

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

**LOKAL TRANEKSAMİK ASİT
KULLANIMININ VERTEBRA
FÜZYONUNA ETKİSİ: RATLARDA
DENEYSEL ÇALIŞMA**

DR.ERTUĞRUL ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2020

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

**LOKAL TRANEKSAMİK ASİT
KULLANIMININ VERTEBRA
FÜZYONUNA ETKİSİ: RATLARDA
DENEYSEL ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ

DR.ERTUĞRUL ŞAHİN

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ:
PROF. DR. RASİM HALUK BERK**

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince ilgi, sevgi ve yardımlarını gördüğüm, yetişmemde büyük emekleri olan çok değerli hocalarım Prof. Dr. Hasan HAVİTÇİOĞLU, Prof. Dr. Haluk BERK, Prof. Dr. Halit PINAR, Prof. Dr. İzge GÜNAL, Prof. Dr. Hasan TATARİ, Prof. Dr. Mustafa ÖZKAN, Prof. Dr. Ömer AKÇALI, Prof. Dr. Vasfi KARATOSUN, Prof. Dr. Kadir BACAĞOĞLU, Doç. Doç. Dr. Onur HAPA, Prof. Dr. Mehmet ERDURAN, Doç. Dr. Ahmet KARAKAŞLI, Doç. Dr. İ. Safa SATOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Onur BAŞÇI ve Uzm. Dr. Onur GÜRSAN'a;

2015 yılından beri sevgi, arkadaşlık ve iyi niyet duygularıyla birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum ve duyacağım arkadaştan öte olan tüm asistan abilerim ve kardeşlerime,

Servis ve ameliyathanedeki hemşire, personel ve teknisyen arkadaşlarıma, hayvanların bakımında yardımlarını esirgemeyen Dokuz Eylül Üniversitesi Multidisipliner Laboratuvarları Deney Hayvanları Laboratuvarı çalışanlarına,

Tezimin hazırlanmasında değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve meslek hayatım boyunca kendime rehber edindiğim tez danışmanım Prof. Dr. Rasim Haluk BERK'e,

Tezimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen, histolojik değerlendirmeleri gerçekleştiren Prof. Dr. Sermin ÖZKAL'a, istatistik analizlerimi yapan Prof. Dr. Pembe KESKİNOĞLU'na, mammografi cihazı ile grafi çekimlerinde yardımcı olan başta Prof. Dr. PINAR BALCI ve mammografi teknisyenlerine,

Her daim varlıklarından dolayı şükür ettiğim, bugüne gelmemdeki tüm emeklerinden ötürü haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim canım annem Emine ŞAHİN ve babam Hv. İkm. Kd. Alb. Ali Ercan ŞAHİN'e,

Ortopedi ve travmatoloji ihtisasıma devam etmemi sağlayan, tezimin hazırlık sürecinde gösterdiği anlayış ve hoşgöründen dolayı hayatta bir eşini daha asla bulamayacağım sevgili eşim, biricik kızım Sare Ada ŞAHİN'in annesi Dr. Gonca DEMİREL ŞAHİN'e,

Sonsuz şükran ve sevgilerimi sunarım.

.

Dr. Ertuğrul ŞAHİN

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	vi
KISALTMALAR.....	ix
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1 OMURGA FÜZYON TARİHİ	6
2.1.1 TÜRKİYE’DE VERTEBRA FÜZYONUN TARİHİ	7
2.2 İNSAN OMURGA ANATOMİSİ	8
2.2.1. Vertebra Cisim (Omur Gövdesi)	10
2.2.2. Vertebral ark.....	11
2.2.2.1. Pedikül	11
2.2.2.2 Lamina	11
2.2.2.3 Spinöz Çıkıntı	11
2.2.2.4. Vertebral foramen veya Vertebral kanal	11
2.2.2.5. Transvers Çıkıntı	12
2.2.2.6 Superior Artiküler Çıkıntı.....	12
2.2.2.7 İnferior Artiküler Çıkıntı	12
2.2.2.8 Faset Eklem	12
2.2.2.9 İntervertebral Disk	12
2.2.3 Vertebraanın Fonksiyonel Komponentleri	13
2.3 VERTEBRANIN HAREKETİ	14
2.3.1 Servikal Vertebra.....	15
2.3.2 Torasik Vertebra.....	15
2.3.3 Lomber Vertebra	16
2.4 RAT OMURGA ANATOMİSİ	16
2.5 VERTEBRA BİYOMEKANİĞİ VE FÜZYON İLE İLİŞKİSİ.....	17
2.5.1 Fonksiyonel Spinal Birim (FSU).....	17
2.5.2 Stabilite	17
2.5.3 Teoriler	19
2.5.4 Ligamentlerin Görevi	20
2.4.5 Denge.....	20
2.5 VERTEBRA FÜZYONUNUN HİSTOPATOLOJİSİ.....	21
2.5.1 Erken (İnflamatuvar) Faz	21
2.5.2 Orta (Onarım) Faz	22
2.5.3 Geç (Remodelizasyon) Fazı.....	22
2.5.4 Transvers Çıkıntı Kemik Oluşumu	23
2.6 VERTEBRA FÜZYONUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	23
2.6.1 Sistemik Etkenler (99).....	24

2.6.2 Lokal Etkenler (99)	24
2.7 FÜZYONDA KULLANILAN GREFTLER	25
2.7.1 Ototogreftler	27
2.7.1.1 Otojen Kansellöz Greft	27
2.7.1.2 Otojen Kortikal Greft	28
2.7.1.3 Otojen Kortikokansellöz Greft	28
2.7.1.4 Vaskülerize otojen greft	28
2.7.1.5 Otolog Kemik İliği	29
2.7.2 Allogreftler	29
2.7.2.1 Demineralize Kemik Matriks	30
2.7.3 Büyüme Faktörleri	30
2.7.3.1 Kemik Morfojenik Protein	30
2.7.3.2 Otolog Trombosit Konsantresi	31
2.7.4 Mezenkimal Kök Hücre	31
2.7.5 Gen tedavisi	32
2.7.6 Mineralize Kemik Matriksleri	32
2.7.6.1 Seramikler	32
2.7.6.2 Kollajen	33
2.8 VERTEBRA FÜZYON TEKNİKLERİ	33
2.8.1 Posterior Füzyon	35
2.8.2 Posterolateral Füzyon	35
2.8.3 Anterior Füzyon	35
2.8.4 İnterbody Füzyonlar	35
2.8.4.1 Posterior İnterbody Füzyon (PLİF)	36
2.8.4.2 Transforaminal İnterbody Füzyon (TLİF)	36
2.8.4.3 Anterior İnterbody Füzyon (ALİF)	36
2.8.4.4 Lateral İnterbody Füzyon (LLİF)	36
2.8.4.5 Oblik İnterbody Füzyon (OLİF)	37
2.9 KANAMA VE TRANEKSAMİK ASİT	37
2.10 ANTİ FİBRİNOLİTİK İLAÇLARIN KEMİK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ ...	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1 DENEY HAYVANLARI VE GRUPLAR	41
3.2 ETİK KURUL ONAY	41
3.3 CERRAHİ İŞLEM	42
3.4 PALPASYON, RADYOLOJİK VE HİSTOPATOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRME	48
3.4.1 Radyolojik Değerlendirme	48
3.4.2 Manuel Palpasyon Değerlendirmesi	50
3.4.3 Histopatolojik Değerlendirme	50
3.4.4 İstatistiksel Değerlendirme	52
4. BULGULAR	53
4.1 MANUEL PALPASYON BULGULARI	53
4.2 RADYOLOJİK BULGULAR	56
4.3 HİSTOPATOLOJİK BULGULAR	60
5. TARTIŞMA	66

6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	74
7. KAYNAKÇA	75
8. EKLER.....	94
8.1. EK – 1	94
8.2 EK – 2	95
8.3 EK – 3	96
8.4 EK – 4	98
8.5 EK - 5.....	100



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Greftlerin etki mekanizması.....	25
Tablo 2: Füzyon için kullanılan greftlerin sınıflandırılması	27
Tablo 3: Füzyon tekniklerinin bölgelere göre gruplandırılması.....	34
Tablo 4: Spinal cerrahilerin kanama kontrolünde lokal traneksamik asitin etkisinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur	39
Tablo 5: Radyografik skorlama	48
Tablo 6: Manuel palpasyon skorlaması.....	50
Tablo 7: Heiple'nin Modifiye Lane Ve Sandhu Histolojik Sınıflaması	51
Tablo 8: Deney gruplarına göre füzyon durumunun gruplandırılması.....	53
Tablo 9: İlaç uygulanan gruplara göre füzyon durumunun gruplandırılması	54
Tablo 10: D1 ve D10 gruplarının füzyon kategorilerine göre karşılaştırılması	55
Tablo 11: Kontrol ve D1 gruplarının füzyon kategori gruplarına göre dağılımlarının karşılaştırılması	55
Tablo 12: Gözlemciler arası tutarlılık	55
Tablo 13 : Deney gruplarının radyolojik grafiplerin 1. değerlendirmeye göre füzyon durumunun gruplandırılması	56
Tablo 14: İlaç uygulanan grupların radyolojik grafiplerin 1. değerlendirme için kategori gruplarına göre dağılımlarının karşılaştırılması	57
Tablo 15: Gözlemciler arası tutarlılık	58
Tablo 16: Deney gruplarının radyolojik grafiplerin 2. değerlendirmeye göre füzyon durumunun gruplandırılması	58
Tablo 17: İlaç uygulanan grupların radyolojik grafiplerin 2. değerlendirme için gruplarına göre dağılımlarının karşılaştırılması.....	59
Tablo 18: 0. ve 1. ay skorlamada gözlemciler arası tutarlılık	60
Tablo 19: Grupların union skoruna göre karşılaştırılması.....	63
Tablo 20: Grupların spongios skoruna göre karşılaştırılması	64
Tablo 21: Grupların kompakt skoruna göre karşılaştırılması.....	64
Tablo 22: Grupların kemik iliği skoruna göre karşılaştırılması	65
Tablo 23: Grupların toplam patoloji skoruna göre karşılaştırılması	65
Tablo 24: Birinci araştırmanın palpasyon skorlarının gruplara göre dağılımı	95
Tablo 25: İkinci araştırmanın palpasyon skorlarının gruplara göre dağılımı	95
Tablo 26: Üçüncü araştırmanın palpasyon skorlarının gruplara göre dağılımı	95

Tablo 27: Birinci araştırmacının 0. ve 1. ay radyografi skorlarının gruplara göre Dağılımı.....	96
Tablo 28: İkinci araştırmacının 0. ve 1. ay radyografi skorlarının gruplara göre dağılımı.....	96
Tablo 29 : Üçüncü araştırmacının 0. ve 1. ay radyografi skorlarının gruplara göre dağılımı.....	97
Tablo 30 : Dördüncü araştırmacının 0. ve 1. ay radyografi skorlarının gruplara göre Dağılımı.....	97
Tablo 31 : Kontrol grup patoloji skorları	100
Tablo 32 : D1 grup patoloji skorları	100
Tablo 33 : D10 grup patoloji skorları.....	101
Tablo 34 : D100 grup patoloji skorları	101

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: İnsan vertebra kolonun sagital ve koronal düzlemde görünümü.....	9
Şekil 2: Vertebra fonksiyonel komponenti. Omur gövdesi (kırmızı) vertebra kolonu destekler. Lamina (siyah) ve pediküller (yeşil) vertebra kanalının sınırlarını oluşturup omuriliği korur. Artiküler çıkıntılar (sarı) vertebra hareketini sağlar. Transvers çıkıntılar (gri) ve spinöz çıkıntı (turuncu) çevre kas ve ligamentlere yapışma yeri sağlar.....	14
Şekil 3: Rat vertebra anatomisi.....	16
Şekil 4: SSS, omurga ve kasların koordinasyonu	18
Şekil 5: Omurganın üç planda rotasyonel hareketi.....	19
Şekil 6: Sakral slop ve pelvik tilt. Bu iki açının toplamı pelvik insidansı verir	21
Şekil 7: Lomber vertebra füzyona farklı yaklaşımlar	36
Şekil 8: Traneksamik asit [4-(aminometil) sikloheksankarboksilik asit] formülü	37
Şekil 9: Plazminojen fibrinolitik etkisi ve traneksamik asitin antifibrinolitik etkisi	38
Şekil 10: İş akış şeması.....	42
Şekil 11: Palpasyon skorunun gruplara göre grafiksel gösterimi	54
Şekil 12: 1. Radyoloji skorlarının gruplara göre grafiksel gösterimi	57
Şekil 13: 2. Radyoloji skorlarının gruplara göre grafiksel gösterimi	59

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Prone pozisyon ve cerrahi saha temizliği	43
Resim 2: Cerrahi sahanın hazırlığı ve steril örtünün yerleştirilmesi	43
Resim 3: İnsizyon sonrası cilt altı doku geçilmiş ve fasya görülmektedir	44
Resim 4: Paravertebral kaslar sıyrıldıktan sonra iliak kanat posterioru ve L4, L5 transvers çıkıntıların ortaya konulması. Ok ile gösterilenler greftin alınacağı iliak kanat posterioru; sarı renkli çember L5 transvers çıkıntıyı, yeşil renkli çember L4 transvers çıkıntıyı temsil etmektedir.....	45
Resim 5: Kerrison Rongeur ile transvers çıkıntı dekortikasyonu.....	45
Resim 6: İliak kanattan kemik greftinin alınması.....	46
Resim 7: İliak kanattan alınan greftlerin intertransvers aralığı yerleştirilmiş hali Greftler ok ile gösterilmiştir	46
Resim 8: Blok halinde çıkartılan omurga	47
Resim 9: Rat supin pozisyonunda radyolojik grafinin çekilmesi	49
Resim 10: Ratların radyolojik görüntülemesi (a) Kontrol grubu (b) D1 grubu (c) D10 grubu (d) D100 grubu. Oklar ile gösterilen alanlar intertransvers aralıktaki füzyone olmuş kemikleri göstermektedir.....	49
Resim 11: Union açısından 4 puan almış bir örnek. Kemik ve kıkırdak yapımı alanları ile intertrabeküler alanlarda ilik dokusu (H&E, X40), Mavi ok ile gösterilen alan kondrosit hücrelerin ağırlıkta olduğu kondrojenik kıkırdak iyileşme alanı. Yeşil oklar ile gösterilen alanlar trabeküler kemikler hematopoetik hücreler içermekte ve birbirleriyle birleşerek reorganize olmaktadır.....	61
Resim 12: Union açısından 3 puan almış bir örnek. Kemik ve kıkırdak yapımı alanları ile intertrabeküler alanlarda ilik dokusu ve fokal gevşek bağ doku alanları (H&E, X40) Mavi ok ile gösterilen alan kondrosit hücrelerin ağırlıkta olduğu kondrojenik kıkırdak iyileşme alanı. Siyah oklar ile gösterilen alanlar yeni yapılan woven kemikleri göstermektedir. Yeşil ok ile gösterilen alan birbiriyle birleşmiş düzensiz trabeküler kemik alanlarındaki gevşek bağ dokuların oluşturduğu fibrozisi göstermektedir	61
Resim 13: Union açısından 1 puan almış bir örnek. Düzensiz kemik yapımı (siyah oklar) ve intertrabeküler alanlarda yoğun fibrozis içeren bağ doku (mavi okun gösterdiği alan) (H&E, X20) Hematopoetik hücreler içeren normal kemik iliği (yeşil ok)	62

Resim 14: Union açısından 2 puan almış bir örnek. Kıkırdak ve osteoid yapımı (H&E, X40)

Mavi oklar yoğun kondrojenik kıkırdak yapıları göstermektedir. Siyah okun gösterdiği alan kemik yapımının başlangıcı olan enkondral ossifikasyonu göstermektedir..... 62

Resim 15: Etik kurul onayı..... 94



KISALTMALAR

BMP(s)	Kemik morfojenik protein(ler)
BOS	Beyin omurilik sıvısı
BT	Bilgisayarlı tomografi
DBM	Demineralize kemik matriks
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DVT	Derin ven trombozu
EACA	Epsilon-aminokaproik asit
FDA	Food and Drug Administration
FSU	Fonksiyonel Spinal Birim
HA	Hidroksiapatit
ICC	Interclass correlation
IL-6	İnterlökin- 6
ivTA	İntravenöz traneksamik asit
LMP-1	LIM mineralizasyon protein 1
MI	Miyokard enfarktüsü
MMP-9	Matrix metalloproteinase - 9
NSAİİ	Non steroid antiinflamatuvar ilaç
OPG	Osteoprotegrin
PE	Pulmoner emboli
RAE	Rotasyonun anlık eksen
SSS	Santral sinir sistemi
TA	Traneksamik asit
TGF-β	Transforming growth factor β
tPA	Doku plazminojen aktivatörü
tTA	Topikal traneksamik asit

ÖZET

LOKAL TRANEKSAMİK ASİT KULLANIMININ VERTEBRA FÜZYONUNA ETKİSİ:

RATLARDA DENEYSEL ÇALIŞMA

Giriş: Günümüzde omurga deformitelerinde, kırıklarında, intervertebral disk rahatsızlıkları, spondilolistezis gibi birçok tedavide amaç biyomekanik olarak stabil bir omurga elde etmektedir. Bu stabilizasyonu sağlamadaki en etkili yöntem de omurga füzyonudur. Mevcut imkanlarla füzyonun patofizyolojisi daha iyi anlaşılmasına rağmen yine de psödoartroz komplikasyonu ile karşılaşılabilir. Perioperatif kanamaları kontrol altına almak özellikle karmaşık ve yüksek riskli çok düzeyli omurga füzyon ameliyatlarında ciddiye alınması gereken önemli bir konudur. Daha önceki çalışmalar omurga ameliyatlarında kanamayı azaltmak için uygulanan iv ve tTA'nın total kan kaybı, hemoglobin düşüşü, kan transfüzyonu ihtiyacı gibi parametrelerde kontrol grubuna göre anlamlı olduğu gösterilmiştir. Füzyon cerrahisinde sıklıkla kullanılan tTA füzyon kalitesine ve füzyona olan etkileri bilinmemektedir. Bu çalışmamızda ratta deneysel vertebra füzyon modeline tTA'ı farklı dozlarda uygulayarak, füzyon üzerine etkisini palpasyon, radyolojik ve histopatolojik olarak araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 28 adet Winstor Albino rat kullanıldı. Tüm ratlara iliak kanat otogrefti ile intertransvers füzyon yapıldı. Gruplar, cerrahi işlemin hemen ardından kapalı zarf usulü yöntemiyle seçilerek gruplara ayrıldı. 4 gruptan oluşan çalışmamızda kontrol grubuna sadece füzyon uygulandı (n=7). D1 grubuna lokal 1mg/kg TA, D10 grubuna lokal 10mg/kg TA, D100 grubuna lokal 100mg/kg TA uygulandı. 8. hafta sonunda ratlara önce anestezi altında mammografi cihazı ile direkt grafi çekimleri yapıldı. Kontrol grubundan iki rat grafi çekimi sonrası öldü. Çalışmaya 26 rat ile devam edildi. Kalan ratlar kurban edildi. Füzyonun radyolojik dört bağımsız gözlemci tarafından intra-observer olarak bir ay arayla iki defa yapıldı. Manuel palpasyon bağımsız - kör 3 araştırmacı, histopatolojik inceleme bağımsız - kör bir araştırmacı tarafından yapıldı. Verilerin istatistiksel analizi yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızda kontrol grubunun, tedavi uygulanan diğer gruplara göre palpasyon, radyolojik, histopatolojik olarak daha iyi olduğu görüldü. Tedavi alan gruplar kendi içinde istatistiksel olarak değerlendirildiğinde palpasyonda D1 grubunun en iyi olduğu ve doz artırıldıkça füzyonun palpasyon skorunda azaldığı görüldü ($p<0,005$). Radyolojik incelemeler tedavi alan gruplar arasında değerlendirildiğinde D1, D10 ve D100 grupları arasında bir fark olmadığı bulundu. Histopatolojik incelemelerde tüm ratlarda matür kemik

iliği görülmesi füzyonun oluştuğu ve kemik iyileşmesinin devam ettiğini gösterdi. Tedavi alan gruplar arasında union değişkeninde D1 grubunun D10 ve D100 gruplarından daha iyi olduğu, diğer değişkenlerde herhangi bir farklılık olmadığı saptandı.

Sonuç: Bu çalışmada lokal uygulanan traneksamik asitin füzyonu olumsuz etkilediğini tespit ettik. Farklı dozlarda kullanımın makroskopik olarak olumsuz etki gösterdiği, radyolojik ve histolojik olarak ise herhangi bir fark yaratmadığı öğrenildi.

Anahtar Kelimeler: *İntertransvers füzyon, Vertebra, Traneksamik asit, Kanama kontrol, Hayvan Modeli, Rat, Deneysel  alışma, lokal*



ABSTRACT

THE EFFECTS OF LOCAL TRANEXAMIC ACID ON VERTEBRAE FUSION: EXPERIMENTAL STUDY IN RATS

Introduction: Aim of treatments in spine deformities, fractures, intervertebral disc disorders, spondylolisthesis, to obtain a biomechanically stable spine. The most effective method for achieving this stabilization is spine fusion. Although the pathophysiology of the fusion is better understood with the available facilities, pseudoarthrosis complication can still be encountered. Management of perioperative bleeding is an important issue that should be taken seriously especially in complex and high-risk multilevel spine fusion operations. Previous studies have shown that reduce blood loss in spine surgeries, intravenous (IV) and local TA are effective compared to the control group in parameters such as total blood loss, haemoglobin decline, and need for blood transfusion. The effects of local tranexamic acid, which is frequently used in fusion surgery, on fusion quality are not known. In this study, we aimed to investigate the effect of local tranexamic acid in different doses on experimental fusion model of rat in palpation, radiological and histopathological.

Methods: In our study, 28 Winstor Albino rats were used. We performed all rats' intertransverse fusion with iliac crest autograft. The groups were selected by using closed envelope method immediately after the surgical procedure. In our study consisting of 4 groups, only fusion was applied to the control group (n = 7). 1 mg / kg tTA was applied to D1 group, 10 mg / kg tTA was applied to D10 group, and 100 mg / kg tTA was administered to D100 group. At the end of the 8th week, the rats were first taken direct graphies by mammography under general anaesthesia. Two animals from the control group died after radiographic examination. The study was continued with 26 rats. The remaining rats were sacrificed. Four independent investigators graded radiological evaluation of the fusion, as intra-interobserver twice with one-month intervals. 3 independent - blind investigators performed manual palpation fusion mass and an independent - blind investigator performed histopathological examination. Statistical analysis of the data was performed.

Results: In our study, palpation, radiological and histopathological results were better in the control group compared to the other groups. When the treated groups were evaluated within themselves, it was found that the D1 group was the best according to the palpation results and the fusion decreased with respect to palpation as the dose was increased ($p < 0.005$). When the radiological examinations were evaluated between the treated groups, there was no difference between the D1, D10 and D100 groups. Histopathological examination revealed mature bone marrow in all rats and showed that fusion occurred and

bone healing continued. Union of D1 group was better than the other D10 and D100 groups but no difference was found in the other variables.

Conclusion: In this study, we found that local tranexamic acid have a negative effect on fusion. Also the use of different doses has a macroscopically negative effect and do not make any difference in radiological and histological.

Key Words *Intertransvers fusion, Vertebrae, Tranexamic acid, Blood Loss Control, Animal model, Rat, Local*



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Spinal füzyon cerrahisi sonrası ciddi kan kaybına bağlı klinik iyileşmede gecikme ve morbiditede artış görülebilir (1). Böyle bir durumda, semptomatik anemiye tedavi etmek ve rehabilitasyonu kolaylaştırmak için istemeden de olsa kan transfüzyonu yapılması gerekir (2,3). Ameliyat sırasında yeterli hemostaz sağlanabiliyorsa bu önlenir (4). Perioperatif kanama kontrolünün optimize edilmesi, kan transfüzyonu ihtiyacının azalmasını yanında, sinir basısı yaparak nörolojik defisitlere yol açabilen epidural hematoma oluşum riskinin azaltılmasına da yardımcı olur (5).

Kanamayı kontrol etmek için çok sayıda intraoperatif yöntem (hasta pozisyonu, bilinçli hipotansiyon, kas gevşeticilerin uygulanması yoluyla karın içi basınç kontrolü, epinefrin gibi vazokonstriktörler kullanılarak paraspinal dokuların infiltrasyonu) literatürde tanımlanmıştır (5–8). Trans-4-aminometil-sikloheks-ane-1-karboksilik asidin sentetik bir lizin analogu olan traneksamik asit gibi pıhtılaşmayı arttırmak için farmakolojik ajanların kullanımı, periferik kan kaybı ve kan transfüzyonu ihtiyacı azaltılmasındaki kanıtlanmış faydaları nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (9).

Topikal TA, cerrahi kanama bölgesine lokal uygulanması ajanın doğrudan etkisini ve yüksek konsantrasyonunu sağlar. TA'nın sistemik maruziyetini önler (10). tTA, ortopedik, torasik ve kalp cerrahisinde kan kaybını azaltmak için yaygın ve başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (9,11,12).

Füzyon iyileşmesindeki başarısızlık olasılığı, füzyon cerrahisinden sonra klinik sonuçlara olan kötü etkisi, revizyon ihtiyacı doğurması ve tekrarlayan ameliyatlara bağlı sağlık bütçesine getirdiği ek maliyetler sebebiyle halen üzerinde çalışılan ve dikkat edilen bir konudur. Sigara, osteoporoz, obezite, diyabet, füzyon yapılan seviye sayısı, enstrümantasyon veya kişiler arası greft kullanımı ve cerrahi yaklaşım gibi faktörlerin füzyon oranlarını etkilediği gösterilmiştir (13,14). Vertebra füzyonundaki başarı multifaktöriyel değişkenlere bağlı olduğu için yapılan tüm işlemlerin kemik füzyonuna etki gösterebilir. Kanama kontrolü için sıkça kullanılan tTA'nın literatürde vertebra füzyonu etkisi henüz araştırılmamıştır. Bu çalışmamız 28 rat üzerinden deneysel intertransvers füzyon oluşturulup kontrol grubu ve farklı dozlarda tTA uygulanan gruplar arasında füzyonun kalitesi makroskopik, radyolojik, ve histolojik olarak incelenip birbirleriyle istatistiksel açıdan değerlendirilmesi amaçlandı. Ayrıca farklı dozlarda uygulanacak olan traneksamik asitin füzyon üzerine etki derecelerinin karşılaştırılıp güvenilir dozun belirlenmesi de ikincil hedefimizdir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 OMURGA FÜZYON TARİHİ

Omurga stabilizasyonu hedeflemek için yapılan füzyon uygulamasının tarihsel gelişimi yaklaşık bir asır öncesine kadar dayanmaktadır. Çoğunlukla enfeksiyonların yol açtığı instabilite tedavisinde kemik grefti kullanılarak stabilizasyon sağlanmaya çalışılmıştır. Pott Hastalığı'nda yapılan cerrahiler sonucunda oluşan deformitelerde, Hibbs (15) ve Albee (16) 1911 yılında ilk füzyon denemelerinde hastanın stabilizasyon kaybına bağlı morbiditeleri azaltmayı hedeflemiştir. Albee, otolog tibia greftini interspinöz aralığa yerleştirerek; Hibbs ise spinöz çıkıntıyı lamina üzerine yerleştirerek füzyon denemiştir. Ancak enstrümantasyonsuz füzyon denemeleri ile birçok komplikasyonla karşılaşılması sebebiyle tarihte birçok cerrah farklı yöntemler kullanarak füzyonu, komplikasyonu en az ve omurgayı stabil hale getirmek için çalışmıştır. Bunlar;

Campell (1920): Trisakral füzyon için iliak kanat grefti (17)

Carpenter (1932): Anterior lomber interkorporal füzyon (18)

Stuck ve Venable (1939): İnternal fiksasyon için vitallyum kullanılması (19)

Cloward (1940) : Posterior lomber interkorporal füzyon (20)

Rogers (1942): Traksiyon ile redüksiyon + spinöz çıkıntıların tel ile fiksasyonu (21)

King (1944): Faset eklem vidası ile fiksasyonu (22)

Wilson (1952): Spinöz çıkıntısının bir tarafına otogreft; diğer tarafına plak ile enstrümantasyon (23)

Smith ve Robinson (1955): Anterior servikal füzyon (24)

Cloward (1955): Silindirik kemik otogreft ile anterior servikal füzyon (25)

Boucher (1959): Faset eklemden pediküle vidası ile fiksasyon (26)

Daha sonraki yıllarda özellikle servikal travmalarda tel uygulaması ve omurga deformitelerinde rod ile enstrümanle edilerek omurga patolojilerinin düzeltilme çalışmaları olmuştur. Knodt (27) ve Harrington (28) kanca rod sistemini ortaya atmıştır. Harrington'un tanımladığı sistem; distraksiyon ile deformite düzeltmeyi rod - kanca düzeneği ile yapmıştır. Tarihsel sıraya göre rod - kanca sistemindeki gelişmeleri sıralamak gerekirse;

Harrington (1950): Rodun başına ve sonuna kanca yerleştirip distraksiyon ile deformite düzeltme (28)

Cotrel – Dubousset (1988): Rod sistemine birden fazla kanca takabilme (29)

Luque (1986): Her seviyeye tel ile tutturulmuş rod sistemi (30)

Humphries (1961): Anterior lumbosakral füzyonu anterior plak ile güçlendirme (31)

Roy-Camille (1970) ile başlayan transpediküler vida ile fiksasyon düşüncesi zaman içinde birçok cerrah tarafından farklı teknikler ve seviyelerde kullanılarak geliştirilmiştir (32).

Daha sonraki yıllarda pedikül vida ve kancanın kombine edildiği birçok sistem tanımlanmıştır. Steffee ve ark. (33), pedikül vidalarında çoğunlukla en kalın olanını tercih etmiş ve bunun psödoartrozu azalttığını ortaya atmıştır. Roy – Camille 1989’da servikal lateral mass vidası(34), Böhler 1982’de odontoid vidası kullanmıştır (35).

Füzyon tekniklerinin ilerlemesiyle stabilizasyon için birçok yöntem tarif edilse de uygulamalara bağlı bazı problemler ortaya çıkması, dinamik sistemlerin keşfedilmesini ve uygulanmasını sağlamıştır. İlk defa Senegas (36) 1986 yılında art arda iki spinöz çıkıntıyı elastik bant ile birbirine bağlayarak dinamik stabilizasyon denemiştir. Graf (37), transpedikül vidalarını birbirine bağlamada rod yerine elastik bant kullanmıştır.

2.1.1 TÜRKİYE’DE VERTEBRA FÜZYONUN TARİHİ

Türkiye’de spinal füzyon amacıyla ilk defa Albee tekniği Dr. M. Kemal Öke (1925) tarafından Pott hastalığı sebebiyle iki vakaya yapılmıştır (38). Bir yıl sonra Dr. Burhaneddin Toker bir, Dr. Sadettin Onaran dokuz vaka sunmuştur (39,40). 1960’lı yıllardan sonra füzyon cerrahisi Türk cerrahlar arasında yaygınlaşmıştır. Dr. Rıdvan Ege’nin Albee tekniğini modifiye ederek uygulaması bunun göstergesidir (41). Posterior girişimlerin yanında Dr. Güngör Sami Çakırgil, 1964 yılında torakal anterior füzyon yapmıştır (42). Servikal bölgede anterior füzyon cerrahileri Dr. Nurhan Avman (1965), Dr. Vural Bertan (1967) Dr. Hamit Ziya Gökalp (1968) tarafından yapılmıştır (43–45).

Dünyada enstrümantasyon ile füzyon yaygınlaştıkça ülkemizde de hem bunların uygulanması hem de yeni sistemlerin geliştirilmesi için birçok çalışma yapılmıştır. Tanımlanan sistemleri omurganın her bölümü için ayrı ayrı başlıklar halinde bahsedeceğiz.

Servikal

Dr.Vural Bertan (1967): Servikal plak ile füzyon (44)

Dr. Özer (1994): Lateral mass plaklama (46)

Dr. Özer ve Dr.İplikçioğlu (1996): Odontoid anterior fiksasyonu (47)

Dr. Özer ve Dr. İplikçioğlu (1998): C1-2 transpediküler vidalama (48)

Dr. Özer (1999): Hangman kırığı fiksasyonu (49)

Dr. Özer (1999): Servikal spondilozda “open window corpectomy” tekniğini tanımlamıştır (50).

Torakolomber

Posterior

Harrington sistemini kullananlar: Dr. Güngör Sami Çakırgil (1968) (51), Dr. Bahattin Oğuz Temoçin (1969) (52), Dr. Mehmet Tiner (1972) (53)

Anterior(54)

Kaneda cihazı : Dr. İlker çetin (1992), Dr. Hamzaoglu (1993)

Dwyer cihazı : Dr. Güngör Sami Çakırgil (1987)

Webb-Morley cihazı : Dr.Mümtaz Alpaslan (1987)

Türk Cerrahları tarafından geliştirilen Sistemler(54)

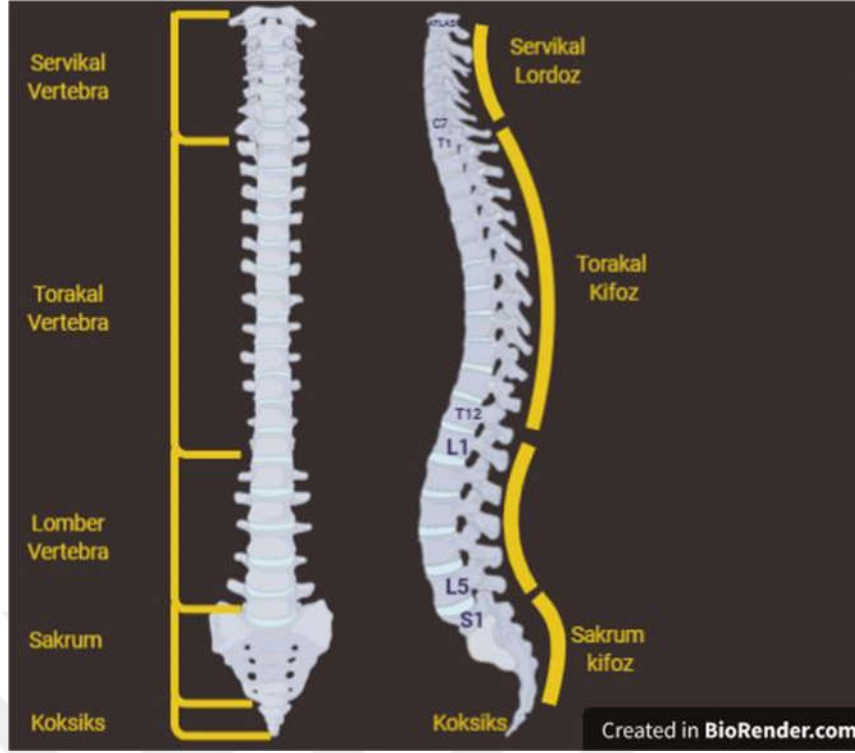
Dr. Emin Alıcı (1990):Alıcı Sistemleri

Dr. Tarık Yazar: İbn-i Sina Sistemi

Dr. Mehmet Zileli: Tıpsan Sistemi

2.2 İNSAN OMURGA ANATOMİSİ

İnsan omurga anatomisinin en iyi şekilde anlaşılabilmesi için öncelikle omurga, fonksiyonel olarak değerlendirilmelidir. Omurga üç ana işleve sahiptir: Vücudun desteği, omuriliğin ve omurilik sinir köklerinin korunması ve gövdenin hareketi. Omurga, tüm bu fonksiyonları aynı anda yürütmek için ideal bir yapıya sahiptir (55). Bu çeşitli fonksiyonlar, vertebra adı verilen bir dizi hareketli kemikler ve bunları saran yumuşak dokularla gerçekleştirilir. Hareketli 24 vertebra, üstten alta; 7 servikal (C), 12 torasik (veya dorsal) (T) ve 5 lomber (L) vertebradan oluşur (Şekil 1). Lomber vertebranın devamında, beş sakral vertebra (S) sakrumu oluşturmak için füzyone olur. En alttaki üç ile beş vertebra, yetişkinlerde geç dönemde koksiks (Co) oluşturmak için füzyone olur (56).



Şekil 1: İnsan vertebra kolonun sagital ve koronal düzlemde görünümü

Omurgada anterior – posterior düzlemde ikisi lordoz ikisi kifoz olmak üzere dört adet eğrilik gelişir. Kifozlar, konveks yüzü posteriorda (konkav yüzü anterior), lordozlar ise konveks yüzü anteriorda (konkav yüzü posterior) olan eğriliklerdir. Omurganın iki major eğriliği vardır: Torasik ve pelvik eğrilik. Bu iki eğrilik kifoz olup fetal gelişimin ilk evrelerinden beri görüldüğü için bunlara primer eğrilik de denir. Torasik eğri T2'den T12'ye kadar uzanır. Omurganın iki tane de minör eğriliği vardır: Servikal ve lomber eğrilik. Bu iki eğrilik lordoz özellikte olup sekonder veya kompensatuar eğriler olarak bilinir, çünkü fetal gelişim sırasında tespit edilmelerine rağmen, postnatal döneme kadar belirgin olmazlar. Servikal lordoz geç intrauterin dönemde başlar ancak infant başını yüzüstü pozisyondan kaldırmaya başladığında belirginleşir (yaklaşık doğumdan 3-4 ay sonra). Bu durum servikal omurgayı lordotik bir eğriliğe zorlar. Servikal lordoz, küçük çocuk dik oturmaya başladığında ve oturur pozisyonda etrafına bakarken başını sabitlediğinde daha da belirginleşir. Bu da yaklaşık 9 aylıkken ortaya çıkar. Yetişkinlerde servikal eğri, intervertebral disklerin boyut olarak alt kısmın üst kısma göre ön tarafta daha büyük olması ile sağlanır. Servikal lordoz, başlıca esnek diskler tarafından oluşturulduğundan, servikal bölgenin traksiyonu, servikal lordozu azaltırken, torasik bölgeye traksiyonun torasik kifoz üzerinde çok az etkisi vardır. Çünkü torasik eğri, vertebranın şekline göre oluşmuştur. Erektör spina kaslarının hareketleri, lomber omurgayı yürüyüş için gerekli pozisyona getirmek için lomber lordoz olarak bilinen posterior

konkaviteyi yaratır. Bu nedenle lomber lordoz, doğumdan yaklaşık 9 ila 18 ay sonra (infant dik yürümeye başladığı zaman) gelişir. Lomber lordoz, T12'den lumbosakral eklem kadar uzanır ve kadınlarda erkeklerden daha belirgindir. L3 ile lumbosakral eklem arası, T12 - L2 eklem aralığına göre lordozu daha belirgindir. Üst torasik bölgede normal olarak hafif bir lateral eğrilik bulunur. Eğrinin konveks tarafı sol elini kullananlarda solda, sağ elini kullananlarda sağdadır. Bu tür deviasyonlar muhtemelen asimetrik kas kullanımı ve tonusunun sonucudur (56). Lomber lordoz ve torasik kifoz supin pozisyonundan ayakta durma pozisyonuna geçişte artar (57).

Tipik bir vertebra iki temel yapıya ayrılabilir: Vertebra cismi (omur gövdesi) ve vertebral ark (omur arkı). Her iki bölgedeki kemik, dış tabakası kompakt ve trabeküler kemikten oluşur (56).

2.2.1. Vertebra Cismi (Omur Gövdesi)

Omur gövdesi, insan ağırlığının taşınmasında görevlidir ve vertebranın geniş anterior kısmını oluşturur. Her omur gövdesi, en az miktarda kemik kütlesiyle en yüksek gücü sağlayacak şekilde tasarlanmıştır (58). Omur gövdeleri birbirine intervertebral diskler aracılığıyla bağlanır ve gövdelerin arasındaki disklerle birleştirildiğinde vücut gövdesi ve kafanın ağırlığını destekleyen esnek bir kolon veya sütun oluştururlar (56).

Gövdeler silindir şeklindedir ve omurganın her bir bölgesinde birbirinden bağımsız özelliklere sahiptir. Omurga gövdelerinin transvers çapı C2'den L3'e doğru artar. Bu muhtemelen birbirini takip eden omur gövdesinin bir öncekine göre biraz daha fazla yük taşımasından kaynaklanmaktadır. Son iki lomber vertebranın genişliğinde varyasyon vardır, ancak genişlik ilk sakral segmentten koksiksin apeksine (inferior ucu) doğru giderek azalır (56).

Omur gövdesindeki trabeküler kemik sagittal kesitte vertikal düzlemde yukarıdan aşağıya doğru uzanır. Aksiyel yüklenmede kuvvet ilk olarak superior son plak ile karşılaşır. Sonrasında yük inferior son plağa aktarılır ve konkav şekilde olan yan duvarları merkeze eğim gösterir. Güçlü yüklenmeyle karşılaşan son plaklar altındaki subkondral kemikten destek alır (59,60). En yüksek direnç L4 seviyesinde görülür (61).

Omur gövdesinin superior ve inferior yüzeyleri düz, fakat birbirlerine paralel değildir (62). Omurga gövdesinin kenarındaki yüksek, pürüzsüz alan, annular apofiz tarafından oluşturulur.

Omur gövdeleri vertebral foraminanın posteriror duvarını oluşturur ve büyük çoğunluğunda konkavdır. Küçük foraminanın arter ve venleri omur gövdelerinin önünde ve yanlarında görülür. Posterior, küçük arteriyel foramina ve çıkan basivertebral venler için bir veya iki tane geniş santral yerleşimli foramina bulunmaktadır (62).

2.2.2. Vertebral ark

Vertebral ark birkaç yapıdan oluşmaktadır. Bunlar arasında pedikül, lamina, superior artiküler, inferior artiküler, transvers ve spinöz çıkıntılar yer almaktadır.

2.2.2.1. Pedikül

Pediküller vertebral arkın ön dar kısımlarını oluşturur. Kısa, kalın olup, vertebra gövdesinin arka ve yanına tutunarak vertebral kanalı her iki yandan sarar. Ayrıca, omur gövdesinde orta noktanın superioruna yerleşir. Pediküller omur gövdelerinden daha küçük olduğu için, pediküllerin üstünde ve altında vertebral çentik denilen oluk oluşur. Bunlar sırasıyla superior ve inferior vertebral çentikler olarak bilinir. Superior vertebral çentik, inferior vertebral çentikten daha düz ve küçüktür (56).

Pediküllerin kansellöz kemik oranı hareket miktarına göre değişiklik göstermektedir. Daha kompakt, güçlü kemik oranı; hareketin daha fazla olduğu pediküllerde daha fazladır. Torasik pediküller primer olarak kansellöz kemikten oluşur (63). Pedikül boyutlarında ırklar arasında farklılıklar bulunmaktadır. Batılı popülasyonun pedikül kalınlığı Asya popülasyonuna göre daha fazladır (64).

2.2.2.2 Lamina

Lamina, pediküllerin devamıdır. Anteriordan posteriora doğru düzleşir ve vertebral arkın kalın posterior kısmını oluşturur. Laminalar postero - mediale eğilerek spinöz çıkıntılarla birleşir ve vertebral forameni tamamlar (56). Xu ve ark. (65) erkeklerin laminasını kadınlarınkinden daha geniş bulmuştur. Laminanın C4'ten T11'e doğru yüksekliği artar, T12 den L4'e doğru ise azalır. Buna karşın lamina L5 de en geniş T4 de en dar olarak ölçülmüştür. Laminanın kalınlığı üst torasikten alt torasiğe doğru azalır. Alt servikal laminalar en ince laminalardır. Lomber laminaların kalınlığı ise orta düzeydedir (65).

2.2.2.3 Spinöz Çıkıntı

Laminadan posteriora ve çoğunlukla inferiora doğru uzanan çıkıntıdır. Boyu, şekli ve yönelimi her omur gövdesine göre oldukça değişkendir. Bazen spinöz çıkıntılar sağa veya sola deviasyon göstermesi klinik pratikte kafa karışıklığına yol açabilmektedir. Spinöz çıkıntıların omurga fonksiyonunda aktif harekette ve postürün devamlılığında rol oynayan kaslara her seviyede tutunma yeri sağlamaktadır (62).

2.2.2.4. Vertebral foramen veya Vertebral kanal

Omur gövdesi, sağ ve sol pediküller, sağ ve sol laminalar ve spinöz çıkıntılar vertebral foramenin sınırlarını oluşturur. Vertebral foramenin hacmi ve şekli omurganın bölümleri arasında hatta ardışık iki vertebra arasında bile farklılık gösterebilir. Vertebral foramen; spinal kord, sinir kökleri, meninksleri ve birçok besleyici küçük damarı içerir (56).

2.2.2.5. Transvers Çıkıntı

Transvers çıkıntılar pedikülolaminar bileşkedен laterale uzanan çıkıntılardır. Spinöz çıkıntılar gibi yönelimleri her omurga bölgesinde farklılık gösterir. Servikal vertebradaki transvers çıkıntılar sagittal ve koronal plan arasında oblik bir şekilde anteriora uzanım gösterir ve artiküler çıkıntının anterioru ile pediküllerin lateraline lokalizedir. Torasik transvers çıkıntılar posteriora oblik bir şekilde uzanım gösterir. Artiküler çıkıntı, pedikül ve intervertebral foramenin arkasına lokalizedir. Ayrıca kostalar ile eklem yaparlar. Lomber transvers çıkıntılar artiküler çıkıntının önünde, pedikül ve intervertebral foramenin posteriorunda yer alır. Transvers çıkıntıya yapışan kaslar vücut postürünün devamlılığında rol oynar. Ayrıca tek vertebranın lateral fleksiyona ve rotasyona başlamasında görev alırlar (56).

2.2.2.6 Superior Artiküler Çıkıntı

Transvers çıkıntılar gibi superior artiküler çıkıntılar ve fasetler pedikülolaminar bileşkedен köken alır. Sağ ve sol superior artiküler çıkıntı superiora uzanır. Her iki artiküler çıkıntının eklem yüzü (faset) servikal ve lomber bölgede posteromediale; torasik bölgede ise posterolaterale doğrudur (56).

2.2.2.7 Inferior Artiküler Çıkıntı

Inferior artiküler çıkıntılar ve fasetler pedikülolaminar bileşkedен inferiora doğru olan çıkıntılardır. Her iki artiküler çıkıntının eklem yüzü (faset) servikal bölgede anterolaterale, torasik ve lomber bölgede anteromediale doğrudur (56).

2.2.2.8 Faset Eklem

Superior ve inferior artiküler çıkıntının her birinin eklem yüzü 1-2 mm kalınlığında hyalin kıkırdak ile kaplıdır. Hyalin kıkırdak ile kaplı yüze faset eklem denir. Ekstansiyon ve rotasyon esnasında omurgaya düşen yükün taşınmasında yardımcı olurlar (66).

2.2.2.9 İntervertebral Disk

C2 den L5-S1 arasındaki omurlararası eklem kadar, ardışık omur gövdeleri arasında bulunur. Bitişik iki vertebral ark tarafından oluşturan eklem türü simfizistir (62). Oksiput, atlas ve aksis arasında disk yoktur. Sakrum ve koksiks arasında küçük bir disk vardır. Bu sebeple toplam 24 adet intervertebral disk vardır: 6 servikal, 12 torasik, 5 lomber (L5-S1 dahil) ve 1 sakrum-koksiks. Bazen birinci ve ikinci koksiks segmentleri arasında küçük disk olabilir. Buna ek olarak füzyone olmuş sakral segmentlerin arasında da disk görülebilir. İntervertebral diskler omurga yüksekliğinin yaklaşık %20-33 oranını oluşturur (67).

Disk fonksiyonu, iki vertebral ark arasındaki hareketle değişen boşluğun devamlılığını sağlamaktır. Disk, omurga segmentleri arasında yalnızca uygun miktarda hareketin gerçekleşmesini sağlarken omurganın esnekliğine de yardımcı olur (56).

Diskler genellikle etrafını saran 2 vertebral ark kullanarak isimlendirilir (C4-5 diski gibi). İntervertebral disklerin kalınlıkları omurganın her segmentinde farklılık gösterir. Lomberde en kalın iken üst torasik alanda en incedir. Servikal ve lomber omurgadaki disklerin anterioru posteriorundan daha kalındır. Bu da lordozun oluşumuna yardımcı olur (62).

İntervertebral disk anterior ve posterior longitudinal ligamentlere bağlıdır. Posterior longitudinal ligamente bağlandığı yer tüm omurga boyunca güçlü ve sıkıdır. Anterior longitudinal ligamentin vertebral arka bağlantısı periostta güçlü, diskin anteriorunda ise zayıftır (68).

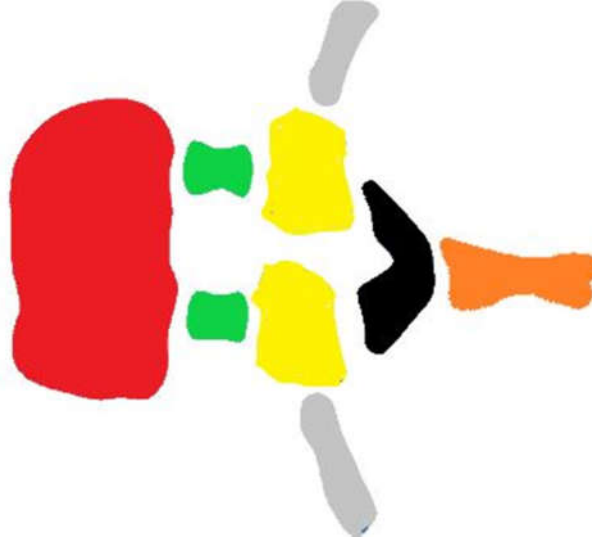
İntervertebral disk içeriği

Tüm vücuttaki kıkırdak yapılar gibi disk de su, hücreler (primer olarak kondrosit benzeri hücreler, fibroblastlar), proteoglikan agregatları ve tip 1- 2 kollajen fiberleri içerir. Vücudun diğer bölümlerindeki (eklemler, nazal, büyüme plak) kıkırdak proteoglikanlarından farklı olarak intervertebral disklerdeki proteoglikanlar daha küçük boydadır ve içeriği diğerlerinden farklıdır (69). İntervertebral diskin kartilajinöz yapısı dinamik olup rejenerasyon ve reperasyon özelliği vardır (68,70,71). Fakat travma ve dejenerasyona bağlı bu özellikleri azalır (72,73).

İntervertebral disk üç kısımdan oluşur: Anulus fibrosus, nükleus pulposus ve vertebral (kartilajinöz) son plak (68,74). Her kısım içerdiği su, proteoglikanlar, kollajen gibi yapıları farklı oranlarda barındırır. Anulus fibrosus ve nükleus pulposus arasındaki en önemli fark anulus fibrosusta tip 1 kollajen (tipik olarak tendonda), nükleus pulposusta tip 2 kollajen (eklem kıkırdağında tipik) daha baskındır (68).

2.2.3 Vertebraanın Fonksiyonel Komponentleri

Genel olarak, omur gövdesi vücut desteğine yardımcı olurken, pediküller ve lamina omuriliği korur. Superior ve inferior artiküler çıkıntı, fasetlerin yüzleri omurga hareketini belirlemede yardımcı olur. Transvers ve spinöz çıkıntılar, omurganın hareketinde rol oynayan kaslara yapışma yeri olarak görev alır (Şekil 2).



Şekil 2: Vertebra fonksiyonel komponenti. Omur gövdesi (kırmızı) vertebra kolunu destekler. Lamina (siyah) ve pediküller (yeşil) vertebra kanalının sınırlarını oluşturup omuriliği korur. Artiküler çıkıntılar (sarı) vertebra hareketini sağlar. Transvers çıkıntılar (gri) ve spinöz çıkıntı (turuncu) çevre kas ve ligamentlere yapışma yeri sağlar.

Posterior arkın bir diğer fonksiyonu ağırlığın iletilmesini ve taşınmasını desteklemektir. Ayrıca C2, C7 laminaları ile T1 ve T2 laminaları yük taşınmasına yardımcı oldukları için bu seviyelerin laminektomisi ciddi instabiliteye yol açar (63).

2.3 VERTEBRANIN HAREKETİ

İki bitişik omur arasındaki hareket azdır, ancak birçok segment arasındaki hareket birleştirildiğinde sonuç çok daha fazla hareket ile sonuçlanır. Omurgada oluşabilecek hareketler, fleksiyon, lateral eğilme, rotasyon ve ekstansiyonun ayrı ayrı olması ve sirkümdiksiyon dediğimiz hepsinin beraber kombinasyonudur. İntervertebral diskler, komşu vertebraların hareketine yardımcı olur, hareket açıklığının miktarını normal fizyolojik sınırlarda tutulmasını sağlayarak patolojik hareketlerin oluşmasını engeller.

Servikal ve lomber bölgelerin daha kalın iç diskleri, buralarda daha fazla hareket oluşmasını sağlar. Ek olarak, eklem yüzeylerinin şekli ve yönü, iki bitişik omur arasında meydana gelebilecek hareketleri belirleyerek vertebralar arasında meydana gelebilecek hareket miktarını sınırlar. Daha kalın olan servikal ve lomber intervertebral diskler bu özelliği ile daha çok hareket açıklığı sağlar. Spinal ligamentler temel hareketleri en az dirençle ve enerjinin maksimum korunmasıyla sağlar. Ligamentler ayrıca travma esnasında ortaya çıkan yüksek miktardaki yüklenmeyi emerek ve fazladan hareketi engelleyerek spinal kordun korunmasında rol alır (56). Vertebraanın servikal, torakal ve lomber kısımları kendilerine has özelliklerinden dolayı aşağıda ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

2.3.1 Servikal Vertebra

Servikal segment, omurganın en esnek ve hareket genişliği en fazla olan segmentedir.

- 80-90 derece fleksiyon
- 70 derece ekstansiyon
- 20-45 derece laterale fleksiyon
- 90 dereceye kadar rotasyonel hareket yapar (75).

Atlata disk olmaması spinal kord için geniş bir alan sağlar. Bu sayede omuriliğin hareketlerle hasarlanmasının önüne geçilmiş olur (76). Atlas, her iki tarafa 45 derece rotasyon yaparak toplamda 90 derecelik hareket açıklığı sağlar. Bu hareketi alar ligament sınırlar. Servikal omurganın geri kalan rotasyonun %40'ı inferiora aktarılır (77). Alt servikal seviyelerin faset eklemlerinin yapısı bu bölgedeki hareketlerinin ana belirleyicisidir. Servikal omurganın fleksiyonunda tam bir hareket açıklığını yakalayabilmek için anterior translasyon ve 45 derecelik tilt gerekmektedir (78). Fleksiyon ve ekstansiyon çoğunlukla C2 - 3 segmentinden C5 - 6'ya kadar artar; C6 - 7 de azalır. Bu nedenle C5 - 6 diski diğer disklere göre stresle daha çok karşılaşır. Fleksiyon hareketi C4'ten başlar ve alt segmentlere (C4 - 7) doğru uzanır, sonrasında C0 (oksiput)'dan C4'e doğru sırayla harekete katılırlar (79). Ekstansiyon hareketi için ise tam tersi geçerlidir. Tam açıklık için posterior tiltin getirdiği eğim ve C4'ten başlayan ekstansiyon hareketi mevcuttur. Laterale fleksiyon; fleksiyon ve rotasyon hareketinin beraber olmasıyla mümkün olur.

Servikal bölgeye uygulanan kuvvet genel olarak C3 - 7 arasındaki seviyelerde görülür. Kompresif kuvvetlerin seviyeler arası aktarıldığı bir antero - lateral kolon, iki postero - lateral kolon olmak üzere toplamda üç kolonu vardır. Servikal omurgaya aksiyel yüklenme, genellikle geçici deformasyon veya torsiyonel etki gösterir. Bu etki, servikal omurgada vertikal yüklenmeye bağlı oluşan fazladan yüklenmenin yarattığı geniş angulasyonlar ortaya çıkarır (80).

2.3.2 Torasik Vertebra

Torakal vertebra, göğüs kafesinin elemanlarıyla yaptığı eklemler sebebiyle diğer bölümlere göre daha rijittir ve biyomekanik incelemede bu faktörlerin de göz önüne alınması gerekmektedir. Vertebra cisminin daha küçük olması, kompresif kuvvetlere karşı onu daha hassas hale getirir. Ayrıca kanal çapının dar olması ve kan akışının zayıf olması travma gibi dolaşımı bozabilecek durumlarda hasarlanma riskini artırmaktadır. Göğüs kafesi, torakal vertebraya binen yüke karşı stabilizasyona yaklaşık %40 oranında destek olmaktadır (81). Kostovertebral eklemin eksize edilmesiyle torakal omurganın hareket açıklığının belirgin bir

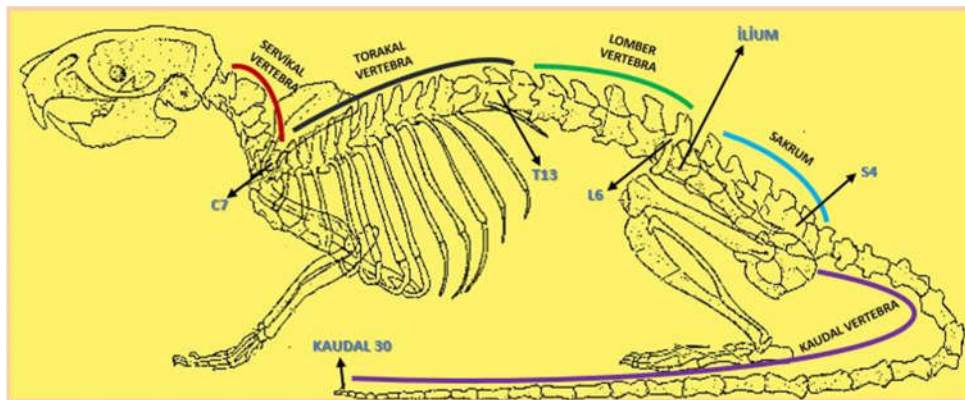
şekilde arttığı gösterilmiştir (82). Berg ve ark. (83) sternum kırığı olan iki vakanın başlangıçta ciddi bir torasik vertebra yaralanması görülmemesine rağmen uzun dönem takiplerinde her iki hastanın da ciddi kifoza gittiğini raporlamıştır. Bu sebeple kosta ve sternumu, torasik omurgayı destekleyen dördüncü kolon olarak nitelendirmişlerdir. Kostalar, sternum gibi torakal vertebrayı destekleyen yapılar sagittal stabilite de önemli rol oynamaktadır (84). Andriacchi ve ark. (84) çalışmasında, kosta desteği olmadan fleksiyonun %27, ekstansiyonun %132 oranında arttığı, Brasiliense ve ark. (85) ise bu oranın fleksiyonda %181, ekstansiyonda %702 arttığını bulmuşlardır. Torakal vertebra faset eklemine superior ve inferior artiküler yüzleri vertikal bir şekilde dizilmesi torakal omura çok yönlü hareket imkanı sağlamaktadır (86). Torakal vertebranın göğüs kafesiyle olan ilişkisi sebebiyle alt segmentlerde hareket açıklığının daha fazla olması beklenmektedir. Kostovertebral eklem, sternokostal eklem ve kostalar torakal omurgada üst segmenti, alt segmente göre iki kat daha fazla rijit yapar (87,88).

2.3.3 Lomber Vertebra

Torasik omurgayla karşılaştırıldığında lomber vertebrada stabiliteye katkıda bulunan göğüs kafesi elemanlarının olmaması, spinöz çıkıntıların daha horizontal olması sebebiyle hareket açıklığı daha fazladır. Mekanik olarak stabilitesi daha az olması sebebiyle yaralanmalara daha açıktır. Lomber omurganın fleksiyonu 80 - 90 derece, ekstansiyonu 20 - 30 derece, yana eğilme 20 - 30 derece ve rotasyonu her iki tarafa 30 - 40 derecedir (89).

2.4 RAT OMURGA ANATOMİSİ

Omurga aksiyel iskeletin ikinci parçasıdır. Her bir vertebra birbirlerine bağ dokusu ile bağlıdır. 7 servikal, 13 torasik, 6 lomber, 4 sakral ve 30 kaudal olmak üzere ortalama 60 adet vertebradan oluşmaktadır (Şekil 3).



Şekil 3: Rat vertebra anatomisi

Tipik bir omur sert, az ya da çok silindirik bir ventral kısma ve gövdeye sahiptir. Vertebra, vücudun üst tarafına tutunmuştur, ventral kısım ve gövde omuriliğin geçtiği vertebral forameni içine alır. Pediküller vertebral arkın iki lateral vertikal çıkıntısıdır. İki horizontal çıkıntı da laminayı oluşturur. Spinöz çıkıntı laminaya yapıştığı yerden superiora doğru yönelir. Her iki yanda transvers çıkıntı bulunmaktadır. Spinöz ve transvers çıkıntılar kaslara yapışma yeri sağlarlar. Omurganın her bölümünde birbirleri arasında fark vardır. Kendi içinde benzerlikleri olmakla beraber istisnaları da bulunmaktadır. Örneğin 7 servikal vertebradan ilk ikisi, atlas ve aksis hariç birbirine benzerdir. Atlas yüzük şeklinde bir kemiktir. Santrali yoktur ve aksise dens ile tutunur. T5 vertebra santrali neredeyse silindiriktir. Spinöz çıkıntılar daha uzundur ve direk kaudale yönelir. Dört lomber vertebra santrali ventral olarak silindirik ama superiora doğru düzleşmiştir. Spinöz çıkıntılar lateralden komprese olmuştur. Tüm omurga boyunca uzanan bazı yerlerde triangular şekile sahip olup kraniyele yönelimlidir. Transvers çıkıntılar pedikülün kökünden kraniyovertebral yönelimdedir (90).

2.5 VERTEBRA BİYOMEKANİĞİ VE FÜZYON İLE İLİŞKİSİ

2.5.1 Fonksiyonel Spinal Birim (FSU)

Farklı omurga seviyelerdeki segmentel hareketler genellikle fasetin yönü, kemik anatomisi, kas, ligament gibi destekleyici yumuşak dokular tarafından belirlenir. Bu karmaşık ve birbirine bağlantılı yapı spinal kolonu, Fonksiyonel Spinal Birim (FSU) adı verilen küçük birimlere bölünerek basitleştirilmiştir. Bu birim superior vertebra - intervertebral disk - inferior vertebra ve osteoligamentöz birimlerden oluşur.

FSU'ya kuvvet uygulandığında birim nötral pozisyondan direncin hissedildiği ilk temas pozisyonuna deplase olacaktır. Laksitenin bu başlangıç alanı nötral zon olarak adlandırılır ve omurganın küçük kas hareketleriyle omurgaya geniş hareket kabiliyeti sağlar. Nötral zon aralığının genişlemesi laksiteyi artırır, bu da stabilitede azalmaya yol açar. Uygulanan güç nötral zonun maksimum kapasitesine ulaştığında Hooke's'un yasasına göre dokular deforme olmaya başlar. Bu kurala göre deformasyonun büyüklüğü deforme eden güçle orantılıdır. Buna elastik alan denir. Elastik alanın maksimum kapasitesine ulaşıldığında uygulanacak fazladan güç, kalıcı deformasyona yol açar. Buna da plastik zon denir (91,92).

2.5.2 Stabilité

Omurga stabilitesi için tarih boyunca çeşitli tanımlamalar yapılmıştır ancak henüz bir konsensus oluşturulamamıştır. Çünkü bahsedilecek tanımlarda da ifade edildiği gibi normal ve fizyolojik hareketin tanımı ile şikayetlerin semptomatik ve asemptomatik olması arasında

ilişki kurulamamaktadır. Çünkü stabilite ve instabilite düşündüren bu semptomlar subjektif olup klinik ve radyolojik olarak birbirleri arasında bir korelasyon kurulamamaktadır (93). 1924 yılında ilk defa Von Lackum (94) omurganın dejeneratif problemleri içinde omurga stabilitesinden bahsetmiştir. White ve ark. (95) omurga stabilitesini, normal fizyolojik yüklenme altında omurganın, omurilik ve sinir köküne zarar vermeyecek şekilde deplasmanını sınırlaması ile hasar verebilecek deformiteyi ve yapısal ağrıyı engellemesi olarak tanımlamıştır. Amerika Ortopedi Cerrahları Derneği stabiliteyi, vertebranın vücudun tüm fizyolojik hareketlerinde normal pozisyonunu koruma kapasitesi olarak tanımlamıştır (96). Omurganın hareketleri sırasında stabil kalmasını sağlayan üç alt sistem vardır:

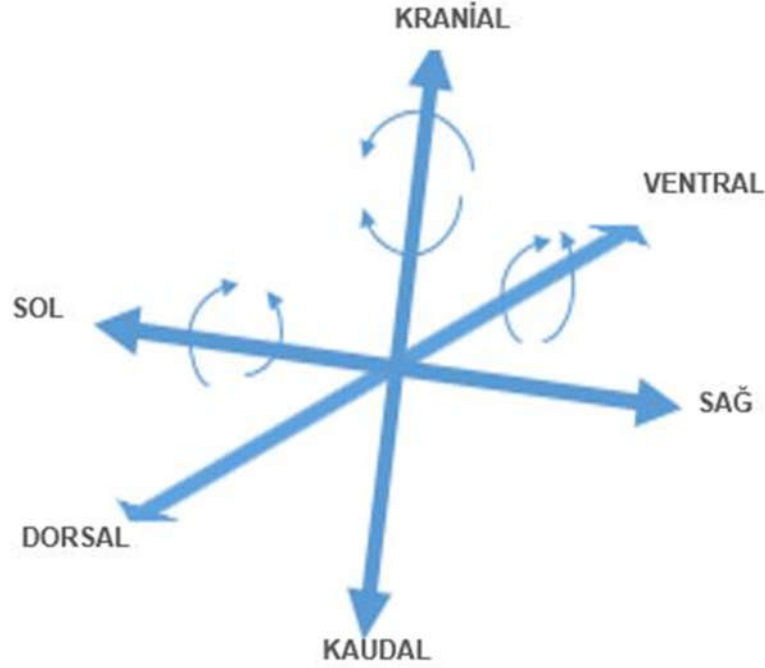
- **Pasif kas-iskelet sistemi;** omur gövdesi, faset eklemler, intervertebral diskler, spinal ligamentler ve eklem kapsülleri oluşturur.
- **Aktif kas - iskelet sistemi;** omurgaya tutunan kaslardan oluşur.
- **Sinir ve feedback sistemi;** ligamentler, kaslar, tendonlarda bulunan ve bunların birbirleriyle koordinasyonu sağlayan iletim merkezinden oluşur.

Bu üç farklı sistem birbirinden bağımsız gözükmesine rağmen aynı fonksiyon için birbirleriyle koordine çalışırlar (97,98) (Şekil 4).



Şekil 4: SSS, omurga ve kasların koordinasyonu

Bu üç sistem omurganın üç ana düzlemdeki translasyon ve rotasyonel 6 farklı hareket esnasındaki stabilizasyondan sorumludur. (Şekil 5).



Şekil 5: Omurganın üç planda rotasyonel hareketi

Omurganın instabilitesinin tanımlanmasında stabilite gibi ortak bir tanım henüz oluşturulamamıştır. Panjabi ve White (99) instabiliteyi, omurganın fizyolojik yüklenme altında normal paternini devam ettirme yeteneğini kaybetmesi olarak tanımlamıştır. Panjabi, Pope ile yaptığı diğer bir çalışmada omurganın sertliğini kaybetmesine bağlı segmentlerde anormal ve artmış hareketlere yol açması olarak tanımlamıştır (100).

Aseptomatik hastalarda nötral alan ve hareket açıklığı, ağrı oluşturmayacak limitler içindedir. [11] Instabil omurgalarda bu nötral zonun ağrısız alan limitini aştığı düşünülmektedir (98). [12]

Cerrahi füzyonlar, paravertebral kasların rehabilitasyonu ile düzelen vertebra sertliğini nötral zonun limitlerini düşürerek omurgada oluşabilecek ağrıdan kurtulmasını sağlar (101).

2.5.3 Teoriler

Omurganın biyomekanik modellemesi ilk Holdswort ve ark. (102) tarafından 1000 omurga kırığı üzerinden kurduğu 2 kolon teorisi ile yaklaşık 50 yıl önce başlamıştır. Bu teoride omurga anterior ve posterior kolon olarak ikiye ayrılıyor. Anterior kolonu; anterior longitudinal ligament, omur cismi, intervertebral disk, anulus fibrosus ve posterior longitudinal ligament oluşturmaktadır. Posterior kolonu; pediküller, lamina, spinöz çıkıntılar, faset eklemler, flavum ligamenti, interspinöz ve supraspinöz ligamentler oluşturmaktadır. Bu

teoriye göre omurganın instabil kabul edilmesi için posterior kolonda hasar olması gerektiğini bildirmiştir. 1983 yılında

Denis (103) omurgayı; posterior omur cisim, posterior anulus fibrosis ve posterior longitudinal ligamenti ayrı değerlendirip üçüncü bir kolonun parçası olarak tanımlamıştır. Bu teoride instabilite için 2 kolonun hasarlanması gerekmektedir. Sonlu element modeli matematiksel bir model olup omurgayı değişik geometrik şekillere ayırır. Küp, küre gibi şekillere element; bu elementlerin birbirine temas ettiği, bileşke noktalara node denir (104).

2.5.4 Ligamentlerin Görevi

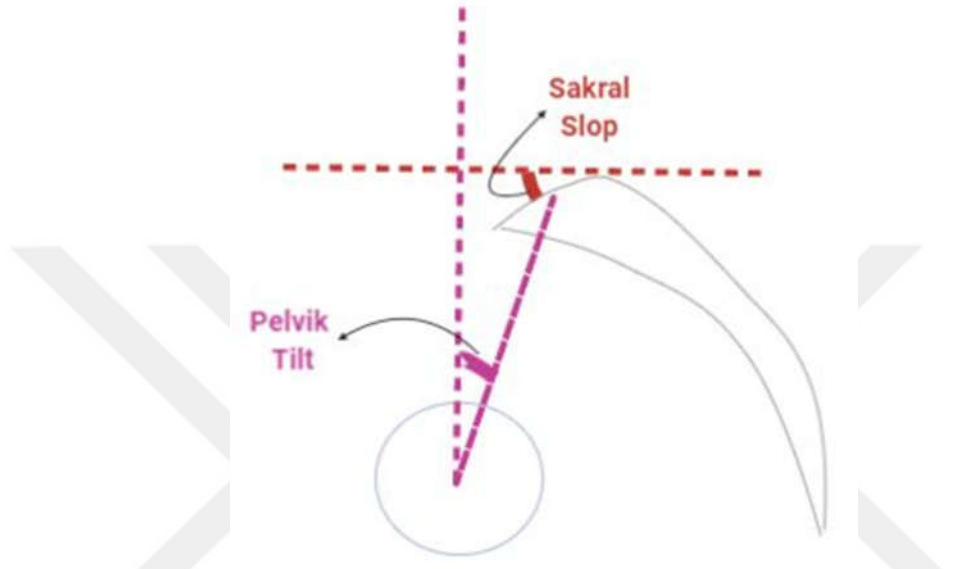
FSU birbiriyle bağlantılı birçok viskoelastik ligament içermektedir. Bunlar intertransvers ligament, interspinöz ligament, supraspinöz ligamentler, faset eklem kapsülü ve flavum ligamentidir. Ligamentler daha önce bahsettiğimiz stabilizasyonun üç ana biriminden olan pasif stabilizatör olarak görev almaktadır. Omurgaya binen bu yükün lokalizasyonu teorik olarak sabittir. Omurgayı kendi etrafında döndüren eksene “rotasyonun anlık eksen” (RAE) denir (91). RAE; fleksiyon ekstansiyon süresince alt vertebranın superiorunda, omur cisminin posterior 1/3’ünde yer alır (105). Omur cisminin stabilizasyonu anterior ve posterior longitudinal ligament ile sağlanmaktadır. Anterior longitudinal ligament anlık rotasyon merkezinin ventralinde ve yeterli moment kolu oluşturacak şekilde kalır. Bu sayede omurganın ekstansiyonunu kısıtlar. Aynı durum posterior longitudinal ligamentin moment kolu mesafesi anlık rotasyon merkezinden yeterli uzaklıkta olmadığı için anterior longitudinal ligament kadar kuvvetli biyomekanik etkisi yoktur (91). İnterspinöz ve supraspinöz ligamentler yapısal olarak kuvvetli olmamasına rağmen uzun moment kolları sebebiyle fleksiyonu ciddi şekilde kısıtlar. Bu da gösteriyor ki ligamentlerin etkisi kuvvet koluna bağlı olup yüksek kuvvetli ama moment kolu kısa olan bir ligamente karşı, uzun kuvvet koluna sahip zayıf bir ligament daha güçlü bir etki gösterebilir (106).

2.4.5 Denge

Sagittal planda omurganın morfolojik analizi asıl patolojilerin tespitinde anahtar rol oynar. Bu sebeple omurga için cerrahi tedavi planı yapılırken sagittal planın parametrelerinin analizi en iyi şekilde yapılmalıdır. Sagittal planda servikalde 20-40 derece, lomberde 40-60 derece lordoz; torakalde ise 20-45 derece kifoz eğrilik mevcuttur (107).

Omurganın sagittal plandaki dengesini pelvis ile olan ilişkisi de etkilemektedir. Bu sebeple Legaye ve ark. (108) pelvik insidans (PI), pelvik tilt (PT), sakral eğim (SS) parametrelerini tanımlamıştır (Şekil 6). Pelvik tilt; femur başını S1’in üst son plak’ın ortasına birleştiren hat ile femur başından geçen vertikal hat arasındaki açıdır. Sakral eğim; S1 üst son plak’ın horizontal düzlem ile yaptığı açıdır. Pelvik insidans ise bu iki parametrenin

toplamıdır. Pelvik insidans pelvisin sagital düzlemdeki pozisyonunun en önemli parametresidir. İnsanda ayakta durma pozisyonunda yerçekimi kuvvetine bağlı ağırlık merkezi oluşur ve bu kuvvetin vektörü zemine dik, koronal planda sakrumun ortasından, sagital planda femur başlarının hafif posteriorundan geçer (109,110).



Şekil 6: Sakral slop ve pelvik tilt. Bu iki açının toplamı pelvik insidansı verir

Sagital vertebral aksis, C7 vertebra'nın merkezinden S1 omurga superior son plak'ın postero - superior köşesine uzanan vertikal hatta göre değerlendirilir. Sagital denge bu hattın S1 posterior superior köşesinin ön veya arkasında 2.5 cm mesafe içinde olmasıdır. Bu hat bahsedilen aralığın posteriorunda ise negatif, anteriorunda ise pozitif sagital denge olarak değerlendirilir (111).

2.5 VERTEBRA FÜZYONUNUN HİSTOPATOLOJİSİ

Spinal füzyonun oluşması histopatolojik olarak 3 fazdan oluşur.

2.5.1 Erken (İnflamatuvar) Faz

İlk 3 haftayı kapsar. Solid füzyon oluşmamıştır. Başlangıçtaki cerrahi sahaya giden kan akımının bozulması ve kemiklerin dekortikasyonu sonucu oluşan hematoma, kemik greftinin etrafını sarar. Polimorfonükleer lökositler başta olmak üzere, makrofajlar ve lenfositlerden oluşan inflamatuvar hücreler hematomda toplanırlar. Fibroblast benzeri hücreler gözükmeye başlar, ardından hematoma fibrovasküler stromaya dönüşür. Füzyon sahasına erken dönemde damar tomurcukları infiltrate olurlar. Dekortike edilen transvers çıkıntı çevresinde

primer membranöz kemik oluşumu gözlenir. Greft materyallari arasında minimal kartilaj ve enkondral ossifikasyon görülür.

Hematomun füzyona etkisi hala tartışma konusudur. Spinal füzyonda oluşan hematoma drene edilmemesi önerilmektedir. Çünkü fibrinden zengin lokal hematoma, osteokondüktif skafold veya matriks görevi gördüğü ve kemik iyileşmesinin ilk aşamalarına yardımcı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca hematoma içinde kalan trombositlerden, kemik gelişimi ve iyileşmesini artıracak büyüme faktörleri salınmaktadır (112).

Başka bir görüş ise geniş hematoma olması, vaskülerize diğer yumuşak dokuları greftten uzağa itip greftin kan akımının beslenmesini bozduğunu düşünmektedir. Ayrıca greftin kendisini de deplase edip kaynamayı engelleme veya farklı yerde kemik oluşumuna sebep olabilir (113).

2.5.2 Orta (Onarım) Faz

4 -5. haftaları kapsar. Transvers çıkıntı etrafındaki füzyonun sertleştiği ve kansellöz kemiğin remodelize olduğu gözlenir. İnflamatuvar fazın bitiminin ardından onarım fazında revaskularizasyon, nekrotik dokuların rezorpsiyonu, osteoblastik ve konroblastik hücrelerin farklılaşmasında artış olur. Füzyonun santral zonuna doğru yeni kemik oluşumu ve iliak greftin korteks kısmının rezorpsiyonu görülür. Enkondral ossifikasyon, füzyonun üst ve alt yarımalarını birleştirdiği yerde merkezi kartilajenöz geçici alanı oluşturur. Pluripotent hücreler vaskularitesi diğer yerlere göre daha az olan santral zonda farklılaşması direkt membranöz kemik oluşumu yerine kıkırdak oluşumunu açıklar (114).

2.5.3 Geç (Remodelizasyon) Fazı

6-10. haftaları kapsar. Kıkırdak çok az veya yoktur. Kortikal:kansellöz kemik oranı birin altındadır. Füzyon periferinde, kenarlarının kortikal kemik olduğu dramatik bir remodelizasyon görülür. Ayrıca kemik iliği hacminde ve sekonder spongioza kemik oluşumunda artış vardır. Kortikal kenarlar kalınlaştıkça yeni oluşan trabeküler çıkıntılar bu kenarlardan füzyonun merkezine doğru ilerler. Füzyon santralindeki mineralize kemik stoğu azalmaya devam ederken kalan fragmente greftler remodelize olur (114).

Lag Efektı

10. haftaya gelene kadar spinal füzyonun olduğu tüm alanlar içinde maturasyonu en ileride olan transvers çıkıntı yanındaki füzyon kütesidir (perifrik alan). Benzer geçici maturasyon basamakları santral zonda da olur ama bu zamanla gecikir. Trabeküler kemik, kortikal kemik ve kemik iliği tarafından kaplanan alanlarda bu lag efekti görülür. Füzyondaki kaynamamalarının çoğunun santralde olmasının sebebi de budur (115). Ortalama trabeküler yarıçap, osteoid alan, osteoid bağlantı uzunluğu, aktif trabeküler yüzey alan yüzdesinin

mikroskobik parametre değerleri başlangıçta (2 hafta) azalır, 10. haftaya doğru bazal değere döner. Bunun tersine kortikal kemikteki osteoid bağlantı uzunluğu ve osteoid alan 6. haftaya kadar bazal değerlere dönmez (114).

Osteoblastik gen ekspresyonu, RNA analizleri ile füzyonun farklı alanlarında görülür. Lag etkisi gen ekspresyonunu da etkiler. Şöyle ki tüm genlerin ekspresyonu santral zonda, periferik zonda zirve yaptıktan 1-2 hafta sonra görülür. Bu da iyileşmenin periferden santrale doğru olduğunu gösteren histolojik çalışmalarla tutarlıdır.

Kemik morfojenik proteinlerin (BMPs) mRNA ekspresyonu da incelenmiştir. Periferik zonda BMP-2 mRNA ekspresyonu 2 - 6 haftalar arasında artmakta, 3 - 4 haftalarda zirve yapmaktadır (40 kat artmaktadır). BMP-6 periferik zonda 2. gün (54 kat) ve 5. Haftada (100 kat) olmak üzere iki kez zirve yapar. Santral zonda ise sadece 2. Günde (34 kat) artış gösterir. Bu bulgular her BMP geninin kendine özgü ve belirli zamanlarda füzyonda görev aldığını düşündürmektedir. Santral zondaki düşük BMP-6 seviyesi ile kemik oluşumunda azalma ve iyileşmede gecikme arasında bir ilişki vardır (116).

2.5.4 Transvers Çıkıntı Kemik Oluşumu

Dekortike transvers çıkıntılar osteoprogenitör hücreler ve besinler için kritik bir yaşamsal kaynaktır. Yapılan vasküler enjeksiyon çalışmalarında füzyon kütlelerinin primer olarak kanlanması etraftaki yumuşak dokudan değil dekortike edilen transvers çıkıntılardan olduğu gösterilmiştir (117). Çünkü bu bölge füzyonun ilk oluştuğu, yeni kemik yapımının yapıldığı alanlardır. Transvers çıkıntıyı saran periost kalınlaşır ve yeni kansellöz kemik oluşumu transvers çıkıntının kortikal kemiğine doğru uzar. Ayrıca primer membranöz kemik oluşumu transvers çıkıntındaki dekortike alandan füzyon kütlelerine doğrudur. Orta fazın sonunda transvers çıkıntının kalan dorsal yüzü kortikalden kansellöz kemiğe dönüşür.

İliak kanat greftinin çoğunluğu kortikokansellöz parçalardan oluşur. Kortikal kemiğin osteoklastik rezorpsiyonu ile görünüşü etrafındaki kansellöz kemikten ayrılamayacak şekilde değişir. Kansellöz kemik kortikal kemikten daha yüksek oranda rezorpsiyona uğrar ve remodelize olur. Bazı alanlarda kansellöz kemik tamamen rezorbe olur ve yerini kemik iliği alır (114).

2.6 VERTEBRA FÜZYONUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Pott hastalığının tedavisi ile başlamış olan spinal füzyon işlemi günümüzde enfeksiyon, tümör, deformiteler, dejeneratif rahatsızlıklar, travma, instabilite, romatolojik rahatsızlıklar, dar kanal, disk herniasyonları gibi omurga cerrahisinin birçok alanında kullanılmaktadır. Vertebra füzyonundaki amaç omurgayı daha stabil hale getirmektir. Kemik

füzyonu iyi ve yeterli olduğunda tam stabilizasyon sağlanır ki bu da işlemin başarıya ulaştığını gösterir. Bu sebeple füzyonu etkileyecek olumlu veya olumsuz sistemik etkenlerin erkenden tespit edilip düzenlenmesi, önem arz etmektedir. Füzyonun başarısı için ilk 3-7 gün en önemli dönemdir. Kemik füzyonu yapılan alanda kemik iyileşmesini etkileyebilecek birçok etken vardır. Bazıları önceden önlenemeyen ve değiştirilemezken bazıları da öngörülemeyebilir. Ayrıca teknik açıdan cerrahın primer olarak müdahil olduğu, kullanılan implantların yeterliliği ve uygunluğu da kemik iyileşmesini doğrudan ve dolaylı olarak etkiler. Teknolojik ilerlemeler ile kemik füzyonu için moleküler ve genetik düzeyde birçok çalışma yapılmış ve en iyi sonucu verecek materyallerin üzerinde durulmuştur.

Spinal füzyona etki eden faktörler sistemik ve lokal olarak ikiye ayrılabilir:

2.6.1 Sistemik Etkenler (113)

- Nutrisyonel durum
- Metabolik kemik hastalıkları(osteoporoz, diyabetes mellitus, tiroid bozukluğu)
- Hematolojik hastalıklar(Orak hücreli anemi, Talasemi)
- Hormonal (büyüme hormonları, seks hormonları)
- İlaç kullanımı (NSAİİ, kortizol, bifosfanatlar, kemoterapötik ilaçlar, antibiyotikler, antikoagulanlar)
- Radyasyon tedavisi
- Vitamin D eksikliği veya intoksikasyonu
- İmmünsüpresyon
- Enfeksiyon
- Sigara
- Travmanın şiddeti

2.6.2 Lokal Etkenler (113)

- Kemik yapısı ve kalitesi
- Temas yüzey alanı
- Füzyon ortamında bulunan progenitör hücreler, büyüme faktörleri
- Önceki operasyonlar ve radyasyon tedavisi alıp almadığı
- Stabilizasyon
- Tümör
- Lokal uygulanan ilaçlar

2.7 FÜZYONDA KULLANILAN GREFTLER

Kemik füzyonun sağlanmasında greftler olmazsa olmazlardandır. Füzyonun yapıldığı alan, sistemik ve lokal etkenler dışında seçilen greftin içeriği ve taşıdığı özellik de füzyon sürecine çeşitli yönlerden katkı sağlar. İdeal bir greft şu üç özelliği de içermesidir:

- **Osteojenik:** Kemik oluşturabilme özelliğidir. Bu özellik greft ile transfer edilen kök hücreler, progenitör hücreler ile sağlanır (113).
- **Osteoindüktif:** Progenitör hücreleri kemiği oluşturan hücrelere döndürebilme özelliğidir. Hücreleri stimule etme kapasitesi vardır. BMP 2,4,6,7,9 osteoindüktif ajanların prototipi BMP ailesinin osteindüktif özelliği en çok olanlarıdır. Ayrıca büyüme faktörleri de osteoindüksiyona yardımcı olur (113).
- **Osteokondüktif:** Kemik yapının desteği için iskelet görevi görebilmesi özelliğidir. Graft matriksinin yapısal ve yüzeyel özelliklerinin sonucudur. Osteokonduksiyon kemik iyileşmesinde ve yapımında görev alan hücrelerin migrasyonu, tutunma yeri ve proliferasyonunu artırır (113).

Tablo 1: Greftlerin etki mekanizması

	Osteoindüktif	Osteojenik	Osteokondüktif
Otogreft	X	X	X
Allogreft	X		X
Kemik iliği		X	X
Büyüme faktörleri	X		
Kollajen			X
Seramik			X
BMP	X		
DBM	X		
Otolog trombosit	X		

İdeal bir kemik kaynağı bazı fiziksel ve biyokimyasal özellikleri içermelidir. Üretilen greftler bahsedilen tüm özellikleri karşılayamayabilir ve etki mekanizmaları farklılık gösterir (Tablo 1). Fiziksel olarak kemik kaynağının remodelizasyonunda görev alacak hücreleri sağlayan neovaskülarizasyon için uygun bir çevre oluşturmalı, kemik oluşumu için yapısal

desteği fizyolojik olarak ömür boyu sağlamalıdır. Biyokimyasal açıdan osteoblastlara dönüşebilecek kök hücrelerini indüklemeli ve onların migrasyonunu sağlamalıdır (118).

Kemik greft materyalleri üç ana başlık altında toplanabilir: hacim artırıcı; kemik greft kapasitesini artıranlar, pekiştirici (kemik greftini etkisini artırıcı), yerini alan (kemik greftinin kendisinin yerini alan maddeler) görev yaparlar (118). Bu ne de sahip olan otogreftler altın standart olma özelliği taşımaktadır. Otogreftleri kapasite artırıcı maddeler ile kullanılması tek başına kullanımına göre füzyon oranını %70 – 90'lara kadar çıkarmaktadır. Gelecekte otogreftlerle optimum kombinasyonlar oluşturularak füzyon kapasitesi ve başarısının artırılacağı düşünülmektedir.

Spinal füzyonun patofizyolojisi gelişen teknolojiyle daha iyi anlaşılmış, bu da biyolojik çözümler dışında biyolojik olmayan materyallerin araştırılmasına yol açmıştır. İleride bahsedeceğimiz büyüme faktörleri veya genleri içeren implantların üretilmesiyle füzyon alanı hücresel düzeyde daha optimal hale getirilmeye çalışılmaktadır. Füzyon için kullanılan greftler kaynağına göre kategorize edilmiştir (Tablo 2)

Tablo 2: Füzyon için kullanılan greftlerin sınıflandırılması

Otogreft	
	Kansellöz
	Kortikal
	Kortikokansellöz
	Vaskülerize
	Kemik iliği
Allogreft	
	Taze
	Taze dondurulmuş
	Dondurulmuş kurutulmuş
	Demineralize kemik matriks (DBM)
Büyüme faktörleri	
	Kemik morfojenik protein (BMP)
	Trombosit konsantresi
Mezenkimal kök hücreler	
Gen tedavisi	
Mineralize kemik matriksleri	
	Seramik
	Kollajen

2.7.1 Otogreftler

Otojen greftler vücudun sıklıkla ilik kanat, tibia, fibula, kosta gibi başka yerlerinden kemiğin alınıp aynı vücutta başka bir yere taşınmasıdır. Osteoindüktif, osteokonduktif ve osteojenik tüm özellikleri barındırdığı için halen günümüzde altın standart olarak kullanılmaktadır. Bu üç özelliği taşıması, hastalık taşıma riski olmaması gibi avantajları dışında operasyon süresinde uzama, enfeksiyon, ağrı, kan kaybının artması gibi bazı dezavantajları da vardır. Otojen greftler kansellöz, kortikal, kortikokansellöz ve vaskülerize olarak farklı çeşitlerde kullanılmaktadır (54,113,119,120).

2.7.1.1 Otojen Kansellöz Greft

En sık kullanılan grefttir. Otojen kansellöz greft, üç alandaki fonksiyonu da destekleyebilmektedir. Osteojenik kemik ve kök hücre içermesi, kollajen, mineral ve proteinlerden oluşan matriksi ile osteokonduktif, transplante edilen matriks hücrelerin içerdiği

proteinler ile osteoindüktif olarak görev yapar (113). Taşınan mezankimal hücreler canlı olup 2 gün içinde vaskülarize olur, 1 hafta içinde yeni kemik oluşumuna başlar. Yaklaşık 8. haftada yeniden şekillenir ve 1. yılda da kemiğe dönüşür. Kansellöz greft erken ve hızlı integre olmasına rağmen yapısal olarak destekleyici değildir. Bu sebeple kortikokansellöz greftler kullanılabilir (120).

2.7.1.2 Otojen Kortikal Greft

Otojen kortikal greft daha çok yapısal destek için kullanılır. Yeniden şekillenme esnasında yaklaşık %30 unu kaybeder (54). Bunun sebebi, greftin tamamına, yaşamsal faaliyetleri için gerekli besin diffüzyonunun yetersiz kalmasıdır. Kortikal greftler daha az osteblastik kök hücre, trabeküler kemik içerir. Trabeküler kemik daha az olmasından dolayı yeni kemik oluşumu için gerekli alan azalmakta, osteokondüktif potansiyeli ise artmaktadır. Bu durum greftin porozitesini de düşürür. Vaküler oluşum ve kemik remodelizasyonu da azaltır. Kansellöz grefte göre tek avantajı erken stabilizasyon gerektirecek anterior interbody füzyon gibi işlemlerde mekanik olarak kansellöz greftlere göre daha üstündür (113). Fakat bu mekanik güç zamanla remodelizasyon ve yeni kemik oluşumunda azalma sebebiyle yaklaşık 12 - 24. aylarda büyük çoğunluğu kaybedilir (121–123).

2.7.1.3 Otojen Kortikokansellöz Greft

Kortikal ve kansellöz kemiği beraber içerir. Kansellöz kemiğin daha az yaptığı mekanik destek kortikal kemik tarafından tolere edilir. Özellikle anterior omurga operasyonları mekanik desteğin en ihtiyaç duyulduğu prosedürler olup kortikokansellöz greftler sıklıkla tercih edilir.

2.7.1.4 Vaskülerize otojen greft

Vaskülerize greftler birçok merkezde kas iskelet sistemi rekonstrüksiyonunda sıklıkla kullanılmaktadır. Omurganın anterioru donör damarlar vaskularize grefti beslemeye uygundur. Anterior ve posterior ilak krest (124), fibula (125), kosta (126) bu tür greftler için uygun yerlerdir. İliak greft için kuadratus lumborumun pediküllü flapi tanımlanmıştır (127). Kosta greftleri iliak kanat ve fibula greftlerine göre mekanik olarak daha zayıftır. Teknik açıdan zorluğu, operasyon süresini uzatma, morbiditeyi artırma gibi sebeplerden dolayı rutin kullanımı sınırlansa da avasküler greftler ile karşılaştırıldığında özellikle radyasyon sebepli fibrozis ve enfeksiyonların önlenmesi gibi durumlarda entegrasyonu daha cezbedici ve üstündür (127).

2.7.1.5 Otolog Kemik İliği

Kemik iliği, mezenkimal kök hücre, osteoprogenitor hücreler, trombosit, osteoindüktif proteinler açısından zengindir. Kemik iliğinin osteojenik potansiyeli olduğunu tarihte ilk kez Goujon (128) ardından Senn (129) bildirmiştir.

Seramikler, allogreftler ostekonduktif ajanlar olup kemik iliği ile kullanıldığında füzyon oranını artırdığı gösterilmiştir (130).

Kemik iliği, büyüme faktörleri ve hücrelerin yoğunluğunu artırmak için santrifüj yapılarak konsantre edilebilir (131). Yakın zamanda kemik iliği kaynaklı progenitor hücreler ve osteoblastik kök hücrelerin seçilmesi ile intraoperatif konsantrasyonun hızlı yükseltilmesini sağlayan allogreft matrisleri kullanan metotlar tanımlanmıştır. Bu strateji, köpekte deneysel spinal füzyon modellerinde kemik yapımı, kaynama oranı ve mekanik performansta artış olduğunu göstermiştir (132). Kemik ilik kaynaklı hücrelerden oluşan konsantre greftlerin performansı, hücreler kan ve ilik pıhtısından oluşan ortama aktarıldığında otojen kansellöz greftler ile karşılaştırılabilir (113). Otolog kemik iliği, ulaşımı kolay, maliyeti düşük bir greft seçeneği olup gelecekte füzyon cerrahisinde diğer greftlerle kombine edilerek kullanımının artacağı düşünülmektedir.

2.7.2 Allogreftler

Allogreftler kadavradan alınıp başka bir bireye aktarılan kemik greftidir. Otojen greftlerin alımı esnasında ve sonrasında oluşan komplikasyonları azaltmak ve otojen greftlerin bazı durumlarda yetersiz kalması sebebiyle allogreftlere yönelinmiştir (133). Allogreftler kortikonsellöz kemikler, BMP, DBM gibi maddeleri içerir. Allogreftler sağlam kemik matrisi ile ostekonduktif, içerdiği büyüme faktörleri sebebiyle osteoindüktif özellik gösterir. Allogreftlerin sterilizasyonu esnasında canlı hücrelerin ölmesi, bazı proteinlerin denatürasyonu ile işlevini kaybetmesi sebebiyle osteojenik özellik beklenmez. Tüm işlemlere rağmen greftin reddi, bulaşıcı hastalık taşınması gibi riskler devam etmektedir. Allogreftlerin antijenitesini azaltmak için hazırlanışı dondurma veya liyofilizasyon (kurutulmuş – dondurulmuş) şeklindedir (134). Allogreftler hazırlanış şekillerine göre 3 gruba ayrılır:

- **Taze:** BMP korunur. Bu sebeple kısmen osteindüktif özellik gösterir. Antijenitesi yüksektir. 1 yıldan fazla saklanabilir. Spinal cerrahide kullanımı immunojenitesi ve hastalık aktarma olasılığı yüksek olduğu için çok tercih edilmez (54,113,119,120).
- **Taze dondurulmuş:** Taze olanlara göre antijenitesi daha azdır (120).
- **Kurutulmuş dondurulmuş:** En az antijeniteye sahip olup tamamen osteokonduktiftir. Liyofilizasyon ile dehidrate edilip vakumlanır. Bu sebeple oda sıcaklığında

saklanabilir. Bu greftlerde kırılma, enfeksiyon, nonunion sık görülür. Kama, tıkaç, dübel, sopa, vida gibi şekillendirilmiş çeşitleri bulunmaktadır (119,120,135).

Alıcı ile donör arasındaki genetik uyumsuzluk allogreftin rezorpsiyonunu artırır.

Allogreftler anterior omurgadaki büyük alan ve kompresif güçlerden dolayı bu bölgenin interbody füzyonlarında kullanılır. Yapılan çalışmalarda posterior füzyonlarda otogreftlerin, allogreftlere göre daha üstün olduğu görülmüştür (136,137).

Kortikokansellöz allogreftlerin osteoindüktif ve osteokonjuktif özellikleri yoktur. Sadece osteokonduktif olmasından dolayı daha çok, hacim artırıcı olarak görev alırlar (138).

2.7.2.1 Demineralize Kemik Matriks

Demineralize kemik matriksi (DKM), allogreft kemiğin mineral içeren kısmının uzaklaştırılıp büyüme faktörleri ve tip 1 kollajenlerin muhafaza edilmesiyle oluşur. Sadece osteoindüktif özellikte olup BMP'lar tarafından sağlanır. Kısmen de içerdiği kollajenöz ve non-kollajenöz proteinlere bağlı minimal osteokonduktif özellik gösterebilir ama yapısal dayanıklılığı yoktur (139). Son yıllarda hayvan deneylerinden alınan olumlu sonuçlarla beraber sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Yalnız, oluşturulan bu materyalin tipi, hazırlanışı, taşıyıcısı ile ilgili bir standartizasyon henüz oluşturulamamıştır. Yapılan çalışmalarda posterior omurgada %100 füzyona ulaşan kullanımı otogreft ile 1:1 oranda kullanılmasıyla sağlanmıştır (140). DKM 'lerin anterior füzyon kullanımında çalışmalar kısıtlı olup klinik kullanımda önerilmemektedir. Thalgott ve ark. (141) titanyum mesh ile iyi sonuçlar aldığını bildirirse de An ve ark. (136) otogreftlere göre greft çökmesi ve psödoartroz oranının daha fazla olduğunu bildirmiştir.

2.7.3 Büyüme Faktörleri

2.7.3.1 Kemik Morfojenik Protein

Urist ve ark. (142) demineralize edilmiş kemik matriksinden osteoindüktif aktiviteden sorumlu protein keşfetmiştir. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda kemik matriksindeki bu indüktif aktiviteden sorumlu protein için Wozney ve ark. (143) sığır kemiğinden 3 protein izole etmiştir. Her biri, rat subkutan biyodeneylerde kemik oluşumunu indüklemeye kapasitesi olduğu gösterilmiştir (143).

İki tanesi TGF- β ailesinin üyesi, bir tanesi de farklı polipeptik (BMP-1) olarak tanımlanmıştır. BMP-1, büyüme faktörüne transforme olmamıştır. Bu molekül, prokollajen c-proteinaz olarak sınıflandırılmış ve BMP'de içine alan TGF - β ailesinin aktivasyonunda görev aldığı düşünülmektedir (144,145).

BMP'nin 14 tane üyesi tanımlanmıştır. BMP'ler kemik matriksinde bulunmakta ve kemik remodelizasyon, osteoblastik ve osteoklasik aktivitelerde rol almaktadır. BMP'lerin

%65'i BMP-3 tür ancak yapılan çalışmalar kemik oluşumunda negatif etkisi olduğunu düşündürmektedir (146,147).

Kemik indüksiyonunda en aktif olanlar BMP - 2,4,6,7 ve 9 dur. BMP-2 ve 7 içeren kemik grefti iskelet rekonstrüksiyonunda kullanılmaktadır (148–150).

BMP-2 omurga füzyonunda kullanımı için FDA onayı alınmıştır. BMP-7, önceki omurga füzyonu başarısız olan, osteoporoz, sigara kullanımı, diyabet gibi hastanın kendi kemik ve kemik iliğinin greft olarak kullanımının uygun olmadığı hastalarda kullanılmaktadır (113).

Yapılan birçok prospektif çalışmada spinal füzyonda BMP'lerin otojen kansellöz greftler ile kıyaslandığında füzyon oranının %80 - 90 olduğu gösterilmiştir (151–155). En çok çalışılan BMP-2 üyesi olup sonuçları klinik kullanımı desteklemektedir. BMP aktivitesinden optimal sonucu alabilmek için osteojenik kök hücreler, progenitor hücreler gibi hedef hücrelerin ortamda yeterince ve uygun koşullarda bulunmalıdır. BMP'den yeterli sonuç alabilmek için uygulama dozu da önemlidir. Protein kemik matriksi, demineralize edildikten sonra elde edilir ve küçük bir miktarını elde etmek için bile büyük kemik kitleleri gerekmektedir. Bu sebeple teknolojinin de yardımıyla rekombinant BMP - 2 ve 7 üretimi yapılmıştır (142,156).

2.7.3.2 Otolog Trombosit Konsantresi

Trombositlerden salınan büyüme faktörleri kırık iyileşmesini başlatır. Örneğin platelet kaynaklı büyüme faktörü ve TGF- β kemik iyileşmesini mezenkimal kök hücre ve osteoblast proliferasyonunu indükleyerek hızlandırır (157,158).

Trombositlerin konsantre edilmesiyle hazırlanan otolog konsantre büyüme faktörlerinin lomber omurga füzyonunu artırabilir (159).

Weiner ve ark. (160) postero - lateral omurga füzyonunda otogreft ve otogreft + trombosit konsantre karşılaştırmış ve her iki grup arasında fark olmadığını bildirmiştir.

Mevcut bulgularla bu tekniğin füzyonu arttırabileceği düşünülmekte ve ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

2.7.4 Mezenkimal Kök Hücre

Mezenkimal kök hücreler kendini yenileyen ve pluripotent hücreler olup bu özellikleri sebebiyle füzyon için klinik kullanımı olabileceği düşünülmektedir. Mezenkimal kök hücreler vücudun birçok dokusunda kemik iliği (161), kaslar (162,163), yağ dokuları (164) ve periostumda (165) bulunur. Otolog mezenkimal kök hücre kompozitleri anterior interbody füzyonda kemik yapımını ve füzyonunu arttırmaktadır (165). Mezenkimal kök hücre

preparatları, omurga füzyonunu uyarmada otojen kemik greftlere alternatif olabilir. Çünkü omurga füzyonu endojen osteoblastlar tarafından yönetilmektedir.

2.7.5 Gen tedavisi

Solid kemik greftlerinin başarısız olması füzyon cerrahisinde hala ciddi bir sorundur. Klinik çalışmalarda rekombinant proteinler ile füzyonda başarılı sonuçlar bildirilmiştir (166).

Fakat rekombinant protein materyallerinin üretim maliyeti yüksek olması sebebiyle gen tedavisinin bu problemi yenebileceği düşünülmektedir. Gen tedavisinde BMP gibi osteoindüktif proteinleri kodlayan genler potansiyel hedeftir (167,168).

LIM mineralizasyon protein 1 (LMP-1) geni intraselllar haberleşme peptidi olup BMP'yi de içeren birçok büyüme faktörü genin üretilmesini düzenler (169). Omurga füzyonunda düşük transdüksiyon ile yeterli kemik oluşumunu uyarabildiği için üretiminde non - viral yöntem kullanılabilir (170). LMP-1 genin non - viral metodla üretilmesi ve osteoindüktif potansiyeli olması sebebiyle gen tedavisinde kullanımı güçlü bir adaydır.

2.7.6 Mineralize Kemik Matrisleri

2.7.6.1 Seramikler

Seramik implantların hikayesi 1990 yılında mercanların poroz yapısı ve büyüklüğünün mikroskopik olarak kemik ile aşırı benzerliği ile başlamıştır. Kemik gelişiminde porozlu yapı, vaskülarizasyona izin vermesi, osteojenik hücrelere yapışma yeri ve osteojenik hücrelerin migrasyonlarını sağlaması, besin alışverişine izin vermesi sebebiyle çok önemlidir (171). Seramikler kemiğin sağladığı bu poroziteyi en yakın şekilde sağladığı için füzyon cerrahisinde hidroksiapatit, sığır kollajenler, kalsiyum karbonat gibi maddelerle kombine edilerek kullanılmaktadır. Seramikler sadece osteokondüktif özellik sağlar. Ancak dolaylı yoldan osteoindüktif aktiviteyi de desteklediği düşünülmektedir (172). Hidroksiapatit (HA) seramik implantlar ortamda bulunan ve HA için yüzeyinde reseptör taşıyan proteinlere bağlanır ve bu da BMP gibi büyüme faktörlerin o bölgede toplanmasını sağlar. Böylece seramiğin yüzeyinde büyüme faktörleri tarafından oluşan lokal çevre osteoblastik progenitor hücrelerin kemik üretme kapasitesini artırır (113). İmplant edilen seramiğin kemik stabilizasyonuna etkisi yerleştirildiği ortamla doğrudan ilişkilidir. Dekortike edilmeyen alana koyulan seramiğin rezorbe olduğu ve kemik büyümesine katkı sağlamadığı, dekortikasyon yapılan alanda ise kemik korteksinin büyümesinin gerçekleştiği gösterilmiştir (173). Seramikler çoğunlukla posterolateral füzyonlarda, skolyoz cerrahisinde hacim genişletici olarak kullanılmaktadır ve sonuçların etkili olduğunu göstermiştir (174–177). Seramikler kemik greftlerine göre inflamatuvar reaksiyon oluşturmaması, enfeksiyon riskinin çok düşük

olması, sterilizasyonun ve üretiminin değişik şekiller yapılabilmesi gibi avantajları yanında tensil kuvveti ve kırılma direncinin düşük olması da dezavantajları arasındadır (120,178).

2.7.6.2 Kollajen

Tip 1 kollajen kemik matriksin kuru ağırlığının %90' ını oluşturan ana komponenttir. Tip 1 kollajen yeni kemik yapımı ve mineralizasyonu için gerekli elementleri sağlar, hücrelerin migrasyonunu ve hücrelere tutunma desteği sağlayarak osteokonduktif etki gösterir. Kemik yapımına olan katkılarından dolayı füzyon cerrahisinde kullanılabileceği düşünülerek doku mühendisliği ile optimal materyal üretilmeye çalışılmaktadır (113). Kollajenlerin tek başına kullanımında posterolateral füzyonlarda olumsuz sonuçlar elde edilmiştir. Kollajen, kemik grefti içeriğine eklenerek macun kıvamına gelir. Bunun nedeni minerallerin kollajenle karıştırılması sonucu mineralleri daha iyi desteklemesi, ksenogreft kollajenin minimal immunojenitesinin olmasıdır (54).

2.8 VERTEBRA FÜZYON TEKNİKLERİ

Son yıllar teknolojinin gelişmesine paralel olarak füzyon cerrahisine yeni ve farklı cerrahi teknikler eklenmeye çalışılmıştır ve çalışılmaktadır. Hepsinin ortak amacı daha stabil, daha düzgün omurga yapısı elde etmektedir. Omurganın her bölgesinin kendine has biyomekanik özellikleri olması sebebiyle geliştirilen teknikler de her bölgeye özgü olması, beklenen bir durumdur. Aşağıdaki tabloda geçmişte ve günümüzde kullanılmakta olan teknikler yer almaktadır (Tablo 3).

Tablo 3: Füzyon tekniklerinin bölgelere göre gruplandırılması

Servikal	
	Anterior Oksipitoservikal İntervertebral disk aralığı Smith-Robinson Cloward Kafes Odontoid kırıkları Posterior Oksipitoservikal Atlantoaksiyel Gallie, Brooks, Sonntag modifiye Gallie, Magerl Tel ile bağlama İnterspinöz tel Rogers, Rogers'in Whitchill ve Benzel-Kesterso modifikasyonu Bohlman üç tel, Dewar, Cahill-Oblik faset bağlama, Faset bağlama Sublaminar tel Artiküler eklem vidalama Laminoplasti
Torakolomber	

	Posterior Posterolateral Anterior İnterbody füzyon Posterior Transformainal Lateral (transpsoas) Oblik Anterior
--	---

2.8.1 Posterior Füzyon

Omurganın posterior elemanları ile yapılan füzyonudur. Posterior orta hattan girilip paravertebral kaslar sıyrılarak posterior yapılara ulaşılır. Spinöz çıkıntılar, laminalar, dekortike edilip füzyona hazır hale getirilir. Sonrasında otojen greft parçaları yerleştirilir. Stabilizasyon için pedikül vidası tercih edilir (54).

2.8.2 Posterolateral Füzyon

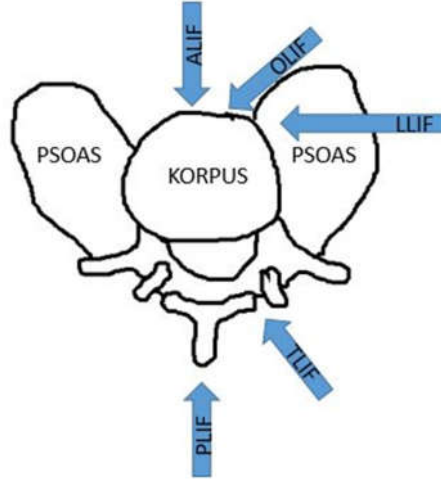
Omurganın posterolateral bölgesi (transvers çıkıntılar arası, intertransvers membran ve buradaki faset eklem) kemik greftleri ile füzyonudur. Posterior elemanların olmadığı durumlarda bile uygulanabilir. Füzyon oranı yüksektir (179). Posterolateral füzyon yapılan alanda hangi bölgenin dekortike edilip kullanılmasına bağlı sonuçlar değişiklik gösterebilir. Faset eklem yüzeyi dar ve birbirine değen kemik miktarı düşük olması sebebiyle psödoartroz olma ihtimali yüksektir. Bu sebeple çoğunlukla posterolateral füzyonlar için intertransvers füzyon tercih edilmektedir. İntertransvers füzyonda vertebra son plak'a dokunulmadığı için buraya yakın kemik iliğinden kaynaklı ağrılarda yetersiz kalabileceği ifade edilmiştir (180).

2.8.3 Anterior Füzyon

Torakolomber bölgede anterior füzyon torakoskopi veya direkt retroperitoneal yaklaşımla yapılır. Korpus eksizyonu gerektirecek patolojilerde korpektomi ve cage implantasyonunda, deformite cerrahilerinde kullanılır. Posterior yaklaşımlara göre ilişkili olduğu vital organlar sebebiyle daha riskli olduğu düşünülmektedir (54).

2.8.4 İnterbody Füzyonlar

İnterbody füzyon iki korpus arasında disk üzerinden yapılan füzyondur. Bugüne kadar 5 farklı yaklaşımla interbody füzyon tanımlanmıştır (Şekil 7).



Şekil 7: Lomber vertebra füzyona farklı yaklaşımlar

2.8.4.1 Posterior İnterbody Füzyon (PLİF)

İntervertebral diske posteriordan ulaşılır. Bilateral faset eklem mediallylerinden laminotomi yapıp dura retrakte edilir. Avantajları, geleneksel bir yöntem olup çoğu cerrahın aşına olduğu yapılarla işlem yapılmaktadır. Sinir kökleri ekspozuru; grefte bağlı yaşanabilecek kanlanma sorunlarını azaltır. Dezavantajları, iyatrojenik yaralanmalara açık, anteriora göre son plakların hazırlanması daha zor, sinir kökleri cerrahi işleminden dolayı oluşabilecek fibrozise açıktır (181–183).

2.8.4.2 Transforaminal İnterbody Füzyon (TLİF)

Posterior füzyon, daha geniş laminektomi, sinir köklerin retraksiyonu gibi işlemler gerektirdiği için bu yapıların yaralanması ve daha sonrasında oluşabilecek fibrozis riski yüksektir. Transforaminal füzyon ile unilateral fasetektomi ve laminektomi ile bu riskler en aza indirilmeye çalışılmıştır (182,183).

2.8.4.3 Anterior İnterbody Füzyon (ALİF)

Anterior retroperitoneal yaklaşım ile diskin tüm yüzeylerine kolayca ulaşp aynı anda implantasyonu da yapılabilir. Ana damarların anatomik yapısından dolayı L4 - 5 ve L5 - S1 seviyelerinde uygulanması daha doğrudur (54,182).

2.8.4.4 Lateral İnterbody Füzyon (LLİF)

Lateral retroperitondan transpsaos koridoru geçilerek diske ulaşılır. T12 den L4 - 5 seviyesine kadar kullanılabilir. Kaudale doğru gidildikçe lomber pleksus anteriora doğru, iliak damarlar laterale doğru kayar ve bu yaklaşımla yaralanma riskleri artabilir (182).

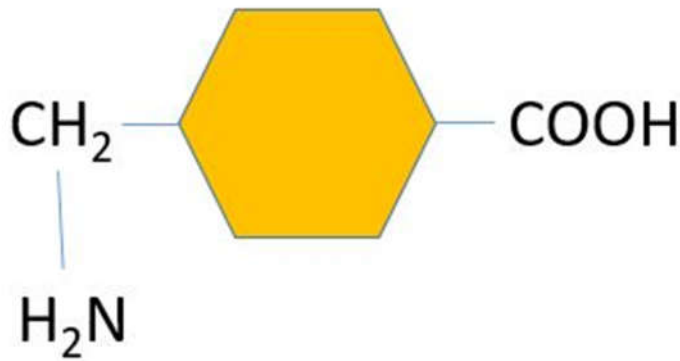
2.8.4.5 Oblik İnterbody Füzyon (OLİF)

Lateral interbody füzyondaki gibi psoas kasının disseke edilip ayrılması gerekmez. Bu yaklaşımla psoas kasının anteriorundan vertebraya ulaşılır. Nöromonitorizasyon psoas kasının anteriorundan açılan koridor ile ulaşıldığı ve nörolojik yapı olmadığından gerekmemektedir (182).

2.9 KANAMA VE TRANEKSAMİK ASİT

İnsanda hasarlanan dokudaki kanama kontrolü için iki ana aşama vardır: Trombosit agregasyonu ve koagulasyon kaskadının oluşumu. Trombosit agregasyonu sonucu oluşan trombosit tıkaçı zayıftır. Kaskad sonrası birbirine aktive eden enzim mekanizmalarıyla oluşan fibrin pıhtısı trombosit tıkaçının üzerini kapatır ve güçlendirir. Oluşan son ürün fibrin, plasmin tarafından parçalanır. İnaktif olan plazminojen fibrin oluşumundan hemen sonra fibrinin lizin kalıntılarına bağlanır. Fibrinin endotel hücrelerden aktive ettiği doku plazminojen aktivatörü (tPA)'nın salınımını tetikleyerek kendisinin parçalanmasının yolunu açar. Plazminojen tPA ile aktif formu plazmine dönüşür ve fibrini d - dimerlerine kadar parçalar (184,185).

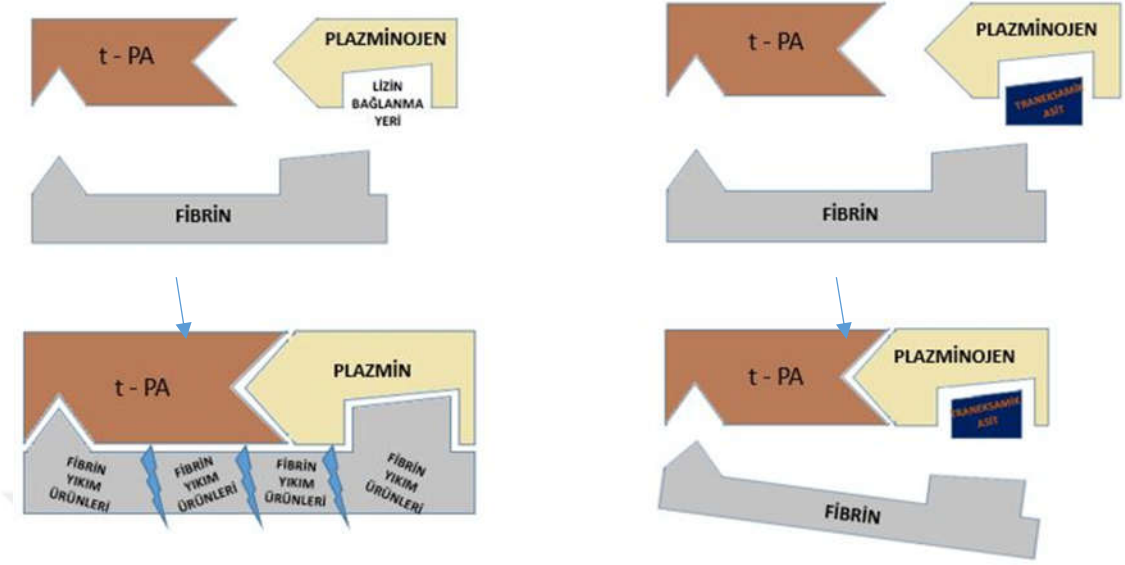
İnsanda kullanılan antifibrinolitik etki gösteren lizin amino asidinden elde edilmiş iki sentetik türev vardır: Traneksamik asit (TA) [4-(aminometil)sikloheksankarboksilik asit] ve epsilon aminokaproik asit (EACA,6-aminoheksanoik asit) (186) (Şekil 8). Traneksamik asitin trans izomeri ilk kez 1964 yılında tanımlanmıştır ve yaklaşık 60 yıldır da cerrahide çeşitli alanlarda çeşitli şekillerde kullanılmaktadır (187).



Şekil 8: Traneksamik asit [4-(aminometil)sikloheksankarboksilik asit] formülü

Traneksamik asitin antifibrinolitik etkisini plazminojenin içerdiği lizin bağlanma yerine yüksek afinite göstermesinden kaynaklıdır. Lizin bağlanma yeri, plazminin fibrine

bağlanıp parçalanmasını sağlar. Fibrine bağlanamayan plazmin fibrinolitik etkisini gösteremez ve fibrin yıkım ürünleri oluşmaz (188) (Şekil 9).



Şekil 9: Plazminojen fibrinolitik etkisi ve traneksamik asitin antifibrinolitik etkisi

Traneksamik asit oral alımda 3 saat içinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Sistemik uygulamada ise (1g iv) %95 inden fazlası idrarda değişmeden atılır (189).

Başka bir çalışmada 10mg/kg iv uygulamada ilacın %30'u ilk saat içinde idrarda görülmüştür. %45'e 3 saat içinde ulaşır ve 24 saatten sonra %90'ı atılmış olur (190,191).

Plazma proteinlerine yaklaşık %3'ü bağlanır, çoğunluğu plazminojene bağlanmıştır. Traneksamik asit BOS, eklem sıvısına, sinovyal membrana geçer (192,193).

Yan etki potansiyeli az da olsa vardır. Birkaç olguda hematüri ve böbrek yetmezliğine yol açtığı bildirilmiştir. Görme bozuklukları ve renkli görmede azalma olabilmektedir (194). Köpeklere uzun süre yüksek doz verildiğinde retina dejenerasyonu yaptığı için birkaç gün yüksek doz kullanılması durumunda hastaya göz kontrolü yapılması gerekebilir (195). Traneksamik asit böbrek klerensi düşük ve kardiyovasküler cerrahi geçiren hastalarda 50 mg/kg gibi yüksek doz verilmesi durumunda kan - beyin bariyerini geçip felç yapabilir (196). Literatürde traneksamik asitin omurga operasyonlarında kanama kontrolünde çalıştığı birçok çalışma mevcuttur (Tablo 4).

Tablo 4: Spinal cerrahilerin kanama kontrolünde lokal traneksamik asitin etkisinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur.

Krohn ve ark.(197)	Lomber omurga – pedikül vidası	30 hasta 16 tTA 13 salin	tTA kan kaybı salin kullanılanlardan %50 daha az
Saberi ve ark.(198)	Unilateral tek seviye laminektomi Bilateral iki seviye laminektomi	100 hasta 50 tTA 50 salin	İlk grupta %53 ikinci grupta %45 oranlarında tTA kullanılanlarda kan kaybı daha az
Ren ve ark.(199)	Posterior lomber spinal füzyon	100 hasta 50 tTA 50 salin	tTA kan kaybı salin kullanılanlardan %44 daha az
Xu ve ark.(200)	Posterior spinal füzyon	120 hasta 40 tTA 40 salin 40 kontrol grubu	tTA kan kaybı %47 daha az

2.10 ANTİ FİBRİNOLİTİK İLAÇLARIN KEMİK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Son yıllarda yapılan çalışmalar fibrin birikiminin, fibrinoliz mekanizmasındaki bozulmaların kemik iyileşme üzerine olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir.

Kırılan kemiğin onarımı intramembranöz ve endokondral ossifikasyon ile yapılır. Kırık onarımı süresince oluşan yeni kemik travma ve hemorajiye sekonder değişen ortamda oluşmaktadır. Fibrin matrisler kemik oluşumunun başlanmasında sağladığı büyüme faktörleri, destek yapısı ve inflamatuvar ile progenitor hücreleri çekmesiyle hayati önem taşımaktadır. Zaten birçok çalışmada fibrin matriksi de içeren kırık hematomunun olabildiğince korunması önerilmektedir (201,202). Ancak fibrin kalıntılarının olması gereken süreden fazla kalması, fibrinolizisin gecikmesi osteoporoz, kırık riskinde artış gibi birçok kemik patolojilerine yol açabilir (203). Firas ve ark. (204) tarafından yapılan invitro çalışmada antifibrinolitik ilaçların osteoblastik farklılaşmayı, kemik mineralizasyonunu

azalttığını göstermiştir. Yuasa ve ark. (205) plazminojenden yoksun farelerde fibrinin birikiminin kemiğin kanlanması ve kaynamasını olumsuz etkilediğini göstermiştir. Aynı çalışmada yetersiz fibrinolizisin enondral ossifikasyonu bozduğunu, bunun da kırık iyileşmesini negatif etkilediği sonucuna varmıştır. Schoenecker ve ark. (206) yaptığı çalışmada fibrinolitik proteazlar osteoblastların büyüme ve farklılaşmasını kontrol ederek kemik yapımının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 DENEY HAYVANLARI VE GRUPLAR

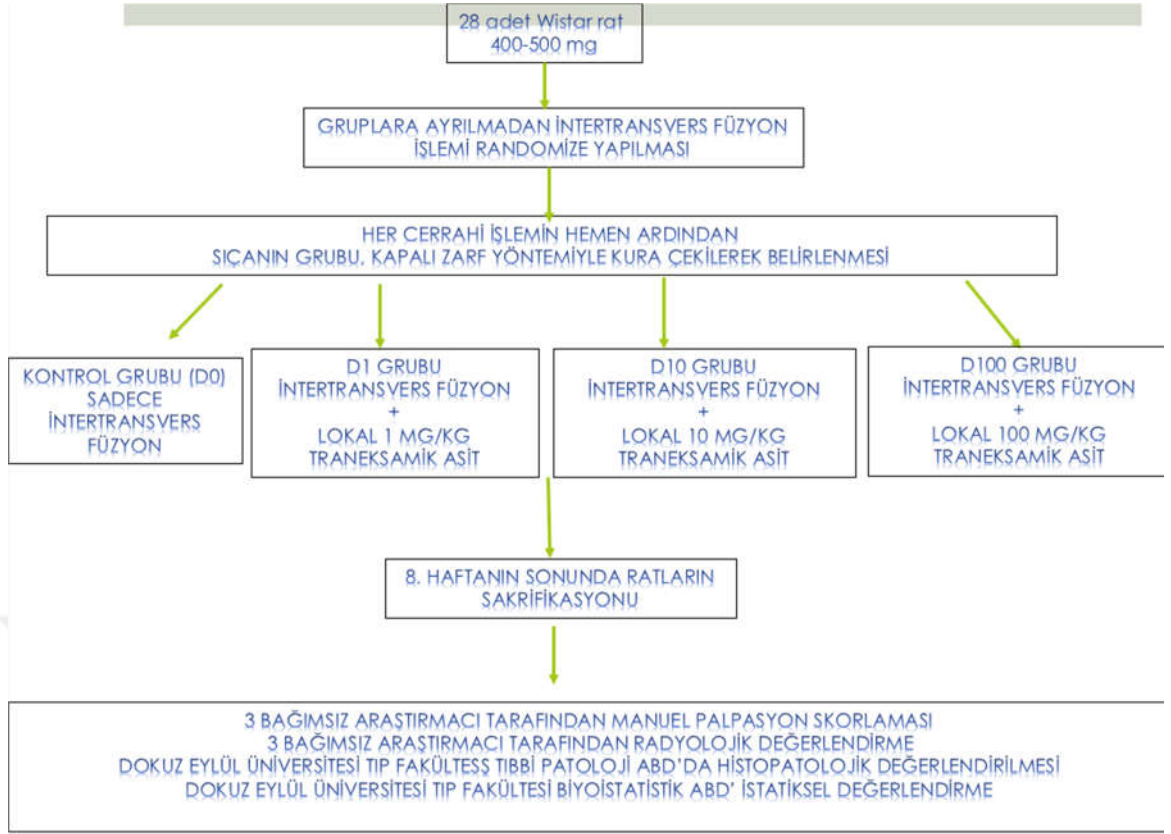
Çalışmamızda 400-500 mg arası sağlıklı, normal motor aktiviteye sahip erişkin erkek Wistar Albino ratlar seçildi. Her grup için 7 rat seçilmesi planlandı ve her kafeste 3-4 tane olacak şekilde ayrıldı. Ancak ratların gruplara ayrılması cerrahi işlem yapıldıktan hemen sonra kapalı zarf usulü ile randomize olarak belirlendikten sonra yapıldı. Ratlar 12 saat aydınlık 12 saat karanlık sikluslar şeklinde yaklaşık 20 derece oda sıcaklığında Dokuz Eylül Üniversitesi Multidisipliner Laboratuvarları Deney Hayvanları Laboratuvarında bakımı, preop ve postop dönemdeki takipleri yapıldı. Beslenmede herhangi bir kısıtlama ve değişikliğe gidilmedi. Kuru pellet yem ve su ile beslenmeleri yapıldı. Ratların kafesleri 3 güne bir temizlendi.

Çalışmanın iş akış şeması Şekil-10 da şema halinde gösterilmiştir. Her grupta 7 tane rat olacak şekilde 4 grup olarak planlanmıştır. Daha önce yapılmış çalışmalarda ratlara uygulanan etkin tTA (Transamin® 100 mg/ml, Teva İlaç, İstanbul) dozları ve toksisite çalışmaları göz önünde bulundurularak etkin dozlar belirlendi ve düşük, orta ve yüksek dozları değerlendirebilmek için 1mg/kg, 10mg/kg ve 100 mg/kg dozları verildi. Gruplar: Kontrol grubu (D0): intertransvers füzyon kontrol grubu (perop tTA uygulanmayan grup); 2.grup (D1): İntertransvers füzyon işlemi ve 1 mg/kg tTA uygulanan grup; 3. Grup (D10): İntertransvers füzyon işlemi ve 10 mg/kg tTA uygulanan grup; 4. Grup (D100): İntertransvers füzyon işlemi ve 100 mg/kg tTA uygulanan grup olarak belirlendi (207–212).

8. hafta sonunda hayvanlar sakrifiye edilip oluşturulan deneysel füzyon radyolojik, manuel palpasyon ve histopatolojik olarak her bir rat için ayrı ayrı değerlendirildi ve gruplar arası istatistiksel olarak karşılaştırılması yapıldı.

3.2 ETİK KURUL ONAY

Ratlar üzerinde yapılan intertransvers füzyon deneysel çalışması traneksamik asitin farklı dozlarda etkisi araştırılması planlanmıştır. Bu amaçla Dokuz Eylül Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarından temin edilen 28 adet Wistor Albino cinsi rat, 08 mayıs 2019 tarihinde 19/2019 protokol numara ile Dokuz Eylül Üniversitesi Multidisiplin Laboratuvarı Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onayı alınmıştır. Karar Ek-1 ' de yer almaktadır.



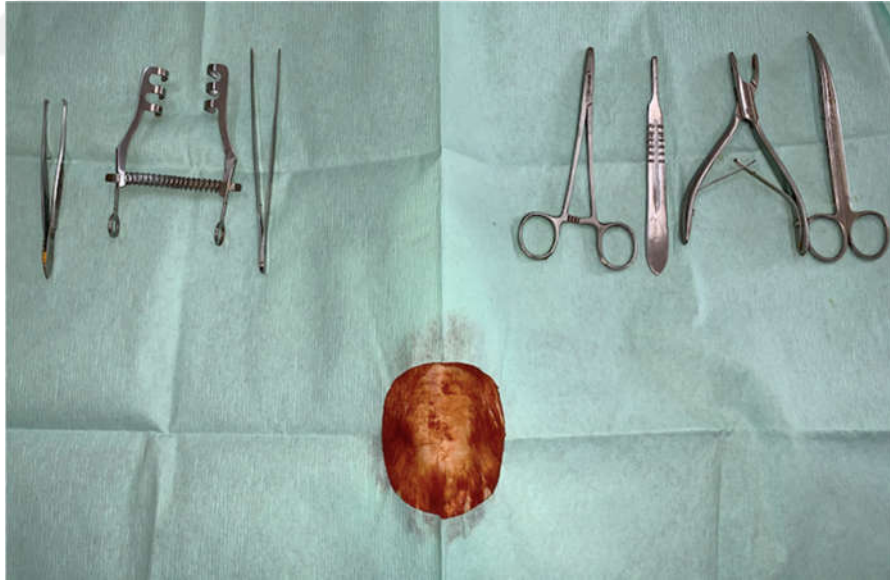
Şekil 10: İş akış şeması

3.3 CERRAHİ İŞLEM

Ratlar tartıldıktan sonra uygun dozda anestezi madde (Ketamin (Ketalar, Pfizer) 50 mg/kg dozunda ve Ksilazin (Alfazyne, Egevet, İstanbul) 5 mg/kg dozunda, intraperitoneal uygulandı. İnsizyondan 30 dk önce preoperatif 50 mg/kg seftriakson (Rocephin, Roche, İstanbul) profilaktik antibiyoterapi olarak verildi (213). Yeterli anestezi ve sedasyona ulaşıldıktan sonra rat prone pozisyona alınıp cerrahi saha (omurga) traşlandı (Resim 1). Ardından opere edilecek alan polivinilpirolidon iyot (Polividon-iyot) 10 % (Batticon ® , Adeka, İstanbul) ile temizlenip steril delikli örtü ile örtüldü ve steril cerrahi aletler operasyon sahasına yerleştirildi (Resim 2).



Resim 1: Prone pozisyon ve cerrahi saha temizliği



Resim 2: Cerrahi sahanın hazırlığı ve steril örtünün yerleştirilmesi

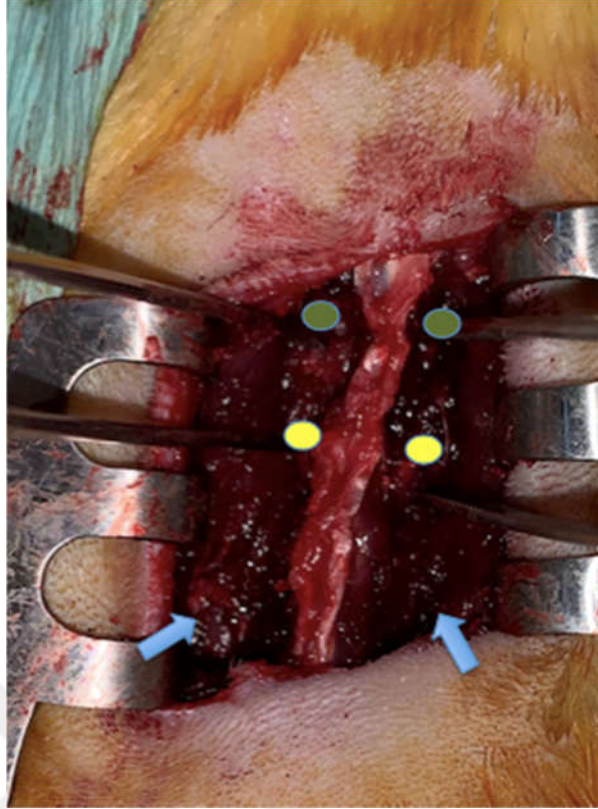
İnterskapuler mesafe referans alınarak prone pozisyonda L1 -L5 seviyesinde orta hatta ortalama 4 cm cilt insizyon sonrası cilt altına geçildi (Resim 3).



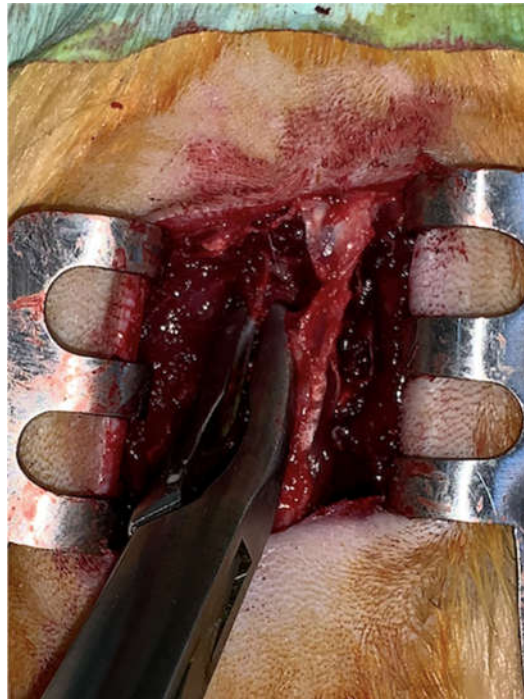
Resim 3: İnsizyon sonrası cilt altı doku geçilmiş ve fasya görülmektedir.

Fasya geçilip paravertebral kaslar sıyrıldı. Her iki iliak kanatın posterioru greft alacak şekilde ve L4 - 5 vertebranın transvers çıkıntıları dekortike edilebilecek şekilde yumuşak doku ve kaslardan sıyrıldı (Resim 4).

L4 ve L5 vertebralara ulaşıldıktan sonra intertransvers bölgeler 1 mm genişliğindeki Kerrison Rongeur ile dekortike edilerek dekortikasyon işlemi noktasal kanama odakları görülünceye kadar sürdürüldü (Resim 5).

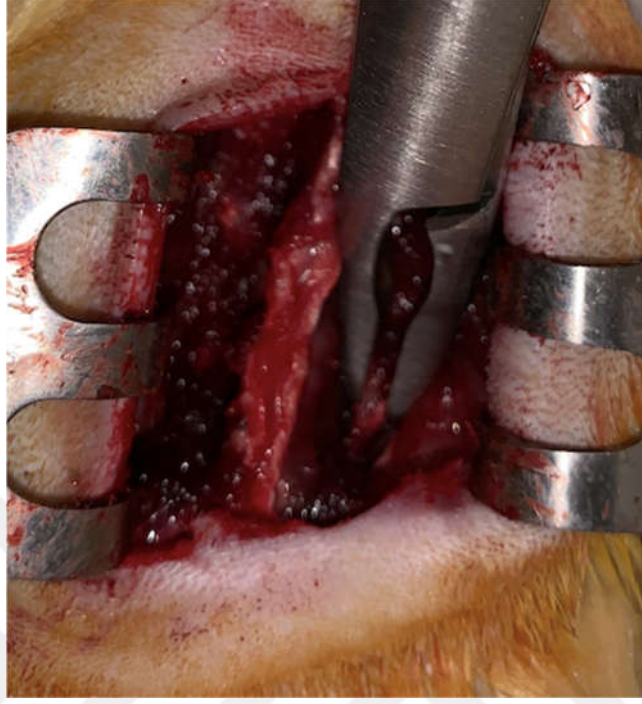


Resim 4: Paravertebral kaslar sıyrıldıktan sonra iliak kanat posterioru ve L4, L5 transvers çıkıntıların ortaya konulması. Ok ile gösterilenler greftin alınacağı iliak kanat posterioru; sarı renkli çember L5 transvers çıkıntıyı, yeşil renkli çember L4 transvers çıkıntıyı temsil etmektedir

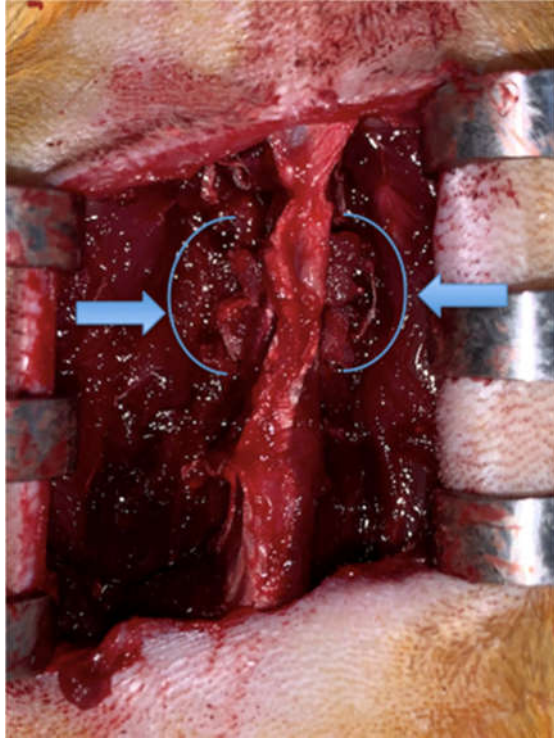


Resim 5: Kerrison Rongeur ile transvers çıkıntı dekortikasyonu

Her iki tarafta dekortikasyon işlemi tamamlandıktan sonra iliak kanattan otogreft alındı (Resim 6). Alınan greftler füzyon alanına yerleştirildi (Resim 7).



Resim 6: İliak kanattan kemik greftinin alınması



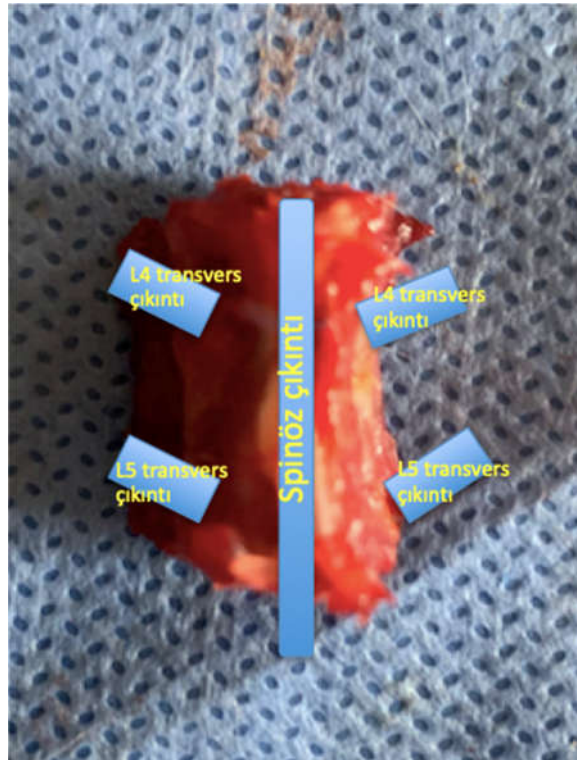
Resim 7: İliak kanattan alınan greftlerin intertransvers aralığı yerleştirilmiş hali
(Greftler ok ile gösterilmiştir)

Gruplar, otogreftlerin füzyon alanına yerleştirilmesinin hemen ardından kapalı zarf usulü randomizasyonla belirlendi. Böylece cerrahi işlemin gruplara göre oluşturabileceği biasın önüne geçilmesi amaçlanmıştır.

Sonrasında omurga, anatomisine uygun paravertebral kaslar, fasya; emilebilen sütürlerle (Vicryl 4/0), cilt ise subkutiküler kontinü emilebilen dikişle (Vicryl 2/0) sütüre edildi.

Pansuman sonrası cerrahi alan postoperatif polivinilpirolidon iyot (Polividon-iyot) 10 % (Batticon ® Adeka, İstanbul) ile temizlenip işleme son verildi. Sonrasında ratlar derlenme odasında takip edildi.

Her 4 gruptaki ratlara 8. hafta sonunda sedasyon altında radyolojik incelemeleri yapıldı. Sonrasında sakrifikasyon için Xysilazine HCL (Rompun®, Bayer, İstanbul) 5 mg/kg, 25 mg/kg intraperitoneal ketamin (Ketalar® Eczacıbaşı, İstanbul) ile genel anestezi indüksiyonu yapıldı (213). Tam anestezi sağlandıktan sonra 75-100 mg/kg sodyum tiyopental (Pental®, I.E Ulagay, İstanbul) ile intraperitoneal uygulanarak sakrifikasyon gerçekleştirilip sonrasında cilt insizyonu ve cilt altı diseksiyonu yapılarak omurga çevresindeki lumbosakral fasya ile kaslar korundu. Lomber vertebra çevre kas dokusundan sıyrılarak proksimal ve distalinden kesilip endblok olarak çıkarıldı (213) (Resim 8).



Resim 8: Blok halinde çıkartılan omurga

3.4 PALPASYON, RADYOLOJİK VE HİSTOPATOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRME

3.4.1 Radyolojik Değerlendirme

Radyolojik inceleme Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan Selenia® Dimensions® Mammography System Hologic, Massachusetts, USA mamografi cihazı ile yapıldı (Resim 9). Ratların anestezipleri (Ketalar® Eczacıbaşı, İstanbul) 50 mg/kg dozunda verildikten sonra supin pozisyonda cihaza alınıp lomber ön arka grafilere çekildi (Resim 10). Görüntülemelerin değerlendirilmesi ve grupların birbiriyle karşılaştırılması amacıyla daha önceden yapılmış bir skora (214) (Tablo 5). 4 araştırmacı (2 radyoloji öğretim üyesi, 1 ortopedi ve travmatoloji öğretim üyesi, 1 ortopedi ve travmatoloji araştırma görevlisi) tarafından bağımsız – kör olarak dijital ortamda (SECTRA) üzerinden değerlendirildi. Tüm araştırmacılar ratların radyolojik görüntülerini değişik sıralam ile 1 ay sonra tekrar değerlendirdi.

Tablo 5: Radyografik skora

Skor	Kriterler
0	Kemik kitlesi yok
1	Sadece tek tarafta kemik kitlesi
2	Bilateral radyolüsens kemik kitlesi
3	Tek tarafta radyolüsens olan bilateral kemik kitlesi
4	Radyolüsens olmayan bilateral intertransvers kemik kitlesi



Resim 9: Rat supin pozisyonda radyolojik grafinin çekilmesi



(a)

(b)

(c)

(d)

Resim 10: Ratların radyolojik görüntülemesi (a) Kontrol grubu (b) D1 grubu (c) D10 grubu (d) D100 grubu. Oklar ile gösterilen alanlar intertransvers aralıktaki füzyone olmuş kemikleri göstermektedir.

3.4.2 Manuel Palpasyon Değerlendirmesi

Ratların sakrifikasyonu sonrası eski cilt insizyonundan kesi yapıldı, paravertebral kaslar sıyrılıp füzyon yapılan alan ve bir alt bir üst vertebraı disseke edilerek açıldı. Ardından 3 ortopedi ve travmatoloji araştırma görevlisi tarafından birbirinden bağımsız ve ratların hangi gruptan olduğunu bilmeden daha önce kullanılan skorum sistemi üzerinden değerlendirmesi istendi (215) (Tablo 6). Öncelikle füzyon seviyesinin bir alt ve bir üstün palpasyonu yaptırılıp sonrasında asıl füzyon yapılan bölgenin hareketine göre araştırmacılarđan skorlamada belirtilen puanı vermesi istendi.

Tablo 6: Manuel palpasyon skoruması

Skor	Kriter
0	Füzyon yapılmayan diğeri seviyeyle aynı hareket var
1	Füzyon yapılmayan diğeri seviyelere göre hareket azalmış
2	Füzyon yapılmayan diğeri seviyelere göre hareket yok

3.4.3 Histopatolojik Değerlendirme

Ratların manuel palpasyonu ardından füzyon yapılan seviyeler endblok çıkartıldı. Elde edilen kemik doku örnekleri %10'luk formalin solüsyonunda 24 saat fikse edildi. Daha sonra %20'lik formik asit içinde 48-72 saat süre ile dekalsifiye edildi. Dekalsifiye olan doku örnekleri doku takip cihazlarında otomatik olarak işleme alındı ve parafin içine gömülerek bloklandı. Bu bloklardan mikrotom ile 5 - 6 mikron kalınlığında ardışık 4 - 8 kesit alınarak hematoxilen & eosin ile boyandı. Bu kesitlerde kortikal kemik, trabeküler kemik ve ilik alanlarında görülen değişiklikler Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi tarafından gruplar hakkında daha önceden bilgilendirme yapılmadan Heiple'nin Modifiye Lane ve Sandhu Skoruması (216)'na uygun olarak derecelendirildi (Tablo 7).

Tablo 7: Heiple'nin Modifiye Lane ve Sandhu Histolojik Sınıflaması

Union	
Yok	0
Fibroz union	1
Osteokondral union	2
Kemik union	3
Tamamen reorganize olmuş	4
Spongioz	
Tamamen rezorbe olmuş, bağ dokusu yerini almış	0
Büyük kısmı rezorbe	1
Kısmi rezorbe	2
Osseöz hücre aktivitesi yok	3
Yeni kemiğin erken apozisyonu	4
Yeni kemiğin aktif apozisyonu	5
Spongioz kemiğin büyük çoğunluğunun reorganizasyonu	6
Spongioz kemiğin tamamen reorganizasyonu	7
Kemik İliği	
Ölü	0
Fibrinöz materyal yerini almış	1
Yeni fibroz doku	2
İliğin 2/3'ünün yerini yeni doku almış	3
Olgun kemik iliğinin en az ¼ kısmı oluşmuş	4
Yetişkin tip yağlı ilik	5
	6
Kompakt	
Yok	0
Görölmeye başlamış	1
Oluşum yolunda	2
Tamamen oluşmuş	3
Maksimum toplam skor	24

3.4.4 İstatistiksel Değerlendirme

Tanımlayıcı istatistiksel analizde verilerin dağılım özelliği gruplara göre parametrik koşullar sağlanıyorsa ortalama ve sapma ile; parametrik koşullar sağlanmıyorsa ortanca, minimum, maksimum değer ile veriler sunulmuştur. Gruplardaki n sayısı düşük olduğu için minimum, maksimum, ortanca değerlerin eşit olduğu gruplarda farkı gösterecek şekilde sıra değer ortalamaları da tanımlayıcı olarak sunulmuştur.

Analitik değerlendirmede skorların toplamalarının gruplara göre farkını değerlendirirken üç ve üzeri grup karşılaştırmasında nonparametrik koşullar sağlandığı için Kruskal Wallis test uygulanmıştır. Fark bulunan durumda farkın hangi gruptan kaynaklandığını test etmek için de eşli karşılaştırma testi dunn teoremine dayalı olarak nonparametrik bir şekilde gerçekleştirildi. Manuel palpasyon ve radyolojik skorlamalarında gözlemciler arası uyumu ve gözlemci içi uyumu kontrol etmek için korelasyon analizlerinden yararlanıldı. Gözlemciler arası uyum için Spearman korelasyon katsayısı analizi olarak uygulandı. Gözlemci içi tutarlılık için tekrarlı değerlendirmelerin intrakorelasyon katsayısı (ICC) kullanılarak değerlendirme yapıldı. Tüm analitik değerlendirmelerde hata payı $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Tüm hayvanlar cerrahi işlem sonrası sağ kaldı. Herhangi bir nörolojik defisit görülmedi. 8 haftalık operasyon sonrası dönemde yara yeri enfeksiyonu, ölümü veya verilen ilaca bağlı komplikasyon görülmedi. 8. haftanın sonunda hayvanlara önce anestezi altında radyolojik inceleme yapıldı. Direkt grafi çekimi için verilen anesteziye bağlı kontrol grubundan 2 rat işlemten sonra öldü. Palpasyon ve histopatolojik incelemeye toplamda 26 hayvan ile devam edildi. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi ve gruplar arasındaki ilişki incelendi. Bu sayılar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar verdiği için çalışmaya başka rat eklenmedi.

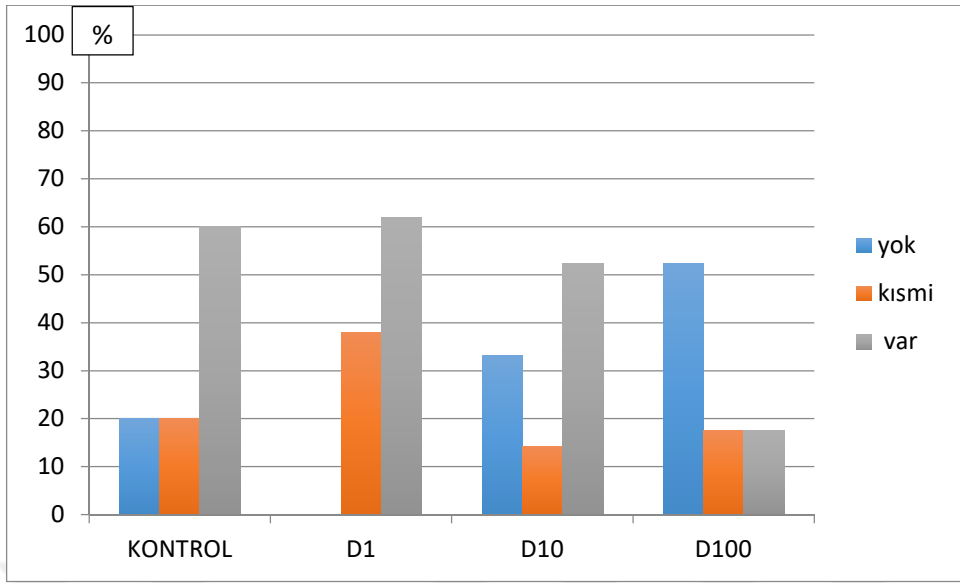
4.1 MANUEL PALPASYON BULGULARI

Palpasyon değerlendirmesi birbirinden bağımsız ve hangi grubu palpe ettiğini bilmeyen 3 ortopedi ve travmatoloji araştırma görevlisi tarafından daha önce tanımlanmış skorlamaya göre yapıldı (215). Füzyon durumu gruplara göre “0=yok” “1=kısmi” “2=var” olarak kategorize edilerek gruplara göre değerlendirildi. Üç araştırmacının palpasyon skorlarının kategorizasyonu sonrası grup içindeki yüzdelere göre değerlendirildiğinde kontrol grubunda füzyon yok (%20), füzyon kısmi (%20), füzyon var (%60), D1 grubunda füzyon yok (%0), füzyon kısmi (%38,1), füzyon var (%61,9), D10 grubunda füzyon yok (%33,3), füzyon kısmi (%14,3), füzyon var (%52,4), D100 grubunda füzyon yok (%52,4), füzyon kısmi (%14,3), füzyon var (%33,3) olarak bulundu. Füzyon varlığının kontrol ve D1 grubunda benzer sıklıkta olduğu (%60 ve %61,9) D10 ve D100 grupları arasında daha azalmış bir sıklıkta füzyon varlığı olduğu saptandı (Tablo 8) (Şekil 11).

Tablo 8: Deney gruplarına göre füzyon durumunun gruplandırılması

GRUP	FÜZYON			p*
	YOK n (%) *	KİSMİ n (%)*	VAR n (%) *	
KONTROL	3 (20.0)	3 (20.0)	9 (60.0)	0.002
D1	0 (0.0)	8 (38.1)	13 (61.9)	
D10	7 (3.3)	3 (14.3)	11 (52.4)	
D100	11 (52.4)	3 (14.3)	7 (33.3)	

* χ^2



Şekil 11: Palpasyon skorunun gruplara göre grafiksel gösterimi

Gruplardaki sıklıkların bu kategorizasyona göre farklı olduğu saptandı ($p=0,002$). Ancak 3x4 çapraz tablo düzeneğinde bu farkın nereden kaynaklandığını yorumlamak güçtür. Bu nedenle kontrol grubu çıkarılarak uygulama grupları arasında farklılık olup olmadığı tekrar aşağıdaki tabloda kontrol edildi (Tablo 9).

Tablo 9: İlaç uygulanan gruplara göre füzyon durumunun gruplandırılması

GRUP	FÜZYON			p*
	YOK n (%) *	KISMİ n (%)*	VAR n (%)*	
D1	0 (0)	8 (38,1)	13 (61,9)	0.002
D10	7 (33,3)	3 (14,3)	11 (52,4)	
D100	11 (52,4)	3 (14,3)	7 (33,3)	

* χ^2

Gruplardaki sıklıkların kategorizasyonunda farklılık saptandı ($p=0,002$). Her gruptaki füzyon varlığı yukarıdaki gruplamaya göre D1 grubundan D100 grubuna doğru azaldığı görülmekte ve bu farkın da en düşük grup olan D100 grubundan kaynaklandığı öngörülerek öncelikle bu grup çıkarılarak D1 ve D10 grupları arasında fark istatistiksel olarak kontrol edildi (Tablo 10).

Tablo 10: D1 ve D10 gruplarının füzyon kategorilerine göre karşılaştırılması

GRUP	FÜZYON			p*
	YOK n (%) *	KİSMİ n (%) *	VAR n (%) *	
D1	0 (0)	8 (38,1)	13 (61,9)	0.009
D10	7 (33,3)	3 (14,3)	11 (52,4)	

* χ^2

D100 grubu çıkartıldığı zaman tekrar farklılık saptandı ve tüm uygulama grupları arası anlamlı fark saptandı (p=0,009). Yüzde dağılımları benzer olan kontrol ve D1 grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olup olmadığı kontrol edildi ve kontrol grubu ile D1 grubunun füzyon kategori gruplarına göre dağılımları benzer olduğu saptandı (p=0.322) (Tablo 11).

Tablo 11: Kontrol ve D1 gruplarının füzyon kategori gruplarına göre dağılımlarının karşılaştırılması

GRUP	FÜZYON			p*
	YOK n (%) *	KİSMİ n (%) *	VAR n (%) *	
KONTROL	3 (20.0)	3 (20.0)	9 (60.0)	0.322
D1	0 (0.0)	8 (38.1)	13 (61.9)	

* χ^2

Gözlemciler arası uyum Spearman's rho korelasyon katsayı gücüne ve anlamlılık düzeyine göre araştırmacılar arası tutarlılık kuvvetli bulundu (p=0,83) (Tablo 12).

Tablo 12: Gözlemciler arası tutarlılık

	Korelasyon katsayısı (rho)	p*
1.-2. Araştırmacı	0,883	
1.-3. Araştırmacı	0,830	
2.-3. Araştırmacı	0,834	

*Spearman korelasyon analizi

Çalışmaya katılan tüm araştırmacıların her bir rat için verdiği palpasyon skorları gruplara göre Ek – 2’de tablolar halinde gösterildi (Tablo 24 - 26).

4.2 RADYOLOJİK BULGULAR

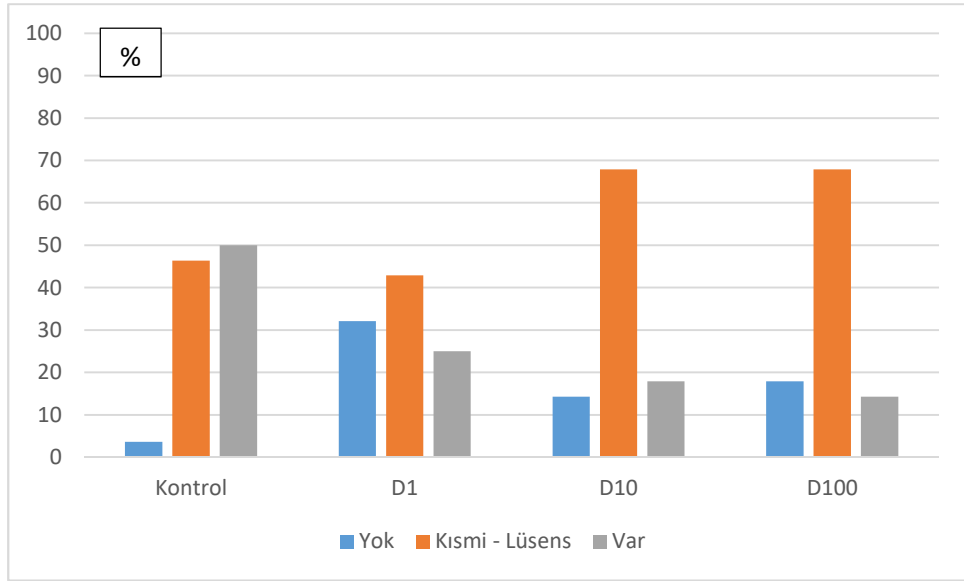
Çalışmaya katılan 28 adet ratın tamamına daha önceden Curylo ve ark. (214) tarafından tanımlanmış skorlamaya göre 8. haftada anestezi altında mamografi ile görüntüleme yapıldı. Grafiler SECTRA sistemi üzerinden iki radyoloji anabilimdalı öğretim üyesi, bir ortopedi ve travmatoloji anabilimdalı öğretim üyesi ve bir ortopedi ve travmatoloji araştırma görevlisi tarafından 1 ay arayla iki defa skorlandı ve araştırmacılar arası / araştırmacı içi uyuma bakıldı. Gözlemcilere ikinci skorlama için ratların numaraları, randomize olarak tekrar sıralanıp verildi.

Füzyon durumu radyolojik skorlara göre 0 puan alanlar “yok”, 1-2 puan alanlar “kısmi lüsens”, 3-4 puan alanlar “var” olarak kategorize edilerek gruplara göre değerlendirildi. Üç araştırmacının radyoloji skorlarının kategorizasyonu sonrası grup içindeki yüzdelere göre değerlendirildiğinde 1. skorlama sonuçlarında kontrol grubunda füzyon yok (%10,7), füzyon kısmi - lüsens (%53,6), füzyon var (%35,7), D1 grubunda füzyon yok (%32,1), füzyon kısmi-lüsens (%60,7), füzyon var (%7,1), D10 grubunda füzyon yok (%21,4), füzyon kısmi-lüsens (%64,3), füzyon var (%14,3), D100 grubunda füzyon yok (%21,4), füzyon kısmi-lüsens (%53,6), füzyon var (%20,5) olarak bulundu (Tablo 13) (Şekil 12).

Tablo 13: Deney gruplarının radyolojik grafilerin 1. değerlendirmeye göre füzyon durumunun gruplandırılması

GRUP	RADYOLOJİ			p*
	YOK n (%)*	KİSMİ- LÜSENS n (%)*	VAR n (%)*	
KONTROL	3 (10,7)	15 (53,6)	10 (35,7)	0,133
D1	9 (32,1)	17 (60,7)	2 (7,1)	
D10	6 (21,4)	18 (64,3)	4 (14,3)	
D100	6 (21,4)	15 (53,6)	7 (25)	

* χ^2



Şekil 12: 1. Radyoloji skorlarının gruplara göre grafiksel gösterimi

1. değerlendirmede füzyon varlığı kategorize edilen gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p=0,133$). Füzyon varlığı yüzdesi D1 grubundan D100 grubuna doğru artış göstermektedir. 4 x 3 tablo gruplarında farklılık tespitinin güç olması sebebiyle bu üç grup tekrar kendi arasında değerlendirildi (Tablo 14).

Tablo 14: İlaç uygulanan grupların radyolojik grafiplerin 1. değerlendirme için kategori gruplarına göre dağılımlarının karşılaştırılması

GRUP	RADYOLOJİ			p*
	YOK n (%)*	KİSMİ-LÜSENS n (%)*	VAR n (%)*	
D1	9 (32,1)	17 (60,7)	2 (7,1)	0,091
D10	6 (21,4)	18 (64,3)	4 (14,3)	
D100	6 (21,4)	15 (53,6)	7 (25)	

* χ^2

Gruplardaki sıklıkların kategorizasyonunda farklılık saptanmadığı ($p=0,091$) için gruplar kendi içlerinde birbirleriyle eşleştirilerek fark olup olmadığına bakılmadı.

Gözlemciler arası uyum Spearman's rho korelasyon katsayı gücüne ve anlamlılık düzeyine göre araştırmacılar arası tutarlılık düşük - orta bulundu (Tablo 15).

Tablo 15: Gözlemciler arası tutarlılık

	Korelasyon katsayısı (rho)	p*
1.-2. Araştırmacı	0,613	
1.-3. Araştırmacı	0,187	
1.-4. Araştırmacı	0,432	
2.-3. Araştırmacı	0,384	
2.-4. Araştırmacı	0,558	
3.-4. Araştırmacı	0,592	

*Spearman korelasyon analizi

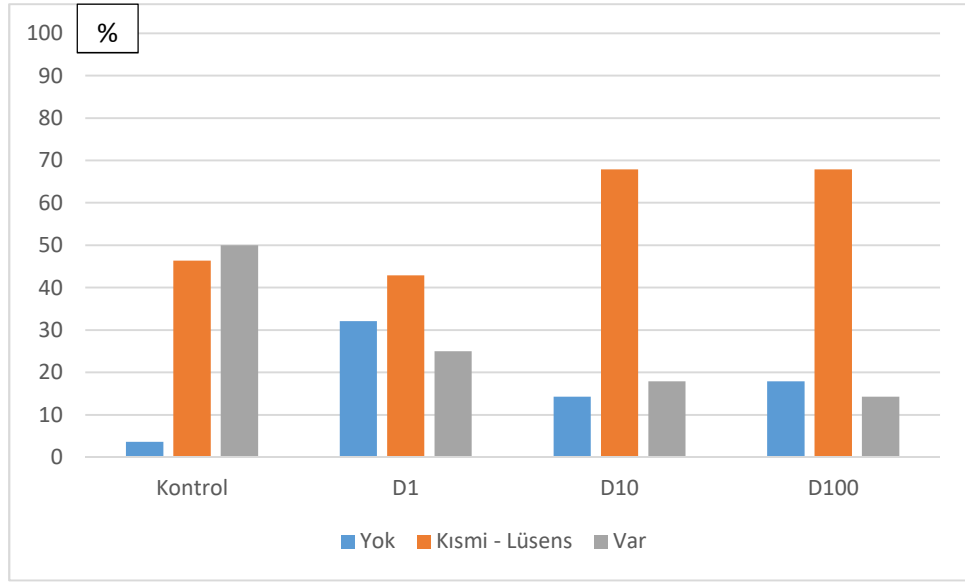
Araştırma yöntemi olarak gözlemcilere ikinci skarlama için ratların numaraları, randomize olarak tekrar sıralanıp grafler ile tekrar skarlama yapıldı.

2. skarlama sonuçlarında kontrol grubunda füzyon yok (%3,6), füzyon kısmi-lüsens (%46,4), füzyon var (%50), D1 grubunda füzyon yok (%32,1), füzyon kısmi-lüsens (%42,9), füzyon var (%25), D10 grubunda füzyon yok (%14,3), füzyon kısmi-lüsens (%67,9), füzyon var (%17,9), D100 grubunda füzyon yok (%17,9), füzyon kısmi-lüsens (%67,9), füzyon var (%14,3) olarak bulundu (Tablo 16) (Şekil 13).

Tablo 16: Deney gruplarının radyolojik graflerin 2. değerdendirmeye göre füzyon durumunun gruplandırılması

GRUP	RADYOLOJİ			p*
	YOK n (%) *	KİSMİ- LÜSENS n (%) *	VAR n (%) *	
KONTROL	1 (3,6)	13 (46,4)	14 (50)	
D1	9 (32,1)	12 (42,9)	7 (25)	0,007
D10	4 (14,3)	19 (67,9)	5 (17,9)	
D100	5 (17,9)	19 (67,9)	4 (14,3)	

* χ^2



Şekil 13: 2. Radyoloji skorlarının gruplara göre grafiksel gösterimi

2. değerlendirmede füzyon varlığı kategorize edilen gruplar arasında farklılık saptandı ($p=0,007$). Füzyon varlığı yüzdesi D1 grubundan D100 grubuna doğru azalış göstermektedir. 4x3 tablo gruplarında farklılık tespitinin güç olması sebebiyle bu üç grup tekrar kendi arasında değerlendirildi (tablo 17).

Tablo 17: İlaç uygulanan grupların radyolojik grafiplerin 2. değerlendirme için kategori gruplarına göre dağılımlarının karşılaştırılması

GRUP	RADYOLOJİ			p*
	YOK n (%) *	KİSMİ -LÜSENS n (%)*	VAR n (%) *	
D1	9 (32,1)	12 (42,9)	7 (25)	0,27
D10	4 (14,3)	19 (67,9)	5 (17,9)	
D100	5 (17,9)	19 (67,9)	4 (14,3)	

* χ^2

Gruplardaki sıklıkların kategorizasyonunda farklılık saptanmadı ($p=0,27$). Bu sebeple gruplar kendi içlerinde birbirleriyle eşleştirilerek fark olup olmadığına bakılmadı.

Gözlemciler arası uyum Spearman's rho korelasyon katsayı gücüne ve anlamlılık düzeyine göre araştırmacılar arası tutarlılık orta yüksek bulundu (Tablo 18).

Tablo 18: 0. ve 1. ay skorlamada gözlemciler arası tutarlılık

	Korelasyon katsayısı (rho) (1)	Korelasyon katsayısı (rho) (2)	p*
1.-2. Araştırmacı	0,613	0,662	
1.-3. Araştırmacı	0,187	0,625	
1.-4. Araştırmacı	0,432	0,725	
2.-3. Araştırmacı	0,384	0,456	
2.-4. Araştırmacı	0,558	0,640	
3.-4. Araştırmacı	0,592	0,560	

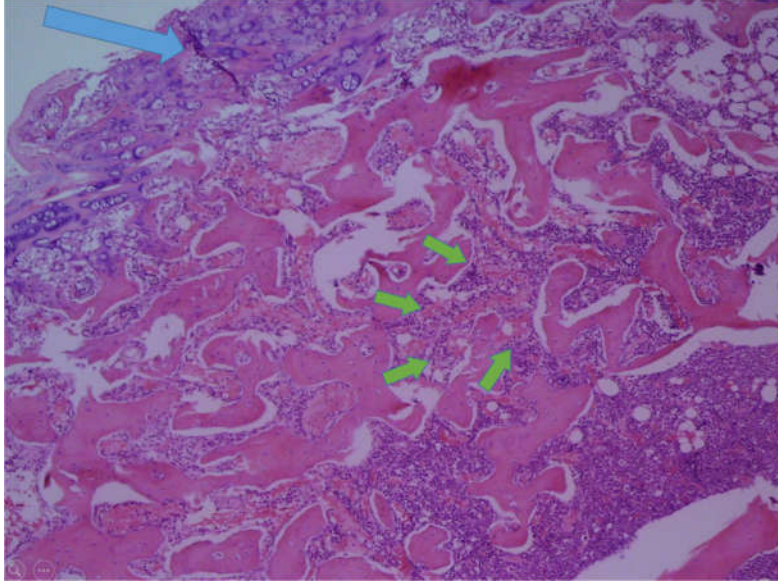
*Spearman korelasyon analizi

Araştırmacıların kendi içlerindeki uyumluluğu ilk ve son değerlendirme sonuçlarına göre karşılaştırıldı. Cronbach'ın alfa güvenirliğine göre 1. araştırmacının iç uyumu ICC=0,790, 2. araştırmacının ICC=0,699, 3. araştırmacının ICC=0,599, 4. araştırmacının ICC=0,613 bulundu.

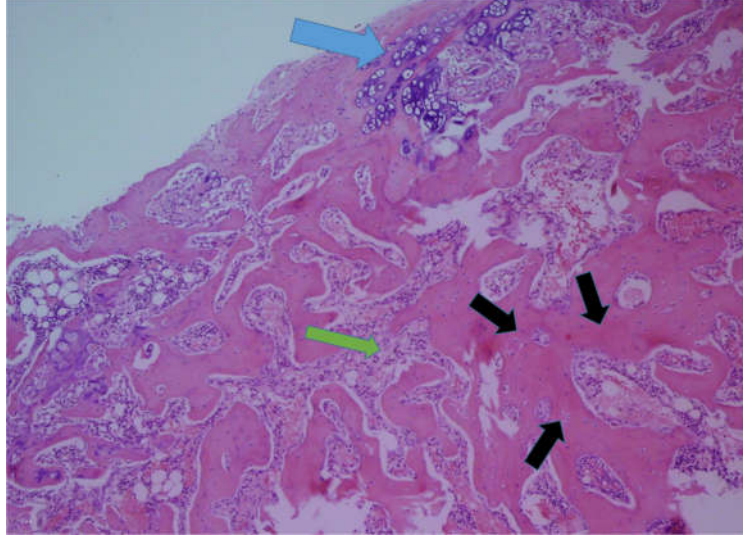
Çalışmaya katılan tüm araştırmacıların her bir rat için verdiği radyoloji skorları gruplara göre Ek – 3'te tablolar haline getirildi (Tablo 27-30). Çekilen tüm grafler ratların grupları belirtilerek Ek – 4'e eklenmiştir (Resim 15-18).

4.3 HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

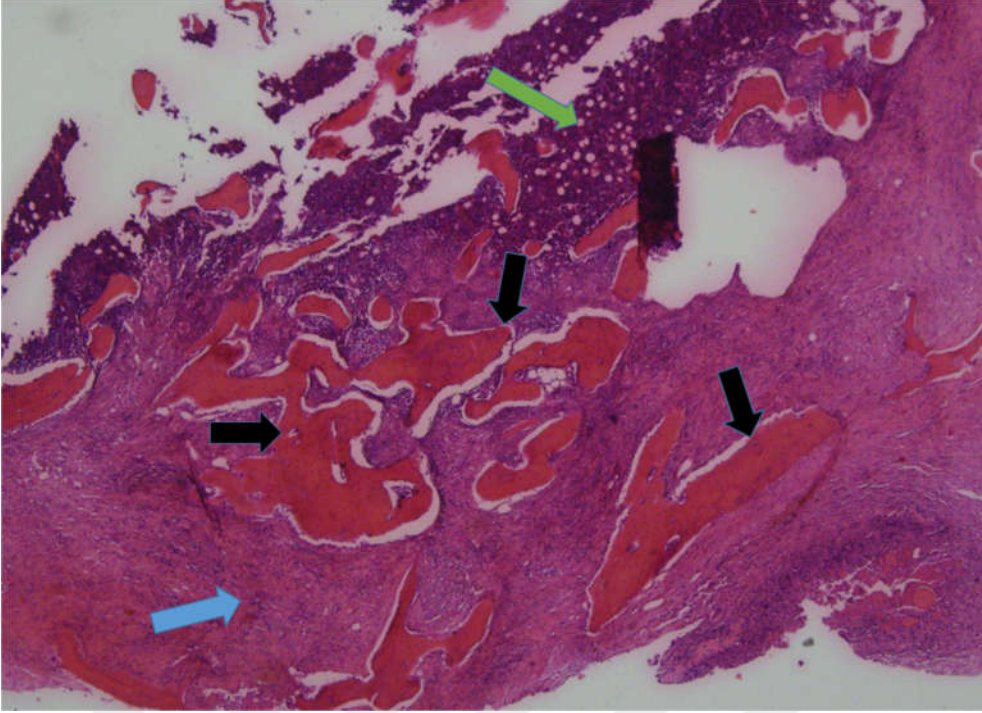
Çalışmaya katılan 26 adet ratın füzyonlarının histopatolojik incelemeleri ışık mikroskopu altında değerlendirildi (Resim 11- 14). Alınan görüntüler ışığında histopatolojik incelemeler 8. haftada Heiple'nin Modifiye Lane ve Sandhu Skorlaması (216) kemik greftlerin kaynamasını değerlendirildiği skorlama sonuçlarına göre gruplar arası istatistiksel açıdan değerlendirildi. Heiple'nin histolojik skorlama puan toplamalarının grup içi ortalamaları kontrol grubu 17,2, D1 grubu 18,7, D10 grubu 16,3 ve D100 grubu 17,6 bulundu. Çalışmaya katılan ratlara patoloji uzmanı tarafından Heiple'nin skorlamasına göre verilen puanlar Ek – 5'te tablolar haline getirildi (Tablo 31-34).



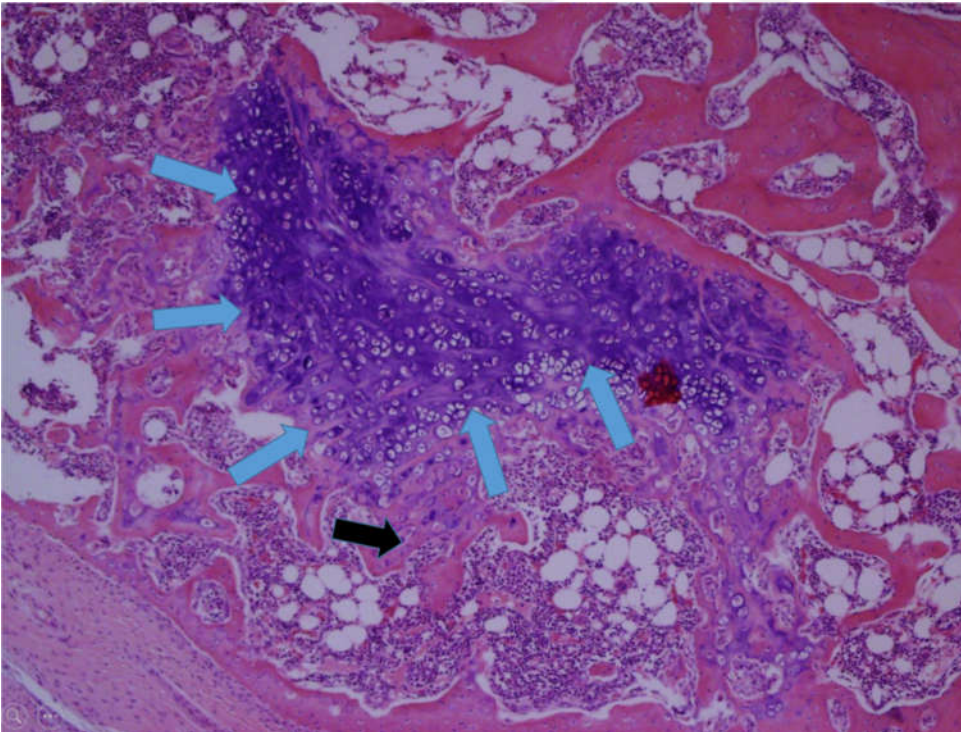
Resim 11: Union açısından 4 puan almış bir örnek. Kemik ve kıkırdak yapımı alanları ile intertrabeküler alanlarda ilik dokusu (H&E, X40). Mavi ok ile gösterilen alan kondrosit hücrelerin ağırlıkta olduğu kondrojenik kıkırdak iyileşme alanı. Yeşil oklar ile gösterilen alanlar trabeküler kemikler hematopoetik hücreler içermekte ve birbirleriyle birleşerek reorganize olmaktadır.



Resim 12: Union açısından 3 puan almış bir örnek. Kemik ve kıkırdak yapımı alanları ile intertrabeküler alanlarda ilik dokusu ve fokal gevşek bağ doku alanları (H&E, X40). Mavi ok ile gösterilen alan kondrosit hücrelerin ağırlıkta olduğu kondrojenik kıkırdak iyileşme alanı. Siyah oklar ile gösterilen alanlar yeni yapılan woven kemikleri göstermektedir. Yeşil ok ile gösterilen alan birbiriyle birleşmiş düzensiz trabeküler kemik alanlarındaki gevşek bağ dokuların oluşturduğu fibrozisi göstermektedir.



Resim 13: Union açısından 1 puan almış bir örnek. Düzensiz kemik yapımı (siyah oklar) ve intertrabeküler alanlarda yoğun fibrozis içeren bağ doku (mavi okun gösterdiği alan) (H&E, X20). Hematopoetik hücreler içeren normal kemik iliği (yeşil ok)



Resim 14: Union açısından 2 puan almış bir örnek. Kıkırdak ve osteoid yapımı (H&E, X40) Mavi oklar yoğun kondrojenik kıkırdak yapıları göstermektedir. Siyah okun gösterdiği alan kemik yapımının başlangıcı olan enkondral ossifikasyonu göstermektedir

Kontrol grubun union sıra ortalaması 12,3, spongioz sıra ortalaması 11,5, kompakt sıra ortalaması 13,8, kemik iliği sıra ortalaması 14,14, toplam skorun sıra ortalaması 12,3 bulundu. D1 grubun union sıra ortalaması 19,14, spongioz sıra ortalaması 14,71, kompakt sıra ortalaması 15,29, kemik iliği sıra ortalaması 16, toplam skorun sıra ortalaması 18,57 bulundu. D10 grubun union sıra ortalaması 9,21, spongioz sıra ortalaması 10,71, kompakt sıra ortalaması 11,57, kemik iliği sıra ortalaması 10,43, toplam skorun sıra ortalaması 9,21 bulundu. D100 grubun union sıra ortalaması 13, spongioz sıra ortalaması 16,5, kompakt sıra ortalaması 13,43, kemik iliği sıra ortalaması 14,14, toplam skorun sıra ortalaması 13,57 bulundu. Kruskal Wallis testine göre gruplar sıra ortalaması değerlerine göre analiz edildiğinde aralarında union ($p=0,75$), spongioz ($p=0,196$) (Tablo 20), kompakt ($p=0,768$) (Tablo 21), kemik iliği ($p=0,248$) (Tablo 22) ve toplam değerlerinde ($p=0,134$) (Tablo 23) anlamlı bir fark bulunamadı. Ancak grup sayılarının çokluğu ve değişkenlerin fazla olması sebebiyle tedavi uygulanan gruplar kendi aralarında tekrar değerlendirilerek istatistiksel fark olup olmadığı incelendiğinde union ($p=0,038$) da istatistiksel fark olduğu; diğer değişkenler, spongioz ($p=0,1119$), kompakt ($p=0,574$), kemik iliği ($p=0,128$) ve toplam değerlerinde anlamlı fark bulunamadı ($p=0,079$) (Tablo 19-23). Bunun üzerine union skoru için tüm gruplar arasında posthoc grupların çifter olarak birbirleriyle karşılaştırılması yapılarak istatistiksel açıdan değerlendirildi (Tablo 19).

Tablo 19: Grupların union skoruna göre karşılaştırılması

Gruplar (n)	Medyan(minimum-maksimum) Sıra Ortalaması	p^*	p^{**} (Dunn teoremi)
Kontrol (n=5)	2 (1 - 3) 12,3		D1 - D10 0,034
D1 (n=7)	3 (2 - 4) 19,14	0,75	D1 - D100 0,348
D10 (n=7)	2 (1 - 3) 9,21		D10 – D100 1,000
D100 (n=7)	2 (1 - 3) 13		

*: Kruskal Wallis Test

** : Posthoc grupların eşli karşılaştırması (Dunn teoremine göre)

Tablo 20: Grupların spongioz skoruna göre karşılaştırılması

Gruplar (n)	Medyan(minimum-maksimum) Sıra Ortalaması	p*
Kontrol (n=5)	7 (6 - 7) 11,5	0,196
D1 (n=7)	7 (6 - 7) 14,71	
D10 (n=7)	7 (5 - 7) 10,71	
D100 (n=7)	7 (7 - 7) 16,5	

*: Kruskal Wallis Test

Tablo 21: Grupların kompakt skoruna göre karşılaştırılması

Gruplar (n)	Medyan(minimum-maksimum) Sıra Ortalaması	p*
Kontrol (n=5)	3 (2 - 3) 13,8	0,768
D1 (n=7)	3 (2 - 3) 15,29	
D10 (n=7)	2 (2 - 3) 11,57	
D100 (n=7)	3 (2 - 3) 13,43	

*: Kruskal Wallis Test

Tablo 22: Grupların kemik iliği skoruna göre karşılaştırılması

Gruplar (n)	Medyan(minimum-maksimum) Sıra Ortalaması	p*
Kontrol (n=5)	6 (5 - 6) 14,14	0,248
D1 (n=7)	6 (6 - 6) 16	
D10 (n=7)	6 (5 - 6) 10,43	
D100 (n=7)	6 (5 - 6) 14,14	

*: Kruskal Wallis Test

Tablo 23: Grupların toplam patoloji skoruna göre karşılaştırılması

Gruplar (n)	Medyan(minimum-maksimum) Sıra Ortalaması	p*
Kontrol (n=5)	18 (15 - 19) 9,21	0,134
D1 (n=7)	19 (17 - 20) 18,57	
D10 (n=7)	16 (14 - 19) 9,21	
D100 (n=7)	18 (15 - 19) 13,57	

*: Kruskal Wallis Test

D1, D10 ve D100 gruplar birbiriyle çift karşılaştırılmasında D1-D10 grubunun union değerlerinin istatistiksel olarak farklı olduğu tespit edildi. Spongioz, kompakt, kemik iliği ve toplam değerlerinde grupların birbiriyle çift karşılaştırılmasında herhangi bir fark saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Vertebra füzyonu, spinal stenoz, kırık, dejeneratif disk hastalığı ve dejeneratif spondilolistez gibi durumlarda tedavinin bir parçası olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda vertebra füzyon işlemlerinin oranı da önemli ölçüde artmaktadır. Bununla birlikte, cerrahi teknikler ve enstrümantasyonlardaki önemli ilerlemelere rağmen, füzyon cerrahi sonrasında revizyon ameliyatı gerektiren hastaların % 24'ünde psödoartroz ortaya çıkmaktadır (217). Ek olarak, psödoartroz için revizyon yapılanların sonuçları ilk yapılan füzyon ameliyatına göre tahmin edilebilirliği daha düşüktür (218). Sigara kullanımı, enfeksiyonlar, kemik metabolizmasındaki bozulmalar, vitamin D eksikliği gibi metabolik etkenler psödoartroz riskini artıran faktörlerdir (219,220). Vertebra füzyonunun planlandığı operasyonlardan önce, omurga cerrahları başarılı bir füzyon elde etmek için gerekli optimal koşulları oluşturmada her türlü çabayı gösterir. Preoperatif ve postoperatif dönemlerde genellikle psödoartroz için bilinen risk faktörlerini ortadan kaldırmaya odaklanılır. Ek olarak, cerrahi teknikler ve enstrümantasyonlarla, füzyon kalitesini arttırılmaya çalışılmaktadır. Bununla birlikte, bu çabalara rağmen, yapılan diğer araştırmalarda revizyon cerrahisi gerektiren hastaların % 25'den %50'ye kadar psödoartroz hala görülmektedir (221). Bu nedenle, psödoartroz multifaktöriyel bir problem olarak devam etmekte olup, buna sebep olan diğer risk faktörlerin araştırılması kritik öneme sahiptir.

Majör ameliyat geçiren hastalarla ilgili ana sorunlardan birinin artmış perioperatif kanama riski olduğu; majör morbidite ve mortalite oranlarının intraoperatif kan kaybı ve transfüzyonu ile ilgili olduğu bilinmektedir (222). Büyük miktarda kan kaybına cevap olarak, hastalar kan transfüzyonu ihtiyacında bir artışla ve ayrıca intraoperatif kanın korunması, hemodilüsyon ve kontrollü hipotansiyon gibi diğer sorunlarla karşı karşıya kalmaktadır (13). Bu nedenle, hipotansif anestezi ve hemostatik ajanların uygulanması da dahil olmak üzere omurga ameliyatlarında kanamayı kontrol etmek için birçok kan kaybını azaltıcı önlem uygulanmaktadır (14). Dolayısıyla kanama kontrolünde antifibrinolitikler ile birçok ajanın kullanılması kritik öneme sahiptir.

Etki mekanizmalarına göre antifibrinolitikler iki gruba ayrılır.

1. Plasmin proteolitik aktivitesini inhibe eden proteaz inhibitörleri: Aprotinin
2. Bağlanma inhibitörleri: ε-aminokaproik, traneksamik asit

Traneksamik asit [4-(aminometil)sikloheksankarboksilik asit] insanda antifibrinolitik aktivitesi olan sentetik amino asit lizin türevidir. Traneksamik asidin trans-izomer formunun aktivitesi 1964 tarihinde tanımlanmış, o tarihten itibaren de çeşitli klinik durumlarda

kullanılmaktadır (187). Traneksamik asitin antifibrinolitik etkisi, ilacın plazminojenle yaptığı geri dönüşümlü kompleks yapısı sonucunda ortaya çıkmaktadır. İnsan plazminojeninin içerdiği lizin bağlayıcı bölgeler sadece sentetik antifibrinolitik aminoasit türevleri için değil, α_2 - antiplazmin ve fibrin içinde önemli etkileşim bölgeleridir (223). Lizin bağlanma bölgelerinden biri traneksamik asit için yüksek affinitesi varken, diğerlerinin düşük affinitesi vardır. Traneksamik asit, plazminojen üzerindeki yüksek affiniteli lizin bağlayıcı bölgelere tutunur. Bu şekilde plazminojen ve plasmin ağır zincirinin, fibrin monomerlerinin lizin rezidüleriyle olan etkileşimini hemen hemen tümüyle bloke eder (188). Bağlayıcı bölgelerin traneksamik asitle doyumluğa ulaşmasıyla, plazminojenin fibrin yüzeyine bağlanması engellenir. Bu süreç fibrinolizisi geciktirir, çünkü plazmin oluşmasına rağmen fibrinogen ve fibrin monomerlerine bağlanamaz.

TA, özellikle hemostatik bir ajan olarak klinik kullanımda özellikle 2007 yılında aprotin, serbest plasminin direkt inhibitörü, ile ilgili devam eden ihtilaf ve tartışmanın takip ettiği dönemde kabul görmüştür (224). 2011'den bu yana, DSÖ'nün gerekli ilaçlar listesinde bulunmaktadır (225). Göğüs Cerrahları Derneği ve Kardiyovasküler Anestezi Uzmanları Derneği cerrahi kanama yönetimi için hem ivTA hem de tTA'yı önermektedir (226). Bu sebeple tTA giderek artan bir şekilde diğer cerrahi alanlarda da benimsenmesi beklenmektedir.

TA, kalp, ortopedik ve spinal cerrahi dahil olmak üzere birçok alanda perioperatif kanamayı önemli ölçüde azalttığı gösterildi (9,11,12,227). Bununla birlikte, sistemik TA uygulamasının, derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli (PE) ve miyokard enfarktüsü (MI) olan hastalar üzerinde olumsuz etkileri olabilir (12). Daha önce MI, inme, DVT / PE geçiren ve nöbet bozuklukları olan hastalarda ivTA kullanımından kaçınmak gerekir (196,228). Bu, perioperatif kan kaybını azaltmak için TA'yı topikal olarak uygulamasının araştırılmasını teşvik etti (199). tTA, cerrahi kanama bölgesinde ajanın doğrudan velokal olarak yüksek konsantrasyonunu sağlar ve TA'nın sistemik yan etkilerini önler (10). tTA, ortopedik, torasik, ve kalp ameliyatlarında kan kaybını azaltmak için yaygın ve başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (229–231). TA'nın profilaktik topikal uygulanması, aşırı kan kaybının kayda değer bir şekilde azalmasını sağlayabilir ve hastalarda posterior lomber füzyon ameliyatlarında kan transfüzyonu ihtiyacını azaltabilir.

tTA'nın spinal kordu, epidural ve osseoz kanamayı etkilemediği düşünülmektedir. TA, spinal cerrahi geçiren hastalar için cerrahi kanamayı, intraoperatif transfüzyon gereksinimlerini ve postoperatif transfüzyon miktarını azaltmada etkilidir (197,232).

Vertebra füzyonun başarısını artırabilmek ve psödoartroz riskini en aza indirebilmek için, otojen kemik greftleri, allojen kemik greftleri, sentetik greftler, otojen kemik iliği, birçok büyüme faktörleri ve birçok ilaç hayvan deneyleri ile araştırılmış; bunların bir bölümü klinikte kullanım alanı bulmuştur. İngilizce literatür taramalarımızda omurga cerrahisinde kanama kontrolü için sıkça kullandığımız TA için kanama miktarı, sistemik yan etkileri gibi konularda etkisinin çokça araştırıldığı ama yapılan kemik füzyonuna radyolojik, histopatolojik olarak etkisinin araştırılmadığını tespit ettik. Kemik füzyon işlemi de bir açıdan kırık kemik iyileşmesi mekanizmasına benzerliği sebebiyle antifibrinolitik ilaçların kemik iyileşmesi üzerine etkisini araştırarak çalışmamız ile bağlantı kurabilmeyi ve sonuçlarımızı karşılaştırmayı amaçladık.

Preklinik hayvan çalışmaları; ajanların klinik uygulama öncesi etkinliğinin ve güvenilirliğini saptama hedefinde çok önemlidir. Literatürde farklı ajanlarla ve farklı cerrahi yaklaşımlarla vertebra füzyonu üzerine; sıçanlar, fareler, tavşanlar, köpekler, koyunlar ve domuzlar gibi birçok farklı hayvan çeşidi kullanılmıştır (233). Curylo ve ark. (214) 1999 yılında tavşanda mezenkimal kök hücrelerin vertebra füzyonuna etkisini araştıran çalışma yapmış ve sonuçları doğrultusunda insanda vertebra füzyonları ameliyatlarında kemik iliği aspiratı kullanılan otogreftler, allogreftler ile kombine edilmeye başlandı.

Ratlar, yapılacak ortopedik girişimler için omurga anatomisi olarak en uygun filogenetik sınıflandırmada en düşük hayvan modeli ve küçük yapılarından dolayı sadece enstrümantasyonsuz füzyon için uygundur (233). Çalışmamızda ratları; kolay elde edilebilirliği, kısa operasyon süresi, anestezi sonrası hızlıca kendine gelebilmesi, enfeksiyonlara olan güçlü direnci, küçük olmasına bağlı gereken kemik greftleri, ajanların miktarını da düşürmesi sebebiyle az maliyetli olmasından dolayı tercih ettik. Daha önce kliniğimizde yapılmış farklı ratlarda omurga çalışmalarımızla bu cinslerin omurgasına yaklaşım konusunda kazanılan tecrübenin bu çalışmaya da katkı sağlayacak olması bir başka tercih nedenimizdir. Çalışmada kullandığımız ratları, İshida ve ark. (234) yaptığı meta-analiz çalışmasında füzyon oranının yüksek olduğu değişkenlere paralel olarak seçtik. Füzyonun anlamlı olarak arttığı sınırlar; >300 gr ağırlık, >14 hafta yaş, erkek, Sprague-Dawley cins ve iliak kanat otogrefti. Bizim çalışmamızda ratlarımızın özellikleri; 400-500 gr, 16 hafta ortalama yaş, erkek, Wistar Albino ve iliak kanat otogrefti alındı. Hayvan cinsindeki farklılığımız hayvan deneyleri laboratuvarımızda en hızlı olarak bu cinsi temin edebilmemizden dolayıdır.

Ratlarda bazal otogreft ile füzyon oranları %0-45; hiçbir greft materyali kullanılmadan füzyon oranı ise %0 dır (207,235). Bu tip deneysel çalışmalarda füzyonun oluşma zamanı ve

deneyin ne zaman sonlandırılacağı dikkate alınmalıdır. Genel olarak küçük hayvanlar büyük olanlara göre daha hızlı metabolizmaları olması sebebiyle füzyon da daha kısa sürede gerçekleşir (233). Manuel palpasyon ile füzyonu değerlendirme zamanı 2-12 hafta arasında değişmekte olup ortalama 6 haftadır. 8.hafta ve sonrasında füzyon oranlarının anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlendi (234). Bu sebeple çalışmada füzyon değerlendirme işlemlerimize cerrahi işlemden 8 hafta sonra başladık.

Tedavi dozlarımızı ratlara tTA uygulanan referanslar göz önüne alarak çalışmamızda da benzer dozda uyguladık (236).

Cerrahi işlemimizde bias oluşumunu engellemek için ratları işlem öncesi gruplara ayırmadık. Randomize ratları seçerek iliak kanattan grefti alıp, transvers çıkıntıları dekortike ettik ve greftlerimizi yerleştirdik. Sonrasında kapalı zarf usulüne göre ilaç uygulayıp uygulamayacağımıza; uygulanması halinde doz kararına, zarftan çıkan grup adına göre karar verdik.

Mekanik test tipleri radyolojik incelemelere göre spesifitesi ve sensitivitesi daha yüksektir. Mekanik test tekniklerinden en sık manuel palpasyon kullanılmaktadır. Çalışmamızda ratların füzyon yapılan segmenti küçük olmasından dolayı diğer biyomekanik testlerin uygun olmayacağını düşünerek sadece palpasyon uyguladık. Palpasyonla hareketin olmaması füzyon değerlendirmede altın standarttır (234,237). Omurganın palpasyonla intervertebral harekete bakılması insanda cerrahi eksplorasyondaki manuel testin analogudur (238–240). Özellikle insanda da intraoperatif yaptığımız palpasyonla füzyonu değerlendirmek altın standart ama bunu yapabilmek için de hastanın tekrardan operasyona alınması gerçeği de gözönünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızda manuel palpasyon birbirinden bağımsız 3 ortopedi ve travmatoloji araştırma görevlisi tarafından gruplar hakkında bilgi verilmeden yapıldı. Sonuçlar değerlendirildiğinde kontrol grubunun tedavi uygulanan tüm gruplardan daha iyi olduğu %60 lık füzyon varlık yüzdesiyle gösterildi. İstatistiksel olarak da diğer gruplar arasında fark olduğu saptandı ($p=0,002$). Tedavi uygulanan gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde füzyon oranları D1, D10, D100 gruplarının sırasıyla %61,9, %52,4 ve %33,3 bulundu. Azalan bu yüzdelerin anlamlılığına bakıldığında fark bulundu ($p=0,002$). Bu da bize tTA kullanımı 1 mg/kg dozunda en güvenli olduğu, doz artışı füzyonu olumsuz etkilediğini göstermektedir. Ancak kullanılan doz ne olursa olsun füzyonu olumsuz etkilediği gösterildi.

Füzyon değerlendirilmesinde radyografik değerlendirme sıklıkla kullanılmaktadır ama herkesin bildiği gibi klinik çalışma ve hayvan deneylerinde füzyon tespitinde yeterli değildir (237,241). Mekanik test tekniklerine göre spesifitesi ve sensitivitesi daha düşüktür.

Bilgisayarlı tomografi (BT) direkt grafilere göre daha spesifiktir, füzyon kalitesini ve oluşan kemik miktarını daha iyi değerlendirmeye yardımcı olur. Mikro BT ise konvansiyonel BT'den daha duyarlı olup birçok araştırmada potensiyel olarak kullanımı mevcuttur (239,242,243). Çalışmamızda radyolojik inceleme sadece direkt grafi ile yapıldı. 2 radyoloji öğretim üyesi, 1 ortopedi ve travmatoloji öğretim üyesi, 1 ortopedi ve travmatoloji araştırma görevlisi tarafından skrolama yapıldı. Radyolojik görüntülememizde lateral çekimde vertebra cismi intertransvers alan üzerine düştüğünden ve değerlendirmeye imkan vermediğinden dolayı sadece supin pozisyonda posterior-anterior görüntü kullanıldı.

Birinci skrolama tüm gruplar arasında istatistiksel fark görülemedi. Füzyon varlığının yüzdeleri ise kontrol grubu %35,7, D1 grubu %7,1, D10 grubu %14,3, D100 grubu %25 olarak bulundu. Füzyon varlığının yüzdesi kontrol grubunda en yüksek, ilaç verdiğimiz gruplarda ise doz ile doğru orantılı olarak arttığı görüldü. Araştırmacıların birbirine uyumluluğuna bakıldığında ise spearman rho kat sayısına göre düşük orta bulundu. Bunu üzerine gözlemcilerden bir ay sonra grafileri tekrar değerlendirilmesi istendi. 2. değerlendirme için gözlemcilere ratların numaraları randomize olarak değiştirilerek verildi. 2. Skrolamada ise gruplar arasında istatistiksel fark görüldü ($p=0,007$). Füzyon varlığının yüzdeleri ise kontrol grubu %50, D1 grubu %25, D10 grubu %17,9, D100 grubu %14,3 olarak bulundu. Füzyon yüzdesi kontrol grubunda en yüksek, ilaç verdiğimiz gruplarda ise birinci skrolamanın tam tersi olarak doz ile ters orantılı olarak azaldığı görüldü. Araştırmacıların birbirine uyumluluğuna bakıldığında ise spearman rho kat sayısına göre orta yüksek bulundu. Gözlemcilerin kendi içindeki uyumlarında göre değerlendirdiğimizde iç tutarlılık skorları; 1. gözlemci ICC=0,790, 2.gözlemci ICC=0,699, 3. gözlemci ICC=0,599, 4.gözlemci ICC=0,613 olarak saptandı. İnsanda emniyetli ve ulaşılabilir olan radyolojik değerlendirme füzyonu değerlendirebilmek için sıkça yapılır. Ama bura da yanlış pozitif veya yanlış negatif olarak değerlendirme ihtimali her zaman mevcuttur. Her iki skrolamamızdaki bu farklılıkların çekim kalitesinin yetersiz olduğunu ve gözlemcilerin skrolamada belirtilen kriterlerin grafiye uyarlanmasındada zorluk çektiğini düşünmekteyiz. Bu sebeple görüntü kalitesinin yetersiz olduğunu düşündüğümüz çalışmalarda ikinci bir değerlendirmenin yapılmasının uygun olacağı görüşündeyiz. Ayrıca skrolama kriterlerinden araştırmacılar aynı grafiyi ikinci değerlendirdiğinde en çok lüsen görüntünün tanımlanması ile ilgili çelişkiye düştüğünü tespit ettik. 1. araştırmacı toplamda 6 ratta, 2. araştırmacı toplamda 6 ratta, 3. araştırmacı toplamda 8 ratta ve 4. araştırmacı toplamda 5 ratta iki skrolamada lüsen gördüğü için verdiği skoru 2. değerlendirmede lüsen görmemiş veya tam tersi durum olmuştur. 1. araştırmacı toplamda 3 ratta, 2. araştırmacı toplamda 1 ratta, 3. araştırmacı toplamda 4 ratta ve 4. araştırmacı

toplamda 10 ratta ilk değerlendirmede füzyon yok olarak değerlendirildiği grafıyı daha sonrasında var olarak değerlendirmiş veya tam tersi durum olmuştur. Bu farklılığın da görüntü kalitesinin yetersiz olmasından kaynaklandığı düşünölmektedir. Manuel palpasyon ve diğer radyografik değerlendirmeler arasında tutarsızlık oluşması muhtemel olup bundan dolayı kaynaklanan sonuçların beraber değerlendirildiği füzyon kriterlerinin tanımlanması önerilebilir. Sonuç olarak radyolojik değerlendirmede ikinci değerlendirmenin gözlemciler arası uyumunun daha yüksek olması sebebiyle radyolojik incelemede kontrol grubunun en iyi olduğu tTA kullanımının dozdan bağımsız füzyonu olumsuz etkilediği ve bu etkinin farklı dozlarda birbirinden fark yaratmadığını tespit ettik.

Histopatolojik inceleme, kemik oluşumunu değerlendirmede kesin bir yoldur. Füzyon kararına, oluşan köprü kemiğin değerlendirilmesi ile ulaşılır. Fakat alınan kesitlerde bu oluşan köprü kemiğin atlanma ihtimali de mevcuttur (244). Bunula birlikte histomorfometrik metodlar oluşan kemik kitlesinin miktarını belirleme de yardımcıdır. Çalışmamızda cerrahi işlemleri yapan araştırmacı tüm numunelerin posterior superioruna işaret dikişini koymuş ve inceleme yapacak olan patoloji uzmanına numunenin orientasyonu ve füzyon yapılan yer gösterilerek füzyon alanının atlanma ihtimali en aza indirilmeye çalışıldı. Gruplar union, spongioz, kompakt, kemik iliği kriterleri ve toplam skorlarına göre değerlendirildiğinde istatistiksel fark bulunamadı ($p=0,134$). İlaç alan gruplar kontrol grubu olmadan değerlendirildiğinde ise sadece union kriterinde farklılık tespit edildi. Bunun üzerine gruplar ikişerli olarak istatistiği yapıldığında D1-D10 grupları arasında dunn teoremine göre anlamlılık göröldü. Kemik iyileşmesi ve kaynama süresi dinamik bir süreçtir. Çalışmamızda preparatlar 8. haftada alınmıştır. Tüm preparatlarda dinamik olarak işleyen bu sürecin aynı seviyelerde olması beklenemez. Bir örneğin 6 haftada ulaşacağı kaynama seviyesine diğer örnek 10. haftada ulaşabilir. Ancak istatistiksel açıdan bakıldığında D1 - D10 grupları arasındaki kaynama kriterinde fark olması füzyonun kalitesi hakkında yorum yapmamız için yeterli değildir. Bu anlamlılık bize tTA'ı 1 mg/kg'dan 10 mg/kg'a çıkmak kaynamayı geciktirdiğini gösterir. tTA uygulama füzyonuna negatif etki göstermekle bu etkisinin, 1 mg/kg'dan fazla lokal uygulandığında daha da şiddetleneceği öngörülmektedir.

İstatistiksel olarak hayvan sayılarımıza baktığımızda negatif kontrol grubu olmayan çalışmalarda kontrol grubunda %100 füzyon varsa 4 hayvanın yeterli olduğu gösterildi (234). Çalışmamız negatif kontrol grubu içermemekte olup, her grup 7 hayvan ile başlanmış ama kontrol grubunda 2 hayvan radyolojik değerlendirme sonrası ölmüştür. Çalışmada yapılan tüm hayvanlarda histopatolojik olarak ilik hücresi tamamen görölmüş ve Heiple skorlamasına göre

de füzyon lehine anlamlı skorlar elde edildi. Bu sebeple 2 hayvan ölmesine rağmen 5 adet ratın da yapılan meta-analiz çalışmalarına göre sonuçların anlamlı olacağını gösterdi.

TA ve diğer ilaçların kanamayı azaltıcı etkisinin yanında inflamatuvar sisteme, kemik maturasyonu, remodelizasyon, kallus oluşumu gibi kemik biyolojisine etkilerinin olduğunu, bu etkilerini de fibrin yıkımını ve plasminin aktivitesini inhibe ederek gösterir. Schoenecker ve ark. (206) in vitro çalışmasında, aprotinin osteoblast matriks mineralizasyonunu doz bağımlı olarak inhibe etmiş, osteoblast proliferasyonunu uyararak da miktarın da artış sağladı. ϵ -aminokaproik asit ve traneksamik asit; mineralizasyona tedavi dozunda herhangi bir etki göstermezken, osteblastik proliferasyonunu doz bağımlı olarak azalttı. İlaçların farklı sonuçlar vermesi etki mekanizmalarının tamamen farklı olmasından kaynaklıdır. Aprotinin plasmin proteazın kendisini inhibe ederken aminokaproik asit ve traneksamik asit plazminin sadece lizin bağlanma yerini bloke eder. Yuasa ve ark. (205) femur kırığı modeli oluşturulmuş farelerdeki deneysel çalışmasında fibrin depozitleri ve plasminin kırık iyileşmesi üzerine etkilerini inceledi. Fibrin, kırık alanında erken dönemde oluşup intramembranoz ve endokondral ossifikasyon oluşumu esnasında hızlıca temizlenir. Fibrin depositleri kanama kontrolü için gerekli; kırık tamiri için ise gereksizdir. Fibrinolizisin bozulduğu durumlarda ortamda fibrin depozitleri birikmesi yumuşak kallusun vaskülerize sert kallusa dönüşümünü engeller. Bunu da endokondral ossifikasyon esnasında revaskülarizasyon için fiziki engel oluşturarak yaptığı düşünülmektedir. Zaten gecikmiş kaynama veya kaynamamanın ana sebebi de anjiyogenezin bozulma hipotezine dayandırılabilir. Plasmin, kırık kallusundan fibrinin temizlenmesi, kırık hattında yeni kemik oluşumu ve kaynama için kırık kallusunun endokondral vaskularizasyonu için gereklidir. Plasmin kemikle ilişkili olan matriks glikoproteinlerin (lamnin, fibronektin), tip 1 kollajenin, TGF - β gibi büyüme faktörlerin, proteaz zimojenlerin (MMP-9) proteolizini yapar (245,246). Ayrıca plasminojen OPG (osteoklast aktivatörü olan RANKLE inhibitörü) nin sindirimini aktive eder (247).

Heather ve ark. (203) fibrinojenin kemik remodelizasyonunda ekzojen aktivatör olduğunu, osteoporoza yol açan kemik rezorpsiyonu desteklediğini gösterdi. Ayrıca fibrinojenin osteoporoza inflamatuvar mekanizmalar üzerinden yaptığı yönünde hipotezleri mevcuttur. Çalışmalarında özellikle IL-6 üzerine odaklandı. IL-6 osteoklast aktivasyonu sağlar ve biriken fibrin depozitleri birçok hücrede IL-6 salınımını aktive eder. Çalışmalarında da plazminojenden yoksun fare gruplarında IL-6 miktarı kontrol grubuna göre artmış olarak bulmuşlardır.

Kara ve ark. (248) in vitro çalışmalarında EACA ve TA in osteblast farklılaşması ve mineralizasyonu azalttığını gösterdi.

Bravo ark. (249) fare femur kırığı modelinde α -aminokaproik asitin kondrojenezle ilişkisi olduğunu, endokondral ossifikasyon için gerekli olduğunu ifade etmiş. Bunu da kırıkta bulunan kütlesinin ϵ -aminokaproik asit kullanılan grupta kontrol grubunda artmış olmasına dayandırmaktadır. Literatürden genel çıkarımımız antifibrinolitik ilaçların kemik iyileşmesine etkisinin ilacın etki mekanizmasıyla ilişkili olduğu ve çoğunlukla olumsuz etkilediğidir. Çalışmamıza hücresel düzeyde ek testler yapmamamız kısıtlayıcı yönlerimizin başında gelmektedir. Çalışmamız antifibrinolitik etkili ilaçların hücresel düzeydeki etkilerine paralellik göstermesi ileride yapılacak traneksamik asitin kemik iyileşmesi üzerine çalışmalara referans olabilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İntertransvers füzyonda antifbirinolitik ilaç olan traneksamik asitin lokal uygulanmasının etkisini araştırdığımız bu çalışmada füzyonun olumsuz etkilendiğini gördük. Lokal traneksamik asitin uygulama dozu arttıkça da bu olumsuz etkisi de buna paralel olarak arttığı makroskopik olarak palpasyonla gösterildi.

Ratlarda vetebra füzyonunu değerlendirmek için kullanılan direkt graflerinin kemik kalitesini göstermede yetersiz olduğunu ve araştırmacıların her iki değerlendirmesinde bazı graflerde çelişkiye düştükleri, skorları analiz edilerek tespit edildi. Bu sebebeyle radyolojik skorum için kullanılan görüntülemenin kalitesinin yetersiz olduğu düşünüldüğünde, ikinci bir değerlendirmenin yapılması, araştırmacıların birbirleri ve kendi içindeki uyumlarının karşılaştırılması, araştırmalarda gözlemciler arası uyumun daha yüksek olduğu değerlendirmenin sonucuyla değerlendirilmesi önerilmektedir.

Radyolojik incelememiz daha detaylı görüntü veren mammografi cihazı ile yapılmış olup lokal uygulanan traneksamik asit gruplarının skoruması kontrol grubuna göre istatistik anlamlı düşük ($p=0,007$), deney grupları arasında ise bir fark gösterilemedi ($p=0,27$). Skorların ise kontrol grubunda en yüksek, tTA dozu artırıldıkça skorumun azaldığı görüldü. Çalışmamızın zayıf yönlerinden biri de sensivite ve spesifitesi daha yüksek olan mikro BT kullanılmamasıdır. Tedavi alan gruplar arasındaki farkı göstermede daha verimli olabileceğini düşünmekteyiz. Bu da ileride yapacağımız çalışmalar için referans oluşturmıştır.

Histopatolojik incelememizde tüm ratlarda olgun kemik iliği görülmesi füzyonun tam olmamakla birlikte yer yer oluştuğunu göstermesi cerrahi işlemimizin tüm ratlar için başarılı olduğumuzu gösterdi. Bu da füzyon oluşumu için 8 haftalık izlemin yeterli olacağı sonucuna vardık. Histoloji skorlarımızın istatistiksel değerlendirmesinde kemiğin union, spongioz, kompakt ve kemik iliği oluşumu açısından ayrı ayrı değerlendirilmiş ve genel anlamda fark bulunamadı. Skor değerlerine bakıldığında ise tTA 1 mg/kg uygulanan grubun tüm parametrelerde en yüksek puanı aldığı görüldü. Tedavi alan gruplar arasında sadece union parametresi ise 1 mg/kg tTA alan grupta istatistiksel anlamda farklı bulunmuştur. Kaynamanın dinamik bir süreç olduğu düşünüldüğünde tTA 1 mg/kg kullanımı ile 8. haftada tTA 10 mg/kg'a göre daha hızlı kaydığını tespit ettik.

Çalışmamızda kanama kontrolü için sıklıkla kullanılan lokal traneksamik asitin etkilerinin göz önünde bulundurulması, kullanılması gereken durumlarda ise dozuna dikkat edilmesi sonucuna vardık. Bu konu ileriki dönemlerde hücresel, detaylı görüntüleme yöntemleri gibi farklı parametrelerle tekrar değerlendirilmeli, yapılacak klinik çalışmalarla literatür daha da aydınlatılmalıdır.

7. KAYNAKÇA

1. Hu SS. Blood loss in adult spinal surgery. *Eur Spine J*. 2004;13:3–5.
2. Tsutsumimoto T, Shimogata M, Ohta H, Yui M, Yoda I, Misawa H. Tranexamic acid reduces perioperative blood loss in cervical laminoplasty: A prospective randomized study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36:1913–8.
3. Tse EYW, Cheung WY, Ng KFJ, Luk KDK. Reducing perioperative blood loss and allogeneic blood transfusion in patients undergoing major spine surgery. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 2011;93:1268–77.
4. Gill JB, Chin Y, Levin A, Feng D. The use of antifibrinolytic agents in spine surgery: A meta-analysis. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 2008;90(2399–2407).
5. Sokolowski MJ, Garvey TA, Perl J, Sokolowski MS, Cho W, Mehbod AA, et al. Prospective study of postoperative lumbar epidural hematoma: Incidence and risk factors. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(108–113).
6. Yang B, Li H, Wang D, He X, Zhang C, Yang P. Systematic Review and Meta-Analysis of Perioperative Intravenous Tranexamic Acid Use in Spinal Surgery. *PLoS One*. 2013;8(2):e55436.
7. Cardone D, Klein AA. Perioperative blood conservation. *Eur J Anaesthesiol*. 2009;26:722–9.
8. Farrokhi MR, Kazemi AP, Eftekharian HR, Akbari K. Efficacy of prophylactic low dose of tranexamic acid in spinal fixation surgery: A randomized clinical trial. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2011;23:290–6.
9. Cheriyan T, Maier SP, Bianco K, Slobodyanyuk K, Rattenni RN, Lafage V, et al. Efficacy of tranexamic acid on surgical bleeding in spine surgery: A meta-analysis. *Spine J*. 2015;15(4):752–61.
10. Ren Z, Li S, Sheng L, Zhuang Q, Li Z, Xu D, et al. Topical use of tranexamic acid can effectively decrease hidden blood loss during posterior lumbar spinal fusion surgery. *Med (United States)*. 2017;96(42):8233.
11. Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T, et al. Tranexamic acid in patients undergoing coronary-artery surgery. *N Engl J Med*. 2017;376:136–48.
12. Badeaux J, Hawley D. A systematic review of the effectiveness of intravenous tranexamic acid administration in managing perioperative blood loss in patients undergoing

spine surgery. *J Perianesthesia Nurs*. 2014;29(6):459–65.

13. Eubanks JD. Antifibrinolytics in major orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg*. 2010;18(3):132–8.

14. Huang YH, Ou CY. Significant Blood Loss in Lumbar Fusion Surgery for Degenerative Spine. *World Neurosurg*. 2015;84(3):780–5.

15. Hibbs RA. An operation for progressive spinal deformities: *NY Med J*. 1911;93:1013–6.

16. Albee FH. Transplantation of a portion of the tibia into the spine for pott's disease: A preliminary report. *J Am Med Assoc*. 1911;57:885–6.

17. Campbell W. An operation for extra-articular fusion of the sacroiliac joint. *Surg Gynecol Obs*. 1927;45:218–9.

18. Carpenter N. Spondylolisthesis. *Br J Surg*. 1932;19:374–86.

19. Venable CS, Stuck WG. Electrolysis controlling factor in the use of metals in treating fractures. *J Am Med Assoc*. 1939;3:349.

20. Cloward R. History of posterior lumbar interbody fusion. Springfield: Charles C Thomas. 1982.

21. Rogers WA. Treatment of fracture-dislocation of the cervical spine. *J Bone Jt Surg*. 1942;24(2):245–58.

22. King D. Internal fixation for lumbosacral fusion. *J Bone Jt Surg*. 1948;30A(3):560–5.

23. Wilson P, Straub WG. The use of a metal plate fastened to the spinous process. In: American Academy of Orthopaedic Surgeons Instructional Course Lecture. Ann Arbor, Michigan; 1952.

24. Robinson RA, Smith GW. Anterolateral cervical disc removal and interbody fusion for cervical disc syndrome. *Bull John Hopkins Hosp*. 1955;96:223.

25. Cloward RB. The anterior approach for removal of ruptured cervical disks. *J Neurosurg Spine*. 1958;15:602–17.

26. Boucher HH. A method of spinal fusion. *J Bone Joint Surg Br*. 1959;41:248–59.

27. Knodt H, Larrick RB. DISTRACTION FUSION OF THE SPINE. *Ohio State Med J*. 1964;12:1140–2.

28. Harrington PR. Treatment of scoliosis. Correction and internal fixation by spine instrumentation. *J Bone Joint Surg Am*. 1962;44(A):591.

29. Cotrel Y, Dubousset J, Guillaumat M. New universal instrumentation in spinal

surgery. Clin Orthop Relat Res. 1988;227:10–23.

30. Luque ER. Interpeduncular segmental fixation. Clin Orthop Relat Res. 1986;203:54–7.

31. Humphries AW, Hawk WA. Anterior fusion of the lumbar spine using an internal fixative device. Surg Forum. 1958;

32. Roy-Camille R, Roy-Camille M, Demeulenaere C. Ostéosynthèse du rachis dorsal, lombaire et lombo-sacré par plaques métalliques vissées dans les pédicules vertébraux et les apophyses articulaires. Presse Med. 1970;78:1447–8.

33. Steffee AD, Biscup RS, Sitkowski DJ. Segmental spine plates with pedicle screw fixation. A new internal fixation device for disorders of the lumbar and thoracolumbar spine. Clin Orthop Relat Res. 1986;203:45–53.

34. Roy-Camille R, Saillant G, Mazel C. Internal fixation of the unstable cervical spine by a posterior osteosynthesis with plate and screw. In: Cervical spine research society, editor. The Cervical Spine. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincot; 1989. p. 390–403.

35. Boehler J. Anterior stabilization for acute fractures and non-unions of the dens. J Bone Jt Surg - Ser A. 1982;64:18–27.

36. Sénégal J. Mechanical supplementation by non-rigid fixation in degenerative intervertebral lumbar segments: The wallis system. Eur Spine J. 2002;11:164–9.

37. Graf H. Vertebral instability: stabilization without arthrodesis. Rachis. 1992;412:123–37.

38. Kemal M. Mal de pott, traite par l'operation D'Albee. Gaz Medicaled'Orient. 1925;70:996.

39. Onaran S. Kahillerde Mal de Pott'un tedavisi. Türk Tıp Cemiy Mecmuası. 1942;8:178–19.

40. Burhaneddin. Spondylite opereee par la methode D'Albee. Gaz Medicaled'Orient. 1926;71:1118.

41. Ege R. Kliniğimizde tatbik edilen basitleştirilmiş Albee modifikasyonu. Deniz Tıp Bülteni. 1960;6:34–9.

42. Cakirgil GS. Vertebral tüberkülozun tedavisinde “vertebrektomi ve anterior spinal füzyon”uyguladığımız 50 vakanın değerlendirilmesi. Acta Orthop Tramatologica Turc. 1986;20:231–44.

43. Avman N, Ozdamar N. Servikal kord travmalarında anterior dekompresyon ve füzyon (Cloward) ameliyatının yeri. Ankara Üniversitesi Tıp Fak Mecmuası. 1973;23:1746–53.

44. Bertan V, Erbeni A. Fusion for the treatment of compression fracture of the cervical spine. Present limits of neurosurgery. Avicenum Czechoslov Med Press. 1972;597–9.
45. Gökalp H. Servikal diskopatilerin anterior yolla ameliyatı ve bir vak’a takdimi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 1968;21:904–19.
46. Özer A, Keleş G, Sasani M, Öktenoğlu T, Pamir N. Transarticular occipitocervical screw fixation using a posterior occipitocervical horseshoe plate. Case report. Vol. 5, Turkish Neurosurgery. 1995. p. 71–2.
47. Özer A, Öktenoğlu T, Kılıç T, Özgen S, Keleş G, Pamir N. Servikal travmalarda plak-vida sistemi ile posterior internal fiksasyon. Turk Neurosurg. 1995;5:65–9.
48. Özer A, Iplikçioglu C, Türkmen C, Sasani M, Sarıoğlu A. Atlantoaksial instabilitede posterior c1-2 interfaset fiksasyonu. Turk Neurosurg. 1999;9(43–48).
49. Özer A, Çerçi A, Sasani M, Kalelioğlu M, Sarıoğlu A. Aksisin travmatik spondilolistezisinde posterior plak-vida fiksasyonu “olgu sunumu.” Ulus Travma Derg. 1999;5(4):288–91.
50. Özer AF, Öktenoğlu BT, Sarıoğlu AÇ. A new surgical technique: Open-window corpectomy in the treatment of ossification of the posterior longitudinal ligament and advanced cervical spondylosis: Technical note. Neurosurgery. 1999;45:1481–6.
51. Çakırgil G, Adıyaman S. İnstabil torakolumbar kırıklarında konservatif tedavisi ile Harrington ve Harrington-Luque instrumentasyonunun mukayeseli bir klinik çalışması. In: XI Milli Türk Ort ve Travmatoloji Kongresi. Ankara; 1989.
52. Temoçin B. Harrington metodu ile skolyoz tedavisinin üstünlüklerine dair klinik araştırma. Acta Orthop Tramatologica Turc. 1978;3:61–79.
53. Tiner M, Yüçetürk G. Kliniğimizde Harrington çubukları ile tedavi edilmiş skolyoz vaalarının sonuçları. In: 5 Türk Milli Ortopedi ve Travmatoloji Kongresi. Ankara; 1978. p. 383–7.
54. Paloğlu S. Spinal füzyon. Türk Nöroşirurji Derneği - Spinal Cerrahi Grubu Yayınları. 2002. 5–97 p.
55. Putz RLV, Müller-Gerbl M. The vertebral column—A phylogenetic failure? A theory explaining the function and vulnerability of the human spine. Clin Anat. 1996;9:205–12.
56. Cramer GD, Darby SA. Clinical Anatomy of the Spine, Spinal Cord, and ANS. In: Clinical Anatomy of the Spine, Spinal Cord, and ANS. 3rd ed. Elsevier; 2014. p. 16–38.
57. Wood KB, Kos P, Schendel M, Persson K. Effect of patient position on the sagittal-plane profile of the thoracolumbar spine. J Spinal Disord. 1996;9:165–9.

58. Feltrin GP, Macchi V, Saccavini C, Tosi E, Dus C, Fassina A, et al. Fractal analysis of lumbar vertebral cancellous bone architecture. *Clin Anat*. 2001;14:414–7.
59. Mosekilde L. Vertebral structure and strength In vivo and In vitro. *Calcif Tissue Int*. 1993;53:121–5.
60. Mosekilde L. Age-related changes in vertebral trabecular bone architecture-assessed by a new method. *Bone*. 1988;9:247–50.
61. Panjabi MM, Goel V, Oxland T, Takata K, Duranceau J, Krag M, et al. Human lumbar vertebrae: Quantitative three-dimensional anatomy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1992;17(3):299–306.
62. Standring S. *Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practice*, 40th ed. Churchill Livingstone. 2008.
63. Pal GP, Cosio L, Routal R V. Trajectory architecture of the trabecular bone between the body and the neural arch in human vertebrae. *Anat Rec*. 1988;222:418–25.
64. Chadha M, Balain B, Maini L, Dhaon BK. Pedicle morphology of the lower thoracic, lumbar, and S1 vertebrae: An Indian perspective. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28:744–9.
65. Xu R, Burgar A, Ebraheim NA, Yeasting RA. The quantitative anatomy of the laminae of the spine. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1999;24:107–13.
66. Schultz AB, Belytschko TB, Andriacchi TP, Galante JO. Analog studies of forces in the human spine: Mechanical properties and motion segment behavior. *J Biomech*. 1973;6:373–83.
67. Coventry M. Anatomy of the intervertebral disc. *Clin Orthop*. 1969;67:9–15.
68. Humzah MD, Soames RW. Human intervertebral disc: Structure and function. *Anat Rec*. 1988;220:337–56.
69. Buckwalter JA, Smith KC, Kazarian LE, Rosenberg LC, Ungar R. Articular cartilage and intervertebral disc proteoglycans differ in structure: An electron microscopic study. *J Orthop Res*. 1989;7:146–51.
70. Nitobe T, Harata S, Okamoto Y, Nakamura T, Endo M. Degradation and biosynthesis of proteoglycans in the nucleus pulposus of canine intervertebral disc after chymopapain treatment. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1988;11:132–1339.
71. Wink CS, Mendel T, Zimny ML. Neural elements in human cervical intervertebral discs. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1992;17:132–5.
72. Moore RJ, Vernon-Roberts B, Osti OL, Fraser RD. Remodeling of vertebral bone after outer anular injury in sheep. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996;21:936–40.

73. Moore RJ, Vernon-Roberts B, Fraser RD, Osti OL, Schembri M. The origin and fate of herniated lumbar intervertebral disc tissue. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996;21:2149–55.
74. Fardon DF. Nomenclature and classification of lumbar disc pathology. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26:461–2.
75. Windle W. *The Spinal Cord and its Reaction to Traumatic Injury: Anatomy, Physiology, Pharmacology, Therapeutics*. Vol. 9, M Dekker. 1980.
76. Panjabi MM, Cholewicki J, Nibu K, Grauer J, Babat LB, Dvorak J. Critical load of the human cervical spine: An in vitro experimental study. *Clin Biomech*. 1998;13(1):11–7.
77. Mercer SR, Bogduk N. Joints of the cervical vertebral column. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2001;31(4):174–82.
78. Mercer SR. Structure and function of the bones and joints of the cervical spine. In: *Kinesiology: The Mechanics and Pathomechanics of Human Movement: Second Edition*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2004. p. 451–69.
79. Mameren H V., Drukker J, Sanches H, Beursgens J. Cervical spine motion in the sagittal plane (I) range of motion of actually performed movements, an X-ray cinematographic study. *Eur J Morphol*. 1990;28:74–68.
80. Nightingale RW, McElhaney JH, Richardson WJ, Best TM, Myers BS. Experimental impact injury to the cervical spine: Relating motion of the head and the mechanism of injury. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 1996;78:412–21.
81. Watkins IV R, Watkins R, Williams L, Ahlbrand S, Garcia R, Karamanian A, et al. Stability provided by the sternum and rib cage in the thoracic spine. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30(11):1283–6.
82. Oda I, Abumi K, Lü D, Shono Y, Kaneda K. Biomechanical role of the posterior elements, costovertebral joints, and rib cage in the stability of the thoracic spine. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996;21(12):1423–9.
83. Berg EE. The sternal-rib complex: A possible fourth column in thoracic spine fractures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1993;18(13):1916–9.
84. Andriacchi T, Schultz A, Belytschko T, Galante J. A model for studies of mechanical interactions between the human spine and rib cage. *J Biomech*. 1974;7:497–507.
85. Brasiliense LBC, Lazaro BCR, Reyes PM, Dogan S, Theodore N, Crawford NR. Biomechanical contribution of the rib cage to thoracic stability. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36(26):1686–93.

86. Lee DG. Rotational instability of the mid-thoracic spine: Assessment and management. *Man Ther.* 1996;1(5):234–41.
87. Schultz AB, Benson DR, Hirsch C. Force-deformation properties of human ribs. *J Biomech.* 1974;7:303–9.
88. Schultz AB, Benson DR, Hirsch C. Force-deformation properties of human costo-sternal and costo-vertebral articulations. *J Biomech.* 1974;7:311–8.
89. Reider B. Physical Examination. In: *The Orthopaedic Physical Examination.* Elsevier Saunders; 2005. p. 341–3.
90. S. W. The anatomy of the rat. *J Hered.* 1925;
91. Miele VJ, Panjabi MM, Benzel EC. Anatomy and biomechanics of the spinal column and cord. In: *Handbook of Clinical Neurology.* 3rd ed. Elsevier; 2012. p. 31–43.
92. Oxland TR. Fundamental biomechanics of the spine-What we have learned in the past 25 years and future directions. *J Biomech.* 2016;49:817–32.
93. Boden SD, Wiesel SW. Lumbosacral segmental motion in normal individuals: Have we been measuring instability properly? *Spine (Phila Pa 1976).* 1990;15:571–6.
94. Von Lackum HL. The lumbosacral region: An anatomic study and some clinical observations. *J Am Med Assoc.* 1924;82:1109–14.
95. White AA, Johnson RM, Panjabi MM, Southwick WO. Biomechanical analysis of clinical stability in the cervical spine. *CLINORTHOP.* 1975;109:85–96.
96. Kirkaldy-Willis WH. Presidential symposium on instability of the lumbar spine. In: *Introduction to Spine.* 1985. p. 254.
97. Panjabi MM. The stabilizing system of the spine. Part II. Neutral zone and instability hypothesis. *J Spinal Disord.* 1992;5(4):390–6.
98. Panjabi MM. Clinical spinal instability and low back pain. *J Electromyogr Kinesiol.* 2003;13(4):371–9.
99. White AA, Panjabi MM. The basic kinematics of the human spine: A review of past and current knowledge. *Spine (Phila Pa 1976).* 1978;3(1):12–20.
100. Pope MH, Panjabi M. Biomechanical definitions of spinal instability. *Spine (Phila Pa 1976).* 1985;10:2556–256.
101. Izzo R, Guarnieri G, Guglielmi G, Muto M. Biomechanics of the spine. Part I: Spinal stability. *Eur J Radiol.* 2013;82:118–26.
102. Holdsworth F. Fractures, dislocations, and fracture-dislocations of the spine. *J Bone Joint Surg Am.* 1970;52:1534–51.
103. Denis F. The three column spine and its significance in the classification of

acute thoracolumbar spinal injuries. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1983;8:817–31.

104. Goel VK, Gilbertson LG. Spine update: Applications of the finite element method to thoracolumbar spinal research—past, present, and future. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995;20:1719–27.

105. Özdemir N, Akar B. Omurgayı neden enstrümante ediyoruz? Stabilite ve instabilite. *Türkiye Klin Neurosurg - Spec Top*. 2017;7(3):276–83.

106. Benzel EC. Biomechanics of the spine stabilisation: Principles and Practice. AANS. Ilionis; 2001.

107. Peter Lunnis and Karen Nugent. Bailey and Love's short practice of surgery 26 edition. In: Bailey and Loves. 26th ed. 2012. p. 440–2.

108. Legaye J, Duval-Beaupère G, Hecquet J, Marty C. Pelvic incidence: A fundamental pelvic parameter for three-dimensional regulation of spinal sagittal curves. *Eur Spine J*. 1998;7:99–103.

109. Kuntz IV C, Levin LS, Ondra SL, Shaffrey CI, Morgan CJ. Neutral upright sagittal spinal alignment from the occiput to the pelvis in asymptomatic adults: A review and resynthesis of the literature. *J Neurosurg Spine*. 2007;6:104–12.

110. During J, Goudfrooij H, Keessen W, Beeker TW, Crowe A. Toward standards for posture: Postural characteristics of the lower back system in normal and pathologic conditions. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1985;10:83–7.

111. Jackson RP, McManus AC. Radiographic analysis of sagittal plane alignment and balance in standing volunteers and patients with low back pain matched for age5 sex, and size:A prospective controlled clinical study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1994;19:1611–8.

112. Gronthos S, Simmons PJ. The growth factor requirements of STRO-1-positive human bone marrow stromal precursors under serum-deprived conditions in vitro. *Blood*. 1995;85:925–40.

113. Rothman RH, Simeone FA. The Spine Volume 1. In: The Spine. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. p. 1131–44.

114. Boden SD, Schimandle JH, Hutton WC, Chen MI. 1995 volvo award in basic sciences the use of an osteoinductive growth factor for lumbar spinal fusion -part i: Biology of spinal fusion. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995;20(24):2626–32.

115. Boden SD. Overview of the biology of lumbar spine fusion and principles for selecting a bone graft substitute. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002;27(16S):26–31.

116. Morone MA, Boden SD, Hair G, Martin GJ, Racine M, Titus L, et al. Gene expression during autograft lumbar spine fusion and the effect of bone morphogenetic protein

2. Clin Orthop Relat Res. 1998;351:252–65.

117. Toribatake Y, Hutton WC, Tomita K, Boden SD. Vascularization of the fusion mass in a posterolateral intertransverse process fusion. Spine (Phila Pa 1976). 1998;23:1149–54.

118. Boatright K, Boden SD. Bone graft and fusion-enhancing substances: Practical applications of gene therapy. Vacarro A, Betz R, Ziedman S, editors. Principles and practice of spine surgery. Philadelphia: Mosby; 2003. 127–137 p.

119. Yazar T, Altun N, Benli T. Dejeneratif Omurga Hastalıkları. In: Türk Omurga Derneği Yayınları. 2nd ed. 2016. p. 798.

120. Özdemir H. Omurga cerrahisinde kemik grefti uygulamaları. Türkiye Klin J Orthop Traumatol-Special Top. 20012;5(1):17–25.

121. Enneking WF, Burchardt H, Puhl JJ, Piotrowski G. Physical and biological aspects of repair in dog cortical bone transplants. J Bone Jt Surg - Ser A. 1975;57:237–52.

122. Burchardt H. The biology of bone graft repair. Clin Orthop Relat Res. 1983;174:28–42.

123. Muschler G, Lane J. Clinical applications of bone grafts in orthopaedic surgery. In: Habal M, Reddi R, editors. Bone Grafts and Bone Substitutes. Philadelphia: WB Saunders; 1992.

124. Hayashi A, Maruyama Y, Okajima Y, Motegi M. Vascularized iliac bone graft based on a pedicle of upper lumbar vessels for anterior fusion of the thoraco-lumbar spine. Br J Plast Surg. 1994;47:425–30.

125. Hubbard LF, Herndon JH, Buonanno R. Free vascularized fibula transfer for stabilization of the thoracolumbar spine: A case report. Spine (Phila Pa 1976). 1985;10:891–3.

126. Lascombes P, Grosdidier G, Olry R, Thomas C. Anatomical basis of the anterior vertebral graft using a pediculated rib. Surg Radiol Anat. 1991;13:259–63.

127. Hartman JT, McCarron RF, Robertson WW. A pedicle bone grafting procedure for failed lumbosacral spinal fusion. Clin Orthop Relat Res. 1983;178:223–7.

128. Goujon E. Recherches experimentales sur les proprietes physiologiques de la moelle des os. J l'Anatomie Physiol Norm Pathol l'Homme des Animaux. 1869;6:399.

129. Senn N. On The Healing Of Aseptic Bone Cavities By Implantation Of Antiseptic Decalcified Bone. Am J Med Sci. 1889;98:219.

130. Hart R, Komzák M, Okál F, Náhlík D, Jajtner P, Puskeiler M. Allograft alone versus allograft with bone marrow concentrate for the healing of the instrumented posterolateral lumbar fusion. Spine J. 2014;14(7):1318–24.

131. Odri GA, Hami A, Pomero V, Seite M, Heymann D, Bertrand-Vasseur A, et al. Development of a per-operative procedure for concentrated bone marrow adjunction in postero-lateral lumbar fusion: Radiological, biological and clinical assessment. *Eur Spine J*. 2012;21(12):2665–72.
132. Muschler GF, Nitto H, Matsukura Y, Boehm C, Valdevit A, Kambic H, et al. Spine fusion using cell matrix composites enriched in bone marrow-derived cells. *Clin Orthop Relat Res*. 2003;407:102–18.
133. Rihn JA, Kirkpatrick K, Albert TJ. Graft options in posterolateral and posterior interbody lumbar fusion. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;17(35):1629–38.
134. Stevenson S, Emery SE, Goldberg VM. Factors affecting bone graft incorporation. *Clin Orthop Relat Res*. 1996;324:66–74.
135. Bauer TW, Muschler GF. Bone graft materials: An overview of the basic science. *Clin Orthop Relat Res*. 2000;371:10–27.
136. An HS, Michael Simpson J, Michael Glover J, Stephany J. Comparison between allograft plus demineralized bone matrix versus autograft in anterior cervical fusion: A prospective multicenter study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995;20:2211–6.
137. Jorgenson SS, Lowe TG, France J, Major, Sabin J. A prospective analysis of autograft versus allograft in posterolateral lumbar fusion in the same patient: A minimum of 1-year follow-up in 144 patients. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1994;19:2048–53.
138. Morris MT, Tarpada SP, Cho W. Bone graft materials for posterolateral fusion made simple: a systematic review. *Eur Spine J*. 2018;27:1856–67.
139. Gupta A, Kukkar N, Sharif K, Main BJ, Albers CE, El-Amin SF. Bone graft substitutes for spine fusion: A brief review. *World J Orthop*. 2015;6(6):449–56.
140. Lowery G, Maxwell K, Karasick D, Block J, Russo R. Comparison of autograft and composite grafts of demineralized bone matrix and autologous bone in posterolateral fusions: an interim report. *J Innov Tech Biol Med*. 1995;16:1–8.
141. Thalgot JS, Giuffre JM, Klezl Z, Timlin M. Anterior lumbar interbody fusion with titanium mesh cages, coralline hydroxyapatite, and demineralized bone matrix as part of a circumferential fusion. *Spine J*. 2002;2:63–9.
142. Urist MR, Silverman BF, Büring K, Dubuc FL, Rosenberg JM. The bone induction principle. *Clin Orthop Relat Res*. 1967;53:243–83.
143. Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, Mitsock LM, Whitters MJ, Kriz RW, et al. Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. *Science (80-)*. 1988;242:1528–34.

144. Kessler E, Takahara K, Biniaminov L, Brusel M, Greenspan DS. Bone morphogenetic protein-1: The type I procollagen C-proteinase. *Science* (80-). 1996;271:360–2.
145. Reddi AH. BMP-1: Resurrection as procollagen C-proteinase. *Science* (80-). 1996;271:463.
146. Bahamonde M, Lyons K. BMP-3: To be or not to be a BMP. *J Bone J Surg Am.* 2001;83:56–62.
147. Daluiski A, Engstrand T, Bahamonde ME, Gamer LW, Agius E, Stevenson SL, et al. Bone morphogenetic protein-3 is a negative regulator of bone density. *Nat Genet.* 2001;27:84–8.
148. Cheng H, Jiang W, Phillips FM, Haydon RC, Peng Y, Zhou L, et al. Osteogenic activity of the fourteen types of human bone morphogenetic proteins (BMPs). *J Bone Jt Surg - Ser A.* 2003;85:1544–52.
149. Kuniyasu H, Hirose Y, Ochi M, Yajima A, Sakaguchi K, Murata M, et al. Bone augmentation using rhGDF-5-collagen composite. *Clin Oral Implants Res.* 2003;14:490–9.
150. Settle SH, Rountree RB, Sinha A, Thacker A, Higgins K, Kingsley DM. Multiple joint and skeletal patterning defects caused by single and double mutations in the mouse *Gdf6* and *Gdf5* genes. *Dev Biol.* 2003;254:116–30.
151. Boden SD, Kang J, Sandhu H, Heller JG. Use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 to achieve posterolateral lumbar spine fusion in humans: A prospective, randomized clinical pilot trial 2002 volvo award in clinical studies. *Spine (Phila Pa 1976).* 2002;27:2662–73.
152. Boden SD, Zdeblick TA, Sandhu HS, Heim SE. The use of rhBMP-2 in interbody fusion cages. Definitive evidence of osteoinduction in humans: A preliminary report. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25:376–81.
153. Burkus JK, Gornet MF, Dickman CA, Zdeblick TA. Anterior lumbar interbody fusion using rhBMP-2 with tapered interbody cages. *J Spinal Disord Tech.* 2002;15:337–49.
154. Laursen M, Høy K, Hansen ES, Gelineck J, Christensen FB, Bünger CE. Recombinant bone morphogenetic protein-7 as an intracorporal bone growth stimulator in unstable thoracolumbar burst fractures in humans: Preliminary results. *Eur Spine J.* 1999;8:485–90.
155. McKay B, Sandhu HS. Use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in spinal fusion applications. *Spine (Phila Pa 1976).* 2002;27:66–85.

156. Urist MR, Strates BS. Bone formation in implants of partially and wholly demineralized bone matrix. Including observations on acetone-fixed intra and extracellular proteins. *Clin Orthop Relat Res.* 1970;71:271–8.
157. Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung DW. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr Rev.* 1992;13:18–32.
158. Lind M, Deleuran B, Thestrup-Pedersen K, SØBalle K, Eriksen EF, Bunger C. Chemotaxis of human osteoblasts: Effects of osteotropic growth factors. *APMIS.* 1995;103:140–6.
159. Lowery GL, Kulkarni S, Pennisi AE. Use of autologous growth factors in lumbar spinal fusion. *Bone.* 1999;25:47–50.
160. Weiner BK, Walker M. Efficacy of autologous growth factors in lumbar intertransverse fusions. *Spine (Phila Pa 1976).* 2003;28:1968–70.
161. Caplan AI, Bruder SP. Mesenchymal stem cells: Building blocks for molecular medicine in the 21st century. *Trends Mol Med.* 2001;7:259–64.
162. Jackson KA, Mi T, Goodell MA. Hematopoietic potential of stem cells isolated from murine skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96:14482–6.
163. Williams IV JT, Southerland SS, Souza J, Calcutt AF, Cartledge RG. Cells isolated from adult human skeletal muscle capable of differentiating into multiple mesodermal phenotypes. *Am Surg.* 1999;65:22–6.
164. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: Implications for cell-based therapies. *Tissue Eng.* 2001;7:211–28.
165. Nakahara H, Dennis JE, Bruder SP, Haynesworth SE, Lennon DP, Caplan AI. In vitro differentiation of bone and hypertrophic cartilage from periosteal-derived cells. *Exp Cell Res.* 1991;195:492–503.
166. Burkus JK, Transfeldt EE, Kitchel SH, Watkins RG, Balderston RA. Clinical and radiographic outcomes of anterior lumbar interbody fusion using recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Spine (Phila Pa 1976).* 2002;27:2396–408.
167. Helm GA, Alden TD, Beres EJ, Hudson SB, Das S, Engh JA, et al. Use of bone morphogenetic protein-9 gene therapy to induce spinal arthrodesis in the rodent. *J Neurosurg.* 2000;92:191–6.
168. Riew KD, Wright NM, Cheng SL, Avioli L V., Lou J. Induction of bone

formation using a recombinant adenoviral vector carrying the human BMP-2 gene in a rabbit spinal fusion model. *Calcif Tissue Int.* 1998;63:357–60.

169. Lind M, Bunger C. Orthopaedic applications of gene therapy. *Int Orthop.* 2005;29:205–9.

170. Boden S, Titus L, Hair G, Viggewarapu M, Nanes M, Baranowski C. Lumbar spine fusion by local gene therapy with a cDNA encoding a novel osteoinductive protein (LMP-1). *Spine (Philadelphia, PA 1976).* 1998;23:2486–92.

171. Chiroff RT, White EW, Weber JN, Roy DM. Tissue ingrowth of replamineform implants. *J Biomed Mater Res.* 1975;9:29–45.

172. Ragni P, Lindholm TS. Interaction of allogeneic demineralized bone matrix and porous hydroxyapatite bioceramics in lumbar interbody fusion in rabbits. *Clin Orthop Relat Res.* 1991;292–9.

173. Cameron HU, Macnab I, Pilliar RM. Evaluation of a biodegradable ceramic. *J Biomed Mater Res.* 1977;11:179–86.

174. Chen WJ, Tsai TT, Chen LH, Niu CC, Lai PL, Fu TS, et al. The fusion rate of calcium sulfate with local autograft bone compared with autologous iliac bone graft for instrumented short-segment spinal fusion. *Spine (Phila Pa 1976).* 2005;30:2293–7.

175. Xie Y, Chopin D, Morin C, Hardouin P, Zhu Z, Tang J, et al. Evaluation of the osteogenesis and biodegradation of porous biphasic ceramic in the human spine. *Biomaterials.* 2006;27:2761–7.

176. Korovessis P, Repanti M, Koureas G. Does coralline hydroxyapatite conduct fusion in instrumented posterior spine fusion? *Stud Health Technol Inform.* 2002;91:109–13.

177. Ransford AO, Morley T, Edgar MA, Webb P, Passuti N, Chopin D, et al. Synthetic porous ceramic compared with autograft in scoliosis surgery: A prospective, randomised study of 341 patients. *J bone Jt Surg.* 1998;80:13–8.

178. Bhaskar SN, Brady JM, Getter L, Grower MF, Driskell T. Biodegradable ceramic implants in bone. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol.* 1971;32:294.

179. McCulloch JA. Uninstrumented posterolateral lumbar fusion for single level isolated disc resorption and/or degenerative disc disease. *J Spinal Disord.* 1999;12(1):34–9.

180. Buttermann GR, Heithoff KB, Ogilvie JW, Transfeldt EE, Cohen M. Vertebral body MRI related to lumbar fusion results. *Eur Spine J.* 1997;

181. Craig Humphreys S, Hodges SD, Patwardhan AG, Eck JC, Murphy RB, Covington LA. Comparison of posterior and transforaminal approaches to lumbar interbody fusion. *Spine (Phila Pa 1976).* 2001;26:567–71.

182. Mobbs RJ, Phan K, Malham G, Seex K, Rao PJ. Lumbar interbody fusion: techniques, indications and comparison of interbody fusion options including PLIF, TLIF, MI-TLIF, OLIF/ATP, LLIF and ALIF. *J spine Surg (Hong Kong)*. 2015;1(1):2–18.
183. Delen E. Spinal Füzyon Teknikleri ve Materyaller. *Türkiye Klin J Neurosurg-Special Top*. 2017;7(3):306–12.
184. Gebbink MFBG. Tissue-type plasminogen activator-mediated plasminogen activation and contact activation, implications in and beyond haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2011;1:174–8.
185. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: Current concepts and future prospects. *Blood*. 2009;113:2878–87.
186. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: A review of its use in surgery and other indications. *Drugs*. 1999;57(6):1005–32.
187. Okamoto S, Sato S, Takada Y, Okamoto U. An Active Stereo-Isomer (Trans-Form) of Amcha and Its Antifibrinolytic (Anti-Plasminic) Action in Vitro and in Vivo. *Keio J Med*. 1964;13:177–85.
188. Hoylaerts M, Lijnen HR, Collen D. Studies on the mechanism of the antifibrinolytic action of tranexamic acid. *BBA - Gen Subj*. 1981;18:75–85.
189. Pilbrant Å, Schannong M, Vessman J. Pharmacokinetics and bioavailability of tranexamic acid. *Eur J Clin Pharmacol*. 1981;20:65–72.
190. Andersson L, Nilsson IM, Niléhn J -E, Hedner U, Granstrand B, Melander B. Experimental and Clinical Studies on AMCA, the Antifibrinolytically Active Isomer of p-Aminomethyl Cyclohexane Carboxylic Acid. *Scand J Haematol*. 1965;2:230–47.
191. Andersson L, Nilsoon IM, Colleen S, Granstrand JB, Melander B. Role Of Urokinase And Tissue Activator In Sustaining Bleeding And The Management Thereof With Eaca And Amca. *Ann N Y Acad Sci*. 1968;146:642–58.
192. Tovi D, Thulin C. The ability of tranexamic acid to cross the blood-brain barrier and its use in patients with ruptured intracranial aneurysms. *Acta Neurol Scand*. 1972;48:257.
193. Ahlberg A, Eriksson O, Kjellman H. Diffusion of tranexamic acid to the joint. *Acta Orthop*. 1976;47:486–8.
194. Koo JR, Lee YK, Kim YS, Cho WY, Kim HK, Won NH. Acute renal cortical necrosis caused by an antifibrinolytic drug (tranexamic acid). *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(3):750–2.

195. McCormack PL. Tranexamic Acid: A review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. *Drugs*. 2012;72(5):585–617.
196. Lecker I, Wang DS, Romaschin AD, Peterson M, Mazer CD, Orser BA. Tranexamic acid concentrations associated with human seizures inhibit glycine receptors. *J Clin Invest*. 2012;22(12):4654–66.
197. Krohn CD, Sørensen R, Lange JE, Riise R, Bjørnsen S, Brosstad F. Tranexamic acid given into the wound reduces postoperative blood loss by half in major orthopaedic surgery. *Eur J Surgery, Suppl*. 2003;57–61.
198. Saberi H, Miri SM, Namdar MP. The effects of topically applied tranexamic acid on reduction of postlaminectomy hemorrhage. *Tehran Univ Med J*. 2010;68:527–33.
199. Ren Z, Li S, Sheng L, Zhuang Q, Li Z, Xu D, et al. Efficacy and Safety of Topical Use of Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss during Primary Lumbar Spinal Surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017;42:1779–84.
200. Xu D, Zhuang Q, Li Z, Ren Z, Chen X, Li S. A randomized controlled trial on the effects of collagen sponge and topical tranexamic acid in posterior spinal fusion surgeries. *J Orthop Surg Res*. 2017;12:166.
201. Sahni A, Francis CW. Vascular endothelial growth factor binds to fibrinogen and fibrin and stimulates endothelial cell proliferation. *Blood*. 2000;96(12):3772–8.
202. Kolar P, Schmidt-Bleek K, Schell H, Gaber T, Toben D, Schmidmaier G, et al. The early fracture hematoma and its potential role in fracture healing. *Tissue Eng - Part B Rev*. 2010;16(4):427–34.
203. Cole HA, Ohba T, Nyman JS, Hirotaka H, Cates JMM, Flick MJ, et al. Fibrin accumulation secondary to loss of plasmin-mediated fibrinolysis drives inflammatory osteoporosis in mice. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(8):2222–33.
204. Firas K, Kushagra V, Xavier S. Epsilon aminocaproic and tranexamic acid decrease osteoblast differentiation and mineralization in vitro. E-poster presented at: Scoliosis Research Society 44th Annual Meeting & Course.
205. Yuasa M, Mignemi NA, Nyman JS, Duvall CL, Schwartz HS, Okawa A, et al. Fibrinolysis is essential for fracture repair and prevention of heterotopic ossification. *J Clin Invest*. 2015;125(8):3117–31.
206. Schoenecker J, Mignemi N, Stutz C, Liu Q, Edwards J, Lynch C, et al. 2010 young investigator award winner: Therapeutic aprotinin stimulates osteoblast proliferation but inhibits differentiation and bone matrix mineralization. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(9):1008–16.

207. Wang JC, Kanim LEA, Yoo S, Campbell PA, Berk AJ, Lieberman JR. Effect of regional gene therapy with bone morphogenetic protein-2-producing bone marrow cells on spinal fusion in rats. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 2003;85-A(5):905–11.
208. Lee SS, Hsu EL, Mendoza M, Ghodasra J, Nickoli MS, Ashtekar A, et al. Gel Scaffolds of BMP-2-Binding Peptide Amphiphile Nanofibers for Spinal Arthrodesis. *Adv Healthc Mater*. 2015;4(1):131–41.
209. Mendoza MC, Sonn KA, Kannan AS, Bellary SS, Mitchell SM, Singh G, et al. The effect of vancomycin powder on bone healing in a rat spinal rhBMP-2 model. *J Neurosurg Spine*. 2016;25(2):147–53.
210. Hsu WK, Polavarapu M, Riaz R, Roc GC, Stock SR, Glicksman ZS, et al. Nanocomposite therapy as a more efficacious and less inflammatory alternative to bone morphogenetic protein-2 in a rodent arthrodesis model. *J Orthop Res*. 2011;29(12):1812–9.
211. Hsu EL, Sonn K, Kannan A, Bellary S, Yun C, Hashmi S, et al. Dioxin exposure impairs BMP-2-mediated spinal fusion in a rat arthrodesis model. *J Bone Jt Surg - Am Vol*. 2015;97(12):1003–10.
212. Hsu WK, Wang JC, Liu NQ, Krenke L, Zuk PA, Hedrick MH, et al. Stem cells from human fat as cellular delivery vehicles in an athymic rat posterolateral spine fusion model. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 2008;90(5):1043–52.
213. Yilmaz A, Karatay M, Yildirim T, Celik H, Sertbas I, Erdem Y, et al. Prevention of epidural fibrosis using ranibizumab in a postlaminectomy rat model. *Turk Neurosurg*. 2017;27(1):119–23.
214. Curylo LJ, Johnstone B, Petersilge CA, Janicki JA, Yoo JU. Augmentation of spinal arthrodesis with autologous bone marrow in a rabbit posterolateral spine fusion model. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1999;24(5):434–9.
215. Lane JM, Sandhu HS. Current approaches to experimental bone grafting. *Orthop Clin North Am*. 1987;18(2):213–25.
216. Heiple KG, Goldberg VM, Powell AE, Bos GD, Zika JM. Biology of cancellous bone grafts. *Orthop Clin North Am*. 1987;18(2):179–85.
217. Martin BI, Mirza SK, Comstock BA, Gray DT, Kreuter W, Deyo RA. Reoperation rates following lumbar spine surgery and the influence of spinal fusion procedures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32(3):382–7.
218. Dede O, Thuillier D, Pekmezci M, Ames CP, Hu SS, Berven SH, et al. Revision surgery for lumbar pseudarthrosis. *Spine J*. 2015;15(5):977–82.
219. Brown CW, Orme TJ, Richardson HD. The rate of pseudarthrosis (Surgical

nonunion) in patients who are smokers and patients who are nonsmokers: A comparison study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1986;11(9):942–3.

220. Ravindra VM, Godzik J, Dailey AT, Schmidt MH, Bisson EF, Hood RS, et al. Vitamin D Levels and 1-Year Fusion Outcomes in Elective Spine Surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015;40(19):1536–41.

221. Shen HX, Buchowski JM, Yeom JS, Liu G, Lin N, Riew KD. Pseudarthrosis in multilevel anterior cervical fusion with rhBMP-2 and allograft: Analysis of one hundred twenty-seven cases with minimum two-year follow-up. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(7):747–53.

222. Kim C, Park SSH, Roderick Davey J. Tranexamic acid for the prevention and management of orthopedic surgical hemorrhage: Current evidence. *J Blood Med*. 2015;25(6):239–44.

223. Thorsen S. Differences in the binding to fibrin of native plasminogen and plasminogen modified by proteolytic degradation influence of ω -aminocarboxylic acids. *BBA - Protein Struct*. 1975;393(1):55–65.

224. Royston D. The current place of aprotinin in the management of bleeding. *Anaesthesia*. 2015;70(1):46–9.

225. WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines. Summary of the report of the 18th meeting of the WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. WHO Tech Rep Ser. 2011;

226. Ipema HJ, Tanzi MG. Use of Topical Tranexamic Acid or Aminocaproic Acid to Prevent Bleeding After Major Surgical Procedures. *Ann Pharmacother*. 2012;46(1):97–107.

227. Danninger T, Memtsoudis SG. Tranexamic acid and orthopedic surgery-the search for the holy grail of blood conservation. *Ann Transl Med*. 2015;3(6):77.

228. Winter SF, Santaguida C, Wong J, Fehlings MG. Systemic and topical use of tranexamic acid in spinal surgery: A systematic review. *Glob Spine J*. 2016;6(3):284–95.

229. George J, Eachempati KK, Subramanyam KN, Gurava Reddy A V. The comparative efficacy and safety of topical and intravenous tranexamic acid for reducing perioperative blood loss in Total knee arthroplasty- A randomized controlled non-inferiority trial. *Knee*. 2018;25(1):185–91.

230. Dell'Amore A, Caroli G, Nizar A, Cassanelli N, Luciano G, Greco D, et al. Can Topical Application of Tranexamic Acid Reduce Blood Loss in Thoracic Surgery? A Prospective Randomised Double Blind Investigation. *Hear Lung Circ*. 2012;21(11):706–10.

231. Fawzy H, Elmistekawy E, Bonneau D, Latter D, Errett L. Can local application

of Tranexamic acid reduce post-coronary bypass surgery blood loss? A randomized controlled trial. *J Cardiothorac Surg*. 2009;18(4):25.

232. Yerneni K, Burke JF, Tuchman A, Li XJ, Metz LN, Lehman RA, et al. Topical tranexamic acid in spinal surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2019;61:114–9.

233. Drespe IH, Polzhofer GK, Turner AS, Grauer JN. Animal models for spinal fusion. *Spine J*. 2005;5(6):209–16.

234. Ishida W, Elder BD, Holmes C, Lo SFL, Witham TF. Variables Affecting Fusion Rates in the Rat Posterolateral Spinal Fusion Model with Autogenic/Allogenic Bone Grafts: A Meta-analysis. *Ann Biomed Eng*. 2016;44(11):3186–201.

235. Grauer JN, Bomback DA, Lugo R, Troiano NW, Patel TC, Friedlaender GE. Posterolateral lumbar fusions in athymic rats: Characterization of a model. *Spine J*. 2004;4(3):281–6.

236. Schwarzkopf R, Dang P, Luu M, Mozaffar T, Gupta R. Topical Tranexamic Acid Does Not Affect Electrophysiologic or Neurovascular Sciatic Nerve Markers in an Animal Model. *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473:1074–82.

237. Grauer JN, Patel TC, Erulkar JS, Troiano NW, Panjabi MM, Friedlaender GE. Evaluation of OP-1 as a graft substitute for intertransverse process lumbar fusion. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(2):127–33.

238. Minamide A, Tamaki T, Yoshida M, Hashizume H, Nakagawa Y. The use of sintered bone in spinal surgery. *Eur Spine J*. 2001;10(2):185–8.

239. Yee AJM, Bae HW, Friess D, Robbin M, Johnstone B, Yoo JU. Augmentation of Rabbit Posterolateral Spondylodesis Using a Novel Demineralized Bone Matrix-Hyaluronan Putty. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28(21):2435–40.

240. Grauer JN, Patel TC, Erulkar JS, Troiano NW, Panjabi MM, Friedlaender GE. 2000 Young Investigator Research Award winner. Evaluation of OP-1 as a graft substitute for intertransverse process lumbar fusion. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(2):127–33.

241. Steinmann JC, Herkowitz HN. Pseudarthrosis of the spine. *Clin Orthop Relat Res*. 1992;284:80–90.

242. Kanayama M, Cunningham BW, Setter TJC, Goldstein JA, Stewart G, Kaneda K, et al. Does spinal instrumentation influence the healing process of posterolateral spinal fusion? An in vivo animal model. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1999;24(11):1058–65.

243. Holliger EH, Trawick RH, Boden SD, Hutton WC. Morphology of the Lumbar Intertransverse Process Fusion Mass in the Rabbit Model: A Comparison between Two Bone

Graft Materials - rhBMP-2 and Autograft. *J Spinal Disord.* 1996;9(2):125–8.

244. Sandhu H, Kanim L, Kabo JM, Toth J, E.N., Liu D, et al. Evaluation of rhBMP-2 with an OPLA carrier in a canine posterolateral (transverse process) spinal fusion model. *Spine (Phila Pa 1976).* 1995;20(24):2669–82.

245. Jenkins G. The role of proteases in transforming growth factor- β activation. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008;40(6–7):1068–78.

246. Roth D, Piekarek M, Paulsson M, Christ H, Krieg T, Bloch W, et al. Plasmin modulates vascular endothelial growth factor-A-mediated angiogenesis during wound repair. *Am J Pathol.* 2006;168(2):670–84.

247. Kanno Y, Ishisaki A, Kawashita E, Chosa N, Nakajima K, Nishihara T, et al. Plasminogen/plasmin modulates bone metabolism by regulating the osteoblast and osteoclast function. *J Biol Chem.* 2011;286(11):8952–60.

248. Kara F, Verma K, Xavier S, Kamerlink J, Kirsch T. Epsilon Aminocaproic and Tranexamic Acid Decrease Osteoblast Differentiation and Mineralization in Vitro: Could this Influence Spinal Fusion Rates Clinically? *Spine J.* 2009;9(10):183.

249. Bravo D, Josephson AM, Bradaschia-Correa V, Wong MZ, Yim NL, Neibart SS, et al. Effect of aminocaproic acid on endochondral and intramembranous bone formation during fracture healing in mice. *ORS Annual Meeting.* 2017.

8. EKLER

8.1. EK – 1

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ MULTİDİSİPLİN LABORATUVARI HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

35340 İnciraltı İzmir-232 4122234

Gündem No/ Toplantı No/Yıl : 08/16/2019
Toplantı Tarihi : 28 Ağustos 2019

Sayın, Prof.Dr.Rasim Haluk BERK
DEÜ Tıp Fakültesi Ortopedi Ve Travmatoloji Anabilim Dalı

19/2019 Protokol No'lu: yürütücüsü olduğunuz "Lokal Traneksamit Asit Kullanımının Vertebra Füzyonuna Etkisi: Ratlarda Deneysel Çalışma" isimli; Dr.Ertuğrul ŞAHİN, Dr.Sermin ÖZKAL, Dr.Pembe KESKİNOĞLU'nun araştırmacı olduğu, 28 adet Wistar Albino Rat verilen projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilen projede; gönderilen belgeler incelenerek bilgi edinilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

Prof.Dr.Osman YILMAZ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı (Topl.Katılmadı)	Prof.Dr.Ali Necati GÖKMEN Başkan Vekili
Prof.Dr.Safiye AKTAŞ Üye	Prof.Dr.Hatice Nur OLGUN Üye (Topl.Katılmadı)
Prof.Dr.Zekiye Sultan ALTUN Üye	Prof.Dr.Günay KIRKIM Üye (Topl.Katılmadı)
Prof.Dr.Nergiz DURMUŞ Üye (Topl.Katılmadı)	Prof.Dr.Pembe UYALIN KESKİNOĞLU Danışman (Araştırmacı)
Prof.Dr.Gamze ÇAPA KAYA Üye	Prof.Dr.Semra KOÇTÜRK Üye
Prof.Dr.Çetin PEKÇETİN Üye	Doç.Dr.Sefa KURT Üye
Zehra KINAM Üye	Vet.Hekim Adnan SERPEN Üye

NOT: Projede yapılan düzeltmelerin metin içinde bold karakter kullanılarak yapılması projenin incelenmesi açısından zorunludur.

Resim 15: Etik kurul onayı

8.2 EK – 2

N	KONTROL	D1	D10	D100
1	2	1	1	2
2	2	1	0	2
3	2	2	2	1
4	2	2	2	2
5	0	2	2	2
6		2	2	0
7		2	0	0

Tablo 24 : Birinci araştırmanın palpasyon skorlarının gruplara göre dağılımı

N	KONTROL	D1	D10	D100
1	2	1	1	1
2	1	1	0	2
3	2	2	1	0
4	2	2	2	2
5	0	1	2	2
6		2	2	0
7		2	0	0

Tablo 25: İkinci araştırmanın palpasyon skorlarının gruplara göre dağılımı

N	KONTROL	D1	D10	D100
1	1	1	1	1
2	1	1	0	2
3	2	2	1	0
4	2	2	2	2
5	0	2	2	2
6		1	2	0
7		2	0	0

Tablo 26: Üçüncü araştırmanın palpasyon skorlarının gruplara göre dağılımı

8.3 EK – 3

N	Kontrol		D1		D10		D100	
	0. ay	1. ay	0. ay	1. ay	0. ay	1. ay	0. ay	1. ay
1	3	1	1	2	2	1	1	1
2	2	3	2	1	0	1	0	0
3	3	3	2	2	1	1	3	3
4	2	2	3	1	0	1	1	1
5	1	1	0	0	2	1	1	0
6	3	3	2	3	0	0	1	2
7	2	3	0	0	1	2	1	1

Tablo 27 : Birinci araştırmacının 0. ve 1. ay radyografi skorlarının gruplara göre dağılımı

N	Kontrol		D1		D10		D100	
	0. ay	1. ay	0. ay	1. ay	0. ay	1. ay	0. ay	1. ay
1	2	1	1	3	2	2	3	2
2	2	3	2	1	1	2	2	1
3	3	3	2	3	2	3	3	3
4	2	2	2	1	2	2	3	2
5	2	2	1	1	3	3	2	1
6	4	4	2	2	1	2	1	2
7	3	3	1	1	2	1	1	1

Tablo 28 : İkinci araştırmacının 0. ve 1. ay radyografi skorlarının gruplara göre dağılımı

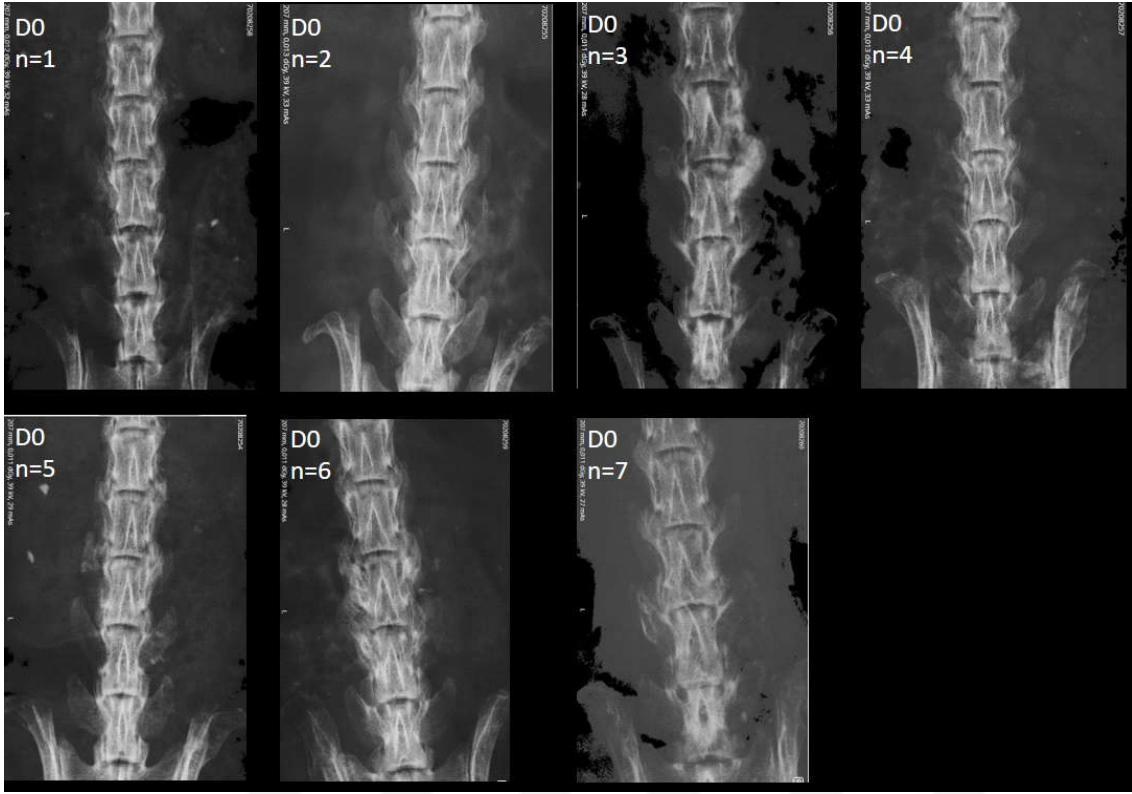
N	Kontrol		D1		D10		D100	
	0. ay	1. ay	0. ay	1. ay	0. ay	1. ay	0. ay	1. ay
1	0	0	1	1	1	1	1	1
2	2	3	1	0	1	4	4	1
3	1	2	3	3	4	2	1	1
4	3	3	0	0	1	0	0	4
5	1	3	0	0	4	1	0	0
6	3	4	2	4	0	0	1	4
7	2	2	0	0	4	4	0	1

Tablo 29 : Üçüncü araştırmacının 0. ve 1. ay radyografi skorlarının gruplara göre dağılımı

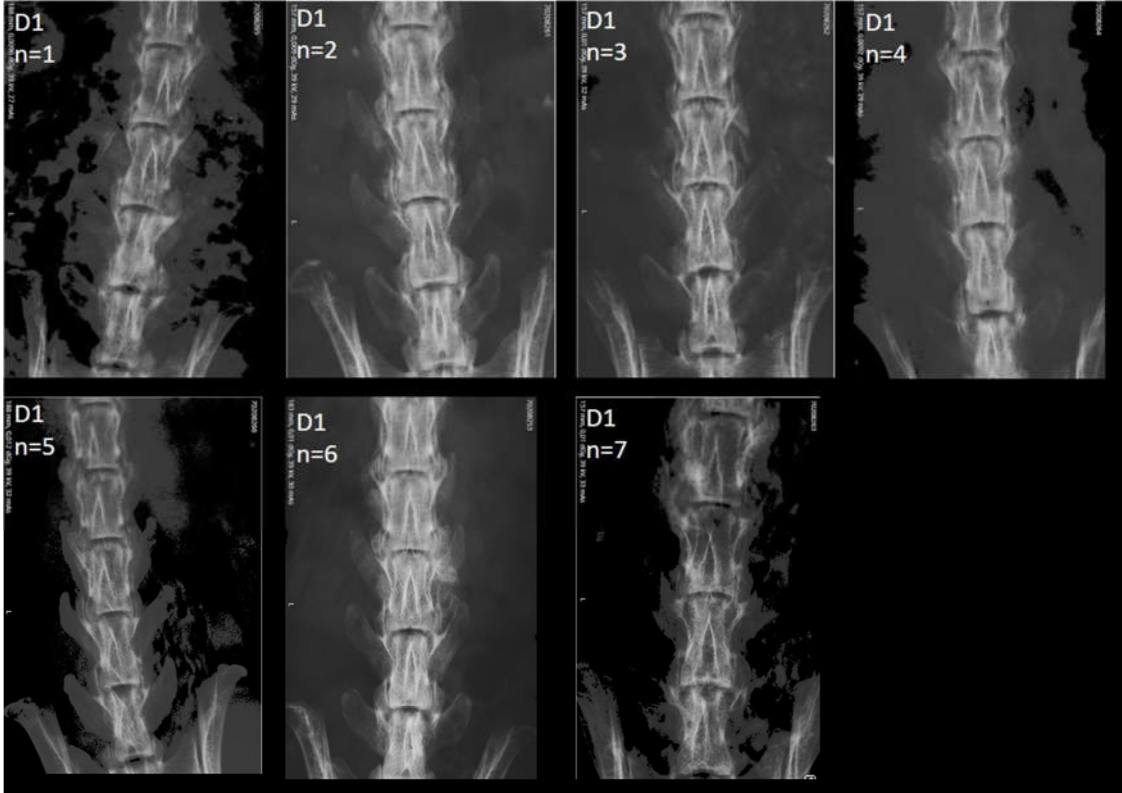
N	Kontrol		D1		D10		D100	
	0. ay	1. ay	0. ay	1. ay	0. ay	1. ay	0. ay	1. ay
1	0	1	1	1	1	2	1	2
2	1	2	0	0	1	0	3	0
3	3	3	1	3	2	2	3	2
4	1	1	2	0	0	1	1	1
5	0	1	0	1	1	2	0	0
6	3	3	1	3	0	1	1	2
7	2	2	0	0	2	3	0	1

Tablo 30 : Dördüncü araştırmacının 0. ve 1. ay radyografi skorlarının gruplara göre dağılımı

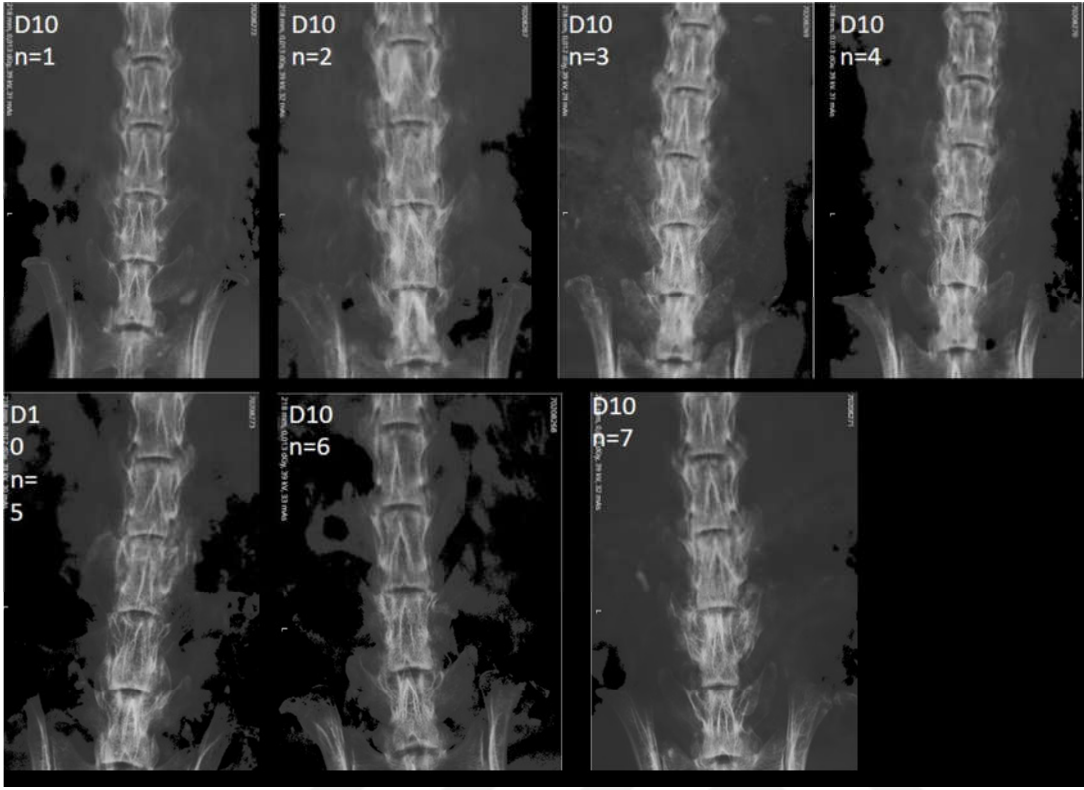
8.4 EK – 4



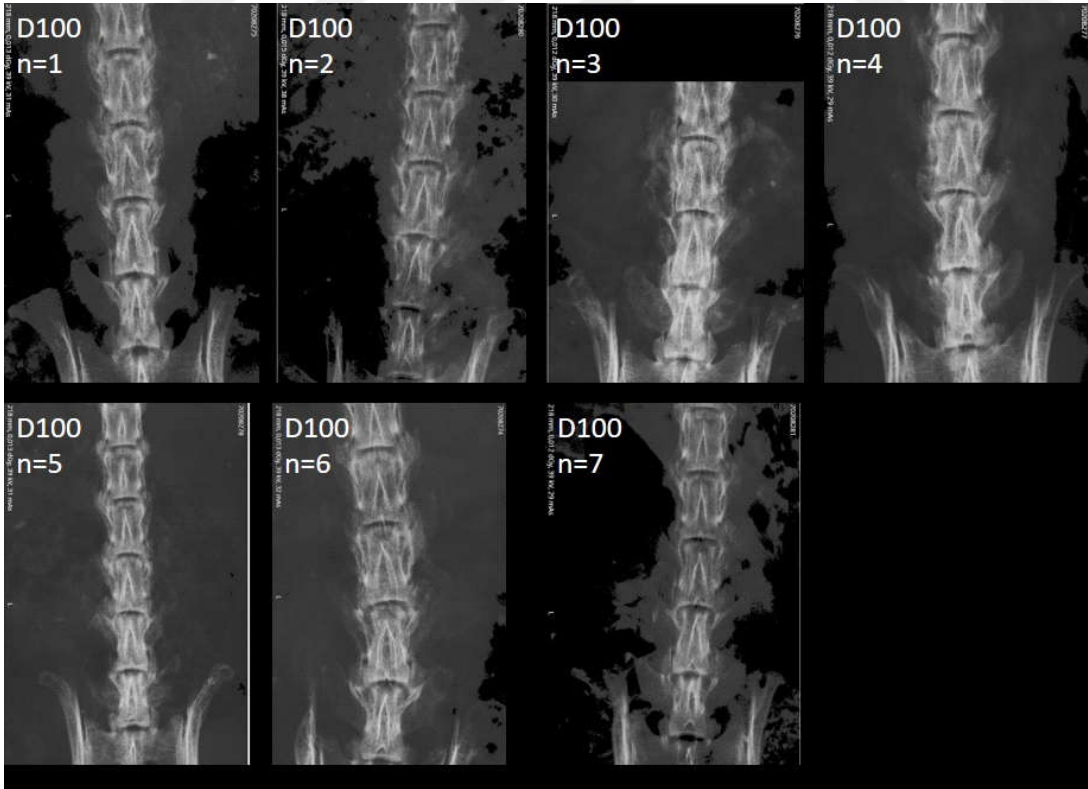
Resim 15: Kontrol grubunu (D0) oluşturan tüm ratların direkt grafileri



Resim 16: D1 grubunu oluşturan tüm ratların direkt grafileri



Resim 17: D10 grubunu oluşturan tüm ratların direkt grafiler



Resim 18: D100 grubunu oluşturan tüm ratların direkt grafileri

8.5 EK - 5

Kontrol grup N	UNİON	SPONGİOZ	KOMPAKT	KEMİK İLİĞİ	TOPLAM
1	3	7	3	6	19
2	1	7	2	6	16
3	2	7	3	6	18
4	3	6	3	6	18
5	2	6	2	5	15
6					
7					

Tablo 31: Kontrol grup patoloji skorları

D1 grup N	UNİON	SPONGİOZ	KOMPAKT	KEMİK İLİĞİ	TOPLAM
1	4	7	3	6	20
2	2	7	3	6	18
3	3	6	2	6	17
4	3	7	3	6	19
5	4	7	3	6	20
6	4	7	3	6	20
7	2	7	2	6	17

Tablo 32 : D1 grup patoloji skorları

D10 grup N	UNİON	SPONGİOZ	KOMPAKT	KEMİK İLİĞİ	TOPLAM
1	2	7	3	6	18
2	3	7	3	6	19
3	1	7	2	5	15
4	2	5	2	5	14
5	2	6	2	6	16
6	1	6	2	5	14
7	2	7	3	6	18

Tablo 33 : D10 grup patoloji skorları

D100 N	UNİON	SPONGİOZ	KOMPAKT	KEMİK İLİĞİ	TOPLAM
1	3	7	3	6	18
2	1	7	2	5	15
3	2	7	3	6	18
4	3	7	3	6	19
5	3	7	3	6	19
6	2	7	2	6	17
7	2	7	2	6	17

Tablo 34 : D100 grup patoloji skorları