

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

**SIÇANLARDA LAMİNEKTOMİ SONRASI GELİŞEN
PERİDURAL FİBROZİS ÜZERİNE TİMOKİNON' UN
ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK VE STEREOLOJİK
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Dursun TÜRKÖZ

SAMSUN-2015

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

**SIÇANLARDA LAMİNEKTOMİ SONRASI GELİŞEN
PERİDURAL FİBROZİS ÜZERİNE TİMOKİNON' UN
ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK VE STEREOLOJİK
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Dursun TÜRKÖZ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Enis KURUOĞLU

SAMSUN-2015

TEŞEKKÜR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda bulunduğum süre içinde uzmanlık eğitimime bilgi ve deneyimleriyle katkısı olan başta sayın Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Cengiz ÇOKLUK'a, eğitimim süresi içerisinde emekli olan ve Üniversite değiştiren saygı değer hocalarıma, Anabilim Dalımızda görev yapan ve mesleki yetişmemde büyük katkısı bulunan tüm değerli hocalarıma ve Tez danışmanlığımı yapan Yrd. Doç.Dr. Enis KURUOĞLU'na,

Tez çalışmalarımın başlatılması ve yürütülmesinin her aşamasında desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Süleyman KAPLAN ile Yrd. Doç. Dr. Mehmet Emin ÖNGER'e,

Tez çalışmalarım boyunca güler yüzlerini ve yardımlarını eksik etmeyen Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı Asistanlarından Arş. Gör. Ömür DENİZ'e ve Arş. Gör. Gamze ALTUN'a,

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım ve kader birliği yaptığım tüm asistan arkadaşlarıma, eğitim sürecinin servis ve ameliyathane aşamalarında yardımlarını gördüğüm ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, değerli servis sorumlu hemşiresi Özlem BEYAZ ve ameliyathane hemşiremiz Tülay Acar YILMAZ'a,

Gösterdikleri dostluklarından dolayı 7 ve 8 nolu ameliyathanede beraber çalıştığım tüm anestezi ekibi, cerrahi teknisyen ve servisimizdeki tüm hemşire, paramedik ve personel arkadaşlara,

Beni yetiştirip bu günlere gelmemde emeği olan başta annem ve babama, uzmanlık eğitimim boyunca beraber yol aldığım meslektaşım ve sevgili ağabeyim Dr. Aytaç TÜRKÖZ'e, ve bu sıkıntılı süreçte hiçbir zaman desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dr.Aylin TÜRKÖZ'e ve canım kızım İPEK TÜRKÖZ'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez projesi Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından PYO. TIP.1904.15.011 kodu ile maddi olarak desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Omurga ve Spinal Sistem Anatomisi	4
2.2.1. Lomber Vertebra Anatomisi.....	4
2.2.2. İntervertebral Disk	8
2.2.3. Vertebra Ligamanları ve Yapısı	9
2.2.4. Omurganın Vasküler Anatomisi.....	11
2.2.4.1. Lomber Omurganın Kanlanması	11
2.2.4.2. Lomber Omurganın Venöz Drenajı	12
2.2.5. Spinal Sinirler	13
2.3. Bel Ağrısı	15
2.4. Lomber Disk Hernisi	16
2.5. Başarısız Bel Cerrahisi Sendromu	17
2.6. Yara İyileşmesi.....	19
2.6.1. Rejenerasyon	19
2.6.2. İyileşme	20
2.6.2.1. Hemostaz.....	20
2.6.2.2. İnflamasyon Reaksiyonu	20
2.6.2.2.1. Akut İnflamasyon	21
2.6.2.2.1.1. İnflamasyonun Kimyasal Mediatorleri.....	23

2.6.2.2.2. Kronik İnflamasyon.....	28
2.6.2.2.3. Fibrozis.....	29
2.7. Epidural Fibrozis.....	30
2.8. Timokinon.....	32
2.8.1. Timokinonun Kimyasal Özellikleri.....	33
2.8.2. Timokinonun farmasötik etkileri.....	33
2.8.2.1 Antihiperlipidemik ve Antihiperkolesterolemik Etkisi.....	34
2.8.2.2. Antioksidatif Etkisi.....	34
2.8.2.3. Sindirim Sistemine Etkisi.....	34
2.8.2.4. Anti-Diyabetik Etkiler.....	35
2.8.2.5. Antitümoral ve Antikanserojenik Etkisi.....	35
2.8.2.6. İmmun Sisteme Etkisi.....	35
2.8.2.7. Anti-İnflamatuar Etkiler.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1. Anestezi.....	37
3.2. Laminektomi Modeli Oluşturulması.....	37
3.3. Timokinonun intraperitoneal uygulanması.....	40
3.4. Deneklerin Sakrifikasyon İşlemi.....	40
3.5. Histolojik Takip.....	41
3.5.1. Işık Mikroskopik Takip Protokolü.....	41
3.5.2. Kesit Alma ve Hematoksilen-Eozin Boyama.....	42
3.5.3. Stereolojik Çalışma.....	42
3.6. İstatistiksel Çalışma.....	44
4. BULGULAR.....	44
4.1. Stereolojik bulgular.....	44
4.1.1. Ortalama Yeni Kemik Alan Hacmi.....	44
4.1.2. Ortalama Yeni Damar Alan Hacmi.....	45
4.1.3. Ortalama Fibrozis Alan Hacmi.....	47
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ.....	54
7. KAYNAKLAR.....	55

KISALTMALAR

ADCON-L	Anti Adezyon Bariyer Jel
BBCS	Başarısız Bel Cerrahisi Sendromu
COX	Siklooksijenaz
LO	Lipooksijenaz
MÖ	Milattan Önce
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik oksit sentetaz
cNOS	Yapısal Nitrik Oksit Sentetaz
iNOS	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentetaz
eNOS	Endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz
PLL	Posterior Longitudinal Ligament
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
IL-8	İnterlökin-8
TNF-α	Tümör Nekroze Eden Faktör-alfa
PDGF	Platelet kaynaklı büyüme faktörü
TGF	Dönüştürücü büyüme faktörü
TGF-β	Dönüştürücü büyüme faktörü-beta
TGF-α	Dönüştürücü büyüme faktörü-alfa
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
IgG	İmmunglobulinG
PAF	Platelet Aktive Edici Faktör
İFN-γ	İnterferon- gama
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
TG	Trigliserid

VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein
PGH2	Prostoglandin H2
PGG2	Prostoglandin G2
PGE2	Prostoglandin E2
PGD2	Prostoglandin D2
PGF2α	Prostoglandin F2 α
HMG-COAR	3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz
PGI2	Prostasiklin I2
TXA2	Tromboksan A2
HPETE	Hydroperoxyeicosatetraenoic asid
HETE	Hydroxyeicosatetraenoic asid
LT	Lökotrien
LTA4	Lökotrien A4
LTB4	Lökotrien B4
LTC4	Lökotrien C4
LTD4	Lökotrien D4
LTE4	Lökotrien E4
EMG	Elektromiyelografi
rt-PA	Rekombinant doku plazminojen aktivatör
NS	Nigella sativa

TABLO LİSTESİ

	Sayfa no
Tablo 1: Ortalama yeni kemik hacmine ait istatistiksel veriler	44
Tablo 2: Ortalama damar hacmine ait istatistiksel veriler	45
Tablo 3: Ortalama fibrozis hacmine ait istatistiksel veriler	47

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa no
Şekil 1: Vertebraların boyutları ve şekilleri	4
Şekil 2: Lomber vertebra	6
Şekil 3: İntervertebral Disk	8
Şekil 4: Vertebra Ligamanları	9
Şekil 5: Omurganın arteriyel ve venöz dolaşımı	11
Şekil 6: Omurganın venöz dolaşımı	12
Şekil 7: Spinal sinirler	13
Şekil 8: Yara iyileşmesini gösteren şekil	18
Şekil 9: İnflamasyonda lökosit aktiviteleri	21
Şekil 10: Hageman faktör aktivasyonu ve mediyatör sistemleri	23
Şekil 11: Siklooksijenaz ve Lipoksijenaz Yolu	24
Şekil 12: NO sentezi	25
Şekil 13: <i>Nigella sativa</i> bitkisi	31
Şekil 14: Timokinon kimyasal yapısı	32
Şekil 15: L1-2 Vertebra üzeri orta hat düz insizyon	37
Şekil 16: Cerrahi alanın steril örtülmesi	37
Şekil 17: İnsizyon sonrası paravertebral adele ve fasya	38
Şekil 18: Spinöz prosesin ortaya konması	38
Şekil 19: Laminektomi sonrası dura mater görünümü	39
Şekil 20: Cavalier prensibinin uygulanmasını gösteren şekil	42
Şekil 21: Ortalama yeni kemik hacmini gösteren grafik	44
Şekil 22: Ortalama damar hacmini gösteren şekil	45
Şekil 23: Ortalama fibrozis hacmini gösteren grafik	46
Şekil 24: Yeni kemik, fibrozis ve damar alanları	47

ÖZET

Amaç: Ratlarda deneysel laminektomi modeli sonrası gelişen peridural fibrozis üzerine, çörekotu (*Nigella sativa*) uçucu yağının temel biyoaktif bileşeni olan ve intraperitoneal olarak uygulanan timokinon maddesinin etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda toplam 20 adet *Wistar albino* cinsi dişi rat kullanıldı. Ratlar randomizasyon ile Sham ve Cerrahi + Timokinon olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Her iki gruba da genel anestezi altında L1 seviyesine laminektomi yapıldı. Sham grubundaki deneklere herhangi bir ilaç uygulanmadı. 2. grup ise aynı cerrahi işlem sonrasında 28 gün boyunca 24 saatte bir timokinon 10 mg/kg intraperitoneal olarak verildi. Tüm gruplar 4 hafta sonra sakrifiye edilerek laminektomi alanı en blok olarak eksize edildi. Stereolojik incelemeler sonucunda grupların ortalama yeni kemik hacmi, ortalama damar hacmi ve ortalama fibrozis hacimleri hesaplandı. Sonuçlara göre gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Sham grubu ve çalışma grubu arasında ortalama yeni kemik hacmi, ortalama damar hacmi ve ortalama fibrozis hacimleri açısından da istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık saptandı. Sonuçlar incelendiğinde timokinonun yeni kemik hacmi ve damar hacminde önemli bir artışa neden olduğu ($p<0,01$), fibrozis hacminde ise önemli bir azalışa neden olduğu saptandı ($p<0,01$).

Sonuç: Çalışmamızdan elde edilen bulgular; deneysel olarak oluşturulan laminektomi modelinde uygulanan timokinon, peridural fibrozis oluşumunu azaltmada etkilidir.

Anahtar Kelimeler: Peridural fibrozis, Laminektomi, Timokinon

ABSTRACT

Purpose: The study has been designed to investigate the possible effects of intraperitoneally administrated thymoquinone, which is the the main bioactive component of a volatile oil “black cumin (*Nigella sativa*)”, on peridural fibrosis in a rat experimental laminectomy model.

Materials and Methods: In our study 20 female Wistar albino rats were used. The rats were divided into two groups with randomization. Laminectomy at L1 level was performed under general anesthesia in both groups. No medication was administered to the subjects in sham group. After the same surgical procedure, 10mg/kg/day intraperitoneal thymoquinone was administered to the subjects in second group, for 28 days. After 4 weeks, all groups were sacrificed and laminectomy area was excised. Mean new bone volume, mean vascular volume, and mean fibrosis volume for each group were calculated, by using stereological methods. Two groups were compared statistically based on these data.

Results: There were statistically significant differences between sham and study groups, regarding the three criteria. The thymoquinone caused a significant increase in new bone volume, and vascular volume ($p<0.05$), and it also caused a significant decrease in fibrosis volume ($p>0.05$).

Conclusion: According to the results obtained in this study, thymoquinone decreases peridural fibrosis formation in experimental laminectomy model.

Keywords: Peridural fibrosis, laminectomy, thymoquinone

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Beyin ve Sinir Cerrahisinde operasyon sonrası gelişen skar dokusunun geçmeyen bel ağrısının en önemli nedenlerinden birisi olduğu bilinmektedir (59, 65, 66,75, 94, 141, 156, 166).

Türkiye için kesin bir istatistiksel veri olmasa da, Amerika Birleşik Devletleri'nde her sene yaklaşık 200-350 bin kişi sadece lomber disk hernisi nedeniyle laminotomi veya laminektomi ile diskektomi operasyonu olmaktadır (165).

Bunlara bir de skolyoz, lomber stenoz, spinal travmalar ve tümörler gibi birçok nedene bağlı yapılan laminektomiler eklendiğinde ciddi sayıda hasta grubu peridural fibrozis açısından risk altında bulunmaktadır (65).

Peridural fibrozis, dekompressif lomber spinal cerrahilerden sonra kauda ekuina seviyesinde, dural kesenin veya sinir köklerinin etrafında skar dokusu oluşmasıdır (106, 108, 173).

Literatürde laminektomi sonrası gelişen peridural fibrozise bağlı geçmeyen bel ağrısı %1-40 oranında bildirilmiştir. Yapılan re-operasyonların ise %20-25 inin sebebinin epidural fibrozis olduğu bilinmektedir (65, 66, 93, 166).

Epidural fibrozis, peridural adezyon ve peridural skar dokusu birbirlerinin eşanlamlısı olarak kullanılan terimlerdir. Başarısız bel cerrahisinde epidural fibrozis görülme sıklığı %14-16 olarak bildirilmiştir (154).

Dekompresyon cerrahisi sonrasında alınan kemik ve epidural yağ dokusunun yerini doldurmak üzere oluşan skar dokusu dura matere ve sinir köklerine yapışmaktadır. Skar dokusu mekanik kitle etkisi oluşturarak ve/veya sinir köklerini gererek tekrarlayan radiküler ağrıya yol açmaktadır (32, 157).

Başarısız Bel Cerrahisi Sendromu; cerrahin ve hastanın ameliyat öncesi beklentilerinin karşılanmadığı cerrahi sonrası durum olarak tanımlanabilir (169). Başarısız Bel Cerrahisi Sendromunun nedenleri başlıca yanlış endikasyon olmak üzere yanlış ve/veya eksik cerrahi girişim ve cerrahi komplikasyonlar olarak sınıflanabilir (32, 157).

Her yıl çok sayıda hasta lomber dejeneratif hastalıklar nedeni ile laminotomi veya laminektomi ile operasyon geçirmektedir. Bu olgular göz önüne alındığında ciddi sayıda hasta grubu epidural fibrozis riski ile karşı karşıya kalmaktadır (86, 165). Peridural fibrozis ameliyat sonrasında oluşan granülasyon nedeni ile nüks cerrahilerde operatif zorluğu daha da artmakta ve buna bağlı olarak da cerrahi komplikasyon oranı artmaktadır (30).

Çörek otu (*Nigella Sativa*) uçucu yağının temel biyoaktif bileşeni olan timokinon (C₁₀H₁₀O₂; 2-izopropil-5-metil-1,4-benzokinon yapısında olup) 2000 yılı aşkın süredir antioksidan, anti-inflamatuar, immünomodülatör ve antineoplastik ilaç olarak kullanılmaktadır (80, 181).

İnflamasyon, siklooksijenaz (COX) ve lipooksijenaz (LO) olmak üzere başlıca iki enzim tarafından düzenlenmektedir. Timokinon hem COX hem de LO yollarını inhibe etmektedir (120). Ayrıca Timokinonun hücrel NO oluşturma kapasitesini inhibe ettiği belirlenmiştir. Dokularda nitrik oksit sentaz aracılığıyla L-argininden sentezlenen NO pek çok inflamatuvar hastalıkla ilişkilendirilir. Timokinon NO üretimini %95 oranında inhibe etmektedir (24, 50).

Literatürde peridural fibrozisle ilgili birçok çalışma mevcuttur. Yağ greftleri, gelfoam, silastik, Zenoderm, Dacron, Vicryl mesh, karboksimetilselüloz, polietilen oksit, Gore-tex membran, Anti Adezyon Bariyer Jel (ADCON-L), amnion sıvısı, Cepea extresi, allantoin ve heparinin peridural fibrozisi azalttığı yayınlanmış ancak henüz kullanıma girmemiştir. Mitomisin C, 5-florourasil, 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. Çözümü arayan birçok çalışma halen devam etmektedir (26, 98, 107, 165, 175).

Peridural fibrozisin önlenmesi ile ilgili yapılan birçok çalışmaya rağmen hala standart bir yaklaşım ve tedavi protokolu oluşturulamamıştır.

Bu çalışmamızda ratlarda deneysel laminektomi modelinde çörek otu (*Nigella sativa*) uçucu yağının temel biyoaktif bileşeni olan timokinon maddesini, intraperitoneal olarak uygulayarak peridural fibrozis üzerine olası etkisini histopatolojik ve stereolojik çalışmalarla incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Eski Mısırlılar'ın antik tıp dönemini yansıtan Mısır papirusları ve Hipokrat dönemiyle spinal hastalıklar tarihi başlamaktadır (131). Edwin Smith papiruslarının, Firavunların hekimi olarak anılan İmhotep (MÖ 2686-2613) tarafından yazıldığı düşünülmektedir. Bu belgede altısı omurga kırığı olan 48 olgudan söz edilmektedir. Bu olgular, vertebral subluksasyon, servikal dislokasyon, travmatik kuadripleji ve parapleji vakalarıdır (187).

Hipokrat (MÖ 460-375) vertebra anatomisiyle ilgilenmiş, spinal dislokasyonu, skolyozu ve posttravmatik kifozu tanımlamıştır. Hipokrat ayrıca disloke olmuş omurgayı redükte etmek üzere, bir traksiyon cihazı geliştirmiştir (121). Bel ağrısı ile ilgili ilk kayıtlar MÖ 460-379 yılları arasında Hipokrat tarafından yazılan "Hipokrat'ın Bedeni" adlı kitapta mevcuttur.

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 1888'de Laseque testini tanımlamıştır (184).

Lomber disk herni operasyonu ilk kez 1908 yılında Krause tarafından yapılmış olsa da "enkondroma" olarak adlandırılmıştır. 1929 da Dandy disk kökenli nodüllerin nöral basıya neden olabileceğini belirtti, ancak bu durumu tümör olarak adlandırdı. 1930 yılında Mayo Clinic'ten Dr. Love diskin ekstradural olarak laminotomi ile çıkarılabileceğini gösterdi. Disk herniasyonlarının tam olarak tanımlanması 1933 yılında Mixter ve Bar tarafından yapılmıştır. 1977'de Caspar ve Yaşargil tarafından ameliyat mikroskopu kullanımı ile birlikte mikrocerrahi yöntemi tanımlanmıştır. (14, 131).

Ülkemizde spinal hastalıklarla ilgili tedavi işlemlerinin, ilk defa Şerafeddin Sabuncuoğlu (1385-1468) tarafından yapıldığı bilinmektedir. 15. Yüzyılda yazdığı Cerrahiyetü'l- Haniye resimli cerrahi atlası Türkçe ilk eser olup spinal hastalıklar hakkında önemli bilgiler vermektedir (132).

Deneyisel olarak yapılan bir çalışmada epidural fibrozisin laminektomi sonucunda oluşan bir doku olduğu görülmüştür (194). Bu skar dokusu Martinez ve arkadaşları tarafından 'cheloide meningeae', LaRocca ve McNab tarafından da 'Laminektomi membranı' olarak adlandırılmıştır (19; 101; 122).

2.2. Omurga ve Spinal Sistem Anatomisi

2.2.1. Lomber Vertebra Anatomisi

Omurgayı oluşturan vertebra servikal, torakal, lomber, sakrum ve koksiks olmak üzere beş bölümde incelenir. Vertebranın 7'si servikal, 12'si torakal, 5'i lomber, 5'i sakral ve 4'ü koksigeal vertebradır. Bunlardan beş sakral vertebra füzyon yaparak sakrum'u, dört koksigeal vertebrada füzyon yaparak koksiks'i yapar (41).



Şekil 1. Vertebraların boyutları ve şekilleri (136)

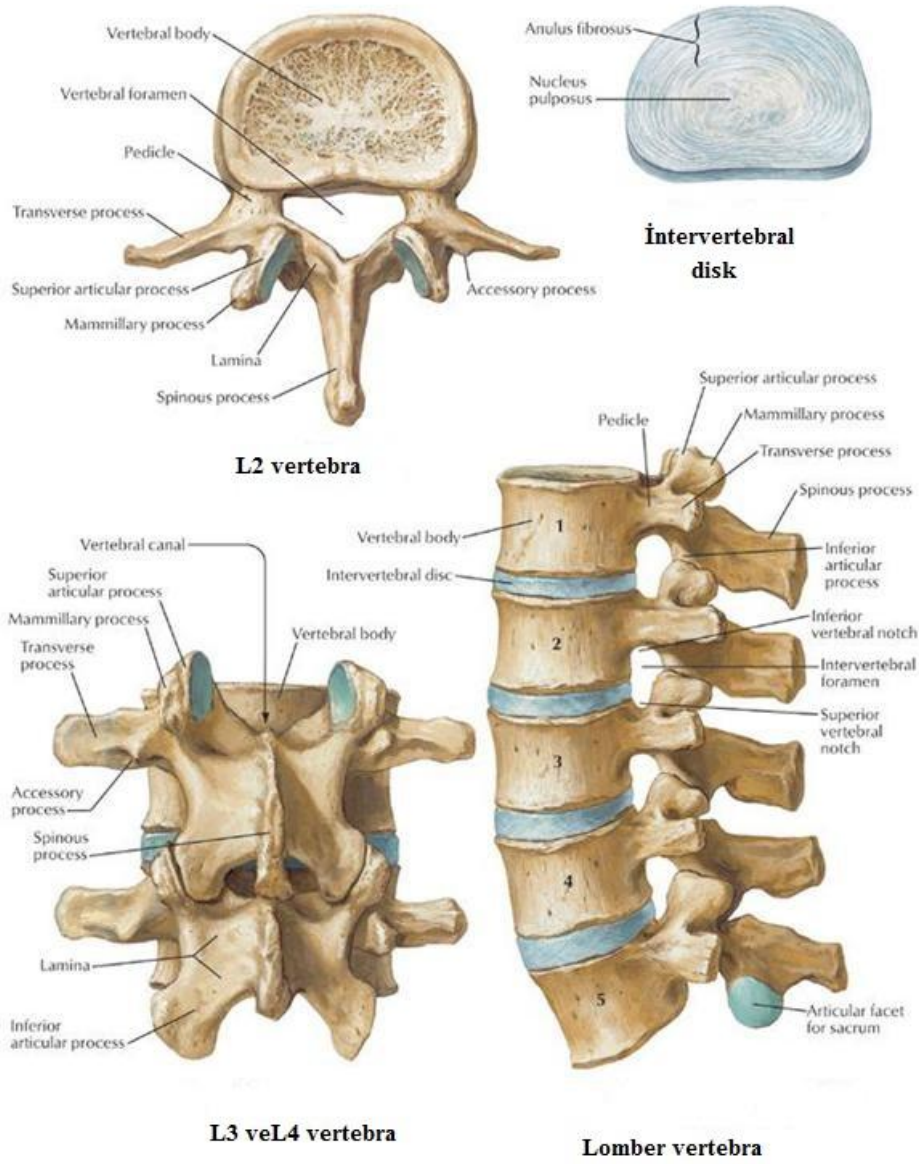
Her bir vertebra önde korpus ve arkada yer alan nöral arkta oluşur. Nöral arkın, korpus ile transvers çıkıntı arasında kalan ön parçasına pedikül, transvers çıkıntı ile spinöz çıkıntı arasında kalan arka parçasına ise lamina adı verilmektedir. Faset eklemleri taşıyan inferior ve süperior artiküler çıkıntılar pedikül ve laminaların birleşme noktalarında yer almışlardır. Her iki laminanın arkada birleşme yerinde dışardan rahatça palpe edilebilen spinöz çıkıntı yer almaktadır. Pedikül ve lamina birleşme noktasından yanlara doğru uzanan bir çift çıkıntıya ise transvers çıkıntı adı verilmektedir. Korpusun üst ve alt yüzlerinde kartilajenöz dokunun oluşturduğu son plaklar (end-plate) yer almaktadır (149).

İntervertebral foramenler üstte ve altta pedikül, önde intervertebral disk ve vertebra korpusu, arkada lamina ve faset eklemin anterior yüzü arasında kalan dışa açılan birer penceredir. Lateral reses ise spinal kökün intervertebral foramene varmadan önce içinde yol aldığı kanaldır. Kanalın dış kenarını, pedikül, arka kenarını süperior

artiküler çıkıntı ve ligamentum flavum, ön kenarını ise vertebra korpusu ve intervertebral disk oluşturmaktadır (148).

Lomber vertebraların korpuslarının ön ve arka yüzlerine anterior ve posterior longitudinal ligamanlar bağlanır. 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 prosesleri üzerinde de fovea kostalis transversi adı verilen eklem yüzleri bulunur. Vertebral foramenleri küçük ve yuvarlaktır. Spinöz prosesler ise arkaya ve aşağıya doğru uzanır (37, 135, 176, 184).



Şekil 2. Lomber vertebra (136)

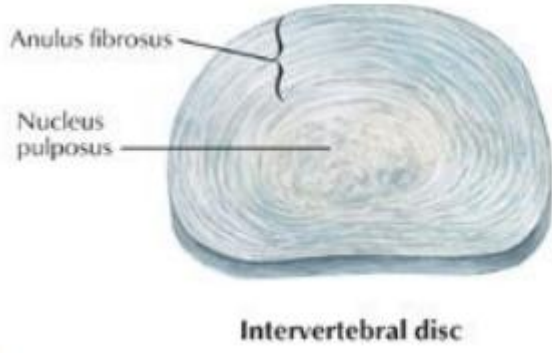
2.2.2. İntervertebral Disk

İntervertebral disk iki omurga cismi arasında bulunur. Ortada yarı sıvı kıvamda nükleus pulposus, etrafında sert anulus fibrosus ve korpus yüzeyinde kartilaginöz end plate (son plak) ile sınırlanmıştır. Nükleus pulposusu saran anulus fibrosus fibroz konsantrik lamellerden meydana gelmiş fibroelastik bir ağ yapısındadır (90).

Anulus fibrosusun dış lamelindeki fibriller liflere Sharpey lifleri denilir ve bu lifler vertebra korpus epifizine direkt olarak yapışırlar. İç lamellerdeki fibriller lifler ise kartilaginöz son plaklara yapışırlar. Diske gelen kuvvetin % 75'ini taşır. Anulus fibrosus esas olarak kollagen yapıya sahip olmasına rağmen % 65-70 gibi oldukça yüksek oranda su ihtiva etmektedir. Kuru ağırlığının % 50-55'ini kollagen lifler oluşturmakta geriye kalanını ise keratan sülfat, kondrotin sülfat gibi proteoglikanlar ve glikoproteinler oluşturmaktadır (133, 144).

Nükleus pulposusun içerdiği su miktarı anulus fibrosusunun içerdiğinden daha fazla olup genç yaşlarda % 88 iken, bu miktar ileri yaşlarda % 65 seviyelerine kadar düşmektedir (133). İhtiva ettiği kollagen, tip II olup kuru ağırlığının ancak % 20-30' unu oluşturmaktadır. Yaşla ve eklem dejenerasyonu ile oranlarının değişmesine rağmen proteoglikanlar (kondrotin 6 ve 4 sülfat, keratan sülfat) ve hyaluronik asit nükleusta bulunan diğer maddelerdir (138).

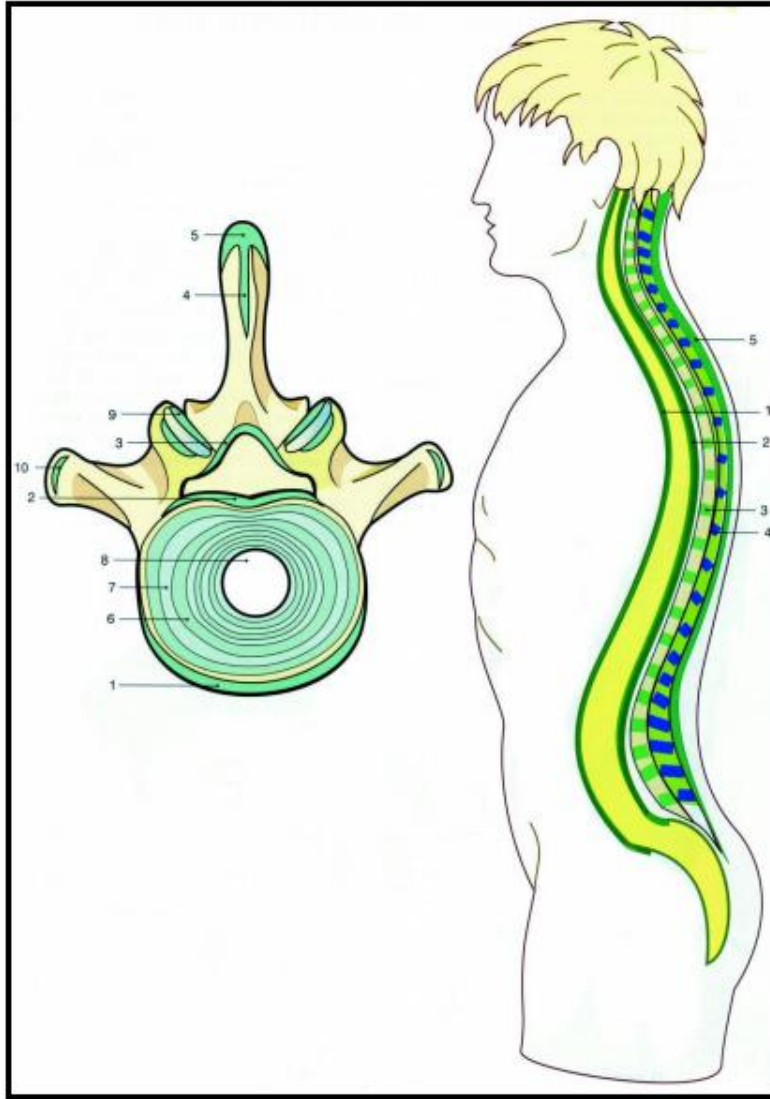
İntervertebral disk ortalama 18 yaşına kadar arteriyel kanla beslenir. 20 yaşlarının sonuna doğru nükleus pulposusun hepsi ve anulus fibrosusun periferik kısmının çoğunun vasküler beslenmesi kaybolur. Bu yaştan sonra çevreden diffüzyonla beslenir. Nükleus pulposusun su içeriği azalır ve diskin doğal elastikiyeti bozulur. Böylece kuvvetleri asimetrik biçimde iletir. Anulusun zamanla elastikiyetini kaybedip frajil hale gelmesi ve nükleusun su kaybederek fragmanlar halinde parçalanması herniyasyonu kolaylaştırır. Bu nedenle disk hernisi orta yaşlarda (40-50 yaş) yoğunluk gösterir. 20 yaşından önce çok nadir görülür. Diskin inervasyonunda; sinovertebral sinirler, annuler lifleri, diskin posterior kısmını, dura ve posterior longitudinal ligamanı innerve eder. Primer dorsal ramus, faset eklemleri, paraspinoz adeste ve interspinoz ligamanı innerve eder. Gray ramus; diskin anterior kısmı, anterior longitudinal ligamanı innerve eder (190).



Şekil 3. İntervertebral Disk (136)

2.2.3. Vertebra Ligamanları ve Yapısı

Omurlara yapılan horizontal kesitte; lokalizasyonu ile adlandırılmak üzere önden anterior longitudinal ligaman ve arkadan posterior longitudinal ligaman yapışır. Posterior kolonda ise laminalar arası uzanan güçlü ligamentum flavum bulunmaktadır. Spinöz çıkıntılar arasında bulunan interspinöz ve supraspinöz ligaman; transvers çıkıntılar arasında intertransvers ligaman ve faset eklemlerin kapsüllerini güçlendiren anterior ve posterior faset eklem ligamanları bulunur (91).



Şekil 13: Omurganın ligament yapıları;

- 1) Anterior longitudinal ligaman
- 2) Posterior longitudinal ligaman
- 3) Ligamentum flavum
- 4) İnterspinöz ligaman
- 5) Supraspinöz ligaman
- 6) Anulus fibrozus iç lifleri
- 7) Anulus fibrozus dış lifleri
- 8) Nukleus pulposus
- 9) Faset eklem kapsülleri
- 10) İntertransvers ligaman

Şekil 4. Vertebra Ligamanları (139)

Ligamanlar, gerilmeye karşı direnç göstererek omurganın stabilizasyonunda önemli görevler üstlenmektedir. Posteriordaki ligamentler fleksiyona karşı koyarken, anteriordaki ligamentler ekstansiyona karşı direnç gösterirler. Bir ligamentin etkinliğindeki en önemli iki faktör, o ligamentin iç kuvveti ve etkisini gösterdiği moment kolunun uzunluğudur. Anterior longitudinal ligament, posterior longitudinal ligamente göre çok daha güçlüdür. Posterior longitudinal ligament, anterior ligamentin aksine daha zayıftır ve vertebra korpusuna değil de intervertebral diske tutunmaktadır (174, 180).

2.2.4. Omurganın Vasküler Anatomisi

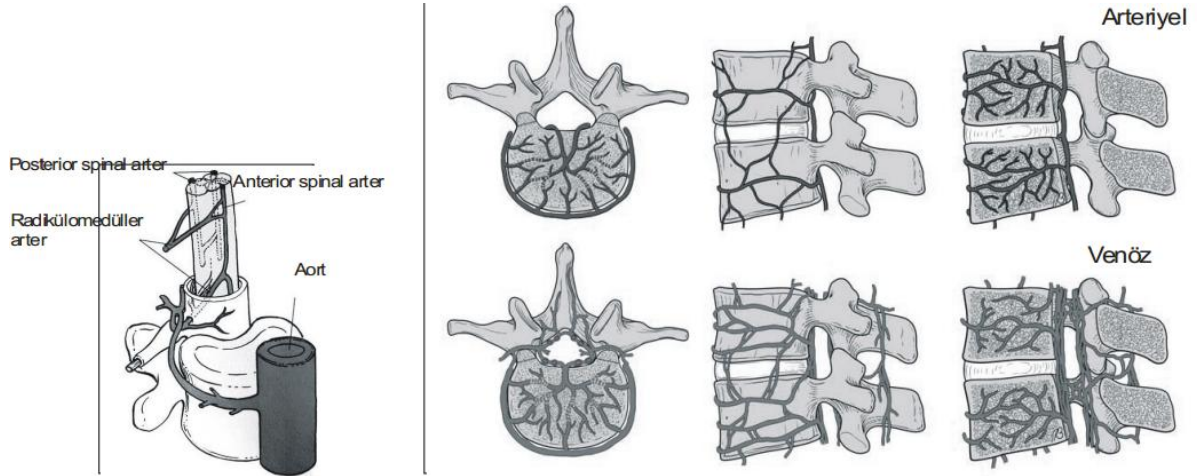
2.2.4.1. Lomber Omurganın Kanlanması

Vertebranın kanlanması aorttan çıkan dallarla ve vertebra gövdesinin sınırlarından geçen vasküler yapılarla olmaktadır. Bu vasküler yapılar aynı zamanda üst ve alt arteryel yapılarla da bağlantılıdır. Abdominal aorta T12-L1 seviyesinde, diyaframdaki aortik hiatustan başlar, L4 seviyesinde iki ortak iliak artere ayrıldığı yere kadar devam eder. İnférieur vena kava L5 seviyesinde her iki ortak iliak venin birleşmesinden oluşur. Aorta, vena kava ve lomber vertebra cisimlerinin önünde ve hafif solunda kalırken, vena kava hafif sağa lokalizedir (189).

Abdominal aortun dalları dört gruba ayrılır.

1. Aortanın rostralinden çıkan dallar; çölyak arter, superior mezenterik arter ve inferior mezenterik arter
2. Aortanın lateralinden çıkanlar; renal arterler, orta surrenal arterler, testikuler ve ovarian arterler
3. Aortanın dorsolateralinden çıkan dallar; inferior frenik arterin parietal dalları ve dört çift lomber arterler
4. Tek parietal dal; sakral arterdir.

Lomber arterler dorsolaterale ilerler. Sağda inferior vena kavanın dorsalinden geçer ve transvers çıkıntılar arasında ventral ve dorsal dallara ayrılırlar. Ventral dal, inferior epigastrik arterlerle anastomoz yapar. Dorsal daldan çıkan radiküler arterler posterior ve anterior spinal arterlere kan taşırlar. Bunlardan en büyüğüne arteria radikularis magna (Adamkiewicz spinal arteri) denir. Bu arter omuriliğin kaudal parçası ve lumbosakral uzantılarının kanlanmasını sağlayan en önemli arterdir (172, 189).



Şekil 5. Omurganın arteriyel ve venöz dolaşımı (140)

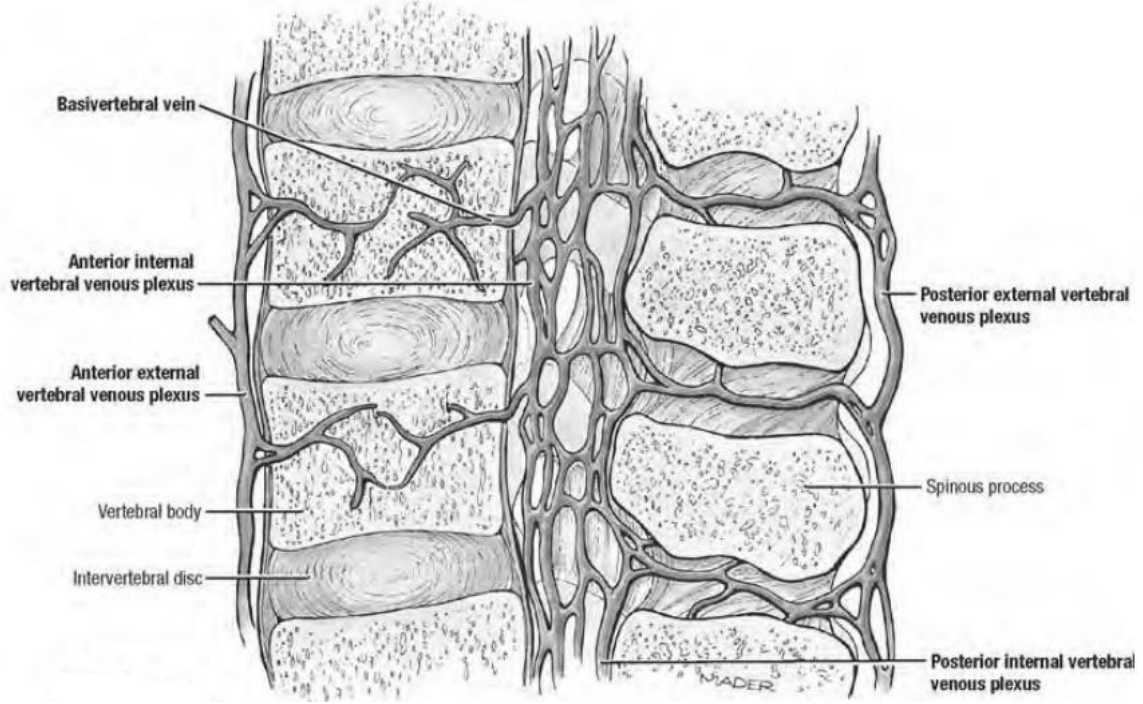
2.2.4.2. Lomber Omurganın Venöz Drenajı

İnferior vena kavaya, ortak iliak venler, lomber venler, sağ testiküler veya ovarian venler, inferior frenik ven ve hepatic ven drene olur. Lomber venler dört veya beş çifttir. Bu venler ayrı ayrı inferior vena kava veya ortak iliak vene drene olabilseler de genellikle her iki tarafta bir vertikal birleştirici ven ile birleşirler. Lomber venler (asendan lomber ven) yukarı doğru seyrederken psoas majör kasının dorsalinde seyreder. Her asendan lomber ven diyaframın medial arkuat ligamanının dorsalinden geçerek toraksa girer. Sağ asendan lomber ven sağ subkostal vene katılarak azygos venini oluşturur. Sol subkostal ven ise hemiazygos venini oluşturur (88, 189).

Omuriliğin venöz drenajı Batson pleksusuna olur. Batson pleksusu venleri direkt olarak azygos ve vena kava sistemleri ile bağlantılıdır. Batson pleksusunu üç ana venöz sistem oluşturur.

1. Ekstradural vertebral venler
2. Ekstravertebral venöz pleksus
3. Spinal kanalın kemik elemanlarını drene eden venler.

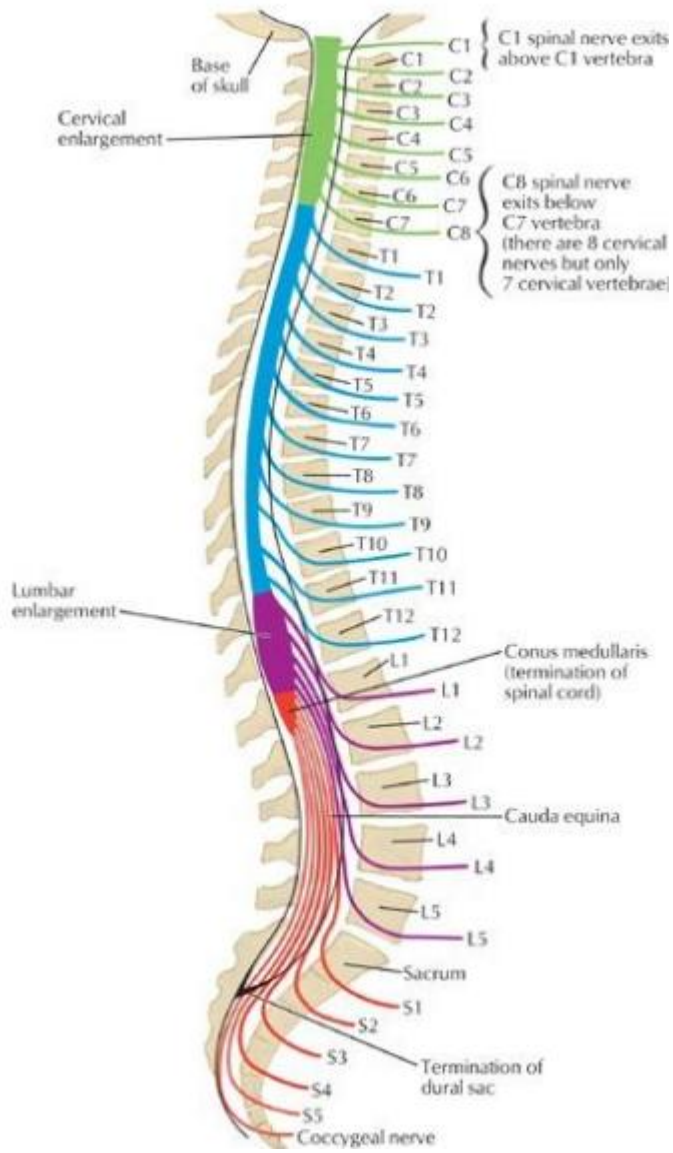
Venöz sistemdeki zengin anastomozlar sayesinde cerrahi sırasında veya sonrasında bu bölgede venöz yetmezlik olma riski çok düşüktür (88)



Şekil 6. Omurganın venöz dolaşımı (140)

2.2.5. Spinal sinirler

Simetrik olarak omurilikte 31 çift (8 servikal, 12 torasik, 5 lomber, 5 sakral ve 1koksigeal) spinal sinir bulunmaktadır. Her dorsal spinal sinir kökü üzerinde oval bir genişleme olan spinal (duyusal) gangliyon yer almaktadır. Omuriliğin alt kısmına bağlanmış sinir kökleri dışarı çıkış noktalarına kadar kauda ekuina olarak aşağı inmektedir. Filum terminale duranın tubuler kılıfının içinde olup konus medullarisin apeksinden aşağı doğru uzanan yaklaşık 20 cm uzunluğunda ince bir ligamanttir. Her bir sinir çifti bir intervertebral foramenden çıkarken kökler bir duramater örtüsü ile sarılır (47, 135).



Şekil 7. Spinal sinirler (136)

2.3. Bel Ağrısı

Günümüzde toplumda en sık görülen sağlık problemlerinin biri olan bel ağrısı, gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda daha sık görülmektedir. Toplumda soğuk algınlığından sonra doktora başvuru açısından ikinci en sık görülen rahatsızlıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde hastaneye yatışların en sık besinci, cerrahi endikasyonlarının ise en sık üçüncü nedeni olarak tespit edilmiştir (99).

Bel ağrısı nedeni ile oluşan sağlık ve iş gücü kaybının toplam maliyetinin yıllık 25 milyar doların üzerinde olduğu tahmin edilmektedir (42). Hastalık nedeni ile ortaya çıkan iş gücü kayıplarının %15 ini oluşturur (36). Bel ağrısının toplumda görülme sıklığı %5 iken insanların yaklaşık olarak %80 i yaşamlarının herhangi bir döneminde bel ağrısından yakınırırlar (60).

Bel ağrısının büyük bir çoğunluğu her hangi bir tedaviye gerek kalmadan 6-8 hafta içinde kendiliğinden iyileşmektedir. Ancak erken tedavi ile iyileşme süresi kısaltmakta ve akut bel ağrısının kronik bel ağrısına dönüşme potansiyeli azalmaktadır. Akut bel ağrısı 6 haftadan kısa, subakut 6- 12 hafta arası ve kronik bel ağrısı ise 12 haftadan uzun süren ağrılardır. Bel ağrısı genel olarak konservatif tedavi ile iyileşmekte olup, son araştırmalar % 1 olguya cerrahi tedavi uygulandığını belirtmektedir (28).

Bel ağrısının en sık nedenlerinden biri mekanik bel ağrısıdır. Diğer nedenler ise, dejeneratif, enflamatuar, enfeksiyöz, metabolik, travmatik, konjenital, müsküloskeletal, viserojenik, vasküler, psikojenik kökenli hastalıklar ve başarısız bel cerrahisi sendromu şeklinde sınıflandırılabilir (170).

Bel ağrısının en sık görülen nedenlerinden biri olan lomber disk hernisi, toplumda %2–40 oranında görülmektedir (76, 130). Amerika Birleşik Devletleri'nde her sene 7 milyon yeni bel ağrısı hastası ortaya çıkmakta ve bunların 200.000'ine lomber spinal cerrahi yapılmaktadır (61).

2.4. Lomber Disk Hernisi

Lomber disk hernisi, nükleus pulposus adı verilen disk merkezinin anulus fibrosus adlı dış tabakayı yırtarak, sıklıkla posterolateral yönde, yer değiştirmesi ile oluşur. Nükleus pulposus kısmen posterior olarak yerleşmiştir ve posteriora anulus fibrosusun daha az lamelleri olduğundan yine posterior longitudinal ligament posterior orta hatta anulus fibrosusu kuvvetlendirdiğinden dolayı disk herniyasyonlarının çoğu posterolateral yöne doğru olur.

Daha az sıklıkta santral, foraminal ve çok daha nadir olarak ekstraforaminal herniyasyon olabilir. Eğer kartilajinöz plateden komşu vertebra cismine süperior veya inferior yönde herniye olursa Schmorl"s nodülü olarak isimlendirilir. Genel olarak radyolojik tetkiklerde veya otopside rastlantı olarak bulunabilir, klinik önemi yoktur (190, 197).

Nükleus pulposus dejenerasyon sonrası anulus fibrosusun posterior lifleri arasından geçerek disk herniasyonuna neden olur. Bu esnada herniye materyal spinal sinirlerini etkileyerek lumbaljiye, sinir kökünü komprese ederek te siyataljiye neden olmaktadır. Nükleus pulposus dokusunda sinir innervasyonu yoktur. Anulus fibrosus ise sinir innervasyonu açısından çok zengindir. Diskojenik ağrının kaynağı anüler dejenerasyondur.

Nükleus pulposus komşu posterior longitudinal ligament (PLL) ve faset eklemleri rekürren sinirler tarafından innerve edilirler. Bel ağrısının kaynağı bu yapılardır. Spinal dorsal kök ganglionuna ve radikse olan basılar radiküler ağrıya neden olur (167, 197).

Lomber disk hernisi tedavisinde medikal ve cerrahi seçenekler bulunmaktadır. Bu iki ana tedavi metodunun endikasyonları, birbirine üstünlüğü ve ne zaman hangisinin öncelik kazanacağı konusu tartışmalıdır. Günümüzde lomber disk cerrahisi endikasyonlarını koyarken, hastaların kliniği, nörolojik muayenesi, görüntüleme tetkikleri ve laboratuvar bulguları hep birlikte değerlendirilerek karar verilmektedir. Bütün lomber disk herniasyonlarının sadece %10-15'i cerrahi tedavi gerektirmektedir (53, 110).

Günümüzde pratik nöroşirurjide en çok karşılaşılan patolojilerden biri olan lomber disk hernili vakalarda özellikle postoperatif dönemde ortaya çıkan ağrı en büyük

sorundur. Rezidüel ağrı ve rekürren disk herniasyonları, lomber diskektomi operasyonu sonrası ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda en sık bildirilen problemlerdir(40).

Postoperatif ağrıda önemli oranda azalma gözlense de hastaların %40'ından fazlasında hareketlerdeki kısıtlamaların devam ettiği bildirilmiştir. Birkaç hafta ile birkaç ay arasında preoperatif ağrıya benzer veya aynı yerde aynı dağılımlı daha az yoğunlukta radiküler bir ağrı oluşabilir. Bu tip bir ağrı; rekürren disk herniasyonu, hasarlanmış kök, araknoidit, epidural fibrozis veya hastaların gerçekçi olmayan beklentilerine bağlı olabilir (65).

2.5. Başarısız Bel Cerrahisi Sendromu

Başarısız Bel Cerrahisi Sendromu; cerrahın ve hastanın ameliyat öncesi beklentilerinin karşılanmadığı cerrahi sonrası durum olarak tanımlanabilir (169).

Lomber disk hastalığında cerrahi tedavi sonrası yaklaşık %10-15 olguda “Başarısız Bel Cerrahisi Sendromu” (BBCS) gelişmektedir (1, 29, 142).

Bu sendroma yol açan nedenler arasında geride bırakılmış disk fragmanı, komşu segment dejenerasyonu, sekonder stenoz, tekrarlayan disk hernisi, spondilolistezis, dejeneratif disk hastalığı, radikülopati, diskit, araknoidit, epidural fibrozis, pseudoartroz ve instabilite sayılabilir (119).

Elimizdeki görüntüleme yöntemleri ve tanısal enjeksiyon yöntemleri ile vakaların çoğunda BBCS' nin yapısal nedenleri ortaya konulabilmektedir. Literatürde yapılan çalışmalarda buna göre foraminal stenoz (% 25–29), ağrılı disk (% 20–22), pseudoartroz (% 14), nöropatik ağrı (% 10), rekürren disk hernisi (% 7–12), instabilite (% 5), faset ağrısı (% 3) ve sakroiliyak eklem ağrısı (% 2) en sık BBCS nedenleri arasında sayılmaktadır (164).

BBCS'nun en sık nedeni yanlış tanıdır. Özellikle hastalarda spinal bölge odaklı araştırma yapıldığından pelvis, kalça, diz dejeneratif hastalıkları, kansere bağlı lumbosakral pleksus tutulumları ve intra-pelvik kanserler gözden kaçabilirler (151).

Ağrının postoperatif ne zaman başladığı iyice sorgulanmalı doğru bir anamnez alınmalıdır. Ağrısız dönem 1-6 ay arası ve semptomlar yavaş yavaş artıyor, belirginleşiyor ise skar dokusu akla gelmelidir (4). Lomber laminektomi sonrası gelişen epidural fibrozis sinir köklerine bası oluşturup gerilmelerine neden olabilir ve bu da

radiküler ağrı ve nörolojik disfonksiyona yol açar (163, 179). Bu olguların tedavisindeki temel amaç, hastanın şikayetlerini ortadan kaldırmak ya da en azından yaşam kalitesini artırmaktır. Bunun için çoğu olguda multidisipliner yaklaşım (medikal, sosyal, psikiyatrik) gerekmektedir. Cerrahi tedavi nöral bası ve instabilite durumlarında gerekli ve etkilidir. Bu operasyonlarda komplikasyon riski de yüksektir (4, 57, 146).

BBCS çoğu zaman revizyon cerrahisi ile tedavi edilse de ilaç tedavisi, fizik tedavi, transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu, faset eklem enjeksiyonları, epidural - foraminal steroid enjeksiyonları, 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 (183).

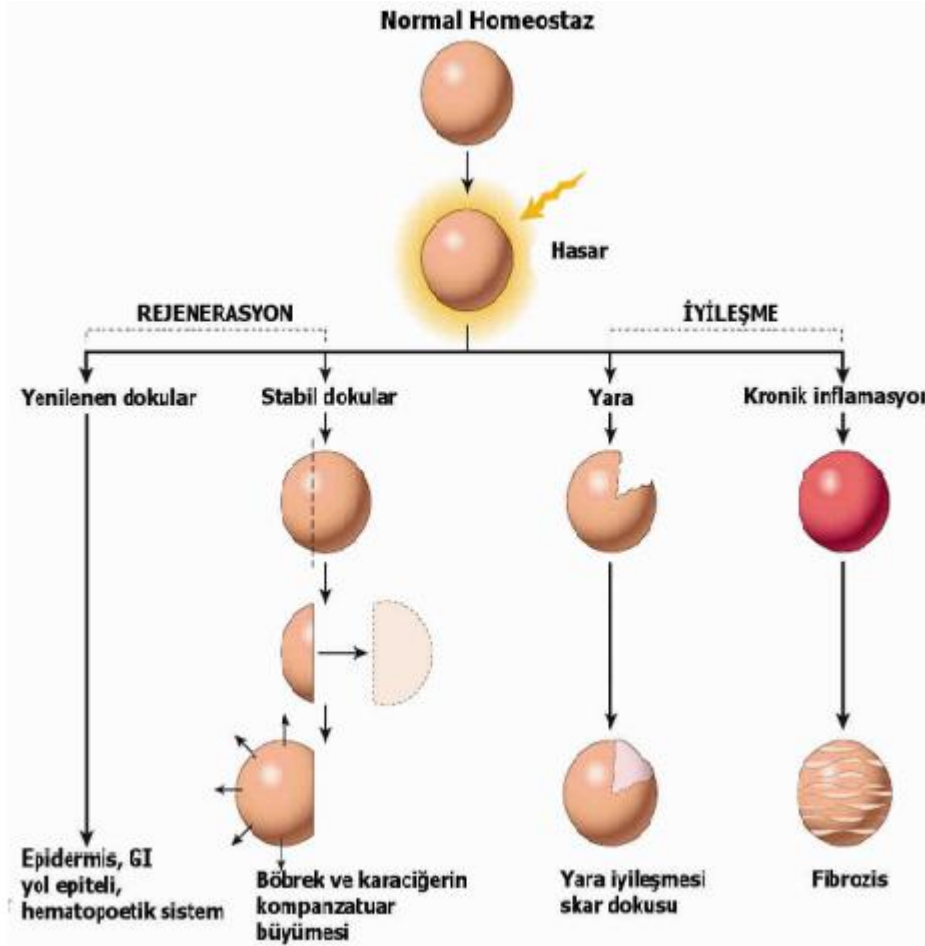
Başarısız bel cerrahisi sendromunda Young ve arkadaşları cerrahi başarı oranını %12-80 arasında bildirmişlerdir (195).

Law ve arkadaşlarının çalışmasında tekrarlayıcı ağrı şikayeti ile başvuran ve reopere edilen hastaların sadece 1/3'ünde reoperasyondan sonra düzelme olduğu saptanmıştır (109). 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 (58).

Fritsch ve arkadaşlarının çalışmasında özellikle birden fazla cerrahi girişim uygulananlarda peridural fibrozis ve instabilite risklerinin %68-80'e dek çıktığı belirtilmektedir (57). Yapılan çalışmalara göre vakaların %20-36'sında BBCS'dan epidural fibrozis sorumlu tutulmaktadır (179).

2.6.Yara İyileşmesi

Travma ile başlatılan hücresel ve biyokimyasal olayların yeni doku oluşumuyla sonuçlanmasıdır. Bu süreç temel olarak iki başlık altında incelenebilir: rejenerasyon ve iyileşme



Şekil 8. Yara iyileşmesini gösteren şekil(102)

2.6.1. Rejenerasyon

Herhangi bir hasar sonucu yok olan hücre ve dokuların yerini yenilerinin almasına rejenerasyon denir. Hematopoetik sistem, deri ve gastrointestinal sistem epiteli vücudumuzda bu özelliği gösterebilen nadir dokulardandır.

2.6.2. İyileşme

Bir yaraya, iç organlardaki inflamatuvar süreçlere veya rejenerasyon kapasitesi olmayan bir organdaki hücre nekrozuna verilen doku cevabına genel olarak “iyileşme” denir (102).İyileşme dinamik bir süreçtir ve belli başlı basamaklar sonunda anatomik ve fonksiyonel bütünlük sağlanabilir. Bu süreçler şu şekilde sıralanmıştır.

1. Hemostaz
2. İnflamasyon
3. Proliferasyon
4. Remodeling (Matürasyon)

2.6.2.1. Hemostaz

Ciddi derecedeki her travma vasküler hasara yol açar ve vücudun, hasar meydana gelir gelmez ilk tepkisi kanamayı durdurmaktır. İyileşme süreci kanama durmadan devam edemez. Vazokonstrüksiyon, platelet aktivasyonu ve koagülasyon kaskadları sonrasında fibrin birikmesi ile pıhtı oluşturulur ve kanama engellenir (33, 127).

Hemostazın önemli görevlerinden birisi de ortaya çıkardığı kemotaktik maddeler aracılığı ile inflamasyonu başlatmaktır (25).

2.6.2.2. İnflamasyon Reaksiyonu

İnflamasyon, endojen ya da ekzojen uyarıların vaskülarize dokularda oluşturduğu kompleks savunma reaksiyonudur . Cerrahi işlemler doku üzerinde travma oluşturduğu için doku vasküler, nörolojik ve hücreyel yanıt oluşturur (43).

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. İnflamasyon gelişen dokuda “inflamasyonun kardinal bulguları” adı verilen dört bulgu ortaya çıkar. Doku şişer (tumor), ısısı artar (kalor), kızarır (rubor) ve ağrı (dolor) meydana gelir.

Birinci yüzyılda Celsus tarafından tanımlanan bu bulgulara genellikle beşinci bulgu olarak fonksiyon kaybı eşlik eder (5, 117).

İnflamasyon reaksiyonu olmasaydı enfeksiyonlar kontrolsüz kalır, yaralar asla iyileşmez ve hasarlı organlar tekrar fonksiyon görmeye başlayamazdı. İnflamatuar cevabın ortaya konulabilmesi için plazmada dolaşan sıvı ve proteinler, kan damarları, hücreler ve ekstraselüler alandaki bağ dokusu hep birlikte çalışmaktadır. Tamir mekanizmasında görev alan hücreler nötrofiller, monositler, eozinofiller, lenfositler, bazofiller, plateletler, mast hücreleri, fibroblastlar ve makrofajlardır. Bağ dokusu içindeki kollajen, elastin, fibronektin, laminin ve proteoglikanlar da ekstraselüler alanda tamir sürecine katılan önemli proteinlerdir (103).

Mast hücreleri enzimler, histamin ve diğer aktif aminlerle dolu granüller salgılayarak yaralı bölgede eritem, ödem, ısı artışı ve ağrı oluşmasını sağlarlar. Bunlar inflamasyonun klinik belirtileridir (127).

Nötrofiller, monositler ve makrofajlar inflamatuvar süreç boyunca anahtar rol oynarlar. Yaradaki enfektif ajanları ve atık maddeleri temizleyerek iyileşmenin bir sonraki aşamasında görev alacak fibroblastları ve epitel hücrelerini aktive eden pro-inflamatuar sitokinleri (örn. IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α) ve büyüme faktörlerini (örn. PDGF, TGF- β , TGF- α , IGF-1 ve FGF) salgırlar (33).

Temel olarak inflamasyon iki alt tipte incelenebilir. Bunlar akut inflamasyon ve kronik inflamasyon. Bu iki süreç aslında birbiri ile iç içe geçmiştir ve her ikisinde de rol alan hücreler ve kimyasal faktörler benzerdir. Etkisi arasındaki temel fark süre, rol alan hücre tiplerinin farklılığı ve sebep olan etkenler arasında yatmaktadır (77).

2.6.2.2.1. Akut İnflamasyon

Uyarıcı etkene karşı dokuda ilk oluşan, birkaç dakikadan birkaç güne kadar sürebilen, zedelenmeye karşı verilen ani ve en erken oluşan yanıtta akut inflamasyon denir (150).

Akut inflamasyonu tanımlayan eksudasyon sözcüğü kan hücreleri, proteinler ve kanın sıvı kısmının vasküler sistemden vücut boşlukları veya interstisyel alana çıkışını anlatır. Eksudasyonun ödemden farkı yüksek yoğunluklu, hücresel artıklar ve proteinden zengin sıvı niteliğinde olmasıdır (38).

Akut inflamasyon konağın ani yanıtı ile ortaya çıkar, enfeksiyon ya da zedelenme bölgesine lökosit ve plazma proteinlerin hızlı ulaşması ile karakterizedir.

Akut inflamasyonun üç önemli bileşeni vardır:

- 1) Kan akımında artışa neden olan vasküler çap artışı
- 2) Plazma proteinleri ve lökositlerin dolaşımı terk etmesine neden olan mikrovasküler alanda yapısal değişiklikler
- 3) Lökositlerin mikrodolaşımı terk edip zedelenme bölgesinde toplanması ve ajanı yok etmek için aktive olmaları (104).

İnflamasyonun en kritik olayı lökosit hareketleridir.

MARGİNASYON: Damar içinde çepere doğru yer değiştirme
ROLLİNG: Damar içinde yuvarlanma ve endotel ile geçici yapışıklıklar
ADEZYON: Damar endoteli ile kalıcı yapışıklıklar.
TRANSMİGRASYON: Endotelden geçerek ekstravasküler alana geçiş.
KEMOTAKSİ: Zedelenen bölgeye doğru ilerleme.
FAGOSİTOZ: Zedeleyici etkenin ortadan kaldırılması.

Şekil 9. İnflamasyonda lökosit aktiviteleri (104)

Marginasyon ve yuvarlanma: Lökositler inflamasyonun ilk safhasında 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.

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 (38).

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 (71) .

Fagositoz ve degranülasyon: Zararlı ajan IgG ve kompleman faktörleri gibi opsoninler sayesinde tanınır ve opsoninler lökosit yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanır. Bağlanmadan sonra lökositlerden salınan oksijen radikalleri sayesinde fagositoz başlar.

2.6.2.2.1.1. İnflamasyonun Kimyasal Mediatörleri

İnflamasyonun her aşamasında görev alan mediatörler, plazma veya hücre kökenlidirler. Plazma kökenli olanlar, aktive edilmesi gereken prekürsörler şeklinde bulunurlar. Hücre kökenli olanlar ise ya hücre içinde intrasellüler granüllerde hazır halde depolanırlar ya da gerektiğinde yeniden yapılırlar. Etkinlikleri belli bir kontrol sistemi altındadır, inaktive edilebilirler. Biyolojik aktivitelerini hedef hücrelerdeki reseptörlere bağlanarak gösterirler.

Akut inflamasyonda en çok sözü edilen mediatörler şunlardır:

Vazoaktif aminler: Histamin ve serotonin

Plazma proteazları: kompleman sistemi, kinin sistemi, pıhtılaşma sistemi

Lipid kökenli mediatörler(araşidonik asit metaboitleri): Prostoglandinler ve Lökotrienler

Trombositleri (plateletleri)Aktive Eden Faktör (PAF)

Sitokinler

Nitrik oksid

Lökositik enzimler

Serbest oksijen radikalleri

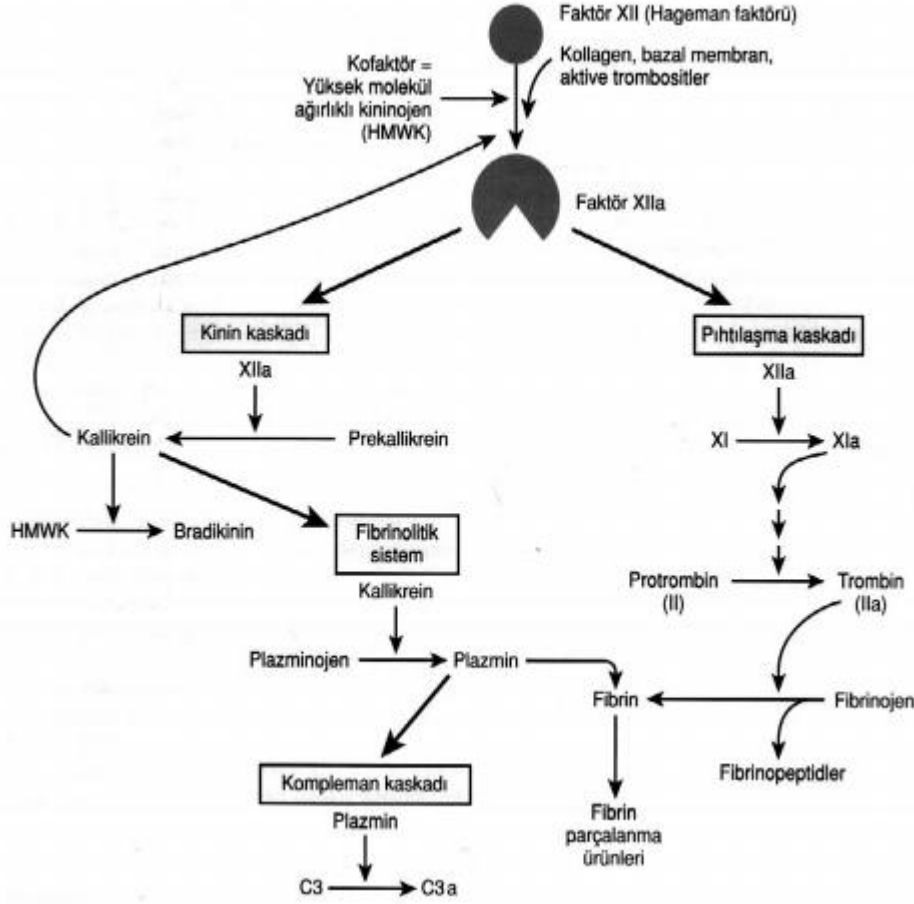
Polipeptid mediatörler (22)

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 (35).

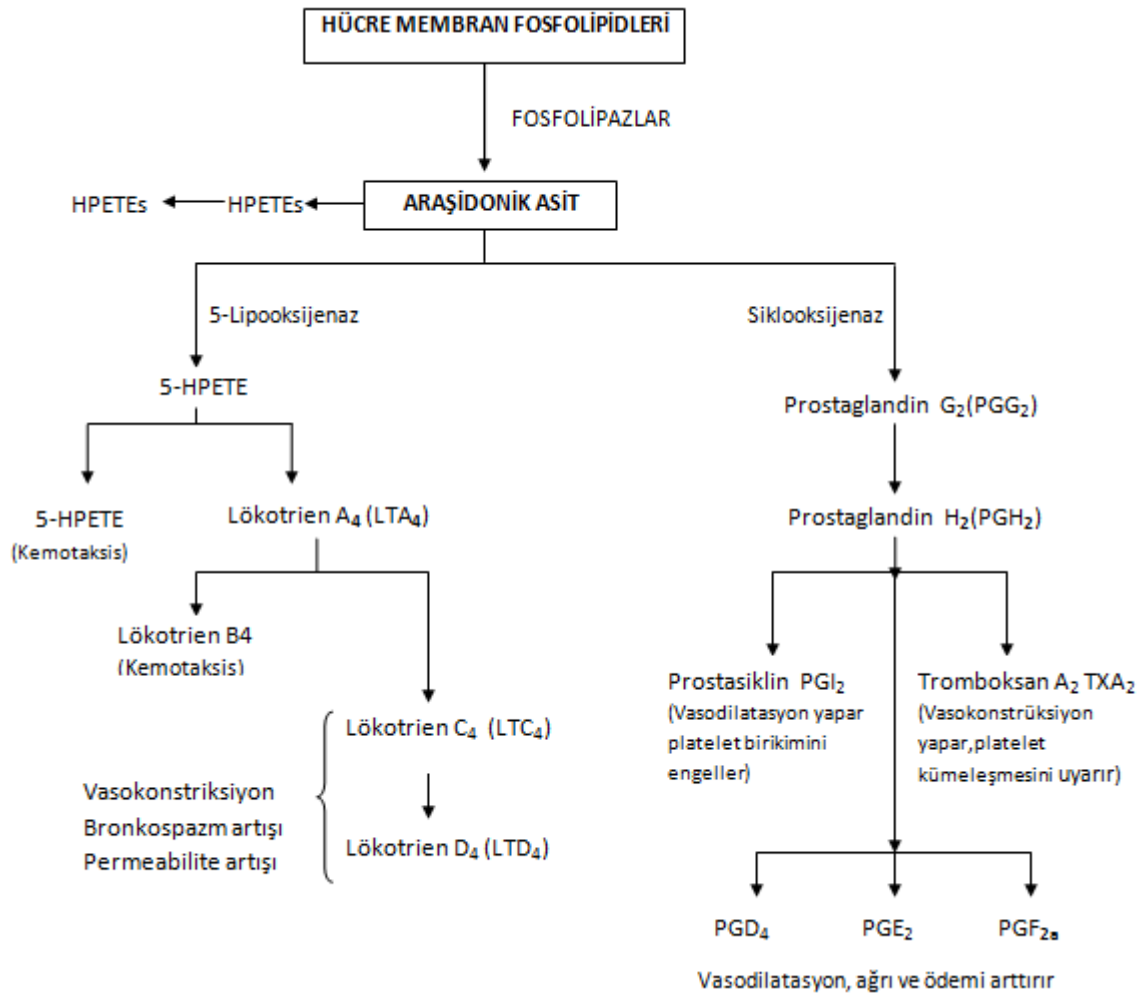
Plazma proteazları: İnflamatuvar yanıtta plazmadan kaynaklanan mediyatörlerdir (177). Kompleman sistemi, kinin sistemi, pıhtılaşma sistemi plazma proteazları tarafından

oluşturulur. Her üç faktörün aktivasyonu hageman faktörü ile olur. Bu faktör karaciğerde sentezlenerek inaktif formda plazmada bulunur. Kollajen, bazal membran veya aktive trombositlerle karşılaşınca aktivasyon kazanır (105).



Şekil 10. Hageman faktör aktivasyonu ile tetiklenen mediyatör sistemleri ve ilişkileri (105)

Lipid kökenli mediyatörler; Hücresel fosfolipaz A2 tarafından serbestlenen ve COX ile PGH2 sentezi için gerekli bir substrat olan araşidonik asit, hücre membranındaki fosfolipidlerde büyük miktarda bulunan poliansatüre bir yağ asitidir (185). Enflamatuvar uyarının başladığı anda, membran fosfolipidlerinden hücresel fosfolipaz A2 aktivasyonu ile araşidonik asit serbestleşir. Bunun oluşması için nötrofil lizozomlarının önemli bir fosfolipaz kaynağı olduğuna inanılmaktadır. Bu madde bir yandan COX yolu ile prostaglandinlere, bir yandan da LO yolu ile lökotrienlere çevrilir (134, 188).



Şekil 11. Siklooksijenaz ve Lipoksijenaz Yolu (105)

Siklooksijenaz Yolu (Prostaglandinler, Tromboksanlar, Endoperoksitler): COX enzimiyle araşidonic asitten önce prostaglandin G₂ (PGG₂) oluşur. Daha sonra peroksidaz ile PGH₂'ye döner. PGH₂ daha sonra spesifik enzimlerle daha stabil olan PGI₂ (prostasiklin), tromboksan A₂ (TXA₂), PGE₂, PGD₂, PGF_{2α}'ya dönüşürler. Her dokuda bu spesifik dönüştürücü enzim çeşidi farklıdır. Örneğin; trombositlerde tromboksan sentaz boldur ve ürün daha çok TXA₂'dir. Kuvvetli vazokonstrüktör ve trombosit agreganıdır. Vasküler endotel ise prostasiklin sentazı bol içerir. Etkileri TXA₂'nin tam tersidir. PGE₂, PGD₂, PGF_{2α} ise vazodilatasyon ve ödemi artırıcı etki gösterirler.

Lipoksijenaz Yolu [Lökotrienler (LT), 5-HPETE, 5-HETE]: Nötrofillerde bol olan 5-lipoksijenaz enzimiyle AA'den, HPETE ve ondan da kemotaktik olan HETE ve

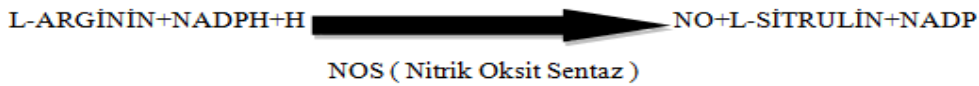
vazoaktif LT'ler oluşur. İlk oluşan LTA4'tür. LTA4 hidrolizle LTB4 (kuvvetli kemotaktik) ve LTC4, LTD4, LTE4'e dönüşür. LTB4 nanomolar konsantrasyon seviyesinde lökositlerin, endotele yapışma ve agregasyonunu tetikleme yeteneğine sahip, klasik kemoatraktanlardan birisidir. LTB4 akut ve kronik inflamatuvar hastalıklarda (örneğin; nefrit, artrit, dermatit ve kronik obstruktif akciğer hastalıklarında) önemli rollere sahiptir (74).

Trombositleri aktive eden faktör (PAF): Fosfolipid kökenli bir mediatördür. Mast hücresi ve bazofil başta olmak üzere birçok hücreden salgınır. Vasküler permeabiliteyi artırır, lökosit agregasyonu adezyonu ve kemotaksisini sağlar. Trombositleri aktive eder, diğer mediatörlerin salınımını stimüle eder (2).

Sitokinler; Sitokinler hücrel düzenleyici proteinlerdir. Belirli bir sitokin çeşitli hücreler tarafından farklı dokularda salgılanır fakat aynı biyolojik etkiyi gösterir. Sitokinlerin etkileri sistemik veya lokaldir. Bazıları klasik hormon gibi davranabilir, örneğin belirli hücreler tarafından kana veya çeşitli hücrel sıvılara salgılanıp vücudun diğer bölgelerindeki hücrel reseptörlerine bağlanırlar. Sitokinlerin etkileri, otokrin (bir hücre tarafından salgılanan sitokinin aynı hücre üzerine etki göstermesi) ve parakrin (belirli bir hücre tarafından salgılanan sitokinin yakındaki komşu hücreye etkisi) olarak belirtilebilir (100).

Sitokinler tanımlanmaları ve karakterize edilmeleri için fonksiyonel benzerliklerine ve etki mekanizmalarına göre sınıflandırılmışlardır. Sitokin grupları, büyüme faktörleri, lenfokinler, koloni stimüle eden faktörler, transforme edici büyüme faktörleri, tümör nekroz faktörleri ve interferonlar olarak sayılabilir (21, 35).

Nitrik Oksid: NO düz kas, endotel hücresi ve diğer birçok memeli hücresinde L-arjinin amino asidinin nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığı ile oksitlenmesi sonucu sentez edilir (128).



Şekil 12. NO sentezi

Nitrik oksit sentaz enzimleri, yapısal nitrik oksit sentaz (cNOS) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Yapısal NOS vasküler endotelde, nöronlarda ve plateletlerde bulunur (161). Nöronlarda bulunan, nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS), endotel hücrelerinde bulunan endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS)

adını alır. İndüklenebilir NOS kardiyomiyositler, hepatositler, nöronlar, mikroglial hücreler, nötrofiller, vasküler endotel ve düz kas hücrelerinde bulunur. Yapısal NOS tarafından yapılan nitrik oksit, hücreler arası ve hücre içi haberleşmede rol oynar. Yapısal NOS enzimleri, ortamdaki kalsiyum konsantrasyonlarının artışından etkilenirken iNOS etkilenmez (113).

İndüklenebilir NOS, yapısal tipin aksine hücre içinde bulunmaz. Özellikle makrofaj (monosit, nötrofil, hepatosit ve diğerleri) ve damar endotel hücrelerinde sentez edilmektedir (115).

Nitrik oksidin akut ve kronik enflamasyon, sistemik enflamatuvar yanıt ve sepsiste rol oynadığını gösteren çok sayıda çalışma vardır. Nitrik oksit vazodilatasyonu artırır, ödem oluşturur ve hassas sinir uçlarını etkiler. NO damar duvarındaki düz kasları gevşetmenin yanı sıra, trombositlerde agregasyona ve adezyona neden olur. Tüm bu etkiler enflamatuvar yanıtın önemli göstergelerindendir (39).

Ek olarak makrofajlarda sentez edilen formu, serbest radikal olarak davranır ve bazı mikroorganizmalar ve tümör hücreleri üzerinde sitotoksik etki gösterir. Septik şokta kontrolsüz NO salınımı periferde vazodilatasyon ve ağır şok tablosuna yol açar (21, 35).

Yara iyileşmesinde de NO önemlidir. In vitro koşullarda makrofajlarda NO sentezi uzun süre devam eder (162). Travmadan hemen sonra yanık yarasında da iNOS düzeyi yükselmektedir. İmmünohistokimyasal boyamalarla immün reaktif iNOS' un akut yanık travmasının ötesinde yara onarımının düzenlenmesinde de rol olabileceği belirtilmiştir (145).

Lökositik Lizozomal Enzimler: Lökosit ve makrofajların salgıladığı elastaz, kollojenaz ve katepsin gibi enzimler kemotaktiktir ve geçirgenliği artırarak doku hasarı oluşturur (34).

Serbest oksijen radikalleri; Lökositler tarafından kemotaktik ajan ve immün kompleksler gibi uyarılar varlığında ekstrasellüler sahaya salınan, süperoksid iyonu, hidroksil iyonu, hidrojen peroksit gibi metabolitlerdir. Bu metabolitler, endotel hasarı oluşturarak vasküler permeabiliteyi artırır ve lökosit transmigrasyonunu kuvvetlendirir. Antiproteazları inaktive ederek lökositik kökenli proteaz aktivitesinin artışını sağlarlar. (21, 35).

Akut inflamasyon, hasarın şiddeti ve etkilenen dokunun yanıt yeteneğine göre dört durumla sonuçlanır. Bunlardan ilki tam iyileşmedir. Kimyasal medyatörler nötralize olur, vasküler yatak eski halini alır, lenfatik drenaj ve makrofajlar tarafından nekrotik artıklar ve ödem ortadan kaldırılır ve doku hasarsız eski haline döner. İkinci olasılık fibrozisdir, rejenerasyon olamayan veya rejenerasyon yeteneği kısıtlı olan dokular, bağ dokusu ile organize olarak iyileşir ve fibrozis (skar) gelişir (5, 118). Üçüncü olasılık, piyojenik enfeksiyona gidiştir ve abse oluşumudur. Dördüncü olasılık ise kronik inflamasyon gelişimidir.

2.6.2.2.2. Kronik İnflamasyon

Kronik inflamasyon, akut inflamasyonun tamamlanmadığı, inflamasyon ve iyileşme sürecinin uzun süreli devam etmesi durumudur. Bu durum fibrozise giden bir süreçtir. 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 (10).

Bu inflamasyon modelinde akut inflamasyonda izlediğimiz hücrel infiltrasyon patterni, eksudasyon görülmez. Tam tersine fonksiyon gören parankim hücrelerinin yaygın kaybı ve rejenerasyonun modeline göre eşlik eden bağ doku yapımı sahneye egemendir. Kronik inflamasyon ya akut inflamasyonu takiben gelişir ya da en baştan kroniktir. Akut inflamasyonda dokuda hasara yol açan neden sürüyorsa olay kronikleşir. Primer kronik inflamasyon, daha çok tüberküloz basili gibi intraselüler mikroorganizmaların enfeksiyonlarında ve otoimmün hastalıklarda izlenir. Kemik iliğinden dolaşıma monosit olarak geçen, daha sonra dokulara yerleşen makrofajlar, kronik inflamasyondaki en önemli hücrelerdir ve İFN- γ ' yla aktive olurlar. Fagositik fonksiyonuyla vücut savunma sisteminde kritik rol oynarlar. Doku hasarına yol açan mediatörlerin ve fibrozise neden olan ajanların salınımından sorumludur.

Ancak aynı zamanda salgıladıkları elastaz ve kollajenaz gibi enzimlerle bir yandan da fibrozisi sınırlandırdıkları bilinmektedir. Bu nedenle makrofajlar düzgün ve dengeli doku tamirinde önemli rol oynarlar. Kronik inflamasyonun oluşumundan sorumlu bir diğer hücre tipi olan lenfositler çeşitli sitokinler salgılayarak monosit ve makrofaj aktivasyonunu sağlar. Lenfokin, bakteriyel endotoksinler ve çeşitli mediatörler de makrofajları aktive edebilir. Kronik inflamasyonda, akut inflamasyondan farklı olarak doku yıkımı ve fibrozis temel olaylardır. Sonuçta oluşan fibrozis, fibroblast

proliferasyonu ve fazla ekstrasellüler matriks toplanması ile ortaya çıkar ve organ fonksiyon bozukluğunun önemli bir nedenidir (125,126).

2.6.2.2.3. Fibrozis

Fibrozis, inflamasyonun erken döneminde başlar. Skar oluşumunda dört temel basamak vardır; fibroblastların göçü ve çoğalması, hücre dışı matriks depolanması, anjiogenez, skar dokusunun organizasyonu ve olgunlaşması. Doku zedelenmesinden 24 saat sonra fibroblast ve damar endotel hücreleri çoğalmaya başlayarak, doku iyileşmesinin göstergelerinden olan granülasyon dokusunu oluşturur. Erken dönemde bu doku pembe renkte, yumuşak ve düşük dirençli niteliktedir.

Yara iyileşmesinin 3–5. günlerinde kollajen sentezi başlar. Anjiogenezde yeni oluşan damarlardan damar dışına sıvı ve protein kaçıışı nispeten fazla olduğundan bu granülasyon dokusu ödemlidir. Fibroblast göçü PDGF, EGF, FGF, TGF gibi büyüme faktörleri, makrofaj ve lenfosit kökenli sitokinlerce sağlanır. Yine bu sitokinlerin bazıları(IL–1, TNF) kollajen sentezini uyarır. Fibrozisin ileri safhalarında granülasyon dokusunun hücresel bileşeni azalır, kollajen ve elastik doku parçalarından yoğun, az sayıda damar içeren daha sert bir doku ortaya çıkar. Kollajen sentezinin yanısıra yıkımı da fibrozis oluşumunda rol oynar. Kollajenin metaloproteinazlarla parçalanması, skar dokusu taslağının oturmasında gereklidir.

Oluşan fibrotik nedbe dokusu her ne kadar anatomik bir bütünlük sağlasa da fonksiyonel açıdan problemlere neden olmaktadır (52, 123).

Fibrozisin karşımıza çıktığı en önemli yer kronik inflamatuvar hastalıklardır. Romatoid artrit, akciğer fibrozisi, sarkoidoz, pnömokonyozlar ve karaciğer sirozu bunlara örnek olarak gösterilebilir (103).

Kornea, akciğer ve karaciğer gibi organlarda oluşan fibrozisin neden olduğu fonksiyon bozukluklarının organizmanın yaşamında ne kadar büyük zorluklara neden olduğu bilinen bir gerçektir. Kornea cerrahisi sonrası oluşan fibrotik doku görmeye engel olabilir (55).

Abdominal cerrahi sonrasında hastaların %93' ünde görülen intraabdominal fibrotik yapışıklıklar intestinal obstrüksiyondan infertiliteye kadar ciddi problemlere yol açabilirler (11). Lomber cerrahi sonrasında bazı hastalarda görülen fibrozis de ameliyat öncesindeki ağrı, uyuşma ve kuvvet kaybı gibi şikayetlerin nüks etmesine neden olabilir (84, 111, 152, 157).

2.7. Peridural Fibrozis

Dura mater 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. Lomber disk cerrahisi sonrası postoperatif en önemli komplikasyonlardan biridir ve çeşitli serilerde %20-47 arasında değişen oranlarda peridural fibrozis bildirilmiştir (165).

Peridural fibroziste skar dokusu, duramater ve sinir köklerinden, anteriorda intervertebral disk ve vertebra korpusuna, posteriorda erektör spina kaslarına kadar yayılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, araştırmacılar peridural fibrozisin büyük bölümünün, erektör spina kaslarından kaynaklanan fibroblastların epidural mesafedeki hematoma içine göç ederek, yoğun skar dokusu oluşturmasıyla geliştiğini bildirmişlerdir (108).

Skar dokusunun azaltılması için cerrahi diseksiyonun küçük, hemostazın da yeterli olması gereklidir. Key ve arkadaşları fibrozis nedenini anulus fibrozisin cerrahi olarak hasarlanmasına bağlamışlardır (97).

Diğer bir çalışmada spinal cerrahi uygulanan 113 hastada paraspinal kasların EMG'sini incelemişler ve % 90'ında denervasyon paterni bulmuşlardır (87).

İnsizyonun büyüklüğü, yabancı cisim kullanım miktarını, potansiyel boşluğu ve denervasyon paternini artırır, bu durumda da skar formasyon miktarı artar (96).

Post operatif peridural fibrozisi artıran faktörler

- 1-) Potansiyel ölü boşluk büyüklüğü
- 2-) Operasyon sahasında hematoma varlığı
- 3-) Yabancı cisim (sütür vb.)
- 4-) Nekrotik bölge ve hasarlayıcı ajanların varlığı
- 5-) Post operatif enfeksiyon varlığı
- 6-) Paraspinal kaslardaki hasar (13)

Bunların haricinde cerrahi başta olmak üzere peridural bölgeye enjeksiyon, katater uygulanması, enfeksiyonlar peridural fibrozis nedenlerindedir. Ayrıca eldiven

puvdrası, spanç ve pedilerden kopan pamuk fibriller de inflamasyona ve dolayısıyla peridural fibrozise yol açmaktadır (65).

Obezite, sigara kullanımı, serumda yüksek trigliserid ve gamma glutamin transpeptidaz düzeyi fibrinolitik aktivitenin azalmasına katkıda bulunarak peridural fibrozis oluşumuna yol açabilir. Nachemson ve arkadaşları rüptüre olmuş intervertebral diskten dışarıya protein kaçağı olmasının skar dokusuna yol açtığını savunmuştur (68).

Benzer başka çalışmalarda da fibrozisin fibroblastların sebep olduğu kollojen depozitlerine bağlı geliştiği belirtilmiştir (20, 83). Operasyon sonrası 6 hafta içinde skar dokusu operasyon lojunu doldurur, bu süreye kadar oluşan doku daha gevşektir ve kolaylıkla diseke edilebilir. Operasyon sonrası dönem arttıkça skar dokusu daha sert, daha yapışık ve daha zor diseke edilir hale gelir. Genellikle operasyondan 8–12 hafta sonra başlayan ve giderek şiddetlenen bel ve bacak ağrıları, alt ekstremitelerde duyu ve motor defisitler, epidural fibrozisi akla getirir.

Peridural fibrozis nedeniyle yapılacak yeni bir cerrahi, BOS kaçağı ve sinir kökü yaralanması gibi ciddi komplikasyonları beraberinde getirebilir. Spinal cerrahide epidural fibrozisin gelişebileceği sürekli düşünülerek ekspozurdan hemostaza kadar her aşama titizlikle uygulanmalıdır (123).

Peridural fibrozisi önlemek için önerilen bazı cerrahi teknikler bulunmaktadır. Bunlar; minimum cerrahi diseksiyon ile aşırı laminektomi ve fasetektomiden kaçınmak, çok iyi hemostaz sağlayıp epidural venleri minimal koterize etmek, epidural yağ dokusunu mümkün olduğunca korumak ve postoperatif dönemde germe egzersizleri yapmaktır (12).

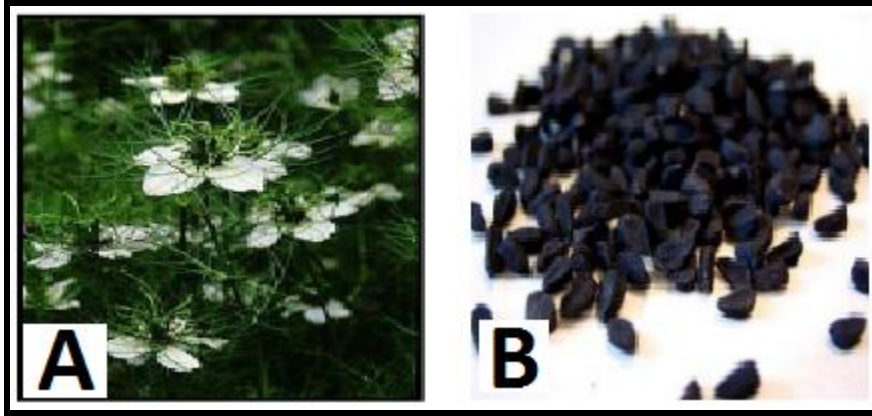
Literatürde peridural fibrozisin önlenmesi amacı ile günümüze kadar pek çok madde kullanılmış ve çalışma yapılmıştır. Peridural fibrozisin önlenmesi veya azaltılmasında farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Bu amaçla; yağ greftleri, gelfoam, Gore-tex membran, kollajen, Zenoderm, Dacron, Vicryl mesh, karboksimetilselüloz, Cepea extresi, allantoin, heparin, polytetrafluoroethylene membran, polietilen oksit, antienflamatuar ajan olarak metilprednizolon, triamsinolon, prednizolon, ketoprofenin, deksametazon, pimecrolimus, mitomisin-c, 5-florourasil, siklosporin-A gibi anti-neoplastik ajanlar, hemostatik ajan floseal, biyoelastik ve biyosentetik polimer, ADCON-L, amnion sıvısı, omentum grefti ve başka çeşitli maddeler kullanılmıştır. Aynı şekilde external parçacık radyasyon tedavisi ile ilgili çalışmalar da vardır. Bu

çalışmaların peridural fibrozisi kısmen azalttığı bildirilmiş olsa da yan etkileri nedeni ile kullanıma girmemiştir ve maliyetinin yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak fibrozis üzerine belirgin olumlu etkisi saptanmamıştır. Çözümü arayan birçok çalışma halen devam etmektedir. (8, 26, 31, 45, 98, 107, 112, 114, 153, 160, 165, 175, 193).

Peridural fibrozisin önlenmesi açısından birçok klinik ve deneysel çalışma yapılmış olup, istenen sonuçlar halen tam olarak elde edilememiştir. Altta yatan ne olursa olsun sonuçta fibrozis sürecinde en önemli aktörler fibroblastlar ve inflamatuvar yanıt olarak görünmektedir. Maalesef bu problemlerin çözümü için modern tıbbın elinde anti-inflamatuvar ilaçlardan ve immünsüpresanlardan başka ciddi bir yöntem bulunmamaktadır.

2.8. Timokinon

Nigella (*Nigella sativa* L.), Ranunculaceae familyasına mensup ve çoğunlukla Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde yetişen otsu bir bitkidir (6,62). Halk arasında bilinen adıyla çörekotu, *Nigella sativa* türü bitkilerin kapsül içerisinde oluşan tohumudur. *Nigella* tohumu yağının insan sağlığı ve beslenmesinde çok önemli bir yeri vardır.



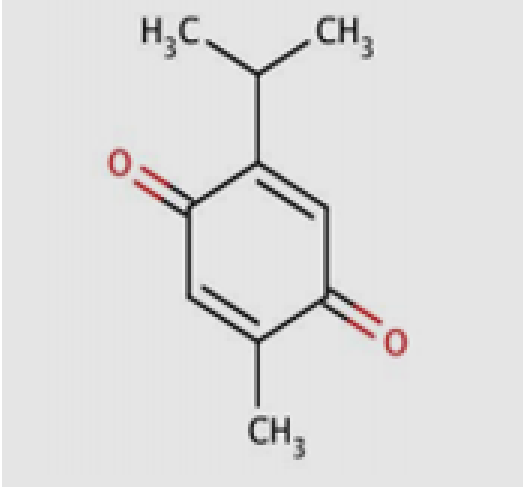
Şekil 13. *Nigella sativa* bitkisi (A) ve tohumu (B) (192).

Çörekotu (*Nigella sativa*) tohumu ve tohumundan elde edilen preparatlar üzerine birçok araştırma yapılmakla birlikte, eskiden olduğu gibi günümüzde de hala Uzakdoğu ve bazı Asya ülkelerinde halk hekimliğinde, soğuk algınlığı, baş ağrısı, astım, gaz giderici, idrar söktürücü, sarılık, çeşitli romatizma ve iltihap hastalıkları ve benzeri pek çok hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (7).

Bu tohum yağının antioksidan aktivitesi, antitümör aktivitesi, anti inflamatuvar aktivitesi, antiülserojenik, hipoglisemik, antibakteriyel aktivitesi ve immün sistem üzerine uyarıcı etkisi olduğu rapor edilmiştir (16, 17, 27, 82, 89, 129, 159, 191).

2.8.1. Timokinonun Kimyasal Özellikleri

Çörekotu uçucu yağının temel biyoaktif bileşeni olan timokinon (C₁₀H₁₀O₂; 2-izopropil-5-metil-1,4-benzokino) 2000 yılı aşkın süredir antioksidan, anti-inflamatuvar ve antineoplastik ilaç olarak kullanılmaktadır (80). Yapılan çalışmalarda timokinonun pek çok kanser türünde hücre çoğalmasını durdurucu etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 14. Timokinon kimyasal yapısı (143).

2.8.2. Timokinonun farmasötik etkileri

Nigella sativa'nın anti-diyabetik, anti-oksidan, anti-inflamatuvar, anti-mikrobiyal, anti-tümör, hematolojik ve immünomodülatör etkileri ile ilgili birçok çalışma devam etmektedir (72).

2.8.2.1. Antihiperlipidemik ve Antihiperkolesterolemik Etkisi

Dolaşımda yüksek dansiteli lipoproteindeki (HDL) artış dokulardaki kolesterolün azaltılmasını sağlarken düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'deki düşüş de kardiovasküler hastalıkların gelişim riskini azaltmaktadır (137).

Yapılan çalışmalarda standart yemle beslenen ratlarda 80 mg/kg ve 10 mg/kg dozda peroz olarak verilen Timokinonun vücut ağırlığını etkilemediği bildirilirken, 50 mg/kg dozunda gavajla Timokinon verilmesi 6 hafta sonunda hem standart diyetle hem de yüksek yağ diyetinde canlı ağırlıkları önemli düzeyde düşürdüğü bildirilmektedir.

Ratlarda Timokinonun standart diyetlere ilavesi ile kontrole göre HDL ve LDL, yağlı diyetle ilavesinde ise trigliserid (TG), LDL ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) düzeylerini önemli ölçüde azalttığı bildirilmektedir (15).

Benzer şekilde çörek otu yağının 6. haftadan itibaren canlı ağırlığını düşürdüğü ve bu düşüşün Timokinonun besin alımını azaltıcı etkisinden kaynaklanabileceği bildirilmektedir (196).Yapılan çalışmalarda diyetle % 1 kolesterol ilave edilerek 8 hafta boyunca beslenen ratlarda ticari Timokinon (20, 50, 100 mg/kg) ve çörek otu tohumlarından elde edilen zengin fraksiyonlu timokinonun (0, 1, 1.5 g/kg) her ikisinin de canlı ağırlığını, besin alımını, plazma total kolesterol ve LDL düzeyini önemli derecede azalttığı bildirilirken aynı zamanda LDL reseptörü mRNA ekspresyonunun arttığı buna karşın HMG-COAR'ın mRNA düzeyinin belirgin olarak baskılandığı belirtilmektedir (9, 85).

2.8.2.2. Antioksidatif Etkisi

Ortaklanmamış elektronları nedeniyle oldukça kararsız bir yapı gösteren serbest radikallerin biyolojik yapılarda meydana getirdiği oksitleyici hasarlar, özellikle kardiyovasküler bozukluklar ve kanser gibi birçok hastalığa neden olmaktadır. Serbest radikaller elektriksel olarak yüklü olup, hücre membranı içinden geçerek vücuttaki nükleik asitler, proteinler ve enzimler ile reaksiyona girer ve yıkım oluştururlar (158). Çeşitli mekanizmalar ile antioksidan özellik gösteren Timokinonun süperoksit radikal anyonu ve hidroksil radikallerini içeren birçok reaktif oksijen türlerinin süpürücüsü olduğu bildirilmektedir (18).

2.8.2.3. Sindirim Sistemine Etkisi

Gastrik mukozal lezyonlara karşı Timokinonun ve NS yağının gastroprotektif etkisi olduğu ve bu etkinin kısmen onların radikal süpürücü etkilerinden

kaynaklanabileceği bildirilmiştir (89). Benzer şekilde Timokinonun mide mukozasındaki redoks durumunun korunmasıyla ilişkili olarak gastroprotektif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (48).

2.8.2.4. Anti-diyabetik Etkisi

Timokinonun total HbA1C'yi önemli derecede düşürdüğü bildirimleri bulunmaktadır. Buna göre normal kontrol, 80 mg/kg timokinon verilen normal fareler, diyabetik kontrol ve 20, 40 ve 80 mg/ kg Timokinon ile muamele edilmiş diyabetik fareler üzerinde yapılan çalışmada, artan Timokinon miktarlarının HbA1C düzeyinde düşüşe neden olduğu ve en fazla düşmenin 80 mg/kg dozda gerçekleştiği gözlenmiştir (54, 143).

2.8.2.5. Antitümoral ve Antikanserojenik Etkisi

Hücrelerin sürekli ve kontrolsüz olarak çoğalması olarak tanımlanan kanser, hücrelerin çoğalmasını, farklılaşmasını ve hücre döngüsünü kontrol eden genlerde meydana gelen değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Pek çok *invivo* ve *invitro* araştırmalar ile NS tohumlarının ve aktif bileşenlerinin antitümöral etkileri gösterilmiştir. Araştırmalar Timokinonun göğüs ve yumurtalık adenokarsinomu, kolorektal kanser, neoplastik keratinositler, insan osteosarkomu, fibrosarkoma, akciğer karsinomu, prostat kanseri gibi pek çok kanser çeşidinde hücrelerin proliferasyonu üzerine inhibitör etki gösterdiğini ortaya koymaktadır (63, 64, 92, 155, 168).

2.8.2.6. İmmün Sisteme Etkisi

Doğal bağışıklık, makrofajlar, doğal katil hücreler, granülositler gibi hücreleri kapsarken, kazanılmış bağışıklık ise spesifik antikor salgılayan B hücreleri aracılı bağışıklığı ve CD4+ ve CD8+ T hücreleri aracılı hücrel bağışıklığı kapsamaktadır (116). NS yağının ve Timokinonun T hücrelerine ve immün yanıtı aracılık eden öldürücü hücrelerin artışını sağladığı ve önemli immünomodülatör etki gösterdiği ifade edilmektedir (158).

2.8.2.7. Anti-inflamatuvar Etkisi

İnflamasyonun akut ve kronik fazlarının devamlılığı ve ilerlemesi bir miktar mediatör tarafından sağlanır. Bunlar, eikosanoidler, oksidanlar, sitokin, makrofaj ve nötrofil gibi inflamatuvar hücreler tarafından salgılanan litik enzimlerdir. Başta NO olmak üzere reaktif oksijen türleri, doku harabiyetine sebep olan bol miktarda toksik oksidatif reaksiyonlar başlatır. NS'nın anti-inflamatuvar aktiviteleri hücrel NO oluşturma

kapasitesinin inhibisyonu yolu ile belirlenmiştir. Pekçok dokuda NOS aracılığıyla L-argininden sentezlenen NO pekçok inflamatuvar hastalıkla ilişkilendirilir. Timokinon NO üretimini %95 oranında inhibe etmektedir (24).

İnflamasyonlu ve otoimmün hastalıklarının iyileştirilmesinde Timokinonun makrofajlarda NO üretimini azaltarak yararlı olabileceği ortaya konmuştur. Timokinon, lipopolisakkarit tarafından uyarılan makrofajların supernatantlarında nitrit üretimini azaltmış, periton makrofajlarındaki iNOS protein düzeyini de konsantrasyona bağlı olarak düşürmüştür (50). Reaktif oksijen türlerinin indüklediği inflamasyona ek olarak inflamasyon, COX ve LO olmak üzere başlıca iki enzim tarafından düzenlenmektedir. Bunlardan COX yolunda prostaglandinler (PG) ve tromboksan sentezlenirken, 5-LO yolunda ise lökotrienler (LT) sentezlenmektedir ki bunlar alerji ve inflamasyonda görev almaktadırlar (73).

Timokinon, kalsiyum iyonofor ile uyarılan rat peritoneal lökositlerindeki araşidonik asit metabolizmasının hem COX hem de LO yollarını inhibe etmektedir. Bu yüzden COX ve LO'nun inhibisyonu, Timokinonun antiinflamatuvar etkilerini düzenleyen anahtar bir faktördür (120).

Farelerde allerjik havayolu inflamasyonu modelinde Timokinonun, akciğer eozinofili ve kadeh hücrelerinde hiperplaziye, PGD2 ve COX-2'nin inhibisyonuna neden olduğu, böylece anti-inflamatuvar etki gösterdiği belirtilmektedir (51).

Ayrıca Timokinonun polimorfonükleer lökositlerden olan 5-lipooksijenazı ve 5-hidroksieikozatetraenoik asit üretimini inhibe ettiği ve Timokinonun inflamatuvar hastalıkların iyileştirilmesinde etkili olabileceği bildirilmektedir (49).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi etik kurulundan 23.07.2014 tarih ve 2014/30 karar nolu etik kurul izni alınarak Ondokuz Mayıs Üniversitesi deney hayvanları araştırma laboratuvarında yapılmıştır. Çalışmadaki deneklerin temini ve barınmaları Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Laboratuvarı tarafından sağlandı. Bu deneysel çalışmada 280-300 gr ağırlığında 20 adet *Wistar albino* cinsi dişi sıçan kullanıldı. Çalışmadaki deneklerin tümü aynı çevre ısısı ve nemin korunduğu ortamda herhangi bir beslenme kısıtlanması olmaksızın ve ek besin uygulanmadan, normal içme suyu ve standart rat yemi verilerek 12 saat aydınlık, 12 saat

karanlık siklusunda tutuldu. Hayvanlar adaptasyon amacı ile deneyden önce 10 gün boyunca laboratuarda bekletildiler. Çalışmanın histopatolojik ve stereolojik incelemeleri ise Ondokuz Mayıs Üniversitesi Histoloji Departmanında yapıldı.

Deney planında 2 grup belirlendi:

Grup I: Sham grubu, 10 rata normal operasyon prosedürü ile L1 laminektomi uygulandı.

Grup II: Cerrahi+Timokinon grubu, 10 rata L1 laminektomi uygulanıp, operasyon sonrası 28 gün boyunca 10 mg/kg/gün Timokinon intraperitoneal olarak verildi (81).

3.1. Anestezi

Profilaksi amacı ile operasyondan 30 dk önce tek doz 50 mg/kg ceftriakson (Rocephine, Roche, Türkiye) intraperitoneal olarak yapıldı. Bir gece önceden aç bırakılan ratlarda genel anestezi Ketamin (50 mg/kg) (Ketalar, Eczacıbaşı), Ksilazin (10 mg/kg) (Rompun %2, Bayer) karışımının intraperitoneal enjeksiyonu ile sağlanmıştır. Anestezi ratlar ağrıya yanıtız olacak ve deney sırasında spontan solunumlarına devam edecek şekilde ayarlanmış, gerektiğinde ek doz verilmiştir.

3.2. Laminektomi Modeli Oluşturulması

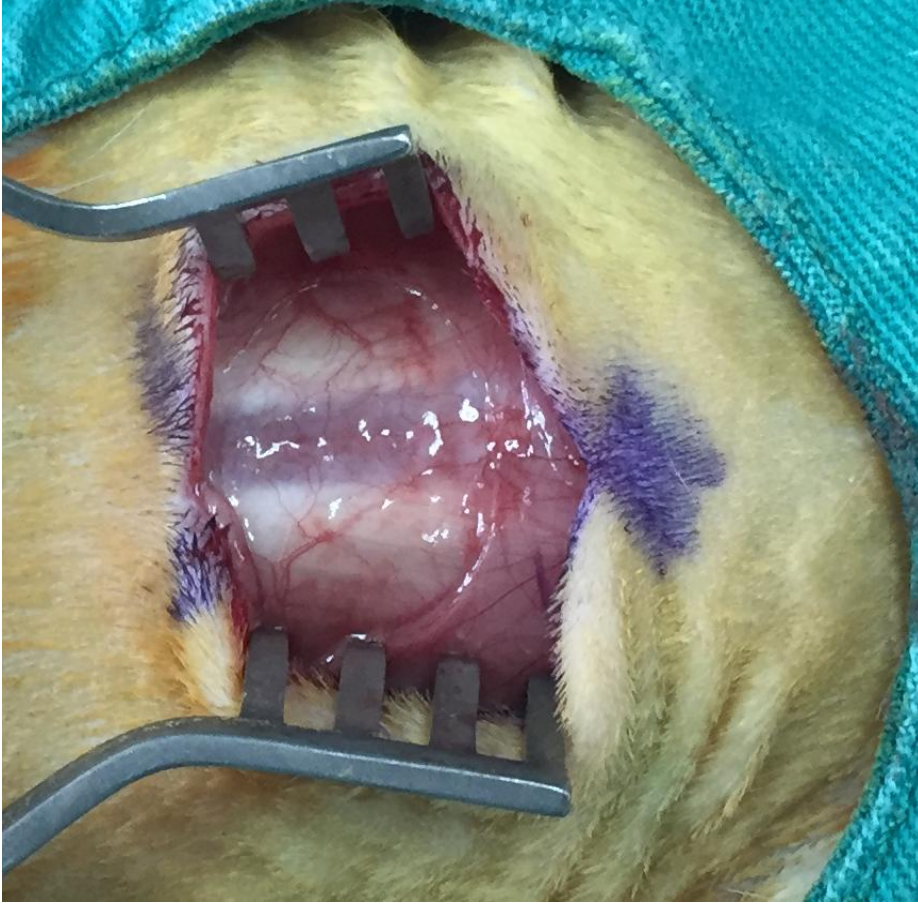
Ratlar özel olarak yapılmış tahta tablalar üzerinde prone pozisyon verilerek ekstremiteleri ve kuyruklarından tespit edildiler. Denekler operasyon masasına sabitlendikten ve cerrahi alan traş edildikten sonra dezenfeksiyonu; povidone iodine scrub (MEDİCA brush, %4 chlorhexidine soap, MEDİCA BV, Hollanda) ve povidone iodine solüsyonu (POVİOD; %10 polivinilpirrolidon-iyod kompleksi, Saba, Türkiye) ile sağlandı. Operasyon sahası steril örtüler ile kapatıldı. Lomber 1 vertebra insizyonun ortasında kalacak şekilde spinöz prosesler üzerinden yaklaşık 3 cm'lik cilt insizyonu yapıldıktan sonra paraspinoz adaleler künt diseksiyon ile sıyrıldı. Küçük otomatik ekartörler kullanılarak lamina ve spinöz prosesler ortaya çıkartıldı. Cerrahi mikroskop (Leica RM 2135, Leica Instruments, Nussloch, Germany) yardımıyla L-1 vertebraına total laminektomi yapılarak duramater ortaya konuldu. Tüm gruplar hemostazı takiben tabakalar usulüne uygun olacak şekilde kapatıldı.



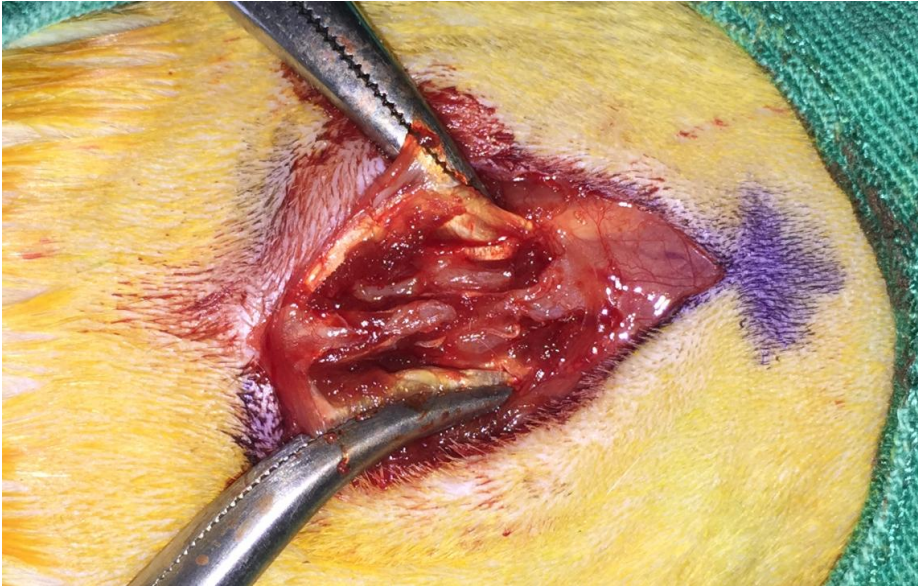
Şekil 15. L1-2 Vertebra üzeri orta hat düz insizyon



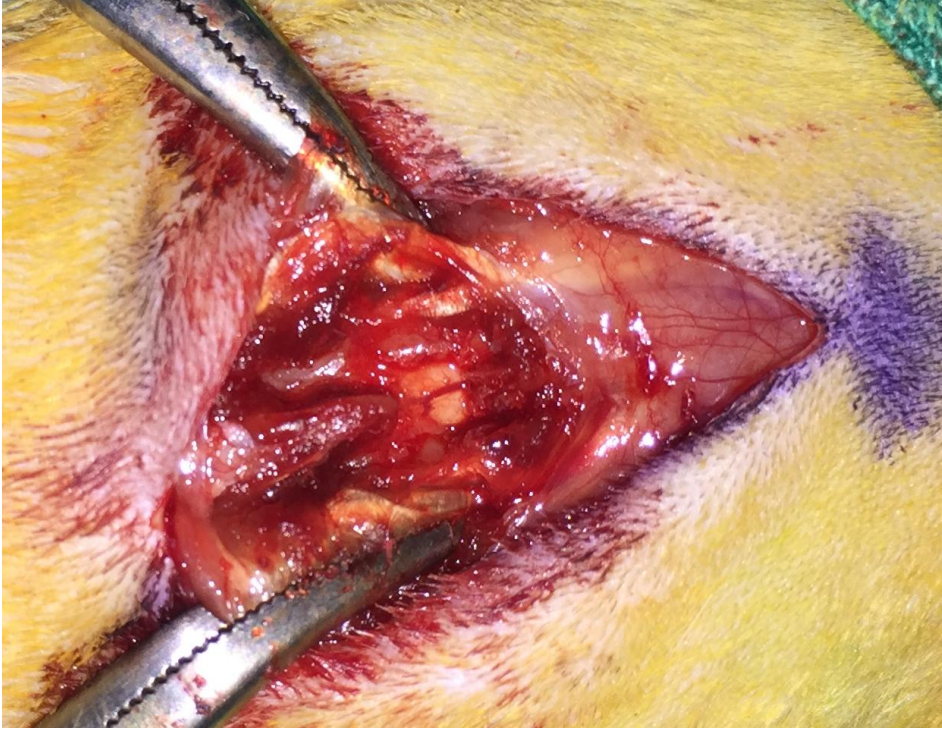
Şekil 16. Cerrahi alanın steril örtülmesi



Şekil 17. İnsizyon sonrası paravertebral adele ve fasya



Şekil 18. Spinöz prosesin ortaya konması



Şekil 19. Laminektomi sonrası dura mater görünümü

3.3. Timokininin intraperitoneal uygulanması

Laminektomi modelinin oluşturulduğu gün 0. gün olarak kabul edildi. İlk doz laminektomi yapıldıktan hemen sonra uygulanmak üzere 10 mg/kg/gün olacak şekilde 24 saatte bir intraperitoneal timokinin Grup 2' deki deneklere 28 gün boyunca uygulandı.

3.4. Deneklerin Sakrifikasyon İşlemi

Hem sham hem de deney grubu denekleri kendi kafeslerine alınarak bakımları yapıldı. Denekler 4 hafta yaşatıldıktan sonra intraperitoneal yüksek doz (75-100 mg/kg) Tiopental Sodium (Pentothal Sodium, Abbott, İtalya) verilerek sakrifiye edildi. Operasyon esnasında dura yırtığı, sinir hasarı ve enfeksiyon açısından deney hayvanları kontrol edildi. Çalışılan ratlarda dura yaralanması ve enfeksiyon tesbit edilmedi. İlgili vertebral kolonlar blok olarak çıkarıldı ve stereolojik inceleme için % 10 formol solüsyonuna konuldu.

3.5. Histolojik Takip

Tüm gruplardan elde edilen vertebralar zarar verilmeden % 10'luk formol solüsyonu içerisine alındıktan sonra % 5'lik formik asit içerisinde dekalsifiye edildi. Daha sonra ilgili dokuların ışık mikroskopik doku takibi yapıldı. Takibi yapılan dokulardan vertebra yatağında kalacak şekilde örnekler hazırlanarak parafine gömüldü. Parafin bloklar hazır hale geldikten sonra her bloktan mikrotom yardımıyla stereolojinin temel prensiplerinden sistematik rastgele örnekleme prensibine uygun olarak, pilot çalışma sonucu doğrultusunda 10 mikron kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler Hematoksilen-Eozin (H-E) ile boyandı. Boyanan kesitler üzerinde Cavalier yöntemi kullanılarak yeni kemik, damar ve fibrozis hacimleri hesaplandı.

3.5.1. Işık Mikroskopik Takip Protokolü

- %10'luk formaldehit (1 gün)
- Akarsu (20 saat)
- %5' lik Formik asit (1,5 ay)
- %70'lik alkol (1 saat)
- %80'lik alkol (1 gece)
- %96'luk alkol (1 saat)
- %96'luk alkol (1 saat)
- %100'lük alkol (1 saat)
- %100'lük alkol (1 saat)
- Ksilen (10 dk)
- Ksilen (10 dk)
- Ksilen (10 dk)
- Paraplast (1 saat)
- Paraplast (1 saat)
- Paraplast (1 saat)
- Gömme

3.5.2. Kesit Alma ve Hematoksilen-Eozin Boyama

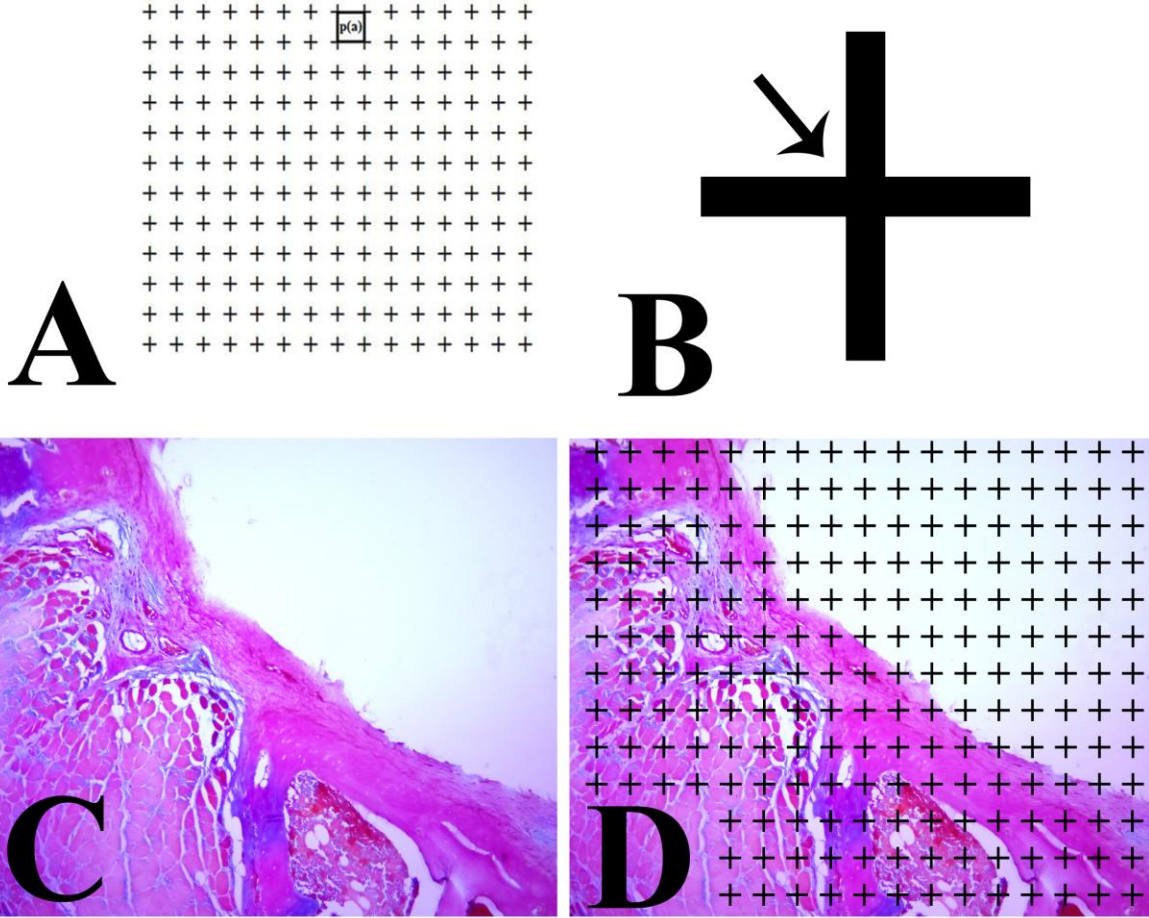
Bloklanan dokulardan mikrotom kullanılarak 10 mikron kalınlığında kesitler alındı. Kesitler jelatinli sıcak su dolu benmari içerisine konularak açılmaları sağlandı ve lamlara alınan kesitler deparafinize edildi.

- Ksilen (10 dk)
- Ksilen (10 dk)
- Ksilen (10 dk)
- % 100'lük alkol (6 dk)
- % 96'luk alkol (6 dk)
- % 80'lik alkol (6 dk)
- % 70'lik alkol (6 dk)
- Akar su (1 gün)
- Hematoksilen boyası (1 dk)
- Asit-alkol karışımı (daldır-çıkart)
- Eozin solüsyonu (10 sn)
- Akar su (5 dk)
- % 80'lik alkol (daldır-çıkart)
- % 96'lik alkol (daldır-çıkart)
- % 96'lik alkol (daldır-çıkart)
- % 100'lük alkol (10 dk)
- % 100'lük alkol (10 dk)
- Ksilen (50 dk)
- Ksilen (50 dk)
- Entellan ile kapama

3.5.3. Stereolojik Çalışma

Yapılan pilot çalışmayla alınacak kesit örnekleme aralığı $\frac{1}{4}$ olarak belirlendi ve kesitler 10 μm olarak alındı. Kesitlerin stereoloji çalışma istasyonunda (Stereoinvestigator 9.0 MicroBrieldfield Colchester; USA) Cavalier metodu kullanılarak hacim ölçümleri yapıldı. Bu ölçümler için kesit profilinin hesaplandığı alana göre hazırlanmış noktalı alan ölçüm cetveli kullanıldı. Ölçüm cetvelindeki noktalar arası uzaklık yapılan ön çalışmaya göre 5 μm x 5 μm olarak belirlendi.

Kesitler üzerinde hesaplamalar yapılırken seri kesit görüntülerindeki ilgili alanlar üzerine noktalı ölçüm cetveli rastgele olarak yerleştirildi ve ilgilenilen yapıyla kesişen tüm noktalar sayıldı. Yeni kemik, damar ve fibrozis alanına ait hacim ölçümü yapılması için sınırlandırıldı. Üç farklı alan için üç farklı işaretleyici kullanıldı ve alan hesaplaması yapıldı



Şekil 20. Cavalier prensibinin uygulanmasını gösteren şekil

Noktalı alan ölçüm cetvelinin nokta yoğunluğu, uygun Hata katsayısı = coefficient of error (HK)'a göre belirlenmiş seri ışık mikroskopik görüntü sayısı göz önüne alınarak saptandı (70). Pilot çalışmada hesaplanan HK'ya uygun şekilde tespit edilen nokta yoğunluğuna göre tüm gruplarda sayım yapıldı. Elde edilen sayım sonuçları aşağıdaki formülde ilgili alanlara yerleştirilerek adı geçen parametrelerin alanları hesaplandı (69).

$$\text{Alan} = a/p (\mu\text{m} \times \mu\text{m}) \times (\Sigma P) \mu\text{m}^2$$

a/p: iki nokta arasındaki alan

ΣP : İlgilenilen yapıyla kesişen toplam nokta sayısı

$$\text{Hacim} = t \times a/p \times \Sigma P.$$

Her kesitte ayrı ayrı yukarıdaki formül kullanılarak hacim değerleri hesaplandıktan sonra aşağıdaki formülle toplam ilgili alan hacmine ulaşıldı. Toplam hacim= $V_1 + V_2 + \dots + V_n$

3.6. İstatistiksel Çalışma

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 17.0 (windows) programı kullanıldı. Analiz öncesi normallik testi yapıldı. Normallik testi sonucu verilerin normal dağılım gösterdiği tespit edildi. Veriler student t testi ile analiz edildi. Tüm grupların karşılaştırılmasında 0,05 anlamlılık derecesi (p) baz alındı.

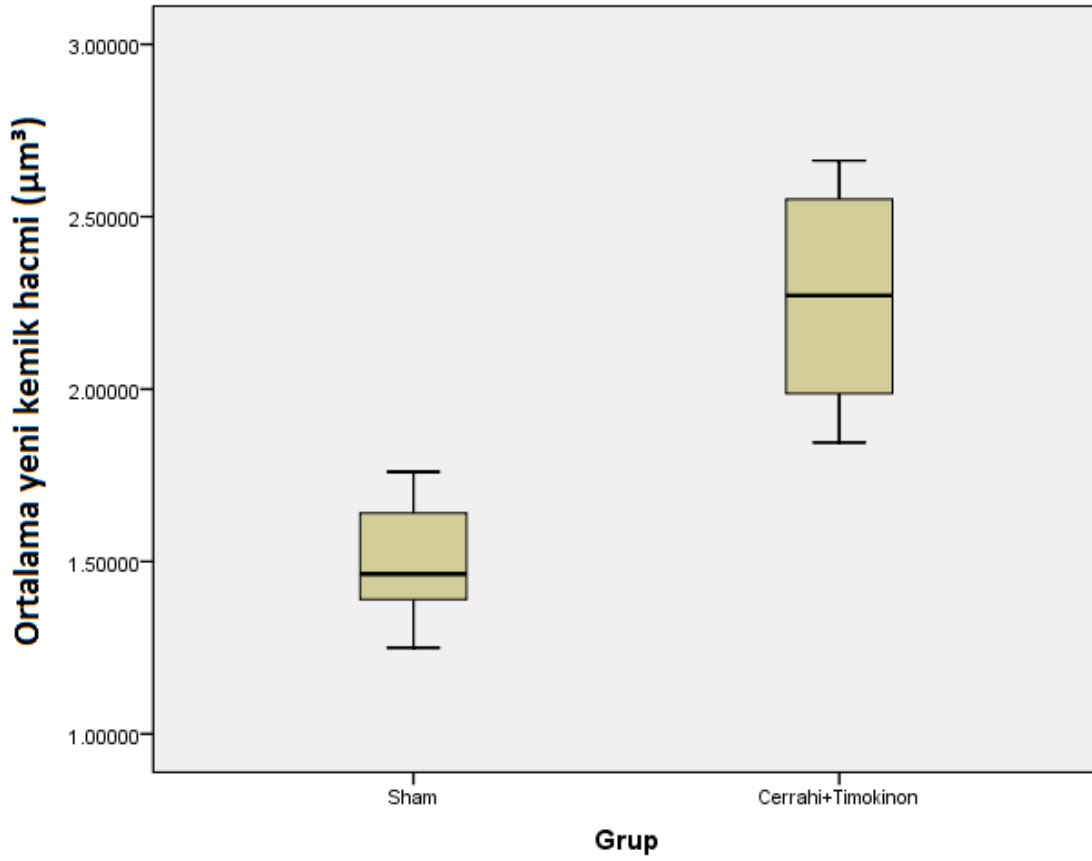
4. BULGULAR

4.1. Stereolojik bulgular

Deneklerden elde edilen 10 μm kalınlığındaki vertebra kesitleri H-E ile boyanıp stereoloji çalışma istasyonunda (Stereoinvestigator 9.0 MicroBrieldfield Colchester SA) Cavalier metodu kullanılarak yeni kemik, damar ve fibrozis hacim ölçümleri yapıldı.

4.1.1. Ortalama Yeni Kemik Hacmi

Çalışmada ilgili bölgede oluşan yeni kemik alanı stereolojinin en tarafsız ve güvenilir metodlarından biri olan Cavalier metodu kullanılarak hesaplanmıştır. Bu noktada sham grubu ile Cerrahi + Timokinon grubunun ortalama yeni kemik hacimleri sırasıyla 1,495 μm^3 ile 2, 265 μm^3 ' dir. İstatistiksel sonuçlar incelendiğinde bu iki grup arasında 0,01 düzeyinde ileri derecede anlamlı bir fark saptanarak hacimsel artış gözlenmiştir.



Şekil 21. Ortalama yeni kemik hacmini gösteren grafik

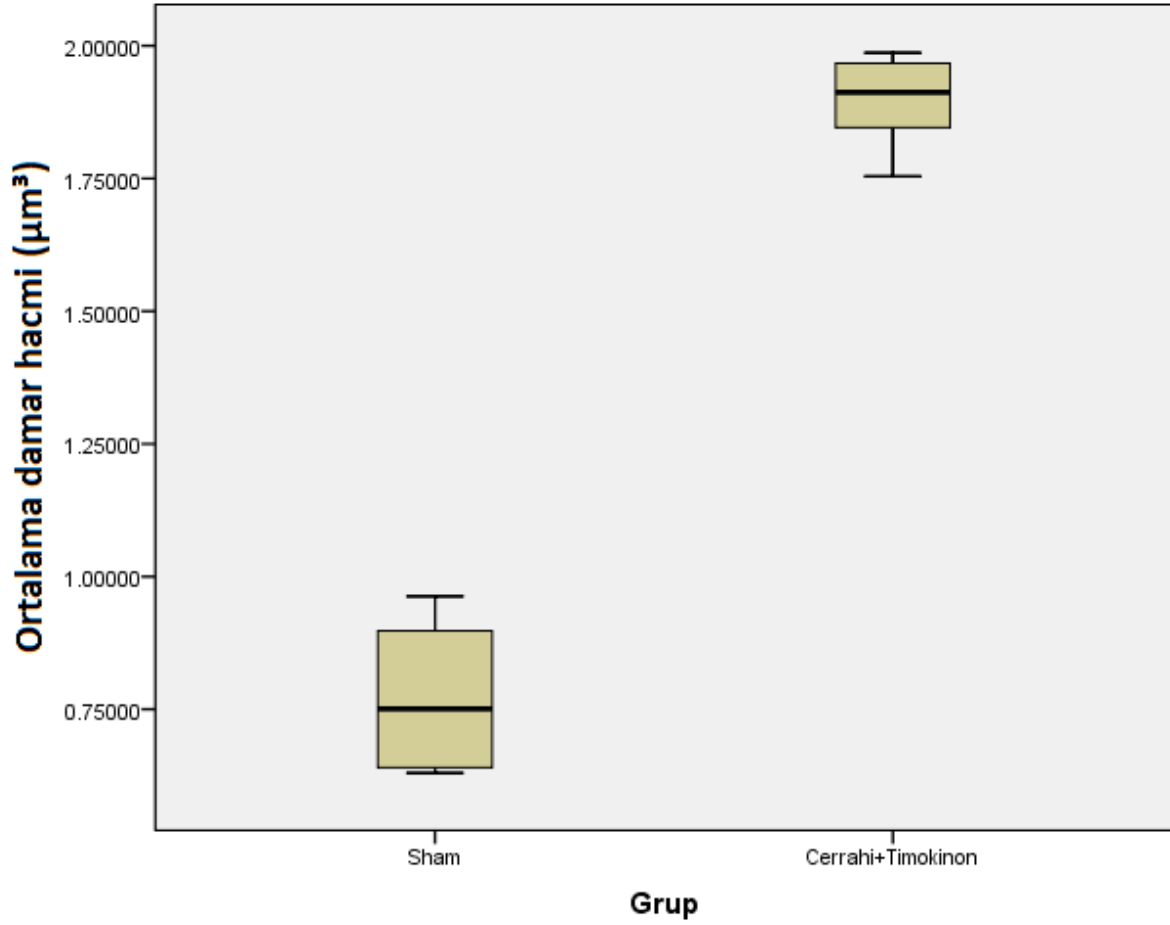
GRUPLAR	HAYVAN SAYISI (N)	ORTALAMA	STANDART HATA	P
Sham	6	1,495	0,075	0,001
Cerrahi+Timokinon	6	2,265	0,133	0,001

Tablo 1. Ortalama yeni kemik hacmine ait istatistiksel veriler

4.1.2. Ortalama Damar Hacmi

İlgili parametre de Cavalier metodu kullanılarak hesaplanmıştır. Sonuçları incelendiğinde ilgili iki grup arasındaki ortalama damar hacimleri sırasıyla $0,780 \mu\text{m}^3$ ile $1,897 \mu\text{m}^3$ dir. Bu noktada bahsedilen sham grubu ile Cerrahi + Timokinon grubu

arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir fark gözlenerek hacimsel bir artış belirlenmiştir ($p < 0,01$).



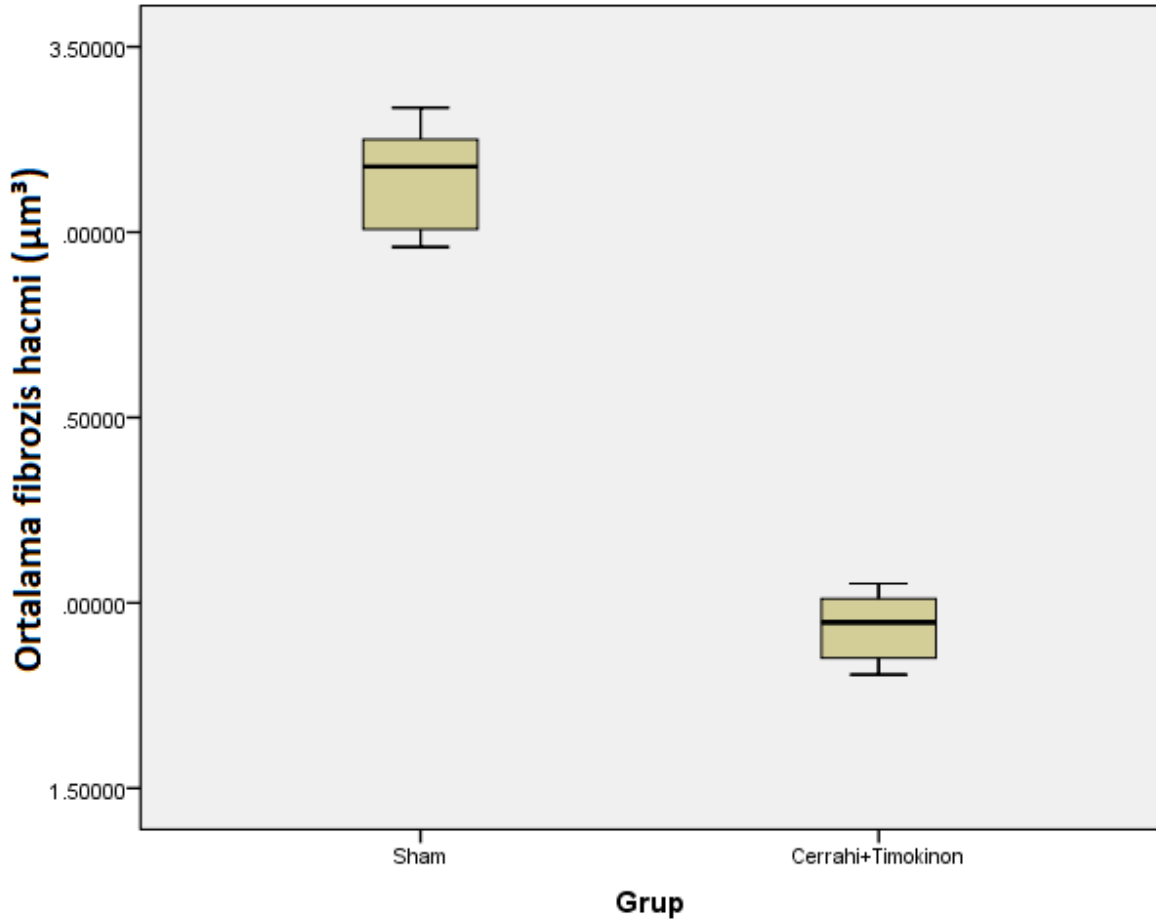
Şekil 22. Ortalama damar hacmini gösteren grafik

GRUPLAR	HAYVAN SAYISI (N)	ORTALAMA	STANDART HATA	P
Sham	6	0,780	0,131	0,000
Cerrahi+Timokinon	6	1, 897	0, 090	0,000

Tablo 2. Ortalama damar hacmine ait istatistiksel veriler

4.1.3. Ortalama Fibrozis Hacmi

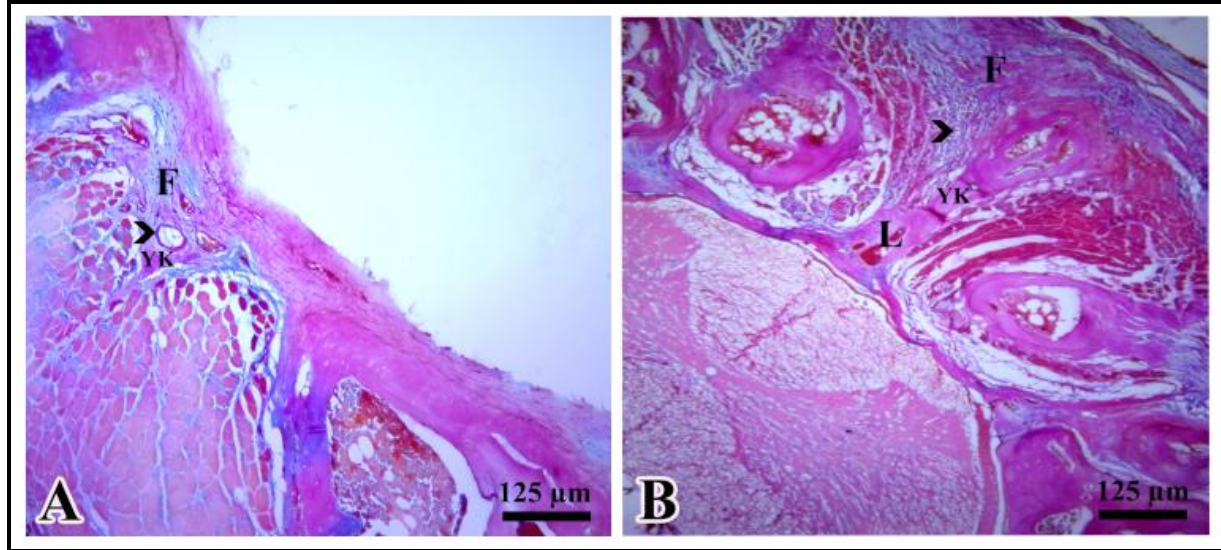
İlgili çalışmada bu parametre Cavalier metodu ile hesaplanmıştır. Sham grubu ile Cerrahi + Timokinon grubunun ilgili parametredeki hacimleri sırasıyla $3,151 \mu\text{m}^3$ ile $1,936 \mu\text{m}^3$ 'dir. İstatistiksel sonuçlar incelendiğinde fibrozis hacminde istatistiksel olarak 0,01 düzeyinde ileri derecede anlamlı bir fark saptanarak hacimsel bir azalma gözlenmiştir.



Şekil 23. Ortalama fibrozis hacmini gösteren grafik

GRUPLAR	HAYVAN SAYISI (N)	ORTALAMA	STANDART HATA	P
Sham	6	3,151	0,147	0,000
Cerrahi+Timokinon	6	1,936	0,095	0,000

Tablo 3. Ortalama fibrozis hacmine ait istatistiksel veriler



Şekil 24. İlgili görüntü çalışmada yer alan gruplara ait yeni kemik, fibrozis ve damar alanlarını göstermektedir. Ok başı: damar; YK: yeni kemik; F: fibrozis; L: lamina. Barlar 125 µm'yi göstermektedir. A: Sham grubu; B: Cerrahi+Timokinon grubu.

5. TARTIŞMA

Bel ağrısı toplumda çok sık görülen bir yakınmadır ve insanların tıbbi yardım aldıkları sağlık problemleri arasında ikinci sırada yer alır (23). Ülkemizde rakamsal kesin bir veri olmamakla birlikte Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık olarak her yıl yaklaşık 200-350 bin hastaya diskojenik bel ağrısı, travma, tümör, spondilolistezis ve spinal stenoz gibi nedenlerle lomber cerrahi uygulanmaktadır (165).

Omurga cerrahisinde laminotomi veya dekompressif laminektomi uygulanan hastalarda postoperatif dönemde geçmeyen veya tekrarlayan ağrıların sebebi günümüze kadar net olarak açıklanamamıştır. Ancak lomber disk hastalığında cerrahi tedavi sonrası yaklaşık % 10-15 olguda BBCS gelişmektedir (1, 29, 142).

Her ne kadar fibrozis ile BBCS'nin klinik bulguları arasındaki ilişki tam olarak ispat edilemediyse de yapılan çalışmalara göre vakaların % 20-36'sında BBCS'dan peridural fibrozis sorumlu tutulmaktadır (179). Operasyon sonrası gelişen epidural fibrozis sinir köklerine bası oluşturup gerilmelere neden olabilir ve bu da radiküler ağrı ve nörolojik disfonksiyona yol açar (163, 179). Çok uzun yıllardır peridural fibrozisin nedenine ve önlenmesine yönelik deneysel çalışmalar devam etmektedir. Peridural skar dokusu, reoperasyonu zorlaştırmaktadır. Ayrıca reoperasyon esnasında dural yırtılma riskinin artmasına ve sinir kökünün hasarına neden olabilmektedir. Semptomatik peridural skar dokusunun hangi hastada gelişeceği tahmin edilememektedir ve bugüne kadar efektif bir tedavisi de bulunamamıştır (178).

Laminektomi alanında lokal defektif vertebral alanın onarımı için inflamatuvar sitokinler ve growth faktörlerin (TGF- β ve FGF) aktive olması nedeniyle fibroblastlar aşırı miktarda çoğalır ve sonuçta kollajen lifler ortaya çıkar. Kollajen fiberlerin oluşumu ile fibroblastlar fibrositlere dönüşürler. Fibröz konnektif dokudan skar dokusu oluşur (173).

Peridural fibrozisin oluşumunda önemli faktörler arasında, yağ dokusu dekstrüksiyonu, paraspinal kasların diseksiyonu ve kanama kontrolü bulunmaktadır (178). Klinik uygulamada cerrahların peridural fibrozisin oluşumunu azaltmak amacıyla en çok uyguladıkları yöntemler; paravertebral kasların anatomik ve dikkatli diseksiyonu, iyi bir hemostaz ve bipolar koterin az kullanımınıdır. Bunlara ek olarak sinir kökünü ve disk mesafesini mümkün olan en az ekartasyonla görebilecek şekilde laminektomi yapmak, laminektomi mesafesini serumla irrije edip kemotaktik

faktörlerin ortamdaki uzaklaştırılmasını sağlamak cerrahların sıklıkla uyguladığı diğer tekniklerdir (19, 56).

Literatürde omurga cerrahisi sonrası peridural fibrozisin önlenmesi amacıyla günümüze kadar pek çok madde kullanılmış ve çalışma yapılmıştır. Peridural fibrozisin önlenmesi veya azaltılmasında farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Bu amaçla solid bariyer olarak; yağ greftleri, gelfoam, Gore-tex membran, Zenoderm, Dacron, Vicryl mesh, hyalüronik asit, karboksimetilselüloz, Cepea extresi, antiinflamatuvar ajan olarak metilprednizolon, triamsinolon, prednizolon, ketoprofenin, deksametazon, pimecrolimus, anti-neoplastik ajan olarak mitomisin-c, 5-florourasil, siklosporin-A, hemostatik ajan olarak floseal, biyoelastik ve biyosentetik polimer, ADCON-L, amnion sıvısı, omentum grefti ve başka çeşitli maddeler kullanılmıştır.

Düşük doz radyoterapi ve CO2 laser uygulamasının peridural fibrozis üzerine etkisinin araştırılması için yapılan bir çalışmada bu uygulamaların peridural fibrozisi kısmen azalttığı bildirilmiş olsa da yan etkileri nedeni ile rutin klinik uygulamalara geçilmemiştir ve maliyetinin yüksek olduğu saptanmıştır. Çözümü arayan birçok çalışma halen devam etmektedir (8, 26, 31, 45, 98, 107, 112, 114, 153, 160, 165, 175, 193).

Klinik ve deneysel olarak en çok kullanılan materyallerden biri otojenik yağ greftleridir. Serbest yağ greftleri skar formasyonunu engellemeyip dura mater ile çevre doku arasında iyi bir anatomik plan sağlayıp yapışıklığı azalttığı gösterilmiştir (66). Ancak bu yağ greftlerinin dural adezyonları azalttığı fakat peridural fibrozisi önleyici etkisi olmadığı hatta cauda equina sendromuna neden olduğunu belirten çalışmalarda mevcuttur (65, 147, 166).

Bryant ve ark. (1988) otojen serbest yağ greftlerini kullandıkları 44 hastanın sonuçlarını verdikleri çalışmalarında, kısa ve uzun süreli takiplerde otojen yağ greftlerinin iyi tolere edildiğini, revaskülarize olarak skatris dokusunun spinal kanala ilerlemesini engellediğini bildirmişlerdir (26).

Prusick ve ark. (1988) serbest yağ grefti kullandıkları iki hastada yağ greftinin spinal kanal içine kayması sonucu cauda equina sendromu geliştiğini bildirmişlerdir (147).

Lomber disk hernisi nedeniyle opere edilen 99 hastada kullanılan serbest yağ greftlerinin klinik olarak etkisiz olduğu bildirilmiştir (68).

La Rocca ve ark. (1974) Gelfoam kullandıkları çalışmada 18 köpek üzerinde basit laminektomi yapmışlar. Köpekler operasyon sonrası üçüncü gün, birinci hafta, üçüncü hafta, altıncı hafta, dokuzuncu hafta ve onikinci hafta sonrasında dekapite edilmişler. Sonuçlar karşılaştırıldığında, aslında Gelfoam'ın skar oluşumunu engellemeye direkt katkısının olmadığı, ancak interpoze membran olarak davrandığını ve ameliyat sonrası süre arttıkça fibrozis oluşumunun engellendiğini rapor etmişlerdir (108).

Songer ve ark. (1990), deneysel laminektomide peridural fibrozis üzerine hyalüronik asit ve gel foam'ın etkilerini araştırarak hyalüronik asit kullanıldığında subaraknoid aralık ile fibröz doku ve dura arasındaki mesafenin daha geniş, epidural fibröz dokudaki inflamatuvar hücrelerin ise daha az olduğunu ve hyalüronik asitin tıpkı bir solid interpozisyonel membran bariyeri görevi görüp anti-inflamatuvar aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (171).

Weiss ve ark. (1989), sodyum hyalüronik asit solüsyonunu kullandıkları deneysel laminektomi modelinde yapışıklık alanını ve sinir köklerini çevreleyen dokunun histopatolojik kalınlığını ölçerek peridural fibrozis oluşumunda belirgin azalma gözlemişlerdir (186). Kalp ve Damar cerrahide doku yapışıklıklarını önlemek için kullanılan polytetrafloroetilen yapıda bir madde olan Gore-tex cerrahi membranlarının, son yıllarda peridural fibrozisi önlemedeki etkinliği klinik ve deneysel olarak birçok çalışmada araştırılmıştır. Yapılan bu membranın da peridural fibrozisi engellemede yeterli derecede etkili olmadığı saptanmıştır (44, 114).

Lomber cerrahi sonrası peridural fibrozisin azaltılması için karboksimetilsellüloz ve polietilenoksit'in oxiplex adezyon bariyerleri ile birlikte kullanıldığı tavşan laminotomi ve laminektomi modeli çalışmasıyla hem jel, hem de jel + film kombinasyonunun fibrozisi azalttığı bildirilmiş ve jel + film kombinasyonunun sadece jelle elde edilen sonuca göre ek bir avantaj sağlamadığı belirtilmiştir (93).

He ve Revel, yaptıkları çalışmada sistemik olarak bir nonsteroid anti-inflamatuvar olan ketoprofen vermiş. Postoperatif 8, 15, 30 ve 90. günlerde sakrifiye ettiği kobaylarda patolojik inceleme yapmış ve sonuç olarak tedavi grubunda % 40 oranında daha az oranda peridural fibrozise rastlamışlardır (78).

Akdemir ve ark. (1993) yaptıkları yağ dokusu ve Vicryl Mesh karşılaştırmalı deneysel çalışmalarında, Vicryl Mesh'in peridural fibrozisi önlediğini, vicryl mesh'in

laminektomi bölgesinde peridural fibrozisi önlemede alternatif kullanılacağını bildirmişlerdir (3).

Gerszten ve ark. (2000) bir köpek modelinde yaptıkları çalışmada perioperatif düşük doz eksternal radyasyon (700 cGy) kullanımı ile laminektomi sonrası peridural fibrozis oluşumunun azaldığını bildirmişlerdir. Preop ve postop radyoterapi uygulanması arasında fark olmadığı saptanmıştır. Ancak hastanın konforu açısından preop uygulanması önerilmiştir. Düşük doz radyoterapinin fibroblast ve osteoblast aktivitesini azaltıcı etkisi olabileceği bildirilmiştir (66).

Tribolet ve ark. (1998), ADCON-L uygulanan lomber diskektomi olgularında yapılan prospektif, çok merkezli, çift kör kontrollü çalışmada bu jelin postoperatif peridural fibrozisi önlediği ve kontrol olgularına nazaran daha iyi klinik sonuçlar verdiğini bildirilmişlerdir (182).

Einhaus ve ark. (1997), peridural fibrozisi önlemek amacıyla ADCON-L'nin kullanıldığı deneysel çalışmada, bu jelin klinik iyileşmeyi olumlu etkilediği ve peridural fibrozisi önlediğini bildirmişlerdir (46).

Kurt ve ark. (2008), deneysel peridural fibrozis modelinde aprotinin, mitomisin C ve ADCON-L'nin lokal etkinliğini karşılaştırmışlardır. Bu çalışma Adcon-L'nin epidural fibrozis oluşumunu önlediği hipotezini desteklemiştir. Ancak bu materyal oldukça maliyetlidir ve bu da ilacın temin edilmesinde büyük bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (106).

Fibrinolitik ajan olarak rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) ile spinal peridural fibrozisin önlenmesi üzerine sıçanlarda yapılan bir çalışmada rt-PA ile topikal trombolizisin, laminektomi sonrası oluşan peridural fibrozisin önlenmesinde etkili ve güvenilir olduğu belirtilmiş, rt-PA ile bu trombolitik tedavinin spinal cerrahi sonrası araknoidit ve peridural fibrozisin önlenmesi üzerinde önemli rol oynayabileceği bildirilmiştir (95).

Henderson ve ark. (1993) köpeklerde yaptıkları deneysel laminektomi modelinde jel rt-PA'nın skar ve adezyonu önlemedeki etkinliğini araştırmak amacı ile denekleri 3 ay yaşatarak skar dokusunu değerlendirmişler ve rt-PA'nın lokal uygulanmasının skar oluşumunu ve skar dokusunun duraya yapışmasını engellemediğini bulmuşlardır (79).

Diğer bir çalışmayla köpek laminektomi modelinde operasyon sahasına pediküllü omentum grefti kullanılmış ve tüm vakalarda greft ile nöral dokular arasında vasküler bağlantıların olduğu gösterilerek, postoperatif gelişen skar dokusunun azaldığı belirtilmiştir (124).

Şenel ve ark. (1998) yaptıkları çalışmada, laminektomi sonrası epidural fibrozisin önlenmesi için serbest yağ greftleri ve silikon meshin etkinliğini incelemişler. Araştırmada 12 adet Yeni Zelanda tipi beyaz erkek tavşan kullanılarak, silikon mesh, yağ grefti ve kontrol grubu oluşturulmuş. Araştırma sonuçlarına göre silikon mesh ile yağ grefti ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olduğu, yağ grefti ile kontrol grubu arasında ise anlamlı bir farklılığın olmadığı görülmüş. Silikon mesh grubu ile kontrol grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmiştir (175).

Kemoteropatik ajanlar olan Mitomisin C, 5-florourasil ve siklosporin A'nın sıçanlarda operasyon sonrası laminektomi sahasına lokal olarak uygulandığında peridural ve araknoid fibrozisi belirgin olarak azalttığı bildirilmiştir (Yıldız ve ark., 2007).

Çalışmamızda kullanılan ve çörekotu (*Nigella sativa*) uçucu yağının temel biyoaktif bileşeni olan timokinon (C₁₀H₁₀O₂; 2-izopropil-5-metil-1,4-benzokinon) yapısında olup 2000 yılı aşkın süredir antioksidan, anti-inflamatuar ve antineoplastik ilaç olarak kullanılmaktadır (80,181). Bu noktada çalışmamızda timokinonun peridural fibroze olan etkisini araştırmak amacıyla rat deneysel laminektomi modeli kullanılmıştır.

Mansour ve Tornhamre (2004) yaptıkları çalışmada Timokinonun, kalsiyum iyonofor ile uyarılan rat peritoneal lökositlerindeki arakidonik asit metabolizmasının hem COX hem de LO yollarını inhibe ettiğini göstermişlerdir. COX ve LO'nun inhibisyonu, antiinflamatuar aktivite açısından Timokinon'nun önemli bir özelliğidir (120).

El-Mezayen ve ark (2006) farelerde yaptıkları deneysel çalışmada allerjik havayolu inflamasyonu modelinde Timokinon'nun, akciğer eozinofili ve kadeh hücrelerinde hiperplaziye, PGD₂ ve COX-2'nin inhibisyonuna neden olarak antiinflamatuar etkisi olduğu gösterilmiştir (51). Yine yapılan başka bir çalışmada Timokinon'nun polimorf nükleer lökositlerden olan 5-lipooksijenazı ve 5-hidroksieikozatetraenoik asit üretimini inhibe ettiği ve inflamatuvar hastalıkların iyileştirilmesinde etkili olabileceği bildirilmektedir (49).

İnflamasyonun akut ve kronik fazlarının devamlılığı ve ilerlemesi bir miktar mediatör tarafından sağlanır. Başta NO olmak üzere reaktif oksijen türleri, doku harabiyetine sebep olan bol miktarda toksik oksidatif reaksiyonlar başlatır. *NS*'nin anti-inflamatuvar aktiviteleri hücresele NO oluşturma kapasitesinin inhibisyonu yolu ile belirlenmiştir. Pekçok dokuda NOS aracılığıyla L-argininden sentezlenen NO pekçok inflamatuvar hastalıkla ilişkilendirilir. Timokinon NO üretimini %95 oranında inhibe etmektedir (24).

Bu çalışmamızda timokinonun laminektomi sonrası yeni kemik hacmi, damar hacmi ve fibrozis hacmindeki olası etkisini incelemeyi amaçladık. Sonuçlar incelendiğinde timokinonun yeni kemik hacmi ve damar hacminde ileri derecede önemli bir artışa neden olduğu ($p<0,01$), fibrozis alanında ise hacimsel olarak ileri derecede önemli bir azalışa neden olduğu saptanmıştır ($p<0,01$). Çalışmamızın diğer çalışmalara rehberlik edebilmesi ve bilimsel literature daha fazla katkı sağlayabilmesi için fizyolojik, biyokimyasal ve elekton mikroskobi ile değerlendirilen çalışmalara ihtiyaç vardır. Fakat bu aşamada elde ettiğimiz sonuçlarımızın literature büyük bir katkı sağlayacağı kanısındayız ve bu alanda çalışan araştırmacılar için destekleyici yönde rehberlik edeceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Deneysel laminektomi sonrası peridural fibrozis gelişir. Çalışmamızda Timokinonun 10 mg/kg/gün dozda deneysel laminektomi sonrası oluşan fibrozisi engellediği histopatolojik ve stereolojik olarak tesbit edilmiştir. Önümüzdeki yıllar içerisinde daha fazla hayvan modeli üzerinde yapılacak çalışmalarda etkin doz miktarı, uygulanma şekli ve klinik kullanımdaki yeri belirlenmeye çalışılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Abramowitz JN, Neff SR: Lumbar disc surgery. Results of the prospective lumbar discectomy. Study of the joint section and disorders of the spine and peripheral nerves of the American Association of Neurological Surgeons and Congress of Neurological Surgeons. *Neurosurgery* 29: 301-308, 1991.
2. Aghabeigi B. The pathophysiology of the pain. *Br Dent J* 1992; 173: 97 –7.
3. Akdemir H, Paşaoğlu A, Selçuklu A, Ozturk E, Kurtsoy A. Prevention of adhesions after laminectomy; an experimental study in dogs. *Res Exp Med (Berl)*.193(1): 39-46, 1993.
4. Akın ON. Başarısız bel cerrahisi sendromu. Aksoy K, Palaoğlu S, Pamir N, Tuncer R (eds), *Temel Nöroşirürji*. Cilt 2. 1.Baskı. Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık, 2005;1081-1089.
5. Albelda SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. *FASEB J* 1994; 8: 504-12.
6. Al-Gaby AM. Amino acid composition and biological effects of supplementing broad bean and corn proteins with *Nigella sativa* (black cumin) cake protein. *Nahrung*; 42: 290–4, 1998.
7. Al-Ghamdi MS. The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of *Nigella sativa*. *J Ethnopharmacol*;76: 45–8, 2001.
8. Alkalay RN, Kim DH, Urry DW, XuJ, Parker TM, Glazer PA. Prevention of Postlaminectomy epidural fibrosis using bioelastic materials. *Spine* 2003; 28: 1659-65.
9. Al-Naqeep G, Ismail M, Yazan LS. 2009. Effects of thymoquinone rich fraction and thymoquinone on plasma lipoprotein levels and hepatic low density lipoprotein receptor and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase genes expression. *Journal of Functional Foods*, 1(3): 298-303.
10. Anderson WAD. Synopsis of pathology. İltihap ve onarım. 3. Baskı Nobel Tıp Kitabevi 1986, s:60-86.

11. Arikan S, Adas G, Barut G, Toklu AS, Kocakusak A, Uzun H, et al. An evaluation of low molecular weight heparin and hyperbaric oxygen treatment in the prevention of intra-abdominal adhesions and wound healing. *Am J Surg* 2005; 189: 155-60.
12. Ateş Ö, Tarım Ö, Koçak A, S. Çağatay Önal, Süleyman R. Çaylı, Baran Şahinbeyoğlu, Şevket Tektaş. High level lumbar disc hernias, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 9(4):249-254.
13. Aydın VM, Erdoğan B, Şen O, Caner H, Altınörs N: Mikroendoskopik diskektomi (MED). Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2001;291-297.
14. Aydınçak Ö. Ratlarda laminektomi sonrası ortaya çıkan epidural fibrozisin önlenmesinde Temozolamid'in etkisi. Uzmanlık tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 2007.
15. Bacak G 2010. Yağlı diyet ile beslenen sıçanlarda timokinon'un plazma leptin, karnitin, paraoksanaz, tiroid hormonları, insülin ve glikoz ile lipid profiline etkilerinin araştırılması. AKÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tez no: 2010-005.
16. Badary OA, Al-Shabanah OA, Nagı MN, Al-Bekarı AM, Elmazar MMA. Acute and subchronic toxicity of thymoquinone in mice. *Drug Development Research*, 44: 56-61, 1998.
17. Badary OA. Thymoquinone attenuates ifosfamide-induced Fanconi syndrome in rats and enhances its antitumor activity in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 67: 135-142, 1999.
18. Badary OA, Taha RA, Gamal El-Din AM, Abdel-Wahab MH. Thymoquinone is a potent superoxide anion scavenger. *Drug Chem Toxicol* 26(2): 87-98. 2003.
19. Barbera J, Gonzales J, Esquerdo J, Broseta J, Barcai-Salorio JL: Prophylaxis of the laminectomy membrane. An experimental study in dogs. *J Neurosurg*. 1978; 49: 419-24.
20. Benoist M, Ficat C, Baraf P, Cauchoix J. Postoperative lumbar epidural arachnoiditis. *Spine* 1994; 5(5):432-436.
21. Bevilacqua MP, Nelson RM, Mannori G, Cecconi O. Endothelial-leucocyte adhesion molecules in human disease. *Annu. Rev. Med.* 1994;45:361-378.
22. Bienvenu J. Exploration of cytokines in biological fluids. *CR Seances Soc Biol Fil* 1995; 189: 545-55.

23. Bigos S, Bowyer O, Braen G. Acute low back problems in adults. Clinical practice guideline no.14. AHCPR publication no. 95-0642. 1994.
24. Bourgou S, Pichette A, Marzouk B, Legault J. Bioactivities of black cummin essential oil and its main terpenes from Tunisia. *South African Journal of Botany*; 76: 210-216. 2010.
25. Brunnicardi FC, Schwartz SI: *Schwartz's principles of surgery*. New York: McGraw-Hill; 2005.
26. Bryant MS, Bremer AM, Nguyen TQ. Autojenic fat transplants in the peridural space in routine lombar spine surgery. *Neurosurgery* 1988; 13: 67-70.
27. Burtis M, Bucar F. Antioxidant activity of *Nigella sativa* essential oil. *Phytotherapy Research*; 14: 323 –328, 2000.
28. Canbulat N. Bel ağrısında rehabilitasyon ve fizyoterapi. Zileli M, Özer AF (eds) *Omurilik ve Omurga cerrahisi*. Cilt 2. 2. Baskı. İzmir: Meta Basım, 2002;1791-1800.
29. Caner H, Atalay B: Başarısız bel cerrahisi sendromu: Omurilik ve Omurga Cerrahisi. İkinci Baskı. Zileli M, Özer F (ed) Cilt 1, META Basımevi, İzmir, 2002, S: 789-795.
30. Cauchoix J, Ficat C, Girard. Repeat Surgery After Disc Excision. *Spine* 1978; 3: 256-259.
31. Cemil B, Tun K, Kaptanoglu E, Kaymaz F, Cevirgen B, Comert A, Tekdemir I. Use of pimecrolimus to prevent epidural fibrosis in a postlaminectomy rat model. *Neurosurgery Spine* 2009; 11: 758.
32. Chen PQ, Yang CY, Su CJ, Lee F. Prevention of postlaminectomy membrane. *Experimental and clinical observation*. *Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi*. 1989; 88: 57-61.
33. Chin G, Diegelmann R, Schultz G. Cellular and molecular regulation of wound healing. In: Falabella A, Kirsner R, editors. *Wound healing*. ed. New York: Taylor&Francis, 2005; 17-38.
34. Clemens MJ. *Cytokines*, Oxford 1991 Bios Scientific Publishers Ltd; s: 57-75.
35. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Inflammation and repair*. *Pathologic basis of disease*. W.B. Saunders Com. Philedelphia. 1994, s:51-92.
36. Cunningham L S, Kelsey J L; *Epidemiyoloji of muskuloskelatal impairments and associated disability*. *Am J Public Health* 74: 574-9, 1984.

37. Çavdar S.Omurğa ve omurilik anatomisi ve embriyolojisi. Zileli M, Özer AF (Edit). Omurilik ve Omurğa Cerrahisi 2. Baskı, İzmir, Meta Basım, s:33. 2002.
38. Damjanov I, Linder J: Inflammation and Regeneration: Anderson's Pathology. Tenth Edition. Mosby, Philadelphia 1996, S: 387-416.
39. Davies MG, Fulton GJ, Hagen PO. Clinical biology of nitric oxide. Br J Surg 1995; 82: 1598-610.
40. Davis RA. A long term outcome analysis of 984 surgically treated herniated lumbar discs. J Neurosurg 1994; 80: 415-21.
41. Dere F. Anatomi Ders Kitabı. Cilt 1. İkinci baskı. Adana: Okullar Pazarı Kitabevi, 1990; 45-204.
42. Devereaux MW. Low back pain. Prim Care 2004; 31: 33-51.
43. Dingman RO. Factors of clinical significance affecting wound healing. Laryngoscope 1973, 83: 1540-54.
44. DiFazio FA, Nichols JB, Pope MH, Frymoyer JW: The use of expanded polytetrafluoroethylene as an interpositional membrane after lumbar laminectomy. Spine 20(9):986-91, 1995.
45. Doğulu F, Durdag E, Cemil B, Kurt G, Ozgun G. The role of FloSeal in reducing epidural fibrosis in a rat laminectomy model. Neurol Neurochir Pol. 2009; 43: 346-51.
46. 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.
47. Ekmekçi H. Spinal kord yaralanma modelinde ambroksol hidroklorürün morfolojik ve ultrastrüktürel etkisi. Uzmanlık Tezi. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi. 2007.
48. El-Abhar H S, Abdallah D M, Saleh S. Gastroprotective activity of Nigella sativa oil and its constituent, thymoquinone, against gastric mucosal injury induced by ischaemia/reperfusion in rats. Journal of Ethnopharmacology, 84: 251-258, 2003.
49. El-Dakhkhny M, Madı NJ, Lembert N, Ammon HPT. Nigella sativa oil, nigellone and derived thymoquinone inhibit synthesis of 5-lipoxygenase products in polymorphonuclear leukocytes from rats. Journal of Ethnopharmacology, 81: 161-164. 2002.

50. El-Mahmoudy A, Matsuyama H, Borgan M A, Shimizu Y, El-Sayedc MG, Minamotob, N, Takewakia T. Thymoquinone suppresses expression of inducible nitric oxide synthase in rat macrophages. *International Immunopharmacology*, 2: 1603-1611. 2002.
51. El-Mezayen R, El Gazzar M, Nicolls MR, Marecki JC, Dreskin SC, Nomiyama H. 2006. Effect of thymoquinone on cyclooxygenase expression and prostaglandin production in a mouse model of allergic airway inflammation. *Immunology Letter*, 106: 72-81.
52. Enlace WA, Ramage EA, Lamp D, Howie SE: A type 2 (Th2 like) pattern of immune response predominates in the pulmonary interstitium of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis (CFA). *Clin Exp Immunol* 101:436-441, 1995.
53. Fager CA: identification and management of radiculopathy. *Neurosurgery Clinics of North America*; 4: 1: 1993. 1-12 .
54. Farah KM, Shimizu Y, Shina T, Nikami H, Ghanem MM, Takewaki T. 2005. Thymoquinone reduces hepatic glucose production in diabetic hamsters. *Research in Veterinary Science*, 79: 219-223.
55. Fini ME, Stramer BM. How the cornea heals: Cornea-specific repair mechanisms affecting surgical outcomes. *Cornea* 2005; 24: S2-S11.
56. Franson RCA, Saal JS, Saal JA. Human disc phospholipase A₂ is inflammatory. *Spine* 1992; 17: 129-132.
57. Fritsch EW, Heisel J, Rupp S. The failed back surgery syndrome: reasons, intraoperative findings, and long term results: a report of 182 operative treatments. *Spine* 1996;21(5):626-633.
58. Frymoyer JW, Matteri RE, Hanley EN. Failed lumbar disc surgery requiring second operation. A long term follow-up study. *Spine* 1978; 3: 7-12.
59. Frymoyer JW, Pope MH, Costanza MC, Rosen JC, Goggin JE, Wilder DG. Epidemiologic studies of low-back pain. *Spine* 1980;5(5):419-423.
60. Frymoyer JW: Back pain and sciatica. *N Engl J Med* 318: 291-300,1988.
61. Gabriel E.M., Friedman A.H. The Failed Back Surgery Syndrome. Wilkins R.H, Rengachary S.S.(Ed.) *Neurosurgery*. ABD: Mc Graw Hill, 1996 pp: 3863-3870.
62. Gad A M, El-Dakhakni M, Hassan M. Studies on the chemical composition of Egyptian *Nigella sativa* L. oil. *Planta. Medica*; 11; 134–138, 1963.

63. Gali-Muhtasib H, Diab-Assaf M, Boltze C, Al-Hmaira J, Hartig R, Roessner A, Schneider-Stock R. Thymoquinone extracted from black seed triggers apoptotic cell death in human colorectal cancer cells via a p53-dependent mechanism. *Int J Oncol*, 25(4): 857-66, 2004.
64. Gali-Muhtasib H, Abou Kheir WG, Kheir LA, Darwiche N, Crooks PA. Molecular pathway for thymoquinone-induced cell-cycle arrest and apoptosis in neoplastic keratinocytes. *Anticancer Drugs*, 15: 389-99, 2004.
65. Geisler FH, Prevention of epidural fibrosis: current methodologies. *Neurological Research* 1999;21(1):9-22.
66. Gerszten, Peter C, Moossy, John J. Inhibition of Peridural Fibrosis after Laminectomy Using low-dose External beam Radiation in a Dog Model. *Neurosurgery* 2000;46(6):1478-1485.
67. Gill GG, Sakorvich L, Thompson E: Pedicle fat graft for the prevention of scar formation after laminectomy. An experimental study dogs. *Spine* 4: 176-186, 1979.
68. 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.
69. Gunderson HJ, Jensen EB. The efficiency of systematic sampling in stereology and its prediction. *J Microsc*. 147: 229-63, 1987.
70. Gunderson HJ, Bendtsen TF, Korbo L, Marcussen N, Moller A, Nielsen K, Nyengaard JR, Pakkenberg B, Sorensen FB, Vesterby A, et al. Some new, simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS*.96: 379-94, 1988.
71. Güler C. Lomber laminektomi sonrası ortaya çıkan epidural fibrozise colchicine ve aprotininin etkinlerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 2005.
72. Güllü E, Avcı G, Timokinon: *Nigella Sativa*'nın biyoaktif komponenti; 2013.
73. Gürdöl F, Ademoğlu E. *Biyokimya*. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 1. Baskı, 2006.
74. Haeggstrom JZ, Kull F, Rudberg PC, Tholander F, Thunnissen MM. Leukotriene A4 Hydrolase. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2002; 68: 495-510.
75. Haktan Karaman, Hatice Ozturkmen Akay, Selim Turhanoglu. Broken racz Schmorl's nodülü catheter during application (case report). *Ağrı* 2006; 18(1): 33-36.

76. Hardy R.W: Extradural cauda equina and nerve root compression from benign lesions of the lumbar spine: Neurological Surgery. Youmans JR (ed). Dördüncü Baskı. WB Saunders, Philadelphia, 1996, S:2357-237469.
77. Harvey C. Wound healing. Orthop Nurs 2005; 24: 143-57.
78. He Y, Revel M, Loty B: A quantitative model of post-laminectomy scar formation. Effects of a nonsteroidal anti-inflammatory drug. Spine 20: 557-563, 1995.
79. Henderson R, Weir B, Davis L, Mielke B, Grace M. Attempted experimental modification of the postlaminectomy membrane by lokal instillation of recombinant tissue-plasminogen activator gel. Spine 1993;18(10):1268-1272.
80. Hosseinzadeh H, Karimi G, Niapoor M. Antidepressant effects of crocus sativus stigma extracts and its constituents, crocin and safranal, in mice. J. Med. Plants. 3, 48–58. 2004.
81. Hosseinzadeh H, Parvardeh S, Asl MN, Sadeghnia HR, Ziaee T. Effect of thymoquinone and Nigella sativa seeds oil on lipid peroxidation level during global cerebral ischemia-reperfusion injury in rat hippocampus. Phytomedicine Sep;14(9):621-7. 2007.
82. Houghton PJ, Zarka R, De La Heras B, Hoult JRS. Fixed oil of Nigella sativa and derived thymoquinone inhibit eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid peroxidation. Planta Medica; 61: 33–36, 1995.
83. 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.
84. Ilbay K, Etus V, Yildiz K, Ilbay G, Ceylan S. Topical application of mitomycin C prevents epineural scar formation in rats. Neurosurg Rev 2005; 28: 148-53.
85. Ismail M, Al-Naqeeb G, Wei Chan K. Nigella sativa thymoquinone-rich fraction greatly improves plasma antioxidant capacity and expression of antioxidant genes in hypercholesterolemic rats. Free Radical Biology & Medicine, 48: 664-672, 2010.
86. Ivanic GM, Pink TP, Homann NC, Scheitza W, Goyal S. The postdiscectomy syndrome aetiology, diagnosis, treatment, prevention. Arch Orthop Trauma Surg 2001;121:494–500.
87. Kahanovitz N, Viola K, Muculloch J: Limited surgical discectomy and microdiscectomy. Spine 1989;14: 79-81.

88. Kalaycı M, Kılınçer C. Lomber Omurganın Cerrahi Anatomisi, Zileli M, Özer F (eds), Omurilik ve Omurga Cerrahisi, Cilt 1.Üçüncü baskı. İzmir: İntertıp, 2014; 66-70.
89. Kanter M, Demir H, Karakaya C, Özbek H.. Gastroprotective activity of *Nigella sativa* L oil and its constituent, thymoquinone against acute alcohol-induced gastric mucosal injury in rats. *World Journal of Gastroenterology* 11(42): 6662-6666, 2005.
90. Kapandji L.A: The physiology of the joints: The Trunk and the vertebral column. 2nd ed. Edinburgh; Churchill Livingstone, 1974.
91. Kapandji LA; The physiology of the Joints Volume 1, 2007.
92. Kaseb AO, Chinnakannu K, Chen D, Sivanandam A, Tejwanı S, Menon M, Dou QP, Reddy GP. 2007. Androgen receptor and E2F-1 targeted thymoquinone therapy for hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res*, 67: 7782-8.
93. Kathleen E. Rodgers, James T. Robertson, Thereza Espinoza, Wilham Oppelt, Stephanie Cortese, Gere S. diZerega, Richard A. Berg. Reduction of epidural fibrosis in lumbar surgery with Oxiplex adhesion barriers of carboxymethylcellulose and polyethylene oxide. *The Spine Journal* 2003; 3: 277-284.
94. Kelsey JL, White AA. Epidemiology and impact of low-back pain. *Spine* 1980;5(2):133-142.
95. Kemalođlu S, Ozkan U, Yılmaz F, Nas K, Gur A, Acemođlu H, Karasu H, Cakmak E. Prevention of spinal epidural fibrosis by recombinant tissue plasminogen activator in rats. *Spinal Cord* 2003;41: 427-431.
96. Keskin F. Deneysel epidural fibrosiste adezyon bariyeri ile chitinın etkisinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya, 2008.
97. Key J, Ford LT: Experimental intervertebral-disc lesions. *J Bone Joint Surg* 1948;30A(3):621-630.
98. Kivilioto O. Use of free fat transplants to prevent peridural scar formation. An experimental study. *Acta Orthop Scand Suppl* 1998;164:3-78.
99. Krishnaney AA, Park J, Benzel EC. Surgical management of neck and low back pain. *Neurologic Clinics* 2007; 25: 507-22.
100. Kuby J, Immunology, W.H. Freeman and Company, 1992;245.
101. Kuivila TE, Berry JL, Bell GR, Steffee AD: Heparinized materials for control of the formation of the laminectomy membrane in experimental laminectomies in dogs. *Clin Ortho Rel Res* 1988; 236: 166-73.

102. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Tissue renewal and repair: Regeneration, healing, and fibrosis. In: Robbins SL, Cotran RS, editors. Robbins and cotran pathologic basis of disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; 87-118.
103. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Acute and chronic inflammation. In: Robbins SL, Cotran RS, editors. Robbins and cotran pathologic basis of disease. 7 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; 47-86.
104. Kumar V. Abbas AK. Aster JC. "Inflammation and repair" Robbins Basic Pathology (9th edition) Saunders (Elsevier) 2013;43: 1781-5.
105. 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, S: 25-60.
106. Kurt G, Aytar MH, Doğulu F, Cemil B, Erdem O, Baykaner MK, Ceviker N. A comparison of the local effectiveness of mitomycin C, aprotinin, and Adcon-L in experimental peridural fibrosis. Surg Neurol. 2008; 70: 608-613.
107. Langenskiöld 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.
108. LaRocca H, Mancab I: The laminectomy membrane. Studies in its evolution, characteristics, effects and prophylaxis in dogs. The Journal of Bone and Joint Surgery 1974;56B:545-550.
109. Law J, Lehman RAW, Kirsch W. Reoperation after lumbar intervertebral disc surgery. J Neurosurgery 1978; 48: 259-263.
110. Le Doux MS, Langford KH, Spinal Cord Stimulation For The Failed Back syndrome. Spine 18;1993:2:191-194.
111. Lee JY, Stenzel W, Impekoven P, Theisohn M, Stutzer H, Lohr M, et al. The effect of mitomycin c in reducing epidural fibrosis after lumbar laminectomy in rats. J Neurosurg Spine 2006; 5: 53-60.
112. Liu S, Boutrand JP, Tadie M: Use of collagen-based sealant to prevent in vivo epidural adhesions in an adult rat laminectomy model. J Neurosurg 2001;94(1 Suppl): 61-7.
113. Lincoln J, Hoyle CH, Burnstock G, editors. Nitric oxide in health and disease. Cambridge: Cambridge University Press; 1997.

114. Llado A, Guimera J, Garcia F, Navarro A. Expanded polytetrafluoroethylene membrane for the prevention of peridural fibrosis after spinal surgery: an experimental study. *Eur Spine J* 1999; 8: 138-43.
115. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: A physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994; 120: 227-37.
116. Lucey DR, Clerici M, Shearer GM. 1996. Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic, and inflammatory diseases. *Clinical Microbiology Rev*, 9: 532-62.
117. Luskinasas FW, Gimbrone MA. Endothelial-dependent mechanisms in chronic inflammatory leucocyte recruitment. *Annu. Rev. Med.* 1996;47: 413-21.
118. Madden JW, Arem AJ: Wound healing, Sabiston DC (ed), *Textbook of Surgery*, 6. baskı Philadelphia: WB Saunders, 1991; 164-175.
119. Manchikanti L, Singh V, Cash KA, Pampati V, Datta S. Preliminary results of a randomized, equivalence trial of fluoroscopic caudal epidural injections in managing chronic low back pain: Part 3 - post surgery syndrome. *Pain Physician* 2008; 11: 817-31.
120. Mansour M, Tornhamre S. Inhibition of 5-lipoxygenase and leukotriene C4 synthase in human blood cells by thymoquinone. *J Enzyme Med Chem*, 19: 431-6. 2004.
121. Marketos SG, Skiadas PK: Hippocrates. The father of spine surgery. *Spine* 1999; 24: 1381-1387.
122. Martin-Ferrer S: Failure of autologous fat grafts to prevent postoperative epidural fibrosis in surgery of the lumbar spine. *Neurosurgery* 1989; 24: 718-21.
123. McCulloch JA, Young PH: Wound healing and mobilization. *Essentials of Spinal Microsurgery*. Lippincott-Raven, Philadelphia 1998;43-53.
124. McMillan M, Stauffer ES. The effect of omental pedicle graft transfer on spinal microcirculation and laminectomy membrane formation. *Spine* 1991;16(2):176-180.
125. Mitchell RN, Cotran RS: Onarım: Hücre rejenerasyon iyileşmesi: *Temel Patoloji*. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (ed) Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 6. Baskı. 2000 s:47-59.
126. Mitchell RN, Cotran RS: Akut ve kronik inflamasyon: *Temel Patoloji*. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (ed) Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 6. Baskı. 2000 s:25-46.

127. Monaco JL, Lawrence WT. Acute wound healing an overview. *Clin Plast Surg* 2003; 30: 1-12.
128. Morris SM, Billiar TR, New insights into the regulation of inducible nitric oxide synthesis. *Am J Physiol* 1994; 266: 829-39.
129. Morsi NM. Antimicrobial effect of crude extracts of *Nigella sativa* on multiple antibiotics-resistant bacteria. *Acta Microbiologica Polonica*; 49: 641-649, 2000.
130. Nachemson AL: The Lumbar Spine: an orthopedic challenge. *Spine* 1:9-71, 1976.
131. Naderi S, Zileli M, Özer AF. Omurga cerrahisinin tarihçesi: Omurga ve omurilik cerrahisi, Cilt 1, Zileli M, Özer AF (ed), 2. Baskı, 2002, Meta basım, İzmir, pp.1-13.
132. Naderi S, Acar F, Arda MN: History of spinal disorders and Cerrahiyetülhaniye: a review of a Turkish treatise written by Şerafeddin Sabuncuoğlu in 15. century. *J Neurosurg* 2002;96: 352-356.
133. Naylor A: The biochemical changes in the human intervertebral disc in degeneration and nuclear prolapse. *Orthopedic Clinics of North America* 1971;2: 343-358.
134. Neidle E. A, Yagiela JA, *Manual of Minor Oral Surgery for the General Dentist*. Mosby Co, 1989, s:121-144.
135. 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.
136. Netter F. *Netter's Atlas Of Human Anatomy* 5. Baskı. 2010 s: 105-107.
137. Nofer J. 2002. HDL and arteriosclerosis: beyond reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*, 161(1), 1-16.
138. Oegema TR, Bradford DS, Cooper KM: Comparison of the biochemistry of proteoglycans isolated from normal, idiopathic scoliotic and cerebral palsypines. *Spine* 1983; 8: 378-384.
139. Orman O, Pelvik insidans açısı ve diğer sakropelvik parametrelerin iki yıl takipli kifoz hastalarında korreksiyon kaybı üzerine etkisi. İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, uzmanlık tezi, 2009.
140. Önen MR, *Vertebra Korpus Fraktürlerinde Perkütan Balon Kifoplasti Uygulamasının Klinik ve Radyolojik Sonuçlarının Değerlendirilmesi*. İstanbul kartal eğitim ve araştırma hastanesi uzmanlık tezi. 2008.

141. Özgen S, Naderi S, Özek MM, Pamir MN: Finding and outcome of revision lumbar disc surgery. *J Spinal Disord* 12: 287-292, 1999a .
142. Özgen S, Naderi S, Özek MM, Pamir MN. Finding and outcome of revision lumbar disc surgery. *J Spinal disord* 1999b; 12: 287-292.
143. Parı L, Sankaranarayanan C. Beneficial effects of thymoquinone on hepatic key enzymes in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. *Life Sciences*, 85: 830-834. 2009.
144. Parke WW, Schiff DCM: The applied anatomy of the intervertebral disc. *Orthopedic Clinics of North America* 1971;34(2):325.
145. Paulsen SM, Wurster SH, Nanney LB. Expression of inducible nitric oxide synthase in human burn wounds. *Wound Repair Regen* 1998; 6: 142-8.
146. Phillips FM. Cunningham: Managing chronic pain of spinal origin after lumbar surgery: the role of decompressive surgery. *Spine* 2002;27(22):2547-1553.
147. Prusick VR, Lint DS, Bruder J. Cauda Equina Syndrome as a complication of free epidural fat grafting. *J Bone Joint Surg* 1988;70-A(8):1256-1258.
148. Rene Cailliet: Understand your backache: A guide to prevention, treatment and relief. 4nd ed. Philadelphia; F.A. Davis Company, 1986.
149. Resnick D, Niwayama G. Degenerative Diseases of the Spine. In Resnick D, editör. *Bone and Joint Imaging*. Philadelphia; W.B. Saunders Company, 1992; 413-439.
150. Robbins SL, Kumar V (çev: Uluoğlu Ö): İltihap ve onarım: Patoloji. Dördüncü baskı. WB Saunders, Philadelphia 1990, S:32-75.
151. Robertson JT. Role of peridural fibrosis in the failed back: A review. *Eur Spine J* 1996; 5 Suppl 1: S2-6.
152. Robertson JT, Petrie JL, Frederickson RCA, De TriboletN, Hardy R: ADCON- L Symposium. Round table discussion. *Eur Spine J* 5 (Sup pi 1) : 26-28, 1996.
153. Rodgers KE, Robertson JT, Espinoza T, Oppelt W, Cortese S, diZerega GS, Berg RA. Reduction of epidural fibrosis in lumbar surgery with Oxiplex adhesion barriers of carboxymethylcellulose and polyethylene oxide. *Spine J* 2003; 3: 277-84.
154. Rodrigues FF, Dozza DC, de Oliveira CR, de Castro RG. Failed back surgery syndrome: casuistic and etiology. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64(3-B):757-761

155. Roepke M, Diestel A, Bajbouj K, Walluscheck D, Schonfeld P, Roessner A, SchneiderStock R, Galı-Muhtasib H. 2007. Lack of p53 augments thymoquinone-induced apoptosis and caspase activation in human osteosarcoma cells. *Cancer Biol Ther*, 6 (2): 160-9.
156. Ron N, Alkalay, David H. Kim, Dan W. Urry, Jie Xu, Timothy M. Parker and Paul A. Glazer. Prevention of Postlaminectomy epidural fibrosis using bioelastic materials. *Spine* 2003;28(15):1659-1665.
157. Ross JS, Robertson JT, Frederickson RCA, Petria JL, Obuchowski N, Modic MT, Tribolet N. Association between peridural scar and recurrent radicular pain after lumbar discectomy. Magnetic resonance evaluated-ADCON-L European study group. *Neurosurgery* 1996; 38: 855-863.
158. Salem ML. 2005. Immunomodulatory and immunotherapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *International Immunopharmacology*, 5(13-14): 1749-1770.
159. Salem ML, Hossain MS. In vivo acute depletion of CD8(+) T cells before murine cytomegalovirus infection upregulated innate antiviral activity of natural killer cells. *International Journal of Immunopharmacology*; 22: 707–718, 2000.
160. Sandoval MA, Hernandez-Vaquero D. Preventing peridural fibrosis with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur Spine J* 2008;17: 451-5.
161. Sarela AI, Mathie RT. The role of nitric oxide in surgical practice. *Surgery* 1996; 14: 154-6.
162. Schaffer MR, Tantry U, van Wesep RA, Barbul A. Nitric oxide metabolism in wounds. *J Surg Res* 1997; 71: 25-31.
163. Schimizzi AL, Massie JB, Murphy M, Perry A, Kim CW, Garfin SR, et al. High-molecular-weight hyaluronan inhibits macrophage proliferation and cytokine release in the early wound of a preclinical postlaminectomy rat model. *Spine J* 2006; 6: 550-6.
164. Schofferman J, Reynolds J, Herzog R, Covington E, Dreyfuss P, O'Neill C. Failed back surgery: Etiology and diagnostic evaluation. *The Spine Journal* 2003; 3: 400-3.
165. Schwicker D. Cost effectiveness of lumbar disc surgery and of a preventive treatment for peridural fibrosis. *Eu Spine J* 5(Suppl) 1996;21-25.
166. Sehime G. Temel, Cagatay Ozturk, Aytun Temiz, Salim Ersozlu and Ufuk Aydinli. A new material for prevention of epidural fibrosis after laminectomy. *J Spinal Disord Tech* 2006; 19: 270-275.

167. Setti S, Rengachary and Raju S.V Balabhadra: Black disc disease: a commentary, *Nerosurg Focus* 13(2): 14,2002.
168. Shoiieb AM, Elgayyar M, Dudrick PS, Bell JL, Tithof PK. 2003. In vitro inhibition of growth and induction of apoptosis in cancer cell lines by thymoquinone. *Int J Oncol*, 22: 107-13.
169. Sime PJ, O'Reilly KMA: Fibrosis of the lung and other tissues: New concepts in athogenesis and treatment. *Clinical Immunol* 99(3):308-319, 2001.
170. Sinaki M, Mokri B. Low back pain and disorders of the lumbar spine. *Physical medicine and rehabilitation ed. Braddom R WB Saunders Company* 1996;813-850.
171. Songer MN, Ghosh L, Spencer DL. Effects of sodium hyaluronate on peridural fibrosis after lumbar laminotomy and discectomy. *Spine* 1990;15(6):550-554.
172. Sturgill M, Fessler RG, Wodard EJ. The lumbar and sacral spine in: Bencil EC (ed): *Spine surgery*. Curchill Livingstone, New York, 1999, pp 169-191.
173. Sun Y, Wang L, Sun S, Liu B, Wu N, Cao X. The effect of 10-hydroxycamptothecine in preventing fibroblast proliferation and epidural scar adhesion after laminectomy in rats. *Eur J Pharmacol*. 2008; 593: 44-48.
174. Şar C. Lomber omurganın anatomisi, biyomekaniği ve biyokimyası. Bel ağrısı tanı ve tedavi, Özcan E. 1. baskı. İstanbul, Nobel Kitabevi. 2002. 9-14.
175. Şenel 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.
176. Şenel A. Lumbosakral posterior yaklaşımlar. Aksoy K (Edit). *Temel Nöroşirürji* 1. Baskı Ankara 2005 s:1016-19.
177. Takabayashi T, Vannier E, Clark BD. A new biologic role for C 3a and C3a des Arg: Regulation of TNF α and IL-1 β synthesis. *J Immunol* 1996;156:570-83.
178. Tao H, Fan H. Implantation of amniotic membrane to reduce postlaminectomy epidural adhesions. *Eur Spine J*. 2009; 18: 1202-1212.
179. Tatsui CE, Martinez G, Li X, Pattany P, Levi AD. Evaluation of duragen in preventing peridural fibrosis in rabbits. Invited submission from the joint section meeting on disorders of the spine and peripheral nerves, march 2005. *J Neurosurg Spine* 2006; 4: 51-9.
180. Thompson JC. *Netter's Concise Atlas of Orthopaedic Anatomy*. Icon, USA.2002: 1-4226.

181. Trang et al., "Thymoquinone from Eupatorium ayapana," *Planta Medica* 59:99, 1993.
182. Tribolet N, Porchet F, Lutz TW, Gratzl O, Brotchi J, van Alphen HA, van Acker RE, Benini A, Strommer KN, Bernays RL, Goffin J, Beuls EA, Ross JS. Clinical assessment of a novel antiadhesion barrier gel: prospective, randomized, multicenter, clinical trial of ADCON-L to inhibit postoperative peridural fibrosis and related symptoms after lumbar discectomy. *Am J Orthop* 1998; 27: 111-129.
183. 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.
184. Uçar K. Cepae ekstresi-allantoin ve heparinin lokal uygulanımı ile epiural fibrozisi önlemedeki etkinliğinin araştırılması. Uzmanlık Tezi. İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi. 2007.
185. Vane J, Botting J, Improved non-steroid Anti-inflammatory drugs: COX-2 Enzyme Inhibitors. Kluwer Academic Publishers, Londra 1995, s: 3-15.
186. Weiss C, Dennis J, Suros JM, et al. Sodium hyaluronate for the prevention of postlaminectomy scar formation. *Orthop Trans* 1989; 13: 44-47.
187. Wilkins RH: Neurosurgical classics I: American Association of Neurological Surgeons. Park Ridge, 1992, pp.1-5.
188. Williams T. J. Interactions between prostaglandins, leukotrienes and other mediators of inflammation. *Br. Medical Bulletin*, 39, 3, 1983, s: 239-242.
189. Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH (eds), *Gray's Anatomy*. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone, 1989.
190. Wisneski RJ, Garfin SR, Rothman RH, Lutz GE. Lumbar disc disease. In: *The Spine* (vol 1), Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1999.
191. Worthen DR, Grosheh OA, Crooks PA. The in vitro anti-tumor activity some crude and purified components of blackseed, *Nigella sativa* L. *Anticancer Research*; 18: 1527-1532, 1998.
192. Yanaroğlu Suna. Çörekotunun (*Nigella Sativa* L.) Biyolojik Etkileri Üzerine Bir Araştırma. K.K.T.C. Yakın Doğu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Projesi. 2011.

193. Yildiz KH, Gezen F, Is M, Cukur S, Dosoglu M. Mitomycin C, 5-fluorouracil, and cyclosporin A prevent epidural fibrosis in an experimental laminectomy model. *Eur Spine J* 2007; 16: 1525-30.
194. Yong-Hing K, Relily J, De Korompay V, Kirkald-Willis WH. Prevention of nerve root adhesions after laminectomy. *Spine* 1980; 5: 59-64.
195. Young WF, Jallo J. Failed back surgery syndrome. *Contemporary Neurosurgery* 1993;15(21).1-6.
196. Zaoui A, Cherrah Y, Alaoui K, Mahassine N, Amarouch H, Hassar M. 2002. Effects of *Nigella sativa* fixed oil on blood homeostasis in rat. *Journal of Ethnopharmacology*, 79: 23-26.
197. Zileli M, Gülmen V. Lomber disk hernisinde yakınmalar ve bulgular. Omurilik ve omurga cerrahisi, Cilt 1, Zileli M, Özer AF (ed). 2. baskı, Meta basım, İzmir, 2002; pp 635-646.

