

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

**PLATELET ZENGİN PLAZMANIN DENEYSEL  
KRANİYAL DURA MATER DEFEKTLERİNDE İYİLEŞME  
ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK  
İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Kemal PAKSOY**

**Samsun  
Haziran-2014**



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

**PLATELETTEN ZENGİN PLAZMANIN DENEYSEL  
KRANİYAL DURA MATER DEFEKTLERİNDE İYİLEŞME  
ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK  
İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Kemal PAKSOY**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Keramettin AYDIN**

**Samsun  
Haziran-2014**

Rahmet ve Özlemle Andığım

Annem *Gülcihan PAKSOY* Anısına...

## İÇİNDEKİLER

<b>KISALTMALAR</b>	<b>iii</b>
<b>RESİM LİSTESİ</b>	<b>iv</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>v</b>
<b>ÖZET</b>	<b>vi</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>vii</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>2</b>
<b>2. 1. Dura Mater'in Anatomisi</b>	<b>2</b>
<b>2. 2. Dura Mater'in Sinirleri</b>	<b>3</b>
<b>2. 3. Dura Mater'in Arterleri</b>	<b>4</b>
<b>2. 4. Dura Mater'in Venleri</b>	<b>4</b>
<b>2. 5. Dura Mater'in Histolojisi</b>	<b>4</b>
<b>2. 6. Dura Mater Defekti Nedenleri</b>	<b>5</b>
<b>2. 6. 1. BOS Fistülleri</b>	<b>5</b>
<b>2. 6. 2. Kafa Travmaları</b>	<b>6</b>
<b>2. 6. 3. Konjenital Dura Mater Defektleri</b>	<b>6</b>
<b>2. 6. 4. Tümöral İnfiltrasyona Bağlı Dura Mater Defektleri</b>	<b>7</b>
<b>2. 6. 5. Dura Mater Defektine Neden Olan Enfeksiyonlar</b>	<b>8</b>
<b>2. 7. Cerrahi Komplikasyon Olarak Dura Mater Defektleri</b>	<b>8</b>
<b>2. 8. Dura Mater Yırtıklarının Tamirinin Tarihçesi</b>	<b>9</b>
<b>2. 9. Dura Mater Tamirinde Kullanılan Maddeler</b>	<b>9</b>
<b>2. 9. 1. Otogreft Maddeler</b>	<b>10</b>
<b>2. 9. 2. Allogreft Maddeler</b>	<b>11</b>
<b>2. 9. 3. Xenogreft Maddeler</b>	<b>11</b>
<b>2. 9. 4. Sentetik Greftler</b>	<b>12</b>

<b>2. 9. 5. Fibrin Doku Yapıştırıcıları</b>	<b>12</b>
<b>2. 9. 6. Plateletten Zengin Plazma</b>	<b>13</b>
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>14</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>21</b>
<b>4. 1. Histopatolojik Bulgular</b>	<b>21</b>
<b>4. 2. İstatiksel Değerlendirme</b>	<b>21</b>
<b>4. 3. İstatiksel Analiz Bulguları</b>	<b>24</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>25</b>
<b>6. SONUÇ</b>	<b>28</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>29</b>

## **KISALTMALAR**

BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
TND:	Türk Nöroşirürji Derneği
LHDM:	Liyofilize Human Dura Mater
FDA:	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
PZP:	Plateletten Zengin Plazma
PRP:	Platelet Rich Plasma
CBC:	Tam Kan Sayımı
CSF:	Cerebrospinal Fluid
ml:	mililitre
dk:	dakika
$\mu\text{m}^3$ :	mikrometreküp
$\mu\text{m}^2$ :	mikrometre kare
$\mu\text{m}$ :	mikrometre
SDDM:	Solvent Dehidrate Dura Mater
kg:	kilogram
mg:	miligram
mm:	milimetre
USA:	Amerika Birleşik Devletleri
cm:	santimetre

<b>RESİM LİSTESİ</b>	<b>SAYFA</b>
<b>Resim 1:</b> Santrifüj sonrası tam kanın tüpteki şematik görüntüsü	13
<b>Resim 2:</b> Cerrahi insizyon alanı	16
<b>Resim 3:</b> Cilt, cilt altı ekartasyonu ile ortaya konan kemik periost dokusu	16
<b>Resim 4:</b> Parietal bölgeye yüksek devirli drille açılan burr hole ve sağlam dura mater	16
<b>Resim 5:</b> Parietal bölgeye yüksek devirli drille açılan burr hole ve dura mater’de oluşturulan defekt.	17
<b>Resim 6:</b> Donör kanından santrifüj edilerek hazırlanmış PZP	17
<b>Resim 7:</b> PZP’nin oluşturulan defekt alanına uygulanışı	17
<b>Resim 8:</b> 4/0 ipekle cilt sütürasyonu	18



<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>SAYFA</b>
<b>Tablo 1:</b> Histolojik doku takibi prosedürü	19
<b>Tablo 2:</b> Triple boyama yöntemi	20
<b>Tablo 3:</b> Bir noktalı alan ölçüm cetveli örneği	22
<b>Tablo 4:</b> İstatiksel veriler tablosu	23
<b>Tablo 5:</b> İstatiksel veriler şematize tablosu	24

## ÖZET

### PLATELETTEN ZENGİN PLAZMANIN DENEYSEL KRANİYAL DURA MATER DEFEKTLERİNDE İYİLEŞME ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK İNCELENMESİ

Dura mater, santral sinir sistemini dışarıdan saran, dış etkilerden koruyan, beyin omurilik sıvısı (BOS) çıkışına izin vermeyen, birbirine paralel yerleşmiş çok sayıda kollajen lifler ve az miktarda elastik lifler içeren; kalın, sert, kısmi elastik ve su geçirmez özellikleri olan sıkı bir bağ dokusu yapısındadır.

Duraplasti; primer olarak suture edilemeyen dura mater defektinin tamirinde greftler kullanılarak kapatılması işlemidir. Dura mater kapatılmadığı durumlarda komplikasyon olarak BOS fistülleri, enfeksiyonlar, psödomeningoseller ve bunlara bağlı olarak artmış morbidite ve hatta mortalite görülebilir. Bu nedenlerden ötürü duraplasti nöroşirürjide her zaman önemini korumuştur. Primer suture ile tamiri yapılamayan olgularda, su geçirmez yapıyı sağlamak önemli bir sorun olmuştur. Zamanımızda kullanılmakta olan greftlerin yanı sıra bizler çalışmamızda son yıllarda popülaritesi ve kullanım alanı genişleyen PZP'nin duraplastide etkinliğinin değerlendirilmesini amaçladık.

Bu deneyde otuz adet Wistar Albino cinsi dişi rat kullanıldı. Deneklerin sağ parietal kemiklerine koronal suturelerin tam arkasında olacak şekilde burr holeleri açıldı. Deneysel dura mater defekti oluşturuldu. İlk on adet denekte sadece dura mater defekti yapıldı. İkinci on adet denekte dura mater defektleri primer suture edildi. Üçüncü on adet denekte dura mater primer suture edildikten sonra kendi kanından elde edilen PZP defekt alanına lokal olarak uygulandı. Yirmi bir günlük süre sonunda histopatolojik inceleme yapıldı.

PZP'nin uygulandığı grupta, diğer gruplara oranla; dura mater'in kalınlığında ve hacminde artış sağlandığı görüldü. Aynı zamanda osteoblastik aktivasyonda ve damarlanmada artış tespit edildi.

Dura mater tamirinde kullandığımız PZP'nin dura mater'in yeniden yapılanmasında belirgin şekilde fayda sağladığı histopatolojik olarak görüldü.

**Kemal PAKSOY, Beyin ve Sinir Cerrahisi Uzmanlık Tezi**

**Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, Haziran-2014**

## **ABSTRACT**

### **HISTOPATHOLOGIC EXAMINATION OF HEALING EFFECT OF PLATELET-RICH PLASMA ON THE EXPERIMENTAL CRANIAL DURA MATER DEFECTS**

Dura mater, a thick, rigid, partially elastic, impermeable and dense connective tissue structure, surrounds and protects the central nervous system and is responsible for keeping in the CSF.

Duraplasty is a reconstructive operation on the open dura mater that can not be repaired primarily with graft materials. Several complications may occur with higher rates of morbidity and mortality due to an opening in the dura mater such as CSF fistulas, infections and pseudomeningoceles. Therefore, duraplasty has remained important in neurosurgery. Securing the impermeable structure has been a serious problem in cases which primary suturation can not be performed. Besides the contemporary use of the grafts, we aimed to evaluate the efficiency of PRP in duraplasty in this study.

In this experiment 30 Wistar Albino female rats were utilised in the study. Burr hole was performed through the parietal bones of the subjects just behind the coronal suture. An experimental dura defect was created. In the first ten subjects, nothing has been done on dura mater defects. In the second ten subjects, the dura mater defects were primarily closed. In the third ten subjects, in addition to primary suturation, local implementation of the PRP was done onto the defect area. The histopathologic specimens were examined at the end of 21 days.

Thickness and volume of the dura mater increased in the PRP group compared to other groups at the end of the study. Also increase in osteoblastic activation and vascularization were noted.

It was histopathologically seen that PRP use in the repair of dura mater had distinctive beneficial effects in both remodelling of dura mater.

**Dr. Kemal PAKSOY, Thesis in Neurosurgery**

**Ondokuz Mayıs University, Samsun, June-2014**



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Beyin ve sinir cerrahisi ameliyatlarında dura mater bütünlüğü önem arz etmektedir. Dura mater'in yapısındaki kollajen ve elastik lifler, dura mater'e sert, kısmi elastik ve BOS geçişine izin vermeyen bir bariyer özelliği kazandırmaktadır. Bu bariyer özelliğinin korunması önemlidir. Oluşabilecek defekte sekonder olarak bütünlük bozulacak ve buna bağlı ciddi komplikasyonlar oluşacaktır. Dura mater defektlerine bağlı oluşabilecek komplikasyonlar hastanın hastanede kalış süresini, maliyetini, morbiditesini ve mortalitesini etkilemektedir (22).

Duraplasti; dura mater yapısındaki defektlerin primer sütürasyon ile tamirinin yapılamadığı durumlarda greft kullanılarak yapılması işlemidir. Duraplastide kullanılacak greftlerin normal konak dura mater'ine yakın özellikte olması ideal seçim açısından önemlidir. Duraplasti için kullanılacak ideal greft arayışları nöroşirürji tarihinde önemli yer tutmuş olup günümüzde sorunun çözümü tam olarak bulunamamıştır. Sorunun çözümü için araştırmalar devam etmektedir (28).

Bizler dura mater defekt tamirinde alternatif çözüm arayışlarına bir katkı sağlamayı hedefledik. Bu deneysel çalışmada literatürde yapılmış çalışmalar ışığında, plateletten zengin plazmanın dura mater tamirinde etkinliğini histopatolojik olarak değerlendirmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2. 1. Dura Mater'in Anatomisi

Merkezi sinir sistemi ve onu çevreleyen zarlar kemik yapı ile örtülüdür. Beyin, yassı kemiklerden oluşan kafatası boşluğundadır. Medulla spinalis ise vertebral kanalda yerleşmiştir. Santral sinir sistemini saran üç zar (meninks) vardır. Sırası ile dura mater, araknoid mater ve pia mater adını alır. Dura mater kalın, sağlam ve esnek olmayan yapıya sahiptir. Dura mater endosteal (lamina externa) ve meningeal (lamina interna) olmak üzere iki yaprakтан oluşur. Bu yapraklar venöz sinüslerin oluşma yerleri hariç birbirlerine sıkıca yapışmışlardır (45, 50).

**Endosteal Yaprak:** Kafatası kemiklerinin iç yüzünü döşeyen yapı endosteal yapraktır. Bu tabaka foramen magnum'u geçerek medulla spinalis'i örten dura mater ile devam etmez. Kafatası kemiklerindeki deliklerin kenarları çevresinden geçerek bu kemiklerin dış tarafındaki periost ile devam eder. Sütürlerde sütünal bağlarla devam eder. Kafa tabanı kemiklerine sıkıca yapışmıştır (56).

**Meningeal Yaprak:** Dura mater'in esas yaprağıdır. Beyni saran sıkı güçlü fibröz zar olup foramen magnum'dan geçerek medulla spinalis'in dura mater'i olarak devam eder. Bu yaprak kafatası deliklerinden geçen kraniyal sinirlere tübüler kılıflar oluşturur. Kafatasının dışında bu tabaka sinirlerin epineurium'u ile kaynaşır. Meningeal yaprağın içeri doğru gönderdiği dört bölme kafatası boşluğunu beynin alt bölümlerinin yerleştiği ve aralarında bağlantılar olan boşluklara ayırır. Bu bölmelerin görevi baş hareket ettiğinde hızlanma ve yavaşlama ile ilgili olarak beynin yer değiştirmesini engellemektir. Bu dura mater uzantıları: falks serebri, falks serebelli, tentoryum serebelli ve diafragma sella'dır (56).

**Falks Serebri:** İki beyin hemisferi arasında orta hatta uzanan orak şeklinde bir dura mater kıvrımıdır. Dar olan ön ucu krista frontalis ve krista galli'ye yapışarak sonlanır. Geniş olan arka parçası ise orta hatta tentoryum serebelli'nin üst yüzü ile birleşir. Falks serebri'nin sabit olan üst kenarında sinüs sagitalis superior uzanır. Falks serebri'nin tentoryum serebelli'ye yapışma çizgisi boyunca da sinüs rektus yer almaktadır (45, 56).

**Tentoryum Serebelli:** Fossa kraniyum posterior'un çatısını oluşturan yarım ay şeklinde bir dura mater kıvrımıdır. Serebellum'un üst yüzeyini kaplar ve beyin

hemisferlerinin lobus oksipitalis'lerine destek sağlar. Ön kenarındaki tentoryum çentiğinden mezensefalon'un geçmesi için oluşmuş bir yarık bulunur. Bu yarık içte serbest, dışta ise yapışmış veya sabit bir kenar klinoid'in posterior uzantısına, pars petroza'nın üst kenarına ve oksipital kemik üzerindeki sinüs transvers'in oluklarının kenarlarına tutunur. Serbest kenar öne doğru ilerleyerek iki uç halinde sabit sınırı geçerek her bir tarafta anterior klinoid çıkıntı'ya yapışır. İki kenarın çaprazlaşma noktasında üçüncü ve dördüncü kranial sinirler öne doğru ilerleyerek sinüs kavernoza'nın yan duvarlarına girerler. Temporal kemiğin pars petroza'sının tepesine yakın tentoryumun alt yaprağı superior petrozal sinüs'ün altında trigeminal sinir ve trigeminal ganglion için oyuk şeklinde bir kese oluşturur (51). Falks serebri ve falks serebelli sırasıyla tentoryumun üst ve alt yüzeylerine tutunurlar. Falks serebri'nin tentoryuma tutunduğu yer boyunca sinüs rektus, tentoryumun pars petroza'ya yapışma çizgisi boyunca superior petrozal sinüs, oksipital kemiğe yapıştığı yerde de transvers sinüs bulunmaktadır (45, 56).

Falks Serebelli: Küçük, orak şeklinde bir dura mater kıvrımı olup krista oksipitalis interna'ya yapışarak öne doğru iki beyincik hemisferi arasında uzanır. Sabit arka kenarı sinüs oksipitalis'i içerir (45, 56).

Diafragma Sella: Küçük, sirküler bir dura mater kıvrımı olup sella tursica'nın çatısını oluşturur (50).

## **2. 2. Dura Mater'in Sinirleri**

Trigeminal sinir'in dalları, vagus siniri, ilk üç servikal spinal sinir ve sempatik trunkus'un dalları dura mater'e gelirler. Dura mater'de çok sayıda gerilmeye duyarlı duysal sinir sonlanmaları vardır ki dura mater gerildiğinde baş ağrısı hissedilir. Tentoryum serebelli'nin üst kısmında trigeminal sinir'in duysal uçları uyarıldığında başın aynı taraftaki deri bölgesinde yansıyan ağrı oluşur. Tentoryumun alt tarafındaki dura mater'in sinir sonlanmaları uyarıldığında boyun arkasında ve saçlı derinin arkasında oksipital sinir'in dağılma alanı boyunca yansıyan ağrı oluşur (45).

### **2. 3. Dura Mater'in Arterleri**

Dura mater'e internal carotid arter, maksiller arter, asendan faringeal arter ve vertebralis arter'lerden çok sayıda arter gelmektedir. Klinik açıdan en önemlisi kafa travmalarında zarar gören meningeal medial arter'dir (45).

### **2. 4. Dura Mater'in Venleri**

Meningeal venler dura mater'in endosteal tabakasına uzanırlar. Meningeal medial ven, meningeal arterin dallarını izler ve faringeal pleksus veni'ne veya sfenoidal sinüs'e drene olurlar. Venler arterlerin dış yanlarında uzanırlar (45).

### **2. 5. Dura Mater'in Histolojisi**

Merkezi sinir sistemi yumuşak olup dış etkenlerden kolay şekilde zarar görebilecek bir yapıya sahiptir. Korunması için özelleşmiş yapılara ihtiyaç duymaktadır. Korunma işlemi kraniyum ve vertebral kolon kemikleriyle sağlanır. Ayrıca kemiğin altında meninks denen üç yapraklı bağ dokusundan oluşmuş zar örtüsü de korunmaya katkı sağlar. En dış tabakadan başlamak üzere meninksler; dura mater, araknoid mater ve pia mater şeklinde sıralanır. Araknoid mater ve pia mater birbirlerine bitişiktir. Genellikle bu iki tabaka tek zar olarak kabul edilir (43).

Dura mater; birbirlerine paralel yerleşmiş çok sayıda kollajen lifler ve az miktarda elastik lifler içeren sıkı bir bağ dokusu yapısındadır. Dura mater sert bir zar (pakimeninks) olarak kabul edilir. Dura mater anatomik olarak kraniyal ve spinal dura mater şeklinde ikiye ayrılır (43).

Kranial dura mater genellikle iki tabakadan oluşur:

a) Endosteal Tabaka: Sıkı kollajen fibril demetleri ve aralarında yer alan elastik lifleri içerir. En dış kısmını oluşturan bu tabaka sıkı bağ dokusu tabiatındadır. Kan damarları ve sinirler bu tabakada yer alır.

b) Fibröz Tabaka: İç kısmını oluşturur. Tek sıra halinde düzleşmiş mezotelyal hücreler bu alanda yer alır (11).



Spinal dura mater; kranial dura mater'in iç fibröz tabakasının uzantısıdır. Vertebralar kendi periostuna sahiptir. Medulla spinalis'in dura mater'i iç ve dış yüzeyde tek tabaka halinde düz hücreler tarafından örtülüdür. Dura mater vertebraların periostundan ince, uzun bir boşlukla ayrılmıştır. Epidural boşluk olarak tanımlanan bu bölgede anastomoz gösteren venöz pleksuslar bulunur. Venöz pleksuslar yağdan zengin doku içerisinde yer alırlar (43).

## **2. 6. Dura Mater Defekti Nedenleri**

### **2. 6. 1. BOS Fistülleri**

İki tipi vardır;

**a) Spontan BOS Fistülleri:** Nadir olup, anterior fossa agenezisi, boş sella sendromu, artmış intrakraniyal basınç, paranazal sinüs enfeksiyonları ve tümörlerde görülebilir (22, 48).

**b) Posttravmatik BOS Fistülleri:** Daha sıktır. Olguların yaklaşık % 67-77'si transsfenoidal cerrahiye takiben oluşur. Kafa travması sonrası otore (BOS'un kulak içinden gelmesi), rinore (BOS'un burun içinden gelmesi) ve tekrarlayan menenjit olgularından şüphelenilmelidir. Travmatik fistül, kafa travmalı tüm hastaların yaklaşık % 2-3'ünde görülür. Bu hastaların % 60'ında travmadan sonraki günler içinde, % 95'inde üç ay içerisinde ortaya çıkar. Posttravmatik BOS fistüllerine sekonder oluşan rinorelerin % 70'i bir hafta içinde geri kalanı altı ay içinde durur. Nontravmatik olguların % 33'ünde spontan iyileşme görülür (18, 22, 48). Posttravmatik BOS fistüllerinde olası BOS çıkış yolları şu şekildedir:

1. Mastoid hava hücreleri (özellikle posterior fossa cerrahisinden sonra, akustik nörinoma)
2. Sfenoid sinüs (özellikle transsfenoidal cerrahi)
3. Kribriform plate
4. Frontal sinüs
5. Boş sella içine herniasyon
6. İnternal karotid arter yolu boyunca

7. Rosenmüller fossası (Kavernöz sinüs'ün tam altındadır. Anterior klinoid'lerin alınması ile ortaya konur.)

8. İç kulak kanalı (özellikle akustik nörinom cerrahisi sonrası) (22, 48)

## 2. 6. 2. Kafa Travmaları

Tüm travma hastalarının yaklaşık % 56-60'ında hafif ya da ciddi kafa travması bulunmaktadır. Travmaya bağlı ölümlerin % 50'sinde kafa travması sorumludur ve ciddi kafa travmasına % 4-5 oranında spinal travma eşlik eder. Travmada kollajen bağ dokusundan oluşmuş çok kalın ve sağlam bir zar olan dura mater etkilenebilir. Kraniyal kemiklerden kolayca ayrılabilir. Kafa tabanında ise birçok kemik çıkıntılarına sıkıca yapışmıştır. Bu nedenle kafaya gelen darbelerde kemikte kırık olmaksızın, dura mater kemiklerden ayrılabilir. Kafa tabanı kırıkları ise dura mater'i genellikle yırtar. Sonuçta BOS; burun, kulak ve nazofarinks'ten veya açık kırıktan sızabilir (51, 58). Kafatası kırıkları çeşitli biçimlerde sınıflandırılabilir:

**a) Lineer Kırıklar:** Tüm kraniyum kırıklarının % 80'ini oluştururlar.

**b) Separe Kırıklar:** Genişliği 3 mm'den fazla olan lineer kırıklardır. Çocuklarda zamanla genişleyen bir kırık hattı sonucu oluşan leptomeningeal kistlere neden olabilirler. Genellikle asemptomatik olmasına karşın nörolojik defisite de yol açabilirler. Tedavi cerrahidir. Dura mater'in tamir edilmesi gerekir.

**c) Çökme Kırıkları:** Bir kemik parçasının 5 mm derinlikten içeriye doğru yer değiştirmesi alttaki beyin dokusunda hasar oluşturabilir. 8-10 mm'den daha fazla çökme, alttaki beyin parankimiyle ilgili nörolojik kayıp, BOS akıntısı ve açık çökme kırığı varlığı cerrahi gerektirir.

**d) Kraniyofasiyal Kırıklar:** Frontal sinüsün ön ve arka duvarını içine alan kırıklarda BOS fistülü gelişebilir (22, 51, 58).

## 2. 6. 3. Konjenital Dura Mater Defektleri

**a) Anensefali:** Nöral tüp defekti çeşitlerinden biridir. Beyin, kafatası ve kafatası derisinin yokluğu ile karakterizedir. Prognozu çok kötüdür. Dura mater defekti olsa dahi sıklıkla cerrahi onarıma gidemezler (11).

**b) Spina Bifida:** Omurga seviyelerinde meydana gelen kapanma hataları sonucu oluşan nöral tüp defektidir (39). Genel olarak üç başlıkta incelenir:

**i) Spina Bifida Okülta:** En hafif formudur. Bir veya birkaç kemikte küçük defektler mevcuttur. Genellikle asemptomatiktir. Nöral doku normaldir.

**ii) Meningosel:** En az görülen formudur. Vertebral arklarda konjenital defekt ve meninkslerin kistik gerilmesi söz konusudur. Ancak nöral dokuda anormallik yoktur.

**iii) Myelomeningosel:** Vertebral arklarda konjenital defekt ve meninkslerin kistik genişlemesi mevcuttur. Bunlara ek olarak spinal kord ya da kauda equina'nın yapısal ve fonksiyonel anormalliği söz konusudur (4).

**c) Ensefalosel:** Kranium bifidum orta hatta oluşan ve en sık oksipital bölgede rastlanan kranial kemiğin füzyon defektidir. Meninksler ve BOS' un dışarıya doğru esnemesi söz konusudur. Tedavide defekte yönelik onarıcı cerrahi yapılmalıdır (4).

**d) Kranioşizis:** Beyin ve omurilik sinirlerini açıkta bırakan, kafatası ve omurga kemiklerindeki malformasyonlarla ortaya çıkan nöral tüp defektidir. Genellikle yaşarla bağdaşmaz (4).

**e) Chiari Malformasyonu:** Konjenital dura mater defektlerinde yer almaz. Ancak postoperatif dönemde duraplasti gereksinimi gerekebilmektedir (4).

#### **2. 6. 4. Tümöral İnfiltrasyona Bağlı Dura Mater Defektleri**

**a) Menenjiyomlar:** Yavaş büyüyen, araknoid kep hücrelerinden köken alan, ekstraaksiyel, genellikle benign tümörlerdir. En sık falks, konveksite ve sfenoid kemiğe yerleşirler. Sıklıkla komşu kemiğin hiperosteozuna sebep olurlar. Klasik histolojik bulgusu psammoma cisimciğidir. Kalsifikasyon sık görülür. Dura mater tutulumu sıktır. Cerrahi olarak çıkarılmalarından sonra duraplasti ihtiyacı doğabilir (42).

**b) Gliomlar:** Glial tümörlerde dura mater infiltrasyonu nadir görülür. Sıklıkla cerrahi komplikasyon olarak dura mater yaralanması olur. Defektlere sekonder duraplasti ihtiyacı doğabilir. Özellikle glioblastoma multiforme ve oligodendrogliomlarda dura mater yayılımı olabileceğinden, bu tümör operasyonlarından sonra da duraplasti gerekebilir (26, 44).

**c) Hipofiz Tümörleri:** Hipofiz adenomlarında, diafragma sella'nın ve sfenoid sinüs arka duvarının erode olması sonucu rinore olabilir. Transsfenoidal hipofiz cerrahisi sonrası, cerrahi komplikasyon olarak yine rinore olabilir (6).

**d) Kraniofarinjiyoma:** Kraniofarinjiyoma solid ve kistik komponentlere sahip malign dejenerasyon göstermeyen tümörlerdir. Bu tümörler direkt rinore ile gelebileceği gibi cerrahiye sekonder rinore de olabilir (2).

**e) Karsinomatöz Menenjit:** Karsinomatöz menenjitlerde dura mater tutulumu olduğundan duraplasti gereksinimi olabilir (24).

### **2. 6. 5. Dura Mater Defektine Neden Olan Enfeksiyonlar**

Dura mater tutulumu, dura mater'in destrüksiyonu ve BOS fistülü gelişimi santral sinir sisteminin lokalize pürülan enfeksiyonlarında sık görülür. Ancak menenjit, ensefalit ve serebrit gibi durumlarda çok fazla karşımıza çıkmamaktadır. Subdural-epidural ampiyem, osteomyelit ve şant enfeksiyonları nedeni ile revizyon cerrahileri de dura mater defektlerinde önemli bir yer tutar. Menenjitte kronik enfektif süreç başlamadan ya da süperatif apse formasyonu olmadan dura mater defekti çok fazla görülmemektedir. Kronik menenjit sıklıkla yavaş ve infiltratif süreç sonucu gelişir. Dura mater defekti gelişme riski daha yüksektir. Doğru tedavi edilememiş kronik otitlerde temporal kemik erozyonlarına ve sonrasında dura mater bütünlüğünde bozulmalara neden olabilir. Uzun süreli kraniotomi flebi enfeksiyonlarında, dura mater destrüksiyonu oluşabilir (25).

### **2. 7. Cerrahi Komplikasyon Olarak Dura Mater Defektleri**

Cerrahiye sekonder dura mater defekti ve buna bağlı BOS fistülleri sıklıkla görülmektedir. Özellikle transsfenoidal hipofiz cerrahisi ve paranazal sinüs cerrahisi sonrası rinore gelişebilir. Posterior fossa cerrahisi, nüks glial tümör cerrahisi ve nüks menenjiyomalar sonrası dura mater defektleri gelişebilir. Bu tip ameliyatlardan sonra BOS fistülleri görülebilir. Kraniosinüsit cerrahisi sonrası, tekrarlayan şant komplikasyonlarına bağlı rekürren cerrahiler, endoskopik üçüncü ventrikülostomi, travma cerrahisi ardından (çökme kırıkları, epidural ve subdural hematomlar, intraserebral hematomlar) defektif dura mater'den BOS sızıntısı olabilir. Çocuklarda hidrosefaliye sekonder şant cerrahisi sonrasında çıkabilecek şant komplikasyonları (tıkanma, enfeksiyon ve benzeri) nüks cerrahi gerektirebilir. Bu şekilde

dura mater'in her cerrahi sonrasında incelmesine ve çevre dokuya yapışmasına neden olur. Böyle durumlarda da duraplasti ihtiyacı doğabilir (13, 23, 27).

## **2. 8. Dura Mater Yırtıklarının Tamirinin Tarihçesi**

İlk kez Galen ikinci yüzyılda ventriküllerden bahsetmiştir. Willis 1676 yılında rinore kliniğini tarif etmiştir. Dura mater yırtıklarından ve sonuçlarından tarihte ilk olarak 17. yüzyılda söz edilmeye başlanmış, beyin omurilik sıvısının burundan damlaması ile post-travmatik rinore arasındaki ilişkiler ortaya konmaya çalışılmıştır. Bidloo 1700'lü yıllarda travmatik rinoreyi tariflemiştir. Miller 1826 yılında spontan rinoreyi tariflemiştir (48). Ondokuzuncu yüzyılın ikinci yarısında Chiari, rinoreyi takiben menenjitten ölen bir hastada frontal lobdaki pnömatosel ile etmoid sinüs arasındaki fistüloz bağlantıyı göstererek BOS fistüllerinin önemini anlaşılmasına katkı yapmıştır (18). İlk dura mater'in tamir cerrahisini Grant, 1923 yılında yapmış; ancak başarılı olamamıştır (48). İlk başarılı posttravmatik BOS fistülü operasyonunu 1926 yılında Dandy, frontal kraniotomi ile fasya lata kullanarak ekstradural yaklaşımla yapmıştır (41). 1927 yılında Cushing, üç rinore olgusunu cerrahi olarak tedavi edildiğini yayımlamıştır (62). Rinorenin endoskopik olarak cerrahi tedavisini ilk kez 1981 yılında Wigand yapmıştır (54). Yirminci yüzyılın ilk yarısında dura mater'in tamirinde, dolayısıyla BOS fistül cerrahisinde kullanılan materyal fasya lata olmuştur. Bu süreçte başarılı sonuçlar alınmış olup, 1944 yılında Dandy, menenjiti önlemek için herhangi bir BOS fistülünün ilk iki hafta içinde cerrahi onarımını önermiştir. Aynı yıllarda Lewin'de standart bir tedavi modeli olarak agresif operatif tedaviyi savunmuştur (18). İntrakraniyal veya ekstrakraniyal BOS fistülü onarımının hangisinin daha başarılı olduğu konusunda hiçbir zaman fikir birliği olmamıştır. Dandy ve Cairns ekstradural onarımı savunurken son zamanlarda endoskopik minimal invaziv yaklaşımların gelişmesi nedeni ile intradural yaklaşımları kolaylaştırmıştır (18).

## **2. 9. Dura Mater Tamirinde Kullanılan Maddeler**

Tarihte dura mater'in yerine kullanılacak bir materyal bulabilmek için yüzyıllık deneyimlere rağmen çalışmalar hala devam etmektedir. Abbe, 1895 yılında ilk olarak dura mater yerine kauçuk kullanmıştır. 1897 yılında Beach, dura mater tamirinde altın folyoyu kullanmıştır (29). Bu yöntemlerde doku reaksiyonları, enfeksiyon ve başarısız cerrahilerden sonra ilk başarılı dura mater tamir cerrahisi 1926 yılında Dandy tarafından yapılmıştır. Dandy dura mater tamirinde fasya lata'yı kullanmıştır. 1941 yılında Eden, intrakraniyal intradural

yaklaşımı yapmıştır. 1948 yılında Dohlman, ekstrakraniyal yaklaşımla dura mater tamiri yapmıştı. Bu tamirlerde fasya lata ve temporal adele kullanılmıştır (41, 62). 1954 yılında liyofilize dura mater ilk olarak kullanılmıştır. 1958 yılında Campbell, dondurularak kurutulmuş insan dura mater'ini ilk kez klinik olarak uygulamıştır (9). 1973 yılından sonra solvent dehidrate dura mater kullanılmaya başlanmıştır. Yine 1958 yılında Sharkey, liyofilize human dura mater greftlerini tamir amaçlı kullanmıştır. 1988 yılında LHDM ile ilk yavaş seyirli virüs bulaşımı bildirilmiştir (29). 1981 yılında Wigand, ilk kez endoskopik yolla dura mater tamiri yapmıştır (54). 1985 yılında olmak üzere kollajen matriks içerikli sentetik greftler kullanılmaya başlanmıştır. Fibrinojenin bir doku yapıştırıcısı olarak kullanımıyla ilgili ilk denemeler 1940 yıllarına dayanmakta olup, 1990 yılında doğal iyileştirici ve yapıştırıcı özelliği keşfedilmiştir (17).

Dura mater tamiri için kullanılacak malzemelerin belirli özelliklere sahip olmaları gereklidir (1, 4, 8, 9, 12, 28, 35, 36, 37). İdeal dura mater greftlerinin özelliği şu şekilde olmalıdır:

1. Konak dura mater'in özelliğine yakın olmalıdır.
2. Esnek, dayanıklı ve gerilmeye uygun olmalıdır.
3. BOS sızdırmaz olmalıdır.
4. Enfeksiyon girişine direnç göstermelidir.
5. Allerjenik olmamalıdır.
6. Kortikal yüzeylerde adezyona yol açmamalıdır.
7. Yüzeyi kortikal alana zarar vermemelidir.
8. Sterilize edilip saklanabilmelidir.
9. Kolay uygulanmalıdır.
10. Ekonomik olmalıdır.

**2. 9. 1. Ototogreft Maddeler:** Donörün kendinden alınan greftlere otogreft denir. Dura mater defektlerinde en çok kullanılan greft türüdür.

**a) Fasya Lata:** Dura mater tamirinde ilk kullanılıp başarı elde edilmiş greft çeşitidir. Doku uyumu, dayanıklılık ve sütür tutması açısından avantajlı olup yeni kollajen fibriller oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Maliyeti düşük olup elde edilmesi kolaydır. 1969 yılında ilk olarak Timpl, 1977 yıllarında Stöss ve Pesch başka canlılardan elde edilen fasya lata'yı steril etmişler ve transplantasyonunu gerçekleştirmişlerdir. Fasya lata alınmasında hastanın

estetik kaygılarının olması, elde edilmesi ve uygulanmasındaki sürenin uzun olması dezavantajları olarak görülebilir (29).

**b) Temporal Fasya:** Temporal fasya dura mater tamiri tarihinde en başlarda kullanılmaya başlanan greft çeşitlerindedir. Özellik bakımından fasya lata'ya benzer olan temporal fasya, alınması ile oluşacak estetik kaygı, elde edilişteki zaman kaybı ve nadirde olsa temporal kas atrofisi dezavantajları olarak sıralanabilir (29).

**c) Perikraniyum:** Elde edilmesi kolay olan bir greft şeklidir. Bununla birlikte otojen greft alınabilecek donör alanlarının hastalıklı olduğu, kişinin kozmetik nedenlerden dolayı greft alınmasını reddettiği durumlar ile travmatik olgular ve otojen greft alınması için ek sürenin harcanamayacağı acil durumlarda diğer greft materyallerine ihtiyaç duyulmaktadır (49).

#### **2. 9. 2. Allogreft Maddeler:** Aynı türden alınan greftlere denir.

**a) Liyofilize Dura Mater:** Taze insan kadavrasından elde edilerek antijenik ve pirojenik maddelerden arıtılması için bir dizi işlemde geçer. Gama ışını ile steril edilir. Liyofilize durumda sert bir karton kıvamında olan dura mater, liyofilizasyondan sonra kaybettiği sıvıyı tekrar aldığı anda esnek yapı kazanır. Liyofilize dura mater 19. yüzyılın ikinci yarısından sonra kullanılmaya başlanmıştır. Doku reddi düşüktür. Çok iyi dikiş tutar. Kullanımı kolaydır. Ancak liyofilizasyon bazı yavaş virüsleri etkisiz hale getirememesi ve işlem sırasında dura mater yapısındaki kollajenlerin bozulmalarına sebep olmaktadır (29, 49).

**b) Solvent Dehidrate Dura Mater:** Donörlerden alınan dura mater'in hidrojen peroksit, aseton gibi solventlerle ve ilave güçlü alkoliklerle dehidrate edilerek elde edilir. Gama ışınlarıyla steril edilir. Bu greftler 1970 yıllarından sonra kullanılmaya başlanmıştır. Daha pahalı bir yöntemdir. Ancak bu yöntemle virüsler elimine edilebilir. SDDM daha esnek bir yapıdadır (15).

#### **2. 9. 3. Xenogreft Maddeler:** Farklı tür donörlerden alınan greftlere denir.

**Sığır Perikardiyumu:** Liyofilize dura mater'i elde etmekte zorluk çekildiği için alternatif greft türleri araştırılmaya gidilmiştir. Sığır perikardiyumu bunların başında gelir. Uzun yıllardır kalp damar cerrahisinde kullanılmakta olan bu greft şekli, dura mater tamiri için FDA onayı alamamıştır. Özellikle Batı Avrupa'da potansiyel bir spongiform ensefalopati

transmisyonuyla ilgili olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında özellik olarak dura mater yapısına yakın olup dayanıklı, enfeksiyonlara karşı dirençli ve esneme kabiliyeti olan bu greft şekli ilerleyen zamanlarda FDA onayı alması ile birlikte kullanılacak bir materyal görüntüsündedir (29).

**2. 9. 4. Sentetik Greftler:** Yapay greftlere denir. 20. yüzyılda teknolojinin gelişmesine paralel olarak sentetik greftler kullanılmaya başlandı. Sentetik greftler kullanım kolaylığı, kolay elde ediliyor olması ve enfeksiyon riskinin olmamasından dolayı avantajlı bir greft şekli olmuştur. Ancak lokal doku reaksiyonları, aşırı skar formasyonları ve beyin dokusu irritasyonlarına karşı dikkatli olunmalıdır. Kliniklerde son zamanlarda sıkça kullanılan bazı sentetik greft çeşitleri:

*Tissudura® (Baxter AG, Vienna, Austria):* Doğal kollajen biyomatriksidir. Heterojen aşil tendonundan elde edilir. Kolay uygulanabilir olması, doğal dura mater rejenerasyonuna olanak sağlaması, düzensiz yüzeylere uygulanabilirliği, sütür kullanmadan kullanılabilmesi, fibrin doku yapıştırıcılarla uygulanabilmesi ve cerrahi süreyi kısaltması avantajlarını sağlamaktadır (19).

*Tachocomb® (CSL Behring, Tokyo, Japan):* Trombin, fibrinojen, pıhtılaşma faktörleri, fibrinoliz inhibitörü aprotinin ve kollajen desteği ile bioaktif mekanizma sonucu su geçirmez esnek ve dayanıklı canlı doku bariyeri oluşumudur. Avantajları tissudura ile benzerlik göstermektedir (19).

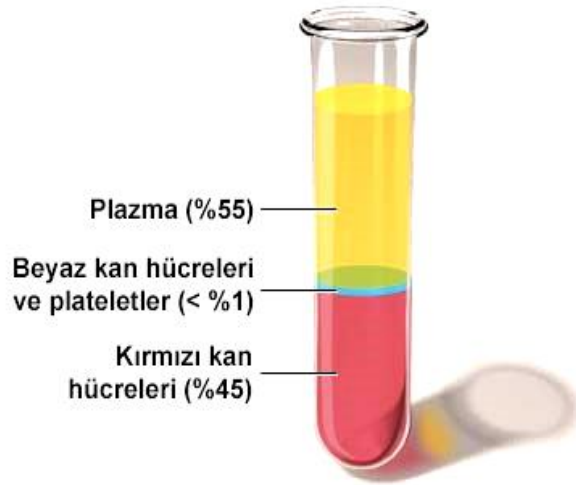
*Duragen® (Integra LifeSciences, Plainsboro, NJ, USA):* Sığır aşil tendonundan üretilmiştir. Kollajen yapıdadır. Vücut ile uyumlu olup reaksiyona sebep olmaz. Fibröz doku, kapsülleşme ve adezyona olanak vermez. Sütür gerektirmez. Islandığında jelleşerek dura mater üzerine yapışmaktadır. Kolay uygulanmaktadır (40).

**2. 9. 5. Fibrin Doku Yapıştırıcıları:** Fibrinojenin bir doku yapıştırıcısı olarak kullanımıyla ilgili ilk denemeler 1940 yıllarına dayanmaktadır. Koagülasyon faktörlerinin izolasyonu ve konsantrasyonu ile ilgili tekniklerin ilerlemesiyle 1970 yıllarında fibrin yapıştırıcılarıyla yapılan çalışmalar hız kazanmıştır. 1972 yılında periferik bir sinirin fibrin yapıştırıcı ile başarılı bir şekilde onarıldığı bildirildi. Dura mater tamirlerinde sütür aralıklarındaki sızmalarda ve endoskopik mikro invaziv yaklaşımlarda avantaj sağlamaktadır (17, 29).

**2. 9. 6. Plateletten Zengin Plazma:** Plateletler 1-2 mikrometre çapında genellikle disk şeklinde çekirdeksiz periferik kandaki pulcuklardır (57). Plateletler megakaryositlerden



meydana gelir. Yaklaşık olarak 150.000-400.000/ml arasında bulunur. Primer olarak hemostazis ve pıhtılaşmada önemli görevlere sahiptir (42). Ayrıca aktive edilen plateletler yara iyileşme sürecini başlatırlar ve lokal growth faktörlerin sekresyonunu sağlarlar (57). İlk olarak 1987 yılında Ferrari ve arkadaşları tarafından açık kalp ameliyatlarını takiben homolog kan ürünlerinin transfüzyonunu azaltmak amacıyla kullanılmıştır (21). Günümüzde ortopedik girişimler, dental ve oral girişimler, travmatik cerrahi işlemler (maksillofasiyal cerrahi, spinal cerrahi) sonrasında kullanılmaktadır (31, 33). Dermatoloji ve plastik cerrahi alanlarında özellikle kronik yara, ülser ve yanık bakımında kullanılmaktadır (34, 53). Son yıllarda kozmetik dermatoloji alanında da kullanılmaya başlanmıştır (7). PZP; kişiden alınan venöz kanın santrifüj edilmesi ile elde edilir. Kişiden alınacak kanın pıhtılaşmasını engellemek amacıyla kan, antikoagülan tüplere konulup santrifüj edilmesi sağlanır. Antikoagülan tüplerdeki kan, santrifüjde 3000 devir/dakika hızda 8-10 dakika süre ile santrifüj edilerek ayrışması sağlanır. Sonrasında eritrositler en altta, plazma en üstte, plateletler ve lökositler orta kısımda yerleşmektedir (30, 38, 57). (Resim 1’de şematize edildi).



Resim 1: Santrifüj sonrası tam kanın tüpteki şematik görüntüsü

PZP kısmı alınan kanın yaklaşık < % 1 kadardır. Plateletlerden zengin lökositlerinde yer aldığı kısım PZP olarak adlandırılmaktadır. PZP uygulaması adı verilen tedavi yöntemi, PZP'nin yine aynı kişiye intradermal enjeksiyonla ya da lokal olarak uygulanmasıdır (30). Plateletlerdeki alfa granüller, sekresyon proteinleri adı verilen geniş bir protein grubu içerirler. Bu proteinler büyüme faktörü grubuna aittirler. Platelet derive growth faktör (PDGF

-aa, -bb ve -ab izomerleri), interlokin-1, platelet derive anjiogenez faktörü, vasküler endotelyal growth faktör, epidermal growth faktör, platelet derive endotelyal growth faktör, epitelyal hücre growth faktör, insülin-like growth faktör, fibronektin ve diğerlerini içerir (16, 31, 32, 46, 47, 55, 60). Aktive plateletlerden salınan growth faktörler; hücre migrasyonunu, proliferasyonunu ve diferansiasyonunu arttırmaktadır. Anjiogeneziste artış meydana gelmesini sağlar. Doku debrislerinin uzaklaştırılmasına katkıda bulunur. Uygun tip doku ile dokunun rejenerasyonunu sağlarlar. PZP bu growth faktörleri yüksek konsantrasyonlarda içermesine bağlı olarak cerrahi ve klinik tedavi yöntemlerinde geniş bir uygulama alanı bulmuştur (5, 52).

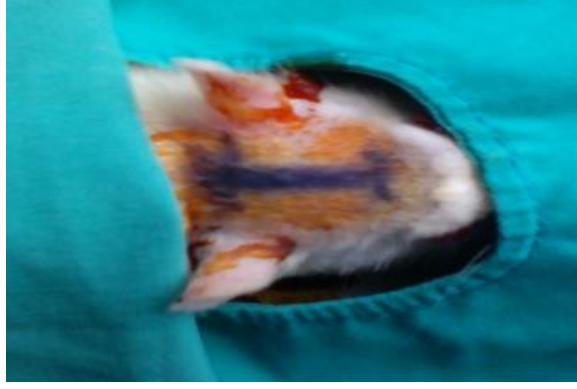
Son yıllarda dura mater iyileşmeleri üzerindeki pozitif etkilerinden dolayı kök hücre çalışmalarında yoğunlaşma olup, ilerleyen zamanlarda kök hücre kullanımının alternatif bir seçenek olabileceği düşünülmektedir (10).

Bazı özel giriş teknikleri sonrası oluşan yaralanmalarda (hipofiz cerrahisi, transsfenoidal yaklaşım) geniş cerrahi alan yüzeyi olmadığından dura mater tamir amaçlı spongostan, surgical, yağ dokusu ve fibrin doku yapıştırıcıları kullanılmaktadır (18).

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

Çalışmamıza, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlandı. 300-400 gr ağırlıklarında, 16-20 haftalık demografik verileri benzer özellikte 30 adet Wistar Albino cinsi dişi rat kullanıldı. Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yapıldı. Ratlar, her grup on adet olacak şekilde üç gruba ayrıldı. Birinci grup kontrol grup olarak seçildi. Kontrol grubundaki ratların dura mater defektlerine herhangi bir işlem yapılmayacak şekilde, ikinci gruptaki ratların dura mater defektlerine sütürasyon yapıp plateletten zengin plazma uygulanmayacak şekilde, üçüncü gruptaki ratların dura mater defektlerine sütürasyon yapıp plateletten zengin plazma uygulaması yapılacak şekilde üç ayrı grup olarak sınıflandırıldı. Her grup, kafeste su ve yiyecek kısıtlaması uygulanmadan tutuldu. Deneyden 12 saat önce ratlar aç bırakılarak sadece su içmelerine izin verildi. Çalışmada, intraperitoneal olarak 10 mg/kg xylazine (Rompun-Bayer) verilerek sedatize edilen deneklere cerrahi işlem öncesi anestezi ajan olarak ketamin hidroklorür 80 mg/kg (Ketalar-Parke Davis) intraperitoneal yolla uygulandı. Anestezi sonrası denekler operasyon masasına alındı. Cerrahi saha tıraşlandıktan sonra % 10'luk povidon iyot solüsyonuyla cilt antiseptisi sağlandı. İnsizyon alanı 2 cm olacak

şekilde çizildi (Resim 2). 15 numaralı bisturi ile cilt, cilt altı geçildi. Ekartör yardımı ile kemik alan ortaya kondu (Resim 3). Cerrahi mikroskop ve yüksek devirli drill topuz uç yardımıyla koronal sütürün hemen arkasına orta hattın sağında olacak şekilde parietal kemiğe bir cm çapında burr hole açıldı (Resim 4). Dura mater görüldü. Dura mater'e 11 numaralı bisturi yardımıyla lineer yaklaşık bir cm olacak şekilde defekt oluşturuldu (Resim 5). Her gruptaki ratlara ortak aynı işlemler uygulandı. Yalnızca Grup 3'deki ratlar anestezi madde uygulandıktan sonra plateletten zengin plazma elde edebilmek amacıyla kuyruk kısmından alkolle sterilizasyonu takiben 24G (guage kanül) sarı intraket kullanılarak yaklaşık olarak 1 cc kan EDTA'lı CBC tüplerine alındı. Santrifüjde, 3000 devir/dakika olacak şekilde 8 dakika kaldı. Sonra üç kısımdan oluşan materyalin orta alt kısmından plateletten zengin plazma elde edildi (Resim 6). Grup 1 kontrol grubu olduğundan ratlara sadece dura mater defekti oluşturulup her hangi bir işlem yapılmadı. Grup 2'deki ratlarda dura mater defekti oluşturduktan sonra cerrahi mikroskop yardımıyla 10/0 vicrylle sütüre edildi. Ek materyal kullanılmadı. Grup 3'deki ratlara dura mater defekti sonrası, 10/0 vicrylle sütürasyon yapıldıktan sonra daha önceden elde edilen plateletten zengin plazma lokal olarak uygulandı (Resim 7). Hemostaz sağlandıktan sonra cilt, cilt altı 4/0 ipek ile sütüre edildi (Resim 8). Ratların insizyon alanına % 10'luk povidon iyot solüsyonu sürüldü. Ratlar kafeslerine konuldu. Burada uyanan ratların vücut ısısı sabit tutuldu. Ratlara 10 mg/kg intramusküler yolla sefazol yapıldı. 3 gün boyunca oral 2 mg/kg dozda parasetamol verildi. Ratların davranışı, nörolojik bulguları, hayvanın hareketliliği ve enfeksiyon bulguları 21 gün boyunca takip edildi. Çalışmanın 21. gününde bütün ratlar anestezi altında dekapite edildikten sonra her iki serebral hemisferler dura mater ile birlikte en blok olarak çıkartıldı.



Resim 2: Cerrahi insizyon alanı



Resim 3: Cilt, cilt altı ekartasyonu ile ortaya konan kemik periost dokusu



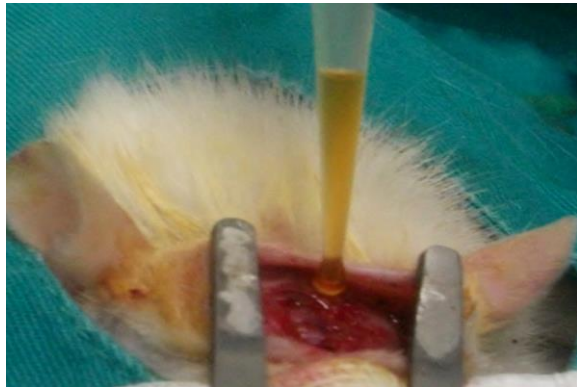
Resim 4: Parietal bölgeye yüksek devirli drille açılan burr hole ve sağlam dura mater



Resim 5: Parietal bölgeye yüksek devirli drille açılan burr hole ve dura mater'de oluşturulan defekt



Resim 6: Donör kanından santrifüj edilerek hazırlanmış PZP



Resim 7: PZP'nin oluşturulan defekt alanına uygulanışı



Resim 8: 4/0 ipekle cilt sütürasyonu

Gruplardan elde edilen kraniyum örneklere % 10'luk formolde (10 ml % 40'luk formaldehit, 90 ml distile su) 10 gün süresince fikse edildi. Fiksasyon işleminin ardından dokular % 5'lik formik asit solüsyonu içerisinde 21 gün süresince dekalsifiye edildi. Dokular  günlük aralıklarla kontrol edildi ve solüsyonları yenilendi. Dekalsifikasyon işlemi sonrası distile su ile ykanan dokular dehidratasyon amacı ile dereceli alkol serilerinden (% 70, % 80, % 96, % 96, % 100, % 100) geçirildi. Sonrasında ksilen serileri ile Őeffaflaŗtırma işlemine tabi tutuldu. Ksilen ile muamele edildikten sonra dokular taze parafin içerisinde blokland. Histolojik doku takip işlemleri Tablo 1'de zetlenmiŗtir.

<b>İŞLEM</b>	<b>KULLANILAN MADDE</b>	<b>SÜRE</b>
Tespit	% 10 Formolin	10 Gün
Dekalsifikasyon	% 5 Formik asit	21 Gün
Dehidratasyon	% 70 Alkol	1 Saat
Dehidratasyon	% 80 Alkol	1 Saat
Dehidratasyon	% 96 Alkol	1 Saat
Dehidratasyon	% 96 Alkol	1 Saat
Dehidratasyon	% 100 Alkol	1 Saat
Dehidratasyon	% 100 Alkol	1 Saat
Şeffaflaştırma	Ksilen	½ Saat
Şeffaflaştırma	Ksilen	½ Saat
İnfiltrasyon	Ksilen-Parafin	1 Saat
İnfiltrasyon	Parafin	1 Saat
İnfiltrasyon	Parafin	1 Saat
Gömme		

Tablo 1: Histolojik doku takibi prosedürü

Parafin bloklardan sistematik rastgele örnekleme kuralınca 1/3 örnekleme ile cam lamlar üzerine 10 µm kalınlığında koronal kesitler alındı. Alınan kesitler 60 °C sıcaklığındaki etüvde bir gece bekletildi. Ardından ksilen solüsyonlarından deparafinizasyon işlemi için ve dehidratasyon için dereceli alkol serilerinden geçirildi. Deparafinizasyon işlemi sonrası kesitler bağ doku dağılımını göstermek amacı ile triple boyama tekniği ile boyandı. Boyanan tüm kesitler Kanada Balsamı ile kapatılarak mikroskop (Leica; Solms, Almanya) altında incelendi. Tablo 2’de Triple boyama yöntemi özetlenmiştir.

<b>KULLANILAN MADDE</b>	<b>SÜRE</b>
Ksilen	5 Dk
Ksilen	5 Dk
Ksilen	5 Dk
% 100 Alkol	5 Dk
% 96 Alkol	5 Dk
% 80 Alkol	5 Dk
% 70 Alkol	5 Dk
Akarsuda Yıkama	5 Dk
Weigert Hematoksilen	10 Dk
Distile Su	5 Dk
Asit Fuksin	1 Dk
Distile Su	5 Dk
Distile Su	5 Dk
Distile Su	5 Dk
Fosfotungstik Asit	Bağ Doku Beyazlaşana Kadar
Distile Su	5 Dk
Anilin Mavisi	20 Dk
Distile Su	5 Dk
Distile Su	5 Dk
Distile Su	5 Dk
% 80 Alkol	5 Dk
% 96 Alkol	5 Dk
% 96 Alkol	5 Dk
% 100 Alkol	5 Dk
% 100 Alkol	10 Dk
Ksilen	10 Dk
Ksilen	1 Saat
Kapama	

Tablo 2: Triple boyama yöntemi



## **4. BULGULAR**

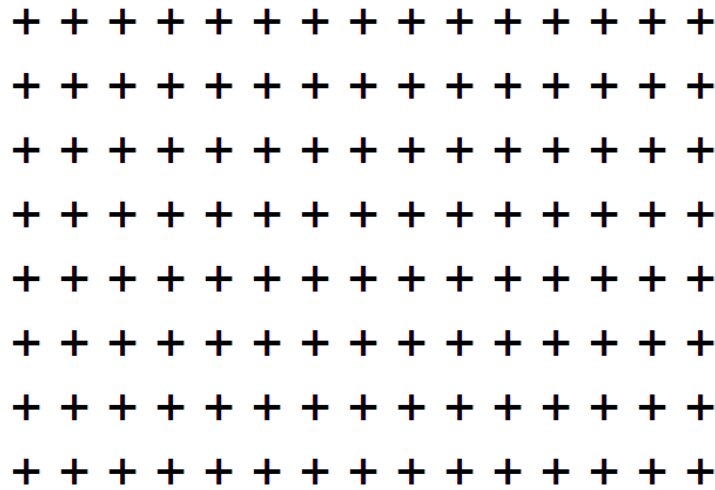
### **4. 1. Histopatolojik Bulgular**

Tüm gruplarda dura mater yapısındaki kollajenlerde değişiklikler görüldü. Sütüre edilen gruplarda (Grup 2 ve Grup 3) heterojen kollajen lif dizilimi gözlemlenirken, sadece defekt yapılan grupta (Grup 1) kollajen lif yapısının düzenli olduğu görüldü. Grup 1 ve grup 2'deki dura mater'lerin kalınlıklarında ve yüzey alanlarında belirgin fark gözlemlenmedi. PZP uygulanan gruptaki (Grup 3) dura mater'lerin kalınlıkları ve yüzey alanlarında diğer gruplara oranla belirgin artış gözlemlendi. Tüm gruplarda araknoid mater'de yer yer daralmalar gözlemlendi. Üç grupta da pia mater'de makroskopik bir değişiklik gözlemlenmedi. Tüm deney gruplarında defekt yüzeylerinin kenar alanlarında yerleşik yeni kemik alanları ve damarlanmalar dikkat çekti. PZP uygulanan grupta (Grup 3), defekt alanına yakın bölgelerden başlayarak oluşan yeni kemik alanları ve yeni damarlaşmalar daha sık gözlemlendi. Bu alanlarda periferde daha yoğun infiltrasyon dokusuna bağlı daha yüksek osteoblastik aktivite belirgin olarak gözlemlenirken, yeni kemikleşme alanlarına yakın bölgelerde daha az yoğunlukta inflamasyon gözlemlendi.

### **4. 2. İstatiksel Değerlendirme**

Sistemik rastgele örnekleme kuralına göre ilgilenilen alanı ve hacmi örnekleme amacıyla koronal alınan eşit uzaklıktaki (1/3) kesitler kullanıldı. Sistemik rastgele kesit örnekleme aralığı hata katsayısı (Coefficient Error; CE) göz önünde bulundurularak pilot çalışmaya göre belirlendi. İlgili organda geçen tüm seri kesit görüntüleri ışık mikroskopunda (Leica DM4000 B, Tokyo, Japan) x 10'luk büyütmede incelendi ve Cavalieri, hacim hesaplama yöntemi ile stereoloji analiz sisteminde (Stereo Investigator version 9, Microbrightfield, Colchester, USA) noktalı alan cetveli kullanılarak dura mater hacmi hesaplandı. Yine kurallar dahilinde sistemik rastgelelik göz önüne alınarak ilgili organdan geçen tüm görüntüler elde edilerek değerlendirildi. Noktalı alan ölçüm cetvelinde nokta aralığı 30 µm olarak düzenlendi. Kesitler, bilgisayar destekli stereoloji analiz sisteminde 10'luk büyütmede (X 10) Cavalieri Prensibi ile nokta sayım yöntemi kullanılarak hacim ve alan parametreleri için ölçüldü. Grup 1 (defekt uygulanan grup), Grup 2 (defekt ve sütür uygulanan grup) ve Grup 3'e (defekt, sütür ve PZP uygulanan grup) ait dura mater hacim ve alanları hesaplandı.

Cavalieri prensibi kısaca, eşit aralıklı ve paralel dilimlere ayrılmış bir yapının hacmini hesaplama yöntemidir. Kesitlerin aynı yöne bakan yüzeylerinde ilgilenilen yapıya ait izdüşümü yüzey alanları hesaplanarak, elde edilen “toplam yüzey alanı”, ortalama kesit kalınlığı ile çarpılır ve böylece incelenen kesit görüntülerindeki yapının toplam hacminin tarafsız bir hesaplaması elde edilmiş olur. Alan hesaplaması için ise en basit ve tarafsız yöntem bir noktalı alan ölçüm cetveli kullanmaktır. Noktalı alan ölçüm cetveli, birbirlerinden eşit aralıklarla ayrılmış noktaları temsil eden sistematik + işaretlerinden oluşur (Tablo 3). İşaretler arasında sabit bir aralık (d) bulunduğundan, her bir nokta bir birim kareyi ( $d^2$ ) temsil eder. Bu birim kare ya da dörtgen, ‘nokta ile ilişkili alan’ [a(p)] olarak bilinir. Bir görüntü üzerine rastgele yerleştirilen böyle bir cetvelin noktalarından kaç tanesinin ilgilenilen görüntü üzerine isabet edeceği, kesit alanının büyüklüğüne ve noktalar arası mesafeye bağlıdır. Bu artıların her birinde tespit edilen sabit bir nokta, sayım için kullanılır.



Tablo 3: Bir noktalı alan ölçüm cetveli örneği.

Kesit görüntüsü üzerine rastgele biçimde konuşlandırılan bu cetveldeki noktalardan ilgilenilen alanın görüntüleri üzerine düşenler sayılır. Kesit görüntüsünün alanı (A), düşen toplam nokta sayısı ( $\Sigma p$ ) ile bir noktanın temsil ettiği alanın [a(p)] çarpımı ile hesaplanabilir.

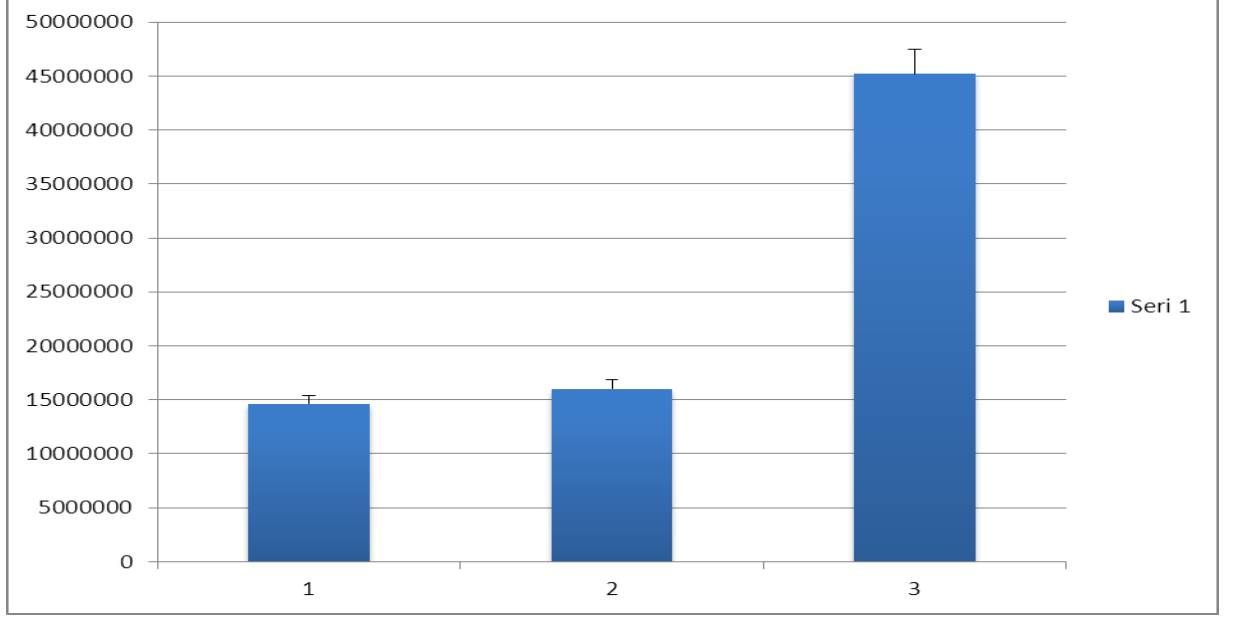
$$A = \Sigma p[a(p)]$$

Bahsi geçen yöntemle yapılan hesaplamaların, gelişmiş görüntü analiz sistemleri ile yapılan hesaplamalarla kesinlik ve doğruluk açısından bir fark göstermediği ortaya konmuştur.

Stereolojik çalışmaların en önemli avantajlarından bir tanesi, çalışmanın hata miktarının çalışma yapılmadan önce hesaplanabilmesidir. Kullanılan ölçüm cetvelleri ve yapı arasındaki ilişki, yapılan örnekleme ve hesaplamanın doğruluğu ve kesinliği açısından çok önemlidir. Örnekleme ve nokta sayımlarının iş yükünü artırmadan en uygun şekilde yapılabilmesi, esas çalışmaya başlanmadan önce yapılacak bir ön çalışma sonucunda elde edilen verilerden hata katsayısı hesaplamasının yapılmasıyla sağlanabilir. CE değeri, yaptığımız alan ve kesit örneklemelerinin hata miktarını belirtir ve % 5'den daha küçük değerler, yeterli bir kesinlik olarak kabul edilir.

Grup	Marker	Tahmini Alan ( $\mu\text{m}^2$ )	Tahmini Hacim ( $\mu\text{m}^3$ )	Düzeltilen Hacim ( $\mu\text{m}^3$ )	Hata Katsayısı	Bölüm Kesme Kalınlığı ( $\mu\text{m}$ )	Bölüm Değerlendirme Aralığı	Sayım
1. Grup	Dura mater	487200	14616000	14048000	0,064	10	3	1218
2. Grup	Dura mater	534000	15558400	15368000	0,064	10	3	1335
3. Grup	Dura mater	1507200	44515200	43464000	0,048	10	3	3768

Tablo 4: İstatiksel veriler tablosu



Tablo 5: İstatiksel veriler şematize tablosu  
(Dikey eksen: Tahmini hacim, Yatay eksen: Gruplar)

#### 4. 3. İstatiksel Analiz Bulguları

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS 21.0 for Mac (IBM Corporation) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında One Way ANOVA (Tukey Post-Hoc Test) testi kullanıldı ve 0.05 anlamlılık derecesi (p) baz alındı.

Bulgular; (Ortalama  $\pm$  Standart Ortalama Hata) grup 1 dura mater hacmi  $14616000 \pm 455705 \mu\text{m}^3$ , Grup 2 dura mater hacmi  $15558400 \pm 264649 \mu\text{m}^3$  ve Grup 3 dura mater hacmi  $44515200 \pm 327769 \mu\text{m}^3$  olarak hesaplandı. Grup 1 ile Grup 2 arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmazken ( $p > 0,05$ ), hem Grup 1 ile Grup 3 hem de Grup 2 ile Grup 3 arasında anlamlı derecede fark gözlemlendi ( $p < 0,05$ ).

## 5. TARTIŞMA

Dura mater'in en önemli görevi beyni ve spinal kordu sarıp dış ortamdaki korumaktır. Dura mater'in genel özelliği itibarıyla su geçirmez yapıda olması bu görevi yerine getirmesini sağlamaktadır. Bütünlüğünün bozulması sonucunda oluşabilecek komplikasyonlar morbidite ve mortalite açısından çok önemlidir. Komplikasyonların önlenmesi amacıyla dura mater tamirinin defektsiz olması büyük önem arz etmektedir (19, 40).

Dura mater tamirindeki hedef BOS sızıntısı olmayacak şekilde kapatılması ve mümkünse bu işlemin primer sütürasyonla yapılmasıdır. Bunun mümkün olmadığı durumlarda duraplasti amaçlı greftler kullanılabilir. Nöroşirürji tarihinde dura mater tamiri için çok farklı tip greftler kullanılmıştır. Onsekizinci yüzyıl sonlarında başlayan ideal çözüm arayışı günümüzde hala devam etmektedir. Teknolojinin gelişmesi ile birlikte günümüzde sentetik greftler geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Ancak maliyetli oluşu ve uygulama sonuçlarının yeteri kadar tatmin edici sonuç vermemeleri nedeni ile alternatif greft araştırmaları devam etmektedir.

Bu alternatif çözüm arayışlarından bir tanesi de plateletten zengin plazmadır. Son dönemlerde moleküler biyoloji alanındaki gelişmelere paralel olarak artan yara iyileşmesi araştırmaları sürecin daha net anlaşılmasına ışık tutmuştur. Bu rejenerasyon aşamasında görev alan temel yapının büyüme faktörleri ve sitokinler olduğu gösterilmiştir. Sitokinler ve büyüme faktörlerinin ana kaynağının da platelet olduğu anlaşılmıştır. Plateletler otokrin ve parakrin aktivasyonla inflamatuvar cevabın, kemotaksisin, aterotrombozisin, koagülasyon ve hücrel farklılaşma regülasyonunun tetiğini çekmektedir (52, 57). Plateletlerden salgılanan büyüme faktörlerinin anabolik ve mitotik etkilerinin olduğu bilinmektedir (52). Kısacası rejenerasyonun başarılı bir şekilde başlaması ve sonuçlanabilmesi için hücre migrasyonu, infiltrasyonu, proliferasyonu ve diferansiyasyonu inflamatuvar bir yanıt oluşturarak, devamında yeni doku oluşumunu sağlayarak gerçekleşir. İşte bu kompleks süreç içerisinde büyüme faktörleri ve sitokinler görev alır (5). Plateletten zengin plazmanın, tedavi amaçlı kullanılma fikri, plateletlerin içeriğinde yüksek miktarda büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin bulunması sebebiyle ortaya çıkmıştır.

Son yıllarda popülaritesi artan PZP uygulaması cerrahi alanlarda kullanıma girmiştir. Özellikle plastik cerrahi, üroloji, ortopedi ve diş cerrahisinde uygulanmaktadır (7, 14, 30). Nöroşirürji alanında bu temel bilgiler ışığı altında 2000'li yıllardan sonra deneysel çalışmalar

hız kazanmış ve yayımlanmaya başlanmıştır. Bu yayımlardan biri Farrag ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yapılmıştır. Farrag ve arkadaşları çalışmalarında fasiyal sinir yaralanmalarına PZP uygulamışlar ve sinirin rejenerasyonuna olumlu etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir (20). 2008 yılında Sarıgüney ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise siyatik sinir yaralanmalarına PZP uygulamışlar ve aksonal rejenerasyona katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir (32). PZP siyatik sinir anastomoz çalışmalarında da kullanılmıştır. 2008 yılında yayımlanan Elgazzar ve arkadaşlarının çalışmalarında siyatik sinir uç uca anastomozlarında siyanoakrilat yapıştırıcılarla PZP'yi kombine kullanmışlar ve başarılı anastomozlar elde ettiklerini bildirmişlerdir (16). Buna benzer bir çalışmayı da 2013 yılında Lichtenfels ve arkadaşları yayımlamışlardır. Siyatik sinir anastomozlarında otolog sinir greftleri ile PZP'yi ortak kullanmışlar ve başarılı sonuç elde ettiklerini yayımlamışlardır (32). 2009 yılında Ding ve arkadaşları, 2012 yılında Wu ve arkadaşları benzer çalışmalar yapmış olup PZP'nin kavernoöz sinir yaralanmaları üzerinde kullanmaları sonucu aksonal remiyelinizasyona belirgin katkı sağladığını tespit etmişlerdir (14, 55). 2010 yılında Cho ve arkadaşları PZP ile mezenkimal kök hücrelerini kombine şekilde fasiyal sinir yaralanmalarında kullanmışlar ve rejenerasyon üzerindeki pozitif etkinin olduğunu bulmuşlardır (10). 2013 yılında Zheng ve arkadaşları çalışmalarında PZP'nin schwan hücrelerinin çoğalmasını ve migrasyonunu aynı zamanda nörotrofik faktörlerin sentezlenmesini olumlu anlamda etkilediğini bildirmişlerdir (61). 2013 yılında Zhao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada spinal kord yaralanmalarında kombine olarak PZP, beyin kaynaklı nörotrofik faktör ve kemik iliği stromal hücre kullanmışlar ve aksonal remiyelinizasyonu sağlayarak fonksiyonel iyileşmeyi gösterdiklerini yayımlamışlardır (60).

Bizler nöroşirürjide hala ideal çözümü bulunamayan dura mater tamir materyaline alternatif olabileceğini düşündüğümüz PZP'yi gerek rejenerasyonun temel bilgileri gerek literatür çalışmalarının yönlendirmesiyle, dura mater defekti üzerindeki etkinliğini değerlendirilmesini amaçladık. Dura mater'in üzerindeki defekte PZP uygulanan grupta (Grup 3) bağ dokusunun hacminde ve kalınlığında diğer gruplara (Grup 1 ve Grup 2) oranla belirgin derecede artış olduğu histopatolojik olarak tespit edildi. Aynı grupta dura mater'deki kollajen liflerindeki düzenli yapı dikkat çekti. Defektif dura mater kenarlarındaki kollajen miktarındaki artış (Grup 3) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bağ dokusundaki değişikliklere paralel olarak aynı grupta defektif alanlar içerisinde yeni damarlaşmalar belirgin olarak artmış olduğu gözlemlendi. Bu alanlar içerisindeki artmış damarlaşmalar rejenerasyon açısından önem arz

etmektedir. Grup 1 ve Grup 2 arasında dura mater iyileşmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Dura mater'deki bu histopatolojik değişikliklerden araknoid mater ve pia mater anlamlı bir şekilde etkilenmediği görüldü. Bu alanlarda skar doku ve adezyon ile ilgili patolojik doku izlenmedi. Bu grup içerisinde (Grup 3) kortikal alanlarda skar dokusu, damarlaşmalarda artış ve yapışıklıklar oluşmadığı görüldü. Kemik yapıya bakıldığında kemikte yapılan defekt alanında sağlam kemik yapısından bağımsız lokalize olan küçük adacıklar şeklinde yeni kemik yapıları görüldü. Aynı zamanda sağlam kemik etrafında defektif alana doğru uzanan yeni kemik oluşumları görüldü. PZP uygulanan gruptaki osteoblastik aktivasyon artışı belirgin derecede fazla olduğu tespit edildi.

Tüm bu bulgulara bakıldığında bizim çalışmamıza göre dura mater defektlerinde PZP'nin tamir açısından belirgin bir fayda sağladığı tespit edildi. Aynı zamanda yeni kemik yapı oluşturuyor olması da kemik defektleri üzerindeki etkisinin anlamlı olduğunu göstermektedir.

Tarihsel olarak nöroşirürjide dura mater tamiri önemini korumuştur. Dura mater tamirinin su geçirmez şekilde olması ideal hedef olmuştur. Bunu sağlayabilmek amacıyla dura mater'in devamlılığı önemlidir. Defekt durumlarında dura mater'in rejenerasyonunu sağlamak bariyer özelliğinin korunmasına katkı sağlayacaktır. Bu düşünce paralelinde PZP'nin bizleri bu hedefe ulaştırması açısından faydalı olabileceği düşünülmüştür.

## 6. SONUÇ

Bu deneysel çalışma sonucunda dura mater defektlerinin tamirinde PZP uygulamasının primer strasyona göre belirgin derecede iyileşme üzerindeki olumlu etkisi histopatolojik olarak tespit edildi. Elde edilmesi ve uygulanışı açısından kolay olduğu görülen ve bu sonuçlara paralel olarak dura mater defektlerinin tamirinde klinik uygulamalar için bir seçenek olabileceği düşünülebilir. Aynı zamanda bu çalışmada PZP dura mater iyileşmesi yanında kemik defektleri üzerinde de iyileştirici etkisi histopatolojik olarak görüldü. PZP'nin histopatolojik olarak tespit edilen bu etkilerinin yanında maliyetinin düşük oluşu, uygulama sresinin kısa oluşu, alerji riski oluşturmayışı ve yan etkilerinin görülmeyişi duraplastide alternatif bir yol olacağı düşüncesindeyiz. Bu aşamada PZP'nin nöroşirürjide rejenerasyon alanında kullanımı ile ilgili daha fazla çalışmalarının yapılması ihtiyacı şüphesiz gereklidir.



## 7. KAYNAKLAR

1. Adegbite AB, Paine KWE, Rozdlsky B. The role of neomembranes in formation of hematoma around silastic dura substitute. *J Neurosurg.* 1983; 58: 295-297.
2. Ali ZS, Bailey RL, Daniel LB, Vakhshori V, Lewis DJ, Hossain AT, Sitterley KY, Lee JY, Storm PB, Heuer GG, Stein SC. Comparative effectiveness of treatment options for pediatric craniopharyngiomas. *J Neurosurg Pediatr.* 2014; 13 (2): 178-188.
3. Alleyne CH, Barrow DL. Immun response in hosts with cadaveric dural grafts. Report of two cases. *J Neurosurg.* 1994; 81: 610-613.
4. Andrew JC, Philip S, Nicholas DE. Neural tube defects: recent advances, unsolved questions, and controversies. *The Lancet Neurology.* 2013;12 (8): 799-810.
5. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen.* 2008; 16: 585-601.
6. Berker M: Endoskopik Hipofiz Cerrahisi. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2006;16(2): 89-92.
7. Bhanot S, Alex JC. Current applications of platelet gels in facial plastic surgery. *Facial Plast Surg.* 2002; 18 (1): 27-33.
8. Biroli F, Esposito F, Fusco M, Bani G, Signorelli A, Divitiis O. Novel equine collagen-only dural substitute. *Neurosurgery.* 2007; 62: 273-274.
9. Campbell JB, Bassett CAL, Robertson JW. Clinical use of freeze-dried human dura mater. *J Neurosurg.* 1958; 15: 207-214.
10. Cho HH, Jang S, Lee SC, Jeong HS, Park JS, Han JY, Lee KH, Cho YB. Effect of neural-induced mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma on facial nerve regeneration in an acute nerve injury model. *The Laryngoscope.* 2010; 120 (5): 907-913.

11. Copp AJ, Greene ND. Neural tube defects-disorders of neurulation and related embryonic processes. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Developmental Biology.* 2013; 2: 213-227.
12. Crawford H. Dura replacement. An experimental study of derma autografts and preserved dura homografts. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 1957; 19: 299-320.
13. Çataltepe O, B Bilginer. Hidrosefali sınıflama, patofizyoloji ve tedavisi. Korfalı, E. Zileli, M. Ziyal, İ. Ünlü, A. Temel Nöroşirürji cilt 2, 1. Baskı, Ankara; Türk Nöroşirürji Derneği. 2010; 1889-1910.
14. Ding XG, Li SW, Zheng XM, Hu LQ, Hu WL, Luo Y. The effect of platelet-rich plasma on cavernous nerve regeneration in a rat model. *Asian journal of andrology.* 2009; 11 (2): 215-221.
15. Eichner H, Behbehani J. Clinical experiences with dehydrated solvent dried human fascia lata in oto-rino-laryngology. The 8. international congress of plastic surgery 1983.
16. Elgazzar RF, Mutabagani MA, Abdelaal SE, Sadakah AA. Platelet rich plasma may enhance peripheral nerve regeneration after cyanoacrylate reanastomosis: a controlled blind study on rats. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2008; 37 (8): 748-755.
17. Eppley BLMD, Woodel JE, Higgins JBS. Platelet quantification and growth factor analysis from PRP: Implications for wound healing. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2004; 114 (6): 1502-1508.
18. Erman T, Yılmaz MD. Kafa travması sonrası BOS fistülleri. Korfalı, E. Zileli, M. Ziyal, İ. Ünlü, A. (Ed), Temel Nöroşirürji cilt 1, 1. Baskı, Ankara; Türk Nöroşirürji Derneği. 2010; 653-664.
19. Esposito F, Cappabianca P, Fusco M, Cavallo L, Bani G, Biroli F. Collagen-only biomatrix as a novel dural substitute Examination of the efficacy safety and outcome: Clinical experience on a series of 208 patients. *Clinical neurology and neurosurgery.* 2008; 110: 343-351.

20. Farrag TY, Lehar M, Verhaegen P, Byrne PJ. Effect of platelet rich plasma and fibrin sealant on facial nerve regeneration in rat model. *The Laryngoscope*. 2007; 117 (1): 157-165.
21. Ferrari M, Zia S, Valbonesi M. A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage in cardiac surgery. *Int J Artif Organs*. 1987; 10: 47-50.
22. Greenberg MS. BOS Fistülü (Kraniyal). (Akdemir, ÖP. Çev.) *Nöroşirürji El Kitabı*. 6. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri. 2013; 174-178.
23. Greenberg MS. Kafatası Osteomyeliti. (Dağlıoğlu, E. Çev.) *Nöroşirürji El Kitabı*. 6. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri. 2013; 217.
24. Greenberg MS. Karsinomatoz menenjit. (Çelik, F. Çev.) *Nöroşirürji El Kitabı*. 6. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri. 2013; 491-492.
25. Greenberg MS. Menenjit. (Bozbuğa, M. Çev.) *Nöroşirürji El Kitabı*. 6. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri. 2013; 212-214.
26. Habets EJ, Taphoorn MJ, Nederend S, Klein M, Delgadillo D, Hoang-Xuan K, Bottomley A, Allgeier A, Seute T, Gijtenbeek AM, de Gans J, Enting RH, Tijssen CC, van den Bent MJ, Reijneveld JC. Health-related quality of life and cognitive functioning in long-term anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma survivors. *J Neurooncol*. 2014; 116 (1):161-168.
27. Helling TS, Evans LL, Fowler DL. Infections complications in patients with severe head injury. *J Trauma*. 1988; 28: 1575.
28. Huertas J. The use of orlon for dural replacement. *J Neurosurg*. 1955; 12: 550-554.
29. Kaya A. Yumuşak Doku Greftleri. Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız ve Çene Hastalıkları Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Doktora Tezi, 2000; 6-16.

30. Landesberg R, Roy M, Glickman RS. Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000; 58 (3): 297-300.
31. Lecovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Vasilic N, Alecsic Z, Kenney EB. *J. Clin Periodonto.* 2003; 30: 746-751.
32. Lichtenfels M, Colomé L, Sebben AD, Braga-Silva J. Effect of platelet rich plasma and platelet rich fibrin on sciatic nerve regeneration in a rat model. *Microsurgery.* 2013; 33 (5): 383-390.
33. Man D, Plosker H, Winland-Brown JE. The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2001; 107 (1): 229-237.
34. Marck RE, Middelkoop E, Breederveld RS. Considerations on the use of platelet rich plasma, specifically for burn treatment. *J Burn Care Res.* 2014; 35 (3): 219-227.
35. Matsumoto K, Nakamura T, Fukuda S, Sekine T, Ueda H, Shimizu Y. Agelatin coated collagen-polyglycolic acid composite membrane as a dural substitute. *ASAIO Journal.* 2011; 47: 641-645.
36. Maurer PK, Mc Donald JV. Vicryl (Polyglactin 910) mesh as a dural substitute. *J. Neurosurg.* 1985; 63: 448-452.
37. Meddings N, Scott R, Bullock R, French DA, Hide TA, Corham SD. Collagen vicryl: A new dural prosthesis. *Acta Neurochir.* 1992; 117: 53-58.
38. Mei-Dan O, Lippi G, Sanchez M, Andia I, Matfulli N. Autologous platelet-rich plasma: arevolution in soft tissue sports injury management. *Phys Sportsmed.* 2010; 38: 127-135.
39. Mutluer S: Ansefaloseller. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2007; 11: 193-196.
40. Norotam K, Jose S, Nathoo N, Taylon C, Vora Y. Collagen matrix (duragen) in dural repair: Analysis of a new modified technigue. *Spine.* 2004; 29 (24): 2861-2867.

41. Ommaya AK. Cerebrospinal fluid fistula. In: Wilkins RH, Rengachary SS (eds). Neurosurgery. New York, McGraw Hill Book Company 1985; 1637-1647.
42. Ökten Aİ, Gezercan Y, Kayacan M, Kınalı S, Çapraz M, Kavuncu İ, Başar N, Semerci M, Ergün N. Dev Menenjiomlar: 21 olgunun analizi. Türk Nöroşirürji Dergisi. 2002; 12: 167-170.
43. Özer A. Temel Histoloji. 1. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2011; 175-176.
44. Rauda R, Bello L, Duffau H, Soffietti R. Seizures in low-grade gliomas: natural history, pathogenesis, and outcome after treatments. Neuro Oncol. 2012; 14 (4); 55-64.
45. Richard S. Snell. Klinik Nöroanatomî. Yıldırım M. ( Çeviri Editörü). 1. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2000; 491-496.
46. Sánchez M, Yoshioka T, Ortega M, Delgado D, Anitua E. Ultrasound-guided platelet-rich plasma injections for the treatment of common peroneal nerve palsy associated with multiple ligament injuries of the knee. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy. 2014; 22 (5): 1084-1089.
47. Sarigüney Y, Yavuzer R, Elmas C, Yenicesu I, Bolay H, Atabay K. Effect of platelet-rich plasma on peripheral nerve regeneration. Journal of Reconstructive Microsurgery. 2008; 24 (3): 159-167.
48. Spetzler RF, Zambambski JM. Cerebrospinal fluid fistulae: their management and repair. In: Youmans JR (ed): Neurological Surgery. Third edition. Philadelphia, WB Saunders Company, 1990, 2269-2289.
49. Takçı E, Kadioğlu HH, Bahçeci H, Aydın İH. Deneysel kranial dural defektlerin onarımında dehidrate human dura mater greftlerinin kullanımı histopatolojik değerlendirilmesi. Türk Nöroşirürji Dergisi. 2001; 11: 178-184.
50. Taner D. Fonksiyonel Nöroanatomî. 6. Baskı, Ankara, Odtü Yayıncılık. 2007;127-129.

51. Taşdemiroğlu E, Bek Ş. Kafa tabanı kırıklarında sınıflandırma ve yaklaşım. Türk Nöroşirürji Dergisi. 2002; 12: 203-205.
52. Turan Y, Erbil H.A, Koç E: Plateletten zengin plazma ve dermatoloji. Dermatoz. 2011; 2(3) 355-360.
53. Ulaşlı MA. Kas iskelet sistemi yaralanmalarında plateletten zengin plazma tedavisi. Kocatepe Tıp Dergisi. 2012; 13: 51-59.
54. Wigand ME. Transnasal ethmoidectomy under endoscopic control. Rhinology 1881; 19: 5-7.
55. Wu CC, Wu YN, Ho HO, Chen KC, Sheu MT, Chiang HS. The neuroprotective effect of platelet-rich plasma on erectile function in bilateral cavernous nerve injury rat model. The Journal of Sexual Medicine. 2012; 9 (11): 2838-2848.
56. Yıldırım M. Sistematik Anatomi. 1. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2014; 746-747.
57. Yılmaz B, Kesikburun S. Plateletten zengin plazma uygulamaları. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi. 2013; 59: 338- 344.
58. Yusuf AS, Morgan JM, Padhya T, Vale FL. Penetrating cranifacial injury inflicted by a knife. J Trauma. 2008; 64 (6): 1622-1624
59. Yu W, Wang J, Yin J. Platelet-rich plasma: a promising product for treatment of peripheral nerve regeneration after nerve injury. International Journal of Neuroscience. 2011; 121 (4): 176-180.
60. Zhao T, Yan W, Xu K, Qi Y, Dai X, Shi Z. Combined treatment with platelet-rich plasma and brain-derived neurotrophic factor-overexpressing bone marrow stromal cells supports axonal remyelination in a rat spinal cord hemi-section model. Cytotherapy. 2013; 15 (7): 792-804.
61. Zheng C, Zhu Q, Liu X, Huang X, Jiang L, Quan D, Zhou X, Zhu Z. Effect of platelet rich plasma concentration on proliferation, neurotrophic function and migration of schwann cells in vitro. Journal of tissue engineering and regenerative medicine. 2013 may 31.

62. Ziyal İ, Kılınçoğlu B, Őahin Y, Aydın Y. Evaluation of posttraumatic cerebrospinal fluid fistulas. Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery. 1999; 5 (2): 86-89.