

## KÖPEKLERDE HEMİLAMİNATOMİDEN SONRA SİNİR KÖKÜ ETRAFINDA OLUŞAN YAPIŞIKLARDAN METİLPREDNİSOLON ASETATIN ETKİSİ\*

Dr. Cemil RAKUNT\*\*

12 karışık cinsten köpek üzerinde hemilaminatomi ve fasetektomi yaptıktan sonra deney grubunu oluşturan 6 köpeğe ameliyat sırasında topikal olarak bir glukokortikoid olan Metilprednisolon Asetat (MpA) verildi. Kontrol grubunu oluşturan 6 köpeğe ise aynı miktarda fizyolojik serum verildi. Ameliyat sonrası değişik zamanlarda alınan doku numuneleri ışık mikroskopunda değerlendirildi. Her iki grupta da hemilaminatomiden sonra epidural mesafede sinir kökü etrafında fibrozis ve granülasyon dokusu meydana geldiği gözlemlendi. Bu yapışıklıklara ameliyat sırasında 80 mg (2 ml) MpA kullanıp engel olunabileceği tespit edildi.

Disk hernileri insanlarda 30-45 yaş grupları arasında sıklık gösterir ve % 50'ye varan bel ağrıları insidansının % 70'ini oluştururlar (1.2.6.17). Disk hernilerinin, cerrahi tedavisi sonrası açıklanamayan radiküler tarzda ağrı vakaları yeniden ameliyata alındığında en yakındaki kök ve duramater kılıfı üzerinde fazlaca skar dokusu ve yapışıklıkların bulunduğu görülmüştür (6.9.16). Bu durum, skar oluşumunun önlenmesini sağlayacak uzun tesirli, sistematik etkileri az, kuvvetli antiinflamatuvar etkisi olan bir steroidi kullanma fikrini doğurmuştur. Siyatik sinirin köklerinin irritasyonu önlemek için ekstradural

\* Bu çalışma Hecettepe Üniversitesi Cerrahi Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır.

\*\* Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Ana Bilim Dalı Doçenti.

mesafeye steroid infiltrasyon kullanılmaktadır. Steroidler epidural yapışık ve lumbosiyatik sendromun tedavisi için birçok kliniklerde 1963 yılından beri kullanılmaya başlamıştır (12,14,16,18).

Bu çalışmanın amacı, köpeklerde hemilaminotomi ve fasetektomiden sonra travmatik ve iltihabi kök etrafı skar oluşumuna ve dura kalınlaşmasına MCA'nın etkisini araştırmaktır.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada, her iki cinsten, erişkin 10-22 kg ağırlığındaki 12 köpek kullanıldı.

Köpekler sodyum pentotal ile uyutuldu ve endotrakeal tüp konuldu. Köpeklere yarı yüzükoyun pozisyonunda yatarlarken disk hernisinin en sık rastlandığı torakal (T) 11 ile lomber 2 bölgesi üzerinden steril şartlarda orta hat insizyonu ile girildi, cilt altı, fasiya ve paravertebral adaleler usulüne uygun geçildi. Transvers prosesusları arkaya bakan vertebralardaki artikuler uzantılar kemik yiyici ile yenip T<sub>12</sub>'ye tek sağ hemilaminotomi ve foraminotomi yapıldı. Hemilaminotomi yapılan bölgedeki sinir kökü bulunduktan sonra, sinirin zedelenmemesine ve duranın açılmamasına özen gösterilerek iyice serbestleştirildi (Resim 1). Deney grubunu oluşturan 6 köpeğe 80 mg (2 ml) metilprednisolon asetat lokal olarak enjekte edildi. Kontrol grubundaki 6 köpeğe ise 2 ml fizyolojik serum verildi. Bölgeye iyi hemostaz yapıp yara tabakalar halinde kromik ve ipek dikişler ile kapatıldı, cilt tekrar temizlenerek steril ped ile örtüldü.



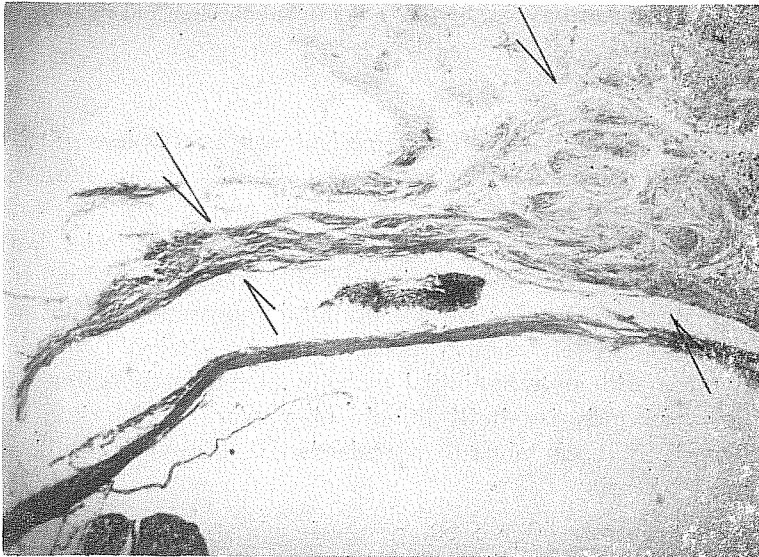
Resim 1) Ameliyat sahası ve sinir kökünün görülüğü (ok).

Deney ve kontrol grubu köpekler, ameliyat sonrası normal diyet ile beslenip hemen günlük aktivitelerine iade edildiler ve 6 gün süre ile antibiyotik tedavisine alındılar.

Köpekler ameliyat sonra 15., 20., 30., 40., 50., 60. günlerde yüksek doz nembutal ile öldürülerek deney ve kontrol gruplarının hemilaminatomi yapılmış vertebraı ile birlikte bir üst ve bir alt vertebralar blok halinde çıkarıldı. Parçalar % 4 formaldehide konuldu ve tesbit olduktan sonra kemik içinden spinal kord, ilgili sinir kökü ile birlikte çıkarıldı. Ameliyat bölgesinden kesitler alınarak makroskopik ve Hemotoxylin - Eosine, Mukopolisakkarid fibrin ve Kollojen boyaları ile boyanıp ışık mikroskopunda incelendi. Bulgular Yates düzeltmesi kullanılmış ki kare testi ile değerlendirildi.

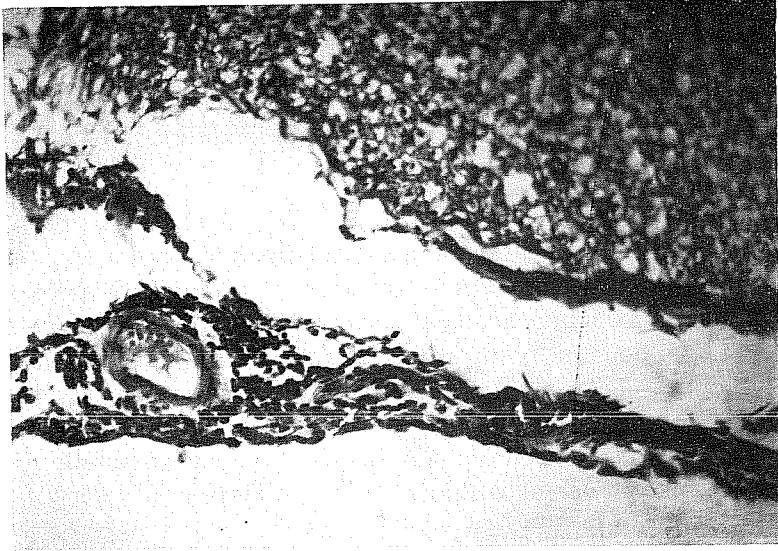
### BULGULAR

Deney ve kontrol gruplarındaki 12 köpeğin cerrahi uygulanan bölgeleri makroskopik ve ışın mikroskopik incelendi. Makroskopik olarak kontrol grubunda ameliyat sonrası 20., 30. ve 40. günlerde kök etrafında belirgin granülasyon dokusu, spinal duraya yapışıklıklar ve dura kalınlaşması olduğu saptandı. Aynı grubun 20. günde ışık mikroskopunda incelenen doku kesitlerinde de, epinörium, leptomeningis ve durada belirgin kalınlaşma, epidural mesafede fibroziste artma ve yer yer akut iltihabi hücre infiltrasyonu olduğu gözlemlendi (**Resim 2**).



Resim 2) İnce normal duranın ameliyat alanına geçişindeki kalınlaşması görülmektedir (oklar arası) H.E. Mikrofotograf (X 100).

Deney grubunda ise makroskopik olarak belirgin bir patolojik görünüme rastlanmadı. Aynı grubun ışık mikroskopi incelenmesinde epidural bölgesinde kontrol grubuna kıyasla daha az fibrosize rastlanılmasına karşı daha çok akut ve kronik iltihabi hücre çoğalması olduğu gözlemlendi (**Resim 3**). Fakat ameliyat sonrası 40. ve 50. günlerde parça alınan deney grubu köpeklerde ise kontrol grubuna benzer epidural fibrosize rastlanıldı.



Resim 3) Kalınlaşma ve iltihabi infiltrasyon gösteren duramater.  
H.E. Mikrofotograf (X 200).

Kontrol ve deney gruplarının ameliyat sonrası günlere göre ışık mikroskopi ile yapılan kıyaslanmasında şu bulgulara rastlanıldı; Ameliyat sonrası 15. günde alınan parçalarda gruplar arasında önemli fark izlenmedi. 20. günde alınan parçaların incelemelerinde, kontrol grubunda epidural yağ dokusunda lenfosit, monosit ve histiositlerden zengin hücre infiltrasyonu ile epidural mesafede fibroziste artma, ekstradural spinal sinirin epinörümünde belirgin kalınlaşma subdural mesafede leptomeningial fibrotik elemanlarda artma görüldü. Deney grubunda ise hafif iltihabi elemanlara rastlanırken fibrosis görülmedi. 30. gün alınan parçalarda 20. gün alınana benzer görünümler izlendi.

Ameliyat sonrası 40. ve 50. günlerde alınan parçalarda, kontrol grupta ekstradural kalın fibrotik doku artımı ve çevrede yabancı

cisim granülasyon dokusu bulunuşu gözlenirken iltihabi elemanlara rastlanılmadı. Deney gruplarında ise epinorium ve durada kalınlaşma ve iltihabi elemanlar bulundu.

Ameliyat sonrası 60. günde alınıp incelenen parçalarda kontrol gruptaki spinal sinir etrafındaki hafif epidural kalınlaşma gözlenirken deney grubunda dura kalınlaşması ve iltihabi elemanlara rastlanılmadı.

Dokuların incelenmesinde her iki grupta da kanama olayına rastlanılmadı.

Tüm köpekler gözönüne alındığında, deney grubunda gözlenen fibrozisin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak önemli derecede az olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ).

## TARTIŞMA

Lomber disk ameliyatlarından sonra devamlı ağrı, ameliyat öncesi semptomları ve bulguların düzeldikten sonra tekrar geriye dönüşü, veya daha kötüye gidiş bir komplikasyonun geliştiğini akla getirmelidir. Bu ağrılar aşağıdaki nedenlerden meydana gelebilirler; Çok uzamış konservatif tedaviye bağı sinirde kronik geri dönüşü olmayan değişikliklerden, disk fragmanlarının tam temizlenmemesinden ve kökü iyi dekomprese edememekten, burada meydana gelebilecek ufak yırtıkların kapanmamasına bağı iatrojenik araknoid kist teşekkülünden, sinir kökünü fazla germe, ezme veya koterize etmekten, travmatik veya sık tekrarlanan myelografiye bağı kronik kistik, araknoiditten, spinal instabiliteden, aseptik omurga nekrozundan, epidural kanamalardan, disk boşluğu ve diğ er enfeksiyonlardan, kökün anuler skara yapışmasından veya internal keloid de denen skar dokusu ile çevrilerek yeniden sıkışmasından olabilir. Bu son durum değişik derecelerde her vakada görülür ve bazen myelografilerde bariz dolma defekti yapabilir. Bu yapışıklıklar kendini radiküler irritasyon şeklinde gösterir. Bacak germe ile ağrı artar (1,6,9,16, 17).

Steroidlerin, özellikle glukokortikoidlerin antienflamatuvar ve granülasyon dokusunu önleyici etkisinin bilinmesi ile bu peraparatların ameliyat sonrası yapışıkların önlenmesi, lumbo-siyatik sendrom, lomber ponksiyon sonrası sendromunda kullanılması 15-20 sene gibi kısa bir geçmişe dayanmaktadır (3-5,8,10-12).

Steroidlerin destek dokuları üzerinde iki etkisi vardır. Bunlar, iyi bilinen antienflamatuvar etki ile direk granülasyonu engelleyici etkidir. (3-5,7,8,11,13,15).

Steroidler ile tedavi edilmiş yaralarda fibroblastların daha az olgun olduğu gösterilmiştir (10-12,14). Ayrıca cilt yaralanmalarında prednisolon kullanıldığında mukopolisakkarit yapısında bulunan kondrioidin sulfatda düşme, hiyaluronik asitte ise yükselme olduğuna dikkat çekilmiştir. Kortikoskaroidler lizozom zarları ile nötrofil ve fibroblast hücre zarlarını da stabilize ederler ve kapiller permeabilityi azaltarak eksudasyonu durdururlar (3,5,8,11,14,19).

Utah Üniversitesi anatomi bölümünde 7 köpek üzerinde Fluo-sinolon Asetonid topikal kullanılarak yapılan çalışmalarda; bu steroidin fazla skar formasyonunu, fibroblast çoğalmasını engelliyerek ve olgun kollojen oluşumunu durdurarak etkilediği gösterilmiştir(3). Aynı yazarlar, diğer steroidlerin ise mukopolisakkarid ve kollojen sentezini önliyerek daha iyi bir yara görüşünü elde ettiklerini bildirmişlerdir(3).

Steroidler skar oluşumunu ve yapışıklıkları fibroblast proliferasyonuna, mukopolisakkarid ve kollojen yapımına engel olarak azaltmaktadır. Burada fazla dozun, enfeksiyonları artırıcı tesirini unutmamak gerekir.

MpA, glukoneogenesisi artırması, yağları mobilize etmesi, lenfositleri eritmesi, su atılımını artırması, kapiller permeabilityi azaltması yanında özellikle antienflamatuvar etki gösteren bir bileşiğe sahip olması nedeni ile kullanılmıştır. Bu tesiri hidrokortizonun on katı kadardır. Bu çalışma, MpA'nın kök yapışıklığı komplikasyonunu önliyen kesin bir tedavi yöntemi olmadığını gösterdi.

Disk herniasyonu ve ameliyat travmalarının sonucu epidural ve sinir kökü etrafı doku tamirlerinde aynı yara iyileşmesi olaylarının, yani hücre proliferasyonu ve fibroplazinin olduğu bu çalışmada da gözlemlendi. Profilaktik lokal glukokortikoidler kullanıldığında yara iyileşmesinin enflamatuvar yanıtının eksudatif fazının engellenebileceği ve o bölgede en az skar dokusu sağlanabileceği kanısına varıldı.

Bu çalışmada da kaynaklardakilere uygun olarak 80 mg (2 ml) uzun tesirli bir glukokortikoid (MpA) lokal olarak kullanıldı ve etkisi değişik zamanlarda ayrı köpeklerden parça alınarak incelendi. Bu dozun köpeklerde bir lokal enfeksiyon ve apse oluşumuna sebep olmadığı görüldü. Değişik dozların etkileri bu çalışmada araştırılmadı.

Mikroskopik incelemelerde deneyin 20. gününde hücre ve fibroblast proliferasyonunu ve mukopolisakkarid sentezinin kontrol grubunda ileri derecede aktif olmasına karşılık, MpA kullanılan deney grubunda belirgin azalma olduğu görüldü. Daha sonraki günlerde alınan kesitlerde ise deney grubunda daha az olmakla beraber her iki grupta da fibrosis görüldü.

Berliner ve arkadaşları (3) 20. günden sonra görülen fibrosisin, senelerce devam edebilen fibroblastik aktiviteye bağlı olabileceğini göstermişlerdir. Bu çalışmada 20. günden sonra iki grup arasında önemli fark görülemedi Berliner ve arkadaşlarının (3) kuramına uymaktadır. Yara iyileşmesinin en çok 72. saatinde görülen ve 16. güne kadar etkin bir şekilde devam eden fibroblastik aktiviteye ve zemin maddesi olan mukopolisakkaridin protein sentezine MpA ile engel olmak, skar ve yapışıklıklarında önlemektedir. Skar dokusu oluşumunda beslenme (protein, askorbik asit gibi), mast hücrelerindeki histaminin ortamda bulunup bulunmamasının etkisi olduğu hatırlanmalıdır (19). Ayrıca ameliyatlı dokunun kötü kan beslenmesi, enfeksiyon ve fazla doku zedelenmesinin de skar oluşumunu artırdığı unutulmamalıdır. Çalışmada steroidin lokal etkisine bağlı kanamalara rastlanılmaması, disk hernisi ameliyatında aktif kanayabilecek bir dokunun bulunmayışına ve iyi hemostaz yapılmış olmasına bağlı olabilir. MpA'nın etkisinin 20 gün sürdüğü görüldü. MpA fazla skar dokusu oluşumunu önleyebildiğinden, bu ilacın disk hernisi ameliyatları esnasında topikal olarak kullanılmasının yararlı olabileceği kanısına varıldı.

## S U M M A R Y

### **The Effect of Methylprednisolon Acetate on Adhesions Around Canine Nerve Roots After Hemilaminectomy Operations**

Twelve Mongrel dogs were subjected to hemilaminotomy operation. 80 mg methylprednisolone acetate 2 ml (MpA) was given topically to six dogs and other six dogs were used as control and given serum physiologic (2 ml) during the operations. Formation of scar tissue and adhesions around the spinal nerve roots and epidural space were demonstrated after these operations. The tissue samples, taken in different times after operation, were evaluated under light microscope. Injection of MpA during hemilaminotomy operation has been found to reduce scar formation around the root.

## K A Y N A K L A R

- 1) Armstrong, J.R. M.D. : Lumbar Disc Lesions, ed 3, London E. and S. Livingstone, 1967.
- 2) Barr, J., S. : Low Back and sciatic pain, Journal of Bone and Joint Surgery, Vol. 33 A. 625-30 1951.
- 3) Berliner, D.L., Williams, J. : Decreased scar formation with topical corticosteroid treatment Surgery, 61: 619-25, April 1967.
- 4) Boland, E.W. : Clinical comparasion of the newer anti - inflamatuary corticosteroid, Ann. Rheum. Dis., 21: 176-87, June 1962.
- 5) Branemark, P.J. : Observations on the action of prednisolon and methylprednisolone acetat on normal soft tissue, Acta Rheum. Scand. 13: 241-56, 1967.
- 6) Cope, J.T. : Lumbar Disk problems, Br. Med. J. 3: 285-6, 29 July 1972.
- 7) Engin A. : Cerrahi yaranın primer iyileşmesinde regenerasyon ve reparasyon, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Eğitim Programı Seminerleri, Vol. 1, 1-27, 1971.
- 8) Eskeland, G. : Prevention of experimental peritoneal adhesions in the rat, by intraperitoneally administered corticosteroids, Acta. Chir. Scand., 125: 91-106, 1963.
- 9) Ford, L.T., M.D. : Complications of lumbar disk surgery, prevention and treatment of local complications, Journal of Bone and Joint Surgery, 50: 418-28, Mar. 1968.
- 10) Harley, C., M.D. : Extradural corticosteroid innfiltration. A fallow up study of 50 cases, Ann. Phys. Med., 9: 22-8, Feb. 1967.
- 11) Helfand, A.E. : A clinical and inflamations associated with various foot disorders, J. Am. Padiadiy Assco., 63: 287-92, July 1973.
- 12) Heppnes, F., M.D. : Intralumar corticosteroid therapy in intervertebral disk surgery, Schweizer Arc. Neurol Neurochir - Psychiatr, 108: 209-12, 1971 (Ger.).
- 13) Hunt, T.K. : Standards for wound healing, Surgery, 73: 153-4, Jan. 1973.
- 14) Bakowski, J. : Clinical evaluation of Depo - Medrol in acute backache syndroms, Pol. tyg. Lek. 28: 261-3 12 Feb. 1973 (Eng. abs. Pol).
- 15) Makarian, M.G. : Lokal use of desoxy corticosterone in treatment of post travmatic Granulating wounds, Ortop. Travmatol. Protez 35: 60-2, Mar. 1974, (Rus.).



- 16) Ross, R., M.D. : The fibroblast and wound repair, Biol. Rev. 43: 51-96, Feb. 1968.
- 17) Rothman, R., Simeone, F., : The spine. Vol. 2, W.B. Saunders Comp. pp 443-513, Philadelphia 1975.
- 18) Thibedeau, A.A., M.D. : Close space infection following removal of lumbar intervertebral disc, Journal of Bone Joint Surgery (Am), 50: 400-10, Mar. 1968.
- 19) Veronin, K.K. : Effect of hydrocortison on formation of a meningeal cicatrix in an experiment, Vopr. Neurokhir. 37: 57-60, Jul-Aug 1973 (Eng. abst - Rus.).

