



T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**PLATELETEN ZENGİN FİBRİN'İN RATLARDA  
POSTEROLATERAL SPİNAL FÜZYON ÜZERİNE  
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Abdurrahman BOYACI

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ

ANABİLİM DALI

**Danışman**

**Doç. Dr. Mehmet Ali ACAR**

**KONYA, 2019**



T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**PLATELETTEN ZENGİN FİBRİN'İN RATLARDA  
POSTEROLATERAL SPİNAL FÜZYON ÜZERİNE  
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Abdurrahman BOYACI

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ

ANABİLİM DALI

**Danışman**

**Doç. Dr. Mehmet Ali ACAR**

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 18102047 proje numarası ile desteklenmiştir.

**KONYA, 2019**

## ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen, bize her zaman sevgi ve ilgi ile yardımcı olan, hekimlik sanatını öğrendiğim tüm Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Ailesine, sevgili hocalarım başta Prof Dr. Hakan Şenaran olmak üzere, Doç. Dr. Mehmet Ali ACAR' a, Doç. Dr. Ömer Faruk ERKOÇAK' a, Doç. Dr. Bahattin Kerem AYDIN' a, Doç. Dr. Ahmet YILDIRIM' a, asistan ağabey ve kardeşlerime, kliniğimiz sekreter, hemşire ve personeline tek tek teşekkür ve minnet borcumu ifade etmek isterim. Tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet Ali Acar'a ve tez hazırlama sürecindeki tüm yardımları dolayısıyla Dr.Öğr Üyesi Ali Güleç'e ayrıyeten teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, bana her türlü desteklerini sunan anneme, babama ve sevgili eşim Büşra BOYACI' ya ve hayatımın neşesi olan oğlum Ömer Çağan' a sonsuz teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI .....	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>
ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. Columna Vertebralis Anatomisi .....	5
2.2. Embriyoloji .....	13
2.3. Lomber Paraspinal Yaklaşım (Wiltse ve Spencer) .....	13
2.4. Kemik Greftleri Ve Füzyon .....	15
2.5. Trombosit İçeren Kan Ürünleri.....	23
2.6. Trombositler.....	35
2.7. Büyüme Faktörleri.....	40
2.8. Spinal Füzyon Gerektiren Başlıca Patolojiler .....	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	63
3.1. Etik Kurul ve Proje Onayı.....	63
3.2. Çalışma Planı .....	63
3.3. Komplikasyonlar.....	73
4. BULGULAR.....	74
4.1. Manuel Palpasyon Bulguları.....	74
4.2. Görüntüleme Bulguları.....	74
4.3. Histopatolojik Bulgular.....	76
4.4. Biyomekanik Bulgular.....	86
4.5. İstatistiksel Değerlendirme .....	87
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	95
KAYNAKLAR .....	99
ÖZET.....	109
SUMMARY .....	110
ÖZGEÇMİŞ .....	111

## SİMGELER VE KISALTMALAR

- PRP: Plateletten Zengin Plazma  
PPP: Plateletten Fakir Plazma  
PRF: Plateletten Zengin Fibrin  
PRGF: Büyüme Faktörlerinden Zengin Plazma  
BC: Buffy Coat  
BMP: Kemik Morfojenik Protein  
DBM: Demineralize Kemik Matriks  
TGF: Transforming Büyüme Faktörü  
EGF: Epidermal Büyüme Faktörü  
PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü  
FGF: Fibroblast büyüme faktöründe  
VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü  
IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü  
HA: Hidroksiapatit  
TCP: Trikalsiyumtan Fosfat  
MSC: Multipotent Mezenkimal Kök Hücre  
PLL: Posterior Longitudinal Ligaman  
BT: Bilgisayarlı Tomografi  
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme  
TLICS: Torokolomber Yaralanma Sınıflaması  
CRP: C Reaktif Protein  
ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı  
BOG: Biyomekanik Yalnız Otogreft  
BOGP: Biyomekanik Otogreft+ PRF  
BP: Biyomekanik yalnız PRF  
HOG: Histopatoloji Yalnız Otogreft  
HOGP: Histopatoloji Otogreft+ PRF  
HP: Histopatoloji yalnız PRF

## TABLolar VE ŞEKİLLER

Tablo 1. Vaccaro ve arkadaşlarının tanımladığı torokolomber yaralanma ciddiyeti sınıflaması .....	51
Tablo 2. Deney grupları, rat sayıları ve uygulanacak girişimler.....	64
Tablo 3. Lenke sınıflamasına göre radyolojik değerlendirme .....	70
Tablo 4. Manuel Palpasyon Skorları.....	74
Tablo 5. Görüntüleme skorları.....	75
Tablo 6. Emery sınıflamasına göre histolojik değerlendirme .....	77
Tablo 7. Histopatolojik İnceleme Verileri .....	77
Tablo 8. Biyomekanik İnceleme Verileri.....	86
Tablo 9. Manuel Palpasyon Verilerinin İstatistiksel Analizi .....	87
Tablo 10. Görüntüleme Verilerinin İstatistiksel Analizi.....	88
Tablo 11. Histopatoloji Verilerinin İstatistiksel Analizi .....	90
Tablo 12. Osteokalsin Boyama Verilerinin İstatistiksel Analizi.....	91
Tablo 13. Osteonektin Boyama Verilerinin İstatistiksel Analizi .....	92
Tablo 14. Biyomekanik Test Verilerinin İstatistiksel Analizi .....	94
Şekil 1. Omurganın Kesitleri ve Karşılık Gelen Vertebralar .....	6
Şekil 2. Servikal Omurların Anatomisi (C1) .....	8
Şekil 3. Servikal Omurların Anatomisi (C2) .....	9
Şekil 4. Servikal Omurların Anatomisi (C5) .....	10
Şekil 5. Torasik Omurların Anatomisi .....	11
Şekil 6. Lomber Omurların Anatomisi .....	12
Şekil 7. Lomber Paraspinal Yaklaşım (Wiltse ve Spencer)(21).....	14
Şekil 8. Manuel modifiye P-PRP protokolü: Anitua'nın PRGF' si .....	27
Şekil 9. İki aşamalı santrifüjleme prosedürü kullanılarak trombosit zengin plazma (PRP) protokolü.....	28
Şekil 10. Choukroun'un PRF'si.....	32
Şekil 11. Trombosit konsantrlerinin matriks ve hücre mimarisinin şematik gösterimi.....	34
Şekil 12 A. Posterior Longitudinal Ligamnet B. Santral bölge (a), lateral reses (posterolateral bölge) (b), foraminal bölge (c) C. L4-5 diskinden kaynaklanan herni lateral reseste L5 köküne basarken, ekstraforaminal bölgede L4 köküne basar. ....	42
Şekil 13. Dejeneratif lomber spondilolistezisi olan hastanın ön arka ve yan grafileri. Yan grafide listezisi olan hastanın stres grafilerinde 4 mm' den fazla veya 10 dereceden fazla hareket instabilite olarak tanımlanmıştır (85). ....	45
Şekil 14. Lomber spinal stenozun anatomik sınıflaması.....	46
Şekil 15. Spinöz proçesler arasındaki mesafe farkının bu düzeyde 7 mm' nin üzerinde olduğu görülmektedir.....	49
Şekil 16. Denis' e göre omurgada 3 kolon A. anterior kolon: ALL-cismin ön 2/3 lük kısmı B.Orta kolon: cismin 1/3 arka yarısı- PLL C. Posterior kolon: PLL arkasındaki tüm yapılar	50
Şekil 17. Yedi yaşında çocuk hasta. L3-4 diskitis.Düz grafide disk yüksekliğinde azalma ve end platolarda erozyon bulguları.....	54
Şekil 18. Tümör cerrahisinde rezeksiyon tipleri .....	58
Şekil 19. Cerrahi alan hazırlanması ve referans noktaların işaretlenmesi.....	66
Şekil 20. Cerrahi açılım ve iliak kanat otogreft alımı .....	67
Şekil 21. PRF elde edilmesi .....	68

Şekil 22. Sakrifikasyon sonrası omurga numuneleri.....	69
Şekil 23. Fleksiyon, ekstensiyon ve her iki düzlemde lateral bending hareketlerinin dört noktalı bükme testi ile simüle edilerek tahribatsız olarak test edilmesi.....	72
Şekil 24. Bilateral Büyük Solid Füzyon.....	75
Şekil 25. Unilateral Büyük Kontrolateral Küçük Solid Lezyon .....	75
Şekil 26. Bilateral Küçük Non-solid Füzyon .....	76
Şekil 27. Bilateral Psödoartroz.....	76
Şekil 28. Fibröz doku gelişimi (Emery puan 1) (H&Ex100). .....	78
Şekil 29. Fibröz doku gelişimi. Mavi boyanma matür fibröz dokuyu ifade etmektedir (Emery puan 1) (Trichromex200). .....	78
Şekil 30. Ağırlıklı fibröz doku, daha az oranda fibrokartilaj doku gelişimi (Emery puan 2) (H&Ex200). .....	79
Şekil 31. Mavi boyanma matür fibröz ve fibrokartilaj dokuyu ifade etmektedir (Emery puan 2) (Trichromex200). .....	79
Şekil 32. Ağırlıklı fibrokartilaj doku, daha az oranda fibröz doku gelişimi (Emery puan 3) (H&Ex200). .....	80
Şekil 33. Mavi boyanma matür fibröz ve fibrokartilaj dokuyu ifade etmektedir (Emery puan 3) (Trichromex400). .....	80
Şekil 34. Osteocalcinle orta derecede boyanma (Emery puan 3) (Osteocalcinx200). .....	81
Şekil 35. Osteonectinle hafif derecede boyanma (Emery puan 3) (Osteonectin x 200). .....	81
Şekil 36. Ağırlıklı fibrokartilaj daha az oranda kemik doku gelişimi (Emery puan 5) (H&Ex200). .....	82
Şekil 37. Fibrokartilaj alanları mavi, kemik gelişimi alanları kırmızı renktedir (Emery puan 5) (Trichromex400). .....	82
Şekil 38. Osteocalcinle orta derecede boyanma (Emery puan 5) (Osteocalcin x 200). .....	83
Şekil 39. Osteonectinle hafif derecede boyanma (Emery puan 5) (Osteonectin x 200). .....	83
Şekil 40. Ağırlıklı kemik daha az oranda fibrokartilaj doku gelişimi (Emery puan 6) (H&Ex200). .....	84
Şekil 41. Fibrokartilaj alanları mavi, kemik gelişimi alanları kırmızı renktedir (Emery puan 6) (Trichrome x 200). .....	84
Şekil 42. Osteocalcinle orta derecede boyanma (Emery puan 6) (Osteocalcin x 200). .....	85
Şekil 43. Osteonectinle hafif derecede boyanma (Emery puan 6) (Osteonectin x 200). .....	85
Şekil 44. Manuel Palpasyon Veriler Grafiği.....	88
Şekil 45. Görüntüleme Veriler Grafiği .....	89
Şekil 46. Histopatoloji Veriler Grafiği.....	91
Şekil 47. Osteokalsin Boyama Veriler Grafiği .....	92
Şekil 48. Osteonektin Boyama Veriler Grafiği.....	93



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Spinal füzyon, kemiksel birleşmeyle iki veya daha fazla vertebra segmentinin anormal hareketin önlenmesi, yani iki omurun artrodezi için yaygın olarak kullanılan cerrahi yöntemdir. Spinal füzyonun amacı omurgadaki patolojik segmental hareketi veya dekompresyon sonucu oluşmuş instabiliteyi gidermek ve bu sayede omurganın fizyolojik yüklenmeler altında dizilimini ağrısız olarak sürdürmek ve ağrıya eşlik eden bulguları azaltmaktır. Başarılı bir spinal füzyon, dejeneratif hastalık, deformite, travma, enfeksiyon, tümör ve daha önceki ameliyatlar nedeniyle oluşan instabil bir omurga için temel prosedür olmaya devam etmekle birlikte psödoartroz oranları yüksek seyretmektedir. Psödoartroz spinal füzyon operasyonları sonrasındaki başarısız sonuçların en önemli nedenidir ve literatürde psödoartroz oranları %5 ile %40 oranında değişmektedir (1-3).

Spinal artrodez sonrası osteogenez süreci, kırık iyileşmesi ve heterotopik ossifikasyon sırasında meydana gelen süreçle hemen hemen aynıdır. Mevcut cerrahi teknikler, yeterli kemik iyileşmesi ve katı füzyon elde etmek için, kemik grefti veya kemik grefti ikamesi ile beraber vidalar, rodlar, kancalar, teller, plaklar, iskele ve kafesler gibi sabitleme sistemlerini içerir. Kemik grefti olarak otogreft, allogreft, zenogreft ve sentetik kemik greftleri kullanılmaktadır. Kemik greft ikameleri üzerindeki gelişme çabalarına rağmen, otogreft kullanımı, genel olarak ortopedik cerrahide, ayrıca spinal füzyon işlemlerinde, osteojenik potansiyel, osteoindüktivite ve osteokondüktivite gibi özelliklerin hepsini barındırdığından dolayı altın standarttır. Düşük maliyetli olması ve hastalık bulaşı riskinin az olması diğer avantajlarıdır. Ancak, otojen greft materyalinin cerrahi olarak alınmasında komplikasyon oranı yüksek olabilir ve morbidite insidansı % 7-25 olarak tahmin edilmektedir. Artan cerrahi zaman, donör bölgeyle ilişkili komorbidite ve özellikle revizyon cerrahisinde donör alanda mevcut kemik eksikliği gibi bazı kısıtlamalar mevcuttur. Bu dezavantajlar nedeniyle, otojen kemik greftine doku tasarımlı alternatifler aranmakta, stabil füzyonun desteklenmesinde eşit veya daha etkili durumda oldukları düşünülmektedir. Allogreftler ise osteokondüktif ve osteoindüktif özelliklerini korur, ancak sterilizasyon işlemi nedeniyle osteojenik özellikleri ve mekanik mukavemetini kaybederler. Otogreft ile karşılaştırıldığında, allogreft vaskülarizasyonundaki eksiklik nedeniyle yeni kemik oluşumu daha yavaştır ve hastalık bulaşması riski vardır (4).

Kırık iyileşmesi ve spinal füzyonun biyolojisini araştırmak için hayvan modelleri yoğun olarak kullanılmıştır. Her bir spinal füzyon modelinin amacı, insanlarda kemik iyileşmesi sırasında doğru olay sırasını denemek ve çoğaltmaktır. Hayvan modelleri, çalışma koşullarına bağlı olarak füzyon hızlarında ve füzyon parametrelerinde araştırma yapabilmemizi sağlar. Bu modeller, kemik greftleri, kemik grefti ikameleri, rekombinant büyüme faktörleri ve daha yakın zamanda, gen terapisi bazlı yapılar gibi değişen doku mühendisliği materyallerinin konseptini, fizibilite ve etkinliğini kanıtlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu onaylanmış modeller, insan klinik denemelerinden, kadavra çalışmalarından veya sonlu elemanlar analizi gibi bilgisayar simülasyonlarından elde edilmesi imkansız olan, nispeten tekrarlanabilir ve ölçülebilir veriler sağlar. Hayvan spinal füzyon modelleri ise özellikle eşsizdir. Kaviter defekt veya uzun kemik kırığı modellerinden farklı olarak, bu modellerin amacı orijinal anatomiye yeniden oluşturmak değil, mekanik olarak en uygun düzenlemeyi oluşturmak için patolojik anatomiye bozmaktır. Omurgada, spondiloz, skolyoz, spondilolistez, tümör, enfeksiyon, travma sonrası kırık ve instabilite gibi patolojilerin tümü bitişik vertebra yapıları arasında anormal bir ilişkiye yol açabilir. Füzyon modellerinin amacı, omurları arası eklemleri kaldırarak ve parçaları uygun, mekanik olarak avantajlı bir hizaya yerleştirerek omuriliği stabilize etmektir. Spinal füzyon hayvan modelleriyle ilgili en büyük avantaj, sonuç değişkenlerinin kesin olarak değerlendirilebilme kolaylığıdır. Biyolojik sonuç, nicel ve nitel histolojik değerlendirme ile kolayca değerlendirilebilir. Füzyon yapısının mekanik bütünlüğü, doğrulanmış yıkıcı ve tahribatsız biyomekanik test protokolleri kullanılarak doğru bir şekilde ölçülebilir (5).

Çalışmada iliak kanat otogreftte göre üstünlüğünün araştırıldığı ikinci nesil otolog trombosit konsantrasyonu olarak adlandırılan Plateletten Zengin Fibrin (PRF), ilk olarak Choukroun ve ark. Tarafından Fransa'da, özellikle oral ve maksiller cerrahide kullanım için tanımlanmıştır. PRF kuvvetli bir fibrin matriks yapısında olup, fibrin yapıya tutunan trombositler ve lökositler aktive olduklarında degranüle olarak büyüme faktörleri, sitokinler ve enzimlerin salınımını yapar. Sinyal yolları aracılığı ile PRF' nin, yumuşak ve kemik doku iyileşmesinde rol oynayan çeşitli hücrelerin proliferasyonunu arttırdığı in vitro çalışmalarda gösterilmiştir (6).

Bu çalışmanın amacı spinal füzyon oranlarını artırmak için ikinci jenerasyon platelet konsantresi olan yoğun büyüme faktörü salınımı ile doku rejenerasyonu ve

anjiogenezisini artıran PRF' nin spinal füzyona etkilerini biyomekanik, histolojik ve radyolojik olarak araştırmaktır. Mevcut literatürde PRF uygulamasının posterolateral spinal füzyon üzerine olası olumlu etkilerini değerlendiren yayınlanmış bir veri bulunmamaktadır. Bu deneysel çalışmada, PRF kullanımının otojen kemik grefti ile birlikte spinal füzyona önemli katkıda bulunması planlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

Başarılı füzyonun gerçekleşebilmesi için, artrodez bölgesinde bir dizi lokal ve sistemik faktör rol oynar. İlk olarak, lokal ortam, hücresel hayatta kalma için yeterli oksijen konsantrasyonunu sağlayacak şekilde, yeterli bir kan desteği sağlamalıdır. Diyabet veya nikotin kullanımı gibi sistemik komorbiditeler neovaskülarizasyonu sınırlayabilir. İkincisi, kemik oluşumunu kolaylaştırmak için yeterli miktarda osteojenik hücre bulunmalıdır. Üçüncüsü, kemik morfogenetik proteinleri (BMP' ler) gibi osteoindüktif faktörlerin kemik oluşumunu sağlamak için aktive edilmesidir. Dördüncü olarak, matriks birikmesi ve mineralizasyonun gerçekleşmesi için osteokondüktif bir iskele gereklidir. Son olarak, osteojenik olmayan dokuların (kas vb yumuşak dokular) interpozisyonu gibi kemik grefti göçünü inhibe edecek olaylardan kaçınılmalıdır. Lokal kemik ve kas dokusu dahil olmak üzere çeşitli alanlar füzyon bölgesine vasküler destek sağlayabilir. Birkaç çalışmada, posterolateral füzyon kitlesinin vasküler destek kökenine değinilmiştir. Boden ve arkadaşları, Yeni Zelanda tavşan modelinde füzyon çalışmış ve transvers süreçler dekortike edilmeden füzyonun oluşmadığını belirtmiştir. Bu kritik kan kaynağının intraosseöz kemikten kaynaklandığını göstermektedir (7). Sonraki bir çalışmada, Toribatake ve arkadaşları, lokal intraosseöz kan tedarikinin füzyon kütesinin iyileşmesi üzerindeki etkisini araştırmıştır. Bir intravasküler enjeksiyon tekniği kullanarak, araştırmacılar kemik füzyon vertebra kompleksinin vaskülaritesini incelemiştir. Füzyon bölgesi kan damarları, transvers süreçlerden füzyon kütesine uzanacak şekilde görselleştirilmiştir. Bu verilerden, yazarlar, bunun, füzyon kütesine ana kaynak olduğu sonucuna varmışlardır. Bununla birlikte, histolojik analizden önce kas ve yumuşak dokuyu kemiğinden sıyırdıkları için çevreleyen kastan veya yumuşak dokulardan gelen katkının değerlendirilmesinde herhangi bir girişimde bulunulmamıştır (8). Vücudun herhangi bir yerinde, kas ve yumuşak doku örtünümünün kemik iyileşmesine önemli ölçüde katkıda bulunduğu kabul edilir. Kas flep örtünümü açık tibia kırıklarının tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır. Femur gibi anatomik olarak çevresel kas örtüsüne sahip kemikler % 100' e yakın kaynama oranlarına sahipken, tibia gibi daha az yumuşak doku örtüsüne sahip kemikler % 20' ye kadar kaynamama oranlarına sahiptir. Kas doku, greftin lokal kemiğe karşı yerinde durmasına yardımcı olur, ancak füzyon kütesi içinde fibröz bir yarık oluşmasına izin vererek kemik greftinin içine girebilir. Paraspinal kasların

posterolateral lomber füzyon kitlesinin iyileşmesine katkıda bulunması muhtemeldir ancak nasıl etkilediği açık değildir (9).

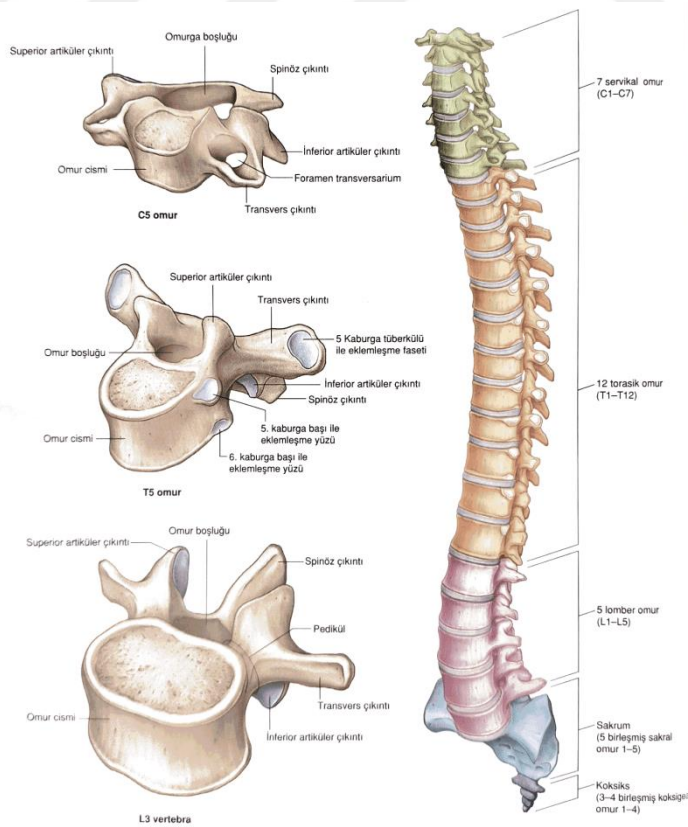
Dumont, Verma (10), ibuprofenin tavşanlarda posterior spinal füzyon üzerindeki etkilerini incelemiştir. Ibuprofen, postoperatif olarak spinal füzyon operasyonu yapılan hayvanlara çoklu seviyelerde uygulanmıştır. Veriler ibuprofenin füzyon üzerindeki zararlı etkilerinin olduğu kanısını çıkarmıştır. Dimar, Ante (11), indometazin posterior üç seviye füzyon yapılan farelerdeki etkisini incelemiştir. Yazarlar, füzyondan 12 hafta sonra, indometasin grubunun, osteogenezisinin yetersiz olduğunu ve kontrol grubunda % 45' e karşılık % 10' luk bir füzyon hızı gösterdiğini gözlemlemiştir. Yazarlar ayrıca, postoperatif yakın dönemde ketorolak kullanımının spinal füzyon üzerinde önemli zararlı etkilere sahip olduğunu bildirmiştir. Ancak füzyon için kullanılan grefte kemik morfojenik protein (rhBMP2) eklenmesiyle üstesinden gelinebileceğini belirtmiştir (12). Riew, Long (13), nonsteroid analjeziklerin (indometasin) spinal füzyon üzerindeki tesirinin zamana bağlı olabileceğini göstermiştir. Ameliyat sonrası indometasin ne kadar erken başlatılırsa, füzyon üzerindeki inhibe edici etkisinin o kadar büyük olacağı saptanmıştır. Mullis, Copland (14), non steroid analjeziklerin kırık iyileşmesini ve spinal füzyonu engellediğini ve aynı zamanda kollajen sentezini bozarak cilt ve ligament iyileşmesini engellediğini öne süren hayvan çalışmaları yapmıştır (11, 15-17).

## **2.1. Columna Vertebralis Anatomisi**

### **Kemikler**

Omurga; 7 servikal, 12 torasik, 5 lomber, 5 birleşik sakral ve 4 birleşik koksigeal olmak üzere 33 omurdan oluşur. Sakral ve koksigeal omurlar birbirine kaynamıştır ve bu nedenle 24 hareketli vertebra, 23 intervertebral disk mevcuttur (C1-C2 arasında disk yok). Erişkin bir erkekte yaklaşık 72 cm olan omurga boyu, yetişkin kadınlarda bundan 7-10 cm kısadır. Bu uzunluğun  $\frac{1}{4}$ ' ü diskler,  $\frac{3}{4}$ ' ü omurlar tarafından oluşturulur. Normal eğimler servikal lordoz, torasik kifoz, lomber lordoz ve sakral kifozdur. Torakal ve sakral kifoz primer eğimler olup fetal dönemde de görülür. Servikal ve lomber lordoz ise discus intervertebralislerin ön kısımlarının kalın olmasıyla oluşur. Servikal lordoz çocuğun kafasını tutmaya başlamasıyla, lomber lordoz ise ayağa kalkmasıyla belirginleşir. Omur gövdeleri ve diskleri genellikle kraniyokaudal yönde genişler ancak T1 ve T3 bunun istisnasıdır. Vücut

ağırlığının büyük kısmını taşıyan ve bu ağırlığı pelvis vasıtasıyla alt ekstremitelere aktaran omurga, vücut dengesinde çok önemli rol oynar. Omurganın şekli ekstremiteler hareketleri için oldukça önemlidir, ayrıca medulla spinalisi ve spinal sinirleri korur. Tipik bir omur önde corpus vertebra, arkada arcus vertebra olmak üzere iki bölümden oluşur. Corpus vertebralisler aralarına giren discus intervertebralislerle birbirine bağlanarak sağlam bir sütun oluşturur. Arcus vertebrae corpus vertebralislerle birleşerek foramen vertebraleleri, bunlarda üst üste dizilerek canalis vertebraleleri oluşturur. Arcus vertebrae'nin gövdeye tutunan bölümüne pedikül, arka kısmına lamina adı verilir. Arcus vertebrae da dört eklem çıkıntısı, iki transvers çıkıntı ve bir de spinal çıkıntı olmak üzere toplam yedi çıkıntı bulunur. Eklem çıkıntıları komşu omurlarla sinovyal eklemler oluşturmak üzere eklemleşir. Eklem çıkıntılarının dizilimleri her omurga bölümündeki fleksiyon, ekstensiyon ve rotasyon derecelerini belirler. Pediküllerin üst ve alt yüzelerindeki çentikler eklem yapmış omurlar arasında görülen foramen intervertebraleleri oluşturur ve bu deliklerden spinal sinirler geçer. Transvers süreçler pedikül ve lamina birleşme yerinde laterale doğru uzanarak kas ve bağların tutunmasını sağlar. Spinöz süreçlere de kas ve bağlar tutunur (18).



Şekil 1. Omurganın Kesitleri ve Karşılık Gelen Vertebra (19)

## Omurga Eklem Anatomisi

Nöral kemer ve cisimler arasında her omur birbirine eklemler ile bağlıdır. Nöral kemer arasındaki eklemler zigapofizyal ve faset eklemlerdir. Bir omurun alt eklem çıkıntısı ile hemen altındaki omurun üst eklem çıkıntısı arasında bulunurlar. Bunlar yüzeyleri eklem kıkırdağı ile kaplı, eklem kıkırdağının kenarını köprüleyen sinovyal membranı ve bunları içine alan bir eklem kapsülü olan sinovyal eklemlerdir. Arkadaki primer sinir dalları bu eklemleri uyarır. Faset eklemlerin anatomik özellikleri bölgesel farklılıklar gösterir. Faset eklemler servikal bölgede koronal planda yerleşim gösterirken distale doğru inildikçe sagittal plana döner. Lomber bölgedeki faset eklemler sagittal planda buldukları için bu bölge fleksiyon-ekstansiyon ve kayma hareketlerine karşı daha az direnç gösterir. Rotasyona karşı ise dirençlidir. Faset eklemlerin orta hat ile olan açıları L1' den L5' e gidildikçe artar. Temelde, fasetler kendi başlarına ekstansiyon postüründe olmadıkça, aksenel yükleri taşımazlar.

Cisimler arası eklemler ise disk adı verilen özelleşmiş yapılar içerir. Bu diskler birinci ve ikinci boyun omurları arası hariç tüm omurgada bulunur. Diskler hareket, yük taşıma ve şok gibi zorlanmaları; güçlü ancak esnek olmaları sayesinde kolaylıkla kaldırarak şekilde tasarlanmıştır. Her disk üst ve alt omur son plakları ve bunlar arasında sandviçleşmiş olan nükleus pulposus ve onu çevreleyen anulus fibrosus çemberini içerir. Her omur seviyesinde böylece bir ikincil kıkırdak eklem veya symfisis oluşturur. Sırtta ve belde omurganın pedikülleri tüp benzeri yapılar olup omurganın ön ve arka kolonlarını birbirine bağlar. Pedikül medial duvarının medialinde dural kese uzanır. Pedikül medial duvarının inferiorunda nöral foramen içinde sinir kökleri bulunur. Belde kökler sıklıkla foramenin üst 1/3 ünde bulunur ve bu nedenle pedikülü medial ve inferiorundan delmek, lateral veya süperiordan delmekten daha tehlikelidir.

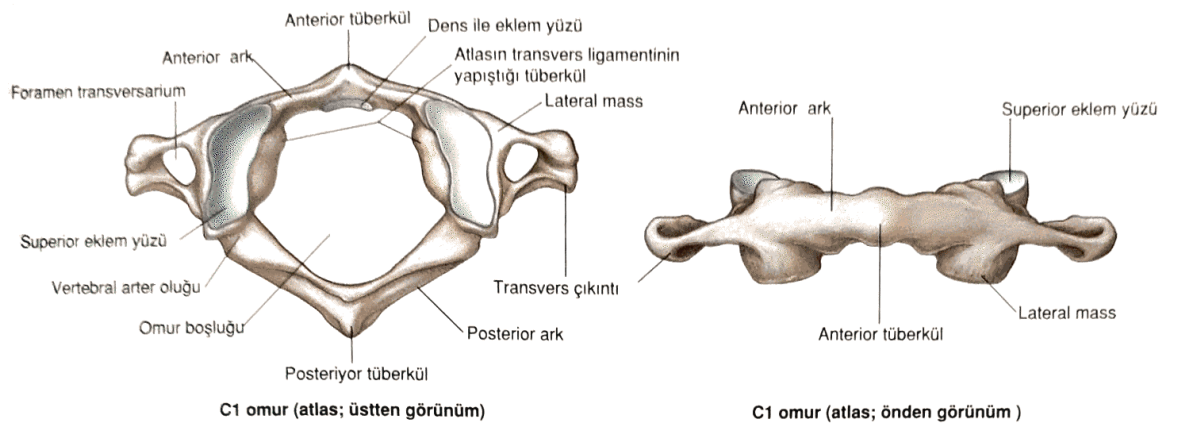
Omur son plakları 1 mm kalınlığında kıkırdak (hyalen ve fibrokıkırdak) tabakalardır ve yaşlanmayla fibrokıkırdak oranı artar. Nükleus pulposus sümüksü maddeden oluşan yarı sıvı bir yapı olup %70-90' ı su ve kuru ağırlığının % 65' i proteoglikan, % 15-20' si kollajendir. Anulus fibrosus 12 konsentrik lamelden oluşur ve her bir lamelde kollajen liflerinin yönü değişerek değişik yönlerden gelen kuvvetlere direnç sağlar. Anulus'un % 70' i sudan oluşur ve kuru ağırlığının % 50-60' ı kollajen ve % 20' si proteoglikandır. Yaşla birlikte proteoglikan ve su miktarı

azalır. Anulus ve nükleus bir bileşke bölgesinde aralarında keskin bir sınır olmaksızın birleşirler. Diskler vücuttaki en büyük damarsız yapı olup beslenmek için son plaklardaki özelleşmiş bir damar ağından difüzyona ihtiyaç duyarlar (20). İntervertebral disk, stres altındayken bazı elastik deformasyonlara uğrar. Böylece omurga ve gövde üzerindeki dış kuvvetlerin etkisini tamponlayarak ve içeriğini etkileyerek omurganın çeşitli hareketlere maruziyetinde fleksibilitiyi sağlar (21).

### Servikal Omurga

Homeobox veya Hox genleri, kraniyokaudal eksen boyunca embriyonik farklılaşma ve segmentasyon işlemlerini yönlendirir ve düzenler. Toplam 7 servikal vertebra ve 8 spinal sinir mevcuttur. Yedi adet servikal omurdan birincisi, ikincisi ve yedincisi diğerlerinden farklıdır. Boyun omurlarının gövdeleri diğer omurlardan daha küçüktür. Foramen vertebrale geniş ve üçgen şeklindedir. Spinöz süreçler kısadır ve uç kısımları çatallıdır.

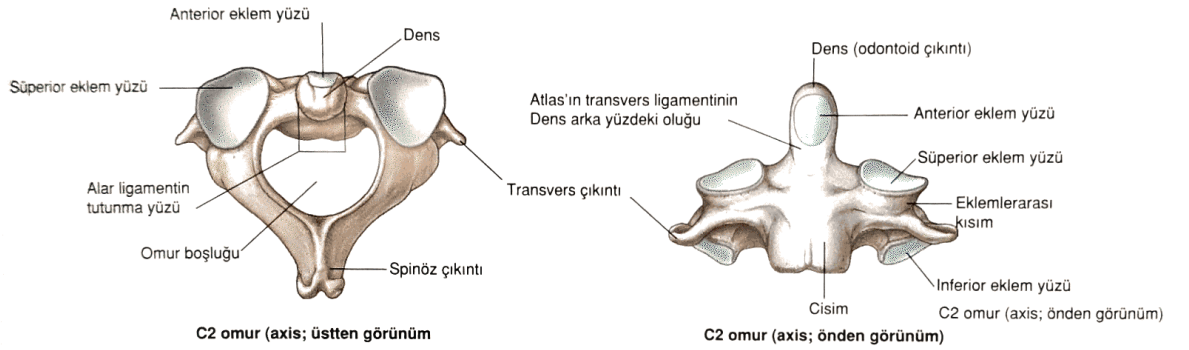
Atlas (C1), omurga gövdesi ve spinöz çıkıntıya sahip değildir. C1, oksipital kemik kondilleri ile eklem yapan iki dışbükey süperior faset bulundurur. Süperior fasetlerin iç tarafında bulunan çıkıntılara lig transversum atlantis tutunur. Bu bağ foramen vertebraleyi önde küçük, arkada büyük olmak üzere iki kısma ayırır. Öndeki geçitten axisin densi, arkadaki geçitten ise omurilik ve zarları geçer. Boyun fleksiyon-ekstensiyon hareketlerinin %50' si oksiput ile C1 eklem arasında olur.



**Şekil 2.** Servikal Omurların Anatomisi (C1) (19)



Axis (C2), 5 kemikleşme merkezi içerir. Dens ile omur gövdesi arasında kıkırdak birleşme vardır ve bu birleşme 7 yaş civarında kapanır. Atlasın fovea dentisi ile eklemleşir. Dens' in tabanı transvers ligament nedeniyle daralır. Atlantoaksiyel eklem (C1-C2) boyun rotasyonunun %50' sinden sorumludur. Atlantoaksiyel eklem diartrodialdır. Romatoid artritte oluşan pannus bu eklemi etkileyerek instabilite ile sonuçlanır. Apeks ile odontoidin tabanı arasında internal carotid arterin dalları (apex) ve vertebral arterin dallarının (taban) oluşturduğu vasküler havuz bulunur.

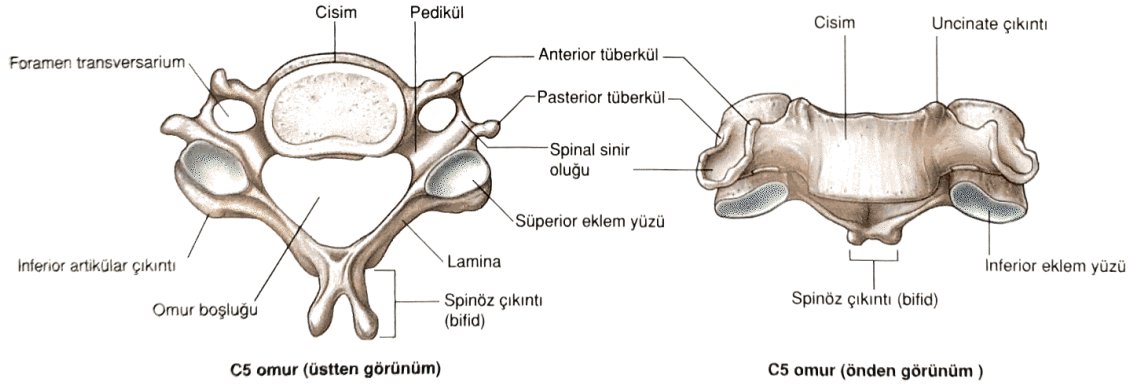


**Şekil 3.** Servikal Omurların Anatomisi (C2) (19)

Vertebra prominens (C7), spinöz proçesi torakal omurlar gibi uzun ve çatalıdır. El ile muayenede hissedilebilen tek servikal spinöz çıkıntı bu omurdadır. Foramen transversarium bulunur ancak sadece vertebral ven içinden geçer.

C2-6 arası omurlarda bifid spinöz çıkıntı (C7' de nonbifid spinöz çıkıntı) mevcuttur ve her transvers çıkıntıda birer foramina vardır. Vertebral arter, C1-C6 arası omurların transvers foraminallerinden geçer (C7' den geçmez). Servikal omurga çapının normal değeri 17 mm' dir, bu çap 13 mm altına düşerse servikal kord sıkışmaya uğrar. C2-7 arası ölçülen sagittal planda lordoz mevcuttur.

C1-2 arası (atlantoaksiyel) eklem diartrodial bir eklemdir. Servikal rotasyonun 50 (toplamda 100 derece), fleksiyon ekstensiyonun 10 (toplamda 110 derece) derecesine katkı yapar. Lateral eğilme hareketine katkısı yoktur. C2-7 arası subaksiyel 50 derece fleksiyon-ekstensiyon, 50 derece rotasyon, 60 derece lateral fleksiyon hareketleri ile tamamlanır (18).



**Şekil 4.** Servikal Omurların Anatomisi (C5) (19)

### Torasik Omurga

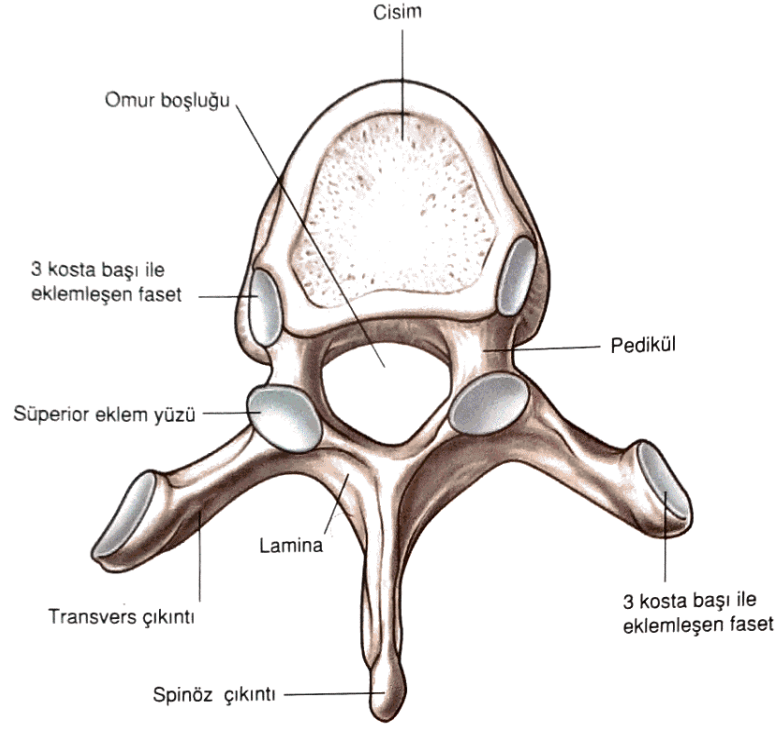
Gövdeleri boyun omurlarınınkinden büyük, bel omurlarınınkinden küçüktür. Kostal fasetler tüm 12 omur gövdesi ve T1'den T10'a tüm transvers çıkıntılarda mevcuttur. Torasik omurların göğüs kafesi ile yaptığı eklemler bu bölgeyi askiyel iskeletin en sağlam bölgesi yapar. Kostalarla eklem yapan toplam 6' şar adet yüzeyleri vardır(1,9,10,11,12 hariç). Tipik bir kosta tipik bir torakal vertebra ile kostovertebral (caput costa-corporis vertebra) ve kostotransvers ( tuberculum costa-proc transversus) eklemlerini yapar. Yalnızca 11 ve 12. Kostaların kostotransvers eklemi yoktur. En dar pedikül T5' dedir. Foramen vertebrale küçük ve yuvarlağımsıdır. T1, T9, T10, T11 ve T12 diğer torakal omurlardan farklılık gösterir (18).

T1: Korpusun bir tarafında yukarıda 1 tam ve aşağıda 1 yarım eklem yüzü bulunur. Tam olanla birinci, yarım olanla ikinci costanın üst yarısı eklem yapar.

T2-8: Korpusların bir tarafında 2 yarım eklem yüzü içerir.

T9: Korpusun bir tarafında 1 yarım (kosta9 için) eklem yüzü içerir.

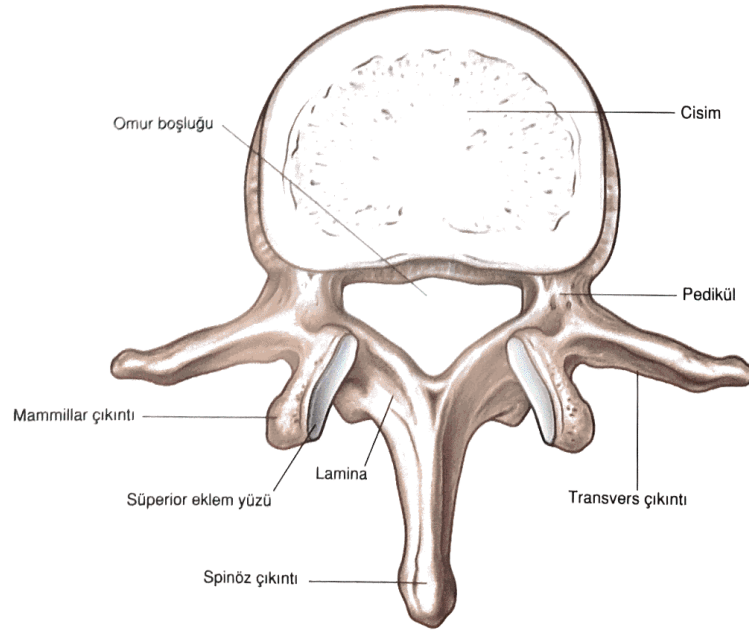
T10-11-12: Aynı numaralı kostalarla 1 tam eklem yapar.



**Şekil 5.** Torasik Omurların Anatomisi (19)

## **Lomber Omurga**

Lomber omurlar en geniş omurlardır, gövdeleri anteriordan posteriordan yüksektirler ve bu sayede lomber lordoz oluşur. Üçgen şeklindeki foramen vertebrale torakal omurlarınkinden büyük iken servikal omurlarınkinden küçüktür. Lomber lordoz 55-60 derece arasındadır ve apeksi L3' dendir. Lordozun % 66' sı L4 ile sakrum arası bölgededir. Lomber omurlar kısa lamina ve pediküller içerir. Processus transversusları üç uçludur (Processus mamillaris, Processus accessorius ve Processus costalis). Süperior artiküler fasetin posteriorunda ayrı kemikleşme merkezleri olan mamiller çıkıntılar bulunur (18).



**Şekil 6.** Lomber Omurların Anatomisi (19)

### **Sakrum**

Beş adet omurun birleşmesinden oluşan sakrum, büyük ve üçgen şeklinde bir kemik olup, pelvis iskeletinin arka duvarını oluşturur ve konkavlığı ile pelvis boşluğunun genişlemesine yardımcı olur. L5, coccygis ve iki os iliumla olmak üzere dört kemikle eklem yapar. Yukarı ve öne bakan taban kısmı, son bel omuru ile eklem yaparak ön tarafa doğru promontorium denilen bir çıkıntı oluşturur. Esas kuvvet naklini yapan ilk 3 omur çok gelişmiştir ve gövdenin ağırlığının iliuma aktarır. Üzerinde sakral spinal sinirlerin ön ve arka dallarının geçtiği dört adet foramen bulunur. Varyasyonel olarak son bel omurunun birinci sakral omurla kaynaşmasına sakralizasyon, tam tersi duruma ise lumbalizasyon denir.

### **Coccygis**

Son dört rudimenter omurun birleşmesinden oluşur.

## 2.2. Embriyoloji

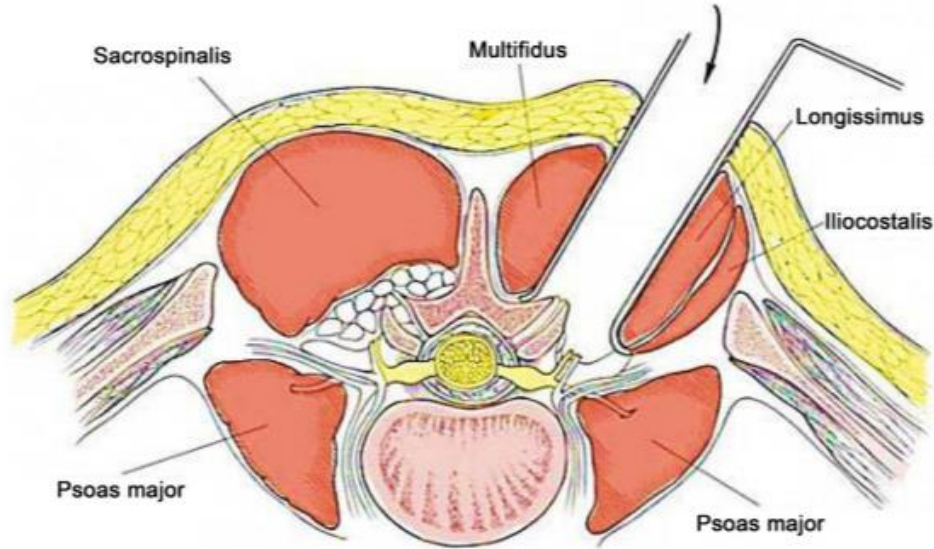
Her kartilaginöz vertebra biri gövdesine diğer ikisi de arkusuna ait olmak üzere üç primer merkezden kemikleşir. Arkusta ossifikasyon önce üst boyun omurlarında intrauterin 7. ve 8. haftalarda başlar ve tedrici olarak aşağı arkuslara uzanır. İlk ossifikasyon transvers çıkıntılarının oluşacağı yerde görülür ve burdan öne laminaya, arkaya spinal çıkıntıya yayılır. Birinci yılda her iki tarafın laminaı arkada kaynaşarak tek parça şeklini alır. Bu önce lomber bölgede daha sonra sırasıyla torakal ve servikal bölgede görülür. Üçüncü yılda üst boyun omurlarının gövdeleri her iki tarafta arkusla kaynaşır. Alt lomber bölgede bu işlem 6. yıla kadar sürer. Puberteye kadar bu primer merkezler büyümeye devam eder ve bu dönemde spinal ve transvers çıkıntının uçları ve gövdenin alt ve üst yüzleri kıkırdak halindedir. 16 yaşında bu kıkırdak kısımların her birinde olmak üzere toplam 5 sekonder merkez görülür. Bunlar da 25 yaşında omurganın kalanıyla kaynaşır.

Axis farklı olarak 5 primer 2 sekonder merkezden kemikleşir. Gövde ve arkusu diğer omurlarınki gibi iki arkus ve bir gövde olmak üzere 3 merkezden gelişir. Arkustaki merkez intrauterin hayatın 7.-8. haftalarında, gövdesinde ise 4-5. aylarında görülür. İntrauterin 6. ayında dens axis için iki merkez bulunur. Dens axis ile gövde arasında kartilaginöz bir disk bulunur. Bu disk periferden başlayarak gövde ile kaynaşır ancak santrali uzun yıllar kıkırdak olarak kalır. Lomber omurlarda ise processus mamillarislere ait 2 merkez bulunur (18).

## 2.3. Lomber Paraspinal Yaklaşım (Wiltse ve Spencer)

Posterior spinal füzyon omurganın arka elemanlarının dekortikasyonu ve greftlenmesi (interspinöz-paraspinoz) veya transvers süreçlerin dekortikasyonu ve greftlenmesi şeklinde yapılabilir. Transvers süreçler arasında yapılan artrodeze posterolateral füzyon adı verilir. Posterolateral füzyon modelinde transvers süreçlere ulaşmak için spinal kasların split geçildiği yöntem kullanılır. Bunu burr ile dekortikasyon ve kuyruk ya da iliak kanattan alınan otogreftlerin yerleştirilmesi takip eder. Posterolateral füzyon için hasta prone pozisyonda omurga masasına yatırılır. Karnın serbestçe sarkması intravenöz basıncı düşürür ve epidural venöz pleksusun kollapsı ile kan kaybı da azalır. Uygun omur seviyesinde orta hat cilt kesisi yapılır ve cilt ve cilt altı dokuları 1:500000 epinefrin solüsyonu infiltre ederek hemostaza

yardımcı olunur. Diseksiyon lumbodorsal fasyaya kadar derinleştirilir ve her iki yanda cilt cilt altı yana ekarte edilir. Fasya kesisi her iki taraf için orta hattın iki cm lateralinden yapılır. Fasya katları kesildikten sonra multifidus ve longissimus kasları arasından doğal bir klivaj planına girilir. Kas grupları arasında künt parmak diseksiyon kullanılarak L4-L5' deki faset eklemleri palpe edilir. İki kas grubu arasına otomatik gelpi ekartör yerleştirilir. Koter veya elevatör kullanılarak multifidusun transvers liflerini fasya bağlantılarından ayırılır. Beldeki transvers çıkıntılar, faset eklemler ve laminalar subperiostal olarak ortaya koyulur ve tüm yumuşak dokular sıyrılır. Diseksiyonu transvers proçesin önüne ilerletmemeye dikkat edilir çünkü çıkan spinal sinirler transvers çıkıntının hemen önünde uzanır ve yaralanabilir. Transvers proçesin tabanının üzerinden seyreden beldeki arter ve venlerden kaynaklanan kanamayı kontrol etmek için bipolar koter kullanılır. Lumbosakral omurganın unilateral veya bilateral dekompresyon ve füzyonu yapılır. Yara bir dren yerleştirdikten sonra kapatılır ve cil flepleri fasyaya kadar dikilerek ölü boşluğu ortadan kaldırılır (20).



Şekil 7. Lomber Paraspinal Yaklaşım (Wiltse ve Spencer)(22)

## 2.4. Kemik Greftleri Ve Füzyon

Tekniklerdeki ilerlemeler ve kemik greftlerinin inkorporasyon fizyolojisinin anlaşılmasına rağmen psödoartroz önemli bir problem olarak durmaktadır. İyileşme aşamalarında kalitatif açıdan farklı olarak kemik greftlemesinde 3 primer faz olduğu gösterilmiştir. Ek olarak dekortikasyon sahasına uzaklık ve vasküler içe büyümeye bağlı olarak füzyon kitlesinin farklı bölgeleri farklı oranlarda iyileşmektedir. Başlangıçta inflamatuvar faz esnasında dekortikasyondan kaynaklanan hematoma inflamatuvar hücrelerce doldurulmakta ve fibrovasküler stroma oluşmaktadır. Dekortike yüzeylerde membranöz kemik oluşmakta ve BMP-6 ve BMP-4, alkalen fosfataz ve osteonektin artmaktadır. İyileşme fazında artmış revaskülarizasyon, nekrotik kemiğin rezorpsiyonu, kondroblastik ve osteoblastik hücrelerin farklılaşmasını içermektedir. Bitişik iki transvers süreçten oluşan iki bölgeyi birleştirmek için endokondral kemikleşme olmaktadır. Bu fazda osteokalsin ve osteopontin seviyeleri pik yapar, BMP-6 da ise ikinci pik oluşmaktadır. Remodeling faz 6. haftada başlar. Minimal kartilaj oluşur, trabeküler kemiğin uzandığı yerlerden aşikâr olarak periferik kortikal kenar modifikasyonu olur. Genel olarak BMP-6 hariç gen ekspresyonunda düşüş mevcuttur. Hücresel düzeyde osteoprogenitör hücreler dekortike yüzeyler ve kemik greftlerinden gelmektedir. Bunu daha sonra osteoklastların kemik rezorpsiyonu ve osteoprogenitör hücrelerce oluşan osteoblastlarda osteoindüksiyon takip etmektedir. Yani kemik matriksi substratın trabeküler iskeletinde oluşmaktadır. Bu işlem ilk olarak vasküler içe büyümenin olduğu yerde olur ve bundan dışarı doğru gider. Oluşan yeni kemik Wolf kanununa göre remodele olmaktadır.

### Allogreftler Ve Ototgreftler

Travma, tümör cerrahisi, artroplasti, spinal cerrahi, kemik enfeksiyonları, konjenital anomalilerin tedavisi gibi ortopedinin her alanındaki rekonstrüktif işlemlerde kemik defektlerinin yerine koymak amacıyla kemik greftleri ve kemik ikameleri kullanılır. Greftler oto ve allogreftler olarak ikiye ayrılır. Kemik ikameleri ise doğal veya sentetik seramikler, demineralize kemik matriksi, kemik morfojenik protein (BMP), otolog kemik iliği, büyüme faktörleri, kompozit greftler başlıkları altında sınıflandırılabilir (23, 24).

Kemik greftinin başarısı oluşan yeni kemiğin yeniden şekillenmesi sonrası çevre kemik dokuyla bütünleşmesi (integrasyon) ve fonksiyon görebilecek yeterli mekanik dayanıklılığa sahip olması ile değerlendirilir.

Osteointegrasyon: Greftin alıcı kemik yüzeyine arada fibröz doku bulunmadan kimyasal olarak tutunabilmesidir.

Osteokondüksiyon: Greftin alıcı kemikten yeni oluşan kemiğe doğru ilerleyen vasküler ve perivasküler dokulara çatı oluşturarak destek vermesidir.

Osteoindüksiyon: Pluripotent hücrelerin osteoblastik hücrelere dönmesini uyarabilme kapasitesidir.

Osteogenezis: Transplantasyon sonrası greft içindeki hücrelerin canlılığını koruyarak yeni kemik oluşturabilmesidir. Yeni kemik oluşumu için yeterli sayıda osteoprogenitör hücre ortamda bulunmalıdır (25, 26).

Yukarıda açıklanan özelliklerin bir veya birkaçı greft materyallerinde bulunur, bu nedenle greft materyallerinin bu özellikler göz önünde tutularak kombinasyonları, maliyetin azaltılması ve tedavi başarısının artırılması gibi olumlu sonuçlar doğurur. Kemik iyileşmesi doku geriliminin sınırlı olduğu durumlarda optimum şekilde gelişir. Hastanın genel sağlık durumu, kullandığı ilaçlar, yaş, çevresel faktörler gibi birçok parametreden etkilenir (27).

Otolog kemik greftler; kansellöz, kortikal, vaskülarize kortikal ve kemik iliği şeklinde sınıflandırılabilir. Otolog kansellöz greftler halen en etkili greft materyali olarak kullanılmaktadır. İçinde osteojenik kemik ve kemik iliği hücrelerinin varlığı, osteokondüktif matriks proteinleri ve kollajen içermesi önemlidir. Ayrıca osteoindüktif olarak bilinmesine rağmen indüktif sitokin ve proteinlerin varlığı kanıtlanamamıştır. İliak kanat, gerdy tüberkülü, radius distali ve tibia distalinden temin edilebilir. İliak kanattan alınan greft sonrası majör komplikasyonlar % 8,6 ve minör komplikasyonlar %20,6 olarak rapor edilmiştir. Donör alan morbiditesi ve greftin sınırlı miktarda alınabilmesi sorun teşkil eder (28, 29). Bu sorunlar nedeniyle kemik grefti yerini tutabilecek maddeler araştırılmaya başlanmıştır. Bu maddelerin biyo-uyumlu, biyo-çözünür, osteokondüktif, osteoindüktif, yapı olarak kemiğe benzer, maliyeti düşük olması önemlidir.



Bu komplikasyonların oranlarının hayli yüksek olması nedeniyle, Reamer / Irrigator / Aspiratörün (RIA) tekniği gibi lokal kemik hasadı için yeni kemik toplama yöntemleri de geliştirilmiştir. Cerrahlar femur ve tibia arasında yer alan intramedüller kanaldan kemik grefti toplamak için kullanıldığında, otogreft çıkarma işlemindeki komplikasyon oranlarını % 6' ya kadar etkili bir şekilde azaltabilmişlerdir (30).

Kortikal greftlerin, kansellöz greftlere göre biyouyumu, porozitesinin azlığı nedeniyle damar yapılarına destek (osteokondüksiyon) özelliği ve içeriğindeki osteoblastik hücrelerin sayısı (osteojenik özelliği) daha azdır. Kortikal greftlerin mekanik olarak daha dayanıklı olması ve büyük defektleri doldurması avantajlarıdır. 5- 6 cm üzeri kayıplarda kortikal greftler, 12 cm üzerinde ise damarlı kortikal greftler tercih edilir.

Greft integrasyonu sırasında kırık iyileşmesine benzer şekilde kanama, inflamasyon, revaskülarizasyon, remodelizasyon basamakları bulunur. Kansellöz kemiğin başlangıçta yük taşıma özelliği yok iken greft üzerine biriken kemik kütlesi arttıkça ve wolf kuralları doğrultusunda gelişen remodelizasyon sonrasında dayanıklılığı artar. Kansellöz greft nakli sırasında trabeküler boşluktaki hücreler ölmesine rağmen yüzey osteoblastları hayatta kalır. Porozitesinin fazla olması nedeniyle alıcı sahadaki damar, osteoblast ve osteoblast öncülleri periferden greft merkezine doğru ilerler ve trabeküllerin kenarında osteoid yapmaya başlarlar. Ardından osteoklastlar aracılığıyla remodelizasyon işlemi başlar ve bu süreç 6 ay ile 1 yıl arasında tamamlanır (29, 31). Kortikal greftlerin ise periostunda az sayıdaki osteosit nakil sırasında ölür ve sadece osteokondüktif özelliği olan cansız iskelet görevi görür. Yeni kemik oluşumu için porozitenin artırılması için nekrotik osteonların rezorpsiyonu önemlidir ancak bu sırada dayanıklılığı azaltır ve greft kırılması, kaynama gecikmesi ya da kaynamama sorunlarının görülmesine neden olur. Başta dayanıklı olan kortikal greftler 6-18 ay arasında süren yeniden damarlanma ve remodelizasyon evrelerinde gücünün üçte birini kaybeder. Yaklaşık 2 yıl içerisinde eski gücüne tekrar kavuşur (31, 32).

Damarlı kortikal greftlerin ise trasnplantasyon esnasında hem arter hem de veni anastomoz edildiğinde osteositlerin % 90' ı canlı kalır ve integrasyon ve inkorporasyon için osteoklastik remodelizasyon görülmez. Bu nedenle damarsız kortikal greftlere göre ilk 6 haftalık dönemde daha dayanıklıdır. En sık tercih edilen damarlı greft fibula greftidir (25, 27, 29).

Kemik iliği tek başına ve diğer materyallerle beraber osteojenik greft olarak kullanılabilir. İçerisinde sitokinler, osteoblastik progenitörler ve hızlı revaskularize olan emilebilir fibrin matriks içerir. Muschler, Boehm (33), iliak kanattan aspire edilen kemik iliğini periferik kan ile 20- 40 kat seyrelttikten sonra aspirat başına 1000-1400 osteoprogenitör hücre bulunduğunu belirtmiştir. Kemik iliği aspirasyon sonrası bekletilmeden kullanılmalıdır. Connolly, Guse (34), 20 tane tibia kaynamama hastasına intramedüller çivi ve kemik iliği enjeksiyonu yapmış ve 18 olguda kaynama sağlamıştır.

Allogreftlerin doğal kemikle entegrasyonu otogreftlere kıyasla yavaştır, azalmış osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon gösterir. Allogreftler içerisindeki porozite ile progenitör ve endotel hücrelerine tutunma alanı sağlarken, osteoklastlar tarafından rezorbe edildiklerinde serbest kalan büyüme faktörlerini ve osteoindüktif özellik taşıyan kemik morfojenik proteinini de bulundurur. Demineralizasyon allogreft matriksindeki büyüme faktörlerinin biyoyararlanımını artırırken HIV bulaşını da engeler (35). Allogreft elde ederken yapılan yıkama işlemleri hücre sayısını ve immünojenik antijen ve viral hastalık kaynaklarını azaltırken, osteoindüktivite, osteokondüktivite ve kemiğin mekanik özelliklerini olumsuz etkiler. Tomford, Starkweather (36), 303 adet dondurulmuş kurutulmuş allogreft kullanılan hastada %6,9 bakteriyel enfeksiyon saptamıştır. Allogreftler, donör alan morbiditesine sebebiyet vermemesi; greft miktarının ayarlanabilmesi; jel, toz, fiber ve macun şekillerinde işlenebilmesi ile otogreftlere üstündür.

Allogreftler kadavradan ölümünün ilk 24 saati içinde alınarak -20 derece en az 1 yıl saklanarak immünojenik etkileri azaltılır. Dondurarak kurutmada immünojenite daha da azaltılır ancak mekanik dayanıklılık % 50 daha azdır. Tıbbi malzemelerin gama ışınları ile sterilizasyonu 25000 gray de yapılırken, taze donmuş kemik allogreftlerinin 30000 gray üzerinde HIV bulaştırıcılığının kalmadığı saptanmıştır (37). Dondurulup kurutulan ve gama ışınması ile sterilize edilen greftler daha kırılgan ve daha serttir. Bu nedenle masif greft gereken rekonstrüksiyonlarda bu preparatlar yerine taze donmuş greftler kullanılmalıdır. Gama ışın dozu arttıkça kırılganlık artar (38).

En sık olarak iliumdan alınan otolog kemik greftlerine ek olarak fibuladan, tibidan ya da lokal olarak alınan değişik allogreft tipleri mevcuttur. Bu allogreftlerin işlenmelerine ve biyomekanik özelliklerine bağlı olarak farklı osteoindüktif ve

osteokondüktif özellikleri mevcuttur. Tarihsel olarak tüm greftleme olaylarında füzyon kitlesi oluşturmada otolog greftlerin üstünlüğü kanıtlanmıştır. Bununla birlikte greft alımından kaynaklı morbidite ve sınırlı kemik alımı çeşitli allogreftlerin, kemik greft ikamelerinin ya da rekombinant insan BMP' lerinin gelişmesine sebep olmuştur.

Allogreft kemik, zayıf osteoindüktif fakat yüksek osteokondüktif olarak düşünülmelidir. Yapılacak başarılı füzyon allogreft tipine, füzyonun lokalizasyonuna ve hastanın yaşına bağlıdır. Strut greftler tatminkar füzyon oranları sağlar, bununla birlikte iyileşme otogreftten daha yavaştır ve daha uzun immobilizasyon süreleri veya ek stabilizasyon prosedürleri gerekir. Çok seviyeli interbody füzyonlarda eğer internal fiksasyon kullanılmaz ise nonunion ve çökme oranlarındaki yükseklikten ötürü, allogreft tercih edilmemelidir. Etilen oksit ile sterilize edilmiş allogreftler kullanılmamalıdır. Otolog kemik grefti için kemik stoğunun kısıtlı olduğu veya otojen kemik alımının mümkün olmadığı paralitık hastalarda allogreft kullanımı uygundur. Allogreftlerde hastalık geçişi az olmasına rağmen taze dondurulmuş greftlerde nispeten yüksektir. Taze allogreftler immün reaksiyon gelişme riski vardır ve eklem yüzey rekonstrüksiyonu için kullanılabilir.

### **Kemik Greft İkameleri**

Füzyon sırasında oluşabilecek problemlerin üstesinden gelmek için, çeşitli iskeleler, büyüme faktörleri, kök hücreler veya kemik rejenerasyonu için gen modifiye edilmiş kök hücreleri içeren doku mühendislik materyalleri, otojen kemik greftinin yerine alternatif tedavi olarak önerilmiştir.

### **DBM ve BMP**

Allogreftte ek olarak ticari ürünler arasında DBM bulunmaktadır. Bu ürünlerin hayvan modellerinde çeşitli osteokondüktif materyallere eklendiklerinde füzyonu artırdığı gözlenmiştir. İyi kontrollü insan çalışmaları azdır. DBM osteokondüktiviteye ve osteoindüktiviteye sahiptir, ancak yapısal bütünlükten yoksundur. BMP' ler DBM' nin osteoindüktif kapasitesini oluşturur. DBM kemiğin asit ile ayrıştırılmasından elde edilir. Geride kalan komponentler osteoindüktif

büyüme faktörleri (en önemlisi BMP'ler), tip 1 kollajen ve nankanselöz proteinlerdir. DBM hiç mekanik destek sağlamamaktadır ve kullanımını sınırlıdır. DBM' e ek olarak değişik seramik formları kullanılmaktadır. Bu seramikler primer olarak hidroksiapatit ve trikalsiyumfosfat formundadır ve blok ve granüler formda elde edilebilirler. Değişik formları mevcut olmakla beraber gliserolle kombine olan DBM' nin nörotoksik ve nefrotoksik özelliklerine dikkat edilmelidir (39, 40). DBM, rekonstrüksiyonlarda kemik kaybı fazla ise otolog grefti artırmak ve yoğunlaştırmak için kullanılabilir. Ayrıca perkütan olarak kemik iliği ile karıştırılıp kullanımı da yararlıdır (28). Price, Connolly (41), skolyoz olgularında posterolateral omurga füzyonunu değerlendirirken DBM ve kemik iliği kompozitinin iliak krest otogreftine benzer şekilde performans gösterdiğini belirlemiştir.

Kemik Morfojenik Protein (BMP), *invivo* kemirici testlerinde ektopik kemik formasyonunu indükte etme yeteneğinde olan bir grup düşük molekül ağırlıklı non-kollajen glikoproteinlerdir. Bu protein grubu çok sayıda büyüme ve farklılaşma faktörü içeren TGF- $\beta$  ailesinin üçte birinden fazlasını oluşturur. BMP' ler tüm kemik proteinlerinin % 0,1' ini oluşturur. DBM, BMP'lerin karışımından oluşur ve immünojeniktir. Rekombinant gen teknolojisi ile BMP' ler ayrı ayrı üretilebilmiştir. Çeşitli rekombinant insan BMP' leri bulunmaktadır fakat rh-OP-1, rhBMP-2 ve rhBMP-7 en çok üzerinde çalışılmıştır. BMP-2 ve BMP-7 gibi kemik morfogenetik proteinleri osteoindüktif açıdan güçlüdür ve ticari olarak temin edilebilir. ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından omurga prosedürlerinde klinik kullanım için onaylanmıştır. Hazırlanmasında allojen kemik 74-420 jxm büyüklüğünde partiküllere ayrıldıktan sonra 0,5 N HCL ile demineralize edilir. Daha sonra steril su, etanol ile yıkanır ve gama ışını veya etilen oksit ile sterilize edilir (42, 43). Osteoindüktivite ekstraselüler matriksteki protein ve büyüme faktörleriyle gerçekleşir. Boden ve ark. spinal füzyonda rhBMP-2 ile ilgili ilk insan çalışmasının olumlu sonuçlarını bildirmiştir (44).

BMP' nin osteojenik progenitör hücre yüzeyinde bulunan reseptörlerine bağlanması, endokondral ossifikasyonu tetikleyen hücre içi bir kaskada yol açar. Hiperinflamasyon reaksiyonu ve istenmeyen ektopik kemik oluşumu gibi lokal yan etkilerin şu anda kullanılan dozlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Boden, Zdeblick (44), spondilolistezisli hastalarda rh-BMP-2 çalışmış ve olumlu sonuçlar elde etmiştir. Vaccaro, Chiba (45), rhBMP-2 ve OP-1'in anterior ve posterolateral spinal

füzyonda faydalı olduğunu göstermiştir. Yong ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada rhBMP-2 içeren bir polikaprolakton iskele koyun modelinde otogreft kontrolünden daha iyi füzyon sergilemiştir (46). Kemiğin ekstraselüler matriksinden elde edilen büyüme faktörlerinin (DBM, BMP) yanı sıra kan dolaşımında mevcut başka büyüme faktörleri de kemik oluşumunu ve iyileşmesini etkiler. BMP'leri içeren TGF-B en sık çalışılan büyüme faktörüdür. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)' nün tavşan tibialarındaki çalışmasında olumlu sonuçlar vermiştir. Fibroblast büyüme faktöründe (FGF) klinikte kullanımı mevcuttur (47, 48).

### **Seramik Matrisler**

1990' lı yıllarda, deniz omurgasız olan mercanların, kemikle çarpıcı şekilde benzer kortikal- kansellöz kemik yapısını taklit eden mikroskobik gözenekli bir yapı ihtiva ettikleri keşfedildi. Chiroff, White (49), bu mercanların kemik grefti ikamesi olarak kullanılmasını önermiştir. Seramikler bu mercanlardan sonra adlandırılmış ve kalsiyum sülfat [hidroksiapatit (HA) ve trikalsiyumtan fosfat (TCP)], sığır kollajeni, doğal mercan, kalsiyumkarbonat veya bunların bir kombinasyonundan oluşmuştur. Seramik yapı iskeleleri osteokondüktiftir, biyolojik olarak parçalanabilir ve enfeksiyon ya da donör bölgesi morbiditesi riski yoktur. Ek olarak, seramikler toksik ve immünojenik değildir, kolayca sterilize edilirler ve birçok farklı ebat ve şekillerde biçimlendirilebilirler. Seramiklerin dezavantajları, sınırlı makaslama ve kompresif dayanımlarına sahip olmalarıdır. Seramikler ne osteojenik ne de osteoindüktif değildir. Ancak yüksek kalsiyum fosfat iyon konsantrasyonu, yani TCP nin ortamda bulunması osteoklastları uyarır. Böylece osteoblastik aktivite de artacağından yeni kemik oluşumu meydana gelir. Gözenek boyutları (100-500 nm) hücre göçü ve besin / atık değişimi için kritiktir. TCP hızlı çözünüp rezorbe olabilirken, HA yavaş (yılda %5-10) rezorbe olur. (24, 27).

### **Diğer**

Tip 1 kollajen kemik ekstraselüler matriksinde en sık bulunan proteindir. Yüzeyinde minerallerin depolandığı ve diğer matriks proteinlerinin bağlandığı alanlar mevcuttur. Osteoprogenitör hücrelerin uygulanmasında taşıyıcı olarak kullanılabilirler. Kemik iliği ile beraber kullanımında olumlu sonuçlar ortaya çıkmıştır. Otojen greftle karıştırılarak greft miktarının artırılmasında da kullanılabilir.

Biyoaktif camlar daha çok periyodontal cerrahide kullanılır. Silikondioksit; kalsiyum oksit, ve pirofosfattan oluşur. Kollajen, büyüme faktörleri ve fibrine bağlanarak osteojenik hücrelerin ilerlemesini sağlayan poroz matriks oluşturur.

Hidrojeller, doku mühendisliği arenasında da büyük bir umut vaat etmektedir. Hidrojeller, değişken mekanik ve bozunma özelliklerine sahip, yüksek oranda hidratlanmış polimerlerden oluşur. Hidrojeller, besin maddelerini çevreye salarak veya füzyonun uyarılması için bir birleşmeyle arasındaki boşluğu doldurarak çalışabilir. Okamoto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, posterolateral füzyon sıçan modelinde, otogreft ile trikalsiyum fosfat ve büyüme faktörleri ile takviye edilmiş bir jelatin hidrojel karşılaştırılmış ve önemli bir osteojenik değişiklik olmadığı görülmüştür (50). Bu alan yeni yeni büyümeye başlasa da, omurga füzyonu sırasında büyüme faktörlerinin kontrollü salınım yeteneği hidrojel omurga füzyonu için çekici bir iskele yapar.

Multipotent mezenkimal kök hücreler (MSC' ler) veya gen modifiyeli mezenkimal kök hücreler de kemik füzyonunun uyarılmasında etkinlik gösterirler ancak sonuçlar tutarsızdır. Bazı çalışmalar MSC' lerin çeşitli yapı iskeleleri ile birleştirilmesiyle kemik oluşumunun hızlandırıldığını göstermiştir. Tersine, literatürdeki diğer araştırmalar nakledilen bölgede sadece birkaç MSC' nin tutulduğunu ve aşılama yeteneğinin hücre atılımı ve ölüm nedeniyle düşük olduğunu bildirmiştir. Ayrıca kök hücrelerin hazırlanması kolay değildir ve klinik uygulama sınırlıdır.

Gen tedavisi ile ex vivo ve in vivo olarak DNA ve RNA' nın hücre içine transferi mümkündür. Kemik iyileşmesindeki bazı genler (TGF-B, LMP-1 ve BMP-2), vektörler yardımıyla transfer edilebilir (51). Viggeswarapu, Boden (52), LMP-1' i adenoviral vektörle transfer etmiştir. Bu gen tedavisi ile sistemik ve lokal kemik yapımı artarak kırık iyileşmesi ve füzyon oranlarında artma meydana gelmiştir (45). Omurga füzyonunda osteoindüktif ve osteojenik faktörleri kodlayan genler hedeflenebilir. Hücreler daha sonra osteoindüktiviteyi maksimuma çıkarmak için hedef proteini hücre dışı ortama salıverir. Gen terapisinin birçok potansiyel klinik faydası vardır: nispeten düşük maliyetlidir, otojen hücrelerin kültürlenmesini gerektirmez ve transdüksiyon tekniği nispeten basittir. Gen tedavisi ile bağlantılı ana dezavantaj, transdüksiyonun in vivo değerlendirilmesinin zor olmasıdır. Gen terapisinin, omurga füzyonu için bir hayvan modelinde in vivo olarak başarılı olduğu

kanıtlanmıştır. Alden ve arkadaşları, BMP-2 genini çıplak sıçanların paraspinal bölgesine enjekte etmiş ve enjeksiyondan 12 hafta sonra endokondral kemik oluşumunu gözlemlemişlerdir (53). Benzer bir çalışmada, Helm ve arkadaşları, çıplak sıçanların paraspinal kaslarına BMP-9 genini enjekte etmişlerdir. Enjeksiyon yapıldıktan 16 hafta sonra enjeksiyon bölgesinde kemik oluşumu gözlenmiştir (54). Bu çalışmalar, gen terapisinin, spinal füzyon uygulamasında ümit verici olduğunu göstermektedir. Posterior spinal füzyon için, Boden ve ark, ex vivo olarak LIM mineralizasyon proteini (LMP-1) ile MSC'yi desteklemiş ve başarılı spinal füzyon rapor etmişlerdir (55). Adenovirüsler, yüksek transfeksiyon kapasitesi ve büyük miktarlarda sitokin üretme kabiliyeti nedeniyle kemik iyileşmesi için en yaygın viral dağıtım aracıdır (56).

## **2.5. Trombosit İçeren Kan Ürünleri**

Trombosit konsantrasyonlarının net bir şekilde sınıflandırılması için üç ana parametre gereklidir. İlk parametre hazırlama kitleri ve kullanılan santrifüj protokolü ile ilgilidir. Santrifüjün büyüklüğü, prosedürün süresi, cihazın ve kitlerin maliyeti, günlük cerrahi uygulamada bu tekniklerin tekrarlayan kullanımı göz önüne alındığında önemli faktörlerdir. Kitin ergonomisi ve işlemin karmaşıklığı da kilit parametrelerdir, çünkü karmaşık prosedürler potansiyel olarak yanlış kullanım tehlikesi altındadır, bu da tekrarlanamaz sonuçlara yol açar. Bu nedenlerden dolayı, otomatikleştirilmiş sistemler geliştirilmiştir ve ticari olarak temin edilebilir.

İkinci parametre konsantrenin içeriği ile ilgilidir. Kullanılabilir konsantrenin nihai hacmi, ilk kan hasatına bağlıdır. Trombosit ve lökositlerin toplanmasındaki verimlilik ve bunların tüm süreç boyunca korunması, ürünün temel farmakolojik özelliklerini etkiler ve potansiyel uygulamalarını gösterir.

Üçüncü parametre trombosit ve lökosit konsantrasyonunu destekleyen fibrin ağı ile ilgilidir. Fibrin ağının yoğunluğu esas olarak hazırlama sırasında fibrinojenin konsantrasyonu ile belirlenir. Protokollerin çoğu, uygun cerrahi uygulamaya izin veren ancak gerçek bir fibrin destek matriksi olmayan düşük yoğunluklu bir fibrin jeline yol açar. Buna karşılık, yüksek yoğunluklu bir fibrin ağı, trombosit konsantrasyonunun bir biyomateryal olarak kabul edilebileceği ve fibrin matriksinin kendisinin potansiyel iyileştirici etkileri olabileceği anlamına gelir.

## **Trombosit Bakımından Zengin Plazma**

Trombosit bakımından zengin plazma (PRP), periferik kanın santrifüjlenmesiyle elde edilebilen az miktarda plazmaya sahip otolog trombosit konsantrasyonudur. Otolog PRP, ilk kez 1987 yılında, açık kalp ameliyatından sonra Ferrari tarafından, homolog kan ürünlerinin aşırı transfüzyonunu önlemek için kullanılmıştır. PRP içerisindeki trombositlerin degranülasyonu ve büyüme faktörlerinin serbest kalması, kırık iyileşmesini başlatır. Trombositlerde, PDGF-AB, TGF- $\beta$ 1 ve VEGF gibi hücre çoğalmasını, matris remodelizasyonunu ve anjiyogenezini uyarabilen çeşitli osteoindüktif büyüme faktörlerinin mevcut olduğu bilinmektedir. Bu büyüme faktörleri, mezenkimal kök hücre ve osteoblast proliferasyonunu destekleyerek kemik iyileşmesini artırır (57, 58). Birçok çalışmada PRP'nin kemik füzyonundaki etkinliği incelenmiştir ancak sonuçlar tutarlı değildir. Bazı yazarlar PRP ile kemik oluşumunu ve doku iyileşmesini iyileştirdiğini bildirmiş olsalar da diğerleri daha az başarılı olmuşlardır. Bu değişken sonuçlar, muhtemelen ilave standardize PRP protokolleri, hazırlıkları ve tekniklerine duyulan ihtiyaçtan kaynaklanmaktadır (59).

PRP, normal tam kandaki trombosit sayısının 4,7 katına ve Plateletten Fakir Plazmaya (PPP)'ye göre çeşitli büyüme faktörlerinin konsantrasyonunun iki ila on katına sahiptir. Bu otolog büyüme faktörü konsantresi, trombositlerin ultra yoğunlaştırılmasıyla hazırlanır ve lomber omurga füzyonunda yeni kemik oluşumunu arttırdığı bildirilmiştir (60). PRP'deki trombosit konsantrasyonu, PRP'nin kemik oluşumuna etkisini belirler. PRP'deki düşük trombosit konsantrasyonunun kemik oluşumunu uyarda sınırlı etkiye sahip olduğu bilinirken; yüksek konsantrasyonda trombositin osteoblast aktivitesi üzerinde inhibe edici ve sitotoksik etkilere sahip olduğu görülmüştür. Tipik olarak bir kan örneği % 93 RBC, % 6 Trombosit ve % 1 WBC içerir. PRP ise, iyileşme sürecinde daha az faydalı olan RBC'yi % 5'e düşürerek ve iyileşmeyi teşvik etmek için trombositleri % 94'e yükselterek kan oranını tersine çevirmektedir. Normal trombosit konsantrasyonu 200,000 trombosit/ $\mu$ l'dir. Çalışmalar, klinik etkililiğin, asgari 4 kat artışla beklenebileceğini göstermiştir (1 milyon trombosit/ul). Hafif değişkenlik, büyük ölçüde üreticinin donanımına bağlı olarak trombositleri konsantre etme kabiliyetine bağlıdır (59).



Liao (61) ve ark, PRP' nin tam kandan daha fazla trombosit içerdiğini ve in vitro olarak işleyen çeşitli büyüme faktörlerine sahip olduğunu göstermiştir. PRP ile beraber kullanılan kollajen- $\beta$ -TCP-HA iskelesinin, sıçan modelinde spinal posterolateral füzyonu başarabileceğini ve gelecekte klinik olarak otojen kemik greftlerine alternatif olabileceğini göstermiştir.

Çalışmalar, PRP' nin inflamasyon, postoperatif kan kaybı, enfeksiyon, narkotik gereksinimler, osteogenez, yara ve yumuşak doku iyileşmesini etkileyebileceğini göstermektedir. Vasküler yaralanma bölgelerinde lokal hemostazın yanı sıra, trombositler yumuşak doku iyileşmesinde ve kemik mineralizasyonunda önem arzeden bol miktarda büyüme faktörü ve sitokin içerir (59).

Mevcut tüm PRP tekniklerinin ortak noktaları vardır: Kan toplama işlemi müdahaleden hemen önce antikoagülanla yapılır ve numune hemen santrifüjleme ile trombosit konsantrasyonuna dönüştürülür. Bu işlem ile kan; altta kırmızı kan hücreleri (RBC) , süpernatanda aselüler plazma (PPP, trombosit fakir plazma) ve aralarında trombositlerin konsantre olduğu buffy coat (BC) adı erilen üç katmana ayrılır. Bir sonraki adım, sayısız protokol arasında değişmekle birlikte, yalnızca "buffy coat" katmanı toplamak için hem RBC katmanını hem de PPP' yi atma girişimidir. Trombosit konsantresi daha sonra, konsantre trombositlerin yoğun şekilde aktivasyonunu ve fibrin polimerizasyonu ile jelleşmesini sağlamak için trombin ve kalsiyum klorür ile karıştırılır. Bu aşamada trombosit sitokinleri normal olarak salınır. PRP üretimi için açıklanan protokollerde toplanan trombosit konsantrasyonunu arttırmak için genellikle çift santrifüjleme kullanır.

### **Lökositten Fakir ya da Saf Trombosit Zengin Plazma (P-Prp)**

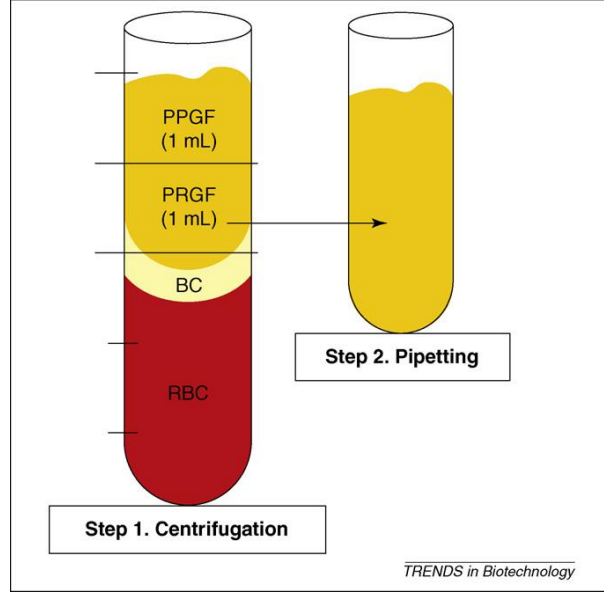
Trombosit konsantreleri üretmenin ilk yöntemi, ya aralıklı bir akış düzeninde hastanın makineye bağlı kaldığı ve kan filtresinin istenen trombosit miktarına ulaşmaya kadar çalışmaya devam ettiği bir hücre ayırıcı kullanmak veya antikoagülanla toplanmış bir kan torbasıyla başlanılan plazmaferezdir. Trombositler, lökositler ve RBC' ler gibi farklı kan bileşenleri ilk olarak PPP' den ayrılır ve daha sonra hastaya tekrar infüze edilebilir. Entegre optik okuyucu serumdaki ilk buffy elemanları tespit ettiğinde, bunlar otomatik olarak trombosit konsantresi (PRP) olarak ayrı bir torbaya toplanır. Optik okuyucu, RBC elemanlarını tespit ettiği anda,

trombosit koleksiyonu kesilir ve lökositler ve bazı artık trombositlerle karıştırılan RBC' ler, tekrar infüzyondan önce üçüncü bir ayrı toplama torbasına yönlendirilir. Bu yöntem 450 mL tam kandan yaklaşık 40 mL PRP elde edilmesini sağlar. Hastanın makineye bağlı kaldığı aralıklı akışlarla, 300 mL'ye kadar PRP toplanabilir. Bu karmaşık teknolojinin kullanılmasına rağmen, nihai PRP her zaman artık RBC' ler ve lökositler içerir. Ek olarak, bu protokol zahmetli ve emek yoğunudur ve genellikle hematologların yardımını gerektirir.

### **Manuel P-PRP protokolü: Anitua'nın PRGF' si**

Saf PRP (P-PRP)' nin manuel üretimi için, PPP ve yüzeysel BC başka bir tüpe aktarılır. Yüksek santrifüj kuvvetinde santrifüjlemeden sonra, PPP katmanının çoğu atılır. Nihai P-PRP konsantrisi, fibrin bakımından zengin bir plazmada süspansiyon edilmiş BC' nin (çok sayıda trombosit içeren) fraksiyonundan oluşur. Lökositlerin çoğu toplanmaz.

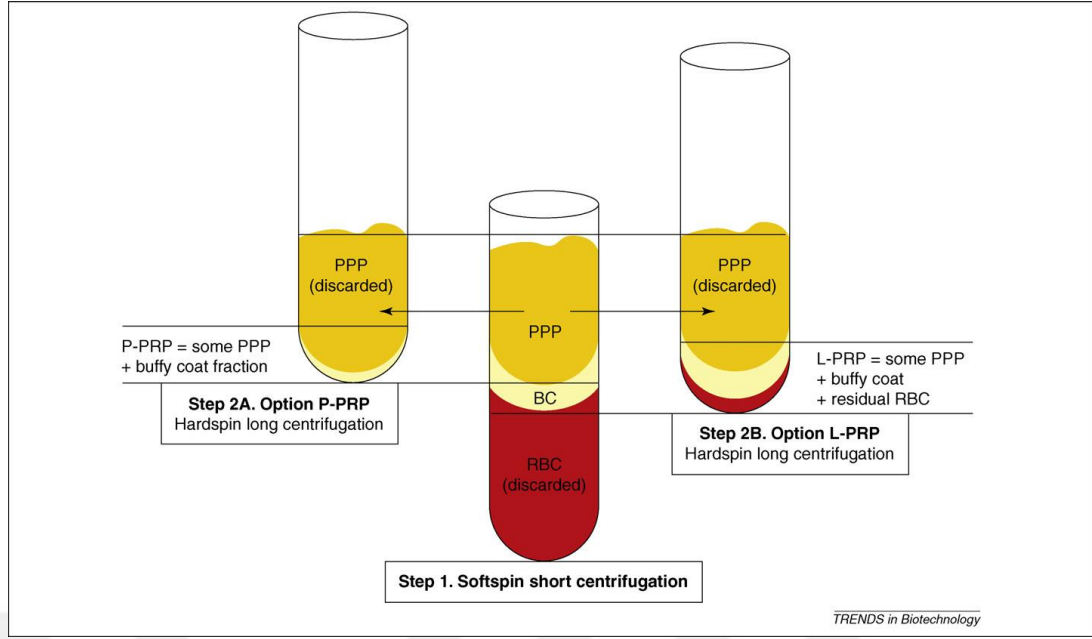
İlk trombosit konsantrasyon protokollerinden biri olan PRGF (Büyüme faktörlerinden zengin plazma) 1999 yılında Anitua (62), tarafından tanımlanmıştır. Bu protokolda, RBC' ler, BC ve aselüler plazma olmak üzere üç tipik katmanı elde etmek için venöz kan toplanır ve birkaç küçük tüpte santrifüjlenir. Aselüler plazmanın üst kısmına, büyüme faktörlerinden zayıf plazma (PPGF) denir ve turbülans oluşturmamak için her tüpten dikkatli pipetleme ile atılır. Kalan plazma PRGF olarak adlandırılır ve sadece göz ile seçili bir pipetle toplanır (Şekil 6). Hastanın tüm PRGF fraksiyonunu toplamak için her biri olası pipetleme ve kullanım hatalarıyla ilişkili birkaç pipetleme adımı gereklidir, bundan sonra % 10' luk bir kalsiyum klorür çözeltisi ile fibrin polimerizasyonu indüklenir. 15 ila 20 dakika sonra, hemen kullanılması gereken kararsız bir PRGF jeli oluşur. Bu yaklaşımın amacı lökositlerin toplanmasından kaçınmaktır, ancak teknik olarak kesin olmaması ve yeniden üretilmeyen sonuçlara yol açma tehlikesi olumsuz yönleridir. Ayrıca, düşük trombosit toplama verimliliğine de yol açar, çünkü trombositler ve lökositler, düşük kuvvette santrifüjlemeden sonra ara tabakada birlikte bulunur. Anitua'nın PRGF metodu, lökosit fakir PRP hazırlanması için ucuz bir manuel protokol olmasının yanında prosedürün tekrarlanabilirliği problemlidir (63).



Şekil 8. Manuel modifiye P-PRP protokolü: Anitua'nın PRGF' si

### Lökosit ve Trombositten Zengin Plazma (L-PRP)

Bir hücre ayırıcısı olmadan, lökositlerin ortadan kaldırılması zordur ve elde edilen trombosit konsantreleri bu nedenle başlangıçta arzu edilmeyen yüksek miktarda lökosit içerir. İlk santrifüjleme aşaması, kan bileşenlerini klasik üç katman olan RBC, BC ve PPP' ye ayırır. PPP ve BC katmanları daha sonra dikkatlice toplanır, RBC kontaminasyonu önlenir ve numuneyi tekrar bileşenlerine ayıran, yüksek hızda ikinci bir santrifüjleme basamağına tabi tutulması için başka bir tüpe aktarılır. İkinci santrifüjleme adımından sonra, PPP katmanının çoğu gözle seçilerek atılır. Bu yöntemle elde edilen PRP konsantresi, yüksek miktarda trombosit, lökosit ve dolaşımdaki fibrinojenden oluşur, fakat eser miktarda kalıntı RBC' ler de içerir. Daha sonra konsantr sığır trombin ve kalsiyum klorür uygulanır. Tüm bu protokoller, önemli manuel işlemler gerektirir; bu, hazırlık işleminin zaman alıcı olduğu anlamına gelir ve ayrıca, yalnızca küçük miktarlarda L-PRP elde eder. PPP fraksiyonunun bir kısmı korunabilir: fibrinojen içerir ve nihai L-PRP hacminde bir artışa izin verir. Trombositler ve lökositler bu protokollerde tipik olarak iyi korunur ve konsantr edilir, ancak yöntemin başarısı operatöre bağlıdır ve sonuçlar her zaman güvenilir şekilde tekrarlanamaz. BC katmanı tamamen toplanmazsa, trombosit toplama etkinliği düşer ve L-PRP yerine bazen P-PRP üretilir (63).



**Şekil 9.** İki aşamalı santrifüleme prosedürü kullanılarak trombosit zengin plazma (PRP) protokolü.

### **P-PRP veya L-PRP Farkları, Potansiyel uygulamalar ve tartışmalar**

PRP'lerin kullanımını içeren çoğu çalışmada, temel iki aşamalı santrifüj işleminin santrifüleme kuvvetlerine (160 g ila 3000 g) ve süresine (ilk santrifüleme için 3 ila 20 dakika) göre değiştiği farklı kurum içi protokoller kullanmıştır. Bu parametrelerin tanımı sıklıkla ampirik görünmektedir ve bu teknik verilerin çapraz incelenmesi bir çıkmazdır. Ayrıca, gerçek deneylerin P-PRP ile mi yoksa L-PRP ile mi yapıldığını değerlendirmek çok zordur. İlk yayınlanan in vitro çalışmalar, PRP'lerin osteoblastlar, fibroblastlar, tendon hücreleri, kondrositler, periodontal ligament hücreleri ve kemik mezenkimal kök hücreleri (BMSC'ler) dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinin çoğalmasında uyarma eğilimini gösterdi. PRP'lerin farklılaşmadaki etkisi de tartışmalıdır çünkü bazı çalışmalar osteosteoblastik farklılaşmanın uyarıldığını göstermiş, bazıları ise önleyici bir etki bildirmiştir. In vitro çalışmalarının aksine birçok yazar PRF'nin in vivo olarak daha kısa etki süresinin olduğunu düşünmektedir. En iyi proliferasyon sonuçları, in vitro olarak fizyolojik trombosit miktarlarıyla, yani kan konsantrasyonunun 2,5 katına eşdeğer bir trombosit konsantrasyonuna sahip bir PRP için elde edilmiştir. Daha yüksek trombosit konsantrasyonları olumsuz etkilere neden olmuştur. Bununla birlikte, doza bağlı etkiler hakkındaki veriler sınırlıdır ve trombosit konsantrasyonunun fibrin ve lökosit içeriği doğru bir şekilde tanımlandıktan sonra ayrıca araştırılmalıdır. Klinik

çalışmalar, trombosit jellerinin iyileşme süresini kısaltabileceğini, ameliyatla ilgili şişlik ve ağrıyı azalttığını, yumuşak dokuların onarımını hızlandırabildiğini ve kısa sürede kemik rejenerasyonunu artırabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte, bütün bu faydalar, basit fibrin yapıştırıcılarının kullanılmasıyla da gözlemlenebilir. İliak krestten toplanan BMSC' lere uygulanan PRP' nin BMSC' lerin çoğalmasında kuvvetle uyardığı ancak farklılaşmalarını inhibe ettiği gösterilmiştir. BMSC' ler ve PRP' nin kullanıldığı doku mühendisliği yöntemleri, rekonstrüktif kraniofasiyal cerrahi veya ortopedi alanlarında kullanılabilir (64).

L-PRP ve P-PRP trombosit konsantreleri arasındaki temel farklar, lökosit içerikleri ve lökositlerin proliferasyon, farklılaşma, bağışıklık ve enfeksiyon üzerindeki potansiyel etkileri ile ilgilidir. Farklı protokollerdeki büyük değişkenlik nedeniyle, elde edilen sonuçlar hiçbir zaman nihai konsantratin lökosit içeriği anahtar bir parametre olarak kullanılarak analiz edilememiştir. Lökositlerin gözlenen genel etkiye olan katkısı henüz netleşmemiştir, ancak sinerjik etkiler varsayılabilir (63).

PRP' deki lökositlerin antiinfeksiyöz ve immün düzenleyici olarak kilit rolü mevcuttur. Antiinfeksiyöz etkisinden başka, lökositler büyük miktarda VEGF üretir. Trombositlerin; VEGF, fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi anjiyogenez uyarıcıları ve endostatin ve trombospodin-1 gibi inhibitörleri benzer miktarlarda içerdiği bilinmektedir. Lökositlerden kaynaklanan PRP hazırlanmasında ilave VEGF, anjiyogenezin teşviki için çok önemli olabilir. Lökosit içeriği, eklemlerde kullanıldığında bile, olumsuz etkileri tetiklemiyor veya PRP' nin potansiyel olarak faydalı etkilerini bozmuyor gibi görünüyordu. Son araştırmalar, L-PRP' nin anabolizmi ve tendonların yeniden biçimlenme kapasitelerini uyarabildiğini ve tendonit tedavisi için enjekte edilmiş formda başarıyla kullanılabileceğini göstermiştir. Enjekte edilen L-PRP, uzun kemiklerin gecikmeli iyileşmenin tedavisi için de kullanılabilir. L-PRP' lerin kontrolsüz bir immün reaksiyonu bildirilmemiştir ve bunun aksine, bunların kullanımı tedavi edilen bölgelerin ağrı ve inflamasyonu azaltabilmiştir.

Fibrin matriksinin ve kompozisyonunun yoğunluğu, herhangi bir trombosit ürününün bir başka anahtar parametresidir. Fibrinojen konsantrasyonu, farklı yöntemler arasında önemli ölçüde farklılık gösterir; örneğin, P-PRP protokollerinde, fibrinojen esasen trombosit aktivasyondan sonra bir granülden kaynaklanır ve nihai fibrin konsantrasyonu düşüktür, oysa diğer protokollerde, dolaşımdaki fibrinojen de toplanır ve nihai fibrin ağrını güçlendirir. Trombosit konsantreleri, karmaşık bir fibrin

matriksinde trombosit ve lökositlerin bir topluluğu olarak bir bütün olarak analiz edilmelidir (63).

### **Fibrin Yapıştırıcılar**

Yaraları kapamak ve iyileşmeyi teşvik etmek için kandan türetilmiş ürünlerin kullanılması, kırk yıl önce tarif edilen ve konsantre fibrinojenden (trombin ve kalsiyum tarafından indüklenen polimerizasyon) oluşan fibrin yapıştırıcılarının kullanımı ile başlamıştır. Günümüzde, Tisseel (Baxter, ABD) gibi insan plazmasından hazırlanan fibrin yapıştırıcılar yaygın olarak kullanılmaktadır. Otolog fibrin yapıştırıcılar kontaminasyon riskini önlemek için en iyi seçenek olarak kabul edilir, ancak karmaşıklığı ve üretim protokollerinin maliyeti nedeniyle kullanımları çok sınırlı kalır. Sonuç olarak, iyileşmeyi arttırmak için Whitman, Berry (65), tarafından tarif edilen fibrin yapıştırıcıların yerini alan trombosit konsantrelerinin kullanımı son on yılda önemli ölçüde artmıştır.

Fibrin yapıştırıcıları her şeyden önce, yara sınırlarının kapatılmasında, genel olarak kutanöz tekrar uygulamalarda ve plastik cerrahi işlemlerinde kullanımlarıyla iyi bilinmektedir. Cerrahlar bu nedenle, iyileşmeyi arttırmak için adeziv molekülün mekanik özelliklerini ve fibrin biyolojik özelliklerini kullanırlar. Bu yapıştırıcılar ayrıca oral ve çene-yüz cerrahisinde özellikle iyi tarif edilmiş ve sıkça kullanılmıştır. İyileşmeyi hızlandırma kapasitesine ek olarak, fibrin yapıştırıcı ile sızdırmazlık, geleneksel olarak postoperatif hematomu azaltmak için kullanılır. Diğer birçok cerrahi disiplin, bu yapıştırıcıların, insan kullanımından önce hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, birkaç cerrahi alanda uygulanmasına çalışılmıştır. Sonuç olarak, bu katkı maddeleri, temel biyolojik aktiviteleri doku yapışması olan ve biyolojik olarak parçalanabilir otolog fibrin yapıştırıcısıdır. Aslında, Tisseel' e benzer bir endüstriyel üründe olduğu gibi yüksek fibrinojen oranlarını endüstriyel olmayan bir teknik kullanarak elde etmek zordur. Tayapongsak, O'Brien (66), kemik greft fragmanlarının koherent bir kitlede (postoperatif kemik sekestrumundan kaçınmak için) korunmasına yardımcı olan otolog fibrin yapışkanlarını tarif etti. Trombosit konsantrelerinin kullanımı, büyüme faktörleriyle hücre tedavisi kavramına dayanarak, otolog fibrin yapıştırıcılar hakkındaki teknolojik araştırma ihtiyacını yeniden doğurdu.

## **Trombosit Bakımından Zengin Fibrin**

Trombosit konsantrasyon teknolojilerinin geliştirilmesi, basitleştirilmiş ve optimize edilmiş üretim protokolleri ile yeni birçok fibrin yapıştırıcı ve protokol geliştirilmiştir. Choukroun'un PRF' si (trombosit bakımından zengin fibrin) bu protokollerin en son geliştirilenidir. Burada, herhangi bir antikoagülan olmadan kan toplanır ve hemen santrifüj edilir. Daha sonra doğal bir pıhtılaşma işlemi gerçekleşir ve kanın herhangi bir biyokimyasal modifikasyonuna ihtiyaç duymadan, antikoagülan, trombin veya kalsiyum klorür gerekmeden lökosit ve trombosit bakımından zengin bir fibrin (L-PRF) pıhtısının toplanmasına izin verir ve otolog bir sikatrisyel matriks gibi çalışır. Bu teknik şimdiye kadar geliştirilen en basit ve aynı zamanda en ucuz protokoldür (63).

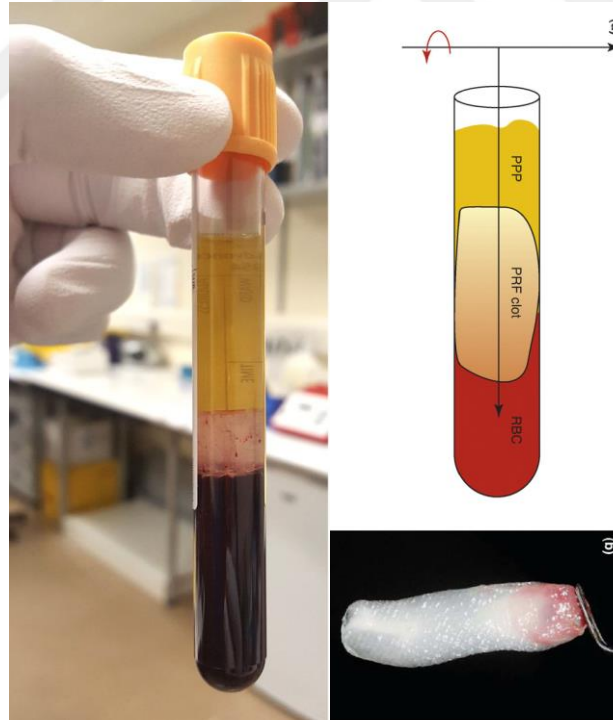
## **Lökositten Fakir ya da Saf Trombosit Zengin Fibrin(P-Prf)**

Bir transfer cihazı ile birlikte, biri kan alımı için diğeri PRF pıhtılaşması için iki tüp gereklidir. Antikoagülan ve özel bir ayırıcı jel olarak tri-sodyum sitrat içeren bir toplama tüpüne az miktarda kan (tipik olarak 9 mL) çekilir ve altı dakika boyunca yüksek hızda santrifüjlenir. Üç tipik katman RBC, BC ve PPP elde edilir. BC ve PPP, özel olarak tasarlanmış bir tüp bağlantı sistemi sayesinde CaCl<sub>2</sub> içeren ikinci bir tüpe kolayca aktarılır. Pıhtılaşma işlemi, CaCl<sub>2</sub> mevcudiyeti ile tetiklenir ve tüp, 15 dakika boyunca hemen santrifüje tabi tutulur, bundan sonra stabil bir PRF pıhtısı toplanabilir. Temel fark, yöntemde kullanılan spesifik ayırma jeli sayesinde sadece çok düşük miktarda lökosit toplanmasıdır. Ancak, trombosit toplama etkinliği yüksektir ve işlem sırasında trombositlerin korunması kabul edilebilir görünmektedir. Trombosit aktivasyonu ve fibrin polimerizasyonu, Anitua'nın PRGF protokolünde olduğu gibi, sadece kalsiyum klorür kullanılarak tetiklenir (63).

## **Lökosit ve trombositten Zengin Fibrin (L-PRF): Choukroun'un PRF'si**

PRF ilk olarak Fransa' da Choukroun ve ark. tarafından oral ve çene-yüz cerrahisinde özel kullanım için keşfedilen basit ve ucuz bir protokoldür (67). Herhangi bir antikoagülan veya jelleştirici madde olmadan üretildiği için ikinci nesil trombosit konsantresi olarak düşünülebilir. PRF protokolü çok basittir: venöz kan 10 mL kuru cam tüplerde toplanır ve hemen 3000 rpm' de (yaklaşık 400g) 10 dakika santrifüj edilir. (İşlem protokolü, Nice, Fransa). Antikoagülanların yokluğunda hemen trombosit aktivasyonu ve fibrin polimerizasyonu tetiklenir. Bu nedenle

santrifüjlemeden sonra üç katman oluşur: RBC katmanı en dipte bulunur, PPP üstte yer alır ve ortada PRF pıhtısı bu ikisinin arasındadır (Şekil 10) (63). Orta katman, tam olarak trombositlerin ve beyaz kan hücrelerinin yoğunlaştığı yerdir. Trombosit aktivasyonu ve fibrin polimerizasyonu doğal yoldan gerçekleştirilir. Trombositler, borunun çeperi ile temas sonucu aktive olur. Aktivasyon sonucu oluşan yoğun fibrin ağı, trombositleri ve büyüme faktörlerini daha uzun süre tutabilir ve proteolizden koruyabilir. Bu tekniğin başarısı tamamen kan alma ve santrifüje aktarma hızına bağlıdır. Aslında, antikoagülan olmadan, kan örnekleri tüp camı ile temas ettikten hemen sonra pıhtılaşmaya başlar ve fibrinojeni tüpün orta ve üst kısmında konsantre etmek için minimum birkaç dakika içinde santrifüjleme gerekir. Kan toplamak ve santrifüjleme başlatmak için geç kalınırsa, fibrin tüpte difüz bir şekilde polimerize olur ve başarısız bir kan pıhtısı elde edilir. Sonuç olarak, PRF protokolü, serum ve trombositlerle yüklü bir fibrin pıhtısı oluşmasını mümkün kılar. Kan alımı toplanan trombositlerin kitlesel aktivasyonunu ve içerdikleri birçok sitokin salınımını başlatır. Bu çözünür moleküller, PRF' nin fibrin ağlarında tutulur.



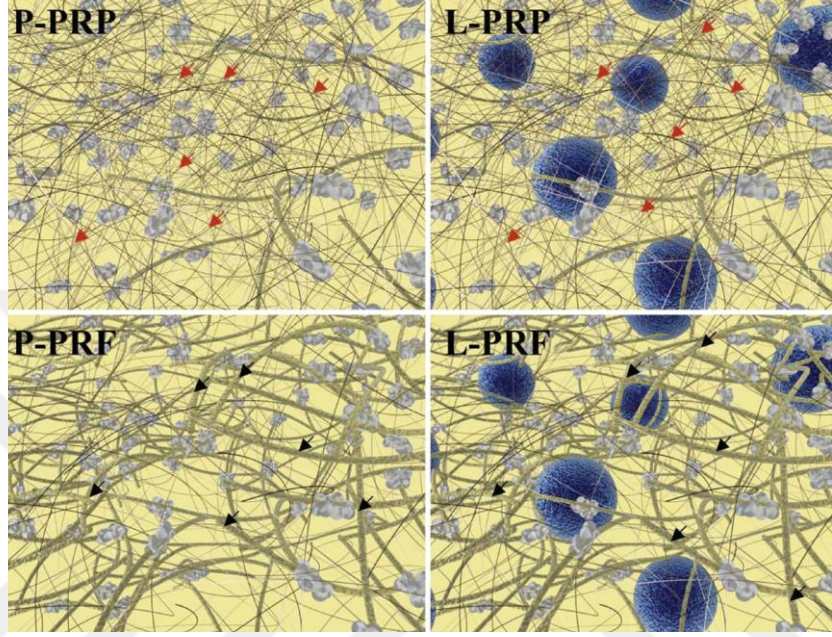
Şekil 10. Choukroun'un PRF'si



Fibrin yapıştırıcılar olan cPRP ve PRF arasındaki ana farklardan biri jelleşme modundan kaynaklanmaktadır. Fibrin yapıştırıcılar ve cPRP, koagülasyon ve ani fibrin polimerizasyonu için bir sığır trombini ve kalsiyum klorür birleşimi kullanır. Bu hızlı polimerizasyon modu, nihai fibrin matriksinin mekanik ve biyolojik özelliklerini önemli ölçüde etkiler. PRF santrifüjleme sırasında doğal olarak ve yavaşça polimerizasyon özelliğine sahiptir ve toplanan otolog fibrinojene etki eden trombin konsantrasyonları neredeyse fizyolojiktir çünkü sığır trombin ilavesi yoktur. Bir fibrin ağının 3 boyutlu organizasyonunu belirlemek için bu özellik çok önemlidir. Aslında, jelleşme sırasında, fibrin fibrilleri aralarında 2 farklı biyokimyasal mimaride birleşirler: Bunlar çift taraflı bağlantılar ile yoğunlaştırılmış tetramoleküler mimari ve eşkenar bağlantı noktaları ile trimoleküler mimaridir. Çift taraflı bağlantı noktaları güçlü trombin konsantrasyonları ile oluşturulur ve fibrin polimerlerinin kalınlaşmasına izin verir; bu, sitokin kenetlenmesi ve hücrel göç için elverişli olmayan sert bir ağın oluşumuna yol açar. Bununla birlikte, bu tür jelin direnci, biyolojik dokuları sıkıca kapatmak için tamamen uygundur: buna örnek, bir fibrin yapıştırıcısı olarak kullanılan cPRP olacaktır. Buna karşılık, trombin konsantrasyonlarının az olması, çok sayıda eşkenar bağlantı noktası yüzdesi anlamına gelir. Bu bağlantı noktaları sitokinlerin yapışmasını ve hücrel göçü destekleyebilen ince ve esnek bir fibrin ağının kurulmasını sağlar. Dahası, bu 3 boyutlu organizasyon fibrin matriksine büyük esneklik kazandıracak, elastik ve çok güçlü bir PRF membran oluşacaktır. Her ne kadar PRF yeni nesil trombosit konsantrelerine ait olsa da, bir fibrin teknolojisidir ve yavaş polimerizasyon modu, iyileşme sürecini desteklemek için PRF membranına özellikle uygun bir fizyolojik yapı sağlar (6).

PRF pıhtısı, toplanan kandaki trombositlerin ve lökositlerin çoğunun yoğunlaştığı, üç boyutlu bir kompleks yapıya sahip güçlü bir fibrin matriksi oluşturur. İki gazlı bez arasına basıldığında, PRF pıhtısı güçlü bir zar haline gelir ve bu formuyla membran şeklinde de kullanılabilir. PRP'lerin aksine, Choukroun'un PRF' si uygulamadan hemen sonra erimez; bunun yerine, güçlü fibrin matriksi, doğal bir kan pıhtısına benzer şekilde yavaşça yeniden düzenlenir. Bu yöntemde trombositler ve lökositler yüksek verimle toplanır. Bununla birlikte, işlem sırasında trombositler aktive olur, bu da trombosit ve lökosit büyüme faktörlerinin fibrin matriksine önemli ölçüde gömülmesine yol açar. Bu yöntemin bir başka avantajı,

düşük maliyeti ile birçok konsantrenin hızlı ve doğal yollarla üretilmesine olanak tanıyan prosedür olmasıdır. Bu protokolü yakın gelecekte daha da geliştirmek için çaba sarf edilmelidir (63).



**Şekil 11.** Trombosit konsantrelerinin matris ve hücre mimarisinin şematik gösterimi.

İki anahtar parametre önemlidir: lökosit içeriği (mavi daireler) ve fibrin yoğunluğu (sarı / açık-kahverengi lifler). Trombosit agregatları (açık gri şekiller) her zaman fibrin fiberleri üzerine monte edilir. Tipik P-PRP ve L-PRP preparatlarında (üst paneller), fibrin ağı olgunlaşmaz ve basit fiber polimerizasyonu nedeniyle küçük çaplı (kırmızı oklar) küçük fibrillerden oluşur. Bu fibrin ağı hızla çözülür. P-PRF ve L-PRF preparatlarında (alt paneller), fibrin fiberleri çoklu fiber düzeneği nedeniyle kalındır (siyah oklar) ve yavaş çözülen dirençli bir matris oluşturur (63).

## 2.6. Trombositler

Trombositler kemik iliğinde sentezlenen ve in vivo yarı ömür süresi 7-10 gün olan küçük diskoid kan hücreleridir (~1–3 µm). Dolaşımdaki ortalama trombosit sayısı 150000-300000 / mL arasında değişmektedir. Trombositler megakaryositlerden oluşur ve sitoplazma parçalarını azaltarak daha sonra dolaşıma ekstrüze olur. Trombositlerin periferik çevresinde hücre iskeletini oluşturan aktin ve miyosin içeren bir kontraktıl mikrotübül halkası vardır. Trombositlerin içinde glikojen, lizozom ve iki tip granül içeren hücre içi yapılar vardır. Bunlar, ADP, ATP, serotonin ve kalsiyum içeren dense granülleri ve pıhtılaşma faktörlerini, büyüme faktörleri ve diğer proteinler içeren α granülleri olarak bilinir. Başlangıçta trombositlerin sadece pıhtılaşma ile etki ettiği düşünülüyordu. Ancak trombositlerin makrofajları, mezenkimal kök hücreleri ve osteoblastları çekmek; sadece nekrotik dokunun uzaklaştırılmasını değil aynı zamanda doku rejenerasyonunu ve iyileşmesini de arttırmak için sorumlu birçok biyoaktif proteini serbest bıraktığı öğrenildi. Normal olarak istirahat durumunda, trombositlerin aktive edilmesi ve yara iyileşmesinde ve hemostazda katılımcı olması için bir tetikleyici gerekir. Trombinin aktive etmesi üzerine, trombositler farklı şekillere dönüşür ve yaralı dokuya yayılan psödo-pod adı verilen dallar geliştirir. Bu süreç agregasyon olarak adlandırılır. Sonunda trombositlerin içindeki granüller, enflamatuar kaskadı ve iyileşmeyi uyarıcı büyüme faktörlerini serbest bırakır (59, 68).

### Trombositler Ve Hemostaz

Hemostaz; trombositlerin, damarların, plazma pıhtılaşma proteinlerinin ve düşük molekül ağırlıklı maddelerin dengeli bir etkileşimidir. Bir yaralanmadan sonra (örneğin, cerrahi travma), kan pıhtılaşmasına yol açan en önemli ilk reaksiyonlara esas olarak trombositler ve kan damarı duvarı değişiklikleri neden olur. Ameliyatta, hasar görmüş kan damarı duvarları, plazmada von Willebrand faktörünü bağlayan ve daha sonra trombositlerin kan damarı duvarına yapışması için yapıyı değiştiren subendotelyal kollajeni ortaya çıkarır. Trombosit adezyonu olarak bilinen bu işlem, trombosit zarında bulunan glikoprotein Ib ve IIb/IIIa reseptörleriyle etki eder. Aktivasyonda, trombosit hücre iskeleti, oluşturulan çıkıntılı psödopodlar ile diskoidden küresel bir şekle dönüşür ve daha sonra yaralanma bölgesinde, trombosit agregasyonu adı verilen bir olayı başlatır. Agregasyondan sonra, granüler içerikler

kanaliküler sistemden serbest bırakılır. Salgılanan serotonin muhtemelen doku vazokonstriksiyonuna yardımcı olur. ADP, granül içeriğinin diğer trombositlerden salınmasını teşvik eder ve trombositleri yapışkan hale getirir, böylece hemostatik bir tıkaç oluşturur. Diğer birçok ajan, trombosit agregasyonuna neden olabilir ve ayrıca trombosit zarında bulunan fosfolipaz A2' yi aktive edebilir. Bunun sonucu olarak, membran fosfolipidleri, trombosit agregasyonu ve trombosit büyüme faktörü (PDGF) salımına neden olan araşidonik asidi serbest bırakır. Tromboksan ve ADP' den bağımsız olarak, trombosit agregasyonuna ve trombosit granül salımına neden olan başka bir mekanizma, trombinin varlığı ile uyarılır. Böylece, bu üç trombosit aktivasyon mekanizması ile trombosit tıkaçı, hasar görmüş damarlardan kan kaybını durdurmak amacıyla genişletilir (68).

Primer hemostazın başlangıcında en iyi anlaşılmış trombosit fonksiyonu, trombosit tıkaçlarının oluşmasıdır. Daha sonra, pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ve trombosit tıkaçını stabilize eden bir fibrin ağının oluşumu ile sekonder hemostaz başlatılır. Son adım, etkilenen bölgeyi istila eden lökositlerin aktivasyonu olup, fibrinolitik sistemi aktive eden sitokinlerin salınması ile sonuçta pıhtılaşmaya neden olur. Trombositler  $\alpha$ -granüllerindeki PDGF' leri yara yerinde neredeyse yara anında salgıladıkları için, yaralı damar ve dokuların onarımı doğrudan yeni bağ dokusu ve revaskularizasyon ile başlar. Ayrıca, yara bölgesinde geçici trombosit ve fibrin tıkaçlarının oluşumu, mikroorganizmaların girişini önler. Trombositlerin hemostazdaki temel rolüne dayanarak, yukarıda tartışıldığı gibi, eksojen olarak uygulanan platelet jelin katı trombosit tıkaçı olarak bağlandığı cerrahi yara yüzeylerinin hemostatik durumuna katkıda bulunacağı varsayılabilir. Stover ve ark, kraniyotomi veya torakolomber prosedürleri uygulanan hastalarda platelet jelin dural mastik olarak kullanımını prospektif olarak değerlendirilmiş ve tedavi edilen 40 hastanın 39' unda başarılı şekilde kapandığını belirtmiştir. Bir başka terapötik uygulama, platelet jeli, ameliyat sonrası yara sızıntısı veya fistül oluşumu riski altında olan hastalarda, daha büyük yara yüzeyleri ve dikiş hatları üzerine bir aerosol tekniği ile püskürtüldüğünde bir yara sızdırmazlık maddesi olarak kullanmaktır. Ayrıca, şeker hastaları gibi yara iyileşmesi risk altında olan ve dolayısıyla ameliyat sonrası yara komplikasyonları riski taşıyan hastalarda, püskürtülmüş bir platelet jel doğal iyileşme sürecini güçlendirir ve destekler (68).

## Trombositler Ve Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimlerini içeren iyi düzenlenmiş ve karmaşık bir olay dizisidir. Büyüme faktörleri, dâhil olan çeşitli süreçleri düzenleyen haberciler olarak görev yapar. PDGF'lerin yara iyileşmesindeki belirgin etkisi yaygın olarak gözden geçirilmiştir. Yaraların ve ayrıca cerrahi insizyonların onarımı, trombosit pıhtı oluşumu, pıhtılaşma kaskadı aktivasyonu ve trombosit degranülasyonu, büyüme faktörlerinin serbest bırakılmasıyla başlar. Yara iyileşmesinin ilk 2 günü boyunca, nötrofillerin ve sonradan makrofajların yara bölgesine göçü ile iltihaplı bir süreç başlatılır. Buna karşılık, aktive edilmiş makrofajlar, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , PDGF, interlökin-1 ve fibroblast büyüme faktörü de dâhil olmak üzere çoklu büyüme faktörlerini serbest bırakır. Anjiyogenez ve fibroplazi, 3. günden kısa bir süre sonra başlar, ardından 3-5. günlerde kolajen sentezi başlar. Bu işlem cerrahi yaraların en önemli iyileşme parametresi olup yara kırılma gücünde erken bir artışa neden olur, bunu epitelizasyon ve nihai yeniden şekillendirme süreci izler. Yara iyileşmesinin çeşitli aşamalarında, PDGF birçok çalışmada gösterildiği gibi kilit bir rol oynar.

**Trombosit Degranülasyonu:** Doku hasarından sonra, PDGF ve FGF zaten yaralı hücreler tarafından üretilmektedir. Trombosit tıkacı yerine oturduğunda, trombositler büyüme faktörlerinin serbest bırakılmasıyla bozulmaya başlayacaktır; PDGF ve TGF- $\beta$  yara iyileşme sürecinin başlangıcında yara bölgesindeki en önemli büyüme faktörleridir. PDGF moleküllerinin bir özelliği, enflamatuar hücrelere (nötrofiller, monositler ve makrofajlar) göre kemotaktik ve mitojenik olmalarıdır. PDGF, enflamatuar cevabı, nötrofillerin ve makrofajların kemotaksisi ile artırır (68).

Alfa granülleri trombositler içinde, inaktif biçimde önceden paketlenmiş büyüme faktörlerini içeren depolama birimleridir. Bu granüllerde bulunan ana büyüme faktörleri, TGF- $\beta$ , vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), PDGF ve epitelyal büyüme faktörüdür (EGF). Granüller ayrıca, osteointegrasyon ve osteokondüksiyon konusunda yardımcı olan bir hücre yapışma molekülü olan vitronektini içerir (59).

**Matriks Biriktirme:** Matriks sentezi ve matriks depozisyon aşamasında, PDGF yine baskın bir rol oynar. Mustoe, Purdy (69); deneysel bir modelde, tek bir PDGF dozunun 7 gün sonra doku granülasyon hacmini % 200 arttırdığını göstermiştir. TGF- $\beta$ 'nin yaralara tek başına uygulanmasıyla, matriksin esasen yeni kolajenlerden oluştuğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca, steroidle tedavi edilen veya ışınlanan

yaralarda, TGF- $\beta$  uygulamasının, yara kırılma gücünün artırılmasıyla ile iyileşme açığını tersine çevirdiği gösterilmiştir. Yara iyileşmesinde de önemli olan, fibroblastların FGF tarafından kemotaktik ve mitojenik etkileriyle başlayan kollajen üretimidir.

Epitelizasyon: Topikal olarak uygulanan EGF, Nanney tarafından bir modelde gösterildiği gibi, hızlandırılmış epitelizasyona yol açar. Epitelizasyon işleminin başlangıcında, PDGF' in epitelizasyon sırasında da önemli olduğunu gösteren PDGF reseptörü genleri bulunmuştur. Yara iyileşmesinin son aşamasında, hem FGF hem de PDGF kasılma ve yeniden şekillenme sürecini yönetir (70).

Yara iyileşme kaskadındaki farklı aşamalarda çeşitli PDGF' lerin etkilerine dayanarak, yara onarımını teşvik etmek için platelet jel kullanımı ilginç bir öneridir. Rekombinant tekli büyüme faktörü uygulamaları ile karşılaştırıldığında, platelet jel, yara bölgesinde mezenkimal kök hücrelerin mitogenezini teşvik eden sinerjik olarak çalışan birçok büyüme faktörü sunma avantajına sahiptir. Topikal platelet jel uygulamaları için ümit verici endikasyonlar, kronik iyileşmeyen yaraların tedavisi ve örneğin yara iyileşmesi riski olan diyabetik hastalarda meydana gelen cerrahi insizyonlardan sonra destekleyici iyileşme olabilir. Margolis, Kantor (71), büyük bir hasta kohortunda trombositlerden salınan materyalin uygulanmasının yara iyileşmesinde standart bakım yöntemlerinden daha etkili olduğunu göstermiştir. Daha derin yaraları olan hastalarda tedavi daha da etkili olmuştur. Bu çalışmada ilginç olan başka bir bulgu, platelet jelin, hala anlaşılmayan ağrıyı azaltma üzerindeki etkisi idi. Sonuç olarak, kronik iyileşmeyen yaraları olan hastalarda platelet jel kullanımının yararlı olabileceğine dair sağlam kanıtlar vardır ve farklı cerrahi prosedürlerde yara rehabilitasyonu ve daha erken fonksiyonel iyileşme üzerindeki etkisini incelemek için klinik çalışmalar yapmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

### **Trombositler Ve Kemik İyileşmesi**

Kemik, rijid bir çerçeveye entegre edilmiş dinamik olarak aktif hücrelerden oluşan biyolojik bir doku olarak tanımlanır. Kemik hücreleri osteoblastlar, osteoklastlar, osteositler, osteoprogenitör hücreler ve hematopoetik bileşenlerden oluşur. Kırık onarımında veya herhangi bir füzyon modelinde olsun, kemik iyileşme süreci kemik birikimi, rezorpsiyon ve yeniden şekillenme arasında hassas bir dengedir ve çok sayıda biyokimyasal, biyomekanik, hücrel ve patolojik mekanizmadan etkilenir. Kemik iyileşmesi sırasında, olgun kemik oluşturan

osteoblastlar trombositlerde de bulunan büyüme faktörlerini salgırlar. Osteoklastlar, aksine, hormonal ve hüresel mekanizmalar tarafından kontrol edilen bir işlem olan kemik rezorbe edici hücrelerdir. Normal şartlar altında, osteoblastların ve osteoklastların aktivitesi dengededir. Kırık onarımı ve kemik iyileşmesinde (kallus oluşumu), trombositler, kemik büyümesi ile olan ilgilerine dayanarak, kemik hücrelerinin aktivitesini uyaran eksojen bir büyüme faktörü kaynağı olarak işlev görür. Yara iyileşmesinde olduğu gibi, kemik kırığı iyileşmesi de inflamasyonun üç aşamasını, proliferatif onarımı ve yeniden yapılanmayı içerir. Kemik kırığı bölgelerinde trombositler, PDGF, TGF- $\beta$  ve EGF' yi serbest bırakarak, büyüme faktörlerinin yaralanma bölgesine iletilmesi için ideal bir sistem sunar. TGF- $\beta$ ' nin en zengin kaynağı trombosit, kemik ve kırıkta bulunur. Trombositlerde iki izoform, TGF- $\beta$ 1 ve TGF- $\beta$ 2 bulunur. TGF- $\beta$ 1 kemik onarımı için en büyük potansiyele sahiptir çünkü hem kondrositler hem de osteoblastlar TGF- $\beta$ 1 için reseptörlerle zenginleştirilmiştir. PDGF, TGF- $\beta$ , FGF ve EGF' nin bir kombinasyonu ile osteoblastların osteojenik hücelere farklılaşmasının ve çoğalmasının uyarılması için optimum şartları oluşturduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde, proliferasyon, TGF- $\beta$ , EGF ve PDGF' in mezenkimal kök hücre farklılaşmasında mitojenik etkisi ile arttırılır.

Kemiğin iyileşme yeteneği üç konsepte dayanır: osteogenez, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon. Osteogenezis, yeni kemik üretme kabiliyeti olarak tanımlanır ve bölgedeki osteoprogenitör hücrelerin ve osteojenik öncü hücrelerin varlığı ile belirlenir. PDGF, bu kemik iyileşme sürecinde üç aşamadan ikisinde bulunur. Osteoindüksiyon, PDGF ve TGF- $\beta$  gibi lokal büyüme faktörlerinin stimülasyonu ile kök hücreleri olgun hücelere farklılaştırma kabiliyeti olarak tanımlanmaktadır. Osteokondüksiyon, vasküler ve hüresel göçü sağlayan ve genellikle otolog hasat edilmiş kemik (otograft), homolog greft materyalleri (allogreft) veya demineralize kemik, hidroksiapatit, trikalsifosfat ve kollajen gibi yapay matrikslerin kullanılmasıyla sağlanır. Bu biyokimyasal ve hüresel işlemlerin düzenlenmesi ve uyarılmasında, PDGF, mitogenez, kemotaksi ve kök hücre farklılaşması açısından baskın bir rol oynar. PRP ve platelet jelin sekestre edilmiş otolog kemik greft materyalleri ile birlikte karıştırılmasının biyolojik olarak tasarlanmış bir greft oluşturabileceği varsayılabilir. Sonuç, büyüme faktörlerini serbest bırakan yüksek konsantrasyonda trombositlerle zenginleştirilmiş bir kemik greftidir. Platelet jelin viskoz doğası nedeniyle kemik yongaları birbirine yapışır, böylece kemik

parçacıklarının göçünü önler. Bu, özellikle nonunion gelişim riski altında olan hastalarda, kemik büyümesini destekleyebilen ve ilerleten ve kırık iyileşmesini hızlandıran umut verici bir teknik olabilir. Platelet jel ile kemik greftlerinin karışımı kırık, spinal füzyon ve kemik dokusu mühendisliği stratejilerinin tedavisinde çekici bir alternatif olabilir (68).

## 2.7. Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörlerinin doku iyileşme ve yenilenme olaylarında merkezi bir rol oynadığı kabul edilmektedir. Bu nedenle, büyüme faktörlerini ve doku tamirindeki işlevlerini inceleyen önemli araştırma çabalarına yol açmıştır. Bununla birlikte, literatürde potansiyel faydalarla ilgili çelişkili raporlar vardır (59).

TGF- $\beta$ , enflamasyon sırasında aktiftir ve hücrel göç ve proliferasyonun düzenlenmesinde görev alır; hücre replikasyonunu ve fibronektin bağlanma etkileşimlerini uyarır. VEGF, yalnızca enflamatuvar fazdan sonra en yüksek seviyelerinde üretilir ve güçlü bir anjiyogenez uyarıcısıdır. İn vitro VEGF ve Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF)' nün, tendon hücresi proliferasyonunu hızlandırdıkları ve tip I kollajen sentezini uyardıkları görülmüştür. PDGF, doku hasarını takiben üretilir ve diğer büyüme faktörlerinin üretimini uyarmaya yardımcı olur ve doku remodelizasyonunda rolleri vardır. PDGF, mezenkimal kök hücre replikasyonunu, osteoid üretimini, endotel hücre replikasyonunu ve kollajen sentezini artırır. Muhtemelen bir yarada bulunan ilk büyüme faktörüdür ve kollajen ve protein sentezini artırarak bağ dokusu iyileşmesini başlatır. Buna karşın, Ranly, McMillan (72), PDGF' nin kemik büyümesini engelleyebileceğini öne sürmüştür. İn vitro ve in vivo çalışmalar, FGF' nin hem güçlü bir anjiyogenez uyarıcısı hem de hücrel göç ve proliferasyon düzenleyicisi olduğunu göstermiştir. IGF-1, erken enflamatuvar faz sırasında fazla miktarda eksprese edilir ve muhtemelen fibroblastların çoğalmasına ve göçüne ve kollajen üretimini arttırmaya yardımcı olur. Bununla birlikte, bir laboratuvar analizi, insan PRP numunelerinin IGF-1' de bir artış göstermezken; PDGF, TGF- $\beta$ , VEGF ve EGF konsantrasyonlarını artırdığını göstermiştir. EGF etkileri, hücre göçünü ve replikasyonunu indüklerken cilt ve mukoza zarının bazal hücreleri ile sınırlıdır (59).



## 2.8. Spinal Füzyon Gerektiren Başlıca Patolojiler

### Lomber Dejenere Disk Hastalığı

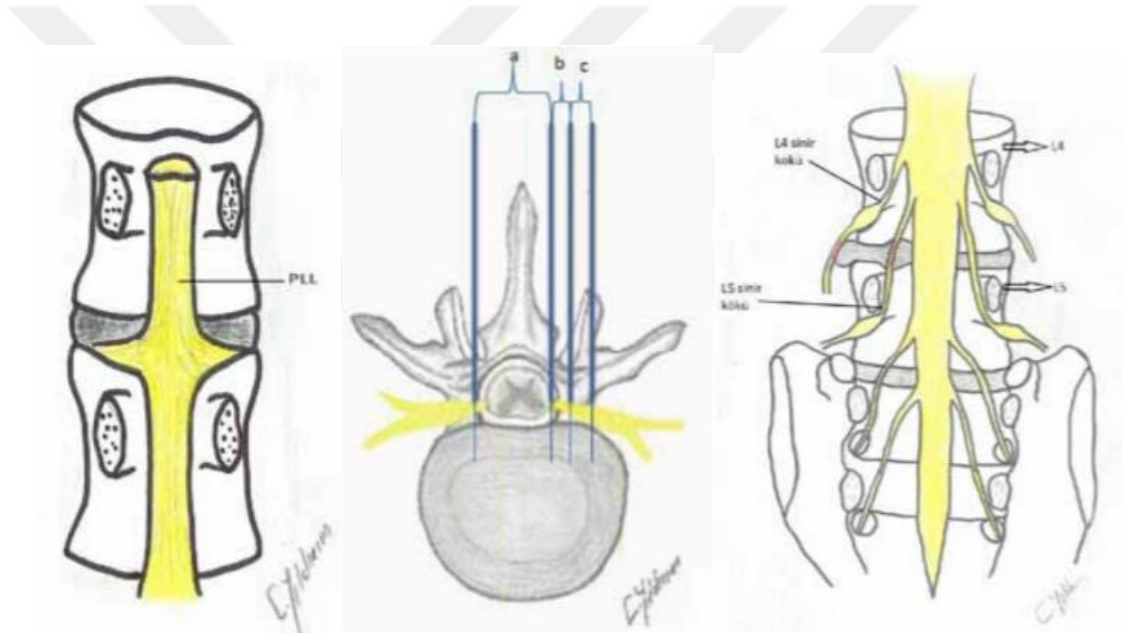
Bel ağrısı, yaşam boyu prevalansı %80' lere ulaşan ve yetişkin nüfusta yıllık hastaneye başvuru oranları %15' i aşan, sık görülen ve iş gücü kaybına sebep olan bir semptomdur. Bel ağrısı sebeplerinin %39' luk kısmını dejenere disk hastalığının oluşturduğu, dejenere disk hastalıklarından da lomber disk hernisinin başı çektiği bilinmektedir (73, 74). Lomber disk hastalığı, nükleus pulpozusun herniasyonu sonucunda başlangıçta artan bel ağrısı, sonrasında ani gelişen kalça ve bacak ağrısı ile belirti veren bir hastalıktır.

Disk dejenerasyonu toplumun % 12-35' ini etkiler, bireylerde şiddetli bel ağrısına neden olabilir ve bu da toplam tıbbi maliyetin 100 milyar doları aşmasına neden olabilir. Mevcut tedavi seçenekleri hem invaziv hem de invaziv olmayan yöntemleri içerir; spinal füzyon cerrahisi ve total disk replasmanı en yaygın invaziv işlemlerdir. Her ne kadar bu tedaviler hastaların çoğunluğu için ağrıyı hafifletmesine rağmen, her biri için çeşitli zorluklar ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, gittikçe büyüyen sorunu çözmek için yeni doku mühendisliği prosedürleri araştırılmaktadır (75).

İntervertebral disklerin %90-95' ini su, kollajen ve proteoglikanlar oluşturur. Su mekanik kuvvetlerin dağıtılmasını sağlar ve yaşla birlikte azalır. Bu dehidratasyon sonucunda nükleus pulposusda fissürler ve yırtıklar oluşur. Laminer tarzda döşenmiş kollajen ise diskin gerilme kuvvetini, elastikiyetini ve intervertebral yapışıklılığı sağlar. Daha fazla su tutma özelliğine sahip tip 2 kollajen nükleus pulpozusta hâkimken, annulusta tip1 ve tip 2 kollajen eşit miktarda bulunur. Proteoglikanlar diskin hidrodinamik ve elektrostatik özelliğinin yanı sıra kompresif kuvvetlere karşı koyabilmesini sağlar. Nükleusda anulusa oranla daha fazla bulunur, yaşın artması ve dejenerasyonla beraber miktarı azalır. Bu üç komponentin eksilmesiyle başlayan disk dejenerasyonu faset eklem artriti ile devam eder. Disk dejenerasyonu 25-35 yaş arası belirgin olmakla beraber yaşla birlikte artar. En sık L5-S1 ve L4-L5 aralıklarında görülür.

İntervertebral disk, iki endplate arasında ortada yarı sıvı nükeus pulpozus ve çevresinde lameller şekilde uzanan kollajen liflerden oluşan anulus fibrozusu içermektedir. Von Luscka bu yapıyı diartroz tipi ekleme benzetmiş ve her iki endplati eklem yüzü, anulus fibrozusu eklem kapsülü, nükleus pulpozusu ise sinovya

ve eklem boşluğu eşdeğer olarak tanımlamıştır. Bu üç segment kapalı bir sistem olarak çalışır. Nükleusa gelen kompresif kuvvetler nükleusun sıkışıp düzleşmesine neden olur ve düzleşen nükleusun kuvveti tensil kuvvetler olarak anulus lamellerine transfer edilir. Disk spinal kanalın ön bölümünde bulunur ve posterior longitudinal bağ tarafından kaplanır. Bu bağ orta hatta oldukça kalın iken laterale doğru incelendiği için diskin posterolateralinden herniler sık görülmektedir. Spinal kord L1-L2 hizasından sonra kauda equina olarak devam eder ve kökler aşağı doğru lateralize şekilde ilerleyip kaudadan ayrıldıkları seviyenin bir altındaki foramen spinal kanalı terkeder. Bundan dolayı herniye diskin santral, lateral reses, foraminal veya ekstraforaminal bölgeden olması bası altındaki kökü belirlemeye yardımcı olur.



**Şekil 12 A.** Posterior Longitudinal Ligamnet **B.** Santral bölge (a), lateral reses (posterolateral bölge) (b), foraminal bölge (c) **C.** L4-5 diskinden kaynaklanan herni lateral reseste L5 köküne basarken, ekstraforaminal bölgede L4 köküne basar.

Dejenerasyona bağlı olarak torsiyonel kuvvetlere dayanıksız olan anulusdaki yırtıktan nükleusun herniye olması hem bası etkisiyle hem de notokord artığı olan nükleusun vücuda antijenik olması nedeniyle başlattığı sinir inflamasyonu sonucu kliniğin oluşmasını sağlar. Nükleusa yönelik başlayan immün reaksiyon sonrasında nükleusun çözülmesiyle, disk mesafesinde daralma ve tüm yükü alan anulusun kanala migre olmasına neden olur. Oluşan bası radiküler ağrıya neden olur. Disk hernisinin genç yetişkinlerde sık görülmesinin sebebi nükleusun gençlerde daha sıvı

ve intakt formda olmasından dolayı kolay herniye olmasındandır. Disk hernisi en sık L4-L5 ve L5-S1 (%95) seviyelerinde görülür. Bunun nedeni bu seviyelerin en hareketli seviyeler olmasıdır (76). Disk hernisi protrüde, ekstrüde ve sekestre olmak üzere kendi içinde ayrılır.

Hastalarda ağrı, dejerasyona bağlı olarak daha önceden zemini olan çok rahatsız etmeyen ve ayakta kalmakla artan şekildedir. Ancak ani başlayan radiküler ağrıya çevirebilir. Hastanın dermatom, kas gücü muayenesi ve tendon reflekslerinin değerlendirilmesi gerekir. Bası altındaki kökler L5-S1 ise siyataljik yakınmalar, L2-L4 ise femoral sinir trasesinde uylukta lokalize ağrı ve kas güçsüzlükleri ortaya çıkar. Düz bacak kaldırma testinin pozitif olması durumunda kök basısı olma ihtimali % 90 olarak belirtilmiştir (77).

Direk grafiler ayırıcı tanıda yardımcıdır ancak disk hernisi ile ilgili direk bilgi vermez. Subaraknoid mesafeye kontrast verilerek çekilen miyelografide ise, BOS dolaşımının olmadığı foraminal ve ekstraforaminal bölgeler değerlendirilememektedir. BT ve MR günümüzde daha sık kullanılmaktadır ve MR en değerli yöntemdir.

Disk basıncını artıracak özellikle torsiyonel kuvvetlerden kaçınılması, medikal tedavi ile birlikte fizik tedavinin ilk basamağıdır. Epidural tranforaminal lokal steroid enjeksiyonları, diskin radyofrekans veya elektrotermal tedavi ile küçültülmesi diğer yöntemlerdir. Cerrahi tedavinin mutlak endikasyonu olan tek durum progresif nörolojik defisit, perineal hipostezi ile beraber idrar ve gayta inkontinansı ile görülen kauda equina sendromu varlığıdır. Cerrahi tedavinin üstünlüğü erken dönemde dramatik şekilde ağrının azalmasıdır. Ancak cerrahi uzun dönemde konservatif tedavi ile benzer sonuçlar vermiştir. Bundan dolayı disk hernisi nedeniyle radiküler ağrısı bulunan hastaların her biri ayrı değerlendirilmeli ve tedavi seçenekleri riskleri ve sonuçlarıyla anlatılmalıdır (78, 79).

### **Spondilolistezis**

Yapısal defekt olmamasına rağmen omurlarda intervertebral disk ve faset eklem dejenerasyonuna bağlı mikroinstabilite ve sonrasında makroinstabilite ya da kayma olmasına dejeneratif spondilolistezis denir. L4-L5 seviyesindeki faset eklemin komşu segment faset eklemlerine göre sagittal yerleşimi listezisin sıklıkla L4-L5 segmentinde olmasını sağlar; %30 oranında komşu segmentleri de içerebilir. Bağ

laksisitesi erkeklere göre kadınlarda daha fazla olduğu için sıklıkla 50 yaş üstü kadınlarda görülür (80). Ha, Chang (81) ve ark.'nın postmenapozal dönemde faset eklemlerde yüksek miktarda östrojen reseptörünün sentezlendiğini bulması bu patolojiyi açıklamaktadır. Disk yüksekliğinin kaybı ve multifidus kasında atrofinin dejeneratif spondilolistezisin gelişiminden sorumlu olabileceği gösterilmiştir (82).

Lomber spondilolistezisde; genelde alt lomber bölgede ağrıyla beraber, eşlik eden foraminal ve spinal kanal darlıklarına bağlı olarak radikülopati ve nörolojik kladikasyon görülür. Hastanın kliniği asemptomatik olabileceği gibi, şiddeti değişken mekanik bel ağrısı, nörolojik kladikasyon ve vesikorektal sfinkter kontrol sorunlarıyla beraber de görülebilir. Nörolojik kladikasyonun ayırıcı tanısında mutlaka vasküler kladikasyona bakılmalıdır. L4-L5 spondilolistezis sonrası en sık L5 sinir kökü tuzaklanması meydana gelirken, ileri derece listezisi olan hastalarda foraminal kompresyon sonrası L4 sinir kökünde tutulum meydana gelebilir (83). Lomber spondilolistezis olgularında pelvik insidans, sakral eğim ve L4-L5 eğimi belirgin artış gösterir. Funao, Tsuji (84) ve ark.'ı yüksek pelvik insidansın listezisle doğrudan ilişkisini göstermişlerdir.

Standart ön-arka ve yan grafilerde lateral listezis, L5 sakralizasyon, dejeneratif skolyoz değerlendirilirken; fleksiyon-ekstensiyonda dinamik lateral grafilerde komşu segment instabiliteleri değerlendirilebilir. Yumuşak dokudaki görüntü kalitesinde iyi, noniyonizan ve en az invaziv olması açısından MR tanıda altın standarttır ancak çekilemeyen hastalarda miyelo-BT çekilebilir. Sınıflamada omur kayma yüzdesi kullanılarak yapılan Meyerding sınıflaması kullanılır. %0-25 arası kayma Evre 1, %25-50 arası kayma Evre 2, %50-75 arası kayma Evre 3 ve %75-100 arası kayma Evre 4 olarak sınıflandırılır (85).



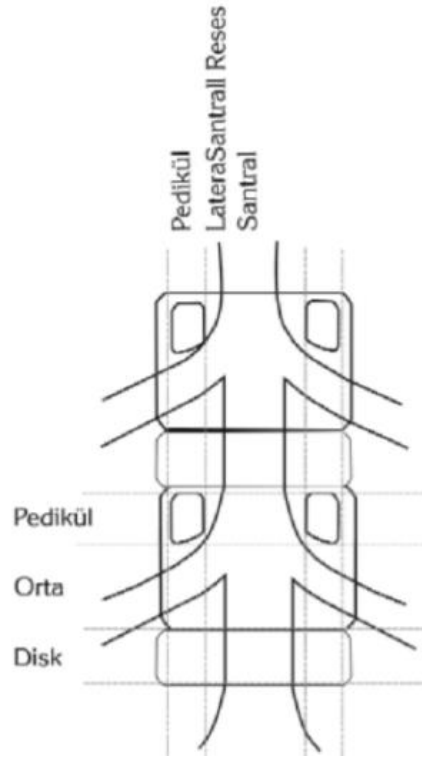
**Şekil 13.** Dejeneratif lomber spondilolistezisi olan hastanın ön arka ve yan grafi. Yan grafi de listezisi olan hastanın stres grafiğinde 4 mm' den fazla veya 10 dereceden fazla hareket instabilite olarak tanımlanmıştır (86).

Dejeneratif lomber spondilolistezis hastalarının sadece %10-15' i cerrahi olarak tedavi edilir. Konservatif tedavide nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, epidural veya foraminal steroid enjeksiyonları, kilo ve osteoporozun kontrolü, bisiklet sürme gibi fleksiyon egzersizleri ve izometrik bel germe egzersizleri, korse kullanılması ve günlük aktivite kısıtlanması sayılabilir (87). Herkowitz (88) ve ark, üç mutlak cerrahi endikasyon belirlemiştir. Bunlar; 3 aylık konservatif tedaviye yanıt vermeyen inatçı bel-bacak ağrısı ve nörolojik kladikasyon, ilerleyen nörolojik defisit ve inkontinans varlığıdır. Cerrahide dekompresyona eklenen füzyon şikâyetleri önemli ölçüde azaltmıştır. Yapılan füzyonun amacı dejeneratif disk ve faset ekleme bağlı ağrı ve instabiliteyi ortadan kaldırmaktır (89).

### **Dejeneratif Lomer Spinal Stenoz**

Spinal stenoz; spinal kanalın, lateral resesin veya nöral foramenin kemik ya da yumuşak doku basısına bağlı olarak daralması şeklinde tanımlanır. Akondroplazi ve diğer cüceliklerle birlikte görülen konjenital formu ve edinsel formu mevcuttur. Konjenital formda pediküller kısa olup, spinal kanal dardır. Kanal genişliğinin normal boyutları, mid-sagittal çapın 11,5 mm olması ya da kanal alanının  $1.45 \text{ cm}^2$  den büyük olması şeklinde tanımlanır. Kanal çapının 10-13 mm arasında olması rölatif spinal stenoz, 10 mm' den az olması ise belirgin spinal stenoz olarak kabul edilir (90).

Dejenerasyonla beraber disk yüksekliği azalır, anüler fitiklaşma ve erken osteofit oluşumu meydana gelir. Oluşan faset eklem artritii sonrası kapsül gevşekliğine bağlı hareket artar ve gelişen instabilite disk dejenerasyonunu hızlandırır. Buna bağlı osteofit oluşumu spinal kanal darlığına sebep olabilir. Disk dejenerasyonun faset eklem artritinden çabuk olması durumunda disk yüksekliğindeki azalmaya adapte olamayan faset eklem nedeniyle üst vertebrada retrolistezis görülür. Faset eklem dejenerasyonun hızlı olduğu tersi durumda ise anterior listezis meydana gelir. Dejenerasyon ilerledikçe santral kanal torsiyonel streslere maruz kalır ve bu durum kauda equinanın inflamasyonuna ve spinal stenozun kliniğini oluşturan ağrıya sebep olur. Stenoz ve dejenerasyon olmayan spinal kanalda düz bacak kaldırma testi ile sinir yaklaşık 5 mm lik ekskürsiyona sahiptir ancak stenoza bağlı sinirin bu hareketi engellenirse kanal içi gerginlik, sinirde dejenerasyon ve inflamasyon oluşur. Dejeneratif lomber spinal stenozun sınıflandırılması kanaldaki darlık bölgesine göre her vertebral segmentte transvers ve sagittal planda üçe ayrılır.



**Şekil 14.** Lomber spinal stenozun anatomik sınıflaması.

Santral darlık, disk seviyesinde oluşan faset eklem ve ligamentum flavum hipertrofisinden dolayı gelişir. Lateral reses stenozunda kökler disk seviyesinde ya da pedikül üst seviyesinde etkilenir. Foraminal stenoz foramenin inferiorunda yani disk seviyesinde başlar. Kök pedikülün hemen altından kanala girdiğinden klinik bulgular foramenin süperiorununda daralmasıyla ortaya çıkar.

Spinal stenoz kliniği dejeneratif bir süreç olduğundan sinsi ve yavaş gelişir. Kadınlarda daha sık olup en sık L3-L4 ve L4-L5 seviyelerinde görülür ve buna % 5 oranında servikal stenoz eşlik eder. Belden başlayıp bacaklara yayılan ağrı, uyuşma ve karıncalanma ile karakterize nörolojik kladikasyo tipiktir. Şikâyetler değişken olup kramp yakınması, yaygın parestezi hatta yürürken bacaklarda boşalma yakınması olabilir (91). Ağrı lomber ekstensiyonla kanalın daralması sebebiyle ekstensiyonda artar, fleksiyonda azalır. Hastalar lomber fleksiyonun hâkim olduğu yokuş yukarı yürüme, bisiklet kullanma gibi aktiviteleri rahat tolere ederler ancak eşlik eden spondilolistezis varlığında fleksiyonda kayma miktarı ve şikâyetlerde artış olabilir (92). Vasküler kladikasyo ve periferik nöropati ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Vasküler kladikasyoda klinik omurganın pozisyonu ile değil ekstremitenin hareketi ile değişir. Diyabet, kronik alkolizm gibi hastalıkların neden olduğu periferik nöropatide ise eldiven çorap tarzı duyuşsal kayıp ön plandadır (93).

Fizik muayene sırasında nörolojik muayene genellikle normaldir ve düz bacak testi negatifliği karakteristiktir ancak L5 kökünün etkilenmesinden dolayı ekstensör hallusis longus güç kaybı sık görülür.

Ön-arka ve yan plandaki grafiler ve fleksiyon-ekstensiyon grafileri ile inceleme ve ayırıcı tanı yapılır. Disk dejenerasyonu ve buna bağlı dejenratif spondilolistezis ve dejeneratif skolyoz, tümör ya da osteoporotik kırık tespit edilebilir. BT, MR ve semptomları açıklanamayan olgularda miyelografi, myelo-BT oldukça yararlıdır. Myelografinin ayrıca fleksiyon ve ekstensiyonda çekilebilmesi ile instabilitesi olan hastalarda dinamik bilgi vermesi oldukça değerlidir. Ancak invaziv bir metod olup cerrahi düşünülen hastalarda kullanılmalıdır. MRG spinal stenozun tanı ve tedavi planlamasında en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Stenozun anatomik lokalizasyonu, faset eklem değişiklikleri, intervertebral diskin değişiklikleri ve ligamentöz yapıları tümüyle değerlendirilebilir ve cerrahi planlamada öneml rol oynar (94).

Konservatif tedavide ısrara bağlı, cerrahinin gecikmesinin stenoz olgularında tedavi sonucuna olumsuz etkisinin olmadığı anlaşılmıştır. Ancak uzun süreli basıda sinirlerde kronik ve geri dönülemez hasar olabileceği için alt ekstremiteye yayılan ağrı süreleri 1 yıldan az olan hastalarda en iyi cerrahi sonuç elde edilir (95). Tedavide aktivite modifikasyonu, rijid olmayan korseler, uygun non-steroid antiinflamuar ilaçlar, trisiklik antidepresanlar, epidural steroid uygulamaları, selektif sinir blokları ve laminektomi ve sinir kökü dekompresyonunu içeren cerrahi tedavi seçenekleri vardır. Spinal stenoz tanısı kesinleşmeden sadece bel ağrısı için yapılan cerrahinin sonuçları kötüdür. Cerrahi için en uygun hastalar nörolojik kladikasyonu olan ancak nörolojik defisit ya da ciddi komorbiditesi olmayan hastalardır (96, 97). Spinal stenoz cerrahisinde sadece dekompresyonun yeterli olduğunu düşünen yazarlar (98, 99) olduğu gibi dekompresyonun füzyonla beraber yapılması gerektiğini savunan yazarlar (100, 101) da mevcuttur. Spinal stenozla eşlik eden dejeneratif spodilolistezis ve skolyozu olan olgularda restenoz riski çok yüksek olduğu için füzyon eklenmesi kabul görmüştür (102, 103). Dekompresyon cerrahisi erken ve orta dönem sonuçları %80 oranında iyi ve mükemmelen olup, uzun dönem takipte restenozla bağlı sonuçlar kötüleşmektedir. Cerrahi tedavi yapılan hastaların %55' i, konservatif tedavi edilenlerin ise %28' inin şikyetlerinin tamamen geçtiği bildirilmiştir. Cerrahi tedavi yapılan grupta daha ciddi yakınmaları olduğu halde daha fazla rahatlama elde edilmiştir (104).

## **Travma**

Sırt ve bel omurlarının kırıklarının tedavisinde belirleyici olan nörolojik hasarın varlığı ve omurga stabilitesinin devam edip etmediğidir. Stabilite hastanın ayağa kalkması sırasındaki fizyolojik yüklere karşı koyabilme yetisidir. Hastanın cerrahi ya da konservatif tedavisine ya da kırığın stabilitesine karar verirken sebep olunabilecek morbiditeler düşünülmelidir. Torokolomber bölge kırıklarının büyük bölümü torokolomber bileşke bölgesinde (T12-L2) ve 15-29 yaş erkeklerde görülür (105).

Genellikle instabil omurga kırıkları iki veya daha fazla organ sistemi yaralanması ile beraberlik gösterir. Özellikle emniyet kemeri yaralanmasına bağlı künt travma sonrası kaburga kırıklarına eşlik eden pnömotoraks, hemotoraks, hemoperikardium, myokard ve akciğer kontzyonları, diafragma hernisi gibi birçok patoloji bildirilmiştir (106).



Ülkemizdeki omurilik yaralanmalarının sıklığının 12,7/milyon olduğu ve sebepleri arasında %48,8 ile trafik kazalarının başı çektiği görülmüştür. Trafik kazalarını %36,5 ile düşmeler, %3,3 ile delici yaralanmalar, %1,9 ateşli silah yaralanmaları ve %1,2 ile dalma kazaları izlemektedir (107).

Omurga kırığı olan yaralanmaların oldukça büyük bölümü yüksek enerjili travmadır ve ilk değerlendirme “ABC” “havayolu, solunum, dolaşım” değerlendirilmesidir. Boyunluk yerleştirilip hasta stabilize edildikten sonra genel muayene ve diğer taşıma işlemleri yapılabilir. Nörolojik muayenede kuvvet, duyu ve refleks muayeneleri ve kayıtları tam ve eksiksiz yapılmalı, kontrol muayeneleri ile karşılaştırılmalıdır. ASIA kayıt formu hastanın nörolojik durumunun seyri açısından kullanışlıdır. Tüm spinal işlevlerin kaybına bağlı ortaya çıkan gevşek felç durumuna spinal şok denir. Genelde 48 saat süren yaralanma seviyesinin altında kuvvet, duyu ve refleks kaybı ile giden durumdur. Bulbokavernöz refleks gibi omurilik kökenli reflekslerin geri dönmesi ile spinal şoktan çıkıldığı anlaşılır (108).

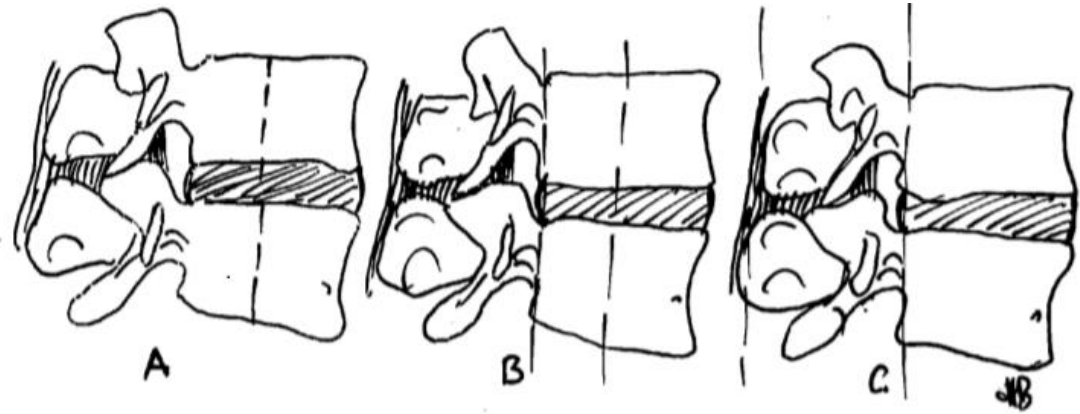
Radyolojik incelemede AP ve lateral grafilerde, dizilim, omur yükseklikleri, spinöz çıkıntılar ve birbirleriyle ilişkileri, pediküller arası mesafe, faset eklemler ilişkileri değerlendirilir. Spinöz çıkıntılar arası mesafenin 7 mm den fazla olması posterior bağ bütünlüğünün bozulmuş olduğunu gösterir.



**Şekil 15.** Spinöz proçesler arasındaki mesafe farkının bu düzeyde 7 mm' nin üzerinde olduğu görülmektedir.

Direk grafiler dışında BT ve MR sıklıkla başvurulan inceleme yöntemleridir. Direk grafide ezilme kırığı gibi görünen kırıkların BT ile patlama kırığı olduğu gösterilebilir. Omurga arka bağlarının görüntülenmesinde MR önemlidir. MR T2 ağırlıklı görüntülemeye spinal kordda artmış sinyal ödemi, azalmış sinyal hematomu gösterir (109).

Böhler 1943 yılında omurga kompresyon kırıkları, fleksiyon-distraksiyon yaralanmaları, ekstansiyon kırıkları ve torsiyonel yaralanmaları tarif etti. 1942 de Nicoll stabil-instabil ayrımında posterior elemanların önemini ilk kez vurguladı (110). Holdsworth 1963' de posterior kolona ek olarak posterior ligaman kompleksi tanımlamasını getirdi. Omurga stabilitesinin temelini posterior ligaman kompleksinin sağlamlığına bağladı. Patlama kırığından da ilk kez Holdsworth bahsetti (111). Denis 3 kolon teorisi ve omurganın orta kolonundan bahsetti. Ön kolon kırıklarını çökme kırıkları, ön ve orta kolon kırıklarını patlama kırıkları, üç kolon kırıkları ise rotasyonel patlama kırığı veya kırıklı çıkık olarak sınıflandırdı. Ayrıca instabiliteyi derecelendirdi. Buna göre mekanik instabilite ile beraber ilerleyici kifoz birinci derece, nörolojik instabilite ikinci derece, mekanik ve nörolojik instabilitenin olduğu durumlar üçüncü derece olarak belirtilmiştir. Üç kolon kırıklarının tümünü, ön kolonda %50 den fazla çökme, 25 dereceden fazla kifoz olan kırıkları ve nörolojik defist varlığını instabil olarak değerlendirmiştir (112).



**Şekil 16.** Denis' e göre omurgada 3 kolon A. anterior kolon: ALL-cismin ön 2/3 lük kısmı B.Orta kolon: cismin 1/3 arka yarısı- PLL C. Posterior kolon: PLL arkasındaki tüm yapılar

Panjabi, Oxland (113), orta kolonun omurga stabilitesine en çok katkı sağlayan etken olduğunu belirtmiştir. McAfee tüm patlama kırıklarının instabil olmadığını, posterior elemanların sağlam olması durumunda stabil patlama

kırıklarının olabileceğini belirtmiştir. McAfee, Denis' in instabilite kriterlerine faset eklem sublüksasyonu ve inkomplet nörolojik defisit ile beraber BT de kanal içi fragman saptanmasını eklemiştir (114). Vaccaro, Zeiller (115), kırık oluş mekanizması, arka bağların bütünlüğü ve hastanın nörolojik durumunu dikkate alan torokolomber yaralanma sınıflamasını (TLICS) tanımladılar. Bu sınıflamayla 3 veya daha az puan konservatif, 5 veya daha fazla puan cerrahi iken, 4 puan hekimin deneyimi ve tercihinin bırakılmıştır.

**Tablo 1.** Vaccaro ve arkadaşlarının tanımladığı torokolomber yaralanma ciddiyeti sınıflaması

<b>Kırık mekanizması</b>	<b>puan</b>
Çökme kırığı	1
Patlama kırığı	2
Translasyon/rotasyon	3
Distraksiyon	4
<b>Posterior ligamentöz kompleks</b>	
Sağlam	0
Şüpheli veya belirsiz	2
Yırtık	3
<b>Nörolojik durum</b>	
Sağlam	0
Sinir kök tutulumu	2
Komplet spinal kord/konus medullaris yaralanması	2
İnkomplet spinal kord/konus medullaris yaralanması	3
Kauda ekina sendromu	3

Çökme kırıkları öne eğilmiş omurgada aksiyel yüklerle meydana gelir. Ön kolon ezilerek çökerken orta kolon sağlam kalır. Bu kırık tipinde stabilite posterior kolonun sağlamlığına bağlıdır ve travmanın şiddetine göre distrakte olarak yetmezlik gelişebilir. Posterior elemanları sağlam bir çökme kırığı ortez, hiperekstansiyon korsesi veya alçısı ile mobilize edilerek izlenebilir. Çoklu çökme kırıkları yüksek enerjili travmalardır ve posterior ligamanlar özellikle değerlendirilmeli ve konservatif tedaviden kaçınılmalıdır. Gençlerde bu tip kırık yüksek enerjili travmayla beraber olacağından fleksiyon distraksiyon tipi ya da emniyet kemeri yaralanmalarından ayrılması gerekir. Spinöz süreçler arası mesafenin 7' mm den fazla olması ya da BT' de boş faset görüntüsü olması posterior yaralanma riskinin yüksek olduğunu ve MR ile değerlendirilmesi gerektiğini gösterir. Ön kolonda % 50' den az yükseklik kaybı ve 20 dereceden az açısal deformite stabil olarak değerlendirilir. Çökme

kırıklarını patlama kırıklarından ayırmak için BT çekilmesi önerilir. Transvers proçes kırıkları diğer yaralanmalar hakkında bilgi verebilir. Örneğin L5 transvers proçes kırığı %50 oranında eşlik eden sakrum ve pelvis kırığıyla beraberdir. Patlama kırıklarında orto kolon yaralanması daima mevcuttur. Patlama kırıklarında da arka bağların sağlamlığı tedavide kilit rol oynar, sağlamlığı durumunda konservatif tedavi yapılan patlama kırıkları mevcuttur. Posterior elemanların değerlendirilmesinde interspinöz aralıkların palpe edilmesi kullanılabilirken, MR bulguları bazen yanıltıcı olabilmektedir. MR'da yağ baskılı T2 sekans en güvenilir görüntüleme yöntemidir (116).

Omurga kırıklarının %20-30' u cerrahi gerektirirken, geri kalan kısmı breys, ortez, hiperekstensiyon alçısı, yatak istirahati ile tedavi edilebilir. Kanal işgal oranlarının cerrahi belirleyici olmadığını; konservatif tedavi edilen patlama kırıklarında daha az bel ağrısı, daha yavaş deformite ilerleme hızı, daha az nörolojik bozulmanın kanal içi remodelizasyon ile kanal işgalinin azalmasının sonuçları olduğunu savunan yazarlar mevcuttur (117, 118). Alanay, Yazici (119), MR bulgularında posterior ligaman kompleksi sağlam 15 hastaya sedasyon altında kırık redüksiyonu sonrası gövde alçısı ile konservatif tedavi uygulanmış olup 31 aylık ortalama izleminde, başlangıç kifoz açısının akut dönemde redüksiyon ile 16,5 dereceden 5 dereceye düzeltildiği ancak izlemde 14,6 dereceye kadar ilerlediği saptanmıştır. Alanay ve ark, izlemdeki klinik sonuçların tatmin edici olduğunu ancak posterior ligaman kompleksin sağlamlığının deformiteyi önlemediği sonucunu çıkarmıştır. Sonuç olarak kanal daralması veya yükseklik kaybı %50' den fazla, ilk kifoz açısı 25 dereceden fazla ise konservatif tedavi kontraendikedir (120). Acil cerrahi içinse kesin iki endikasyon vardır. Biricisi tam olmayan nörolojik defisitli hastada traksiyon ile redükte edilemeyen faset dislokasyonu olması, ikincisi ise yine tam olmayan nörolojik defisitli hastada nörolojik hasarın artması ve BT ya da miyelografi ile gösterilmiş kanal daralması varlığıdır.

Cerrahi karar verilirken omurga dizilimi, kırık stabilitesi, nörolojik durum ve genel durum göz önüne alınarak karar verilir. Kim ve ark., patlama kırıklarında görüntüleme ile saptanan kanal işgali ile olan daralmanın nörolojik hasarı doğrudan etkilemediği, nörolojik defisitinin daha çok yaralanma anındaki spinal kord liflerine oluşan darbe ile oluşan iskemi, ödem veya hematoma bağlı olduğunu göstermiştir (121). Ancak kanal işgal oranı ile nörolojik hasarın doğru orantılı olduğunu söyleyen

yazarlar da vardır (122). Laminektomi ile dekompresyonun esas bası bölgesine yönelik olmaması ve sağlam olan posterior elemanların iyatrojenik hasarlanmasına bağlı kifoz vakalarının görülmesiyle terkedilmeye başlanmıştır. Laminektomi yerine dolaylı dekompresyon yani ligamentotaksis kullanılarak yapılan posterior distraksiyon kuvvetlerinin posterior longitudinal ligaman ve annulus lifleri ile kanal içi kırık fragmanlara iletilmesi ile redüksiyonu kullanılmaktadır. Ligamentotaksisin etkili olabilmesi için akut dönmede uygulanması ve posterior longitudinal ligamanın tam ya da parsiyel sağlam olması gerekmektedir. Kanal içi darlık %50' den fazla olduğunda posterior longitudinal ligaman tamamen yırtık olduğundan ligamentotaksis kullanılamaz (105). Cerrahi, alçı veya uzun süreli yatak istirahatine uyum gösteremeyecek hastalarda erken stabilite, mobilizasyon ve rehabilitasyon sağlar (123).

### **Enfeksiyon**

Omurga enfeksiyonları kendiliğinden ya da sigara kullanımı, beslenme bozukluğu, obezite, diyabet, immün yetmezlik (AIDS, tümör, organ nakli ya da artrit nedeniyle immünsüpresan ilaç kullanımı) gibi kolaylaştırıcı sekonder nedenlere bağlı olmak üzere geniş bir hastalık grubunu kapsar. Spontan enfeksiyon sıklığı %0.037 iken, ameliyat sonrası enfeksiyon implant yerleştirilmesine bağlı olarak %1-8 arasında değişkenlik gösterir. Hastalar travma öyküsü olmadan sırt ve bel ağrısı yakınması ile başvurur. Ağrı başlangıcının sinsi olması ve diğer sistemik ve laboratuvar bulgularının başlangıçta yanıtıcı olabilmesi nedeniyle tanıda gecikilebilir. Başlangıçta ateş ve lökosit sayısı normal ve düz grafilerde bulgu saptanamaz şekildedir. Erken dönemde en güvenilir görüntüleme yöntemi MR iken, eritrosit sedimentasyon hızı ise değerli bir takip testidir.

Diskitis, çocukluk çağından 20 yaşına kadar var olan diskin immatür sirkülasyon paterninden dolayı en sık 1-5 yaş arası çocuklarda görülürken, erişkin yaşta ise daha çok diskektomi sonrası gelişen disk aralığı enfeksiyonudur (124). Bakteriyel enfeksiyon etkeninin genellikle otit ve üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası hematogen yolla diske ulaştığı düşünülür. Çocuklarda 20 yaşına kadar mevcut olan bu vasküler yapılar endplatolar boyunca yerleşir ve enfeksiyon endplatolardan başlar. Daha sonra buradan yayılarak diskitis durumu ve tanı ve tedavide gecikilirse vertebra osteomyelitleri görülebilir (125, 126). Çocuklarda klinik olarak yürüyememe, ayakta duramama, ateş, halsizlik, karın ağrısı, bacaklara yayılabilen

sırt ve bel ağrısı, skolyoz ve postür anomalileri görülebilir. Hasta omurgasını ekstensiyonda tutmaya çalışır, fleksiyonu reddeder. Hamstring gerginliği, paraspinal kaslarda spazm sık rastlanan bulgulardır. Kalça septrik artrit ayırıcı tanıda özellikle değerlendirilmelidir (127). Erken dönemde sonuç vermeyen düz radyografiler 3. Hafta- 4. Ay arası disk yüksekliğinde azalma ve endplatolarda erozyon şeklinde kendini gösterebilir.



**Şekil 17.** Yedi yaşında çocuk hasta. L3-4 diskitis. Düz grafide disk yüksekliğinde azalma ve endplatolarda erozyon bulguları.

MR görüntüleme, yumuşak doku ve subkondral kemiğin tutulumunu, apse oluşumunu değerlendirmede en özgün yöntemdir. T2 ağırlıklı kesitlerde diskte ve komşu endplateelerde artmış sinyalle karakterizedir (128). Tam kan sayımı normalken, sedim ve crp yükselir. Hastaların %50' sinde kan kültürleri pozitif iken antibiyoterapiye yanıt vermeyen hastalarda iğne biyopsi yapılmalıdır. Ayırıcı tanıda, vertebral osteomyelit, daha çok endplatoların ön kısımlarının etkilendiği scheuermann hastalığı, granülamatoz enfeksiyonlar, epidural apse, romatoid artrit, spinal tümörler vs. birçok hastalık dışlanmalıdır. Tedavi en sık etken olan stafilokok aureus'a karşı yaklaşık 6 hafta boyunca intravenöz 1. Kuşak sefalosporinlerle yapılır.

Hastanın tedaviye yanıt vermediği ya da drenaj gerektiren apse durumlarında cerrahi endikedir.

Bakteriyel vertebral osteomyelit, tüm osteomyelitlerin %3-9' unu oluşturur. Tipik olarak bakteriyemi sonrası hematogen yayılım ile arteriyel anastomozların en yoğun olduğu metafizyel bölgeden başlar. Batson (129), 1940 yılında kapaksız venöz pleksusu tanımladı ve hematogen yayılımın hem arteriyel hem venöz olduğunu belirtti. Bakteriyel osteomyelit spinal ve parasinal dokularda apse oluşumuna neden olabilir. Lomber bölgede psoas apsesi, servikal bölgede retrofarengeal apse, ateletazi ile beraber intratorasik apse, epidural apse, subdural apse ve menenjit şeklinde görülebilir. Servikal ve torakal bölgede daha sık apse görülmektedir. Apsel spinal korda direk bası, enflamatuvar iritasyon ve kordun vasküler pleksusunda septik tromboz ile nörolojik defisite neden olabilir. Klinik olarak hastalar lokalize ağrı ve kas spazmlarıyla başvurur. Akut olgularda ağrı, ateş, spazm bulguları yaygın iken, subakut ve kronik dönemde göğüs, karın, kalça ve bacak ağrısı gibi daha atipik bulgular mevcuttur. Nörolojik defisit görülme oranı % 4-17' dir (130). Lökosit sayıları çoğunlukla normaldir, ESR tedaviye yanıtı değerlendirmede üstündür, CRP ise tanı ve tedavide bu ikisine göre daha değerlidir (131). Düz grafilerde lokalize osteopeni ve disk aralığında daralma erken dönemde görülürken; çökme, kifoz ve instabilite geç dönemde görülür. Sintigrafi düz grafilere göre daha erken dönemde kullanılabilir (132). Spinal enfeksiyonların tanısında altın standart görüntüleme yöntemi ise kontrastlı MR' dır. Biyopsi ve cerrahinin planlanmasında önemlidir. Ayırıcı tanıda tüberküloz, mantar enfeksiyonları, metastazlar, travma, dejeneratif hastalıklar ve diğer romatolojik hastalıklar ön plandadır. Tedavide enfeksiyonun, ağrının gelişen deformite ve nörolojik defisitinin giderilmesi amacıyla 6 hafta parenteral antibiyotik tedavisi uygulanır.

Granülomatöz vertebral osteomyelitin en sık etkeni *Mycobacterium tuberculosis*' dir. Tüberküloz başka bir odaktan hematogen olarak yayılır. Etkilenen hastaların % 50' sinde omurga tutulumu vardır. Hastalığı ilk olarak Pott tanımlamış, kifoz ve parapleji ile beraber görüldüğünü belirtmiştir (133). Tutulum yerine göre paradiskal, anterior ve santral olmak üzere 3' e ayrılır. En sık paradiskal tutulum görülür. Bakteriyel osteomyelitten farkı disk tutulumunun olmamasıdır. Paraspinal apse hastalığın aktif olduğunu gösterir. Başlangıçta püy sarı renkli ve sıvı iken daha sonra kazeifiye olarak beyaz, katı, peynirimsi bir hal alır (134). Klinik olarak sırt ve

bel ağrısı yanında halsizlik, ateş, kilo kaybı gibi sistemik bulgular görülür. Genellikle torasik omurgayı tutar ve nörolojik defisit oranı % 40' lara çıkar. PPD testinin pozitif olması hastanın geçmişte veya halen etken ile karşı karşıya olduğunu gösterir. Yani testin negatif olması tüberkülozu dışlayıcıdır. En iyi görüntülme yöntemi MR' dır. En az sintigrafi kadar duyarlı ve daha fazla özgündür. Multipl tutulumları gösterir. Düz grafiler ilk 8 hafta duyarlı değildir. İntervertebral diskin korunarak cismin anterior tutulumu cismin anteriorunda çentiğe ve kifoza neden olur. Tedavide kemoterapi, immobilizasyon, enfekte dokunun cerrahi debrütmanı mevcuttur. Medikal tedavide streptomisin, izoniazid, rifampin, pirazinamid, etambutol kullanılan ajanlardır. Mümkünse cerrahiden 1 hafta önce başlanmalıdır. Cerrahi endikasyonlar, nörolojik defisit, medikal tedaviye yanıt alınamaması, yetersiz biyopsi numunesi, hasta uyumsuzluğudur. Cismin % 50' den fazla çökmesi ve 50 dereceden fazla deformite de cerrahi gerektirir. Omurganın diğer bakteriyel granülatöz enfeksiyonları, brusella, aktinomioz, nokardiyoz; mantar enfeksiyonları ise, koksidioidomikoz, blastomikoz, kriptokokozis, aspergilloz' dur (135).

## **Tümörler**

Primer veya metastatik tümörler bel ağrısı nedenleri arasında %1 yer tutar ancak önemli tanı ve tedavi hataları olabildiğinden en ciddi ve önemli nedenlerdendir. Tümöre ait semptomlar, özellikle ağrı spesifik değildir. Başlangıçta bölgesel kemik destrüksiyonu ve periost iritasyonuna bağlı gelişen ağrı, ileri aşamalarda destrüksiyonu artırarak mekanik ağrıya dönüşebilir. Genelde istirahatle azalmaz ve geceleri artış gösterir. Radiküler ağrılar, miyelopati ve ürorektal disfonksiyonlar görülebilir (136, 137). Laboratuvar tetkikleri genelde tümör tanısında bulunmaz ancak rutin hemogram, biyokimyasal incelemeler, sedim ve CRP yüksekliği (lösemi, lenfoma, ewing gibi yuvarlak hücreli tümörler), alkalen fosfataz ve parathormonda artış (osteoplastik lezyonlar, metastazlarda ), hiperkalsemi (metastaz), böbrek fonksiyon testlerinde bozulma, protein ve immün elektroforezde bozulma (multipl myelom) araştırılmalıdır (138). Konvansiyonel düz radyografiler omurganın koronal ve sagittal anatomisi ve yapısal bütünlüğü dışında yeterli bilgi sağlamaz. Osteolitik tümörlerin vertebra cisminde %50' den fazla destrüksiyon oluşturuncaya kadar bulgu veremeyebileceği unutulmamalıdır (139). BT, destrüksiyon şiddeti, tümör matriksi ve geçiş zonu hakkında ayrıntılı bilgi verir. MR

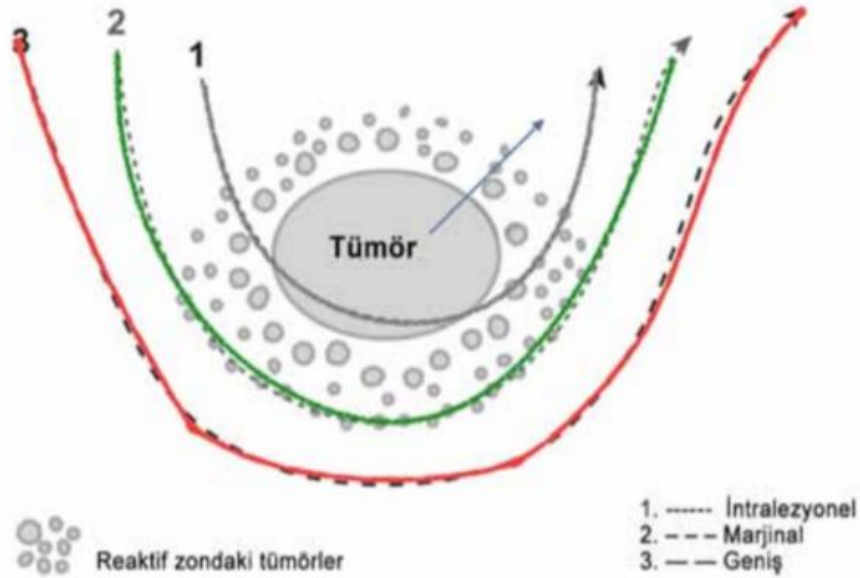


ise tümörün yumuşak doku ve nöral yapılara yayılımını ve etkileşimini mükemmel şekilde ortaya koyar. Kontrastlı olarak çekilmesi gerekir. Genel olarak duyarlılığı yüksek olmasına rağmen spesifik tanıya gidilmesinde ancak fikir verebilir. Tüm vücut kemik sintigrafisi multipl lezyonların varlığını gösterir, metastaz veya primer tümörlerin evrenmesi amacıyla kullanımı altın standarttır. Multipl myelom ve kordomada yalancı negatif sonuç verebilir ancak uygun biyopsi lokalizasyonunun belirlenmesinde de oldukça yararlıdır. Özellikle renal hücreli karsinom, miyelom, troid karsinom, dev hücreli tümör ve anevrizmal kemik kisti gibi yoğun vasküler komponenti olan lezyonlarda anjiyografi ve selektif arteriyel emboli cerrahi sırasında kanamayı önlemek için kullanılır. PET-CT, primeri bilinmeyen metastazlarda primer odak tespiti ve kemoterapi ve radyoterapiye cevabın değerlendirilmesinde kullanılır. Biyopsi primer spinal tümör tanısında ya da primeri bilinmeyen metastatik karsinomların primer odağını saptamada en son ve en önemli yöntemdir. Öncesinde tüm görüntüleme tetkikleri kullanılarak en uygun biyopsi alanı belirlenmelidir. Dört adet biyopsi şekli mevcut olup; bunlar ince iğne biyopsi, core-needle (tru-cut) biyopsi, insizyonel ve eksizyonel biyopsidir. En sık kullanılan BT eşliğinde tru-cut biyopsidir. Perkütan biyopsi uygulamalarının cerrahiye yapacak cerrah tarafından planlanıp yapılması oldukça önemlidir. Fazla doku örnekleme gereken durumlarda tekrarlayan girişlerle kontaminasyon olmaması için mevcut iğne içerisinden daha ince iğnelerle teleskopik metotla örnek almak yaygınlaşmıştır. Nadiren gereken açık biyopsilerde ise biyopsi hattının daha sonraki cerrahide çıkarılabilecek boyutta ve bölgede olması, kontamine komşu dokuların da kirli kabul edilerek sakrifiye edilmesi, ciddi morbidite yaratacak vasküler ve nörolojik yapıların kontaminasyondan korunması gerekir. Biyopsi sonrası oluşan hematoma ile tümörün lokal yayılımının engellenmesi için dikkatli kanama kontrolü yapılmalıdır. Radyolojik ve klinik olarak benign karakterde olan osteoid osteoma, anevrizmal kemik kisti, osteokondrom gibi lezyonlar eksizyonel biyopsi ile çıkarılabilir.

Tüm omurga tümörlerinin % 5' ini primer kemik tümörleri oluşturur ve tek lokalizasyonda olması doğru tanı ve tedavi ile kür potansiyelini artırır. Omurga tümörleri histolojik özelliklerine göre; osteoblastik (osteoma, osteoid osteoma, osteoblastoma, osteosarkom), kondroblastik (osteokondrom, enkondrom, kondromiksoid fibrom, kondrosarkom), fibroblastik (nonossifyefibrom, fibröz displazi, fibrosarkom, malign fibröz histiyositom), yuvarlak hücreli tümörler

(Ewing/PNET grubu), hematopoetik kökenliler (lösemi, lenfoma, myeloma) ve kökeni bilinmeyenler (eosonofilik granülom, dev hücreli tümör) olarak sınıflandırılır. Eneking benign kemik tümörlerini kendi içinde latent, aktif ve agresif olarak sınıflandırmıştır (140). Weinstein-Boriani-Biagini ise omurga tümörlerini cerrahi planlamaya yardımcı olsun diye omurganın aksiyel görüntüsünde dışarıdan içeriye doğru, A ekstraosseöz yumuşak dokuyu, E ise dural tutulumu gösterecek şekilde spinöz çıkıntıdan başlayarak saat yönünün tersine 12 eşit radyal segmente ayırmıştır. Tomita' nın geliştirdiği skorlamaya göre ise tümör corpusta ise tip 1-3, vertebra dışına taşmış ise tip 4-6 diğer vertebraya geçmişse tip 7 olarak tanımlanmıştır (141, 142).

Cerrahi tedavide rezeksiyon seçenekleri intralezyonel (tümör dokusunun içine bilerek ya da istemeyerek girilmesi, tümörün parçalar halinde çıkarılması, gross kontaminasyon), marjinal (tümör' ün sağlıklı kemik geçiş zonundan çıkarılması), geniş (tümör çevresinde bir miktar sağlıklı doku bırakarak çıkarılması) ve radikal (tüm kompartmanın çıkarılması) olmak üzere 4 çeşittir. Ancak omurgada radikal rezeksiyon spinal kordun sakrifikasyonunu gerektirdiğinden kullanımı mümkün değildir (138).



Şekil 18. Tümör cerrahisinde rezeksiyon tipleri

## **Osteoblastik Tümörler**

### **Osteoid osteoma ve Osteoblastom**

Sıklıkla genç erişkinlerde rastlanan, lamellar yapıda, iyi diferansiye, yavaş büyüyen, benign tümörlerdir. Omurgada ağrıdan dolayı kazanılmış skolyozun en sık nedeni bu iki tümördür. Sıklıkla intrakortikal yoğun sklerotik halka ile çevrili küçük radyolüsen lezyon olarak görülürler. Osteoid osteomanın boyutları nadiren 1,5 cm' i geçer, nonsteroid ağrı kesicilerle azalan gece ağrısı tipiktir. Osteoblastoma ise biraz daha agresif ve ekspansil karakterdedir. Nadir de olsa malign dönüşüm olabilir, boyutları daha büyüktür ve nonsteroid ağrı kesicilere yanıtı daha az olan künt ağrı ile karakterizedir. İntralezyonel küretaj çoğu zaman yeterli olurken daha lokal agresif lezyonlarda geniş rezeksiyon yapılabilir. Bu iki tümöre bağlı gelişen skolyoz postural skolyoz olmasına rağmen uzun süre tedavi almamış olgularda yapısal skolyoza dönüşebilir. Cerrahi tedavisinin bekletmeden yapılması gerekir (143).

### **Osteosarkom**

En sık görülen primer malign kemik tümörüdür ancak spinal bölge tutulumu %3-5 oranındadır. En sık lumbosakral ve sakral bölgeyi tutar. Yerleşim yerine göre klasik intramedüller, yüzey osteosarkomları, periosteal ve parosteal osteosarkom tipleri vardır. Nadir görülen düşük grade osteosarkomların haricinde neoadjuvan kemoterapi şarttır ancak radyorezistan bir tümör olarak bilinir. Cerrahide ise tümörün geniş rezeksiyonu gereklidir. Geniş rezeksiyon yapılsa bile lokal nüks oranları % 20' dir ve bu durumda mortalite riski oldukça artar (144).

## **Kondroblastik Tümörler**

### **Osteokondrom**

Hereditör multipl ve soliter tipleri olan kemik hamartomlarıdır. Kemik bir sap ya da gövdenin üzerinde kıkırdak şapka ile karakterizedir. Epifizlerin kapanması ile birlikte büyümesi durur. Omurga tutulumu nadirdir ve genellikle ağrısız kitlelerdir. Hereditör tipinin %5-10, soliter tipinin ise % 1 malign transformasyon olasılığı vardır.

## **Kondrosarkom**

Tüm primer kemik tümörlerinin %10' unu kapsar ve kondrosarkomların %10'u vertebra tutulumu yapar. Mezenkimal, berrak hücreli ve dediferansiye kondrosarkom tipleri vardır (145, 146). Enkondromlardan ayırılması zordur. Enkondromlar rastlantısal saptanır ve belirti vermezken, kondrosarkomlar ağrı ve bası semptomlarıyla başvurur. Kemoterapi ve radyoterapiye dirençli tümörlerdir ve geniş rezeksiyon yapılmalıdır.

## **Benign Lokal Agresif Tümörler**

### **Anevrizmal Kemik Kisti**

Sıklıkla posterior elemanları tutan özellikle genç hastalarda görülen tümör benzeri lezyondur. Direk grafide etrafı sklerotik kemikle çevrili litik alanlar şeklinde görülür. BT ve MR ile lezyon içinde septalarla ayrılmış kan dolu boşluklar tipik sıvı-sıvı seviyelerinin oluşmasını sağlar. Aşırı vasküler bir lezyondur ve kanamadan kaçınmak için operasyon öncesinde selektif arteriyel embolizasyon yapılmalıdır.

### **Dev Hücreli Kemik Tümörü**

Histolojik olarak benign ancak klinik olarak agresif yapıda bir tümördür. Nüks oranları hayli yüksektir ve % 5 oranında akciğer metastazları görülebilir. Litik, destrüktif karakterde, içinde sekonder anevrizmal kemik kistlerinin olabildiği, genelde ileri evrede saptanan lezyon omurga çevresi hayati yapılarla ilişki içindedir. Genellikle intralezyoner rezeksiyon yetmeyip geniş rezeksiyonu gerektirir. Cerrahi sonrası adjuvan radyoterapi ve Rankl inhibitörü olan denosumab tedavide başarıyı artırmaktadır (147, 148). Akciğer metastazı olan hastalarda % 25 mortalite mevcuttur (149).

### **Yuvarlak Hücreli Tümörler-Ewing sarkom**

En sık görülen ikinci primer malign kemik tümürüdür. Omurga yerleşimi durumunda genellikle tümörün fazlaca yumuşak doku komponenti içermesi nedeniyle kord basısı ve nörolojik semptomlarla görülür. Sakrum en sık görüldüğü bölgedir. Sistemik multiajan neoadjuvan kemoterapi sonrası en-blok rezeksiyon geçerli tedavi seçeneğidir. Cerrahi mümkün olmayan zamanlarda radyosensitif olduğundan dolayı küratif radyoterapi uygulanabilir (150).

## **Notokord Kökenli Tümörler**

### **Kordoma**

Nadir görülen, metastaz potansiyeli düşük lokal agresif bir tümördür. Sakral bölgede nonspesifik müphem ağrı ve % 40 rektal disfonksiyonla seyrederek. Tümör ekstra kompartmantaldır ve en-blok rezeksiyon yani total korpektomi ve posterior stabilizasyon gerekir. Özellikle S2-4 köklerinin sakrifiye edilmesi gereken durumlarda hastalarda kalıcı ürorektal ve seksüel disfonksiyonlar meydana gelir (145).

### **Lenfoproliferatif Tümörler**

#### **Multipl Myelom ve Soliter Plazmositom**

Kemik iliğinde malign plazma hücre infiltrasyonu ile çok sayıda osteolitik kemik lezyonu sonucu diffüz osteoporoza neden olabilen, serum ve idrarda monoklonal immünglobün sekresyonu ile karakterize tümördür. % 5' inde soliter plazmositom formunda bulunur ve prognozu daha iyidir. Klinikte ateş, iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı gibi sistemik semptomların yanı sıra, yaygın kemik ağrısı, hiperkalsemi ve böbrek yetmezliği sık görülür. Patolojik kırık ve direk kord basısı nedeniyle nörolojik bulgular saptanabilir. Bu tip olgularda ağrı palyasyonu için perkütan sement enjeksiyonu ile çoklu verteroplasti veya kifoplasti yapılabilir. Komşu segmentte de kırık riski olduğundan komşu segment de sement enjeksiyonuna dâhil edilir. Ancak temel tedavi daima kemoterapidir.

#### **Metastatik Omurga Lezyonları**

Metastatik omurga lezyonlarında tedavideki hedef ağrı palyasyonunu sağlamak, nörolojik defisit gelişimini önlemek, yaşam kalitesini artırmaktır. Kemik metastazları erkeklerde sırasıyla akciğer, prostat, böbrek, karaciğer ve gastrointestinal sistem; kadınlarda ise meme, akciğer, uterus ve tiroid kökenlidir. Tüm hastalara toraks ve batin tomografisi çektilirmeli, protein-immün elektroforez ve karsinom belirteçleri çalışılmalıdır. Tümörün yayılımını görmek için PET-CT, primer odağı saptamak için biyopsi yapılmalıdır. Cerrahi gerektiren metastatik lezyonlar; spinal instabilite veya kord basısına bağlı ağrı ve paralizi mevcut hastaları, radyoterapiye yanıt vermeyen karsinomları, ağrı palyasyonunun sağlanamadığı hastaları ya da en blok rezeksiyonla sağ kalımın artırılabilceği soliter lezyonları

içerir. Hastanın cerrahi tedaviyi tolere edebilir olması ve beklenen yaşam süresi cerrahi kararı etkiler. Yaşam beklentisi 3-6 ay ve daha uzunsa cerrahi önerilir. Tokuhashi, Ajiro (151), hastanın genel durumu, omurga dışı kemik metastazlarının varlığı, omurga içi metastazlar, primer odak ve nörolojik durum gibi parametreleri kullanarak cerrahiye karar verir. Perkütan vertebroplasti ve kifoplasti yaşam beklentisi sınırlı, açık cerrahiye kaldıramayacak hastalarda, belirgin nörolojik defisit veya instabilite yoksa ağrı palyasyonu için tercih edilen oldukça etkili bir yöntemdir. Ağrı palyasyonunu hem tümör dokusunun vertebra cisminde oluşturduğu mikrokırıkları stabilize ederek hem de ağrıyı ileten sinir uçlarına termal ablasyon yaparak sağladığı düşünülmektedir (152, 153). Vertebroplasti ve kifoplasti yapılan olgularda en sık rastlanan komplikasyon sement kaçağıdır ancak cerrahi dekompresyon gerektirme oranı %' 5 dir. İkinci en sık görülen komplikasyon sement enjekte edilen omurgada ciddi güç artışı ile beraber komşu segment kırığı oluşmasıdır (154). Perkütan radyofrekans ablasyon (RFA), oluşturduğu ısı nekrozu ile hem sinir uçlarının ablasyonuna hem de tümör nekrozuna bağlı tümör dokusunun küçültülmesinde kullanılır. Ayrıca tümörlü doku tarafından salınan ağrı mediyatörlerinin yıkımı ve osteoklastik aktivitenin inhibisyonuyla etkilidir. Spiral korda 1 cm den daha yakın tümörlere RFA kullanılamaz. Minimal invaziv omurga cerrahisi, beklenen yaşam süresi üç ayın altında ve genel durumu açık cerrahiye müsaade etmeyen, tümör basısına bağlı nörolojik bulgular olan ve vertebra kollapsı olan hastalar için endikedir. Minimal invaziv omurga cerrahisi, intralezyoner rezeksiyon olduğundan en blok çıkarılması gereken olgularda açık cerrahi tercih edilmelidir.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Etik Kurul ve Proje Onayı**

Nisan 2019 - Temmuz 2019 tarihleri arasında yürütülen bu çalışma için Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleti Etik Kurulu' nun 31.05.2019 tarihli ve 2018-37 numaralı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır. Bu çalışma öncesinde 2018-37 numaralı araştırma projesi teklifi kapsamında 18 Ocak 2019 tarihinde 3 adet rat ön çalışma için kullanılmıştır. Bu tez çalışması Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Komisyonu tarafından 18102047 proje numarası ile desteklenmiştir.

#### **3.2. Çalışma Planı**

##### **Deneysel Hayvanları**

Bu çalışmada Selçuk Üniversitesi Deneysel Hayvan Araştırma Laboratuvarı (Konya) tarafından üretilen ve bu merkezde bakılan 64 adet Wistar-Albino cinsi erkek rat kullanılmıştır. Araştırmada kullanılan ratların ortalama yaşı 24 hafta ve ortalama ağırlıkları 404,81 gram olarak tespit edilmiştir (315-526 gram). Çalışmanın başından sonuna kadar her kafeste bir hayvan olacak şekilde takip edilmiştir. Çalışma süresinde ratlar su kısıtlaması yapılmadan standart besin rejimi (*ad libitum* pellet yem ve su) ile beslenmiştir. Ratlar 22 santigrat derecede, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık siklusu olacak şekilde bakıldılar. Üç günde bir kafes temizliği yapılmış ve su ile yemleri günlük olarak tazelenmiştir.

## Deney Grupları

Ratlar rastgele şekilde seçilerek biyomekanik ve histolojik inceleme için 2 ana grup olmak üzere, toplamda 6 alt gruba ayrılmıştır. Gruplar Biyomekanik Yalnız Ototogreft (BOG), Biyomekanik Ototogreft+ PRF (BOGP), Biyomekanik yalnız PRF (BP), Histopatoloji Yalnız Ototogreft (HOG), Histopatoloji Ototogreft+ PRF (HOGP), Histopatoloji yalnız PRF (HP) şeklinde isimlendirilmiş ve her grup 7' şer adet rattan oluşturulmuştur. PRF hazırlanması için kan donörü olarak kullanılan 8 adet rattan anestezi altında intrakardiyak olarak minimum 10' ar cc kan alınmıştır. Her bir donörden üretilen PRF, operasyon esnasında 4' er rata eşit şekilde paylaştırılacak toplam 28 rata PRF uygulanmıştır. Tüm ratlar 6. haftada yüksek doz anestezi vererek (100mg/kg ketamin) sakrifiye edilmiştir. Omurganın ve füzyon sahasının zarar görmemesi için servikal dekapitasyon işlemi kullanılmamıştır. Ratlar sakrifiye edildikten sonra L3-S1 arası omurga segmenti çıkarılarak üzerindeki yumuşak dokular temizlenmiş ve bu aşamada oluşan füzyon dokusu korunmuştur.

**Tablo 2.** Deney grupları, rat sayıları ve uygulanacak girişimler.

Grup Adı	Açıklama	Rat Sayısı
<b>Biyomekanik</b>		
Yalnız Ototogreft (BOG)	Spinal füzyon sahasına yalnız iliak kanat otogreft yerleştirildi.	7
Ototogreft+ PRF (BOGP)	Spinal füzyon sahasına otogreft+PRF yerleştirildi.	7
Yalnız PRF (BP)	Spinal füzyon sahasına yalnız PRF yerleştirildi.	7
<b>Histopatoloji</b>		
Yalnız Ototogreft (HOG)	Spinal füzyon sahasına yalnız iliak kanat otogreft yerleştirildi.	7
Ototogreft+ PRF (HOGP)	Spinal füzyon sahasına otogreft+PRF yerleştirildi.	7
Yalnız PRF (HP)	Spinal füzyon sahasına yalnız PRF yerleştirildi.	7
<b>PRF üretmek için kan donörü</b>	Anestezi altında intrakardiyak 10' ar cc kan alınarak PRF üretimi amaçlı kullanıldı.	8
<b>Toplam</b>		<b>50</b>



Tüm guruplar önce elle palpasyon, ardından direk görüntülme ve bilgisayarlı tomografi işlemleri uygulandıktan sonra biyomekanik grup nemini kaybetmemesi için polietilen filme sarılarak – 20 derecede saklanmıştır (155). Histopatolojik grup ise %10' luk formaldehit çözeltisinde tutulmuştur. Radyolojik incelemeler için ratların PACS sistemine kaydı “Radyoloji No” ile yapılmıştır. Histopatolojik inceleme ve manuel palpasyon ile mekanik değerlendirme için eksize edilen omurga segmentleri patoloji kaplarına konulmuş ve “cerrahi yapılan tarih ve rat no” kullanılarak etiketlenmiştir.

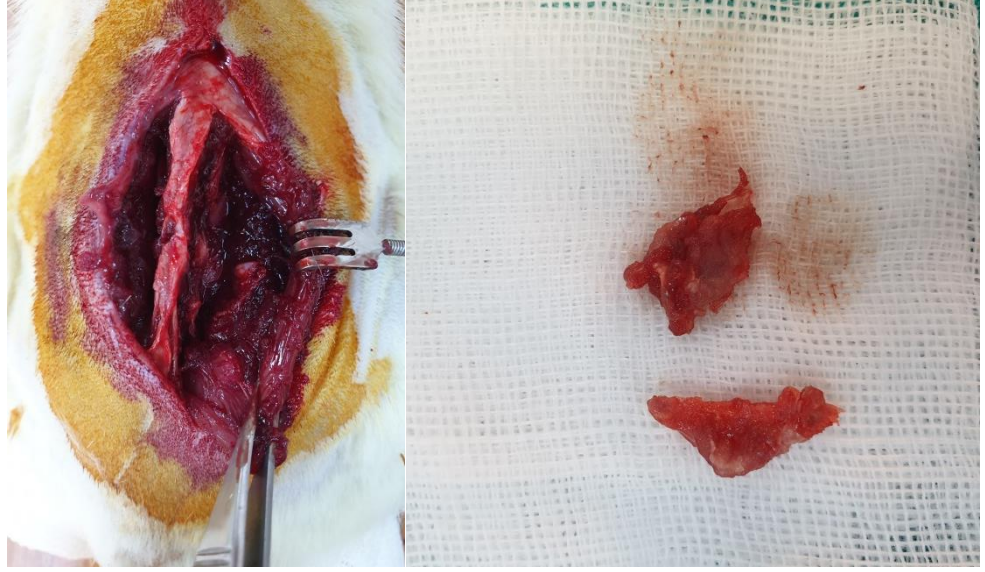
### **Cerrahi Teknik**

Çalışma sürecinde yapılan tüm girişimsel ve cerrahi işlemler genel anestezi altında Selçuk Üniversitesi Deneysel Hayvan Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Cerrahi deneyimli bir hayvan teknisyeninin anestezi desteğiyle tek bir cerrah tarafından gerçekleştirilmiştir. Wiltse' nin tariflediği yaklaşımla L4-L5-L6 posterolateral spinal füzyon cerrahi prosedürü uygulanmıştır (156, 157). Herbir rat tartılarak anestezi için gerekli ilaç dozu hesaplanmış ve cerrahi insizyondan 30 dk önce 20mg/kg dozunda intraperitoneal sefazolin ile antibiyotik profilaksisi yapılmıştır. Anestezi için 50 mg/kg Ketamin hidroklorid (Ketalar, Pfizer), 10 mg/kg Xylazin hidroklorid (Rompun, Bayer) kombine edilerek hazırlanmış ve intraperitoneal yoldan uygulanmıştır. Anestezi altında geçen sürede gelişen ağrı yanıtı değerlendirilerek gerektiği takdirde idame dozunda anestezi verilmiştir. Cerrahi işlemler için birbirinin benzeri iki set, otoklav ile sterilize edildikten sonra dönüşümlü olarak kullanılmıştır. Her bir ratın cerrahi sahayı örten tüyleri torokolomber bölge ve iliak kanatları içerecek şekilde tıraş makinesi ile tıraş edilmiş ve baticonla boyanarak temizlenmiştir. Hayvanlar, cerrahi alanın erişimini, görünürlüğünü kolaylaştırmak ve iatrojenik künt batın travması gelişmesini engellemek için karın altı her iki taraftan katlanmış gazlı bez ile desteklenerek prone pozisyonda konumlandırılmıştır. Ekstremiteler dolaşımı bozulmayacak şekilde flaster ile tespit edilmiştir. Lomber omurganın L4-L6 seviyesinden füzyonunu ve insizyon noktasını belirlemek için yüzey anatomisi ve referans noktalar işaretleyici marker ile belirlenmiştir. L5-L6 arası boşluk ile yaklaşık olarak aynı seviyede olduğu için iliak krest üst hizası referans alınmıştır (158).



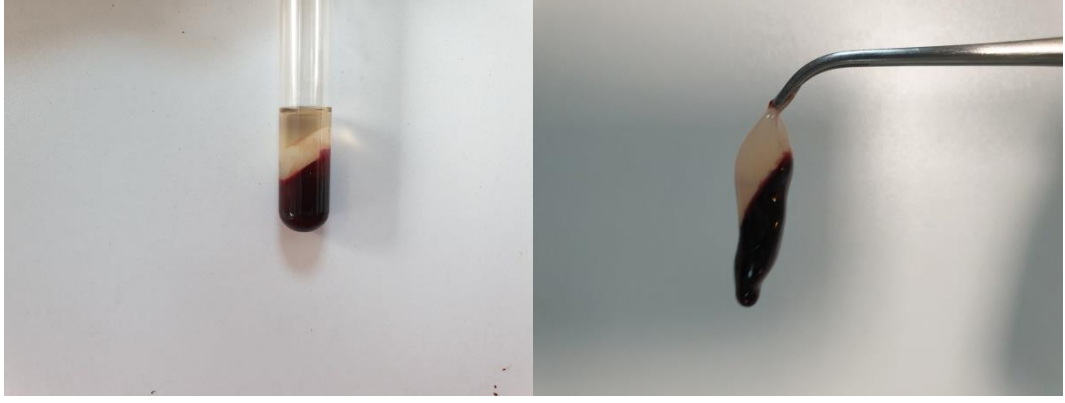
**Şekil 19.** Cerrahi alan hazırlanması ve referans noktaların işaretlenmesi

Ratın L4-S1 seviyeleri arası bölgede orta hat spinöz proçesler üzerinden yaklaşık 4 cm' lik insizyonla girilmiş ve cilt-cilt altı geçilmiştir. Ardından her iki tarafta paravertebral fasyal insizyonlar ile yüzeysel ve derin fasyalar geçilmiştir. Wiltse yaklaşımının tariflediği şekilde künt diseksiyon yöntemi ile medialde multifidus, lateralde longissimus kası kalacak şekilde derinleşilmiş ve ekarte edilmiştir. Faset eklemlere yapışan longissimus lumborum kaslarının tendinöz insersiyoları serbestlenerek transvers çıkıntıları ortaya çıkartılmıştır. Füzyon yapılacak seviyedeki faset eklemler ve transvers proçesler üzerindeki yumuşak doku ve kaslardan diseke edilerek ortaya koyulmuştur. Cerrahi açılım esnasında belirgin kanama gözlenmemiş olup minimal kas içi kanamalar tamponize edilerek durdurulmuştur. Faset eklemlerin bir kısmı kemik kesici ile kesildikten sonra 10000-15000 rpm devir ile çalışan burr ile faset eklemler, laminalar, spinöz çıkıntıların lateral duvarı ve transvers proçesler arası kemik doku noktasal mikro kanamalar görülünceye kadar dekortike edilmiş ve greft ya da PRF yerleştirmek üzere hazırlanmıştır. Ardından gruplara göre eğer iliak kanattan greft alınacaksa her iki iliak kanat üzerinde posterior iliak spine hissedilerek üzerindeki yumuşak dokular sıyrılarak kemiğe ulaşılmıştır. Ronger ya da kemik kesici yardımıyla yaklaşık 0,4 g (ortalama 0,382g) greft alınmış ve yumuşak dokulardan temizlenerek önceden hazırlanan füzyon bölgesine yerleştirilmiştir.



**Şekil 20.** Cerrahi açılım ve iliak kanat otogreft alımı

PRF kullanılan gruplarda ise her 4 rat için kullanılacak PRF' yi hazırlamak üzere 1 adet kan donörü rat kullanılmıştır. Anestezi altında intrakardiyak olarak enjektörle ortalama 10 cc kadar kan ivedilikle alınmış ve hiç bekletmeden antikoagülan ya da trombin bulunmayan cam tüplere alınıp Choukroun' un tariflediği yöntemle 3000 rpm (yaklaşık 400g) 10 dk santifrüj işlemi gerçekleştirilmiştir (6). Kanın santrifüjü sonunda tüpün en üst kısmındaki trombositten fakir aselüler plazma, orta kısımda PRF, en altta kırmızı kan hücreleri olmak üzere 3 katman oluşturulmuştur. Plazma ve kırmızı elemanlardan steril bir penset yardımıyla ayrılan PRF 4'e bölünerek PRF kutusu içinde saklanmış ve hazırlanan füzyon bölgesine adapte edilmiştir. PRF uygulanacak grupların tümünde dekortikasyon yapılan füzyon hattına herhangi bir taşıyıcı madde (skafold) kullanılmadan yerleştirilip cerrahi alan kapatılmıştır. İliak kanat otogreft ve PRF yerleştirme işlemlerinden sonra yumuşak dokular yüzeysel ve derin fasyalar 4/0 yuvarlak vicryl (polysorb<sup>tm</sup>) ile sıkıca kapatılmıştır. Daha sonra cilt 2/0 prolene (prolene<sup>tm</sup>) ile sütüre edilmiş ve baticonla pansuman yapılarak kapatılmıştır.



**Şekil 21.** PRF elde edilmesi

Operasyon sonrası ratlar anesteziden uyanıp aktif hareketli hale gelene kadar izlenmiş ve ilk hafta günlük, ikinci hafta iki güne bir ve daha sonra haftada bir olmak üzere genel durum, nörolojik defisit varlığı, yara yeri ve ağrı durumu açısından kontrolleri yapılmıştır. Deney hayvanlarının cerrahi öncesi bakım şartlarına devam edilmiş ve kafes içerisindeki hareketlerine izin verilmiştir.

#### **Ratların Sakrifikasyonu**

Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Ve Uygulama Merkez'inde görevli bir uzman veteriner hekim eşliğinde tüm ratlar 100 mg/kg ketamin hidroklorid kullanılarak yüksek doz anestezi ile sakrifiye edilmiştir. Füzyon sahalarının zarar görmemesi için servikal dekapitasyon işlemi uygulanmamıştır. Ardından tüm deneklerin dorsolomber cilt kesileri tekrarlanmış ve posterior kas ve bağ dokularına zarar vermeden L2 - pelvis arasındaki pelvis de dahil lomber segmentler kemik yapıya zarar vermeden çıkartılmıştır. Dorsal fasya ve paravertebral kas tabakalarında makroskopik olarak herhangi bir enfeksiyon, dikiş reaksiyonu veya enflamatuar reaksiyon gözlenmemiştir. Histopatoloji çalışılan grup %10' luk tamponlu formaldehit solüsyonunda 24-48 saat boyunca tespit edilmiştir. Sonrasında örnekler histolojik değerlendirmeler için histoloji laboratuvarına teslim edilmiştir. Biyomekanik çalışılan grup ise polietilen filme sarılarak – 20 derecede saklanmıştır.



Şekil 22. Sakrifikasyon sonrası omurga numuneleri

### Manuel Palpasyon

Lang, Chafetz (159) ve Yee, Bae (160), psödoartroz tanısının radyolojik tetkiklerle kesin olarak anlaşılamayacağını, mutlaka cerrahi esnasında gözlem ve manuel palpasyonla değerlendirilmesi gerektiğini belirtmiştir. 6. hafta sonunda sakrifiye edilen hayvanların lomber omurga ve pelvislerinin en blok şeklinde çıkarılması ve yumuşak dokudan temizlenmesinin ardından iki bağımsız gözlemci tarafından elle muayene edilerek füzyon olup olmadığına karar verilmiştir. Elle muayene sırasında füzyon bölgesi ve komşu segmentlere nazikçe fleksiyon ekstensiyon ve her iki tarafa lateral fleksiyon hareketleri uygulanmış ve komşu segmentlerle karşılaştırılmıştır. Cerrahi bölgede hiç hareket olmayışı füzyon olarak değerlendirilmiş, yeni kemik oluşumunun varlığı ve oluşan kemiğin kalitesine göre Nikola Azar (161)' in kullandığı skora kullanılmıştır. Buna göre belirgin solid füzyon +3, orta derece yeni kemik oluşumu +2, minimal kemik oluşumu +1, yeni kemik oluşumu yok ise 0 puan olarak değerlendirilmiştir.



## Radyolojik Değerlendirme

Radyolojik görüntülemeler Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji ABD. Başkanlığı'nda bulunan direk görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi cihazları kullanılarak yapılmıştır. Görüntülemeler bu birimde görevli BT ve radyoloji teknisyenleri ile birlikte görüntüleme protokolleri belirlenip standardize edilerek yapılmıştır.

**Direk grafi:** Tüm gruplara operasyon sonrası 6. haftada sakrifikasyon sonrasında radyolojik inceleme yapılmış, DR-RAD marka, X3C model, tek tüplü dijital röntgen cihazı kullanılmıştır. Hayvanlar ile röntgenin ışık kaynağı arasındaki mesafe 90 santimetre olup 45 kVP, 5.5 mA dozunda 23 milisaniye (msec) içinde çekilmiştir. Tüm omurgaların posteroanterior (PA) ve lateral grafileleri alınmıştır.

**Bilgisayarlı Tomografi:** Siemens Somatom Definition Flash cihazı ile 0,5 mm kesit kalınlığında, 100 kVP, 200 mA dozunda ve 500 milisaniye süre ile kemik ve yumuşak doku volüm protokolleri ile coronal, axial, sagittal ve 3 boyutlu görüntüler alınmıştır. Radyografik füzyon paternleri Lenke' nin tariflediği şekilde aşağıdaki gibi dört sınıfa ayrılmıştır: (A) bilateral solid trabeküle büyük füzyon alanları; (B) unilateral büyük, kontrolateral küçük solid füzyon alanları; (C) bilateral küçük solid olmayan füzyon alanları; (D) bilateral olarak greft rezorpsiyonu veya belirgin bilateral psödoartroz (162). Değerlendirmeler iki bağımsız gözlemci tarafından yapılmıştır.

**Tablo 3.** Lenke sınıflamasına göre radyolojik değerlendirme

4 puan	Bilateral büyük solid füzyon alanları
3 puan	Unilateral büyük-kontrolateral küçük solid füzyon alanları
2 puan	Bilateral küçük solid olmayan füzyon alanları
1 puan	Bilateral greft rezorpsiyonu veya bilateral psödoartroz

## **Histopatolojik İnceleme**

Çalışma sonunda sakrifiye edilen 3 grup histopatoloji çalışılacak rat omurgası toplam 21 hayvandan oluşuyordu. Omurga preperatlarının hazırlanması ve incelenmesi Mer-Ter Medikal Tez Ve Proje Organizasyon Firması Laboratuvar Hizmetleri tarafından gerçekleştirilmiştir. Manuel palpasyon, direk grafi ve Bt işlemleri ve gerekli değerlendirmeler sonrası omurga örnekleri üzerinde operasyon tarihi ve hayvan numarası yazan patoloji kaplarına konulmuş ve %10'luk formaldehit solüsyonunda yaklaşık 24 saat bekletilmiştir. Ardından 200 cc %10' luk formik asit (CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Sigma-Aldrich® Chemie GmbH, Steinheim, Almanya) ve 160 cc % 8' lik HCL asit (Sigma-Aldrich® Chemie GmbH, Steinheim, Almanya) ve 1640 cc su içeren 2000 cc'lik asit solüsyonu içerisinde yaklaşık 72 saat bekletilerek dekalsifiye edilmiştir. Kemiğin yumuşaması bistüri ucu ile değerlendirilmiş ve tamamlanmış ise örnekleme yapılmıştır. Örnekleme L3-L6 vertebralar arası segmentten hazırlanmış ve koronal planda anteriordan posteriora doğru yaklaşık 2mm kalınlığında kesitler elde edilmiştir. Oluşturulan kesitler doku takip kasetlerine yerleştirilerek, doku takip cihazında %96'lık, %80'lik ve saf alkol serileri ile dehidrate edilip ksilen ile temizledikten sonra parafine gömülmüştür. Daha sonra doku örneklerinden 4 mikrometre kalınlığında kesitler alınıp etüvlenerek deparafinize edilmiş ve hazırlanan örnekler otomatik boyama cihazında hematoksilin eozin, masson trikrom ve osteokalsin-osteonektin (immünohistokimyasal) boyama protokolleri ile boyanmıştır.

## **Biyomekanik İnceleme**

Çalışma sonunda sakrifiye edilen 3 grup biyomekanik çalışılacak rat omurgası toplam 21 hayvandan oluşuyordu. Çalışmanın biyomekanik deneysel ayağı Süleyman Demirel Üniversitesi YETEM (Yenilikçi Teknolojiler Uygulama ve Araştırma Merkezi)' de Shimadzu Masaüstü Çekme-Basma Elektromekanik Deney Cihazı (Shimadzu AGS-X 10kN) ile gerçekleştirilmiştir.

Daha önce opere edilen ve sakrifikasyon sonrası füzyon sahasının alt ve üst segmentlerinden birer seviye ve pelvis dahil olacak şekilde çıkarılan rat omurgaları nemini kaybetmemesi için polietilen filme sarılarak – 20 derecede saklanmıştır (155). Örnekler deneyin yapılacağı tarihten 1 gün önce derin dondurucudan çıkarılarak

normal bit buzdolabında +4 derecede çözülmeye bırakılmıştır. Yaklaşık 1 gün çözülme beklendikten sonra deney aşamasına geçilmiştir.

Deneyler oda sıcaklığında gerçekleştirilmiş ve örneklerin hazırlanması esnasında yumuşak dokuların sıvı kaybetmemesi için belli aralıklarla % 0,9' luk serum fizyolojik ile ıslatılan tamponlara sarılarak korunmuştur. Deney uygulamaları için kullanılan her bir örneğin proksimal ve distal uçlarındaki füzyon sahasına dahil olmayan birer segment dental sentetik akrilik ile önceden hazırlanan alüminyum tüp kalıplar içerisine gömülmüştür. Dental akriliğin sertleşirken ısınması esnasında dokulara hasar vermemesi için kademeli olarak yıkanarak soğutma işlemi uygulanmıştır.

Test örneklerinin üzerine yerleştirildiği destekler arası mesafe 90 mm, destek yarıçapları 5 mm ve üst anvil (bükme aparatı) her iki ucundan kuvvet uygulayacak şekilde tasarlanmış yarıçapı 20 mm silindirdir. Örnekler destekler arasına füzyon alanı gelecek şekilde yerleştirilmiş, sonrasında bükme aparatı proksimal ve distal alüminyum taşıyıcı tüplerin örneğe yakın kısımlarına eşit uzaklıkta (5'er mm) temas edecek şekilde yerleştirilmiştir. Böylelikle direk omurga örneklerine yük teması olmadan omurganın doğal fleksiyon ekstensiyon ve her iki düzlemde lateral fleksiyon hareketleri simüle edilmiştir. Test örneklerine 1 mm/dk deplasman hızıyla yükleme yapılmıştır. Yük yer değiştirme eğrileri, sertlik, maksimum yük ve toplam enerji elde etmek için kullanılmıştır.



**Şekil 23.** Fleksiyon, ekstensiyon ve her iki düzlemde lateral bending hareketlerinin dört noktalı bükme testi ile simüle edilerek tahribatsız olarak test edilmesi



### 3.3. Komplikasyonlar

Başlangıçta opere edilen biyomekanik gruplarından yalnız iliak kanat otogreft (OG) ve otogreft+PRF (OG+PRF) gruplarındaki 7'şer adet rattan 4'er tanesi postop analjezi amacıyla kullanılan 10 mg/kg dozunda intraperitoneal tramadolün solunum depresyonu yapması nedeniyle exitus olup çalışmadan çıkarılmıştır. Durum fark edilerek analjezi için 200mg/kg dozunda parasetamol içme suyuna karıştırılarak kullanılmıştır. Daha sonra 4 grup şeklinde opere edilen 28 hayvandan yalnız 2 adet exitus olmuş, 1 adet rat ise yüzeysel yara yeri enfeksiyonu nedeniyle tekrar opere edilerek yıkama işlemi uygulanmıştır. Ratların hiçbirinde parezi, paralizi saptanmamıştır.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Manuel Palpasyon Bulguları

Manuel palpasyon sonuçları Nikola Azar (161)' in tanımladığı puanlamaya göre aşağıda tablo 4' de sunulmuştur.

Buna göre belirgin füzyon oranı Yalnız Otogreft ve Otogreft+ PRF gruplarında %35, 7 iken; Yalnız PRF kullanılan grupta % 7,1 olarak saptanmıştır. Hiç yeni kemik oluşumu görülmeyen ratların oranı ise Yalnız Otogreft kullanılan grupta % 7,1; Otogreft+PRF kullanılan grupta %14,2; Yalnız PRF kullanılan grupta ise % 42, 8' dir.

**Tablo 4.** Manuel Palpasyon Skorları

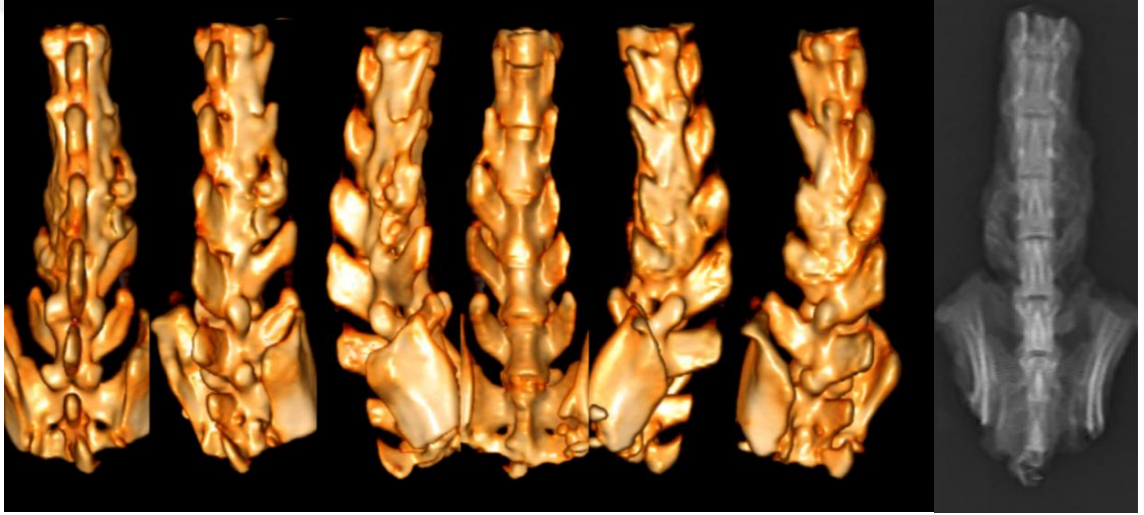
Kemik Oluşumu	Skorlar	Yalnız Otogreft	Otogreft+ PRF	Yalnız PRF
Belirgin	+3	5/14	5/14	1/14
Orta	+2	5/14	2/14	2/14
Minimal	+1	3/14	5/14	5/14
Yok	0	1/14	2/14	6/14

### 4.2. Görüntüleme Bulguları

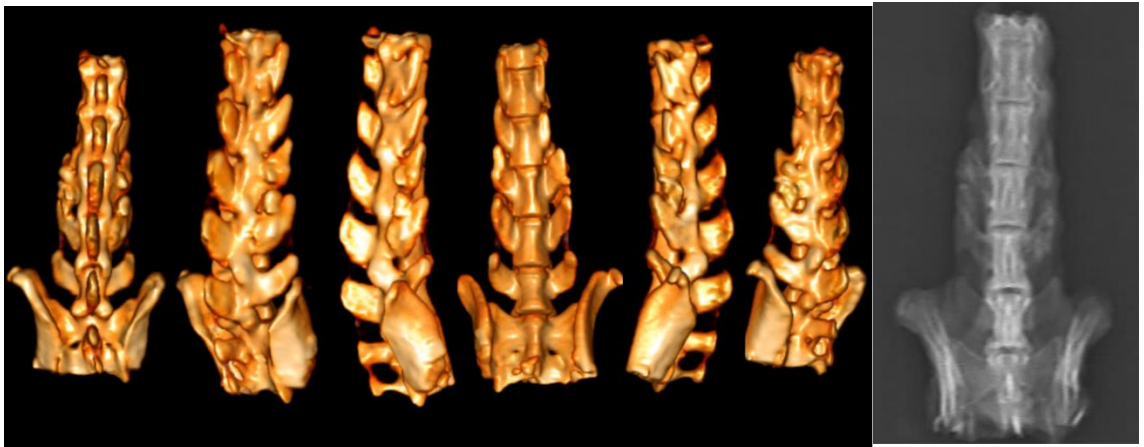
Füzyon sahaları direk grafi ve Bt kullanılarak Lenke, Bridwell (162)' in tanımladığı skalaya göre değerlendirilmiştir. Buna göre örnek grafiler şekil 23-26' da sunulmuştur. Tablo 5' de sunulan sonuçlar incelendiğinde yalnız otogreft kullanılan gruplarda psödoartroz oranı %21,4; otogreft+Prf kullanılan gruplarda %35,7; yalnız Prf kullanılan grupta ise %57,1 olarak saptanmıştır. Yalnız Prf kullanılan grupta bilateral büyük solid trabeküle füzyon alanları hiçbir omurgada görülmemiştir. Yalnız Otogreft ve Otogreft+PRF gruplarında ise bilateral büyük solid füzyon görülen ratların oranı %35,7 olarak saptanmıştır.

**Tablo 5.** Görüntüleme skorları.

Füzyon Paterni	Puan	Yalnız Ototreft	Ototreft+ PRF	Yalnız PRF
Bilateral Büyük Solid Füzyon	+4	5/14	5/14	0/14
Unilateral Büyük Kontrolateral Küçük Solid Füzyon	+3	5/14	1/14	3/14
Bilateral Küçük Non-solid Füzyon	+2	1/14	2/14	3/14
Bilateral Psödoartroz	+1	3/14	5/14	8/14



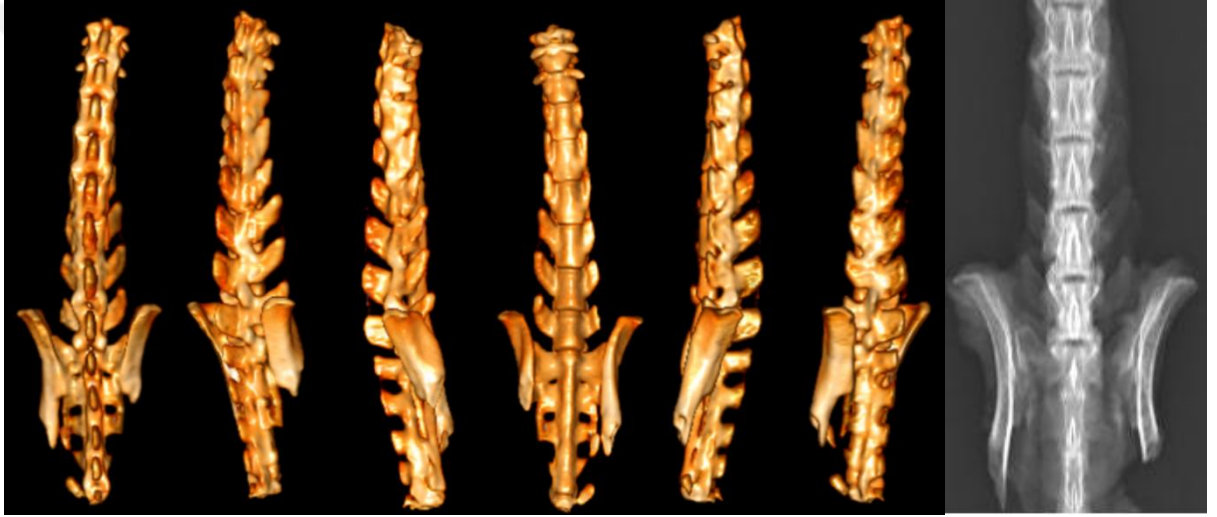
**Şekil 24.** Bilateral Büyük Solid Füzyon



**Şekil 25.** Unilateral Büyük Kontrolateral Küçük Solid Lezyon



Şekil 26. Bilateral Küçük Non-solid Füzyon



Şekil 27. Bilateral Psödoartroz

#### 4.3.Histopatolojik Bulgular

Preparatlar standart ışık mikroskobu ile bir patolog tarafından Emery, Brazinski (163)' nin tanımladığı sınıflama yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. (Tablo 6) İmmünohistokimyasal boyama sonuçları ise 0 puan negatif, 1 puan minimal, 2 puan orta, 3 puan ise şiddetli immünreaktivite olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 7' de sunulan sonuçlar incelendiğinde Yalnız Ototreft kullanılan gruptaki 3 adet ratta (%42,8) füzyon bölgesinde sadece fibröz doku mevcut iken, gruptaki diğer ratların füzyon bölgesinde fibrokartilaj doku hakim olarak saptanmıştır. Yine Ototreft+PRF grubu füzyon bölgesinde fibrokartilaj doku hakimiyeti mevcuttur. Yalnız PRF kullanılan grupta ise füzyon bölgesinde tüm

ratlarda kemik doku bulunurken (%85,7); sadece 1 adet ratta fibrokartilaj doku yoğun olarak saptanmış ve kemik doku görülmemiştir. Değerlendirilen preparatların Emery sınıflamasına göre örnekleri şekil 27-42 arası sunulmuştur.

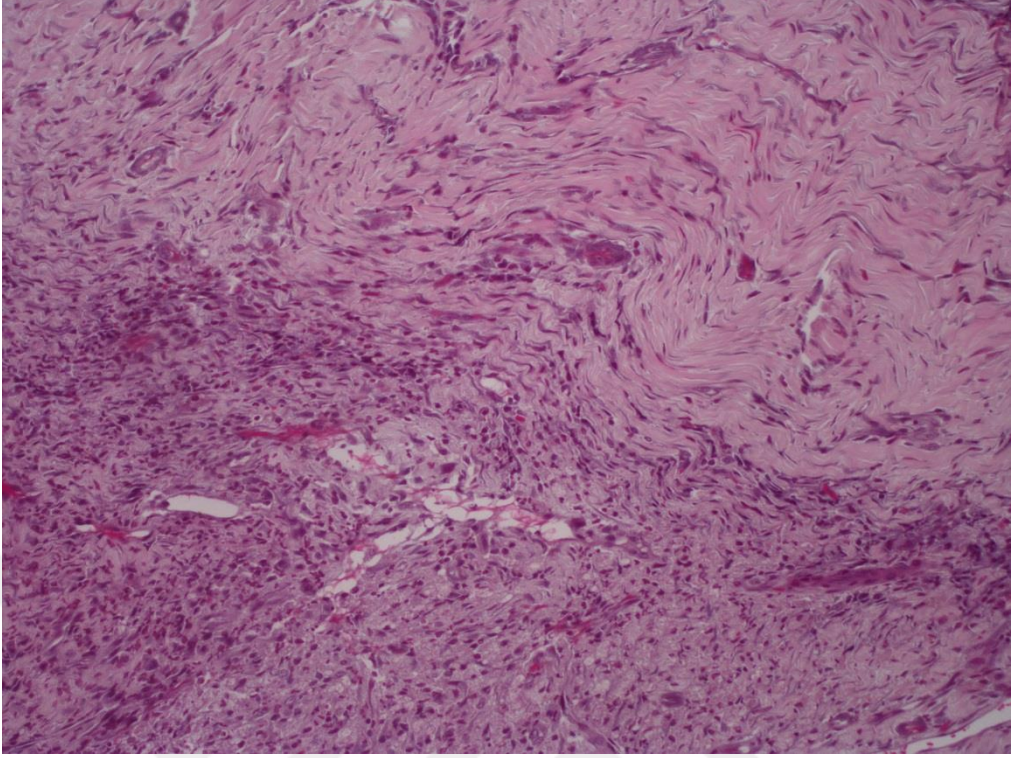
**Tablo 6.** Emery sınıflamasına göre histolojik değerlendirme

PUAN	DOKU ÖZELLİĞİ
7 puan	Sadece kemik doku
6 puan	Kemik doku, fibrokartilaj dokudan fazla
5 puan	Fibrokartilaj doku, kemik dokudan fazla
4 puan	Sadece fibrokartilaj doku
3 puan	Fibrokartilaj doku, fibröz dokudan fazla
2 puan	Fibröz doku, fibrokartilaj dokudan fazla
1 puan	Sadece fibröz doku
0 puan	Boş adacıklar

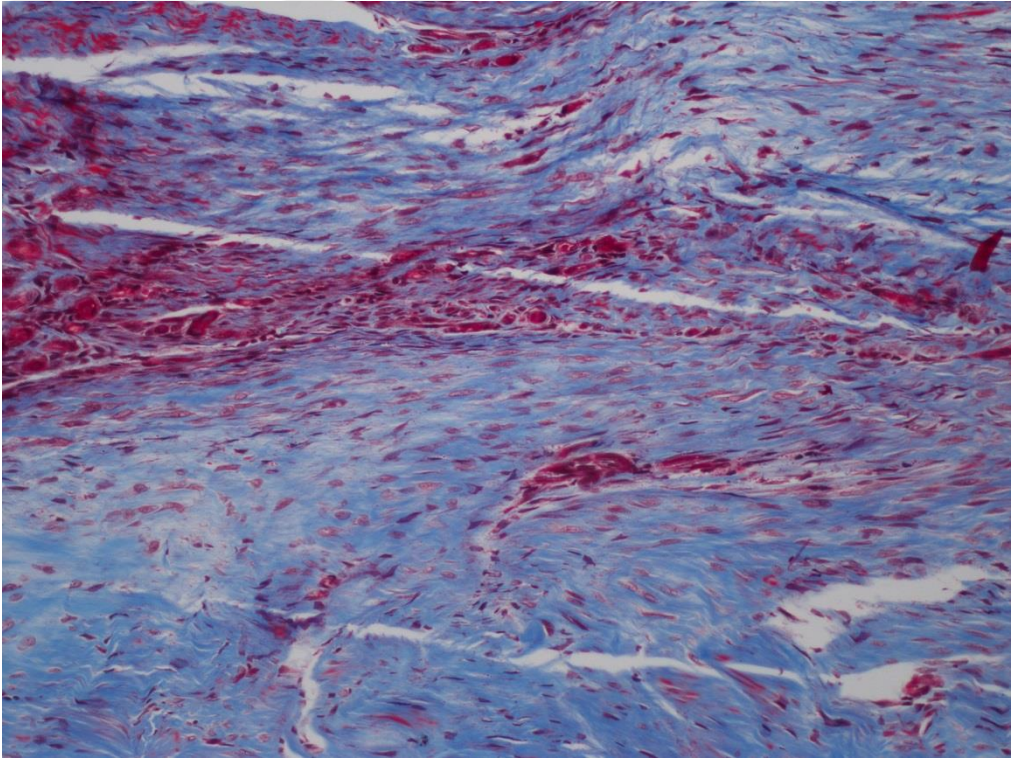
**Tablo 7.** Histopatolojik İnceleme Verileri

Grup/Denek No	HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME PUANI	OSTEOCALCİN DEĞERLENDİRME PUANI	OSTEONECTİN DEĞERLENDİRME PUANI
HOG 1	1	1	0
HOG 2	1	2	0
HOG 3	3	2	1
HOG 4	1	1	0
HOG 5	5	2	1
HOG 6	5	2	1
HOG 7	3	2	0
HOGP 1	5	2	1
HOGP 2	2	2	0
HOGP 3	3	2	1
HOGP 4	5	1	1
HOGP 5	5	2	1
HOGP 6	5	2	1
HOGP 7	3	1	1
HP 1	6	1	2
HP 2	3	1	0
HP 3	5	2	1
HP 4	5	2	1
HP 5	5	2	1
HP 6	6	1	0
HP 7	5	2	1



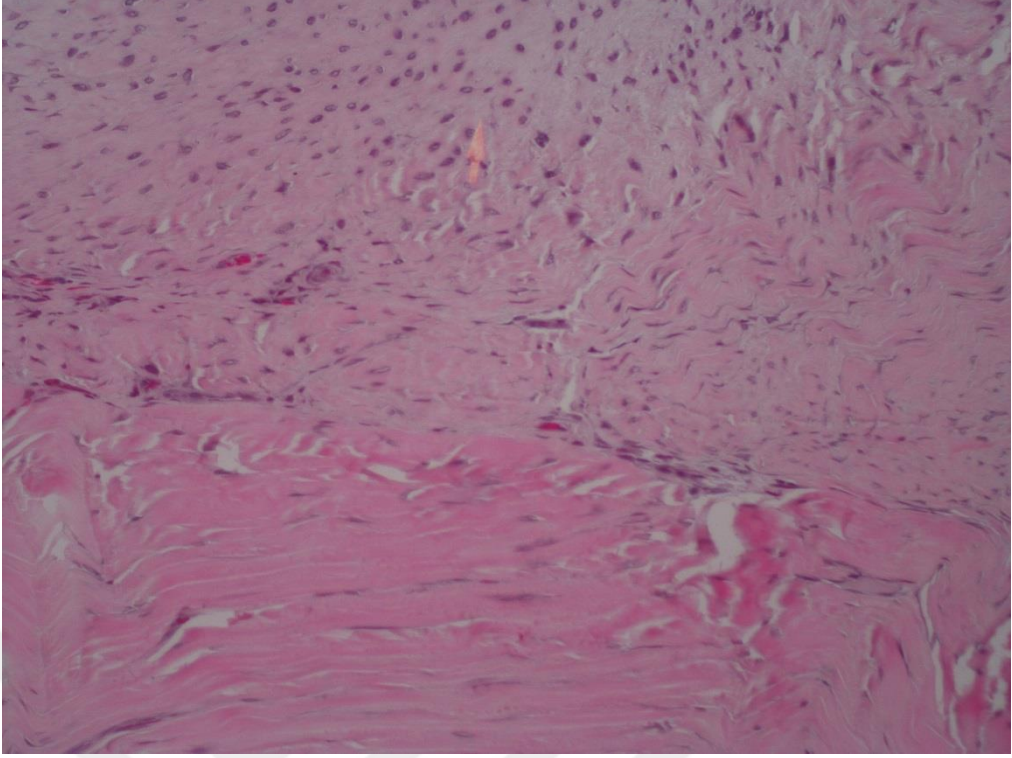


**Şekil 28.** Fibröz doku gelişimi (Emery puan 1) (H&Ex100).

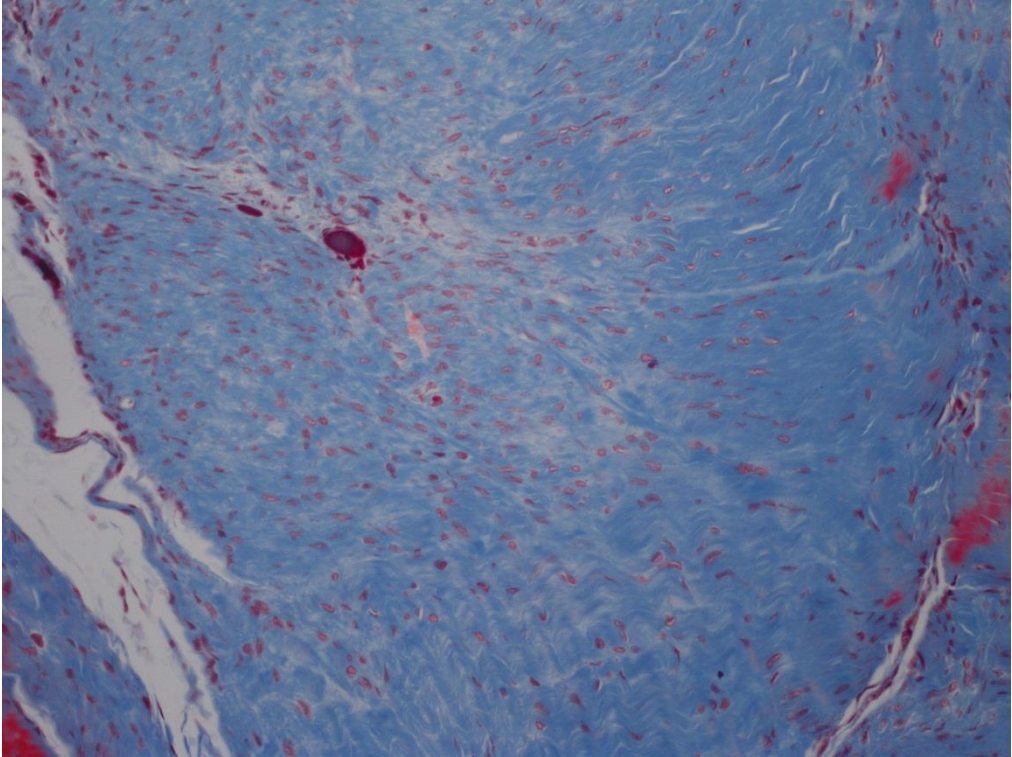


**Şekil 29.** Fibröz doku gelişimi. Mavi boyanma matür fibröz dokuyu ifade etmektedir (Emery puan 1) (Trichromex200).

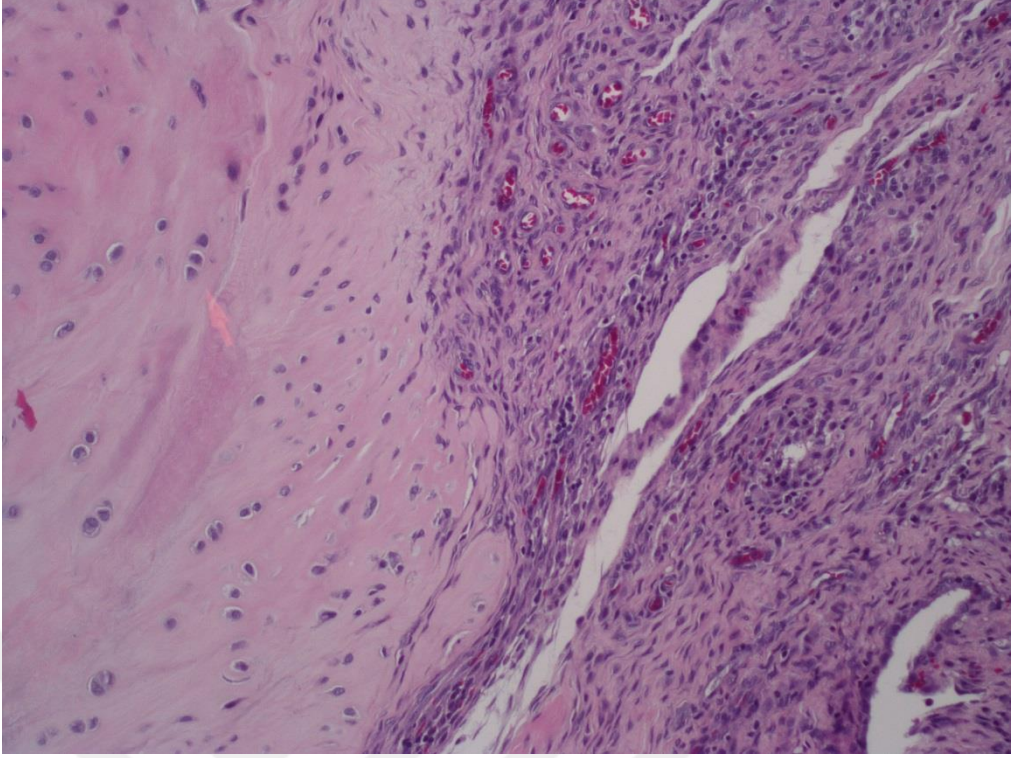




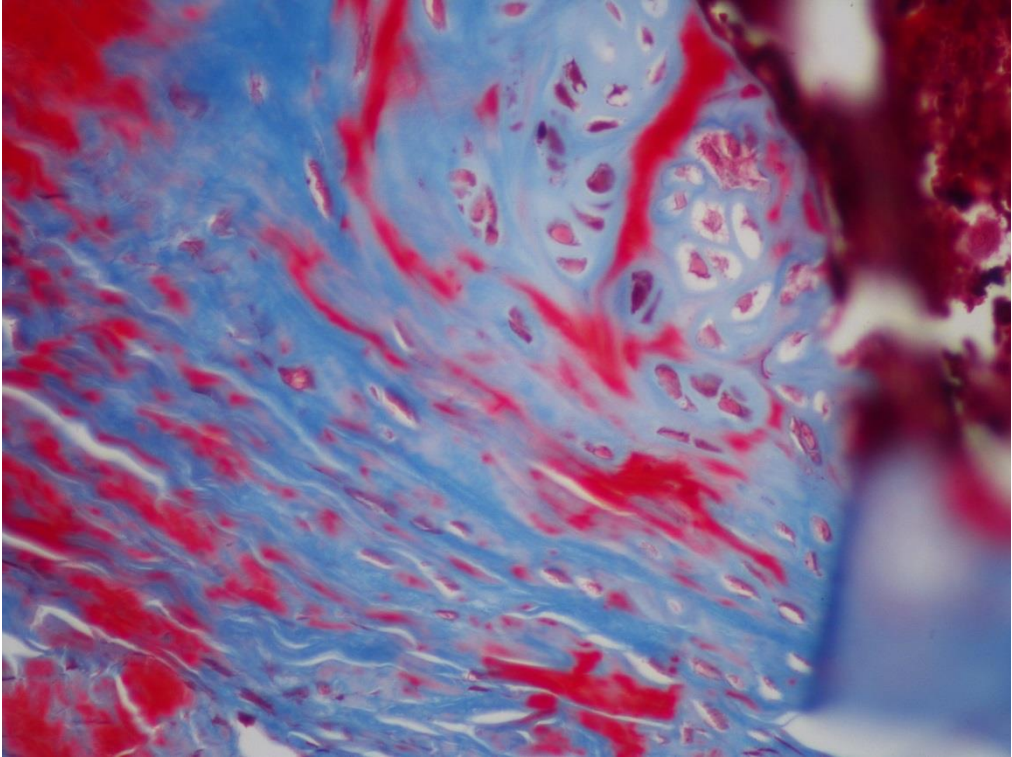
**Şekil 30.** Ağırlıklı fibröz doku, daha az oranda fibrokartilaj doku gelişimi (Emery puan 2) (H&Ex200).



**Şekil 31.** Mavi boyanma matür fibröz ve fibrokartilaj dokuyu ifade etmektedir (Emery puan 2) (Trichromex200).

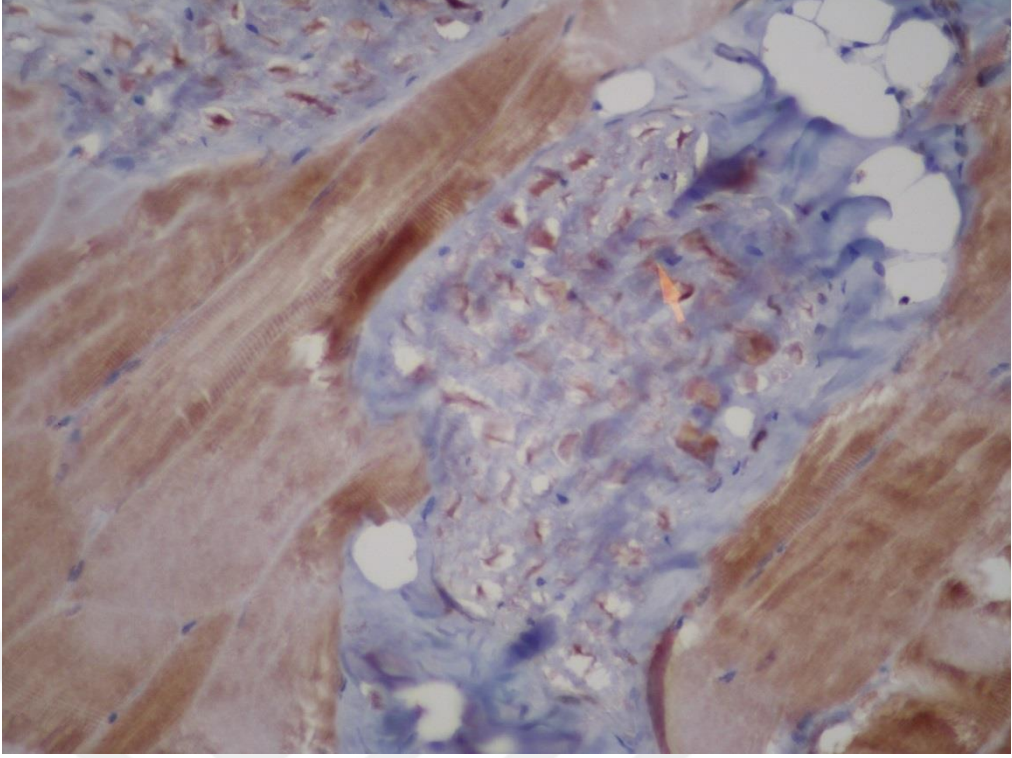


**Şekil 32.** Ağırlıklı fibrokartilaj doku, daha az oranda fibröz doku gelişimi (Emery puan 3) (H&Ex200).

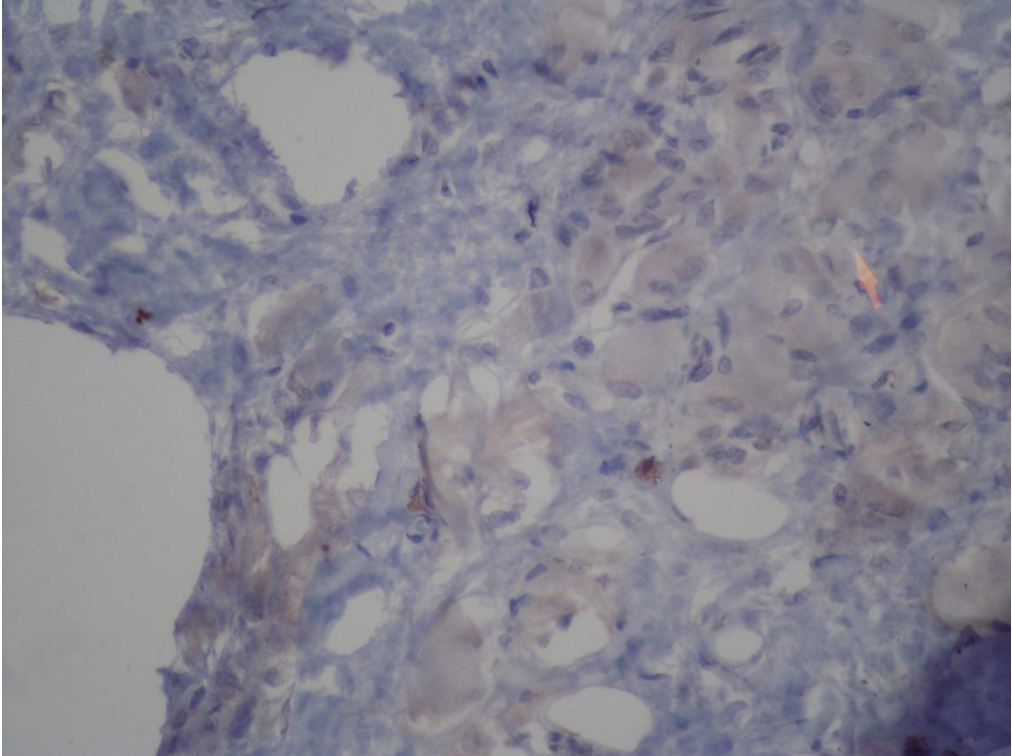


**Şekil 33.** Mavi boyanma matür fibröz ve fibrokartilaj dokuyu ifade etmektedir (Emery puan 3) (Trichromex400).

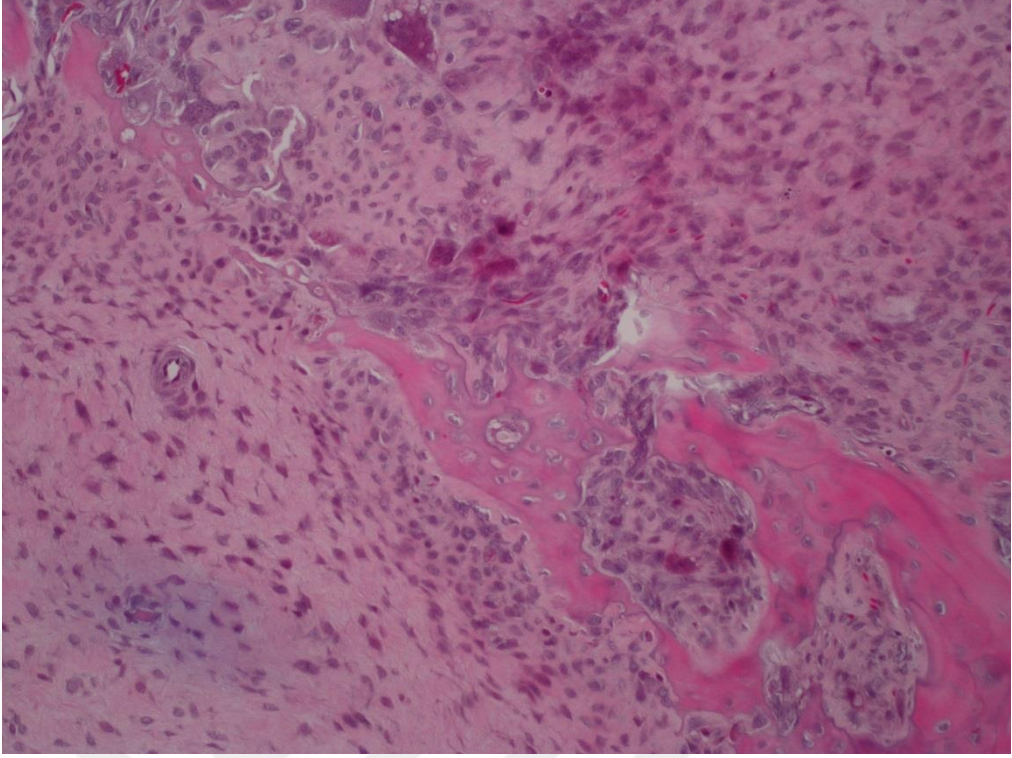




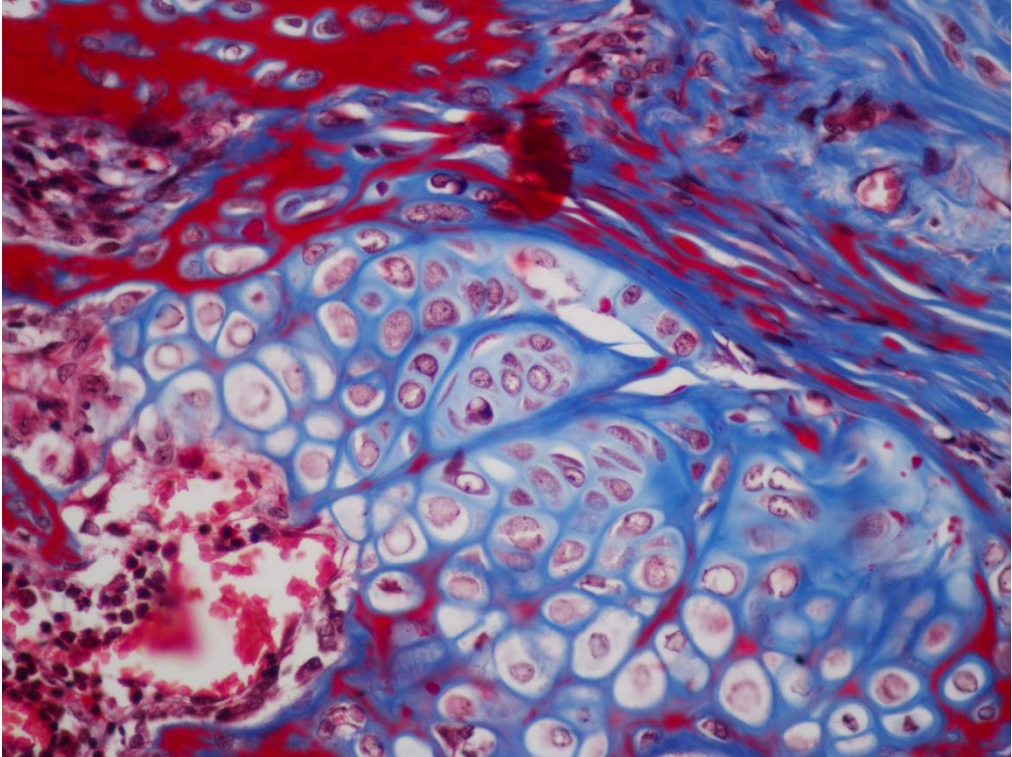
**Şekil 34.** Osteocalcinle orta derecede boyanma (Emery puan 3) (Osteocalcinx200).



**Şekil 35.** Osteonectinle hafif derecede boyanma (Emery puan 3) (Osteonectin x 200).

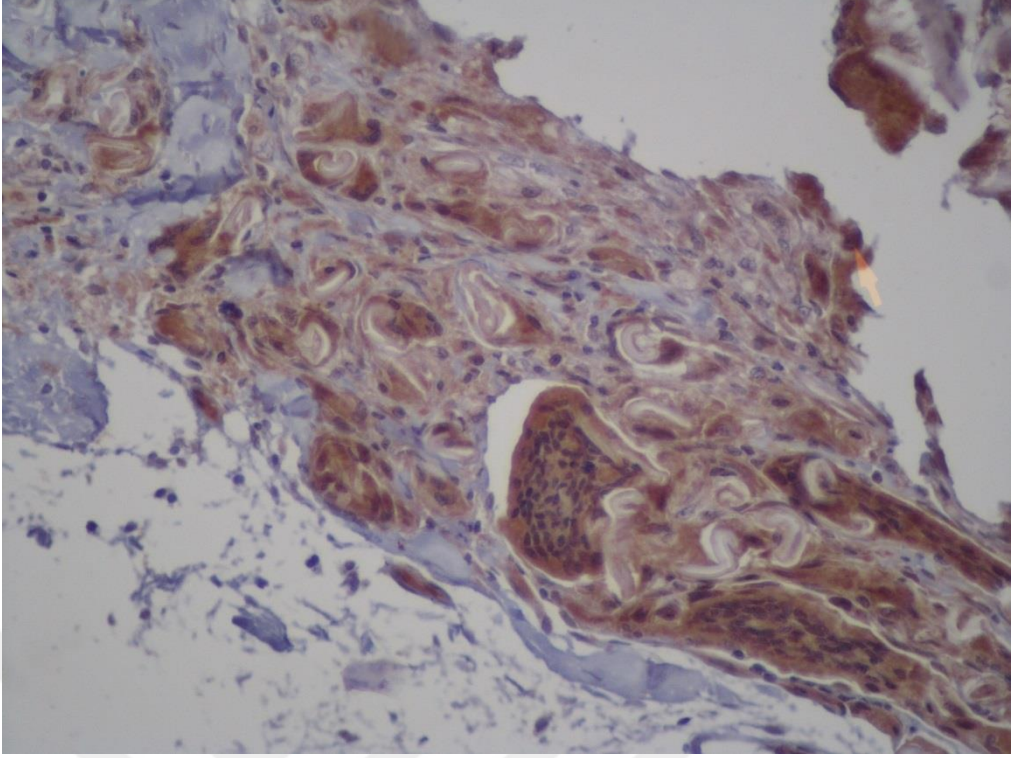


**Şekil 36.** Ağırlıklı fibrokartilaj daha az oranda kemik doku gelişimi (Emery puan 5) (H&Ex200).

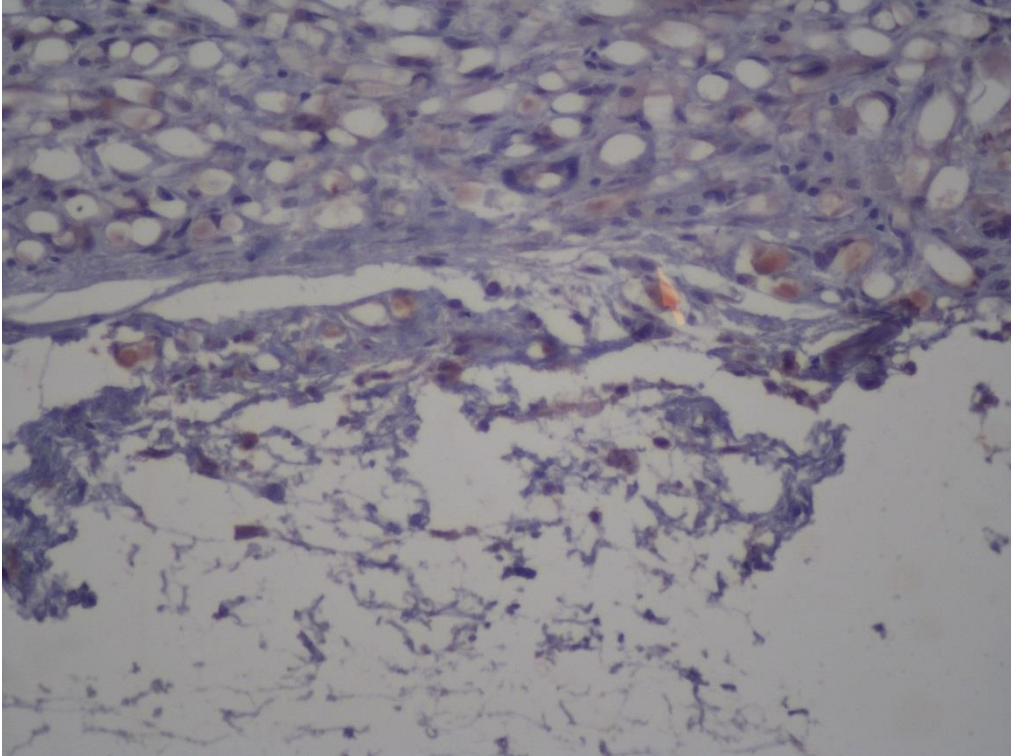


**Şekil 37.** Fibrokartilaj alanları mavi, kemik gelişimi alanları kırmızı renktedir (Emery puan 5) (Trichromex400).



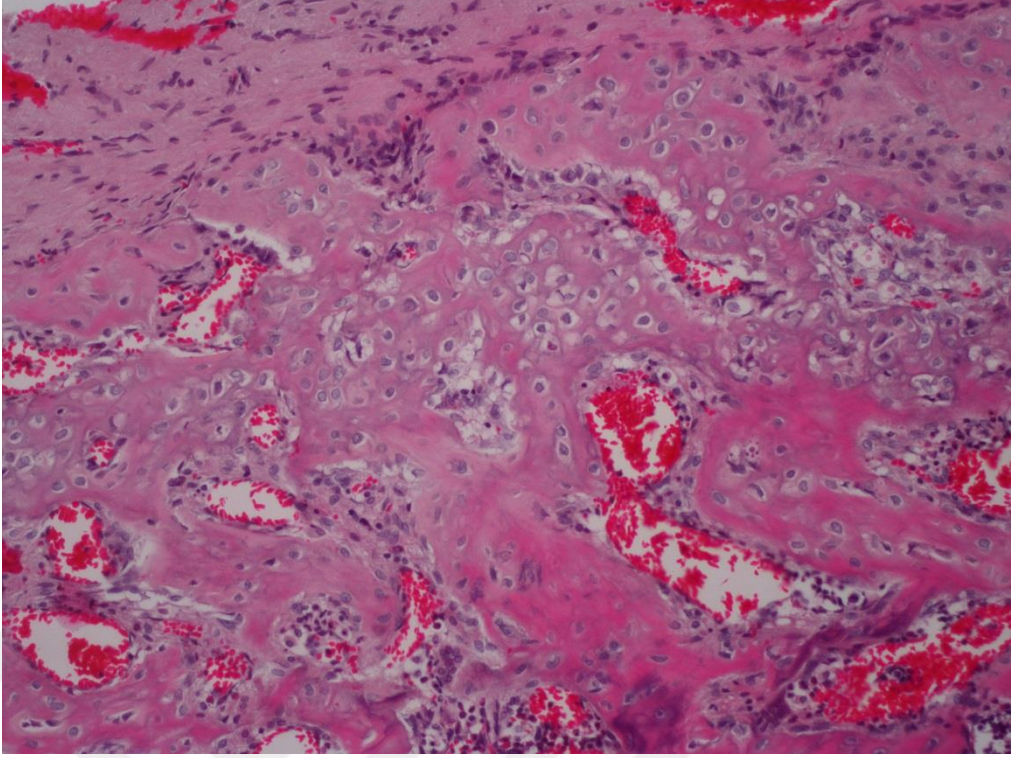


**Şekil 38.** Osteocalcinle orta derecede boyanma (Emery puan 5) (Osteocalcin x 200).

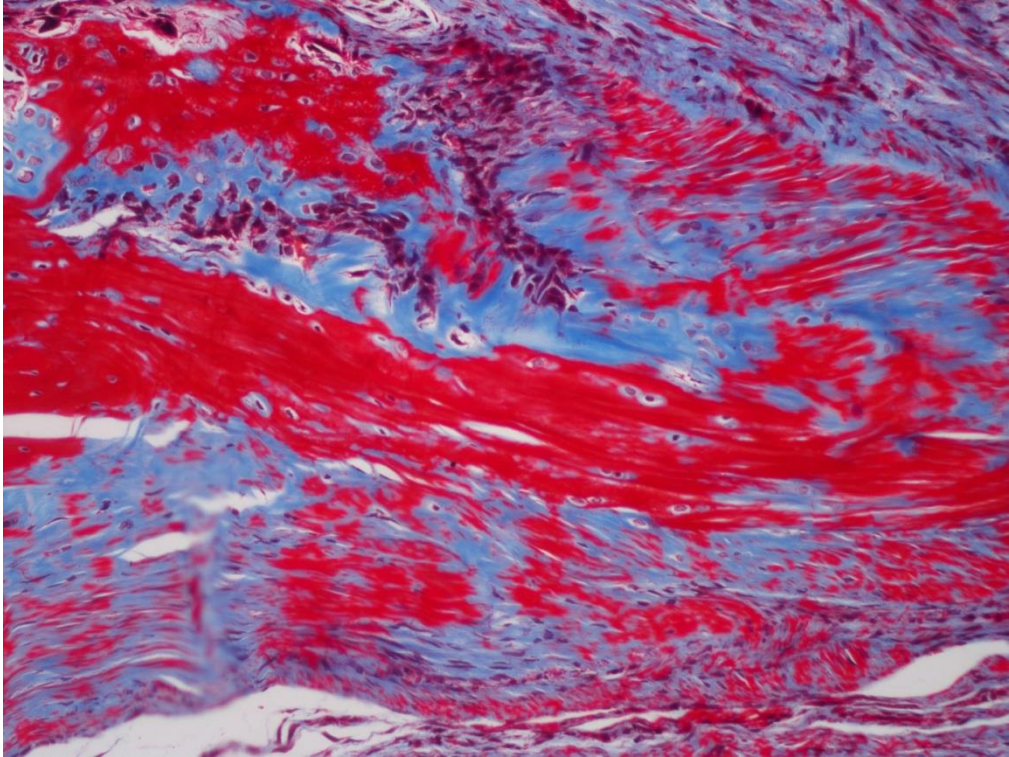


**Şekil 39.** Osteonectinle hafif derecede boyanma (Emery puan 5) (Osteonectin x 200).



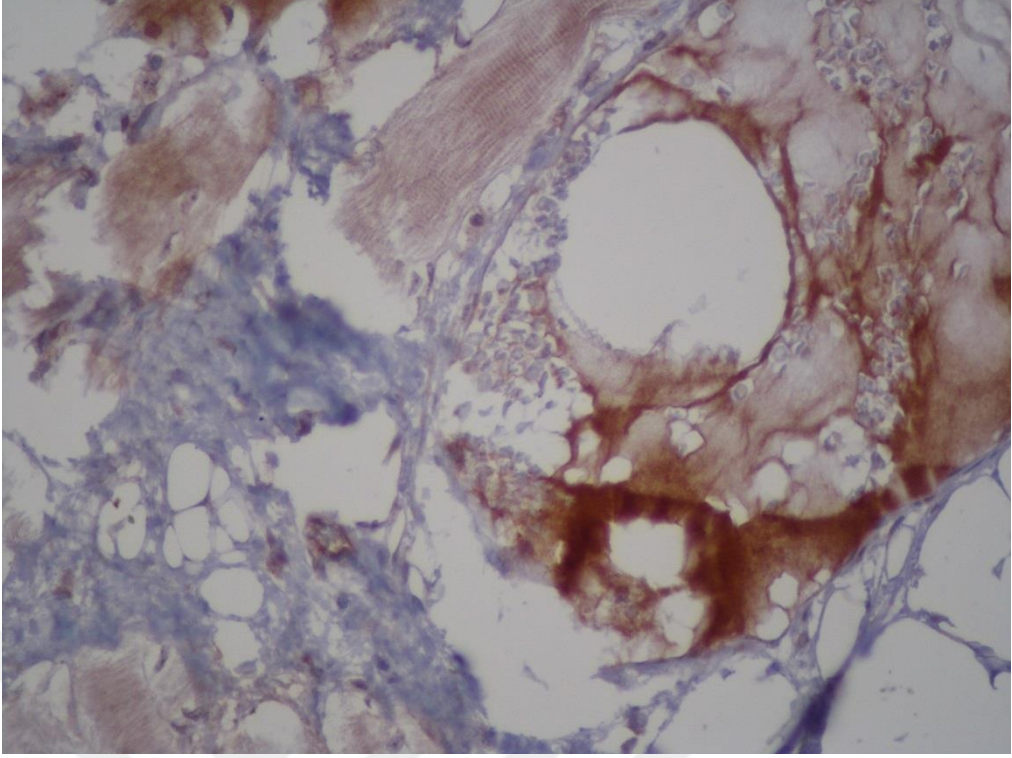


**Şekil 40.** Ağırlıklı kemik daha az oranda fibrokartilaj doku gelişimi (Emery puan 6) (H&Ex200).

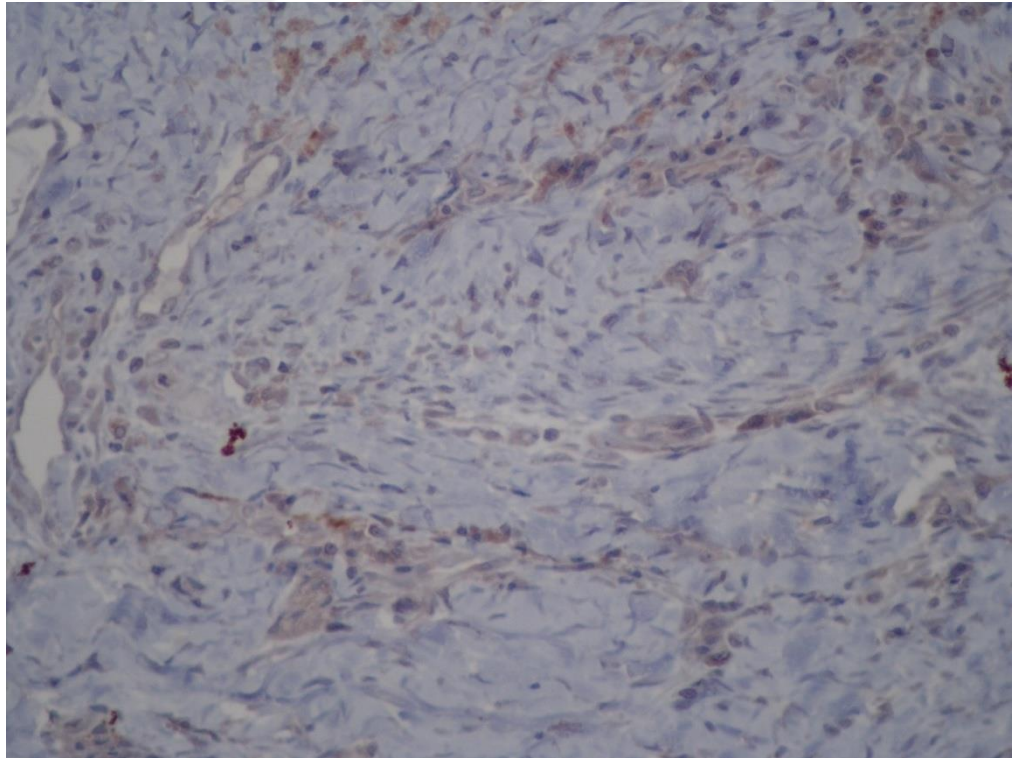


**Şekil 41.** Fibrokartilaj alanları mavi, kemik gelişimi alanları kırmızı renktedir (Emery puan 6) (Trichrome x 200).





**Şekil 42.** Osteocalcinle orta derecede boyanma (Emery puan 6) (Osteocalcin x 200).



**Şekil 43.** Osteonectinle hafif derecede boyanma (Emery puan 6) (Osteonectin x 200).

#### 4.4. Biyomekanik Bulgular

Örneklerin füzyon yapılan L4 – L6 segmentinin fleksiyon, ekstensiyon ve her iki düzlemde lateral bending hareketleri sırasında yük-yer değiştirme verileri N/mm cinsinden Muschler ve arkadaşlarınıninkine benzer bir yaklaşım kullanılarak, dört noktalı bükme testi ile simüle edilerek tahribatsız olarak test edilmiştir (164, 165). Buna göre grupların biyomekanik inceleme verileri tablo 8’ de sunulmuştur.

**Tablo 8.** Biyomekanik İnceleme Verileri

	EKSTENSİYON	FLEKSİYON	SAĞ BENDİNG	SOL BENDİNG	ORTALAMA
BOG1	2,351	6,167	4,833	2,255	3,9015
BOG2	6,061	5,989	6,077	3,662	5,44725
BOG3	5,042	4,902	4,737	3,999	4,67
BOP4	3,821	7,031	4,926	2,251	4,50725
BOG5	4,48	7,227	2,344	1,851	3,9755
BOG6	4,203	7,719	2,149	1,214	3,82125
BOG7	4,067	5,687	4,501	1,1	3,83875
BOGP1	2,495	7,985	1,324	1,928	3,433
BOGP2	1,425	6,447	5,834	3,655	4,34025
BOGP3	3,506	3,542	4,976	1,346	3,3425
BOGP4	2,343	7,368	1,981	1,799	3,37275
BOGP5	0,978	5,313	3,882	3,338	3,37775
BOGP6	1,922	4,528	3,333	3,724	3,37675
BOGP7	0,208	6,998	3,512	3,458	3,544
BP1	2,223	4,196	4,057	1,765	3,06025
BP2	2,099	8,15	5,043	2,705	4,49925
BP3	2,711	8,494	5,445	3,791	5,11025
BP4	1,306	4,569	3,906	2,703	3,121
BP5	2,152	4,75	4,52	3,168	3,6475
BP6	2,857	6,623	3,179	2,248	3,72675
BP7	1,171	8,782	5,635	5,309	5,22425

#### 4.5. İstatistiksel Değerlendirme

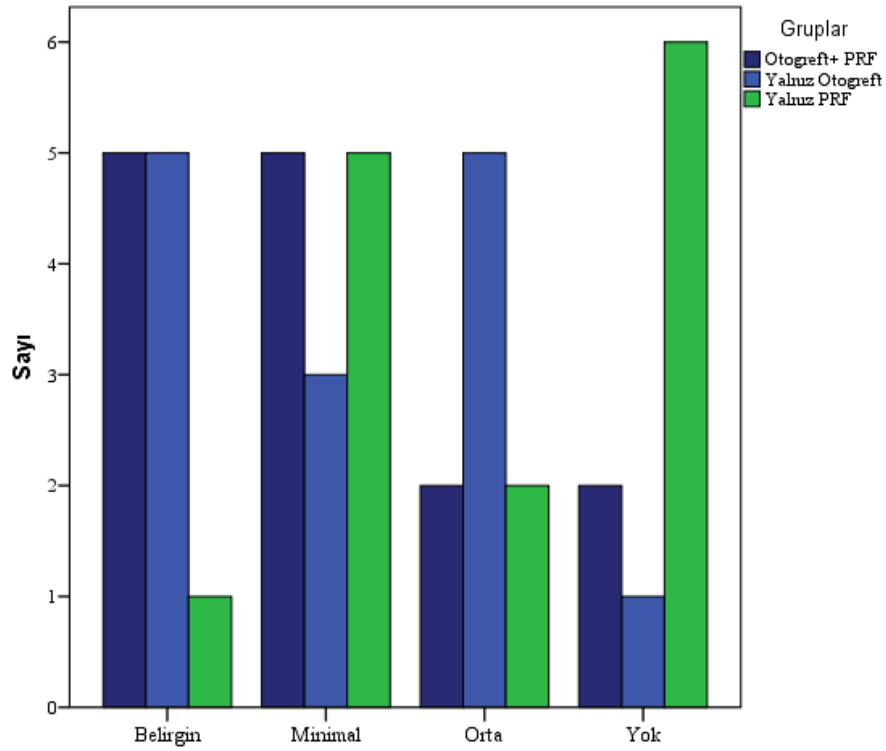
Bu çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi SPSS Statistics 26 (SPSS Inc., Chicago, USA) programı kullanılarak yapılmıştır. Manuel palpasyon, görüntüleme ve histopatoloji verileri için Ki-Kare testi; biyomekanik veriler için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

Rat gruplarına göre Manuel Palpasyon skorları arasında anlamlı bir farkın olup olmadığı Ki-Kare testi ile test edilmiş ve sonuçları Tablo 9’da gösterilmiştir.

**Tablo 9.** Manuel Palpasyon Verilerinin İstatistiksel Analizi

			Gruplar			Toplam
			Otogreft+ PRF	Yalnız Otogreft	Yalnız PRF	
Manuel Palpasyon Skorları	Belirgin	n	5	5	1	11
		%	45,5%	45,5%	9,1%	100,0%
	Orta	n	2	5	2	9
		%	22,2%	55,6%	22,2%	100,0%
	Minimal	n	5	3	5	13
		%	38,5%	23,1%	38,5%	100,0%
	Yok	n	2	1	6	9
		%	22,2%	11,1%	66,7%	100,0%
Toplam		n	14	14	14	42
		%	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%
$\chi^2=10,191$ p= 0,117						

Rat gruplarına göre Manuel Palpasyon skorları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ). Belirgin füzyon saptanan ratların % 45,5’ ini otogreft+PRF, %45,5’ ini yalnız otogreft, % 9,1’ ini ise yalnız PRF grubu ratlar oluşturmuştur. Hiç füzyon saptanmayan 9 adet ratın 6 tanesi (%66,7) yalnız PRF grubundandır.



Şekil 44. Manuel Palpasyon Veriler Grafiği

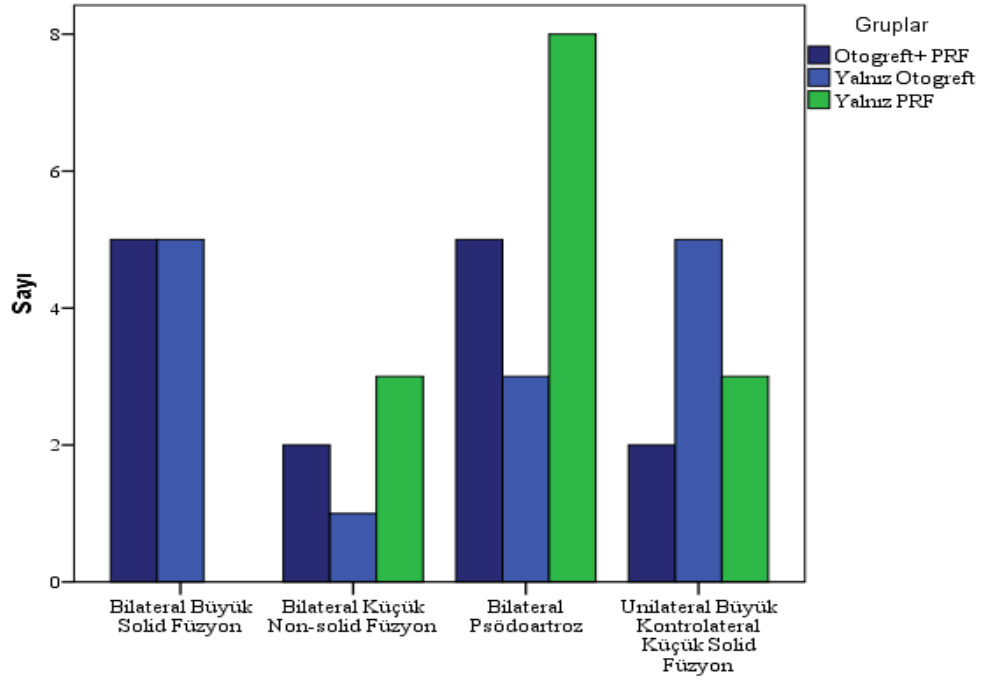
Rat gruplarına göre görüntüleme skorları arasında anlamlı bir farkın olup olmadığı Ki-Kare testi ile test edilmiş ve sonuçları Tablo 10' da gösterilmiştir.

Tablo 10. Görüntüleme Verilerinin İstatistiksel Analizi

			Gruplar			Toplam
			Otogreft+ PRF	Yalnız Otogreft	Yalnız PRF	
Görüntüleme Skorları	Bilateral Büyük Solid Füzyon	n	5	5	0	10
		%	50,0%	50,0%	0,0%	100,0%
	Unilateral Büyük Kontrolateral Küçük Solid Füzyon	n	2	5	3	10
		%	20,0%	50,0%	30,0%	100,0%
	Bilateral Küçük Non-solid Füzyon	n	2	1	3	6
		%	33,3%	16,7%	50,0%	100,0%
	Bilateral Psödoartroz	n	5	3	8	16
		%	31,3%	18,8%	50,0%	100,0%
Toplam	n	14	14	14	42	
	%	31,7%	34,1%	34,1%	100,0%	
$\chi^2=12,925$ p= 0,044*						



Görüntüleme skorları için  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edilmiştir. Rat gruplarına göre görüntüleme skorları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Buna göre bilateral büyük solid füzyon saptanan ratların % 50' si Ototogreft+PRF, % 50' si Yalnız Ototogreft gruplarında olup; bu iki grubun Yalnız PRF grubuna istatistiksel olarak üstün olduğu saptanmıştır. Yine bilateral psödoartroz tespit edilen ratların %50' si Yalnız PRF grubunda, % 31,3' ü Ototogreft+PRF grubunda, %18,8' i ise Yalnız otogreft grubunda olduğu saptanmıştır.



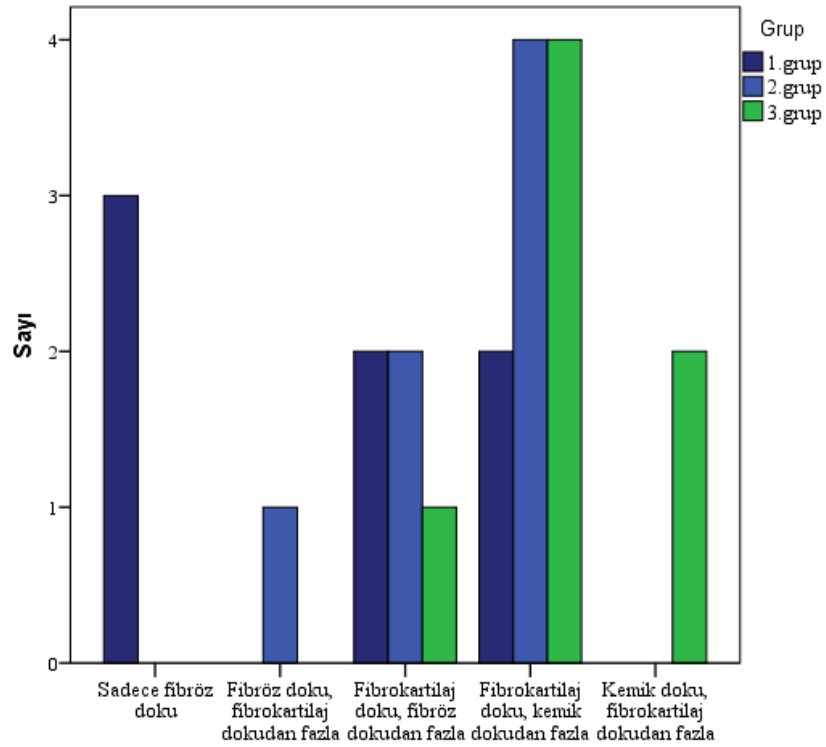
Şekil 45. Görüntüleme Veriler Grafiği

Rat gruplarına göre Histopatolojik Değerlendirmeler arasında anlamlı bir farkın olup olmadığı Ki-Kare testi ile test edilmiş ve sonuçları Tablo 11’ de gösterilmiştir.

**Tablo 11.** Histopatoloji Verilerinin İstatistiksel Analizi

		Grup			Toplam	
		Yalnız Ototgreft	Ototgreft+ PRF	Yalnız PRF		
Histopatolojik Değerlendirme	Sadece fibröz doku	n	3	0	0	3
		%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	Fibröz doku, fibrokartilaj dokudan fazla	n	0	1	0	1
		%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
	Fibrokartilaj doku, fibröz dokudan fazla	n	2	2	1	5
		%	40,0%	40,0%	20,0%	100,0%
Fibrokartilaj doku, kemik dokudan fazla	n	2	4	4	10	
	%	20,0%	40,0%	40,0%	100,0%	
Kemik doku, fibrokartilaj dokudan fazla	n	0	0	2	2	
	%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%	
Toplam		n	7	7	7	21
		%	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%
$\chi^2=14,494$ p= 0,070						

Rat gruplarına göre Histopatolojik Değerlendirmeler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0.05). Buna göre füzyon bölgesinde oluşan yeni kemik dokunun fibrokartilaj dokulardan fazla olduğu başarılı füzyon yapılmış ratların tamamı yalnız PRF grubunda bulunmaktadır. Hiç yeni kemik oluşumunun olmadığı füzyon sahasında sadece fibröz dokunun mevcut olduğu ratların tamamı ise yalnız otogreft grubunda saptanmıştır. Histopatolojik olarak yalnız PRF grubunun diğer gruplara göre üstün olduğu görülmektedir.



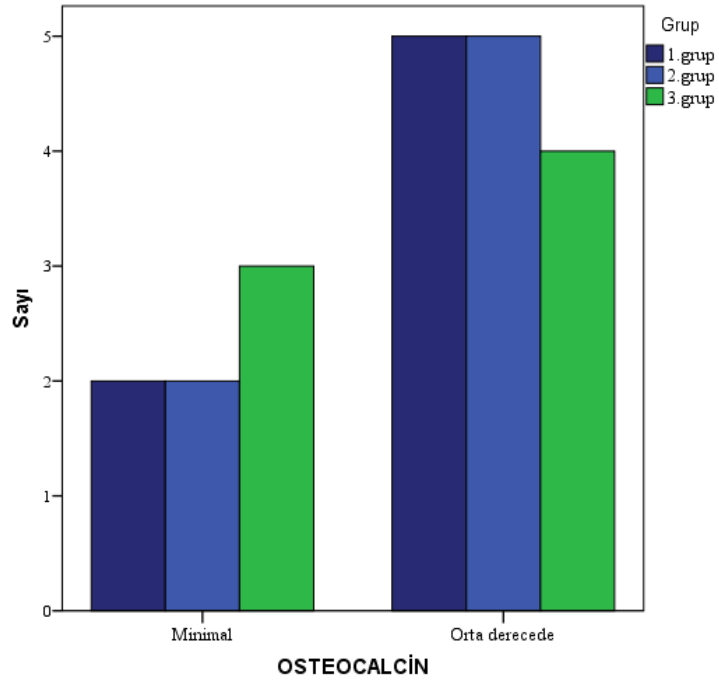
Şekil 46. Histopatoloji Veriler Grafiği

Rat gruplarına göre osteokalsin immünohistokimya boyama verileri arasında anlamlı bir farkın olup olmadığı Ki-Kare testi ile test edilmiş ve sonuçları Tablo 12’ de gösterilmiştir.

Tablo 12. Osteokalsin Boyama Verilerinin İstatistiksel Analizi

			Grup			Toplam
			Yalnız Ototreft	Ototreft+ PRF	Yalnız PRF	
OSTEOKALSİN	Minimal	n	2	2	3	7
		%	28,6%	28,6%	42,9%	100,0%
	Orta derecede	n	5	5	4	14
		%	35,7%	35,7%	28,6%	100,0%
Toplam		n	7	7	7	21
		%	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%
$\chi^2 = 0,421$ p= 0,810						

Rat gruplarına göre osteokalsin boyama verileri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ). Buna göre hiçbir boyama preparatında şiddetli immünreaktivite görülmemiş olup gruplar arası benzer sonuçlar görülmüştür.



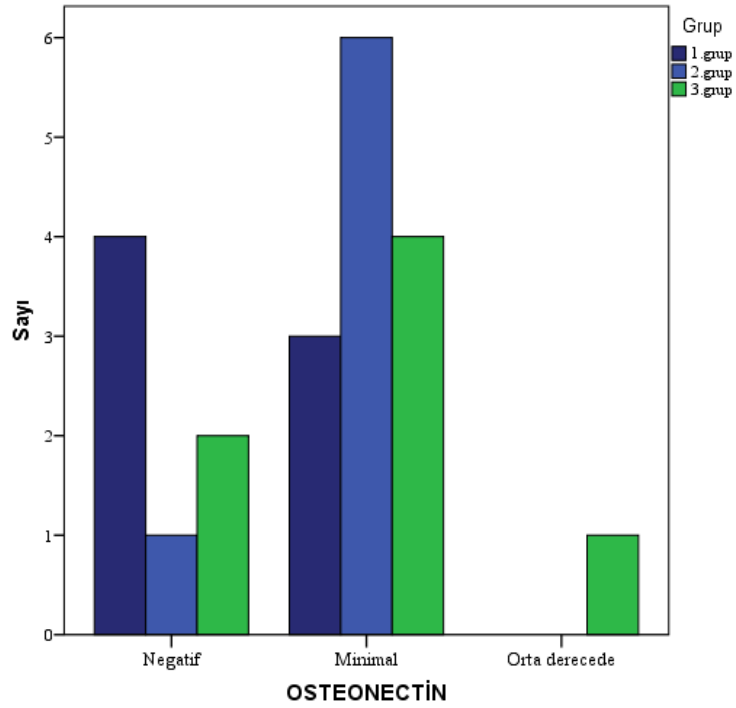
**Şekil 47.** Osteokalsin Boyama Veriler Grafiği

Rat gruplarına göre osteonektin immünohistokimya boyama verileri arasında anlamlı bir farkın olup olmadığı Ki-Kare testi ile test edilmiş ve sonuçları Tablo 13’ de gösterilmiştir.

**Tablo 13.** Osteonektin Boyama Verilerinin İstatistiksel Analizi

			Grup			Toplam
			Yalnız Otogreft	Otogreft +PRF	Yalnız PRF	
OSTEONEKTİN	Negatif	n	4	1	2	7
		%	57,1%	14,3%	28,6%	100,0%
	Minimal	n	3	6	4	13
		%	23,1%	46,2%	30,8%	100,0%
	Orta derecede	n	0	0	1	1
		%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
Toplam		n	7	7	7	21
		%	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%
$\chi^2 = 5,256$ p= 0,262						

Rat gruplarına göre osteonektin immünohistokimya boyama verileri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ). Buna göre hiçbir boyama preparatında şiddetli immünreaktivite görülmemiş olup, orta derece immünreaktivite gösteren tek rat yalnız PRF grubunda bulunmaktadır. Hiç immünreaktivite göstermeyen 7 adet ratın % 57,1' i yalnız otogreft, %28,6' sını yalnız PRF, %14,3' ü ise otogreft+PRF grubunda bulunmaktadır.



Şekil 48. Osteonektin Boyama Veriler Grafiği

Rat gruplarında biyomekanik testlere göre ekstensiyon, fleksiyon, sağ bending ve sol bending ölçümleri arasında anlamlı bir farkın olup olmadığı Kruskal Wallis testi ile test edilmiş ve sonuçları Tablo 14' de gösterilmiştir.

**Tablo 14.** Biyomekanik Test Verilerinin İstatistiksel Analizi

		N	Ortalama	Std. Sapma	$\chi^2$	p
EKSTENSİYON	Yalnız Otogreft	7	4,29	1,14	11,362	,003*
	Otogreft+PRF	7	1,84	1,08		
	Yalnız PRF	7	2,07	0,64		
FLEKSİYON	Yalnız Otogreft	7	6,39	0,98	,386	,825
	Otogreft+PRF	7	6,03	1,62		
	Yalnız PRF	7	6,51	2,00		
SAĞ BENDİNG	Yalnız Otogreft	7	4,22	1,44	1,759	,415
	Otogreft+PRF	7	3,55	1,57		
	Yalnız PRF	7	4,54	0,89		
SOL BENDİNG	Yalnız Otogreft	7	2,33	1,12	,987	,610
	Otogreft+PRF	7	2,75	1,01		
	Yalnız PRF	7	3,10	1,17		
ORTALAMA	Yalnız Otogreft	7	4,31	0,61	6,241	0,044*
	Otogreft+PRF	7	3,54	0,36		
	Yalnız PRF	7	4,06	0,90		

\*p<0.05

Rat gruplarında biyomekanik testlere göre ekstensiyon ölçümleri ve ortalama değerler arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0.05). Bulunan bu fark, yalnız otogreft grubu ile otogreft+PRF ve yalnız PRF grupları ekstensiyon ölçümleri ve ortalama değerleri arasındadır. Ancak rat gruplarına göre fleksiyon, sağ bending ve sol bending ölçümleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0.05).

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Spinal füzyon, ilk kez 1911' de Hibbs ve Albee tarafından ayrı ayrı tanımlanmış ve günümüzde oldukça yaygın olarak kullanılan bir prosedür haline gelmiştir. Lomber füzyon cerrahisi ya da füzyon içeren lomber omurga cerrahisi oranları 1990' dan 2001' e kadar % 220 artmıştır. Pedikül vidası, kilitli plak gibi materyallerinin kullanılması ve osteobiyolojinin anlaşılması ile füzyon oranlarında artış sağlamıştır, ancak başarısız omurga cerrahileri ciddi bir problem olmaya devam etmektedir. Psödoartroz, cerrahi sonrası bir yıldan sonra devam eden instabilite ya da füzyon yetersizliğini belirtmek için kullanılır. Lomber spinal cerrahiye takiben yapılan çalışmalarda revizyon füzyon cerrahisinin % 23.6' sının psödoartroz nedeniyle yapıldığını göstermiştir. Psödoartroz asemptomatik olabileceğinden, bu oran psödoartrozun gerçek insidansını hafife alabilir. Başarısız omurga cerrahisinde patoloji genellikle çok yönlüdür. Spinal füzyonu etkileyen faktörlerin, psödoartroz teşhisi ve cerrahi tedavi seçeneklerinin tam olarak anlaşılması, başarısız omurga cerrahisinin tedavisinde kritik öneme sahiptir.(166)

Spinal füzyon prosedürlerinin füzyon oranlarının değerlendirilmesinde, bu sonuçlara etki eden her bir faktörü klinik olarak ayrı ayrı araştırmak zordur ve pratik de değildir. Bu yüzden spinal füzyonu ve spinal füzyonda kullanılan greft materyallerinin etkinliklerini değerlendirmede yaygın olarak hayvan spinal füzyon modelleri kullanılmaktadır. Rat modeli omurga füzyonunda kullanılabilecek en küçük hayvan modeli olup beslenmesi diğer hayvan modellerine göre daha kolay ve ekonomiktir. İnsan omurgasına benzerliği üst düzeydedir. Ayrıca enfeksiyona dirençleri yüksek olup anestezi uygulamaları diğer hayvanlara göre daha kolaydır (167).

Spinal füzyon operasyonlarında greft kullanımının gerekliliği tartışmasız bir gerçek olmasına rağmen tam anlamıyla ideal bir biyomateryal yoktur. Otojen kemik greftleri (spinal füzyon için iliak kanat otogrefti) osteojenik kapasiteleri en yüksek greft materyalleridir ve osteojenik, osteoindüktif ve osteokondüktif özellikleri ile altın standart olarak kabul görmektedirler. Elde edilen otojen kemikte, osteoblastlar, kemik matriksi, BMP' ler ve TGF- $\beta$  gibi faktörler bulunur. Bununla birlikte, potansiyel morbidite ve hasatla ilgili pekçok komplikasyon mevcuttur. Bunlar,

sırasıyla % 1.40, % 0.64, % 1.49 ve % 0.16 komplikasyon oranları bildirilen bazıları daha ileri operasyonel yönetim gerektiren enfeksiyon, seroma, hematoma ve iliak kanat kırıkları gibi komplikasyonlardır. Greft bölgesi fitikleri başka nadir görülen bir komplikasyondur. İyatrojenik sinir yaralanmaları da nadir görülmekte olup, cluneal sinir ile ilgili % 0,31; lateral femoral kutanöz sinir ile ilgili % 0,68 oranında komplikasyon bildirilmiştir. Duyusal bozukluğun, hastaların % 4,81' inde meydana geldiği belirtilmiştir. (168). Ayrıca, Dimitriou ve ark. iliak kanat kemik greftlerinin alınması ile ilgili toplam komplikasyon oranını % 19,37 olarak belirlemiştir. Bu komplikasyon oranlarından dolayı, iliak kanat otogreftleri yerine alternatif materyaller aranması ve kullanılması oldukça artmıştır. (30)

Fibrin yapıştırıcılar, 1980' lerde cerrahide kullanılan ilk kandan türetilmiş üründür ve o zamanlar hemostatik ajan ve cerrahi yapıştırıcı olarak kullanılmıştır. Daha sonra trombositlerdeki TGF- $\beta$  keşfedilmiş ve sert-yumuşak doku iyileşmesi ve rejenerasyonu üzerindeki olumlu etkileri farkedilmiştir. 1990' larda, tekniklerin ve ekipmanların hızla gelişmesiyle birlikte, fibrin yapıştırıcısından daha yüksek bir trombosit konsantrasyonu içeren PRP ve 2001 yılında Fransa'da geliştirilen ve PRP' nin bir modifikasyonu olan PRF ortaya çıkmıştır. Trombositlerin ve özellikle plazma proteinleri ile birlikte içerdikleri büyüme faktörlerinin doku yenilenmesine, iyileşme sürecine ve kan pıhtısı oluşumuna katılması beklenir. Uygulamaları başta oral ve çene-yüz cerrahisi olmak üzere, plastik cerrahi, kardiyoloji, dermatoloji, kulak burun boğaz, ortopedik cerrahi vb. alanlarını içerir, ancak tartışmalı sonuçlara sahiptir. PRP ve PRF tek başlarına veya farklı aşılama malzemeleriyle birlikte uygulanabilir. Bazı çalışmalar, PRF ile birlikte farklı özelliklere sahip greft materyallerini kombine edildiğinde, tek kullanımlarına kıyasla klinikteki etkinliklerinin daha önemli olduğu sonucuna varmışsa da bu konuda az sayıda çalışma mevcuttur (169-173). Ek olarak, geniş bir çalışma yelpazesini karşılaştırıldığında, PRF'nin klinikte rejeneratif tedavi potansiyeli PRP' den daha yüksek görünmektedir. Klinik çalışmalardan elde edilen çok sayıda ampirik verilere rağmen, kan kaynaklı ürünlerin kollajen üretimi, hücre dışı matriks salgılanması, tümör ve kök hücre markerleri ekspresyonu, vb. gibi hücre süreçleri üzerindeki etkisine dair çok az sistematik kanıt bulunmaktadır (174).

Kemik grefti ile beraber PRF kullanımı aşağıdaki dört avantajı beraberinde sunar. İlk olarak, PRF beraberinde aşılınmış malzemelerin korunması ve servisinde önemli bir mekanik rol oynamaktadır. Yani greft partiküllerini bir arada tutar ve



özellikle erken kemik iyileşme döneminde, yeni kemik oluşumu için uygun alanlar sağlar. PRF' nin hemostatik etkisi de greft partiküllerini kemik defektlerinde bir arada tutmak için önemlidir; kanama kusurları olan hastalarda, bu, greft partiküllerini stabilize etmek için membran kullanma gerekliliğini azaltabilir. İkincisi, rejeneratif bölgedeki fibrin ağı hücrel göçü, vaskülarizasyonu ve greftin hayatta kalmasını kolaylaştırır. Moleküler yapısı ve düşük trombin konsantrasyonu, endotel hücrelerinin ve fibroblastların göçü için idealdir. Üçüncüsü, trombosit sitokinleri (PDGF, TGF- $\beta$  ve IGF-1) fibrin matriks içine emildiği için yavaş yavaş salınır, böylece sürekli bir iyileşme süreci yaratılır. Son olarak, fibrin ağındaki lökositlerin ve sitokinlerin varlığı, aşılınmış materyal içindeki enflamatuvar ve enfeksiyöz fenomenlerin kendiliğinden düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabilir (175).

Remodelizasyon, rezorbsiyon ve yeni kemik oluşum süreçlerinin birbirini izlediği ve insanlarda 6 ay-1 yıl kadar devam eden bir süreç iken, ratlarda bu süre sadece 6 haftadır. Bu verilere dayanarak, çalışmadaki ratların sakrifikasyonu 6. haftada yapılmıştır. Farklı zaman aralıklarındaki füzyon değerlendirmeleri yapılmaması ve bu yüzden PRF' nin erken ya da geç etkileri üzerinden değerlendirme yapılamaması kısıtlayıcı faktör olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada histopatolojik olarak yalnız PRF grubu; otogreft+PRF ve yalnız otogreft gruplarına karşı üstünken; manuel palpasyon ve radyolojik değerlendirmelerde ise yetersiz kaldığı görülmüştür. Yalnız otogreft grubu için daha uzun füzyon bekleme sürelerinde sakrifiye edilmiş ratlarda manuel palpasyon ve radyolojik olarak daha iyi sonuçların alınabileceğini düşünülmüştür ve gelecekteki çalışmalarda farklı zaman aralıklarındaki füzyon değerlendirmeleri yapılması önerilmektedir. Ayrıca bu deneysel çalışmada PRF manuel olarak üretilmiştir ve herhangi bir kit kullanılarak standardize edilmemesi kısıtlayıcı bir faktör olarak düşünülmüştür.

PRF' nin osteoblastların büyümesini uyarma kapasitesi, tek başına kullanıldığında yeni kemik rejenerasyonunu arttırmaya yardımcı olabilir. Otojen kemik greftine ek olarak PRF' nin yeni kemik oluşumunu destekleyebileceği ve PRF' nin greft partiküllerini bir arada tuttuğu sonucuna varılabilir. Sonuçlarımıza göre PRF' yi füzyon sahasına uygulamak kemik grefti iyileşmesini hızlandırabilir ve rehabilitasyon için süreyi kısaltabilir.

Çalışmada yalnız PRF ve otogreft+PRF gruplarının spinal füzyonun değerlendirildiği birçok parametreye bağıntılı olarak iliak kanat otogreft grubuna göre eşdeğer ya da üstün sonuçları bulunmuştur. PRF' nin posterolateral spinal füzyon modelinde füzyona olumlu katkısının olduğunu, iliak kanat otogreftlere alternatif olarak ya da beraber kullanımının klinik olarak faydalı olacağı düşünülmüştür. Buna göre primer spinal füzyon cerrahisi yada psödoartroz vakalarında PRF' nin greft materyallerini birarada tutması ve koruması; içerisindeki mevcut fibrin ağı ile trombositleri ve büyüme faktörlerini daha uzun süre tutup proteolizden koruyabilmesi ve hücrel göçü destekleyebilmesi; hemostatik, rejeneratif ve enflamatuvar süreçlerde iyileşme lehine primer rol oynaması nedeniyle otogreftlere alternatif olarak veya beraber kullanılmaları önerilmektedir. Bulgularımız, PRF' nin alternatif bir füzyon arttırıcı olarak klinik kullanımını araştıran ileri çalışmalara dair öngörü sağlayabilir.

## KAYNAKLAR

1. Koerner JD, Yalamanchili P, Munoz W, et al. The effects of local insulin application to lumbar spinal fusions in a rat model. *Spine J* 2013;13:22-31.
2. Steinmann JC, Herkowitz HN. Pseudarthrosis of the spine. *Clin Orthop Relat Res* 1992;80-90.
3. Tarpada SP, Morris MT, Burton DA. Spinal fusion surgery: A historical perspective. *J Orthop* 2017;14:134-6.
4. Duarte RM, Varanda P, Reis RL, Duarte ARC, Correia-Pinto J. Biomaterials and Bioactive Agents in Spinal Fusion. *Tissue Eng Part B Rev* 2017;23:540-51.
5. Khan SN, Lane JM. Spinal fusion surgery: animal models for tissue-engineered bone constructs. *Biomaterials* 2004;25:1475-85.
6. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:e37-44.
7. Boden SD, Schimandle JH, Hutton WC. An experimental lumbar intertransverse process spinal fusion model. Radiographic, histologic, and biomechanical healing characteristics. *Spine (Phila Pa 1976)* 1995;20:412-20.
8. Toribatake Y, Hutton WC, Tomita K, Boden SD. Vascularization of the fusion mass in a posterolateral intertransverse process fusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 1998;23:1149-54.
9. Bawa M, Schimizzi AL, Leek B, et al. Paraspinal muscle vasculature contributes to posterolateral spinal fusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006;31:891-6.
10. Dumont AS, Verma S, Dumont RJ, Hurlbert RJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and bone metabolism in spinal fusion surgery: a pharmacological quandary. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2000;43:31-9.
11. Dimar JR, 2nd, Ante WA, Zhang YP, Glassman SD. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on posterior spinal fusions in the rat. *Spine (Phila Pa 1976)* 1996;21:1870-6.
12. Li J, Ajiboye RM, Orden MH, Sharma A, Drysch A, Pourtaheri S. The Effect of Ketorolac on Thoracolumbar Posterolateral Fusion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Spine Surg* 2018;31:65-72.
13. Riew KD, Long J, Rhee J, et al. Time-dependent inhibitory effects of indomethacin on spinal fusion. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85:632-4.
14. Mullis BH, Copland ST, Weinhold PS, Miclau T, Lester GE, Bos GD. Effect of COX-2 inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs on a mouse fracture model. *Injury* 2006;37:827-37.
15. Dahners LE, Mullis BH. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on bone formation and soft-tissue healing. *J Am Acad Orthop Surg* 2004;12:139-43.
16. Martin GJ, Jr., Boden SD, Titus L. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 overcomes the inhibitory effect of ketorolac, a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), on posterolateral lumbar intertransverse process spine fusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 1999;24:2188-93; discussion 93-4.
17. Riew KD, Long J, Rhee J, et al. Time-dependent inhibitory effects of indomethacin on spinal fusion. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-a:632-4.
18. Arıncı K. *Anatomi*. 12006. p. 58-63.
19. Mark D. Miller SRT. *Miller's Review of Orthopaedics*. Seventh ed 2016.
20. *Campbell's Operative Orthopaedics* 2011. 1729-879 p.
21. Eyring EJ. The biochemistry and physiology of the intervertebral disk. *Clin Orthop Relat Res* 1969;67:16-28.

22. Behairy H. Utilizing Wiltse Approach for Minimal Access Posterolateral Lumbar Stabilization. *Open Journal of Modern Neurosurgery* 2018;08:101-8.
23. Greenwald AS, Boden SD, Goldberg VM, Khan Y, Laurencin CT, Rosier RN. Bone-graft substitutes: facts, fictions, and applications. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A Suppl 2 Pt 2:98-103.
24. Szpalski M, Gunzburg R. Applications of calcium phosphate-based cancellous bone void fillers in trauma surgery. *Orthopedics* 2002;25:s601-9.
25. Moore WR, Graves SE, Bain GI. Synthetic bone graft substitutes. *ANZ J Surg* 2001;71:354-61.
26. Bauer TW, Muschler GF. Bone graft materials. An overview of the basic science. *Clin Orthop Relat Res* 2000:10-27.
27. Fleming JE, Jr., Cornell CN, Muschler GF. Bone cells and matrices in orthopedic tissue engineering. *Orthop Clin North Am* 2000;31:357-74.
28. Finkemeier CG. Bone-grafting and bone-graft substitutes. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84:454-64.
29. Arrington ED, Smith WJ, Chambers HG, Bucknell AL, Davino NA. Complications of iliac crest bone graft harvesting. *Clin Orthop Relat Res* 1996:300-9.
30. D'Souza M, Macdonald NA, Gendreau JL, Duddleston PJ, Feng AY, Ho AL. Graft Materials and Biologics for Spinal Interbody Fusion. *Biomedicines* 2019;7.
31. Stevenson S. Enhancement of fracture healing with autogenous and allogeneic bone grafts. *Clin Orthop Relat Res* 1998:S239-46.
32. Enneking WF, Burchardt H, Puhl JJ, Piotrowski G. Physical and biological aspects of repair in dog cortical-bone transplants. *J Bone Joint Surg Am* 1975;57:237-52.
33. Muschler GF, Boehm C, Easley K. Aspiration to obtain osteoblast progenitor cells from human bone marrow: the influence of aspiration volume. *J Bone Joint Surg Am* 1997;79:1699-709.
34. Connolly JF, Guse R, Tiedeman J, Dehne R. Autologous marrow injection as a substitute for operative grafting of tibial nonunions. *Clin Orthop Relat Res* 1991:259-70.
35. Swenson CL, Arnoczky SP. Demineralization for inactivation of infectious retrovirus in systemically infected cortical bone: in vitro and in vivo experimental studies. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85:323-32.
36. Tomford WW, Starkweather RJ, Goldman MH. A study of the clinical incidence of infection in the use of banked allograft bone. *J Bone Joint Surg Am* 1981;63:244-8.
37. Fideler BM, Vangsnest CT, Jr., Moore T, Li Z, Rasheed S. Effects of gamma irradiation on the human immunodeficiency virus. A study in frozen human bone-patellar ligament-bone grafts obtained from infected cadavera. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:1032-5.
38. Cornu O, Libouton X, Naets B, et al. Freeze-dried irradiated bone brittleness improves compactness in an impaction bone grafting model. *Acta Orthop Scand* 2004;75:309-14.
39. Wang JC, Kanim LE, Nagakawa IS, Yamane BH, Vinters HV, Dawson EG. Dose-dependent toxicity of a commercially available demineralized bone matrix material. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001;26:1429-35; discussion 35-6.
40. Bostrom MP, Yang X, Kennan M, Sandhu H, Dicarlo E, Lane JM. An unexpected outcome during testing of commercially available demineralized bone

- graft materials: how safe are the nonallograft components? *Spine (Phila Pa 1976)* 2001;26:1425-8.
41. Price CT, Connolly JF, Carantzas AC, Ilyas I. Comparison of bone grafts for posterior spinal fusion in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2003;28:793-8.
  42. Urist MR, Silverman BF, Buring K, Dubuc FL, Rosenberg JM. The bone induction principle. *Clin Orthop Relat Res* 1967;53:243-83.
  43. Urist MR, Dawson E. Intertransverse process fusion with the aid of chemosterilized autolyzed antigen-extracted allogeneic (AAA) bone. *Clin Orthop Relat Res* 1981:97-113.
  44. Boden SD, Zdeblick TA, Sandhu HS, Heim SE. The use of rhBMP-2 in interbody fusion cages. Definitive evidence of osteoinduction in humans: a preliminary report. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000;25:376-81.
  45. Vaccaro AR, Chiba K, Heller JG, et al. Bone grafting alternatives in spinal surgery. *Spine J* 2002;2:206-15.
  46. Yong MR, Saifzadeh S, Askin GN, Labrom RD, Hutmacher DW, Adam CJ. Establishment and characterization of an open mini-thoracotomy surgical approach to an ovine thoracic spine fusion model. *Tissue Eng Part C Methods* 2014;20:19-27.
  47. Nash TJ, Howlett CR, Martin C, Steele J, Johnson KA, Hicklin DJ. Effect of platelet-derived growth factor on tibial osteotomies in rabbits. *Bone* 1994;15:203-8.
  48. Parikh SN. Bone graft substitutes: past, present, future. *J Postgrad Med* 2002;48:142-8.
  49. Chiroff RT, White EW, Weber KN, Roy DM. Tissue ingrowth of Replamineform implants. *J Biomed Mater Res* 1975;9:29-45.
  50. Okamoto S, Ikeda T, Sawamura K, et al. Positive effect on bone fusion by the combination of platelet-rich plasma and a gelatin beta-tricalcium phosphate sponge: a study using a posterolateral fusion model of lumbar vertebrae in rats. *Tissue Eng Part A* 2012;18:157-66.
  51. Betz RR. Limitations of autograft and allograft: new synthetic solutions. *Orthopedics* 2002;25:s561-70.
  52. Vigneswarapu M, Boden SD, Liu Y, et al. Adenoviral delivery of LIM mineralization protein-1 induces new-bone formation in vitro and in vivo. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83:364-76.
  53. Alden TD, Pittman DD, Beres EJ, et al. Percutaneous spinal fusion using bone morphogenetic protein-2 gene therapy. *J Neurosurg* 1999;90:109-14.
  54. Helm GA, Alden TD, Beres EJ, et al. Use of bone morphogenetic protein-9 gene therapy to induce spinal arthrodesis in the rodent. *J Neurosurg* 2000;92:191-6.
  55. Boden SD, Titus L, Hair G, et al. Lumbar spine fusion by local gene therapy with a cDNA encoding a novel osteoinductive protein (LMP-1). *Spine (Phila Pa 1976)* 1998;23:2486-92.
  56. Gupta A, Kukkar N, Sharif K, Main BJ, Albers CE, El-Amin Iii SF. Bone graft substitutes for spine fusion: A brief review. *World journal of orthopedics* 2015;6:449-56.
  57. Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung DW. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr Rev* 1992;13:18-32.
  58. Lind M, Deleuran B, Thestrup-Pedersen K, Soballe K, Eriksen EF, Bunger C. Chemotaxis of human osteoblasts. Effects of osteotropic growth factors. *Apmis* 1995;103:140-6.

59. Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2008;1:165-74.
60. Lowery GL, Kulkarni S, Pennisi AE. Use of autologous growth factors in lumbar spinal fusion. *Bone* 1999;25:47s-50s.
61. Liao J-C. Positive effect on spinal fusion by the combination of platelet-rich plasma and collagen-mineral scaffold using lumbar posterolateral fusion model in rats. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* 2019;14:39.
62. Anitua E. The use of plasma-rich growth factors (PRGF) in oral surgery. *Pract Proced Aesthet Dent* 2001;13:487-93; quiz -93.
63. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol* 2009;27:158-67.
64. Lin BN, Whu SW, Chen CH, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells, platelet-rich plasma and nanohydroxyapatite-type I collagen beads were integral parts of biomimetic bone substitutes for bone regeneration. *J Tissue Eng Regen Med* 2013;7:841-54.
65. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:1294-9.
66. Tayapongsak P, O'Brien DA, Monteiro CB, Arceo-Diaz LY. Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone and marrow. *J Oral Maxillofac Surg* 1994;52:161-5; discussion 6.
67. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunit?? en parodontologie: Le PRF2001. 55-62 p.
68. Everts PA, Knape JT, Weibrich G, et al. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *J Extra Corpor Technol* 2006;38:174-87.
69. Mustoe TA, Purdy J, Gramates P, Deuel TF, Thomason A, Pierce GF. Reversal of impaired wound healing in irradiated rats by platelet-derived growth factor-BB. *Am J Surg* 1989;158:345-50.
70. Nanney LB. Epidermal and dermal effects of epidermal growth factor during wound repair. *J Invest Dermatol* 1990;94:624-9.
71. Margolis DJ, Kantor J, Santanna J, Strom BL, Berlin JA. Effectiveness of platelet releasate for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Diabetes Care* 2001;24:483-8.
72. Ranly DM, McMillan J, Keller T, et al. Platelet-derived growth factor inhibits demineralized bone matrix-induced intramuscular cartilage and bone formation. A study of immunocompromised mice. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:2052-64.
73. Andersson GB. Epidemiological features of chronic low-back pain. *Lancet* 1999;354:581-5.
74. Hermenau S, Grower J. The evaluation and management of axial neck and low back pain 2012. 283-8 p.
75. Frost BA, Camarero-Espinosa S, Foster EJ. Materials for the Spine: Anatomy, Problems, and Solutions. *Materials (Basel)* 2019;12.
76. Postacchini F, Postacchini R. Operative management of lumbar disc herniation : the evolution of knowledge and surgical techniques in the last century. *Acta Neurochir Suppl* 2011;108:17-21.
77. Kosteljanetz M, Espersen JO, Halaburt H, Miletic T. Predictive value of clinical and surgical findings in patients with lumbago-sciatica. A prospective study (Part I). *Acta Neurochir (Wien)* 1984;73:67-76.

78. Weinstein JN, Lurie JD, Tosteson TD, et al. Surgical versus nonoperative treatment for lumbar disc herniation: four-year results for the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT). *Spine (Phila Pa 1976)* 2008;33:2789-800.
79. Weinstein JN, Lurie JD, Tosteson TD, et al. Surgical vs nonoperative treatment for lumbar disc herniation: the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT) observational cohort. *Jama* 2006;296:2451-9.
80. Matsunaga S, Sakou T, Morizono Y, Masuda A, Demirtas AM. Natural history of degenerative spondylolisthesis. Pathogenesis and natural course of the slippage. *Spine (Phila Pa 1976)* 1990;15:1204-10.
81. Ha KY, Chang CH, Kim KW, Kim YS, Na KH, Lee JS. Expression of estrogen receptor of the facet joints in degenerative spondylolisthesis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005;30:562-6.
82. Wang G, Karki SB, Xu S, et al. Quantitative MRI and X-ray analysis of disc degeneration and paraspinal muscle changes in degenerative spondylolisthesis. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2015;28:277-85.
83. Pettine KA, Salib RM, Walker SG. External electrical stimulation and bracing for treatment of spondylolysis. A case report. *Spine (Phila Pa 1976)* 1993;18:436-9.
84. Funao H, Tsuji T, Hosogane N, et al. Comparative study of spinopelvic sagittal alignment between patients with and without degenerative spondylolisthesis. *Eur Spine J* 2012;21:2181-7.
85. Saint-Louis LA. Lumbar spinal stenosis assessment with computed tomography, magnetic resonance imaging, and myelography. *Clin Orthop Relat Res* 2001:122-36.
86. Akgül T. Degenerative lumbar spondylolisthesis: diagnosis and treatment. *TOTBİD Dergisi* 2015.
87. Sinaki M, Lutness MP, Ilstrup DM, Chu CP, Gramse RR. Lumbar spondylolisthesis: retrospective comparison and three-year follow-up of two conservative treatment programs. *Arch Phys Med Rehabil* 1989;70:594-8.
88. Herkowitz HN. Spine update. Degenerative lumbar spondylolisthesis. *Spine (Phila Pa 1976)* 1995;20:1084-90.
89. Sigmundsson FG, Jonsson B, Stromqvist B. Outcome of decompression with and without fusion in spinal stenosis with degenerative spondylolisthesis in relation to preoperative pain pattern: a register study of 1,624 patients. *Spine J* 2015;15:638-46.
90. Oğuz Karaeminoğulları UA. Dejeneratif Lomber Spinal Stenoz. *TOTBİD (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği) Dergisi* 2004;3.
91. Spengler DM. Degenerative stenosis of the lumbar spine. *J Bone Joint Surg Am* 1987;69:305-8.
92. Inufusa A, An HS, Lim TH, Hasegawa T, Haughton VM, Nowicki BH. Anatomic changes of the spinal canal and intervertebral foramen associated with flexion-extension movement. *Spine (Phila Pa 1976)* 1996;21:2412-20.
93. Dodge LD, Bohlman HH, Rhodes RS. Concurrent lumbar spinal stenosis and peripheral vascular disease. A report of nine patients. *Clin Orthop Relat Res* 1988:141-8.
94. Modic MT, Masaryk T, Boumphrey F, Goormastic M, Bell G. Lumbar herniated disk disease and canal stenosis: prospective evaluation by surface coil MR, CT, and myelography. *AJR Am J Roentgenol* 1986;147:757-65.
95. Derby R, Kine G, Saal JA, et al. Response to steroid and duration of radicular pain as predictors of surgical outcome. *Spine (Phila Pa 1976)* 1992;17:S176-83.

96. Postacchini F. Surgical management of lumbar spinal stenosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 1999;24:1043-7.
97. Katz JN, Lipson SJ, Brick GW, et al. Clinical correlates of patient satisfaction after laminectomy for degenerative lumbar spinal stenosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 1995;20:1155-60.
98. Fitzgerald JA, Newman PH. Degenerative spondylolisthesis. *J Bone Joint Surg Br* 1976;58:184-92.
99. Herron LD, Trippi AC. L4-5 degenerative spondylolisthesis. The results of treatment by decompressive laminectomy without fusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 1989;14:534-8.
100. Herkowitz HN, Kurz LT. Degenerative lumbar spondylolisthesis with spinal stenosis. A prospective study comparing decompression with decompression and intertransverse process arthrodesis. *J Bone Joint Surg Am* 1991;73:802-8.
101. Grob D, Humke T, Dvorak J. Degenerative lumbar spinal stenosis. Decompression with and without arthrodesis. *J Bone Joint Surg Am* 1995;77:1036-41.
102. Garfin SR, Herkowitz HN, Mirkovic S. Spinal stenosis. *Instr Course Lect* 2000;49:361-74.
103. Yone K, Sakou T, Kawauchi Y, Yamaguchi M, Yanase M. Indication of fusion for lumbar spinal stenosis in elderly patients and its significance. *Spine (Phila Pa 1976)* 1996;21:242-8.
104. Atlas SJ, Deyo RA, Keller RB, et al. The Maine Lumbar Spine Study, Part III. 1-year outcomes of surgical and nonsurgical management of lumbar spinal stenosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 1996;21:1787-94; discussion 94-5.
105. Berk H. Sırt-Bel Omur Kırıkları. *TOTBİD (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği) Dergisi* 2008;7.
106. Saboe LA, Reid DC, Davis LA, Warren SA, Grace MG. Spine trauma and associated injuries. *J Trauma* 1991;31:43-8.
107. Karacan I, Koyuncu H, Pekel O, et al. Traumatic spinal cord injuries in Turkey: a nation-wide epidemiological study. *Spinal Cord* 2000;38:697-701.
108. Ditunno JF, Jr., Young W, Donovan WH, Creasey G. The international standards booklet for neurological and functional classification of spinal cord injury. American Spinal Injury Association. *Paraplegia* 1994;32:70-80.
109. Oner FC, van Gils AP, Faber JA, Dhert WJ, Verbout AJ. Some complications of common treatment schemes of thoracolumbar spine fractures can be predicted with magnetic resonance imaging: prospective study of 53 patients with 71 fractures. *Spine (Phila Pa 1976)* 2002;27:629-36.
110. Nicoll EA. Fractures of the dorso-lumbar spine. *J Bone Joint Surg Br* 1949;31b:376-94.
111. Holdsworth F. Fractures, dislocations, and fracture-dislocations of the spine. *J Bone Joint Surg Am* 1970;52:1534-51.
112. Denis F. The three column spine and its significance in the classification of acute thoracolumbar spinal injuries. *Spine (Phila Pa 1976)* 1983;8:817-31.
113. Panjabi MM, Oxland TR, Kifune M, Arand M, Wen L, Chen A. Validity of the three-column theory of thoracolumbar fractures. A biomechanic investigation. *Spine (Phila Pa 1976)* 1995;20:1122-7.
114. McAfee PC, Yuan HA, Fredrickson BE, Lubicky JP. The value of computed tomography in thoracolumbar fractures. An analysis of one hundred consecutive cases and a new classification. *J Bone Joint Surg Am* 1983;65:461-73.



115. Vaccaro AR, Zeiller SC, Hulbert RJ, et al. The thoracolumbar injury severity score: a proposed treatment algorithm. *J Spinal Disord Tech* 2005;18:209-15.
116. Lee HM, Kim HS, Kim DJ, Suk KS, Park JO, Kim NH. Reliability of magnetic resonance imaging in detecting posterior ligament complex injury in thoracolumbar spinal fractures. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000;25:2079-84.
117. Cantor JB, Lebowitz NH, Garvey T, Eismont FJ. Nonoperative management of stable thoracolumbar burst fractures with early ambulation and bracing. *Spine (Phila Pa 1976)* 1993;18:971-6.
118. Chow GH, Nelson BJ, Gebhard JS, Brugman JL, Brown CW, Donaldson DH. Functional outcome of thoracolumbar burst fractures managed with hyperextension casting or bracing and early mobilization. *Spine (Phila Pa 1976)* 1996;21:2170-5.
119. Alanay A, Yazici M, Acaroglu E, Turhan E, Cila A, Surat A. Course of nonsurgical management of burst fractures with intact posterior ligamentous complex: an MRI study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004;29:2425-31.
120. Celebi L, Muratli HH, Dogan O, Yagmurlu MF, Aktekin CN, Bicimoglu A. [The efficacy of non-operative treatment of burst fractures of the thoracolumbar vertebrae]. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2004;38:16-22.
121. Kim NH, Lee HM, Chun IM. Neurologic injury and recovery in patients with burst fracture of the thoracolumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976)* 1999;24:290-3; discussion 4.
122. Eren AE, KC, Zaim E, Tecimer T, Berkel. Omurga burst kırıklarında spinal kanal daralması ile nörolojik yaralanmanın ağırlığı arasındaki ilişki. *Acta Orthop Traumatol Turcica* 1995;29:189-91.
123. Jacobs RR, Asher MA, Snider RK. Thoracolumbar spinal injuries. A comparative study of recumbent and operative treatment in 100 patients. *Spine (Phila Pa 1976)* 1980;5:463-77.
124. Rudert M, Tillmann B. Lymph and blood supply of the human intervertebral disc. Cadaver study of correlations to discitis. *Acta Orthop Scand* 1993;64:37-40.
125. Ring D, Johnston CE, 2nd, Wenger DR. Pyogenic infectious spondylitis in children: the convergence of discitis and vertebral osteomyelitis. *J Pediatr Orthop* 1995;15:652-60.
126. Song KS, Ogden JA, Ganey T, Guidera KJ. Contiguous discitis and osteomyelitis in children. *J Pediatr Orthop* 1997;17:470-7.
127. Wenger DR, Bobechko WP, Gilday DL. The spectrum of intervertebral disc-space infection in children. *J Bone Joint Surg Am* 1978;60:100-8.
128. Szalay EA, Green NE, Heller RM, Horev G, Kirchner SG. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of childhood discitis. *J Pediatr Orthop* 1987;7:164-7.
129. Batson OV. THE FUNCTION OF THE VERTEBRAL VEINS AND THEIR ROLE IN THE SPREAD OF METASTASES. *Annals of surgery* 1940;112:138-49.
130. Kulowski J. Pyogenic Osteomyelitis of the Spine: An Analysis and Discussion of 102 Cases. *Journal of Bone and Joint Surgery* 1936.
131. Carr WP. The role of the laboratory in rheumatology. Acute-phase proteins. *Clin Rheum Dis* 1983;9:227-39.
132. Schofferman L, Schofferman J, Zucherman J, et al. Occult infections causing persistent low-back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 1989;14:417-9.
133. Pott P. Remarks on that kind of palsy of the lower limbs which is frequently found to accompany a curvature of the spine. 1779.
134. Yau AC, Hodgson AR. Penetration of the lung by the paravertebral abscess in tuberculosis of the spine. *J Bone Joint Surg Am* 1968;50:243-54.

135. Hamzaoglu A. Granulomatous infections of the spine. *Spinal Infections. Spine: State of the Arts Reviews* 1999.
136. Clarke MJ, Mendel E, Vrionis FD. Primary spine tumors: diagnosis and treatment. *Cancer Control* 2014;21:114-23.
137. Downie A, Williams CM, Henschke N, et al. Red flags to screen for malignancy and fracture in patients with low back pain: systematic review. *Bmj* 2013;347:f7095.
138. Ofluoglu O, Boriani S, Gasbarrini A, De Iure F, Donthineni R. Diagnosis and planning in the management of musculoskeletal tumors: surgical perspective. *Semin Intervent Radiol* 2010;27:185-90.
139. Donthineni R. Diagnosis and staging of spine tumors. *Orthop Clin North Am* 2009;40:1-7, v.
140. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1980:106-20.
141. Boriani S, Weinstein JN, Biagini R. Primary bone tumors of the spine. Terminology and surgical staging. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997;22:1036-44.
142. Tomita K, Kawahara N, Baba H, Tsuchiya H, Fujita T, Toribatake Y. Total en bloc spondylectomy. A new surgical technique for primary malignant vertebral tumors. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997;22:324-33.
143. Ransford AO, Pozo JL, Hutton PA, Kirwan EO. The behaviour pattern of the scoliosis associated with osteoid osteoma or osteoblastoma of the spine. *J Bone Joint Surg Br* 1984;66:16-20.
144. Schwab J, Gasbarrini A, Bandiera S, et al. Osteosarcoma of the mobile spine. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012;37:E381-6.
145. Sundaresan N, Rosen G, Boriani S. Primary malignant tumors of the spine. *Orthop Clin North Am* 2009;40:21-36, v.
146. Boriani S, De Iure F, Bandiera S, et al. Chondrosarcoma of the mobile spine: report on 22 cases. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000;25:804-12.
147. Gasbarrini A, Cappuccio M, Donthineni R, Bandiera S, Boriani S. Management of benign tumors of the mobile spine. *Orthop Clin North Am* 2009;40:9-19, v.
148. Ma Y, Xu W, Yin H, et al. Therapeutic radiotherapy for giant cell tumor of the spine: a systemic review. *Eur Spine J* 2015;24:1754-60.
149. Donthineni R, Boriani L, Ofluoglu O, Bandiera S. Metastatic behaviour of giant cell tumour of the spine. *Int Orthop* 2009;33:497-501.
150. Marco RA, Gentry JB, Rhines LD, et al. Ewing's sarcoma of the mobile spine. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005;30:769-73.
151. Tokuhashi Y, Ajiro Y, Oshima M. Algorithms and planning in metastatic spine tumors. *Orthop Clin North Am* 2009;40:37-46, v-vi.
152. Alvarez L, Pérez-Higueras A, Quiñones D, Calvo E, Rossi RE. Vertebroplasty in the treatment of vertebral tumors: postprocedural outcome and quality of life. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society* 2003;12:356-60.
153. Calmels V, Vallee JN, Rose M, Chiras J. Osteoblastic and mixed spinal metastases: evaluation of the analgesic efficacy of percutaneous vertebroplasty. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:570-4.
154. Lieberman I, Reinhardt MK. Vertebroplasty and kyphoplasty for osteolytic vertebral collapse. *Clin Orthop Relat Res* 2003:S176-86.

155. Meng Z, Wang C, Tian LJ, Zhang XJ, Guo D, Zou Y. Pressure distributions inside intervertebral discs under unilateral pedicle screw fixation in a porcine spine model. *J Orthop Surg Res* 2018;13:254.
156. Guiroy A, Sicoli A, Masanes NG, Ciancio AM, Gagliardi M, Falavigna A. How to perform the Wiltse posterolateral spinal approach: Technical note. *Surg Neurol Int* 2018;9:38.
157. Wiltse LL, Bateman JG, Hutchinson RH, Nelson WE. The paraspinous sacrospinalis-splitting approach to the lumbar spine. *J Bone Joint Surg Am* 1968;50:919-26.
158. Rao RD, Bagaria VB, Cooley BC. Posterolateral intertransverse lumbar fusion in a mouse model: surgical anatomy and operative technique. *Spine J* 2007;7:61-7.
159. Lang P, Chafetz N, Genant HK, Morris JM. Lumbar spinal fusion. Assessment of functional stability with magnetic resonance imaging. *Spine (Phila Pa 1976)* 1990;15:581-8.
160. Yee AJ, Bae HW, Friess D, Robbin M, Johnstone B, Yoo JU. Accuracy and interobserver agreement for determinations of rabbit posterolateral spinal fusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004;29:1308-13.
161. Nikola Azar CM. Dekortikasyonun spinal füzyon üzerindeki etkisi; Kobaylarda in-vivo çalışma. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica* 2001;35:163-8.
162. Lenke LG, Bridwell KH, Bullis D, Betz RR, Baldus C, Schoenecker PL. Results of in situ fusion for isthmic spondylolisthesis. *J Spinal Disord* 1992;5:433-42.
163. Emery SE, Brazinski MS, Koka A, Bensusan JS, Stevenson S. The biological and biomechanical effects of irradiation on anterior spinal bone grafts in a canine model. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:540-8.
164. Muschler GF, Nitto H, Matsukura Y, et al. Spine fusion using cell matrix composites enriched in bone marrow-derived cells. *Clin Orthop Relat Res* 2003:102-18.
165. Muschler GF, Huber B, Ullman T, et al. Evaluation of bone-grafting materials in a new canine segmental spinal fusion model. *J Orthop Res* 1993;11:514-24.
166. Hofler RC, Swong K, Martin B, Wemhoff M, Jones GA. Risk of Pseudoarthrosis After Spinal Fusion: Analysis From the Healthcare Cost and Utilization Project. *World Neurosurg* 2018;120:e194-e202.
167. Grauer JN, Bomback DA, Lugo R, Troiano NW, Patel TC, Friedlaender GE. Posterolateral lumbar fusions in athymic rats: characterization of a model. *Spine J* 2004;4:281-6.
168. Buser Z, Brodke DS, Youssef JA, et al. Synthetic bone graft versus autograft or allograft for spinal fusion: a systematic review. *J Neurosurg Spine* 2016;25:509-16.
169. Lee HJ, Choi BH, Jung JH, et al. Maxillary sinus floor augmentation using autogenous bone grafts and platelet-enriched fibrin glue with simultaneous implant placement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:329-33.
170. Tatullo M, Marrelli M, Cassetta M, et al. Platelet Rich Fibrin (P.R.F.) in reconstructive surgery of atrophied maxillary bones: clinical and histological evaluations. *Int J Med Sci* 2012;9:872-80.
171. Bolukbasi N, Yenyol S, Tekkesin MS, Altunatmaz K. The use of platelet-rich fibrin in combination with biphasic calcium phosphate in the treatment of bone

defects: a histologic and histomorphometric study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2013;75:15-21.

172. Oliveira MR, de CSA, Ferreira S, Avelino CC, Garcia IR, Jr., Mariano RC. Influence of the association between platelet-rich fibrin and bovine bone on bone regeneration. A histomorphometric study in the calvaria of rats. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015;44:649-55.

173. Yilmaz D, Dogan N, Ozkan A, Sencimen M, Ora BE, Mutlu I. Effect of platelet rich fibrin and beta tricalcium phosphate on bone healing. A histological study in pigs. *Acta Cir Bras* 2014;29:59-65.

174. Mihaylova Z, Mitev V, Stanimirov P, Isaeva A, Gateva N, Ishkitiev N. Use of platelet concentrates in oral and maxillofacial surgery: an overview. *Acta Odontol Scand* 2017;75:1-11.

175. Kokdere NN, Baykul T, Findik Y. The use of platelet-rich fibrin (PRF) and PRF-mixed particulated autogenous bone graft in the treatment of bone defects: An experimental and histomorphometrical study. *Dent Res J (Isfahan)* 2015;12:418-24.



## ÖZET

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

### **Plateletten Zengin Fibrin'in Ratlarda Posterolateral Spinal Füzyon Üzerine Etkisinin İncelenmesi**

**Dr. Abdurrahman BOYACI**

**Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ / KONYA, 2019**

**Giriş:** Spinal füzyon, omurgada oluşan instabilite tedavisinde temel prosedür olmaya devam etmekle birlikte psödoartroz oranları (%5 ila %40) oldukça yüksek seyretmektedir. Ototogreft kullanımı altın standarttır, ancak otojen greft materyalinin temininde morbidite insidansı % 7-25 olarak tahmin edilmektedir. Bu çalışmanın amacı spinal füzyon oranlarını artırmak için yoğun büyüme faktörü salınımı ile doku rejenerasyonu ve anjiogenezisini artıran Plateletten Zengin Fibrin (PRF)'nin iliak kanat otogreftine göre üstünlüğünün biyomekanik, histolojik ve radyolojik olarak araştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada 50 adet Wistar-Albino cinsi erkek rata L4-6 seviyesinde posterolateral spinal füzyon uygulanmıştır. Ratlar rastgele şekilde seçilerek füzyon sahasına yerleştirilen biyomateryale göre yalnız otogreft, otogreft+ PRF ve yalnız PRF, olmak üzere 3 ana gruba ayrılmıştır; 8 adet rat ise PRF üretmek için kan donörü olarak kullanılmıştır. Tüm ratlar ameliyattan sonra 6. haftada sakrifiye edilmiştir. Çalışmada kullanılan tüm ratlara manuel palpasyon muayenesi, direk grafi ve BT analizi yapılmış olup; 42 adet ratın yarısı histopatolojik yarısı ise biyomekanik analiz için kullanılmıştır.

**Bulgular:** Manuel palpasyon sonuçlarına göre belirgin füzyon saptanan ratların % 45,5' ini Ototogreft+PRF, %45,5' ini yalnız Ototogreft, % 9,1' ini ise yalnız PRF grubu ratlar oluşturmuştur (p= 0,117). Görüntüleme Bulguları sonuçlarına göre bilateral büyük solid füzyon saptanan ratların % 50' si Ototogreft+PRF, % 50' si yalnız Ototogreft gruplarında olup; bu iki grubun yalnız PRF grubuna istatistiksel olarak üstün olduğu saptanmıştır (p= 0,044). Histopatolojik bulgular Emery sınıflamasına göre incelendiğinde yalnız Ototogreft kullanılan gruptaki 3 adet ratta (%42,8) füzyon bölgesinde sadece fibröz doku mevcut iken, Ototogreft+PRF grubu füzyon bölgesinde fibrokartilaj doku hâkimiyeti mevcuttur. Yalnız PRF kullanılan grupta ise füzyon bölgesinde tüm ratlarda kemik doku bulunurken (%85,7); sadece 1 adet ratta fibrokartilaj doku yoğun olarak saptanmıştır. Histopatolojik olarak yalnız PRF grubunun diğer gruplara göre üstün olduğu görülmektedir. (p= 0,070). Osteokalsin ve osteonektin immünohistokimya boyama verileri arasında ise anlamlı bir fark bulunamamıştır (p= 0,810; 0,262). Biyomekanik bulgulara göre ekstansiyon ölçümleri ve ortalama değerler için yalnız Ototogreft grubu ile Ototogreft+PRF ve yalnız PRF grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p= 0,003; 0,044). Ancak rat gruplarına göre fleksiyon, sağ bending ve sol bending ölçümleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

**Tartışma ve Sonuç:** Bu çalışmada PRF' nin posterolateral spinal füzyon modelinde füzyona olumlu katkısının olduğunu, iliak kanat otogreftlere alternatif olarak ya da beraber kullanımının klinik olarak faydalı olacağı düşünülmüştür. Bulgularımız, PRF' nin alternatif bir füzyon arttırıcı olarak klinik kullanımını araştıran ileri çalışmalara dair öngörü sağlayabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Posterolateral füzyon; Spinal füzyon; Plateletten zengin fibrin; Kemik oluşumu; Sıçan Modeli

## SUMMARY

### **Investigation of the Effects of Platelet Rich Fibrin on Posterolateral Spinal Fusion in Rats**

**Introduction:** Although spinal fusion remains the main procedure for the treatment of instability of the spine, pseudoarthrosis rates (5% to 40%) are very high. Autograft use is the gold standard, but the incidence of morbidity in the provision of autogenous graft material is estimated to be 7-25%. The aim of this study was to investigate the superiority of Platelet Rich Fibrin (PRF), which increases tissue regeneration and angiogenesis by intense growth factor release, to increase spinal fusion rates compared to iliac wing autograft biomechanically, histologically and radiologically.

**Materials and Methods:** Fifty male Wistar-Albino rats underwent posterolateral spinal fusion at the L4-6 level. The rats were randomly selected and divided into three main groups: autograft, autograft + PRF and PRF alone according to the biomaterial placed at the fusion site; 8 rats were used as blood donors to produce PRF. All rats were sacrificed at 6 weeks postoperatively. Manual palpation examination, X-ray and CT analysis were performed on all rats used in the study. Half of the forty-two rats were used for histopathological and half for biomechanical analysis.

**Results:** According to the results of manual palpation, rats with significant fusion; 45.5% of them were Autograft + PRF, 45.5% of them were only Autograft and 9.1% of them were only PRF group ( $p = 0.117$ ). According to the Xray and CT Findings, the rats with bilateral large solid fusion; 50% of them were in the Autograft + PRF group and 50% of them in the Autograft group. These two groups were found to be statistically superior to the PRF group alone ( $p = 0.044$ ). Histopathological findings According to the Emery classification, only 3 rats (42.8%) in the Autograft group had fibrous tissue at the fusion site. In the autograft + PRF group, fibrocartilage tissue dominance is present in the fusion region. In the PRF group, newly formed bone tissue was found in all rats (85.7%). Fibrocartilage tissue was detected intensively in only one rat. Histopathologically, only PRF group was superior to other groups. ( $p = 0.070$ ). There was no significant difference between osteocalcin and osteonectin immunohistochemistry staining data ( $p = 0.810; 0.262$ ). According to the biomechanical findings, a statistically significant difference was found between the Autograft group and the Autograft + PRF and PRF alone groups for extension measurements and mean values ( $p = 0.003; 0.044$ ). However, there was no significant difference between flexion, right bending and left bending measurements according to rat groups.

**Discussion and Conclusion:** In this study, it was thought that PRF had positive contribution to fusion in posterolateral spinal fusion model and it would be clinically beneficial to use iliac wing autografts as an alternative or together. Our findings may provide insight into further studies investigating the clinical use of PRF as an alternative fusion enhancer.

**Keywords:** Posterolateral fusion; Spinal fusion; Platelet rich fibrin; Bone formation; Rat model

## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	Abdurrahman BOYACI
Doğum Yeri	KONYA
Doğum Tarihi	04.08.1990
Medeni Durumu	EVLİ
<b>Öğrenim Durumu</b>	
Derece	Okulun Adı
İlköğretim	Mehmet Akif Ersoy İÖO EĞİRDİR/ISPARTA
Ortaöğretim	Mehmet Akif Ersoy İÖO EĞİRDİR/ISPARTA
Lise	MÜRŞİDE ERMUMCU AÖL ISPARTA
Lisans	SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ (2008-2014)
Yüksek Lisans	SELÇUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ABD (2014-2019)
Cep Telefonu	05069335878
E-Posta	<a href="mailto:abdurrahmanboyaci@outlook.com">abdurrahmanboyaci@outlook.com</a>
Adres	SELÇUK ÜNİV TIP FAKÜLTESİ ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ABD