

**DENEYSEL LAMİNEKTOMİ SONRASI EPİDURAL
FİBROZİSİN ÖNLENMESİNDE TRIAMSİNOLONE
ASETONİD VE CLİOQUİNOL'ÜN ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Grv. Dr. Ulaş ÖZTÜRK

DANIŞMAN
Doç. Dr. Adem ASLAN

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2011

**T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL LAMİNEKTOMİ SONRASI EPİDURAL FİBROZİSİN
ÖNLENMESİNDE TRIAMSİNOLONE ASETONİD VE CLİOQUİNOL'ÜN
ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Ulaş ÖZTÜRK

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Adem ASLAN

AFYONKARAHİSAR 2011

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

Tez başlığı : Deneysel laminektomi sonrası epidural fibrozisin önlenmesinde triamsinolon asetonid ve clioquinol'ün etkisi
Tezi hazırlayan : Araş. Gör. Dr. Ulaş ÖZTÜRK
Tez Savunma Tarihi :
Tez Kabul Tarihi :
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Adem ASLAN

İş bu çalışma jürimiz tarafından Beyin VE Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Doç. Dr. Olcay ESER

Üye

Doç. Dr. Adem ASLAN

Üye

Yrd. Doç. Dr. H. Selim KARABEKİR

DEKAN

TEŞEKKÜR

Hayatımın en büyük destekçileri ve bu günlere gelmemi sağlayan fedakâr, sevgili annem, babam, ablalarım ile öğrenciliğim ve asistanlığım boyunca desteğini esirgemeyen ve büyük özveri gösteren eşime şükranlarımı sunmak ilk ve sonsuz görevimdir. Eğitim ve meslek hayatımda bana yol gösteren, örnek aldığım sevgili dayım Uzm. Dr. Bünyamin Ayıkol'a şükranlarımı sunarım. Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi kliniğindeki asistanlığım süresince değerli bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemi sağlayan ve her konuda yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Adem Aslan'a, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı hocalarım Doç. Dr. Olcay Eser, Yrd. Doç. Dr. Hamit Selim Karabekir'e ve Doç. Dr. Murat Coşar'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Çiğdem Tokyol, Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet Emin Büyükokuroğlu, Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Öğretim Üyeleri Doç. Dr. Korhan Altunbaş ve Doç. Dr. Vural Özdemir hocalarımın teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte yol aldığım asistan arkadaşlarıma, tüm doktor, hemşire ve başta deney aşamasında emeği geçen Murat Mengü olmak üzere tüm personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Ulaş ÖZTÜRK

AFYONKARAHİSAR 2011

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İçindekiler.....	I
Kısaltmalar dizini.....	III
Tablolar dizini.....	IV
Resimler dizini.....	VI
Grafik dizini.....	VII
Şekiller dizini.....	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tarihçe.....	4
2.2. Lomber vertebra anatomisi.....	5
2.2.1. İntervertebral disk.....	7
2.2.2. Lomber bölge ligamentleri.....	8
2.2.3. Lomber bölge dolaşımı.....	10
2.2.4. Lomber bölge kasları.....	10
2.2.5. Lomber bölge sinir innervasyonu.....	11
2.2.6. Faset eklemler.....	12
2.3. Bel ağrısı.....	13
2.3.1. Lomber disk hernisi	16
2.3.1.1. Lomber disk hernisi sınıflandırılması.....	16
2.3.1.2. Lomber disk hernisi fizyopatolojisi.....	18
2.3.1.3. Lomber disk hernisi semptomları.....	19
2.3.1.4. Lomber disk hernisi fizik muayene	20
2.3.1.5. Lomber disk hernisi tanı ve ayırıcı tanı.....	23
2.3.1.6. Lomber disk hernisi tedavi	25
2.4. Başarısız bel cerrahisi sendromu	27
2.5. Yara iyileşmesi.	29
2.5.1. İnflamasyon reaksiyonu.....	30
2.5.1.1. Akut inflamasyon.....	32

2.5.1.2. Kronik inflamasyon.....	37
2.6. Epidural fibrosis.....	41
2.7. Triamsinolon asetonid.....	42
2.8. Clioquinol.....	43
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	44
3.1. Anestezi ve uygulama.....	45
4.BULGULAR VE SONUÇLAR.....	49
4.1. Histopatolojik bulgular.....	49
4.2. Fark analizleri	68
5.TARTIŞMA.....	81
6.SONUÇLAR.....	89
7.ÖZET.....	90
8. SUMMARY.....	91
9.KAYNAKLAR.....	92

KISALTMALAR DİZİNİ

BBCS: Başarısız Bel Cerrahisi Sendromu

r-TPA: Rekombinant doku plazminojen aktivatörü

ADCON-L: Anti-adezyon bariyer jel

CLK-1: Clok abnormal protein 1

MÖ: Milattan Önce

MS: Milattan Sonra

L1: Birinci lomber vertebra

S1: Birinci sakral vertebra

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

BT: Bilgisayarlı Tomografi

EMG: Elektromyelografi

ELAM-1: Endotel Lökosit Adezyon Molekülü

ICAM-1: İntraselüler Adezyon Molekülü

CD 34: Culuster of differentiation

VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule (Vasküler hücre adezyon Molekülü)

IL: İnterlökin

TNF: Tümör Nekroze Eden Faktör

Ig: İmmunglobulin

C: Kompleman

FcR: Fc Reseptörü

PAF: Platellet aktive eden faktör

NO: Nitrik oksid

EDRF: Endotel kökenli gevşetici faktör

IFN- γ : İnterferon gama

TGF- β : Tümör growth faktör beta

İM: İntra musküler

mRNA: Messenger ribonükleik asit

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Başarısız bel cerrahisi sendromu nedenlerinin zamana göre sınıflandırılması

Tablo 2. Lökosit hareketler

Tablo 3. Histopatolojik inceleme kriterleri, skor tablosu

Tablo 4. Sham Grubu Yabancı Cisim Etkileşimi Sonuçları

Tablo 5. Sham Grubu İnflamatuar Sonuçları

Tablo 6. Sham Grubu Fibroblast Hücre Yoğunluğu Sonuçları

Tablo 7. Sham Grubu Skar Sonuçları

Tablo 8. Kontrol Grubu Yabancı Cisim Etkileşimi Sonuçları

Tablo 9. Kontrol Grubu İnflamatuar Sonuçları

Tablo 10. Kontrol Grubu Fibroblast Hücre Yoğunluğu Sonuçları

Tablo 11. Kontrol Grubu Skar Sonuçları

Tablo 12. III. Grup Yabancı Cisim Etkileşimi Sonuçları

Tablo 13. III. Grup İnflamatuar Sonuçları

Tablo 14. III. Grup Fibroblast Hücre Yoğunluğu Sonuçları

Tablo 15. III. Grup Skar Sonuçları

Tablo 16. IV. Grup Yabancı Cisim Etkileşimi Sonuçları

Tablo 17. IV. Grup İnflamatuar Sonuçları

Tablo 18. IV. Grup Fibroblast Hücre Yoğunluğu Sonuçları

Tablo 19. IV. Grup Skar Sonuçları

Tablo 20. V. Grup Yabancı Cisim Etkileşimi Sonuçları

Tablo 21. V. Grup İnflamatuar Sonuçları

Tablo 22. V. Grup Fibroblast Hücre Yoğunluğu Sonuçları

Tablo 23. V. Grup Skar Sonuçları

Tablo 24. VI. Grup Yabancı Cisim Etkileşimi Sonuçları

Tablo 25. VI. Grup İnflamatuar Sonuçları

Tablo 26. VI. Grup Fibroblast Hücre Yoğunluğu Sonuçları

Tablo 27. VI. Grup Skar Sonuçları

Tablo 28. VII. Grup Yabancı Cisim Etkileşimi Sonuçları

Tablo 29. VII. Grup İnflamatuar Sonuçları

Tablo 30. VII. Grup Fibroblast Hücre Yoğunluğu Sonuçları

Tablo 31. VII. Grup Skar Sonuçları

Tablo 32. Yabancı Cisim Etkileşimine Göre Gruplar Arası Farklar

Tablo 33. Yabancı Cisim Etkileşimine İlişkin Wilcoxon Signed Ranks Testi Sonuçları-Referans: Kontrol

Tablo 34. İnflamatuar Hücre Yoğunluğuna Göre Gruplar Arası Farklar

Tablo 35. İnflamatuar Hücre Yoğunluğuna İlişkin Wilcoxon Signed Ranks Testi Sonuçları-Referans: Kontrol

Tablo 36. Fibroblast Hücre Yoğunluğuna Göre Gruplar Arası Farklar

Tablo 37. Fibroblast Hücre Yoğunluğuna İlişkin Wilcoxon Signed Ranks Testi Sonuçları-Referans: Kontrol

Tablo 38. Skar Değerlerine Göre Gruplar Arası Farklar

Tablo 39. Skar Değerlerine İlişkin Wilcoxon Signed Ranks Testi Sonuçları-Referans: Kontrol

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Çalışmada kullanılan elektrikli diril

Resim 2. Çalışmada kullanılan el aletleri

Resim 3. L3 ve L4 total laminektomi sonrası spinal kord

Resim 4. 6. haftanın sonunda blok olarak çıkarılan vertebral kolon

Resim 5. Grup 1: Patolojik bulgu yok (HE, x40).

Resim 6. Grup 1: Patolojik bulgu göstermeyen epidural alan (HE, x20).

Resim 7. Grup 1: Skar formasyonu olmayan dura mater (Trikrom, x40).

Resim 8. Grup 2: Yabancı cisim dev hücreleri (HE, x200).

Resim 9. Grup 2: Grade 2 inflamatuvar hücre yoğunluğu (HE, x100).

Resim 10. Grup 2: Grade 3 fibroblastik hücre proliferasyonu (HE, x40).

Resim 11. Grup 2: Epidural bölgede Grade 3 skar dokusu oluşumu (Trikrom, x40).

Resim 12. Grup 3: Grade 2 inflamatuvar hücre yoğunluğu ve yabancı cisim dev hücreleri (kalın ok) (HE, x100).

Resim 13. Grup 4: Grade 2 fibroblastik hücre proliferasyonu (HE, x100).

Resim 14. Grup 5: Grade 1 inflamatuvar hücre yoğunluğu ve fibroblastik hücre proliferasyonu, kalın ok; fibroblast (HE, x100).

Resim 15. Grup 5: Skar formasyonu olmayan dura mater (Trikrom, x40).

Resim 16. Grup 6: Grade 2 inflamatuvar hücre yoğunluğu ve fibroblastik hücre proliferasyonu (HE, x20).

Resim 17. Grup 7: İnce ok; Grade 2 inflamatuvar hücre yoğunluğu ve fibroblastik hücre proliferasyonu, kalın ok; Yabancı cisim dev hücrelesi (HE, x100).

Resim 18. Grup 7: Epidural bölgede ince fibröz bantların bulunması (Grade 1) (Trikrom, x40).

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1: Yabancı Cisim Etkileşimine Göre Gruplar Arası Farklar

Grafik 2: İnflamatuvar Hücre Yoğunluğuna Göre Gruplar Arası Farklar

Grafik 3: Fibroblast Hücre Yoğunluğuna Göre Gruplar Arası Farklar

Grafik 4: Skar Değerlerine Göre Gruplar Arası Farklar

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İntervertebral disk hernilerinin sınıflandırılması

Şekil 2. İnflamasyon ve yara iyileşmesinde görevli olan hücrelerin zamana bağımlı ortaya çıkışları

Şekil 3. Endotel hücre yüzeyindeki adezyon molekülleri

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Bel ağrısı en sık görülen sağlık problemlerindedir. Toplumda soğuk algınlığından sonra ikinci en sık görülen rahatsızlıktır (1,2). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalara göre, yaşam boyu bel ağrısı prevalansı %50'nin üzerindedir. Bel ağrısı prevalansı yaşla birlikte artar 65 yaşından sonra azalır (3). Genellikle 35-55 yaş aralığında görülmekle birlikte, özellikle insan kas gücüne dayalı iş sektörlerinde çalışanlarda sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde bel ağrısı sebebi ile yılda 93 milyon iş günü kaybedilmekte, buna tanı, tedavi, sigorta ve tazminat masraflarının eklenmesiyle, hastalığın yıllık maliyeti 15-20 milyar doları bulmaktadır (4,5).

Lomber disk hernisi bel ağrısının en sık sebebidir. Toplumda %2-40 oranında görülür. Radyoloji alanındaki son gelişmeler disk hernisi tanısının güvenilirliğini artırmıştır (6). Çocukluk çağında nadir görülmekle birlikte yapılan geniş bir çalışmada, kadın erkek oranı 1,6 olarak bildirilmiştir (7).

Lomber disk hernisinde tedavi, medikal ve cerrahi tedaviler olmak üzere iki başlık altında incelenir. Günümüzde bütün lomber disk herniasyonlarının büyük bölümünde medikal tedavi yeterli olurken, %15 hastada cerrahi tedavi gerekmektedir (8,9). Hastaların anamnezleri, nörolojik muayene bulguları ve radyolojik görüntüleme sonuçları birlikte değerlendirilerek tedavi yöntemine karar verilmektedir. Ancak günümüzde tedavi yöntemlerinin birbirine üstünlükleri, endikasyonları, öncelikleri konusu tartışmalıdır. Almanya'da her yıl 20 000 kişinin, Amerika Birleşik Devletleri'nde de 200 000 kişinin intervertebral disk herniasyonu sebebiyle opere edildiği bildirilmektedir (10,11).

Bu gün birçok klinikte standart diskektomi ve mikrodiskektomi teknikleri kullanılmaktadır. Lomber diskektomi ile ilgili yapılan çalışmalarda rezidüel ağrı ve rekürren herniasyonlar en sık bildirilen problemlerdir (12). Lomber disk

hastalığında cerrahi tedavi sonrası yaklaşık %15 olguda ‘‘Başarısız Bel Cerrahisi Sendromu’’ (BBCS) gelişmektedir (13,14).

Başarısız Bel Cerrahisi Sendromu; Cerrahin ve hastanın ameliyat öncesi beklentilerinin karşılanamadığı cerrahi sonrası durum olarak tanımlanabilir (15). Başarısız Bel Cerrahisi Sendromlu birçok hastada ağrının spesifik nedeni tespit edilemeyebilir. Başarısız Bel Cerrahisi Sendromunun en önemli nedenleri; yanlış tanı, yanlış veya eksik cerrahi yaklaşım ve cerrahi komplikasyonlar olarak sayılabilir.

Lomber disk hernisi cerrahisinin başarısızlığına neden olan en önemli sebeplerden biri de epidural fibrozistir. Epidural fibrozis duranın dışında meydana gelen bir reaksiyondur. Bu reaksiyon lomber disk operasyonundan sonra gelişen doğal bir süreçtir, vertebradaki tüm cerrahi girişimlerin sonucu olarak gelişebilir (10,16).

Postoperatif dönemde ameliyat sahasında ortaya çıkan fibrozisin önlenmesi için birçok materyal kullanılmıştır. Literatürde deneysel olarak yağ greftleri, polivinil alkol, hidrojel membrane, polytetrafluoroethylene membrane, polilaktik asit membrane, vicrly mesh gibi solid bariyerler; visköz solüsyon olarak sodyum hyaluronat; fibrinolitik ajan olarak r-TPA, ürokinaz; hemostatik ajan olarak gelatin sponge, mikrofibriller collagen; kemoteropetik ajan olarak 5-fluorourasil, mitomycin C, cyclosporin A, temozolomid; antienflamatuar ajan olarak methylprednisolon, triamsinolone, prednisolone, ketoprofen, deksametazon; klinik olarak da ADCON-L gibi maddeler kullanılmıştır fakat fibrozisin önlenmesinde veya azaltılmasında kabul edilebilir bir başarı henüz sağlanamamıştır (10, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26). Tüm dönemlerde yapılan çalışmalarda özellikle steroid ajanların kullanımı dikkat çekmektedir.

Pospiech ve arkadaşları laminektomi ile 30 köpekte üç farklı seviyede epidural skar oluşturdular, böylece çalışma için uyumlu 90 ameliyat segmenti elde

edildi. Bu segmentlerden 18 tanesine 10 mg triamsinolone verilerek histolojik olarak incelendi. Belirgin skarlaşma, kontrol grubundaki (sadece laminektomi yapılan) 13 örnekten 12'sindeki ile kıyaslandığında 1-3 hafta arasında 12 segmentte görüldü. Ağır skatris kontrol grubundaki 5 örnekten 1'inde ve 6 ay steroid uygulanan 6 örnekten sadece birinde bulundu (27).

Triamsinolone asetamid, antienflamatuar, antialerjik ve antipruritik etkili bir kortikosteroiddir. Clioquinol (5chloro-7-iodoquinolin-8-ol), yaşlanmakla ilişkili protein olan CLK-1'i inhibe eden, antinörodejeneratif bir ilaçtır. Yapılan literatür taramasında Triamsinolon Asetamid ve Clioquinol'ün birlikte kullanıldığı benzer bir çalışmaya rastlanamamıştır.

Bu çalışmadaki amacımız; deneysel olarak oluşturulan laminektomi modelinde, Triamsinolon Asetamid ve Clioquinol'ün ratlarda laminektomi sonrası epidural fibrozisin önlenmesindeki etkilerini araştırmak, laminektomi sonrası gelişebilecek epidural fibrozisin önlenmesine yönelik klinik kullanımda tedavi protokollerinin oluşturulmasına katkıda bulunmaktır.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Spinal hastalıkların tarihi tıp tarihi kadar eskidir. Bu tarihi süreç, eski Mısırlar'ın antik tıp dönemini yansıtan Mısır papirusları ve Hipokrat dönemiyle başlar (28).

Edwin Smith papiruslarının, Firavunların hekimi İmhotep (MÖ 2686-2613) tarafından yazıldığı düşünülmektedir. Bu belgede altısı omurga kırığı olan 48 olgudan bahsedilmiştir. Bu olgular, vertebral subluksasyon, servikal dislokasyon, travmatik kuadripleji ve parapleji vakalarıdır (29). Hipokrat (MÖ 460-375) tıbbi büyüden arındıran ilk hekimidir. Hipokrat omurganın anatomisiyle ilgilenmiş, spinal dislokasyonu, skolyozu ve posttravmatik kifozu tanımlamıştır. Hipokrat ayrıca disloke olmuş omurgayı redükte etmek üzere, bir traksiyon cihazı geliştirmiştir (30). Bergamalı bir cerrah olan Galen (MS 130-201) kas-iskelet sistemi ve sinir sistemi üzerinde çalışmıştır. Kifoz, lordoz ve skolyoza bu isimleri Galen vermiştir. Amfiteyatrolarda gladyatörlerin resmi hekimi olarak çalıştığı için dünyada bilinen ilk spor hekimi olarak kabul edilir (31).

Spinal hastalıklar ile ilgilenen diğer bilim insanlarını; Aulus Cornelius Celsus (MÖ 25-MS 55), Kapadokya'lı Areteus (MS 2. Yüzyıl), Oribasius (MS 325-400), Aegina'lı Paulus (MS 625-690), İbni Sina (MS 981-1037), Abulkasım Al-Zahrawi (MS 936-1013), Ambroise Pare (MS 1510-1590), Fabricius Hildanus (MS 1560-1634), Krause (MS 1857-1937) günümüze doğru sayabiliriz (32,33,34,35,36,37,38,39).

İntervertebral disk anatomisinin Vesalius tarafından tarif edildiği bilinmektedir. 1841 de ise Valleix diskin ayrıntılarını tanımlamış, Babinski ağırlı tarafta Achilles refleksinin kaybolduğunu bildirmiştir (14). 1888 de Charles Lasegue'nin öğrencisi J.J. Forst, lasegue testini tanımladı (28). Lomber disk hernisi operasyonu ilk kez 1908 yılında Krause tarafından yapılmış olsa da

“enkondroma” olarak adlandırılmıştır yine 1929 da Dandy disk kökenli nodüllerin nörol basıya neden olabileceğini tanımladı, ancak bu durumu tümör olarak adlandırması nedeniyle, disk herniasyonlarının tam olarak tanımlanması Mixter ve Bar tarafından yapılmıştır (14,28). 1930 yılında Mayo Clinic’ten Dr. Love diskin ekstradural olarak laminotomi ile çıkarılabileceğini gösterdi. Mikroskobun kullanılması düşüncesi Yaşargil tarafından 1967 de başladı (14,28).

Ülkemizde spinal hastalıklarla ilgili ilk tedavi işlemlerinin, Şerafeddin Sabuncuoğlu (1385-1468) tarafından yapıldığı bilinmektedir. 15. Yüzyılda yazdığı “Cerrahiyetül Haniye” resimli cerrahi atlası Türkçe ilk eser olmakla birlikte spinal hastalıklar hakkında önemli bilgiler vermiştir(40). Fatih ve Süleymaniye külliyelerindeki hekimlerin çalışmaları sonrasında 1827 yılında Tıphane ve Cerrahhane’nin kurulması sonrada da bu iki kurumun birleştirilerek Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane’nin kurulduğunu bilmekteyiz.

Bu yıllardan sonra başta Avrupa olmak üzere tüm dünyada, asepsi, antisepsi, anestezi ve hemşirelik bakımlarındaki gelişmeler cerrahiye de yansımış, daha komplike vakalarda cerrahi uygulamalar başlamış ve günümüz cerrahi modalitelerine ulaşılmıştır.

2.2. LOMBER VERTEBRA ANATOMİSİ

Lomber vertebral kolon; spinal kordu çevreleyerek onu koruyan, vücuda sağlam fakat esnek bir yapı oluşturan intervertebral eklemlerin birleşmesiyle meydana gelmiş bir yapıdır. Lomber vertebral anatomik yapıda varyasyonlar sık değildir. Lomber vertebral kolon pelvik halka ile eklemleşmiş, esnek olmayan bir yapı oluşturan, sakrumdan önce yer alan ve hareket yeteneği olan, beş adet lomber vertebra ve bunlar arasındaki intervertebral disklerden oluşur.

Her bir vertebra önde korpus ve arkada yer alan nöral arktan oluşur. Nöral arkın, korpus ile transvers çıkıntı arasında kalan ön parçasına pedikül, transvers

çıkıntı ile spinoz çıkıntı arasında kalan arka parçasına ise lamina adı verilmektedir. Faset eklemleri taşıyan inferior ve süperior artiküler çıkıntılar pedikül ve laminaların birleşme noktalarında yer almışlardır. Her iki laminanın arkada birleşme yerinde dışardan rahatça palpe edilebilen spinoz çıkıntı yer almaktadır. Pedikül ve lamina birleşme noktasından yanlara doğru uzanan bir çift çıkıntıya ise transvers çıkıntı adı verilmektedir. Korpusun üst ve alt yüzlerinde kartilajenöz dokunun oluşturduğu son plaklar (end-plate) yer almaktadır. Yeni doğanda vertebra cismi son plakları kartilajenöz yapıdadır. Bu kıkırdak plaklar zamanla ossifiye olur ve 16-20 yaşlarında kemik vertebra ile birleşir. Puberteden sonra ossifikasyon tamamlandığında plağın orta ve arka bölümleri kartilajenöz kalır. Ortada yer alan bu kartilajenöz tabaka periferde epifizel halka ile çevrilmiş olup altında yer alan subkondral kemik ile yakın ilişki içindedir (41). İntervertebral disklerin üst ve alt yüzlerinde yer alan kartilajenöz yapı ile son plaklar birbirlerine sıkıca bağlanmışlardır. Vertebra cisminin ön kısmı vertebranın en zayıf bölgelerinden biri olup fraktürlerin büyük kısmı bu bölgede görülmektedir. İntervertebral foramenler üstte ve altta pedikül, önde intervertebral disk ve vertebra korpusu, arkada lamina ve faset eklemin anterior yüzü arasında kalan dışa açılan birer penceredir. Lateral resess ise spinal kökün intervertebral foramene varmadan önce içinde yol aldığı kanaldır. Kanalın dış kenarını, pedikül, arka kenarını süperior artiküler çıkıntı ve ligamentum flavum, ön kenarını ise vertebra korpusu ve intervertebral disk oluşturmaktadır.

Medulla spinalis L1 seviyesinde sonlanır, lomber bölgede spinal kökler intervertebral foramenlerden çıkmadan önce bir üst seviyedeki diski çaprazlayarak spinal kanal içinde aşağı doğru ilerlerler, bu durum sinir köklerinin vertebral kolonu terk ettiği intervertebral foramenin bir üst seviyesindeki disk tarafından sıkıştırılmasını açıklar. İntervertebral foramene vertikal pozisyonda giren kök foramenin üst kenarına yakın olarak seyrine devam eder. Spinal kökün etrafını saran araknoid membran, duyusal ganglionu kadar spinal kökü takip eder, spinal kökü örten duramater ise daha sonra spinal siniri çevreleyen perinörium olarak devam eder. Spinal kök gerilmeye esnek dayanıklılık gösterebilir ancak duramater gerilmeye dirençlidir ve bu durum ağrı sebebidir (42). Lomber bölge

hareketlerine bağlı olarak spinal köklerin boyu değişmektedir, intranöral kan akımı spinal kök boyunun % 15 uzamasıyla tamamen kesilir (43). Spinal siniri oluşturan duysal kök motor kökün iki katı kalınlığındadır. Motor kök intervertebral foraminanın alt n yüzüne yerleşmiştir.

2.2.1. İNTERVERTEBRAL DİSK

İntervertebral disk iki omurga cismi arasında bulunur. Ortada yarı sıvı kıvamda nükleus pulposus, etrafında sert anulus fibrosus ve korpus yüzeyinde kartilaginz end plate (son plak) ile sınırlanmıştır.

Nükleus pulposusu saran anulus fibrosus fibroz konsantrik lamellerden meydana gelmiş fibroelastik aę yapısındadır (44). Anulus fibrosusun dış lamelindeki fibriller liflere Sharpey lifleri denilir, bu lifler vertebral korpus epifizine direkt olarak yapışırlar. İ lamellerdeki fibriller lifler ise kartilaginz son plaklara yapışırlar. Diske gelen kuvvetin % 75'ini taşır. Tendon ve diğer ligamentlere göre çok daha esnek olmasının nedeni; yapısını oluşturan liflerin diziliş şekli ve içerdiği proteoglikan miktarının fazla olmasındandır. Konsantrik lamelleri oluşturan lifler; disk yüzeyi ile 30 derecelik açı yapacak şekilde ve birbirine komşu iki tabakada ters yönde dizilim gösterirler. Bu dizilim şekli iki vertebranın birbiri üzerinde yuvarlanma (rocker-like) hareketi yapmasına izin verirken, makaslama (shearing) hareketini kısıtlar (45). Anulus fibrosus esas olarak kollagen yapıya sahip olmasına rağmen % 65-70 gibi oldukça yüksek oranda su ihtiva etmektedir. Kuru ağırlığının % 50-55'ini kollagen lifler oluşturmakta geriye kalanını ise keratan sülfat, kondrotin sülfat gibi proteoglikanlar ve glikoproteinler oluşturmaktadır (46,47).

Ortada bulunan nükleus pulposus yarı sıvı kıvamında olup, jelatinöz matriks içine gömülmüş olan ince kollagen liflerden oluşuşmuştur. Nükleus pulposus anulus fibrosus'un tam ortasında yer almayıp diskin 1/3 arka kısmına yakın yerleşmiştir. Nükleus pulposusda bulunan lifler, jelatinöz matriks içinde merkezde

dağınık periferde ise oblik tarzda dizilmiş olup, bu diziliş şeklinin nukleus'un fonksiyonunda önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir (46). Nukleus pulposusun içerdiği su miktarı anulus fibrosusun içerdiğinden daha fazla olup genç yaşlarda % 88 iken, bu miktar ileri yaşlarda % 65 seviyelerine kadar düşmektedir (47). İhtiva ettiği kollagen, tip II olup kuru ağırlığının ancak % 20-30'unu oluşturmaktadır. Yaşla ve eklem dejenerasyonu ile oranlarının değişmesine rağmen proteoglikanlar (kondrotin 6 ve 4 sülfat, keratan sülfat) ve hyaluronik asit nukleusta bulunan diğer maddelerdir (48).

İntervertebral diskler üstte ve altta her iki vertebra korpusuna hyalin kartilaje yapısındaki son plaklara sıkıca bağlanır.

2.2.2. LOMBER BÖLGE LİGAMENTLERİ

Lomber bölge vertebral korpusların ön ve arkasında yer alan iki kuvvetli ligamente sahiptir (49). Anterior longitudinal ligament vertebra korpuslarının ön yüzünü örten ve anulus fibrosus lifleri ile yakın ilişki içinde olan oldukça dayanıklı ve geniş bir ligamenttir (50). Anterior longitudinal ligament lomber hiper ekstansiyonu kısıtlar. Lomber bölgedeki ekstansiyona zorlayan bir nedenle bu ligamentin gerilmesi, ön intervertebral disk aralığının genişlemesinin egellemesine, arka intervertebral disk aralığının daralmasına ve dolayısıyla bu bölgede yer alan faset eklem yüzlerinin birbiri üzerine binerek zorlanmalarına neden olmaktadır. Lumbosakral açının dolayısıyla lomber lordozun arttığı durumlarda da aynı tablo ortaya çıkmaktadır. Özellikle iliopsoas kasının kısa oluşu, kalça ekstansörlerinin veya abdominal kasların yeterince güçlü olmaması pelvisin yukarı rotasyonunun diğer bir deyişle posterior pelvik tiltin tam

yapılamamasına neden olur ki bu da lomber lordozun artması demektir. Lomber bölge stabilitesinde rol oynayan en önemli ligamettir (51).

Posterior longitüdüal ligament ise vertebral korpusların arka yüzeylerini örten ve korpuslara sıkıca yapışan bir ligament olup intervertebral disk seviyelerinde anulus fibrosus lifleri ile birleşmek üzere her iki yana doğru bir açılanma gösterir. Bu ligamentin disk seviyelerinde iki yana doğru ilerleyen bir açılanma göstermesi arkadan diske verdiği desteğin azalması demektir. Bu durum disk hernilerinin sıklıkla posteriora oluşlarının en önemli anatomik nedenlerinden birisidir. Posterior longitüdüal ligamentin disk herniasyonunun meydana gelmesinde oynadığı rollerden bir diğeri de L1 seviyesinden itibaren genişliğinin gittikçe azalması ve L5-S1 seviyesinde bu genişliğin yarıya inmesidir.

Lateral ligament ise anterior ve posterior longitüdüal ligamentler arasında bulunan ve intervertebral disklere sıkıca bağlanan diğeri bir ligament olup lateral fonksiyonlar üzerinde kısıtlayıcı etkisi vardır.

Ligamentum flavum spinal kanalın arkasında laminalar arasında bulunan yanlarda intervertebral foramenlere kadar uzanan oldukça esnek bir ligamettir. Esnekliği içerdiği yüksek orandaki elastinden kaynaklanmaktadır. Ligamentum flavum üstteki laminanın alt ön yüzüne, alttaki laminanın ise üst arka yüzüne yapışır ve spinal kanalın arka yüzünde nöral yapıları koruyan esnek bir duvar oluşturur. Orta hatta interspinos ligament ile yakın ilişki içindedir. Her iki yana doğru geniş bir yelpaze oluşturan bu ligament faset eklemi alttan destekler ve bu eklemin ön yüzünde de eklem kapsülü olarak görev yapar. Lomber hiperfleksiyon üzerinde kısıtlayıcı etkisi olup, elastik yapısından dolayı tekrar normal postüre dönmeye yardımcı rol oynar.

Tranvers çıkıntılar arasında bulunan intertransvers ligamentler, spinoz çıkıntılar arasında uzanan interspinoz ve spinoz çıkıntıları üstten örten supraspinöz ligamentler beraberce çalışarak özellikle bu bölgede oluşan makaslama kuvvetine karşı önemli bir direnç oluştururlar. Özellikle supraspinöz ligamentin oluşturduğu

gerilim vertebralar üzerine gelen kayma kuvvetinin azaltılmasında oldukça önemlidir. Lomber fleksiyondan ekstansiyona gelirken son 45 dereceye kadar anatomik yapılar gergin ligamentler sayesinde korunmaktadır. Ancak lomber lordozun erken ortaya çıkması bu yapılar üzerindeki ligament desteğinin kaybına, dolayısıyla ekstansör kasların daha uzun süreli çalışmasına yol açar (42).

2.2.3. LOMBER BÖLGE DOLAŞIMI

Bu bölgenin beslenmesi direkt aortadan olmaktadır (49). Abdominal aortadan çıkan dört çift lomber arter ilk dört vertebrayı, orta sakral arterden çıkan bir çift arter de beşinci lomber vertebrayı besler. Sakrum superior, medial ve hipogastrik arterlerden beslenir.

Kapakçıkları olmayan venöz sistem, kanı vena kava inferiora boşaltır. Anterior ve posterior, internal ve eksternal venöz dolaşım arasında oldukça sıkı bir anastomoz ağı bulunur. Doğumda direk kan damarları ile beslenen intervertebral disklerin beslenmeleri, üçüncü dekata doğru bu damarların tıkanması sonucu vertebral son plaklardan diffüzyon ile sağlanır. İntervertebral disklerin beslenmesi en iyi lomber fleksiyon postüründe sağlanır.

2.2.4. LOMBER BÖLGENİN KASLARI

Lomber bölge kaslarını örten dorsolomber fasya yukarda kostalara, aşağıda sakruma, yanlarda latissimus dorsi ve transversus abdominis kaslarının fasyalarına, ortada ise spinoz çıkıntılara bağlanmışlardır (52).

Lomber bölge kasları dört grup altında incelenir.

1-) Fleksörler: Bu grupta rektus abdominalis, transversus abdominalis, internal ve eksternal abdominal oblik kaslar bulunurlar.

2-) Ekstansörler: Bu grupta erektör spina kasları (iliokostalis, longissimus, spinalis), transvers spina kasları (semispinalis, multifidus, rotatorlar), interspinalis ve intertransversalis kasları bulunurlar.

3-) Lateral fleksörler: Bu grupta quadratus lumborum, internal ve eksternal abdominal oblik kaslar, interspinalis ve intertransversalis kasları, transvers spina kasları (semispinalis, multifidus, rotatorlar) bulunurlar.

4-) Rotatorlar: Bu grupta internal ve eksternal abdominal oblik kaslardır.

2.2.5. LOMBER BÖLGE SİNİR İNNERVASYONU

Lomber bölge duyusal innervasyonunu sinuvertebral sinir sağlar. Bu sinir anterior ve posterior iki dala ayrılan spinal sinirden, dallanmadan önce ayrılır. İlgili segmentteki sempatik gangliondan gelen sempatik lifleri de içine alarak spinal kanala giren sinir pedikül ve posterior longitüdüal ligament civarında inen, çıkan ve transvers dallara ayrılır. Her bir sinir dalı karşıdan gelen simetrik dallarla yaygın bir anastomoza sahiptir (50). Posterior longitüdüal ligament, anulus fibrosusun arka dış lifleri, anterior dura mater, posterior vertebral periost ve lateral resessuslar sinuvertebral sinir tarafından innerve edilirler. Anulus fibrosus posteriorunda, posterior longitüdüal ligament ile bağlantılı olan sinir sonlanmaları tespit edilmiş olup diskin diğer bölgelerinde sinir sonlanmaları izlenmemiştir. Spinal sinirin ikiye ayrılmasıyla meydana gelen posterior primer rami, medial ve lateral olarak ikiye ayrılır. Faset eklemlerin innervasyonundan

medial dal sorumludur. Her bir faset eklem birbirine komşu iki medial dal tarafından innerve edilir. Paraspinal kaslar medial dal tarafından, deri innervasyonu ise lateral dal tarafından sağlanmaktadır. Multifidus, intertransversalis, interspinoz kaslar, interspinoz ligament, ligamentum flavum, spinoz çıkıntılar, lamina ve lumber fasya, posterior primer rami tarafından innerve edilmektedir.

2.2.6. FASET EKLEMLER

Faset eklemleri (zigoapofizer) eklemler lomber spinal kanalın posterolateralinde intervertebral foramenlerin posteriorunda bulunan diartrodial eklemlerdir. Faset eklemler, eklem kapsülüne, artiküler kartilaja ve rudimenter menisklere sahiptirler. Eklemün üst yüzü aşağıya, öne, laterale bakar ve konveks yüzüye sahiptir. Alt yüz ise konkav olup aşağıya, arkaya ve mediale bakmaktadır. Eklem kapsülünün medial tarafı ligamentum flavum lifleri tarafından meydana getirilirken, lateral kapsül fibröz doku tarafından oluşturulmuştur. Üst lomber bölgedeki faset eklemler sagittal planda olup, lumbosakral bölgedekiler diğerlerine göre daha koronal planda yer alırlar (53). Böylece lumbosakral bölgede sınırlı da olsa lateral fleksiyona izin veren anatomik bir yapı mevcuttur. Lumbosakral bölgede total hareket sagittal düzlemde fleksiyon ve ekstansiyon olarak kabul edilir (42). Faset eklemlerinin iki ana hareketi vardır; translasyon (kayma) ve distraksiyon (açılma) (53). Anterior fleksiyon sırasında her iki tarafta, lateral fleksiyonda ise tek tarafta kayma olur. Bir tarafta açılma diğer tarafta kompresyon olursa oluşan hareket rotasyondur (51). Dorsal bölgede ise faset eklemleri horizontal düzlemde 60 derecelik açı yapacak şekilde yerleşmiş olması, bu bölgeden lateral fleksiyon ve rotasyon hareketlerinin yapılmasına izin vermektedir. Lomber fleksiyonda, faset eklem yüzlerinin birbirinden ayrılması bu bölgeden bir miktar lateral fleksiyon ve rotasyon hareketinin yapılabilmesine

imkan tanımaktadır (44). Faset eklemlerinin özellikle rotasyon ve hiperfleksiyon hareketleri üzerinde frenleyici etkileri mevcuttur. Rotasyon durumunda faset eklem yüzlerinin, fleksiyonda ise faset eklem kapsülünün önemli oranda bu hareketleri frenleyici yönde direnç oluşturduğu gözlenmiştir (54). Lomber bölge fleksiyon hareketi 45 derece, ekstansiyon 30 derece, lateral fleksiyon 20-30 derece, rotasyon hareketi ise bu bölgede ihmal edilebilecek düzeyde olup tüm lomber bölgede ancak 10 derecedir (51).

2.3. BEL AĞRISI

Ağrı, mevcut veya potansiyel doku hasarına ikincil duyuşsal ve emosyonel rahatsızlık hissidir. Dokunma, pozisyon, basınç, sıcaklık artışı ya da azalışı hissi gibi duyuların kompozisyonu olup diğer duyulardan farklı olarak organizmayı tehlikeye karşı uyaran, sonrasında da koruma ve kaçmayı güdüleyen acil ve ilkel bir algı biçimidir.

Bel ağrısı oldukça yaygındır ve insanların tıbbi yardım aldığı en sık ikinci nedendir. Bel ağrısı alınan tüm hastalık izinlerinin % 15'inin sebebidir. Bel ağrısı olgularının çoğunlukla prognozu iyidir ve iyileşme konservatif yaklaşımlar veya hiçbir müdahale olmaksızın sağlanırken, ancak %1-3 hastada cerrahi girişim gerekli olur (55).

Bel ağrısı süre bakımından 0-4 hafta akut, 4-12 hafta subakut, 12 haftayı geçen bel ağrısı ise kronik olarak sınıflandırılmıştır (57, 58, 59). Bel ağrılarının %90'ı 12 hafta içinde iyileşir, %10'u ise kronikleşir (58, 60, 61, 62). Bel ağrısı

sadece akut veya kronik değil, zaman içinde ataklarla giden rekürren yapıda da olabilir (63). Bel ağrısı atağı geçiren hastaların %40-50'si bir hafta içinde, %51-86'sı bir ayda, %92'si iki ayda iyileşmektedir. Ancak %7'si altı aydan uzun sürmektedir. Ağrılı atak geçirenlerin %60'ında da bir yıl içerisinde de nüks görülmektedir (64).

Bel ağrısının en sık nedenlerinden biri mekanik bel ağrısıdır. Diğer nedenler ise, dejeneratif, enflamatuvar, enfeksiyöz, metabolik, travmatik, konjenital, müsküloskeletal, viserojenik, vasküler, psikojenik kökenli hastalıklar ve başarısız bel cerrahisi sendromu şeklinde sınıflandırılabilir (56). Bel ağrısı nedenleri aşağıda başlıklar şeklinde açıklanmıştır (65, 66, 67).

1-)Kas iskelet sistemine bağlı nedenler

- Akut veya kronik bel zorlanması
- Mekanik kaynaklı bel ağrısı
- Myofasiyal ağrı sendromları
- Fibromiyalji
- Postür anomalileri
- Koksidinya

2-) Dejeneratif nedenler

- Dejeneratif eklem hastalığı
- Osteoartrit, spondilolizis
- Faset eklem hastalığı
- Dejeneratif spondilolistezis
- Dejeneratif disk hastalığı
- Diffüz idiopatik skeletal hiperostozis

3-) Travmatik nedenler

- Fraktür ve dislokasyonlar
- Zorlanmalar (lomber, lumbosakral, sakroiliak)

4-) Konjenital veya gelişimsel nedenler

Displastik spondilolistezis

Skolyoz

5-) İnflamatuvar nedenler

Spondiloartropatiler (Ankilozan spondilit)

Romatoid artrit

6-) İnfeksiyöz nedenler

Piyojenik vertebral spondilit

İntervertebral disk infeksiyonu

Epidural abse

7-) Metabolik nedenler

Osteoporoz

Paget hastalığı

8-) Neoplastik nedenler

Benign

Spinal (benign kemik tümörleri)

İntraspinal (menenjiom, nörofibrom)

Malign

Spinal (malign kemik veya yumuşak doku tümörleri, metastaz)

İntraspinal (metastaz, astrositomlar, meningeal karsinomatozis)

9-) Viserojenik nedenler

Üst genitoüriner sistem hastalıkları

Retroperitoneal bozukluklar (sıklıkla neoplastik)

10-) Vasküler nedenler

Abdominal aort anevrizması veya disseksiyonu

Renal arter trombozu veya disseksiyonu

Venöz dolaşım yavaşlaması (gebelikte nokturnal bel ağrısı)

11-) Psikojenik nedenler

Kompansasyon nörozisi

Konversiyon

12-) Postoperatif ve multipl bel operasyonu sonucu gelişebilen, başarısız bel cerrahisi sendromu.

2.3.1. LOMBER DİSK HERNİSİ

Lomber disk hernisi, nükleus pulposusun anulus fibrosusu yırtarak, sıklıkla posterolateral yönde, yerdeğiştirmesi ile oluşur. Nükleus pulposus normal konfigürasyonundan dışarıya herhangi bir yönde herniye olabilir. Nükleus pulposus kısmen posterior olarak yerleşmiştir ve posteriorda anulus fibrosusun daha az lamelleri olduğundan yine posterior longitudinal ligament posterior orta hatta anulus fibrosusu kuvvetlendirdiğinden dolayı disk herniyasyonlarının çoğu posterolateral yöne olur. Daha az sıklıkta santral, foraminal ve çok daha nadir olarak ekstraforaminal herniyasyon olabilir. Eğer kartilajinöz plateden komşu vertebra cismine süperior veya inferior yönde herniye olursa Schmorl's nodülü olarak isimlendirilir. Genel olarak radyolojik tetkiklerde veya otopside rastlantı olarak bulunabilir, klinik önemi yoktur (68, 69).

2.3.1.1. LOMBER DİSK HERNİSİ SINIFLANDIRILMASI

Lomber disk hernilerini morfololojik görünümüne göre dört ana başlık altında sınıflandırılabilir.

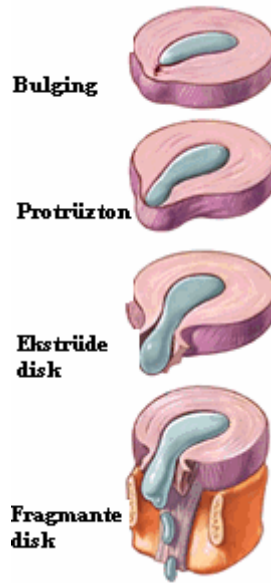
1-) Bulging (taşmış) disk: Normal intervertebral disklere göre, minimal konveks görünümü olan, radyolojik görüntüleme, bulunduğu intervertebral aralığı

oluşturan alt ve üst vertebra korpuslarının arasında kalan hacimden dışarıya olan taşmadır. Anulus fibrosus ve Sharpey lifleri sağlamdır.

2-) Protrüzyon: Anulus fibrosusda olan parsiyel defektten diskin posterior herniyasyonu olur. Yalnızca en periferdeki anulus lifleri (Sharpey lifleri) sağlamdır. Herniye olmuş disk, herniye olmamış kısım ile ilişkilidir.

3-) Ekstrüde (patlamış) disk: Anulus fibrosusda olan defektten diskin posterior herniyasyonu olur.

4-) Sekestre disk (serbest fragman): Anulus fibrosusda olan defektten diskin bir bölümünün veya tamamının herniye olarak ayrılmasıdır. Herniye olmayan kısım ile sekestre olan disk arasında ilişki yoktur (şekil 1) (68).



Şekil 1. İntervertebral disk hernilerinin sınıflandırılması (14).

Lomber disk hernileri, herniye oluş şekilleri ve herniye oldukları anatomik bölgelere göre de sınıflandırılabilirler. Anulus fibrosu arka ve orta hatta yırtarak

dışarı çıkan herniyasyonlara santral disk herniyasyonları, paramedian olursa mediolateral disk herniyasyonları, foramene doğru olursa foraminal herniyasyonlar ve foramenin dışındaki anulusun yırtılması sonucu olan disk herniyasyonlarına ise ekstraforaminal herniyasyonlar denilir.

2.3.1.2. LOMBER DİSK HERNİSİ FİZYOPATOLOJİSİ

Patogeneizde öncelikle herniye fragmanın kitle etkisi önemlidir. Ayrıca proteoglikan su bileşiminin mekanik uyarılar ile artan veya azalan distansiyonuyla sinir kökü üzerinde hidrolik bir piston etkisi göstermesi durumu oluşur. En önemli neden ise herniye olan disk ve sinir kökü arasındaki enflamasyondur. Bu enflamasyon nükleusta bulunan fosfolipaz A₂'nin herniasyon sonrası araşidonik asit zincirini harekete geçirmesi ile açıklanabilir (70, 71, 72). Araşidonik asit türevi olan prostogandinler, prostanoidler ve lökotrienler gibi enflamatuar mediatörler salınırlar. Prostoglandin E₁ ve E₂, lökotrien B enflamasyonu şiddetlendirerek sinir köklerindeki C liflerini uyardığı ve bu durumun da ağrıya neden olduğu düşünülmektedir.

Foraminal disk hernisinde, herniye olan diskin, arka kök ganglionu üzerine direkt bası yapması sebebiyle ağrı daha fazladır. Basıya uğrayan dorsal kök ganglionunun ağrı oluşumunda önemli rolü vardır. Sempatik sinir sisteminin uyarımına bağlı olarak ağrı derecesi değişir. Bu durumun, Substans P gibi nöroaktif peptidlerin dorsal kök ganglionundan salınımı ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir (70, 71, 72).

Sonuç olarak oluşan patolojik değişikliklerin en önemli nedeni, basının direkt etkisinden ziyade, basıya bağlı olarak oluşan intranöral mikrosirkülasyonun

bozulmasıdır. Sinir kökleri periferik sinirler gibi koruyucu konnektif dokuya sahip değildirler ve beslenmeleri yüzeyel arterlerden sağlanır. Bu nedenle sinir köklerinin gerilme ve basıya uğrama durumunda beslenmeleri kolayca bozulabilir. İntranöral mikrosirkülasyonun bozulması ödem ve aksonal transportta bozulmaya, bu durumun devam etmesi de intranöral fibrozise yol açar, sonuçta Wallerian dejenerasyon oluşumu ortaya çıkabilir (70, 71, 72).

2.3.1.3. LOMBER DİSK HERNİSİ SEMPTOMLARI

Bel ve bacak ağrısı, çok uzun süre herhangi bir pozisyonda (oturur, ayakta durur veya yatar) kalmak tipik olarak ağrıyı arttırır, bel ağrısı sık pozisyon değişikliklerini gerektirir. Öksürmek, hapşırma veya ıkınma gibi karın içi basıncı artıran durumlar ağrıyı şiddetlenir. Diz ve kalçanın fleksiyonu ağrı azalır. Ağrı spontan olarak ortaya çıkabilir. Ağrı eşiği düştüğü için normalde ağrıya yol açmayan bir uyarı ağrı oluşturabilir. Uyarıya yanıt hem sürekli hem de amplitüd bakımından abartılı olabilir (hiperaljezi).

Motor, duyu veya refleks değişiklikleri, herniye olan diskin, bası şiddetine ve lokalizasyonuna bağlı olarak değişik derecelerde ortaya çıkabilirler.

Nörojenik kladyasyon, yürüme ile tek veya iki taraflı kalça, uyluk veya bacakta ağrı, karıncalanma ve uyuşma şeklindedir, buna bazen kuvvet kaybı da eşlik edebilir. Oturma, çömelme veya yatma ile semptomlar hafifleyebilir. Sıklıkla lomber stenozu olan hastalarda görülür ve 5. dekattan sonra görülme sıklığı artar. Nörojenik kladyasyonun egzersiz nedeniyle artmış metabolik

gereksinimi ile birlikte sinir kökünün etrafını saran yapıların basıncına bağlı olarak kanlanmanın bozulması sonucunda lumbosakral sinir köklerinin iskemisinden kaynaklandığı düşünülür. Kasların iskemisine bağlı vasküler kladikasyondan ayırımı önemlidir. Vasküler kladikasyonda, periferik nabızlar yoktur, hasta yatariken ağrı artabilir, kısa yürüyüşlerle azalabilir, sigara içimi ve diabetes mellitus sıklıdır. Ayrıca bisiklet testiyle ayırım yapılabilir. Fleksiyon pozisyonunda bisiklette iken, lomber lordozda azalma ve böylece kanalın sagittal çapı ve foraminal mesafe genişlediği için lomber stenozda kladikasyon semptomları oluşmaz.

Üriner sistem semptomları görülebilir. Azalmış mesane duyusu en erken bulgudur, daha sonra üriner sıkışma, miksiyon sonrası artmış rezidüyü içeren “irritatif” belirtileri görülebilir (69).

2.3.1.4. LOMBER DİSK HERNİSİ FİZİK MUAYENE

Lomber disk herininde fizik muayene inspeksiyonla başlar, disk hernisi sinir kökünün lateralinde olduğunda hasta karşı tarafa deviyeye olurken, disk herinisi kökün medialinde ise hasta lezyon tarafına deviyeye olarak ağrısını azaltmaya çalışır. Kifoskolyoz postürü bu hastalık grubunda, köke ciddi bası olduğunu gösterir. Tedavi edilmeden uzun süreli hastalığa maruz kalanlarda postür değişikliğine ilaveten, kas atrofileri inspeksiyonla tespit edilebilir. Hasta ağırlı bacağını fleksiyonda tutma eğilimindedir. Cilt inspeksiyon muayenesinde, konjenital deri lezyonları, hipertrikoz, pigmentasyon artışı ayırıcı tanıda yardım edebilir.

Palpasyonla paravertebral adale spazmı tespit edilebilir. Orta hat lomber vertebra palpasyonu lezyon seviyesinde ağrıyı artırabilir. Periferik nabızların palpasyonu ayırıcı tanıda yardım edebilir.

Lomber disk hernisinde nörolojik muayeneyi, motor, duyu ve refleks muayenesi oluşturur. Hasta bir sedyede sırt üstü yatar pozisyonda iken her iki alt ekstremité simetrik olarak muayene edilir. Motor muayenede, hasta muayene edilen kasını tam güç ile çalıştırırken ters yönde kuvvet uygulayarak kas gücüne bakılır. Duyu muayenesi de her iki alt ekstremité çıplak iken simetrik olarak dermatomlar göz önünde bulundurularak bir toplu iğne ile yüzeysel duyu muayenesi ve uygun manevralar ile derin duyu muayenesi yapılabilir. Alt ekstremité muayenesinde, patella refleksi L3-4, aşil refleksi L5-S1 disk hernilerinde azalır veya kaybolabilir. Patolojik refleks olarak plantar yanıt, klonus ve karın cildi refleksleri değerlendirilebilir.

Lomber disk hernisi muayenesi kapsamında sinir kökünün sıkıştığını düşündüren bazı manevralar ve testleri aşağıdaki başlıklar altında toplayabiliriz.

1-) Laseque testi (düz bacak kaldırma testi): Test, hasta sırt üstü yatar pozisyonda iken, etkilenmiş bacak ağrı ortaya çıkana kadar bilekten tutularak yükseltilir. 35-70 derece açıda bacak ağrısı veya ağrı sahasında parestezi olursa test pozitifdir (tek başına bel ağrısı değerlendirilmez), hasta ayrıca açığı azaltmak için kalçayı ekstansiyona getirebilir (masadan yükselterek). 35 derecede sinir kökü foramende hareket etmeye başlar (sinir kökleri foramende 2-6 mm hareket eder), 70 dereceden sonra ilave hareket ortaya çıkmaz. Laseque testi başlıca L5 ve S1 sinir köklerini gerer, L4'ü daha az ve daha proksimal kökleri daha da az gerer. Sinir kökü basısı olguların % 83'ünde pozitif Laseque bulgusunu geliştirir. 30 yaşından genç lomber disk hernili hastalarda pozitif olma olasılığı daha yüksektir.

Lumbosakral pleksopatide de pozitif olabilir. 35 dereceden az açıda ağrı ortaya çıkarsa lomber disk hernisi dışında başka patolojiler (kalça eklemi gibi) düşünülmelidir. 70 dereceden fazla açıda ağrı ortaya çıkmasının klinik önemi yoktur (14).

2-) Kontralaseque testi: Hasta sırt üstü yatar pozisyonda iken, ağrısız bacak bilekten tutularak yükseltilir, bu manevra karşı tarafta bacak ağrısına neden olursa test pozitiftir. Aksillar veya santral yerleşimli disk herniyasyonu ile uyumludur.

3-) Braggard testi: Laseque testi ile ağrı ortaya çıktıktan sonra bacak 3-5 cm indirilir, ağrı geçtikten sonra, ayak bileğinin dorsalfleksiyonu ağrıyı artırır (14).

4-) Cram testi: Hasta sırtüstü pozisyonda iken, semptomatik bacak hafifçe fleksiyonda yükseltilir. Sonra, diz ekstansiyona getirildiğinde bacak ağrısı olursa test pozitiftir (14).

5-) Femoral sinir germe testi: Hasta yan yatmış pozisyonda, alttaki bacağına fleksiyona, üstteki bacağına ekstansiyonda tutarken hastanın üstteki bacağına kalçadan ekstansiyon hareketi uygulanır. Uylukta ağrı ortaya çıkması test için pozitifliktir. Sıklıkla L2, L3 veya L4 sinir kökü basısında pozitif olarak bulunur.

6-) Valsalva manevrası: İkinma karın içi basıncı artırarak, kafa içi basıncın artışına ve dolayısı ile BOS basıncı artışına yol açar, bu durumda da intradiskal basınç artarak, bacak ağrısını şiddetlendirir. Valsalva ile artan bacak ağrısı disk herniyasyonu tanısını kuvvetlendirir.

7-) Neri testi: Ayaktaki hasta öne eğildiğinde siyatik sinir gerilmiş olur ve hasta ağırlı taraftaki dizini kırmak zorunda kalır (14).

8-) Walleix testi: Siyatik sinir trasesi boyunca yapılan palpasyonda lokal hassasiyet ve ağrı vardır (14).

9-) Trendelenburg bulgusu: Hasta ayakta durarak bir bacağı yükseltir ve muayene eden arkadan pelvisi gözler, normal olarak pelvis horizontal kalır. Pozitif bulgu, kontralateral uyluk addüktörlerinin (başlıca L5 inervasyonlu) zayıflığını gösteren, pelvisin kaldırılan bacak tarafına doğru eğilmesidir (69).

2.3.1.5. LOMBER DİSK HERNİSİ TANI VE AYIRICI TANI

Tüm hastalıklarda olduğu gibi lomber disk hernisinde de tanı ve ayırıcı tanıların oluşturulma süreci, ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene ile başlar, labaratuvar testleri ve radyolojik görüntülemeler ile netlik kazanır.

Direk grafiler lomber disk hernisinde tanıyı destekler özelliktedir. Direk grafiler ile kemik yapıların değerlendirilmesini yapabiliriz. Lomber lordozda düzleşme, disk mesafesinde yükseklik kaybı, skolyoz, spondilolistezis, osteofit formasyonları, end plate düzensizlikleri, nöral foramenlerde daralma, fraktürler, konjenital kemik patolojileri, enflamatuvar ve romatolojik hastalıklara sekonder gelişen vertebral kemik değişiklikleri direk grafilerde tespit edilebilir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), son zamanlarda, MRG disk hernisini teşhis etmede, Bilgisayarlı Tomografi ve miyelografinin yerini almaktadır. Yumuşak dokulardaki üstünlüğü nedeniyle disk hernilerini göstermede ve diskteki diğer patolojik değişiklikleri belirlemede oldukça değerlidir.

Başlıca bulguları:

1-) Diskteki sıvı içeriğinin azalmasıyla dejenere disk mesafesi “black disk” olarak görülebilir.

2-) Sinir köküne veya dural keseye bası yapan herniye olmuş lomber disk, anulus ve ligamentlerdeki bulging görülebilir.

3-) Komşu omurga cisimlerinde, çevre ligamanlar ve sinir dokudaki karakteristik sinyal intensite değişiklikleri görülebilir.

4-) Foraminal stenoz en iyi nöral foramenden geçen parasagittal MRG’de görülebilir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT), özellikle kemik ile ilgili patolojiler düşünüldüğünde ayırıcı tanıda sıklıkla kullanılmaktadır. Günümüzde lomber disk hernisi tanısında MRG, BT’in yerini almıştır.

Myelografi, suda eriyen kontrast madde lomber ponksiyon ile intratekal verilir ve röntgen çekilir, grafide kontrast madde seyri değerlendirilir.

Elektromyografi (EMG), disk hernisi sonucu üçüncü hafta sonunda pozitif bulgu verebilir. Ayırıcı tanıda yardım edebilir.

Lomber disk hernisi ayırıcı tanısında düşünölen hastalıklar;

1-) Spinal tümörler; gece veya istirahatle ağrı sıklıkla vardır.

2-) Romatolojik hastalıklar; sabah ağrısı veya sabah tutukluğu mevcuttur.

3-) İnfeksiyon; tüberküloz, brusella, spondilodiskitis; gece veya istirahatla ağrı sıklıkla vardır.

4-) Edinsel; spondiloz, spondilolistezis, spinal stenoz, faset eklemlerin sinovyal kisti,

5-) Konjenital; diastematomyeli, gergin omurilik sendromu, meningeal kist, birleşik sinir kökü,

6-) Nöropati,

7-) Vasküler malformasyonlar,

8-) Yansıyan ağrı; piyelonefrit, ürolithiazis, kolesistit, apandisit (68).

2.3.1.6. LOMBER DİSK HERNİSİ TEDAVİSİ

Bütün ağrı sendromlarında olduğu gibi bel ağrısı tedavisinde de bir algoritma uygulanır ve konservatif tedavi yöntemleri bu algoritmanın başında gelir. Ancak ürriner veya anal sfinkter bozukluğu gelişmiş ise, ilerleyici motor defisit mevcut

ise, mutlak yatak istirahatine rağmen ilerleyici sinir kökü basısı bulguları gelişmekte ise ve daha önce uygulanmış olan tüm konservatif tedavilere rağmen geçmeyen veya nüks eden ağrı mevcut ise tedavide önceliği cerrahi alır.

Konsevatif tedavi yöntemleri;

1-) Yatak istirahati; Tuvalet, banyo ve yemekte zorlayıcı olmayan aktiviteye izin vererek 1-2 hafta evde yatak istirahati şeklindedir.

2-) İlaç tedavisi; Analjezikler etkilidir, fakat tolerans gelişmesi nedeniyle sınırlı kullanımı vardır. Adale spazmı varsa myolrelaksanlar ve sedatifler kullanılabilir.

3-) Lokal enjeksiyon tedavileri; Bunlar, epidural kortikosteroid enjeksiyonu, faset eklem enjeksiyonu, sempatik blokaj ve sinir kökü blokajıdır. Lokal enjeksiyonlar etkilenmiş bölgenin periferik sinirlerinde nosiseptif duyuşal liflerin fonksiyonunu durdurarak, ağrıya eşlik edebilen kas gerilimini artıran anormal reflekslerin aferent dallarını etkileyerek, ağrı ve spazmı azaltırlar. Erken dönemde değişik sonuçlar getirmişlerse de, uzun dönemde fayda sağlamamışlardır (73, 74).

4-) Fizik tedavi; Egzersiz programları, traksiyon, diatermi, sıcak ya da soğuk uygulamaları, ultrasonografi, transkutanöz elektrik uygulamaları gibi farklı yöntemler kullanılmaktadır.

5-) Eğitim; Düzgün postür, uyuma pozisyonları, kaldırma teknikleri gösterilir. Kademeli olarak aktif yaşama dönüş anlatılır. Yoğun olmayan egzersizler tedrici olarak başlatılabilir. Korse kullanımı önerilebilir ama bazen bu ağrıyı daha da arttırır.

Cerrahi tedavi yöntemleri;

1-) Trans kanal yaklaşımlar; Bu yaklaşımlar, standart açık laminektomi ve diskektomi, parsiyel laminektomi ve flavektomi, mikrodiskektomi olarak sayılabilir.

2-) İntra diskal yaklaşımlar; Bu tedavi yöntemleri oldukça tartışmalıdır. Ciddi nörolojik defisit varlığında önerilmez, anulus fibrosusun dış kenarının sağlam olduğu sınırlı disk hernilerinde uygulanabilir. Cerrahi tedavi düşünülen hastaların sadece % 10-15'i bu yaklaşımlar için uygundur. Bu yaklaşımlar, perkutan endoskopik diskektomi, perkutan otomatik lomber diskektomi, laser disk dekompresyonu, kemonükleolizis (kimopapain kullanılarak yapılır, yüksek komplikasyon oranı nedeni ile terk edilmiştir) olarak sayılabilir.

Cerrahi tedavi sonrasında gelişebilen epidural fibrozis, operasyon sonrası operasyon sahasında aşırı skar oluşumudur. Bu dokunun nöral yapıları sarması ve sıkıştırması sonucu bel-bacak ağrıları ve nörolojik defisitler oluşabilmektedir ki, bu da BBCS'na neden olur.

2.4. BAŞARISIZ BEL CERRAHİSİ SENDROMU

Cerrahin ve hastanın ameliyat öncesi beklentilerinin karşılanamadığı cerrahi sonrası durum olarak tanımlanabilir (15). Lomber disk hastalıklarında cerrahi tedavi sonrası %15 olguda BBCS gelişmektedir ve bu hastaların %6-24'ünde epidural fibrozis görüldüğü bildirilmiştir (77). Lomber laminektomiye takiben devam eden bel ve bacak ağrılarında yakın hastaların önemli bir kısmı için,

epidural adezyonlar ile dura ve sinir köklerinin mekanik yapışıklıkları, bu ağrıya katkıda bulunan bir faktör olabilir (10, 16, 17, 78).

Ağrının post operatif ne zaman başladığı mutlaka bilinmelidir. Ağrısız dönemin süresi etyoloji hakkında bilgi verebilir. Ağrısız dönem 1-6 ay arası ve semptomlar yavaş yavaş artıyor ise skar dokusu akla gelmelidir. BBCS için 50'den fazla neden tanımlanmıştır. Hastalar, şikayetlerinin ortaya çıkış zamanlarına göre, çok erken dönem, erken dönem, orta dönem veya geç dönem olarak sınıflandırılabilir (Tablo 1) (75, 76).

<p><u>1-Cok erken dönem (yakınmaları hiç geçmemiş)</u></p> <p>A-Hasta beklentisinin yüksek olması</p> <p>B-Yanlış tanı (örneğin tümör, enfeksiyon, osteomyelit gibi)</p> <p>C-Yanlış hasta seçimi</p> <p>D-Cerrahi teknik hatalar (örneğin yanlış seviye veya taraf ameliyatı gibi)</p> <p><u>2-Erken dönem (birkaç gün veya hafta içinde tekrarlayan ağrı)</u></p> <p>A-Yanlış hasta seçimi</p> <p>B-Cerrahi komplikasyonlar (enfeksiyon, psödomeningosel gibi)</p> <p>C-Tekrarlayan disk herniasyonu</p> <p>D-Bel kaslarında güçsüzlük</p> <p><u>3- Orta dönem (birkaç hafta veya ay içinde tekrarlayan ağrı)</u></p> <p>A-Tekrarlayan disk herniasyonu</p> <p>B-Dura ve Sinir kökü çevresinde postoperatif skar dokusu (Epidural Fibrozis) oluşması</p> <p>C-Psödoartroz</p> <p>D-Araknoidit</p> <p><u>4-Geç dönem (aylar veya yıllar içinde tekrarlayan ağrı)</u></p> <p>A-Disk herniasyonu</p> <p>B-Yeni seviyelerde stenoz</p> <p>C-İnstabilite</p> <p>D-Sekonder kazanç</p>

Tablo 1: Başarısız bel cerrahisi sendromu nedenlerinin zamana göre sınıflandırılması (14).

Yonug ve arkadaşları, BBCS'nda cerrahi başarı oranını %12-80 arasında vermişlerdir (79). Benoist ve arkadaşları, tekrarlayan ağrı şikayeti ile başvuran ve yeniden ameliyat edilen 38 hastanın sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmada, tekrar ameliyat edilmiş 13 (%34) hastada iyi, 8 (%21) hastada orta ve 17 (%44,7) hastada yetersiz sonuç elde edildiğini saptamışlardır (80). Bu çalışmalardan da anlaşılacağı üzere, BBCS kısır döngüsünde kalmamak için, ikinci bir operasyon yapılacak ise bu ikinci operasyona dair hastaya bilgi verilmeli, hastanın beklentileri ortaya konulmalı ve yapılacak bu ikinci operasyonun hastanın beklentilerine ne oranda cevap vereceği konusu, cerrahi öncesinde hasta ile konuşulmalıdır.

BBCS'na yol açan birçok durum benzer yakınmalara neden olsa da bunların tedavileri ciddi farklılıklar göstermektedir. Bel ağrısına yol açabilecek romatizmal ve enfeksiyöz hastalıklar da dahil olmak üzere tüm olasılıklar çok iyi incelenmeli, tanı ve tedavi sürecinde, multidisipliner yaklaşılarak medikal, psikolojik ve sosyal faktörler birlikte değerlendirilmelidir. BBCS' lu hasta tedavisindeki temel amaç, hastanın mevcut şikayetlerini ortadan kaldırmak veya azaltmaktır. Yapılacak olan ikinci cerrahinin komplikasyon riski de yüksektir. Özellikle birden fazla cerrahi girişim uygulanan hastalarda epidural fibrosis ve instabilite risklerinin %68-80'lere çıktığı bildirilmektedir (81, 82, 83).

Epidural fibrosis operasyon bölgesinin iyileşmesi sürecinde oluşabilen olan olağan bir süreçtir, yani iyileşmenin bir parçası ya da abartılı olma durumudur.

2.5. YARA İYİLEŞMESİ

Yara, herhangi bir ajanın hasar yaratması ile vücuttaki normal anatomik ve fonksiyonel devamlılığın bozulmasıdır. Yara iyileşmesi ise anatomik ve fonksiyonel devamlılığı bozulan canlı dokunun tamir edilme sürecidir. Bu süreç

inflamasyonla başlar, kollajen depolanması ile sürer ve yeni oluşan dokulardaki düzenlemeler ile sonuçlanır.

2.5.1 İNFLAMASYON REAKSİYONU

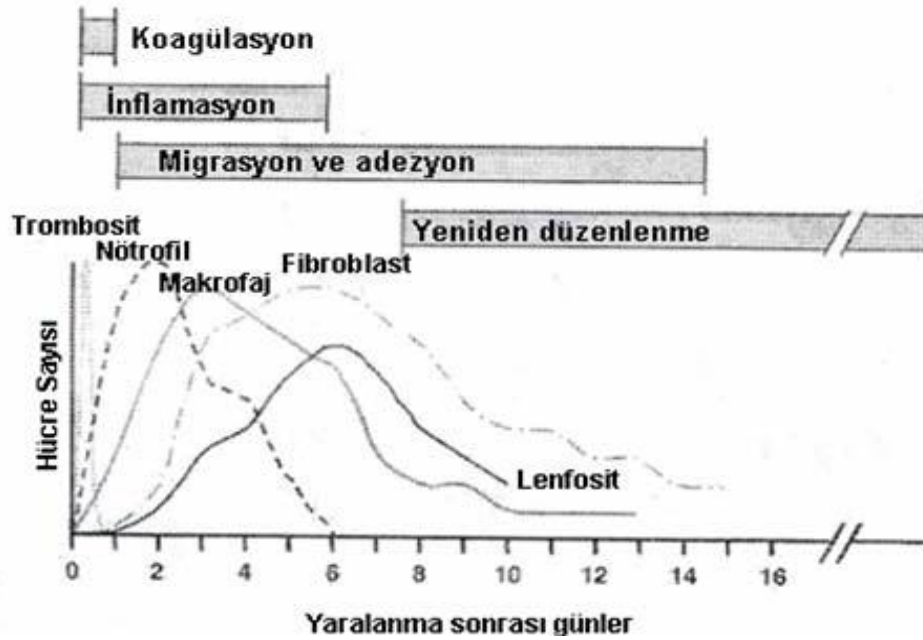
Endojen veya eksojen uyarıların, vaskülarize dokularda oluşturduğu hasara karşı oluşan kompleks ve fizyolojik bir cevaptır. Bir doku vaskülarize değil ise o dokuda inflamasyon cevabı oluşamaz, çünkü lökositler ve plazma proteinleri zedelenen bölgeye vasküler yol ile gelebilirler. Savuma amaçlı ortaya çıkan reaksiyonlar zincirinde, zedeleyici ajan ortadan kaldırılırken, reaksiyonların gerçekleştiği dokuda hafiften ağır derecelere kadar gelişen travmalar gözlenir. Bu yüzden inflamatuvar süreç bir noktada sınırlanmalıdır. İnflamasyonu tetikleyen hasarlı dokuda onarım süreci başlar ve ‘hasarlı doku’ uyarını silikleşerek inflamasyon süreci frenlenir. Böylece inflamatuvar sürecin kontrol dışına çıkması ve amacı aşan tabloların gelişmesi engellenmiş olur. Zedelenmiş doku, ya parankim hücrelerinin rejenerasyonu ya da bağ dokusu hücrelerinin skar oluşturması ile onarılmış olur (84, 85).

İnflamasyon sırasında ilgili bölge, şişer (tumor), kızarır (rubor), ısınır (kalor) ve ağrır (dolor). Bu bulgular M.S. birinci yüzyılda Celsus tarafından tanımlanarak, inflamasyonun kardinal bulguları olarak adlandırılmıştır (14). Bu bulgulara fonksiyon kaybı da beşinci özellik olarak eklenir (84, 85).

İnflamasyon sadece zedelenmeye yol açan ajanın ve nekrotik hücre artıklarının yok edilmesinden sorumlu değildir, bu yanıt neticesinde aynı zamanda

dokunun onarımı için gerekli basamakların da temeli oluşturulur (86). İnflamasyon ve rejenerasyon olayları zedeleyici ajanın ortadan kaldırılmasını ve organa özgü işlevin genellikle kaybı ile birlikte doku yapısal bütünlüğünün yeniden kazanılmasını içerir (87). İnflamasyon ve rejenerasyon farklı reaksiyonlarmış gibi görünseler de aslında zedelenmeye karşı doku yanıtında birbiri içine girmiş durumdadırlar (88).

İnflamatuvar yanıt şiddetli olursa organizmaya zarar verebilir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları nedeniyle, artmış reaktif inflamatuvar yanıt inflamasyonun bir komplikasyonu olarak organ fonksiyonlarında bozulma veya yetmezliğe, hatta ani ölüme sebep olabilir. Bunun en iyi örneği, perikardit sonrası, kalbin yoğun fibröz doku içerisinde hapsolması ve kardiyak fonksiyonların bozulmasıdır (14). Epidural fibrozis, keloid oluşumu, hipersensitivite reaksiyonları artmış reaktif inflamatuvar yanıtı örnek olarak verilebilir. İnflamasyon ve yara iyileşmesinde görevli hücrelerin zamana bağımlı ortaya çıkışları Şekil 2’de gösterilmektedir (89).



Şekil 2. İnflamasyon ve yara iyileşmesinde görevli olan hücrelerin zamana bağımlı ortaya çıkışları (89).

2.5.1.1. AKUT İNFLAMASYON

Uyarıcı etkene karşı dokuda ilk oluşan, birkaç dakikadan birkaç güne kadar sürebilen, zedelenmeye karşı verilen ani ve en erken oluşan yanıtta akut inflamasyon denir (90).

Akut inflamasyonun komponentleri

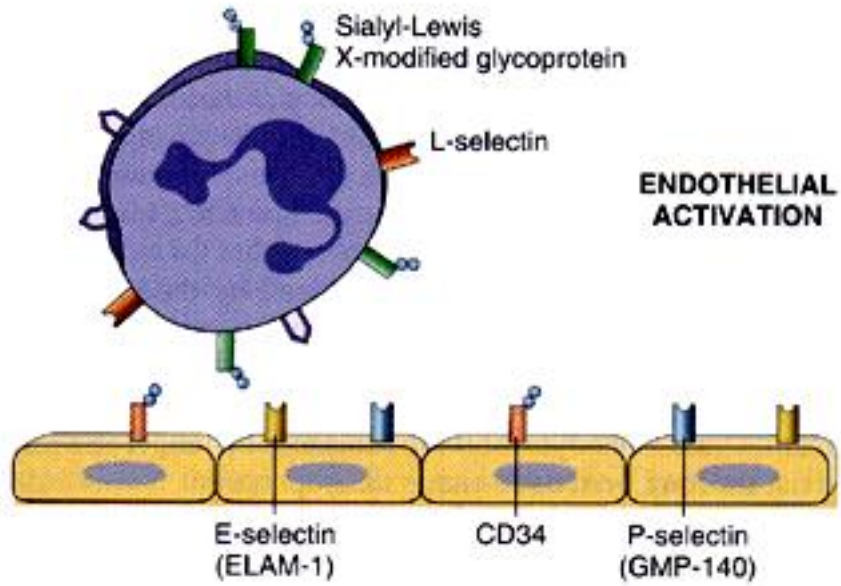
- 1-) Vazodilatasyon: Bölgesel kan akımı artışı, konjesyon, staz gelişimi.
- 2-) Mikrovasküler sahada yapısal değişiklikler: Vasküler permeabilite artışı ile plazma proteinleri ve lökositlerin damar dışına çıkışı.
- 3-) Transmigrasyon: Zedelenen bölgede toplanmak üzere lökositlerin endoteli geçmesi.

Zedelenmenin olduğu bölgede toplanan lökositler enfeksiyona veya hasara yol açan ajanın yok edilmesinden, nekrotik doku ve antijenlerin parçalanmasından sorumludurlar. İnflamasyonun en kritik olayı lökosit hareketleridir (tablo 2).

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

Tablo 2: Lökosit hareketleri.

Lökosit hareketleri, staz sırasında hücrelerin damar içinde damar çeperine doğru yer değiştirmesi ile başlar, buna marginasyon denilir. Damar endoteline zayıf olarak yapışır ve yuvarlanırlar, bu olay Rolling olarak isimlendirilir. Endotelle karşı karşıya gelen lökositler daha sonra ise sıkı yapışıklıklar oluştururlar ve adezyon süreci gerçekleşir. Bu yapışma endotel hücre yüzeylerindeki adezyon molekülleri (ELAM-1, ICAM-1, CD34, VCAM-1 gibi) ile lökositlerdeki reseptörlerin (Sialyl Lewis X, L-selectin gibi) etkileşimi ile gerçekleşir (14). IL-1, TNF gibi sitokinlerin bu adezyonu artırıcı dolayısıyla inflamatuvar yanıtı güçlendirici etkileri vardır (86, 91, 92) (şekil 3).



Şekil 3. Endotel hücre yüzeylerindeki adezyon molekülleri (14).

Adezyon ardından lökositler öncelikle endotel hücre aralıklarına girer ve kollajenaz salgılayarak bazal membranı delerek damar dışına çıkarlar buna transmigrasyon denir. Yine nötrofiller, monositler, eozinofiller ve bazofiller de aynı yolu kullanırlar. Bu esnada mikrovasküler sahada yapısal değişikliklere bağlı permeabilite artışı olur ve lökositlerle birlikte proteinden zengin bir sıvı da

interstisyel bölgeye sızar. Eksudasyon adı verilen bu olay akut inflamasyonun karakteristik özelliğidir.

Ekstravasküler alana çıkan lökositler, kemotaktik ajanların etkisiyle hasarlı bölgeye doğru ilerlemeye başlar, buna kemotaksi denir. Kemotaktik ajanlar, kompleman sistemindeki faktörler gibi endojen veya bakteriyel ürünler gibi eksojen kaynaklı olabilirler. Lökositlerin aktivasyonu, kemotaktik ajanların spesifik lökosit reseptörlerine bağlanması ile gerçekleşir (86).

Kemotaksi ile hasarlı bölgeye ulaşan lökositlerin amacı, hasarlayıcı ajanı ortadan kaldırmaktır. Bu olay fagositozis olarak tanımlanır. Fagositoz birkaç aşamada gerçekleşir. Önce, etkeni tanıyarak yapışır, daha sonra içine alır (yutar) ve parçalayarak yok eder. Lökosit veya makrofajın etkeni, özellikle mikroorganizmaları tanımasında serumda bulunan, IgG ve C3b gibi opsonin olarak isimlendirilen tanıtıcı faktörler oldukça önem taşır. Bu maddelerle kaplanan mikroorganizmalar kolayca tanınıp, fagosite edilebilir. Opsoninler lökositler üzerindeki FcR ve C3b gibi spesifik reseptörlere bağlanır. Fagositozla tehdit oluşturan ajanın hücre içinde yok edilmesi, reaktif oksijen radikalleri ve lizozomal enzimlerle sağlanır. Bu enzimler ve oksijen radikalleri organizmanın kendisi için de zararlı olup bazı kronik inflamatuvar hastalıkların oluşumunda rol oynar (86).

İnflamatuvar süreçte görev alan ve doku yanıtının oluşmasında aracılık eden, plazma veya hücre kaynaklı medyatörler bulunur. Plazmada bulunanlar inaktif prekürsörler şeklindedirler, hücre içinde bulunanlar ise ya hücre içinde granüllerde hazır halde depolanmışlardır ya da gerekli oldukları zamanda hücrede sentezlenirler. Biyolojik aktivitelerini hedef hücredeki reseptörlere bağlanarak gösterirler.

Akut inflamasyonda rol alan sitokinler

1-) Vazoaktif aminler; Histamin ve serotonin akut inflamasyonda artmış permeabiliteden sorumludur (93).

2-) Plazma proteazları; İnflamatuar süreçte plazmadan kaynaklanan medyatörlerdir. Kompleman sistemi, kinin sistemi, pıhtılaşma sistemi plazma proteazları tarafından oluşturulur. Her üç sistemin aktivasyonu da hegeman faktör ile tetiklenir. Hegeman faktör karaciğerde sentezlenir ve inaktif olarak plazmada bulunur. Kollagen, bazal membran veya aktive olmuş trombositlerle karşılaşınca aktivasyon kazanır (87).

3-) Lipid kökenli mediyatörler; Bu grupta araşidonik asit metabolitleri olan prostaglandinler ve lökotrienler yer alır. İnflamatuar stimulus veya C5a gibi medyatörlerle oluşan fosfolipaz aktivasyonu sonucu oluşan, membran fosfolipidlerinden açığa çıkan, poliansatüre yağ asidleridir (94). Açığa çıkan araşidonik asit, siklooksijenaz (siklooksijenaz enzimiyle) veya lipooksijenaz (lipooksijenaz enzimiyle) yollarından birini izler (94).

4-) Trombositleri aktive eden faktör (PAF); Fosfolipid kökenli bir mediatördür. Mast hücresi ve bazofil başta olmak üzere birçok hücreden salınırlar. Vasküler permeabiliteyi artırır, lökosit agregasyonu, adezyonu ve kemotaksisini sağlarlar. Trombositleri aktive eder ve diğer mediatörlerin salınımını stimüle ederler (14, 95).

5-) Sitokinler; Sitokinler hücrel düzenleyici proteinlerdir. Belirli bir sitokin çeşitli hücreler tarafından farklı dokularda salgılanır fakat aynı biyolojik etkiyi gösterir. Sitokinlerin etkileri sistemik veya lokaldir. Bazıları klasik hormon gibi davranabilir, örneğin belirli hücreler tarafından kana veya çeşitli hücrel sıvılara salgılanıp vücudun diğer bölgelerindeki hücrel reseptörlerine bağlanırlar. Sitokinlerin etkileri, otokrin (bir hücre tarafından salgılanan sitokinin aynı hücre üzerine etki göstermesi) ve parakrin (belirli bir hücre tarafından salgılanan sitokinin yakındaki komşu hücreye etkisi) olarak belirtilebilir (96). Sitokinler tanımlanmaları ve karakterize edilmeleri için fonksiyonel benzerliklerine ve etki

mekanizmalarına göre sınıflandırılmışlardır. Sitokin grupları, büyüme faktörleri, lenfokinler, koloni stimüle eden faktörler, transforme edici büyüme faktörleri, tümör nekroz faktörleri ve interferonlar olarak sayılabilir.

6-) Nitrik oksid (NO); Serbest radikal ve gaz olan nitrik oksit, endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF) benzeri etki gösterir. Endotelden, makrofajlardan ve beyindeki spesifik nöronlardan da salınır. NO damar duvarındaki düz kasları gevşeterek vazodilatasyona, ayrıca trombositlerde agregasyona ve adezyona neden olur. Ayrıca makrofajlarda sentez edilen formu, serbest radikal olarak davranır ve bazı mikroorganizmalar ve tümör hücreleri üzerinde sitotoksik etki gösterir. Septik şokta kontrolsüz NO salınımı periferde vazodilatasyon ve ağır şok tablosuna yol açar (97, 98).

7-) Lökositik lizozomal enzimler; Elastaz, kollajenaz, katepsin gibi enzimlerdir. Lökosit ve makrofajlardan salınarak doku hasarına yol açan bu enzimlerin kemotaktik ve vasküler geçirgenliği artırıcı etkileri vardır (14, 86).

8-) Serbest oksijen radikalleri; Lökositler tarafından kemotaktik ajan ve immün kompleksler gibi uyarılar varlığında ekstrasellüler sahaya salınan, süperoksid iyonu, hidroksil iyonu, hidrojen peroksit gibi metabolitlerdir. Bu metabolitler, endotel hasarı oluşturarak vasküler permeabiliteyi artırır ve lökosit transmigrasyonunu kuvvetlendirir. Antiproteazları inaktive ederek lökositik kökenli proteaz aktivitesinin artışı sağlarlar. Organizmanın antioksidan koruyucu mekanizmaları da vardır. Bir serum proteini olan seruloplazmin, transferrin, süperoksid dismutaz enzimi, katalaz enzimi ve glutatyon peroksidaz bu mekanizmaların örneklerini oluşturur (97, 98).

Akut inflamasyon, hasarın şiddeti ve etkilenen dokunun yanıt yeteneğine göre dört durumla sonuçlanır. Bunlardan ilki tam iyileşmedir. Kimyasal medyatörler nötralize olur, vaküler yatak eski halini alır, lenfatik drenaj ve makrofajlar tarafından nekrotik artıklar ve ödem ortadan kaldırılır ve doku hasarsız eski haline döner. İkinci olasılık fibrozisdir, rejenere olamayan veya rejenerasyon yeteneği

kısıtlı olan dokular, bağ dokusu ile organize olarak iyileşir ve fibrozis (skar) gelişir (84,85). Üçüncü olasılık, piyojenik enfeksiyona gidiştir ve abse oluşumudur. Dördüncü olasılık ise kronik inflamasyon gelişimidir.

2.5.1.2. KRONİK İNFLAMASYON

Kronik inflamasyon ya akut inflamasyonu takiben gelişir ya da en baştan kroniktir. Akut inflamasyonda dokuda hasara yol açan neden sürüyorsa olay kronikleşir. Primer kronik inflamasyon, daha çok tüberküloz basili gibi intraselüler mikroorganizmaların enfeksiyonlarında ve otoimmün hastalıklarda izlenir. Kemik iliğinden dolaşıma monosit olarak geçen, daha sonra dokulara yerleşen makrofajlar, kronik inflamasyondaki en önemli hücrelerdir ve İFN- γ ' yla aktive olurlar. Fagositik fonksiyonuyla vücut savunma sisteminde kritik rol oynarlar. Doku hasarına yol açan medyatörlerin ve fibrozise neden olan ajanların salınımından sorumludur. Ancak aynı zamanda salgıladıkları elastaz ve kollajenaz gibi enzimlerle bir yandan da fibrozisi sınırlandırdıkları bilinmektedir. Bu nedenle makrofajlar düzgün ve dengeli doku tamirinde önemli rol oynarlar. Kronik inflamasyonun oluşumundan sorumlu bir diğer hücre tipi olan lenfositler çeşitli sitokinler salgılayarak monosit ve makrofaj aktivasyonunu sağlar. Lenfokin, bakteriyel endotoksinler ve çeşitli mediatörler de makrofajları aktive edebilir. Kronik inflamasyonda, akut inflamasyondan farklı olarak doku yıkımı ve fibrozis temel olaylardır. Sonuçta oluşan fibrozis, fibroblast proliferasyonu ve fazla ekstrasellüler matriks toplanması ile ortaya çıkar ve organ fonksiyon bozukluğunun önemli bir nedenidir (86, 99).

Yara iyileşmesi erken dönemde inflamasyon ile başlar ancak inflamasyon bir noktada sınırlanır. Makrofajlar mikroorganizmaları, ölü parankim hücreleri ve nötrofillerin nekrotik atıklarını ortadan kaldırır. Genellikle 5. güne kadar bazen de

24 saat gibi çok kısa bir süre sonra fibroblastlar ve vasküler endotel hücreleri proliferasyon olarak yara iyileşmesinin temel özelliği olan özel bir tip dokuyu “granülasyon dokusunu” oluştururlar.

Yara iyileşmesi iki şekilde gerçekleşir. Bunlardan ilki düzgün cerrahi insizyondan sonra görülen, doku kaybının olmadığı, daha az granülasyon dokusunun olduğu primer yara iyileşmesi modelidir.

Primer yara iyileşmesinde sınırlı sayıda epitel ve bağ dokusu hücresi yıkımı olur, insizyon dardır. 24 saat içinde insizyon kenarları nötrofiller ve monositlerce infiltrasyon edilir. Ölü hücrelerden açığa çıkan otolitik enzimler, nötrofillerin proteolitik enzimleri, monosit ve doku makrofajlarının fagositik aktivitelerinin oluşması, nekrotik doku ve kırmızı kan hücrelerini ortadan kaldırmaya başlar. Primer yara iyileşmesinde epidermin önemli rolü vardır. Her iki yara kenarında ki epidermis saatler içinde kalınlaşır, kesi yerleri boyunca insizyon aralığının derinliğine doğru ilerler ve 24-48 saat içinde yüzey kurutunun altında orta hatta birleşerek devamlı ancak ince bir tabaka oluşturur (100).

Üçüncü güne kadar nötrofillerin yerini büyük oranda makrofajlar almıştır. Granülasyon dokusu insizyon bölgesini giderek doldurur. Fibroblastlar ve kapiller tomurcuklanma görülmeye başlar. Kollajen lifleri üretilir. Ancak ilk lifler vertikaldir, bu nedenle yara kenarlarını birbirine bağlamaz. Epitelyal hücre proliferasyonu devam eder, yüzeydeki epidermal tabaka kalınlaşır. Beşinci günde insizyon alanı granülasyon dokusu ile tamamen dolmuştur ve neovaskülarizasyon maksimumdur. Kollajen lifleri artar ve yatay düzlemde yer alarak kesi yerlerini birbirine bağlarlar. Epidermis normal kalınlığa ve matürasyona ulaşır ve yüzey keratinizasyonu görülür (100).

İlk 2 hafta içinde sürekli bir kollajen akümülyasyonu ve fibroblast proliferasyonu vardır. Bu süre sonunda lökositik infiltrasyon, ödem ve artmış vaskülarite büyük oranda kaybolmuştur. Lezyonun rengi solmaya başlar. Birinci ayın sonunda inflamatuvar hücrelerden yoksun hücreyel konnektif dokudan oluşan ve intakt epidermisle çevrilmiş olan skar dokusu yarayı tümüyle doldurmuştur. İnsizyon hattı üzerindeki harap olan deri eklerinde rejenerasyon gerçekleşmez. Yara gerilme gücündeki artış ilk 6 ay boyunca devam eder ve orijinal gücün % 80'ine ulaşır (100).

Yara iyileşmesinin bir diğer şekli sekonder yara iyileşmesidir. Ülser ve enfarktüs gibi geniş doku kayıplarının olduğu durumlarda izlenen parankimal rejenerasyondan ziyade, granülyasyon dokusunun yoğun olduğu bir tamir modelidir. Laminektomi defektinin granülyasyon dokusuyla dolması da sekonder yara iyileşmesine iyi bir örnek oluşturur. Sekonder yara iyileşmesinde, primer yara iyileşmesine göre inflamatuvar reaksiyon daha büyüktür. Buna bağlı olarak, granülyasyon dokusu daha çok oluşur. Ölü boşluk hacmi ile granülyasyon dokusu arasında doğrudan ilişki vardır. Doldurulması gereken boşluk ne kadar geniş ise oluşacak skar dokusu da o kadar fazladır (101). Ayrıca geniş defektlerin kapatılmasında önemli rolü olan yara kontraksiyonu da sekonder yara iyileşmesinin farklarındanıdır. Bu kontraksiyon myofibroblastlar tarafından yapılır.

Yara iyileşmesinde bir diğer aşama kollajen sentez ve depolanmasıdır. Kollajen, tüm dokuların özellikle de bağ dokunun ana yapısal proteiniğir. Üç polipeptid helixinden oluşur ve skarın temel yapısını oluşturmaktadır. Fibriler yapıdaki kollajen (Tip I, III, V) ekstrasellüler matrikste bulunurken, fibrilsiz tipteki kollajen (Tip IV) bazal membranda bulunur. Kollajen sentezi IL-2, TGF-β gibi sitokinlerle arttırılabilir (102). Yaranın direnci ve skarlaşma, doğrudan kollajen miktarı ile ilişkilidir. Fibroblastlar, travmadan sonraki 36-72 saat içinde mezenşimal hücrelerin farklılaşmasından meydana gelirler (103, 104).

Fibroblastlar tarafından yara iyileşmesinin 3-5. günlerinde yapımına başlanan kollajen, yaranın boyutuna bağlı olarak haftalar boyunca üretilmeye devam eder. Kollajen yapım ve yıkımı eş zamanlı olarak, dengeli biçimde devam eder. Bu denge bağ dokunun yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü sağlamaya yöneliktir. Nötrofil, makrofaj ve fibroblastlarca salınan kollajenaz, bir metalloproteinazdır. Kollajenin üçlü helix yapısını bozarak, diğer proteinazlarca parçalanmaya uygun hale getirir. Kollajenaz doku modelinin oluşması için gereklidir. Adeziv glikoproteinler, ekstrasellüler matriksi bir arada tutan ve hücrelere bağlayan yapısal proteinlerdir. Fibronektin, laminin, trombospondin, tenasin bu glikoproteinlerdendir. Fibronektin, fibroblastlar, monositler, endotel hücrelerince oluşturulur, çok sayıda ekstrasellüler matriks komponentini (kollajen, fibrin, heparin, proteoglikan) birbirine bağlar. İntegrin ve diğer reseptörler aracılığıyla hücrelerle bağ kurarak, hücre hareketini ve farklılaşmasını uyarır (103).

Laminin ise daha çok bazal membranda bulunan, hem hücrelere hem kollajen tip IV ve heparan sulfat gibi matriks komponentlerine bağlanan bir proteindir. Fibronektin gibi hücre büyümesi, farklılaşması ve hareketinde etkilidir. Özellikle anjiyogeneizde, endotel hücre dizilimi ve tüp oluşumundan sorumludur (103).

Proteoglikanlar, bir proteine bağlı glikozaminglikanlardan oluşur. Bağ dokunun yapısını oluşturmak dışında hücre büyüme ve farklılaşmasında rol oynar.

Yara iyileşmesi ne kadar düzgün olursa olsun, eski gücünün ancak %70-80'ine kadar ulaşabilir. Bu düzeye ulaşması da en az altı aylık bir süre gerektirir. Kollajen yapımının artmasına paralel olarak yara direnci artar (105). Granülasyon dokusunda ilk biriken kollajen Tip III, daha sonra yerini yetişkin doku kollajeni olan Tip I' e bırakır. Yara iyileşmesinde bahsedilmesi gereken bir diğer konu da onarımda izlenen patolojilerdir. Keloid olarak tanımlanan aşırı kollajen birikimi

dışında, aşırı granülasyon dokusunun gelişimi de görülebilir. Bu iki patolojinin kaynağı henüz bilinmemektedir.

2.6. EPİDURAL FİBROZİS

Epidural fibrozis, operasyon sonrası operasyon sahasında aşırı skar oluşumudur. Bu dokunun nöral yapıları sarması ve sıkıştırması sonucu bel-bacak ağrıları ve nörolojik defisitler oluşabilmektedir ki, bu da BBCS'na neden olur. Epidural fibroziste skar dokusu, duramater ve sinir köklerinden, anteriorda intervertebral disk ve vertebra korpusuna, posteriorda erektör spina kaslarına kadar yayılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, araştırmacılar epidural fibrozisin büyük bölümünün, erektör spina kaslarından kaynaklanan fibroblastların epidural mesafedeki hematoma içine göç ederek, yoğun skar dokusu oluşturmasıyla geliştiğini bildirmişlerdir (106). Sakar dokusunun azaltılması için cerrahi diseksiyonun küçük, hemostazın da yeterli olması gereklidir. Key ve arkadaşları fibrozis nedeninin anulus fibrozisin cerrahi olarak hasarlanmasına bağlamışlardır (107). Diğer bir çalışmada spinal cerrahi uygulanan 113 hastada paraspinal kasların EMG'sini incelemişler ve % 90'ında denervasyon paterni bulmuşlardır (108). İnsizyonun büyüklüğü, yabancı cisim kullanım miktarını, potansiyel boşluğu ve denervasyon paternini artırır, bu durumda da skar formasyon miktarı artar (109). Mikrocerrahide, insizyonun küçüklüğü, standart laminektomiye göre skar formasyonunun oluşumunu belirgin derecede azaltır.

Post operatif epidural fibrozisi artıran faktörler

- 1-) Potansiyel ölü boşluk büyüklüğü
- 2-) Operasyon sahasında hematoma varlığı

- 3-) Yabancı cisim (sütür vb.)
- 4-) Nekrotik bölge ve hasarlayıcı ajanların varlığı
- 5-) Post operatif enfeksiyon varlığı
- 6-) Paraspinal kaslardaki hasar (110).

Operasyon sonrası 6 hafta içinde skar dokusu operasyon lojunu doldurur, bu süreye kadar oluşan doku daha gevşektir ve kolaylıkla diseke edilebilir. Operasyon sonrası dönem arttıkça skar dokusu daha sert, daha yapışık ve daha zor diseke edilir hale gelir. Genellikle operasyondan 8–12 hafta sonra başlayan ve giderek şiddetlenen bel ve bacak ağrıları, alt ekstremitelerde duyu ve motor defisitler, epidural fibrozisi akla getirir. (101).

Epidural fibrozis nedeniyle yapılacak yeni bir cerrahi, BOS kaçağı ve sinir kökü yaralanması gibi ciddi komplikasyonları beraberinde getirebilir. Spinal cerrahide epidural fibrozisin gelişebileceği sürekli düşünülerek ekspojurdan hemostaza kadar her aşama titizlikle uygulanmalıdır (101). Epidural fibrozisin önlenmesi açısından birçok klinik ve deneysel çalışma yapılmış olup, istenen sonuçlar halen tam olarak elde edilememiştir.

2.7. TRIAMSİNOLON ASETONİD

Triamsinolon kimyaca 9 alfa-fluoro-16 alfa-hidroksiprednizolon'dur. Mide ve barsak kanalından iyi absorbe edilir (111). Plazmadaki yarılanma ömrü 5 saat kadardır. Tablet şeklinde ağız yolundan kullanılır. Triamsinolone asetonid ise ağız yolundan kullanılmaz. Genellikle % 0.025-0.1 oranında ilaç içeren krem, losyon, pomad veya aerosol şeklinde lokal kullanılır (111). Sudaki steril süspansiyonu

İ.M. veya eklem içine enjeksiyon şeklinde kullanılır. Triamsinolon asetonid antienflamatuar, antialerjik ve antipruritik etkileri olan bir kortikosteroiddir.

2.8. CLIOQUINOL

Clioquinol, yaşlanmakla ilişkili protein olan CLK-1'i inhibe eden, antinörodejeneratif bir ilaçtır. Clioquinol (5-chloro-7-iodoquinolin-8-ol) intestinal bir dezenfektandır (112). Şimdiye kadar, clioquinol'ün, nörodejeneratif hastalıklar ve kanser hücreleri üzerindeki metal şelatlama özelliğinin muhtemel yararlı etkileri, farklı sistemlerde araştırılmıştır (112). Şaşırtıcı bir şekilde clioquinol'ün, hayvan modellerinde üç majör hastalıkta (alzheimer, parkinson ve huntington hastalığı) faydalı olduğu gösterilmiştir (112). Bununla birlikte bu hastalıklara ait ortak bir etyoloji bilinmemektedir. Bilinen ön veriler, alzheimer hastaları üzerinde clioquinol'ün pozitif etkileri olduğunu düşündürmektedir (112). Clioquinol'ün hastalık üzerindeki etkileri göz önünde bulundurularak çeşitli etki mekanizmaları tasarlanmıştır. Clioquinol bakır ve çinko şelasyonu oluşturmaktadır, ayrıca alzheimer hastalığına spesifik olan metal proteaz düzeyini yükseltmektedir, parkinson hastalığı için demir şelasyonu oluşturur, huntington hastalığına spesifik mRNA'nın ekspresyonunu inhibe eder, yine huntington hastalığına spesifik reaktif oksijen radikallerinin moderasyonunu sağlar, bunun yanında çinko ve bakır transportu ve bakır ile kompleks yapan proteozomları inhibe eder, kanserde TNF sekresyonunu artırır (112).

III. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma için Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (AKÜHADYEK) onay alındı (08/04/2010, B.30.2.AKÜ.0.9Z.00.00/79). 84 adet Winstar cinsi erkek rat Kobay A.Ş. firmasından temin edildi. Ratlar deney öncesi AKÜ Hayvan Deneyleri Laboratuvar'ında kafeslerde 12 saat gece, 12 saat gündüz sirkadiyen ritimde, ortam sıcaklığı 20-26°C olacak şekilde, herhangi bir besin kısıtlaması veya ek besin uygulaması olmadan, normal içme suyu ve standart rat yemi verilerek 10 gün süre ile tutuldular ve gözlemlendiler. Deneyden 12 saat önce, su hariç beslenmeleri durduruldu. Tüm ratların bakımı, Tıbbi Araştırmalar Ulusal Derneği tarafından biçimlendirilen Deney Hayvanlarının Bakım Prensipleri'ne ve Laboratuvar Hayvanı Kaynakları Enstitüsü tarafından hazırlanıp Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından yayınlanan, Laboratuvar Hayvanlarının Bakım ve Kullanımı için Kılavuz'una (NIH basım no.85-23, 1985 revize edildi) uygun olarak yapıldı. Denekler randomize olarak yedi gruba ayrıldı. Gruplar onikişer denekten oluşacak şekilde planlanmıştı ancak, cerrahi stres, enfeksiyon ve nedeni anlaşılamayan ölümlerden dolayı, deney öncesi 10 gün ve cerrahi sonrası altı haftayı tamamlayamayan 38 rat çalışmadan çıkarıldı ve 46 rat ile çalışma tamamlandı.

Gruplar;

Grup I: Sham grubu, 8 rata herhangi bir cerrahi işlem ve ilaç yapılmadı.

Grup II: Kontrol grubu, 8 rata normal operasyon prosedürü ile L3 ve L4 laminektomi ve intra operatif epidural serum fizyolojik uygulandı.

Grup III: Triamsinolon asetonid (10 mg/kg), 6 rata L3 ve L4 laminektomi uygulanıp, intra operatif epidural Triamsinolon asetonid 10 mg/kg dozda olacak şekilde tek seferlik olarak uygulandı.

Grup IV: Clioquinol (20 mg/kg), 6 rata L3 ve L4 laminektomi uygulanıp, intra operatif epidural Clioquinol 20 mg/kg dozda olacak şekilde tek seferlik olarak uygulandı.

Grup V: Triamsinolon asetonid (10 mg/kg) + Clioquinol (10 mg/kg), 6 rata L3 ve L4 laminektomi uygulanıp, intra operatif epidural Triamsinolon asetonid (10 mg/kg) + Clioquinol (10 mg/kg) dozda olacak şekilde tek seferlik olarak uygulandı.

Grup VI: Triamsinolon asetonid (10 mg/kg) + Clioquinol (20 mg/kg), 6 rata L3 ve L4 laminektomi uygulanıp, intra operatif epidural Triamsinolon asetonid (10 mg/kg) + Clioquinol (20 mg/kg) dozda olacak şekilde tek seferlik olarak uygulandı.

Grup VII: Triamsinolon asetonid (10 mg/kg) + Clioquinol (40 mg/kg), 6 rata L3 ve L4 laminektomi uygulanıp, intra operatif epidural Triamsinolon asetonid (10 mg/kg) + Clioquinol (40 mg/kg) dozda olacak şekilde tek seferlik olarak uygulandı.

3.1. ANESTEZİ VE UYGULAMA

Cerrahi işlemden 12 saat önce ratların su hariç beslenmeleri durduruldu. Tüm cerrahi girişimler steril koşullarda gerçekleştirildi. Cerrahi girişimler, kas içine 60 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg xylazin karışımı enjekte edilerek genel anestezi altında yapıldı. Denekler operasyon masasına tespit edildikten sonra önce kulaklarının iç yüzünden numaralandırıldı, daha sonra lomber bölge traş edilerek operasyon sahası %10'luk polivinilpirolidon-iyot karışımı ile antisepsi sağlandı. Spinöz süreçler boyunca yaklaşık 3 cm'lik orta hat cilt insizyonu sonrası, lumbosakral fascia açıldı. Paravertebral kaslar spinöz süreç ve laminalardan keskin ve küt diseksiyonla subperiostal sıyrılarak küçük otomatik ekartörler aracılığıyla operasyon sahası ortaya konuldu. Küçük rongeur, mikro kerison, mikrodisektör ve

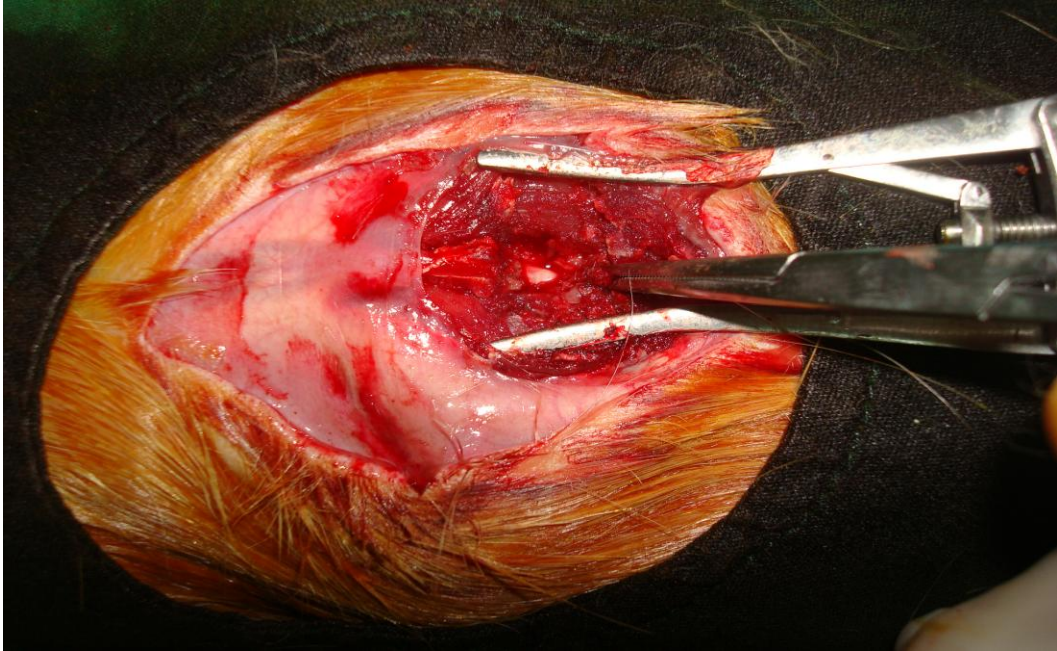
elektrikli drill (Ram products, inc. 45) yardımı ile L3 ve L4 total laminektomi yapıldı (resim 1, resim 2). Ligamentum flavum ve epidural yağ dokusu eksize edildi. Spinal kord ortaya konuldu (resim 3). Kontrol grubunda sahaya serum fizyolojik uygulandı. Üçüncü gruba intra operatif epidural triamsinolon asetonid 10 mg/kg dozda uygulandı. Dördüncü gruba intra operatif epidural clioquinol 20 mg/kg dozda uygulandı. Beşinci gruba intra operatif epidural triamsinolon asetonid 10 mg/kg dozda ve clioquinol 10 mg/kg dozda uygulandı. Altıncı gruba intra operatif epidural triamsinolon asetonid 10 mg/kg dozda ve clioquinol 20 mg/kg dozda uygulandı. Yedinci gruba ise intra operatif epidural triamsinolon asetonid 10 mg/kg dozda ve clioquinol 40 mg/kg dozda uygulandı. Sonra fasya 3/0 vikril, cilt 3/0 ipek ile sütüre edilerek operasyon sahasının antisepsisi, %10'luk polivinilpirolidon-iyot karışımı ile sağlandı. 28 santigrat derece sıcaklıktaki bir odada yaklaşık 30 dakika hayvanların anesteziden çıkmaları beklendi.



Resim 1. Çalışmada kullanılan elektrikli dirli



Resim 2. Çalışmada kullanılan el aletleri



Resim 3. L3 ve L4 total laminektomi sonrası Spinal kord ortaya konuldu.

Hayvanların postoperatif erken nörolojik muayeneleri yapılarak sonraki bir hafta günlük nörolojik muayeneleri sonrasında da haftalık nörolojik muayeneleri yapıldı (gözlemleri günlük yapıldı). Denekler çalışma süresince Afyon Kocatepe Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Hayvan Araştırma Laboratuvarı'ndaki barınaklarında bulundular. İşlem sonrası bir hafta boyunca cerrahi saha %10'luk polivinilpirolidon-iyot karışımı ile temizlendi.

Denekler 6. haftanın sonunda ölümcül dozda intraperitoneal sodyum pentotal ile sakrifiye edildiler. Ardından lumbosakral alana, orta hat cilt insizyonu uygulandı. Lumbosakral fascia korunarak vertebral kolon laminektomi sahasının yaklaşık 0.5 cm üstü ve 0.5 cm altından 20 numara bistüri ile transvers olarak kesildi ve blok halinde çıkartılarak % 10 formol solüsyonuna konuldu (resim 4).



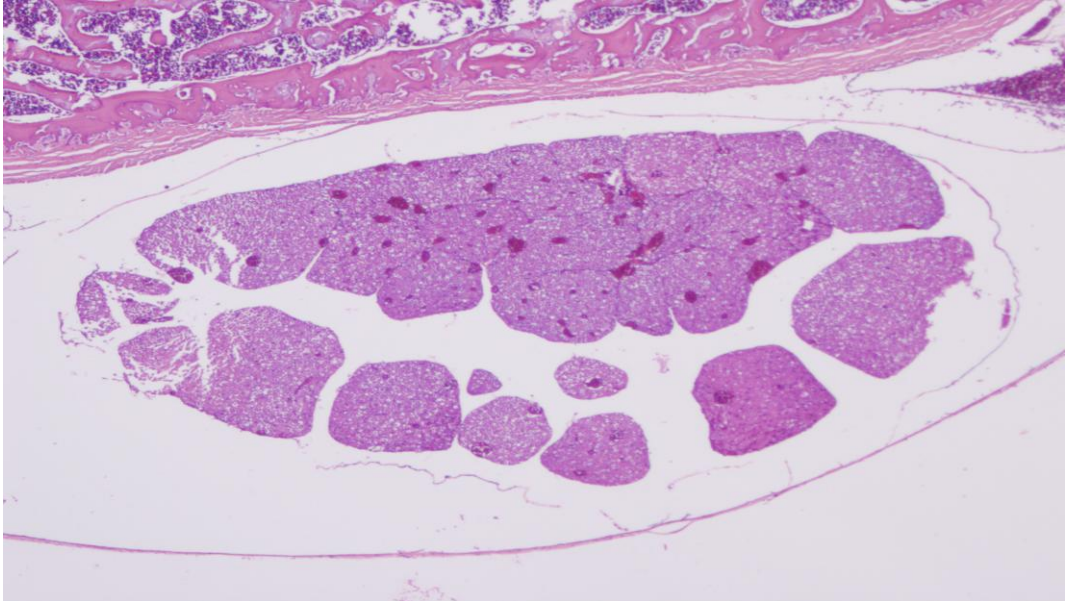
Resim 4. 6. haftanın sonunda blok olarak çıkarılan vertebral kolon

IV. BULGULAR VE SONUÇLAR

Diseke edilen spinal kord doku örnekleri %10' luk formaldehidde tespit edilerek dekalsifiye edildikten sonra parafine gömüldü, 3µm kalınlığında kesilerek hemotoksilen eozin ve Masson trikrom ile boyandı. Örneklemeler ışık mikroskopunda yabancı cisim reaksiyonu, inflamatuvar hücre yoğunluğu, fibroblast yoğunluğu ve skar oluşumu açısından değerlendirilerek semikantitatif skala ile skorlandı.

4.1. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Çalışmada kullanılan yedi grubun her biri için değerlendirilen yabancı cisim reaksiyonu, inflamatuvar hücre yoğunluğu, fibroblast yoğunluğu ve skar oluşumu aşağıdaki skor tablosuna göre skorlandı.



Resim 5. Grup 1: Patolojik bulgu yok (HE, x40).

Bulgu	Kod	Açıklaması
Yabancı cisim reaksiyonu	1	Yok
	2	Var
İnflamatuar hücre yoğunluğu	1	Grade 1: 400 büyütmede her alanda 0-10 inflamatuvar hücre bulunması.
	2	Grade 2: 400 büyütmede her alanda 11-50 inflamatuvar hücre bulunması.
	3	Grade 3: 400 büyütmede her alanda 50' den fazla inflamatuvar hücre bulunması.
Fibroblast yoğunluğu	1	Grade 1: 400 büyütmede her alanda 0-10 fibroblast bulunması.
	2	Grade 2: 400 büyütmede her alanda 11-50 fibroblast bulunması.
	3	Grade 3: 400 büyütmede her alanda 50' den fazla fibroblast bulunması.
Skar oluşumu	0	Grade 0: Skar formasyonu olmayan dura mater.
	1	Grade 1: Skar dokusu ile dura mater arasında sadece ince fibröz bantların bulunması.
	2	Grade 2: Laminektomi defektinin 2/3' den daha az bir alanında skar dokusu bulunması.
	3	Grade 3: Laminektomi defektinin 2/3' den daha geniş bir alanında bulunan ve/veya sinir köklerine yayılan skar dokusu.

Tablo 3: Histopatolojik inceleme kriterleri, skor tablosu (14).

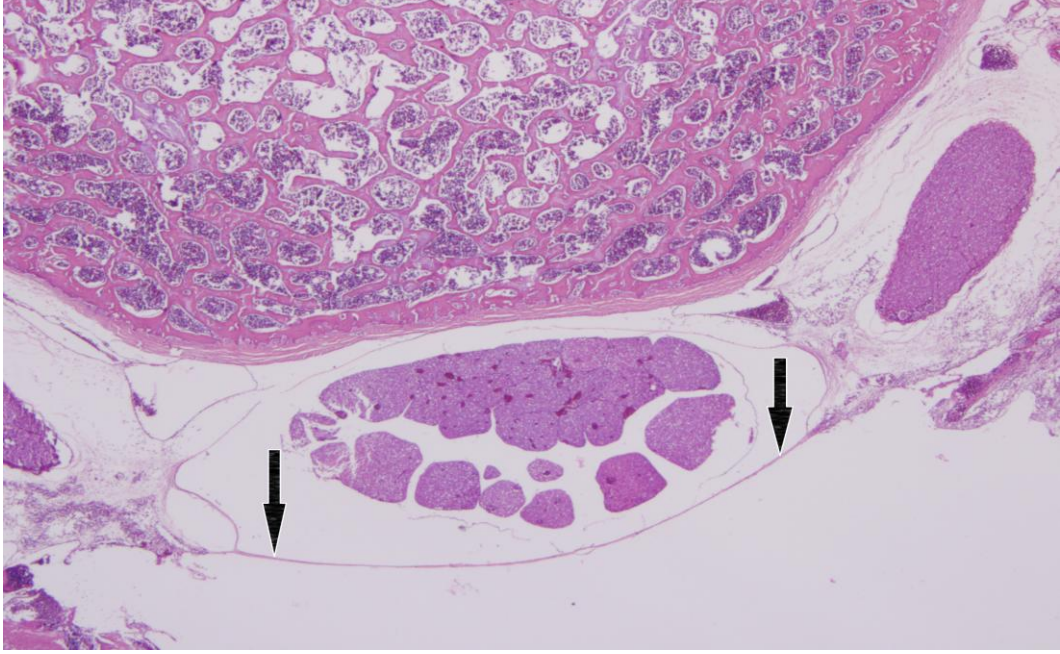
4.1.1. SHAM GRUBU

Sham grubunda bulunan toplam sekiz hayvana ilişkin değerlendirmelerin frekans analizi sonuçları Tablo 4, 5, 6 ve 7'de verilmiştir.

	Frekans	Yüzde (%)
Yok	8	100,0

Tablo 4: Sham Grubu Yabancı Cisim Etkileşimi Sonuçları

Tablo 4’te de görüldüğü gibi, Sham grubu hayvanların hiçbirisinde yabancı cisim etkileşimi gözlemlenmedi (resim 6). İnflamatuar hücre yoğunluğu sonuçları Tablo 5’deki gibiydi.



Resim 6. Grup 1: Patolojik bulgu göstermeyen epidural alan (HE, x20).

	Frekans	Yüzde (%)
Grade 1	6	75,0
Grade 2	2	25,0
Toplam	8	100,0

Tablo 5: Sham Grubu İnflamatuar Sonuçları

Sham grubunda bulunan hayvanların %75,0’inde (6 hayvan) Grade 1 ve %25,0’inde (2 hayvan) Grade 2 türü inflammatuar hücresi görüldü. Diğer bir ifadeyle, 400 büyütmede, 6 hayvanda 0-10 arası, 2 hayvanda ise 11-50 arası inflammatuar hücre bulundu. Fibroblast hücre yoğunluğu sonuçları Tablo 6’daki gibiydi.

	Frekans	Yüzde (%)
Grade 1	8	100,0

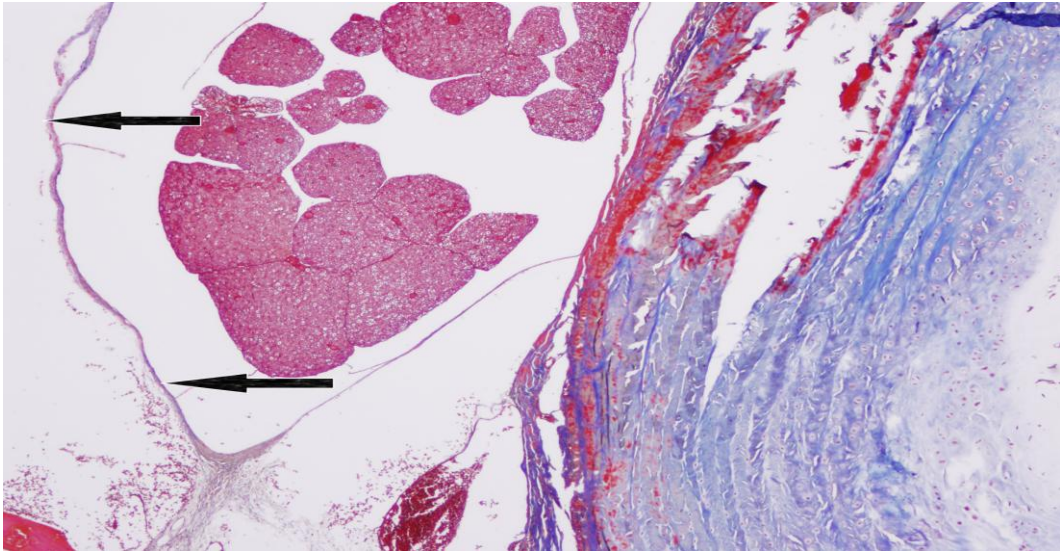
Tablo 6: Sham Grubu Fibroblast Hücre Yoğunluğu Sonuçları

Sham grubu hayvanların tamamında Grade 1 türü fibroblast hücre yoğunluğu görüldü. Diğer bir ifadeyle, 400 büyütmede, her alanda 0-10 arası fibroblast hücre görüldü. Skar sonuçları Tablo 7’deki gibiydi.

	Frekans	Yüzde (%)
Grade 0	8	100,0

Tablo 7: Sham Grubu Skar Sonuçları

Sham grubunun tamamında da, skar formasyonu bulunmayan dura mater gözlemlendi (resim 7).



Resim 7. Grup 1: Skar formasyonu olmayan dura mater (Trikrom, x40).

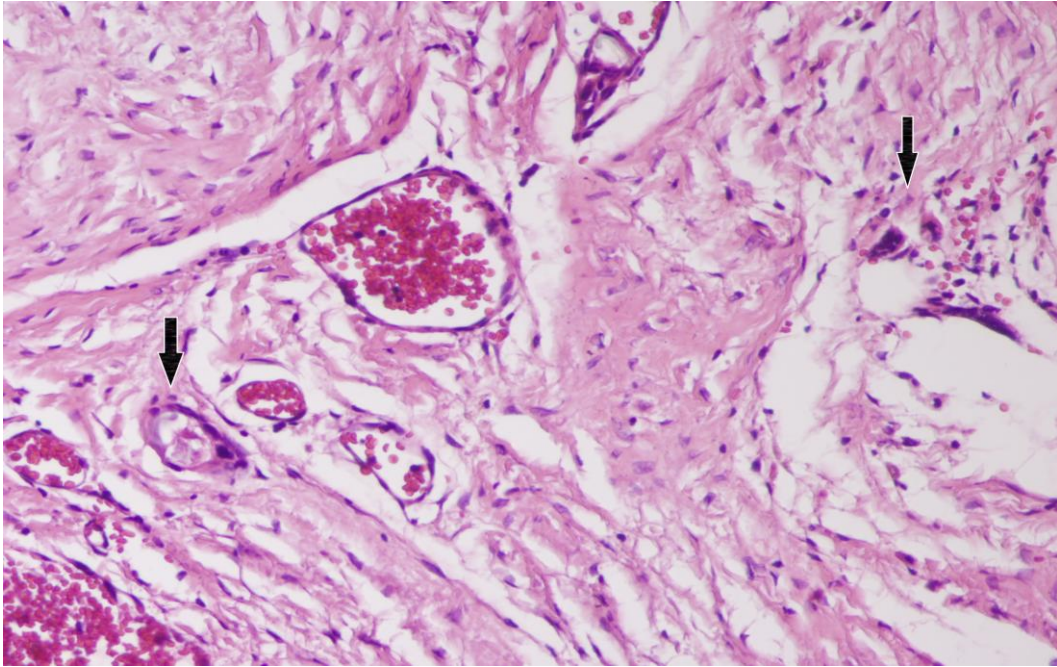
4.1.2. KONTROL GRUBU

Kontrol grubunda bulunan toplam sekiz hayvana ilişkin değerlendirmelerin frekans analizi sonuçları Tablo 8, 9, 10 ve 11’de verilmiştir.

	Frekans	Yüzde (%)
Yok	3	37,5
Var	5	62,5
Toplam	8	100,0

Tablo 8: Kontrol Grubu Yabancı Cisim Etkileşimi Sonuçları

Kontrol grubu hayvanlarının yabancı cisim etkileşimlerine göre dağılımları incelendiğinde (Tablo 8), hayvanların %37,5'inde (3 hayvan) etkileşim görülmezken, %62,5'inde ise (5 hayvan) yabancı cisim etkileşimi görüldü (resim 8). Kontrol grubu için inflamatuvar hücre testi bulgularının dağılımı Tablo 9'da verilmiştir.

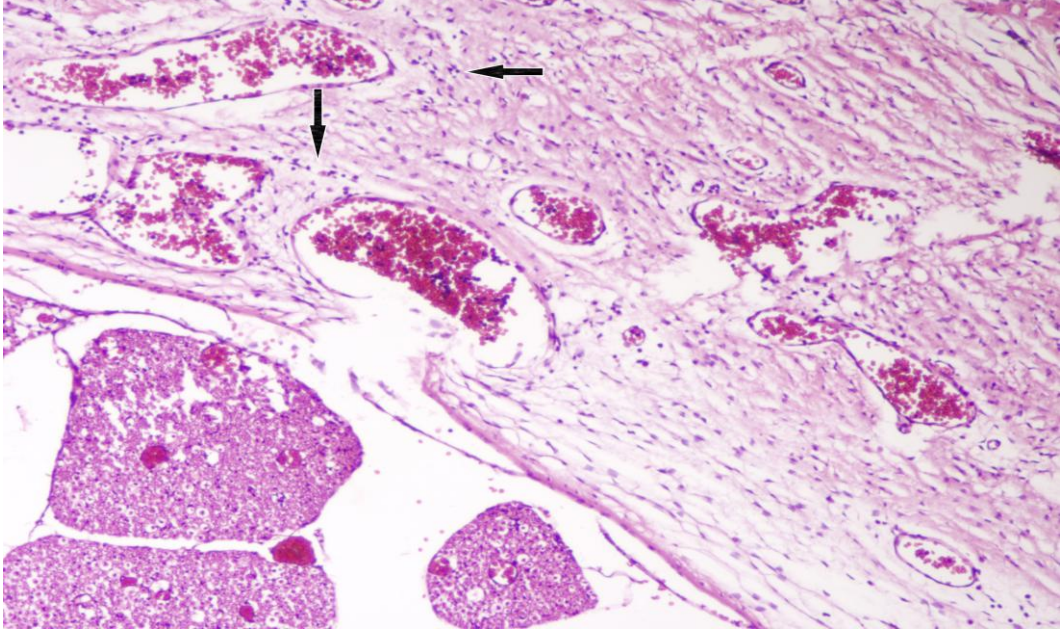


Resim 8. Grup 2: Yabancı cisim dev hücreleri (HE, x200).

	Frekans	Yüzde (%)
Grade 1	1	12,5
Grade 2	7	87,5
Toplam	8	100,0

Tablo 9: Kontrol Grubu İnflamatuvar Sonuçları

Tablo 9’da da gösterildiği gibi, kontrol grubundaki hayvanların tamamına yakınında (%87,5; 7 hayvan) Grade 2 türü, yani 400 büyütmede her alanda 11-50 arası inflamatuvar hücre görüldü (resim 9). Diğer bir hayvanda ise (%12,5) 400 büyütmede 0-10 arası inflamatuvar hücre gözlemlendi. Kontrol grubuna ilişkin fibroblast hücre yoğunluğu sonuçları Tablo 10’da verilmiştir.



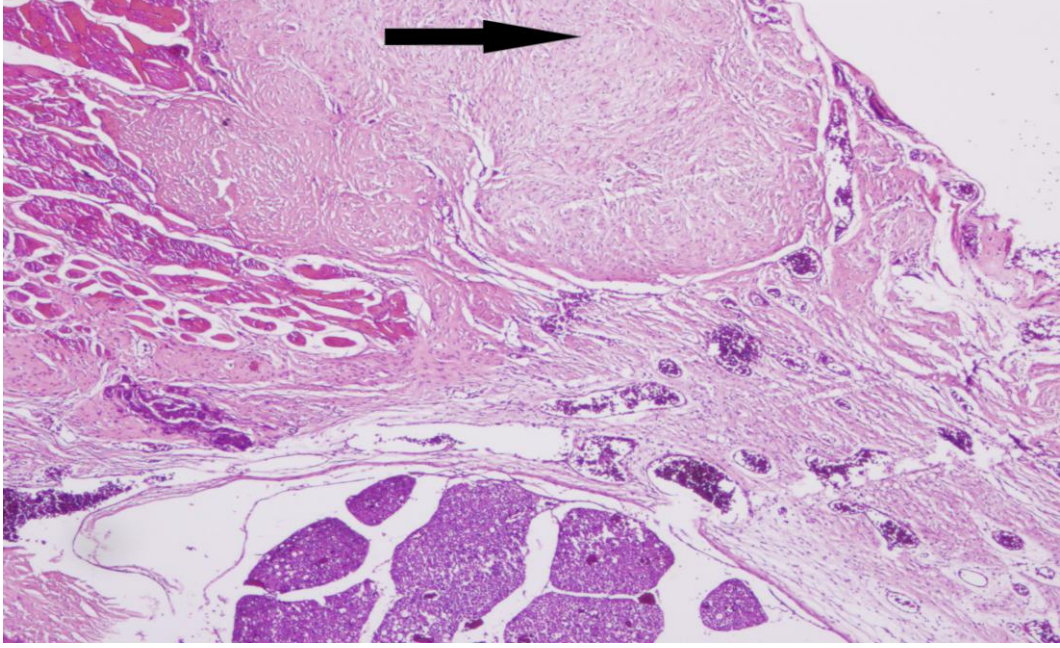
Resim 9. Grup 2: Grade 2 inflamatuvar hücre yoğunluğu (HE, x100).

	Frekans	Yüzde (%)
Grade 1	1	12,5
Grade 2	6	75,0
Grade 3	1	12,5
Toplam	8	100,0

Tablo 10: Kontrol Grubu Fibroblast Hücre Yoğunluğu Sonuçları

Kontrol grubu hayvanlarının %75’inde (6 hayvan), 400 büyütmede her alanda 11-50 arası fibroblast gözlemlenirken, 0-10 arası ve 50’den fazla fibroblast bulunan denek sayıları eşitti (%12,5; 1 hayvan, her bir Grade için) (resim 10). Bu

değerler Tablo 10’da da gösterilmiştir. Kontrol grubunun skar sonuçlarına ilişkin bulgular Tablo 11’de verilmiştir.

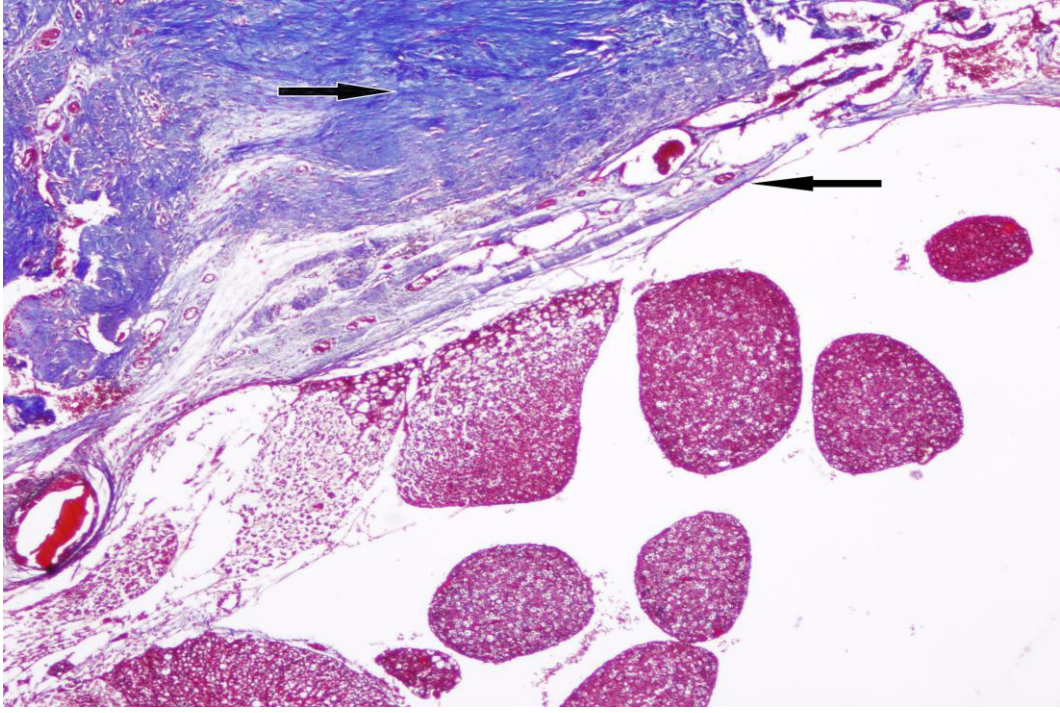


Resim 10. Grup 2: Grade 3 fibroblastik hücre proliferasyonu (HE, x40).

	Frekans	Yüzde (%)
Grade 3	8	100,0

Tablo 11: Kontrol Grubu Skar Sonuçları

Tablodaki verilerden de görüleceği üzere, kontrol grubundaki tüm hayvanlarda (%100) laminektomi defektinin 2/3’ den daha geniş bir alanında bulunan ve/veya sinir köklerine yayılan skar dokusu gözlemlendi (resim 11).



Resim 11. Grup 2: Epidural bölgede Grade 3 skar dokusu oluşumu (Trikrom, x40).

4.1.3. III. GRUP

III. grupta bulunan toplam altı hayvana ilişkin değerlendirmelerin frekans analizi sonuçları Tablo 12, 13, 14 ve 15’te verilmiştir.

	Frekans	Yüzde (%)
Var	6	100,0

Tablo 12: III. Grup Yabancı Cisim Etkileşimi Sonuçları

III. grupta bulunan altı hayvanın tamamında da yabancı cisim etkileşimi gözlemlenmiştir (Tablo 12). Araştırmada, hayvanların tamamında etkileşimin var olduğu grup III. gruptur. Gruba ilişkin inflamatuvar sonuçları Tablo 13’te verilmiştir.

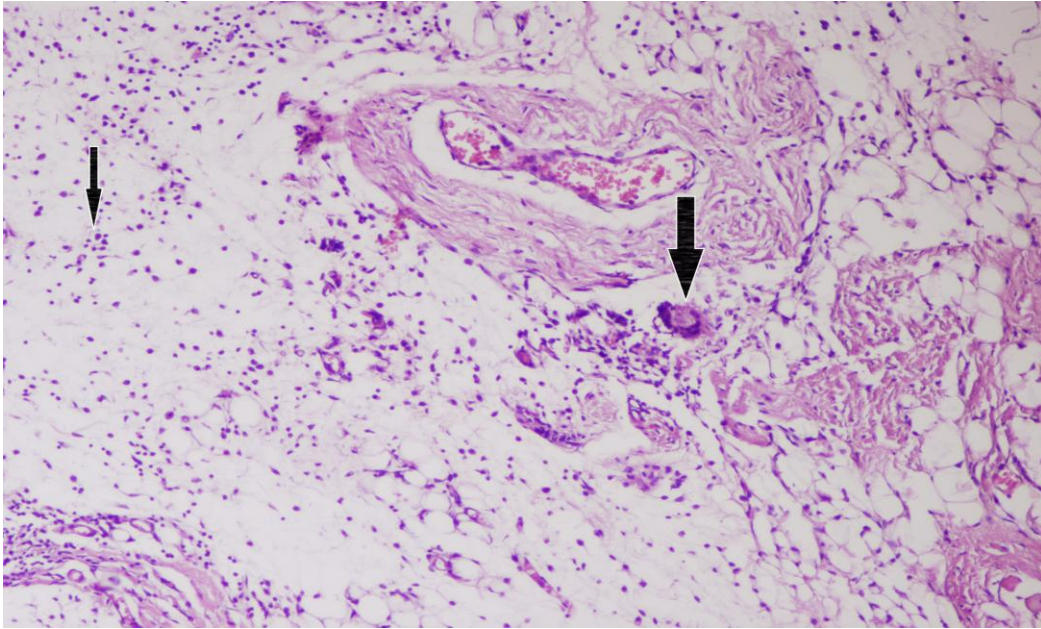
	Frekans	Yüzde (%)
Grade 2	4	66,7
Grade 3	2	33,3
Toplam	6	100,0

Tablo 13: III. Grup İnflamatuvar Sonuçları

Grubun inflamatuvar sonuçları incelendiğinde, 4 hayvanda (%66,7) 400 büyütmede her alanda 11-50 ve 2 hayvanda (%33,3) 50 üzeri inflamatuvar hücre görüldü (resim 12). Grubun fibroblast hücre yoğunluğu ise Tablo 14'teki gibiydi.

	Frekans	Yüzde (%)
Grade 1	2	33,3
Grade 2	4	66,7
Toplam	6	100,0

Tablo 14: III. Grup Fibroblast Hücre Yoğunluğu Sonuçları



Resim 12. Grup 3: Grade 2 inflamatuvar hücre yoğunluğu ve yabancı cisim dev hücreleri (kalın ok) (HE, x100).

Gruptaki 2 hayvanda (%33,3) 400 büyütmede her alanda 0-10 ve 4 hayvanda (%66,7) 11-50 arası fibroblast bulunmaktaydı. Grubun skar sonuçları ise Tablo 15'teki gibiydi.

	Frekans	Yüzde (%)
Grade 0	1	16,7
Grade 1	2	33,3
Grade 2	1	16,7
Grade 3	2	33,3
Toplam	6	100,0

Tablo 15: III. Grup Skar Sonuçları

Araştırma gruplarından sadece bu grupta, tüm skala değerleri görülmekte olup, 1 hayvanda (%16,7) skar formasyonu olmayan dura mater gözlemlenirken; 2 hayvanda (%33,3) skar dokusu ile dura mater arasında sadece ince fibröz bantları; 1 hayvanda (%16,7) laminektomi defektinin 2/3' den daha az bir alanında skar dokusu ve 2 hayvanda (%33,3) laminektomi defektinin 2/3' den daha geniş bir alanında bulunan ve/veya sinir köklerine yayılan skar dokusu bulunmaktaydı.

4.1.4. IV. GRUP

IV. grupta bulunan toplam altı hayvana ilişkin değerlendirmelerin frekans analizi sonuçları Tablo 16, 17, 18 ve 19'da verilmiştir.

	Frekans	Yüzde (%)
Yok	5	83,3
Var	1	16,7
Toplam	6	100,0

Tablo 16: IV. Grup Yabancı Cisim Etkileşimi Sonuçları

Grubun yabancı cisim etkileşimi sonuçları incelendiğinde (Tablo 16), hayvanların genelinde etkileşimin olmadığı (%83,3; 5 kişi) ve çok az bir kısmında (%16,7; 1 hayvan) etkileşimin olduğu görüldü. Grubun inflamatuvar sonuçları Tablo 17’de verilmiştir.

	Frekans	Yüzde (%)
Grade 1	3	50,0
Grade 2	3	50,0
Toplam	6	100,0

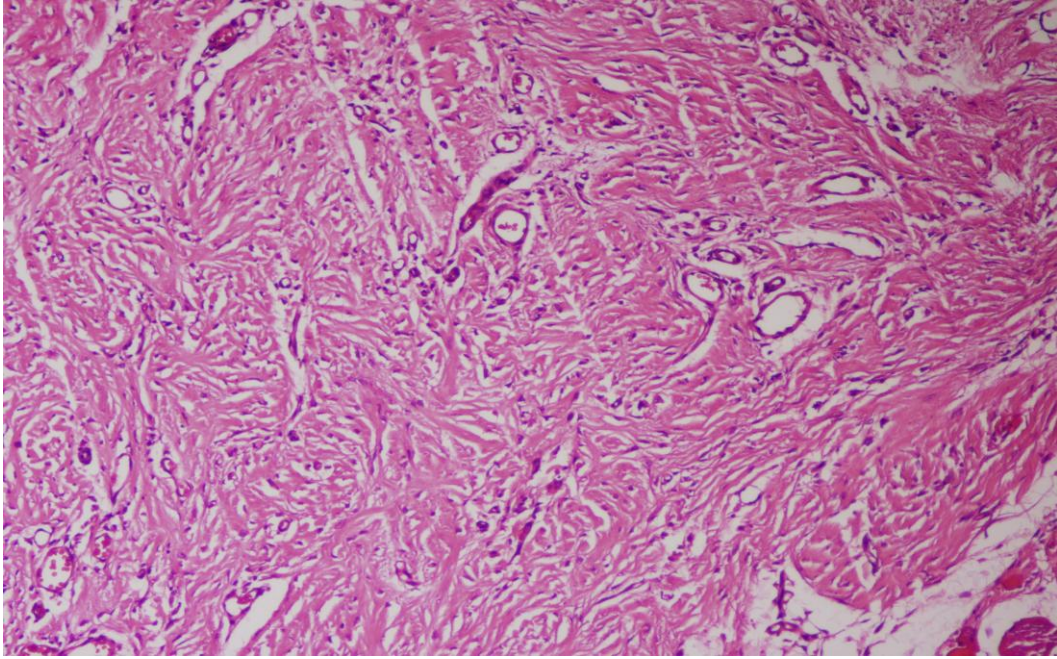
Tablo 17: IV. Grup İnflamatuvar Sonuçları

Gruptaki hayvanların yarısında (%50,0; 3 hayvan) 400 büyütmede 0-10 arası inflamatuvar hücre görülürken, kalan yarısında ise (%50,0; 3 hayvan) 11-50 arası inflamatuvar hücre görüldü. Gruba ilişkin fibroblast hücre yoğunluğu Tablo 18’de verilmiştir.

	Frekans	Yüzde (%)
Grade 1	3	50,0
Grade 2	3	50,0
Toplam	6	100,0

Tablo 18: IV. Grup Fibroblast Hücre Yoğunluğu Sonuçları

Tablodan da görüleceği gibi, hayvanların yarısında (%50; 3 hayvan), 400 büyütmede her alanda 11-50 fibroblast bulunurken, geri kalan yarısında ise 0-10 arası fibroblast bulundu (resim 13). Grubun skar sonuçları ise Tablo 19’daki gibiydi.



Resim 13. Grup 4: Grade 2 fibroblastik hücre proliferasyonu (HE, x100).

	Frekans	Yüzde (%)
Grade 0	3	50,0
Grade 1	2	33,3
Grade 2	1	16,7
Toplam	6	100,0

Tablo 19: IV. Grup Skar Sonuçları

V. grupta paralel şekilde, gruptaki hayvanların yarısında (%50; 3 hayvan) skar formasyonu olmayan dura mater gözlemlenirken, %33,3'ünde (2 hayvan) skar dokusu ile dura mater arasında sadece ince fibröz bantları gözlemlenmiş, %16,7'sinde ise (1 hayvan) laminektomi defektinin 2/3' den daha az bir alanında skar dokusu bulunmuştur.

4.1.5. V. GRUP

V grupta bulunan toplam altı hayvana ilişkin değerlendirmelerin frekans analizi sonuçları Tablo 20, 21, 22 ve 23'te verilmiştir.

	Frekans	Yüzde (%)
Yok	4	66,7
Var	2	33,3
Toplam	6	100,0

Tablo 20: V. Grup Yabancı Cisim Etkileşimi Sonuçları

Tablo 20'de de görüldüğü gibi, grupta bulunan hayvanların %66,7'sinde (4 hayvan) yabancı cisim etkileşimi gözlemlenmemiş ve geri kalan %33,3'te ise (2 hayvan) yabancı cisim etkileşimi gözlemlenmiştir. Grubun inflamatuvar sonuçları Tablo 21'de verilmiştir.

	Frekans	Yüzde (%)
Grade 1	2	33,3
Grade 2	2	33,3
Grade 3	2	33,3
Toplam	6	100,0

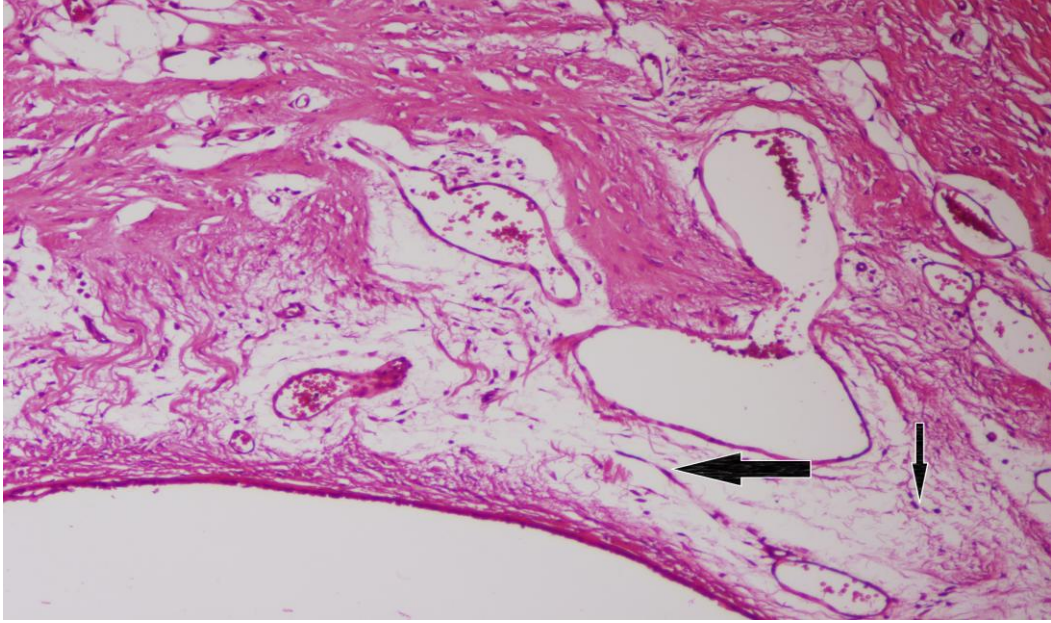
Tablo 21: V. Grup İnflamatuvar Sonuçları

Tablodaki veriler incelendiğinde de görüleceği gibi, V. Gruptaki hayvanlarda, 400 büyütmede 0-10; 11-50 ve 50 üzeri inflamatuvar hücre görülen hayvan sayıları eşitti ve her bir aralık için hayvan sayısı 2 idi (%33,3). Grubun fibroblast hücre yoğunluğu sonuçları Tablo 22'de verilmiştir.

	Frekans	Yüzde (%)
Grade 1	3	50,0
Grade 2	3	50,0
Toplam	6	100,0

Tablo 22: V. Grup Fibroblast Hücre Yoğunluğu Sonuçları

V. gruptaki hayvanların yarısında (%50; 3 hayvan) 400 büyütmede her alanda 0-10 arası fibroblast bulunurken, geri kalan yarısında ise (%50; 3 hayvan) 11-50 arası fibroblast gözlemlenmiştir (resim 14). Grubun skar sonuçlarına göre dağılımı Tablo 23’te verilmiştir.

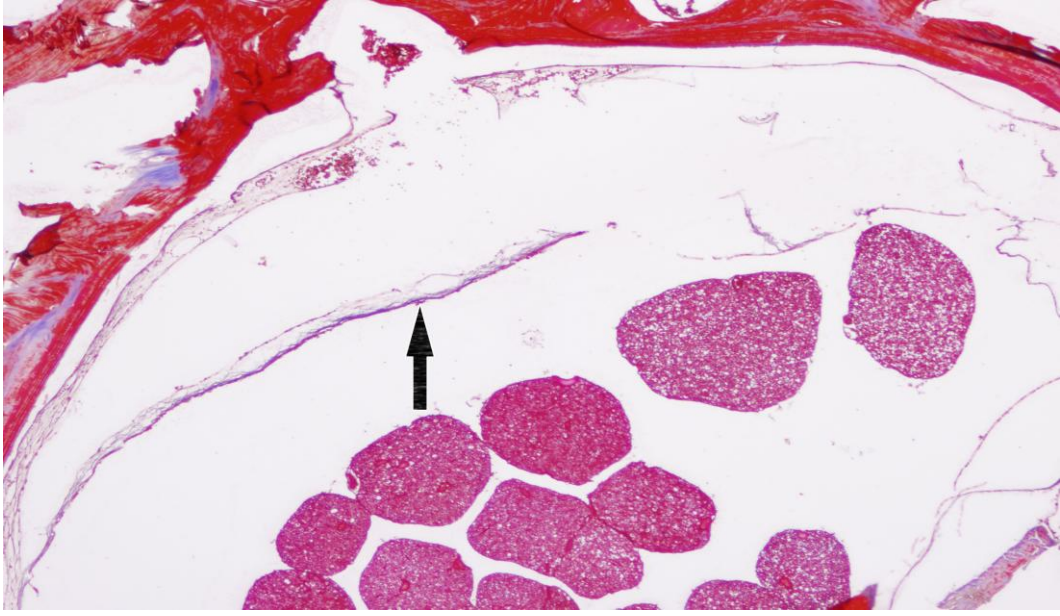


Resim 14. Grup 5: Grade 1 inflamatuvar hücre yoğunluğu ve fibroblastik hücre proliferasyonu, kalın ok; fibroblast (HE, x100).

	Frekans	Yüzde (%)
Grade 0	3	50,0
Grade 1	2	33,3
Grade 2	1	16,7
Toplam	6	100,0

Tablo 23: V. Grup Skar Sonuçları

Tablodan da görüleceği gibi, V. Grupta bulunan hayvanların yarısında (%50; 3 hayvan) skar formasyonu olmayan dura mater gözlemlenirken (resim 15), %33,3’ünde (2 hayvan) skar dokusu ile dura mater arasında sadece ince fibröz bantları gözlemlenmiş, %16,7’sinde ise (1 hayvan) laminektomi defektinin 2/3’ den daha az bir alanında skar dokusu bulunmuştur.



Resim 15. Grup 5: Skar formasyonu olmayan dura mater (Trikrom, x40).

4.1.6. VI. GRUP

VI. grupta bulunan toplam altı hayvana ilişkin değerlendirmelerin frekans analizi sonuçları Tablo 24, 25, 26 ve 27’de verilmiştir.

	Frekans	Yüzde (%)
Yok	1	16,7
Var	5	83,3
Toplam	6	100,0

Tablo 24: VI. Grup Yabancı Cisim Etkileşimi Sonuçları

Grubun yabancı cisim etkileşimi sonuçları incelendiğinde, hayvanların geneline yakınında (%83,3; 5 hayvan) yabancı cisim etkileşiminin olduğu görüldü. Bir hayvanda ise (%16,7) yabancı cisim etkileşimi yoktu. Grubun inflamatuvar hücre sonuçları Tablo 25’te verilmiştir.

	Frekans	Yüzde (%)
Grade 2	3	50,0
Grade 3	3	50,0
Toplam	6	100,0

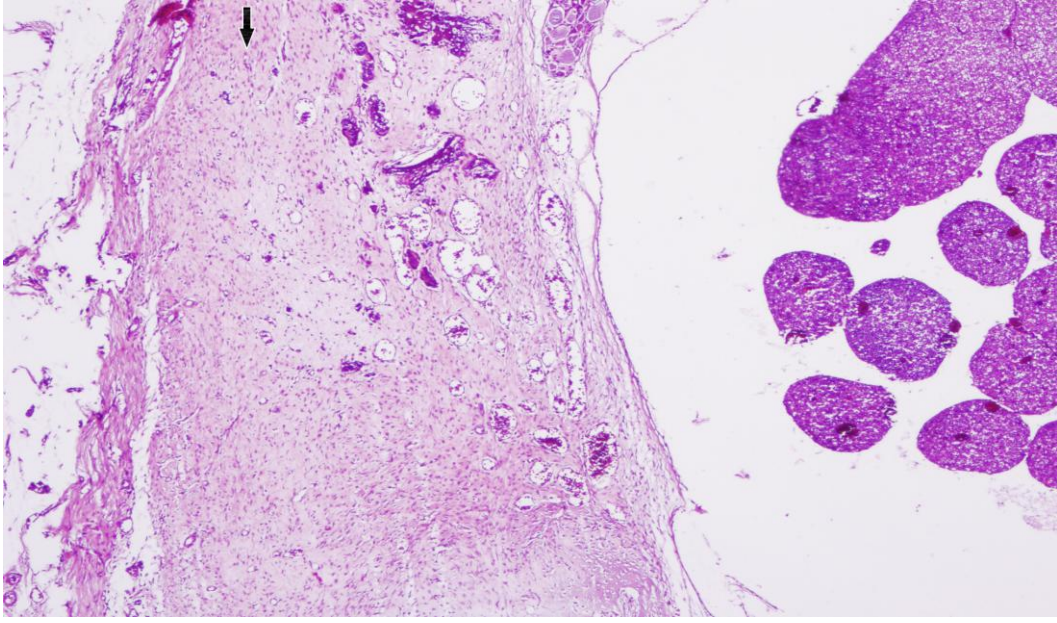
Tablo 25: VI. Grup İnflamatuvar Sonuçları

Grubun inflamatuvar sonuçlarını veren Tablo 4.14'te de görüldüğü gibi, hayvanların yarısında (50,0; 3 hayvan) 400 büyütmede 11-50 arası inflamatuvar hücre bulunurken, geri kalan yarısında ise 50 ve üzeri inflamatuvar hücre gözlemlendi. Grubun fibroblast hücre yoğunluğu sonuçları Tablo 26'da verilmiştir.

	Frekans	Yüzde (%)
Grade 1	4	66,7
Grade 2	2	33,3
Toplam	6	100,0

Tablo 26: VI. Grup Fibroblast Hücre Yoğunluğu Sonuçları

Grubun fibroblast hücre yoğunluğu sonuçlarına göre (Tablo 26), hayvanların %66,7'sinde (4 hayvan) 400 büyütmede her alanda 0-10 fibroblast bulunurken, %33,3'ünde ise (2 hayvan) 11-50 fibroblast bulunmaktaydı (resim 16). Grubun skar sonuçları Tablo 27'de verilmiştir.



Resim 16. Grup 6: Grade 2 inflamatuvar hücre yoğunluğu ve fibroblastik hücre proliferasyonu (HE, x20).

	Frekans	Yüzde (%)
Grade 0	2	33,3
Grade 1	2	33,3
Grade 2	2	33,3
Toplam	6	100,0

Tablo 27: VI. Grup Skar Sonuçları

Grubun skar değerleri incelendiğinde, VII. Gruba benzer şekilde, hayvanların %33,3'ünde (2 hayvan) skar dokusu yok iken, %33,3'ünde skar dokusu ile dura mater arasında sadece ince fibröz bantlar, %33,3'ünde ise laminektomi defektinin 2/3' den daha az bir alanında skar dokusu bulunmaktaydı.

4.1.7. VII. GRUP

VII. grupta bulunan toplam altı hayvana ilişkin değerlendirmelerin frekans analizi sonuçları Tablo 28, 29, 30 ve 31'de verilmiştir.

Frekans	Yüzde (%)
----------------	------------------

Yok	2	33,3
Var	4	66,7
Toplam	6	100,0

Tablo 28: VII. Grup Yabancı Cisim Etkileşimi Sonuçları

VII. grupta bulunan deneklerin %33,3'ünde yabancı cisim etkileşimi görülmezken, yabancı cisim etkileşimi görülen hayvan sayısı, Tablo 28'de de gösterildiği gibi, 4'tü (% 66,7). Gruba ilişkin inflamatuvar sonuçları Tablo 29'da verilmiştir.

	Frekans	Yüzde (%)
Grade 2	3	50,0
Grade 3	3	50,0
Toplam	6	100,0

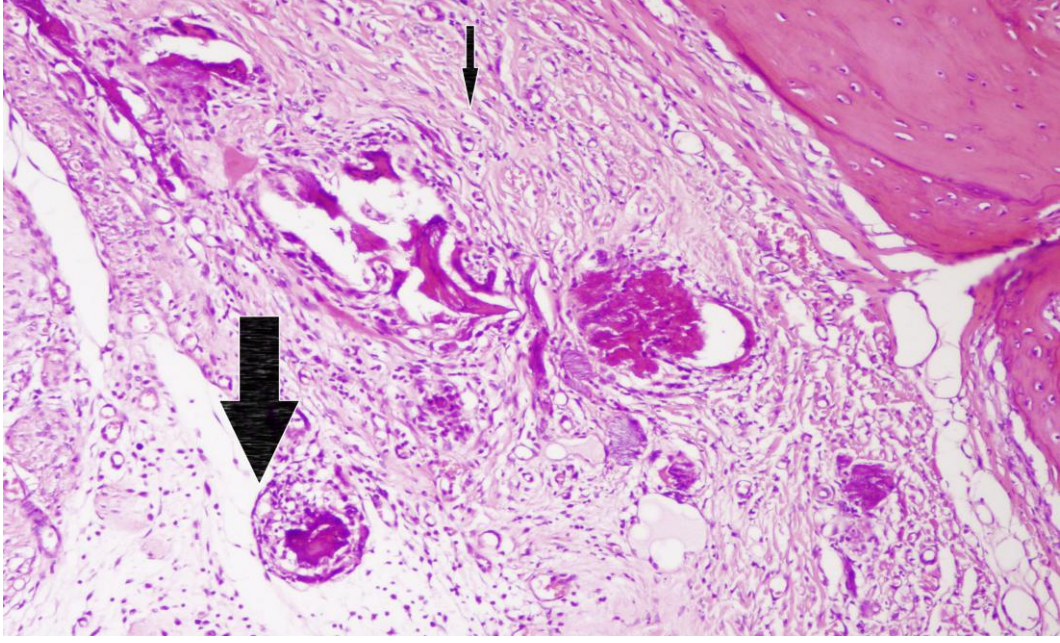
Tablo 29: VII. Grup İnflamatuvar Sonuçları

Gruba ilişkin inflamatuvar sonuçları incelendiğinde (Tablo 29), 400 büyütmede 11-50 arası inflamatuvar hücre görülen hayvan sayısı (%50; 3 hayvan), 50'den fazla inflamatuvar hücre görülen hayvan sayısı (%50; 3 hayvan) eşit olarak gözlemlendi. Gruba ilişkin fibroblast hücre yoğunluğu sonuçları Tablo 30'da verilmiştir.

	Frekans	Yüzde (%)
Grade 1	2	33,3
Grade 2	4	66,7
Toplam	6	100,0

Tablo 30: VII. Grup Fibroblast Hücre Yoğunluğu Sonuçları

Tablodaki verilerden de görüleceği gibi, grubun %33,3'ünde (2 hayvan) 400 büyütmede 0-10 arası fibroblast gözlemlenirken, %66,7'sinde ise (4 hayvan) 11-50 arası fibroblast gözlemlendi (resim 17). Gruba ilişkin skar bulguları Tablo 31'de verilmiştir.

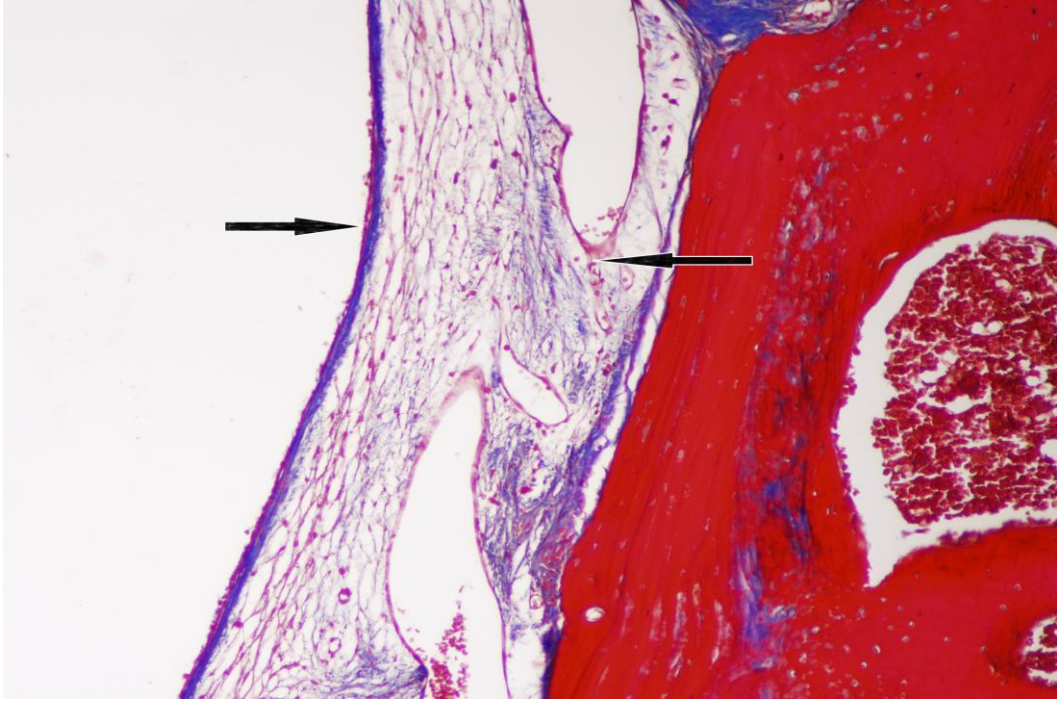


Resim 17. Grup 7: İnce ok; Grade 2 inflamatuvar hücre yoğunluğu ve fibroblastik hücre proliferasyonu, kalın ok; Yabancı cisim dev hücrelesi (HE, x100).

	Frekans	Yüzde (%)
Grade 0	2	33,3
Grade 1	2	33,3
Grade 2	2	33,3
Toplam	6	100,0

Tablo 31: VII. Grup Skar Sonuçları

Grubun skar değerleri incelendiğinde, hayvanların %33,3'ünde (2 hayvan) skar dokusu yok iken, %33,3'ünde skar dokusu ile dura mater arasında sadece ince fibröz bantlar, %33,3'ünde ise laminektomi defektinin 2/3' den daha az bir alanında skar dokusu bulunmaktaydı (resim 18).



Resim 18. Grup 7: Epidural bölgede ince fibröz bantların bulunması (Grade 1) (Trikrom, x40).

4.2. FARK ANALİZLERİ

Çalışmanın bu bölümünde, yabancı cisim etkileşimi, inflamatuvar hücre yoğunluğu, fibroblast hücre yoğunluğu ve skar değerlerine göre grupların kıyaslanmasına yer verildi. Örneklemin küçük olması nedeniyle, nonparametrik dağılıma uygun olan testlerden “2-related samples” (iki ilişkili örneklem) testi olan Wilcoxon Signed Ranks Testi $\alpha=0,05$ anlamlılık düzeyinde uygulandı. Sonuçlar rapor edilerek, aradaki farklar üzerinde duruldu.

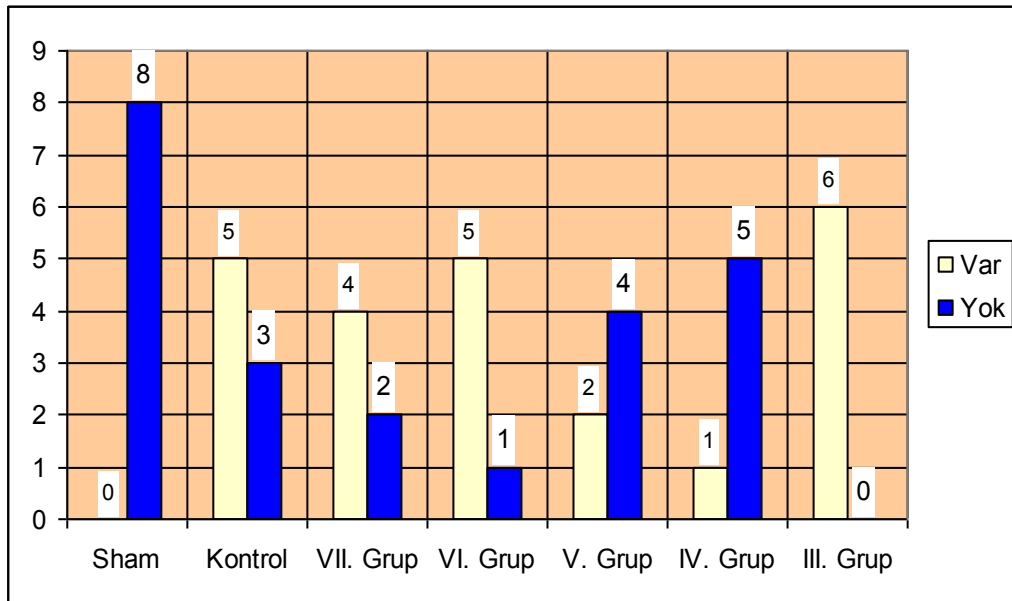
4.2.1. YABANCI CİSİM ETKİLEŞİMİNE GÖRE GRUPLAR ARASI FARKLAR

Araştırmada kullanılan gruplara ilişkin yabancı cisim etkileşimi sonuçları Tablo 32’de verilmiştir.

Grup	Yabancı Cisim Etkileşimi			
	Var		Yok	
	n	%	n	%
Sham	-	-	8	100,0
Kontrol	5	62,5	3	37,5
III. Grup	6	100,0	-	-
IV. Grup	1	16,7	5	83,3
V. Grup	2	33,3	4	66,7
VI. Grup	5	83,3	1	16,7
VII. Grup	4	66,7	2	33,3

Tablo 32: Yabancı Cisim Etkileşimine Göre Gruplar Arası Farklar

Tabloda görüldüğü gibi, Sham grubunda yabancı cisim etkileşimi görülmezken; kontrol, VII. Grup ve VI. Grupta bulunan hayvanların çoğunluğunda yabancı cisim etkileşimi görülmüş, V. ve IV. Grupta ise çoğunlukla etkileşim görülmemiştir. Üçüncü gruptaki hayvanların tamamında yabancı cisim etkileşimi görülmüştür. Yabancı cisim etkileşimine ilişkin bu dağılım, grafik 1’de gösterilmiştir.



Grafik 1: Yabancı Cisim Etkileşimine Göre Gruplar Arası Farklar

Gruplar arasındaki gözlemlenen bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığına ilişkin Wilcoxon Signed Ranks Testi sonuçları Tablo 33’de verilmiştir.

KIYAS GRUPLARI	Z	p
Kontrol-Sham	-2,236	0,025
Kontrol- III. Grup	-1,414	0,157
Kontrol- IV. Grup	-1,342	0,180
Kontrol- V. Grup	-1,000	0,317
Kontrol- VI. Grup	-1,000	0,317
Kontrol- VII. Grup	0,000	1,000
Sham- III. Grup	-2,449	0,014
Sham- IV. Grup	-1,000	0,317
Sham- V. Grup	-1,414	0,157
Sham- VI. Grup	-2,236	0,025
Sham- VII. Grup	-2,000	0,046
VII. Grup - III. Grup	-1,414	0,157
VII. Grup - IV. Grup	-1,342	0,180
VII. Grup - V. Grup	-0,816	0,414
VII. Grup- VI. Grup	-1,000	0,317
VI. Grup - III. Grup	-1,000	0,317
VI. Grup - IV. Grup	-1,633	0,102
VI. Grup - V. Grup	-1,342	0,180
V. Grup - III. Grup	-2,000	0,046
V. Grup - IV. Grup	-1,000	0,317
IV. Grup - III. Grup	-2,236	0,025

Tablo 33: Yabancı Cisim Etkileşimine İlişkin Wilcoxon Signed Ranks Testi Sonuçları-Referans: Kontrol

Tablo 33’te de görüleceği gibi, sadece kontrol grubu ile Sham grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($Z=-2,236$; $p<0,05$). Kontrol grubu ile diğer denek grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Dolayısıyla, denek gruplarına uygulanan müdahalelerin yabancı cisim etkileşimini değiştirmede etkili olmadığı görülmüştür. Sham grubunun referans alındığı karşılaştırmalarda, VII., VI ve III. Gruptaki yabancı cisim etkileşimleriyle Sham grubundaki yabancı cisim etkileşimi arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir. Kontrol grubu ile Sham grubu arasındaki fark ve kontrol grubunun diğer gruplarla arasındaki farkın analizi ile

tutarlı olan bu sonuçlara göre, üç grupta Sham grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir yabancı cisim etkileşimi farklılığı görülmüştür.

VII. grup ile diğer tüm gruplar arasındaki (Sham dışında) yabancı cisim etkileşiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir. VI. grupta yapılan kıyaslamada da, gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir. Yine burada da, referans değerleri ile tutarlı bir sonuç gözlemlenmiştir. V. grubun referans olduğu kıyaslamada, V. ve III. grup arasındaki yabancı cisim etkileşim farkının istatistiksel olarak anlamlı olduğu, fakat bu anlamlılık düzeyinin sınır değerinde olduğu görülmektedir. Yabancı cisim etkileşimi konusunda gruplar arası en büyük farklılık IV. ve III. grup arasında görülmüştür. Bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir yabancı cisim etkileşimi farkı gözlemlenmiştir.

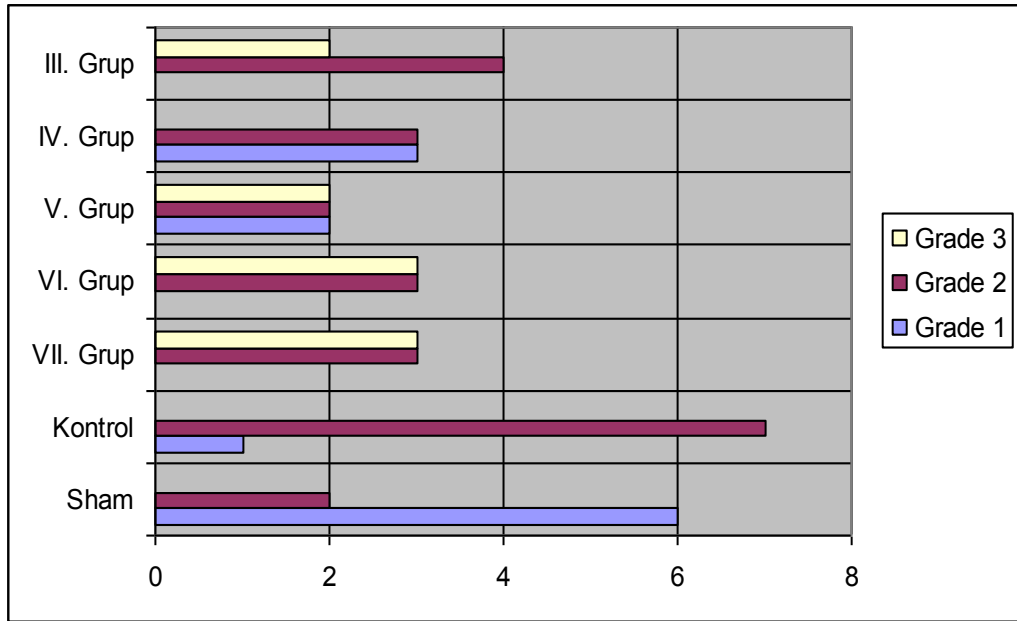
4.2.2. İNFLAMATUAR HÜCRE YOĞUNLUĞUNA GÖRE GRUPLAR ARASI FARKLAR

Araştırmada kullanılan gruplara ilişkin inflamatuvar hücre yoğunluğu sonuçları Tablo 34’te verilmiştir.

Grup	İnflamatuvar Hücre Yoğunluğu					
	Grade 1		Grade 2		Grade 3	
	N	%	n	%	n	%
Sham	6	75,0	2	25,0	-	-
Kontrol	1	12,5	7	87,5	-	-
III. Grup	-	-	4	66,7	2	33,3
IV. Grup	3	50,0	3	50,0	-	-
V. Grup	2	33,3	2	33,3	2	33,3
VI. Grup	-	-	3	50,0	3	50,0
VII. Grup	-	-	3	50,0	3	50,0

Tablo 34: İnflamatuvar Hücre Yoğunluğuna Göre Gruplar Arası Farklar

İnflamatuar hücre yoğunluğuna göre gruplar arası farklar incelendiğinde (Tablo 34), Sham grubunda Grade 1 tipi yoğunluk ön planda bulunurken, kontrol grubu ve III. Grupta Grade 2 tipi çoğunluktadır. VII. ve VI. Gruplarda Grade 2 ve Grade 3 tipi eşit olarak bulunurken, IV. Grupta ise Grade 1 ve Grade 2 tipinin eşit bulunduğu görülmüştür. İnflamatuar hücre yoğunluğuna ilişkin bu dağılım, grafik 2’de gösterilmiştir.



Grafik 2: İnflamatuar Hücre Yoğunluğuna Göre Gruplar Arası Farklar

Gruplar arasındaki gözlemlenen bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığına ilişkin Wilcoxon Signed Ranks Testi sonuçları Tablo 35’te verilmiştir.

KIYAS GRUPLARI	Z	P
Kontrol-Sham	-2,236	0,025
Kontrol- III. Grup	-1,414	0,157
Kontrol- IV. Grup	-1,732	0,083
Kontrol- V. Grup	0,000	1,000
Kontrol- VI. Grup	-1,732	0,083
Kontrol- VII. Grup	-1,732	0,083
Sham- III. Grup	-2,121	0,034
Sham- IV. Grup	-0,577	0,564
Sham- V. Grup	-2,000	0,046
Sham- VI. Grup	-2,070	0,038
Sham- VII. Grup	-2,333	0,020
VII. Grup - III. Grup	-0,577	0,564
VII. Grup - IV. Grup	-1,857	0,063
VII. Grup - V. Grup	-1,732	0,083
VII. Grup- VI. Grup	0,000	1,000
VI. Grup - III. Grup	-0,577	0,564
VI. Grup - IV. Grup	-1,857	0,063
VI. Grup - V. Grup	-1,342	0,180
V. Grup - III. Grup	-0,816	0,414
V. Grup - IV. Grup	-1,000	0,317
IV. Grup - III. Grup	-2,236	0,025

Tablo 35: İnflamatuar Hücre Yoğunluğuna İlişkin Wilcoxon Signed Ranks Testi Sonuçları-Referans: Kontrol

Yine burada da, Sham grubu ile kontrol grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($Z=-2,236$; $p<0,05$), diğer denek grupları ile kontrol grubu arasındaki farkın ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir ($p>0,05$). Dolayısıyla deneklere verilen tedavi yönteminin inflammatuar hücre yoğunluğu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır.

Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmayışı ve Sham grubu ile kontrol grubu arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bulunan farka paralel olarak, IV. Grup dışındaki tüm grupların inflammatuar hücre yoğunlukları Sham grubundan anlamlı bir şekilde farklıdır. Bu farkın en fazla VII. grupta, en az ise V. grupta olduğu görülmektedir.

VII. grup referans alındığında, diğer gruplar ile arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir. Özellikle VI. Ve VII. gruplar arasında Wilcoxon Signed Rank Z değerinin hesaplanmadığı görülmektedir. Değerlerin dağıldığı Tablo 35’te de görüleceği gibi, iki grubun da inflamatuvar hücre yoğunluğu dağılımları eşittir. Bu nedenle aradaki farkın sıfır olduğu kabul edilmektedir ve p değeri 1,000 olarak bulunmuştur. Tablodan da görüleceği üzere, VI. Grup ile V, IV ve III. grubun inflamatuvar hücre yoğunluğu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). V. grup ile IV. Ve III. grup arasında, inflamatuvar hücre yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. İnflamatuvar hücre yoğunluğu farklarında da, istatistiksel olarak anlamlı bulunan tek gruplar IV. ve III. gruplardır.

4.2.3. FİBROBLAST HÜCRE YOĞUNLUĞUNA GÖRE GRUPLAR ARASI FARKLAR

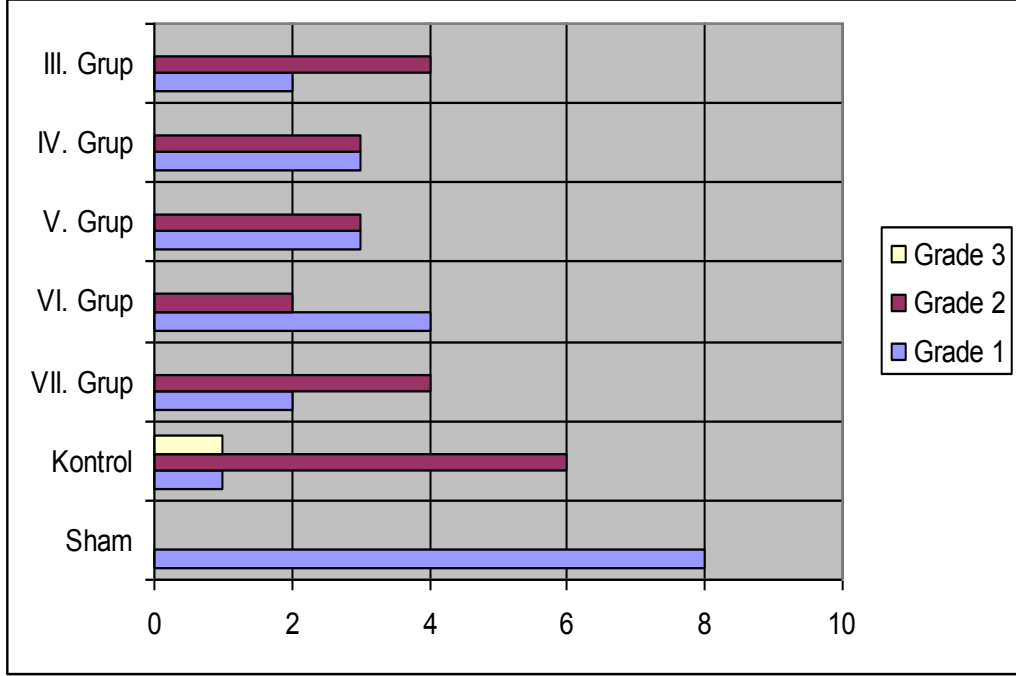
Araştırmada kullanılan gruplara ilişkin fibroblast hücre yoğunluğu sonuçları Tablo 36’da verilmiştir.

Grup	Fibroblast Hücre Yoğunluğu					
	Grade 1		Grade 2		Grade 3	
	N	%	n	%	n	%
Sham	8	100,0	-	-	-	-
Kontrol	1	12,5	6	75,0	1	12,5
III. Grup	2	33,3	4	66,7	-	-
IV. Grup	3	50,0	3	50,0	-	-
V. Grup	3	50,0	3	50,0	-	-
VI. Grup	4	66,7	2	33,3	-	-
VII. Grup	2	33,3	4	66,7	-	-

Tablo 36: Fibroblast Hücre Yoğunluğuna Göre Gruplar Arası Farklar

Grupların genelinde Grade 3 tipi fibroblast hücre yoğunluğu gözlemlenmezken, bu tipin sadece kontrol grubunda %12,5 oranında görüldüğü rapor edilmiştir. Bunun yanında, Sham grubunun tamamında Grade 1 tipi gözlemlenirken, VI. Grupta da bu tipin yüksek olduğu görülmektedir. V. ve IV.

Gruplarda; ayrıca VII. ve III. gruplarda benzer fibroblast hücre yoğunluğu gözlemlenmiştir. Fibroblast hücre yoğunluğuna ilişkin bu dağılım, grafik 3'te gösterilmiştir.



Grafik 3: Fibroblast Hücre Yoğunluğuna Göre Gruplar Arası Farklar

Gruplar arasındaki gözlemlenen bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığına ilişkin Wilcoxon Signed Ranks Testi sonuçları Tablo 37'de verilmiştir.

KIYAS GRUPLARI	Z	p
Kontrol-Sham	-2,530	0,011
Kontrol- III. Grup	-1,414	0,157
Kontrol- IV. Grup	-1,732	0,083
Kontrol- V. Grup	-1,342	0,180
Kontrol- VI. Grup	-1,633	0,102
Kontrol- VII. Grup	-1,000	0,317
Sham- III. Grup	-2,000	0,046
Sham- IV. Grup	-1,732	0,083
Sham- V. Grup	-1,732	0,083
Sham- VI. Grup	-1,414	0,157
Sham- VII. Grup	-2,000	0,046
VII. Grup - III. Grup	0,000	1,000
VII. Grup - IV. Grup	-0,577	0,564
VII. Grup - V. Grup	-1,000	0,317
VII. Grup- VI. Grup	-1,414	0,157
VI. Grup - III. Grup	-1,000	0,317
VI. Grup - IV. Grup	-0,577	0,564
VI. Grup - V. Grup	-1,000	0,317
V. Grup - III. Grup	-0,447	0,655
V. Grup - IV. Grup	0,000	1,000
IV. Grup - III. Grup	-1,000	0,317

Tablo 37: Fibroblast Hücre Yoğunluğuna İlişkin Wilcoxon Signed Ranks Testi Sonuçları- Referans: Kontrol

Yine burada da, sadece kontrol grubu ile Sham grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($Z=-2,530$; $p<0,05$), kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0,05$) görülmüştür.

Tablo 37 incelendiğinde, VII. ve III. grubun aynı fibroblast hücre yoğunluğu değerlerine sahip olduğu görülecektir. Dolayısıyla Sham grubunun referans alındığı kıyaslamalarda da, yalnızca bu iki grup arasında ve aynı büyüklükte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir. Diğer gruplar ile Sham grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.

Tablodan da görüleceği gibi, VII. grup ile diğer gruplar arasındaki fibroblast hücre yoğunluğu farkları istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0,05$). Yine burada da, VII ve III. grupların kıyas değerleri hesaplanamamıştır, çünkü gruplar aynı dağılıma sahiptir. VI. grup ile V, IV ve III. gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fibroblast yoğunluğu gözlemlenmemiştir ($p>0,05$). Burada da, V. ve III. gruplar ile VI. Grup arasındaki fark değerleri aynı çıkmıştır. V. grup ile IV. ve III. gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fibroblast hücre yoğunluğu gözlemlenmemiştir ($p>0,05$).

Yabancı cisim etkileşimi ve inflamatuvar hücre yoğunluğunda görülen anlamlı farklılık, bu iki grubun fibroblast hücre yoğunlukları arasındaki farkta gözlemlenmemiştir.

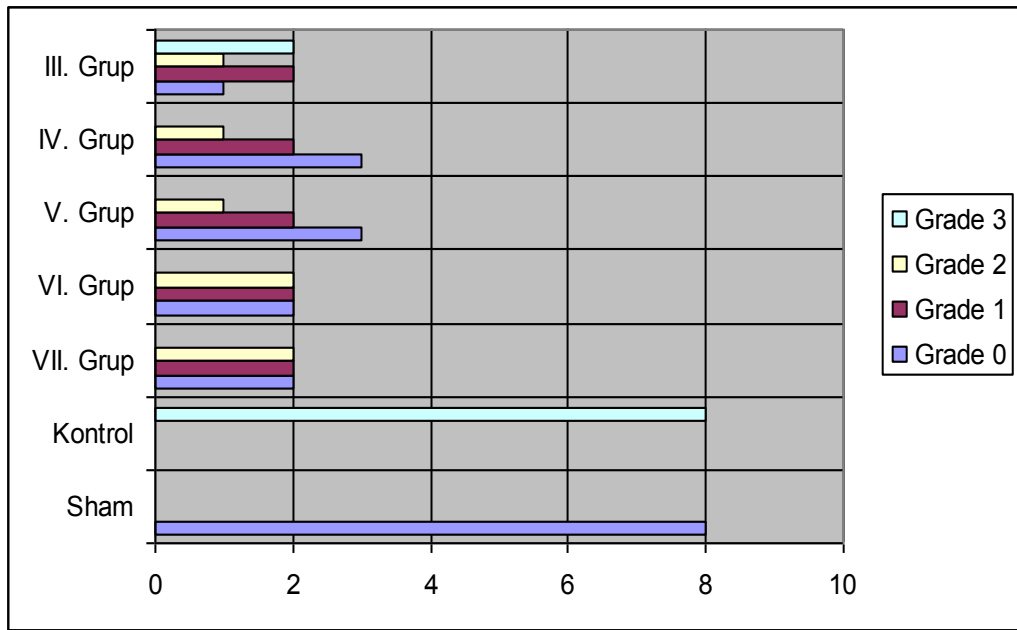
4.2.4. SKAR DEĞERLERİNE GÖRE GRUPLAR ARASI FARKLAR

Araştırmada kullanılan gruplara ilişkin skar değeri sonuçları Tablo 38’de verilmiştir.

Grup	Skar oluşumu							
	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sham	8	100,0	-	-	-	-	-	-
Kontrol	-	-	-	-	-	-	8	100,0
III. Grup	1	16,7	2	33,3	1	16,7	2	33,3
IV. Grup	3	50,0	2	33,3	1	16,7	-	-
V. Grup	3	50,0	2	33,3	1	16,7	-	-
VI. Grup	2	33,3	2	33,3	2	33,3	-	-
VII. Grup	2	33,3	2	33,3	2	33,3	-	-

Tablo 38: Skar Değerlerine Göre Gruplar Arası Farklar

Skar değerlerine ilişkin dağılım incelendiğinde, Sham ve kontrol grubu arasındaki ciddi farklılık dikkati çekmektedir. Bunun yanında VII. ve VI. Grupların Grade 0, 1 ve 2 tiplerinde eşit dağılımla birbirlerine benzediği görülmektedir. Yine V. ve IV. Gruplarda da bu üç skar tipinin benzer bir dağılıma sahip olduğu görülmektedir. Tüm skar tipleri ise sadece III. Grupta gözlemlenmiştir. Skar oluşumuna ilişkin bu dağılım, grafik 4’te gösterilmiştir.



Grafik 4: Skar Değerlerine Göre Gruplar Arası Farklar

Gruplar arasındaki gözlemlenen bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığına ilişkin Wilcoxon Signed Ranks Testi sonuçları Tablo 39’da verilmiştir.

KIYAS GRUPLARI	Z	p
Kontrol-Sham	-2,828	0,005
Kontrol- III. Grup	-1,841	0,066
Kontrol- IV. Grup	-2,232	0,026
Kontrol- V. Grup	-2,232	0,026
Kontrol- VI. Grup	-2,220	0,026
Kontrol- VII. Grup	-2,220	0,026
Sham- III. Grup	-2,041	0,041
Sham- IV. Grup	-1,633	0,102
Sham- V. Grup	-1,633	0,102
Sham- VI. Grup	-1,857	0,063
Sham- VII. Grup	-1,857	0,063
VII. Grup - III. Grup	-0,962	0,336
VII. Grup - IV. Grup	-0,816	0,414
VII. Grup - V. Grup	-0,743	0,458
VII. Grup- VI. Grup	0,000	1,000
VI. Grup - III. Grup	-1,069	0,285
VI. Grup - IV. Grup	-0,552	0,581
VI. Grup - V. Grup	-0,743	0,458
V. Grup - III. Grup	1,000	0,098
V. Grup - IV. Grup	0,000	1,000
IV. Grup - III. Grup	-1,511	0,131

Tablo 39: Skar Değerlerine İlişkin Wilcoxon Signed Ranks Testi Sonuçları-Referans: Kontrol

Araştırmada, en fazla farkın bulunduğu kriter, skar değerleridir. Skar değerlerine göre, kontrol grubu ile Sham, VII., VI., V. ve IV. Grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($Z=-2,828$; $-2,220$; $-2,220$; $-2,232$; $-2,232$; sırasıyla ve $p<0,05$). Kontrol grubu ile III. Grubun skar değerleri arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Skar değerleri incelendiğinde, VII. ve VI. Gruplar ile V. ve IV. grupların aynı değerlere sahip oldukları görülmektedir. Dolayısıyla bu değerler tüm kıyaslamalara yansımaktadır. Sham grubunun referans alındığı kıyaslamalarda da, ikili grupların değerleri aynı olmak üzere, tüm gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir ($p>0,05$). Tablodaki verilerden

de görüleceği gibi, VII. grup ile VI, V, IV ve III. grubun skar değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir ($p>0,05$).

VI. grupta yapılan kıyaslamalarda da, istatistiksel olarak anlamlı bir skar değeri farklılığı gözlemlenmemiştir. Grubun V, IV. ve III. gruplar ile skar değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Yine burada da, V. grup ile IV ve III. grubun skar değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p>0,05$). Yine burada da, fibroblast hücre yoğunluğunda olduğu gibi, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p>0,05$). Genel olarak skar değerlerinin fark analizi değerlendirildiğinde, kontrol grubu ile III. grup dışındaki tüm grupların skar değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Gruplar arasındaki farkların analizinde ise anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir.

V. TARTIŞMA

Epidural fibrozis, operasyon sonrası operasyon sahasında aşırı skar oluşumudur. Bu dokunun nöral yapıları sarması ve sıkıştırması sonucu bel-bacak ağrıları ve nörolojik defisitler oluşabilmektedir. Operasyon sonrası 6 hafta içinde skar dokusu operasyon lojunu doldurur, bu süreye kadar oluşan doku daha gevşektir ve kolaylıkla diseke edilebilir. Operasyon sonrası dönem arttıkça skar dokusu daha sert, daha yapışık ve daha zor diseke edilir hale gelir. Genellikle operasyondan 8–12 hafta sonra başlayan ve giderek şiddetlenen bel ve bacak ağrıları, alt ekstremitelerde duyu ve motor defisitler, epidural fibrozisi akla getirir. (101).

Laminektomi sonrasında gelişen, epidural fibrozisin engellenmesine yönelik pek çok çalışma bulunmaktadır.

1974' de La Rocca ve arkadaşları 18 köpek üzerinde basit laminektomi yapmışlar. Köpekler operasyon sonrası üçüncü gün, birinci hafta, üçüncü hafta, altıncı hafta, dokuzcu hafta ve 12. hafta sonrasında dekapite edilmişler. Araştırmada Gelfoam kullanılarak sonuçlar karşılaştırılmış olup, aslında Gelfoam'ın skar oluşumunu engellemeye direk katkısının olmadığı, ancak interpoze membran olarak davrandığını ve ameliyet sonrası süre arttıkça fibrozis oluşumunun engellendiğini rapor etmişlerdir (106). Biz de çalışmamızda Triamsinolon asetonid'in skar oluşumunu engellemediğini gördük. Ayrıca La Rocca ve arkadaşları yaptıkları bu çalışmada epidural fibrozisin büyük kısmının erekör spina adalelerinden kaynaklanan fibroblastların epidural mesafedeki hematoma içine göç ederek yoğun skar dokusu oluşturmasıyla geliştiğini bildirmişlerdir (106). Bu nedenle skar dokusunun yoğunluğunu azaltmak için cerrahi diseksiyonun az, hemostazın iyi olması gerekmektedir.

1978'de Barbera ve arkadaşları laminektomi sonrası profilaksinin sağlanması için köpekler üzerinde yaptıkları çalışmada, 60 laminektomi sahası oluşturmuşlar. Araştırmada köpekler 10'arlı olarak altı gruba ayrılmış, ilk grup kontrol grubu olup, diğerlerine Oxichel, Silastic, Dacron, metil methacrylat ve Kiel kemik grefti verilmiş (117). İki aylık sürenin sonunda, suboccipital myelografi yapılarak, farklı radyografik doku yoğunlukları ve hematoksilen, eozin, periyodik Shiff asidi ve Mason's trikrom kullanılarak dokular incelenmiş (117). Sadece akrilik plastik ve Kiel kemiğinin spinal kanal ile strain arasındaki skar oluşumunu engellediğini görmüşler. Bu nedenle araştırmacılara, laminektomi membranını önlemek için katı bariyer kullanımını önermişlerdir. Biz de çalışmamızda Triamsinolon asetonid'in skar oluşumunu engellemediğini ancak Clioquinol'ün skar oluşumunu engellediğini gördük. Ayrıca Barbera ve arkadaşları yaptıkları bu çalışma sonucunda, spinal kaslardan köken alan ve laminektomi defektini dolduran ana maddenin kollajen olduğunu ve miktarının skar dokusu boyutlarıyla orantılı olduğunu belirtmişlerdir (117).

1989'da Rocco ve arkadaşları laminektomi sonrası oluşan fibrozis tedavisi için epidural steroid, epidural morfin ve epidural steroid ile morfin karışımını uyguladıkları çalışmalarında, laminektomi sonrası bel ağrısında steroid sonrası epidural morfin enjeksiyonunun etkili olduğunu rapor etmişlerdir (106). Araştırmada en az bir önemli laminektomi uygulaması geçirmiş olan ve bel ağrısı semptomları devam eden 22 hastaya 50 mg epidural olarak lidocaine ve randomize olarak 1.75 mg triamsinolon diasetat; 2.8 mg morfin ve morfin steroid karışımını birer ay arayla üç ay sürede uygulamışlar. Her bir gruptan beş ila yedi hasta bir aydan az sürede ağrısından kurtulmuş. Ancak Triamsinolon ve morfin verilen grupta yaşamsal tehlikesi olan solunum depresyonu görülmüş. Morfin'in tek başına kullanımı ya da eser miktarda triamsinolonla kullanımının laminektomi sonrası bel ağrısını önlemede uygun olmadığı görülmüş (106). Daha eski bir çalışmada, Angelo ve arkadaşları, laminektomi sonrası ağrı sendromunda, morfinin tek başına ya da Triamsinolon kombinasyonu ile birlikte kullanımının uygun olmadığını rapor etmişler (115). Biz de çalışmamızda Triamsinolon

asetonid'in epidural fibrozisi engellemediğini ancak Clioquinol ile kombine edildiğinde fibrozisin engellenebileceğini gördük.

1995'de Pospiech ve arkadaşları laminektomi ile 30 köpekte üç farklı seviyede epidural skar oluşturmuşlar, böylece çalışma için uyumlu 90 ameliyat segmenti elde edilmiş. Bu segmentlerden 18 tanesine 10 mg triamsinolone verilerek histolojik olarak incelenmiş. Belirgin skarlaşma, kontrol gurubundaki (sadece laminektomi yapılan) 13 örnekten 12'sindeki ile kıyaslandığında 1-3 hafta arasında 12 segmentte görülmüş. Ağır skatris kontrol grubundaki 5 örnekten 1'inde ve 6 ay steroid uygulanan 6 örnekten sadece birinde bulunmuş (27). Biz çalışmamızda steroidlerin böyle bir etkisini görmedik.

1998'de Şenel ve arkadaşları laminektomi sonrası epidural yapışıklığın önlenmesinde silikon mesh kullanımını inceledikleri çalışmalarında, epidural fibrozisin önlenmesi için serbest yağ greftleri ve silikon meshin etkinliğini incelemişler (116). Araştırmada 12 adet Yeni Zelanda tipi beyaz erkek tavşan kullanılarak, silikon mesh, yağ grefti ve kontrol grubu oluşturulmuş. Araştırma sonuçlarına göre silikon mesh ile yağ grefti ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olduğu, yağ grefti ile kontrol grubu arasında ise anlamlı bir farklılığın olmadığı görülmüş. Silikon mesh grubu ile kontrol grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmiş (116).

2001 de Nelson ve Landau intraspinal steroidlerin geçmişi, etkileri, yan etkileri ve risklerini değerlendirdikleri çalışmalarında, Gıda ve İlaç Yönetimi raporlarını incelemişler (118). Çalışmalarında raporları inceleyerek beş soruya yanıt aramışlar. Bunlar: i. İntraspinal steroid terapilerinin bel ağrısı ya da radiküler sendromlarda etkili olup olmadığını; ii. Epidural fibrozis için epidural enjeksiyonun hala tercih edilip edilmediğini; iii. Güncel steroid formüllerin toksik olup olmadığını; iv. Epidural steroid enjeksiyonunun risklerini ve v. Hastalara verilmesi gereken prosedür ve bilgiyi araştırmışlardır. Araştırmada meta analizi yapılarak, 1953 yılından 1998 yılına kadarki çalışmalar incelenmiş ve i. İntraspinal steroid terapisinin etkili olmadığı; ii. Enjeksiyon sonrası %40'lık bir

hastada istenmeyen etkilerin görüldüğü; iii. Polietilen glukol, benzil alkol ve benzalkonyum kloridin intraarteriyal uygulamasının nörotoksik etki yapabileceğini ve bu alanda araştırma yapılmasının gerektiğini; iv. Epidural infüzyonun erken ya da geç dönemde ağrıya sebep olabileceğini, arachonoidlerin ise ciddi spinal efeksiyon ya da kalıcı nörolojik sorunlara yol açacağını ve v. Hastaların epidural steroid enjeksiyonu sonrası ağrıdan kurtulmaları açısından yeterli kanıtın olmadığı, spinal kord, sinir kökleri ya da periferik sinirlerde nadir de olsa risk olduğunu bilmeleri gerektiğini not etmişlerdir (118).

2006'da Sehime ve arkadaşları laminektomi sonrası oluşan epidural fibrozisi önlemek için okside rejenere selüloz kullandıkları araştırmalarında, absorbant selülozun adhezyon bariyeri olarak etkisini araştırmışlar (113). Araştırmada 25 Yeni Zelanda tavşanı kullanılmış olup, L3 ve L5 vertebraalarında laminektomi yapılmış. L3 laminektomi grubunda dura mater adhezyon bariyeri ile kaplanmış, L5 laminektomi grubu ise kontrol grubu olarak seçilmiş (113). Operasyon sonrası 28. günde denekler kesilmiş ve lumbar spin ayrılarak yerine 72 saat süreyle nötral ve tamponlu formalin çözeltisi eklenerek 5 ile 7 mikron metre kesitler alınmış, hematoksilin, eosin ve Mason's trikrom boya ile çift yönlü kör olarak epidural fibrozis ölçülmüş. Epidural fibrozis 1'den dörde kadar derecelendirilmiş ve fark analizi için Wilcoxon signed rank testi yapılmış (113). Test sonuçlarına göre birinci grupta 19 laminektomi bölgesinde epidural fibrozis minimum olup, 6 yerde ise orta derecede bulunmuş (113). İkinci grupta ise 8 yerde orta derecede fibröz doku görülürken, 17 yerde ise geniş fibröz dokuya rastlanmış olup, gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (113).

2011'de Farroki ve arkadaşları ratlarda laminektomi sonrası oluşan peridural fibrozisi önlemek için metilen mavisi kullandıkları araştırmalarında, 75 Sparague-Dawley tipi erkek yetişkin rat kullanarak, her biri 15 rat içeren beş gruba böldükleri ratlara L5-L6 laminektomi uygulamışlardır (114). A ve B grupları kontrol grubu olarak belirlenmiş olup, B grubuna normal salin uygulanmış. C, D ve E gruplarına sırasıyla 0,1 mL; 0,5 mL; 1 mL ve 2 mL yüzde derişimli metilen mavisi uygulanmış (114). Araştırma sonuçlarına göre A ve B gruplarındaki beş

ratta peridural fibrozis gözlemlenmezken, C ve D grubunda iki ratta gözlemlenmiş. Dozun en fazla olduğu E grubunda ise metilen mavisi peridural fibrozisi engelleme özelliği kaybolmuş. Araştırma sırasında metilen mavisi uygulaması iyileşme, nörolojik defisit ve serebrospinal sıvı kaçağına neden olmamış (114). Biz de çalışmamızda Clioquinol'ün epidural fibrozisi engellediğini gördük.

Çalışmamızda epidural fibrozisin objektif olarak değerlendirilebilmesi için; yabancı cisim reaksiyonu, inflamatuvar hücre yoğunluğu, fibroblast yoğunluğu ve skar oluşumu gibi histopatolojik kriterler kullanıldı.

Biz çalışmamızda Clioquinol'ün metal şelatlama özelliğinden yararlanmayı, skar dokusu ve bunun yapısındaki kollajen sentezi ara basamaklarında bulunan metalleri şelatlamasını ve bu sayede epidural fibrozisin engellenmesini hedefledik. Ayrıca Clioquinol'ün, antinörodejeneratif bir ilaç olması ve spesifik reaktif oksijen radikallerinin moderasyonunu sağlaması ile inflamatuvar süreci sınırlandırması ve sinir dokuda oluşabilecek ikincil hasarları da önlemesi bu sayede de yabancı cisim reaksiyonu, inflamatuvar hücre yoğunluğu, fibroblast yoğunluğu ve skar oluşumu parametrelerinin azaltılmasını hedefledik.

Çalışmada Triamsinolon asetonid'in antiinflamatuvar etkinlik ve kollojenaz aktivitesini artırarak yabancı cisim reaksiyonu, inflamatuvar hücre yoğunluğu, fibroblast yoğunluğu ve skar oluşumunun azaltılmasını hedefledik. Ancak böyle bir etki görülmedi.

Çalışmamızda yapılan histopatolojik incelemelerde triamsinolon asetonid'in, 10 mg/kg dozda tek başına kullanıldığında, tüm deneklerde yabancı cisim reaksiyonu geliştiği ve yabancı cisim reaksiyonunu sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artırdığı gözlemlendi. III. grup (Triamsinolon asetonid 10 mg/kg) ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark

bulunmamıştır. Bu sonuç Triamsinolon asetonid'in deneysel laminektomi sonrası gelişen yabancı cisim reaksiyonunu engellemediğini göstermektedir. Clioquinol'un 20 mg/kg dozda tek başına kullanıldığında deneysel laminektomi sonrası gelişen yabancı cisim reaksiyonunu engellediği gözlemlendi. IV. grup (Clioquinol 20 mg/kg) ile sham grubu karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. V., VI. ve VII. gruplar karşılaştırıldığında, V. grupta VI ve VII. gruba göre daha az yabancı cisim reaksiyonu görüldü, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. V. grubun sham grubu ile karşılaştırılmasında yabancı cisim reaksiyonu açısından aralarında istatistiksel bir fark olmadığı görüldü. III. Grupla V. Grup karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel bir fark olduğu görüldü. Bu sonuç 10 mg/kg Clioquinol'un yabancı cisim reaksiyonunu engellediğini gösterir. IV., V., VI. ve VII. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı, ancak en iyi sonuçların IV. Grupta olduğu görüldü.

İnflamasyon reaksiyonu, endojen veya eksojen uyarıların, vaskülarize dokularda oluşturduğu hasara karşı oluşan kompleks ve fizyolojik bir cevaptır.

Çalışmamızda yapılan histopatolojik incelemelerde III. grubun inflamatuvar hücre yoğunluğunu, sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artırdığı görüldü. IV. grubun sham grubu ile yapılan karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuç IV. grubun (20 mg/kg Clioquinol) inflamasyon reaksiyonunu anlamlı derecede azalttığını gösterir. Çalışmada ilaç kullanılan gruplar içinde sadece 20 mg/kg Clioquinol kullanılan grupta (IV. Grup) hiç grade 3 inflamatuvar hücre yoğunluğu görülmedi. V., VI. ve VII. gruplar karşılaştırıldığında ise inflamatuvar hücre yoğunluğu açısından, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Fibroblastlar bağ dokusu hücreleridir. Rejenere olamayan veya rejenerasyon yeteneği kısıtlı olan dokuların bütünlüğü bozulduğunda, bağ dokusu ile organize olarak iyileşirler ve fibrozis (skar) gelişir (84,85).

Çalışmamızda histopatolojik incelemelerde, III. grubun kontrol grubu ile karşılaştırılmasında fibroblast yoğunluğu açısından aralarında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sham grubu ile yapılan karşılaştırmada ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu durum III. grubun (10 mg/kg Triamsinolon asetonid) deneysel laminektomi sonrası gelişen epidural mesafedeki fibroblast yoğunluğunu azaltmadığını gösterir. IV. grup (Clioquinol 20 mg/kg) ile sham grubunun karşılaştırılmasında ise aralarında fibroblast yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. V., VI. ve VII. grupların, sham grubu ile karşılaştırılmalarında da fibroblast yoğunluğu açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Bu sonuç Clioquinol'ün 20 mg/kg lık dozda tek başına kullanımının daha yararlı olacağını göstermektedir. Ayrıca VII. Grupla (10 mg/kg Triamsinolon asetonid ve 40 mg/kg Clioquinol) sham grubu karşılaştırıldıklarında, fibroblast yoğunluğu açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu, yani VII. grubun fibroblast yoğunluğunu azaltmadığı görülmüştür.

Epidural fibrozis, operasyon sonrası operasyon sahasında aşırı skar oluşumudur. Ölü boşluk hacmi ile granülasyon dokusu arasında doğrudan ilişki vardır. Doldurulması gereken boşluk ne kadar geniş ise oluşacak skar dokusu da o kadar fazladır (101).

Çalışmamızda yapılan histopatolojik incelemelerde III. grup (10 mg/kg Triamsinolon asetonid) ile sham grubu karşılaştırıldığında, skar oluşumu açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü. Bu sonuç 10 mg/kg dozda Triamsinolon asetonid'in deneysel laminektomi sonucu gelişen epidural skar oluşumunu engelleyemediğini gösterir. Ayrıca, ilaç kullanılan gruplar içinde grade 3 skar dokusu bir tek bu grupta (III. grup) görüldü. IV. grup

(20 mg/kg Clioquinol) ile sham grubu karşılaştırıldığında, epidural skar oluşumu açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. IV. grup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise epidural skar oluşumu açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu sonuçlar 20 mg/kg dozda Clioquinol'ün deneysel laminektomi sonucu gelişen epidural skar oluşumunu engellediğini gösterir. V., VI. ve VII gruplar ile sham grubu karşılaştırıldığında, skar oluşumu açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Ayrıca kontrol grubu ile V., VI., VII. grupların karşılaştırılması sonucu aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Bu sonuç V., VI., VII. grupların da epidural skarı engellediklerini gösterir.

Yapılan histopatolojik incelemelerin sonuçlarına göre, dört parametreyi de anlamlı olarak azaltan yalnızca IV. gruptu (Clioquinol 20 mg/kg).

Sonuç olarak 20 mg/kg Clioquinol'ün deneysel laminektomi sonrası oluşan epidural fibrozisi önlediği söylenebilir.

VI. SONUÇLAR

1-Deneysel laminektomi sonrası epidural fibrozis gelişir.

2-Serum fizyolojik deneysel laminektomi sonrası oluşan epidural fibrozisi engelleyemez.

3-Triamsinolon asetonid 10 mg/kg dozda deneysel laminektomi sonrası oluşan epidural fibrozisi engelleyemez.

4-Clioquinol 20 mg/kg dozda deneysel laminektomi sonrası oluşan epidural fibrozisi engelleyebilir.

VII. ÖZET

Bel ağrısı en sık görülen sağlık problemlerindedir. Lomber disk hernisi bel ağrısının en sık sebebidir. Lomber disk hastalığında cerrahi tedavi sonrası yaklaşık %15 olguda ‘‘Başarısız Bel Cerrahisi Sendromu’’ (BBCS) gelişmektedir (13,14). Lomber disk hernisi cerrahisinin başarısızlığına neden olan en önemli sebeplerden biri de epidural fibrozistir.

Çalışmada Triamsinolon Asetonid ve Clipquinol’ün, ratlarda deneysel olarak oluşturulan laminektomi modelinde, epidural fibrozisin önlenmesindeki etkileri araştırıldı.

Çalışmada 7 farklı grupta toplam 46 adet winstar cinsi erkek rat kullanıldı. Deneklere ketamin ve xylazin anestezisi altında L3 ve L4 total laminektomi yapıldı. Sham grubundaki deneklere herhangi bir cerrahi işlem ve ilaç yapılmadı. Kontrol grubunda sahaya serum fizyolojik uygulandı. Üçüncü gruba intra operatif epidural triamsinolon asetonid 10 mg/kg dozda uygulandı. Dördüncü gruba intra operatif epidural clioquinol 20 mg/kg dozda uygulandı. Beşinci gruba intra operatif epidural triamsinolon asetonid 10 mg/kg dozda ve clioquinol 10 mg/kg dozda uygulandı. Altıncı gruba intra operatif epidural triamsinolon asetonid 10 mg/kg dozda ve clioquinol 20 mg/kg dozda uygulandı. Yedinci gruba ise intra operatif epidural triamsinolon asetonid 10 mg/kg dozda ve clioquinol 40 mg/kg dozda uygulandı. Denekler 6. haftanın sonunda ölümcül dozda intraperitoneal sodyum pentotal ile sakrifiye edildiler.

Sakrifiye edilen deneklerden hazırlanan patoloji preparatları hemotoksilen eozin ve Masson trikrom ile boyandı. Örneklemeler ışık mikroskopunda yabancı cisim reaksiyonu, inflamatuvar hücre yoğunluğu, fibroblast yoğunluğu ve skar oluşumu açısından değerlendirilerek semikantitatif skala ile skorlandı. Çıkan sonuçlara göre, Triamsinolon asetonid 10 mg/kg dozda deneysel laminektomi sonrası oluşan epidural fibrozisi önleyememiştir. Diğer taraftan Clinoquinol (20 mg/kg) deneysel laminektomi sonrası oluşan epidural fibrozisi anlamlı bir şekilde azaltmıştır. Laminektomi sonrası oluşan epidural fibrozisin önlenmesinde, Clinoquinol’ün kullanılabileceğini düşünüyoruz.

VIII. SUMMARY

Lumbar pain is one of the most frequently seen health problems. Lumbar disc hernia is the most common cause of lumbar pain. In lumbar pain disease, “Unsuccesfull Lumbar Surgery Syndrome” (ULSS) is seen on about 15% of patients (13, 14). One of the most important factor causing failure of Lumbar disc hernia surgery is epidural fibrosis.

In our study, investigated the effects of Triamcinolone Acetonid and Clioquinol for prevention of seen epidural fibrosis after experimental laminectomy on rats.

Total 46 winstar race male rats in 7 groups were used in the study. L3 and L4 total laminectomy were appiled to rats under anesthesia of ketamine and xylazin. Any surgical procedure or medical treatment was not given to the rats in Sham group. In the control group, normal saline was applied to the area. Intra operative epidural triamcinolone acetomid 10 mg/kg was applied to third group. Intra operative epidural Clioquinol 20 mg/kg was applied to fourth group. Intra operative epidural triamcinolone acetomid 10 mg/kg and Clioquinol 10 mg/kg were applied to fifth group. Intra operative epidural triamcinolone acetomid 10 mg/kg and Clioquinol 20 mg/kg were applied to sixth group. Finally, Intra operative epidural triamcinolone acetomid 10 mg/kg and Clioquinol 40 mg/kg were applied to seventh group. Subjects sacrificed using sodium pentotal at lethal dose at the end of the sixth week.

Pathology samples prepared from sacrificed subjects were painted with hemotoxilen eozine and Mason tricrome. Samples were evaulted for foreign substance reaction, inflamatory cell density, fibroblast cell density and scar forming under light microscope, and scored by using semicantitative scale. According to result, Triamsinolon asetomid (10mg/kg) coluld not prevent epidural fibrosis after experimental laminectomy. On the other hand, Clioquinol 20 mg/kg significantly decreased epidural fibrosis after experimental laminectomy. We think that Clioquinol maybe used to prevent of epidural fibrosis occurred after laminectomy.

IX. KAYNAKLAR

1. Frymoyer JW, Pope MH, Costanza MC, Rosen JC, Goggin JE, Wilder DG. Epidemiologic studies of low back pain. *Spine* 1980;5(5):419-423.
2. Kelsey JL, White AA. Epidemiology and impact of low back pain. *Spine* 1980;5(2):133-142.
3. Shekelle P. The epidemiology of low back pain. In: Giles LGF, Singer KP. *Clinical anatomy and management of low back pain*. Butterworth-Heinemann, Oxford 1997.
4. Battie MC and Bigos SJ: industrial back pain complaints: a broader perspective. *Orthopedic Clinics of North America*; 1991;22(2):273-282.
5. Frymoyer JW and Cats-Baril WL: An overview of the incidences and costs of low back pain. *Orthopedic Clinics of North America*; 1991;22(2):263-270.
6. Hlavin ML, Hardy RW: Lumbar disc disease. *Neurosurgery Quarterly*; 1991;1:29-53.
7. Heliovaara M, Knekt P, Aromaa A, Incidence and risk factors of herniated lumbar intervertebral disk or sciatica leading to hospitalization. *Chronic Dis.* 1987;40:251-258.
8. Fager CA: identification and management of radiculopathy. *Neurosurgery Clinics of North America*;1993;4(1):1-12.
9. Le Doux MS, Langford KH, Spinal Cord Stimulation For The Failed Back syndrome. *Spine* 1993;18(2):191-194.
10. Geisler FH, Prevention of epidural fibrosis: current methodologies. *Neurological Research* 1999;21(1):9-22.
11. Dvorak J, Gauchat MH, Valach L. The outcome of surgery for lumbar disc herniation. I.A 4-17 years' follow-up with emphasis on somatic aspects. *Spine*1988;13(12):1418-1422.
12. Davis RA. A long term outcome analysis of 984 surgically treated herniated lumbar discs. *J Neurosurg* 1994;80(23):415.
13. Caner H, Atalay B: Başarısız bel cerrahisi sendromu: Omurilik ve Omurga Cerrahisi. İkinci Baskı. Zileli M, Özer F (ed). Cilt 1, Meta Basımevi, İzmir, 2002;789-795.

14. Aydıncağk Ö. Ratlarda laminektomi sonrası ortaya çıkan epidural fibrozisin önlenmesinde Temozolamid'in etkisi. Uzmanlık tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 2007.
15. Sime PJ, O'Reilly KMA: Fibrosis of the lung and other tissues: New concepts in pathogenesis and treatment. *Clinical Immunol* 2001;99(3):308-319.
16. Temel GS, Öztürk Ç, Temiz A, Ersözlü S, Aydınlı U. A new material for prevention of epidural fibrosis after laminectomy. *J Spinal Disord Tech* 2006;19:270-275.
17. Ron AN, David KH, Dan UW, Jie Xu, Timothy PM and Paul GA. Prevention of Postlaminectomy epidural fibrosis using bioelastic materials. *Spine* 2003;28(15):1659-1665.
18. Görgülü A, Şimşek O, Çobanoğlu S, İmer M, Parsak T. The effect of epidural free fat graft on the outcome of lumbar disc surgery. *Nuerosurgical Review* 2004;27(3):181-184.
19. Bryant MS, Bremer AM, Nyugen TQ. Autogeneic fat transplants in the epidural space in routine lumbar spine: MR imaging assesment. *AJNR* 1988;9:169-178.
20. Prusick VR, Lint DS, Bruder J. Cauda Equina Syndrome as a complication of free epidural fat grafting. *J Bone Joint Surg* 1988;70-A(8):1256-1258.
21. Kemaloğlu S, Özkan U, Yılmaz F, Naş K, Gür A, Acemoğlu H, Karasu H, Çakmak E. Prevention of spinal epidural fibrosis by recombinant tissue plasminogen activator in rats. *Spinal Cord* 2003;41:427-431.
22. Doğulu F, Kurt G, Emmez H, Erdem O, Memiş L, Baykaner K, Çeviker N. Topical mitomycin C induced inhibition of postlaminectomy peridural fibrosis in rabbits. *J Neurosurg Spine* 2003;99(1):76-79.
23. Lee JY, Stenzel W, Ebel H, Wedekind C, Ernestus RI, Klug N. Mitomycin C in preventing spinal epidural fibrosis in a laminectomy model in rats. *J Neurosurg.* 2004 Jan;100(5):52.
24. Lee JY, Stenzel W, Löhr M, Stützer H, Ernestus RI, Klug N. The role of mitomycin C in reducing recurrence of epidural fibrosis after repeated operation in a laminectomy model in rats. *J Neurosurg Spine.* 2006 Apr;4(4):329.
25. Yıldız KH, Gezen F, İs M, Çukur S, Döşoğlu M. Mitomycin C, 5-fluorouracil and cyclosporin A prevent epidural fibrosis in an experimental laminectomy model. *Euro Spine J.* 2007 Sep;16(9):1525.

26. Kurt G, Lomber laminektomi sonrası ortaya çıkan peridural fibrosisin önlenmesinde ADCON-L ve 5-Fluorourasil'in etkinliklerinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 2002.
27. Pospiech J, Pajonk F, Stolke D. Epidural scar tissue formation after spinal surgery: an experimental study. *Euro Spine* 1995;4:213-219.
28. Naderi S, Zileli M, Özer AF. Omurga cerrahisinin tarihçesi: Omurga ve omurilik cerrahisi, Cilt 1, Zileli M, Özer AF (ed), 2. Baskı, 2002, Meta basım, İzmir, pp.1-13.
29. Wilkins RH: Neurosurgical classics I: American Association of Neurological Surgeons. Park Ridge, pp.1-5.
30. Marketos SG, Skiadas PK: Hippocrates. The father of spine surgery. *Spine* 1999;24:1381-1387.
31. Marketos SG, Skiadas PK: Galen: A Pioneer of spine research. *Spine* 1999;24:2358-2362.
32. Goodrich JT: History of spine surgery in the ancient and medieval worlds. *Neurosurg Focus* 2004;16(1): Article 2:1-13.
33. Aretaeus: The extant Works of Aretaeus the Cappodocian (transl Adams F). London: Sydenham Society, 1856
34. Albertsone CD, Naderi S, Benzel EC: History of spine surgery. In: Benzel EC (Ed.): Spine surgery. Techniques, complication avoidance and management. Second edition. Elsevier Churchill Livingstone 2005 Philadelphia, pp. 1-21.
35. Naderi S, Acar F, Mertol T, Arda MN: Functional anatomy of the spine by Avicenna in his eleventh century treatise Al-Qanun fi al-Tibb (The canons of Medicine). *Neurosurgery* 2003;52:1449-1453.
36. Spink MS, Lewis GL: Albucasis, On Surgery and instruments. A Definitive Edition of the Arabic text with English translation and commentary. London , The Wellcome Institute of the History of Medicine, 1973.
37. Pare A: Oeuvres. Paris, 1958;pp 528,551,559.
38. Sonntag VKH: History os spinal disorders. In: Menezes AH and Sonntag VKH (ed.s): Principles of spinal surgery. McGraw-Hill, 1996 New York, pp.3-23.
39. Krause F: Surgery of the brain and spinal cord based on personal experinces (transl. Haubold H, Thorek M). Rebman, New York, pp.1909-1912.

40. Naderi S, Acar F, Arda MN: History of spinal disorders and Cerrahiyetülhaniye: a review of a Turkish treatise written by Şerafeddin Sabuncuoğlu in 15. century. *J Neurosurg* 2002;96: 352-356.
41. Resnick D, Niwayama G. Degenerative: Diseases of the Spine. In: Resnick D, editör. *Bone and Joint Imaging*. Philadelphia; W.B. Saunders Company, 1992;413-439.
42. Rene Cailliet: *Understand your backache: A guide to prevention, treatment and relief*. 4th ed. Philadelphia; F.A. Davis Company, 1986.
43. Saal JA: Electrophysiologic evaluation of lumbar pain: establishing the rationale for therapeutic management. *Spine: State of the Art Reviews* 1986;1(1):21-28.
44. Kapandji I.A: *The physiology of the joints: The Trunk and the vertebral column*. 2nd ed. Edinburgh; Churchill Livingstone, 1974.
45. Urban JP, McMullin JF: Swelling pressure of the intervertebral disc: Influence of the proteoglycan and collagen contents. *MBiorheology* 1985; 22: 145-157.
46. Parke WW, Schiff DCM: The applied anatomy of the intervertebral disc. *Orthopedic Clinics of North America* 1971;34(2):325.
47. Naylor A: The biochemical changes in the human intervertebral disc in degeneration and nuclear prolapse. *Orthopedic Clinics of North America* 1971;2:343-358.
48. Oegema TR, Bradford DS, Cooper KM: Comparison of the biochemistry of proteoglycans isolated from normal, idiopathic scoliotic and cerebral palsypines. *Spine* 1983; 8:378-384.
49. Lollinshead WH: *Anatomy for surgeons*. 3rd ed. Philadelphia; JB Lippincott, 1982.
50. Kahanovitz N: *Diagnosis and treatment of low back pain*. New York; Raven Pres, 1991.
51. Cox J M: *Biomechanics of the Lumbar Spine*. In Cox J M, editors. *Low back pain: Mechanism, diagnosis and treatment*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1984.
52. Rene Cailliet: *Low Back Pain Syndrome*. 3rd ed. Philadelphia; F.A. Davis Company, 1983.
53. Van Schaik JPJ, Verbiest H, Van Schaik JDJ: The orientation of the laminae and facet joints in lower lumbar spine. *Spine* 1985; 20: 59-63.

54. Johnson EF, Berryman H, Mitchell R: Elastic fibres in the anulus fibrosus of the adult human lumbar intervertebral disc. *J Anat* 1985;143:57-63.
55. Mark S, Greenberg MD, Bozbuğa M (Çev) (1996) Nöroşirürji Elkitabı. *Handbook of Neurosurgery*, 1994;42(1):463.
56. Sinaki M, Mokri B. Low back pain and disorders of the lumbar spine. *Physical medicine and rehabilitation ed. Braddom R WB Saunders Company* 1996;813-850.
57. Simpson AK, Cholewicki J, Grauer J, Keskinbora K (Çev) (2006) Kronik Bel Ağrısı. *Current Pain Reports*, 1(3).
58. Quittan M. Management of back pain. *Disabil Rehabil*, 2002;24: 423-434.
59. Abenhaim L, Rossignol M, Valat JP, Nordin M, Avouac B, Blotman F et al. The role of activity in the therapeutic management of back pain. Report of the International Paris Task Force on Back Pain. *Spine*, 200;25(4):1-33.
60. Clauw DJ, Beary JF Bel Ağrısı. In: Paget SA, Gibofsky A, Beary JF (eds), Yazıcı Y, Erkan D, İnce A (Çev. Ed.) *Romatoloji ve Klinik Ortopedi El Kitabı Tanı ve Tedavi*. 4. Baskı, Nobel Matbaacılık, 2004;120-126.
61. Ketenci A. Kronik mekanik bel ağrısı bir hastalık mıdır? *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 1998;44(5):18-22.
62. Andersson GB. Epidemiological features of chronic low-back pain. *Lancet*, 1999;354:581-585.
63. Van Tulder M, Koes B, Bombardier C. Low back pain. *Best Pract Res Clin Rheum*, 2002;16: 761-775.
64. Tekeoğlu İ, Göksoy T, Gürbüzöğlü N. Bel Ağrılı 100 Olgunun Klinik ve Radyolojik Yönünden Değerlendirilmesi. *Van Tıp Dergisi*, 1998;5(1):72-75.
65. Sinaki M, Mokri B. Low back pain and disorders of the lumbar spine. In: Braddom RL (ed), *Physical Medicine and Rehabilitation*. Philadelphia, WB Saunders Company, 2000; 853-93.
66. Sinaki M, Mokri B, Oğuz H (Çev.) Bel Ağrısı ve Lomber Omurga Bozuklukları. In: Randall L.Braddom (ed), Arasıl T. (Çev. Ed.), *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon El Kitabı*. Ankara, Güneş Kitabevi, 2005;557-580.
67. Özcan Yıldız E. Bel Ağrısı. In: Beyazova M, Kutsal GY (eds), *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara, Güneş Kitabevi, Cilt 2, 2000;1465-1483.
68. Wisneski RJ, Garfin SR, Rothman RH, Lutz GE. Lumbar disc disease. In: *The Spine (vol 1)*, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1999.

69. Zileli M, Gülmen V. Lomber disk hernisinde yakınmalar ve bulgular. Omurilik ve omurga cerrahisi, Cilt 1, Zileli M, Özer AF (ed). 2. baskı, Meta basım, İzmir, 2002; pp 635-646.
70. Franson RCA, Saal JA. Human disc phospholipase A2 is inflammatory. Spine 1992;17:129-132.
71. McCarran RF, Wimpee NW, Hudkins PG, et al. The inflammatory effect of nucleus pulposus. Spine 1987;12:760-764.
72. Saal JS, Franson RC, Dobrow R, et al. High levels of inflammatory phospholipase A2 activity in lumbar disc herniations. Spine 1990;15:674-678.
73. Akarırmak Ü, Erden G. Bel Ağrılarında Konservatif Tedavi. Clinic Medicine, Bel Ağrısı Özel Sayı-2,2007; 40-46.
74. Krismer M, Van Tulder M. Low Back Pain (non-specific), Best practice and research. Clinical Rheumatology, 2007;21(1):77-91.
75. Berker E. Başarısız bel cerrahisi sendromu. In: Özcan E, Ketenci A, editor. Bel ağrısı tanı ve tedavi. 1st ed. istanbul, CN: Nobel Kitabevi; 2002; p. 319-26.
76. Follett KA, Maves TJ. Management of chronic pain of nonmalignant origin. In: Grossman RG, Loftus CM, editor. Principles of Neurosurgery. 2nd ed. Philadelphia, CN: Lippincott-Raven Publishers. 1999;34:p 421.
77. Canbulat N. Bel ağrısında rehabilitasyon ve fizyoterapi. Zileli M, Özer AF (eds) Omurilik ve Omurga cerrahisi. Cilt 2. 2. Baskı. İzmir: Meta Basım, 2002;1791-1800.
78. Gerszten PC, Moossy JJ. İnhibition of Peridural Fibrosis after Laminectomy Using low-dose External beam Radiation in a Dog Model. Neurosurgery 2000;46(6):1478-1485.
79. Young WF, Jallo J. Failed back surgery syndrome. Contemporary Neurosurgery 1993;15(21):1-6.
80. Benoist M, Ficat C, Baraf P, Cauchoix J. Postoperative lumbar epiduro aracnoiditis. Spine 1994;5(5):432-436.
81. Akın ON. Başarısız bel cerrahisi sendromu. Aksoy K, Palaoğlu S, Pamir N, Tuncer R (eds), Temel Nöroşirürji. Cilt 2. 1.Baskı. Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık, 2005;1081-1089.
82. Phillips FM. Cunningham: Managing chronic pain of spinal origin after lumbar surgery: the role of decompressive surgery. Spine 2002;27(22):2547-1553.

83. Fritsch EW, Heisel J, Rupp S. The failed back surgery syndrome: reasons, intraoperative findings, and long term results: a report of 182 operative treatments. *Spine* 1996;21(5):626-633.
84. Albelda SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. *FASEB J.*1994;8:504-512.
85. Madden JW, Arem AJ: Wound healing, Sabiston DC (ed), *Textbook of Surgery*, ondördüncü baskı Philadelphia: WB Saunders, 1991;164-175.
86. Mitchell RN, Cotran RS: Akut ve kronik inflamasyon: Temel Patoloji. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (ed) Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 6. Baskı. 2000; s:25-46.
87. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL: Acute and chronic inflammation, Repair: Cell regeneration, fibrosis and wound healing: Basic Pathology 6. Edition. WB Saunders Company, Philadelphia 2000, S: 25-60.
88. Damjanov I, Linder J: Inflammation and Regeneration: Anderson's Pathology. Tenth Edition. Mosby, Philadelphia 1996;p: 387-416.
89. Mullington JM, Hinze-Selch D, Pollmavhar T. Mediators of inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 2001;933(10):p201.
90. Robbins SL, Kumar V (çev:Uluoğlu Ö): İltihap ve onarım: Patoloji. Dördüncü baskı. WB Saunders, Philadelphia 1990;32-75.
91. Feldmann M, Male D: Cell cooperation in the immune response: Immunology. Roitt I, Brostoff J, Male D (eds). İkinci Baskı. Churchill Livingstone, London 1991;11(8):1-8.
92. Male D, Roitt I: Adaptive and innate immunity: Immunology. Roitt I, Brostoff J, Male D (eds). İkinci Baskı. Churchill Livingstone, London 1991;1:1-9.
93. Bienvenu J. Exploration of cytokines in biological fluids. *CR Seances Soc Biol Fil* 1995;189(55):545.
94. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *British Med Bulletin* 1993;93(49):481.
95. Aghabeigi B. The pathophysiology of the pain. *Br Dent J* 1992;173(7):91.
96. Kuby J, Immunology, W.H. Freeman and Company, 1992;245.
97. Bevilacqua MP, Nelson RM, Mannori G, Cecconi O. Endothelial-leucocyte adhesion molecules in human disease. *Annu. Rev. Med.* 1994;45:361-378.

98. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. İnflammation and repair. Pathologic basis of disease. W.B. Saunders Com. Philadelphia 1994;51-92.
99. Mitchell RN, Cotran RS: Onarım: Hücre rejenerasyonu, fibrosis ve yara iyileşmesi: Temel Patoloji. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (ed) Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 6. Baskı. 2000;47-59.
100. Cengizhan E: yara iyileşmesinin histopatolojisi, tüm yönleri ile yara iyileşmesi. Ankara: Türk Dermatopatoloji derneği, 1996;17-20.
101. McCulloch JA, Young PH: Wound healing and mobilization. Essentials of Spinal Microsurgery. Lippincott-Raven, Philadelphia 1998;43-53.
102. Einhaus SL, Robertson JT, Dohan FCJ, Wujek JR, Ahmad S: Reduction of peridural fibrosis after lumbar laminotomy and discectomy in dogs by a resorbable gel Adcon-L. Spine 1997;22:1440-1447.
103. Enlace WA, Ramage EA, Lamp D, Howie SE: A type 2 (Th2 like) pattern of immune response predominates in the pulmonary interstisium of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis (CFA). Clin Exp Immunol 1995;101:436-441.
104. Feldmann M, Brennan FM: Cytokines and disease: Cytokine Reference. Oppenheim JJ and Feldmann M (eds). Vol 1, Academic Press, San Diego 2001;35-51.
105. Lichtenstein IL, Herzikoff S, Shore JM, Jiron MW, Stuart S, Mizuno L: The Dynamics of wound healing. Surg Gynecol and Obstet 1970;130(4):685-690.
106. LaRocca H, Mancab I: The laminectomy membrane. Studies in its evolution, characteristics, effects and prophylaxis in dogs. The Journal of Bone and Joint Surgery 1974;56B:545-550.
107. Key J, Ford LT: Experimental intervertebral-disc lesions. J Bone Joint Surg 1948;30A(3):621-630.
108. Kahanovitz N, Viola K, Muculloch J: Limited surgical discectomy and microdiscectomy. Spine 1989;14: 79-81.
109. Keskin F. Deneysel epidural fibrosiste adezyon bariyeri ile chitin'in etkisinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya, 2008.
110. Aydın VM, Erdoğan B, Şen O, Caner H, Altınörs N: Mikroendoskopik diskektomi (MED). Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2001;291-297.
111. Kayaalp O. Kortikosteroidler, Kortikosteroid antagonistleri. In: Kayaalp O, editors. Tıbbi Farmakoloji, Ankara: Hacettepe Taş; 2002;78: 1234.

112. Wang Y, Branicky R, Stepanyan Z, Carroll M, Guimond MP, Hihl A, Hayes S, McBride K, Siegfried Hekimi The Journal of Biological Chemistry Vol. 284, 2009;1: 314-323.

113. Sehime G. Temel, MD, PhD, Cagatay Ozturk, MD, Aytun Temiz, MD, Salim Ersozlu, MD, and Ufuk Aydinli, MD, A New Material for Prevention of Epidural Fibrosis After Laminectomy Oxidized Regenerated Cellulose (Interceed), An Absorbable Barrier, J Spinal Disord Tech Volume 19, Number 4, June 2006.

114. Majid Reza Farrokhi, MD, Mohammad Vasei, MD, Saeed Fareghbal, MD, Nasrin Farrokhi, BS., The effect of methylene blue on peridural fibrosis formation after laminectomy in rats: an experimental novel study, The Spine Journal 11 (2011) 147–152.

115. Angelo G. Rocco, Evan Frank, Alan F. Kaul, Stephen J. Lipson, Jeffrey P. Gallo, Epidural steroids, epidural morphine and epidural steroids combined with morphine in the treatment of post-laminectomy syndrome, Pain, Volume 36, Issue 3, March 1989, Pages 297-303.

116. Şenel A, Gökyar A, Barış S, Çelik F: Laminektomi sonrası epidural yapışıklığın önlenmesinde silikon mesh kullanımı. Türk Nöroşirürji Dergisi 1998;8:72-77.

117. Barbera J, Gonzales J, Esquerdo J, Broseta J, Barcai-Salorio JL. Prophylaxis of the laminectomy membrane. An experimental study in dogs. J Neurosurg 1978;49:419-424.

118. Nelson DA, Landau WM, Intraspinal steroids: history, efficacy, accidentality and controversy with review of United States Food and Drug Administration reports. Neurol neurosurg psychiatry 2001;70:433-443.