



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

SIÇANLARDA EPİDURAL FİBROZİSİN ÖNLENMESİNDE,
SİTİKOLİNİN SİSTEMİK VE LOKAL ETKİNLİĞİNİN
LAMİNOTOMİ / DİSKEKTOMİ MODELİNDE ARAŞTIRILMASI

Dr. Mehmet SAVRAN

UZMANLIK TEZİ

Bursa - 2010



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

SIÇANLARDA EPİDURAL FİBROZİSİN ÖNLENMESİNDE,
SİTİKOLİNİN SİSTEMİK VE LOKAL ETKİNLİĞİNİN
LAMİNOTOMİ / DİSKEKTOMİ MODELİNDE ARAŞTIRILMASI

Dr. Mehmet SAVRAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ahmet BEKAR

Bursa - 2010

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iV
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	7
Bulgular.....	11
Tartışma ve Sonuç.....	16
Kaynaklar.....	24
Teşekkür.....	30
Özgeçmiş.....	31

ÖZET

Epidural fibrozis lomber disk cerrahisi sonrası ortaya çıkan bel ağrısı ve kök basısı bulgularının nedenlerinden biri ve en önemlisi olarak kabul edilmektedir. Epidural fibrozis aşırı yapışık / fibrotik skar dokusu oluşumu sonucu sinir köküne bası ve sinir kökünün çevre kas ve kemik yapıya yapışması nedeniyle ağrı oluşumuna neden olmaktadır. Epidural fibrozisin muhtemel mekanizmalarını araştırmak ve oluşumunun önlenmesi amacıyla birçok yöntem kullanılmış, fakat epidural fibrozisi önleyen geçerli bir cerrahi teknik veya tedavi henüz bulunamamıştır. Bu tez çalışmasında, lokal ve sistemik uygulanan sitikolinin epidural fibrozis oluşumuna etkisinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmamızda 64 adet Spraque-Dawley cinsi, 200-250 gr. ağırlığında, dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar üç gruba ayrıldı. 1. grup (kontrol grubu, n=20) da, L4-5 sağ hemilaminotomi ve anuler fenestrasyon yapılan sıçanlara lokal serum fizyolojik, 2. grup (topikal deney grubu, n=20) da aynı cerrahi işlem sonrası topikal sitikolin uygulandı. 3. grup (sistemik deney grubu, n=20) da aynı cerrahi işlem sonrası sistemik (peritoneal) sitikolin uygulandı. Anestezik komplikasyonlara bağlı olarak ölen veya cerrahi işlem sırasında dural yaralanma gelişen 4 sıçan çalışma dışı bırakıldı. Tüm sıçanlar 4. haftanın sonunda dekapite edilip ilgili vertebral kolonlar blok olarak çıkarıldı. Gruplar histopatolojik olarak değerlendirildi ve sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Hem topikal hemde sistemik olarak sitikolin uygulanan gruplarda kontrol grubuna oranla epidural fibrozis, dural adezyon, fibroblast hücre yoğunluğu, yabancı cisim reaksiyonu ve medulla spinalis retraksiyonunun belirgin olarak az olduğu izlendi ($p < 0,001$). İki tedavi grubu (grup 2 ve 3) arasında incelenen parametrelerde ise belirgin bir farklılık görülmedi ($p > 0,05$).

Bu çalışma, sitikolin'in, operasyon sonrası hem topikal hemde sistemik verimesinin epidural fibrozisin önlenmesinde etkili olabileceğini

göstermiştir. Fakat, sitikolin'in etkinliğinin, aynı zamanda klinik çalışmalar ile de desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Epidural fibrozis, laminotomi, annular fenestrasyon, lomber vertebra, sitikolin.

SUMMARY

Investigation of Systemic and Topical Effects of Citicoline on Prevention of Epidural Fibrosis in a Laminotomy / Discectomy Rat Model

Epidural fibrosis is accepted one of the most important cause of low back pain and root compression after lumbar disc surgery. Pain formation occurs by excessive adhesion/fibrotic scar tissue, which causes compression of the involved nerve root, and tethering of nerve tissue to the surrounding muscle or bone. Its possible mechanisms and patient outcome have been extensively studied but any effective preventive surgical technique or treatment has not been defined yet. In our study, we aimed to investigate the local and systemic effectiveness of citicoline on prevention of epidural fibrosis in a laminotomy dicectomy rat model.

64 Sprague-Dawley female rats were used in this study. Rats were divided into three groups. Group 1 (control group, n=20); Underwent L4-5 right sided hemilaminotomy and annular fenestration (discectomy), and 0,9% saline was applied on the surgical area. In Group 2 (topical citicoline group, n=20); citicoline was applied to surgical area after identical surgical procedure. In Group 3 (systemic citicoline group, n=20); citicoline was applied intraperitoneally after identical surgical procedure. 4 rats was excluded due to death dependent on anesthetic complications or dural injury. All rats were decapitated after four weeks and their vertebral colons were removed en bloc. Groups were evaluated histopathological and results were compared with statistically.

Compared with control group (group 1), significantly, less epidural fibrosis, dural adhesion, fibroblast cell density, foreign body reaction, and medulla spinalis retraction were observed in groups treated with local and systemic citicoline (groups 2 and 3) ($p < 0,001$). There were no significant

differences in any parameters between group 2 (topical citicoline group) and group 3 (systemic citicoline group) ($p > 0,05$).

Our study demonstrated that citicoline may be effective for preventing postoperative epidural fibrosis, however its effect should also be supported with clinical studies.

Key words: Epidural fibrosis, laminotomy, annular fenestration, lumbar vertebra, citicoline.

GİRİŞ

Lomber disk cerrahisi sonrası gelişen epidural fibrozis önemli bir morbidite nedenidir (1-3). Epidural fibrozis, epidural mesafede fibroz doku gelişmesidir. Llado ve ark. (4)'nın bildirdiğine göre, ilk kez 1948 yılında Key ve Ford tarafından tanımlanmıştır. Bu durumun sonuçlarından biri olan başarısız bel cerrahisi sendromu cerrahi sonrasında ağrının tam olarak geçmemesi veya yeniden başlaması olarak tanımlanmaktadır (5). Epidural fibrozis başarısız bel cerrahisi sendromunun önemli nedenlerinden biridir (%8-14) (6, 7).

Her yıl çok sayıda hasta lomber disk hernisi nedeniyle laminatomi veya laminektomi ile lomber disk hernisi operasyonu geçirmektedir. Bu olgular göz önüne alındığında ciddi sayıda hasta grubu lomber disk operasyonu sonrası epidural fibrozis riski ile karşı karşıya kalmaktadır (2, 8).

Uygun yöntem ve doğru endikasyonda cerrahi tedavi başarısı % 80-95'tir. Intraoperatif komplikasyon %1,5-15,8 olarak bildirilmiştir (9). Peroperatif komplikasyon oranı cerrahın becerisi ve deneyiminden etkilenmektedir (9, 10)

Lomber disk cerrahisi sonrası tatminkar olmayan sonuçlar %5-65 oranında görülürken, rekürren ağrılara ise %1-39 oranında rastlanılmaktadır (9, 11-14). Litaratürde rekürrens oranı genel olarak %5-15 arasındadır (15, 16).

Lomber intervertebral disk hernisi operasyonlarından sonra görülen başarısızlık sebepleri 3 grupta incelenmektedir (1, 7, 12, 17);

Grup 1: Uygun olmayan veya yetersiz tanı konulan olgular (7, 18, 19).

Grup 2: Doğru tanı fakat uygun olmayan veya yetersiz tedavinin uygulandığı olgular. Rezidüel disk parçası kalması, aynı seviyede rekürren disk herniasyonu olması, başka bir seviyede disk herniasyonu, psödomeningosel, epidural hematoma, segmental insitabilite, lomber spinal stenoz bu grupta değerlendirilebilir (7, 14, 17, 20).

Grup 3: Doğru tanı konulan, belirtilerin geçtiği bir dönemin olduğu ve ardından ağrı sendromunun tekrarladığı olgular (12, 17, 21). Bunlar; disk herniasyonu sonrası veya cerrahi sonrası kalıcı sinir kökü yaralanmasının olduğu, epidural fibrozis, adhezif araknoidit, diskitis, paraspinal kas spazmı, miyofasiyal sendrom, instabilite, hastanın motivasyon eksikliği, sekonder kazançlar, psikolojik problemler, ilaç bağımlılığı gibi durumlardır.

Ameliyat sonrası dönemde ağrı hafiflememişse tanı sorgulanmalıdır. Ağrının nedeni herniye bir disk olmayabilir. Böyle bir durumda yanlış tanı, operasyonla ilgili teknik hata, enfeksiyon, psikososyal faktörler, metabolik veya endokrin bozukluklarla ilişkili etkiler, diskojenik veya dejeneratif faset değişiklikleri veya akut veya kronik bası sonucu gelişen sinir kök hasarı düşünülmelidir (17). Ameliyat sonrası dönemde hastada rahatlama sağlanır ve sonra birkaç hafta içinde radiküler ağrı tekrarlırsa enfeksiyon akla gelmelidir (17, 22).

Birkaç hafta ile birkaç ay arasında ameliyat öncesi ağrıya benzer veya aynı yerde aynı dağılımlı daha az yoğunlukta radiküler bir ağrı oluşabilir. Bu tip bir ağrı; rekürren disk herniasyonu, hasarlanmış kök, araknoidit, epidural fibrozise bağlı yapışıklıklar veya hastaların gerçekçi olmayan beklentilerine bağlı olabilir (3, 17). Yıllar içinde ortaya çıkan yeni ağrıda sebep olarak spinal instabilite ve dar kanal gelişmesi düşünülebilir (17).

Jönsson ve ark. (21) daha önce opere edilmiş ve inatçı veya tekrarlayan bel ve bacak ağrısı olan 93 hastayı tekrar opere ettiklerinde bu ağrıların nedeninin, 19 (%20,4) hastada disk herniasyonu, 19 (%20,4) hastada lateral spinal stenoz, 20 (%21,5) hastada santral stenoz ve 35 (%37,6) hastada periradiküler fibrozis olarak tespit edildiğini bildirmişlerdir. Operasyonlar sonrası periradiküler fibrozisi olan hastaların %45,7 sinin ağrılarınin geçtiği bildirilmiş, periradiküler fibrozis dışı nedenlere bağlı opere edilen hastalar arasında bu oran %85,7 olarak bulunmuştur.

Lomber intervertebral disk cerrahisi sonrası ağrıları geçmeyen veya tekrar eden hastalarda eğer tekrarlayan bir disk protrüzyonu veya başka bir nedenle bir sinir kökü sıkışması yoksa, en önemli sebebin epidural fibrozis olabileceği ve sinir kökleri etrafındaki fibröz dokunun operasyondan sonraki

bulguların sebebi olabileceği öne sürülmüştür (23). Skarın, dokular arasında yapışıklıklar yaparak veya yoğun fibrotik dokunun çevre anatomik yapılara bası yapması sonucu klinik olarak önemli şekillere neden olabildiği de rapor edilmiştir (24-26).

Bosscher ve ark. (27) 2009 yılında yayınladıkları, cerrahi sonrası ağrısı devam eden hastalarda yaptıkları çalışmada, hastaların %95,6'sında belirgin fibrozis olduğunu, ağrının fibrozis derecesiyle ilişkili olduğunu ve epiduroskepi ile tespit edilen fibrozis oranının, MRI ile tespit edilenden yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Ross ve ark. (26) 1996 da yayınladıkları çalışmada rekürren radiküler ağrıların, aşırı peridural skar dokusu olanlarda daha az skar dokusu olanlara göre 3.2 kez daha fazla oranda olabileceğini bildirmişlerdir.

Carrol ve ark. (19) ameliyat sonrası dönemde intradural veya ekstradural fibrozisin, tekrarlayıcı disk herniasyonunun ve kauda ekuina sendromunun ağrıların tekrar oluşmasına sebep olabileceğini bildirmişler, fakat hemen hemen tüm hastalarda bir miktar ekstradural fibrozis olduğunu, oluşan fibrozis miktarı ile ağrı arasında açık bir ilişki kurmanın da güç olduğunu, Young ve ark. (28) ise başarısız bel cerrahisi sendromunda görülen ağrının tek kaynağının epidural fibrozis olup olmadığının tartışmalı bir konu olduğunu bildirmişlerdir.

Geçmeyen bel ağrısı olan hastalar ortalama 2.4-2.6 kez operasyon geçirmektedir (7, 12). 1992 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde uygulanan 11.506 operasyondan 1062'sinin tekrar opere edilen olgular olduğu bildirilmiştir (8). Literatürde geçmeyen ağrı nedeniyle tekrarlayan operasyonlardan sonraki başarı oranlarıyla ilgili oldukça farklı sonuçlar bildirilmiş olup, başarı oranının %22-80 gibi geniş bir aralık içerdiği görülmektedir (17). Epidural fibrozis dokusu oluştuktan sonra opere edilen olgularda başarının belirgin şekilde azaldığı görülmektedir (7, 14). Cerrahi olarak tedavi edilen lomber disk hernilerinin uzun süreli sonuçlarının incelendiği bir çalışmada %4 olan cerrahi komplikasyon oranının reoperasyonlarda %11.6 ya yükseldiği bildirilmiştir (14). North ve ark. (12) geçmeyen bel ağrısı olan ve bu nedenle tekrar opere edilen hastalardan,

ağırlıklı olarak radiküler ağrısı olanlarda ve epidural fibrozisi cerrahi gerektirmeyen derecede olan vakalarda daha iyi sonuçlar elde edildiğini, ortalama rekürrens operasyonu sayısının 2.4 olduğunu, bu operasyonlardaki başarı oranının da %34 olduğunu ve epidural fibrozisin kötü prognostik bir faktör olarak değerlendirilebileceğini bildirmişlerdir.

Tekrarlayan operasyonlarda ağrının sebebi rekürren disk, dar kanala bağlı sinir basısı olduğunda hastaların operasyondan fayda görebileceği fakat fibrozisi olan hastaların şikayetlerinin yeni cerrahi girişimlerden fayda görmeyeceği ve bunun sebebinin kaçınılmaz olarak artmış miktarlarda tekrar skar oluşması olduğu bildirilmiştir (21). Bunlara ek olarak birçok çalışmada, tekrar operasyon gerektiğinde, epidural fibrozisin intraoperatif komplikasyonlar ve kötü postoperatif sonuçlardan en çok sorumlu olan etken olduğunu belirtilmektedir (4, 11, 12, 19, 29).

Literatürde epidural fibrozisi azaltmak için çok sayıda cerrahi teknik ve çeşitli tedaviler tartışılmıştır. Daha küçük insizyonla minimal invaziv cerrahi ve kas diseksiyonu, cerrahi esnasında kısıtlı manipülasyonlar ve uygun hemostazın epidural fibrozis miktarını azalttığı belirtilmiştir (30). Eldivenlerdeki pudra ve pamuk liflerin epidural alanda daha fazla reaksiyon yaptığı gösterilmiştir (31). Bu nedenle yabancı materyal ve toksinlerin epidural bölgenin lavajıyla uzaklaştırılması fibrozis oluşumunu azaltmada faydalı olabileceği öne sürülmüştür (31, 32). Literatürde hemostatik ajanlar ve antiinflamatuvar ilaçların kullanımı ile dokular ve dura arasına yerleştirilen mekanik bariyerler, sentetik ve biyolojik materyallerin kullanımı, epidural bölgenin CO₂ lazerle diseksiyonu ve cerrahi tekniklerin değişimi ile epidural fibrozisin azaldığı belirtilmiştir (2, 30, 32-34).

Epidural fibrozisin önlenmesi amacıyla ile günümüze kadar pek çok madde kullanılmıştır. Bu amaçla; yağ greftleri, kollajen, carboxymethylcellulose, polytetrafluoroethylene membran, polietilen oksit, pimecrolimus, mitomisin-c, 5-florourasil, siklosporin-A, hemostatik ajan floseal, biyoelastik ve biyosentetik polimer, goratex, ADCON-L, omentum grefti, antiinflamatuvar ajan olarak metilprednizolon, triamsinolon, prednizolon, ketoprofenin, deksametazon ve başka çeşitli maddeler

kullanılmıştır. Fibrozisin önlenmesi veya azaltılmasında farklı sonuçlar rapor edilmiştir (4, 11, 25, 29, 30, 32, 34-41).

Sitikolin, sitidin difosfokolin (sitidin-5'-difosfat kolin; CDP-kolin) olarak bilinen endojen bir bileşiğin eksojen olarak kullanımı için uluslar arası alanda önerilen tescil edilmemiş ismidir. CDP-kolin yapısal olarak bir nükleotiddir ve hücre membran fosfolipidlerinden fosfatidilkolin sentezi sırasında hız-kısıtlayıcı basamakta ortaya çıkar (42). Oral ya da parenteral uygulanan sitikolin vücutta hızla kolin ve sitidin'e parçalanır. Eksojen sitikolin sonrası sıçanlarda kan kolin ve sitidin düzeyleri artarken, insanlarda ise sitidin derhal üridin'e dönüştüğünden kan kolin ve üridin düzeyleri artar (43).

Kolin, nörotransmitter asetilkolin'in ve membran fosfolipidleri fosfatidilkolin, sfingomyelin ve plazmalojenlerin ön maddesidir. Ayrıca trombosit aktive edici faktör'ün yapısında bulunur (44). Sitidin ve üridin ise pirimidin nükleozidleridir. Hücre içinde mono -, di - ve tri - fosfatlı hallerine fosforillenerek nükleotidleri oluştururlar. Bu şekilde nükleik asitlerin ve bazı koenzimlerin yapısına katılırlar, enerji metabolizmasında rol oynarlar. Pirimidin, özellikle üridin nükleotidleri, aynı zamanda hücre dışına salıverilerek spesifik reseptörleri üzerinden nöronal fonksiyonu etkilemektedirler (45).

Sitikolin'in hücre ve membran fonksiyonları üzerine yararlı etkileri çeşitli deneysel ve klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır. Sitikolin, Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda, öğrenme ve hafızanın geliştirilmesinde, akut ve kronik serebrovasküler olaylarda, travmatik beyin yaralanmalarında ve glokom gibi bazı göz hastalıklarında yararlı kullanımı olabileceği bildirilen önemli bir maddedir (46-51).

Daha önce kliniğimizde Özay ve ark. (52) tarafından yapılan çalışmada, periferik sinir hasarı sonrası primer onarım yapılan sıçanlarda topikal uygulanan sitikolinin aksonal rejenerasyonu ve aynı zamanda fonksiyonel geri kazanımı arttırdığı gösterilmiştir. Aynı zamanda perinöral skar dokusunu da belirgin derecede azalttığı tesbit edilmiştir. Takiben yapılan ikinci çalışmada; Aslan ve ark. (53) siyatik sinirde kesi ve primer anastomoz sonrası sitikolin, sitidin, kolin ve sitidin+kolinin topikal etkilerini sıçan periferik

siniri primer anastomozu modelinde incelemişler ve sitidin+kolin ile sitikolin uygulamasının da skar dokusu oluşumunu benzer şekilde engellediğini göstermişlerdir. Üçüncü çalışmada ise, Caner ve ark. (54) sıçan periferik sinirinin primer anastomozu modelinde sistemik verilen sitikolinin hem skar dokusu oluşumunu engellediğini ve aksonal rejenerasyonu potansiyelize ettiğini göstermişlerdir.

Kliniğimizde yapılan bu 3 çalışmadan elde edilen sonuçlarda, sitikolinin skar dokusunu azaltma etkisinin görülmesi bizi bu etkiyi lomber disk cerrahisi sonrası gelişen epidural fibrozisin önlenmesinde deneme konusunda cesaretlendirmiştir.

Bu çalışmada sitikolinin sistemik ve topikal kullanımı ile sıçanlarda yapılan laminotomi, diskektomi modelinde epidural fibrozis gelişimi üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 01.09.2008 tarih ve 2008-12/4 numaralı kararıyla onaylandı.

Çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi Laboratuvarında yapıldı. Çalışmamıza 12 haftalık 200-250 g ağırlığında, toplam 60 adet, Sprague-Dawley dişi sıçan alındı.

Denekler üç gruba ayrıldı:

Grup 1 (n=20) kontrol grubu; Laminotomi ve diskektomi yapıp mesafeye topikal serum fizyolojik (spongostana emdirilerek) uygulanan grup.

Grup 2 (n=20) topikal deney grubu; Laminotomi ve diskektomi yapıp mesafeye topikal sitikolin (100µM) uygulanan grup.

Grup 3 (n=20) sistemik deney grubu; Laminotomi ve diskektomi yapıp operasyon sonrası sistemik (intraperitoneal) sitikolin (600µmol/kg) uygulanan grup.

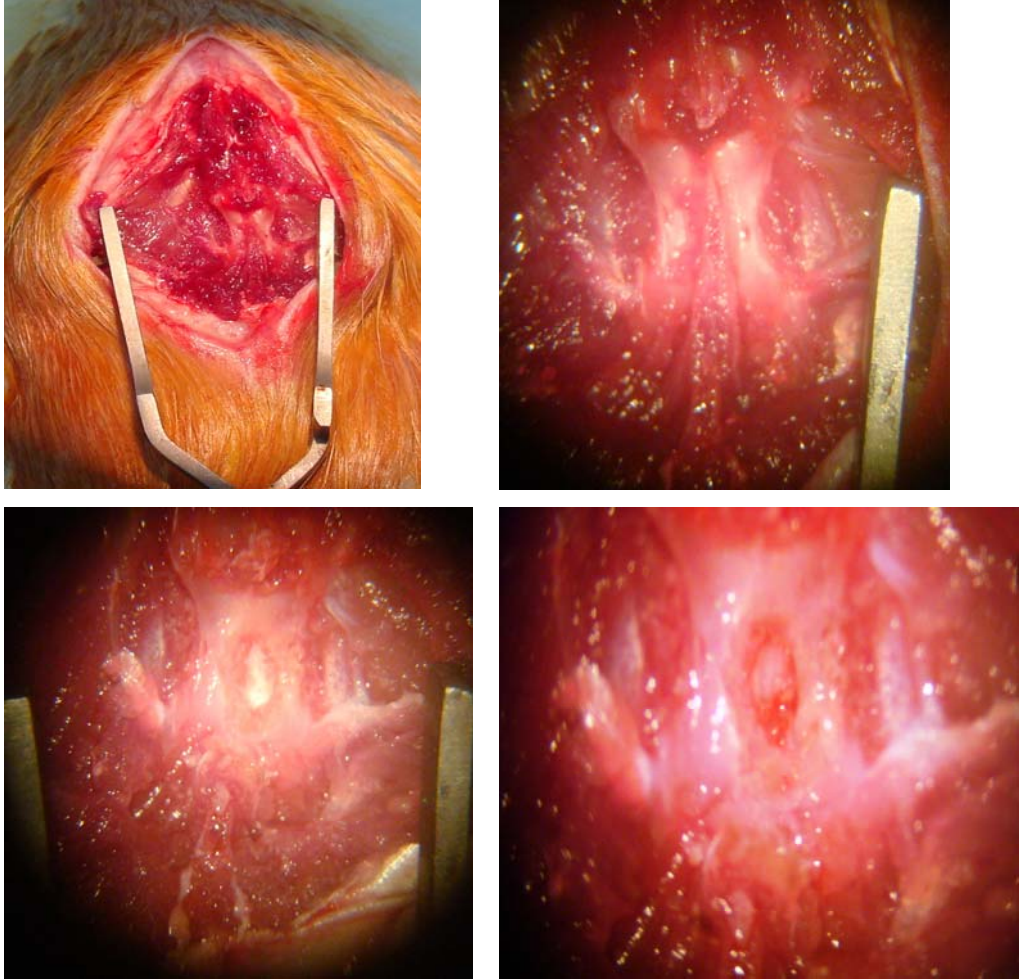
Profilaksi amacı ile operasyondan 30 dk önce tek doz 20 mg/kg cephazolin sodyum (Cefozin, Bilim İlaç, İstanbul-Türkiye) intraperitoneal olarak yapıldı.

70 mg/kg dozunda Ketamine hydrochloride (Ketalar, Parke-Davis, Eczacıbaşı, İstanbul) + 10 mg/kg dozunda Xylazine hydrochloride (Rompun, Bayer, Türkiye) intramusküler olarak verilerek genel anestezi uygulandı.

Sıçanlar operasyon masasına tespitlendikten sonra operasyon sahası povidone iodine scrub (Klorheksol Scrub; %4 chlorhexidine soap, Drogsan, Türkiye) ile 10 dakika fırçalandı ve povidone iodine (Isosol; %10 polivinilpirrolidon-iyod kompleksi, Merkez Lab., Türkiye) solüsyonu ile temizlenerek dezenfeksiyon uygulandı. Operasyon sahası steril örtüler ile kapatıldı. Ardından orta hattın spinöz prosesleri üzerinden yaklaşık 3 cm'lik cilt insizyonu yapıldı. L4-5 seviyesi saptandı. Mesafenin paraspinöz adaleleri, küt diseksiyon ile sıyrıldı. Ardından seviyeye mikroskop altında (Opmi I, CARL ZEISS, Almanya) drill yardımıyla sağ laminotomi (Universal Tip BM

2/A, Türkiye) yapıldı, sinir kökü ortaya çıkarıldı. Disk mesafesi bulunarak 22G anjiyoket ile anuler fenestrasyon yapıldı (Şekil-1). Kontrol grubunda (1. grup) uygulanan serum fizyolojik ile topikal sitikolin grubunda (2. grup) uygulanan sitikolin laminotomi defektini kapatacak büyüklükte spongostana emdirilerek uygulandı, serum fizyolojik ve sitikolin emdirilmiş spongostanlar geri alınmadı.

Kanamalar bipolar, surgicell ve spongostan gibi yardımcı maddeler kullanılarak durduruldu. Kanama kontrolü sonrası yardımcı materyaller alındı. Fasya 3/0 vicryl ve cilt stapler ile kapatıldı.



Şekil-1: Laminotomi öncesi ve sonrası operasyon sahası.

Operasyon sırasında durasında yırtık veya sinir kökünde yaralanma olan denekler çalışma dışı bırakıldı.

Denekler 30 gün yaşatıldıktan sonra, inhalasyon yoluyla, dietil eter verilerek sakrifiye edildi.

Cilt, cilt altı, paravertebral adeler ve operasyon sahası enfeksiyon açısından değerlendirildikten sonra, vertebral kolon laminotomi sahasını içine alacak şekilde blok olarak çıkarıldı.

Histopatolojik Değerlendirme

Blok olarak çıkarılan vertebral kolon %10'luk tamponlu formalinde fikse edildikten sonra 2 gün boyunca Decal (eşit miktarlarda %10 formik asit + %8 HCL) içinde bekletilerek dekalsifikasyon uygulandı. Dekalsifikasyon işlemi tamamlandıktan sonra laminotomi uygulanan bölgeden örnek alındı ve bu örnekler akarsuda 6 saat yıkandıktan sonra ototeknikonda rutin doku takip işleminden geçirildi. Parafin bloklardan 6 mm kalınlığında seviyeli kesitler alınıp hematoksilin eozin (H&E) ve Masson Trichrome (MT) ile boyandı.

Her bir örnek fibrozis yaygınlığı, dural adezyon derecesi, fibroblast hücre yoğunluğu, yabancı cisim reaksiyonu, ve medulla spinalis retraksiyonu açısından ışık mikroskopunda patolog tarafından değerlendirildi. Duradaki fibrozis ve adezyon derecesi He Y ve ark. (55) tarafından tanımlandığı gibi değerlendirildi (Tablo-1).

Tablo-1: Histolojik değerlendirmede dural adezyonun evrelendirme kriterleri (55).

Grade 0	Dura materde skar dokusu yok
Grade 1	Skar dokusu ve dura mater arasında ince fibröz bant/bantlar var
Grade 2	Laminektomi defektinin 2/3'ünden azını tutan yapışıklıklar var
Grade 3	Yaygın skar dokusu, laminektomi defektinin 2/3'ünden fazlası etkilenmiştir.

Epidural fibrozis miktarı, yabancı cisim reaksiyonu ve medulla spinalis retraksiyonu da Tablo-2 de gösterilen Topsakal C ve ark. (56) 'nın kullandığı derecelendirmeye göre yapıldı.

Tablo-2: Epidural fibrozis miktarı, yabancı cisim reaksiyonu ve medulla spinalis retraksiyonu evrelendirme kriterleri (56).

Grade 0	Yok
Grade 1	Orta
Grade 2	Orta - yüksek
Grade 3	Ciddi

Fibrozis yaygınlığı her bir preperatta değerlendirildi. 400x büyütmede fibroblastlar patolog tarafından sayıldı. Bu işlem biri orta ikisi laminektomi kenarında olmak üzere her bir spesimende 3 alanda yapıldı. Bu üç alan için ortalama fibroblast sayısı Hinton ve ark. tarafından tanımlanan (57) derecelendirme şekliyle değerlendirildi (Tablo-3).

Tablo-3: Hüresel yoğunluk evrelendirme kriterleri (57).

Grade 1	100' den az (400x)
Grade 2	100 – 150 arası (400x)
Grade 3	150 'den fazla (400x)

İstatistiksel İnceleme

Çalışmanın analizleri SPSS 13.0 (Chicago, IL. ABD) programında yapıldı. Gruplar arasında fibrozis yaygınlığı, dural adezyon derecesi, fibroblast hücre yoğunluğu, yabancı cisim reaksiyonu, ve medulla spinalis retraksiyonu için elde edilen değerler için medyan minimum ve maksimum değerleri verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal Wallis testi ile yapılarak, subgrup analizlerde gruplar ikişerli olarak Mann- Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Çalışmada 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

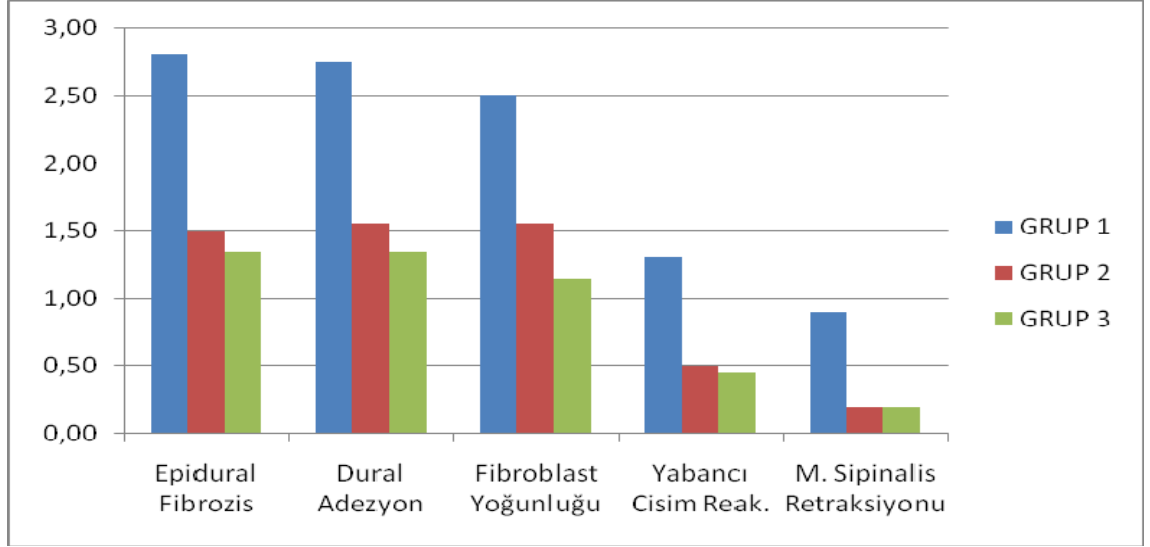
Çalışma sırasında 2 denek anesteziye bağlı komplikasyon sonucu öldü, iki denekte ise işlem sırasında dural hasar olduğundan deney dışı bırakıldı. Bu deneklerin yerine yeni sıçanlar eklenerek sayı her grupta 20 olmak üzere, 60 sıçan şeklinde sabit tutuldu.

Denekler 4. haftanın sonunda öldürüldükten sonra, vertebral kolon blok olarak çıkarılmadan önce cilt altı ve kaslar enfeksiyon açısından değerlendirildi. Hiçbir denekte yara yerinde enfeksiyon görüntüsü saptanmadı.

Vertebral kolon 2 gün dekalsifiye edilmesinden sonra alınan histolojik kesitlerin tümüne Hematoksilen - Eozin (HE) ve Masson Tricrom (MT) boyası uygulandı. Değerlendirmeler HE, MT ile elde edilen 0,5 mikronluk kesitlerde yapıldı. Epidural fibrozis miktarı, dural yapışıklık derecesi, fibroblast yoğunluğu, yabancı cisim reaksiyonu ve medulla spinalis retraksiyonu ile ilgili gruplara ait değerlendirme sonuçları Tablo-4'de, grupların histopatolojik puanlarının ortalama değerlerinin karşılaştırılmalı grafiği de Şekil-2'de verilmiştir.

Tablo-4: Evrelendirme sonuçlarının gruplara göre dağılımı.

Denek No	Fibrozis Miktarı			Dural Adezyon			Fibroblast Sayısı			Yabancı Cisim Reaksiyonu			Medulla Spinalis Retraksiyonu		
	Grup1	Grup2	Grup3	Grup1	Grup2	Grup3	Grup1	Grup2	Grup3	Grup1	Grup2	Grup3	Grup1	Grup2	Grup3
1	3	2	2	3	2	2	3	2	2	3	2	0	0	0	3
2	3	2	1	3	2	1	3	1	1	3	0	0	3	1	0
3	3	2	2	2	2	2	3	1	1	2	0	0	1	0	0
4	3	1	1	2	1	2	3	1	1	3	0	0	0	0	0
5	2	1	1	2	1	1	3	1	1	1	1	0	2	0	0
6	3	2	1	3	2	1	3	2	1	0	0	0	2	0	0
7	3	2	1	3	2	1	3	2	1	0	1	1	0	0	1
8	3	2	1	3	1	1	2	3	2	1	0	0	0	0	0
9	3	1	2	3	2	1	1	2	1	1	1	0	0	0	0
10	3	2	1	3	2	1	3	2	1	2	0	0	1	0	0
11	3	2	2	3	2	1	2	2	1	0	0	0	2	0	0
12	3	1	1	3	1	2	3	1	1	2	0	1	1	2	0
13	3	1	2	3	1	2	2	1	1	2	0	1	1	0	0
14	3	1	1	3	2	1	3	2	1	2	1	1	0	0	0
15	2	1	2	3	1	1	3	2	1	1	2	1	0	0	0
16	3	2	1	2	1	2	1	1	2	2	0	1	0	0	0
17	3	1	1	3	2	2	3	1	1	1	0	1	0	1	0
18	3	2	1	3	1	1	3	2	1	0	1	1	2	0	0
19	2	1	2	3	2	1	2	1	1	0	0	0	3	0	0
20	2	1	1	2	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0



Şekil-2: Grupların histopatolojik puanlarının ortalama değerlerinin karşılaştırılmalı grafiği. Tüm parametrelerin ortalama değerleri karşılaştırıldığında grup 2 (topikal sitikolin grubu) ve 3 (sistemik sitikolin grubu)' teki değerlerin grup 1 (kontrol grubu)' e oranla belirgin derecede az olduğu izleniyor. Grup 1 ve 2 arasında sırasıyla $p < 0,001 - 0,001 - 0,001 - 0,021 - 0,043$. Grup 1 ve 3 arasında sırasıyla $p < 0,001 - 0,001 - 0,001 - 0,013 - 0,033$. Grup 2 ve 3 arasında belirgin farklılık olmadığı izleniyor ($p > 0,05$).

Kontrol grubundaki (Grup 1) deneklerin laminotomi defektlerinin yoğun skar dokusu ile dolduğu ve skar dokusunun spinal kanala doğru ilerleyerek duraya yapıştığı görüldü (Şekil-3,4). Sitikolin'in topikal olarak kullanıldığı (grup 2) deneklerden elde edilen kesitlerde fibroz dokunun ve dural yapışıklığın daha az olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0,001$). Ayrıca bu iki grup arasında fibroblast hücre yoğunluğu, yabancı cisim reaksiyonu ve medulla spinalis retraksiyonu ile ilgili değerlerin Sitikolin'in topikal verildiği grupta kontrol grubuna kıyasla daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla $p < 0,001 - 0,021 - 0,043$). Sitikolin'in sistemik olarak kullanıldığı deneklerden (grup 3) elde edilen kesitlerde fibroz dokunun ve dural yapışıklığın daha az olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0,001$). Sitikolin'in sistemik olarak kullanıldığı grup ile kontrol grubu arasında fibroblast hücre yoğunluğu, yabancı cisim reaksiyonu ve medulla spinalis retraksiyonu ile ilgili değerlerin sitikolin'in sistemik verildiği grupta birinci gruba kıyasla daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla $p < 0,001 - 0,013 - 0,033$).

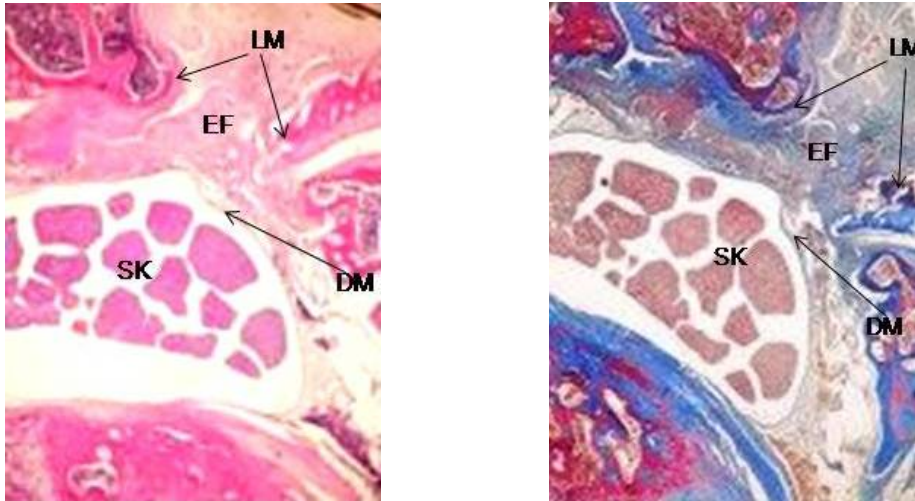
Sitikolin'in topikal kullanıldığı (Grup 2) deneklerden elde edilen sonuçlarla, sistemik olarak kullanıldığı (Grup 3) deneklerden elde edilen sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Kontrol grubundaki deneklerin 4'ünde grade 2 (%20), 16'sında grade 3 fibrozis (%80) görülürken, 5'inde grade 2 (%25), 15'inde grade 3 dural adezyon (%75) görüldü (Tablo-2). Yoğun skar dokusunun görüldüğü kontrol grubuna ait bir kesit Şekil-1' de verilmiştir.

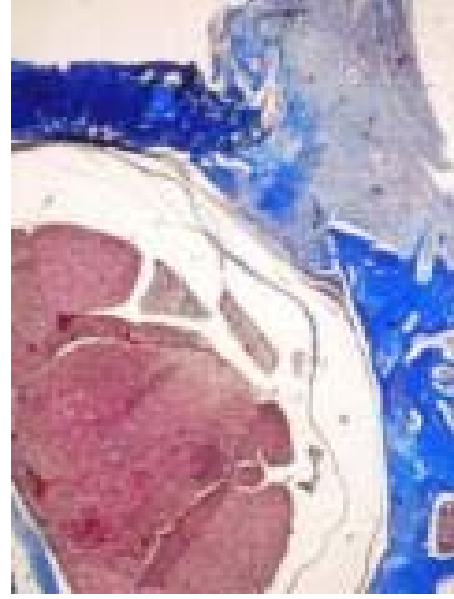
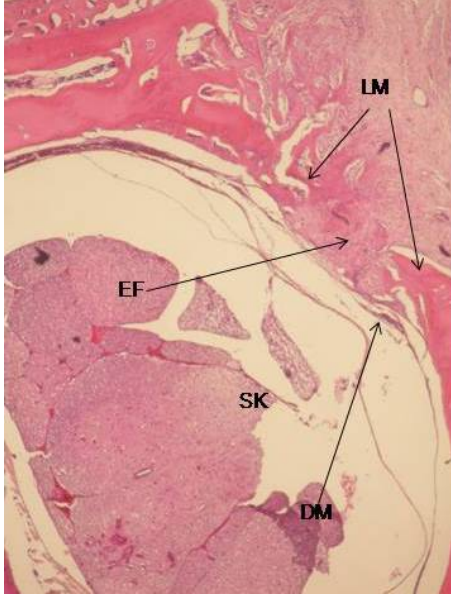
Sitikolin'in topikal olarak uygulandığı gruptaki deneklerin 10'unda grade 2 (%50) 10'unda grade 1 fibrozis (%50) görülürken, 11'inde grade 2 (%55), 9'unda grade 1 dural adezyon (%45) görüldü (Tablo-2).

Sitikolin'in sistemik olarak uygulandığı gruptaki deneklerin 7'sinde grade 2 fibrozis ve dural adezyon görülürken (%35), 13'ünde grade 1 fibrozis ve dural adezyon (%65) görüldü (Tablo-2). Değişik evrelerde skar dokusunun görüldüğü kesitler Şekil-3,4 ve 5 de verilmiştir.

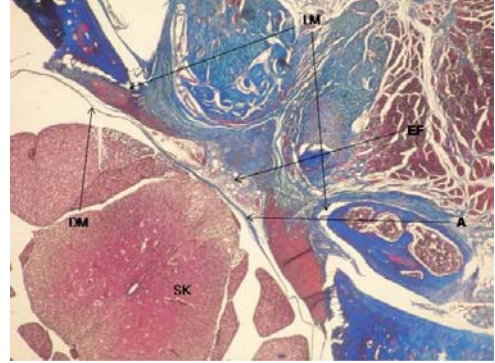
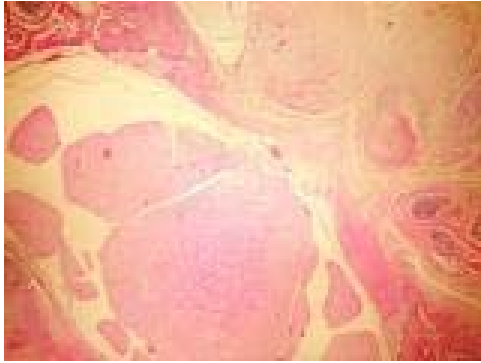
Gruplardan hiçbirinde enfeksiyonla uyumlu olabilecek görüntüye rastlanmazken, Sitikolin'e ait herhangi bir alerjik reaksiyonda izlenmedi. Ayrıca tüm çalışma gruplarında kullanılan deneklerde yara iyileşmesinde problem görülmedi.



Şekil-3: Grade 3 fibrozis (Grup 1) HE ve MTx40. Grade 3 skar dokusu, laminotomi sahasında yoğun skar dokusu ve epidural yapışıklar görülüyor. **SK:** Spinal kord, **DM:** Dura mater, **LM:** Laminektomi mesafesi, **EF:** Epidural fibrozis.



Şekil-4: Grade 2 fibrozis (Grup 2) HE ve MTx40. Grade 2 skar dokusu. Laminotomi sahasında daha az yoğunlukta skar dokusu izleniyor. Epidural yapışıklık defekt alanının 2/3'ünden daha az bir alanda izleniyor. **SK:** Spinal kord, **DM:** Dura mater, **LM:** Laminektomi mesafesi, **EF:** Epidural fibrozis.



Şekil-5: Grade 1 fibrozis (grup 3) HE ve MTx40. Grade 1 skar dokusunda epidural yapışıklığın ince bir fibroz bant şeklinde olduğu izleniyor (**A**). **SK:** Spinal kord, **DM:** Dura mater, **LM:** Laminektomi mesafesi, **EF:** Epidural fibrozis.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Lomber disk herniasyonu operasyonlarından sonra görülen tekrarlayan ağrılarının sebebi tatminkar bir şekilde açıklanamamaktadır. Litaratürde başarısız bel cerrahisi sendromu olarak tanımlanan klinik tablonun en önemli semptomu olan ağrılarının etiyolojik nedeni olarak en sık gösterilen sebep, operasyon bölgesinde iyileşme sürecinin doğal bir sonucu olarak ortaya çıkan epidural bölgedeki skar dokusudur (4, 5, 11, 12, 19, 20, 23, 26).

Skar dokusunun ağrının etyolojisindeki yerinin ne olduğu tam bilinmemektedir (26). Çünkü miktarı değişmekle birlikte her olguda skar dokusu oluşmaktadır. Bununla birlikte skar dokusunun dokular arasında yapışıklıklar yaptığı, yoğun fibrotik dokunun çevre anatomik yapıya bası oluşturduğu ve sinir kökünün hareketlerini sınırlaması sonucu tekrarlayan herniyasyona ve darlığa sinir kökünün duyarlılığını arttırdığı, ayrıca oluşan skar dokusu altında nöronal atrofi ve aksonal dejenerasyon olduğu değişik araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir (20, 24-26, 58, 59).

Çalışmamızda, yoğun skar dokusu olan kesitlerde skar dokusunun duraya yapışarak durayı ve sinir dokularını çektiğini ve sinir kökünü belirgin bir şekilde sardığı görüldü.

Literatürde, semptomlar ile epidural fibrozis arasında ilişki kurmanın güç olduğu da bildirilmiş ve ağrının kaynağı olarak farklı etkenler gösterilmiştir (17, 20, 31, 60).

Peridural fibrozisin geçmeyen bel ağrılarındaki etyolojik yeri tam olarak belirlenememiş olmakla birlikte, fibrozisin ikinci operasyonu güçleştirdiği ve bu operasyona bağlı komplikasyonları arttırdığı bilinmektedir (12, 14). Fritsch ve ark. (1) tekrarlayan cerrahiye maruz kalan hastaların %60'ında değişik derecelerde epidural fibrozis görüldüğünü bildirmişlerdir. Braverman ve ark. (61) epidural fibrozis nedeni ile opere ettikleri olgularda başarı oranının sadece %30-35 olduğunu, olguların %10-20'sinde ise kötü sonuç tesbit ettiklerini bildirmişlerdir.

Omurga cerrahisi sonrası oluşan epidural fibrozisi önlemek amacıyla günümüze kadar bir çok çalışma yapılmış ve bir çok madde kullanılmıştır (2, 32, 35-37, 62). Ancak laboratuvar sonuçlarının epidural fibrozisi önlediği bildirilen birçok madde veya yöntem klinik uygulamada aynı sonuçlarının elde edilememesi sonucu hayal kırıklığı yaratmış ve klinik kullanım alanı bulamamıştır. Bu nedenlerle günümüz de hala epidural fibrozisin önlenmesi bir klinik sorun olmaya devam etmektedir.

Kullanılan maddeler içerisinde epidural fibrozisin önlenmesinde en yaygın maddenin yağ greftleri olduğu düşünülmektedir (36). Ancak bu yağ greftlerinin dural adezyonları azalttığı fakat epidural fibrozisi önleyici etkisi olmadığı hatta cauda equina sendromuna neden olduğu belirtilmiştir (63). Otojen serbest yağ greftlerini kullanıldığı 44 hastayı içeren bir çalışmada, hastaların kısa ve uzun süreli takiplerinde otojen yağ greftlerinin iyi tolere edildiğini, revaskülarize olarak skatris dokusunun spinal kanala ilerlemesini engellediğini bildirilmiştir. Ancak araştırmacılar, operasyondan 6 ay sonra çekilen tomografilerde, serbest yağ greftlerinin boyutlarının azaldığını ve enfeksiyon üzerine etkisinin bilinmediğini de belirtmişlerdir (64). Kuivila ve ark. (65) köpeklerde oluşturdukları laminektomi modelinde yağ greftlerinin ve heparinize materyalin skar dokusunu önlemedeki etkinliğini 16 haftanın sonunda değerlendirmişler ve heparinize materyalin etkin olmadığını, yağ greftlerinin ise etkin olduğunu bulmuşlardır. Prusick ve ark. (63) serbest yağ grefti kullandıkları iki hastada yağ greftinin spinal kanal içine kayması sonucu kauda ekuina sendromu geliştiğini bildirmişlerdir. Diğer bir çalışmada, 30 yetişkin av köpeği üzerinde yağ grefti, cellulose mesh, Gelfoam ve triamsinolon kullanarak laminektomi sonrası fibrozis üzerine etkileri incelenmiş ve fibrozisi azaltıcı etkinin yağ greftleriyle en iyi sonuçları verdiğini, cellulose mesh ile sonuçların oldukça kötü olduğu bildirilmiştir (66). Serbest yağ greftlerinin epidural skar dokusunu ve laminektomi membranını önleyici etkisinin, operasyonda kullanım kolaylığıyla uyum sağlayabilmesinin diğer materyallere göre daha üstün olduğu görülmüştür (66). Ancak diğer bir çalışmada lomber disk hernisi nedeniyle opere edilen 99 hastada kullanılan serbest yağ greftlerinin klinik olarak etkisiz olduğu bildirilmiştir (36).

Skar oluşumunu önlemek amacıyla yaklaşık 50 yıldır düşük doz radyasyon kullanılmaktadır (24). Gerzsten ve ark. (24) köpeklerle yaptıkları bir çalışmada perioperatif düşük doz eksternal radyasyon (700 cGy) kullanımı ile laminektomi sonrası peridural fibrozis oluşumunun azaldığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada, ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası radyoterapi uygulanması arasında fark olmadığı da saptanmıştır. Düşük doz radyoterapinin fibroblast ve osteoblast aktivitesini azaltıcı etkisi olabileceği, perioperatif radyoterapinin keloid ve heterotopik kemik oluşumunu önleyici yararlı bir metod olabileceği bildirilmiştir.

Rekombinant doku plazminojen aktivatörü (r-tPA) ile spinal epidural fibrozisin önlenmesi üzerine sıçanlarda yapılan bir çalışmada r-tPA ile topikal trombolizisin, laminektomi sonrası oluşan epidural fibrozisin önlenmesinde etkili ve güvenilir olduğu belirtilmiş, r-tPA ile bu trombolitik tedavinin spinal cerrahi sonrası araknoidit ve epidural fibrozisin önlenmesi üzerinde önemli rol oynayabileceği bildirilmiştir (62).

Epidural fibrozisin azaltılması için carboxymetylcellulose (CMC) ve polyethylene oxide (PEO)'in oxiplex adezyon bariyerleri ile birlikte kullanıldığı tavşan laminotomi ve laminektomi modeli çalışmasıyla hem jel, hemde jel ile film kombinasyonunun epidural fibrozisi azalttığı bildirilmiş ve jel ile film kombinasyonunun sadece jelle elde edilen sonuca göre ek bir avantaj sağlamadığı belirtilmiştir (27). 396 hastayı içeren bir çalışmada carboxymetylcellulose (CMC) / polyethylene oxide (PEO) jel lomber disk cerrahisi geçiren hastalara operasyonun sonunda uygulanmış ve fibroziste belirgin azalma görülürken maddeye bağlı herhangi bir yan etki olmadığı bildirilmiştir (40). Diğer bir çalışmada ise 70 hastaya carboxymetylcellulose (CMC) / polyethylene oxide (PEO) jel uygulanmış, 3 yıllık takip sonunda bacak ağrısı ve fonksiyonel kısıtlılık skorlarının, konvansiyonel cerrahi uygulanmış hastalarla karşılaştırıldığında belirgin derecede iyi olduğu bildirilmiştir (67).

Einhaus ve ark. (68) köpeklerde, bir karbonhidrat polimeri olan ADCON-L'yi epidural fibrozisi önlemek amacıyla uygulamışlar ve ADCON-L'nin klinik iyileşmeyi olumsuz etkilemediğini ve epidural fibrozisi önlediğini

bildirmişlerdir. Kliniğimizde, sıçanlarda yapılan bir çalışmada ADCON-L'nin peridural fibrozisi anlamlı derecede azalttığı, dördüncü haftanın sonunda resorbe olduğu ve yara iyileşmesine olumsuz etki yapmadığı bildirilmiştir (37). Prospektif, çift kör kontrollü, çok merkezli yapılan bir çalışmada, ilk kez lomber diskektomi uygulanan hastalarda ADCON-L adezyon bariyer jelinin postoperatif epidural fibrozisi önlediği ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha iyi klinik sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (69). Ancak daha sonra yapılan başka çalışmalarda ADCON-L'nin etkisinin olmadığı da rapor edilmiştir (70, 71)

Lomber laminektomi sonrası postoperatif oluşan skar dokusu üzerine hyalüronik asit ve jel foam'ın etkilerini karşılaştırmak amacıyla yapılan tavşan laminektomi modelinde, hyalüronik asit kullanılan grupta subaracnoid mesafenin daha geniş, durayla skar dokusu arasındaki mesafenin daha fazla, laminektomi sahasındaki skar dokusundaki inflamatuvar hücrelerin daha az olduğu gösterilmiştir (72). Hyalüronik asitin, solid interpozisyonel membran bariyeri görevi görüp antiinflamatuvar aktivite gösterdiği bildirilmiştir (72).

Llado ve ark. (4) polytetrafluoroethylene membranın köpeklere yapılan laminektomi sonrası oluşan skarı azalttığını ve ikinci operasyonda diseksiyonun çok daha rahat yapılmasını sağladığını bildirmişlerdir.

Doğan ve ark. (73) sıçanlarda oluşturdukları hemilaminektomi modelinde seprafilm ve Interceed TC7' nin epidural fibrozis oluşumunu ve yapışıklıkları belirgin derecede azalttığını bildirmişlerdir.

Bulut ve ark. (38) sıçanlarda laminektomi sonrası kullanılan serbest ve pediküllü omentum greftlerinin epidural fibrozisi belirgin derecede azalttığını yayınlamışlardır.

He ve ark. (55) nonsteroidlerin etkisini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmalarında, ketoprofenin inflamatuvar infiltrasyonu, skar formasyonunu ve kemik rejenerasyonunu azalttığını fakat skar dokusunun kalınlığında bir azalma oluşturmasına rağmen skar dokusunun duraya yapışıklığının yaygınlığında bir azalma olmadığı bildirmişlerdir. Yine nonsteroidlerin etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada, tavşanlara lomber laminektomi yapılarak, operasyon sonrası bir hafta süresince intramusküler 5 mg/kg/gün

aseklofenak uygulanmış ve kontrol grubuna göre fibrozisde azalma ve dural yapışıklıkta azalma olduğu bildirilmiştir (34).

Kemoteropatik ajanlar olan Mitomisin C, 5-florourasil ve siklosporin A'nın sıçanlarda operasyon sonrası laminektomi sahasına lokal olarak uygulandığında epidural ve araknoid fibrozisi belirgin olarak azalttığı bildirilmiştir (29). Berker ve ark. (41) mitomisin-C ve pimecrolimus kullandıkları çalışmalarında, her iki maddeninde sıçanlarda operasyon sonrası epidural fibrozisi ve dural yapışıklığı belirgin derecede azalttığını bulmuşlardır. İntraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve CD-18'e karşı antikorların kullanıldığı çalışmada, sıçanlarda operasyon sahasına uygulanan anti-ICAM-1 ve anti-CD-18 antikorlarının, IgG uygulanan ve tedavi verilmeyen sıçanlarla karşılaştırıldığında, adezyon derecesinde belirgin olarak azalma görüldüğü, IgG verilen grupla tedavi verilmeyen grup arasında fark görülmediği bildirilmiştir (74). Yukarıda bahsedilen ilk iki çalışmada (29, 41) kullanılan maddeler topikal olarak uygulanmış ve etkisi araştırılmış, diğer çalışmada ise (74), maddeler sistemik olarak uygulanıp etkisi araştırılmış. Son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalarda, topikal uygulanan kolşisinin, cepea ekstersi-heparin ve allontoin karışımının, gelatin-trombin içeren hemostatik ajanın (FloSeal) lomber disk cerrahisi sonrası epidural fibrozisi ve dural adezyonları önlemede etkili olduğu bildirilmiştir (30, 75). Biz de çalışmamızda sitikolini hem topikal ve hem de sistemik uygulayarak etkinliğini araştırdık. Hem topikal uygulanan, hem de sistemik uygulanan sitikolinin epidural fibrozisi azaltmada etkili olduğu gözledik. Bu çalışma, lomber epidural fibrosis oluşumuna Sitikolin'in etkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Sitikolinin bu amaçla kullanılması fikri daha önce kliniğimizde yapılan çalışmalara dayanmaktadır (52-54). Bu çalışmalarda sitikolinin topikal ve sistemik kullanımının periferik sinir hasarı ve primer onarımı sonrasında, sinirde yapışıklığı önlediği ve peridural fibrozisi azalttığı görülmüştür.

CDP-kolin nörotransmitter asetilkolin sentezi için kolin, nükleik asitler ve protein sentezi için de sitidin ve üridin sağlamaktadır. CDP-kolin ayrıca nöroprotektif etki gösterir. Çeşitli hayvan modellerinde CDP-kolin'in serebral infarkt alanını sınırladığı, nörolojik sekeli azalttığı ve nöron koruyucu diğer

ilaçların etkisini potansiyalize ettiği bildirilmiştir. CDP-kolin akut ve kronik serebrovasküler olaylarda insanlar üzerinde de denenmiş ve nörolojik sekeli azaltan ve çeşitli derecelerde nörolojik iyileşme sağlayan etkileri kanıtlanmıştır. Nöron koruyucu etkisi özellikle fosfatidilkolin ve sfingomyelin olmak üzere membran fosfolipidlerinin sentezini artırması ve fosfolipazların aktivasyonu gibi katabolik işlemleri azaltması ile ilişkilidir.

Günümüzde CDP-kolin'in hipoksik ve iskemik beyin hasarına neden olan akut ve kronik serebrovasküler hastalıklarda, kapalı kafa travması ya da benzeri durumlarda ortaya çıkan travmatik beyin hasarında, Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarda, öğrenme ve hafızanın geliştirilmesinde ve glokom gibi bazı göz bozukluklarında kullanımının yararlı olacağı düşünülmekte, bu anlamda deneysel ve klinik çalışmalar sürdürülmektedir (46-51). CDP-kolin yan etkisi çok az ve güvenlik aralığı çok geniş olan güvenli bir ilaçtır. Çoğu 60-80 yaşları arasında olan ve genel olarak serebrovasküler yetersizlik şikayetleri bulunan 2817 hasta arasında yapılan bir çalışmada hastaların sadece %5'inde büyük kısmı sindirim sistemi ile ilgili olan bazı yan etkiler görülmüştür (47). Bu ve buna benzer çalışmalara dayanarak bazı Avrupa ülkeleri ve Japonya'da CDP-kolin'in kullanımı kabul görmüştür ve bir ilaç olarak reçete edilmektedir.

Travmatik hasarlanma veya iskemik serebral patolojilerde ve serebral ödemin patofizyolojisinde hücre membranı ve bunun en önemli yapıtaşı olan fosfolipidlerin önemi bilinmektedir. Sitikolin geçici serebral iskemi ve travmaya sekonder hücre membran bütünlüğünün bozulduğu patolojilerde fosfatidilkolin ve sfingomyelin sentezini arttırmakta ve aynı zamanda fosfolipaz A2 inhibisyonu ile hasarın ilerlemesini engellemektedir. (47, 76) Sitikolinin nöroprotektif etkilerinin fosfatidilkolin sentezini arttırarak, glutatyon salınımını azaltarak, glutatyon sentezini ve glutatyon reduktaz aktivitesini arttırarak, fosfolipaz A2 inhibisyonu veya aktivasyonunu önleyerek gerçekleştirdiği savunulmuştur. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada antiapoptotik etkisi saptanmıştır (76-79).

Sitikolinin nöron koruyucu etkinliği; iç mitokondriyal membran yapıtaşı olan kardiolipin-sfingomyelin, hücre membranının en önemli

fosfolipid komponentini oluşturan fosfotidil kolin ve fosfotidil etanolamin sentezlenmesinde kullanılması, lipid peroksidasyonunu azaltması, membran sodyum-potasyum ATP'ase aktivitesini restore etmesi, asetilkolin ve katekolamin sentezinde bulunması ve ayrıca bir antioksidan olan glutatyon sentezini arttırması gibi etkilere bağlıdır (42, 76, 80) .

Çalışmamızda, sitikolin'in peridural fibrozisi önlemedeki etkinliğini Spraque Dawley sıçanlarda oluşturduğumuz laminatomi ve diskektomi (annular fenestrasyon) modelinde araştırdık. Laminektomi sonrası oluşan skar dokusunun değerlendirildiği deneysel çalışmaların çoğunda skar dokusunu posterior spinal kaslardan kaynaklandığı düşünüldüğünden diskektomi uygulanmamıştır (29, 30, 32, 34, 41). Oysa annular fenestrasyon sonucu peridural mesafeye çıkan nükleus pulpozusunun inflamatojenik kapasitesi immünolojik kapasitesi ve mikrovasküler değişikliklere sebep olabilmesi sebebi ile peridural fibrozis ve ağrının etyolojisinde rol oynayabileceği bilinmektedir (5).

Çalışmamızda, skar dokusunun yoğun olarak görüldüğü kontrol seviyelerindeki skar dokusunun paraspinoz kasların altında olan skar dokusunun bir uzantısı şeklinde olduğu görüldü. Bu bulgu laminatomi veya laminektomi alanına konulacak ve skarın ilerlemesine engel olacak bir maddenin laminektomi membranını engelleyebileceği şeklinde yorumlanabilir. Epidural mesafedeki skar sadece paraspinoz adalelerin derin tabakalarından değil aynı zamanda diskin olduğu taraftan da durayı saracaktır. Bu sebeple kullanılacak maddenin cerrahi diseksiyon bölgesine nöral basıya sebep olmaksızın kolayca uygulanabilecek bir materyal olması gerekmektedir. Çalışmamızda hem topikal sitikolin uygulanan grupta (grup 2), hemde sistemik sitikolin uygulanan grupta (grup 3) fibrozisin kontrol grubuyla (grup 1) kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede önlenmiş olması, sitikolinin hem topikal, hem de sistemik kullanımının, ameliyat sonrası gelişen epidural fibrozisi önlemede etkili olduğunu düşündürmektedir. Topikal sitikolin grubu ile sistemik sitikolin grubu arasında fark olmaması da, topikal uygulamada kullanılan spongostanın sonuca etki etmediğini düşündürmektedir.

Operasyon bölgesinde gelişen enfeksiyonun yoğun skar dokusu oluşumuna neden olduğu bilinmektedir (81). Çalışmamızda sitikolin kullanılan ve kullanılmayan deneklerin hiçbirinde enfeksiyona rastlamadık. Operasyonun steril şartlar altında yapılmış olması, operasyon öncesi profilaksi amacı ile antibiyoterapi uygulanmış olması ve operasyon bölgesinin fırçalanması bu sonucun elde edilmesini sağlamış olabilir.

Tüm bu verilerin ışığında sitikolin'in epidural fibrozisin önlenmesinde etkin bir madde olduğu ve sitikolin'in kullanımına bağlı hiçbir yan etkinin görülmediği sonucuna vardık. Elde edilen sonucun hem topikal, hem sistemik kullanılan sitikolin'e bağlı olduğunu ve bunun sonucunda sitikolinin epidural fibroziste belirgin bir azalma yapması sebebi ile ikinci operasyonun daha rahat ve güvenli yapılmasını sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Bundan sonraki aşamalarda; sitikolinin organizma için çok önemli bir enerji kaynağı olması ve bilinen etki mekanizmaları dışındaki etki mekanizmalarının saptanması amacıyla çalışmalar yapılması gerekmektedir. Ayrıca epidural fibrozis ile ilgili bu çalışmada elde edilen sonuçlar klinik çalışmalarla desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. 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; 21:626-33.
2. Ivanic GM, Pink TP, Homann NC, Scheitza W, Goyal S. The post-discectomy syndrome aetiology, diagnosis, treatment, prevention. *Arch Orthop Trauma Surg* 2001;121:494–500.
3. Rönnerberg K, Lind B, Zoega B, Gadeholt-Göthlin G, Halldin K, Gellerstedt M, Brisby H. Peridural scar and its relation to clinical outcome: a randomised study on surgically treated lumbar disc herniation patients. *Eur Spine J* 2008;17:1714-20.
4. Llado A, Guimera J, Garcia F, Navarro A. Expanded polytetrafluoroethylene membrane for the prevention of peridural fibrosis after spinal surgery: an experimental study. *Eur Spine J* 1999; 8:138–43.
5. Robertson JT. Role of peridural fibrosis in the failed back: A review: *Eur Spine J* 1996;5:2-6.
6. Waguespack A, Schofferman J, Slosar P, Reynolds J. Etiology of long-term failures of lumbar spine surgery. *Pain Med* 2002;3:18-22.
7. Long DM, Filtzer DL, BenDebba M, Hendler NH. Clinical features of the failed-back syndrome. *J Neurosurg* 1988;69:61–71.
8. Schwicker D. Cost effectiveness of lumbar disc surgery and of a preventive treatment for peridural fibrosis. *Eur Spine J* 1996; 5:21-5.
9. Wiese M, Krämer J, Bernsmann K, Ernst Willburger R. The related outcome and complication rate in primary lumbar microscopic disc surgery depending on the surgeon's experience: comparative studies. *Spine J*.2004;4:550-6.
10. Pechlivanis I, Kuebler M, Harders A, Schmieder K. Perioperative complication rate of lumbar disc microsurgery depending on the surgeon's level of training. *Cen Eur Neurosurg* 2009;70:137-42.
11. Liu S, Boutrand JP, Tadie M: Use of collagen-based sealant to prevent in vivo epidural adhesions in an adult rat laminectomy model. *J Neurosurg* 2001;94(1 Suppl): 61-7.
12. North RB, Campbell JN, Jams CS et al. Failed back surgery syndrome: 5- year follow-up in 102 patients undergoing repeat operation. *Neurosurgery* 1991; 28:685-91.
13. Lewis PJ, Weir BKA, Broad RW, Grace MG. Long-term prospective study of lumbosacral discectomy. *J Neurosurg* 1987;67:49-53.
14. Davis RA. A long-term outcome analysis of 984 surgically treated herniated lumbar disc. *J Neurosurg* 1994;80:415-21.
15. Swartz KR, Trost GR. Recurrent lumbar disc herniation. *Neurosurg Focus* 2003;15:1-4.
16. Kim MS, Park KW, Hwang C, Lee YK, Koo KH, Chang BS, Lee CK, Lee DH. Recurrence rate of lumbar disc herniation after open discectomy in active young men. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34:24-9.

17. Ragap A, deShazo RD. Management of back pain in patients with previous back surgery. *Am J Med* 2008;121:272-78.
18. Puolakka K, Ylinen J, Neva MH, Kautiainen H, Häkkinen A. Risk factors for back pain-related loss of working time after surgery for lumbar disc herniation: a 5-year follow-up study. *Eur Spine J* 2008;17:386-92.
19. Carrol SE, Wiesel SW. Neurologic complications and lumbar laminectomy. *Clin Orthop Rel Res* 1992;284:14-23.
20. Ross JS, Zepp R, Modic MT. The postoperative lumbar spine: enhanced MR evaluation of the intervertebral disk. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996;17:323-31.
21. Jönsson BO, Strömqvist B. Repeated decompression of lumbar nerve roots. A prospective two-year evaluation. *J Bone Joint Surg (Br)* 1993;75-B(6):894-7.
22. Walker BF. Failed back surgery syndrome. *COMSIG Rev.* 1992;1:3-6.
23. Hoyland JA, Freemont AJ, Denton J, Thomas AMC, McMillan JJ, Jayson MIV. Retained surgical swab debris in post-laminectomy arachnoiditis and peridural fibrosis. *J Bone Joint Surg (Br)* 1988;70-B:659-62.
24. Gerszten PC, Moosy, JJ. Inhibition of peridural fibrosis after laminectomy using low-dose external beam radiation in a dog model. *Neurosurgery* 2000;46:1478-85.
25. Rodgers KE, Robertson JT, Espinoza T, Oppelt W, Cortese S, diZerega GS, Berg RA. Reduction of epidural fibrosis in lumbar surgery with Oxiplex adhesion barriers of carboxymethylcellulose and polyethylene oxide. *Spine J* 2003;3:277-84.
26. Ross JS, Robertson JT, Fredericson RCA et al. Association between peridural scar recurrent radicular pain after lumbar discectomy: Magnetic resonance evaluation. *Neurosurgery* 1996;38:855-61.
27. Bosscher HA, Heavner JE. Incidence and severity of epidural fibrosis after back surgery: An endoscopic study. *Pain Prac* 2010;10:18-24.
28. Young WF, Jallo J. Failed back surgery syndrome. *Contemp Neurosurg* 1993;15:1-6.
29. Yildiz KH, Gezen F, Is M, Cukur S, Dosoglu M. Mitomycin C, 5-fluorouracil, and cyclosporin A prevent epidural fibrosis in an experimental laminectomy model. *Eur Spine J* 2007;16:1525-30.
30. Dogulu F, Durdag E, Cemil B, Kurt G, Ozgun G. The role of FloSeal in reducing epidural fibrosis in a rat laminectomy model. *Neurol Neurochir Pol.* 2009;43:346-51.
31. Coskun E, Süzer T, Topuz O, Zencir M, Pakdemirli E, Tahta K. Relationships between epidural fibrosis, pain, disability, and psychological factors after lumbar disc surgery. *Eur Spine J* 2000;9:218-23.
32. Alkalay RN, Kim DH, Urry DW, Xu J, Parker TM, Glazer PA. Prevention of Postlaminectomy epidural fibrosis using bioelastic materials. *Spine* 2003;28:1659-65.

33. Colak A, Bavbek M, Aydın NE, Renda N, Açıköz B. Effect of CO2 laser on spinal epidural fibrosis. *Acta Neurochir (Wien)*. 1996;138:162-6.
34. Sandoval MA, Hernandez-Vaquero D. Preventing peridural fibrosis with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur Spine J* 2008;17:451-5.
35. Epter RS, Helm S, Hayek SM, Benyamin RM, Smith HS, Abdi S. Systematic review of percutaneous adhesiolysis and management of chronic low back pain in post lumbar surgery syndrome. *Pain Physician* 2009;12:361-78.
36. Görgülü A, Şimşek O, Çobanoğlu S, İmer M, Parsak T. The effect of epidural free fat graft on the outcome of lumbar disc surgery. *Neurosurg Rev* 2004;27:181-4.
37. Boyacı S, Bekar A, Kocaeli H, Doygun M, Tolunay Ş. Bel cerrahisi sonrası peridural fibrozisin önlenmesinde Adcon-L'nin etkinliği. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2000;10:102-8.
38. Bulut G, Dogan S, Doygun M. spinal cerrahi sonrası epidural fibrozisin önlenmesinde omentum greftinin etkinliği: deneysel çalışma. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2007;3:115-21.
39. Kurt G, Aytar MH, Doğulu F, Cemil B, Erdem O, Baykaner MK, Ceviker N. A comparison of the local effectiveness of mitomycin C, aprotinin, and Adcon-L in experimental peridural fibrosis. *Surg Neurol* 2008;70:608-13.
40. Fransen P. Safety of carboxymethylcellulose/polyethylene oxide for the prevention of adhesions in lumbar disc herniation consecutive case series review. *Ann Surg Innov Res* 2008;2:1-4.
41. Cemil B, Tun K, Kaptanoğlu E, Kaymaz F, Cevirgen B, Comert A, Tekdemir I. Use of pimecrolimus to prevent epidural fibrosis in a postlaminectomy rat model. *Neurosurg Spine* 2009;11:758-63.
42. Weiss GB. Minireview. Metabolism and actions of CDP-choline as an endogenous compound and administered exogenously as citicoline. *Life Sci* 1995;56:637-60.
43. Cansev M. Uridine and cytidine in the brain: Their transport and utilization. *Brain Res Rev* 2006 52: 389-97.
44. Wurtman RJ, Cansev M, Ulus IH. Choline and its products acetylcholine and phosphatidylcholine. In: Lajtha A (ed). *Neural Lipids, Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology*. Vol: 8, Part: 4, Chapter: 2. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. 443-501.
45. Cansev M. Involvement of uridine-nucleotide-stimulated P2Y receptors in neuronal growth and function. *Centr Nerv Syst Agents Med. Chem* 2007;7: 223-9.
46. Cacabelos R, Caamano J, Gomez MJ, Fernandez-Novoa L, Franco-Maside A, Alvarez XA. Therapeutic effects of CDP-choline in Alzheimer's disease. Cognition, brain mapping, cerebrovascular hemodynamics, and immune factors. *Ann NY Acad Sci (United States)* 1996;777:399-403.
47. Secades JJ. CDP-Choline: Update and review of its pharmacology and clinical use. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002;23(B):1-53.

48. Teather LA, Wurtman RJ. Dietary cytidine (5')-diphosphocholine supplementation protects against development of memory deficits in aging rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:711-17.
49. Adibhatla RM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *J Neurochem* 2002;80:12-23.
50. Dixon CE, Xiecheng MA, Donald WM. Effects of CDP-choline treatment on neurobehavioral deficits after TBI and on hippocampal and neocortical acetylcholine release. *J Neurotrauma* 1997;14:161-9.
51. Grieb P, Rejdak R. Pharmacodynamics of citicoline relevant to the treatment of glaucoma. *J Neurosci Res* 2002;67:143-8.
52. Ozay R, Bekar A, Kocaeli H, Karli N, Filiz G, Ulus IH. Citicoline improves functional recovery, promotes nerve regeneration, and reduces postoperative scarring after peripheral nerve surgery in rats. *Surg Neurol* 2007;68:615-22.
53. Aslan E. Periferik sinir kesisinde topikal uygulanan sitidin, kolin ve sitikolinin aksonal rejenerasyon ve epinöral skar dokusu üzerine etkilerinin erken ve geç primer sütün modelleriyle araştırılması. (Uzmanlık Tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2006.
54. Caner B. Periferik sinir kesisinde sistemik uygulanan sitidin, kolin ve sitikolinin aksonal rejenerasyon ve epinöral skar dokusu üzerine etkilerinin erken primer sütün modelleriyle araştırılması. (Uzmanlık Tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2008.
55. He Y, Revel M, Loty B. A quantitative model of post-laminectomy scar formation. Effects of a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Spine* 1995;20:557-63.
56. Topsakal C, Akpolat N, Erol FS, Ozveren MF, Akdemir I, Kaplan M, Tiftikci M, Kilic N. Seprafilm superior to Gore-Tex in the prevention of peridural fibrosis. *J Neurosurg* 2004;101:295-302.
57. Hinton JL Jr, Warejcka DJ, Mei Y, McLendon RE, Laurencin C, Lucas PA, Robinson JS Jr. Inhibition of epidural scar formation after lumbar laminectomy in the rat. *Spine* 1995;20:564-70.
58. Lipetz JS. Pathophysiology of inflammatory, degenerative, and compressive radiculopathies. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2002;13:439-49.
59. Petrie JL, Ross JS. Use of ADCONJ to inhibit postoperative peridural fibrosis and related symptoms following lumbar disc surgery: a preliminary report. *Eur Spine J* 1996;5:10-17.
60. Vogelsang JP, Finkenstaedt M, Vogelsang M, Markakis E. Recurrent pain after lumbar discectomy: the diagnostic value of peridural scar on MRI. *Eur Spine J* 1999;8:475-9.
61. Braverman DL, Slipman CW, Lendrow DA. Using Gabapentin to treat failed back surgery syndrome caused by epidural fibrosis: a report of two cases. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:691-3.
62. Kemaloglu S, Ozkan U, Yilmaz F, Nas K, Gur A, Acemoglu H, Karasu H, Cakmak E. Prevention of spinal epidural fibrosis by recombinant tissue plasminogen activator in rats. *Spinal Cord* 2003;41:427-31.

63. 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):1256-8.
64. Bryant MS, Bremer AM, Nyugen TQ. Autogeneic fat transplants in the epidural space in routine lumbar spine: MR imaging assesment. *AJNR* 1988;9:169-78.
65. Kuivila TE, Berry JL, Bell GR, Steffee AD. Heparinized materials for control of the laminectomy membrane in experimental laminectomies in dogs. *Clin Ortho Rel Res* 1988;236:166-73.
66. Pospiech J, Pajonk F, Stolke D. Epidural scar tissue formation after spinal surgery: An experimental study. *Eur Spine* 1995;4:213-9.
67. Assietti R, Mora A, Brayda-Bruno M. Use of carboxymethylcellulose / polyethylene oxide gel in microdiscectomy with interlaminectomy: a case series comparison with long-term follow-up. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008;33:1762-5.
68. Einhaus SL, Robertson JT, Dohan FC Jr, Wujek JR, Ahmad S. Reduction of peridural fibrosis after lumbar laminotomy and discectomy in dogs by a resorbable gel (ADCON-L). *Spine* 1997;22:1440-6.
69. De Tribolet N, Porchet F, Lutz TW, et al. Clinical assessment of a novel antiadhesion barrier gel: prospective, randomized, multicenter, clinical trial of ADCON-L to inhibit postoperative peridural fibrosis and related symptoms after lumbar discectomy. *Am J Orthop* 1998;27:111-29.
70. Ganzer D, Giese K, Völker L, Pietzner U, Follak N, Merk H. Two-year results after lumbar microdiscectomy with and without prophylaxis of a peridural fibrosis using Adcon-L. *Arch Orthop Trauma Surg* 2003;123:17-21.
71. Richter HP, Kast E, Tomczak R, Besenfelder W, Gaus W. Results of applying ADCON-L gel after lumbar discectomy: the German ADCON-L study. *J Neurosurg.* 2001;95:179-89.
72. Kato T, Haro H, Komori H, Shinomiya K. Evaluation of hyaluronic acid sheet for the prevention of postlaminectomy adhesions. *The Spine J* 2005;5:479-88.
73. Dogan S, Taskapilioglu O, Sahin S, Korfali E. The Effects of seprafilm and interceed TC7 on epidural fibrosis in a rat hemilaminectomy model. *Neurosurgery Q* 2009;19:190-5.
74. Sabuncuoğlu H, Bavbek M, Sabuncuoğlu B, Gadelha E, Köse K, Preul M. Attenuation of postlaminectomy epidural fibrosis with monoclonal antibodies against intercellular adhesion molecule-1 and CD-18. *Spine J* 2007;7:459-65.
75. Temiz C, Temiz P, Sayin M, Ucar K. Effect of cepea extract-heparin and allantoin mixture on epidural fibrosis in a rat hemilaminectomy model. *Turk Neurosurg* 2009;19:387-92.
76. Conant R, Schauss AG. Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunction in the elderly: a review of the literature. *Altern Med Rev* 2004;9:17-31.

77. Rao AM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Lipid alterations in transient forebrain ischemia: possible new mechanisms of CDP-choline neuroprotection. *J Neurochem* 2000;75:2528-35.
78. Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002;33:2850-7.
79. Hurtado O, Moro MA, Cardenas A, Sanchez V, Fernandez-Tome P, Leza JC, Lorenzo P, Secades JJ, Lozano R, Davalos A, Castillo J, Lizasoain I. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. *Neurobiol Dis* 2005;18:336-45.
80. Zeisel SH. Choline: critical role during fetal development and dietary requirements in adults. *Annu Rev Nutr* 2006;26:229-50.
81. Day P. Arachnoiditis: A brief summary of the literature. *NZHTA Report* 2001;4:1-33.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bana destek olan, nöroşirürji ihtisasım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Ahmet Bekar'a, nöroşirürji ihtisasım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bizlere zevkli bir çalışma ortamı sunan, Anabilim Dalı Başkanımız, sayın Prof. Dr. Ender Korfalı'ya, mesleki yetişmemde büyük katkıları bulunan, hocalarım, sayın Prof. Dr. Kaya Aksoy, Prof. Dr. Muammer Doygun, Doç. Dr. Selçuk Yılmazlar, Doç. Dr. Şeref Doğan, Yrd. Doç. Dr. Hasan Kocaeli ve Uzm. Dr. Özgür Taşkapılıoğlu'na, tez çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen, Doç. Dr. Mehmet Cansev'e, Veteriner Hekim Faruk Küçükyıldız ve Veteriner Hekim Deniz Bağdaş'a, birlikte zevkle çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, tezimin yazım aşamasında yaptıkları katkılardan dolayı Elif Memioğlu Tanyer ve Vildan Öztaş'a, daima yardımlarını gördüğüm değerli hemşirelerimize, personellerimize ve sekreterlerimize, en içten teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

ÖZGEÇMİŞ

1974 yılında Nevşehir'de doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Nevşehir'de, Mihriban Emin Günel İlkokulu ve Nevşehir Anadolu Lisesi'nde tamamladım. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesinden 1998 yılında mezun oldum. 1999-2003 yılları arasında Adalet Bakanlığı bünyesinde Kırşehir Açık ve Kastamonu Kapalı ve Açık Cezaevlerinde kurum hekimi olarak görev yaptım. 2003 yılında yedek subay olarak askerlik görevimi Bingöl ili Yayladere ilçesinde yaptım. 2004 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Evli ve bir çocuk babasıyım.