasyonu da tercih edilen yöntemlerden biridir. North ve arkadaşlarının uzun süreli takiplerinde hastaların %50'sinin fayda gördüğü belirtilmiştir (106).

Young ve arkadaşları başarısız bel cerrahisi sendromunda cerrahi başarı oranını %12-80 arasında bildirmişlerdir (155). Benoist ve arkadaşları tekrarlayıcı ağrı şikayeti ile başvuran ve reopere edilen 38 hastanın sonuçlarını değerlendirmiş ve %34 hastada iyi, %21 hastada belirgin, %44,7 hastada yetersiz sonuç oluştuğu sonucuna varmışlardır (14). Law ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastaların sadece 1/3'ünde reoperasyondan sonra düzelme olduğu saptanmıştır (94). Frymoyer ve arkadaşları ilk cerrahi girişim ile ikinci cerrahi girişim arasında eğer

neden nükse bağlı ise, sonuçların en az ilk cerrahideki kadar başarılı olabileceğini göstermişlerdir (61). Fritsch ve arkadaşlarının çalışmasında özellikle birden fazla cerrahi girişim uygulananlarda peridural fibrozis ve instabilite risklerinin %68-80'e dek çıktığı belirtilmektedir (60).

## **2.7.İNFLAMASYON REAKSİYONU**

### **2.7.1. Tanım**

İnflamasyon, endojen ya da ekzojen uyarıların vaskülarize dokularda oluşturduğu kompleks savunma reaksiyonudur. Cerrahi işlemler doku üzerinde travma oluşturduğu için doku vasküler, nörolojik ve hücresele yanıt oluşturur (45). Tüm canlı dokular travmaya maruz kaldığında önce inflamasyon, ardından yara iyileşmesi gerçekleşir. Ancak dokunun olması gerekenden fazla yanıt oluşturması durumunda hipertrofik skar dokusu meydana gelir (3).

İnflamasyon gelişen dokuda “inflamasyonun kardinal bulguları” adı verilen dört bulgu ortaya çıkar. Doku şişer (tumor), ısısı artar (kalor), kızarıır (rubor) ve ağrı (dolor) meydana gelir. Birinci yüzyılda Celsus tarafından tanımlanan bu bulgulara genellikle beşinci bulgu olarak fonksiyon kaybı eşlik eder (3, 96).

İnflamasyon ve takibinde rejenerasyon zedeleyici ajanın ortadan kaldırılması ve doku bütünlüğünün yeniden kazanılmasını sağlar (87).



### 2.7.2. İnfiamasyon Hücresi

Nötrofil: İnfiamasyon alanına ilk gelen hücrelerdir. Görevleri yabancı madde ve organizmaları fagosite etmektir. Nötrofiller parçalanınca nekrotik dokuyu, fibrin ve diğer yapıları sindiren proteolitik enzimler salgırlar. İnfiamasyon bölgesinde zararlı etken yok edilinceye kadar sayıları artmaya devam eder.

Bazofil ve mast hücresi: Bu hücreler normalde kanda az miktarda bulunurlar. Mast hücreleri daha çok damarların çevresinde bulunur. Mast hücreleri akut infiamasyonda salınan histaminden sorumlu olan hücrelerdir. Bazofiller de yapısında histamin ve heparin içerirler, heparin antikoagulan özelliğinin yanında yağın taşınmasında ve kanın yağdan temizlenmesinde görevlidir. Mast hücrelerinin bir diğer görevi bağ dokusu için gereken mukopolisakaritleri depolamak ve gerektiğinde salgılamaktır. Bu hücreler kronik infiamasyonda da bolca bulunurlar.

Makrofaj: Büyük, fagositoz yapan hücrelerdir. Santral sinir sisteminde aynı görevi yapan hücrelere mikroglia adı verilir. Akut ve kronik infiamasyonda bulunurlar. Akut infiamasyonda nötrofiller parçalandıktan sonra da uzun süre infiamasyon alanında bulunurlar. Güçlü fagositoz yetenekleri sayesinde iyileşme için uygun ortamı hazırlarlar.

Lenfosit: Antikor yapımında, gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonlarında ve hücresel bağışıklıkta rol alırlar.

Eozinofil: Burun, sinüsler ve bronşların allerjik reaksiyonlarında görevlidir. Fagositoz yaparlar ve antihistaminik özellik gösterirler. Bu nedenle daha çok allerjik inflamasyonlarda bol miktarda yer alırlar (10).

Plazma hücreleri: Akut ve subakut inflamasyonda pek görevleri yoktur ancak kronik inflamasyonlarda antikor ve diğer globülinlerin yapımından sorumludurlar.

Eritrosit: İnflamasyonda damar duvarından sızarak eksudaya karışırlar.

Dev Hücreler: Çok çekirdekli dev hücrelerdir. Emilmeye direnç gösteren kemik, yabancı cisimler gibi maddelerin varlığında ortaya çıkarlar (10, 70).

### **2.7.3. Akut inflamasyon**

Uyarıcı etkene karşı ilk oluşan birkaç dakikadan birkaç güne kadar sürebilen, travmaya karşı oluşan ilk yanıtı akut inflamasyon denir. Akut inflamasyonda kan hücreleri, proteinler ve kanın sıvı kısmının vasküler sistemden vücut boşlukları ve interstisyel alana çıkışı ile oluşan eksuda önemlidir. Eksudanın ödemden farkı yüksek yoğunluklu, hücresel maddeler ve proteinden zengin olmasıdır.

Akut inflamasyonun üç komponenti vardır:

1-Önce vasküler değişiklikler meydana gelir. Arteriollerde doku hasarını takiben hızlı ve kısa bir daralma ardından da genişleme yani vazodilatasyon oluşur. Böylece kan akımı artarak ortama inflamatuvar mediyatörler daha kolay toplanır. Ayrıca vazodilatasyon damar duvarında geçirgenliğin de artmasını sağlar ve kanın

sıvı kısmı oluşan boşluklardan damar duvarına sızar. Damar içinde kanın yoğun kısmının kalmış olması ve damar duvarının genişleyip hacmin artması kan akımının yavaşlamasına neden olur. Bu durum da lökositlerin damar duvarına dizilmesine yani marginasyona kolaylık sağlar. Bu safha, inflamasyonun kardinal bulgularından kızarıklığın ve ısı artışının oluşmasına neden olur.

2-İkinci safhada mikrovasküler değişiklikler artar, damar duvarında değişiklikler oluşur ve böylece damar duvar geçirgenliği daha fazla artarak plazma proteinlerinin damar dışına çıkması sağlanır. Önce transuda şeklinde, protein içeriği az olan inflamasyon sıvısı proteinlerin eklenmesi ile eksuda halini alır. İnterstisyel alanda ozmotik basıncın artmasına bağlı ödem dolayısıyla inflamasyonun kardinal bulgularından olan şişlik meydana gelir.

3-Son olarak lökositler endoteli geçerek zedelene dokuda toplanırlar. Lökositler inflamasyonun ileri aşamalarından sorumlu olan hücrelerdir. Hasara neden olan etkenin yok edilmesi, oluşan nekrotik dokuların ortadan kaldırılması ve antijenlerin parçalanması lökositlerin görevidir. Lökositlerin damar dışına çıkması damardaki kan akımının yavaşlaması ile başlar. Önce damar duvarındaki adezyon molekülleri ile lökosit reseptörleri etkileşerek marginasyon sağlanır. Sonra lökositler endotelin hücre aralıklarına girer ve salgıladıkları kollojenaz ile bazal membranda delikler oluşturur. Buna diapedezis denir. Oluşan bu alanlardan nötrofiller, monositler, eozinofiller ve bazofiller damar dışına çıkarlar. Hasarlı dokuda toplanmalarına kemotaksis adı verilir. Lökosit göçünün ardından dokudaki endojen ya da ekzojen kemotaktik ajanların lökositlerdeki reseptörlere bağlanmasıyla lökositler zararlı yapıları tanıyarak fagositoza başlarlar. Fagositoz

lizozomal enzimler ve reaktif oksijen türevleri ile sağlanır ki bu maddeler bazen kronik inflamasyona neden olabilir (54, 87, 98).

#### **2.7.4. Lökositlerin İnflamasyonda Görevleri**

Marginasyon ve yuvarlanma: Lökositler inflamasyonun ilk safhasına kan akışı sırasında santralden perifere göç ederek endotel yüzeyine yapışır ve yuvarlanır. Buna marginasyon ve rolling denir. Lökositlerin endotele gevşek olarak tutunmasına ve yuvarlanmasına selektin denen moleküller yardım eder (40, 87).

Selektinler buldukları yüzeylere göre E-Selektin (ELAM-1), P-Selektin (GMP-140) ve L-Selektin olmak üzere üç tiptir. ELAM-1 endotelde bulunur ve lökositlerin yüzeyindeki glikoproteinlere bağlanır. P-Selektin endotel ve trombositlerde bulunur ve ELAM-1 gibi lökosit yüzeyindeki glikoproteinlere bağlanır. L-Selektin diğer 2 gruptan farklı olarak lökosit yüzeyinde yer alır ve endotel yüzeyindeki glikoproteinlere bağlanır.

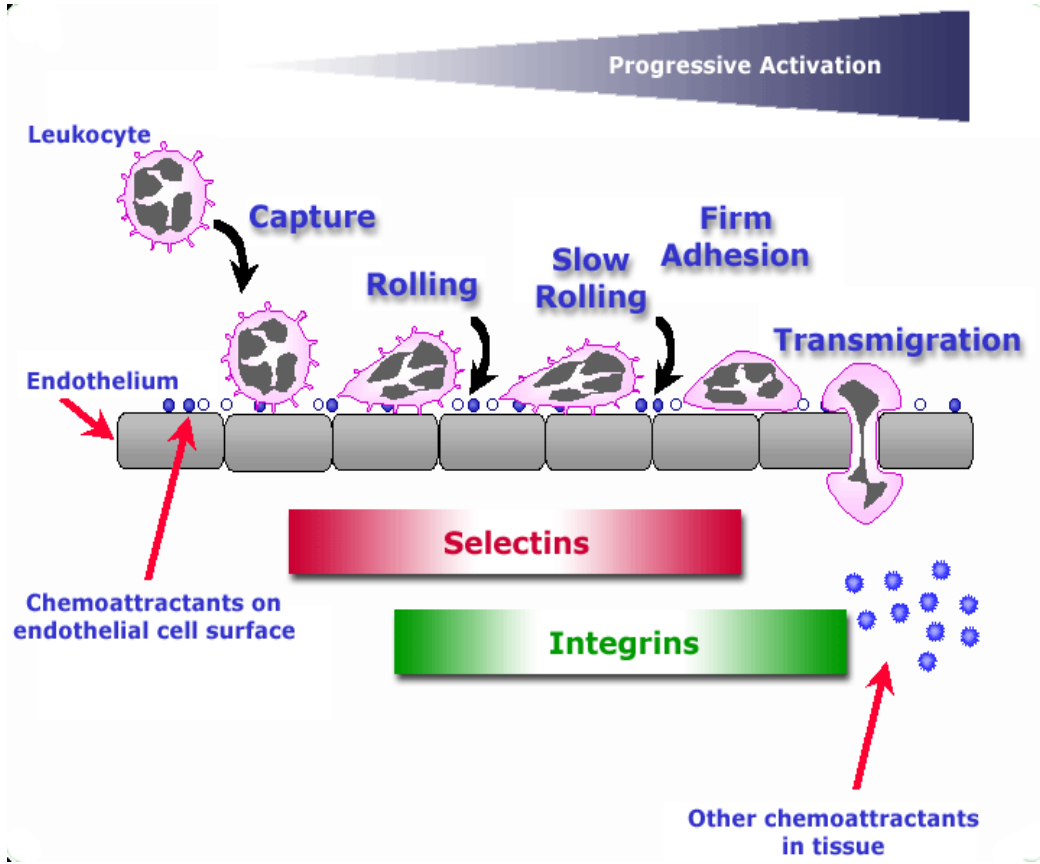
P-Selektin; histamin, trombin, PAF gibi faktörlerle, ELAM-1; IL-1 ve TNF gibi mediyatörlerin uyarısı sonunda oluşturulur (40, 87).

Adezyon ve transmigrasyon: Lökositler yuvarlanmadan sonra gevşek bağlandığı endotele önce sıkıca yapışır ki buna adezyon denir. Adezyona immünglobülin ailesinden olan bazı adezyon molekülleri yardım eder. Endotel yüzeyinde bulunan bu proteinler lökosit yüzeyindeki integrinlere tutunurlar. İntegrinler lökosit membranında sürekli bulunmalarına rağmen uyaran olmadıkça aktive olmaz ve

bağlanmazlar. Endotelyal adezyon molekülleri olan interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM) , LFA-1, Mac-1 ve VLA-4 adı verilen integrinlere bağlanırlar. Adezyonun ardından lökositler salgıladıkları emzimlerle bazal membranı delerek dışarı çıkarlar. Bu olaya transmigrasyon denir (40).

Kemotaksis ve aktivasyon: Damar dışına çıkan lökositlerin inflamasyon bölgesine göçüne kemotaksis denir. Kemotaksis, kemotaktik ajanların (bakteriyel ürünler, N-formil methionin ile sonlanan peptidler, kompleman sistemi, araşidonik asit metabolizması ürünleri ve sitokinler gibi) lökosit yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanıp aktivasyonu sağlaması sonucu gerçekleşir (70).

Fagositoz ve degranülasyon: Zararlı ajan Ig G ve C 3b gibi opsoninler sayesinde tanınır ve opsoninler lökosit yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanır. Bağlanmadan sonra lökositlerden salınan oksijen radikalleri sayesinde fagositoz başlar. (Şekil 6)



Şekil 6: Lökositlerin görevleri

### 2.7.5. İnflamasyonun Kimyasal Mediyatörleri

İnflamasyonda görev alan ve hedef hücre reseptörlerine bağlanarak biyolojik aktivitelerini gösteren başlıca mediyatörler; platalet aktive eden faktör (PAF), sitokinler, vazoaaktif aminler, plazma proteazları, araşidonik asit metabolitleri ve lökosit ürünleridir.

Vazoaaktif Aminler:

Histamin: Travma, ısı, bazı antikorlar, anaflatoksinler ve bazı proteinlerle uyarılan mast hücrelerinden salınırlar. Arteriyoler dilatasyon ve venüllerde kontraksiyona yol açarlar.

Serotonin: Kollojen ve antijen-antikor kompleksi ile uyarılan trombositlerden salınırlar. İnflamasyondaki rolü net değildir (33).

### Plazma Proteazları

### Kinin Sistemi

Bu sistemin en önemli ürünü bradikinin'dir. Pıhtılaşma sisteminde görev almasının yanı sıra histamin benzeri etkilere yol açar. Ayrıca düz kaslarda kontraksiyona neden olarak ağrıya yol açar (16, 33).

### Kompleman Sistemi

Bir dizi plazma proteininden oluşan kompleman sistemi hem immünite hem de inflamasyonda rol oynar. Endotoksin ve antijen-antikor kompleksi ile aktif hale gelir. Kemotaktik özelliği vardır. Ayrıca vasküler geçirgenliği artırır ve fagositozu başlatır. Mast hücrelerini de uyararak histamin salınımına yol açar. C3 ve C5 en önemlileridir (33).

### Pıhtılaşma Sistemi

Bu sistemde de bir dizi olay gerçekleşir, plazma proteinleri tetikleyicidir ve sonuçta fibrin oluşur. Bu esnada ortaya çıkan ürünler kemotaktiktir ve vasküler

geçirgenliği arttırır. Lökosit adezyonunda artış sağlar ve ayrıca kemotaktik özelliği vardır (16).

### Fibrinolitik Sistem

Bazofillerden salınan doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve plazmin esas görevli olan ajanlardır. Plazmin, bradikinin ve C3 oluşumunu sağlayarak, fibrinin parçalanmasını sağlar ve geçirgenliği arttırır (16).

### Araşidonik Asit (AA) Metabolitleri

Prostaglandinler ve lökotrienler, araşidonik asit metabolizmasının ürünleri olup, vücutta inflamasyon ve hemostazı da içeren birçok sistemde görev alırlar. Araşidonik asit hücre membranındaki fosfolipidlerde bulunur. İnflamasyonu başlatan bir etken varlığında fosfolipaz enzimi aktive olarak bu fosfolipidlerin yıkılmasını ve araşidonik asit meydana gelmesini sağlar. Araşidonik asitler iki yolla metabolize olurlar. Siklooksijenaz yolunun sonunda son ürün olarak prostoglandinler ve tromboksan, lipooksijenaz yolunun sonunda ise son ürün olarak lökotrienler oluşur. Bu ürünler inflamasyonun her safhasında kilit görev yaparlar (16, 33).

### Lökosit Ürünleri

Oksijen artıkları dışında elastaz, kollojenaz, katepsin gibi enzimlerin salınımdan lökositler sorumludur. Bu enzimler doku hasarı oluşturur ve geçirgenliği arttırlar. Ayrıca kemotaktik özellik gösterirler (30, 33).

### Sitokinler



Sitokinler hücrede düzenleyicidir. Uyarıcı olması durumunda kendisine özel olan hücrelerden salınır ve hedef hücredeki yanıtın oluşmasına etki eder. Sistemik ya da lokal etki gösterebilir, bazıları hormon gibi görev yapar. Salındığı bölgeden kana geçerek vücudun başka bir bölgesinde reseptörlere bağlanarak etki oluşumunu sağlar. Genel olarak sitokinlerin rol aldığı görevler hücre bölünmesi ve farklılaşmasının kontrolü, hematopoez ve bağışıklık sisteminin kontrolü, yara iyileşmesi, kemik formasyonu ve hücre metabolizmasının düzenlenmesidir. Sitokinleri çoğu yapımı uyarıcı olmasına rağmen bazı sitokinlerin özellikle hücre bölünmesi üzerinde inhibitör etkisi vardır (30).

İnflamasyonda görevli olan en önemli sitokinler interlökin-1 (IL-1), interlökin-8 (IL-8) ve tümör nekrozis faktör (TNF)'dür. IL-1 ve TNF endotel ve fibroblastlar üzerinde etki göstererek akut faz reaksiyonlarında rol oynar. Endotel adezyon moleküllerinin düzenlenmesini sağlar, endotelin trombojenitesini artırır. TNF nötrofil aktivasyonunda ve proteolitik enzim salınımına yol açarak doku hasarında görevlidir (30).

Sitokinler şu şekilde sınıflandırılır;

a) Büyüme Faktörleri

-Epidermal büyüme faktörü (EGF)

-Platalet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)

-İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)

-İnsülin benzeri büyüme faktörü-2 (IGF-2)

-Sinir büyüme faktörü (NGF)

-Asidik fibroblast büyüme faktörü (aFGF)

-Bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF)

-Neurolokin

-Amfiregulin

b) Lenfokinler

-IL-1a, IL-1b, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12,  
IL-13, IL-14, IL-15

c) Koloni stimüle eden faktörler

-Granülosit/makrofaj koloni stimüle eden faktör (GM-CSF)

-Granülosit stimüle eden faktör

-Eritropoetin (EPO)

-Lösemi inhibitör faktör (LIF)

d) Transforme edici büyüme faktörleri

e) TGF-a, TGF-b

f) Tümör nekrozis faktörleri

-TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$

g) İnterferonlar

-IFN-a, IFN-b, IFN-g (30).

### Nitrik Oksit (NO)

NO endotelden, makrofajlardan ve beyinde bazı spesifik nöronlardan salınır. Gaz formunda serbest radikaldir. Makrofajlardan salınan NO serbest radikal özelliği göstererek hücreler üzerinde sitotoksik etki yapar. Diğer hücrelerden salınan NO'nun en önemli özelliği EDRF gibi davranarak güçlü bir vazodilatasyon oluşturmaktır. Klinik kullanımda bu özelliğinden faydalanılmaktadır ancak kontrolsüz salınımı periferik damarlarda yaptığı güçlü dilatasyon nedeniyle şok tablosu oluşturabilir. NO bu özellikleri dışında trombositlerde agregasyona ve adezyona neden olur (16, 33).

### Lökositik Lizozomal Enzimler

Lökosit ve makrofajların salgıladığı elastaz, kollojenaz ve katepsin gibi enzimler kemotaktir ve geçirgenliği artırarak doku hasarı oluşturur (30).

### Oksijen Kökenli Serbest Radikaller

Lökositler herhangi bir zararlı uyarana karşısında yanıt olarak salgıladığı birçok enzim ve protein dışında oksijen yıkım son ürünleri de oluşturur. Süperoksit iyon, hidroksil iyonu, hidrojen peroksit ve oksijen bu ürünlerdir ve vasküler geçirgenliği arttırarak doku hasarı oluşturur. Ancak doku hasarına yardım eden diğer mediyatörlerden farklı olarak bu ürünler diğer hücrelerin de yıkımına yol açar. Vücut bu ürünlere karşı bazı antioksidan mekanizmalarla kendini savunur (16, 33).

### **2.7.6. Kronik İnflamasyon**

Kronik inflamasyon, akut inflamasyonun tamamlanmadığı, inflamasyon ve iyileşme sürecinin uzun süreli devam etmesi durumudur. Akut inflamasyondan farklı olarak lenfositler ve plazma hücreleri çok bulunur. Kronik inflamasyona, yabancı cisim mevcudiyeti, toksik ajana uzun süre maruz kalma ve otoimmün hastalıklar neden olur (6).

### **2.7.7. Yara İyileşmesi**

Hasarlı dokunun onarılması, rezolüsyon, rejenerasyon ve organizasyon süreçlerinden bir ya da birkaçını içerir.

Rezolüsyon: Hasarlı dokunun normale dönmesidir. Doku hasarı hafifse ve nekroz varsa iyileşme rezolüsyonla sonuçlanır. İnflamasyonun gerilemesinden sonra doku iyileşir ve normale döner (54).

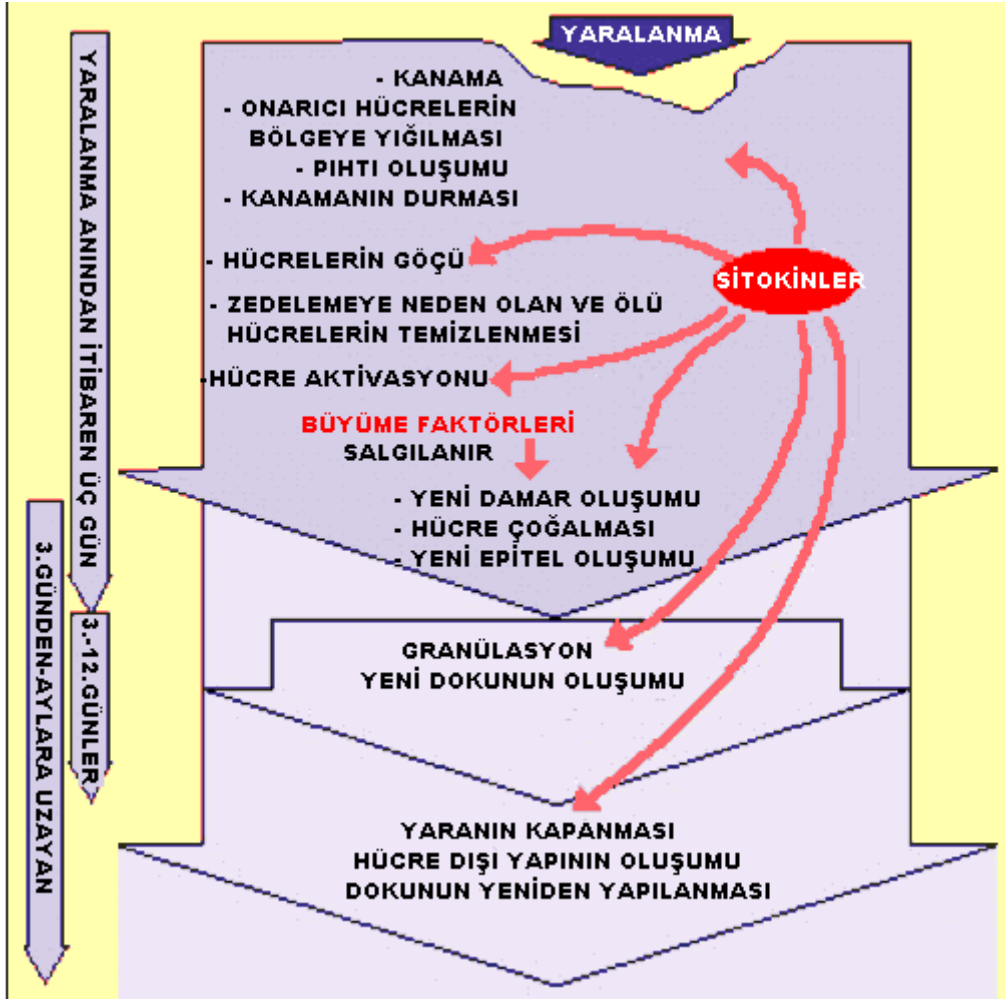
Granülasyon: Hasarlı dokunun nedbe dokusu oluşumu ile iyileşmesidir. Rezolüsyonun geciktiği ya da doku hasarının fazla olması durumunda granülasyon dokusu oluşur.

Rejenerasyon: Hasarlı dokunun ya da kaybolan dokunun yerine aynı dokunun konmasıdır. Doku kaybı yara kenarlarında bulunan rejener olma özelliği taşıyan canlı hücrelerin çoğalmasıyla onarılır. Akut inflamasyon sırasında rejenerasyon başlar ama zedeleyici ajanın tam olarak yok edilmesi sağlanmadan tamamlanmaz (54) (Şekil 7).

İnsanlardaki rejenerasyon yeteneği birçok canlıdan daha azdır. Yüzey epiteli ve eritrositler fizyolojik olarak rejenere olan yapılardır. Rejenerasyon yeteneği yaşla birlikte azalır. Beslenmenin de rejenerasyonu etkileyen faktörlerden olduğu bilinmektedir. Ancak rejenerasyonda asıl önemli olan hasarlı dokunun tipidir. Bağ dokusunun rejenerasyon yeteneği özelleşmiş diğer dokulara göre fazla olduğu için genellikle yara iyileşmesi bağ doku proliferasyonu ile olur. Santral sinir sisteminin rejenerasyon özelliği yoktur (40).

Doku travmasını takiben inflamasyonla birlikte proteinler yıkılır, laktik asit artışı olur ve buna bağlı olarak RNA yoğunluğu azalır. Sonra iyileşme süreci başladığında ortama salınan sitokinler ve büyüme faktörlerinin etkisiyle büyüme ve farklılaşma dönemi başlar. RNA ve DNA yapımı artar. Bu durum hücre bölünmesini tetikler (16, 33).

Lomber bölge cerrahisinde lamina, paravertebral adale ve çevre yumuşak dokularda rejenerasyon kapasitesi olmadığı için onarım skar dokusu ile sağlanmaktadır.



Şekil 7: Yara iyileşmesi

### 2.7.8. Skar Dokusu İle Onarım

Cerrahi işlem gibi ciddi doku hasarı oluştu durumlarda sadece hasarlı doku rejenerere olamaz. İlk 24 saat içinde fibroblastlar proliferere olmaya başlayarak kaybolan dokunun yerini almaya hazırlanır. 3-5 gün içinde granülasyon dokusu

oluşmaya başlar. Bu doku önceleri prolifer olmuş fibroblastlar ve yeni ince duvarlı kapiller ağdan oluşur. Daha sonra progresif olarak bağ doku matriksi birikimi ile gevşek bağ doku yerini fibrotik skar dokusuna bırakır (54).

Skar dokusu oluşumu 3 komponentten oluşur; angiogenezis, fibrozis ve skar matürasyonu-organizasyonu. İnflamasyon hücrelerinden salınan büyüme faktörleri hem angiogenezi hem de fibroblast proliferasyonunu tetikler. Son safhada fibroblastlarca yapılan kollojen birikerek organize olmuş skar dokusu meydana gelir. Kollojen oluşumu, TDGF, B-FGF, TGF-b, IL-1 ve TNF gibi moleküllerle uyarılır (54, 90).

## **2.8. EPİDURAL FİBROZİS**

Duramater çevresindeki yağ dokusunun yerine fibrotik dokunun geçmesi peridural fibrozis olarak tanımlanır. Aslında peridural fibrozis sinir köklerine yapışıklıklar sonucu semptomlara neden olan postoperatif iyileşmenin doğal bir sonucudur. Reopere edilen hastaların çoğunda skar dokusuna rastlanılsa da, peridural fibroze bağlı klinik tablo ancak hastaların %1-2'sinde oluşur (113). Lomber disk cerrahisi sonrası postoperatif en önemli komplikasyonlardan biridir ve çeşitli serilerde %20-47 arasında değişen oranlarda peridural fibrozis bildirilmiştir (128).

Cerrahi başta olmak üzere peridural bölgeye enjeksiyon, katater uygulanması, enfeksiyonlar peridural fibrozis ve araknoidit nedenlerindedir. Ayrıca eldiven pudrası, spanç ve pedilerden kopan pamuk fibriller de inflamasyona ve dolayısıyla

peridural fibroze yol açmaktadır (63, 126). Obezite, sigara kullanımı, serumda yüksek trigliserid ve gamma glutamin transpeptidaz (GGT) düzeyi fibrinolitik aktivitenin azalmasına katkıda bulunarak peridural fibrozis oluşumuna yol açabilir.

Peridural bölgede oluşan yapışıklıkların mekanizması ile ilgili çalışmalarda sıklıkla fibroblastlar suçlanmıştır. Fibroblastlar lomber spinöz proçes ve laminadan uzaklaştırılan kas dokusundan köken alırlar. Bu yoğun dokunun oluşumu postoperatif kas dokusunun iyileşmesi için gereklidir. Spinal kanal cerrahi olarak açıldığında ve ligamentum flavum rezeke edildiğinde fibroblastlar peridural boşluğa dolarlar. Ancak bazı vakalarda bu fibröz dokunun neden fazla olduğu ve kaslar dışında dura ve araknoid zara dek ulaştığı net bilinmemektedir. Cerrahi alanda hematoma olması ve fibröz dokunun invazyonu sonucu kanal içine uzanabildiği belirtilmektedir (63, 67, 140).

North ve arkadaşlarının çalışmasında laminektomi ile kauda equinada vasküler geçirgenliğin arttığı, endotelial hücrelerde veziküler transportun arttığı ve sıkı bağlantılarda açılma olduğu saptanmıştır ve vasküler geçirgenliğin peridural adezyonu artırabileceği belirtilmiştir (106).

Nachemson ve arkadaşları rüptüre olmuş intervertebral diskten dışarıya protein kaçağı olmasının skar dokusuna yol açtığını savunmuştur (67). Benzer başka çalışmalarda da fibrozisin fibroblastların sebep olduğu kollojen depozitlerine bağlı geliştiği belirtilmiştir (14, 76).



Bazı çalışmalarda da peridural fibrozisin %4-25 oranında klinik belirtilere yol açtığı belirtilmektedir ancak oluşan fibrozisin ağrı mekanizmasını tam olarak nasıl etkilediği bilinmemektedir. Oluşan yapışıklıklar nedeniyle dura ve sinir kökünün gerildiği bası altında kaldığı ve radiküler ağrının oluştuğu kabul edilmiştir (126).

Rezidü ya da rekürren disk hernisinin peridural fibrozisten ayırt edilmesi ve tedavi planının yapılabilmesi için radyolojik tetkikler gerekmektedir. Kontrast madde verilerek çekilen BT' de granülasyon dokusu kontrast tutarken, rezidü veya nüks disk hernisinde sadece çevresel kontrastlanma görülür. Nüks disk hernisi ile peridural fibrozisin ayırımında günümüzde en sık kullanılan ve en güvenilir olarak kabul edilen yöntem ise MRG'dir.

Kontrastlı MRG'de erken dönemlerde (enjeksiyondan sonraki ilk 6-10 dakikada) sinyal dansitesinin artması karakteristiktir. Erken T1 görüntülerde fibröz doku kontrast tutar, disk materyali ise hiç tutmaz. Erken artış çok fazla vaskülarite olduğunu gösterir. Bu da peridural fibrozis lehine bir bulgudur (149).

Ross ve arkadaşları yaptıkları çalışmada laminektomiden 6 ay sonra MRG ile oluşan skar dokusunu sınıflandırmıştır (121);

Evre 0:Skar yok

Evre 1:Spinal kanalın %25'ine kadar doldurmuş olan skar dokusu

Evre 2:Spinal kanalın %50'sine kadar doldurmuş olan skar dokusu

Evre 3:Spinal kanalın %75'ine kadar doldurmuş olan skar dokusu

Evre 4: Spinal kanalın %75'inden fazlasını doldurmuş olan skar dokusu

Peridural fibrozisin histopatolojik incelemesi ışık ve elektron mikroskopta yapılır. Işık mikroskopide dağılmış fibrositler, kapiller ve bol miktarda kollojen lifler izlenir. Elektron mikroskopide ise üç temel bulgusu vardır;

- 1- Bitişik endotelial hücre membran yaprakçıkları ile bir noktada eriyip kaynaşarak birleşme (Zonula okludens).
- 2- Diğer membran yaprakçıklarıyla tam füzyonlaşmamış gevşek birleşme.
- 3- Hücrelerarası boşluklar: Endotelial hücre membranları arasındaki geniş boşluklardır. Endotelial hücreler interstisyum ve perisitler olarak görünürler, damarların çevresinde de bol miktarda kollojen izlenir.

He ve arkadaşlarının çalışmasında peridural fibrozis histopatolojik olarak 4 dereceye ayrılmıştır (74);

Grade 0: Duramaterde skar dokusu yok

Grade 1: Duramaterde ve skar dokusu arasında yalnızca ince bantlar var

Grade 2: Laminektomi defekt alanının 2/3'ünden az alanda yapışıklık olması

Grade 3: Laminektomi defekt alanının 2/3'ünden fazla alanda ve/veya sinir köklerine uzanan yapışıklık olması.

Son yayınlarda BBCS'nin %24'ünün nedeni olarak peridural fibrozis gösterilmektedir. Bugüne dek peridural fibrozisin engellenmesi ve tedavisi için

cerrahi ve cerrahi dışı birçok metot tanımlanmış, birçok kimyasal ajan ile çalışmalar yapılmıştır.

Cerrahi sırasında kck insizyon yapılması, az diseksiyon yapılması ve kanama kontrolünün iyi sağlanmasının peridural fibrozis oluşumunu engellediği belirtilmektedir(32, 63, 126). 1974'de MacNab ve La Rocca peridural fibrozisin erektdr spina adalelerinden kaynaklanan fibroblastların peridural mesafedeki hematoma içine göç ederek yoğun skar dokusu oluşturmasıyla geliştiğini belirtmişlerdir ve bu nedenle kck insizyon ve diseksiyon ile kanama kontrolünün önemini vurgulamışlardır (45, 92, 130). Cerrahi sırasında peridural fibrozisten korunmak amacıyla özellikle eldivenlerdeki pudra ve pamuk fibrillerin ve diğer yabancı materyal ve toksinlerin ortamdaki uzaklaştırılması gerektiği belirtilmektedir.

Peridural fibrozisin engellenmesi amacıyla klinikte hemostatik ajanlar ve anti inflamatuvar vb. ilaçlar kullanılmaktadır.

Literatürde peridural fibrozisle ilgili birçok çalışma mevcuttur. Yağ greftleri, gelfoam, silastik, Zenoderm, Dacron, Vicryl mesh, karboksimetilselüloz, polietilen oksit, Gore-tex membran, ADCON-L, amnion sıvısı, Cepea extresi, allantoin ve heparinin peridural fibrozisi azalttığı yayınlanmış ancak henüz kullanıma girmemiştir.

Mitomisin C, 5- fluorourasil, siklosporin gibi anti neoplastik ajanlarla çalışmalar yapılmış peridural fibrozisi kısmen azalttığı bildirilmiş olsa da yan etkileri mevcuttur ve maliyetinin yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde

external parçacık radyasyon tedavisi ile ilgili çalışmalar da vardır ancak fibrozis üzerine belirgin olumlu etkisi saptanmamıştır.

Peridural alana serbest ya da pediküllü yağ grefti serilmesi metodu sıklıkla klinikte de kullanılmıştır ve halen de kullanılmaktadır ancak konulan greftin cilt altı yağ dokusu kaynaklı olması dolayısıyla peridural yağ dokudan farklılıkları mevcuttur ve hem yabancı cisim tepkisi oluşturarak inflamatuvar yanıtı artırabilmektedir hem de zamanla mekanik basıya yol açabilmektedir. Sinir kökü üzerine olan mekanik bası kendisi de ağrı oluştururken ayrıca venöz kompresyon ve sonuçta sinir kökünde hipoksiye yol açarak da ağrıyı artırabilir. Otojen yağ dokusunun zamanla hacminin %50'sini yitirdiği ve doğrudan kauda basısı oluşturabildiği ayrıca zamanla yer değişikliği olduğu da bilinmektedir. Langenskiöld ve Kiviluoto yağ grefti kullanarak çalışmalar yapmış ve peridural fibrozisi azalttığını bildirmişlerdir (22, 82, 93, 128, 130).

## **2.9.ARAKNOİDİT**

### **2.9.1. Araknoid Embriyolojisi ve Anatomisi**

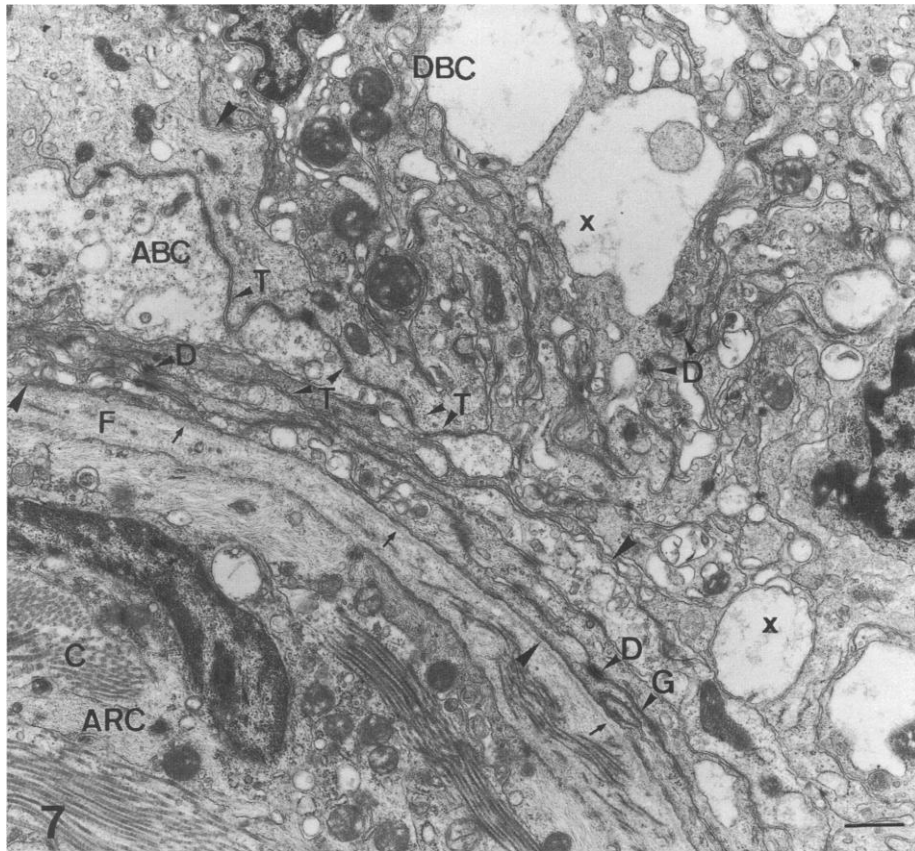
Araknoid zar ilk defa 1666'da Gerardus Blaes tarafından tanımlanmıştır. Yapısı nedeniyle "örümcek benzeri" anlamına gelen "araknoid" ismi verilmiştir. Elektron mikroskopun bulunmasından sonra yapısı daha iyi anlaşılabilmiştir (11).

Leptomeningesler nöral tüpü saran nöral krest hücreleri ve mezenşimden gelişir. Gestasyonun 22-24. günlerinde nöral tüpün oluşması sırasında önce nöral tüp etrafında tek kat halinde nöral krest hücreleri dizilir. Gestasyonun 24. ve 40. günleri arasında mezenşimal hücreler spinal kord ve beyinin etrafına göç ederler.

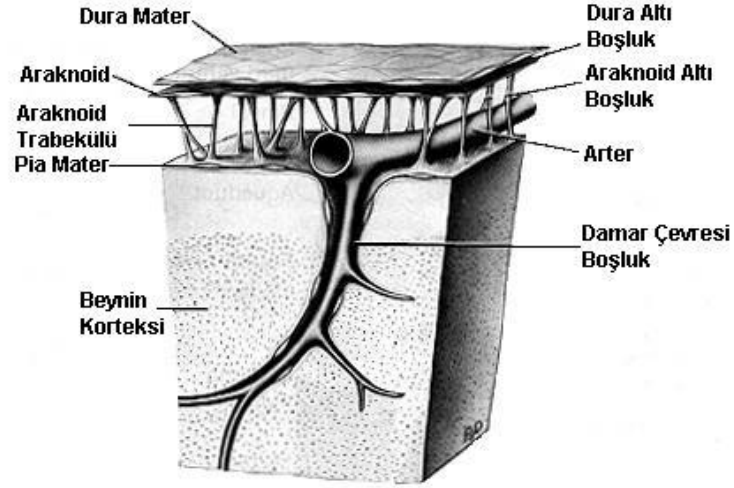
40. günden itibaren bu hücreler “primer meninks” adı verilen katmanı oluştururlar. Primer meninksten iki ayrı katman oluşur. İçte bulunan ve “endomeninks” adını alan tabakayı mezenşimal hücrelerle birlikte nöral krest hücreleri oluşturur. Dışta bulunan ve “ektomeninks” adı verilen tabaka sadece mezenşimal hücrelerden oluşur. 34 ve 48. günler arasında endomeninks daha gevşek bir forma dönüşerek leptomeninksi oluşturur. Ektomeninks ise bu süre içinde daha sert bir şekil alır ve duramateri oluşturur. 45. ve 55. günler arasında meninks yapıları damarları çevreler. Ayrıca bu süre içinde sisternler ve subaraknoid boşluk şekillenir. Gestasyonun 50. gününde piamater ve duramater iki ayrı zar şeklinde seçilebilir. Ancak araknoidmater geç fetal veya erken postnatal hayata dek ayrı bir zar olarak seçilemez (11).

Araknoid, duramater ile temas halindeki hücre zarı ve piamater ile bu zarı tutturarak trabekülalardan oluşmuştur. Dıştaki kısma araknoid bariyer hücre katmanı (ABC) denir. Daha içte ise organize kollojen içeren araknoid retiküler hücre (ARC) katmanı bulunmaktadır (108). Hücre zarının olduğu kısım dışta yer alır ve duramater altındaki boşluğu çevreler. Araknoidin bu bariyer hücre kısmında 2-3 katlı yassı hücreler bulunmaktadır. Bu hücrelerin büyük, oval şekilli çekirdekleri vardır. Ayrıca çok sayıda sitoplazmik uzantıları ve az gelişmiş mitokondri, endoplazmik retikulum ve golgi cisimcikleri bulunmaktadır. Yoğun olarak fibroblastlar yer almaktadır. Bu hücreler oluklu bağlantılarla birbirlerine bağlanmışlardır. “zonula okludens”, “zonula adherens” ve “dezmozom” adı verilen bu oluklar kan ve BOS arasında protein ve diğer büyük moleküllerin geçişini sağlarlar. Hücreler arasındaki interselüler boşluklar 20 nm

genişliğindedir. Kollojen ve elastik fibriller içermemektedir. ABC katmanının altında 40 nm kalınlığında bazal lamina bulunur. İçteki katmanla arasında keskin bir demarkasyon hattı oluşturur. ARC katmanında 15-35 nm kalınlığında ekstradural kollojen fibrillerine göre daha küçük kollojen fibrilleri bulunmaktadır (Şekil 8). Trabekülalar, hücre zarının altında bulunur ve araknoidin hücre tabakası ile piamater arasında örümcek ağına benzer bir görünüm oluşturur. Trabekülalar, fibroblastların ince stoplazmik uzantılarından ve bunlara destek olan kollojen lif demetlerinden meydana gelir. Buradaki hücreler küçük çekirdekli, gelişmiş golgi cisimciği ve mitokondrisi olan hücrelerdir (11) (Şekil 9). ABC katmanı dura ile araknoid arasındaki tek efektif bariyer olarak kabul edilmektedir.



Şekil 8: Araknoid zarın anatomisi; Araknoid hücre katmanı (ABC), Araknoid retiküler hücre katmanı (ARC), dural sınır hücre katmanı (DBC).



Şekil 9: Arknoid zarın anatomisi

### 2.9.2. Tanım

Spinal adeziv araknoidit leptomeninksleri ve intratekal nöral yapıları etkileyen kronik non-spesifik inflamatuvar bir durumdur (41, 84, 95). Leptomeninkslerin herhangi bir fiziksel ya da kimyasal hasara uğraması sonucunda adeziv araknoidit oluşabilir (27). Lumbar araknoidit birçok cerrah tarafından sınıflandırılması çok zor ve net tarif edilemeyen bir sendrom olarak tanımlanmaktadır.

Nedenini anlamak ne kadar zor olsa da lumbosakral araknoiditin görülme sıklığı hiçbir toplumda nadir değildir. İnsidansı ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Burton tüm Başarısız Bel Cerrahisi Sendromlarının %11'inin nedeninin araknoidit olduğunu savunurken, aynı zamanda 1940'lı yıllarda bu rakamın %5 civarında

olduğunu ve son 50 yıl içinde cerrahi tekniklerin gelişmesine bağlı lomber cerrahi sayısının artması ile bu oranın %25'e dek arttığını belirtmektedir (26). Ribeiro ve Reis 1998'deki çalışmalarında lomber cerrahi geçiren hastaların %6-16'sının spinal araknoidit nedeniyle yakınmalarının kalıcı hale geldiğini belirtmişlerdir (116)

Araknoiditin ilk defa tanımlandığı tarihlerde enfeksiyona bağlı oluşan bir durum olarak kabul edilmiştir. 1897'de Schwarz sifilize bağlı gelişmiş araknoidit vakasını bildirmiş ardından Horsley enfeksiyona bağlı gelişen spinal menenjit olarak tanımlamıştır. Günümüzde de nadir de olsa enfeksiyona bağlı gelişen akut spinal araknoidit vakalarına rastlanmaktadır. Agrawal ve arkadaşları 2006'da Kriptokokus Neoformans'a bağlı oluşan akut spinal araknoidit vakasını bildirmişlerdir (1).

Spinal araknoidit en sık olarak lomber cerrahi ardından geliştiği için ve lomber disk patolojisi erkeklerde daha fazla olduğundan spinal araknoidit görülme sıklığı cinsiyete göre kıyaslandığında erkek cinsiyetinde daha sık görüldüğü anlaşılmaktadır. Erkek/kadın oranını 1936'da Elkington 3/1, 1964'de Lombardi ve Passerini 2/1 ve 1978'de Shaw 2/1 olarak belirtmişlerdir. Bu çalışmalardan farklı olarak Jacobsen ve Lester ise kadın/erkek oranını 1969'da 6/1 olarak yayınlamışlardır (132).

Koerts ve arkadaşları tüm spinal adeziv araknoiditlerin %86'sının lumbosakral yerleşimli olduğunu belirtmişlerdir (84). Shaw ve arkadaşlarının 80 spinal araknoidit vakasını incelediği 1978'deki çalışmalarında bu oran lomber



bölgede %71, torakal ve lomberde birlikte görülen %20, sadece torakal bölgede %4 ve tüm spinali kapsayan araknoidit oranı ise %5 olarak belirtilmiştir (132). Son olarak 1999'da yapılan araştırmalara göre de adeziv araknoidit %87 lomber, %23 torakal , %34 servikal ve %14 kranial bölgede saptanmıştır.

### **2.9.3. Araknoidit Gelişimi**

Araknoidit, dokunun normal travma yanıtına bağlı olarak oluşur. Tüm dokularda olduğu gibi önce inflamasyon safhası gelişir. Doku hasarından sonraki birkaç günden sonra geçici iyileşme dönemi başlar. Bu dönem bazı yazarlar tarafından fibroblastik dönem diye de adlandırılmaktadır. Ortamda primer skar dokusunu oluşturan fibroblastlar yoğundur. Fibroblastlar kollojen sentezler. Ayrıca fibroblastların salgıladığı NO vazodilatasyon yaparak kollojen üretimini tetikler (13).

Vücutta her biri farklı kromozomlarda kodlanmış 20 çeşit helikal yapıda kollojen bulunmaktadır. İlk sentezlenen prekürsör kollojen yani prokollojendir. Bu ürün hidrosilasyon ve glikozilasyon sonrası kollojen halini alır. Daha sonra ekstraselüler alanda kollojen yeni modifikasyonlar geçirerek helikal yapısına kavuşur. Bu yapının oluşması kollojen dokusunun direncini sağlar. Doku hasarını takiben 2. ve 3. günlerde tip 3 kollojen fazladır. 6-7. günlerde yerini tip 1 kollojen almaya başlar. 1. haftada %60'ı tip 3 kollojen oluştururken matur skardaki kollojenin %28'ini oluşturur. Hipertrofik skar dokusunda tip 1 kollojen oranı tip 3 kollojen oranından daha fazladır. Bu durum skar dokusunun normal dokudan daha

az gerilim kuvvetine sahip olmasının nedenidir. Skar dokusu normal dokunun %70-80'i kadar gerilim kuvvetine sahiptir (13).

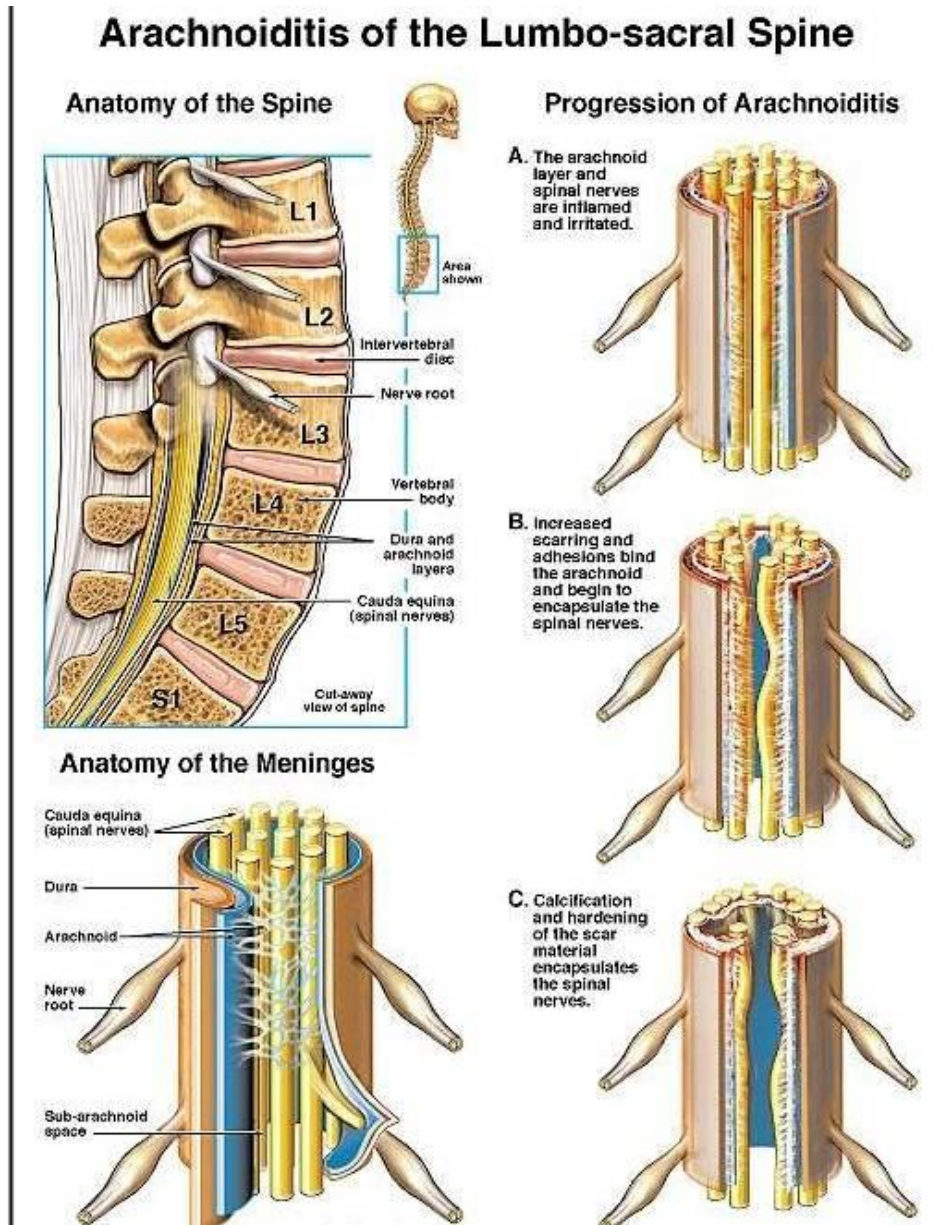
Doku hasarından sonra birkaç hafta geçici iyileşme dönemidir. Maturasyon diye adlandırılan son safha 6-12 hafta içinde başlar. Bu dönemde kollojen doku yeniden şekillenir, normal doku haline dönüşür. Kollojenaz enzimleri görev alır. Hipertrofik skar dokusu kollojeni normal kollojene göre daha düzenli yapıdadır, demetler oluşmuştur (13).

Araknoidit oluşumunda yara iyileşmesinin en uzun safhası olan maturasyon tamamlanamadığı için kollojen birikimi ve adezyonlar oluşmaktadır.

Burton 1978'de araknoidit patolojisini açıklamıştır. Buna göre ilk aşama radikülittir ve vasküler dilatasyona bağlı sinir köklerinde inflamasyon vardır. Kollojen fibrillerin oluşumu ile skar dokusu gelişmeye başlar. İkinci aşamada skar dokusu artarak sinir kökleri birbirine ve duraya yapışır. Üçüncü aşama adeziv araknoidit gelişimidir. Bu safhada sinir kökleri çevresinde kapsül oluşur ve kompresyona bağlı atrofi başlar, progresif olursa BOS ile ilişkisi bozulur ve buna bağlı olarak obliterasyon olur, hatta BOS içeren kistler gelişebilir. Ayrıca bu safhada kalsifikasyon veya ossifikasyon da oluşabilir (26) (Şekil 10).

Aldrete radikülit ve akut araknoidit için inflamatuvar fazın uzamasına bağlı immün sistemin aşırı reaksiyonu sonucu oluştuğunu savunmuş ve antiinflamatuvar tedavi ile önlenebileceğini ve önüne geçilmediği takdirde 4-8 ay sonra adezyon oluşumunun başladığını ifade etmiştir (4, 7).

Ribeiro ve Reis 1998'deki yazılarında spinal araknoiditin periton gibi membranöz yapıların iyileşme sürecine benzer biçimde oluştuğunu belirtilmiştir. Araknoidit patolojisinde akut inflamasyon sırasında damar dışına çıkan inflamatuvar selüler eksudanın zamanla kalıcı fibröz eksuda halini aldığı savunulmuştur (116).



Şekil (10): Araknoidit oluşumu



Resim 1: Araknoiditin cerrahi sırasında görüntüsü

#### **2.9.4. Sınıflandırılması**

Benner Sınıflandırması (1978) (7):

Evre 0: Extradural kompresyon (spondiloz/ stenoz)

Evre 1: Lokal post operatif değişiklikler

Evre 2: Tek seviyede araknoidit

Evre 3: Çok seviyede araknoidit

Evre 4: Araknoidite bağlı myelografide blok izlenmesi

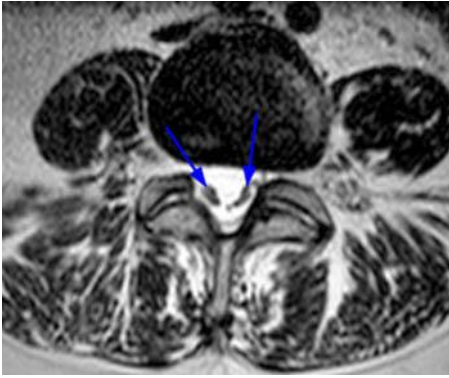
Evre 5: Operasyon sahasının 2 seviye veya daha üstünde progresif araknoidit gelişmesi

### Delamarter'in MRG sınıflandırması

Tip 1: Sinir kökleri ortada kümelenmiştir.

Tip2: Sinir köklerinde periferde yapışıklıklar oluşmuştur (Boş sella).

Tip3: Tekal kesenin tamamında opaklaşma vardır (42).



Resim 2

(MRG'de kümelenme görüntüsü)



Resim3

(MRG'de boş tekal kese görüntüsü)

### Aldrete sınıflandırması

Sınıf 1: Sadece sinir kökleri etkilenmiştir.

Sınıf 2: Subaraknoid alan da etkilenmiştir (4).

Hoffman araknoiditi şöyle sınıflandırmıştır;

Grade 1: Adezyon olmaksızın araknoid ve piamaterde inflamasyon

Grade 2: Subaraknoid alanda stenoza yol açmayan orta derecede adezyonlar ve minör kalsifikasyon ile inflamasyon

Grade 3: Şiddetli adezyon ve masif kalsifikasyon ile birlikte leptomeninkslerin inflamasyonu

Grade 4: leptomeninkslerin ve nöral dokunun inflamasyonu ve subaraknoid alanda skar doku nedeniyle komplet obliterasyon (7).

### **2.9.5. Araknoidit Tipleri**

1-Adezive Araknoidit

2-Araknoiditis Ossifikans

3-Baziler Araknoidit

4-Optokiazmatik Araknoidit

5-Serebral Araknoidit

6-Rinosinüsojenik Araknoidit

7-Neoplastik Araknoidit

8-Postmyelografik Araknoidit

#### **Adeziv Araknoidit**

En sık görülen araknoidit tipi spinal cerrahi sonrası gelişen araknoidal yapışıklıklar şeklindedir ve genellikle belirgin klinik problem oluşturmaz. Lokal adeziv araknoidit cerrahi ya da lokal girişimlerden sonra oluşur, sıklıkla bu tip de daha geniş alanda olmasına rağmen klinik semptom oluşturmaz. Semptomatik

olanlarda BOS içine kanama olması sorumlu tutulmaktadır. En şiddetli tip semptomatik seyreden adeziv araknoidittir. Fokal ya da diffüz olabilir, subaraknoidal alanda yabancı cisim teması ile ilişkilendirilmektedir. Nadiren progresif seyredebilir. İntradural enjeksiyonlardan sonra gelişme riski artmaktadır (13).

Spinal adeziv araknoidit şiddetine göre;

Lokelize: Tek seviyede

Segmental: Operasyon sahasında iki ya da fazla seviyede

Kontinü: Bitişik iki ya da fazla seviyede

Diffüz: Bir ya da fazla seviye atlamış araknoidit olarak ayrılmaktadır.

Aldrete spinal kord ve sinir köklerini saran skar dokusu ile karakterize pakimenejit tablosunu araknoiditin en şiddetli anatomopatolojik fazı olarak tanımlamıştır (4).

Kauda equina lokalizasyonlu araknoidit diğerlerinden farklı olarak kronik kauda equina sendromu olarak bilinmektedir. Ağrı, his kusuru, güç kaybı, sfinkter ve seksüel disfonksiyona neden olmaktadır. Yapılan bir hayvan çalışmasının sonuçlarına göre kauda equina adezyonu BOS ile kaudanın beslenmesini %72 azaltmaktadır ve bu durum nöral dejenerasyon ile sonuçlanmaktadır (7).

Progresif araknoidite bağlı olarak gelişen olaylar sonucunda spinal kord etkilenirse iskemik hasar, myelomalazi ve kistik oluşumlar gelişebilmektedir.

### Araknoiditis Ossifikans

İlk kez 1931'de Punsepp tarafından torakal bölgede tanımlanmıştır. Skar dokusunun kalsifiye olması ve kemik yapıda plaklar içermesi ile karakterizedir. Shirahishi, Crock ve Reynold bu konudaki çalışmalarında cerrahiye bağlı meningeal irritasyon ve peridural kanama olmasının arachnoiditis ossifikans oluşuma neden olabileceğini belirtmişlerdir (7).

Araknoiditis ossifikans kalsifikasyonun şiddetine bağlı olarak 3 gruba ayrılmıştır. Kalsifikasyon ve plaklar arttıkça nöral yapılar daha fazla bası altında kaldığı için klinik ağırlaşır. Spinal kord hasarı, parapleji ve post-travmatik paraparezi ortaya çıkabilir. Araknoiditin bu grubunda syrinks kavitesi daha sık oluşmaktadır. Fokal kan akımı bozuklukları, spinal kord iskemisine yol açabilir. Bunun sonucu olarak kavitasyonlar meydana gelmektedir.

Faure ve arkadaşları çok sert fibröz dokunun zamanla ossifiye olduğunu belirterek araknoiditis ossifikans için araknoiditin son noktası olarak ifade etmişlerdir (7).

Mello ve arkadaşları araknoiditis ossifikansın en sık torakal bölgede bulunmasını, trabeküle araknoid hücrelerin en fazla burada bulunması ile açıklamışlardır (100).



### Baziler Araknoidit

Bazal meninkslerde syrinks oluşumu ile birlikte olan araknoidit tipidir. Baş ağrısı, ense ağrısı ve/veya diğer kraniyal semptomlarla ortaya çıkabilir. Genellikle tüberküloza bağlı gelişir (7).

### Optokiazmatik Araknoidit

Viral enfeksiyonlar başta olmak üzere sistiserkozis, tüberküloz gibi enfeksiyonlara bağlı kiazmatik alanda gelişen araknoidittir. Paranasal sinüs enfeksiyonlarının ya da cerrahi girişimlerin ardından gelişebilmektedir. Ramina çalışmasında anevrizma rüptürü ardından gelişen ve görme kaybı ile sonuçlanan bir vakayı değerlendirmiştir. Aldrate bu optokiazmatik araknoiditi parankimatöz, diffüz, adeziv ve kistik olmak üzere 4 gruba ayırmıştır. Optik sinir demyelinizasyonuna bağlı olarak görme bozuklukları ve ayrıca nöroendokrinolojik bozukluklar ortaya çıkabilir (7).

### Serebral Araknoidit

Sıklıkla enfeksiyona ya da subaraknoid kanamaya bağlı geliştiği bildirilmiştir. Sistiserkozis, tüberküloz, HIV bilinen en sık etkenlerdir. Ayrıca sarkoidozis ile birlikte olan araknoidit vakaları da mevcuttur. Serebral araknoiditte hidrosefali en sık karşılaşılan bulgudur ve hastalarda hidrosefaliye bağlı semptomlar gelişir. Enfeksiyon ya da subaraknoid kanamadan yıllar sonra ortaya çıktığı belirtilmektedir.

### Rinosinojenik Araknoidit

Serebral araknoiditin subgrubu olarak da kabul edilen bu tip sinüzite bağlı gelişen serebral araknoidittir.

Neoplastik Araknoidit: Özellikle menenjiomlarla birlikte tanımlanmıştır.

Postmyelografik Araknoidit: MRG ve BT kullanıma girmeden önce spinal patolojilere tanı için myelografi kullanılırdı. Myelografide kullanılan opak maddelerin araknoidite yol açtığı birçok çalışma ile ispatlanmıştır. Hatta araknoiditin temel nedeni olarak kontrast maddeler sorumlu tutulmuştur.

### **2.9.6. Araknoidit Komplikasyonları**

Araknoid Kist: Sıklıkla opak maddeye bağlı geliştiği saptanmıştır. Benini ve Blanco tarafından kistik ve adeziv araknoidit olarak tanımlanmıştır. Spinal anesteziye bağlı araknoid kist gelişmiş vakalar da mevcuttur. Shah ve arkadaşları çalışmalarında araknoidite bağlı araknoid kist gelişen hastalarda etyolojik faktörlerin çok çeşitli olduğu sonucuna varmışlardır.

Spinal Kord Hasarı: Yapılan birçok hayvan çalışmasında fibröz dokunun ve lenfosit infiltrasyonunun pial damarları oblitere ettiği ve buna bağlı olarak spinal kordda multipl küçük demyelinizasyon alanları geliştiği belirtilmektedir.

Myelomalazi: Araknoidite bağlı olarak kan akımının azalması zamanla iskemiye bağlı kavitasyonlar oluşturur. Spinal kord incelir. Her zaman olmasa da bazen

kavitelerin oluştuğu alanlarda myelomalazi gelişebilir. Myelomalazi olduğunda prognozun daha k6tu olduğu bildirilmektedir.

Ps6domeningosel: Araknoidit ile birlikte ps6domeningosel bildirilmiştir, ancak spinal cerrahi sonrası dura hasarına bağlı paraspinal doku içinde oluşmaktadır. Direkt araknoiditle ilişkisi saptanmamış nadir bir komplikasyondur.

Syringomyeli: Spinal araknoiditin sebebi ne olursa olsun subaraknoid alanda blok oluşturmasına bağlı olarak syringomyeliye yol açabileceği birçok çalışmada belirtilmiştir. Cho ve arkadaşlarının tavşanlarla yaptıkları deneysel çalışmalarında da spinal kord hasarı oluşturulan grup ile kord hasarı ile ya da hasar olmaksızın kaolin ile araknoidit oluşturulan grup syringomyeli açısından kıyaslanmıştır. Çalışma sonucunda araknoiditin syringomyeli oluşumunu artırdığı belirtilmiştir (29).

Hidrocefali: Spinal cerrahinin ardından uzun s6re geçtikten sonra bile adeziv araknoidite bağlı hidrocefali gelişebilmektedir. Koerts ve arkadaşlarının yayınlarında spinal cerrahiden 9 yıl sonra ani gelişen kauda equina sendromu ve beraberinde baş ağrısı ve bulantı, kusma şikayetleri 6zerine yapılan tetkiklerinde hidrocefali saptanan hastalarından bahsedilmiştir (84). Literat6rde ayrıca myelografi ve spinal anestezi ardından adeziv araknoidite bağlı gelişen hidrocefali vakaları mevcuttur.

Torres ve arkadaşları çalışmalarında peridural anestezi uygulamasının ardından spinal adeziv araknoidit gelişen 7 hastayı incelemişler ve hastaların tamamında MRG incelemesinde subaraknoid kist geliştiğini ve 5'inde kordda

kavitasyon oluştuğunu belirtmişlerdir. Ayrıca çalışmada hastaların takibinde tethered kord, Chiari anomalisi ve spinal kord atrofi oluştuğu saptanarak 6 hastaya şant operasyonu uygulandığı ifade edilmiştir (144).

### **2.9.7. Semptomlar**

Adeziv araknoiditin semptomları çok çeşitlidir. Hatta hangi şikayetin sadece adeziv araknoidite bağlı olduğunu anlamak genellikle mümkün olmamaktadır. Semptomların sadece araknoidit gelişen bölgeye ait olmaması, oluşan komplikasyonlara da bağlı olarak hem spinal hem kranial sinir sistemi ile ilgili olabilmesi nedeniyle birçok yazar bu klinik durumu bir sendrom olarak tanımlamaktadır.

Jenik ve arkadaşları araknoidite bağlı gelişen duyu bozukluklarını “baskın syringomyelik duyu defisitleri” olarak tanımlamıştır (7).

**Ağrı:** Araknoiditin en önemli ve en sık grlen semptomu ağrıdır. Araknoidite bağlı ağrı 3 mekanizma ile meydana gelir;

Mekanik etki: Herniye disk ile aynı şekilde skar dokusunun oluşturduğu fiziksel bası sonucu ağrı meydana gelir. Sinir kökü veya arka kök gangliyonu basıya maruz kalır. Sinir kökünün etkilenmesi sonucu ağrı, duyu kusuru, motor bozukluk ve kas spazmları oluşur.

Kimyasal etki: Araknoidit, sadece araknoid zarın inflamasyonu değildir. Aynı zamanda sinir kökü ve gangliyonda inflamasyona maruz kalır. Salınan kimyasal

mediyatörler de ağrıya neden olurlar. Histamin, bradikinin, prostoglandinler, TNF ve IL-1'in ağrıda etkisinin olduğu bilinmektedir.

BOS akım bozukluğu: Şiddetli araknoiditte BOS akımında blok meydana gelir ve buna bağlı syrinks keseleri oluşur. Bazı yazarlar araknoiditteki ağrının temel nedeninin BOS akım bozukluğu olduğunu savunmuştur. Hatta Jenik ve arkadaşları araknoiditin baskın semptomlarının “syringomyelik şikayetler” olduğunu ifade etmiştir (7).

Araknoidit, kronik, dirençli ve nörojenik bir ağrıya yol açar. Bu ağrının tedavisi zordur. Araknoidite bağlı ağrı arka kök gangliyonlarından kaynaklanmaktadır. Normal arka kök gangliyonlarından farklı olarak inflamasyon olan gangliyonlar normal vücut hareketleri ya da nefes almak gibi hafif şiddette uyarana dahi ağrı stimulusu oluşturur.

Ağrı genellikle aktivite ile artar ancak aktivitenin başlamasından bir süre sonra başlar, yavaş yavaş artar ve aniden çok şiddetli ve istirahate dek süren dirençli ağrı haline geçer.

Sıklıkla yanma şeklinde tarif edilen bu ağrıya dizestezi adı verilir. Bu tarz ağrı inkomplet sinir hasarına bağlı oluşmaktadır. “Yanan ayak” şikayeti de sıkça ortaya çıkmaktadır.

Araknoidite bağlı bazı hastalar da ani gelişen sinek ısırmasından elektrik şokuna dek farklı şiddetlerde olabilen geçici ağrı tariflenmektedir.

Bazı duyu kusurları ise araknoidit gelişen alana bağlı değildir. Ağrı oluşturmıyacak uyananlar dahi ( kıyafetin teması, ısı değışikliği) bu durumda ağrıya yol açar. Bu ağrı santral ağrı olarak tanımlanır ve santral sinir sisteminin hipersensitivitesine bağlıdır. Santral ağrı tanısı koymak önemlidir, çünkü bu ağrıya bağlı olarak üst extremiteler de dahil olmak üzere ağrı hissedilen alan çok geniş olur. Sıklıkla ağrının bu kadar yaygın olması hekimi psikolojik nedenlere yönlendirir. Santral ağrı opiatlara yanıt vermediği için tedavisi zordur (7).

Araknoidite bağlı hiperpati yani şiddetli ağrı cevabı gelişebilir. Bu durum genellikle hastanın ağrı eşığinin düşük olduğunu düşündürür. Aslında bu durum ağrı eşığinin düşük olması değil yanıtın yüksek oluşmasıdır. Bu semptom visseral hiperpati olarak da adlandırılabilir. Bu hastalarda mesanenin dolmasına bağlı oluşması gereken normal yanıt yerine ani yanma ve sıkışma hissi oluşur.

Ağrı bel, sırt, her iki bacak, ayaklar, kalça, karın ve perine bölgesinde olabildiği gibi nadiren kollar, eller, göğüste de gelişebilir.

**Uyuşukluk ve karıncalanma:** Sık görülen semptomlardır.

**Derin duyu kusurları:** Derin duyu kusurlarına bağlı olarak hastalarda sendeleme ve düşmeler meydana gelebilir.

**Ataksi, vertigo ve çınlama:** Nadir görülen semptomlardır.

**Motor bozukluklar:** Motor sinir hasarına bağlı bacaklarda güç kaybı gelişebilir. Güç kaybı hafif olabileceği gibi progresyon göstererek hastayı tekerlekli sandalyeye bağımlı hale de getirebilir.

**Halsizlik:** Ani gelişen halsizlik hissi sık görülen yakınmalardandır. Bu durum yürürken bazı kas gruplarının fazla kullanılmasına bağlı oluşabilir.

**Spastisite:** Bacaklarda kas tonusunda artma ve spastisite araknoiditin mobilizasyonu kısıtlayıcı semptomlarındandır. Kas spazmları ağrılı ve geçici olabilir. Hatta ösafagusta spazma bağlı geçici yutma güçlükleri de gelişebilir.

Birçok hastada geceleri olan “huzursuz bacak sendromu” gelişmektedir.

**Otonomik disfonksiyonlar:** Sfinkter kusurları ve seksüel bozukluklar otonom sisteme bağlı gelişen semptomlardır. Nörojenik mesane nedeniyle hasta mesaneyi boşaltmaya başlamakta ve tam olarak boşaltmakta zorluk yaşayabilir. Mesanenin tam boşalamaması tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarına yol açar. Sfinkter kusuru gelişmesine bağlı idrar inkontinansı oluşabilir. Detrusör kası hiperaktivitesine bağlı da mesane hacmi ve basıncı artarak böbreğe doğru reflü ve bunun sonucu olarak da hidronefroz gelişebilir. Noktüri de bu hastalarda karşılaşılan semptomlardandır. Antidepresanlar mesane disfonksiyonlarını daha kötü hale getirebilir (7).

**Bağırsak disfonksiyonları:** Bağırsak bozuklukları araknoidite bağlı oluşabileceği gibi opiatlar ile tedaviye bağlı olarak da meydana gelebilir.

Dispepsi ve kusma şikayetleri nadir oluşan semptomlardır.

**Kan basıncı düzensizlikleri:** Otonom sinir sistemine bağlı gelişebilir. Özellikle ortostatik hipotansiyona bağlı baş ağrısı, baş dönmesi, senkop gelişebilir.

**Reynoud Sendromu:** Reynoud sendromuna bağlı soğuk ekstremiteler de sık karşılaşılan vazomotor bozukluklardandır.

**Sudomotor bozukluklar:** Aşırı terleme ya da terlememe de nadir olmayan yakınmalardandır. Nadiren ise Horner Sendromu ve Adie'nin tonik pupili gelişebilir.

**Ekstremitelerde şişlik:** Bazı hastalarda kollarda ve bacaklarda ödem gelişebilir. Refleks Sempatik Distrofi tanısı konabilen bu hastalarda araknoidite bağlı bu şikayetler gelişebileceği gibi tedavide kullanılan opiatların yan etkisine bağlı olarak da gelişebilmektedir.

**Kilo alma:** Sık görölen bir durumdur. Hareket kısıtlılığı veya ilaç tedavisine bağlı (amitriptilin, gabapentin, ibuprofen, morfin, prednizolon, metilprenizolon) gelişebilir.

**Kognitif bozukluklar:** Anksiyete, unutkanlık, uyku bozuklukları ve depresyon ağrının şiddeti ile bağlantılı olarak ortaya çıkabilen semptomlardır.

Burton araknoidit vakalarında adezyonların sinir köklerinin hareketini engellemesine bağlı olarak lateral lomber disk semptomları geliştiğini ifade etmiştir.

## 2.9.8. Nedenleri

### A) Mekanik nedenler

- 1- Spinal cerrahi (En sık)



2- Multiple lomber ponksiyon

3- Travma

4- Spinal stenoz

5- Kronik disk hernisi

B) Kimyasal nedenler

1- Myelografik kontrast maddeler

2- Peridural steroid enjeksiyonu

3- Peridural anestezi

4- Amfoterisin B, Metotreksat gibi intratekal uygulanan diğer ilaçlar

C) Diğer nedenler

1- Subaraknoid kanama

2- Enfeksiyonlar (Meningit gibi)

3- Familial spinal araknoidit

1999'da yapılan bazı araştırmalarda en sık neden olarak spinal cerrahi (%75) saptanmıştır (7).

Williams ve arkadaşları 45 tavşanla yaptıkları çalışmalarında, 3 grup oluşturmuştur ve deneklerin subaraknoid boşluklarına steril eldiven pudrası, pantopaque ve her ikisini enjekte etmişlerdir. Çalışma sonunda patopaque maddesinin yoğun olarak araknoidit oluşturduğu, her ikisinin birden uygulandığı grupta ise araknoiditin çok şiddetli olduğu ve meningit geliştiği saptanmıştır. Steril eldiven pudrasının da patopaque gibi araknoidit nedeni olduğu ve 2 maddenin birbirinin etkisini bu yönde artırdığını belirtmişlerdir (150).

### 2.9.9. Tanı

Spinal adeziv araknoidit tanısında myelografi, BT, MRG kullanılan tetkiklerdir.

BT ve MR'ın klinik kullanımda yaygınlaşmasından önce spinal araknoidit tanısında myelografi tercih edilen bir tanı yöntemi olarak kullanılmaktaydı. Shaw ve arkadaşları 70'li yıllarda bel ağrısı ve bacak ağrısı tarifleyen 7600 hastaya myelografi yapmışlar ve araknoidit tanısı koyarken bazı kriterlerler kullanmışlardır. Bu çalışmada myelografi kriterleri;

1-Parsiyel veya komplet blok

2-Subaraknoid alanda daralma

3-Sinir kökü foramenlerinde daralma ve sinir köklerinde kalınlaşma

4-Düzensiz kontrast madde dağılımı ve toplanması

5-Daha önce verilmiş kontrast maddenin durması

6-Psödokist oluşumu olarak belirtilmiştir (132).

Johansen ve arkadaşları araknoiditin myelografik bulgularını ikiye ayırmıştır; tip 1'i boş tekal sak görüntüsü ve tip 2'i fokal yada diffüz kontrast madde dolma defekti olarak tanımlamışlardır (77).

Spinal araknoidit tanısı BT myelografi ve MR görüntüleme teknikleri ile konulabilir. Ross ve arkadaşları BT ve MR'daki morfolojik değişiklikleri 3'e ayırmıştır. Birinci grupta MR incelemesinde sinir kökleri tekal sak içinde

kümelenmiş görünümde ancak herhangi bir dural kalınlaşma izlenmemektedir. İkinci grupta sinir köklerinden oluşan küme meninkslerle temas halindedir ve buna bağlı dural kalınlaşma mevcuttur. Üçüncü grupta tekal kese içinde subaraknoid boşluğu oblitere eden yumuşak doku sinyali izlenir ve sadece MRG tetkiki ile bu görüntüyü tümörden ayırt etmek neredeyse imkansızdır (84, 152). Ribeiro MRG'nin spinal araknoidit tanısı koymada %92 sensitif ve %100 spesifik olduğunu belirtmişlerdir (116).

Delamarter'in MRG'e göre yaptığı sınıflama kullanılmaktadır. Delamarter 1990 yılında yaptığı çalışmasında MRG ile tespit ettiği 24 spinal araknoidit vakasındaki değişiklikleri aynı hastalara (20 hastaya) BT myelografi yaparak kıyaslamıştır. Çalışmanın sonucunda MRG ile BT myelografinin mükemmel biçimde korelasyon gösterdiğini belirtmiştir (42).

Teplick ve Haskin'in postoperatif lomber omurganın kontrastlı BT ile incelenmesi ile ilgili çalışmasında 45 lomber cerrahi geçirmiş ve şikayetleri olan hastayı değerlendirmiştir. Çalışmada vakaların yarısında BT' de laminektomi tarafında tekal kesede kalınlaşma saptanmış, ekstradural veya intradural yapışıklıkların veya araknoiditin ayırt edilemediği belirtilmiştir. Bir başka çalışmalarında ise myelografi yaparak tanı koydukları 4 araknoidit vakası değerlendirilmiş ve sonuçta BT' de tekal kesede kalınlaşma olsa da araknoiditin şiddeti arttığı ve yakınmaya neden olduğu zaman myelografide araknoidit görüntüsünün ortaya çıktığı sonucuna varmışlardır (141).

Görüntüleme tetkikleri dışında bazen postoperatif ağrı yakınması devam eden hastalara revizyon cerrahisi uygulanmaktadır. Cerrahi sırasında dura ve araknoidin görüntüsü ile de araknoidit tanısı konulmaktadır.

Bourne araknoidit ile ilgili çalışmasında patolojik bulguları şöyle sıralamıştır (7):

- Dural pulsasyon yokluğu
- Meningeal kalınlaşma
- Mesafede BOS olmaması
- Yabancı cisim reaksiyonu
- Fibrinoid yapışıklıklar
- Sinir kökünde ödem olması
- Sinir kökü çevresinde kalın fibröz bandlar olması
- Opak maddeye bağlı kistler
- Duramaterde kalsifiye plaklar olması

Spinal araknoiditin patolojisi ile ilgili yapılan çalışmalardan biri Hoyland ve arkadaşlarının çalışmasıdır. Bu çalışmada daha önce lomber disk cerrahisi geçirmiş ve revizyon cerrahisi yapılan hastaların 2. cerrahisi sırasında fibrotik olan dokulardan biyopsi alınarak histopatolojik olarak incelenmiştir. Tüm örneklerde organize olmuş kollojen, bazılarında kan damarları hatta proliferasyon

olmuş kapiller damarlar gözlenmiştir. 3 örnekte perivasküler lenfatik infiltrasyon ve ekstravasküler ve intravasküler fibrin dokusu saptanmıştır. 26 vakanın incelendiği çalışmada 14 biyopsi örneğinde yabancı cisime rastlanmıştır. Bunlardan ikisinde yağ içerikli granülatöz dev hücreler içeren ve fibröz doku ile çevrili yabancı madde görülmüş ve mikroradyografisinde yağ içerikli kontrast madde saptanmıştır. Diğer örneklerde fibröz doku içinde fibriler ve tubuler yapıda partiküller izlenmiştir. Ayrıca bu yapıların çevresinde bol miktarda makrofajlar mevcut olup partiküllerin çoğunun da monosit ve multinükleer fagositlerce fagositoza uğratıldığı saptanmıştır. Bu yapılar daha sonra cerrahide kullanılan pamuk içerikli malzemeler ile kıyaslandığında selüloz içeren pamuk parçaları olduğu görülmüştür. Çalışma sonucunda lomber cerrahi sırasında kanama kontrolünün iyi yapılmasının ve özellikle pamuklu pedi kullanımından kaçınılması cerrahi loj lavajının iyi yapılması ile spinal araknoidit riskinin azaltılabileceği vurgulanmıştır (76).

### **2.9.10. Tedavi**

Spinal adeziv araknoidit tedavisi multidisipliner yaklaşımla yapılmalıdır. Birçok yazara göre araknoidit tedavisi olmayan kronik nörojenik ağrı sendromudur ve tedavi daha çok klinik semptomlara yöneliktir. Tedavide temel olarak 2 amaç vardır:

1-Semptomların düzeltilmesi

2-Sekonder problemlerin önlenmesi

Araknoidit tedavisinde nörapatik ağrı için şu tedaviler önerilmektedir.

### 1-İlaç tedavisi

a) Antidepresan ilaçlar

Amitriptilin, Klomipramin, Seroksat, Bupropion

b) Antikonvülzan İlaçlar

Karbamazepin, Okskarbazepin, Gabapentin

c) NMDA Reseptör Antagonistleri

Dekstromorfan, Ketamin

d) Lokal Anestezik Ajanlar

Lidokain, Meksiletin

e) Kas gevşetici ilaçlar

Tizanidin, Diazepam, Klonazepam

f) Nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar

g) Topikal kapsaisin

### 2-İnvaziv Tedaviler

İNA (İntraspinal narkotik analjezi)

Spinal kord stimülasyonu

### 3-Cerrahi Tedavi

Nüks lomber cerrahi

Epidurolizis

Sinir blokajı

### 4-Farmakolojik Olmayan Tedaviler

-TENS (Transkutanöz elektriksel sinir stimölasyonu)

-Akupunktur

### 5-Nöropatik ağrıda deneysel tedaviler

-Memantin hidroklorid: NMDA antagonistidir. 1989'dan beri demans tedavisinde kullanılmaktadır.

-Amantadin: Parkinson hastalığı için kullanılmaktadır.

-NGF: Sinir büyüme faktörüdür.

-İntratekal adenozin

-Morfin ve Magnezyum kombinasyonu: NMDA antagonistidir. Özellikle bu kombinasyonun allodinik semptomları önlediği saptanmıştır.

-Magnezyum hidroksit-malik asit

-Kalsiyum kanal blokörleri: Opiatların etkisini artırarak önemli bir analjezik etki sağladığı tespit edilmiştir.

-Kannabinoidler: Nöropatik ağrı ve Multiple Skleroz tedavisinde etkin bulunmuşlardır.

-Alternatif Tedaviler

-Alfa lipoik asit

-Gamma linolenik asit

-Omega 3 yağ asitleri

-Asetil L karnitin

-Vitamin A, vitamin C, vitamin E, vitamin B kompleksleri, çinko, magnezyum

### **2.9.11. Araknoidit ve Peridural Fibrozisin Farkı**

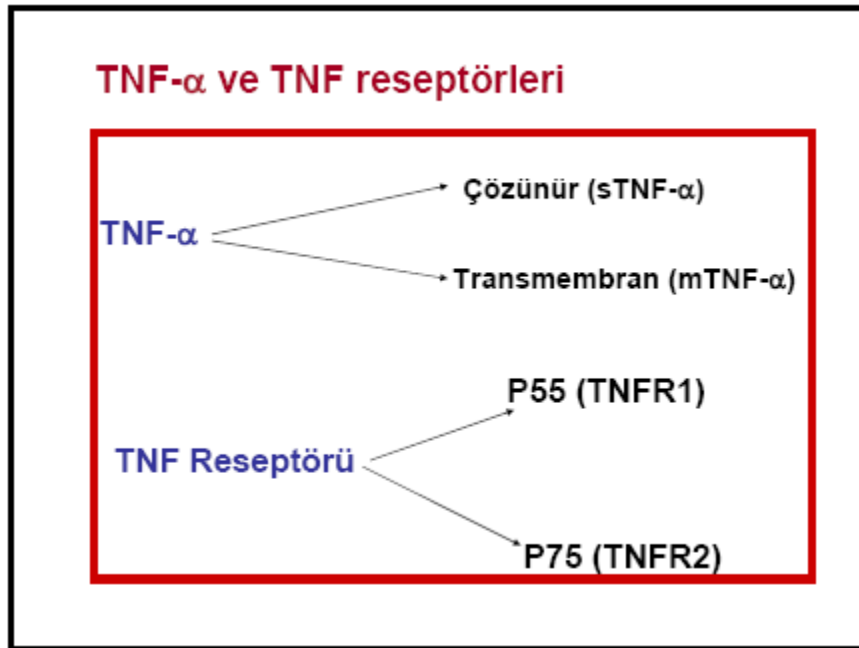
“Araknoidit” ve “Peridural fibrozis” terimleri bir arada kullanılan ve çoğunlukla karıştırılan terimlerdir. Araknoidit intradural gelişen kronik bir inflamasyondur. Araknoidit zar etkilenmiştir. Oysa peridural fibrozis ekstradural ve genellikle postoperatif gelişen bir durumdur. Peridural fibrozis yerine skar dokusu ya da adezyon terimleri de kullanılmaktadır. Oysa araknoidit cerrahi işlem olmaksızın da gelişebilir. Bu iki durum bir arada olduğu zaman genellikle hasta peridural fibrozis tanısı alır ve araknoidit ihmal edilir. Ne yazık ki uzun dönemde komplikasyonları nedeniyle araknoidit peridural fibrozise göre çok daha şiddetli bir inflamasyondur. Peridural fibrozis araknoidit ile benzer semptomlara yol



açabilse de bu şikayetler lokaldır. Araknoidite bağlı gelişen semptomlar çok geniş bir alanda ve çok çeşitli olmaktadır (7).

## 2.10. ETANERSEPT

TNF yani tümör nekrozis faktör inflamatuvar kaskadda lökomotif gibi çalışır ve interlökin 1( IL1) de dahil görevli sitokinlerin üretilmesini tetikler. TNF,  $\alpha$  ve  $\beta$  olmak üzere 2 çeşittir. TNF- $\alpha$ 'nın da 2 tipi vardır; çözünür sTNF- $\alpha$  ve transmembran mTNF- $\alpha$ . Ayrıca 2 tip TNF reseptörü bilinmektedir; p55 TNFR1 ve p75 TNFR2 (Şekil 11).



Şekil 11: TNF

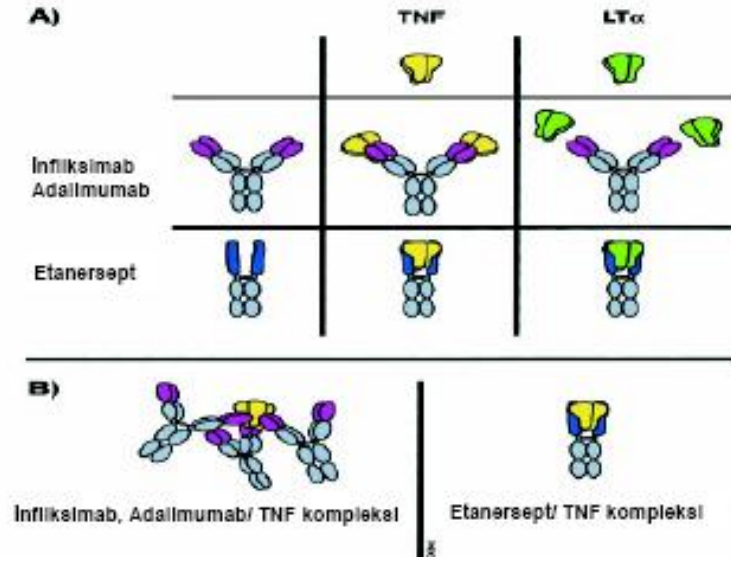
Sinir sisteminde inflamatuvar yanıtta immün sistemin farklı hücreleri, adezyon molekülleri, sitokinler ve kemokinler rol alır. Nöroinflamasyonda kemotaksis

önemlidir. Reaksiyon kontrol edilemediği ve uzadığı zaman iyileştirici fonksiyonu kaybolur ve kendisi hasar oluşturmaya başlar. TNF- $\alpha$  inflamasyon reaksiyonunda önemli bir sitokindir ve travmadan sonraki 1. saatten itibaren sentezlenmeye başlar. Harrington 2005’de yaptığı çalışmasında spinal kord hasarından 1 saat ve 6 saat sonra BOS TNF- $\alpha$  düzeylerinde belirgin artış olduğunu saptamıştır (126). Hayashi ve arkadaşlarının çalışmasında da ilk saatlerde TNF- $\alpha$  ve IL- $\beta$  seviyelerinde hızlı bir artış olduğu tespit edilmiştir (73).

TNF- $\alpha$  inflamasyon kaskadında proinflamatuvar sitokinlerden IL-6, IL-1 ve MIF’in, kemokinlerden MCP-1’in ve büyüme faktörlerinden TGF- $\beta$ ’nin yapımını stimüle eder (137). Pulmoner fibrozis ve asbestozis ile ilgili çalışmalar TNF- $\alpha$ ’nın önemli bir fibrojen olduğunu savunmaktadır (81).

Anti TNF ilaçların klinikte kullanımı 1993 yılında başlamıştır. Anti TNF ilaçlar monoklonal antikorlar ve solübl TNF reseptörleri olmak üzere 2 gruptur. Klinik tedavide kullanımda olan monoklonal antikorlar infliksimab ve adalimumab ve solübl TNF reseptörü ise sadece etanersepttir.

Etanersept insan IgG1’nin Fc kuyruğuyla dimerlenmiş rekombinant p75 TNF reseptörüdür (TNF-RII). %100 insan kaynaklıdır. Etanersept solubl reseptör olduğu için farklı olarak TNF- $\alpha$ ’nın yanısıra makrofajlar ve T hücrelerinden salgılanan lenfotoksin-a (LT-a) veya eski adıyla TNF- $\beta$ ’yi de bağlar (Şekil 12).



Şekil 12: Anti TNF ilaçlar

Etanersept bu özelliklerinden dolayı doku adezyon molekülü ekspresyonunda azalma, solubl adezyon molekülü düzeyinde azalma, TNF- $\alpha$ 'nın hücreler üzerindeki uyarıcı etkisini bloke ederek inflamatuvar hücre migrasyonunu önler.

TNF immün yanıtta önemli bir rol oynadığı için baskılanması fırsatçı enfeksiyon oluşma riskini artırabilir. Ancak Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve Batı Avrupa'da yapılan 3 randomize, çift kör, plesebo kontrollü klinik çalışma analizinde etanersept genel olarak güvenli bulunmuştur (66).

Etanersept başlıca romatoid artrit ve pröriazis olmak üzere psöriatik artrit, ankilozan spondilit ve juvenil kronik artrit gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.

Kontraendikasyonları arasında sepsis, hipersensitivite, multipl skleroz, kontrolsüz diabetes mellitus, immün yetmezlik ve malignite gelişimi bildirilmiştir.

Yan etkiler içinde nörolojik semptomlar; konfüzyon, görmede değişiklik, yürümede zorluk gelişimi, enjeksiyon alanında eritem, pruritus, ağrı, ÜSYE insidansında artış ve antinükleer antikörlerde artış bulunmaktadır.

Genovese ve arkadaşları ratlarla yaptıkları çalışmada Etanersept'in deneysel spinal kord hasarında inflamasyona bağlı sekonder hasarı belirgin biçimde önlediğini ve motor hasarı azalttığını belirtmişlerdir (64).

Yapılan çalışmalarda radikülopatinin temel nedeni olarak TNF- $\alpha$  gösterilmiştir. Arka kök nöronlarında oluşan inflamasyonda TNF- $\alpha$ 'nın etkisini açıklayan çalışmalardan biri Ozaktay ve arkadaşlarının çalışmasıdır. Deneysel çalışmalarda TNF- $\alpha$ 'nın ekzojen verilmesi ile endonöral ödem, Wallerian dejenerasyon, demyelinizasyon ve sinir iletiminde yavaşlama gibi nöropatolojik değişiklikler olduğu ispatlanmıştır. Bu çalışmalarda ayrıca etanersept uygulanarak sinir kökündeki değişikliklerin önlenebildiği savunulmuştur (109,110). Ancak Cohen ve arkadaşlarının 2007'de yaptığı çift-kör, plesebo kontrollü pilot çalışmada tek doz intradiskal etanersept uygulamasının radikülopatiyi azaltmadığı ancak sistemik etanersept tedavisinin etkin olabileceği ifade edilmiştir (31).

Tobinick servikal disk hernisi olan 2 hastada nöropatik ağrı tedavisi için im etanersept uygulamışlar ve ilacın nöropatik ağrı için etkin olabileceğini ifade etmişlerdir (142).

TNF- $\alpha$  blokörleri Crohn ve Romatoid artrit gibi T hücre kaynaklı otoimmün hastalıkların tedavisinde tercih edilse de kronik inflamasyonlarda skar dokusuna

etkisi ile ilgili çalışmalar da mevcuttur. Peridural fibrozis ve araknoiditle ilgili çalışma olmamasına rağmen glomerulonefritte fibrinoid nekrozu ve makrofaj infiltrasyonunu azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda özellikle etanerseptin skar dokusunda tip 4 kollojen ve  $\alpha$ -SMA'yı belirgin olarak azalttığı saptanmıştır (81).

Etanersept'in kronik demyelinizan polinöropati tedavisinde etkin oluğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (28).

Etanersept ayrıca TNF ilişkili beyin inflamasyonu ile karakterize olan Alzheimer Hastalığı ve demans tedavisinde de denenmektedir.

Yapılan deneysel çalışmalarda Etanersept'e bağlı gelişen nörolojik komplikasyon bildirilmemiştir. Ancak literatürde bu konuda bir tane vaka mevcuttur. Pamuk ve Harmandar romatoid artrit nedeniyle 18 ay etanersept tedavisi sonrası C6-7 menenjiom gelişen bir vakayı bildirmişlerdir. Bu alışma etanersept tedavisi ile spinal tümör ilişkisi kurulan tek vakadır (110).

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylandıktan sonra Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. (Etik kurul kod numarası: G. Ü. ET. 09.064).

Çalışmadaki deneklerin temini ve barınmaları Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Laboratuvarı tarafından sağlandı.

Bu deneysel çalışmada 24 adet erişkin 200 +/- 20 mg ağırlığında Wistar cinsi erkek sıçan kullanıldı. Çalışmadaki deneklerin tümü aynı çevre ısı ve nemin korunduğu ortamda herhangi bir beslenme kısıtlanması olmaksızın ve ek besin uygulanmadan, normal içme suyu ve standart rat yemi verilerek tutuldu. Denekler çalışma öncesinde adaptasyon için barınacakları ortamda 10 gün tutuldu.

#### Anestezi ve Cerrahi İşlem

Tüm cerrahi işlemler steril koşullarda gerçekleştirildi. Deneklere intraperitoneal anestezi (Ketalar 8 mg/100 mg) verilerek sedasyon sağlandı. Özel olarak yapılmış tahta tablalar üzerinde prone pozisyon verilerek extremite ve kuyruklarından tespit edildiler. Dorsolomber bölgeleri traş edildikten sonra betadin ile saha temizliği yapıldı. Preoperatif 100 mg/kg Cefotaxim im olarak uygulanıp lumbosakral bölgeye spinöz proçesler boyunca yaklaşık olarak 3 cm cilt insizyonu yapıldı. Cilt-cilt altı geçildikten sonra lumbosakral fascia orta hatta açıldı. Bilateral olarak paravertebral adaleler spinözlerinden subperiostal olarak sıyrıldı ve mesafelere otomatik ekartörler yerleştirildi. Ligamentum flavum ve peridural yağ dokusu eksize edildi. Tüm deneklere küçük rongeurlar kullanılarak

L3-L5 total laminektomi yapıldı. Kanama kontrolü yapıp denekler 2 gruba ve 2 grup da 2 alt gruba ayrıldı.

12 denek kontrol grubu olarak ayrıldı ve ek cerrahi prosedür uygulanmadan cilt 4/0 ipek ile primer olarak kapatıldı. Sonra betadin ile tekrar temizlenip 2 alt gruba ayrıldı. Gruplar 3. haftada ve 6. haftada sakrifiye edilmek üzere 2 ayrı kafese konuldu. Deneklerin post-operatif erken nörolojik muayenelerinde alt ekstremitelerinde kuvvet kaybı tespit edilmedi. 2 ayrı kafeste ancak aynı oda koşulları ve standart diyet altında barındırıldılar.

Diğer 12 denekte de cilt altı ve cilt primer olarak kapatıldıktan sonra betadin ile saha temizlendi ve 2 alt gruba ayrılarak 3. haftada ve 6. haftada sakrifiye edilmek üzere ayrı kafeslere konuldu. Sonra bu 12 deneğe 3 gün boyunca 0,5 mg/kg Etanersept im olarak uygulandı. İşlem sonrası tüm deneklerde cerrahi saha 1 hafta boyunca betadin ile temizlendi ve 10. gün dikişler alındı.

İşlemden 3 hafta sonra kontrol grubundan 6 ve Etanersept grubundan 6 denek yüksek doz pentotal verilmek suretiyle sakrifiye edildi. Ardından lumbosakral alana orta hat cilt insizyonu uygulandı. Çevre dokular dahil olmak üzere spinal kord laminektomi alanında blok halinde eksize edildi. Aynı işlem 6. hafta sonunda diğer 12 deneğe de uygulandı. Cerrahi işlem sonrası ameliyat materyalinin tamamı %10'luk formol içine konuldu ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bölümü'ne gönderildi.

Örnekler 1 gün formalin tespitinde bırakıldıktan sonra % 10'luk formik asit ile 48 saat dekalsifiye edildi. Örnekler çeşme suyu ile yıkandıktan sonra doku

takibine alındı ve parafine gömüldü. Her bir parafin bloktan seri kesitler alınarak, hematoksilin eozin (HE) ile boyandı. Hematoksilin-eozin boyalı kesitler aşağıdaki tabloda verilen kriterlere göre değerlendirilip her bir rat için peridural fibrozis ve araknoidit skoru belirlendi..

Peridural fibrozis hem adezyon derecesine göre hem de Robertson puanlama tablosuna göre hesaplandı (117).

#### Fibrozis Adezyon Derecesi:

Evre 0: Duramateri etkileyen fibrozis yok

Evre 1: Fibröz dokuyla duramater arasında ince fibröz bantlar var

Evre 2: Laminektomi defektinin 2/3'ünden az alanda devamlı adezyon var

Evre 3: Laminektomi defektinin 2/3'ünden daha geniş alanda fibröz dokunun adezyonu var ve/veya fibröz doku sinir köklerine ulaşıyor.

#### Peridural Fibrozis Robertson Puanlama Tablosu:

0:Yapışıklık yok, anatomi bozulmamış

1:Minimal yapışıklık, çok ince skar tabakası

2:Orta derecede skar dokusu ve yapışıklık

3: Yoğun ve duraya çok sıkı yapışık

Araknoidit derecesi aşağıdaki skala baz alınarak belirlendi.

1:Dura serbest, kanal intakt



2:Durada kısmi yapışıklıklar, kanal intakt

3:Durada tam yapışıklık, spinal bası yok

4:Durada tam yapışıklık, spinal bası var

Elde edilen bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda SPSS 14,0 Windows programı kullanılarak yapıldı. Verilerin değerlendirilmesi amacıyla Mann-Whitney U testi kullanıldı.

#### IV. BULGULAR

Çalışmamızda denekler 4 gruba ayrıldı. Sonuçlar bu gruplara göre değerlendirildi.

Kontrol 1 Grubu: 3. haftada sakrifiye edilen sadece laminektomi uygulanan grup (n=6)

Kontrol 2 Grubu: 6. haftada sakrifiye edilen sadece laminektomi uygulanan grup (n=6)

Enbrel 1 Grubu: 3. haftada sakrifiye edilen Etanersept grubu (n=6)

Enbrel 2 Grubu: 6. haftada sakrifiye edilen Etanersept grubu (n=6)

Deneklerin örnekleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bölümü'nde fibrozis adezyon derecesi, peridural fibrozis derecesi ve araknoidit derecesi açısından değerlendirildi. Sonuçlar tablo 2'de gösterilmiştir.

##### **Genel Bulgular**

Hiçbir denekte nörolojik defisit tespit edilmedi. 2 denek enfeksiyon nedeniyle ve 2 denek de BOS kaçağı nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen deneklerin yara iyileşmeleri açısından makroskopik farklılık gözlenmedi.

##### **Kontrol 1 Grubu**

Kontrol 1 grubunda tüm deneklerde fibrozis adezyon derecesi grade 1 (%100) olarak saptandı. Robertson skalasına göre peridural fibrozis değerlendirildiğinde tüm deneklerin derecesi yine grade 1 (%100) olarak saptandı. Bu gruptaki deneklerin araknoidit derecesi ise tüm deneklerde grade 2 (%100) olarak bulundu.

### Kontrol 2 Grubu

Kontrol 2 grubunda 4 denekte fibrozis adezyon derecesi grade 1 (%66,6), 2 denekte fibrozis adezyon derecesi ise grade 2 (%33,3) olarak saptandı. Robertson skalası kullanılarak yapılan peridural fibrozis değerlendirmesinde 1 denekte (K10) grade 2 (%16,6) fibrozis bulunurken, 5 denekte grade 1 (%83,3) fibrozis ile uyumlu görüntü bulundu. Araknoidit derecesi ise 1 denekte (K10) grade 3 (%16,6), 5 denekte de grade 2 (%83,3) olarak tespit edildi.

### Enbrel 1 Grubu

Enbrel 1 grubunda 5 denekte fibrozis adezyon derecesi grade 0 (%83,3) ve 1 denekte grade 1 (%16,6) olarak saptandı. Robertson skalasına göre peridural fibrozis skoru 5 denekte grade 0 (%83,3) ve 1 denekte de grade 1 (%16,6) olarak tespit edildi. Denekler araknoidit açısından değerlendirildiğinde 1 denekte grade 2 (%16,6) araknoidit ve 5 denekte grade 1 (%83,3) araknoidit ile uyumlu bulgular elde edildi.

### Enbrel 2 Grubu

Enbrel 2 grubunda sadece 1 denekte hem fibrozis adezyon derecesine göre hem de Robertson skalasına göre grade 1 fibrozis (%16,6) derecesi saptandı. 5 denekte ise fibrozis adezyon derecesi ve peridural fibrozis derecesi grade 0 (%83,3) olarak bulundu. Araknoidit açısından yapılan değerlendirmede tüm deneklerde (%100) grade 1 araknoidit tespit edildi.

KONTROL VE ÇALIŞMA GRUPLARINDA HİSTOPATOLOJİK İNCELEME SONUÇLARI

Denekler	Fibrozis Derecesi	Adezyon	Peridural Fibrozis Robertson Skalası	Araknoidit Derecesi
KONTROL 1 GRUBU				
K1	1		1	2
K2	1		1	2
K3	1		1	2
K4	1		1	2
K5	1		1	2
K6	1		1	2
KONTROL 2 GRUBU				
K7	1		1	2
K8	1		1	2
K9	1		1	2
K10	2		2	3
K11	2		1	2
K12	1		1	2
ENBREL 1 GRUBU				
E1	0		0	1
E2	0		0	1
E3	0		0	1
E4	0		0	1
E5	1		1	2
E6	0		0	1
ENBREL 2 GRUBU				
E7	1		1	1
E8	0		0	1
E9	0		0	1
E10	0		0	1
E11	0		0	1
E12	0		0	1

## Gruplar Arası Karşılaştırma Sonuçları

### Kontrol grubu (n=12) ve Enbrel grubunun (n=12) Karşılaştırma Sonuçları

Fibrozis adezyon derecesi açısından kontrol grubu (n=12) ile Enbrel grubu (n=12) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,000$ ). Enbrel grubunda adezyon belirgin biçimde az saptandı (Tablo 3).

Tablo 3:Fibrozis Adezyon Derecesi Açısından Kontrol Grubu (n=12) ve Enbrel Grubunun (n=12) Değerlendirilmesi

Gruplar	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Toplam
Kontrol Grubu	0	10 (%83,3)	2 (%16,6)	0	12 (%100)
Enbrel Grubu	10 (%83,3)	2 (%16,6)	0	0	12 (%100)

,

Robertson skalasına göre peridural fibrozis derecesi açısından kontrol grubu (n=12) ve enbrel grubu (n=12) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,000$ ) enbrel grubunda fibrozisin belirgin biçimde az olduğu gözlemlendi (Tablo 4).

Tablo 4: Robertson Skalasına Göre Peridural Fibrozis Derecesi Açısından Kontrol Grubu (n=12) ve Enbrel Grubunun (n=12) Değerlendirilmesi

Gruplar	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Toplam
Kontrol Grubu	0	11 (%91,6)	1 (%8,3)	0	12 (%100)
Enbrel Grubu	10 (%83,3)	2 (%16,6)	0	0	12 (%100)

Kontrol grubu (n=12) ve enbrel grubu (n=12) arasında araknoidit derecesi açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,000). Enbrel grubunda belirgin olarak daha az araknoidit oluşumu saptandı (Tablo 5)

Tablo 5: Araknoidit Derecesi Açısından Kontrol Grubu (n=12) ve Enbrel Grubunun (n=12) Değerlendirilmesi

Gruplar	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Toplam
Kontrol Grubu	0	11 (%91,6)	1 (%8,3)	0	12 (%100)
Enbrel Grubu	11 (%91,6)	1 (%8,3)	0	0	12 (%100)

### Kontrol 1 Grubu ile Enbrel 1 Grubunun Karşılaştırma Sonuçları

3. haftada sakrifiye edilen deneklerin oluşturduğu Kontrol 1 ve Enbrel 1 Grupları her üç parametre açısından kıyaslandı. Değerlendirme sonucunda fibrozis adezyon derecesi ( $p=0,005$ ), Robertson skalasına göre peridural fibrozis derecesi ( $p=0,005$ ) ve araknoidit derecesi ( $p=0,005$ ) açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Enbrel grubunda aynı haftada sakrifiye edilen kontrol grubuna göre belirgin biçimde daha az fibrozis ve araknoidit oluşumu gözlemlendi (Tablo 6, Tablo 7, Tablo 8).

Tablo 6: Fibrozis Adezyon Derecesi Açısından Kontrol 1 Grubu ve Enbrel 1 Grubunun Değerlendirilmesi

Gruplar	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Toplam
Kontrol 1 Grubu	0	6 (%100)	0	0	6 (%100)
Enbrel 1 Grubu	5 (%83,3)	1 (%16,6)	0	0	6 (%100)

Tablo 7: Robertson Skalasına Göre Peridural Fibrozis Derecesi Açısından Kontrol 1 Grubu ve Enbrel 1 Grubunun Değerlendirilmesi

Gruplar	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Toplam
Kontrol 1 Grubu	0	6 (%100)	0	0	6 (%100)
Enbrel 1 Grubu	5 (%83,3)	1 (%16,6)	0	0	6 (%100)

Tablo 8: Araknoidit Derecesi Açısından Kontrol 1 Grubu ve Enbrel 1 Grubunun Değerlendirilmesi

Gruplar	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Toplam
Kontrol 1 Grubu	0	6 (%100)	0	0	6 (%100)
Enbrel 1 Grubu	5 (%83,3)	1 (%16,6)	0	0	6 (%100)



### Kontrol 2 Grubu ve Enbrel 2 Grubunun Karşılaştırma Sonuçları

6. haftada sakrifiye edilen deneklerin oluşturduğu Kontrol 2 Grubu ve Enbrel 2 Grubu her üç parametre açısından kıyaslandı. Değerlendirme sonucunda fibrozis adezyon derecesi ( $p=0,006$ ), Robertson skalasına göre peridural fibrozis derecesi ( $p=0,006$ ) ve araknoidit derecesi ( $p=0,001$ ) açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Enbrel grubunda aynı haftada sakrifiye edilen kontrol grubuna göre belirgin biçimde daha az fibrozis ve araknoidit oluşumu gözlemlendi (Tablo 9, Tablo 10, Tablo 11).

Tablo 9: Fibrozis Adezyon Derecesi Açısından Kontrol 2 Grubu ve Enbrel 2 Grubunun Değerlendirilmesi

Gruplar	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Toplam
Kontrol 2 Grubu	0	4 (%66,6)	2 (%33,3)	0	6 (%100)
Enbrel 2 Grubu	5 (%83,3)	1 (%16,6)	0	0	6 (%100)

Tablo 10: Robertson Skalasına Göre Peridural Fibrozis Derecesi Açısından Kontrol 2 Grubu ve Enbrel 2 Grubunun Değerlendirilmesi

Gruplar	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Toplam
Kontrol 2 Grubu	0	5 (%83,3)	1 (%16,6)	0	6 (%100)
Enbrel 2 Grubu	5 (%83,3)	1 (%16,6)	0	0	6 (%100)

Tablo 11: Araknoidit Derecesi Açısından Kontrol 2 Grubu ve Enbrel 2 Grubunun Değerlendirilmesi

Gruplar	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Toplam
Kontrol 2 Grubu	0	5 (%83,3)	1 (%16,6)	0	6 (%100)
Enbrel 2 Grubu	6 (%100)	0	0	0	6 (%100)

### Kontrol 1 Grubu ve Kontrol 2 Grubunun Karşılaştırma Sonuçları

3 hafta ara ile sakrifiye edilen kontrol grupları kendi aralarında her üç parametre açısından kıyaslandı. Değerlendirme sonucunda fibrozis adezyon derecesi ( $p=0,138$ ), Robertson skalasına göre epiural fibrozis derecesi ( $p=0,317$ ) ve araknoidit derecesi ( $p=0,317$ ) açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 12, tablo 13, tablo 14).

Tablo 12: Fibrozis Adezyon Derecesi Açısından Kontrol 1 Grubu ve Kontrol 2 Grubunun Değerlendirilmesi

Gruplar	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Toplam
Kontrol 1 Grubu	0	6 (%100)	0	0	6 (%100)
Kontrol 2 Grubu	0	4 (%66,6)	2 (%33,3)	0	6 (%100)

Tablo 13: Robertson Skalasına Göre Peridural Fibrozis Derecesi Açısından Kontrol 1 Grubu ve Kontrol 2 Grubunun Değerlendirilmesi

Gruplar	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Toplam
Kontrol 1 Grubu	0	6 (%100)	0	0	6 (%100)
Kontrol 2 Grubu	0	5 (%83,3)	1 (%16,6)	0	6 (%100)

Tablo 14: Araknoidit Derecesi Açısından Kontrol 1 Grubu ve Kontrol 2 Grubunun Değerlendirilmesi

Gruplar	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Toplam
Kontrol 1 Grubu	0	6 (%100)	0	0	6 (%100)
Kontrol 2 Grubu	0	5 (%83,3)	1 (%16,6)	0	6 (%100)

#### Enbrel 1 Grubu ve Enbrel 2 Grubunun Karşılaştırma Sonuçları

3 hafta ara ile sakrifiye edilen enbrel grupları kendi aralarında her üç parametre açısından kıyaslandı. Değerlendirme sonucunda fibrozis adezyon derecesi ( $p=1$ ), Robertson skalasına göre peridural fibrozis derecesi ( $p=1$ ) ve araknoidit derecesi ( $p=0,317$ ) açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 15, Tablo 16, Tablo 17)

Tablo 15: Fibrozis Adezyon Derecesi Açısından Enbrel 1 Grubu ve Enbrel 2 Grubunun Değerlendirilmesi

Gruplar	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Toplam
Enbrel 1 Grubu	5 (%83,3)	1 (%16,6)	0	0	6 (%100)
Enbrel 2 Grubu	5 (%83,3)	1 (%16,6)	0	0	6 (%100)

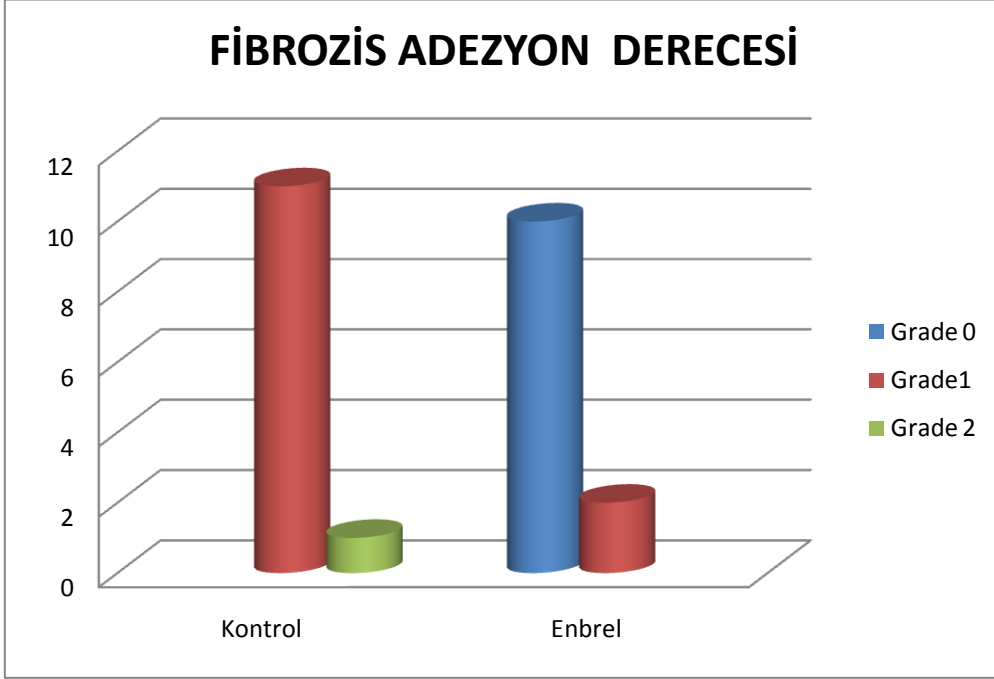
Tablo 16: Robertson Skalasına Göre Peridural Fibrozis Derecesi Açısından Enbrel 1 Grubu ve Enbrel 2 Grubunun Değerlendirilmesi

Gruplar	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Toplam
Enbrel 1 Grubu	5 (%83,3)	1 (%16,6)	0	0	6 (%100)
Enbrel 2 Grubu	5 (%83,3)	1 (%16,6)	0	0	6 (%100)

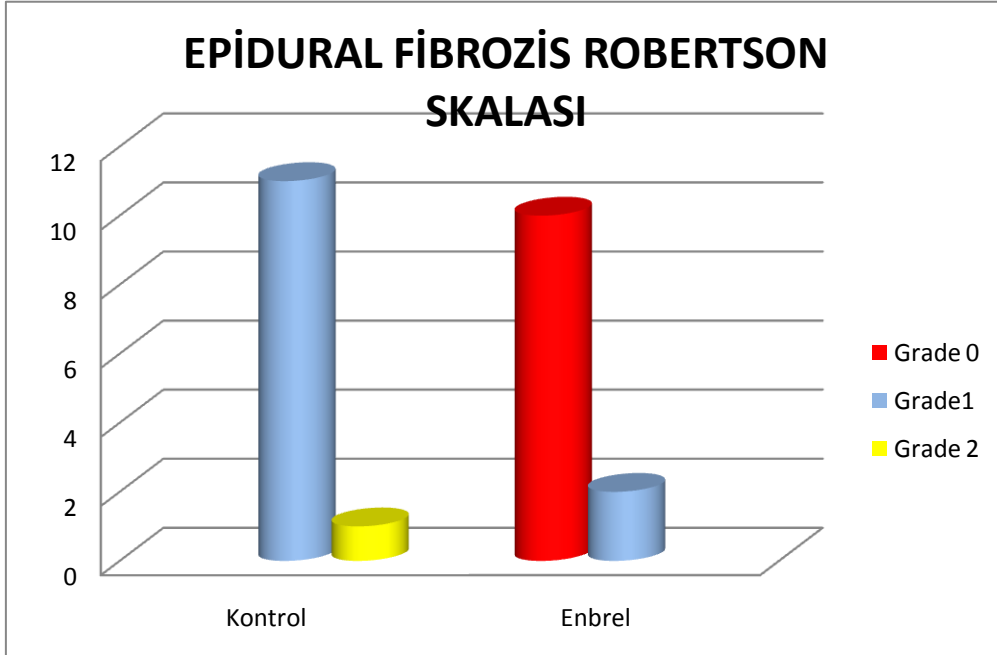
Tablo 17: Araknoidit Derecesi Açısından Enbrel 1 Grubu ve Enbrel 2 Grubunun Değerlendirilmesi

Gruplar	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Toplam
Enbrel 1 Grubu	5 (%83,3)	1 (%16,6)	0	0	6 (%100)
Enbrel 2 Grubu	6 (%100)	0	0	0	6 (%100)

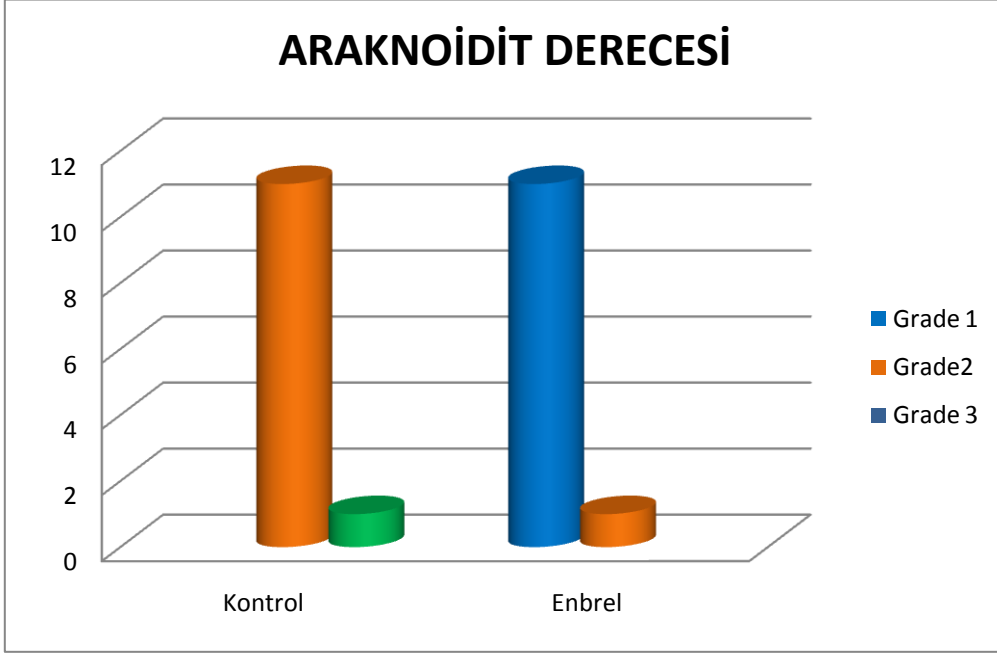
Tablo 18: Fibrozis adezyon derecesi

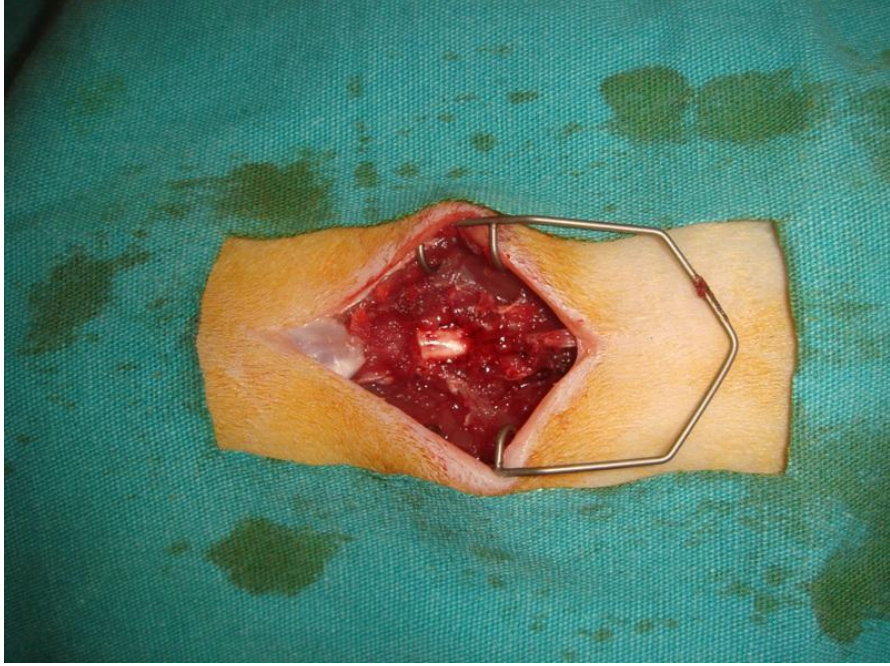


Tablo 19: Peridural fibrozis Robertson skalası

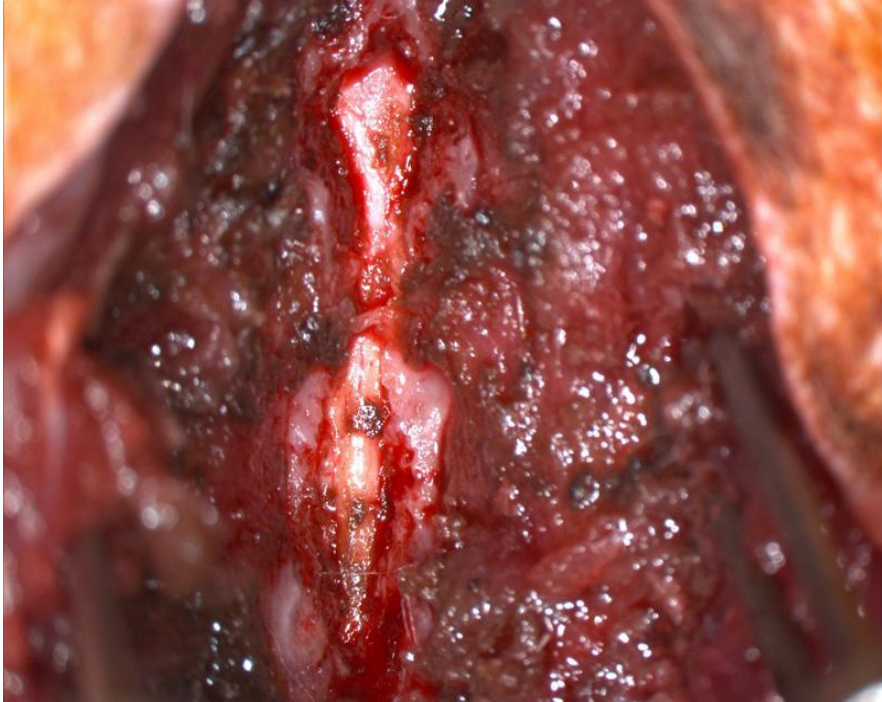


Tablo 20: Araknoidit Derecesi



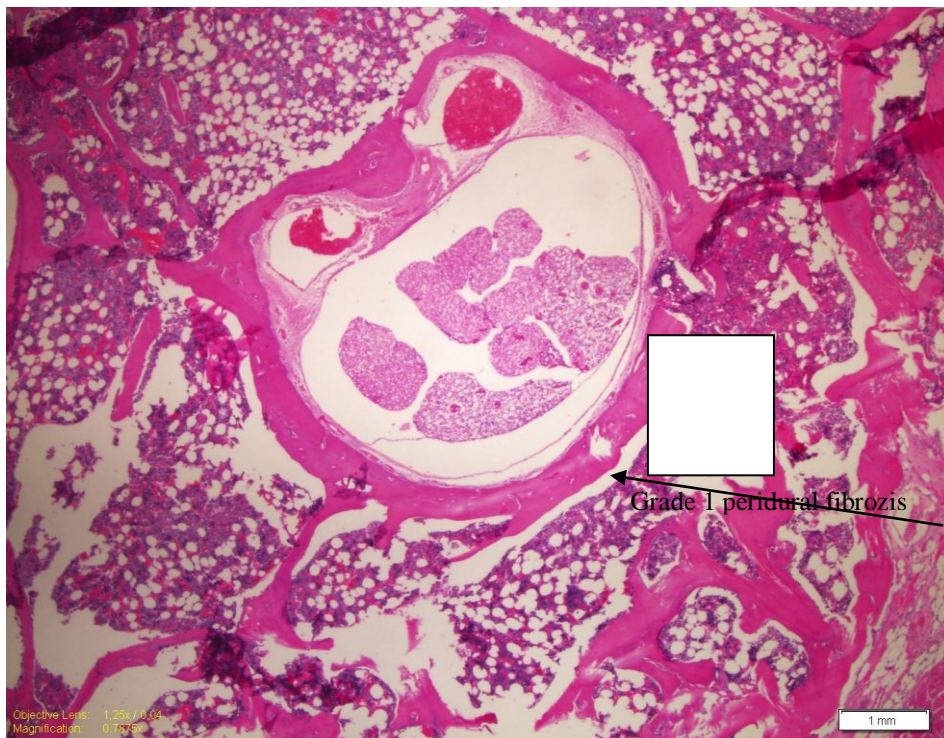


Resim 4: Ratta laminektomi ve duranın görünümü

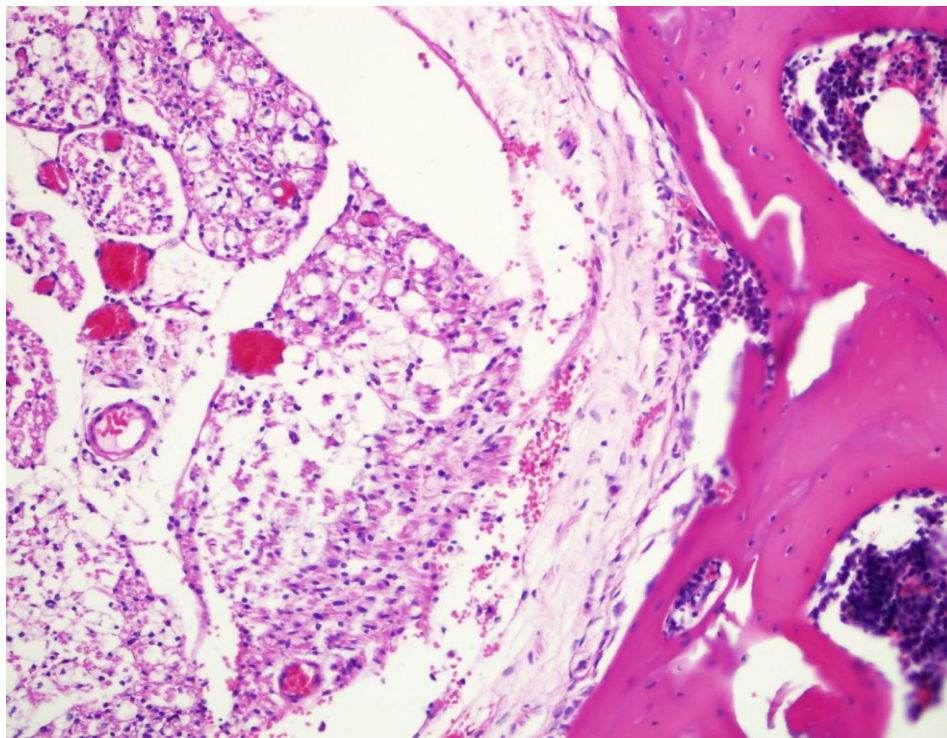


Resim 5: Ratta laminektomi ve duranın görünümü

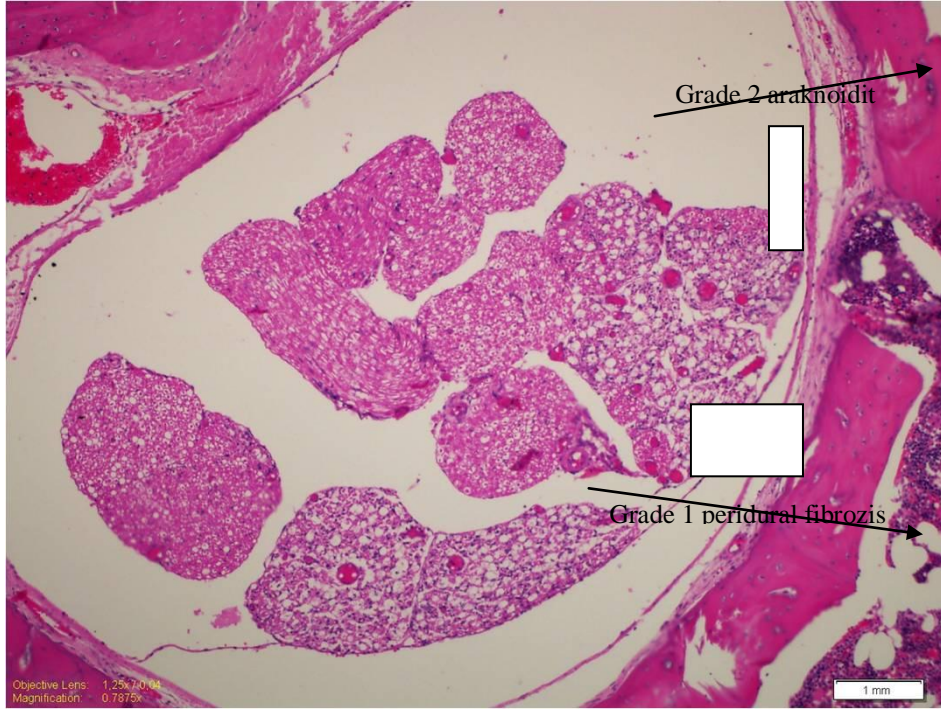




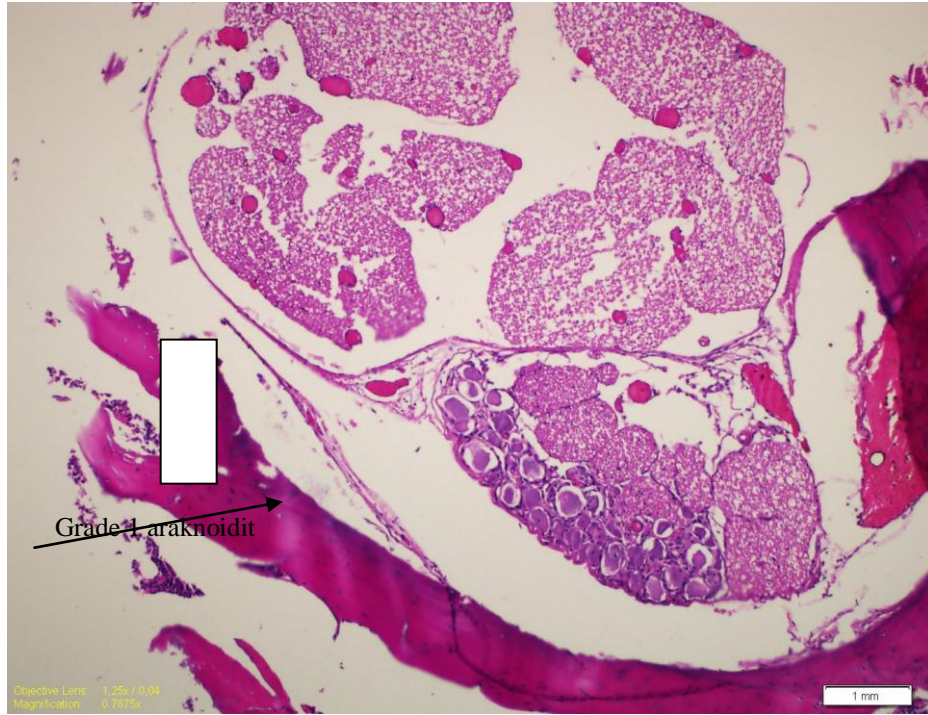
Resim 6: Embrel grubunda grade 1 peridural fibrozis (HE X 40)



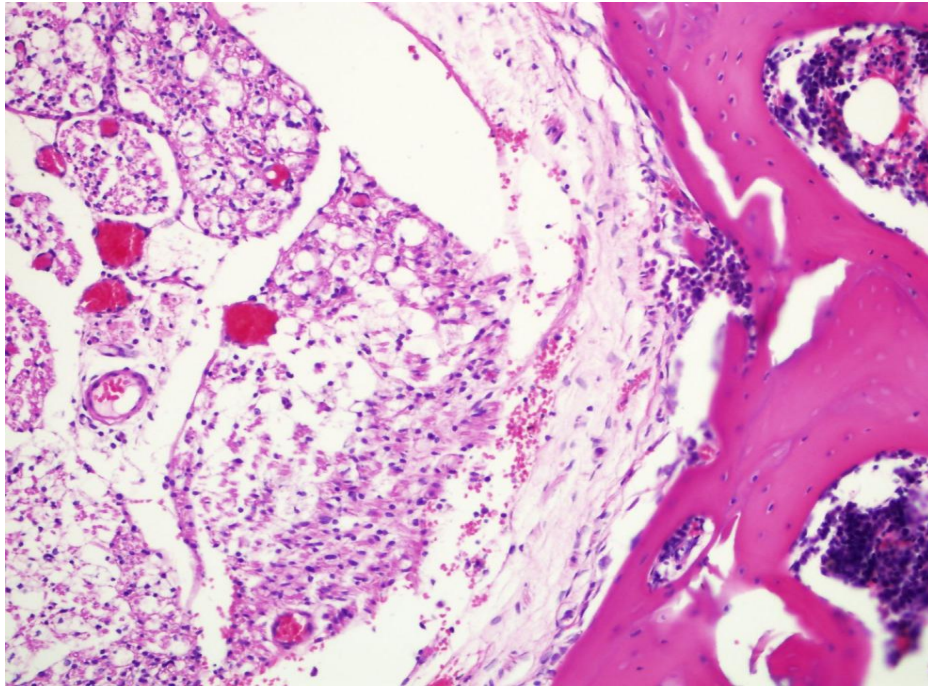
Resim 7: Grade 2 peridural fibrozis (HE X 100)



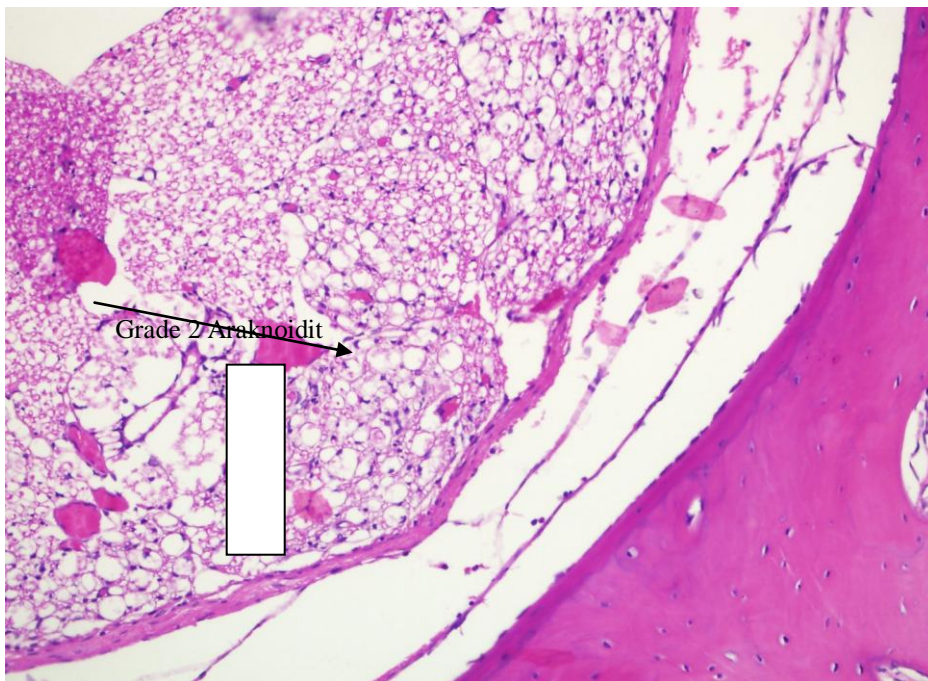
Resim 8: Kontrol grubunda grade 1 peridural fibrozis ve grade 2 araknoidit (HE X 100)



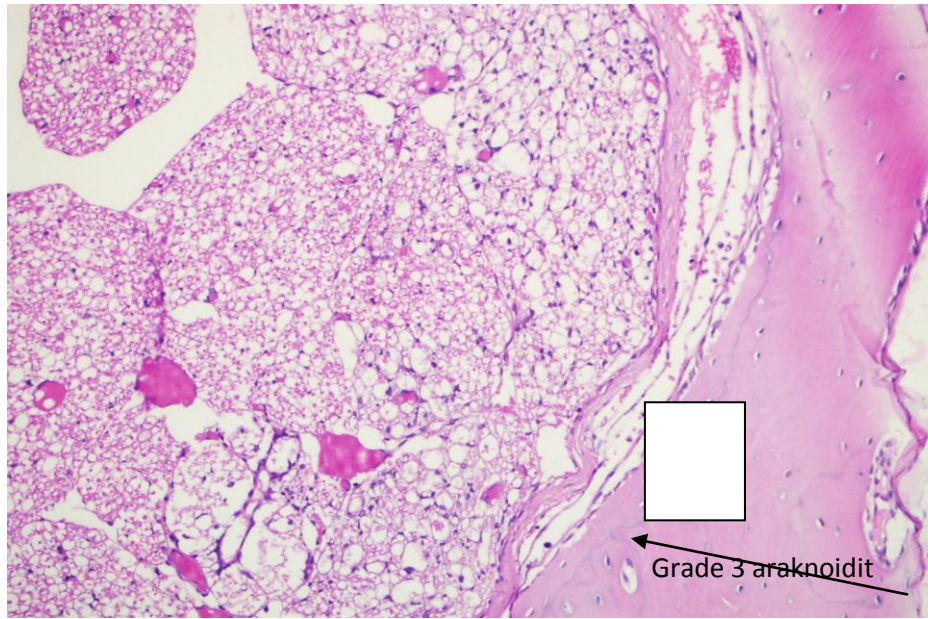
Resim 9: Enbrel grubunda grade 1 araknoidit (HE X 100)



Resim 10: Kontrol grubunda grade 2 peridural fibrozis (HE X 200)



Resim 11: Kontrol grubunda grade 2 araknoidit (HE X 200)



Resim 12: Kontrol grubunda grade 3 araknoidit (HE X 200)

## V. TARTIŞMA

Bel ağrısı toplumda çok yüksek oranda görülen bir yakınmadır. Bel ağrısına bağlı uygulanan spinal cerrahi oranı tüm dünyada cerrahide önemli bir yer kaplamaktadır. Cerrahi sonrası ise hastaların en az %10'unda yakınmalar devam etmektedir. Bunun en önemli sebebi olarak peridural fibrozis ve araknoidit kabul edilmektedir. Araknoidit çok ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Çok uzun yıllardır peridural fibrozisin nedenine ve önlenmesine yönelik deneysel çalışmalar devam etmektedir. Ancak farklı olmalarına rağmen genellikle araknoidit ve peridural fibrozis tek bir hastalık gibi kabul edilmektedir. Araknoiditle ilgili yapılan çalışmalar az sayıdadır.

İlk defa Key ve Ford lomber laminektomi sonrası peridural fibrozisi tanımlamış ve kaynağı olarakta anulus fibrozisi göstermişlerdir ( 80).

La Rocca ve MacNab çalışmalarında peridural fibrozisin paravertebral kas dokusundan kaynaklandığını savunmuş ve laminektomi membranı tanımını kullanmışlardır (92).

Matsui ve arkadaşları'nın 1995'de yaptıkları çalışmalarında lomber cerrahi geçirmiş 10 hastanın MRG ile lomber görüntüleri değerlendirilmiş ve zamana bağlı gelişen değişiklikler ve araknoidit incelenmiştir. Hastaların post-operatif 3, 7, 21, ve 42. günlerinde MR görüntüleri alınmıştır. Araknoidit gelişmesinin diskektomi işleminden ziyade laminektomi ile ilgili olduğu saptanmıştır (99).

Yamagami ratlarla yaptığı çalışmanın sonucunda laminektomi sonrası gelişen araknoiditin şiddetinin direkt olarak yara iyileşmesi ve inflamasyonla ilişkili

olduğunu ve araknoiditi önlemek için cerrahi alana yabancı cisim temasından kaçınılması gerektiğini saptamıştır. Çalışmalarında tüm deneklerde post-operatif 1. gün laminektomi alanında inflamatuvar sürecin başladığını göstermişlerdir. Oluşan adezyonların gruplara göre farklı zamanlarda çözüldüğünü tespit etmişlerdir. Sadece laminar açılım uyguladıkları grupta 1 hafta sonunda, sadece laminektomi yapılan grupta ve ekstradural ipek kalıntılarının bırakıldığı grupta 6. haftada ve laminektomi ardından ekstradural kaolin uygulanan grupta ise 12. haftada araknoidal adezyonların çözülmeye başladığını belirtmişlerdir (152).

Haugton ve arkadaşları yayımlarında araknoiditin gelişiminde meninksler ile nükleus pulposus, diskin anaerobik glikolizi sonucu oluşan laktik asitin ve diskteki glikozaminoglikanların bir komponenti olan kondroitin sülfatın teması sonucu oluştuğunu vurgulamıştır. Deneysel çalışmalarında nükleus pulposusun peridural alana kaçması sonucu yanıt olarak inflamasyon ve araknoidit geliştiğini saptamışlardır (72).

Ayrıca maymunlarla yaptıkları başka bir çalışmada da araknoiditin peridural anestezi madde enjeksiyonu ile ilişkisini incelemiş ve tek ya da birden fazla peridural lidokain enjeksiyonu ile anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (104).

Çabukoğlu ve arkadaşları ratlar ile yaptıkları çalışmalarında laminektomi sonrasında oluşan yapışıklıkların sagittal plan deformitesi ve spinal instabilite ile ilişkisini değerlendirmişlerdir. Çalışmalarında cerrahi öncesi deneklerin yan grafileri çekilmiş ve L4 total laminektomi uygulanmıştır. Bir gruba cerrahi sonrası L3 ve L5 spinöz prosesleri arasına metal tel bağlanarak mesafe azaltılmış ve

lordoz sağlanmış ve bir gruba da L3 ve L5 arasına konulan metal implant sayesinde mesafe artırılarak kifoz oluşunu sağlanmıştır. Sonuğa kifoz oluşturulmuş grupta peridural fibrozisin daha fazla olduğu saptanmıştır (36).

Peridural fibrozisle ve araknoidal yapışıklıklarla ilgili yapılan birėok çalışmada kortikosteroidler kullanılmıştır. Kortikosteroidlerin inflamatuvar hücree yanıtını azaltarak etki etmesi ve kollojenaz aktivitesini artırma özelliği nedeniyle peridural fibrozisi ve araknoidal yapışıklıkları önleyebileceği düşünölmüştür. Klinik kullanımda da halen topikal ve sistemik olarak uygulanmaktadır. Ancak yapılan deneysel çalışmalarda halen etkinliğini gösteren net bir kanıt elde edilememiştir.

Sistemik ya da fokal olarak spinal araknoiditi önlemede kullanılan steroidlerle ilgili tedavi edici etkilerini gösteren yayınlar olduğu gibi araknoidit nedeni olabileceğini savunan çalışmalar da mevcuttur. Benzer bir çalışmada Roche 18 steroide bağlı oluşan araknoidit vakasını değerlendirmiştir (118).

Ceviz ve arkadaşları 1997'de yayınladıkları çalışmalarında 20 rat üzerinde laminektomi sonrası durayı atıktan sonra ürokinaz uygulamışlar ve 20 rat içeren bir grubu da kontrol grubu olarak kullanmışlardır. Çalışma grubu ve kontrol grubundan dokuzar rat 21. günde ve onar rat 42. günde sakrifiye edilerek araknoidit açısından kıyaslanmışlardır. Çalışmanın sonucunda ürokinazın leptomeningeal araknoiditi %48 oranında azalttığı bulunmuştur (27).

Kemaloğlu ve arkadaşları 24 ratlık çalışmalarında laminektomi yaptıktan sonra durayı açmışlardır. 12 rat içeren kontrol grubuna ek işlem yapmamışlardır.

Çalışma grubuna ise dura içine ve dura üzerine rekombinant doku plazminojen aktivatörü uygulamışlardır. 6 hafta sonunda araknoidit açısından grupları kıyasladıklarında rekombinant doku plazminojen aktivatörünün istatistiksel olarak anlamlı biçimde araknoiditi ve peridural fibrozisi önlediğini saptamışlardır (79).

Peridural fibrozis ve araknoiditi önlemede ilaçlar dışında en çok kullanılan maddeler fiziksel bariyerlerdir.

İlk kullanılan ve en sık kullanılan bariyer yağ greftleridir. Langenskiold ve Kiviluoto laminektomi defektini otojen yağ ile doldurarak peridural fibrozisin ve yapışıklıkların azaltıldığını göstermişlerdir (27, 93).

Fibrogen prolil hidroksilaz inhibitörü içeren ve kollojen üreten fibroblastların apopitozunu sağlayan bir üründür. 1998'de yapılan çalışmalarda fibrogen ile tedaviden sonra araknoidit veya skar dokusunun nüks etmediği belirtilmiştir.

1999'da Llado ve arkadaşlarının köpeklerle yaptıkları çalışmalarında politetrafluroetilen kaynaklı spinal membran kullanılmıştır. Laminektomi ardından adezyon oluşumunu önlemede etkin bulunmuştur.

Seki ve arkadaşları peridural fibrozisi önlemede denenen Gore-Tex membranını 3 hastalarında lomber cerrahi ardından dura lateral yüzüne sütüre ederek araknoiditi önlemek için kullanmışlardır. 3 yıllık takibin ardından hastalarda yeniden yakınma gelişmediğini ve MRG tetkikinde araknoidite ait bulgu saptanmadığını ifade etmişlerdir. Gore-Tex'in klinik kullanıma uygun olduğu belirtilmiştir (129).



La Rocca' nın köpekler üzerinde yaptığı çalışmada araknoiditin daha çok lojda hemoraji olmasına ve kalan kan elemanlarına bağlı olduğu savunulmuştur. Root ve dura üzerine silikon membran veya gelfoam serilerek araknoidit ve peridural fibrozis oluşumunun belirgin azaldığı belirtilmiştir (92).

Klopp ve arkadaşları 2008'de koyunlarda laminektomi modeli yaparak caprolactone/lactid film (Mesofol) ile polylactid filmlerin peridural adezyonlarda etkisini araştırmışlardır. Mesofol'ün etkin, güvenilir ve klinik kullanıma uygun olduğunu belirtmişlerdir (83).

Rodgers 2000 ve 2003'deki çalışmalarında adezyon bariyeri olarak içeriğinde carboxy metilsülose ve polietilen oksit bulunan jeli (Oxiplex) ile filmleri kullanmıştır ve her ikisinin de peridural fibrozisi ve yapışıklıkları önlediğini saptamıştır (111, 120).

Akeson ve arkadaşlarının 2005'de yaptıkları çalışmada post-laminektomi adezyonlarını önlemek için yüksek molekül ağırlıklı hyalüranan jel, 0,2mm kalınlığındaki polilaktid bariyer ve 0,02 mm kalınlığındaki polilaktid bariyer kıyaslanmıştır. Düşük molekül ağırlıklı hyalürananın proinflamatuvar olduğu kabul edildiği için kullanılan yüksek molekül ağırlıklı hyalürananın adezyonu önlemede etkin olduğu ve nöral yapılara ek olarak durayı skar dokusundan koruduğu ifade edilmiştir. Çalışmada kullanılan adezyon bariyerlerinden kalın olanı lamina üzerine serilmiş ve ince olanı dura üzerine serilmiştir. İnce olan bariyerin skar dokusu oluşumunu önlemediği hatta kendisine karşı oluşan inflamasyon reaksiyonu sonucu dura üzerinde daha fazla bası oluşturan kalın fibröz tabakaya

yol açtığı tespit edilmiştir. Kalın adezyon bariyerinin ise bir çadır gibi durayı ve nöral yapıları fibrozisten uzakta tuttuğu saptanmıştır (2).

Sabuncuoğlu ve arkadaşları çalışmalarında 21 rat üzerinde L4 laminektomi yaptıktan sonra 7 hayvanda dura üzerine HEMA hidrojel sermiş, 7 hayvanda cis-4-hidroxy-L prolin içeren HEMA hidrojel kullanmış ve cis-4-hidroxy-L prolin'in istatistiksel olarak anlamlı biçimde peridural fibrozisi ve araknoidal yapışıklıkları azalttığını saptamışlardır (126).

Şenel ve arkadaşları ise çalışmalarında 9 tavşanda aralıklı olarak 3 seviye laminektomi yapmış, birer seviye kontrol grubu olarak incelenmişken bir seviyelerine yağ grefti serilmiş ve diğer seviyelere de silikon mesh konulmuştur. Peridural fibrozis ve dural yapışıklıklar yönünden silikon mesh grubunun, kontrol ve yağ grefti konulan alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada tek dezavantaj olarak silikon mesh kalınlığının 0,3 mm olması vurgulanmış ve 0,1 mm silikon mesh ile peridural fibrozisin ve araknoidal yapışıklıkların belirgin olarak önüne geçilebileceği belirtilmiştir (130).

Reigel ve arkadaşları daha önce deneysel çalışmalarda peritonit tedavisinde etkin olduğu saptanan Poloxamer 407 (P407) maddesini tavşanlarla yaptıkları çalışmada araknoiditi önlemede kullanmışlar ve etkin olduğunu saptamışlardır (115).

Kato ve arkadaşları tavşanlarla yaptıkları çalışmada genel cerrahi operasyonlarında kullanılan hyaluronik asit (HA) kaynaklı malzeme kullanmışlardır (145). Hyaluronik asit içeren jel ve ayrıca membran

bulunmaktadır. Kato ve arkadaşları 2 ayrı çalışmada adezyonları önlemek amacıyla bu maddeleri kullanmışlardır. Çalışmalarında inflamasyonu indüklemek amacıyla deneklere rekombinant TNF- $\alpha$  da enjekte ederek cerrahi alandaki inflamatuvar hücre yoğunluğu da kıyaslanmıştır. Çalışma sonunda hyaluronik asit içeren membran ve jel kullanılan gruplarda hem adezyonlar hem de inflamasyon hücre sayısı daha az saptanmıştır. HA'nın antiinflamatuvar etkisi yanında spinal cerrahide adezyonların önlenmesi için kullanılabileceği savunulmuştur (145).

Doğulu ve arkadaşlarının çalışmasında laminektomi sonrası fibrozisi ve inflamasyon reaksiyonunu önlemek için trombin içeren jelatin bariyer (FloSeal) kullanmışlardır. Cerrahi işlemden 4 hafta sonra sakrifiye ettikleri kontrol ve çalışma gruplarını kıyaslamışlardır. Çalışma sonucunda kullanılan malzemenin hem trombin içermesi nedeniyle hem de bariyer özelliği nedeniyle etkin olduğunu saptamışlardır (47).

Kurt ve arkadaşlarının 2009'daki çalışmalarında rat laminektomi modelinde araknoidal yapışıklıkları, peridural fibrozisi ve inflamasyonu önlemek için kontrol grubu ile Gore-tex ve Oxiplex serilen gruplar kıyaslanmıştır. Her iki bariyerin de inflamasyonu ve peridural fibrozisi anlamlı biçimde önlediği belirtilmiştir. Ayrıca Gore-tex'in Oxiplex'e göre araknoidal yapışıklıkların oluşmasında daha etkin olduğu da saptanmıştır (89).

Doğulu ve Kurt 2003'de tavşanlarla yaptıkları çalışmalarında Postoperatif skar dokusunu önlemede Mitomisin C'nin etkin olduğunu saptamışlardır. Daha sonra yapılan birçok çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir (88). Mitomisin –C

göz cerrahisinden sonra skar oluşumunu önlemek için klinikte kullanılmaktadır ve kollojen sentezini azaltıcı etkisi vardır.

Kurt ve arkadaşları 2007'de yaptıkları deneysel çalışmalarında ise Adcon –L, mitomisin C ve aprotininin peridural ve araknoidal yapışıklıklar üzerine etkisini kıyaslamış ve üç ajanında peridural fibrozisi ve araknoidal adezyonları azalttığını tespit etmişlerdir. Ancak aprotinine göre bu etkinin diğer ikisinde daha yüz güldürücü olduğu sonucuna varmışlardır(88).

Benzer bir çalışmada Yıldız ve arkadaşları ratlarda laminektomi sonrası oluşan peridural fibrozis ve araknoidal yapışıklıklar önlemede mitomisin C (MMC), 5 Florourosil ( 5FU) ve siklosporin C'nin (CsA) etkilerini incelemiştir. MMC ve 5FU'nun peridural fibrozisi belirgin derecede azalttığı saptanmıştır. CsA'nın ise hem peridural fibrozisi azalttığı hem de araknoidal yapışıklıkları önlediği ancak inflamatuvar hücelere etki etmediği tespit edilmiştir (153).

Sandoval yaptığı çalışmada tavşanları kullanmış ve postoperatif erken dönemde im nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİD) olan aseklofenak kullanımı ile peridural fibrozisin ve inflamatuvar hücrelerin azaldığını saptamıştır (127).

He ve Revel yaptıkları çalışmada sistemik olarak bir nonsteroid anti-inflamatuvar olan ketoprofen kullanmışlardır. Postoperatif 8, 15, 30 ve 90. günlerde sakrifiye ettikleri kobaylarda patolojik inceleme yapmış ve tedavi grubunda %40 oranında daha az peridural fibrozis geliştiğini tespit etmişlerdir (74).

Araknoiditin laminektomi yapılmasına bağlı olduğunu savunan birçok çalışmaya karşın 1984’de Johansen ve arkadaşları maymunlarla yaptıkları çalışmalarında myelografide kullanılan opak maddeler ile laminektomi işleminin araknoidit üzerine etkisini kıyaslamışlar ve araknoiditin o dönemde kullanılan opak maddelere bağlı olduğunu ancak laminektomi yapılmasının herhangi bir etki oluşturmadığını ifade etmişlerdir (77).

Robertson ve arkadaşları köpeklerde hemilaminektomi ve fenestrasyon sonrası ADCON-L uygulamışlar ve 8. haftanın sonunda deney grubunda kontrol grubuna göre peridural skar dokusunun anlamlı biçimde az olduğunu göstermişlerdir (116). 1997’de Robertson’un Einhaus ile yaptığı benzer çalışmada da ADCON-L’nin peridural fibrozis ve araknoidal yapışıklıkları önlemede etkin olduğu saptanmıştır (51).

Boyacı ve arkadaşlarının 2000’de sıçanlarla yaptıkları deneysel çalışmada skar dokusunun paravertebral kaslardan başlayıp duraya uzandığı vurgulanarak bunun bariyer ile önlenebileceği belirtilmiştir ve çalışmada peridural fibrozisin nlenmesinde ADCON-L denenmiştir. Bariyer olarak seçilen maddenin jel formunda olması ve arada boşluk kalmadan nöral yapıları sarmasının fibrozisi azalttığı ve nöral yapıları koruduğu belirtilmiştir. Sonuçta bu çalışmada da ADCON-L ile yapılan diğer çalışmalara benzer biçime ADCON-L’nin peridural fibrozisi azalttığı saptanmıştır (21).

Bocchi ve arkadaşlarının araknoiditi önlemek için yaptıkları çalışmalarında zinc oksit, hyaluronidaz, retinoik asit ve kolşisin denenmiştir. Özellikle

hyaluronidaz ve kolşisin etkin bulunmuştur ancak uzun dönem sonuçları bilinmemektedir. Ayrıca aynı yazarlar cerrahiye bağlı olmayan yanık skarlarında kortikosteroidlerin en etkin ilaç olduğunu belirtmişlerdir (18).

Emmez ve arkadaşları 2008'deki çalışmalarında araknoidal yapışıklıklar ve fibrozis için laminektomi sonrası farklı dozlarda IFN-Gamma silikon bir katater aracılığı ile uygulanmıştır. Düşük doz (2000 U/d) IFN-Gamma'nın diğer gruplara göre skar dokusu ve araknoidal yapışıklıkların oluşumunu önlemede etkin olduğu tespit edilmiştir (54).

E vitamini ve çinko ile ilgili çalışmalar da mevcuttur. E vitamininin lizozomal enzim salınımı azaltarak antiinflamatuvar etkisiyle yara iyileşmesini azalttığı belirtilmektedir. Çinko fibroblast aktivasyonunu önlemektedir ancak kollojen sentezini stimüle ettiğini ifade eden çalışmalar da bulunmaktadır (7).

Peridural fibrozis ve araknoidal yapışıklar radyoterapi ile de önlenmeye çalışılmıştır.

Gersten ve arkadaşları ratlarda laminektomi öncesi veya sonrası dönemde düşük doz external radyoterapi uygulamasının skar dokusunu ve araknoidal yapışıklıkları önlediğini saptamışlardır (65). Benzer biçimde Bora ve Aykol'un çalışmasında da postoperatif skar dokusunu önlemede radyoterapi denenmiş spinal membran ve radyoterapi uygulanan gruplarda kontrol grubuna kıyasla araknoidal yapışıklıkların daha az oluştuğu ancak her iki tedavi grubunun kendi arasında kıyaslanmasında araknoidit açısından belirgin farklılık olmadığı saptanmıştır.

Çolak ve arkadaşları peridural fibrozisi önlemek amacıyla karbondioksit lazer kullanmışlardır ve bu tedavi ile fibrozisin önlenebileceğini tespit etmişlerdir (39).

Hem peridural fibrozis hem de araknoidit, dokunun hasara karşı oluşturduğu normal inflamatuvar yanıtın sonucunda ortaya çıkmaktadır. Peridural fibrozis hemen hemen laminektomi yapılan tüm hastalarda meydana gelmektedir ancak MRG ile tanı konan birçok vakada belirgin yakınma oluşturmamaktadır. Skar dokusunun duraya ulaştığı ve araknoidit olduğu durumlarda dahi bazen klinik ortaya çıkmayabilir. Nöral yapıların yapışıklıktan dolayı gerildiği ya da fibröz dokunun belirgin kompresyona yol açtığı hastalarda kronik ve tedavisi oldukça zor yakınmalar ortaya çıkmaktadır. Yapışıklıkların duraya dek ulaşmaması için hem deneysel çalışmalarda hem de klinikte bariyer olarak birçok madde kullanılmıştır. Ancak bu maddelerin kendileri de yabancı madde reaksiyonu oluşturabileceği hatta kendilerinin basıya yol açabileceğini düşünerek çalışmamızda araknoiditin ve peridural fibrozisin patolojisinden yola çıkarak inflamasyonu baskılamayı planladık.

Daha önce yapılan deneysel çalışmalarda fibrozis ve araknoidit oluşturmak için laminektomi yapıldığı için biz de bu yolla araknoidit ve peridural fibrozis oluşturduk.

Laminektomi sonrası 1. günde akut inflamasyon görülür ve birkaç gün içinde skar dokusu oluşmaya başlar. Normal bir yara iyileşmesinde inflamasyonu takiben bir çözülme safhası da olmaktadır. Böylece inflamasyona ait hücreler ortadan kalkmakta ve iyileşme, hipertrofik bir granülasyon veya skar dokusu oluşumuna

izin verilmeden tamamlanmaktadır. Yapılan deneysel çalışmalarda 6. haftadan itibaren özölme saptandığı belirtilmiştir. Çalışmamızda kontrol grubu ve Etanersept grubunu kıyaslayabilmek için deneklerimizi 3. ve 6. haftada sakrifiye etmeyi tercih ettik.

Atraknoidit gelişimi peridural fibrozis gibi sıklıkla spinal cerrahiden sonra görölür. Literatürde peridural fibrozis ile ilgili pek çok çalışma olmasına rağmen atraknoidit ile ilgili yeterince çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda enfeksiyon ve BOS kaçağı nedeniyle 4 denek çalışma dışı bırakıldı. Çünkü enfeksiyonun ve BOS kaçağının skar dokusu oluşumunu artırdığı bilinmektedir. 12 kontrol grubunda ve 12 çalışma grubunda olmak üzere 24 Wistar sıçan kullanıldı. Kontrol grubuna laminektomi ardından ek işlem yapılmadı. Çalışma grubuna laminektomiden sonra 3 gün boyunca 0,5 mg/kg Etanersept im olarak uygulandı. Her 2 grup 2'e ayrılarak 3. ve 6. haftalarda denekler sakrifiye edildi. En blok olarak eksize edilen laminektomi alanları histopatolojik olarak değerlendirildi ve görüntölendi. Etanersept uygulanan grupta fibrozis adezyon derecesi, Robertson skalasına göre peridural fibrozis derecesi ve atraknoidit derecesi istatistiksel açıdan anlamlı biçimde az olarak saptandı. Ancak 3. hafta ve 6. hafta grupları kendi aralarında kıyaslandığında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Daha açık olması ve daha yeni olması nedeniyle Robertson skalası kullanıldı.

Birçok çalışmada inflamasyonun oluşma dönemleri ve kollojen birikme dönemleri göz önüne alınarak denekler 3. haftadan sonra sakrifiye edilmiştir. 3. haftada oluşmuş olan kollojen birikiminin 6. haftada henüz özölmeye



başlamadığını ancak bu iki süre arasında belirgin bir farklılık olmadığını saptadık. Ceviz ve arkadaşlarının çalışmasında a bizim çalışmamıza benzer biçimde 3. ve 6. haftalarda sakrifiye edilen gruplar arasında belirgin farklılık saptanmamıştır.

Skar dokusu oluşumu inflamatuvar sürecin uzaması ve kollajen birikimi sonucunda oluşur. Akut inflamasyonun en önemli mediyatörlerinden birisi TNF- $\alpha$ 'dır. Hatta bazı çalışmalarda özellikle spinal inflamasyonda TNF- $\alpha$ 'nın rolünün daha fazla olduğu belirtilmiştir(31, 129,130). Bazı deneysel çalışmalarda da laminektomi sonrası adezyon oluşumunu tetiklemek için rekombinant TNF- $\alpha$  kullanılmıştır. Bu nedenle çalışmamızda hem TNF- $\alpha$ 'yı hem de TNF- $\beta$ 'yı bağlama özelliğine sahip rekombinant TNF reseptörü olan Etanersept kullandık. Ayrıca bu ilaç daha önce lomber cerrahi sonrasında oluşan araknoidit ve fibrozisle ilgili çalışmalara kullanılmamıştır. Ancak yapılan birçok çalışmada skar dokusu ve inflamasyon üzerine olan etkisi belirtilmiştir. Etanersept ile ilgili diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da bu ilacın inflamasyonu önlemede etkin olduğunu tespit ettik. Etanersept uygularken diğer çalışmalarda en sık kullanılan dozu kullandık ve hiçbir hayvanda ilaca bağlı yan etki oluşumu saptamadık.

Peridural fibrozis ve araknoidit spinal cerrahiden sonra gelişen BBCS'nin en önemli nedenidir ve BBCS nedeniyle her yıl yapılan revizyon spinal tedavilerin maliyeti de oldukça büyüktür ve sonucu da sıklıkla yüz güldürücü olmamaktadır. Birçok çalışmada araknoidit tedavisi mümkün olmayan klinik durum olarak ifade edilmiştir (84). Araknoidit oluştuktan sonra adezyonların mikrolizisi yoluyla tedavi edilmeye çalışılmış ve kısa dönemde faydalı olduğu saptanmıştır. Ancak

zor bir tedavidir ve uzun dönem sonuçları da bilinmemektedir (84, 49, 69, 95). Dorsal kolon stimulasyonu ise semptomlara yönelik tercih edilen bir tedavidir (84, 69, 95). Bu nedenle öncelikle amaç peridural fibrozisi ve araknoiditi tedavi etmeye çalışmaktan ziyade önlemeye çalışmak olmalıdır. Normal inflamatuvar yanıtla bağı olarak geliştikleri için yabancı madde olan bariyerler kullanmak yerine bu iyileşme döngüsünü hipertrofik yanıt oluşmadan kırmak hem hasta açısından hem de cerrah açısından daha kolay olacaktır. Ancak bu döngüyü etkileyen ilaçların günümüzde halen sayısı çok az olup kullanım endikasyonları çok kısıtlıdır. Etanersept rekombinant TNF- $\alpha$  reseptörüdür ve çalışmamızda araknoiditi ve peridural fibrozisi önlemede oldukça etkin olduğu saptanmıştır. Bu nedenle bu ilaçla ilgili daha fazla çalışma yapılması, yan etkilerinin daha iyi anlaşılması ve klinik kullanıma daha uygun ve daha ucuz hale getirilmesi belki peridural fibrozisi ve araknoiditi de önlememize yardımcı olabilecektir.

## VI. SONUÇLAR

Bel ağrısı toplumda en sık karşılaşılan sorunlardan birisidir ve hem ekonomik zarara hem de iş gücü kaybına yol açmaktadır. Hastaların yaşam kalitesini bozan bu yakınmanın nedenlerinin başında lomber disk hernileri gelmektedir. Lomber disk hernilerinin çoğunda konservatif yaklaşım yeterli olmakla birlikte dünyada yapılan lomber ameliyat sayısı çok fazladır. Opere edilen hastaların bir kısmında ağrı yakınması düzelmemektedir. Daha önce lomber cerrahi geçirmiş hastalarda yeniden oluşan ya da hiç geçmeyen ağrı yakınmasının olması hastalarda aynı zamanda psikolojik sorunlara da yol açmaktadır. Bu durum yaşam kalitesinin daha fazla düşmesi anlamına gelmektedir. Cerrahi sonrası devam eden ağrının en önemli nedenleri peridural fibrozis ve araknoidit olarak kabul edilmiştir. Peridural fibrozis ve araknoidit gelişen hastalara bazen revizyon cerrahisi önerilmektedir. Ancak revizyon cerrahisinin sonuçları yüz güldürücü değildir. Ayrıca bu cerrahinin hem mekanik zorlukları mevcuttur hem de oluşan yapışıklıklar nedeniyle dura hasarı ve nöral yapıların zedelenme riski fazladır. Bu nedenle önemli olan nokta bu hastaları yeniden tedavi etmekten ziyade peridural fibrozis ve araknoiditin önlenmesidir.

Bugüne kadar peridural fibrozis ve dural yapışıklıkların önlenmesi amacıyla birçok deneysel çalışma yapılmıştır. Çoğunlukla farklı bariyerler kullanılmıştır ancak kullanılan bu materyallerde çoğu zaman yabancı cisim reaksiyonuna neden olmaktadır. Ayrıca bu maddeler bası oluşturarak ağrıya hatta nöral defisitlere neden olabilmektedir. Bazı bariyerlerin zamanla dural hasara yol açtığı da saptanmıştır. En sık kullanılan otojen yağ greftlerinin de zamanla su içeriğini

yitirerek sert bir hale dönüştüğü ve duraya ve dolayısıyla nöral yapılara bası yaptığı, göç ettiği ve inflamasyona yol açtığını belirten yayınlar mevcuttur. Deneysel çalışmalarda etkin bulunan ilaçlar ve radyoterapi de henüz klinik kullanıma girmemiştir.

Araknoidit, peridural fibrozisten farklı olmasına rağmen genellikle tek bir terim gibi algılanmaktadır. Hatta peridural fibrozis tanısı konulan hastalarda araknoidit araştırılmamaktadır. Oysa intradural yapışıklıklara neden olduğu için çok önemli komplikasyonlar gelişebilmektedir. Hidrosefali, syringomyeli ve kord atrofisi gibi komplikasyonları nedeniyle prognozu kötüdür. Kronik santral ve nöropatik ağrıya yol açar ve bu ağrıların tedavisi zordur.

Araknoidit ve peridural fibrozis dokunun travmaya karşı oluşturduğu normal inflamatuvar yanıtın kronikleşmesi ve sonlanmaması sonucu oluşmaktadır. TNF- $\alpha$ 'nın inflamasyonda çok önemli görevleri vardır. Son çalışmalarda özellikle laminektomi ardından gelişen fibrozisten sorumlu tutulan mediyatörlerin başında TNF- $\alpha$  gelmektedir. Etanersept rekombinant TNF- $\alpha$  reseptörüdür ve hem TNF- $\alpha$ 'yı hem de TNF- $\beta$ 'yı inhibe etmektedir.

Araknoidit ile ilgili yeterince çalışma olmaması nedeniyle çalışmamızda Etanersept uygulaması ile peridural fibrozisin yanında araknoiditi önlemeyi amaçladık.

Çalışmamızda 24 adet 200 +/- 20 mg ağırlığında Wistar cinsi erkek sıçan kullanıldı. Denekler önce 2 gruba sonra bu gruplar da her birinde 6 denek bulunan 2 alt gruba ayrıldı. Kontrol 1, kontrol 2, Enbrel 1 ve Enbrel 2 grupları olarak

isimlendirildi. Tüm deneklere steril koşullarda uygun anestezi verildikten sonra L4-5 laminektomi yapıldı. Çalışma grubundaki 12 deneğe cerrahi işlemi takip eden 3 gün boyunca 0,5 mg/kg Etanersept im olarak uygulandı. Kontrol 1 ve Enbrel 1 grubu cerrahi işlemden 3 hafta sonra, kontrol 2 ve Enbrel 2 grubu cerrahi işlemden 6 hafta sonra sakrifiye edilerek laminektomi alanı en blok olarak eksize edildi. Histopatolojik incelemeleri yapılarak grupların fibrozis adezyon dereceleri, Robertson skalasına göre peridural fibrozis dereceleri ve araknoidit dereceleri belirlendi. Sonra sonuçlara göre gruplar istatistiksel olarak kıyaslandı.

Kontrol grubu ve çalışma grubu arasında üç kriter açısından da anlamlı farklılık saptandı. Etanersept uygulanan grupta peridural fibrozis ve araknoidit istatistiksel olarak belirgin biçimde daha az saptandı.

Kontrol gruplarının kendi aralarında kıyaslanmasında peridural fibrozis ve araknoidit açısından belirgin farklılık gözlenmedi.

Etanersept uygulanan grupların kendi aralarında kıyaslanmasında da peridural fibrozis ve araknoidit açısından belirgin farklılık saptanmadı.

Peridural fibrozis ve araknoidit tedavisi oldukça zor olan ve uzun süren klinik durumlardır. Spinal cerrahinin daha başarılı olabilmesi için araknoiditin önlenmesi gerekmektedir. Etanersept, romatoid artrit ve Crohn hastalığı gibi otoimmün kökenli hastalıkların tedavisinde kullanılmakta olup inflamasyonu belirgin olarak azalttığı bilinmektedir. Çalışmamızda postoperatif skar dokusunun ve araknoiditin önlenmesinde oldukça etkin bulunmuştur. Bu konuda daha çok çalışmaların yapılması ve Etanersept'in bu alanda klinik kullanıma uygun hale

getirilmesi peridural fibrozis ve adeziv araknoidit oluşunun önlenmesi açısından önemlidir.

## VII. ÖZET

### LAMİNEKTOMİ SONRASI OLUŞAN ARAKNOİDİTİ ÖNLEMEDE ETANERSEPT'İN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

#### **Amaç**

Çalışmamızda laminektomi sonrası oluşan peridural fibrozisi ve araknoiditi im Etanersept uygulayarak önlemeyi amaçladık.

#### **Materyal ve metod**

Bu çalışmada 24 adet 200 +/- 20 mg ağırlığında Wistar cinsi erkek sıçan kullanıldı. Denekler önce 2 gruba sonra bu gruplar da her birinde 6 denek bulunan 2 alt gruba ayrıldı. Kontrol 1, kontrol 2, Enbrel 1 ve Enbrel 2 grupları olarak isimlendirildi. Tüm deneklere steril koşullarda uygun anestezi verildikten sonra L4-5 laminektomi yapıldı. Çalışma grubundaki 12 deneğe cerrahi işlemi takip eden 3 gün boyunca 0,5 mg/kg Etanersept im olarak uygulandı. Kontrol 1 ve Enbrel 1 grubu cerrahi işlemden 3 hafta sonra, kontrol 2 ve Enbrel 2 grubu cerrahi işlemden 6 hafta sonra sakrifiye edilerek laminektomi alanı en blok olarak eksize edildi. Histopatolojik incelemeleri yapılarak grupların fibrozis adezyon dereceleri, Robertson skalasına göre peridural fibrozis dereceleri ve araknoidit dereceleri belirlendi. Sonuçlara göre gruplar istatistiksel olarak kıyaslandı.

#### **Bulgular**

Kontrol grubu ve çalışma grubu arasında üç kriter açısından da anlamlı farklılık saptandı. Etanersept uygulanan grupta peridural fibrozis ve araknoidit

istatistiksel olarak belirgin biçimde daha az saptandı. Kontrol gruplarının ve Etanersept uygulanan grupların kendi aralarında kıyaslanmasında peridural fibrozis ve araknoidit açısından belirgin farklılık gözlenmedi.

### **Sonuç**

Çalışmamız göstermiştir ki, Etanersept peridural fibrozis ve araknoiditin önlenmesinde etkilidir.

**Anahtar Kelimeler:** Araknoidit, laminektomi, peridural fibrozis, Etanersept



## **VIII. SUMMARY**

### **THE EFFECT OF ETANERCEPT FOR PREVENTION OF ARACHNOIDITIS AFTER LAMINECTOMY**

#### **Object**

In our study, we aim to prevent peridural fibrosis and arachnoiditis after laminectomy by im administration of etanercept.

#### **Material- Method**

24 Wistar male rats, weighted 200 $\pm$  20 mg, were used in our study. Animals firstly divided into two groups and each group also divided into two subgroups containing 6 animals. The groups were named as control 1, control 2, Enbrel 1 and Enbrel 2. Each animal underwent L4-5 laminectomy under sterile conditions and suitable anesthesia. 0,5 mg etanercept was administrated im for three days after surgery to the treatment group. Each animal was sacrificed and the laminectomy areas of animals were excised and blocked after three weeks for groups control 1 and Enbrel 1; six weeks for groups control 2 and Enbrel 2. Fibrosis adhesion degrees, peridural fibrosis according to Robertson scale and arachnoiditis degrees were determined by histopathological examination. Each group were statistically compared due to their results.

#### **Results**

There were significant difference on three criteria between the control group and the treatment group. Peridural fibrosis and arachnoiditis were statistically fewer in the treatment group. There were no significant difference

on peridural fibrosis and arachnoiditis between either control 1 and 2 groups or Enbrel 1 and 2 groups.

### **Conclusion**

Taking all these points into the consideration, Etanercept is an effective agent to prevent peridural fibrosis and arachnoiditis.

**Key Words:** Arachnoiditis, laminectomy, peridural fibrosis and Etanercept

## **IX. KAYNAKLAR**

1. Agrawal A, Agrawal A, Agrawal C, Rohtawi A. An unusual spinal arachnoiditis. *Clinical Neurology an Neurosurgery* 2006;108:775-78.
2. Akeson WH, Massie JB, Huang B, et al. Topical high-molecular-weight hyaluronan and a roofing barrier sheet equally inhibit postlaminectomy fibrosis. *Spine J* 2005;5:180-90.
3. Albelda SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. *FASEB J* 1994;8:504-12.
4. Aldrate JA. Arachnoiditis: The silent epidemic, 2000 JGH Editores.
5. Anderson SR. A rationale for the treatment algorithm of failed back surgery syndrome. *Curr Rev Pain* 2000; 4 (5): 395-406 .
6. Anderson WAD. Synopsis of pathology. İltihap ve onarım. 3. Baskı Nobel Tıp Kitabevi 1986, s:60-86.
7. Andreae-Jones S. The adhesive arachnoiditis syndrome. Available from:  
*URL: <http://www.arachnoiditis.info>*
8. Armstrong JR. Lumbar disc lesions. E.S. Livinstone Ltd. Edinburg. 1967.
9. Ateş Ö, Tarım Ö, Koçak A, Önal ÇS, Çaylı SR, Şahinbeyoğlu B, Tektaş Ş. Üst seviye lomber disk hernileri. İnönü Üniversitesi Dergisi 2002;9(4):249-54.
10. Aydıncağ Ö. Ratlarda lomber laminektomi sonrası ortaya çıkan peridural fibrozisin önlenmesinde temazolomidin etkisi. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 2007.

11. Barshes N, Demopoulos A, Engelhard HH. Anatomy and physiology of leptomeninges and CSF space. In: Abrey M, Chamberlein MC, Engelhard HH, editors. Leptomeningeal metastases. NewYork 2005; 1-16.
12. Bayraktar MK. Adelosan iiyopatik skolyozun cerrahi tedavisinde posterior enstrümantasyon ve füzyon sonuçları. 2008 Uzmanlık Tezi. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
13. Beanes SR, Dang C, Soo C, Ting K. Skin repair and scar formation: the central role of TGF. *Expert Reviews Molecular Med.* 2003;5-8:1-22.
14. Benoist M, Ficat C, Baraf P, Cauchoux J. Postoperative lumbar epiduro arachnoiditis. *Spine* 1994; 5(5):432-436.
15. Berker E. Başarısız bel cerrahisi sendromu. Özcan E, Ayegül Ketenci (Ed.). *Bel Ağrısı Tanı ve Tedavi.* Nobel Kitabevi, İstanbul, 2002: 51-56
16. Bevilacqua MP, Nelson RM, Mannori G, Cecconi O. Endothelial-leucocyte adhesion molecules in human disease. *Annu Rev Med* 1994;45:361-78.
17. Blauw M, Braakman R, Gelpke GJ, Singh R. Changes in radicular function fallowing low back surgery. *J Neurosurg* 1988;69:649-52.
18. Bocchi A, Caleffi E, Toschi S, Stabile M. Pthological scar firmation in burns : New biochemical and moleculer factors in the healing process. *Ann Medit Burns Club* 1995;111:
19. Bora H, Aykol Ş, Akyürek N, Akmansu M, Ataoğlu Ö. Inhibition of scar tissue formation after spinal surgery. External irradiation vs spinal

- membrane. *Internal Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2001;52:507-13.
20. Borenstein DG, Wiesel SW, Boden SD. *Low Back Pain: medical diagnosis and comprehensive management*. 2E. Philadelphia: WB Saunders; 1995: 181-185.
21. Boyacı S, Bekar A, Kocaeli H, Doygun M, Tolunay Ş. Bel cerrhisi sonrası peridural fibrozisin önlenmesinde ADCON-L'nin etkinliği. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2000;10:102-108.
22. Bryant MS, Bremer AM, Nguyen TQ. Autojenic fat transplants in the peridural space in routine lombar spine surgery. *Neurosurgery* 1983;13:67-70
23. Buirski G. Magnetic resonance signal patterns of lumbar discs in patients with low back pain. A prospective study with discographic correlation. *Spine* 1997; 17;10:1199-1204.
24. Bulut G, Doygun M. Lomber disk cerrahisi, peridural fibrozis. Aksoy K, Palaoğlu S, Pamir N, Tuncer R (eds), *Temel Nöroşirürji*. Cilt 2. 1.Baskı. Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık, 2005;1073-1080.
25. Bundschuh CV, Medic MT, Ross JS, et al. Peridural fibrosis and recurrent disk herniation in the lumbar spine: MR imaging assessment. *Am Journal Roentgenology* 1988;150:923-32
26. Burton CV. Lumbosacral arachnoiditis. *Spine* 1978;3(1):24-30.

27. Ceviz A, Arslan A, Ak HE, Inaloz S. The effect of urokinase in preventing the formation of peridural fibrosis and/or leptomeningeal arachnoiditis. *Surg Neurol* 1997;47:124-7
28. Chin RL, Sherman WH, Sander HW, Hays AP, Latov N. Etanercept (Enbrel®) therapy for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurologic Sciences* 2003;210(1-2):19-21.
29. Cho KH, Iwasaki Y, Imamura H, Hida K, Abe H. Experimental model of posttraumatic syringomyelia: the role of adhesive arachnoiditis in syrinx formation. *J Neurosurg* 1994;80(1):133-9.
30. Clemens MJ. *Cytokines*, Oxford 1991 Bios Scientific Publishers Ltd; s: 57-75.
31. Cohen SP, Wenzell D, Hurler RW, et al. A double-blind placebo-controlled dose-response pilot study evaluating intradiscal etanercept in patients with chronic isogenic low back pain or lumbosacral radiculopathy. *Anesthesiology* 2007;107:99-105.
32. Cooper RG, Mitchell WS, Illingworth KJ, Forbes C, Gillespie JE, Jayson MIV. The role of peridural fibrosis and defective fibrinolysis in the persistence of postlaminectomy back pain. *Spine* 1991;16(9):1044-48.
33. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Inflammation and repair. Pathologic basis of disease*. W.B. Saunders Com. Philadelphia. 1994, s:51-92.
34. Cox JM. Age incidence of lumbar disc protrusion. Chap 2. In: (Ed: Cox JM) *Low back pain mechanism, diagnosis and treatment*. Fifth Ed. Williams and Wilkins 1991. pp:106

35. Cyron BM, Hutton WC. Articular tropism and stability of lumbar spine. Spine 1980;5:168-72.
36. Çabukoğlu C, Güven O, Yıldırım Y, Kara H, Ramadan SS. Effect of sagittal plan deformity of the lumbar spine on peridural fibrosis formation after laminectomy. An experimental study in the rat. Spine 2004 29;20:2242-47.
37. Çavdar S. Omurga ve omurilik anatomisi ve embriyolojisi. Zileli M, Özer AF, (Edit). Omurilik ve omurga cerrahisi. 2. Baskı, İzmir, Meta basım, 2002, S:40
38. Çavdar S. Omurga ve omurilik anatomisi ve embriyolojisi. Zileli M, Özer AF (Edit). Omurilik ve Omurga Cerrahisi 2. Baskı, İzmir, Meta Basım 2002 s:33
39. Çolak A, Bavbek M, Aydın NE, Renda N, Açıkgöz B. Effect of CO2 laser on spinal peridural fibrosis. Acta Neurochirurgica 1996;138:162-66.
40. Damjanov I, Linder J. Inflammation and regeneration. Anderson's Pathology. Tenth edition. Mosby, Philadelphia 1996;s:387-416.
41. Day P. Arachnoiditis: a brief summary of the literature. New Zealand Health Technology Assessment Report. Nov 2001
42. Delamarter RB, Ross JS, Masaryk TJ, Modic MT, Bohlmann HH. Diagnosis of lumbar arachnoiditis by magnetic resonance imaging. Spine 1990;15(4):304-10.

43. Demirbaş MA. Üst seviye lomber disk hernilerinde insidans, klinik özellikler, tanı ve tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesi.2000 Uzmanlık Tezi. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
44. Dinarello CA. Differences between anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  monoclonal antibodies and soluble TNF receptors in host defense impairment. J Rheumatol Suppl 2005;74:40-7.
45. Dingman RO. Factors of clinical significance affecting wound healing. Laryngoscope 1973;83:1540-54.
46. Dogulu F, Kurt G, Emmez H, Erdem O, Memis L, Baykaner K, Ceviker N. Topical mitomycin C-induced inhibition of postlaminectomy peridural fibrosis in rabbits. J Neurosurg (Spine) 2003;99(1):76-79.
47. Doğulu F, Durdag E, Cemil B, Kurt G, Ozgun G. The role of FloSeal in reducing peridural fibrosis in a rat laminectomy model. Neurologia Neurochirurgia Polska 2009;43(4):346-51.
48. Doğulu F, Kurt G, Emmez H, Erdem O, Memiş L, Baykaner K, Çeviker N. Topical mitomycin-C induced inhibition of postlaminectomy peridural fibrosis in rabbits. J Neurosurg 2003;99:76-79.
49. Dolan RA. Spinal adhesive arachnoiditis. Surg Neurol 1993;39:479-84.
50. 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 aspect. Spine 1988;13(12):1418-22.
51. 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.
52. Ekmekçi H. Spinal kord yaralanma modelinde ambroksol hidroklorürün morfolojik ve ultrastrüktürel etkisi. 2007 Uzmanlık Tezi. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
53. Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-fox A, Charles P, Katsikis P, Brennan FM, Walker J, Bijl H, Ghayep J. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to TNF-alfa. Arthritis Rheum 1993;36:1681-1690.
54. Emmez H. Lomber laminektomi sonrası ortaya çıkan peridural fibrozisin engellenmesinde lokal uygulanan Gamma İnterferon'un etkinliği ve ADCON-L ile karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 2005.
55. Enlace WA, Ramage EA, Lamp D, Howie SE. A type 2 pattern of immune response predominates in the pulmonary interstisium of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis (CFA). Clin Exp Immunol 1995;101:436-41.
56. Epter RS, Helm S, Hayek SM, Benyamin RM, Smith HS, Abdi S. Systematic review of percutaneous adhesiolysis and management of chronic low back pain in post lumbar surgery syndrome. Pain Physician 2009;12:361-78.
57. Erdine S. Ayrı, Üçüncü Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007; 423

58. Eseoğlu M. Lomber disk herniasyonunda başarisız bel cerrahisi; peridural fibrozis ve nüks olgularının reoperasyondaki başarı skorlanmasının retrospektif incelenmesi. 2008 Uzmanlık Tezi. Prof. Dr. Mazhar Osman Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi
59. Fisher C, Noonan V, Bishop P, Boyd M, Fairholm D, Wing P et al. Outcome evaluation of the operative management of lomber disc herniation causing sciatica. *J Neurosurg* 2004;100:317-24.
60. 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):626-33.
61. Frymoyer JW, Matteri RE, Hanley EN. Failed lumbar disc surgery requiring second operation. A long term fallow-up study. *Spine* 1978;3:7-12.
62. Gasinski EM, Radek M, Jozwiak J, Iyczak P. Peridural fibrosis in lumbar disc surgery-pathogenesis, clinichal problems and prophylactic attemps. *Neurol. Neurochir Pol*34(5):983-993, 2000
63. Geisler FH. Prevention of peridural fibrozis. Current methadologies. *Neurol Res* 1999;21:9-22.
64. Genovese T, Mazzon E, Crisafulli C, Paola RD, Muia C, Bramanti P, Cuzzocrea C. Immunomodulatory effects of etanercept in an experimental model of spinal cord injury. *JPET* 2006;316:1006-16.

65. Gerzten PC, Moossy JJ, Bahri S, Kalend A, Martinez AJ. Inhibition of peridural fibrosis after laminectomy using low dose external beam radiation in a rat model. *Neurosurgery* 1999;44(3):597-602.
66. Gottlieb AB, Leonardi CL, Goffe BS, et al. Etanercept monotherapy in patients with psoriasis: A summary of safety, based on an integrated multistudy database. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:S92-100.
67. Görgülü A, Şimşek O, Çobanoğlu S, İmer M, Parsak t. The effect of peridural free fat graft on the outcome of lumbar disc surgery. *Neurosurgical Review* 2004;27(3):181-84.
68. Greenberg MS. Low back pain. *Handbook Neurosurgery* 3. Ed. 1994; 476-477
69. Guyer DW, Wiltse LL, Eskay ML, Guyer BH. The long range prognosis of arachnoiditis. *Spine* 1989;14:1332-41.
70. Güler C. Lumbar laminektomi sonrası ortaya çıkan epiural fibrozise colchicine ve aprotininin etkinlerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 2005.
71. Harrington JF, Messier AA, Levine A, Szmydynger-Chodobska J, and Chodobski A. Shedding of tumor necrosis factor type 1 receptor after experimental spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2005;22:919-928.
72. Haughton VM, Nguyen CM, Ho KC. The etiology of focal spinal arachnoiditis. An experimental study. *Spine* 1993;18(9):1193-8.

73. Hayashi M, Ueyama T, Nemoto K, Tamaki T, and Senba E Sequential mRNA expression for immediate early genes, cytokines and neurotrophins in spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2000;17:203–218.
74. He Y, Revel M, Loty B. A quantitative model of post-laminectomy scar formation. Effects of a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Spine* 1995;20:557-563.
75. Holmes HE, Rothman RH. Lumbar disc disease: Clinical and computed tomographic evaluation. *Computed tomography of the spine* 1938, New York.
76. Hoyland JA, Freemont AJ, Denton J, Jayson MIV, Thomas AMC, McMillan JJ. Retained surgical swab debris in post-laminectomy arachnoiditis and peridural fibrosis. *J Bone Joint Surg (Br)* 1988;70-B:659-62.
77. Johansen JG, Barthelemy CR, Haughton VM, Lipman BT, Ho KC. Arachnoiditis from myelography and laminectomy in experimental animals. *AJNR Am J Neuroradiol* 1984;5(1):97-9.
78. Karabekir HS, Yaycıoğlu S. Treatment of lumbar disc herniation. *J Turkish Spin Surg* 2007;18(2):67-80.
79. Kemaloğlu S, Ozkan U, Yılmaz F, Nas K, Gur A, Acemoğlu H, Karasu H, Çakmak E. Prevention of Spinal peridural fibrosis by recombinant tissue plasminogen activator in rats. *Spinal Cor* 2003;41:427-31.
80. Key JA, Ford LT. Experimental intervertebral-disc lesions. *J Bone Joint Surg [Am]* 1948;30:621–30.

81. Khan SB, Cook HT, Bhargal G, Smith J, Tam FWK, Pusey CD. Antibody blockade of TNF- $\alpha$  reduces inflammation and scarring in experimental crescenting glomerulonephritis. *Kidney International* 2005;67:1812-20.
82. Kivilioto O. Use of free fat transplants to prevent peridural scar formation. An experimental study. *Acta Orthop Scand Suppl* 1998;164:3-78.
83. Klopp LS, Simon BJ, Bush JM, Enns RM, Turner AS. Comparison of a caprolactone/lactide film (Mesofol) to two polylactide film products as a barrier to postoperative peridural adhesion in an ovine dorsal laminectomy model. *Spine* 2008; 33(14):1518-1526.
84. Koerts G, Rooijackers H, Abu-Serieh B, Cosnard G, Raftopoulos C. Postoperative spinal adhesive arachnoiditis presenting with hydrocephalus and cauda equina syndrome. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2008;110:171-75.
85. Korres DS, Boscainos PJ, Psycharis I, et al. Multiple level noncontiguous fractures of the spine. *Clin Orthop Relat Res.* 1998,411:91-102
86. Kuloğlu M, Atmaca M, Geçici Ö, Tezcan AE. Kronik bel ağrılı hastalara psikiyatrik tanı dağılımı. *Yeni Symposium* 2000; 38(3):124-30
87. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Acute and chronic inflammation. Repair: Cell REgeneration, fibrosis and wound healing. *Basic Pathology* 6. Edition. WB Saunders Company, Philadelphia 2000: 25-60.
88. Kurt G, Aytar MH, Doğulu F, Cemil B, Erdem Ö, Baykaner MK, Çeviker N. A comparison of local effectiveness of mitomycin C, aprotinin and

- Adcon L in experimental peridural fibrosis. *Surgical Neurology* 2008;70:608-13.
89. Kurt G, Cemil B, Durdag E, Erdem O, Çeviker N. Comparison of Oxiplex and Gore-tex effectivity in an experimental peridural fibrosis model. *Neurochirurgia* 2009;20:360-366.
90. Kurt G. Lomber laminektomi sonrası ortaya çıkan peridural fibrozisin önlenmesinde ADCON-L ve 5-Fluorourasilin etkinliklerinin karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 2002.
91. Kutsal YG, Inancı F, Oğuz K, Alanay A, Palaoğlu S. Bel ağrıları. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2008;39:180-193.
92. La Rocca H, Macnab J. The laminectomy membrane. Studies in its evaluation, characteristics, effect and prophylaxis in dogs. *J Bone Joint Surg* 1974;56B:545-50.
93. Langenskiold A, Kiviluoto O. Prevention of peridural scar formation after operations on the lumbar spine by means of fat transplantation. *Clin Orthop* 1976;115:92-5.
94. Law J, Lehman RAW, Kirsch W. Reoperation after lumbar intervertebral disc surgery. *J Neurosurgery* 1978;48:259-263.
95. Long DM. Chronic adhesive spinal arachnoiditis: pathogenesis prognosis and treatment. *Neurosurg Q* 1992;2:296-319.

96. Luskinscas FW, Gimbrone MA. Endothelial-dependent mechanisms in chronic inflammatory leucocyte recruitment. *Annu.Rev.Med.* 1996;47:413-21.
97. MacNab L. Negative disc exploration. *J Bone Joint Surg* 1971;53A:891-903.
98. Male D, Roitt I. Adaptive and innate immunity: Immunology. Roitt I, Brostoff J, Male D (Eds). İkinci Baskı. Churchill Livingstone, London 1991; s: 1-9.
99. Matsui H, Tsuji H, Kanamori M, Kawaguchi Y, Yudoh K, Futatsuya R. Laminectomy-induced arachnoiditis: a post operative serial MRI study. *Neuroradiology* 1995;37(8):660-6.
100. Mello LR, Bernardes CI, Feltrin Y, Rodacki MA. Thoracic spine arachnoid ossification with and without cord cavitation. Report of three cases. *J Neurosurg* 2001;94:115-20.
101. Murphy RW. Nerve roots and spinal nerves in degenerative disc disease. *Clin Orthop* 1977;129:46.
102. Netter FH: Beyin ve omurluğun anatomisi, The Netter Collection of Medical illustration Nervous System, Volume 1: Part I: Anatomy and Physiology, Ed: Brass A, Elsevier Saunders, 2007, pp: 36-66.
103. Netter FH: Embriyoloji, The Netter Collection of Medical illustration Nervous System, Volume 1: Part I: Anatomy and Physiology, Ed: Brass A, Elsevier Saunders, 2007, pp:130-147.

104. Nguyen CM, Ho KC, Haughton VM. Effect of lidocain on the meninges in an experimental animal model. *Invest Radiol* 1991;26(8):745-7.
105. North RB, Campbell JN, James CS, Conover-Walker MR, Wang H, Piantadosi S, Rybock JD, Long DM. Failed back surgery syndrome: 5 year fallow-up in 102 patients undergoing repeated operation. *Neurosurgery* 1991;28(5):685-90.
106. North RB, Campbell JN, Jams CS, et all. Failed back surgery syndrome: 5- year follow up in 102 patients undergoing repeated operation. *Neurosurgery* 1991;28(5):685-91
107. Olmarker K, Larsson K: Tumor necrosis factor (alpha) and nucleus-pulposus-induced nerve root injury. *Spine* 1998; 23:2538–44.
108. Orlin JR, Osen KK, Hovig T. Subdural compartment in pig: a morphologic study with blood and horseradish peroxidase infused subdurally. *Anatomical record* 1991;230:22-37.
109. Ozaktay AC, Cavanaugh JM, Asik I, DeLeo JA, Weinstein JA: Dorsal root sensitivity to interleukin-1 beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor in rats. *Eur Spine J* 2002; 11:467–75.
110. Pamuk ON, Harmandar F. A case of servical spine menengioma fallowing etanersept use in a patient with RA. *Nature Reviews Rheumatology* 2009;5:457-60.
111. Pay S. The use of anti TNF drugs in rheumatic disorders: medical education. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26:430-40.



112. Petty G, Hudgson P, Hare WSC. Symptomatic lumbar spinal arachnoiditis: fact or fallacy? *J. Clin Neuroscience* 2000;7(5):395-99.
113. Philips FM, Cunningham. Managing chronic pain of spinal origin after lumbar surgery: the role of decompressive surgery. *Spine* 2002;27(22):2547-53.
114. Randall L, Braddom. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon El Kitabı (Çeviri ed. Arasıl T). Güneş Kitabevi, s. 557-580,2005.
115. Reigel DH, Bazmi B, Shih SR, Marquardt MD. A pilot investigation of poloxamer 407 for the prevention of leptomeningeal adhesions in the rabbits. *Pediatric Neurosurg* 1993;19(5):250-5.
116. Ribeiro C, Reis FC. Adhesive lumbar arachnoiditis. *Acta Med Port.*1998;11(1):59-65.
117. Robertson JT. Role of peridural fibrosis in the failed back. A review. *Eur Spine J* 1996;5(1):2-6.
118. Roche J. Steroid-induced arachnoiditis. *Med J Aust* 1984;140(5):281-4.
119. Rodgers KE, Robertson JT, Espinosa T, et al. Reduction of peridural fibrosis in lumbar surgery with Oxiplex adhesion barriers of carboxymethylcellulose and polyethylene oxide. *Spine J* 2003;3:277-84.
120. Rodgers KE, Schwartz HE, Roda N, et al. Effect of Oxiplex films (PEO/ CMC) on adhesion formation and reformation in rabbit models and on peritoneal infection in a rat model. *Fertil Steril* 2000;70:831–8.

121. Ross JS, Masaryk TJ, Modic MT, Deamater R, Bohlman H, Wilbur G et al. MR imaging of lumbar arachnoiditis. *AJR Am J Roentgenol* 1987;149:1025-32.
122. Ross JS. Non mechanical inflammatory causes of back pain: current concepts. *Skeletal Radiol* 2006
123. Rothman RH, Simeone FA. Lumbar disc disease. *The Spine* 1975; 9.
124. Saal J. Nonoperative treatment of herniated lumbar intervertebral disc with radiculopathy. *Spine* 1989;14(4):431-37.
125. Saal JS, Franson RC, Dobrow R, Saal JA, White AH, Goldthwaite N. High level of inflammatory phospholipase A2 activity in lumbar disc herniations. *Spine* 1990;15(7):674-678.
126. Sabuncuoğlu H, Bavbek M, Gurpinar A, Onur MA, Kose K, Sabuncuoğlu B. The effect of cis-4-hydroxy-L-proline on postlaminectomy peridural fibrosis. *J Turkish Spin Surg* 2008; 19(4):355-72.
127. Sandoval MA, Hernandez-Vaquero D. Preventing peridural fibrosis with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur Spine J* 2008 17:451-55.
128. Schwicker D. Cost effectiveness of lumbar disc surgery and of a preventive treatment for peridural fibrosis. *Eu Spine J* 5(Suppl) 1996;21-25.

129. Seki T, Hida K, Yano S, Iwasaki Y. Expansive duralplasty and subarachnoid reconstruction for spinal adhesive arachnoiditis using Gore-Tex surgical membrane. *No Shinkei Geka* 2004;32(12):1247-51
130. Senel A, Gokyar A, Baris S, Celik F. The use of silikon mesh for prevention of postlaminectomy peridural adhesions. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 1998;8:72-7.
131. Shapiro S. Cauda equina syndrome secondary to lumbar disc herniation. *Neurosurg* 1993;32:743-47.
132. Shaw MDM, Russell JA, Grossart KW. The changing pattern of spinal arachnoiditis. *J Neurol Neurosurg Psic* 1978;41:97-107.
133. Shekelle P. The epidemiology of low back pain. In: Giles LGF, Singer KP. *Clinical anatomy and management of low back pain*. Butterworth-Heineman, Oxford 1997.
134. Shiraishi T, Crock HV, Reynolds A. Spinal arachnoiditis ossificans. *Eur Spine J* 1995;4:60-63.
135. Sütpideler NH. Lomber diskektomi operasyonu sonrası omurgada oluşan direk radyografik değişiklikler. 2006 Uzmanlık Tezi. Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi
136. Sybert GW. Arpin-Sybert E.J. Evaluation and management of the failed back syndrome. Youmans J.R. *neurological Surgery (CD)*. ABD: W.B. Saunders Company, 1997

137. Şenel A. Lumbosakral posterior yaklaşımlar. Aksoy K (Edit). Temel Nöroşirürji 1. Baskı Ankara 2005 s:1016-19.
138. Tam FW, Smith J, Morel D, et al. Development of scarring and renal failure in a rat model of crescentic glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 1999;14:1658–1666.
139. Tekelioğlu M. Vertebra embriyolojisi, Vertebra Ankara (Ege R): Türk Hava Kurumu Basımevi; 1992.s.15-19.
140. Temel SG, Öztürk Ç, Temiz A, Ersözlü S, Aydın A. A new material for prevention of peridural fibrosis after laminectomy. K Spinal Disord Tech 2006;19:270-75.
141. Teplick JG, Haskin ME. Intravenous contrast-enhanced CT of the postoperative lumbar spine. Improved identification of recurrent disc herniation, scar, arachnoiditis and discitis. AJR 1984;143:845-55.
142. Tobinick EL. Targeted etanercept for discogenic neck pain : Uncontrolled open-label results in two adults. Clinical therapeutics 2003;25(4):1211-18.
143. Toplamaoğlu H. Lomber disk herniyasyonu. Aksoy K (Edit). Temel Nöroşirürji 1. Baskı Ankara 2005 s:1056
144. Torres D, Bauso Toselli L, Vecchi E, Leiquarda R, Doctorovich D, Merello M, Guevara J, Noques M. Spinal arachnoiditis as a complication of peridural anesthesia. Medicina (B. Aires) 1993;53(5):391-6.

145. Tsuyoshi K, Hirotaka H, Hiromichi K, Kenichi S. Evaluation of hyaluronic acid sheet for the prevention of postlaminectomy adhesions. *The Spine Journal* 2005 5:479-88.
146. Uçar K. Cepae ekstresi-allantoin ve heparinin lokal uygulananımı ile epiural fibrozisi önlemedeki etkinliğinin araştırılması. 2007 Uzmanlık Tezi. İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi
147. Ward NG. Tricyclic antidepressants for chronic low back pain. Mechanisms of action and predictors of response. *Spine* 1986;11:661-65.
148. Whittle IR, Dorsch NW, Segelov JN. Symptomatic arachnoiditis ossificans. Report of two cases. *Acta Neurochir (Wien)* 1982;65:207-16.
149. Wilkinson LS, Eison E, Saifuddin A. Defining the use of gadolinium enhanced MRI in the assessment of the postoperative lumbar spine. *Clin Radiol* 1997;52(7):530-34.
150. Williams AG, Seigel RS, Kornfeld M, Whorton JA. Experimental production of arachnoiditis with glove powder contamination during myelography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1982;3(2):121-5.
151. Williams AL, Houghton VM. Computed tomographic evaluation of lumbar and thoracic degenerative disc disease. *Computed tomography of the spine* 1983.
152. 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(13):1774-81.

153. Yıldız KH, Gezen F, Iş M, Çukur S, Doşoğlu M. Mitomycin C, 5-Fluorouracil and cyclosporin prevent peridural fibrosis in an experimental laminectomy model. *Eur Spine J* 2007; 16:1525-30.
154. Yoganandan N, Halliday A, Dicman C. Practical anatomy and fundamental biomechanics. Benzel E ed. In: *Spine surgery, techniques, complications, avoidance and management*. Vol 1, Churchill Livingstone, Philadelphia 1999, S:93-117.
155. Young WF, Jallo J. Failed back surgery syndrome. *Contemporary Neurosurgery* 1993;15(21):1-6.

## **X. ÖZGEÇMİŞ**

**Adı:** Cansel

**Soyadı:** Aydın

**Doğum Yeri ve Tarihi:** Karabük, 16.04.1979

**Eğitimi:** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 1997-2003

Karabük Anadolu Lisesi 1990-1997

Karabük Fevzi Çakmak İlkoluku 1985-1990

**Yabancı Dili:** İngilizce

**Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:** Türk Nöroşirürji Derneği

### **Bilimsel Etkinlikleri:**

Nöroşirürji Board Sertifikası Ekim 2008

Bilimsel çalışmalar:

1. Klivus yerleşimli plazmositom: TND 19. Bilimsel Kongresi 2005
2. Lomber vertebraya leiomyosarkoma metastazı: TND 20. Bilimsel Kongresi 2006
3. Postoperatif heparin tedavisinin geç komplikasyonları: TND 21. Bilimsel Kongresi 2007
4. Pleomorfik Ksantoasrtositom vakası: TND 21. Bilimsel Kongresi 2007
5. ACC: vaka sunumu: TND 21. Bilimsel Kongresi 2007
6. Morquio sendromu ve servikal myelopati: Sinir Sistemi Cerrahisi Derneği 3. kongresi 2007
7. Pleomorphic Xanthoastrocytoma of childhood: 5th meeting of the asian society for neuro-oncology 2007
8. Morquio Syndrome and cervical myelopathy: ISPN 2007
9. Çocukluk çağı PNET'lerde agresif yaklaşım sonuçları 10 Olgu: Sinir Sistemi Cerrahisi 3. Kongresi 2007

10. Vertebra tümörleri ve paraspinal tümörler için doz yoğunluk ayarlı radyoterapi: TND (ek sayı)
11. Menengioma tümör metastazı: TND 22. Bilimsel Kongresi 2008
12. PCA yerleşimli PNET: Case report: TND 22. Bilimsel Kongresi 2008
13. Spinal vasküler malformasyon TND 23. Bilimsel Kongresi 2009
14. Gliosis – nüks tümör TND 23. Bilimsel Kongresi 2009
15. Unilateral karotid juguler ve vagala paraganglioma birlikteliği- olgu sunumu TND 23. Bilimsel Kongresi 2009
16. İntrakraniyal Rosai-Dorfman Hastalığı TND 23. Bilimsel Kongresi 2009
17. Piloitik Astrositom-Kavernom? TND 24. Bilimsel Kongresi 2010
18. Nadir ama önemli bir patoloji: Rathke Kleft Kisti TND 24. Bilimsel Kongresi 2010
19. Serebellopontin kçşe yerleşimli diffüz astrositom olgusu TND 24. Bilimsel Kongresi 2010
20. Lomber intradural hemanjioperisitoma TND 24. Bilimsel Kongresi 2010
21. Vagus nevre stimulation (VNS) for medically refractory epilepsy in children: experience of medical school of Gazi University TND 24. Bilimsel Kongresi 2010
22. Aplasia cutis congenita associated with multiple congenital anomalies: case report. Turk Neurosurgery 2010;20(1):66-





T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
REKTÖRLÜĞÜ  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı

46.149.12009

SAYI : B.30.2.GÜN.0.05.06.00/123 - 16225  
KONU:

Sayın


Doç.Dr.Gökhan KURT  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı  
Öğretim Üyesi

G.Ü.ET-09.064 kod numaralı ve *"Etanercept'in Laminektomi Sonrası Oluşan Araknoiditi Önlemede Etkisi"* başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-09.064 and entitled *"The effect of etanercept for arachnoiditis after laminectomy"* is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

  
Prof.Dr.Gökhan ALPASLAN  
Gazi Üniversitesi  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı