

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI

**OMURGA CERRAHİSİNDE KULLANILAN
HEMOSTATİK AJANLARIN NÖRAL DOKULAR
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI
(CANLI SIÇAN DENEKLER ÜZERİNDE
YAPILAN HİSTOLOJİ ÇALIŞMASI)**

DR.GÖKHAN MERİÇ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2010

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI

**OMURGA CERRAHİSİNDE KULLANILAN
HEMOSTATİK AJANLARIN NÖRAL DOKULAR
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRMASI
(CANLI SIÇAN DENEKLER ÜZERİNDE
YAPILAN HİSTOLOJİ ÇALIŞMASI)**

UZMANLIK TEZİ

DR.GÖKHAN MERİÇ

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ: PROF. DR. ÖMER AKÇALI

İÇİNDEKİLER:

1. ÖZET

2. SUMMARY

3. GİRİŞ VE AMAÇ

4. GENEL BİLGİLER

4.1 Spinal Vasküler Anatomi

4.2 Omurga ameliyatlarında görülen kanama nedenleri

4.3 Kan kaybı ve kan transfüzyonu komplikasyonları

4.5 Hemostaz Basamakları

4.6 Kanama kontrolü yöntemleri

4.6.1 Kontrollü Hipotansiyon

4.6.2 Lokal Vazokonstriktör İlaçlar

4.6.3 Akut Normovolemik Hemodilüzyon

4.6.4 Epidural Blok

4.6.5 Perioperatif Kan Retransfüzyon Sistemleri

4.6.6 Yapay Oksijen Taşıyıcılar

4.6.7 Eritropoetin

4.6.8 Desmopressin (Deamino-8-d-arjinin-vazopressin)

4.6.9 Aprotinin

4.6.10 Transenamik Asit

4.6.11 Epsilon-aminokaproik Asit

4.6.12 Östrojenler

4.7 Sistemik Etkili Yöntemler

4.7.1 Hasta pozisyonlaması

4.8 Lokal Etkili Yöntemler

4.8.1 Mekanik Hemostaz

4.8.2 Elektrokoterizasyon

4.9 Lokal hemostatik Ajanlar

4.9.1 Kollojen Kökenli Hemostatik Ajanlar

4.9.2 Fibrin Dolgular-Yapıştırıcılar

4.9.3 Chitosan

4.9.4 Trombin

- 4.9.5 Kemik Mumu(Bone wax)
- 4.9.6 Emilebilir Hemostatik(Jelatin) Spanç(HS)
- 4.9.7 Oksidize Selluloz(Surgicel)

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

- 5.1 Deneklerin ameliyat öncesi dönemde nörolojik değerlendirilmesi
- 5.2 Anestezi yöntemi ve cerrahi işlem
- 5.3 Ameliyat sonrası bakım ve beslenme
- 5.4 Deneklerin ameliyat sonrası dönemde nörolojik değerlendirmesi
- 5.5 Deneklerin sakrifiye edilmesi
- 5.6 Alınan Örneklerin Histolojik Olarak Değerlendirilmesi
 - 5.6.1 Işık Mikroskopik Doku Takip Protokolü
 - 5.6.2 Hematoksilen-Eozin Boyama Protokolü

6. BULGULAR

- 6.1 Deneklerin histolojik non-parametrik değerlendirme sonuçları
- 6.2 Deneklerin nörolojik değerlendirme sonuçları
- 6.3 İstatiksel analiz

7. TARTIŞMA

8. KAYNAKLAR

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1:** Işık mikroskobik doku takip protokolü
- Tablo 2:** Hematoksilen-Eozin Boyama Prosedürü
- Tablo 3:** Her üç gruptan alınan örneklerin histolojik olarak nonparametrik değerlendirilme sonuçları
- Tablo 4:** Çalışma kapsamındaki ratlarda histolojik bulguların dağılımı
- Tablo 5:** BBB skorlamasına göre deneklerin postoperatif 24. saatte nörolojik skorlama sonuçları
- Tablo 6:** BBB skorlamasına göre deneklerin postoperatif 48. saatte nörolojik skorlama değerleri
- Tablo 7:** Tüm deneklerin 24.saat ve 48. saat nörolojik değerlendirmesinin denek sayısı ve yüzdesine göre dağılımı
- Tablo 8:** Tüm grupların ortalama ve standart sapma değerleri
- Tablo 9:** Mann-Whitney U testine göre gruplar arasındaki histolojik, 24.saat ve 48.saat nörolojik bulguların karşılaştırması.
- Tablo 10:** Kruskal Wallis testine göre her üç grubun histolojik, 24.saat ve 48.saat nörolojik bulgularının değerlendirilmesi.

ŞEKİL LİSTESİ:

- Şekil 1:** Spinal kordun vasküler anatomisi
- Şekil 2:** Koagulasyon kaskadı
- Şekil 3:** Çeşitli hemostatik ajanların hemostasteki etki basamakları

RESİM LİSTESİ:

- Resim 1:** Deneğe yüzükoyun pozisyon verilmesi ve cilt hazırlığının yapılması
- Resim 2:** Ameliyat sahasında lokal antisepsinin sağlanması ve steril örtülerin örtülmesi
- Resim 3:** L1-L5 hizasında orta hat insizyonu ile cilt cilt altı dokuların geçilmesi (resim 3a: orta hat cilt insizyonu, resim 3b: paravertebral fasyanın açılması)
- Resim 4:** Paravertebral kasların laterale diseksiyonu ardından iki seviyeli laminektomi uygulanması (resim 4a: paravertebral kasların sıyrılması, resim 4b: laminektomi sonrası duramaterin görünümü). Laminektomi sonrası ortaya çıkan duramater ve nöral elemamalar beyaz ok ile gösterilmiştir.
- Resim 5:** Rat omurga iskeleti lomber vertebra görünümü (resim 5a:lomber vertebra anterior görünüm, resim 5b: lomber vertebra lateral görünüm)
- Resim 6:** Hemostatik spanç grubunda laminektomi sonrasında duramater üzerine emilebilir jelatin spanç (spongostan) yerleştirilmesi (resim 6a: laminektomi sonrasında duramater ve nöral elemanlar görülmektedir, resim 6b: laminektomi sahasına hemostatik spancın yerleştirilmesi)

- Resim 7:** Oksidize selluloz (surgicel) grubunda laminektomi sonrasında ortaya çıkan duramater üzerine oksidize sellulozun yerleştirilmesi (resim 7a: laminektomi sonrasında duramaterin görünümü, resim 7b: laminektomi sahasına oksidize sellulozun yerleştirilmesi)
- Resim 8:** Ameliyat sonrasında cildin primer kapatılması
- Resim 9:** Tespit sonrasında hazırlanan parafin blok
- Resim 10:** Mikrotom ile parafin bloktan kesit alınması ve ardından su banyosunda yüzdürülen parafin kesit lama alınması
- Resim 11:** Parafin kesitlerin su banyosundan lama alınması
- Resim 12:** Kontrol grubundan alınan örneğin laminektomi sahasından geçen kesitinde medulla spinalis, duramater komşuluğunu gösteren histolojik kesit (x10 büyütme) (beyaz ok ile duramater hattı gösterilmiştir)
- Resim 13:** Hemostatik spanç grubunda; corpus vertebra, medulla spinalis, jelatin spanç ilişkisini gösteren histolojik kesit
- Resim 14:** Oksidize selluloz grubunda laminektomi sahasından geçen kesitte oksidize selluloz ,duramater ve medulla spinalis komşuluğunu gösteren histolojik kesit (x20 büyütme) Beyaz oklar ile oksidize selluloz komşuluğundaki PNL kümeleri gösterilmektedir.
- Resim 15:** Oksidize selluloz komşuluğunda duramater üzerindeki yoğun PNL kümelenmesi (beyaz oklar PNL kümelerini göstermektedir)
- Resim 16:** Hemostatik spanç grubunda yapılan histolojik kesitte hemostatik spanç komşuluğunda yoğun PNL aktivasyonu izlenmemekte

KISALTMALAR

HLA	İnsan lökosit antijen
HTLV	İnsan T hücreli lenfotropik virüs
HIV	İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü
NSAİİ	Nonsteroidantiinflamatuvar ilaçlar
ANH	Akut normovolemik hemodilüsiyon
HBOC	Hemoglobin kökenli oksijen taşıyıcılar
EPO	Eritropoetin
TSA	Transenamik asit
HS	Absorbabl Hemostatik(Jelatin) Spanç
BBB	Basso Beattie Bresnahan skorlaması
AE	Arka ekstremit
ÖE	Ön ekstremit

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca deneyimlerinden ve bilgilerinden büyük fayda gördüğüm sayın hocalarım; Prof. Dr. Emin ALICI, Prof. Dr. Şükrü ARAÇ, Prof. Dr. Osman KARAOĞLAN, Prof. Dr. Ahmet EKİN, Prof. Dr. Hasan HAVİTÇIOĞLU, Prof. Dr. Halit PINAR, Prof. Dr. Haluk BERK, Prof. Dr. İzge GÜNAL, Prof. Dr. Hasan TATARİ, Prof. Dr. Önder BARAN, Prof. Dr. Vasfi KARATOSUN, Prof. Dr. Mustafa ÖZKAN, Prof. Dr. Ömer AKÇALI, Prof. Dr. Can KOŞAY ve Doç. Dr. Kadir BACAĞOĞLU 'na teşekkür ederim.

Tezim ile ilgili her konuda bana yardımcı olan ve tez danışmanlığımı yapan sayın Prof. Dr. Ömer AKÇALI'ya teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca kliniğimizde ve ameliyathanede beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma, personel arkadaşlarıma, klinik ve poliklinik sekreterlerimize teşekkür ederim.

Tezimin histolojik preparatlarının hazırlanmasında ve histolojik değerlendirilmesinde bana yardımcı olan Histoloji ve Embriyoloji Bölümünden Doç. Dr. H. Alper Bağrıyanık ve Araştırma Görevlisi Dr. Serap Cilaker Mıncılı'ya teşekkür ederim.

Deney hayvanlarının tedariki ve bakımında bana yardımcı olan 9 Eylül Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

Tezimin istatistik analizinde bana yardımcı olan Doc. Dr. Alp Ergör'e teşekkür ederim

Beni yetiştirip bu günlere getiren annem Fazilet Meriç ve babam Metin Meriç'e ve her zaman yanımda olan ve bana destek veren kardeşlerim Dilşah Meriç ve Gülçin Meriç'e teşekkür ederim.

Tanıştığım günden beri her zaman arkamda olup bana destek olan eşim Seda Meriç'e teşekkür ederim.

1.ÖZET

OMURGA CERRAHİSİNDE KULLANILAN HEMOSTATİK AJANLARIN NÖRAL DOKULAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI (CANLI SIÇAN DENEKLER ÜZERİNDE YAPILAN HİSTOLOJİ ÇALIŞMASI)

Dr.Gökhan Meriç

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

İnciraltı-İzmir

Omurga cerrahisi uygulamalarında epidural kanama ve hematoma gelişimi çok önemlidir. Omurga ameliyatlarının yapılabilmesi için kanama odaklarının kontrol altına alınması gereklidir. Hemostaz için kullanılan yöntemlerden kanama odağı üzerine basınç oluşturma ve kanama odağının bağlanması ya da koterize edilmesi omurga cerrahisinde çoğu zaman mümkün değildir. Bu sebeple kanamayı durdurmak için çeşitli kimyasal hemostatik ajanlar (absorbabl jelatin spanç, oksidize selluloz) kullanılmaktadır. Kimyasal hemostatik ajanların en muhtemel ve korkulan komplikasyonu, cerrahi sonrasında ortaya çıkabilecek nörolojik defisittir. Klinik uygulamalarda bazen bu sorunla karşılaşılabilmesiyle birlikte bu ajanların histolojik etkilerini ortaya koyan ayrıntılı çalışmalar yetersizdir. Bu çalışmamızda amaç hemostatik ajanların nörolojik dokular üzerindeki etkisinin histolojik ve klinik olarak karşılaştırılmasının yapılmasıdır.

Çalışmada 18 adet canlı sıçan ameliyat edilerek lomber bölgelerine iki seviyeli laminektomi yapıldı. Laminektomi sonrasında sıçanlar 3 gruba ayrıldı. 1. grupta (kontrol grubu) laminektomi sonrası primer olarak kas, ciltaltı ve cilt kapatıldı. 2. grupta (spongostan grubu) laminektomi ardından duramater üzeri emilebilir jelatin spanç ile örtülürken 3. grupta (surgicel) duramater üzeri oksidize selluloz ile örtülerek kapatıldı.

Tüm deneklerin ameliyat öncesinde ve sonrasında nörolojik değerlendirmesi yapıldı. 48 saat sonra denekler sakrifiye edilerek lomber omurgaları çevre dokular ile birlikte çıkarıldı ve kesitler alınarak ışık mikroskopisi ile duramater ve nöral dokular üzerindeki hemostatik ajanların etkileri araştırıldı. Deneklerin nörolojik skorlamaları ile histolojik bulguları çift kör olarak karşılaştırıldı.

Sonuç olarak; grupların histolojik sonuçlarını, erken dönem ve geç dönem nörolojik bulgularını karşılaştırdığımızda anlamlı bir sonuç elde edilemedi. Ancak oksidize selluloza

bağlı gelişen inflamatuvar yanıtın, diğer gruplara oranla daha fazla olduğu tespit edildi. Oksidize sellulozun asidik ortam oluşturarak hemostatik etki göstermesi, inflamatuvar yanıtın daha yoğun bir şekilde görülmesine neden olabilir.

Anahtar Sözcükler: oksidize selluloz, emilebilir jelatin spanç, rat modeli

2.SUMMARY:

COMPARISON OF THE EFFECT OF HAEMOSTATIC AGENTS ON NEURAL TISSUES IN SPINE SURGERY (HISTOLOGICAL ANALYSIS IN RAT MODELS)

Gokhan Meric M D.

Dokuz Eylul University Faculty of Medicine

Department of Orthopaedics and Traumatology

İnciraltı-İZMİR

Epidural bleeding and hematoma is very important in spinal surgical procedures. The bleeding should be controlled to permit spinal operations. Some methods of hemostasis such as pressure to the bleeding area, ligation or electrocauterization generally are not feasible. For this reason, various chemical hemostatic agents (absorbable gelatin sponge, oxidized cellulose) are used to stop bleeding. The most feared and possible complication of chemical hemostatic agents is postsurgical neurologic deficits. This problem sometimes can be seen during clinical practice, however, detailed histological studies with good evidence is seldom. The aim of our study is comparison of the effect of hemostatic agents on neural tissues both histologically and clinically.

In this study, 18 wistar albino rats were operated and two level laminectomies were performed. The rats were divided into three groups. In group 1 (control group), muscle, subdermis and dermis were sutured in routine manner. In group 2 (gelatin sponge group), duramater was covered with gelatin sponge after laminectomy, while oxidized cellulose was used in group 3 (oxidized cellulose group).

Neurologic evaluations were made for all test subjects. 48 hours after operation, rats were sacrificed and lumbar spines were excised with all surrounding tissues for evaluation of the effect of agents on neural tissues by light microscopy. Neurologic scores and histologic findings were compared with double-blind evaluation.

As a result; there were no statistically significant differences of histologic findings, early and late neurologic evaluation between the groups. However, inflammatory reaction was more severe in oxidized cellulose group. Oxidized cellulose is increased the acidity of tissues for hemostatic effects, and thus may lead to clear inflammatory reaction.

Keywords; Oxidized cellulose, absorbable gelatin sponge, rat model.

3.GİRİŞ VE AMAC

Omurga cerrahisi son 20 yılda çok hızlı gelişme göstermiştir. Bu gelişimin nedenleri arasında yeni implantların ve enstrümanların geliştirilmesi, anestezi tekniklerinin ilerlemesi, omurga anatomisinin ve biyomekaniğinin daha iyi anlaşılması yer alır. Omurganın karmaşık anatomisi ameliyat sırasında çeşitli komplikasyonların görülmesine neden olabilir. Omurganın vasküler anatomisinin özellikleri dolayısıyla, cerrahi sırasında görülebilen kanama, sebep olduğu komplikasyonlar ve cerrahi işlemin niteliğini etkileyen önemli bir sorundur.

Omurga cerrahisinde kan kaybının nedenleri cerrahi sırasında paraspinal kasların vertebra posteriorundan sıyrılması, kasların sıyrıldığı bölgelerden gelişen kanamanın durdurulmasının zor olması, epidural venöz pleksusun zedelenmesi, dekompresyon ve laminektomi gibi işlemlerinin yapılmasıdır (1). Epidural venöz pleksusun zedelenmesi sonrasında gelişen kanama, sürekli ve düşük basınçlı olup bazen yüksek riskler taşıyabilir. Vertebral ince duvarlı, yaygın bir ağ şeklinde yerleşimli olup kapak sistemleri yetersizdir (4). Venöz sistemdeki kan akımı düşük basınçlıdır ve geri dönüş gösterebilir. Spinal cerrahide kanama temelde venöz kanama şeklindedir. Bu nedenle venöz yaralanma sonrasında kanama düşük basınçlı ve sürekli şekildedir. Prone pozisyondaki hastanın karın içi basıncının artması sonucu vena kava basıncı artar ve dilate variköz intraspinal venlerin zedelenmesi ciddi kanamaya neden olabilir. Dejeneratif değişiklikler, tümörler ve inflamatuvar rahatsızlıklar kan damarlarının zedelenme riskini ve buna bağlı kanamayı arttıran sorunlardır.

Omurga cerrahisinde mikrocerrahinin gelişmesi, bipolar koagülasyon ve metal kliplerin kullanıma girmesine rağmen kemik yüzeylerden sızıntı şeklinde kanamaların duramater ve sinir dokularında gelişen kanamaların kontrolü sorun olmaktadır. Lokal hemostatik ajanlar kanama kaynağı görülemeyen, sızıntı şeklindeki kanamalarda etkili olabilmektedir.

Lokal hemostatik ajanların en ciddi komplikasyonu, cerrahi sonrasında ortaya çıkabilecek nörolojik defisittir. Klinik uygulamalarda bazen bu sorunla karşılaşılabilmeyle birlikte bu ajanların histolojik etkilerini ve nörolojik defisitini hangi mekanizmayla ortaya çıktığını ortaya koyan çalışmalar yetersizdir. Bu çalışmamızda amaç hemostatik ajanların nörolojik dokular üzerindeki etkisinin histolojik ve klinik olarak karşılaştırılmasının yapılmasıdır. Lokal hemostatik ajanların nöral dokular üzerindeki etkisinin sadece lokal bası değil nekroz veya inflamatuvar reaksiyon sonucu nörolojik defisit gelişmesiyle ilişkili olabileceği ön görülmüştür. Sık kullanılan lokal hemostatik ajanların sıçanlarda epidural

bölgeye uygulanmasını takiben histolojik olarak ortaya çıkan değişikliklerin, klinik bulgularla olan ilişkisi karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

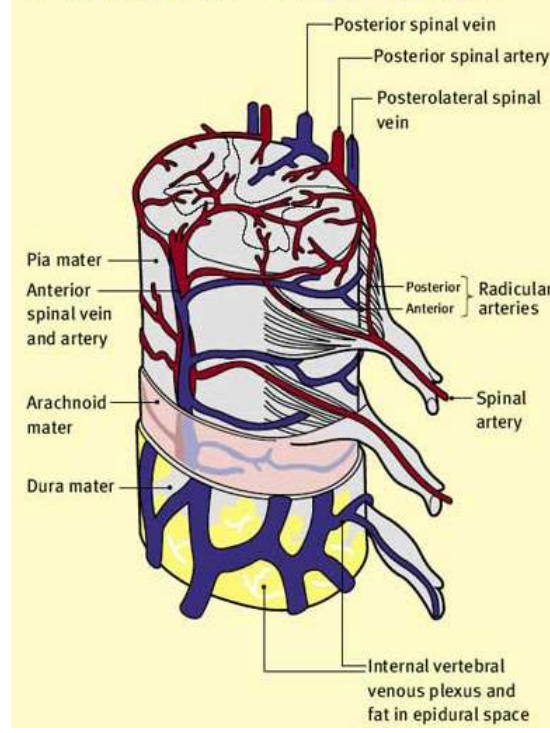
4. GENEL BİLGİLER

4.1 Spinal Vasküler Anatomi

Omurilik vasküler beslenmesini vertebral arterin dalları olan anterior spinal arter, posterior spinal arterler ve her segmente intervertebral foramenlerden giren radikuler arterlerden sağlar (Şekil-1) (2). Anterior spinal arter, anterior omuriliğe major kan akımını sağlar. Vertebral arterlerden çıkan iki dalın birleşmesiyle meydana gelir. Fissura mediana anterior boyunca konus medullaris kadar iner ve kauda ekuina ve filum terminalede dağılan ince dallara ayrılır. Posterior spinal arterler, posterolateral sulkuslar boyunca iki taraflı aşağıya doğru inerler ve radikuler arterlerin posterior dalları ile anastomoz yaparlar. Radikuler arterler, vertebral, inferior tiroidal, asendan servikal, interkostal, iliolumbal ve sakral arterlerden çıkar. Ortalama sekiz anterior ve 12 posterior besleyici radikuler arter vardır (3). İntumesentia lumbalis besleyen anterior radikuler arterler, T9-L2 seviyeleri arasında arteria radicularis manga (Adamkiewicz arteri) adını alır. Adamkiewicz arteri olguların %85'inde solda ve T9-L2 seviyesinde, %15'inde T5-T8 arasında bulunur.

Omuriliğin venöz drenajı Batson pleksusuna olur. Batson pleksusu venleri direkt olarak vena azygos ve vena kava sistemleri ile bağlantılıdır. Batson ven pleksusunu üç ana venöz sistem oluşturur. Bunlar ekstradural vertebral venler, ekstravertebral venöz pleksus ve spinal kanalın kemik elemanlarını drene eden venlerdir (şekil 1) . İntrameduller venler spinal kordun çeşitli noktalarından doğan anterior median ven, posterior median ven ve periferik venlerden oluşur. İntrameduller venler anterior ve posterior perimeduller venlere dökülür. Her segmentten çıkan intervertebral venler, hem internal vertebral venöz pleksus hem de foramenlerden kanal dışına çıkarak sakral, lumbar, interkostal ve servikal venlere ve inferior vena kavaya dökülür. Longitudinal venler üst uçta internal juguler ven ve vertebral ven yoluyla vena kava superiora dökülür (3).

Spinal kordta temel olarak iki venöz dolaşım sistemi mevcuttur. Bunlardan birincisi kordun anterior ve posterior yüzünde bulunan kordun kendi venöz drenajı ve vena azygos sistemi, ikinci olarak meninks ve vertebra venlerini drene eden intraspinal-ekstraspinal pleksuslardan oluşan vertebral sistemdir. Bu iki sistem arasındaki ilişki radikuler venler ile sağlanır (4).



Şekil 1: Spinal kordun vasküler anatomisi

4.2 Omurga ameliyatlarında görülen kanama nedenleri

Omurga cerrahisinde kanama sebep olduğu komplikasyonlar nedeniyle önemlidir. Spinal kanalda oluşabilecek az miktarda kanama bile ciddi nörolojik sorunlara neden olabilir. Cerrahi sırasında paraspinal kasların sıyrılması, epidural venöz pleksusun zedelenmesi, dekompresyon ve laminektomi gibi işlemler kan kaybının başlıca nedenlerindedir (1).

Pediyatrik omurga ameliyatlarının büyük kısmını skolyoz girişimleri oluşturur. Pediyatrik vakalarda kanama miktarı hastanın yaşına, uygulanacak cerrahinin tipine ve hastalığın etiolojisine göre değişir (5). Nöromusküler hastalıklara ve Duchenne muskuler distrofiye sekonder gelişen skolyoz hastalarında kanama miktarı fazla olmaktadır. Genellikle düşük kiloya sahip bu hastalarda kanama miktarının artması ciddi sorunlara yol açabilir. Nöromusküler hastalıklarda kanama miktarının artmasının diğer sebepleri, genellikle bu hastalarda çok seviyeli girişim ve anterior-posterior fiksasyon prosedürlerinin uygulanması gerekliliğidir.

Pediyatrik olguların periosteumu kalındır, bu yüzden subperiosteal diseksiyon işlemi daha kolay ve sonrasında kanama riski daha azdır. Erişkin hastalarda periost ince ve diseksiyonu zordur. Pediyatrik hastalara göre daha rijittir ve artritik faset eklemlere sahiptir.

Bu nedenle erişkin hastalarda osteotomiye daha çok gerek duyulur buda kanama miktarını arttırır (6).

Omurga cerrahisinde kan kaybı sadece major deformite cerrahisinde ve tümör cerrahisinde değil pratikte daha sık olarak yapılan füzyon cerrahisinde de görülmektedir. Omurga cerrahları enstrümantasyon veya enstrümansız füzyon yapılması planlanan hastalarına allojenik kan hazırlığı yapmaktadırlar (6). Möller ve arkadaşlarının spondilolistezis nedeniyle posterolateral füzyon yapılan hastalarında yaptığı çalışmada enstrümantasyonla füzyon yapılan hastalarda kan kaybı ortalama 1517 ml (360–7000 ml) iken enstrümansız füzyon yapılanlarda ise ortalama 800 ml (100–3100 ml) kan kaybı saptanmıştır (7). Füzyon seviyeleri arttıkça ortaya çıkan kan kaybı artmaktadır. Anterior enstrümantasyon ile posterior enstrümantasyon yapılan hastaların kan kaybı arasında benzer sonuçlar vardır ancak osteotominin eşlik ettiği füzyonlarda kan kaybı artar. Her fiksasyon seviyesindeki ortalama kan kaybı posterior girişim ile 65–150 ml, anterior girişim ile 60–135 ml arasındadır (8). Ancak özellikle anterior girişim ile yapılan skolyoz operasyonlarında, omurganın daha az seviyesi fiske edilerek korreksiyon sağlanabildiği için toplam kan kaybı daha az olmaktadır (9).

Nuttall ve arkadaşlarının ortalama dört seviye spinal füzyon yaptıkları erişkin hastalarda elde ettikleri sonuçlara göre preop düşük hemoglobin değerine sahip, tümör cerrahisi yapılan, füzyon seviyesi fazla olan ve pulmoner hastalık öyküsü olan hastalarda kan transfüzyon ihtiyacının arttığı gösterilmiştir(10). Zheng ve arkadaşlarının revizyon lomber spinal füzyon hastalarında yaptığı çalışmada, intraoperatif kan kaybının preoperatif hemoglobin ve füzyon seviyesi ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Aynı zamanda yüksek vücut kitle endeksi, erkek cinsiyet ve dejeneratif skolyoz hastalarında kan kaybının daha fazla olduğu gösterilmiştir (1).

Omurga cerrahisinde füzyon yapılması amacıyla otojen greft ihtiyacı doğabilir. Cerrahi sırasında otojen kemik grefti amacıyla en çok spinöz çıkıntılar ve iliak kanat grefti kullanılır. Otojen greft ihtiyacı nedeniyle alınan ilak kanat grefti de total kan kaybını arttırmaktadır (11). Erişkin hastalarda revizyon cerrahiler daha fazla görülür ve revizyon vakalarında kan kaybı ve transfüzyon ihtiyacı daha fazladır.

4.3 Kan kaybı ve kan transfüzyonu komplikasyonları

Omurga ameliyatları sırasındaki kan kaybı hastanın hemodinamisinin bozulmasına, cerrahi sürenin uzamasına, cerrahi görüşün bozulmasına neden olur. Kan kaybının artması ve buna bağlı gelişen kan transfüzyonu ihtiyacı beraberinde çeşitli sorunları getirir. Kan transfüzyonu ile hastanın transfüzyon reaksiyonu riski ve bulaşıcı hastalık riski artar, volüm yükünün artması sonucu akciğerlerde ve böbreklerde hasarlanma gelişebilir (6). Transfüzyon ile ilişkili akut akciğer hasarı sendromu, dispne, hipotansiyon, pulmoner ödem ile karakterizedir. Bu sendrom insan lökosit antijenlerine (HLA 1 ve HLA 2) karşı gelişen antikorlara bağlı olarak gelişir ve %5–10 vakada ölümcül seyreder(12).

Postoperatif dönemde operasyon bölgesinde biriken hematoma nörolojik defisite yol açabilir. Hematom ayrıca patojen mikroorganizmalar için uygun bir ortam sağlayarak enfeksiyon riskini artırır.

Kan kaybının fazla olması durumunda, hastanın kan transfüzyonu ihtiyacı artar. Kan transfüzyonu yapılan hastanın transfüzyon reaksiyonu ve dissemine intravasküler koagülasyona riski artar. Kan transfüzyon reaksiyonları arasında akut akciğer hasarı, anaflaksi, hemoliz, post-transfüzyon purpura sayılabilir (12).

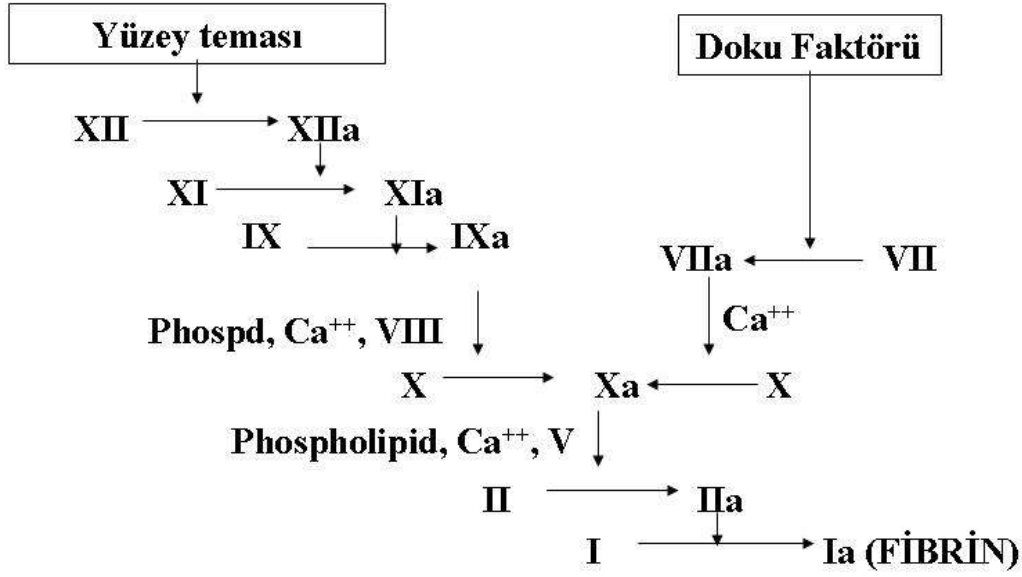
Kan donasyonu sonrasında tüm kanların ABO grubu, Rh tipi ve hepatit B, hepatit C, HIV-1, HIV-2, insan T hücreli lenfotropik virüs (HTLV) 1-2 ve sifiliz testleri yapılması uygundur. Bütün bu testlere rağmen viral hastalık bulaşma riski vardır. Bu risk hepatit B için 1:180000, hepatit C için 1:1,6 milyon ve HIV için 1:1,9 milyondur. Viral bulaş kadar bakteri bulaşı ve sepsis de görülebilir (13).

4.5 Hemostaz Basamakları

Kanamada hemostaz esas olarak üç aşamadan oluşur (Şekil-2). İlk olarak damarlardaki bir zedelenmeyi takiben kan damarları vazokonstriksiyon yaparak kanamayı azaltmaya çalışır. Zarar gören endotelyum altındaki kollajenler trombosit adezyonunu başlatır. Glikoprotein-1a trombosit reseptörleri von Willebrand faktör ile birlikte bir köprü oluşturacak şekilde damar duvarına yapışır. Trombosit adezyonu sonrasında degranule olan trombositlerden salınan mediatörler trombosit agregasyonunu sağlar.

Koagülasyonun kontakt fazında intrinsek ve ekstrinsek koagülasyon kaskadının aktive olması sonucunda ortak yolda faktör 10 aktive edilir ve bunun sonucunda trombin ve fibrin oluşumu gözlenir (14). Son olarak oluşan fibrin pıhtı plazmin ve yardımcı mediatörleri ile

eritilerek fibrinolize uğrar ve hemostaz sona erer. Fakat çoğu zaman ameliyat esnasında bu doğal hemostaz sürecinin gerçekleşmesini beklemek mümkün olmamaktadır.



Şekil 2: Koagülasyon kaskadı

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ) trombosit fonksiyonunu inhibe eder, bu yüzden cerrahi işlemde bir iki hafta önce bu ilaçların kesilmesi gerekir (6). Ginkgo, gingseng ve vitamin E gibi doğal ürünler de kanamayı arttırabilir. Cerrahi öncesinde hastalar kullandıkları ilaçlar yönünden sorgulanmalı ve uygun olmayan ilaçlar kesilmelidir.

4.6 Kanama kontrolü yöntemleri

Omurga cerrahisinde kanama miktarı arttıkça hastanın hemodinamisi bozulmakta ve kan transfüzyonuna ihtiyaç duymaktadır. Omurga cerrahisi sırasında karşılaşılan kan kaybı riskine karşı birçok yöntem kullanılmaktadır. Kanama kontrolü ve hemodinami için kullanılan yöntemler şunlardır:

- Kontrollü hipotansiyon
- Lokal vazokonstrüksiyon
- Akut normovolemik hemodilüzyon
- Epidural blok
- Perioperatif kan retransfüzyon sistemleri
- Otolog kan transfüzyonu
- Yapay oksijen taşıyıcılar

Kimyasal-Biyolojik Yöntemler:

- Eritropoetin
- Desmopressin
- Aprotinin
- Tranesamik asit
- Epsilon-aminokaproik asit
- Östrojenler

Sistemik Etkili Yöntemler:

- Hasta pozisyonlaması (yüzükoyun ve yan yastıkları üzerine yatış)

Lokal Etkili Yöntemler:

- Mekanik Hemostaz
- Elektrokoterizasyon
- Kollajen kökenli hemostatik ajanlar
- Fibrin dolgular-yapıştırıcılar
- Chitosan
- Trombin
- Kemik mumu
- Emilebilir hemostatik spanç
- Oksidize sellüloz

4.6.1 Kontrollü Hipotansiyon

Kontrollü hipotansiyon, ortopedik cerrahide 1950 yılından beri başarılı bir şekilde uygulanmaktadır (15). Spinal cerrahide kullanımı ve iyi sonuçlarının yayınlanması 1970' li yıllarda başlamıştır. Kontrollü hipotansiyonda amaç sistolik kan basıncının 60–80 mmHg civarında tutulmasıdır. Kontrollü hipotansiyonda kullanılan ilaçlar; Ca kanal blokerleri, beta blokerler, nitrogliserin, nitroprusit, opioidler

Kontrollü hipotansiyon birçok pediatrik vakada kullanılmasına rağmen, hipertansiyon, kalp ve karotis hastalığı gibi perfüzyonun azalmasına neden olan ek hastalıklara sahip erişkin hastalar hipotansiyonu tolere edemez.

Kontrollü hipotansiyona bağlı kan kaybının azalmasının mekanizması sanıldığı gibi hipotansiyona sekonder kan ekstrevasyonu değildir. Lee ve arkadaşlarının hipotansif ilaçlar ile yaptığı çalışmada iki farklı hipotansif ilaç kullanarak spinal cerrahi sırasındaki paraspinal kaslardaki kan akımı ölçülmüş ve hastalarda aynı kan basıncı seviyesine ulaşılmasına rağmen farklı miktarda lokal kan akımı saptanmış ancak kan kaybı miktarı aynı düzeyde bulunmuştur (16).

Spinal füzyon gibi cerrahilerde esas olarak kemik dekortikasyonuna bağlı kanama venöz kanamadır ve arteriyel basınç değişiminden fazla etkilenmez. Hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığı olan hastalarda hipotansif anestezi kontrendikedir.

4.6.2 Lokal Vazokonstrüktör İlaçlar

Omurga cerrahisi sırasında paraspinal kaslara lokal vazokonstrüktör ilaç (epinefrin, ornipresin) infiltrasyonu büyük oranda kullanılmaktadır. Ancak bu kullanımın dayandığı hipotez olan vazokonstriksiyona bağlı kan kaybının azaldığını gösteren yeterli klinik çalışma yoktur. Pratikte paraspinal kaslar sıyrıldıktan sonra sulandırılmış vazokonstrüktör emdirilmiş spançlar sıyrılan bölgeye konarak burada gelişebilecek kanamanın azaltılması hedeflenir (15).

4.6.3 Akut Normovolemik Hemodilüsiyon

Akut normovolemik hemodilüsiyon (ANH) ile operasyon sırasında kan kaybına bağlı azalan kırmızı kan hücrelerinin kaybının azaltılması amaçlanır (17). İlk olarak anestezi indüksiyonu sonrasında venöz kan hemotokrit seviyesi 30 civarı olana kadar hastadan toplanır. Kaybolan volüm sentetik kolloidlerle telafi edilir. Böylece operasyon sırasında hemodilüye olmuş kan kaybedilir. Hemodilüsiyon, hipotansif anestezi ile kombine edilebilir. Hemoglobin düzeyinin azalmasına bağlı doku oksijenizasyonundaki yetersizlik, kardiyak output artışı ile telafi edilir. Toplanan kan gerekirse hastaya operasyon sonrası tekrar

verilebilir. Ancak işlem için güvenli hematokrit değeri üzerinde tartışmalar vardır. Miyokard dokusu ve santral sinir sistemi oksijensizliğe dayanıksızdır. Hematokrit değerinin %20'sinden fazla kaybı subendokardial iskemi ve miyokard infarktüsüne yol açabilir. Bu nedenle hastaların intraoperatif takibi dikkatli yapılmalıdır. İskemik kalp rahatsızlığı olanlarda ve hemoglobinopatilerde kontrendikedir.

4.6.4 Epidural Blok

Epidural blok uygulaması, pelvis ve alt ekstremitelerde vazodilatasyona yol açar, buna bağlı olarak blok seviyesinin üzerinde vazokonstriksiyon gelişerek kan kaybını azaltır. Ancak epidural blok sadece lomber seviyedeki spinal cerrahilerde kullanılmaktadır (15).

4.6.5 Perioperatif Kan Retransfüzyon Sistemleri

Spinal cerrahi sırasında ortaya çıkan kan kaybının yerine konması ve kan transfüzyon ihtiyacının azaltılması amacıyla geliştirilen pompa sistemleri vardır. Cerrahi sırasında operasyon bölgesinde biriken kan bir pompa sistemi ile ortamdan alınıp işlenir ve filtrelerden geçirilerek toplanır. Hastanın ihtiyacı olması durumunda trombosit ve koagülasyon faktörleri içermeyen bu kan hastaya geri verilir. Bu sistem sayesinde kaybolan kırmızı kan hücrelerinin yarısı kurtarılır (18).

Retransfüzyon sistemlerinin başlıca komplikasyonlarından biri koagülasyon sisteminde dilüsyona ve kan hücrelerinde bozulmaya neden olmasıdır. Bu nedenle koagülasyon sorunu olan hastalarda kullanımı kontrendikedir. Diğer komplikasyonlar arasında retransfüzyon esnasında ortaya çıkan lökoaglutininlere bağlı pulmoner hasar ve geçici hemoglobinüri görülebilir.

4.6.6 Yapay Oksijen Taşıyıcılar

Omurga cerrahisinde hastaların genellikle yaşlı olması ve bu hastalarda anemi insidansının yüksek olması, yapılacak cerrahi öncesinde allojenik kan hazırlığını gerekli kılar. Allojenik kan transfüzyonunun risklerinin olması, özellikle Avrupa toplumundaki yaşlı popülasyonunun artması, HIV'nin sık görülmesi nedeniyle kan donasyonu azalmaktadır. Bu nedenle kanın yerine oksijen taşıyabilecek hemoglobin benzeri moleküller geliştirilmektedir (13).

Yapay oksijen taşıyıcılar esas olarak üç farklı yapıda geliştirilmişlerdir. Bunlar inek ve insan hemoglobinlerinin hücresiz hale getirilmesiyle oluşturulan hemoglobinkökenli oksijen

taşıyıcılar (HBOC), yüksek oranda oksijen taşıyabilen perflorokarbon ve lipozom kapsüllü hemoglobindir.

HBOC, 2001 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Yapay kanın avantajları acil odalarında, ambulanslarda, oda ısısında bile kullanıma hazır olması, virüs bulaştırma riskinin olmaması, kan grubu tipine bağlı olmaması, hemen uygulanabilmesi, alıcıda immün sistemi etkilememesidir.

4.6.7 Eritropoetin

Eritropoetin (EPO), eritropoezi arttıran bir hormondur. Kemik iliğinde eritrosit progenitör hücre diferansiasyonunu aktive eder. Periferik dokularda oksijenasyonun azalmasına bağlı olarak %90 böbrek intersitisyel peritübüler hücrelerden sentezlenir. EPO sentetik formu rekombinant human eritropoetin olarak kullanılır. Hemoglobin değeri düşük olan ve otolog kan transfüzyonu yapılması planlanan hastalarda operasyon öncesinde EPO ile eritropoz artırılır. Total kan volümünün %30'undan azının kaybedileceği ön görülen ve hemoglobin değeri 13g/dl olan hastalarda kullanımı önerilir. EPO dozu 300IU/kg/gün, 15 gün süreyle intravenöz olarak kullanılır (19). EPO, hastalarda baş ağrısı ve kan basıncında artışına yol açabilir. Elektif omurga ameliyatı planlanan hastalarda EPO kullanımı, güvenli olmasına rağmen özellikle anterior füzyon yapılması planlanan hastalarda tromboembolik hastalıklara karşı temkinli olmak gerekir.

4.6.8 Desmopressin (Deamino-8-d-arjinin-vazopressin)

Desmopressin antidiüretik hormon analogudur. Kanama kontrolü üzerindeki etkisini faktör 8c ve von Willebrand faktör sekresyonunu arttıran gösterir. Desmopressinin skolyoz cerrahisinde kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Theroux ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışmada, desmopressin kullanımı sonrasında faktör 8c miktarı plasebo kullanılan gruba göre artmış olmasına rağmen kanama miktarları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (20).

Desmopressin, von Willebrand hastalığı, trombosit disfonksiyonu olanlarda, siroz ve böbrek rahatsızlığı olanlarda tercih edilebilir.

4.6.9 Aprotinin

Aprotinin, etki mekanizması olarak, plasmin, tripsin ve kallikrein'i inhibe ederek fibrinolizi inhibe eder ve trombosit membranını stabilize eder. Aprotinin ilk olarak kardiyak cerrahilerde kullanılmaya başlanmıştır. Aprotinin tekrarlanan kullanımlarda anaflaktoid

reaksiyonlara yol açabilir, bu nedenle spinal cerrahi öncesinde hastaların kardiyak cerrahi öyküsü sorgulanmalıdır. Aprotinin dozu ve kullanımı için tam bir fikir birliğine varılamamıştır. Cole ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada juvenil ve erişkin skolyoz hastalarının cerrahi düzeltilmesi sırasında kullanılan aprotininin, kan kaybı ve transfüzyon ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir(21).

4.6.10 Transenamik Asit

Transenamik asit (TSA), plazminojenin plazmine dönüşümünü inhibe ederek fibrinolizi önler. Plazmin, doku plazminojen aktivatörü ve plazminojeni geri dönüşümlü olarak inhibe eder. Böbreklerde elimine edilir ve yarı ömrü 80 dakikadır. 10-15mg/kg yükleme dozunun takiben 1mg/kg/saat idame ile intravenöz olarak kullanılır. TSA teorik olarak tromboembolik hastalık riskini arttırmasına rağmen böyle bir komplikasyonla karşılaşılmemiştir. Neilipovitz ve arkadaşlarının yaptığı posterior spinal füzyon yapılan 40 primer ve sekonder skolyoz hastasında, TSA kullanılan hastalarda, kullanılmayanlara göre transfüzyon ihtiyacının azaldığı gösterilmiştir (22).

4.6.11 Epsilon-aminokaproik Asit

Plazminin fibrine tutunmasını önleyerek antifibrinolitik etki gösterir. Urban ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise epsilon-aminokaproik asit, kontrol grubuna göre çok ciddi bir oranda olmasa da kanamayı azaltmış fakat aprotinin kadar etkili olamamıştır (23). Derin ven trombozu, pulmoner tromboemboli, böbrek yetmezliği ve ciddi bradikardi gibi komplikasyonlar görülebilir.

4.6.12 Östrojenler

Östrojenler uzun zamandır, birçok alanda hemostaz amacıyla kullanılır. Etki şekli tam olarak belli değildir. Östrojen kapiller direncini arttırıp geçirgenliğini azaltarak trombositin kan damarı ile olan etkileşimini arttırarak etki ettiği düşünülür. Ayrıca faktör 5 düzeyini etkileyerek plazmanın antitrombin aktivitesini azaltarak antifibrinolitik etki gösterir. McCall ve arkadaşlarının konjuge östrojenlerle yaptığı çalışmada, adolesan deformite cerrahisi sonrasında postoperatif kanama volumünü azalttığı gösterilmiştir (24).

4.7 Sistemik Etkili Yöntemler:

4.7.1 Hasta pozisyonlaması

İdeal hasta pozisyonu cerrahi yaklaşımı kolaylaştırır, kanamayı azaltır, hastanın rahat ventilasyonuna izin verir ve vital organların yaralanmasını en aza indirir. Spinal cerrahide sıkça kullanılan yüzükoyun pozisyonunda vertebral venlerin zedelenme riski yüksektir. Hastanın pozisyonlamasında kullanılan kum torbaları ve karın kaslarının gerginliğinin artmasına bağlı olarak intraabdominal basınç artar. İntraabdominal basıncın artması, inferior vena kavada kısmi veya total tıkanıklığa neden olur. Artan kaval basıncın etkisiyle kan vertebral venlere yönelir. Spinal cerrahi tarihinde birçok yüzükoyun hasta pozisyonlaması tarif edilmiştir. 1969 yılında Relton ve Hall tarafından tarif edilen pozisyonunda, cerrahi masada dört adet ped, iki adet V şeklinde çift olacak şekilde yerleştirilir. Üstte göğüs kafesinin üstü her iki klavikulanın altına, altta ise her iki iliak çıkıntı ile trokanter major arasına konur. Bu pozisyonla intraabdominal basınç azaltılmış olur. Tarif edilen diğer pozisyonlar ve masalar Tuck pozisyonu, Andrews masası, Wilson masasıdır. Bu masalarda da intraabdominal basıncın azaltılması amaçlanmıştır.

Prone pozisyonunda opere edilen hastaların %20'sinde lateral femoral kutanöz sinir nöropatisi ve buna bağlı olarak uyluk anterolateralinde hipoestezi görülür. Kompresyona bağlı nöropraksi, masa desteği ile pozisyon verilen hastalarda daha sık görülür. Yüzükoyun pozisyona bağlı gelişebilen diğer komplikasyonlar, omuz dislokasyonu ve göz basısıdır. Omurga cerrahisinde hastanın pozisyonlaması sırasında intraabdominal basıncı arttırmayan, cerrahi için uygun, kanama riskini azaltacak pozisyon seçilmelidir (25).

4.8 Lokal Etkili Yöntemler:

4.8.1 Mekanik Hemostaz

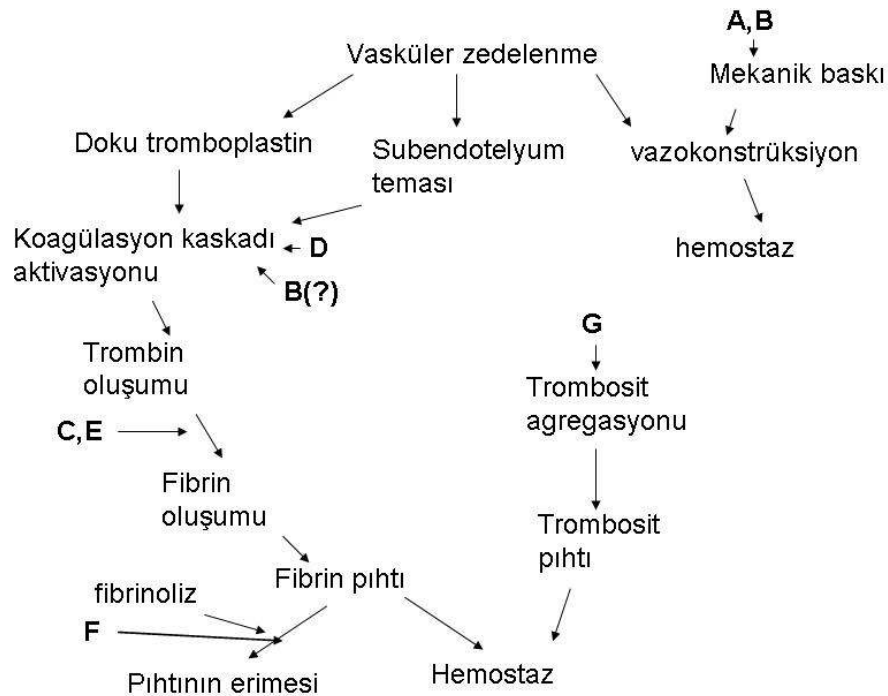
Mekanik hemostaz temel olarak damarın sağlam bölümünden bağlanması ve kanamalı dokulara basınç uygulamasını içerir. Pare 1600'lü yılların başlarında ligasyonun esaslarını tanımlayıp geliştirdiği klemp "bec de Corbin" ile kanayan damarları tutmuş ve bağlamıştır (26). Günümüzde klemler, klipsler ve stapler mekanik hemostazda kullanılmaktadır. Omurga cerrahisi sırasındaki kanama esas olarak venöz kaynaklıdır. Kanama sızıntı şeklinde düşük basınçlı ve sürekli. Bu nedenle omurga cerrahisinde kanama odağının tespit edilmesinin zordur. Ligasyon büyük damarlara uygulanabilmesine karşın küçük venöz kanamalarda etkili bir yöntem değildir. Mekanik baskının omurga cerrahisinde paraspinal kaslar dışında kullanılması uygun olmadığı için mekanik yöntemler sık kullanılan yöntemler değildir.

4.8.2 Elektrokoterizasyon

Termal enerji yöntemiyle hemostazın sağlanması eski Mısır dönemine kadar uzanmaktadır. Elektrik koagülasyonun omurga cerrahisinde kullanımı 1920'li yıllarda Cushing ve Bovie ile başlamıştır. Bipolar elektrokoterizasyon subkutanöz kanamaların kontrolünde kullanılabilir. Kas diseksiyonu sıklıkla monopolar elektrokoterizasyon ile yapılmaktadır. Ancak elektrokoter kullanımı sırasında oluşan termal ısı nöral dokulara zarar verebilir. Isı etkisiyle protein denaturasyonu oluşur bu da geniş alanları etkiler.

4.9 Lokal hemostatik Ajanlar

Spinal cerrahide oluşan kanamanın epidural bölümü kanamanın kaynağının zor bulunması ve kontrolünün zor olması nedeniyle önemlidir. Sistemik olarak kullanılan kanamayı azaltıcı ilaçların gastrointestinal, nefrolojik ve hematolojik birçok yan etkisi bulunmaktadır. Kanama kontrolü için uygulanan yöntemler her hasta için farklıdır. Lokal hemostatik ajanlar kanama kontrolünde son derece kullanışlıdır. Kemik mumu, hemostatik spanç (spongostan), oksidize selüloz (surgicel), fibrin dolgular (tisseel), kollajen kökenli dolgular (instat) gibi değişik form ve yapıda lokal hemostatik ajanlar vardır. Hemostatik ajanların kullanımı hastanın kanama miktarı, yapılan ameliyat ve hemostatik ajanın etki mekanizmasına göre değişir (Şekil-3) (27).



Şekil 3:Çeşitli hemostatik ajanların hemostasisteki etki basamakları

A,Hemostatik spanç: B,Oksidize selüloz: C, Trombin: D,mikrofibriler

Kollojen: E, Fibrin Dolgu: F, Aprotinin: G, Chitosan

4.9.1 Kollajen Kökenli Hemostatik Ajanlar

Kollajen kökenli hemostatik ajanlar inek deri kollajeninden üretilmiş olup toz veya örtü şeklinde olmaktadır. Trombosit agregasyonu ve faktör 12'yi aktive ederek hemostatik etkisini gösterir. Trombositlerin yapışmasını sağlayan bir örtü görevi görür. Hidrofilik yapıya sahip olduğundan sıvı yüzeyle temas ederek fibrin pıhtı biçimine döner. Hemostatik kapasitesinin azalmaması için kuru şekilde kanama bölgesine konulmalıdır. Spinal kanal içinde kalırsa nöral dokulara kompresyon yapabilir (27).

4.9.2 Fibrin Dolgular-Yapıştırıcılar

Fibrin kökenli dolgu maddesi ve yapıştırıcılar özellikle sinir tamiri sonrasında kullanılmaktadır. Omurga ameliyatlarında fibrin yapıştırıcıları özellikle duramater tamiri yapılan vakalarda kullanılabilirler ve kanama üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Fibrin kökenli yapıştırıcılar, hemostaz sağlanması sonrasında yıkanarak ortamdan uzaklaşabilir. Kanı emip kütle etkisi yapmadığı için postoperatif dönemde hematoma ve bası oluşturmazlar (28).

4.9.3 Chitosan

Arthropod kabuklarında bulunan kitin maddesinin deasetile edilmesiyle elde edilen polimerdir. Pozitif yüklü katyonik özelliğinden dolayı negatif yüklü kan hücreleri ile karşılaştığında bunlara manyetik katalizör olarak yapışır. Antibakteriyel ve antimikrobiyal etkilidir. Granüler, spanç ve tampon şeklinde bulunur. Acil olarak kanamanın durdurulması gereken askeri yaralanmalar ve akut kanama gibi hallerde kullanılır (27).

4.9.4 Trombin

Hemostaziste protrombinden tromboplastin etkisiyle oluşur, fibrinogeni fibrine çevirerek etki gösterir. Spanç, toz, solüsyon şeklinde bulunur. Trombin (Thrombostat: Parke-Davis) steril toz formu bulunmaktadır. Kanamayı etkili bir şekilde durdurmasına rağmen yıkama ile ortamdan kolayca uzaklaştırılır. Şiddetli kanamalarda etkisi azalır. Oksidize selüloz ve hemostatik spanç ile birlikte kullanılarak etki mekanizması artırılabilir. Sensitif hastalarda febril reaksiyona yol açabilir.

4.9.5 Kemik Mumu (Bone wax)

1892 yılında Horsley tarafından kullanılmaya başlanmıştır. Kemik mumu, yapısında %70 balmumu ve %30 vazelin bulunmaktadır. Kanamayı önleyici etkisini, kimyasal etkisinden çok mekanik etkisine bağlı olarak kanayan kemik yüzeyleri kaplayarak gösterir (29). Özellikle pediküler vida konulmasına sekonder gelişen kanamalarda etkilidir. Geniş kemik yüzeyinde gelişen kanamalarda kullanımı çeşitli sorunları beraberinde getirir. Düz olmayan kemik yüzeylerde kemik mumunun şekil verilip kanamalı alanlara yayılması zordur.

Kemik mumu, kemik iyileşmesini ve osteogenezi inhibe eder. Kemik iyileşmesinin önünde bir bariyer oluşturarak bu etkiyi gösterir. Dokularda yabancı cisim reaksiyonuna ve buna bağlı granüloma oluşmasına neden olur.

4.9.6 Emilebilir Hemostatik (Jelatin) Spanç (HS)

Hemostatik spançlar, ilk olarak 1945 yılında Correll ve Wise tarafından hemostatik ajan olarak tanıtılmış. Hemostatik spançlar jelatin kökenlidir. Hayvan derisindeki kollajen ayrılıp fırınlanarak spanç forma sokulur. Bunlar sığır, domuz veya at kökenli olabilir (30). Hemostatik spançların kendisinin hemostatik aktivitesi yoktur. Geniş odacıklı yapıya sahiptir ve kendi ağırlığının 45 katı kanı emebilir. Hemostatik aktivitesini, kanın yapısındaki trombine bir taşıyıcı olarak görev yapmasıyla gösterir. Kanı emen HS fiziksel olarak yüzey etkisi ile kanama odağını kapatacık etkisi vardır. Plazmayı emerek kanama yüzeyine yapışır. HS'in kanama yüzeyine yapışması yapısındaki trombositlerin spanç ile kanama yüzeyi arasında oluşturduğu agregasyona bağlıdır. Bu nedenle düşük basınçlı kanamalarda daha etkindir. Laminektomi sonrası oluşan kanamalı kaviteelerde tercih edilir. Ancak hemostatik spançlar kanı emdikten sonra kemik yüzeylere yapışması sorun olur, cerrahi aletlere yapışarak bulunduğu yerden ayrılabilir. Hemostatik spançlar spinal kanalda bırakıldıktan sonra burada şişerek nöral dokulara bası yapabilir (29).

HS, toz, blok, spanç şeklinde kullanılabilir. Cerrah kanama bölgesine göre istediği gibi kesip şekil verebilir. İntrasek hemostatik aktivitesi olmadığı için trombin solusyonuna emdirilip kullanılabilir. Eğer HS çok ince hazırlanıp kanayan bölgeye bastırılrsa etkisi azalır ve pıhtı oluşmadan kanı sızdırmaya devam eder.

HS implantasyonu sonrasında dokular tarafından emilimi ve histolojik reaksiyonunu incelemek amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Light ve Prentice'in yaptığı çalışmada HS'in konulmasını takiben 6. günde doku reaksiyonunun başladığı ve ortama öncelikle lökositlerin geldiğini ardından 12. günde lenfosit ve makrofajların ortamda dominant

olduğunu göstermişler ve materyalin tamamen absorpsiyonunun 20 ve 45. günlerde olduğunu gözlemlemişlerdir. Ancak bu inflamatuvar reaksiyonun pıhtı rezorpsiyonu sırasında gelişen reaksiyondan farklı olmadığı gözlenmiş (27).

Hayvan derisi kollajeninden üretilmesine rağmen antijenik değildir. Antijenik olmamasının sebebi, yapısında anaflaktoid reaksiyonlara yol açan aromatik radikallerin bulunmamasıdır. Ancak HS a bağlı nadirde olsa alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir (31).

HS cerrahi sonrasında enfeksiyon gelişme potansiyelini arttırabilir. Dokulara konulduğu için yabancı doku reaksiyonuna yol açtığı için enfeksiyon gelişimini tetiklediğini belirten çalışmalar vardır (31).

HS, diğer hemostatik ajanların aksine kemik iyileşmesini geciktirmez (32). Özellikle kansellöz kemikteki kanamalarda kullanılan HS ortamdaki kanı emerek hemostatik aktivitenin bu bölgede gelişmesini sağlar. Hemostatik aktivitenin artması, kemik iyileşmesi için uygun ortam yaratır.

Hemostatik spançların laminektomi alanlarında kullanımını takiben birçok nörolojik etkisi bildirilmiştir. Bunlar arasında dokularda yapışıklık, fibrozis ve buna bağlı spinal stenoz, kauda ekina sendromu, parestezi, bağırsak disfonksiyonu ve impotans sayılabilir (29).

4.9.7 Oksidize Selluloz (Surgicel)

Oksidize selluloz ilk olarak 1942 yılında Yackel ve Kenyon tarafından geliştirilmiştir. Oksidize selluloz odun hamurundan üretilir. Odun hamurunun %50' sini selluloz oluşturur. Selluloz, nitroz oksit ile okside edilerek fizyolojik şartlarda eriyebilir hale gelir. Okside olmuş selluloz, erirken organik aside dönüşür ve ortam pH'ını düşürür. Organik asit yapısında olan oksidize selluloz dokularda yakıcı etki gösterebilir, kan ile reaksiyona girerek kırmızı kahverengi jelatinöz pıhtı haline gelir. Selluloz öncelikle çözünüp fibriler hale gelir. Fibriler hale gelen yapısı üniform hale getirilerek kanama yüzeyini daha iyi kavraması amaçlanır (27).

Oksidize sellulozun pad, strip, ağsı, lif şeklinde birçok ticari şekil vardır. Hemostatik spançlara oranla daha kolay şekil verilir, kanama bölgesinden kolay ayrılmaz. Fibriler formu ince bir tabaka şeklinde konulduğunda saydam halde yüzeye yapışır ve bunun üzerinden bipolar elektrokoter kullanılabilir.

Masova ve arkadaşlarının oksidize sellulozun trombosit aktivasyonu üzerindeki etkisini araştırdığı çalışmada, trombosit aktivasyonu serotonin salınımı ölçülerek izlenmiş. Yıkanmış trombositlerde oksidize selluloz, aktivitesini çok uzun sürede göstermesine karşın, çalışmanın yapıldığı faktör 12 eksikliği olan iki hastada koagülasyonun oksidize sellulozun

faktör 12'yi aktive ederek gösterdiği belirlenmiştir. Koagülasyonun başlangıç fazında faktör 12'yi aktive eder ayrıca fibrinojen polimerizasyonunu aktive ederek kanamayı durdurur (33).

Oksidize sellüloz direkt olarak beyin yüzeyinden olan küçük kanamalarda kullanılabilir. Spinal cerrahilerde ekstradural pleksusun lateral venlerinden ve spinal kordun kendisinden olan kanamalarda kullanılabilir. Küçük damarlardan olan kanamaları 3–6 dakikada durdurur. Orta ve büyük çaplı damarların kanamasında ve dural sinüslerin geniş yırtığı ile birlikte olan kanamalarda oksidize sellülozun lifli yapısı aşırı kan emmesine bağlı olarak bozulur ve kanamayı önleyemez.

Oksidize sellülozun absorpsiyon süresi iki gün ile altı hafta arasında değişir. Absorpsiyon süresi konulan materyal miktarına, ortamdaki kanama miktarına, konulduğu dokunun tipine, oksidasyonun tipine ve derecesine göre değişir. Oksidize sellüloz genellikle tamamen absorbe olmaz ve granülatöz reaksiyon şeklinde yedi ay sonra bile ortamda bulunabilir (31).

Oksidize sellüloz *invivo* ve *invitro* ortamda patojenik mikroorganizmalara karşı koyar. Bu etkisini ortam pH'ını düşürüp asidik ortam oluşturarak yapar. Ortamın pH'ının düşmesine bağlı olarak konak immun sistemini aktive eder. Spangler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada oksidize sellülozun metisilin rezistan *Staphylococcus aureus*, metisilin rezistan *Staphylococcus epidermidis* ve vankomisin rezistan *Enterococcus*'lara karşı etkili olduğu ve bakterilerin düşük pH etkisine karşı bir koruma mekanizması geliştiremediği görülmüştür (34).

Oksidize sellüloz kemik gelişimini yavaşlatabilir. Histolojik olarak oksidize sellüloz konulan bölgedeki yoğun fibröz dokunun kemik kalsifikasyonunu ve yeni kemik oluşumunu önlediği gözlenmiştir (35). Oksidize sellüloz nöral dokularla yapışıklık ve fibrozis yapabilir. Bu nedenle kanamalı bölgede kullanıldıktan 5–10 dakika sonra kaldırılmalıdır. Periadventisyal inflamatuvar yanıt ve fibröz doku yanıtına sekonder damar duvarları etrafında ilerleyici sertliğe yol açabilir. Bu yüzden vasküler anastomozlarda kullanımı önerilmez.

Epidural migrasyon, nörolojik defisit gibi komplikasyonlara yol açabilir. Laminektomi sonrasında spinal kanalda kalan oksidize sellüloz ortamdaki kanı emerek şişer basıya sekonder bu komplikasyonları oluşturabilir. Brodbelt ve arkadaşlarının opere ettiği üç vakada torasik cerrahi sonrasında intervertebral foremende spinal kord basısına yol açan oksidize sellüloz görülmüştür (36). Sellüloz yabancı cisim reaksiyonu yaparak granülomalar ve psödötümör oluşumuna yol açabilir (37).

5. GEREK VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda deney hayvanları etik kurul onayı (6 Kasım 2009 tarihli 62/2009 protokol nolu) alındıktan sonra, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları laboratuvarında yetiştirilen, normal motor aktiviteye sahip, 18 adet Wistar Albino türü 230–250 gram ağırlığında erişkin dişi rat kullanıldı. Deneklerin tümünün ameliyat öncesi dönemde nörolojik değerlendirilmesi yapıldı.

5.1 Deneklerin ameliyat öncesi dönemde nörolojik değerlendirilmesi

Deneklerin nörolojik muayenesi preop dönemde Basso, Beattie, Bresnahan(BBB) skorlamasına (38) göre yapıldı ve kaydedildi. BBB skorlaması, Basso ve arkadaşları tarafından ortaya konmuştur. Bu skorlamada kimyasal veya cerrahi müdahaleden en erken bir gün sonra lökomotor durum değerlendirmesi yapılması amacıyla oluşturulmuş bir skorlamadır. BBB skorlaması ile arka ayaklarda hiç hareket olmaması (0 puan) ile geç dönemde tam vücut stabilitesi ve kuyruğun havada olmasına kadar (21 puan) değerlendirilir. Post operatif 24. saatte ve 48. saatte BBB skorlaması ile nörolojik değerlendirme tekrarlandı.

BBB Nörolojik derecelendirme skorlaması

I: İyileşmenin erken döneminde (Arka ekstremite hareketleri)

- 0- Gözlenebilen arka ekstremite (AE) hareketi yok
- 1- Bir veya iki eklemden hafif hareket (Genelde diz ve/veya kalça)
- 2- Bir eklemden geniş hareket veya bir eklemden geniş hareket + diğer eklemden hafif hareket
- 3- İki eklemden geniş hareket
- 4- Üç eklemden hafif hareket (AE) (Kalça, diz, ayak bileği)
- 5- İki eklemden hafif hareket+üçüncü eklemden geniş hareket
- 6- İki eklemden geniş hareket +üçüncü eklemden hafif hareket
- 7- Üç eklemden geniş hareket (AE)

II: İyileşmenin Orta Döneminde (Adım atma koordinasyonu)

- 8- Ağırlığını taşımadan sürünmek veya pençenin plantar yerleştirilmesi
- 9- Ağırlığını taşıyarak pençenin plantar yerleştirilmesi veya tek bir defa, ara sıra, sık sık, sürekli ağırlığını kaldırarak dorsal adımlama + plantar adımlama yok

10- Ara sıra ağırlığını taşıyarak plantar adımlama. Ön ekstremite (ÖE) arka ekstremite koordinasyonu yok

- 11- Sık sık, sürekli ağırlığını taşıyarak plantar adımlama ve ÖE, AE koordinasyonu yok
- 12- Sık sık, sürekli ağırlığını taşıyarak plantar adımlama ve ara sıra ÖE, AE koordinasyonu mevcut
- 13- Sürekli ağırlığını kaldırarak plantar adımlama ve sık sık ÖE, AE koordinasyonu

III: İyileşmenin Geç Döneminde (Ayrıntılar, ince hareketler)

- 14- Sürekli ağırlığını taşıyarak adımlama, sürekli ÖE, AE koordinasyonu veya hareket sırasında predominant pençe pozisyonunda yuvarlanma veya sık plantar adımlama, sürekli ÖE, AE koordinasyonu, arasıra dorsal adımlama
- 15- Sürekli ÖE, AE koordinasyonu, parmak temizleme hareketi yok veya ekstremitenin öne ilerletilmesi ile ara sıra parmak temizleme hareketi, ilk dokunuşta predominant pençe hareketi vücuda paralel.
- 16- Yürüyüş sırasında sürekli ÖE, AE koordinasyonu, ekstremitenin öne ilerletilmesi ile sık sık parmak temizleme hareketi; ilk dokunuşta predominant pençe hareketi paralel ve kaldırıldığında yuvarlak
- 17- Yürüyüş sırasında sürekli ÖE, AE koordinasyonu, ekstremitenin öne ilerletilmesi ile sık sık parmak temizleme hareketi; ilk dokunuşta ve kaldırıldığında predominant pençe hareketi paralel
- 18- Yürüyüş sırasında sürekli ÖE, AE koordinasyonu ve ekstremitenin öne ilerletilmesi ile sürekli parmak temizleme hareketi, ilk dokunuşta predominant pençe hareketi paralel ve kaldırıldığında yuvarlak
- 19- Yürüyüş ile sürekli koordineli ÖE, AE hareketi, ekstremitenin öne hareketi ile sürekli parmağı temizleme hareketi; ilk dokunuşta ve kaldırıldığında predominant pençe hareketi paralel
- 20- Sürekli koordineli yürüyüş, sürekli parmak temizleme hareketi, ilk dokunuşta ve kaldırıldığında predominant pençe hareketi paralel; fakat gövde instabilitesi var; kuyruk sürekli havada
- 21- Koordineli yürüyüş, sürekli parmak temizleme, predominant pençe pozisyonu paralel, sürekli gövde stabilitesi, kuyruk sürekli havada

5.2 Anestezi yöntemi ve cerrahi işlem:

Hayvanların anesteziinde, intraperitoneal olarak 35 mg ketamin (Ketalar, Parke Davis) + 5 mg ksilozin (Rompun, Bayer) uygulandı ve denekler yüzüstü pozisyonda tespit edildi (Resim-1). Tüm hayvanların genel anestezi altında sırt bölgesi traş edilerek Polyvidon iyot (Batticon, Adeka, Samsun) ile lokal antisepsi sağlandı.



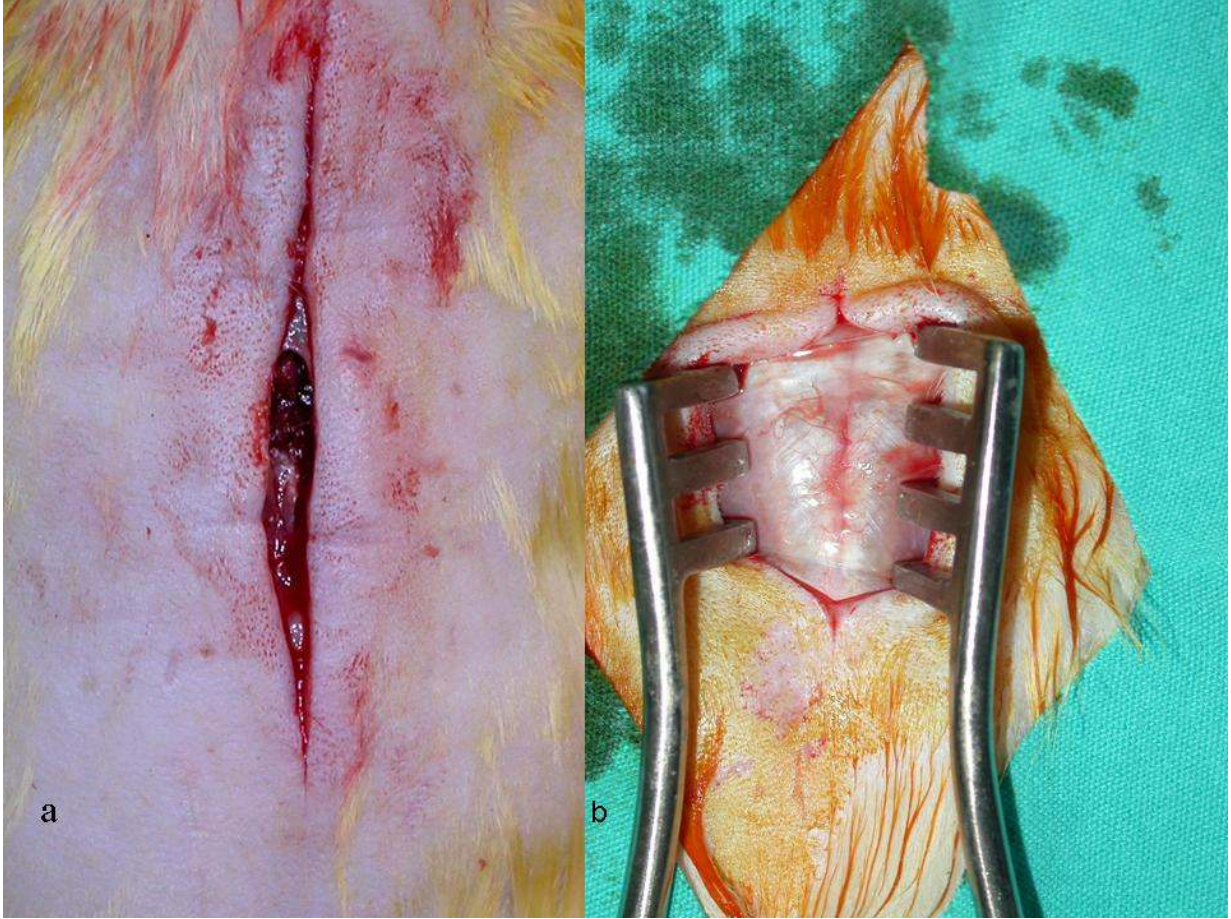
Resim 1: Deneğe yüzükoyun pozisyon verilmesi ve cilt hazırlığının yapılması

Ameliyat sahası steril örtüler ile örtüldü (Resim-2). Kullanılan cerrahi aletler, Avrupa Sterilizasyon Enstitüsü kriterlerine uygun olarak 135°C ve 2 atm basınçta buhar otoklavda sterilize edildi.



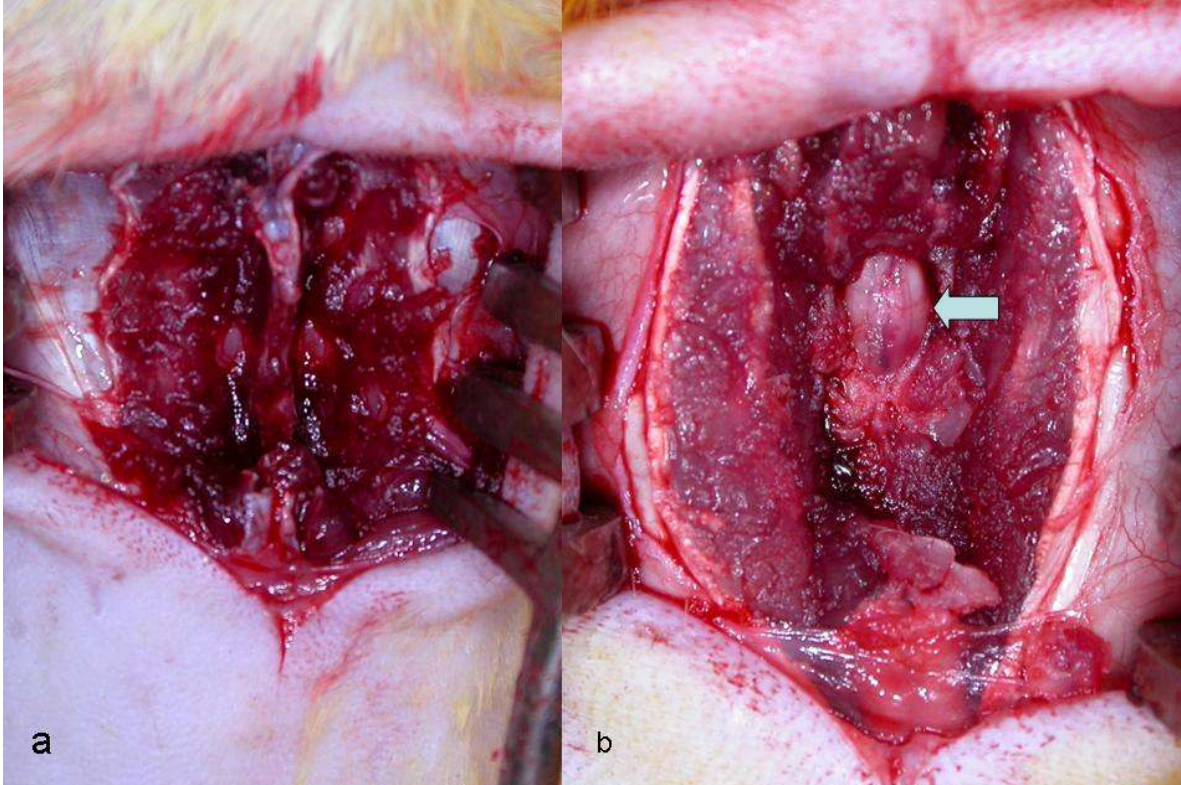
Resim 2: Ameliyat sahasında lokal antisepsinin sağlanması ve steril örtülerin örtülmesi

İnterskapuler mesafe referans alınarak prone pozisyonda L1-L5 seviyesinde orta hat insizyonu yapılarak cilt, cilt altı dokuların geçilmesini takiben paravertebral kas fasyası açıldı (Resim-3).

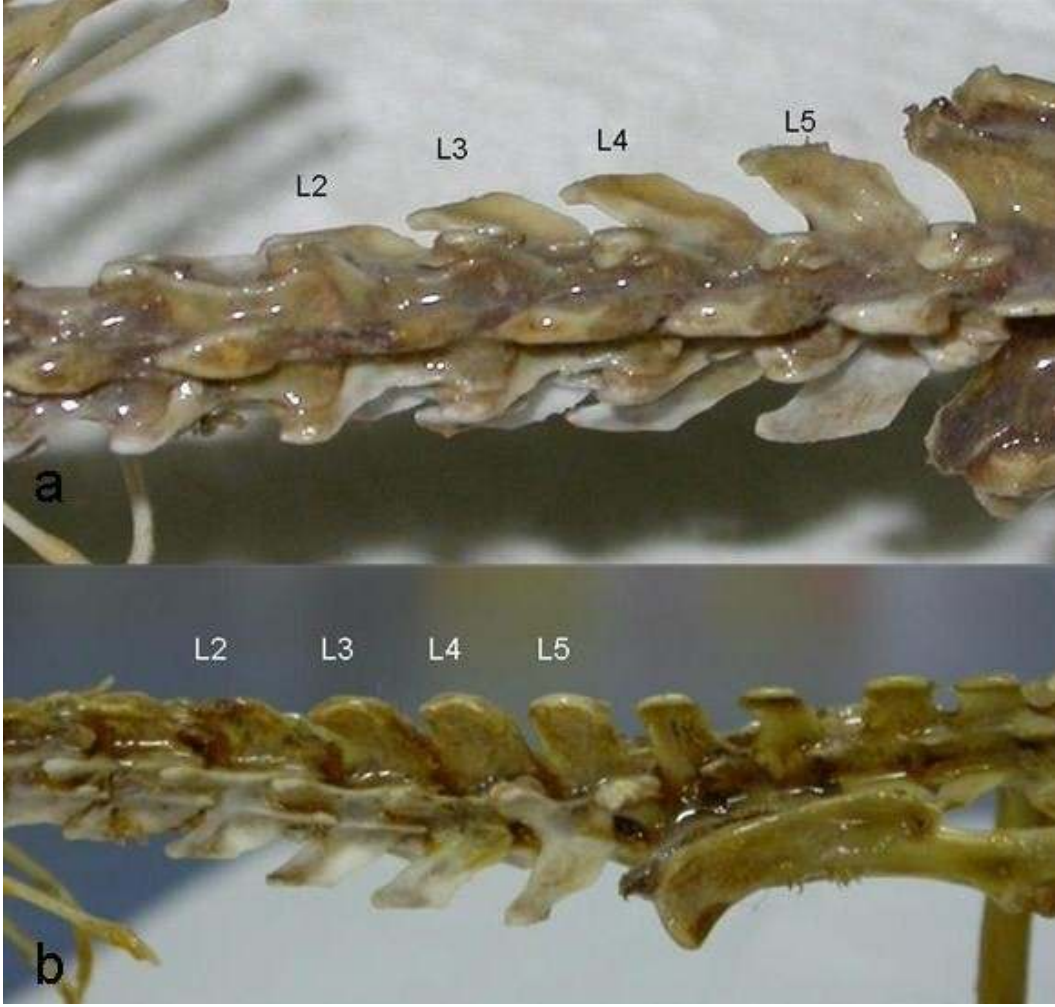


Resim 3: L1-L5 hizasında orta hat insizyonu ile cilt cilt altı dokuların geçilmesi (resim 3a: orta hat cilt insizyonu, resim 3b: paravertebral fasyanın açılması)

Kaslar laterale künt diseksiyon ile sıyrıldı ve otomatik ekartr ile paravertebral kaslar ekarte edildi. L2-L5 laminaları arasında iki seviyeli total laminektomi uygulandı. Bu işlemler sırasında duramater korundu (Resim-4). Laminektomi öncesinde laboratuarda hazırlanmış olan rat omurgası üzerinde çalışıldı (Resim-5).

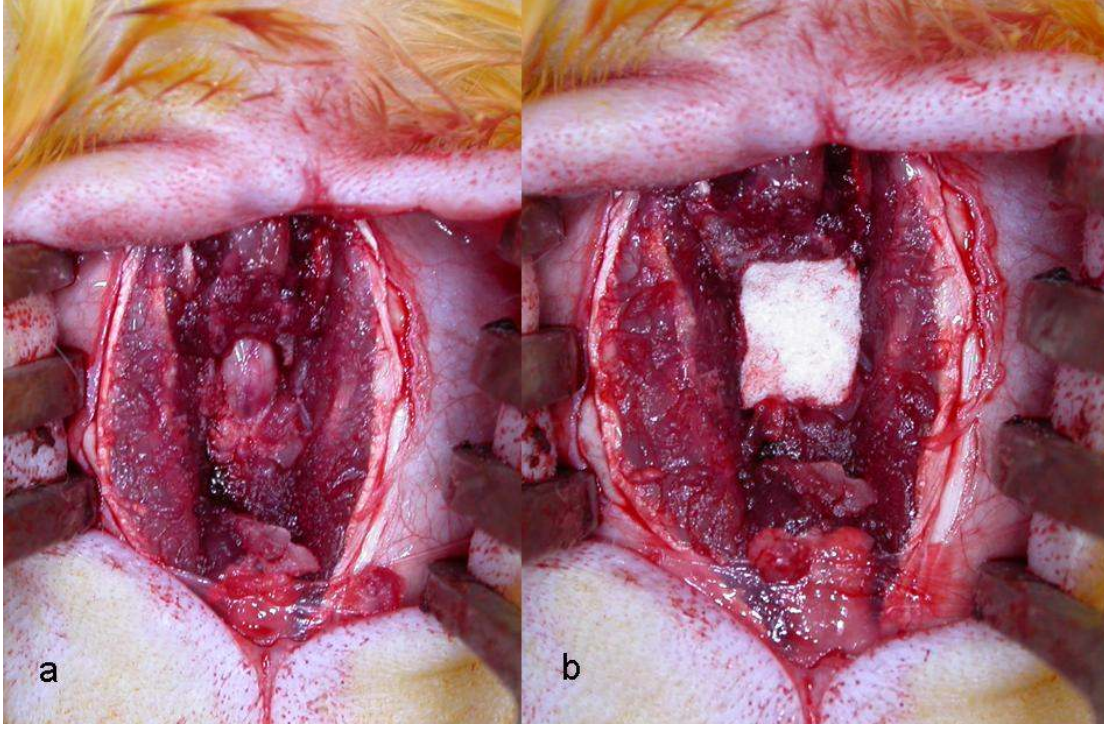


Resim 4: Paravertebral kasların laterale diseksiyonu ardından iki seviyeli laminektomi uygulanması (resim 4a: paravertebral kasların sıyrılması, resim 4b: laminektomi sonrası duramaterin görünümü). Laminektomi sonrası ortaya çıkan duramater ve nöral elemamılar beyaz ok ile gösterilmiştir.

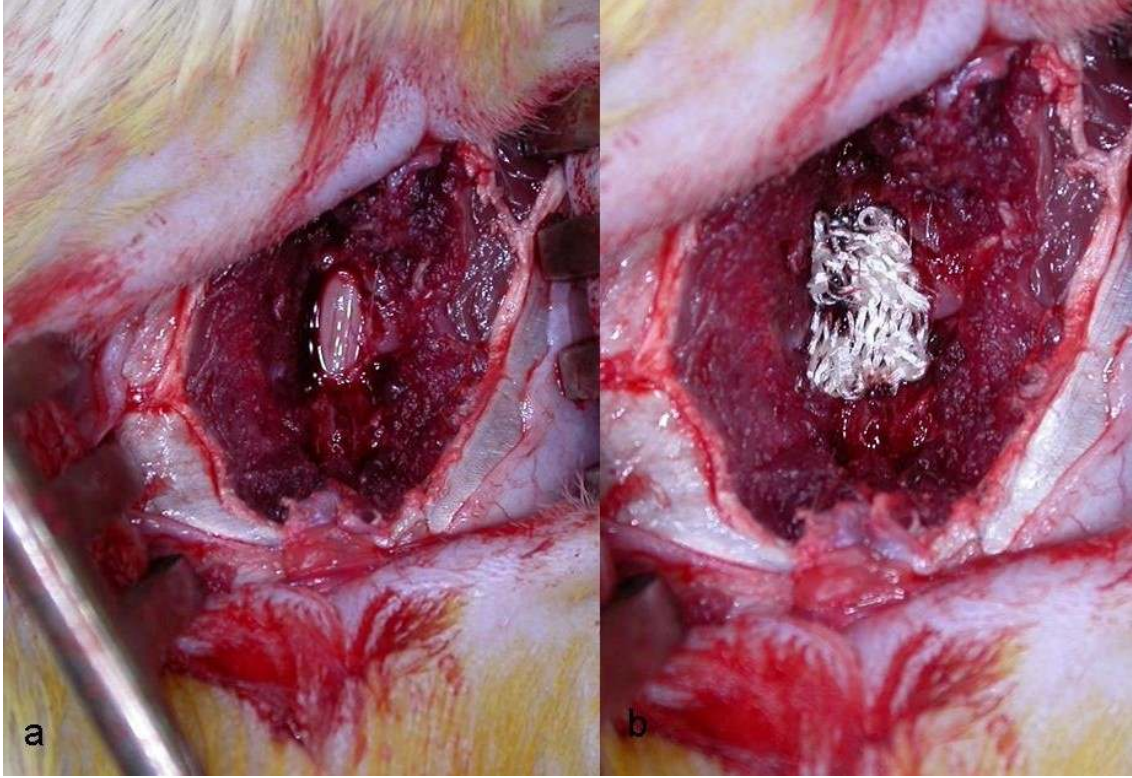


Resim 5: Rat omurga iskeleti lomber vertebra görünümü (resim 5a:lomber vertebra anterior görünüm, resim 5b: lomber vertebra lateral görünüm)

Denekler üç gruba ayrıldı: 1. grup kontrol grubu olarak belirlendi. Bu gruptaki deneklere L2-L5 arasında iki seviyeli laminektomi sonrasında ortaya çıkan duramater üzeri primer örtülerek kas ve cilt dokusu ile kapatıldı. 2. gruba L2-L5 laminektomi sonrasında ortaya çıkan duramater üzerine 10x5 mm boyutlarında kesilen emilebilir jelatin spanç (spongostan) konuldu (Resim-6). 3. gruba laminektomi sahasına 10x5 mm boyutlarında kesilen oksidize selluloz (surgicel) konuldu (Resim-7). Belirlenen hemostatik ajan miktarının, oluşacak laminektomi alanını örtmek için yeterli olduğu gözlemlendi. Tüm örneklerde standardizasyon için aynı ölçüler kullanıldı.



Resim 6: Hemostatik spanç grubunda laminektomi sonrasında duramater üzerine emilebilir jelatin spanç (spongostan) yerleştirilmesi (resim 6a: laminektomi sonrasında duramater ve nöral elemanlar görülmektedir, resim 6b: laminektomi sahasına hemostatik spancın yerleştirilmesi)



Resim 7: Oksidize selluloz (surgicel) grubunda laminektomi sonrasında ortaya çıkan duramater üzerine oksidize sellulozun yerleştirilmesi (resim 7a: laminektomi sonrasında duramaterin görünümü, resim 7b: laminektomi sahasına oksidize sellulozun yerleştirilmesi)

İşlem sonrasında, kaslar 2/0 vicril ve cilt 3/0 prolene ile primer olarak kapatıldı (Resim-8).



Resim 8: Ameliyat sonrasında cildin primer kapatılması

5.3 Ameliyat sonrası bakım ve beslenme:

Ratlara, 12 saat gece ve 12 saat gündüz fotoperiyot uygulandı. Standart yem ve su ile beslenerek Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarında toplam iki gün süre ile bakıldı. Araştırmacı, personel ve çevre için toksik olabilecek maddeler kullanılmadı.

5.4 Deneklerin ameliyat sonrası dönemde nörolojik değerlendirmesi

Deneklerin nörolojik muayenesi post operatif 24. saatte ve 48. saatte Basso, Beattie, Bresnahan (BBB) skorlamasına (38) göre yapıldı ve kaydedildi. BBB skorlamasına göre deneklerin postoperatif 24. saatte yapılan nörolojik değerlendirmesi erken dönem nörolojik skorlama, 48. saatte yapılan nörolojik değerlendirilmesi geç dönem nörolojik skorlama olarak değerlendirildi.

5.5 Deneklerin sakrifiye edilmesi:

Denekler çalışma sonrası 48 saat izlendi. Ratların metabolizmalarının hızlı olması sebebiyle bu sürenin nörolojik sorun gelişimi için yeterli olduğunu düşündük. Scollon ve arkadaşları, ratların hepatik mikrozomları ve sitokrom P450 metabolizmalarını insan sitokrom p450 metabolizması ile karşılaştırmış. Bu çalışmaya göre ratların karaciğer enzim metabolizmasının insanlara göre 5–15 kat daha hızlı olduğu bulunmuş (39). Bu süre tamamlandıktan sonra denekler eter ile sakrifiye edildi. Spinal yaralanma bölgesi merkezde olacak şekilde vertebra korpus ve çevre kaslar ile birlikte spinal kord çıkartıldı. Deneklerden alınan örnekler formaldehit ile 48 saat süreyle fikse edilerek Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında histolojik incelemeye gönderildi.

5.6 Alınan Örneklerin Histolojik Olarak Değerlendirilmesi:

5.6.1 Işık Mikroskopik Doku Takip Protokolü (Tablo–1)

%10'luk formaldehit ile tespit edilen doku örnekleri, fiksatifin uzaklaştırılmaları amacıyla bir gece akarsu altında yıkandıktan sonra dehidratasyon amacıyla 20'şer dakika %70'den %95'e artan etil alkol serilerinden geçirildi. Ardından 20'şer dakika dört değişim aseton solusyonlarından geçirildikten sonra iki değişim 30'ar dakika ksilolde tutuldu. 60°C'lik etüv içerisinde parafin uygulanıp birer saat parafin ile immersiyonu sağlandıktan sonra

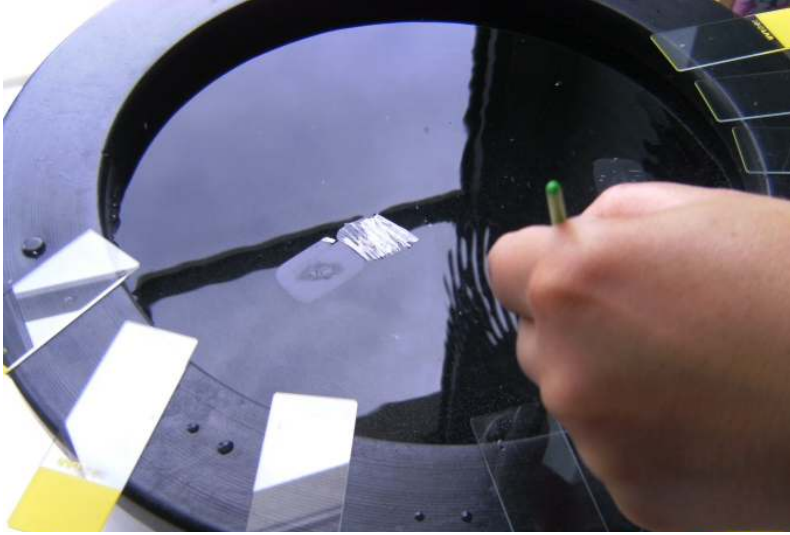
dokular parafin bloklar içerisinde gömüldü (Resim-9). Parafin bloklardan inceleme yapmak amacıyla mikrotom aracılığı ile 5µm'lik kesitler alındı (Resim-10 ve 11).



Resim 9: Tespit sonrasında hazırlanan parafin blok



Resim 10: Mikrotom ile parafin bloktan kesit alınması ve ardından su banyosunda yüzdürülen parafin kesit lama alınması



Resim 11: Parafin kesitlerin su banyosundan lama alınması

İşlem	Madde	Süre
Tespit	%10 formalin,	24 saat–48 saat
Fiksatifin uzaklaştırılması	Akar su	1 gece
Dehidratasyon	% 70 etil alkol	20 dk
	% 80 etil alkol	20 dk
	% 95 etil alkol	20 dk
	Aseton (4 değişim)	20 dk
Şeffaflaştırma	Ksilol	30 dk
	Ksilol	30 dk
Emdirme %60 C etüv	Parafin	1 saat
	Parafin	1 saat
Gömme	Parafin	

Tablo 1: Işık mikroskopik doku takip protokolü

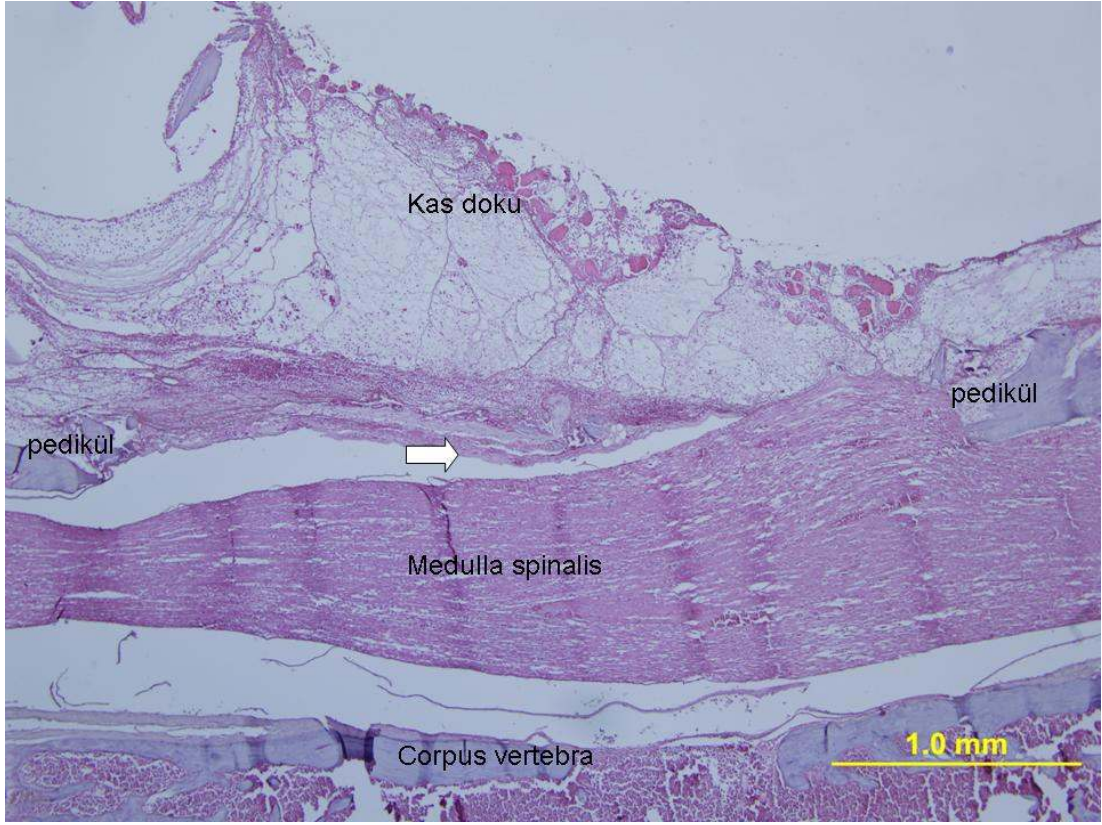
5.6.2 Hematoksilen-Eozin Boyama Protokolü (Tablo–2)

Mikrotom (Leica, RM 2255) aracılığı ile alınan 5µ' luk parafin kesitler deparafinizasyon işlemi için bir gece 60°C'lik etüvde bırakıldıktan sonra, 20'ar dakika üç değişim ksilole tabi tutuldu. Ardından dehidratasyon işlemi için %95'den %70'e azalan alkol serilerinden geçirilen kesitler 10 dakika akarsu altında yıkandı. 10 dakika hematoksilen (Surgipath, 01562E, Bretton, Cambridgeshire) ile boyamanın ardından, boyanın fazlasının dokudan uzaklaştırılması için 10 dakika akarsuda yıkanan kesitler, 2 dakika eozin (Surgipath, 01602, Canada) boyası ile boyandı. Ardından sırasıyla %80 ve %95'lik alkol serilerinden geçirilip havada kurutulan kesitler şeffaflaştırma amacıyla 30'ar dakika iki değişim ksilolde tutulduktan sonra entellan (Merck 1.07961.0100, Darmstadt, Almanya) ile kapatıldı.

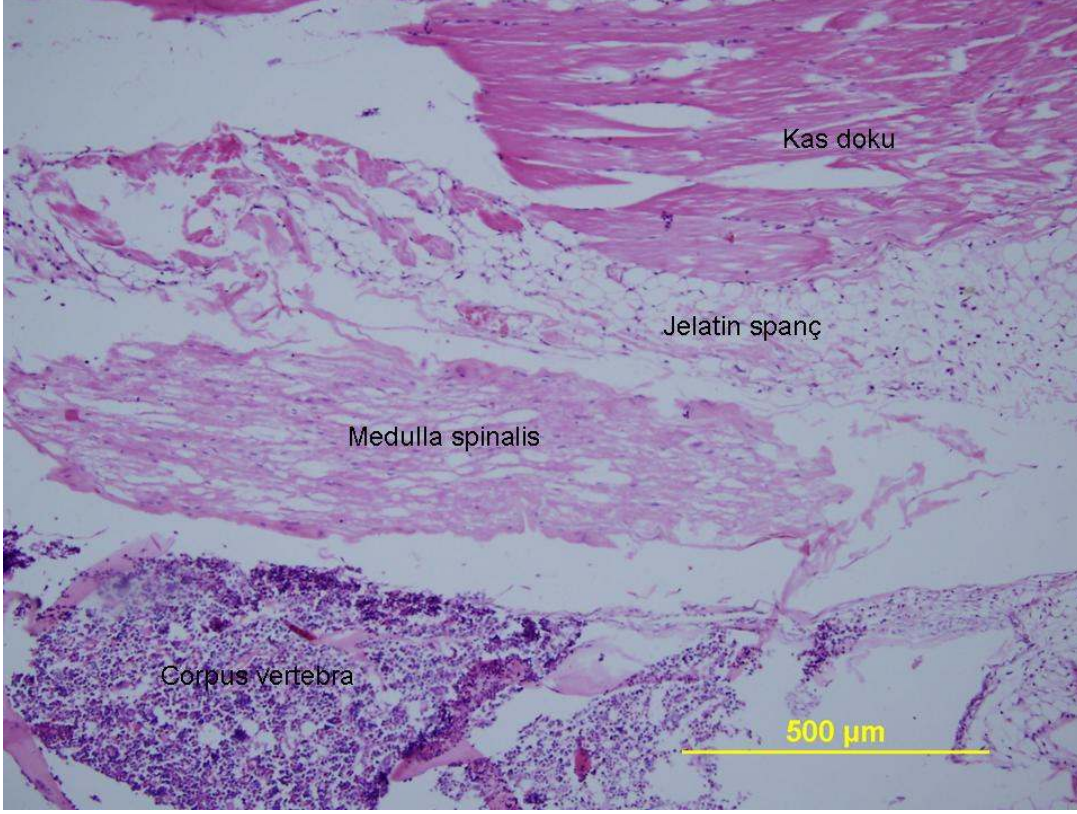
İşlem	Madde	Süre
Deparafinizasyon	60°C etüvde	1 gece
Deparafinizasyon	Ksilol (3 değişim)	20 dk
Dehidratasyon	% 95 alkol	Yıkama
	% 80 alkol	Yıkama
	% 70 alkol	Yıkama
Yıkama	Akar su	10 dk
Boyama	Hematoksilen	10 dk
Yıkama	Akar su	10 dk
Boyama	Eosin	2 dk
Yıkama	Akar su	5 dk
	% 80 alkol	1 yıkama
	% 95 alkol	1 yıkama
Şeffaflaştırma	Ksilol (3 değişim)	20 dk
Kapama	Entellan	

Tablo 2: Hematoksilen-Eozin Boyama Prosedürü

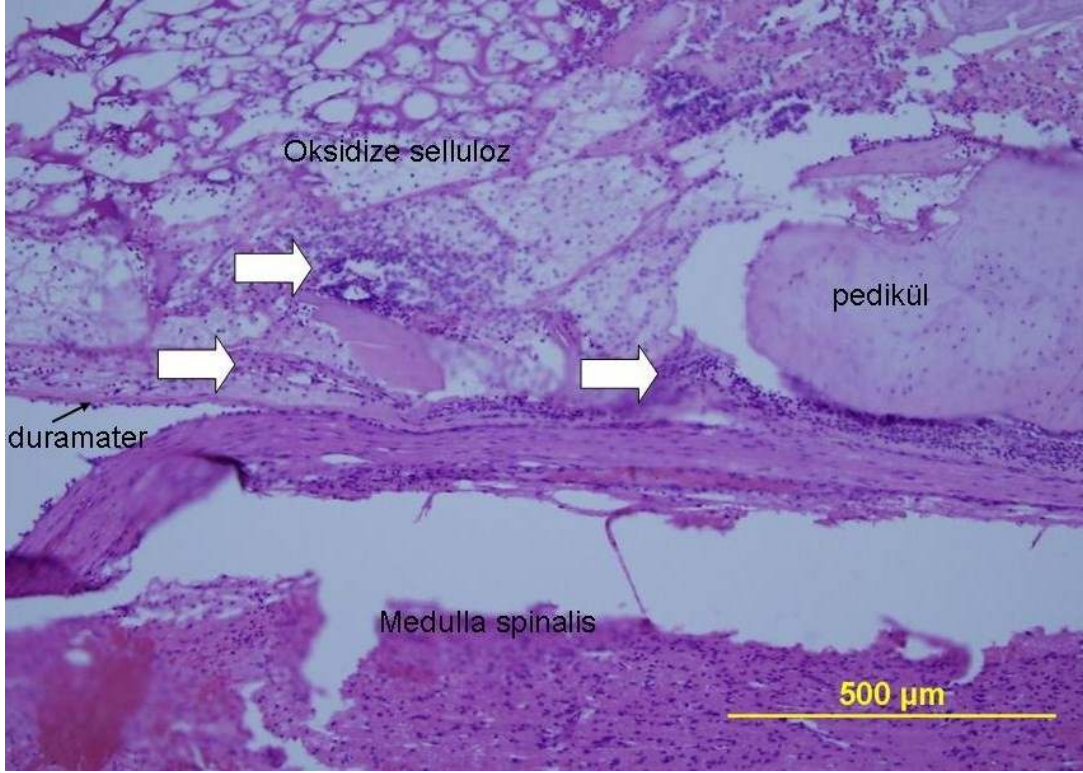
Hazırlanan preparatlar ışık mikroskobu (Olympus BX 50) ile incelenerek ve nöral dokular üzerindeki lokal hemostatik ajanlara bağlı gelişebilecek ödem, inflamatuvar yanıt ve nekroz gibi değişiklikler kayıt edildi. Histolojik olarak hematoxilen ile boyanan hücre nükleusları mor-mavi, eozin ile boyanan sitoplazma ise pembe-kırmızı boyanır. Buna göre nöral dokulardaki değişiklikler kaydedildi (Resim12–16 arası).



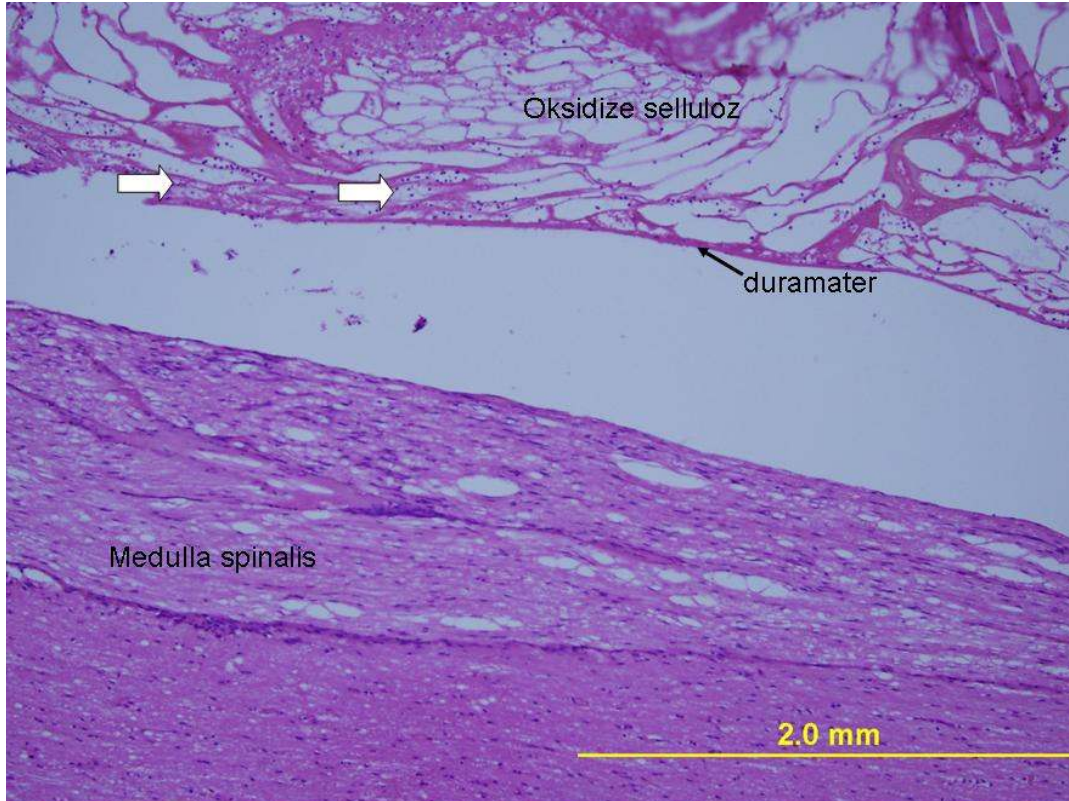
Resim 12: Kontrol grubundan alınan örneğin laminektomi sahasından geçen kesitinde medulla spinalis, duramater komşuluğunu gösteren histolojik kesit (x10 büyütme). (beyaz ok ile duramater hattı gösterilmiştir)



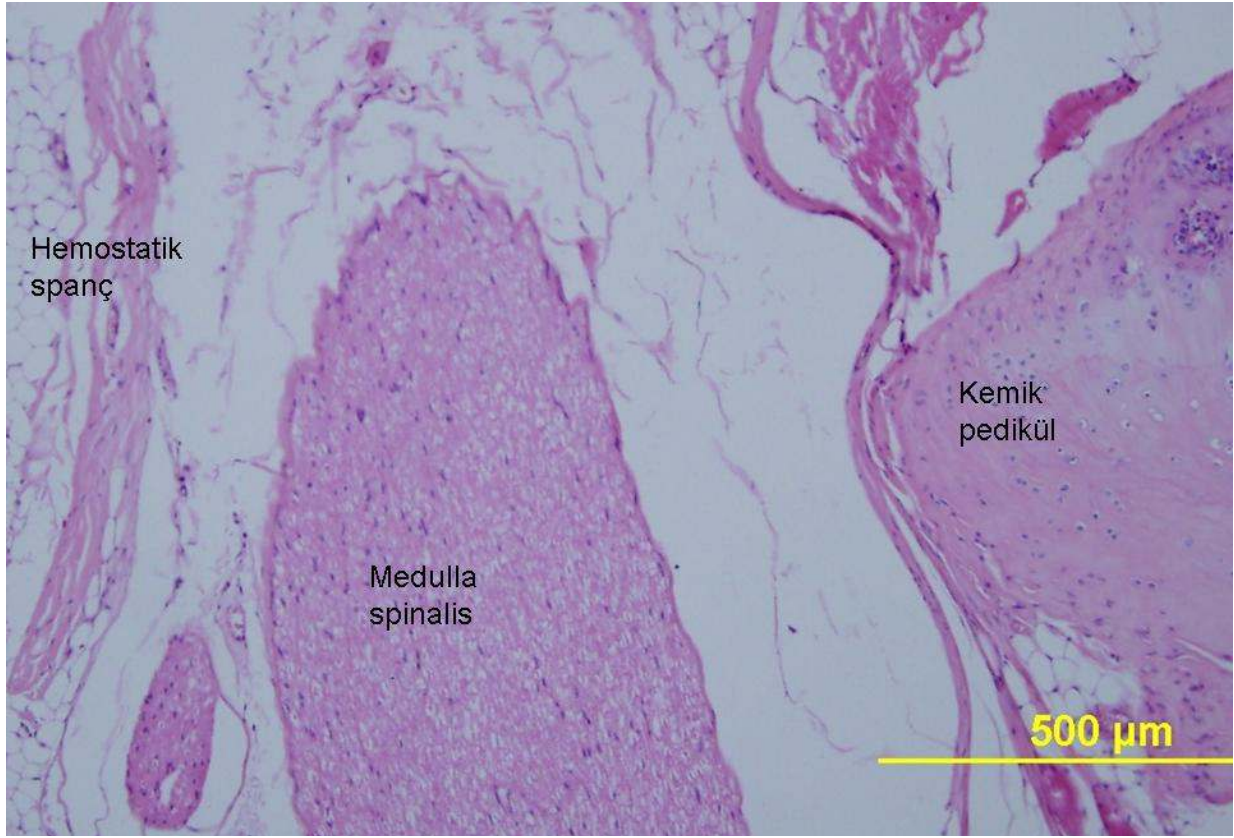
Resim 13: Hemostatik spanç grubunda; corpus vertebra, medulla spinalis, jelatin spanç ilişkisini gösteren histolojik kesit



Resim 14: Oksidize seluloz grubunda laminektomi sahasından geçen kesitte oksidize seluloz, duramater ve medulla spinalis komşuluğunu gösteren histolojik kesit (x20 büyütme). Beyaz oklar ile oksidize seluloz komşuluğundaki PNL kümeleri gösterilmektedir.



Resim 15: Oksidize seluloz komşuluğunda duramater üzerindeki yoğun PNL kümelenmesi (beyaz oklar PNL kümelerini göstermektedir)



Resim 16: Hemostatik spanç grubunda yapılan histolojik kesitte hemostatik spanç komşuluğunda yoğun PNL aktivasyonu izlenmemekte

6.BULGULAR

6.1 Deneklerin histolojik non-parametrik değerlendirme sonuçları

Deneklerin laminektomi seviyesinden geçen kesitleri histolojik olarak incelendi. Histolojik incelemede duramater ve nöral yapılardaki ödem, inflamasyon ve nekroz nonparametrik olarak değerlendirildi.

Sinir doku ve duramaterdeki inflamasyonun değerlendirilmesinde kullanılan histolojik puanlama sistemi:

- 0:** Normal doku
- 1:** Ödem ve az sayıda polimorf nüveli lökosit (PNL)
- 2:** Ödem ve yoğun PNL
- 3:** Ödem, yoğun PNL ve Nekroz

Bu skorlama sistemine göre deneklerin histolojik olarak elde edilen nonparametrik sonuçları Tablo3’de gösterildiği gibi bulundu.

<i>Gruplar</i>	<i>Kontrol</i>	<i>Oksidize selluloz</i>	<i>Jelatin spanç</i>
Örnek no			
1	1	2	1
2	2	2	1
3	0	0	1
4	1	1	1
5	1	1	2
6	1	2	1

Tablo 3: Her üç gruptan alınan örneklerin histolojik olarak nonparametrik değerlendirilme sonuçları

Yapılan kesitlerdeki histolojik değerlendirme sonucunda elde edilen yangısal reaksiyon Tablo-4’ te gösterilmektedir.

<i>Gruplar</i>	<i>Kontrol</i>		<i>Surgicel</i>		<i>Spongostan</i>	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Normal (0)	1	16,7	1	16,7	0	0
Az PNL (1)	4	66,7	2	33,3	5	83,3
Yoğun PNL (2)	1	16,7	3	50	1	16,7

Tablo 4:Çalışma kapsamındaki ratlarda histolojik bulguların dağılımı

6.2 Deneklerin nörolojik değerlendirme sonuçları

Deneklerin lökomotor muayenesi BBB skorlamasına göre 24. ve 48. saatlerde yapıldı (Tablo-5, 6 ve 7).

<i>Gruplar</i>	<i>kontrol</i>	<i>Oksidize selluloz</i>	<i>Jelatin Spanç</i>
Denek No			
1	7	7	7
2	7	7	7
3	7	6	7
4	7	7	7
5	6	7	7
6	7	7	7

Tablo 5: BBB skorlamasına göre deneklerin postoperatif 24. saatte nörolojik skorlama sonuçları

<i>Gruplar</i>	<i>kontrol</i>	<i>Oksidize selluloz</i>	<i>Jelatin Spanç</i>
Denek No			
1	21	21	21
2	21	21	21
3	21	20	21
4	21	21	21
5	20	21	21
6	21	21	21

Tablo 6: BBB skorlamasına göre deneklerin postoperatif 48. saatte nörolojik skorlama değerleri

<i>Süre</i>	<i>Gruplar</i>	<i>Kontrol</i>		<i>Surgical</i>		<i>Spongostan</i>	
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
24.saat	İki eklemdede tam üçüncü eklemde hafif hareket (6)	1	16,7	1	16,7	0	0
	Tam hareket (7)	5	83,3	5	83,3	6	100
48.saat	Tüm eklemlerde tam hareket gövde instabil(20)	1	16,7	1	16,7	0	0
	Tüm eklemlerde tam hareket gövde stabil (21)	5	83,3	5	83,3	6	100
	Toplam	6	100	6	100	6	100

Tablo 7: Tüm deneklerin 24. saat ve 48. saat nörolojik değerlendirmesinin denek sayısı ve yüzdesine göre dağılımı

6.3 İstatiksel analiz

Her üç grubun kendi içindeki histolojik bulguları, erken ve geç dönem nörolojik bulgular açısından farklılıkları Kruskal Wallis Testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Tablo 3 de gösterildiği gibi histolojik olarak nekroz hiçbir grupta gözlenmediği için değerlendirmeler “0-1-2” arasında yapılmıştır. Grupların ikili olarak birbirleriyle karşılaştırılmasında Mann Withney U testi kullanılmıştır. Üç grup arasında ve grupların birbirleri arasında histolojik sonuçların dağılımı açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. (χ^2 : 1.00; p:0.60- Üç grup arasındaki fark)

Tüm grupların tanımlayıcı istatistiksel sonuçları (ortalama+standart sapmaları) Tablo-8’de verilmiştir.

<i>Gruplar</i>	<i>Histoloji</i>	<i>24.saat</i>	<i>48.saat</i>
		<i>nörolojik bulgu</i>	<i>nörolojik bulgu</i>
	Ort ±SD	Ort ±SD	Ort ±SD
Kontrol	1.0 ±0.6	6.8 ±0.4	20.8±0.4
Surgical	1.3±0.6	6.8±0.4	20.8±0.4
spongostan	1.1 ±0.4	7.0±0.0	21.0±0.0

Tablo 8: Tüm grupların ortalama ve standart sapma değerleri.

Grupların kendi aralarında ikili karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır (Tablo-9).

<i>GRUPLAR</i>	<i>Histolojik bulgu</i>	<i>24.saat nörolojik bulgu</i>	<i>48.saat nörolojik bulgu</i>
	P*	P*	P*
Kontrol – Jelatin spanç	0,598	0,317	0,317
Kontrol – Oksidize selluloz	0,382	1,000	1,000
Jelatin spanç-Oksidize selluloz	0,523	0,317	0,317

Tablo 9:Mann-Whitney U testine göre gruplar arasındaki histolojik, 24.saat ve 48.saat nörolojik bulguların karşılaştırması.

Mann-Whitney U testine göre $P^* < 0,005$ olmadığı için gruplar arası anlamlı fark gözlenmemiştir.

Grupların birbirleriyle olan ilişkisinin karşılaştırmasında ise Kruskal-Wallis varyans analizi kullanılmıştır (Tablo–10).

<i>GRUPLAR</i>	<i>Histolojik bulgu</i>	<i>24.saat nörolojik bulgu</i>	<i>48.saat nörolojik bulgu</i>
	<i>P*</i>	<i>P*</i>	<i>P*</i>
Kontrol-oksidize selluloz-jelatin spanç	0,694	0,588	0,588

Tablo 10:Kruskal Wallis testine göre her üç grubun histolojik, 24.saat ve 48.saat nörolojik bulgularının değerlendirilmesi.

Kruskal Wallis testine göre gruplar değerlendirildiğinde $P^* < 0,05$ olmadığı için gruplar arası anlamlı fark gözlenmemiştir.

7. TARTIŞMA

Lokal hemostatik ajanların kullanımı sonrası gelişebilen en ciddi komplikasyon nörolojik defisittir. Ancak lokal hemostatik ajanların bu etkilerini hangi mekanizma ile oluşturduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Henry ve arkadaşlarının torasik nöroblastoma nedeniyle ameliyat edilen hastasında oksidize selluloz kullanımını takiben, postoperatif dönemde 55. saatte akut motor ve duyu tam blok gelişmiştir. Tekrar ameliyata alınan hastanın dekompresif laminektomisi sonrasında spinal korda basan oksidize selluloz çıkartılmış ve iki ay sonra duyu ve motor defisit parsiyel olarak geri döndüğünü gözlemişlerdir (40). Lokal hemostatik ajanlara bağlı gelişen nörolojik defisit lokal kitle etkisine, cerrahi sahada gelişen hematoma, nöral dokuların iskemisine, inflamatuvar yanıt sonucu gelişen granulomatöz reaksiyona veya inflamatuvar reaksiyonun nöral dokular üzerindeki etkisine bağlı olabilir.

Lokal hemostatik ajanlar, ameliyat sahasındaki kanı emerek fibrin pıhtı oluşumunu kolaylaştırır. Kan ile dolan lokal hemostatik ajanın kitle etkisi nörolojik defisit gelişimine neden olabilir. Göz cerrahisinde lokal hemostatik ajanın kitle etkisine bağlı gelişen optik nöropati olguları bulunmaktadır. Arat ve arkadaşlarının orbital tümör nedeniyle ameliyat ettikleri hastalarında, kanama nedeniyle orbita duvarında kullanılan lokal hemostatik ajanın bası etkisine bağlı gelişen kompresif optik nöropati olgularını yayınlamışlardır (41). Lokal hemostatik ajanların bası etkisine bağlı nörolojik defisitini hangi mekanizma ile ortaya çıktığı tam olarak açıklanamamıştır. Çalışmamızda ratlarda laminektomi sonrasında herhangi bir lokal bası veya hematoma gözlenmemiştir. Çalışmamızda deneklere uygulanan laminektomi sahasının boyutları yaklaşık 10x5 mm boyutlarındaydı ve bu alan lokal hemostatik ajanların

etkisini daha iyi göstermesi için genişletilebilirdi. Ancak ratlarda iki seviyenin üstüne yapılan laminektomi, ratları arka ayakları üzerine oturup ön ayakları ile yemek yemesini engellemektedir. Bu nedenle laminektomi yalnızca iki seviye yapıldı. Çalışmamızda medulla spinalise lokal bası görülmemesinin nedeni cerrahi sahanın küçük olması olabilir.

Spinal korda bası lokal hemostatik ajanın kitle etkisine veya hematoma bağlı olabilir. Awwad ve arkadaşlarının parsiyel laminektomi sonrasında oksidize selluloz kullanılan iki hastasında dural bası gelişir. Hastaların manyetik rezonans görüntüleme bulguları incelemiş ve T2 ağırlıklı görüntülemelerde kanal içinde bırakılan oksidize selluloz ve epidural hematomun hiperintens özellikte olduğu görülmüştür. Ancak oksidize selluloz lokal olarak kitle imajı vermesine rağmen hematoma daha yaygın hiperintens tutulum verir (42). Hematoma bağlı olan nörolojik defisit konservatif olarak izlendiğinde zamanla hematomun rezorbe olmasını takiben semptomların gerilediği görülmüştür. Çalışmamızda deneklerin sakrifikasyonu ardından laminektomi sahasında bası oluşturabilecek belirgin bir hematoma gözlemlenmedi.

Hemostatik spanç (HS), laminektomiye bağlı gelişen kaviteyi doldurmak ve buradaki kanamayı durdurmak amacıyla sıkça spinal cerrahi pratiğinde kullanılmaktadır. Laminektomi sonrasında HS uygulanmasını takiben bir çok nörolojik komplikasyon bildirilmiştir. Bunlar arasında kauda ekuina sendromu, spinal stenoz, menenjit, baş ağrısı, bel ağrısı, barsak disfonksiyonu, impotans, toksik şok sendromu bulunmaktadır (29, 43). Bu yan etkilerin hemostatik spancın lokal bası etkisine, hematoma ve hemostatik spanca karşı gelişen inflamatuvar yanıtla bağlı olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda inflamatuvar yanıtın yoğun olarak görüldüğü deneklerde bile anlamlı bir nörolojik defisit görülmemiştir. Denek sayısının az olması nedeniyle anlamlı bir istatistiksel yanıt bulunmamış olabilir. İnflamatuvar yanıtla bağlı gelişen nörolojik defisit hangi mekanizma ile bu etkisini gösterdiği tam olarak anlaşılamamıştır. Çalışmamızda inflamatuvar yanıtın düzeyi nonparametrik olarak incelenmiştir. İnflamatuvar yanıt düzeyini ölçebilecek ayrıntılı bir skala geliştirilememiştir. Ayrıca yoğun inflamatuvar yanıt motor defisit geliştirmeden hipoesteziye neden olabilir ancak bizim çalışmamızda deneklere duyuşsal muayene uygulanamamıştır.

Lomber disk hernisinde diskin kitle etkisi ile tıkanan ve genişleyen interspinal venlere bağlı olarak ameliyat esnasında sızıntı tarzında kanama gelişebilir (30). Lokal hemostatik ajanların spinal kanal içinde bırakılmasının çeşitli nedenleri vardır. Özellikle medulla spinalisin ön bölümünde gelişen kanamalarda lokal hemostatik ajanların kullanımını, küçük cerrahi sahada çalışılması ve kanamaya bağlı olarak hematoma ile karışık bulunması güçleşir. Ayrıca laminektomi sonrasında bir çok cerrah nöral yapıları korumak ve fibrozis gelişimini önlemek amacıyla lokal hemostatik ajanı özellikle duramater üzerinde bırakmaktadır.

Epidural kanama sonrasında laminektomi sahasına gelişen pıhtı oluşumu granülasyon dokusu halinde iyileşir ve yoğun fibröz yapıya dönüşür (11). Epidural fibrozis, mononükleer hücre aktivasyonu, vaskülarizasyonun artması ve fibroblast aktivitesine bağlı gelişir. Epidural fibrozis ve buna bağlı sinir köklerinde bası ve dural kompresyon nörolojik semptomlara ve başarısız bel cerrahisi sendromuna neden olabilir. Epidural fibrozisi önlemek için laminektomi sahasına konulan yağ dokusu ve lokal hemostatik ajanlar da fibrozise neden olabilir (11). Ancak lokal hemostatik ajan kullanımına bağlı olan fibrozisin, postoperatif 6–8 hafta sonra görülmesi akut gelişen nörolojik defisitleri açıklamamaktadır. Çalışmamızda histolojik olarak fibrozisle uyumlu bir bulguya rastlanılmadı. Çalışmamızda lokal hemostatik ajan kullanımını takiben gelişen akut nörolojik defisitlerin nedenleri araştırılmıştır. Takip süresini kısa tuttuğumuz için fibrozis ve buna bağlı olarak geç dönem bulgularına yönelik bir beklentimiz de olmamıştır.

Oksidize selluloz, omurga cerrahisi dışında kalp damar cerrahisi, hepatosplenik cerrahide de kullanılmaktadır. Pek çok cerrah ameliyat bölgesinde bırakılan lokal hemostatik ajanların kısa sürede çözünüp ortamdan uzaklaştığını düşünür. Oksidize selulozun cerrahi sahada bırakılması sonrası cerrahi sahada eser miktarda artık olarak kaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan histolojik çalışmalarda, koroner bypas anastomozu yapıldıktan beş yıl sonra bile cerrahi sırasında kullanılan oksidize selluloz artıklarının granulatöz doku reaksiyonuna benzer bir görüntü şeklinde ameliyat sahasında gösterilmiştir (30). Ancak granulatöz reaksiyona bağlı granulo oluşumu ve bunun bası etkisiyle gelişen nörolojik defisit, akut gelişen nörolojik defisitleri açıklamamaktadır. Çalışmamızda histolojik kesitlerde granulatöz reaksiyonla uyumlu bir görünüm izlenmemiştir. Granulatöz reaksiyon görülebilmesi için postoperatif geç dönemde de inceleme yapılması gerekir.

Cerrahi pratiğimizde lokal hemostatik ajan kullanımını sonrasında akut gelişen nörolojik defisitler, nöral dokulardaki iskemiye bağlı gelişebilir. Nöral iskemi lokal bası etkisi yanında lokal hemostatik ajanların kimyasal etkisine de bağlı gelişebilir. Nagamatsu ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptığı deneysel çalışmada oksidize sellulozun siyatik sinir üzerindeki etkisi artan miktarda oksidize selluloz kullanılarak (5, 20, 40, 60mg) incelenmiştir. Oksidize selluloz altındaki subperinöral kan akımı mikroeletrot hidrojen polarografi ile ölçülmüş ve kontrol grubu ile arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (44). Ancak artan miktarda oksidize selluloz kullanılan gruplarda yapılan elektron mikroskopisinde erken dönemde aksonal dejenerasyon ve segmental demyelinizasyon gözlenmiştir. Nöral dokularda gelişen değişiklikler oksidize sellulozun çözünmesiyle ortaya çıkan asidik etkisine bağlanmıştır.

Çalışmamızda oksidize selluloz grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen hemostatik spanç ve kontrol grubuna oranla daha yoğun inflamatuvar yanıt gözlemlenmiştir. Artan miktarda oksidize selluloz kullanılmasına rağmen subperinöral dokuda kan akımının değişmemesi dikkat çekicidir. Çalışmamızda nöral dokuların iskemisini değerlendirilmemiştir ancak laminektomi sahalarının histolojik incelenmesinde bazı preparatlarda kas dokuları arasında lokal olarak boya tutmada azalma, solukluk gözlemlendi. Kas dokusundaki solukluğun bu bölgedeki iskemiyeye bağlı olabileceğini düşünülmüştür. Deneklerimize kas dokularındaki iskemisini gözleyebileceğimiz uygun bir muayene veya test uygulamadığımız için bu bulgu değerlendirmeye alınmamıştır.

Oksidize sellulozun yapısının %50'sini sellüloz oluşturur. Selluloz, nitroz oksit ile okside edilerek fizyolojik şartlarda eriyebilir hale gelir. Okside olmuş selluloz erirken organik aside dönüşür ve ortam pH'ını düşür. Distile suyun pH değeri 5,81'dir ancak distile su içerisine konan 1 mg oksidize selluloz pH'ı 3,04'e düşürür. 1ml rat serumunun pH değeri 7,89 iken 10 mg oksidize selluloz ile bu değer 5,53'e iner (27). Oksidize selluloz bir organik asittir ve ortamdaki kanı jelatinöz kitleye dönüştürerek hemostazı kolaylaştırır. Ortam pH'sı düşüp asidik hale gelince konakçı immün sistemini aktive eder. Oksidize selluloza bağlı gelişen inflamatuvar yanıtın miktarı uygulanan materyalin miktarı, ortamın pH değeri, ortamda patojen mikroorganizma olup olmasına bağlı değişir (29). Oksidize sellulozun oluşturduğu düşük pH değeri ve buna bağlı gelişen inflamatuvar yanıt patojen mikroorganizmaların patojenitesini düşürür. Spangler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada oksidize sellulozun metisilin rezistan *Staphylococcus aureus*, metisilin rezistan *Staphylococcus epidermidis* ve vankomisin rezistan *Enterococcus a* karşı etkili olduğu ve bakterilerin düşük pH etkisine karşı bir koruma mekanizması geliştiremediği görülmüştür (34). Direkt olarak duramater üzerine koyulan ve asidik bir ortam yaratma özelliği olan oksidize selluloza bağlı nöral dokularda hasarlanma gelişebilir. Çalışmamızdaki oksidize selluloza bağlı inflamatuvar yanıtı özellikle duramater komşuluğunda daha yoğun olarak gözlemlenmiştir.

Vücuda yerleştirilen bir implantın en düşük derecede inflamatuvar reaksiyon ile ciddi yabancı cisim reaksiyonu yapmadan kullanılması istenir. Lokal hemostatik ajanların kullanılmasını takiben hemostat tamamen yok edilene kadar inflamatuvar reaksiyon devam eder. Erken dönemde gelişen nörolojik defisit hangi mekanizmayla etki ettiği tam olarak açıklanamamıştır. İnflamatuvar yanıtın erken döneminde ortama salınan bazı mediatörler buna neden olabilir. Çalışmamızda inflamatuvar mediatörlerin oranı ve etkisi değerlendirilemedi. Düşük pH değerinin bu inflamatuvar yanıtı olan etkisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Asidik ortamın inflamatuvar hücrelere ve bu hücrelerin oluşturduğu mediatörlere etkisi net değildir.

Çalışmamızda oksidize selluloz uygulanan deneklerde yoğun inflamatuvar yanıt gözlenmesine rağmen inflamatuvar mediatörlerin oranı ölçülemedi.

Düşük pH değerine bağlı nöral dokularda oluşabilen nekroz ve inflamatuvar sitokinler nörolojik defisite neden olabilir. Düşük pH değerinin nörotoksositeye neden olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Nedergaard ve arkadaşlarının kültürde üretilmiş nöral ve glial hücrelerle yaptığı çalışmada ekstraselluler pH değerini 6,8'e indirilmesi sonrasında nöroglial hücrelerin fonksiyonlarında azalma ve düşük pH'nın uzun süre uygulanması takiben hücrelerin ölümü izlenmiştir (45). Oksidize selluloz kullanımını takiben çevresinde gelişen asidik ortam her vakada nörolojik bir soruna yol açmamaktadır. Bunun nedenleri arasında oksidize sellulozun her zaman kanal içinde bırakılmaması, küçük miktarda kullanılan oksidize sellulozun asidik etkisinin yeterli olmaması olabilmektedir. Çalışmamızda lokal hemostatik ajanlar laminektomi sonrasında kanal içinde bırakılarak nöral elemanlar üzerindeki etkilerinin tam olarak gözlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda oksidize selluloza bağlı gelişen inflamatuvar yanıtın diğer gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen oksidize selluloza bağlı inflamatuvar yanıtın kontrol ve hemostatik spanç grubuna oranla daha yoğun olarak gözleendiği tespit edilmiştir. İnflamatuvar yanıtın diğer gruplara oranla fazla olması oksidize sellulozun asidik etkisine bağlı olabilir. Çalışmamızda asidik ortama bağlı olarak özellikle oksidize selluloza komşu olan duramater bölgesinde yoğun PNL aktivasyonu izlenmiştir (resim 14,15). Oksidize selluloz grubunda üç adet yoğun PNL aktivitesi izlenen denek olmasına rağmen hemostatik spanç ve kontrol grubunda bu derece yoğun PNL aktivitesi izlenen birer adet denek bulunmaktadır. Nonparametrik istatistiksel yöntem kullanarak yaptığımız grupların analizinde gruplar arasında anlamlı bir fark elde edemedik. Oksidize selluloz grubunda gözlediğimiz yoğun PNL aktivitesini, oksidize sellulozun geliştirdiği asidik ortama bağlı olduğunu düşündük. Oksidize sellulozun organik asit yapısı bu etkiye neden olur. Hemostatik spançlar jelatin kökenli olup sadece hemostatik etkisi kan emici özelliğine bağlıdır ve herhangi bir asidik etki göstermez. Bu nedenle hemostatik spanç grubunda sadece bir adet yoğun PNL aktivitesi gösteren denek bulunmaktadır. Light ve arkadaşlarının hemostatik spanca bağlı gelişen inflamatuvar reaksiyon ile pıhtı rezorbsiyonu sırasında gelişen inflamatuvar yanıt arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır (27). Bizim çalışmamızda da hemostatik spanç ve kontrol grubu arasında benzer sonuçlar alınmıştır.

Lokal hemostatik ajanların tümü yabancı cisim reaksiyonuna neden olabilir. Ancak oksidize selluloz kullanımını takiben gelişen inflamatuvar yanıtın sadece yabancı cisim reaksiyonuna bağlı olmadığı düşünülebilir. Hemostatik spanca bağlı gelişen inflamatuvar yanıt

oksidize selluloz grubunda gördüğümüz kadar yoğun olmamıştır. Oksidize selluloza karşı gelişen inflamatuvar yanıt yabancı cisim reaksiyonu yanında asidik ortama da bağlı olabilir.

Cerrahi uygulamada ve literatür olgularındaki lokal hemostatik ajanlara bağlı olduğu düşünülen nörolojik komplikasyonlar genellikle erken dönemde gelişmektedir (36,40). Çalışmamızda erken dönemde gelişen nörolojik defisitlerin inflamatuvar yanıt ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda laminektomi sonrasında 24. saatte ve 48. saatlerde yapılan nörolojik muayenelerinde anlamlı bir sonuç saptanmamıştır. Özellikle oksidize selluloz grubundaki histolojik incelemelerde görülen yoğun inflamatuvar yanıt deneklerin motor nörolojik bulgularında gözlenebilir bir değişim yapmamıştır. Yoğun inflamatuvar yanıtta rağmen motor nörolojik bulguların gelişmediği vakalarda duyu defisiti gelişmiş olabilir. Ancak deneklere duyu muayene uygulanmadığı için deneklerde gelişebilen duyu defisitler değerlendirmeye alınmamıştır. İnflamatuvar yanıtın derecelendirmesinin non parametrik olarak yapılması ve yoğun PNL aktivitesi görülen deneklerin kendi içlerinde tam olarak ayrılabilmesi nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç çıkmamış olabilir. Çalışmamızda gruplar arasında PNL aktivasyonu ile nörolojik bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasının çeşitli nedenleri olabilir. Bu nedenler arasında denek sayısındaki yetersizlik, laminektomi sahasının ratların boyutları nedeniyle küçük olması, ışık mikroskopisinin lokal hemostatik ajanların nöral dokular üzerindeki etkilerinin incelenmesinde yetersiz olması sayılabilir. Ancak PNL aktivitesinin yoğun olarak gözlemlendiği deneklerin oksidize selluloz grubunda daha fazla olması, hemostatik spanç ve kontrol grubunda bu derece yoğun bir inflamatuvar yanıtın gözlenmemesi dikkat çekicidir.

Sonuçta; lokal hemostatik ajan kullanımını takiben gelişen nörolojik defisit ile lokal nekroz veya yoğun inflamatuvar yanıt arasındaki ilişki tam olarak belirlenememiştir. Ancak fiziksel ve kimyasal etmenlere karşı son derece duyarlı olan nöral hücrelerin asidik ortam oluşturan oksidize selluloz gibi ajanlardan etkilenmesi son derecede doğaldır. Asidik ortam yaratan lokal hemostatik ajanların omurga cerrahisinde kullanımı sırasında dikkatli olmak gerekmektedir. Yoğun PNL aktivitesinin nöral dokular üzerindeki etkisi tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu etki mekanizmalarının araştırılması sonucunda farklı yapıya ve hemostatik aktiviteye sahip, komplikasyonları daha az olan, güvenli lokal hemostatik ajanlar geliştirilebilir.

8.KAYNAKLAR

- 1) Zheng F, Cammisa FP, Sandhu HS. Factors predicting hospital stay, operative time, blood loss and transfusion in patients undergoing revision posterior lumbar spine decompression, fusion and segmental instrumentation. Spine 2002;27:818-824
- 2) Aydođan S, Özer A.F. Omuriliğin vasküler anatomisi ve kan akımı, Omurilik ve Omurga Cerrahisi, Ed.Zileli M, Özer A. F, 2.baskı, Meta Basım, Bornova, İzmir, 2002, s:87-90
- 3) Savaş R., Memiş A., Yünten N. Spinal kordun vasküler anatomisi ve vasküler malformasyonlarda radyolojik inceleme yöntemleri. T Klin Tıp Bilimleri 1993(13);502-510
- 4) Alıcı E ed. Omurga hastalıkları ve deformiteleri. Bölüm 1,Omurganın morfolojisi, Anatomi. 1991, T.C. Dokuz Eylül Üniversitesi Yayınları: İzmir. 6–33.
- 5) Shapiro F, Sethna N. Blood loss in pediatric spine surgery. Eur Spine J. 2004;Oct;13 Suppl 1:6-17
- 6) Hu SS. Blood loss in adult spinal surgery. Eur Spine J. 2004;Oct;13 Suppl 1:3-5
- 7) Möller H, Hedlund R. Instrumented and noninstrumented posterolateral fusion in adult spondilolisthesis. Spine. 2000;25:569-580
- 8) İslam NC, Wood KB, Transfeldt EE. Extensions of fusions to the pelvis in idiopathic scoliosis. Spine 2001;26:166-173
- 9) Danisa OA, Turner D, Richardson WJ. Surgical correction of lumbar kyphotic deformity.posterior reduction eggshell osteotomy. J Neurosurgery.2000;(Suppl 1)92:50-56
- 10) Nuttal GA, Horlocker TT, Santrach PJ. Predictors of blood transfusion in spinal instrumentation and surgery. Spine. 2000;25:596-601
- 11) Dodd CA, Fergusson CM, Freedman L. Allograft versus autograft bone in scoliosis surgery. J Bone Joint Surgery Br. 1988 May;70(3):431-434
- 12) Kopko PM, Holland PV. Transfusion-related acute lung injury. British Journal of Haematology 2005 Feb;105(2):322-329
- 13) Anbari KK, Garino JP, Mackenzie CF. Hemoglobin substitutes. Eur Spine J.2004 Oct;13 Suppl 1:76-82
- 14) Berkow R. The Merck Manual . Hemostasis and Coagulation Disorders 1987(11) s:131
- 15) Szplaski M, Guzburg R, Sztren B. An overview of blood-sparing techniques usrd in spine surgery during the perioperative period. Spine J.2004 Oct;13(Suppl 1):18-27

- 16) Lee JY, Ebel H, Friese M. Influence of Tacho Comb in comparison to local hemostyptic agents on epidural fibrosis in a rat laminectomy model. *Minim Invasive Neurosurgery* 2003;46:106-109
- 17) Hur SR, Huizenga BA, Makor M. Acute normovolemic hemodilution combined with hypotensive anesthesia and other techniques in spinal fusion surgery. *Spine* 1992;17:867-873
- 18) Flynn JC, Metzger CR, Csencsitz TA. Intraoperative autotransfusion in spinal surgery. *Spine* 1982;7:432-435
- 19) Andrade JR, Jove M, Landon G. Baseline hemoglobin as predictor of risk of transfusion and response to Epoetin alfa in orthopedic surgery patients. *Am J Orthop* 1999;25:533-542
- 20) Theroux MC, Corddry DH, Tietz AE, Miller F. A study of desmopressin and blood loss during spinal fusion for neuromuscular scoliosis: a randomized, controlled, double-blinded study. *Anesthesiology* 1997;87:260-267
- 21) Cole JW, Murray DJ, Snider RJ. Aprotinin reduces blood loss during spinal surgery in children. *Spine* 2003;28:2482-2485
- 22) NeilipovitzvDT, Murto K, Hall L, Barrowman NJ. A randomized trial of traexamic acid to reduce blood transfusion for scoliosis surgery. *Anesth Analg* 2001;93:82-87
- 23) Urban MK, Beckman J, Gordon M. The efficacy of antifibrinolytics in the reduction of blood loss during complex adult reconstructive spine surgery. *Spine* 2001;10:1152-1157
- 24) McCall RE, Bilderback KK. Use of intravenous Premarin to decrease postoperative blood loss after pediatric scoliosis surgery. *Spine* 1997;22:1394-1397
- 25) Schonauer C, Bocchetti A. Positioning on surgical table. *European Spine Journal* 2004;vol 13(Suppl 1):50-55
- 26) Erstad BL. What is the evidence for using hemostatic agents in surgery?. *European Spine Journal* 2004;vol 13(Suppl 1):28-33
- 27) Arand AG, Sawaya R. Intraoperative chemical hemostasis in neurosurgery. *Neurosurgery* 1986;18:223-233
- 28) Tredwell SJ, Sawatzky B. The use of fibrin sealant to reduce blood loss during Cotterl-Dubouset-instrumentation for idiopathic scoliosis. *Spine* 1990;15:913-915
- 29) Schonauer C, Tessitore E. The use of local agents:bone wax, gelatin, collagen, oxidized cellulose. *Eur Spine J* 2004;13 (Suppl.1) : S89-S96
- 30) Sabel M, Stummer W. The use of local agents:Surgicel and Surgifoam. *Eur Spine J* 2004;13(Suppl.1):S97-S101

- 31) Tomizawa Y. Clinical benefits and risk analysis of topical topical hemostats: a review. *J Artif Organs* 2005;8:137-142
- 32) Haris WH, Crothers OD, Moyon BJ-L. Topical hemostatic agents for bone bleeding in humans. *J Bone Joint Surg. (Am)*1978;60A:454-456
- 33) Masova L, Rysava J, Krizova P, Suttnar J. Hemolytic effect of oxidized cellulose on blood platelets. *Sb Lek* 2003;104(2):231-236
- 34) Spangler D, Rothenburger S, Nguyen K, Jampani H. In vitro antimicrobial activity of oxidized regenerated cellulose against antibiotic-resistant microorganisms. *Surg Infect (Larchmt)* 2003;4(3):255-262
- 35) Cobden RH, Thrasher EL, Haris WH. Topical hemostatic agents to reduce bleeding from cancellous bone. *J Bone Joint Surg (Am)* 1976;58A:70-73
- 36) Brodbelt AR, Miles JB, Foy PM, Broome JC. Intraspinal oxidised cellulose(surgicel) causing delayed paraplegia after thoracotomy-a report of three cases. *Ann R Coll Surg Engl.* 2002;84:97-99
- 37) Ereth MH, Schaff M. Comparative Safety and efficacy of topical hemostatic agents in a rat neurosurgical model. *Operative Neurosurgery* 2008;Volume 63:369-371
- 38) Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. Graded histological and locomotor outcomes after spinal cord contusion using the NYU weight-drop device versus transection. *Exp Neurol* 1996; 139:244-56
- 39) Scollon EJ, Starr JM, Godin SJ. In vitro metabolism of prethroid pesticides by rat and human hepatic microsomes and cytochrome P450 isoforms. *Drug Metabolism and Disposition* 2009;37(vol 1):221-228
- 40) Henry MCW, Tashjian D. Postoperative paraplegia secondary to the use of oxidized cellulose (Surgicel). *Journal of Pediatric Surgery.* 2005;40:9-11
- 41) Arat YO, Dorotheo UE, Tang RA. Compressive optic neuropathy after use of oxidized regenerated cellulose in orbital surgery: Review of complications, prophylaxis and treatment. *Ophthalmology* 2006(Feb);vol 113;Issue 2:333-337
- 42) Awwad EE, Smith KR. MRI of marked dural sac compression by Surgicel in the immediately postoperative period after uncomplicated lumbar laminectomy. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23:969-975
- 43) Alander DH, Stauffer ES. Gelfoam-induced acute quadriplegia after cervical decompression and fusion. *Spine* 1995;20:970-971
- 44) Nagamatsu M, Low PA. Oxidized cellulose causes focal neuropathy, possibly by a diffusible chemical mechanism. *Acta Neuropathol* 1995;90:282-286

- 45) Nedergaard M, Goldman SA. Acid-induced death in neurons and glia. *J Neurosci* 1991;11:2489-2497