



Sıçanlarda laminektomi sonrası epidural fibrozis oluşumunda ooferektominin etkisi: Deneysel çalışma

Esra Çirci¹, Metin ÖZALAY², Berrin ÇAYLAK³, Didem BACANLI⁴, Alihan DERİNCEK²,
İ. Cengiz TUNCA²

¹İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul;

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara;

³Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara;

⁴Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deneysel Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi, Ankara

Amaç: Bu çalışmanın amacı sıçanlarda laminektomi uygulaması sonrası epidural fibrozis oluşumunda ooferektominin etkisini araştırmak idi.

Çalışma planı: Bu çalışmada 36 adet 12 aylık erişkin dişi Sprague-Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar iki gruba ayrıldı; ooferektomi uygulanan ve ooferektomi uygulanmayan grup. Ooferektomi uygulanan gruptaki 18 sıçana bilateral, ooferektomi sonrası 3. haftada her iki gruptaki sıçanların tamamına L2 ve L3 lomber vertebralara bilateral komplet laminektomi uygulandı. Sıçanlar rastgele 3 eşit gruba ayrıldı. Sıçanlar laminektomi sonrası 4., 8. ve 12. haftalarda sakrifiye edildi. Lomber vertebralaları blok şeklinde çıkarıldı, tespit ve dekalsifiye edildi. Kesitler hematoksilin ve eozin ve Masson trikrom ile boyandı ve epidural fibrozis, akut enflamasyon, kronik enflamasyon ve vasküler proliferasyon yönünden değerlendirildi.

Bulgular: Epidural fibrozis ortalama histolojik toplamı ooferektomi uygulanan grupta daha fazla idi ($p>0.05$).

Çıkarımlar: Endojen östrojenin sıçanlarda lomber laminektomi sonrası epidural fibrozis oluşumuna etkili olabileceği anlaşılmaktadır.

Anahtar sözcükler: Epidural fibrozis; histolojik değerlendirme; laminektomi; östrojen; sıçan.

Lomber epidural fibrozis, giderek artan sıklıkta, sürekli gösteren sırt ağrısının nedeni olarak kabul görmektedir. Cerrahi sonrası epidural fibrozis görülme sıklığının %10 ila 75 arasında değiştiği bildirilmektedir.^[1] Başarısız bel cerrahisi sendromu vakalarının yaklaşık olarak %10 ila 24'ü epidural fibrozis kökenlidir.^[2,3] Epidural fibrozis çok aşamalı bir süreç olup, cerrahi sırasında spinal epidural hematoma görülebilir. Öncelikle

hematom absorbe edildikten sonra, aşamalı olarak granülasyon dokusu ile yer değiştirir ve bu da yoğun fibroz dokuya dönüşür. Epidural fibrozis olarak adlandırılan bu süreç laminektomi sonrası gelişebilmekte, çıkarılan kemiğin yerini alarak, dura materini örten kaslara bağlanmaktadır.^[4-7]

Bayanlarda erkeklere göre daha fazla yumuşak doku yaralanmasının görüldüğü bilinmektedir. Kas-iskelet

Yazışma adresi: Dr. Esra Çirci, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği Org. Abdurrahman Nafiz Gürman Cad. 34098 Fatih, İstanbul.

Tel: 0212 - 459 60 00 e-posta: esracirci@hotmail.com

Başvuru tarihi: 10.12.2011 **Kabul tarihi:** 25.11.2012

©2013 Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği

Bu yazının çevrimiçi İngilizce versiyonu
www.aott.org.tr adresinde
doi:10.3944/AOTT.2013.2792
Karekod (Quick Response Code):



sisteminde yaralanma oranlarının cinsiyete bağlı olarak farklılık gösterdiği birçok çalışmada gösterilmiştir.^[8] *In vitro* çalışmalarda östrojenin kollajen oluşumu ve yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri bildirilmektedir.^[9,10] Östrojen varlığı enflamatuar yanıtta artmaya da yol açabilir.^[11,12]

Cinsiyet ve östrojen ile ilgili farklılıklar açık olmakla birlikte, östrojenin epidural fibrozis görülme sıklığında ne derece önemli olduğu önceki çalışmalarda net bir şekilde belirtilmemiştir.

Bu çalışmanın amacı, sıçanlarda laminektomi uygulaması sonrası endojen östrojenin epidural fibrozis ve epidural yara oluşumuna etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem

Etik komite onayı alındıktan sonra, üniversitemiz Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nden erişkin dişi Sprague-Dawley sıçanlar temin edildi. Sıçanların kafeslenmiş laboratuvar koşullarına uyumu standart diyet ve su ile ad libitum olarak sağlandı. Oda-daki sıcaklık düzeyi 20-24°C ve nem düzeyi %50-60 arasında tutuldu. Kafesler günde 12 saat ışık alacak şekilde düzenlendi.

Çalışmada 36 adet (ortalama yaş: 12 ay, ortalama ağırlık: 300±49 gram) sıçan kullanıldı. Sıçanlar rastgele iki gruba ayrıldı: ooferektomi uygulanan (östrojen yoksunluğu oluşturulan, n=18) grup ve ooferektomi uygulanmayan (östrojen korunan, n=18) grup. Ooferektomi sonrası 3. haftada sıçanların tamamına L2 ve L3 lomber vertebralara komplet laminektomi uygulandı (her sıçan için iki seviye). Günümüzde daha sınırlı laminektomiler tercih edildiği halde, basit bir cerrahi teknik olması ve sıçanlarda standardizasyonunun kolaylığı nedeniyle çalışmamızda total laminektomi uygulandı. Daha sonra, sıçanlar rastgele 3 eşit gruba ayrıldı ve cerrahi sonrası sonrası 4., 8. ve 12. haftalarda sakrifiye edildi.

Çalışmanın ilk günü, sıçanların sırt kısımları traşlandı ve povidon-iyot ile steril boyanma sağlandı. Sıçanlara 40 mg/kg ketamin (Ketalar®; Pfizer Ltd, Sandwich, Kent, Birleşik Krallık) ve 5 mg/kg ksilazin (Rompun®; Bayer HealthCare AG, Leverkusen, Almanya) intraperitoneal enjekte edilerek anestezi uygulandı. Ooferektomi grubunda bulunan sıçanlara bilateral ooferektomi yapıldı. Ooferektomi uygulanmayan grubundaki sıçanların ise sadece overleri gözlemlendi. Fasya ve cilt 3.0 monocryl sütür (Ethicon Inc, CA, ABD) ile kapatılarak işlem tamamlandı. Cerrahi sırasında ve sonrasında antibiyotik profilaksisi amacıyla 10 mg/kg enrofloksasin (Baytril-K, Bayer HealthCare AG, Leverkusen, Almanya) intraperitoneal olarak enjekte edildi. Yine intraperitoneal enjeksiyon ile deneklere, işlem sonrasında, analjezik olarak 0.02 mg/kg fentanil (Fen-

tanyl; Janssen-Cilag Pty Ltd, North Ryde, Avustralya) verildi.

Ooferektomiden 3 hafta sonra laminektomi uygulaması gerçekleştirildi. Östrojenin yarı ömrü 3 ila 8 saattir ve bu zaman endojen östrojen eksikliğinin görülmesi için yeterli bir süredir.

Cerrahi öncesi hazırlıklar yukarıda aktarıldığı şekilde tamamlandıktan sonra, sıçanlar genel anestezi altında küçük kemerli platformlara sabitlendiler. Spinöz çıkıntıların üzerinden lumbosakral bölgeye kadar yaklaşık 4 cm'lik bir orta hat cilt insizyonu yapıldı. 2.5x büyütme altında cerrahi mikroskop (OPMI 9-FC; Carl Zeiss AG, Oberkochen, Almanya) kullanılarak, subkutan doku, fasya ve kasların diseksiyonu sağlandı. L4 ve L1 vertebraya kadar laminalar açıldı ve L2 ve L3 düzeylerine çift seviyeli laminektomi uygulandı (Şekil 1). Alt kısımda yer alan dura mater ve sinir kökleri gözlemlendi. Dikkatli he-



Şekil 1. L2 ve L3 vertebral düzeyde laminektomi. [Bu şekil, derginin www.aott.org.tr adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir]

mostaz kontrolü sonrası uygun cerrahi yöntemle insizyon kapatıldı. Antibiyotik profilaksisi ve analjezik tedavi daha önce tanımlandığı protokolle uygulandı.

Sıçanlar, rastgele şekilde, 12'şerlik 3 eşit gruba ayrıldı. Laminektomi sonrası 4., 8. ve 12. haftalarda 100 mg/kg ketamin (Ketalar®) intraperitoneal olarak uygulanarak sıçanlar sakrifiye edildi. Her denek dikkatli şekilde disseke edilerek, lomber vertebraları blok şeklinde çıkarıldı (Şekil 2).



Şekil 2. Lomber vertebranın blok şeklinde çıkarılması. [Bu şekil, derginin www.aott.org.tr adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir]

Doku örnekleri nötral tamponlu formalin solüsyonda tespit ve buna müteakip alkolle dehidre edildi. Tespit edilen doku işlenerek parafine gömüldü ve 3 µm'lik kesitler alındı. Doku kesitleri akut ve kronik enflamasyon oluşumu ve vasküler proliferasyon miktarını belirlemek için hematoksilin-eozin ile standart protokol kullanılarak boyandı. Histolojik değerlendirme 5 evreye ayrılarak yapıldı; (0) laminektomi alanında değerlendirilen parametreye rastlanmadı; (1) laminektomi alanının %25'inden azını kapsayan parametre; (2) laminektomi alanının %50'sini kapsayan parametre; (3) laminektomi alanının %75'ini kapsayan parametre; ve (4) laminektomi alanının tamamını kapsayan parametre.

Epidural fibrozisin değerlendirilmesinde Masson trikrom boyamadan yararlanıldı. Epidural fibrozis takip eden sınıflamaya göre evrelendi; (0) dura matere yapışık skar dokusu yok; (1) skar dokusu ve dura arasında ince fibröz bant gözlenmekte; (2) laminektomi defektinin 1/3'ünden daha azında devam eden yapışıklık gözlenmekte; (3) büyük boyda ancak laminektomi defektinin 2/3'ünden daha azından devam eden yapışıklık ve/veya sinir köküne uzanım gözlenmekte; ve (4) laminektomi defektinin tamamını kapsayan yapışıklık.^[13]

Preparatlar araştırmada kullanılan deneklere uygulanan yöntem hakkında bilgilendirilmeyen aynı patolog tarafından ışık mikroskopunda (Olympus Bx50) değerlendirildi.

Veri seti SPSS for Windows 16.0 istatistik programı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı analizler yapıldı. İki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, 3 veya daha fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar için Dunn testinden yararlanıldı. P<0.05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Sıçanların genel durumu iyiydi; laminektomi sonrası hiçbir denekte felç, dura yırtığı veya enfeksiyon gözlenmedi. Grupların istatistiksel analiz haricinde histolojik verilerinin dağılımı Tablo 1'de gösterilmektedir.

Grupların histolojik değerlendirme verilerinin ortalaması, standart sapma ve ortanca değerleri Tablo 2'de verilmektedir. Ooferektomi uygulanmayan ve uygulanan gruplar ayrı ayrı analiz edildi. Grupların histolojik verileri çalışma haftalarına göre değerlendirildi. Ooferektomi uygulanan ve uygulanmayan grupta değerlendirilen tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlemlendi (p<0.05; Tablo 2).

Ooferektomi uygulanmayan ve uygulanan her iki grup için de akut enflamatuar yanıtın 4. ve 8. haftalarda daha fazla olduğunu belirledik. Takip eden hafta ise enflamatuar yanıt azalmıştı. Ooferektomi uygulanmayan grubun 4. ve 8. haftalardaki akut enflamatuar yanıtı daha yüksekti.

Kronik enflamatuar yanıt açısından da sonuçlar benzerlik göstermekteydi. Her iki grupta da enflamatuar yanıt 4. haftada en yüksek noktasına ulaşmış ve akabinde düşüşe geçmişti. Ooferektomi uygulanmayan grubun 4. ve 8. haftalardaki kronik enflamatuar yanıtı daha yüksekti.

Vasküler proliferasyonun 4. haftada ooferektomi uygulanan grupta uygulanmayan gruba göre daha fazla olduğu görüldü de takip eden haftalarda iki grup arasında bir fark gözlenmedi. Bu bağlamda, takip süresinin vasküler yanıtı etkilediğini söyleyebiliriz.

Ooferektomi uygulanan grupta fibroblast yoğunluğunun 4. ve 8. haftalarda daha fazla gözlemlenirse de, bu değerlerin 12. haftada ooferektomi uygulanmayan grupta daha yüksek olduğu görüldü. Her iki gruptaki fibroblast yoğunluk değerleri 8. haftada 4. hafta değerine göre daha yüksek iken, 12. hafta değerleri 8. hafta değerlerine göre daha düşük idi (Şekil 3-5).

Ooferektomi uygulanan ve uygulanmayan gruplar için her bir çalışma haftası ayrı ayrı değerlendirilerek

Tablo 1. Histolojik grup değerlerinin dağılımı.

Oofektomi uygulanan grup	Dört hafta					Sekiz hafta					On iki hafta				
	(n=6)					(n=6)					(n=6)				
Histolojik değer	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Akut enflamasyon			6			1	5				2	4			
Kronik enflamasyon		1	5			1	5				2	4			
Vaskülarite	2	1	3			5	1						6		
Fibroblast yoğunluğu	1	2	2	1				1	4	1				5	1

Oofektomi uygulanmayan grup	Four weeks					Eight weeks					Twelve weeks				
	(n=6)					(n=6)					(n=6)				
Histolojik değer	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Akut enflamasyon			4	2			4	2			6				
Kronik enflamasyon			5	1		1	3	2			3	3			
Vaskülarite	4	1	1			5	1						6		
Fibroblast yoğunluğu		5	1					3	2	1	1	3			2

yapılan istatistiksel analizde her kategori içinde korelasyon saptandı (Tablo 3). Oofektomi uygulanan grubun sadece 12. hafta akut enflamasyon değeri istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.01$). Oofektomi uygulanan gruplarda uygulanmayanlara göre daha fazla akut enflamasyon olduğu gözlemlendi.

Histolojik toplam değer ortalaması, standart sapma ve ortanca değerleri Tablo 4'te gösterilmiştir. Epidural fibrozise dair ortalama histolojik toplam değeri oofektomi uygulanan grupta uygulanmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık ise belirlenmemiştir.

Tartışma

Başarısız bel cerrahisi sendromu lumbosakral hastalık nedeniyle bir veya daha fazla cerrahi geçirilmesi

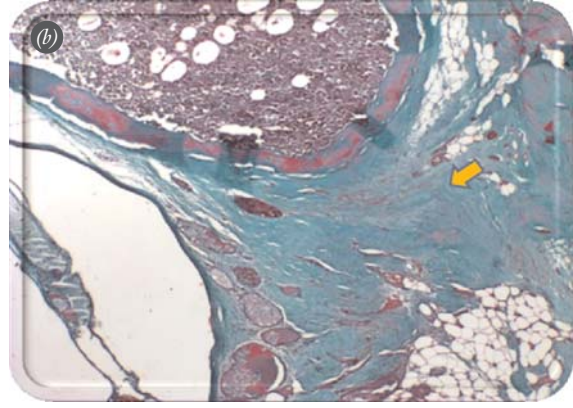
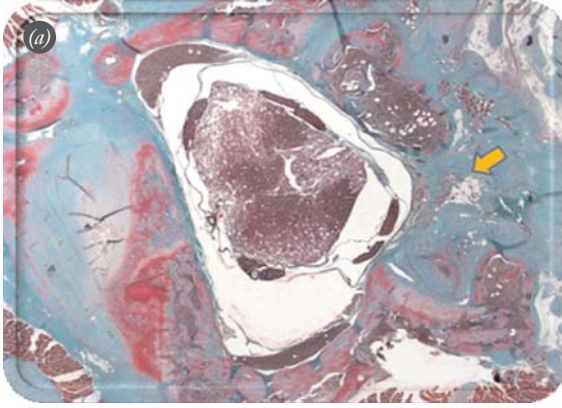
sonrasında ısrarcı ve tekrarlayan bel ve bacak ağrısı bulunması durumudur. Lomber epidural fibrozis giderek artan sıklıkta bacak ağrısının nedeni olarak gösterilmektedir. Bununla birlikte, epidural fibrozisin başarısız bel cerrahisinin patogenezinde çoklu etkenlerin bulunması nedeniyle bu durumdaki rolüne dair tartışmalar devam etmektedir.^[5,6]

Cerrahi sonrasında epidural fibrozis, lomber vertebra cerrahisi sonrasında yara iyileşmesinin normal sürecini oluşturur. Epidural fibrozisin patogenezinin tam olarak belirlenmemiş olması nedeniyle ileri sürülen teoriler farklılık göstermektedir.^[14,15] Epidural fibrozis, ilk kez, Key ve Ford^[16] tarafından lomber laminektomi sonrasında skar dokusu tarafından sinir kökü baskısı olarak tanımlanmıştır. Teorilerine göre, laminektomi sonrasında oluşan ve anterior kısımda yer alan skar

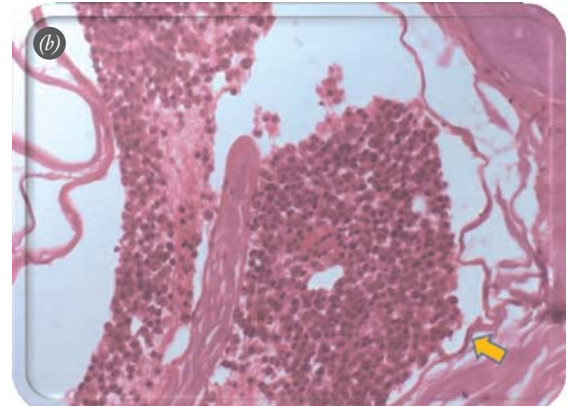
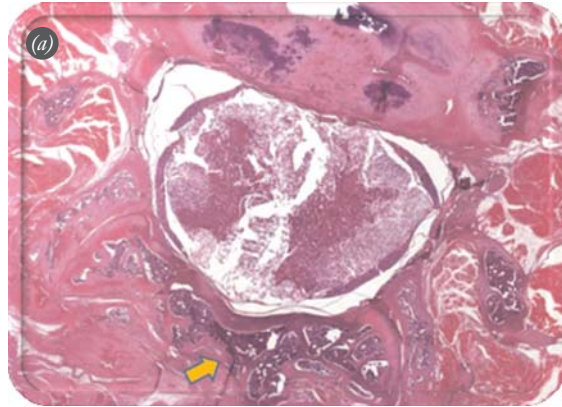
Tablo 2. Grupların histolojik değer ortalamaları, standart sapmaları ve ortancaları.

Histolojik değer	Oofektomi uygulanmayan grup			p değeri*	Oofektomi uygulanan grup			p değeri*
	Dört hafta	Sekiz hafta	On iki hafta		Dört hafta	Sekiz hafta	On iki hafta	
	(n=6)	(n=6)	(n=6)		(n=6)	(n=6)	(n=6)	
	Ortalama±SS (ortanca)	Ortalama±SS (ortanca)	Ortalama±SS (ortanca)		Ortalama±SS (ortanca)	Ortalama±SS (ortanca)	Ortalama±SS (ortanca)	
Akut enflamasyon	2.3±0.5 (2.0)	1.3±0.5 (1.0)	0.0±0.0 (0.0)	p=0.001	2.0±0.0 (2.0)	0.8±0.4 (1.0)	0.7±0.5 (1.0)	p=0.001
Kronik enflamasyon	2.1±0.4 (2.0)	1.2±0.8 (1.0)	0.5±0.5 (0.5)	p=0.004	1.8±0.4 (2.0)	0.8±0.4 (1.0)	0.7±0.5 (1.0)	p=0.004
Vaskülarite	0.5±0.8 (0.0)	0.2±0.4 (0.0)	1.0±0.0 (1.0)	p=0.03	1.2±1.0 (1.5)	0.2±0.4 (0.0)	1.0±0.0 (1.0)	p=0.04
Fibroblast yoğunluğu	1.2±0.4 (1.0)	2.7±0.8 (2.5)	2.5 ±1.2 (2.0)	p=0.01	1.5±1.1 (1.5)	3.0±0.6 (3.0)	2.2±0.4 (2.0)	p=0.02

*Kruskal-Wallis testi. Anlamlı p değerleri koyu yazılmıştır.



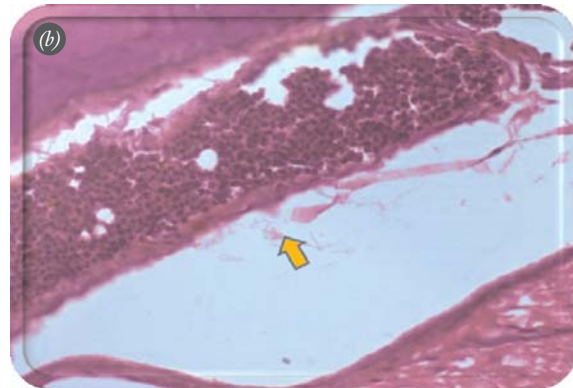
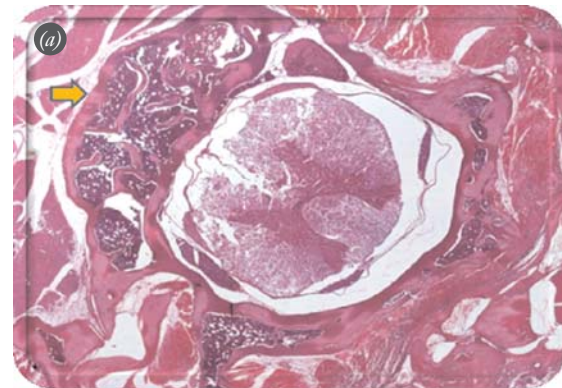
Şekil 3. (a, b) Oofektomi uygulanmayan gruptan bir sıçanda 12. haftada görülen Evre 4 fibroblast yoğunluğu (Masson trikrom $\times 20$ ve $\times 100$). [Bu şekil, derginin www.aott.org.tr adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir]



Şekil 4. (a, b) Oofektomi uygulanmayan gruptan bir sıçanda 4. haftada görülen Evre 3 akut enflamasyon (hematoksilen-eozin $\times 20$ ve $\times 400$). [Bu şekil, derginin www.aott.org.tr adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir]

dokusunun kaynağı anulus fibrozistir. Diğer bir deneysel çalışmada, araştırmacılar epidural aralıkta yer alan endojen intervertebral disk materyaline ve epidural yağ dokusuna penetre olarak enflamatuar reaksiyona neden

olan yeni şekillenen damarlara işaret etmişlerdir.^[17] La-Rocca ve McNabb ise cerrahi laminektomi sonrası posterior kısımda görülebilen lokalize epidural fibrozisi tanımlamışlardır.^[18]



Şekil 5. (a, b) Oofektomi uygulanan gruptan bir sıçanda 4. haftada görülen Evre 2 kronik enflamasyon (hematoksilen-eozin $\times 20$ and $\times 400$). [Bu şekil, derginin www.aott.org.tr adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir]

Tablo 3. Histolojik değerlendirmelerin istatistiksel analizi.

	Grup içi değerlendirme		
	Dört hafta	Sekiz hafta	On iki hafta
p değeri*			
Akut enflamasyon	p=0.13	p=0.09	p=0.01
Kronik enflamasyon	p=0.17	p=0.33	p=0.57
Vaskülarite	p=0.22	p=1.00	p=1.00
Fibroblast yoğunluğu	p=0.47	p=0.38	p=0.77

*Mann-Whitney U testi. Anlamli p değerleri koyu yazılmıştır.

Epidural hematoma cerrahi diseksiyon sırasında görülebilir. Hematom absorbe olur ve periostun fibröz tabakasından kaynaklanan paravertebral kasların derin kısmında granülasyon dokusuyla yer değiştirir. Granülasyon dokusu, daha sonra, yoğun fibröz dokuya dönüşür. Fibröz dokunun oluşumu ise laminektomi sonrası 6 hafta ila 6 ay sürebilir.^[7,18] Fibröz dokunun miktarı cerrahinin ilk yılı içerisinde giderek azalsa da vakaların çoğunda bir miktar fibröz doku kalır.^[19]

Tekrarlayan ağrıya neden olan epidural fibrozisin olası mekanizmaları arasında sinir kökü tahrişi, sinir kökü tutulumu, perinöral veya intranöral fibrozisin anoksisi, direkt nöral kompresyon ve kısıtlı sinir mobilitesi bulunabilir.^[5,7,15] Epidural fibrozis tanısı kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme ile belirlenebilir.^[20] Günümüzde epidural fibrozisin etkin bir medikal veya cerrahi tedavisi bulunmamaktadır. Fibröz dokuyu temizlemek için uygulanacak tekrar cerrahi müdahale sıklıkla kötü sonuçlar ve yeni oluşan skar dokusuyla birlikte. Tedavide amaç epidural fibrozis oluşumunu azaltmaktır.

Uzun yıllardır laminektomi sonrasında oluşan fibrozisi önlemek için farklı mekanik bariyerler, kimyasallar ve lokal hematoma oluşumunu engelleyecek yöntemler kullanılmıştır. Bir çok materyalin skar oluşumunu azalttığı daha önceki çalışmalarda bildirilmişse de bun-

lar kalıcı yabancı maddeler olarak enfeksiyon riskini arttırabilir.^[18,21-24] Dahası, bu materyaller rijit yapıdadır ve materyalin çevresinde skar dokusunun oluşumuna olanak tanıyabilir. Rijit materyallerin kullanımında görülebilecek diğer bir olumsuz durum, materyallerin kemik defekte uygun olmayan özellikte olması durumunda spinal kanalda sıkışma ve dolayısıyla nöral yapılarda bası oluşumuna olanak tanınmasıdır.^[22] Yağ greftlerin klinik olarak önemli sinir basılarına neden olabileceği veya subkutan seroma oluşumuna yol açabileceği de literatürde bildirilmektedir.^[25]

Vertebral kanalda cerrahi sonrası görülen hematoma müteakip oluşan ve çevreleyen yumuşak dokudan kaynaklanan fibroblast epidural fibrozisin nedenidir.^[13,14,18,26] Epidural fibrozis varlığında biyopsi kesitlerinde belirgin kollajen proliferasyonu belirlenmiştir. Küçük bir alanda fokal enflamatuar hücre infiltrasyonu ve dilate venler gözlenmiştir. Fibröz dokuda doku hacminin önemli kısmını kollajen lifler oluşturmaktadır. Nussbaum ve ark, çalışmalarında epidural fibrozisin şiddeti ve kollajen miktarı arasında paralellik kurmuşlardır.^[23] *In vitro* çalışmalarda östrojenin kollajen oluşumunda olumsuz etkilerinin olduğu literatürde gösterilmektedir.^[9-11] Magnusson ve ark., bayanlarda yeni bağ dokusu oluşumunun daha yavaş olduğunu bildirmişlerdir.^[27] Sonuç olarak, bu bilgiler, östrojen yoksunluğunda hastalarda daha fazla fibröz doku oluşumu gözlene-

Tablo 4. Histolojik toplam değer ortalaması, standart sapma ve ortancaları.

	Ooferektomi uygulanmayan grup	Ooferektomi uygulanan grup	p değeri*
	(n=18) Ortalama±SS (ortanca)	(n=18) Ortalama±SS (ortanca)	
Akut enflamasyon	1.2±1.1 (1.0)	1.2±0.7 (1.0)	p=0.92
Kronik enflamasyon	1.3±0.9 (1.0)	1.1±0.7 (1.0)	p=0.53
Vaskülarite	0.6±0.6 (0.5)	0.7±0.7 (1.0)	p=0.37
Fibroblast yoğunluğu	2.1±1.1 (2.0)	2.2±0.9 (2.0)	p=0.50

*Mann-Whitney U testi.

bileceğine işaret etmektedir. Fibröz doku insanlarda cerrahi sonrası 4. haftadan sonra oluşmaktadır. Sıçanlarda fibrozisin görülme süreci kısa olduğundan,^[28] deneklerimiz 4., 8. ve 12. haftalarda sakrifiye edilmişlerdi. Bu çalışmada, laminektomi sonrası 4. ve 8. haftalarda ooferektomi uygulanan grupta uygulanmayan gruba göre daha fazla epidural fibrozis gözlenmiştir.

Yapılan deneyler endojen östrojen yoksunluğunun birçok dokuda olumsuz sonuçlara neden olabileceği ve akabinde hastalık gelişme riskinin artabileceğini göstermiştir.^[8] Gebelik dönemi gibi seks hormonu düzeylerinin yüksek olduğu dönemlerde bayanların çoğunda enflamatuar yanıt artmıştır.^[12] Deneysel çalışmalarda sıçanlarda endojen östrojen varlığının tendon iyileşme sürecinde enflamatuar yanıtta artmaya yol açabileceği gösterilmiştir.^[11] Aynı zamanda, daha önceki çalışmalarda fizyolojik düzeylerin üzerinde östrojen uygulamasında hücre proliferasyonunda azalma kaydedilmiştir.^[29] Çalışmamızda, 4. ve 8. haftalarda endojen östrojen varlığında hem akut hem de kronik enflamatuar yanıtın daha fazla olduğunu belirledik. Ooferektomi uygulanmayan grupta 12. haftada akut enflamatuar hücre gözlenmedi. Bu sonuç gruplar arasında istatistiksel farklılıklar göstermesine rağmen, bu farklılıkların anlamlı olmadığı görüldü. Vasküler proliferasyon 4. haftada ooferektomi uygulanan grupta daha fazla idiysede, takip eden haftalarda bu farklılık ortadan kalkmıştı. Takip eden çalışma haftalarında her iki grupta da akut enflamatuar yanıt azalmış ve özellikle 12. haftada anlamlı değişim göstermişti. Bunun nedeni ooferektomi uygulanmayan grupta 4. ve 8. haftalarda daha fazla görülen enflamatuar yanıt ya da erken dönemde endojen östrojen varlığında daha fazla görülen akut enflamatuar yanıt olabilir.

Sıçanlar, laminektomi uygulaması için kolay bir model olmasına ve daha büyük deneklere göre daha hızlı epidural fibrozis gelişmesine rağmen, laminektomi sonrası membranın değerlendirilmesi için deneysel çalışmalarda nadiren kullanılmıştır. Nussbaum ve ark. laminektomi sonrası 2. haftadan 6. aya dek inceledikleri köpeklerde laminektomi sonrası skar dokusunun geçen süre ile tutarlı şekilde geliştiğini aktarmışlardır.^[23] Çalışmamızda laminektomiden 12 hafta sonra her iki grupta da daha önceki çalışma haftalarından daha az epidural fibrozis ve enflamatuar yanıt belirlenmişti. Son çalışma haftasında ise epidural fibrozisin azaldığı kaydedildi. Fibröz dokunun rezolüsyonu için geçen süre aynı zamanda sıçanlarda fibröz doku matürasyonu için yeterli süreye imkan tanımaktadır.

Hastaların fizyolojik ve kültürel durumları, alkol ve sigara kullanımı gibi alışkanlıkları, ve geçirdiği cerrahinin içeriği başarısız bel cerrahisi gelişiminde daha fazla rol oynayabilir. Bulgularımız, östrojen yoksunluğunun

daha fazla fibrozise yol açabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmanın bir kısıtlaması yalnızca bir bağımlı değişkenin değerlendirilmiş olması, buna karşın biyomekanik veya kantitatif analiz ile değerlendirmenin yapılmamasıdır. Bundan dolayı, spinal cerrahinin sıklıkla yapıldığı menopoz sonrası dönem epidural fibrozis gelişiminin artmasında bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir.

Sonuç olarak, epidural fibrozisin oluşumunda östrojen düzeylerinin yüksek önemi olabilir. Bu nedenle, menopoz sonrası kadınlarda östrojen replasmanı tedavisi önerilmektedir.

Çıkar Örtüşmesi: Çıkar örtüşmesi bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Sen O, Kizilkilic O, Aydın MV, Yalcin O, Erdogan B, Cekinmez M, et al. The role of closed-suction drainage in preventing epidural fibrosis and its correlation with a new grading system of epidural fibrosis on the basis of MRI. *Eur Spine J* 2005;14:409-14.
2. Robertson, JT. Role of peridural fibrosis in the failed back: a review. *Eur Spine J* 1996;5 Suppl 1:S2-6.
3. Ross JS, Robertson JT, Frederickson RC, Petrie JL, Obuchowski N, Modic MT, et al. Association between peridural scar and recurrent radicular pain after lumbar discectomy: magnetic resonance evaluation. ADCON-L European Study Group. *Neurosurgery* 1996;38:855-63.
4. Burton CV, Kirkaldy-Willis WH, Yong-Hing K, Heithoff KB. Causes of failure of surgery on the lumbar spine. *Clin Orthop Relat Res* 1981;(157):191-9.
5. Coskun E, Suzer T, Topuz O, Zencir M, Pakdemirli E, and Tahta K. Relationships between epidural fibrosis, pain, disability, and psychological factors after lumbar disc surgery. *Eur Spine J* 2000;9:218-23.
6. 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 (Phila Pa 1976)* 1996;21:626-33.
7. Mohsenipour I, Daniaux M, Aichner F, Twerdy K. Prevention of local scar formation after operative discectomy for lumbar disc herniation. *Acta Neurochir (Wien)* 1998;140: 9-13.
8. Wentorf FA, Sudoh K, Moses C, Arendt EA, Carlson CS. The effects of estrogen on material and mechanical properties of the intra- and extra-articular knee structures. *Am J Sports Med* 2006;34:1948-52.
9. Liu SH, Al-Shaikh RA, Panossian V, Finerman GA, Lane JM. Estrogen affects the cellular metabolism of the anterior cruciate ligament. A potential explanation for female athletic injury. *Am J Sports Med* 1997;25:704-9.
10. Yu WD, Panossian V, Hatch JD, Liu SH, Finerman GA. Combined effects of estrogen and progesterone on the anterior cruciate ligament. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(383):268-81.
11. Circi E, Akpınar S, Balcık C, Bacanlı D, Guven G, Akgun RC, et al. Biomechanical and histological comparison of the influence of oestrogen deficient state on tendon healing potential in rats. *Int Orthop* 2009;33:1461-6.

12. Hart DA, Kydd A, Reno C. Gender and pregnancy affect neuropeptide responses of the rabbit Achilles tendon. *Clin Orthop Relat Res* 1999;(365):237-46.
13. He Y, Revel M, Loty B. A quantitative model of post-laminectomy scar formation. Effects of a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Spine (Phila Pa 1976)* 1995;20:557-63; discussion 579-80.
14. Cooper RG, Mitchell WS, Illingworth KJ, Forbes WS, Gillespie JE, Jayson MI. The role of epidural fibrosis and defective fibrinolysis in the persistence of postlaminectomy back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 1991;16:1044-8.
15. Geisler FH. Prevention of peridural fibrosis: current methodologies. *Neurol Res* 1999;21 Suppl 1:S9-22.
16. Key JA, Ford LT. Experimental intervertebral-disc lesions. *J Bone Joint Surg Am* 1948;30A:621-30.
17. Minamide A, Tamaki T, Hashizume H, Yoshida M, Kawakami M, Hayashi N. Effects of steroid and lipopolysaccharide on spontaneous resorption of herniated intervertebral discs. An experimental study in the rabbit. *Spine (Phila Pa 1976)* 1998;23:870-6.
18. LaRocca H, Macnab I. The laminectomy membrane. Studies in its evolution, characteristics, effects and prophylaxis in dogs. *J Bone Joint Surg Br* 1974;56B:545-50.
19. Ross JS, Obuchowski N, Zepp R. The postoperative lumbar spine: evaluation of epidural scar over a 1-year period. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:183-6.
20. Ronnberg K, Lind B, Zoega B, Gadeholt-Göthlin G, Halldin K, Gellerstedt M, et al. 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.
21. Cekinmez M, Erdogan B, Tufan K, Sarica FB, Ozen O, Caner H. Is topical tissue plasminogen activator application effective on prevention of post-laminectomy epidural fibrosis? An experimental study. *Neurol Res* 2009;31:322-6.
22. Lee CK, Alexander H. Prevention of postlaminectomy scar formation. *Spine (Phila Pa 1976)* 1984;9:305-12.
23. Nussbaum CE, McDonald JV, Baggs RB. Use of Vicryl (polyglactin 910) mesh to limit epidural scar formation after laminectomy *Neurosurgery* 1990;26:649-54.
24. Sen O, Gokcel A, Kizilkilic O, Erdogan B, Aydin MV, Sezgin N, et al. The relation between serum levels of osteoprotegerin and postoperative epidural fibrosis in patients who underwent surgery for lumbar disc herniation. *Neurol Res* 2005;27:452-5.
25. Bryant MS, Bremer AM, Nguyen TQ. Autogeneic fat transplants in the epidural space in routine lumbar spine surgery. *Neurosurgery* 1983;13:367-70.
26. Jacobs RR, McClain O, Neff J. Control of postlaminectomy scar formation: an experimental and clinical study. *Spine (Phila Pa 1976)* 1980;5:223-9.
27. Magnusson SP, Hansen M, Langberg H, Miller B, Haraldsson B, Westh EK, et al. The adaptability of tendon to loading differs in men and women. *Int J Exp Pathol* 2007;88:237-40.
28. Hinton JL Jr, Warejcka DJ, Mei Y, McLendon RE, Laurencin C, Lucas PA, et al. Inhibition of epidural scar formation after lumbar laminectomy in the rat. *Spine* 1995;20:564-70; discussion 579-80.
29. Seneviratne A, Attia E, Williams RJ, Rodeo SA, Hannafin JA. The effect of estrogen on ovine anterior cruciate ligament fibroblasts: cell proliferation and collagen synthesis. *Am J Sports Med* 2004;32:1613-8.