



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL OLARAK DURA MATER HASARI
OLUŞTURULAN TAVŞANLARDA DURA MATER
TAMİRİNDE CONSANTRATED GROWTH FAKTÖRÜN
ETKİNLİĞİNİN SENTETİK GREFT VE PLATELET RİCH
FİBRİN İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mutlu ÇİFCİ

KAYSERİ-2016



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL OLARAK DURA MATER HASARI
OLUŞTURULAN TAVŞANLARDA DURA MATER
TAMİRİNDE CONSANTRATED GROWTH FAKTÖRÜN
ETKİNLİĞİNİN SENTETİK GREFT VE PLATELET RİCH
FİBRİN İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mutlu ÇİFCİ

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Halil ULUTABANCA

KAYSERİ-2016

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının planlanmasında, araştırılmasında, yürütülmesinde ve oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren ayrıca hem hekimlik mesleğine hem de hayata yaklaşımıyla bizlere örnek olan, bilgisini ve deneyimlerini her zaman çok cömertce bizlerle paylaşan, tez danışmanım sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Halil ULUTABANCA'ya sonsuz teşekkür eder, saygı ve sevgilerimi sunarım. Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanlarında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocalarım, sayın Prof. Dr. Ali KURTSOY Prof. Dr. Ahmet SELÇUKLU, Prof. Dr. İ. Suat ÖKTEM, Prof. Dr. R. Kemal KOÇ, Prof. Dr. Ahmet MENKÜ, Doç. Dr. Bülent TUCER, Yrd. Doc. Dr. Abdülfettah TÜMTÜRK ve Yrd. Doç. Dr. Ahmet KÜÇÜK'e sonsuz teşekkür eder, saygı ve sevgilerimi sunarım. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Kliniği'nde beraber çalıştığım değerli asistan arkadaşlarım ve diğer klinik çalışanlarına sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmamda deney aşamasında bana yardımcı olan DEKAM çalışanları ve sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Zeynep SOYUER'e saygı ve sevgilerimi sunarım. Ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca sürekli yanımda olan ve bana her türlü desteği veren sevgili eşim Gönül Çifci'ye ve hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen annem, babam ve tüm aileme sonsuz teşekkür ederim

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Meninks	3
2.1.1. Anatomisi.....	3
2.1.2. Embriyolojisi	8
2.1.3. Histolojisi.....	9
2.1.4. Damarları	11
2.1.5. Sinirleri	12
2.2. Dura Mater Defektinin Nedenleri (BOS Kaçağı İle Beraber).....	13
2.3. Dural İyileşme	14
2.4. Başarısız Dura Tamirinin Komplikasyonları	15
2.5 Duraplasti Tanımı.....	16
2.6 Duraplasti Tarihçesi	16
2.7. Duraplasti Materyalleri.....	19
2.7.1. Otolog greftler	20
2.7.2. Allogen greftler.....	21
2.7.3. Xenograft	23
2.7.4. Sentetik materyaller	24
2.7.5. Doku yapıştırıcıları	26

2.8. Yara İyileşmesinde Growth Faktörlerin Yeri	28
2.8.1. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF)	30
2.8.2. “Transforming” Büyüme Faktör- β (TGF- β).....	30
2.8.3. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I (IGF-I)	31
2.8.4. Fibroblast Büyüme Faktörü 1 ve 2 (FGF-1 ve FGF-2)	31
2.8.5. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)	32
2.8.6. Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)	32
2.9. Trombositlerin İyileşmedeki Roller ve Barındırdıkları Growth Faktörler.....	33
2.10. PRP, PRF, CGF (Trombosit ve Growth Faktör Preparatları).....	35
2.10.1. Jenerasyon Trombosit Konsantreleri (PRP, PRGF)	36
2.10.2. Jenerasyon Trombosit Konsantreleri (PRF, CGF)	38
3. MATERYAL METOD	41
3.1. Deneysel çalışma.....	41
3.2. Histolojik Takip.....	49
4. BULGULAR	50
4.1. Histopatolojik Bulgular	50
4.2. İstatistiksel Değerlendirme ve Bulgular	54
4.3. İstatistiksel Analiz bulguları.....	55
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ.....	72
KAYNAKLAR	74
TEZ ONAY SAYFASI.....	92

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Tarihte Kullanılmış Dural Materyaller	18
Tablo 2. Greftlerin Karşılaştırılması	26
Tablo 3. Grupların, tam durameter oluşumu yönünden karşılaştırılması	54
Tablo 4. Grupların kemik oluşumu yönünden karşılaştırılması.....	55
Tablo 5. Günümüzdeki dural replasman materyallerinin karşılaştırılması.....	60

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Beyni çevreleyen meninksler ve kafatası.....	3
Şekil 2.	Beynin frontal kesitinde, duramater, araknoidmater ve piamaterden oluşan 3'lü meninks tabakasının görünümü	4
Şekil 3.	Dura ve dural katlantıların venöz sinüslerle ilişkisi.....	5
Şekil 4.	Duramaterin anatomik ve fonksiyonel şemasıyla beraber meninksin BOS akışının son bariyeri olarak spinal ve kranialdeki görünümü	6
Şekil 5.	Süperior sagittal sinüste araknoid granülasyonların yeri	7
Şekil 6.	Araknoid granülasyonların süperior sagittal sinüse protrüzyonu.....	7
Şekil 7.	Piamaterle kan damarlarının ilişkisi, SAS serebral korteksi örten piayı araknoidden ayırır. solda görülen arter, piadan oluşan hücrelerle çevrenip periarteeyel boşluk oluşturur(PAS) Küçük dallara gidildikçe bu hücreler azalarak kapillerde yok olur. Venlerin çevresinde ise daha az pial hücreler vardır.	9
Şekil 8.	Duramater primer olarak kollajenlerin çaprazlaşmış ince uzun fibrilleriyle oluşur. Fibroblastlarda aralarda izlenir. Araknoid mater yaklaşık 2-3 katlı fibroblast hücrelerden oluşur. Bu hücreler birbiriyle sıkı bağlantılar denilen tight junction formu oluşturup moleküllerin geçişini sınırlar. Pia mater yassı fibroblastlardan oluşur fakat bunlar sıkı bağlantılar oluşturmazlar. Pia beyin yüzeyini takip edip arterlerle serebral kortekse penetre olur.	11
Şekil 9.	A periostal durada middle meningeal arter ve meningeal venlerin dağılımı B Süperior sagittal sinüs üzerindeki lakünalar C Durada laküna ve araknoid granülasyonların görünümü	12
Şekil 10.	Yara yerinde büyüme faktörlerinin etkileşimi	29
Şekil 11.	Trombosit aktivasyonu ve değişimi	33
Şekil 12.	Kontrol grubuna ait histolojik görüntü. Hasar alanı tamamen bağ doku (F) ve büyük ölçüde de kemik doku (b) ile kapatılmış durumda. Meninkslerin tam bir katman şeklinde olduğu ve moleküler tabakada hücre azalması (*) görülmekte. Masson'un üçlü boyası. Ölçek çubuğu: 200µm.....	50

Şekil 13. Sentetik greft uygulanan gruba ait histolojik görüntü. Hasar alanının fibröz doku (f) ile kapatıldığı görülmekte. Fibröz doku ile beyin korteksi arasında gevşek vaskülarize meninks (*) tabakası ayırt edilmekte. Masson'un üçlü boyası. Ölçek çubuğu: 500µm	51
Şekil 14. Sentetik greft uygulanan gruba ait histolojik görüntü. Fibröz doku ile beyin korteksi arasında gevşek vaskülarize meninks (*) tabakası ayırt edilmekte. Masson'un üçlü boyası. Ölçek çubuğu: 200µm.....	52
Şekil 15. PRf uygulanan gruba ait histolojik görüntü. Hasar alanının tamamen fibröz doku (f) kısmen de kemik doku (b) ile kapatıldığı görülmekte. Meninksin (ok) büyük ölçüde korteksin üzerini kapattığı ayırt edilmekte.. Masson'un üçlü boyası. Ölçek çubuğu: 500µm.....	53
Şekil 16. CGF uygulanan gruba ait histolojik görüntü. Hasar alanının tamamen fibröz doku (f) kısmen de kemik doku (b) ile kapatıldığı görülmekte	54
Şekil 17. Hücreler arası haberleşme ve hücre cevabının growth faktör aracılı sağlanması.....	63

KISALTMALAR

ADP	: Adenozin di fosfat
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı beyin tomografisi
CGF	: Konsantre growth faktör
ECM	: Extrasellüler matriks
EGF	: Endotelyal growth faktör
ER	: Endoplazmik retinakulum
FDA	: Amerikan gıda ve ilaç dairesi
FGF	: Fibroblast growth faktör
GF	: Growth faktör
IGF-1	: İnsülin growth faktör 1
MMP	: Matriks metalloproteinaz
PAS	: Periarteryel aralık
PRGF	: Plateletten zengin growth faktör
PRF	: Fibrinden zengin trombosit
PRP	: Trombositten zengin plazma
SAS	: Subaraknoid aralık
SSS	: Santral sinir sistemi
TAP	: Transaraknoid ponksiyon
TGF	: Transforming growth faktör
Txa2	: Tromboksan a 2
VEGF	: Vasküler endotelyal growth faktör
vWBF	: Von willibraund faktör

**DENEYSEL OLARAK DURA MATER HASARI OLUŞTURULAN
TAVŞANLARDA DURA MATER TAMİRİNDE CONSANTRATED GROWTH
FAKTÖRÜN ETKİNLİĞİNİN SENTETİK GREFT VE PLATELET RİCH
FİBRİN İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

ÖZET

Giriş ve Amaç: Beyin ve spinal kolonu çevreleyen, fibröz membranöz yapıdaki dura mater BOS için son bariyerdir. Bu membran nöroşirürjikal girişim esnasında rezekte edilebilir ve travmaya bağlı hasarlanabilir. Dural defektlerle beraber, duranın sağlam kapatılması BOS sızıntısını ve onunla beraber oluşacak komplikasyonları önler. Duranın kapatılması için, sütur, doku yapıştırıcıları ve dural greft materyalleri kullanılmaktadır. Ancak bu metodlar zaman zaman postoperatif komplikasyonlar oluşturabilmektedir. Bunlar arasında yabancı cisim reaksiyonu, enfeksiyon ve kortekse adezyon oluşturma gibi riskler sayılabilir. Primer olarak süturle kapatılamayan dura hasarında, hızlı dural iyileşme ve membranöz yapısı sayesinde BOS kaçgını engelleyebilmesi yönüyle CGF maddesiyle deneysel çalışma yapılarak duraplastideki etkinliğinin histopatolojik olarak ortaya konması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: 38 adet tavşan kullanıldı. Her birine dural hasar verilerek dört grup oluşturuldu. Kontrol grubunda, dural hasar oluşturularak kendi iyileşmesine bırakıldı,, sentetik grupta dural hasar üzerine duragen serildi, PRF grubunda dural hasar üzerine PRF serildi, CGF grubunda ise dural hasar üzerine CGF serildi ve bir ay sonra tavşanlar dekapitize edilerek histopatolojik incelemeye alındılar.

Bulgular: Histopatolojik ve istatistiksel olarak dural iyileşme üzerine CGF grubunun etkinliğinin anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu. Aynı zamanda bu grubun, kemik iyileşmesi üzerine de etkinliği diğer gruplardan yüksek görüldü. Yine CGF grubunda parankim hasarı üzerine etkinliğine baktığımızda, deney sonrasında dejeneratif nöron sayısının diğer gruplara nazaran daha az oluşu CGF le dural kapamaya katkı sağlamıştır.

Sonuç: CGF in; doku uygunluğu, enfeksiyöz olmaması, elde edilebilme kolaylığı, ucuzluğu, operasyon süresini kısaltma etkinliği, parankim adezyonuna sebebiyet vermeme durumu ve hızlı doğal dural rejenerasyon sağlaması özellikleri göz önünde bulundurularak bu maddenin de dura kapatma teknikleri arasında yer alabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Dura, Duraplasti, CGF, PRF, GF

**THE COMPARISON OF EFFECTIVENESS OF CONCENTRATED GROWTH
FACTOR WITH SYNTHETIC GRAFT AND PLATELET RICH FIBRIN
EXPERIMENTALLY CREATED DURA MATER DAMAGE IN RABBITS**

ABSTRACT

Introduction and Purpose: Dura mater which surrounds the brain and spinal cord and has fibrous membraneous nature is the last barrier for CSF (cerebrospinal fluid). This membrane can be resected during neurosurgical approaches and can be damaged due to trauma. Watertight closure of dura together with dural defects prevents leakage of CSF and related complications. Among the dural closure techniques sutures, tissue adhesives and dural graft materials exist. These materials carry numerous serious postoperative risks for the patients. In dura defects that can not be closed primarily by sutures CGF is incorporated in our study in aspects of its capacity to prevent CSF leakage due to fast dural recovery and its membraneous nature and to reveal its efficacy in duraplasty histopathologically is intended. This matter accelerates dural regeneration and creates impermeable barrier for CSF leakage.

Material Method: For this experiment a 38 rabbits are used and by giving dural damage 4 (four) study groups are formed. In control group dural damage is given and left to its own recovery. In synthetic group duragen is spread on dural damage. In PRP group PRP is spread on dural damage. In CGF group CGF is spread on dural damage and after 1 (one) month rabbits are decapitated and are taken into histopathological examination.

Results: Histopathologically and statistically the efficacy of CGF group on dural healing is found to be significantly increased. At the same time the efficacy on bone healing is also seen to be increased than other groups. When the efficacy on parenchymal damage is checked number of degenerative neurons were less compared to other groups which has added a positive sense to dural closure with CGF.

Conclusion: As a result of considering features of CGF; tissue compatibility, lack of being infectious, to be obtained with ease, cheapness, shortening operation period, not giving rise to parenchymal adhesion, providing rapid natural dural regeneration it is thought that CGF will take its place in dural closure techniques.

Key Words: Dura, Duraplasty, CGF, PRF, GF

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dura mater beyin ve spinal kolonu saran, BOS kaçışını engelleyen son bariyerdir. Bu bariyer, travma ve nöroşirürjikal cerrahiye bağlı bütünlüğünü kaybedebilirler. Bu dural defektler, su geçirmez sağlam bir şekilde onarılmaz ise BOS kaçağına sebep olabilir.

BOS kaçışı ile menenjit, psödomeningosel, yara iyileşmesinde bozulma ve subgaleal kolleksiyon oluşumu gibi komplikasyonlar meydana gelebilir (1).

Kranial prosedürler sonrası BOS kaçışı, infratentoryal ve supratentoryal yaklaşımlarla birlikte %10-27 arasında bulunmuştur (1). Bir çalışmada bazı medikal semptomları olan hastalarda yapılan postop CT tarama çalışmasında BOS kaçışı oranı %42 gibi yüksek sayıda bulunmuştur (2). Bu BOS kaçışı oranının yüksekliğinin sebebi olarak, dural greft replasmanları, sütün aralarına uygulanan doku yapıştırıcıları gibi gelişmiş yara kapama tekniklerinin yetersizliği gösterilmektedir.

Günümüzde otogreftler, allogreftler, xenogreftler ve sentetik greftler dura onarımı için kullanılmaktadır. Hangi greft türünün seğiminin avantajlı olduğu, ideal dural materyalin bütün bileşenlerinin güvenliğli olmasıyla veya komplikasyonlarının olmayışının geniş klinik çalışmalarla kanıtlanmış olmasıyla belirlenmelidir (3). Örneğin FDA tarafından onaylanan doku yapıştırıcısının nöroşirürjikal uygulamalarda kullanımını minimize eden sınırlamalar ve komplikasyonlar ortaya çıkmıştır. Bunlar, viral enfeksiyon taşıma riski (4), sinir kompresyonu (5) ve başarısız doku yapıştırma kabiliyetidir (6).

Travma ve nöroşirürjikal prosedürlerle gelişen dural defektlerin, çok iyi bir dural onarım sistemine ihtiyacı muhakkaktır. Bu nedenle uygulanan yara kapama

tekniklerinin su geçirmez olması, biyouyumlu olması ve postoperatif komplikasyonlarının olmaması gibi vazgeçilmez temel özelliklere sahip olması gerekir.

Bu çalışmada, rezeke edilmiş ve primer s  t  rasyonla kapatılamayan dura defektine yabancı materyal koymak yerine doku uyumu olan, enfeksiyon riski olmayan, kolay ulaşılabilir, kolay uygulanabilir, ucuz ve rejenerasyona katkısı y  ksek concentrated growth factor (CGF) maddesinin dura onarımındaki yerini ve etkisini experimental   alışmayla histopatolojik olarak ortaya koymayı ama  ladık.

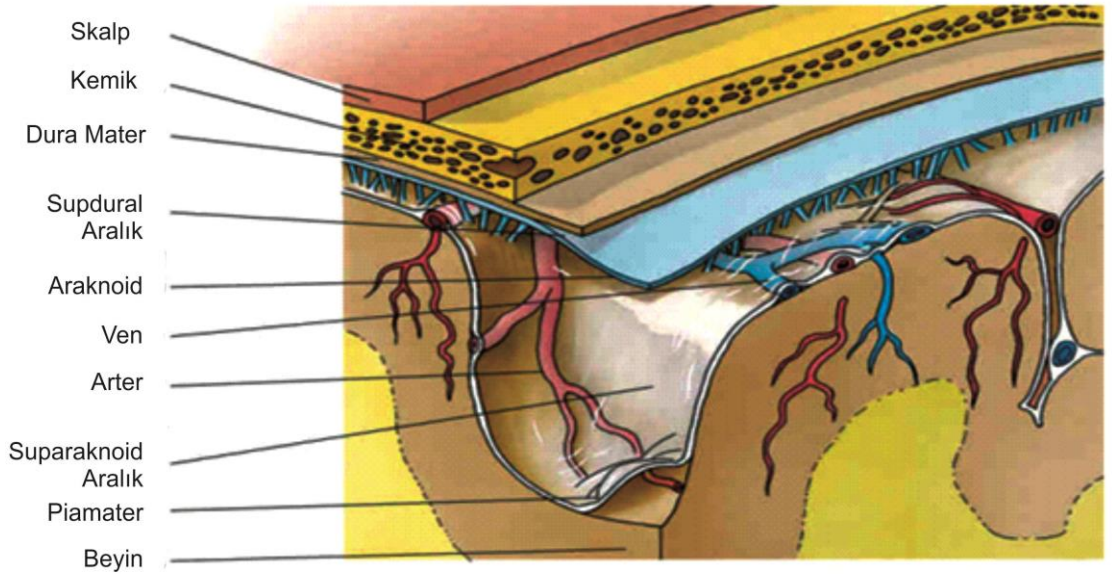
CGF' in, tamamıyla otolog aktive trombosit yoluyla sağlanan, yoğun growth factor (GF) konsantrasyonu ile ve fibrin polimerizasyonu ile oluşan membran  z yapısı sayesinde, hem su geçirmez membran oluşumuna, hem de doğal dural rejenerasyon hızına katkı sunmasını ama  ladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meninks

2.1.1. Anatomisi

Memelilerin SSS'de spinal kord ve beyini çevreleyen 3 katlı bağ dokusu tabakası vardır. Bu tabakalara meninks denir. Bunlar en dıştan içe doğru duramater (dura), araknoid ve pia materdir.



Şekil 1. Beyni çevreleyen meninksler ve kafatası

Büyük hayvan gruplarında, örneğin insanda dura ve araknoid arasında subdural aralık vardır. Ancak küçük hayvan gruplarında, örneğin ratlarda subdural aralık yoktur, bu iki tabaka arası kapalıdır ve birbirinden zor ayrılır (7).

Dura tabakası

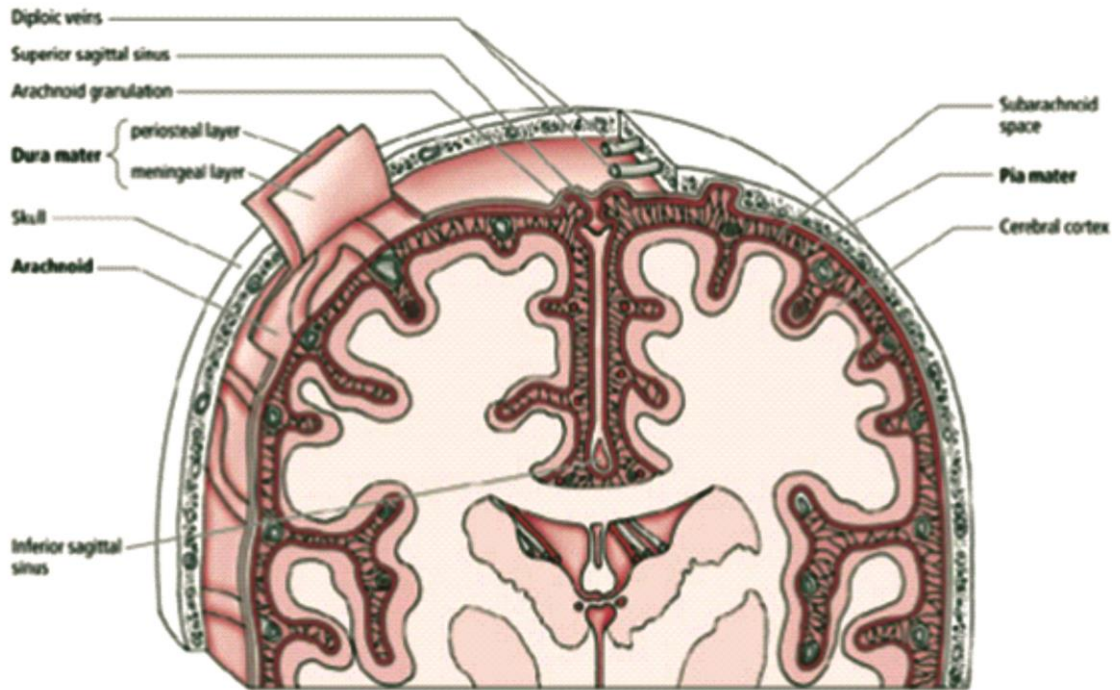
Dura sıkıdır. Latince anlamı; sıkı, koruyucu anne (tough mother)dir.

En dıştaki meninks tabakasıdır. Görece daha sıkıdır ve pakimeninks diye adlandırılır. Dura iki tabakadan oluşur. Dışta periostal tabaka, içte ise meningeal tabaka vardır. Dural sinüslerin olduğu yerler dışında birbirine bitişik seyreder(8).

Kranial meninksler, kubbeden içeri doğru girerek intrakranial bölümler oluştururlar. Spinal meninksler ise spinal kordu çevreleyerek kordun vertebral kanal içinde desteklenmesini sağlar (10,11).

Periostal tabaka kalvaryum alt tabakasına yakın seyreder hatta sütür bölgelerinde yapışiktır. Periostla, kemik yüzeyine çıkar. (9)

Periostal tabaka kranial sinirlerin epinöryumu olarak kafatasının terk eder.

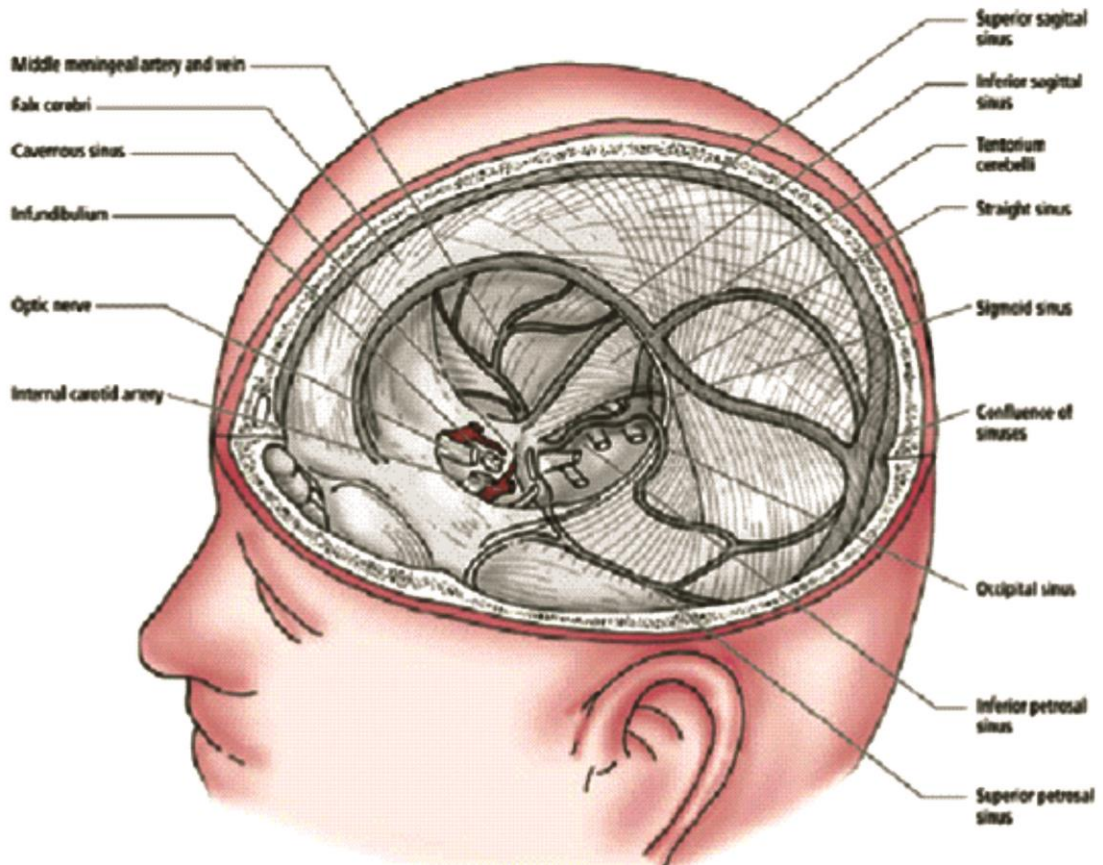


Şekil 2. Beynin frontal kesitinde, duramater, araknoidmater ve piamaterden oluşan 3'lü meninks tabakasının görünümü

Derindeki meningeal tabaka ise kranial kaviteyi daha küçük kompartmanlara ayıran katlantılar oluşturur ve posterior hemisferleri destekler(10).

Meningeal tabakanın periostal tabakadan ayrılıp içeri duplike olduğu yerler ayrı birer anatomik yapısal birim haline gelir ve falks serebri, tentoryum serebelli, falks serebelli, diafragma sella adını alırlar(10).

Bu dural katlantı yapıları, dural venöz sinüslerin kesin lokalizasyonlarına işaret ederler. Bu bölmelerin görevi, baş hareket ettiğinde hızlanma ve yavaşlama ile ilgili olarak beyin yer değiştirmesini kısıtlamaktır (10).

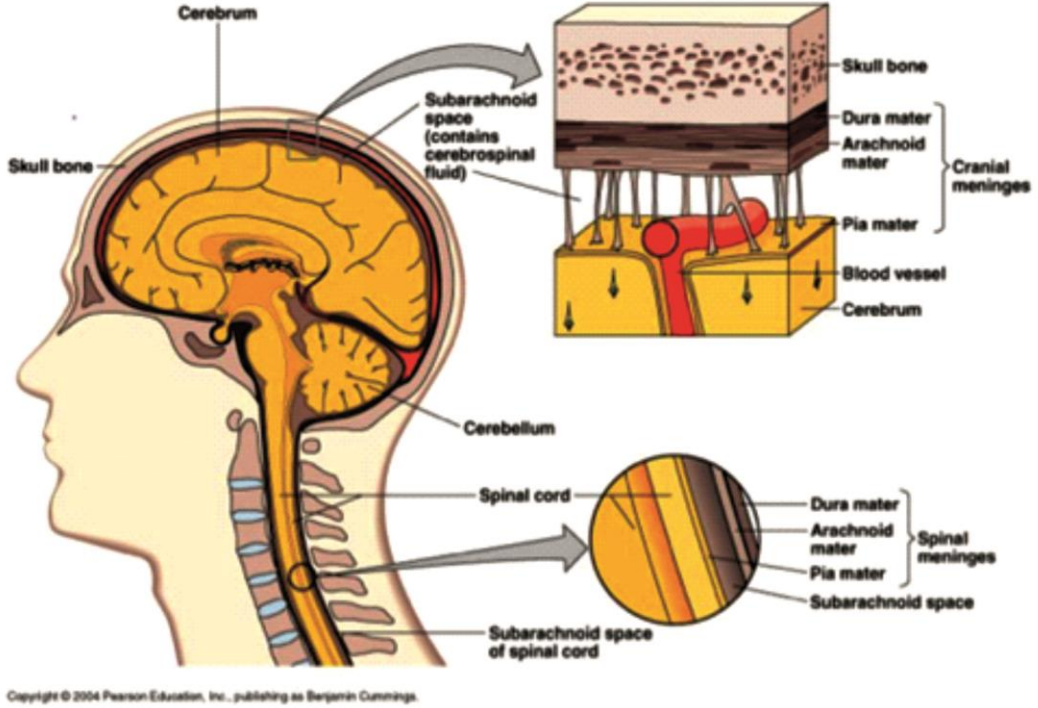


Şekil 3. Dura ve dural katlantıların venöz sinüslerle ilişkisi

Foramen magnumda periostal tabaka vertebranın periostu ile devam eder. Spinal dura sadece meningeal tabaka ile seyreder, epidural aralıkta ise venöz pleksuslar ve yağ dokusu bulunur. (8)

Dura, spinal kanalda, foramen magnumdan S2 vertebra segmenti hizasına kadar spinal kordun etrafında tubuler halde ilerleyerek ve ardından incelerek bu hizada birleşir ve bir

bant halinde kaudalde koksiks'e uzanarak yapışır. Buna koksigeal ligamant veya filum terminale eksternum denir (9).



Şekil 4. Duramaterin anatomik ve fonksiyonel şemasıyla beraber meninksin BOS akışının son bariyeri olarak spinal ve kranialdeki görünümü

Araknoid zar

Ortadaki meninks tabakası araknoid materdir. Fibroblast ve kollajen liflerden oluşmuştur. Duramaterden daha incedir. Tight junction dediğimiz hücreler arasındaki sıkı bağlantılar sayesinde spinal kord ve beyin çevresinde sıkı bir su geçirmez membran oluşturur (9).

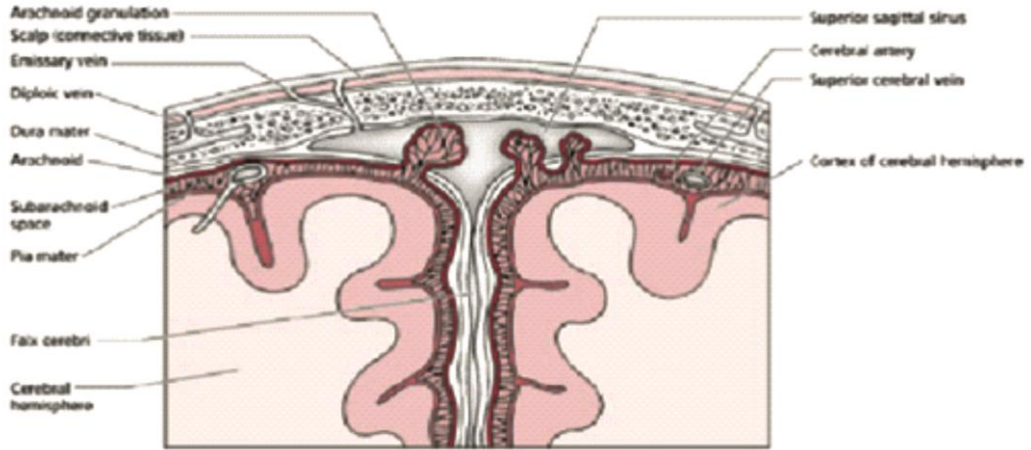
İntrakranial araknoid membran, üzerindeki duraya sıkı bir şekilde bağlıdır. Ve duraya benzer şekilde intrakranial fissür ve sulkuslara uzanmaz. Araknoid trabeküller sayesinde alttaki piametere de değmektedir. Araknoid ile pia arasında subaraknoid boşluk oluşur.

Burada BOS ve ekstraserebral arter ve venler yeralır. Subaraknoid aralık geniştir En geniş yerlerine ise sistern denir (9).

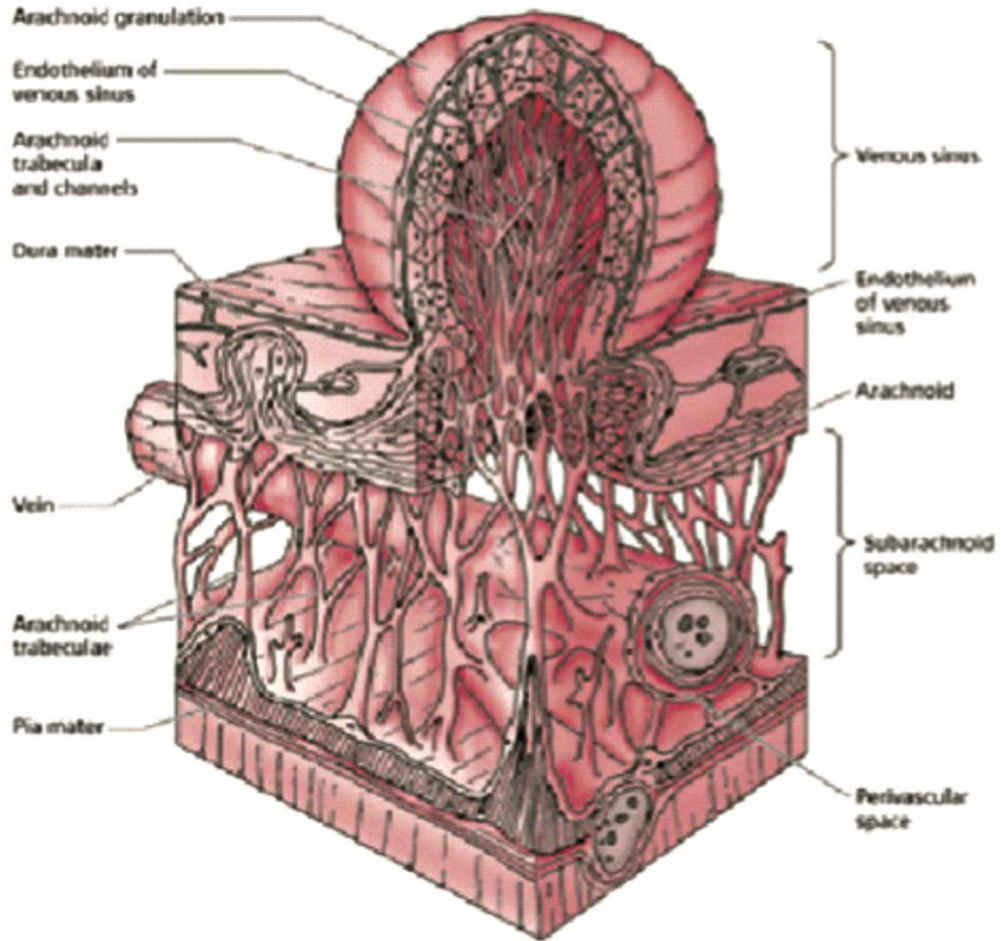
Araknoid membran da dura gibi foramen magnumdan S2 vertebraya kadar ilerleyip orda birleşerek koksigeal bant halinde duraya dahil olarak koksikse yapışır.

Subaraknoid aralık L1-2 konus hizasından kaudalde S2vertebraya kadar uzanır ve genelde lumbar sistem olarak adlandırılır(9).

Araknoid granülasyonlar venöz sinüslere veya dorsal root ganglionu yanındaki küçük venlere tek yönlü valv sistemi ile BOS boşaltımı sağlanan yerlerdir(9).



Şekil 5. Süperior sagittal sinüste araknoid granülasyonların yeri



Şekil 6. Araknoid granülasyonların süperior sagittal sinüse protrüzyonu

Piamater

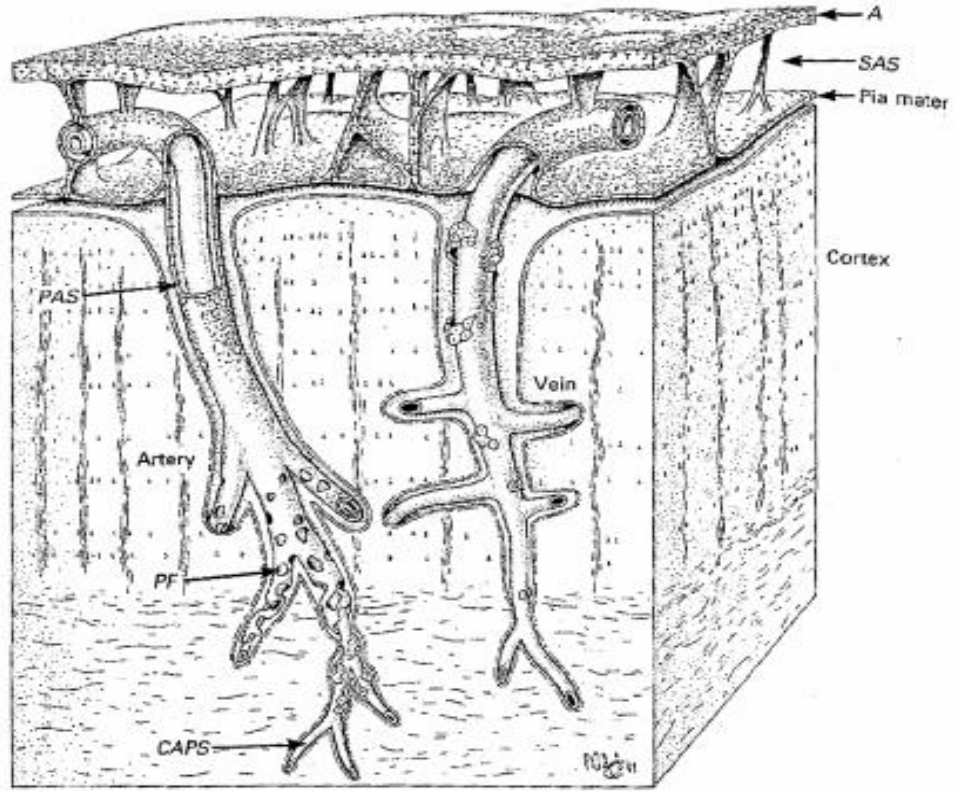
En alttaki meninks tabakası ise pia materdir. İki tabakadan oluşur. Epipial tabaka mezodermal orjinli ve intimal pial tabaka ektodermal orjinlidir. Spinal bölgede, epipial tabaka, dentikulat bağ olarakta adlandırılır ve duraya yapışır. Ve spinal kordun meningeal kılıf içinde sıkıca tutunmasını sağlar. Araknoid ile epipial tabaka beraber leptomeninks diye de adlandırılır. İntimal pial tabaka SSS'nin yüzeyel glial hücresi olan astrositlerin ayaklı çıkıntılarının sitoplazmasıyla direkt kontakt halindedir. Bu bariyere glia limitans denir ancak buradaki bağlantılar tight junction şeklinde olmadığı için su geçirmez bir bariyer değildir. Subaraknoid aralıkta da BOS bulunur en çok sisternlerde olur. Vertebral kanalda da, BOS en çok lomber sisternde bulunur. BOS'a ilave olarak burada arter ve arteriolar plexuslar ve meningeal anastomozlar bulunur (9).

2.1.2. Embriyolojisi

Meninkslerin embriyolojik kökeni tartışmalıydı. Pease ve Schultz 1958 yılında, Millen ve Woollen 1961 yılında mezodermal orjinli olduğunu demonstre etseler de günümüzdeki deneysel ve güçlü genetik destekli çalışmalarda nöral krest orjinli olduğu gösterilmiştir(12).

Jiang ve ark. nın 2002 yılındaki son çalışmalarında meningeal membranın, embriyonik 15. günde iyi şekilde seçilebildiği görüldü. Longitudinal uzanımlı fibroblastlarca zengin çok sayıda ER(endoplazmik retikulum)' u olan sitoplazmaya sahip hücreler ve mevcut intersellüler boşlukların kollajen liflerle doldurulacak şekilde demonstre edildiği belirlendi.

Yine 15.günde araknoid ile dura arasında demarkasyon hattı belirlemektedir. Üstteki tabaka elektron yoğun olmayan hücrelerle, alttaki tabaka elektron yoğun hücreler içermektedir. 16. ve 17. Günlerde duramaterin farklılaştığı günlerdir. 18 ve 19. günde dura ile araknoid arası mesafe belirginleşmektedir. Bu zon ilerde kan-beyin bariyerini oluşturacaktır. BOS, pia ile araknoid arasını doldurmaya başlamaktadır.(13)



Şekil 7. Piamaterle kan damarlarının ilişkisi, SAS serebral korteksi örten piayı araknoidden ayırır. solda görülen arter, piadan oluşan hücrelerle çevrenip periarteeyel boşluk oluşturur(PAS) Küçük dallara gidildikçe bu hücreler azalarak kapillerde yok olur. Venlerin çevresinde ise daha az pial hücreler vardır.

Doğum sonrası morfolojik değişiklikler, kantitatif olarak, kalitatif olana göre daha yüksek olup dura ve araknoid membran gitgide kollajen lifle dolmaya devam etmektedir(13).

2.1.3. Histolojisi

Periostal dura, kan ve lenf damarlarınca zengin sinirler ve kollajen ile dolu bir yapıyken, meningeal tabaka yoğun sitoplazmaya sahip mezotelyal hücrelerden oluşmuştur (14, 8).

Meningeal tabaka yumuşak, periostal tabaka ise sert fibrotik ve kafatası kemiğinin iç yüzüne sıkı şekilde özellikle sütur hatlarında yapışık seyreder.

Histolojik olarak kranial duramater, tip1 kollajen ve elastik liflerle çevrili lakuna ve kan damarları içerir(8).

En büyük hücre popülasyonu fibroblasttır(15).

En üstteki ve en kalın olan periostal dura çoğunlukla çaprazlama geçişler gösteren kollajen fibriller ve biraz uzamış fibroblastlardan oluşur(16).

Meningeal dura ise çoğunlukla yassı fibroblastlar içerir ve bunlar birbirine makule adherent şeklinde sıkı temas halindedir. Dura bu sıkı yapısını kaybederse bariyer fonksiyonu bozulur (16).

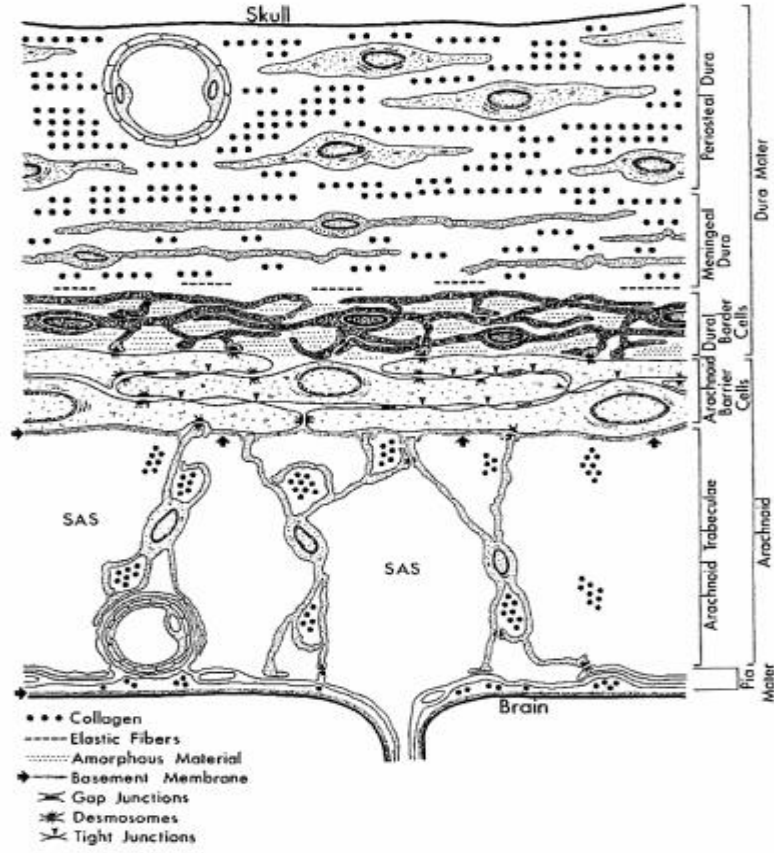
Kranial dura üzerinde yapılan bir çalışmada kollajen liflerin rastgele uzanımlı oldukları görülmüş, sadece temporal bölgede sagittal suture paralel uzandığı izlenmiştir(17).

Kranial duranın yapısı, lokalizasyonuna göre farklılık gösterir. Parasellar dura, internal karotid arter tarafından perfor edilmemesi, sempatik plexus ve kranial sinirlerin yoğun çıkışı yaptığı yer olması, venöz kanalların olması gibi sebeplerden ötürü, anatomik yapısı itibariyle farklılık gösterir (18). Parasellar dura daha kalın, periostal tabaka ise benzer olarak izlenmiştir.

Araknoid hücreler 2-3 sıra halinde fibroblastlardan oluşup duranın hemen komşuluğunda yer alır. Bunlar yassı ve aralarında 20 nm tight junctionlar oluştururlar. Daha altta ise araknoid trabekülleri oluşturan yine fibroblastlar ve bunların kollajen lifleri çevreler şekilde düzenlendiğini görürüz. Bunlarda gap junction ve desmozomlarla alttaki tabakayla ve birbiriyle ilişki halindedir (16). Bu tabakanın opioid ve anesteziik madde permeabilitesi açısından en sınırlayıcı tabaka olduğu gösterilmiştir (19, 20).

Piamater içeriğinde yassı fibroblast ağı ve kollajen bandla beraber en alt tabakayı oluşturur. Bu uzun ince uzanımlı hücreler komşu hücrelerle kontakt halinde olmasına rağmen tight junctionlar görülmemiştir (16, 21). Bazal membrana paralel uzanır fakat arada küçük bir boşluk olup içinde kollajen lifler bulunur.

Pial hücreler beyin korteksindeki vasküler yapıların üzerinde seyreder ve araknoid trabeküler hücrelerle yakın ilişkide bulunur (16, 21, 22). Pia ve bazal membranın hemen altında marjinal glia dediğimiz tabaka bulunur. Küçük villi ile karakterize olup korteksin yüzey sınırını oluşturur (16, 21-22).

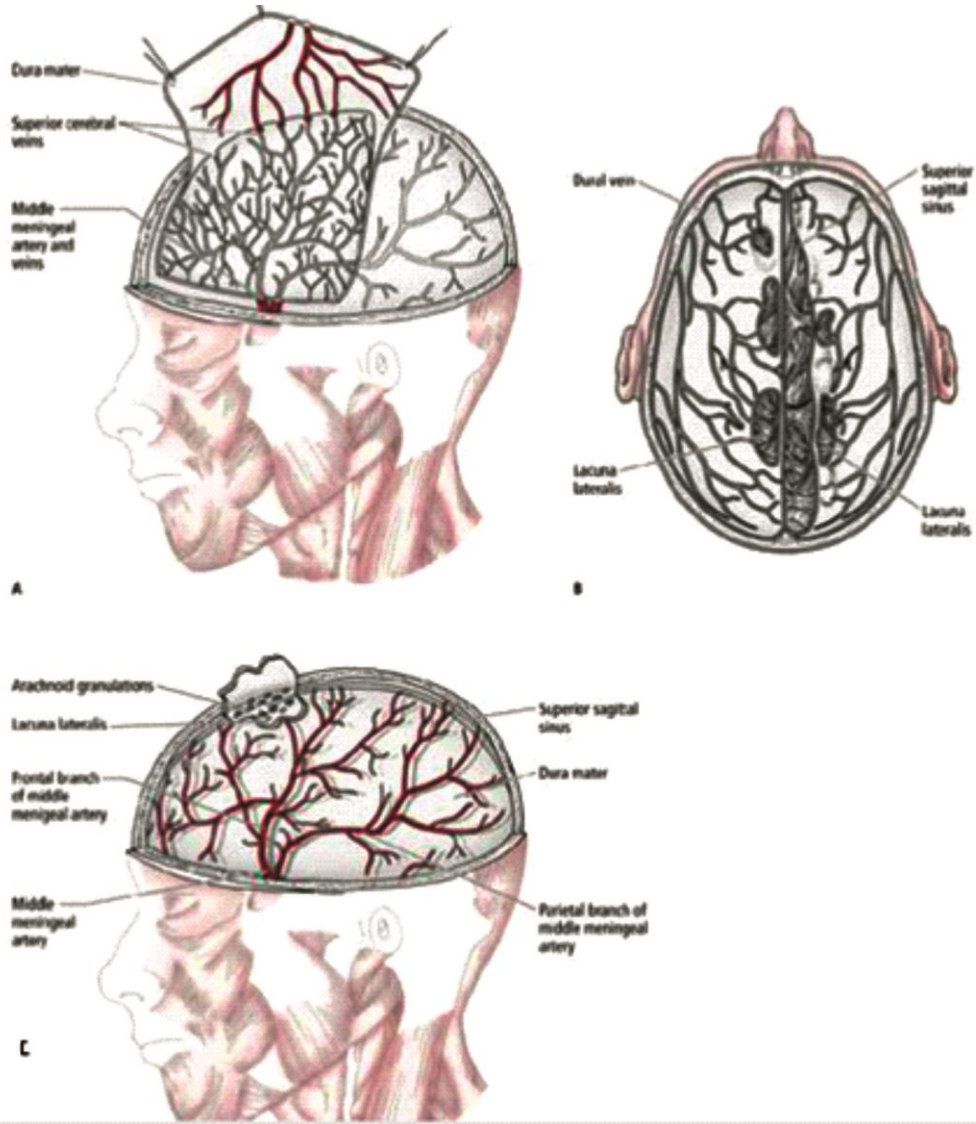


Şekil 8. Duramater primer olarak kollajenlerin çaprazlaşmış ince uzun fibrilleriyle oluşur. Fibroblastlarda aralarda izlenir. Arachnoid mater yaklaşık 2-3 katlı fibroblast hücrelerden oluşur. Bu hücreler birbiriyle sıkı bağlantılar denilen tight junction formu oluşturup moleküllerin geçişini sınırlar. Pia mater yassı fibroblastlardan oluşur fakat bunlar sıkı bağlantılar oluşturmazlar. Pia beyin yüzeyini takip edip arterlerle serebral kortekse penetre olur.

2.1.4. Damarları

Periosteal duranın kan damarlarıyla zengin bir beslenmesi vardır. Meningeal duranın vasküler beslenmesi yoktur.

Periosteal duranın; orta kranial fossada, orta meningeal arter, aksesori meningeal arterler, anterior kranial fossada; anterior ve posterior etmoidal arterin meningeal dalları ve internal karotid arterin meningeal dalları, posterior kranial fossada ise; vertebral arterin meningeal dalları, oksipital arter, orta meningeal arter ve assenden farengeal arterler şeklinde besleyicileri dalları vardır (23).



Şekil 9. A periostal durada middle meningeal arter ve meningeal venlerin dağılımı B Süperior sagittal sinüs üzerindeki lakünalar C Durada laküna ve araknoid granülasyonların görünümü

Bu damarların çoğu kranial fossaya juguler foramen, mastoid foramen ve hipoglossal kanal gibi kafatasındaki foramen ve kanallar yoluyla girer (23).

Drenajlarını, meningeal venlerle, çeşitli sinüsler ve venöz lakunalara, yakınlarındaki emisser venler ve diploik venler aracılığıyla sağlarlar (23).

2.1.5. Sinirleri

Zengin bir sensoryal sinir ağı vardır. En büyük kısmını trigeminal sinir oluşturur. İlk üç servikal spinal sinir de duramaterin posterior fossada innervasyonunu sağlar. Sempatik lifler ise duramatere vertebral ve karotis pleksustan gelir, dural damarları da innerve ederler (23).

2.2. Dura Mater Defektinin Nedenleri

Kafa Travmaları

- a) Separe Kırıklar: Dura mater'in tamir edilmesi gerekebilir(leptomeningeal kist).
- b) Çökme Kırıkları: BOS akıntısı ve açık çökme kırığı varlığı cerrahi gerektirir
- c) Kraniyofasiyal Kırıklar: Frontal sinüsün ön ve arka duvarını içine alan kırıklarda BOS fistülü gelişebilir (24, 25).

Konjenital Dura Mater Defektleri

- a) Anensefali
- b) Spina Bifida
- c) Ensefalosel
- d) Kraniyoşizis
- e) Chiari Malformasyonu

Tümöral İnfiltrasyona Bağlı Dura Mater Defektleri

- a) Meninjiyomlar
- b) Gliomlar
- c) Hipofiz Tümörleri
- d) Kraniyofarinjiyoma
- e) Karsinomatöz Menenjit

Dura Mater Defektine Neden Olan Enfeksiyonlar

- a) Subdural-epidural ampiyem,
- b) Osteomiyelit
- c) Şant enfeksiyonları nedeni ile revizyon cerrahileri
- d) Kronik menenjit.
- e) Doğru tedavi edilememiş kronik otitlerde temporal kemik erozyonları
- f) Uzun süreli kraniyotomi flebi enfeksiyonları (26)

Cerrahi Komplikasyon Olarak Dura Mater Defektleri

- a) Transsfenoidal hipofiz cerrahisi
- b) Paranasal sinüs cerrahisi.
- c) Posterior fossa cerrahisi,
- d) Nüks glial tümör cerrahisi,
- e) Primer ve nüks menenjiyomalar sonrası.
- f) Kraniosinüsinotom cerrahisi sonrası,
- g) Tekrarlayan şant komplikasyonlarına bağlı rekürren cerrahiler,
- h) Endoskopik üçüncü ventrikülostomi,
- ı) Travma cerrahisi (27-29).

Cerrahi sonrası BOS fistülü insidansı belirsizdir, ancak ortalama % 1, 3-% 19 arasında intrakranial lezyonlu hastalarda BOS kaçağı olduğu bildirilmiştir. BOS kaçağı sonrası oluşabilecek yüksek riskteki enfeksiyöz komplikasyonlarla mortalite riski ise %25 olarak değerlendirilmiştir (30).

BOS kaçağının büyük çoğunluğu 7-10 gün içinde kendiliğinden durur (31-33). BOS kaçağı 7 günden fazla ısrarcı olursa menenjit gelişme riski artar (33). BOS kaçağına sebebiyet verebilen dural defektin onarımı cerrahi tedavinin en önemli aşamalarından biridir (34).

Spontan BOS Fistülleri: Nadir olup, anterior fossa agenezisi, boş sella sendromu, artmış intrakraniyal basınç, paranasal sinüs enfeksiyonları ve tümörlerde görülebilir (24, 35).

2.3. Dural İyileşme

Histolojik olarak dura, zengin bir kollajen lif ağı içermekte ve içinde fibroblast barındırmaktadır(36).

Halen duraplasti sonrası, yara bölgesindeki iyileşme süreciyle ilgili literatür çalışması azdır. Parçalanabilir, yok edilebilir greft ile duraplasti sonrası endojen doku ile o bölgenin kapatıldığına inanılmaktadır. Bu da duraplasti materyalinin zamanla enzimatik ve hücresel işlemlerle parçalanarak yerine nihai bağ dokusunun yer aldığı bir iskele, bir matriks görevi gördüğünü düşündürmektedir (37). Yok edilemeyen duraplasti

materyalinin üzeri ise yara iyileşmesi süreciyle zamanla ince bir bağ dokusu ile kaplanmaktadır.

Zhou ve ark. 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada tavşan dura hücreleri dural defektin iyileşme sürecinde analiz edilmiş kollajenin, lamininin ve polilizin dural hücrelerin migrasyon ve proliferasyonuna etkisi ortaya konmuştur (38).

Dural parçalar 1.5*1.5 cm.ebadında defekt oluşturularak kültür ortamlarında takip edilmiş. Kollajen oyuklarda kültüre edilen durada 8-10 gün içinde defektin hücre migrasyonu ile kapatıldığı ancak polilizin ve laminin kaplı kültürlerde hücre migrasyonunun olmadığı görülmüştür. Kültürde 13-15 gün içinde, dural hücreler tarafından defektin tamamen kapatıldığı görülmüştür. İmmünohistokimyasal çalışmada bu migre olan hücrelerin vimentin antikoruyla boyandığı görülmüş ama faktör 8 ile boyanmadığı izlenmiştir. Duramaterin hücresel komponenti majör olarak fibroblast ve endotelyal hücrelerden oluşmaktadır. Vimentin ekspresyonu mesenşimal hücrelerin karakteristik göstergesidir (fibroblast ve endotelyal hücreler v.b.). Faktör 8 negatifliği başarılı dural hücre migrasyonunu fibroblastların yerine getirdiğini göstermektedir. Elektron mikroskopu çalışmalarında kollajen kaplı kültürde dural defektlerin komple şekilde kapatıldığı görülmüştür. Yani sentezlenen kollajenin liflerinin dural hücreler üzerinde izlendiği görülmüştür (38).

Çok sayıda yazar, dural defektlerin iyileşmesinin, fibroblastik proliferasyon, bağ dokusu liflerinin formasyonu, dural kenarın veya komşu dokuların indüklemesiyle oluştuğunu söylemektedir (39).

Dura defekti kenarından hücresel migrasyon, duraplasti sonrası yara iyileşmesinde önemli mekanizmadır. Fibroblast proliferasyonu ve yeni kollajen lif sentezi dural defekt kapanmasıyla iyileşmeye neden olmaktadır.

Kollajenik transplant sonrası, fibroplastik hücre proliferasyonunun başlaması stabil bir dura iyileşmesine neden olmaktadır (37). Hücre kültür modeli dura sınırlarından hücresel göçü göstermiş ve bu göçü etkileyen faktörleri ortaya koymuştur.

2.4. Başarısız Dura Tamirinin Komplikasyonları

BOS kaçağı, menenjit, araknoiditis, psödomeningosel, intrakranial ve intraspinal hemoraji, baş ağrısı, bel ağrısı ve root basısı başlıca komplikasyonlarıdır. Bütün bu komplikasyonlar dura tamirinin iyi olmadığı durumda oluşur ve tekrar BOS akımını

durdurmak için ikinci bir cerrahi veya düz yatak istirahatı, subaraknoid dren, lomber BOS drenajı, sıralı spinal transaraknoid ponksiyon(TAPS) BOS basıncını düşürmek, gibi işlemler lüzumlu olabilir. Bunlar BOS kaçağını azaltır ve yara iyileşmesini destekler. BOS kaçağının sebep olabileceği enfeksiyonu önlemek için antibiyotik profilaksisi gerekir (40).

Sonuçta, gecikmiş yara iyileşmesi, hastanede kalış süresinin uzaması ve bunlardan dolayı sağlık harcamasının artmasına yol açılmış olur. Nöroşirürji hastalarında, bu komplikasyonların olmadığı hasta ile, bu komplikasyonların olduğu hastaların maliyeti %141 oranında olumsuz yönde artmaktadır (41).

BOS kaçağının insidansının yüksekliği, gelişmiş yara kapama tekniklerinin ve greftlerin başarılı kullanımıyla sınırlanmaktadır (42).

BOS Kaçağının Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi

Babuccu ve arkadaşları (43) 2004 yılında yaptıkları rat çalışmasında, BOS kaçağının yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilediğini göstermişlerdir. Bu sonuç, BOS kaçağının, yara iyileşmesini bozan bir faktör olarak ortaya konulmasına sebep olmuştur. Ekstradural veya ciltaltı BOS kaçağı sıklıkla kötü yara iyileşmesi, menejit veya psödomeningosel ile birlikte (43).

2.5 Duraplasti Tanımı

Spinal ve kranial cerrahide BOS kaçağını önlemek için primer sutureasyonla rekonstrükte edilemeyen duranın çeşitli dura kapatma teknikleri ile kapatılmasına duraplasti denir (44).

Duratomy hemen hemen kranial nörocerrahilerin çoğunda yapılır. Kortikal doku duranın hemen altındadır. Cerrahi rezeksiyon sonrası dural defektlerin kapatılması SSS'ni kontaminasyondan korumak için şarttır.

2.6 Duraplasti Tarihçesi

İlk olarak 1890 yılında meningoserebral adezyonu önlemek için Beach tarafından gold foil (altın folyo) kullanılmış. Ve duraplasti materyali ile ilgili ilk yayın tarihteki yerini almıştır (45).

(H. H. A. Beach)

Compound comminute fractures of the skull: epilepsy for five years, operation, recovery

Boston Med Surg J, 122 (1890), pp. 313–315

İlk raporlanan dural materyal ise 1895 yılında Abbe' ye aittir(46). Lastik kauçuk benzeri madde kullanılmıştır Bununla ilgili yayın 1897 yılına aittir. Bu tarihten itibaren değişik dural materyaller araştırılmış, deneyler yapılmış, ideal olanı henüz bulunamamıştır (46).

1895 yılından 1950 yılına kadar dural materyal için değişik maddeler kullanılmıştır. Freeman (47)1898 yılında ilk hayvansal membranı (yumurta membranı) duraplasti amaçlı köpek ve tavşanda kullanmıştır. Başlangıçta negatif sonuçlar doğursada son 20 yıldır hayvansal materyaller araştırılmakta, hem deneysel hem de klinik çalışmalar yapılmaktadır(47). Bunların arasında öküz perikardiyumu, öküz dermisi, kollajen dokuları, sığır tendonu gibi materyaller bulunmaktadır. Finster 1910 yılında ilk defa dural replasman amacıyla insan durası kullanmıştı. Yine 1910 yılında Kirshner köpeklerde ilk defa fascia lata grefti kullanmıştır. İlk başarılı dural transplantı 1926 yılında Dandy, fascia lata kullanarak yapmıştır. Otogreft olarak fascia lata veya derin temporal fasia halen kullanılmaktadır (47). Sayed ve Harvey 1923 yılında, ilk defa, dura rejenerasyonunu göstermek için hayvan deneyi yapmışlar (48).

Hiç greft konulmadan, dural defektin dural rejenerasyon süreciyle tamiri çalışmasını, Lear ve harvey 1924, Penfield 1924, Glasser ve Thienes 1938 yıllarında yapmışlardır. Trotter 1924 yılında serebral dura materin bir segmentinin eksizye edilmesi sonrasında birkaç haftada üzerindeki skalp durduğu sürece, eskisinden ayırt edilemez bir dura oluştuğunu göstermiştir (49).

1950' lerde endüstrileşme ile beraber orlon, dakron, vinyon “n” gibi inert maddeler bulunmuştur. Özellikle dakron denilen, silikonlu kauçuklar, dural materyaller olarak kullanılmış. On yıllarca kullanılmasına rağmen sonrasında, adezyonla ilgili (progressif kortikal) problemler oluşmuş. Dural neovaskülarizasyon, greftin çevresini doldururken, (silikonlu kauçuğun) implantın üzerine yapışmamaktadır. Böylece, potansiyel bir boşluk kalmakta, kan ve sıvı koleksiyonu oluşmakta, bu da enfeksiyon odağı oluşturmaktadır. Yaşanan bu sorunlar dura tamirinde organik materyallere yönelmesine sebep olmuştur. Çünkü organik materyaller, daha güvenli, daha kolay

uygulanabilen, dokunun gelişimini destekleyen, ve dura etrafında füzyon oluşturmeyen özelliklere sahipti (47).

1970 yılında dural greft endikasyonlarını Abbot ve Duppre ilk kez ifade etmişlerdir(49). Meningeal defektin kapatılması gereğini; BOS aralığının yapışması, böylece BOS kaçağının engellenmesi, kontaminasyon ve enfeksiyonun önlenmesi ve minimal kortikal adezyonla skar formasyonunun oluşması şeklinde açıklamışlardır (49).

Dural tamirin gerekliliğinin düşünüldüğü o günden bugüne değişik maddeler kullanılmış biyolojik ve sentetik olarak kategorize edilmiş, günümüzde de arayışlar hala devam etmektedir.

Tablo 1. Tarihte Kullanılmış Dural Materyaller

Sentetik Polimer ve Plastikler Polyvinyl sponge Vinyon "N" Silicone-coated Dacron Polyurethane (Tecoflex resin) Methyl-2-cyanoacrylate Hydroxymethylmethacrylate hydrogels Vicryl (Polyglactin 910) mesh Polysiloxane (L.R. Resin) Polythene Orlon Marlex mesh Polyvinyl alcohol Cellophane Teflon	Metaller Gold Steel Silver Nickel Aluminum Platinum Tantalum
Allogreftler Human placenta and placental collagen Lyophilized dura mater Fibrin film Homoplastic hernia sac membrane	Otogreftler Fascia lata Temporoparietal fascia Fat Pericranium Muscle
Hayvansal olmayan organik materyaller Absorbable cotton Absorbable paper Absorbable gauze (oxidized cellulose) Olive oil Celluloid Parchment Biosynthetic cellulose Celloidon Mica Rubber	Xenogreftler Porcine dermis Cargile membrane (ox peritoneum) Porcine small intestinal submucosa Hen's egg membrane (vitteline) Beef amniotic membrane (amnioplastin) Bovine pericardium Processed bovine flexor tendons Porcine peritoneum Plain catgut Ovine pericardium Beef allantoic membrane Calf artery

Nöroşirürjinin tarihinde 50' den fazla materyal en çok ta kollajen bağdokular veya sentetik materyaller dura rekonstrüksiyonu için kullanılmış ve duraplasti için hala güvenli bir seçenek netleşmemiştir.

İdeal Dura Greftinin Özellikleri

1. Karsinojen olmamalı,
2. Hızla bioabsorbable olmamalı,
3. Hastalık taşıma riski olmamalı,
4. İnflamasyonu artırmamalı,
5. Minimal inflamasyon olmalı,
6. Nörotoxic olmamalı,
7. Beyin dokusunda yapışıklığa neden olmamalı,
8. Sertlik ve esnekliği doğal duraya benzemeli,
9. Kolay ulaşılabilmesi,
10. Ucuz olmalı,
11. Kolay hazırlanıp uygulanabilmesi,
12. BOS kaçağını engelleyecek sıklıkta, su geçirmez olmalı,
13. Alttaki beyin dokusunu koruyabilmesi.

Greft Yan Etkileri

1. Greft uyumsuzluğu ve rezorpsiyonu,
2. Akut immün reaksiyon,
3. Enfektif transmission,
4. Meningoensefalitik scar,
5. Epileptojenik odak oluşturabilir.

2.7. Duraplasti Materyalleri

Beyin cerrahları, genellikle, intervertebral disk, kemik ve dura tamiri için, yardımcı maddelere ihtiyaç duyarlar.

Dejeneratif hastalıklar, travma, intrakranial ve spinal tümörlerin veya cerrahilerinin sonucunda dural tamire ihtiyaç duyulur.

2.7.1. Otolog greftler

1910 da Kirshner ilk defa köpeklerde fascia latayı kullanmıştır.

Otolog greftler, az rejeksiyon riski, hastalık bulaştırma riskinin olmayışı, iyi bir biyolojik uyumluluk, ucuz olması, toksik olmayışı, immünolojik reaksiyonlara başlatmamaları ve inflamatuvar reaksiyonlara neden olmamaları yönüyle avantajlıdır. Bu avantajlara rağmen, otolog greftler çoğu beyin cerrahi ve hastalar için popüler değildir. Çünkü ikinci bir yara insizyonu, cerrahi ve anestezi süresinin uzaması, yara yeri morbiditesi gibi morbiditeleri vardır. Yine de küçük dural defektlerde, lokal transplantasyon için otolog perikranium ve temporal kas fasiası grefti iyi klinik sonuçlar vermektedir (46).

Ameliyat süresinin uzaması, anestezi süresinin uzaması ve hastanın greft dokusunun hipoksik durumu alttaki beyin ve spinal dokuda gerçekleşecek inflamatuvar yanıtın sebebi olabilmektedir (50).

Otolog Yağ

Dura defektinde, standart suturela kapatma tekniğiyle ulaşılamayan yerde kullanılır. Yağ dokusu küçük dural defektlerin sutureasyon ve yapıştırılmasından önce tıkaç olarak kullanılır. Hastadan, kas dokusuyla beraber alınan yağ grefti dural defektin 5 mm den küçük olduğu yerde kullanılır (50).

Özellikle kafa tabanı ve sellar bölgedeki rekonstrüksiyonda kullanılır. Su geçirmez olduğu için, BOS sızıntısına engel olur. Çevre dokuya adezyon göstermez ve doğal şekilde revaskülarize olur (50).

Ancak; yağ nekrozu, ve likefaksiyon nekrozu, yağın subaraknoid mesafeye saçılmasıyla lipoid menenjite neden olabilir. Yağ nekrozu BOS kaçağına yol açarak, enfeksiyona ve postop yara yerinde bozulmaya sebep olabilir.

Otolog Perikranium

Kafatasının alt yüzeyinde bulunan ince bir membrandır. İkinci insizyona gerek yoktur. Enfeksiyona dirençli ve kolay alınır. Ancak ince frajil yapısı kullanımını zorlaştırır. Genelde doku yapıştırıcısıyla beraber kullanılması mekanik zayıflığını giderir (50).

Otolog fasya dokusu

Hem fasya lata hem de temporal fasya mekanik olarak sağlamdır. Dural rekonstrüksiyonda çok kullanılır. Fasya lata bacadan derin dokudan elde edilir. Geniş defektlerde yeterli materyaldir. Ek yara yeri oluşturmaması nedeniyle tercih sebebi değildir. Temporal fasya, kafadaki temporal kası örter. Ek bir insizyona ihtiyaç olmadığı için optimal dural otogrefttir (50). Ancak büyük defektlerde, yaygın kemik kırığı durumlarında ve perikraniumun hasarlı olduğu durumlarda yetersiz kalabilir.

2.7.2. Allojen greftler

Ölü donörden alınan greftlerdir. Aynı türde fakat genetik olarak farklı iki kişi arasında yapılan doku transferidir. 1910 yılında Finster ilk defa dural replasman amacıyla periton membranı kullanmış fakat popülerite kazanmamıştır.

Yine allogreft olarak duramater, perikardium, kemik, deri, amniyotik ve plasental membranlar kullanılmıştır (47).

Ancak bunların dekontamine ve sterilize edilmesi gerekir. Nonimmünolojik olması yönüyle her zaman otolog greftler daha üstündür. Allogreftler, konakta lokalize immün cevabı stimüle edebilirler ve reddedilebilirler. Sonuçta rejeksiyon ve hastalık taşıma riski, en önemli komplikasyonlarıdır (46).

Liyofilize human dura materi (lyodura)

Rosomof ilk olarak 1959 yılında otojen dural greftle liyofilize köpek ve human duramaterini köpeklerde kullanmış ve karşılaştırmıştır. Sonuçta ilk hayvan deneylerinde kullanılan insan kadavrası duramateri, fibroblastik infiltrasyonu ve vaskülarizasyonu yönüyle uygun görülmüştür (49).

Yine, allojenik duramateri ilk kullananlardan olan Crawford; 1955 yılındaki raporunda, injuriye uğramamış kortekste kullanılan allojenik duramaterin, hızlı şekilde çevredeki duraya inkorpore olduğu, bunu da çevredeki duraya adezyon ve komplikasyonlarla

gerçekleştirdiğini gözlemlemiştir. Buna karşılık injuriye uğramış kortekste kullanılınca altındaki kortekse adezyon izlenmiştir (49).

Solvent dehidrate human dura ve perikardiyumu

Tutoplast dura ve tutoplast perikardium yine allojenik dura olarak solvent dehidratasyon ve radyasyonla sterilize edildikten sonra kullanılır. Böylece antijenik potansiyeli ve enfeksiyon riski minimize edilir. Kullanılacağı zaman ringer solusyonu ile rehydrate edilerek yumuşak ve kullanılabilir hale gelir. Kollajen ağ taşırılar vaskülarizasyon ve bağ dokusuyla örtülürler. Sonuçta otolog greftin mümkün olmadığı durumda dura onarımı için kullanılabilir.

Ancak allojen greftler, uzun yıllardır liyofilize edilerek sterilize edilmelerine ve kolay uygulanıp ulaşılabilirliği yüksek olmalarına rağmen günümüz sterilizasyon metodlarında bile latent virüs enfeksiyonundan korunmada garantisi yoktur (51). Allojenik greftler 1987' ye kadar yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Bu tarihte bir vaka sunumu, farklı bir bakış açısı getirmiştir.

28 yaşında genç bir kadında duraplasti için liyodura(allogreft) kullanılmıştır. 19 ay sonra ataksi, myoklonus ve demansla başvurmuş. Beyin biyopsisinde spongiform ensefeloPATIyle karakterize CJD hastalığı tesbit edilmiştir. Özellikle Japonyada, 1978 - 1993 yılları arasında allogreft kullanılmış bu hastalarda 2008 yılına gelindiğinde 132 vaka CJD olarak bildirilmiş. Ölümcül nörodejeneratif hastalık CJD iyatrojenik yolla bulaşabilir. Korneal transplantasyon, derin beyin elektrodları, beyin cerrahi enstrümanları, hipofiz bezinden elde edilen growth hormonlarla da bulaşma söz konusudur. Greft yerleştirildikten sonra ilk semptomların ortaya çıkışı ortalama 11, 2 yıl sürmektedir. (1, 2 -24, 2 yıl) Esas tahmini bulaş oranı % 0,2'dir. Fakat hastalık bütün vakalarda irreversibl ve öldürücü seyretmektedir. Bu durum önemli bir dural allogreft değişimine gidilmesine neden olmuştur. 2004 tarihine gelindiğinde WHO kadavra dura mater greftini yasaklamıştır. Allogreft fasya lata kullanıldığı olgularda şimdiye kadar bu hastalık rapor edilmemiştir. Bu aşamadan sonra beyin cerrahları dural allojenik greftlerle diğer allojenik greftler arasında tercih aşamasına gelmişlerdir (46).

Dehydrate human perikranium

Otolog grefte alternatif olarak görülmüş. Çünkü fiziksel ve mekanik olarak duraya benzer, iyi vaskülarize, fibroblast infiltrasyonu gösteren ve konak durasıyla iyi inkorpore olan bir materyaldir(51)

Human kadavra derisi (alloderm)

İmmünolojik olarak uygun, çevre dokuya yapışmayan, su geçirmez bariyer olarak BOS kaçağını engelleyen, esnek ve suture edilebilen niteliktedir (52).

Aselluler geft dural fibroblast invazyonunu ve hızlı neovaskularizasyonu stimüle eder (53).

Hastalık taşıma riskinin görülmemiş olması, konak tarafından kabul edilebilir olması, minimal inflamatuvar reaksiyona sebep olması, ucuz ve kolay uygulanır olması tercih sebebi olmuştur.

Yoğun kollajen dokulu alloderm, postop komplikasyonlara sebep olmuştur(54).Suture gerektirmesi ve suture aralarından BOS kaçağına sebep olması ve bundan dolayı doku yapıştırıcısına ihtiyaç göstermesi önemlidir (55).

Asellular dermisin atrofiye uğraması veya beyin yüzeyine adezyonu görülmüştür (56).

Ve risklere rağmen geniş şekilde kullanılmışlardır.

Allojenik human fascia lata

Fiziksel ve kimyasal proçes olarak solventle dehydrate edilerek kurutulur ve gama ışınıyla (25000gy) sterilize edilip kullanılır. Viral ve bakteriyel bulaşla beraber immünolojik ve inflamatuvar süreçle, gecikmiş uyum dezavantajı olabilir.

2.7.3. Xenogreft

Freeman 1898 yılında ilk hayvansal membranı duraplasti amaçlı (yumurta membranı) köpek ve tavşanda kullanmıştır. Başlangıçta negatif sonuçlar doğursada son 20 yıldır hayvansal materyaller araştırılmakta, hem deneysel, hem de klinik çalışmalar yapılmaktadır. Bunların arasında sığır perikardiyumu, kirpi dermisi, kirpi peritonu, sığır dermisi, sığır flexor tendonu gibi kollajen dokular kullanılmaktadır. Histolojik olarak insan duramaterine benzerler (47). Xenogreftler, taşıdıkları organizmalar itibariyle,

immünoljik cevabı indükleyebilir. Allojen greftlere göre, yabancı cisim reaksiyonu, aseptik menenjit ve viral bulaş gibi durumlara daha açıktır (57).

Sığır, koyun, domuz perikardiyumu, fasya lata ve peritonu sıklıkla tercih edilir. Geçmiş son birkaç dekatta birçok merkezde kullanılmışlardır (46).

Sığır perikardiyumu(Dura-guard)

Genel olarak sıklığı, sertliği, esnekliği, minimal immünojenik oluşu, allogenik dural greftlere göre ucuz oluşu, kolay uygulanması ve kolay suture edilmesi tercih sebebidir. Şimdiye kadar hayvandan insana geçen hastalık bildirilmemiştir. 1987 den beri kullanılmaktadır. İlerlemiş cross-link(çapraz bağlanma) teknolojisi kullanılır. FDA onaylıdır. Biyolojik uyumlu, non-immünojenik, konak dokusuyla uyumlu, BOS kaçağına dirençlidir. % 0, 1 gibi kalsifikasyon oranı bildirilmiştir (58).

2.7.4. Sentetik materyaller

Sentetik polimerler ve plastikler

1950' lerde endüstrileşme ile beraber başlamıştır. Allogreftlerde baş gösteren viral transmissiona bağlı CJD hastalığı sonrası kullanımı tekrar artmıştır. Bunlar; polyvinyl sponge, vinyon"n" silicone, polyürethane (neuropatch), polytetrafloroethylene (preclude), polyglactin910-polydioxane (ethisorb)dır (46). En büyük avantajı elde edilmesinde sınır yoktur. Hastalık taşıma şansı azdır. Çünkü biyolojik temelli maddeler değildir. Ancak kullanımlarında adezyonla ilgili problemler oluşturmaktadır. Dural neovaskülarizasyon greftin çevresini doldururken, üzerine yapışmamakta ve potansiyel boşluk oluşturarak enfeksiyon odağı oluşturmaktadır (47). Neuropatch kullanılan hastalarda yeni dura oluşumu yavaşlamakta ve BOS sızıntısına neden olabilmektedir. Kimi zamanda sentetik maddelerin elastik oranı, sütur tutmaması ve çevre dokuyu çekme gücü olumsuzluklara neden olarak BOS kaçağına neden olabilmektedir (59).

Organik Materyaller

Sentetik inorganik maddelerde oluşan olumsuzluklar üzerine organik maddelere yönelinmiştir. Absorbe olan pamuk, biyosentetik selüloz, absorbe olan kağıt, absorbe olan oxide selüloz parşömen v. b. kullanılmıştır. Daha güvenli, kolay uygulanabilir, dokunun gelişimini destekleyerek, duranın etrafında füzyon oluşturmamasıyla avantajlıdır. Biyosentetik selüloz, Mello ve arkadaşları tarafından köpeklerde 1997 yılında kullanıldı. Adezyon formasyonunu indüklediği görüldü. Ancak enfeksiyon

riski her zaman mevcuttur. Bu yararlı kullanımı histolojik olarak tam dura oluşmamasının görülmesiyle sınırlandırılmıştır (47).

Duragen

Sığır aşıl tendonundan elde edilir. Avasküler kollagen matrikstir. Dural kapamaya özgü dizayn edilmiştir. Yüksek derecede pürifiye tip1 kollajenden oluşmuş, suda erimeyen, immünojenitesi zayıflatılmış haldedir (60).

Hareketsiz, elastik, kolay uygulanır ve duranın kendi üzerine büyümesine hizmet eden iskelet yapıdadır. Özellikle gözenekleri (porusları)vardır. Bu poruslar, dural dokunun, içine büyümesine müsaade eder. Bu büyüme oranı, materyal rezorpsiyon oranıyla paralel seyrederek (61).

Adhesiv maddedir. Sütür gerektirmez. Diffüz BOS emilimi sağlar. Ve yüzey tansiyonu ile dural yüzeyi atake eder.

Kollajen üzerinde trombosit depolanmasıyla pıhtılaşmaya yardımcı olur. Pıhtılaşma faktörlerinin serbestleşmesi ve birikmesini sağlar. Fibrin formasyonunu hızlandırır.

Greft üzerine fibroblast gelene kadar, fibrin önemli role sahiptir. Kan damarlarının grefte doğru proliferasyon olmasını sağlar. Fibroblastlar 3 -4. günde grefti infiltre eder gözeneklere yerleşir. Tahminen 10.-14. günde fibroblastik yapı sağlanır (62).

Eğer matriksle, duratomi kenarı 1cm. overflap olursa ek suture gerek olmaz. Değilse ek yapıştırıcı sistemler ve minimal suture ihtiyaç olur. Bu da enfeksiyon ve BOS kaçağı ile ilişkili komplikasyona yol açabilir (63). Suture ihtiyacı olmaz ise, komplikasyon riski azdır cerrahi süresi kısadır. 6-8 haftada rezorbe olur. Endogen dura tamiri tamamlanmış olur.

Bu avantajlı durum nedeniyle Duragen, dural replasman tedavisi olarak diğer xenogreftlere göre tercih edilir (64).

Çünkü diğer Xenogreft maddelerin kompakt yapısı, fibroblast göçüne engel olabilir. Bu ideal bir durum değildir.

Tablo 2. Greftlerin Karşılaştırılması (46)

	Biyouyumluluk	Hastalık taşıma	Ulaşım miktarı	fiyat	Su Geçirmezlik
otolog	+++	+++	+	+++	+++
allogenik	++	+	++	++	+++
xenogenik	+	++	+++	+	+++
sentetik	?	+++	+++	+	Değişken

+ az kullanışlı ++ kullanışlı +++ çok kullanışlı

2.7.5. Doku yapıştırıcıları

Doku yapıştırıcıları adhesiv materyaller olarak güvenilirlikleri ve etkinlikleri doğrultusunda hemen hemen bütün cerrahi branşlarda kullanılmaktadır.

Karakter itibarıyla, polimerizasyona izin veren ve dokuları bir arada tutan, ve/veya biyolojik sıvıların boşalmasına karşı bariyer oluşturan substratlar olarak tanımlanırlar (4).

Doku yapıştırıcıları, eksojen substratlarının lokal etkisiyle, hemostaz ve genel doku yapıştırıcısı olarak kullanılır (65).

Doku adezyonu süreci, dokular arasındaki sıvı ve hava geçişini engellemek, (örneğin lenfatik ve BOS kaçağı sıvısı gibi) ve böylelikle yara iyileşmesine katkıda bulunmaktır. (66)

Günümüzde fibrin yapıştırıcıları, albümin temelli komponentler, siyanoakrilidler, hidrogeller ve kollagen komponentler cerrahi uygulamalarda kullanılmaktadır.

Biyolojik Yapıştırıcılar (Tissel)

Fibrin doku yapıştırıcısı hemostatik etkisi, biyolojik yok edilebilirliği ve uygulandığı alanda ne doku nekrozuna ne de inflamatuvar cevaba neden olmaması yönleriyle geniş alanda kullanılmaktadır. (67)

Fonksiyonlarını, doğal koagülasyon süreci yoluyla iki biyolojik komponent olan trombin ve fibrinojeni kullanarak hemostaz ve doku adezyonu oluşturarak gösterir (65).

İçeriğinde fibrinojen, trombin, kalsiyum klorid ve fibrinoliz aktivatörü vardır.

Bu formülasyon hastalık taşıma riskini taşıyan plazma yapımıyla elde edilmektedir. (68). *Tissel toplanmış insan plazması içerdiğinden viral transmission açısından risk taşır.* (69) Ek olarak ıslak zeminlerde relatif olarak, zayıf gerilme kuvveti, adeziv ve mekanik direncinin azalması durumuyla karşılaşılmaktadır(70). Bundan dolayı, dural kapamada ve BOS kaçağının yapıştırılarak önlenmesinde sınırlı başarısı vardır.

Kontrendikasyonları arasında aprotinin aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılamaz ve dolaşım sistemine enjekte edilmesinden kaçınılması gerekir.

Sentetik Yapıştırıcılar

Biyolojik yapıştırıcıların sınırlı başarıları nedeniyle spesifik mekanik ve kimyasal karakteristiklere sahip sentetik dural yapıştırıcılar üretilmiştir. (50)

Peg(duraseal)

Fotopolimerizasyon ve kimyasal crosslink (çapraz bağlanma) yoluyla polietilen glikol (PEG) polimerizasyonu oluşturulur. (71)

Biyomedikal araştırmalarda yüksek doku uyumlu kombinasyon haline döndürülmektedir. (72) Sadece doku uyumlu değil aynı zamanda hücresel etkileşimi desteklemekte hücre adezyonu, migrasyonu ve enkapsülasyonu da içermektedir. (73)

Hızla jel formuna gelmekte, dokulara yapışmakta ve iyi doku uyumu sergilemektedir. (74)

Geçmiş çalışmalar PEG temelli yapıştırıcıların major torasik cerrahiyi takiben, hava kaçağını başarılı şekilde azalttığını göstermiştir. Böylece yara iyileşmesini geliştirmekte ve kardiyovasküler cerrahi (kvc) de hemostaz sağlamaktadır (75). Duramater dokusunun yapışmasını desteklemektedir. (56)

Nöroşirürjikal prosedürlerde duraseal kullanılmaktadır. PEG ve trylizin amine den yapılan sentetik absorbable yapıştırıcıdır. Kranial ve spinal cerrahide FDA onayı almıştır. Uygulama sonrası şişerek, genel yara kapama tekniklerinde BOS akımını engelleyerek başarılı olduğu söylenmektedir. Durasealin % 50 oranında şişerek lokal olarak nöral kompresyon yapması ihtimali üzerine özellikle spinalde kullanılması önerilmemektedir. (5)

Durasealde direkt kullanımda renal baskı, inflamatuvar reaksiyon, nöral baskı, allerjenik reaksiyon ve gecikmiş yara iyileşmesi riskleri oluşabilir.

Genelde kapatma tekniği uygulanmış, örneğin suture edilmiş dural onarım alanlarında kullanılmalıdır (50).

Adhesiv membranlar

Likid ve gel kıvamındakiler dışında, yenilerde membranöz materyaller dizayn edilmiştir. Bunlardan birisi tissue patch olarak bilinen steril kendiliğnden yapışan absorbe olan cerrahi yapıştırıcıdır.

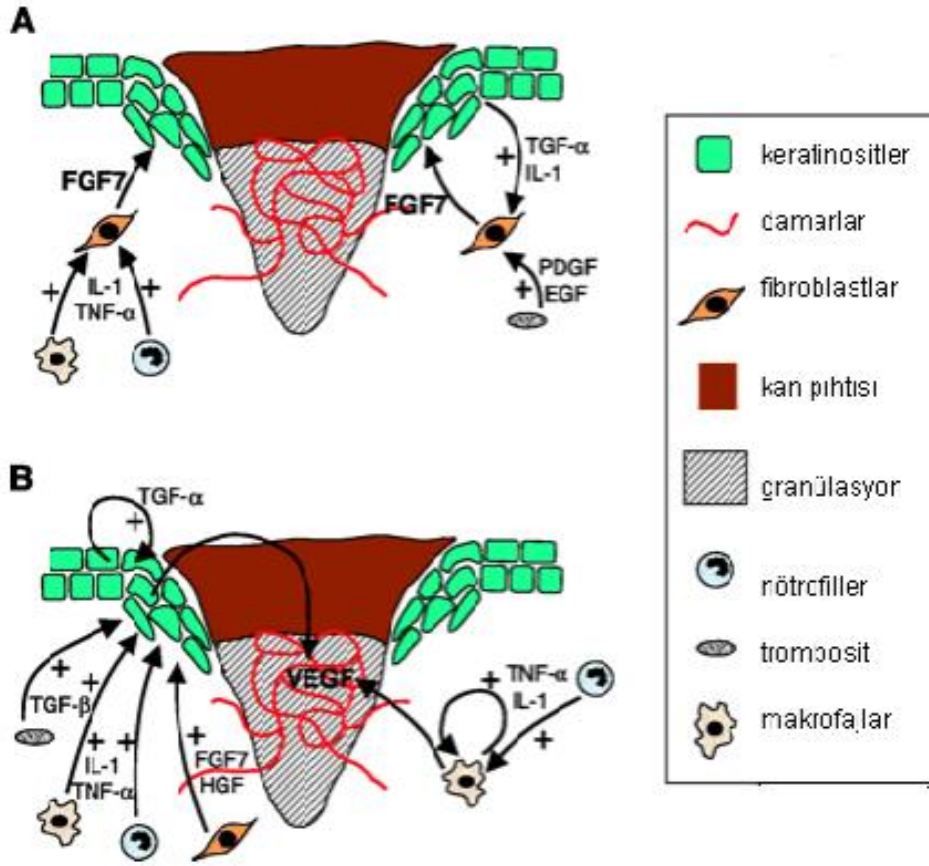
PLGA mekanik direnç sağlayarak yarayı geçici olarak destekler. Adhesiv tabaka nükleofilik reaksiyonlarla dokuya kovalent bağlar yapar (40).

Tissue patch KC cerrahisinde süperfisiyal defektlerde kullanılırken daha spesifik olarak BOS kaçışının önlenmesi için nöroşirujide kullanılma endikasyonu vardır.

Bu materyalin kortikal ve serebral dokuya adezyon riski mevcuttur (50).

2.8. Yara İyileşmesinde Growth Faktörlerin Yeri

GF' ler yara iyileşmesi sürecinde motor görevi görürler (76). GF'ler çeşitli kapasitedeki görevlerini yaranın başlangıç aşamasından yara maturasyonunun son aşamasına kadar sürdürürler.



A: Lokal kanama plateletlerin ektravazasyonuna ve onlardan PDGF ve EGF salınımına neden olur. Sonuç olarak ortama gelen nötrofil, makrofajlar ve keratinositler proinflatuar sitokinler olan IL-1 ve TNF- α salgılayarak fibroblastlardan FGF-7 ortaya çıkmasını sağlarlar.
 B: Kanama sonrası plateletlerden salınan TGF- β ve makrofajlardan salınan TGF- β , IL-1 ve TNF- α ; keratinosit ve makrofajlarda VEGF'nin açığa çıkmasını sağlar. Ayrıca fibroblastlardan salınan FGF-7 ve HGF ve keratinositlerden salınan TGF- α epidermiste VEGF açığa çıkmasını uyarır (92).

Şekil 10. Yara yerinde büyüme faktörlerinin etkileşimi

GF'lerin kesin miktarından ziyade, yara yerindeki lokal miktarı ve ilgili oldukları diğer GF'ler ve onların reseptörlerle olan ilişkilerindeki başarıları daha önemlidir (77). Öyle ki GFlerin çalışması spesifik reseptörlerin varlığına bağlıdır.

GF'lerin yara bölgesindeki mikroçevreyi doldururken etkilerini, oradaki diğer sitokinler, proteazlar, matrix prekürsörleri, serbest radikaller ve mikroplar hepsi beraber modifiye ederler.

Ek olarak GF'ler yara iyileşmesi safhalarının tümünde hücre sinyalinin üç mekanizması olan otokrin, parakrin ve endokrin fonksiyonlarının hepsini sergilerler. (78) Bu üç farklı mekanizma, lokal, bölgesel ve sistemik etkiyi sağlarken bunların en büyük fonksiyonu yara iyileşmesi bölgesindeki bölgesel (parakrin) etkidir.

GF'ler terapötik amaçlı olarak kullanılırken dikkat edilmesi gereken en önemli faktör yara yerinin temiz olmasıdır. Cerrahi yara idealdir. Nekrotik ve kirli yara bölgesi etkinliğini azaltır (79,80).

2.8.1. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF)

Yaralanma sonrasında erken dönemde doku konsantrasyonu artan faktörlerden birisidir. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü primer olarak trombositlerden salınan bir büyüme faktörü olmakla birlikte, aynı zamanda makrofajlar, endotel hücreler, fibroblastlar ve keratinositler tarafından da sentezlenerek salınmaktadırlar. Klasik hedef hücreleri, her iki reseptörü de içeren fibroblastlar ve düz kas hücreleri olmasına karşın, glial öncü hücreleri, trombositleri ve endotel hücrelerini de etkiler. İn vivo olarak embriyonik gelişimde, santral sinir sistemi gelişiminde, vasküler sistem gelişiminde, doku homeostazında ve yara iyileşmesinde çeşitli görevleri vardır (81) PDGF, fibroblast ve düz kas hücrelerine güçlü mitojenik etkisinin yanı sıra, nötrofil ve makrofajların kemotaksisini artırır. Fibronektin, proteoglikan, hyaluronik asit gibi ekstrasellüler matriks proteinlerinin üretimini de uyarır (82). PDGF, yara iyileşmesine cevapta en erken ortaya çıkan faktördür. Pek çok deneysel çalışmada PDGF ile granülasyon dokusunun, epitelizasyonun ve neovaskularizasyonun arttığı, yara iyileşme sürecinin değişmeksizin, iyileşme hızının arttığı ortaya konmuştur (83). Kronik yaralarda, nöropatik ve diyabetik ülserlerde etkinliği gösterilmiş ve bu alanda FDA onayı almış tek büyüme faktörü preparatıdır. Bağ doku hücrelerinde büyümeyi düzenleyici, kemotaktik ve proliferatif etkileri olan PDGF, ayrıca nöral krest kökenli hücrelerin gelişiminde de büyümeyi düzenleyen bir faktör olarak önem taşır. Santral sinir sistemi nöronları PDGF sentezlerler ve hasar sonrası bu nöronlarda PDGF reseptör sayısı artar. PDGF'ün hem in vivo hem de in vitro olarak nöronal düzenlenmede etkili nörotrofik bir faktör olduğu gözlenmiştir (84).

2.8.2. “Transforming” Büyüme Faktör- β (TGF- β)

İlk olarak 1983 yılında plasenta kaynaklı elde edilmiş ve kültür ortamında fibroblast proliferasyonunu sağladığı görülmüştür. Asidik yapılı, 25 kDa ağırlığında bir büyüme faktörü olup, orijinal olarak normal hücreleri malign hücrelere çevirdiği düşünüldüğü için bu isim konmuştur; ancak daha sonra malign dönüşüm etkisi olmadığı anlaşılmıştır. TGF- β farklı dokularda üç farklı izoform şeklinde bulunmaktadır. (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3) ve bu formların polipeptit dizilimleri %60 oranında aynıdır. Hedef hücrelerde

RI, RII ve RIII olarak adlandırılan membran reseptörlerine bağlandıklarında, hücre içi serintreonin protein kinaz aktivasyonuna neden olurlar. TGF- β vücutta trombosit, makrofaj, lenfosit, fibroblast, kemik hücreleri ve keratinositler gibi pek çok farklı hücreden sentezlenebilir ve hemen hemen tüm hücrelerin duyarlı oldukları bir faktördür; ancak her hücre tipinin bu faktöre yanıtı farklılık gösterir. Genel olarak hücre döngüsünün regülasyonunda, embriogeneze ve organ gelişiminde etkili bir faktördür. Makrofajlardan kendi salınımını regüle ederken, monositleri FGF, PDGF gibi diğer büyüme faktörlerinin salınımı için uyarır. Yara iyileşmesinin geç fazı olan güçlenme ve remodeling fazında da etkileri vardır. Yara yerinde kemotaktik ve anjiogenezi hızlandırıcı etkisi vardır (85).

2.8.3. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I (IGF-I)

Aminoasit dizilimleri insan proinsülinine benzediğinden dolayı bu ismi almışlardır. Somatomedinler olarak da anılırlar. Primer olarak karaciğerde üretilmelerine karşın, otokrin uyarı ile tüm vücut dokularında üretilebilirler. Doku büyümesi, gelişimi ve rejenerasyonunda etkileri vardır. Büyüme hormonu etkisini IGF-1 üzerinden göstermektedir. IGF-1'in hücresele seviyedeki anabolik etkileri, sadece protein sentezini arttırmak değildir; aynı zamanda periferik hücrelerde glikoz içe alımını, glikojen sentezini, nöron yaşayabilirliğini, myelin sentezini artırır ve kemik iyileşmesinde de olumlu etkileri vardır (81).

2.8.4. Fibroblast Büyüme Faktörü 1 ve 2 (FGF-1 ve FGF-2)

İlk olarak sığır hipofiz bezinden elde edilmiştir. Aminoasitleri benzer, ancak izoelektrik potansiyelleri farklı olan iki proteini içerir: FGF-1 asidik fibroblast büyüme faktörü, FGF-2 bazik fibroblast büyüme faktörüdür. Serbest FGF-2 hücre yüzeyinde bulunan spesifik reseptörlerine (FGFR1-4) bağlanarak hücre içi sinyal iletimini sağlar. Endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, nöral hücreler ve keratinositler tarafından üretilebilirler ve ikisi de mezoderm ve nöroektoderm kökenli hücreler için kuvvetli mitojenik etkilidir. Yara iyileşmesinde rolü olan endotel hücreleri, fibroblastlar, keratinositler, epitelyum hücreleri, kondrositler ve myoblastlar gibi pek çok hücrede, proliferasyonu ve migrasyonu stimüle ederler. Kollajen, fibronektin, proteoglikan sentezini arttıırırlar (81). Çeşitli hayvan çalışmalarında, her iki faktörün de hücre migrasyonunu, neovaskularizasyonu, granülasyon dokusu oluşumunu, yara gerilim kuvvetini arttırdığı ve epitelizasyonu hızlandırdığı görülmüştür (81) FGF-2, FGF-1'

den 10 kat daha güçlü olacak şekilde anjiogenezi uyarırken; FGF-1'in de periferik sinir rejenerasyonunu desteklediği saptanmıştır. (81)

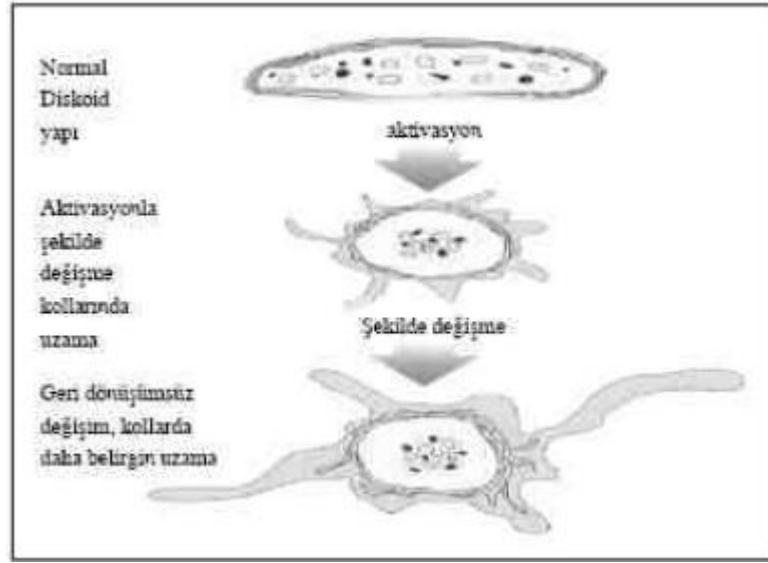
2.8.5. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)

Tümör anjiogenezi üzerindeki etkisi nedeniyle, 1983 yılında tanımlanmış bir faktördür. Tümör hücrelerince salınan VEGF vasküler endotel hücre geçirgenliğini arttırarak, hücreler arası mesafe ve vücut boşluklarında sıvı birikimine neden olmaktadır ve bu nedenle 'vasküler permeabilite faktörü' olarak tanımlanmıştır (86). Homodimerik yapıda, 34–46 kDa ağırlığına, glikoprotein yapıda bir faktör olup, plasental büyüme faktörü ve PDGF ile yapısal benzerlik gösterir. Endotel hücreleri için, spesifik mitojenite ve kemoatraktivite ile in vivo güçlü anjiogenik etki gösterir. Endotel hücreleri, tümör hücreleri, makrofaj, perisit, düz kas hücreleri, lenfosit, granülosit, monosit ve megakaryosit gibi pek çok farklı hücrede sentezlenebilir. İnsanlarda, yara ve kırık iyileşmesi sırasında normal olarak salınmaktadır. Direkt VEGF uygulaması ile endotel hücrelerinde permeabilite, büyüme ve migrasyon artar ve yara iyileşmesi sırasında endotel hücrelerinin ekstrasellüler matrikse migrasyonunu uyararak, anjiogenezi önemli ölçüde arttırır (81).

2.8.6. Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)

İlk kez 1962 yılında Stanley Cohen tarafından erkek fare submandibuler bezinden izole edilmiştir. Birçok memeli türünün doku ve vücut sıvılarında bulunan mitojenik etkili bir polipeptittir. Endotel hücreleri, fibroblastlar ve sinir sistemi destek doku hücreleri için mitojeniktir (81,87). Primer olarak trombositlerde üretilir, ancak makrofaj ve monositlerde de bulunur. Tükürük bezleri, duodenal bezler, böbreklerde, idrar ve sütte bolca bulunur. Yara iyileşmesinin erken fazında yüksek konsantrasyonlara ulaşır. EGF reseptörlerinin uyarımı ile hücre adezyonu, matriks düzenleyici proteinazların ekspresyonu ve hücre hareketleri artar. EGF, yaraya keratinositlerin migrasyonunu arttırarak epitelizasyonu hızlandırırken, yaranın fazla kontraksiyonunu da engelleyerek skar oluşumunu azaltır. Sinir iyileşmesi sırasında ortamda artan EGF miktarı, bu faktörün sinir iyileşmesinde de etkili olabileceğini göstermektedir. Santral sinir sistemi nöronlarını içeren doku kültüründe, EGF uygulaması ile aksonal rejenerasyonda artış saptanmıştır (88).

2.9. Trombositlerin İyileşmedeki Roller ve Barındırdıkları Growth Faktörler



Şekil 11. Trombosit aktivasyonu ve değişimi

Trombositler, megakaryositlerin sitoplazmik parçalarıdır. Beyaz kan hücreleri olup kemik iliğinde oluşurlar. En küçük kan hücreleridir ve yuvarlak ya da oval şekilli olabilirler. Ortalama çapları 2 μm 'dir. Fosfolipid iki tabaka arasında glikoprotein, glikolipit ve kolesterolden oluşan üçüncü bir tabakayı içeren, trilaminar bir hücre zarları vardır. Hücre zarının en dış yüzeyinde glikoprotein, glikolipit ve mukopolisakkaritlerden oluşan ve 'glikokaliks' adı verilen bir yapı mevcuttur. Bu yapı trombosit adezyon ve agregasyonunda rol alır. Sitoplazmalarında mitokondri, mikrotübül, granüller (alfa, delta, lambda) gibi organeller içermelerine karşın, hücre çekirdekleri yoktur. Sitoplazmalarında bulunan glikojen partikülleri, trombosit metabolizmasının için önem taşır. Trombositlerin hücre zarı, sitoplazma içerisinde parmak şeklinde uzantılardan oluşan ve 'açık kanaliküler sistem' adı verilen bir kanal sistemine sahiptir. Bu sistem, sitoplazmada bulunan aktif moleküllerin dış ortama atılmalarını sağlayan fonksiyonel bir yapıdır. Diğer bir sistem olan 'yoğun tübüler sistem' ise, kapalı bir kanaliküler sistem olup, trombosit aktivasyonu için gereken kalsiyum iyonlarını depolar. Ayrıca tromboksan gibi prostoglandinlerin sentezinde rol alır (89). Trombosit hücre iskeletinin % 20-% 30 kadarını, hücre zarına yakın yerleşim gösteren aktin mikrofilamanları oluşturur. Trombositler aktive olduklarında, hücre iskeleti yapısında değişiklikler meydana gelir; aktin mikrofilamanları hücre hareketi ve agregasyonu sağlayan, 'filapod' adı verilen yüzey çıkıntılarını oluştururlar. Hücre

iskeletinde bulunan bir diğ er protein yapı mikrotubullerdir ve aktivasyon sırasında oluşan trombosit şekil değişikliklerinden sorumludurlar. (89) Trombositlerin sitoplazmalarında, çoğu alfa (α) granül olmak üzere, delta (δ) ve lambda (λ) granüller bulunur. Bu granüllerin içerikleri ve işlevleri birbirlerinden farklıdır. Her bir trombositte, ortalama 50–80 adet α - granül mevcuttur. Alfa granüller 300–500 nm çapında olup, çoğu hemostaz ve doku iyileşmesinde kritik önemi olan otuzdan fazla biyoaktif protein ve büyüme faktörü içerirler. Delta (δ) granüller, 250–300 nm çapa sahip olup elektron mikroskopta ışığı yoğun olarak absorbe etmeleri nedeniyle dens g r n rl r ve bu nedenle ‘yoğun cisimler’ olarak da adlandırılırlar. Kalsiyum iyonları, pirofosfat, ATP, ADP gibi protein olmayan moleküllerin yanı sıra, normal plazma konsantrasyonunun 100 katı kada fazla serotonin içerirler. Lambda (λ) granüller, lizozomlar olup, çapları 175–250 nm arasında değişen ve lizozomal enzimleri içeren veziküllerdir. Bu granüllerin bakterisidal etkilerinin yanı sıra, pıhtılaşma sürecinde oluşan fazla pıhtıyı da eritici rolleri vardır (89). Alfa granüllerinde, önceden sentezlenip depolanmış olan büyüme faktörleri, trombositlerin aktive olmaları sonucu degranülasyon ile ortama salınarak, hedef hücrelerdeki reseptörlerine bağlanıp hücre içine sinyal iletimi ile fonksiyonlarını gerçekleştirirler (90). Trombositlerin α -granüllerinde bulunan biyoaktif proteinler: PDGF, TGF, platelet faktör 4 (PF-4), IL-1, trombosit kökenli anjiogenetik faktör (PDAF), VEGF, EGF, trombosit kökenli endotelial büyüme faktörü (PDEGF), epitelial hücre büyüme faktörü (ECGF), IGF. Trombositlerin alfa granüllerinde büyüme faktörü olmayan komponentler de vardır. Osteokalsin (Oc), osteonektin (On), vitronektin (Vn), trombospondin-1 (TSP-1), adenosin difosfat (ADP), trombosit aktive edici faktör (PAF), Von Willibrand faktör (VWF), serotonin gibi bu komponentlerin trombosit adezyonu, aktivasyonu ve fibroblast proliferasyonunda çeşitli rolleri vardır (91, 89). Kandaki ortalama değerleri ise, milimetrek pte 140.000 ila 400.000 arasında değişir. Dolaşımda yaklaşık 10 gün kadar kalırlar ve daha sonra retiküloendotelial sistem makrofajları tarafından dolaşımdan temizlenirler. Trombositlerin en önemli fonksiyonları, hemostaz ve yara iyileşmesi üzerinedir. Doku hasar alanında trombositler agrege olup aktive olarak, subendotelial ve kapiller bazal membranındaki kollajene bağlanırlar. ADP ve trombin ile agregasyon artar ve sonuçta trombosit tıkaç meydana gelir. Ekstrensik ve intrensik koagülasyon kaskadı ile kan pıhtısı oluşarak kanamanın durması sağlanır. Yara iyileşmesinde ise, trombosit aktivasyonu sonucu ortama salınan büyüme faktörleri,

hücre göçünü, proliferasyonu, farklılaşmayı ve matriks sentezini artırır. Yara iyileşmesinin tüm fazlarında trombositlerin etkileri vardır. (90)

2.10. PRP, PRF, CGF (Trombosit ve Growth Faktör Preparatları)

Tarihçe

Bütün cerrahi branşlarda, kanama ve doku yapışması; etkili antihemorajik cerrahi teknikler bulunmasına ve hemostatik ajanlar kullanılmasına rağmen problem olmaya devam etmektedir.

Geniş yelpazedeki hemostatik ajanlar arasında; kollajen süngerler, okside sellulozlar, ve sentetik siyanoakrilitler bulunmaktadır. Bir de fibrin yapıştırıcıları vardır ki bunlar, doğal biyolojik yapıştırıcılar olup, (hemostaz sürecindeki fibrin polimerizasyonu yöntemini kullanırlar) yapay yolla güçlendirilmişlerdir (92).

Fibrin, fibrinojen denilen plazma molekülünün aktif şeklidir (93).

Bu çözünür fibrinler molekül, plazmada ve trombositlerin alfa granüllerinde bol miktarda bulunup hemostaz sırasında, trombosit agregasyonunda belirleyici rol oynar. Bu, biyolojik yapıştırıcı yeteneğe sahip madde (başlangıçta trombosit kümelerini), koagülasyon süresince, vasküler duvar boyunca koruyucu etki oluşturan fibrine dönüşür.

Fibrinojen koagülasyon kaskadının son substratıdır. Trombin tarafından başlangıçtaki çözünür fibrinojen, çözünmeyen fibrine dönüşerek polimerize fibrin jel oluşarak yara yerindeki ilk sikatrizyel matriksi oluşturur (94).

Bu ürünlerden bilineni tisseldir.

Fibronektin, faktör 8 ile bağlantılı liyofilize fibrinojen konsantresi, antifibrinolitik olarak sığır aprotinini (ömrünü uzatmak için), sığır trombin konsantresi ve kalsiyum klorid çözeltisi kullanılarak hazırlanır.

Literatürdeki çalışmalar bu yapıştırıcıların lenfatik eksuda, seröz koleksiyon ve parankimin bütün diffüz kanamalarında kullanıldığının göstermektedir. Ancak ciddi kanamalar için garantisi yoktur. Genel cerrahi yaklaşımların yerini asla almamıştır.

KVC'(kardiyovasküler cerrahi) de sızdırmaz sprey olarak, Genel cerrahi, Plastik cerrahide fibrinin mekanik ve biyolojik özelliklerini sikatrizasyonu başlatması yönüyle, ağız ve maksillofasyal cerrahide yara iyileşmesi ve postop hematoma oranını azaltmak

amacıyla kullanılmaktadır (95). Duramater ve sinirin travmatik ve tümoral rekonstriksiyonu ile ilgili bilgi azdır.

Hepatit bulaştırması yönüyle ABD de 1978 yılında fibrin yapıştırıcısı yasaklanmıştır.

Sonralarda otolog fibrin yapıştırıcısı gelişimine çalışılmış ancak başarı az görülmüştür. Gerçekten de endüstriyel olarak üretilen Tissele benzer yüksek fibrinojen oranını yakalamak nonendüstriyel yolla zordur.

Otolog yapıştırıcı için uzun ve kompleks izin protokolleri ile karşılaşıldı. Ta ki Taya Pongsak ve arkadaşları 1994 yılında kendi otolog fibrin yapıştırıcısı bulup ameliyat sonrası kemik sekestremu önlemek ve kemik greftin parçalanmasını korumak için kullanana kadar. İşlemde 1-3 hafta öncesinde kan alıp hazırlama ve kullanıma hazır hale getirilmesi için ayrıca 2 güne ihtiyacın olduğu prosedür izlendi.

Bu çalışmalar nafile gibi görünselerde duran çalışmaların aniden uyanmasına ve yeni terapötik konseptlerin indüklenmesine neden olmuştur. Daha sonra trombosit konsantrelerine yönelinmesine ve growth faktörlerle hücre terapisi konseptinin açığa çıkmasına neden olmuştur (96).

Böylece bu tarihte, yeniden otolog fibrin yapıştırması teknolojisi çalışması başlamış oldu (97).

PRP veya PRGF dediğimiz trombosit konsantreleri, başlangıçta kan türevi ürünler olarak, medüller aplazi, akut lösemi, gibi santral orjinli çeşitli trombositopenilerin neden olduğu hemorajilerin tedavisinde önleyici olarak kullanılmıştır. Böylece kullanımı sınırlı kalmıştır. Yalnız bu aşamada normal olarak serbestleşmiş sitokinler ve growth faktörlerle sikatrisyel oranın arttığı görülmüş ve bu durum burdaki solubl moleküllere bağanmıştır. Böylece, otolog growth faktörlerle, hücre terapisi, yara iyileşmesi yaklaşımı ile ilgili biyoteknolojik çeşitte çalışma fikri bir tutku haline gelmiştir (98).

GF extreleri günümüzde 2 jenerasyon olarak değerlendirilmektedir.

1. Jenerasyon Trombosit Konsantreleri (PRP, PRGF)

Tüm cerrahi girişimler, doku ve hücre hasarıyla sonuçlanır. Vücudun doğal cevabı olarak seri bir rejenerasyon ve remodeling döngüsü başlar. Bu adımın başlangıcını ve kontrolünü trombosit içinde bulunan bioaktif proteinler, plazma, beyaz küre hücreleri oluşturur.

Artan bioaktif proteinler yara iyileşmesinde katalizör etki gösterir. Böylelikle trombosit içinde konsantre edilmiş GF'lerin rolüyle yara iyileşmesi hızlanmış olur.

Bu protein birikimi trombosit ve GF'lerle beraber normal dolaşım sistemindekine benzer şekilde biyoaktif matriks oluşturur.

Trombosit konsantrasi hazırlanılarak dramatik bir etkinlik sağlanır. Güncel araştırmalar bazalin en az 4-5 katı yükseklikteki trombosit konsantrasyonunun elde edilmesinin, yara iyileşmesi hızında ivme getirdiğini göstermiştir

Trombositler ilk olarak yara iyileşmesinde hemostaz yönüyle etkilidir. Trombositlerden ayrılan temel sitokinler ise hücre proliferasyonunda, kemotaksiste, hücre diferansiyasyonunda ve angiogeneizde önemli rol oynarlar.

Birinci jenerasyon GF' leri ilk olarak 1998 yılında Marx ve arkadaşları elde etmiştir.(99) PRP diye adlandırılmaktadır. PRP, 5 ml plazmada 1000000 trombosit içererek 3-5 kat artmış GF konsantrasyonuyla yara iyileşmesindeki hızlanmayla bağlantılı bulunmuştur. (99)

PRP, plazmanın küçük bir volümününüden, otolog trombosit konsantrasyonu elde edilmesiyle zengin otolog GF kaynağı olmuştur. Temel hipotez, yara bölgesinde yüksek konsantrasyonda olan trombositlerin sayısını artırarak GF' lerin lokal konsantrasyonunu artırmak ve böylelikle başlangıç iyileşme yanıtını artırmaktır. Daha geç dönemde ise, iyileşmenin fizyolojik mekanizmalarının hızlandırılmış düzeyde çalışmasının devamını oluşturarak sürdürülmesini sağlamaktır (100). İyileşme sürecine PRP'nin katkısının içinde bulundurduğu GF'lere bağlı olduğu düşünülmektedir.Bunlar PDGF, TGF-B, VEGF, EGF, IGF-1, BFGF hücre adezyon molekülleri, fibrin, fibronektin, ve vitronektindir (101).

Trombositler yara iyileşmesinde özel tip hücrelerdir. PRP yüksek konsantrasyonda trombosit içerir. Trombositler doğal GF' lerin büyük bir rezervuarıdır. Kanda trombositlerin mikrolitre başına miktarları ortalama 200000 iken, PRP de mikrolitre başına 2 milyonu aşar. Trombositler konsantre edildiğinde yedi temel protein, büyüme faktörleri ve sitokinlerde konsantre edilir. Güncel araştırmalar bazalin en az 4-5 katı yükseklikteki trombosit konsantrasyonunun iyileşme hızına ivme getirdiğini, andiferansiye hücre proliferasyonunda eksponansiyel bir artış oluşturduğunu göstermiştir.

PRP'nin sert doku rejenerasyonundaki zayıf etkinliği sonrasında Anitua tarafından PRGF ortaya konulmuştur. PRGF PRP'ye çok benzemektedir. İkisi de gel kıvama gelmek için sığır trombini ve kalsiyum klorid gibi ek kimyasal maddelere ihtiyaç duyarlar. Hazırlık aşamasında pipetle alınan trombosit agregatlarının başka tüpe aktarıldığı hassas tekniklerden geçerler.

PRP hazırlanması

Trombosit degranülasyonu ve aktivasyonunu engellemek için venöz kanın antikoagulanla alınmasıyla başlar.

Literatürde çeşitli santrifüj aletleriyle ve değişik devir sayılarıyla santrifüj edilerek hazırlanma biçimleri gösterilmiştir.

İlk santrifüjle 3 tabaka elde edilir En altta kırmızı hücreler volümün %55 ini oluşturur En üstte asellular plazma (fibrinojen moleküllerini içerir) volümün %40 ını oluşturur. Onunu altında trombositler vardır. %5lik kısmı oluşturur. Gelecekte PRP'nin büyük kısmını oluşturur.

Steril pipet ile PRP ve bazı kırmızı kan hücreleri aspire edilir. İkinci bir tüpe konur. Ve daha hızlı ve uzun süre santrifüj edilir. Daha konsantre trombosit elde edilir.

Trombositlerin aktive olması için PRP, sığır trombini ve kalsiyum klorid ile karıştırılır. Jel formunda trombosit konsantresi hemen oluşur. Hemen fibrinojen polimerize fibrin matriksi oluşturarak hemostatik ve adhesiv ajan oluşur. Jel veya sprey formunda kullanılır. Böylelikle birkaç dakikada fibrin polimerizasyonu oluşur. Aynı zamanda trombositlerdeki sitokinler ve GF' ler masif şekilde serbest kalırlar(trombosit aktivasyonu ve jelleşme aşaması)ve etkilerini gösterirler. Kemik rejenerasyonu ve yara iyileşmesinde pozitif etkileri vardır(102).

Diş hekimliği, dermatoloji, ortopedi, kozmetik, ve k.v.c' de kullanılmaktadır. Plastik cerrahi alanlarında özellikle kronik yara ülser ve yanık bakımında kullanılmaktadır. Son yıllarda kozmetik dermatoloji alanında da kullanılmaya başlanmıştır(103).

2. Jenerasyon Trombosit Konsantreleri (PRF, CGF)

2006 yılında Choukroun PRF protokolünü belirtti. Dohan 2009' da, Simonpier 2009' da, Sanitha Rojal 2008' de bu protokolü geliştirdiler.

Hastanın venöz kanları antikoagülanlı alınmaktadır. PRF protokolleri kalsiyum klorid sığır trombinini gibi ek kimyasal maddeler ihtiyaç duymaz. Böylece kontaminasyondan ve alerjik etkiden korunmuş olunur. (104)

Çökertilme, 10 ml tüpte 3000 devirde 10 dakika sürmektedir. Sonrasında tüpte üç tabaka oluşmaktadır. Kırmızı hücreler en altta, asellüler plazma en üstte ve aralarında pıhtılaşmış bir PRF oluşur. Diğer trombosit konsantrilerine benzemez şekilde tutkal benzeri fibrin içerir. Diğerleri yani 1. jenerasyon trombosit konsantrileri uygulandığında hızlı çözünürken, PRF solid fibrin içerir ve hızlı çözünmeyip matriks yapısı içinde yüksek konsantrasyonda trombosit lökosit ve GF' ler içerir. (105)

CGF ise 2006 yılında Sacco tarafından üretildi. PRF' ye benzer şekilde özel bir santrifüj tüpünde kanın santrifüjüyle sağlandı (Medifuge Silfradent SRL İtalya). Farklı bir santrifüj hızıyla, daha büyük, daha yoğun ve GF' lerce daha zengin bir fibrin matriks elde edildi.

CGF' te PRF' ye göre daha yüksek gerim gücü, daha fazla GF, yüksek viskozite, yüksek bir yapışma kuvveti vardır.

Böylece cerrahlar, CGF' i bir membran gibi kullanmak ve yumuşak doku iyileşmesi için yardımcı bir iskele oluşturmak için kullanırlar. CGF' te yardımcı kimyasal maddelere örneğin sığır trombinini veya antikoagülanlara ihtiyaç duymayarak viral bulaştan veya alerjen etkisi olabilen kimyasallardan korunulmuş olunur. CGF %100 otolog fibrin barındıran GF konsantresidir (166). Bu durum 1.jenerasyon GF ekstrallerinden ayrılan en önemli özellikleridir.

PRF çeşitli klinik uygulamalarda doku iyileşmesi için kullanılmakla beraber ,CGF çok yönlü ve çok daha iyi bir rejenerasyon kapasitesi göstermiştir.

CGF Hazırlanması

Venöz kan antikoagülanlı tüpe 10 ml alınarak, hızlıca özel santrifüj aletinde (medifuge silfradent italya)13 dakika santrifüj edilir. 30 saniye hızlı ivmelenme, 2 dakika 2700 devirde, 4 dakika 2700 devirde, 3 dakika 3000 devirde döndükten sonra 36 saniye yavaşlama ve ardından duran santrifüj aletiyle elde CGF elde edilir. Ortadaki tabaka fibrinden zengin jel içinde trombositler ve CGF' leri barındırır. En üstte plazma (trombositten fakir) en altta kırmızı kan hücrelerinden oluşan tabaka vardır.

Antikoagulansız olduğu için trombositler tüp duvarına temas ederek kısa sürede aktive olarak koagülasyon kaskadını başlatırlar. Sirkülasyondaki trombin tarafından fibrine dönüşmeden önce fibrinojen üstte konsantre olur ve fibrine dönüşür. Trombositler fibrin kafesler içine hapsolurlar. Santrifüj ve kan toplama süresi uzarsa başarısızlık olur (166).

Fibrin matriks içine hapsolan ürünlerle dışarıya sıvıların verilmesi sonucu çok dayanıklı fibrin membranlar elde edilir(106). Bu fibrin pıhtısında yüksek bir uyum ve bağlılık gözlenir. Çünkü fibrinojen faktör 13 ve trombin aglütinasyonu vardır. Trombin tarafından aktive edilen faktör 13 fibrin pıhtısına neden olur. Bu yapı plazmine karşı koruyucu olur. Sonuç olarak daha stabil ve gerilmeye karşı dirençli yapı oluşur. (107) En büyük karakteristiğı antikoagulansız tüpte hazırlanmasıdır. Burdaki teori bu çözünür moleküller çok büyük oranda fibrin kafesler içinde hapsolup etkilerinin uzun süre sürmesinin sağlanmasıdır. (106)

CGF otolog lökositte ve trombositte zengin fibrin içerir. CGF hem indüktif özellikte trombosit ve GF' leri içerir hem de kondüktif (vasküler yapıların, üzerinde ilerlemesini sağlayarak çatı görevi üstlenerek yeni doku oluşumuna destek olmak) özellikte fibrin matriks içerir. CGF santrifüj sırasında kendiliğinde yavaş şekilde polimerize olarak doğal polimerizasyon şeklini alır. Bu tür bir polimerizasyon fibrin ağının uygun üç boyutlu yapısı için önemlidir. Bu fibrin yapı, sitokinler ve hücrel migrasyon için en uygundur.7-10 gün süresince de yavaş şekilde trombositlerden GF' lerin salınmasını sağlar (108).

3. MATERİYAL METOD

3.1. Deneysel çalışma

Çalışma için Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alındı.. Deney, Erciyes üniversitesi Hakan ÇETİNSAYA deneysel ve klinik araştırma merkezi (DEKAM)'da gerçekleştirildi.

Ortalama 3000 gr ağırlığında 38 adet Yeni Zelanda tipi erkek tavşan çalışmaya dahil edildi. Tavşanlar çalışma süresince standart bakım ve beslenme koşullarında barındırıldı.

20-/+2°C oda ısısında ve 12'şer saatlik aydınlık/karanlık ortamında tutulup standart palet tavşan yemi ile beslendi, suya serbestçe ulaşabilmeleri sağlandı tavşanlar rastgele seçilerek 4 gruba ayrıldı. Kontrol bölümünde 8 tavşan diğer 3 grupta 10'ar tavşan yer aldı. Bütün tavşanlar cerrahi işleme dahil edildi.

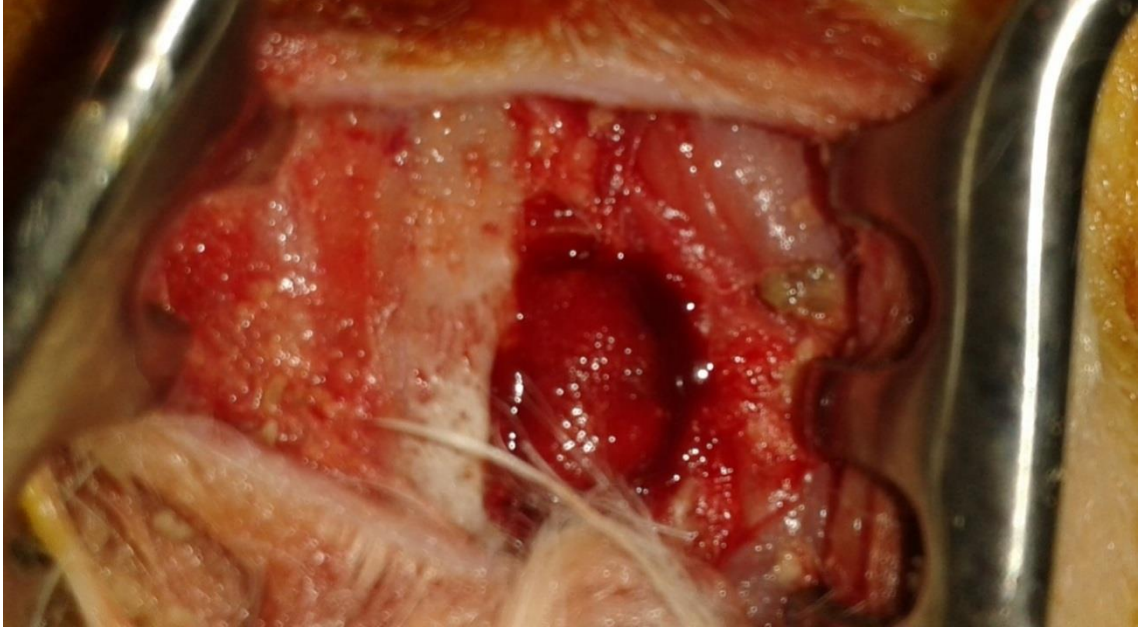
Tavşanlar cerrahi işlem öncesi tartılarak 10 mg/kg olacak şekilde xylazine (Rampun-Bayer) IM. ile sedatize edildi, anestezi ajan olarakta ketamin hidroklorür 80mg/kg İM uygulandı. Ardından kafasındaki tüyler iki kulak arasındaki mesafeden iki göz arasındaki mesafeye kadar traş makinesi ile traşlandı. Ve operasyon masasına prone pozisyanunda yatırıldı. Cerrahi sahada %10'luk povidon iyot solüsyonuyla cilt antisepsisi sağlandı. Ardından 20 no. 'lu bistüri yardımıyla orta hattın 0, 5 cm sağ lateralinden gözün posteriorundan interpupiller hat anteriorunda olacak şekilde iki kulak arası hattı ise posteriorda olacak şekilde kulak hizasının olduğu yerdeki temporal kasa

kadar parietel bölgede anteriordan posterior istikamete doğru yaklaşık 4cm ebadında düzgün lineer insizyon gerçekleştirilerek cilt, ciltaltı kesisi oluşturuldu. Ve periostal tabakaya gelindi. Periost 15 bistüri yardımıyla insize edlerek küret yardımı ile lateralize edildi. Ekartör yerleştirilerek cilt, ciltaltı dokularda dahil lateralize edildi. Kemik alan ortaya konuldu.



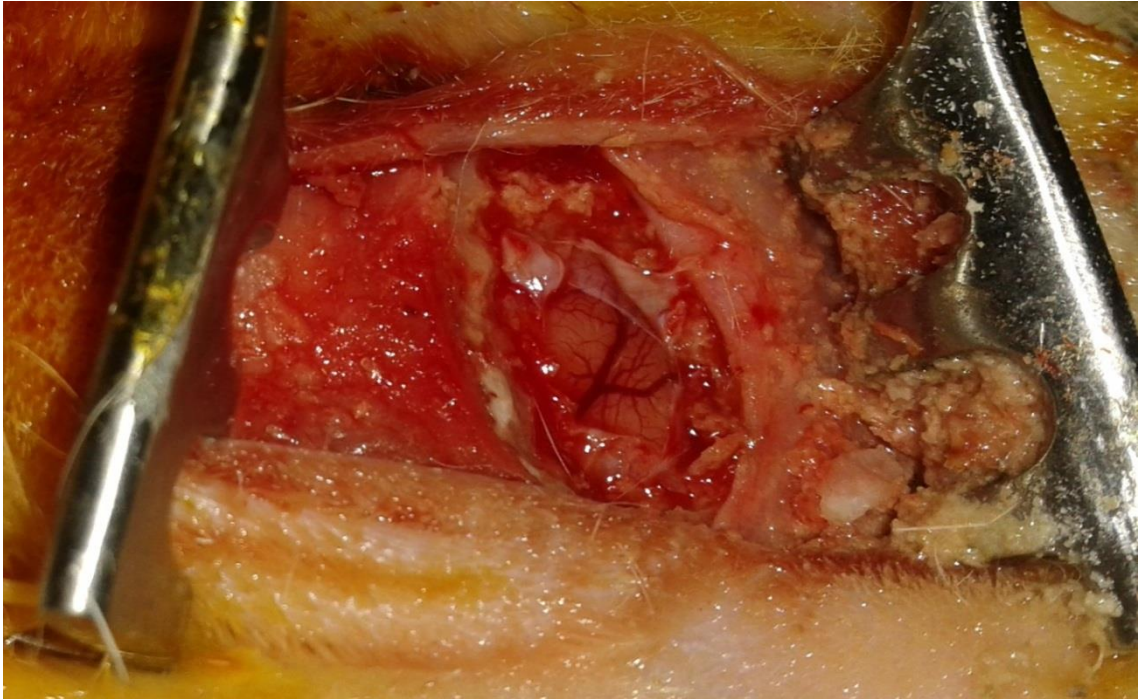
Resim 1.

Cerrahi sahaya mikroskop çekildi. Orta hattın sağında koronal sütunun posteriorunda olacak şekilde parietel kemik 2*2 cm'lik alanda elektrik ile çalışan yüksek devirli drill küçük topuz uç yardımıyla drillenerek inceltildi ve mini küret yardımıyla kırılarak kaldırıldı.



Resim 2.

Dura görüldükten sonra mikroskop ile devam edilerek ince uçlu penset ve 11 no'lu bistüri yardımı ile dura kare şeklinde lineer kesi yapılarak açıldı ve yaklaşık 1cm²'lik defektif hasar oluşturuldu. BOS gelişi izlendi.



Resim 3.

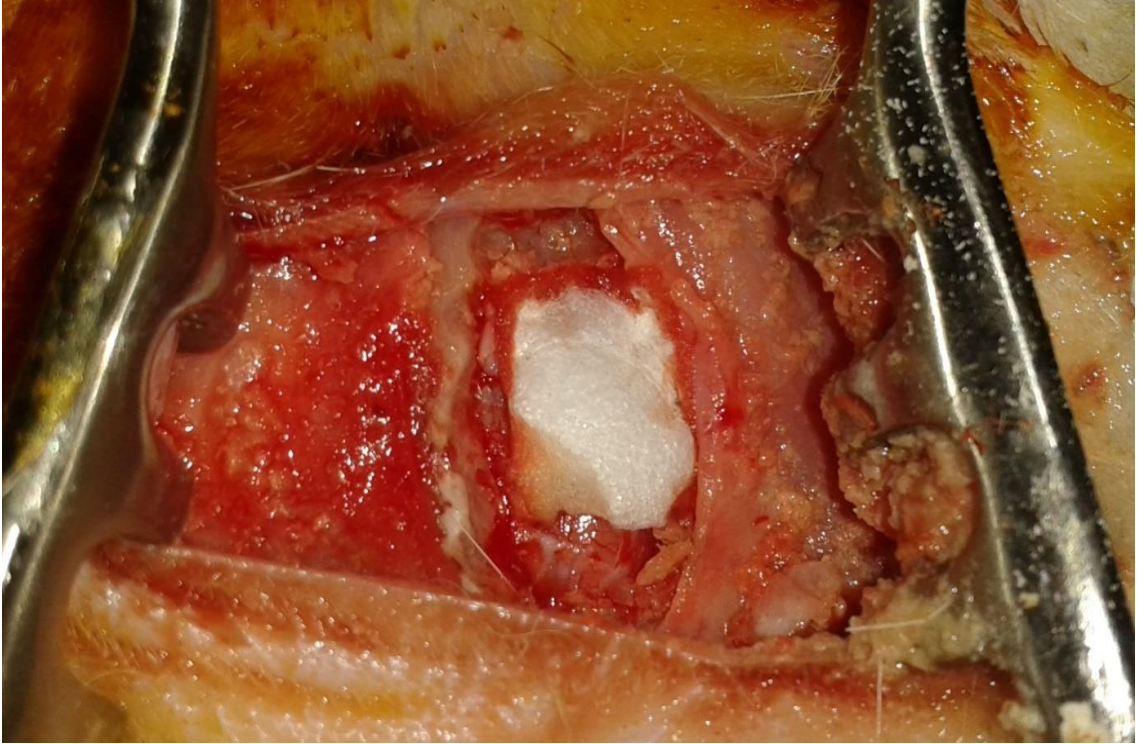
Bu esnada minimal kortikal hasar da oluşturuldu.

Kontrol grubunda, oluşturulan bu dural defektif hasara işlem yapılmadı.



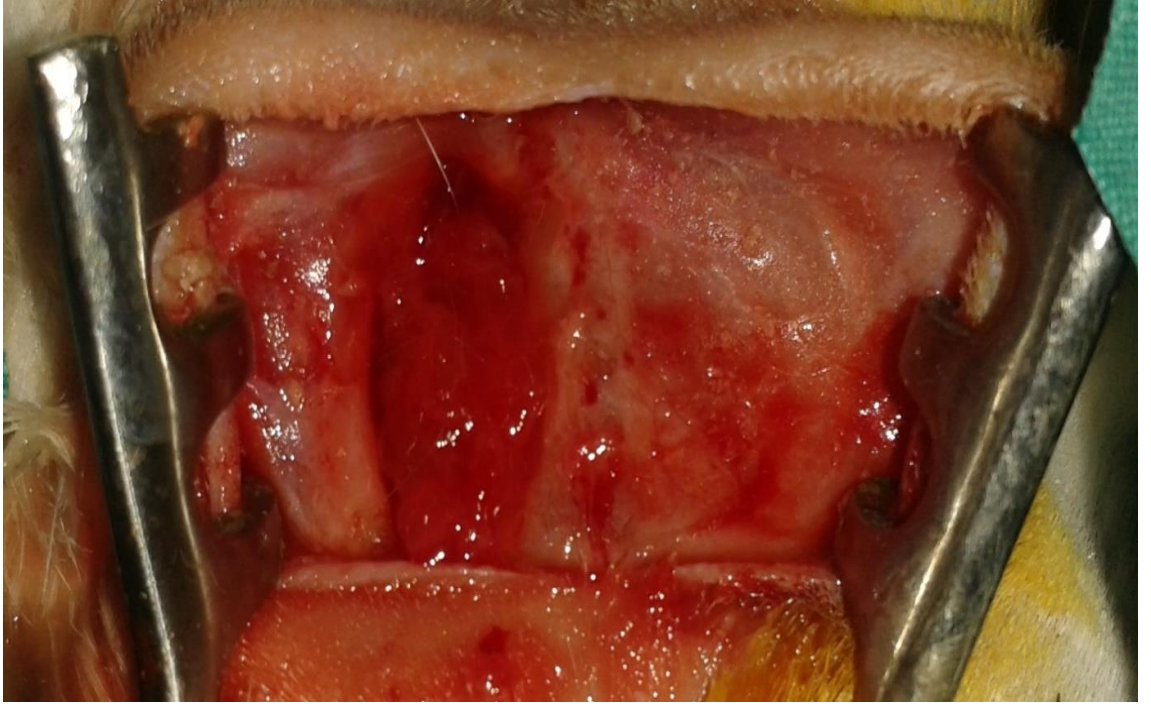
Resim 4.

Sentetik grupta defekte uygun büyüklükte duragen kesilerek konuldu.



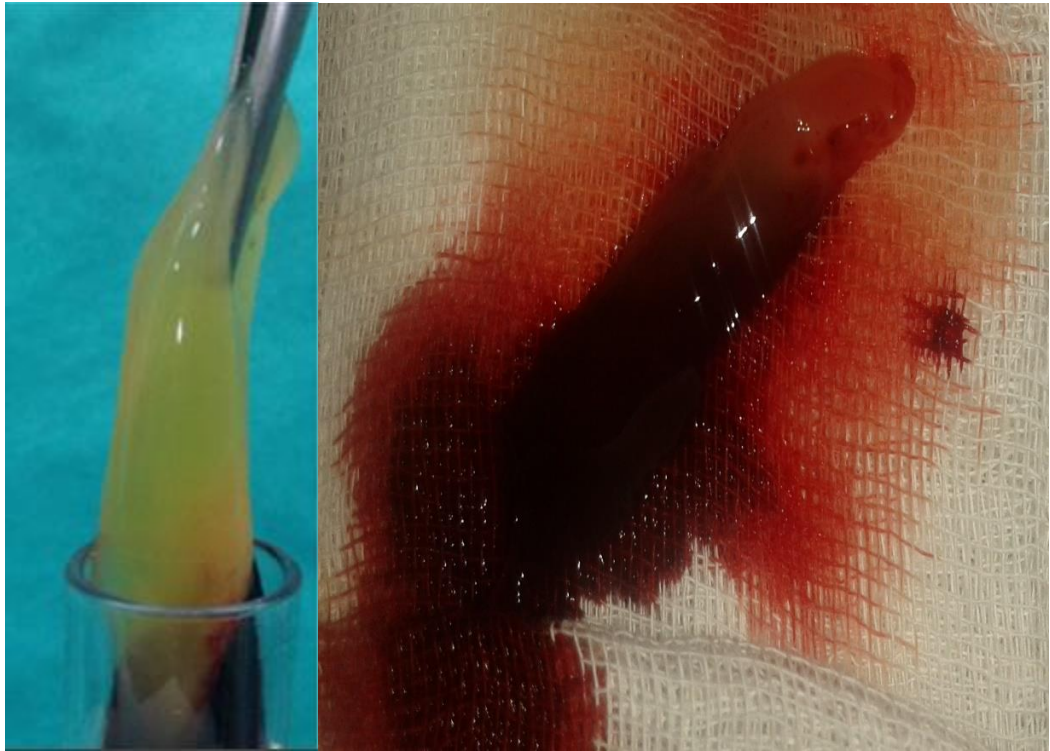
Resim 5.

PRF grubunda ise defekte, tavşanlarda anestezinin başlangıcı esnasında kendi kulak venlerinden batikonla bölge antisepsisi sağlandıktan sonra intraket kullanılarak alınan 5 cc lik kandan oluşturulan PRF maddesi kullanıldı. Öncelikle alınan bu kan antikoagülansız cam tüpe konuldu. Medifuge santrifüj aletinde PRF programında 12 dk çevirildi.Üst katmandaki plazma kısmı enjektör yardımıyla çekilerek boşaltıldı. Orta tabakadaki oluşan PRF kısmı ise hemen alınarak defektin üzerine konuldu.



Resim 6.

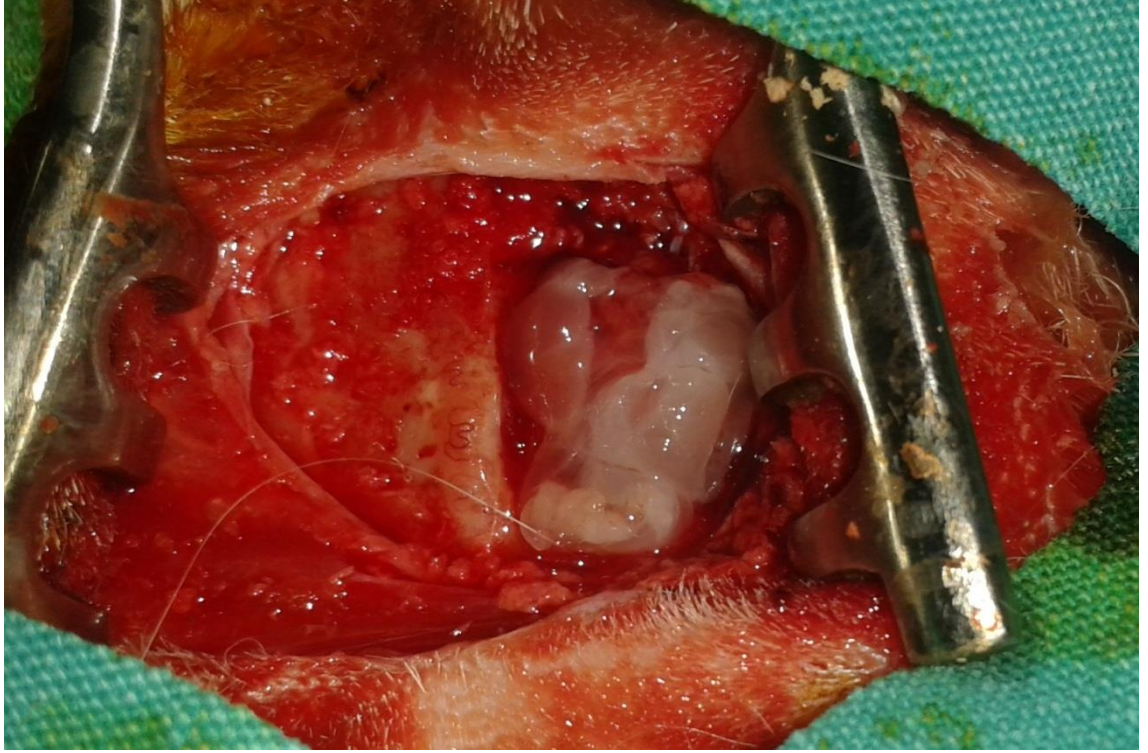
CGF grubunda ise defekte, yine anestezinin başlangıcı aşamasında batikonla bölge antisepsisi sağlandıktan sonra kendi kulak venlerinden intraket kullanılarak alınan 5cc lik kandan oluşturulan CGF maddesi kullanıldı. Alınan kan hemen antikoagülansız cam tüpe konularak medifuge santrifüj aletine yerleştirildi CGF programında 13 dk döndürüldü. Tüpte oluşan üst katmandaki plazma boşaltıldı. Orta tabakadaki membranöz yapıdaki CGF katmanı penset yardımıyla alınarak hemen dural defektin üzerine serildi.



Resim 7, 8.



Resim 9



Resim 10

Ardından bütün gruplarda ciltaltı cilt dokusu stapler ile primer kapatıldı. Batikonla pansuman yapıldı. Cerrahi sonrası 10 mg/ kg olacak şekilde Sefazol IM yapıldı. Yaşam alanlarına tekrar gönderildiler. 3 gün boyunca Sefazol ve Parasetamol almaya devam ettiler.

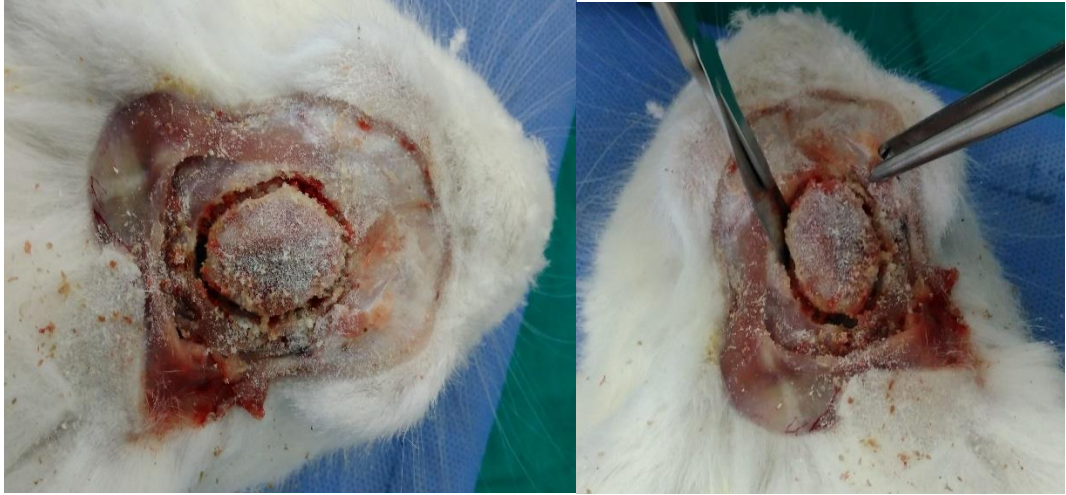
4 hafta süresince kafeslerinde nörolojik bulguları, davranışları, hareketlilikleri ve enfeksiyon bulguları yönünden takip edildiler.

28. günde bütün tavşanlar ketamin anestezisi altında dekapitize edilmek üzere masaya alındılar ve kısa etkili potasyumklörür intrakardiyak olarak uygulanarak dekapitize edildiler. Hızlıca eski insizyon yerindeki kesileri dahada genişletilerek makasla cilt ciltaltı kesildi.



Resim 11.

Kemik dokunun etrafı eski kraniektomi defektinden daha geniş olacak şekilde yüksek devirli tur yardımıyla dönüldü. Altındaki katmanlar beyin dokusu dahil olacak şekilde koni tarzında, saplı bistüri ile dönülerek üzerindeki kemik doku ile beraber enbloc çıkarıldı.



Resim 12-Resim 13.

Serum fizyolojik ile yıkanarak formaldehit içine konuldu ve histolojik incelemeye alındı.

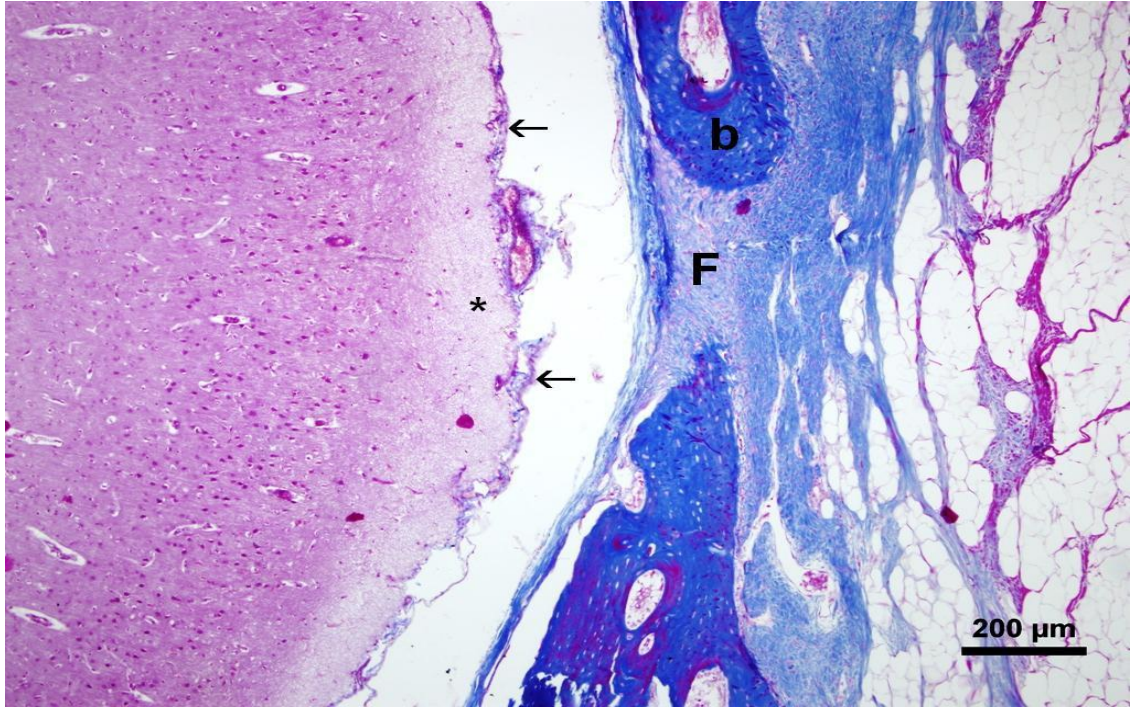
3.2. Histolojik Takip

Dokular % 10' luk nötral formalin içinde 15 gün boyunca fikse edildi. Tespit edilen dokular daha sonra % 5' lik nitrik asit solüsyonunda dekalsifiye edildi. Dekasifikasyondan sonra 24 saat musluk suyunda yıkanan dokular daha sonra dereceli alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi. Ksilol ile şeffaflaştırılan dokular parafine gömüldü. Parafin bloklardan alınan 5-6 mikrometre kalınlığında kesitler normal yapıyı değerlendirmek için Hematoksilen- Eozin ve Masson' un üçlü boyası ile boyandı ve Olympus BX-51 fotomikroskopla incelenerek fotoğraflar elde edildi.

4. BULGULAR

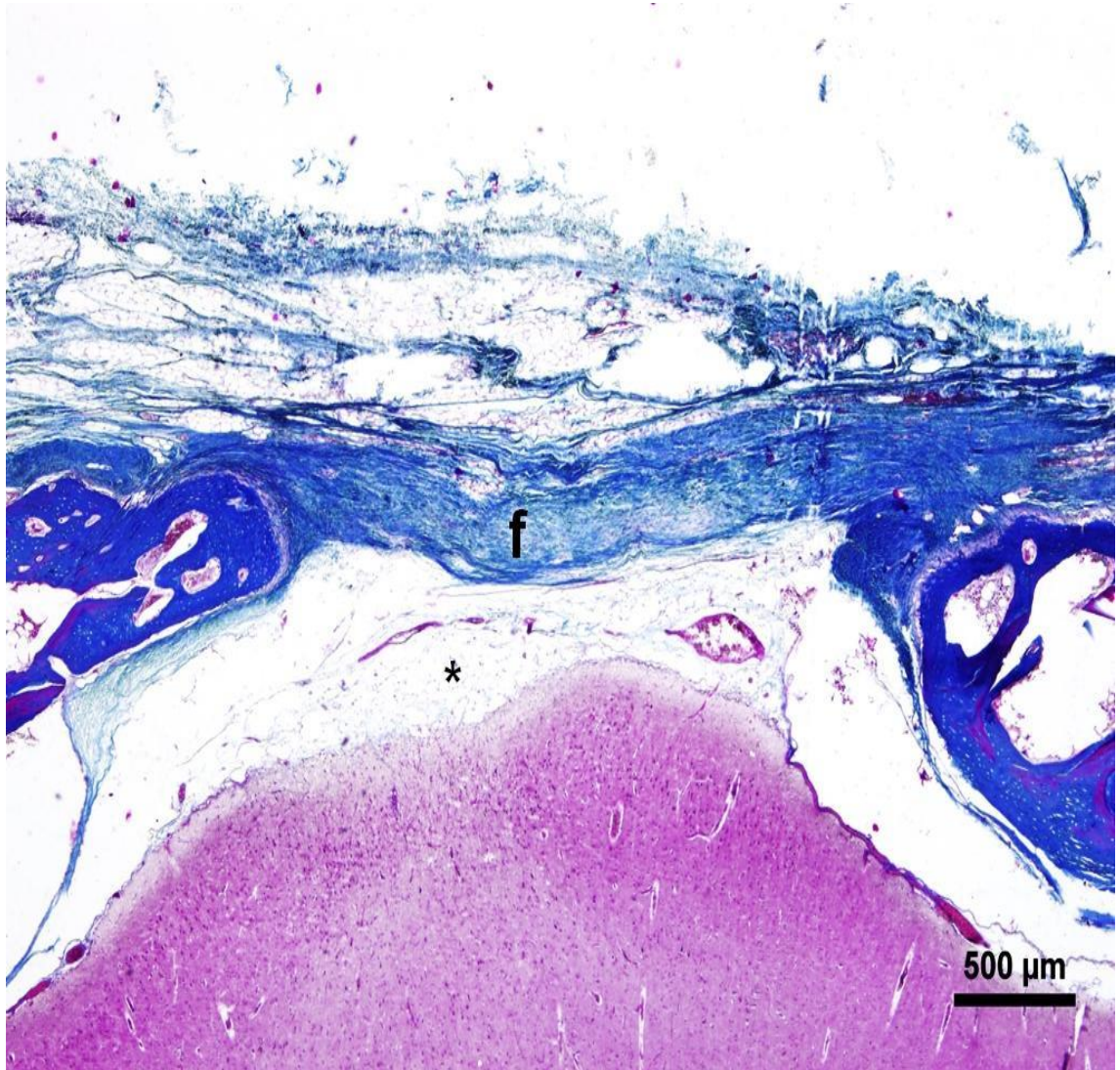
4.1. Histopatolojik Bulgular

Yapılan ışık mikroskopik incelemede kontrol grubu deneklerin altısında hasar alanı fibröz doku ile, ikisinde ise kemik doku ile kapatılmıştı. Hasar bölgesine komşu beyin dokusunda moleküler tabakada hücrelerde kayıp, daha alt tabakalarda ise dejenere nöronlar ayırt edilmekteydi. Hasar bölgesinde beyin dokusunun üzerinde altı denekte kompakt düzenli bir meninks tabakası vardı ancak, iki denekte meninks gözlenmedi.

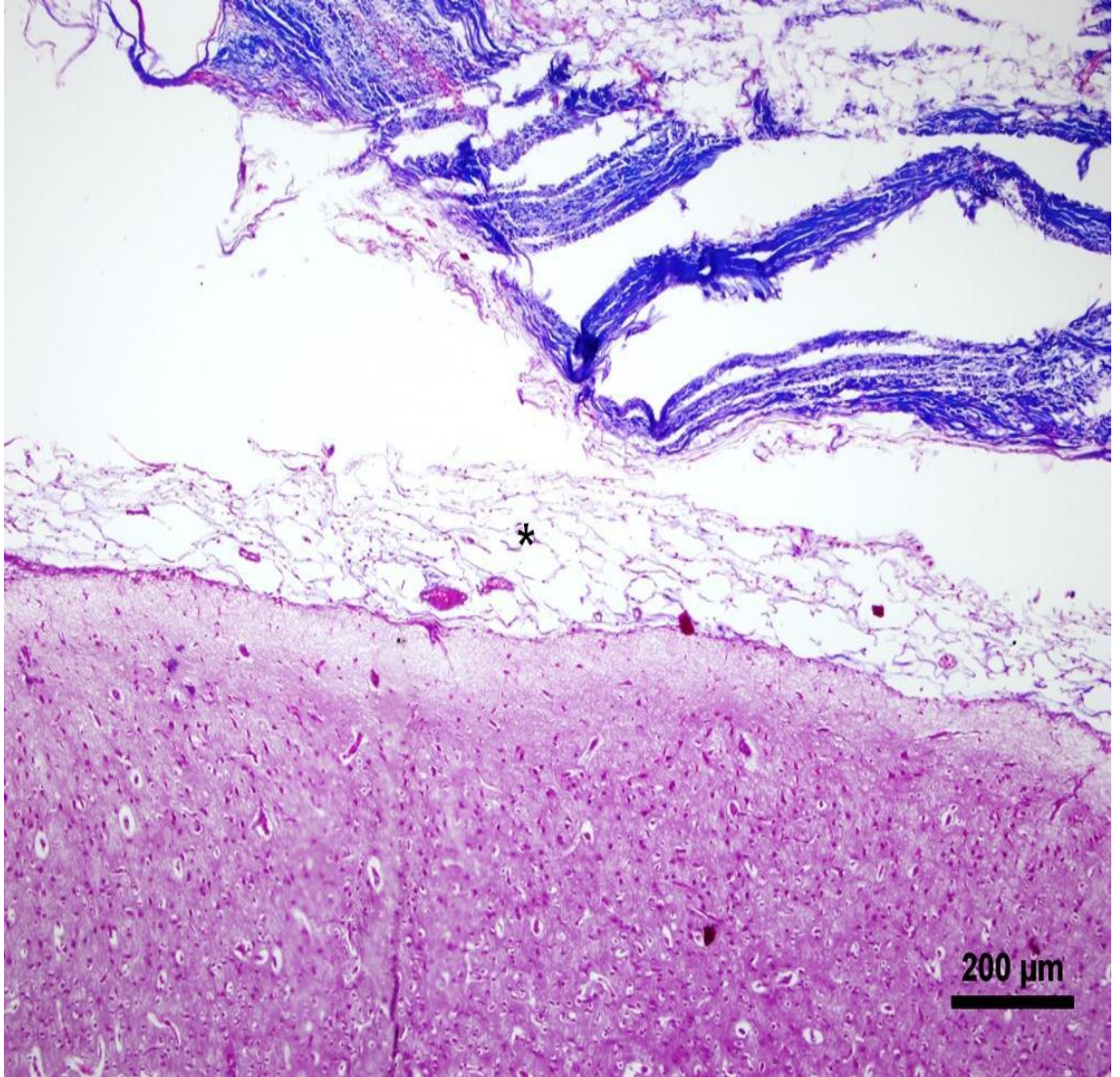


Şekil 12. Kontrol grubuna ait histolojik görüntü. Hasar alanı tamamen bağ doku (F) ve büyük ölçüde de kemik doku (b) ile kapatılmış durumda. Meninkslerin tam bir katman şeklinde olduğu ve moleküler tabakada hücre azalması (*) görülmekte. Masson'un üçlü boyası. Ölçek çubuğu: 200µm

Sentetik doku grefti ile tamir yapılan grupta sekiz tavşanda hasar bölgesinin fibröz doku ile, iki tavşanda ise kemik doku ile kapatıldığı belirlendi. Hasar bölgesine komşu beyin dokusunda moleküler tabakada hücrelerde kayıp, daha alt tabakalarda ise dejenere nöronlar bu grupta da ayırt edilmekteydi. Hasar bölgesinde beyin dokusunun üzerinde dört denekte düzenli bir meninks tabakası vardı, ancak altı denekte meninks gözlenmedi. Ancak beyin dokusunun üzerindeki meninks katmanı gevşek vaskülarize bir tabaka şeklinde gözlemlendi.

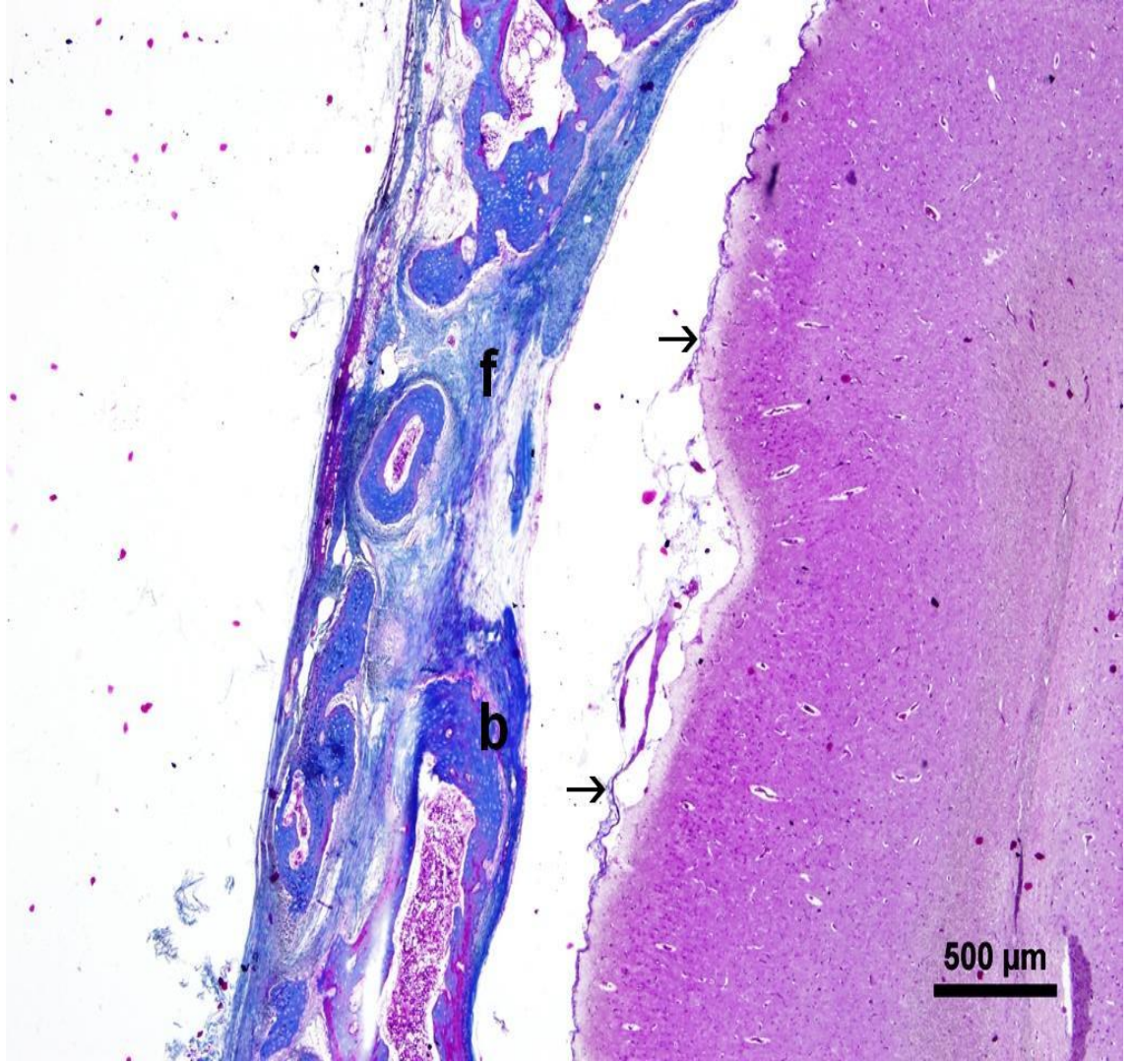


Şekil 13. Sentetik greft uygulanan gruba ait histolojik görüntü. Hasar alanının fibröz doku (f) ile kapatıldığı görülmekte. Fibröz doku ile beyin korteksi arasında gevşek vaskülarize meninks (*) tabakası ayırt edilmekte. Masson'un üçlü boyası. Ölçek çubuğu: 500µm



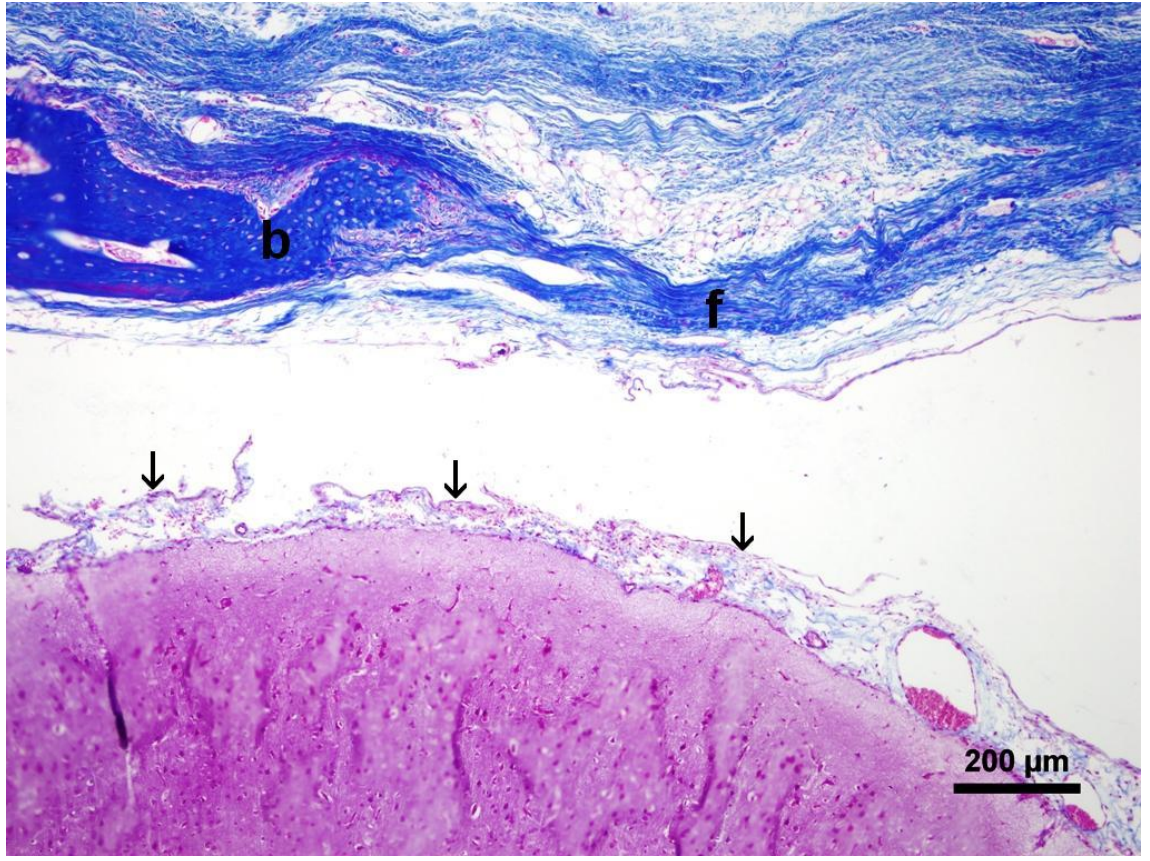
Şekil 14. Sentetik greft uygulanan gruba ait histolojik görüntü. Fibröz doku ile beyin korteksi arasında gevşek vaskülarize meninks (*) tabakası ayırt edilmekte. Masson'un üçlü boyası. Ölçek çubuğu: 200μm

PRF ile tamir yapılan grupta altı tavşanda hasar bölgesinin fibröz doku ile dört tavşanda ise kemik doku ile kapatıldığı belirlendi. Hasar bölgesin komşu beyin dokusunda moleküler tabakada hücrelerde kayıp, daha alt tabakalarda ise dejenere nöronlar bu grupta ayırt edilmekteydi. Hasar bölgesinde beyin dokusunun üzerinde altı denekte düzenli bir meninks tabakası gözlemlendi.



Şekil 15. PRf uygulanan gruba ait histolojik görüntü. Hasar alanının tamamen fibröz doku (f) kısmen de kemik doku (b) ile kapatıldığı görülmekte. Meninksin (ok) büyük ölçüde korteksin üzerini kapattığı ayırt edilmekte.. Masson'un üçlü boyası. Ölçek çubuğu: 500µm

CGF ile tamir yapılan grupta dört tavşanda hasar bölgesinin fibröz doku ile altı tavşanda ise kemik doku ile kapatıldığı belirlendi. Hasar bölgesine komşu beyin dokusunda moleküler tabakada hücrelerde kayıp, daha alt tabakalarda ise dejenere nöronlar daha az olmakla birlikte bu grupta ayır edilmekteydi. Hasar bölgesinde beyin dokusunun üzerinde düzenli ve kalın bir meninks tabakası ayırt edildi.



Şekil 16. CGF uygulanan gruba ait histolojik görüntü. Hasar alanının tamamen fibröz doku (f) kısmen de kemik doku (b) ile kapatıldığı görülmekte. Meninksin (ok) korteksin üzerini tamamen kapattığı ayırt edilmekte. Masson'un üçlü boyası. Ölçek çubuğu: 200μm

4.2. İstatistiksel Değerlendirme ve Bulgular

Tablo 3. Grupların, tam durameter oluşumu yönünden karşılaştırılması

	GRUPLAR				<i>p</i>
	Kontrol <i>n</i> (%)	Sentetik <i>n</i> (%)	PRF <i>n</i> (%)	CGF <i>n</i> (%)	
Tam Durameter oluşumu					0.032
Var	6 (75) ^{a, b}	4 (40) ^b	6 (60) ^{a, b}	10 (100) ^a	
Yok	2 (25)	6 (60)	4 (40)	0 (0)	

Tabloya göre, tam durameter oluşumu yönünden CGF grubu Sentetik gruba göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Tablo 4. Grupların kemik oluşumu yönünden karşılaştırılması

	GRUPLAR				<i>p</i>
	Kontrol <i>n</i> (%)	Sentetik <i>n</i> (%)	PRF <i>n</i> (%)	CGF <i>n</i> (%)	
Kemik oluşumu					
Yeterli	2 (25)	2 (20)	4 (40)	6 (60)	0. 271
Fibröz	6 (75)	8 (80)	6 (60)	4 (40)	

Tablo 6'ye göre gruplar kemik oluşumu yönünden birbirine benzerdir ($p=0. 271$).

4.3. İstatistiksel Analiz bulguları

Veriler IBM SPSS Statistics 22. 0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (*n*), yüzde (%), değerleri olarak verildi. Kategorik değişkenler arası ilişkiye Ki-Kare testinin Exact yöntemi ile bakıldı. $p<0. 05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular, tam duramater oluşumu açısından CGF grubunda %100 oranında gerçekleşti. Ve istatistiksel açıdan anlamlı fark olarak hesaplandı. ($p<0, 05$) Kemik defektin, rejenere kemik dokusuyla kapatılması açısından 4 grup arasında istatistiksel fark görülmezken, CGF grubunda %60, PRF grubunda %40, sentetik grupta %20, kontrol grubunda %25 oranında gerçekleşti.

5. TARTIŞMA

Dural defektler, travmatik rezeksiyon ve diğer cerrahi prosedürler sonrası oluşur (111).

Aslında dural defektin, bir replasman tedavisi olmadan kendiliğinden tamiri mümkündür. Bu durum experimental çalışmalarla da gösterilmiştir ve standart yara iyileşmesi senaryosuna benzerdir (48). İnflamatuvar hücreler öncelikle yara yerine gelir, ardından fibroblast proliferasyonu ve migrasyonu, yeni konnektif doku oluşumu ile yaralanmadan sonraki 1. haftada majör süreç tamamlanır (112).

Trotter ve ark. ilk klinik çalışmalarda, parsiyel eksizyon sonrasındaki birkaç hafta içinde kendiliğinden, etraftaki normal duradan ayırt edilemeyen komple bir şekilde tamir edilmiş dura mater izlemişlerdir. Benzer sonuçları köpek çalışmalarıyla da desteklemişlerdir (111).

Ancak dural defekt kapatılmayıp, kendi iyileşme sürecine bırakılırsa, bununla ilişkili birçok komplikasyonun da gelişebileceği aşıkardır (111).

Dural defekt tamir edilemediği takdirde;

a) BOS kaçağının indüklediği bakteriyel orjinli sekonder komplikasyonlarla ilişkili menenjit ve /veya extradural abseler (113),

b) Meningoserebral adezyon ve onun indükleyebileceği posttravmatik epilepsi (111),

c) Serebral mantar enfeksiyonları (111),

d) Yara bölgesine beyin dokusu herniasyonu,

e) Nadirde olsa kranioserebral adezyonlar gelişebilceği bildirilmiştir (114).

Dural defektin oluşması sonucunda alttaki SSS dokusu dış ortam ile temas eder ve olası enfeksiyonlara açık hale gelir. Bu sebeple, dural defektin tamiri gereklidir. Böylece normal doku homeostazısı sağlanmış ve bariyer fonksiyonu elde edilmiş olur (111).

Dura kapama teknikleri arasında primer sutureasyon çoğu zaman yeterlidir. Duranın primer tamirinin sağlanamadığı durumlarda çeşitli dura kapama materyalleri kullanılmaktadır. Bunlar; doku yapıştırıcıları sentetik ve biyolojik materyallerden oluşan dural greftlerdir.

Teng ve ark. dural materyal kullanmanın, beyin dokusu ile üzerindeki yumuşak doku arasındaki adezyonunu önleyen en önemli destek unsur olduğunu bildirmişlerdir (115).

İdeal materyal arayışı 19.yy başlarına kadar uzanmaktadır. Süturları, yapıştırıcıları, biyolojik ve sentetik materyallerden oluşan dural greftleri ile 1890 yılında başlayan bu serüven, henüz ideal materyali bulamamış olmakla beraber devam etmektedir.

Bununla birlikte; materyalin, taşıyacağı özelliklerle ilgili, bunca yıllık bilgi birikimiyle beraber, belirli bir fikir birliği oluşmuştur.

Buna göre;

a- BOS kaçağını önlemeli, yüksek fizyolojik BOS basıncında (travma sonrası 2-3 kat artan ICPolabilir) dural yapışıklığı sürdürebilmeli

b- Üzerini normal duramater örtene kadar çevre dokuyla beraber yapışıklığı sürdürebilmeli

c- Biyolojik uyumlu olmalı, minimal immün cevabı olmalı ve enkapsülasyonu olmamalı.

d- Yabancı doku reaksiyonu olmamalı

e- Uygulamanın nöral sinyal üzerine etkisi olmamalı ve alıcıda nöbete sebebiyet vermemeli

f- Materyalin uygulanış aşaması uzun sürmemeli, kolay uygulanır olmalı ve cerrahi komplikasyonu artırmamalı

g- Materyalin yapısı beyin ve duraya benzer olup minimal mekanik farkın ötesine geçmemeli

h- Meninks, korteks ve kafatası kemiği arasında adezyona neden olmamalı

ı- Doku morfolojisinde önemli bir değişikliğe neden olmamalı (116).

Yaklaşık 130 yıllık bir süreç içerisinde;

Otolog greft olarak; fascia lata, temporal fascia, perikranium, yağ greft,

Allogreft olarak; liyofilize insan kadavra durası, insan kadavra perikardiyumu, insan kadavra derisi, fascia latası,

Xenogreft olarak; sığır, koyun, domuz perikardiyumu, fascia latası ve peritonu,

Sentetik greftler olarak; inorganik ve organik greftler, kollajen temelli acellüler greftler (duragen) kullanılmışlardır(111).

Otolog greft; xenogreft ve allogreftte göre nonimmünojenik yönüyle avantajlı olsa da her zaman belli bir greft limiti oluşturması ve dural defektin büyük olduğu durumlarda yetersiz kalabilmesi, greft elde etmek için ikinci bir cerrahi saha ihtiyacı olma olasılığı, cerrahi ve anestezi süresini uzatması ve greft alınan alanda postop ağrıya neden olması (111),Allogreftlerin (liyofilize kadavra durasıyla) yapılan duraplasti sonrası bazı vakalarda CJD hastalığı görülmüş olması (117,118), immünojenik reaksiyonlar gelişebilmesi (119), hazırlanması ve depolanmasının uzun zaman ve yüksek maliyet getirmesi yine allogreft olarak denenen insan amniyotik membranın yoğun serebromeningeal adezyonları indüklemesi (120,121) ,Xenogreftlerin ulaşım kolaylığı

olsada yoğun bir adezyon formasyonu indüklediği bununla birlikte, viral transmission veya materyale bağlı immünojenite sorunun olabilmesi (122) sentetik greftlerin ile yapılan duraplasti vakasında başağrısı, mental bozukluk, konfüzyon gelişmesi, subdural hematoma neden olabilmeleri (123), yabancı cisim reaksiyonu, meningoserebral adezyona bağlı konvülziyon, fibröz enkapsülasyon, sert serebral scar formasyonu oluşturmaları, nöropatch kullanılmasıyla postoperatif hastalarda yara yeri enfeksiyonu, BOS kaçağı (59), subdural hematom (124), minimalde olsa beyinde adezyon tesbit edilmesi göz önüne alındığında duraplasti için kullanılan her grup greftin greft yetersizliği veya yan etki oluşturma ihtimali vardır.

Kollajen temelli sentetik materyaller olan Durapair, Duragen, Duraguard, Tissudura gibi maddeler klinik olarak güvenli olarak görülmesi ve son zamanlarda beyin cerrahlarınca en çok tercih edilmesine rağmen (111) bu materyallerde de yoğun inflamatuvar reaksiyonlar, fibrotik enkapsülasyon ve özellikle nöral dokuya adezyon oluşturma ihtimalleri dikkate alınmalıdır (125,126).

Tablo 5. Günümüzdeki dural replasman materyallerinin karşılaştırılması (44)

Dural materyal	Materyal ve ürünü	Avantajları	Dezavantajları ve riskleri
Otogreft		-konakta immün reaksiyon oşuşturmaz -hastalık taşımaz	-Sınırlı miktarda doku kalitesi kötü -ek yara yeri -cerrahi süreyi uzatır -Graft hipoksisi ile dokuda enflamasyon
	Otolog yağ grefti	-su geçirmez -çevre dokuya adezyonu sınırlıdır -Doğal yolla revaskülerize olur	-yağ nekrozu ve likefaksiyonu -yağın saçılması ve yayılması -lipoid menenjit
	Otolog perikraniyum	-kolay elde edilir -ek yara yeri oluşturmaz -enfeksiyona dirençlidir	-uygulanışı zahmetli -ek doku yapıştırıcısına ihtiyaç
	Otolog fascia	-Yeterli kalınlık ve sertliktedir	Fascia lata uylukta ek yara yeri ihtiyacı
allogreft	Alloderm Acelluler dermis	-İmmünolojik olarak zayıflatılmış -çevre dokuya adhere olmaz -sütüre edilebilir, su geçirmez bariyerdir Mekanik olarak güçlü -dural rejenerasyonu başlatır	-doku yapıştırıcısına ihtiyaç -sütür yerinde delik -postop BOS kaçağı -atrofiye uğrar -beyin yüzeyine adezyon
Xenogreftler	Bütün doku greftleri	-kolay uygulanır -ucuzdur	-Yabancı cisim reaksiyonu -Aseptik menenjit -hastalık taşıyabilir
	Duragen (avasküler kollajen matriks)	-sütür gerektirmez adhesivdir -immünolojik olarak zayıflatılmış -dural rejenerasyonu başlatıp onunla bütünleşir -pıhtılaşmayı başlatır	-enfeksiyon -BOS kaçağı
Sentetik		-Hastalık taşıma riski yok -şekil verilebilir	-sınırlı mekanik gerginlik -yabancı cisim reaksiyonu, inflamatuvar reaksiyon -menenjit -BOS kaçağı, kanama -Dokuda sürtünme injurisi

Rejeneratif tıp, doku mühendisliği ile değişmeli olarak kullanılan bir terimdir. Rejeneratif tıp, yaşam bilimi ile mühendislik bilimlerini birleştirir, spesifik biyolojik çevresel kontrol faktörleriyle, vücut rejenerasyonunda orkestra şefi gibi amaç üstlenir. Yetişkin rejenerasyonu sıklıkla, gelişimsel süreçlerin tekrarlanmasını temsil eder ve doku bütünlüğü ve işlevselliğini restore etmek ve/veya sürdürmek için çabalamak anlamını taşır. Rejeneratif tıp organ transplantasyonuna da bir alternatiftir. Ancak allogreftlerdeki immünite sorunları nedeniyle uygulama sınırlılığı vardır. Rejeneratif tıp stratejisi ile ilgili bilgimiz; hücre ve biyolojik sistemlerin deşifre edilmesiyle ve sinyal iletim yollarının, transkripsiyon faktör talimatlarının, protein regülasyonunun düzenlenmesi gibi biyolojik kavramların ortaya konmasıyla, embriyolojik gelişim sürecinin dışavurumu sağlanarak, biyolojik konseptlerin tekrarına yol verilmiş olmakla artacak ve bize ilham verecektir.

Doku rejenerasyon stratejileri üç kategoriye ayrılır.

- a- Hücrelerin bolus tarzında sistematik dolaşıma veya doku bölgesine direkt injeksiyonu
- b- Üç boyutlu doku iskeleti oluşturulduktan sonra hücrelerin bölgeye bioreaktörle beraber implantasyonu
- c- Hücre migrasyonu, büyümesi ve differansiasyonu stimüle eden düşük molekül ağırlıklı ilaçlar, proteinler, ve oligonükleotidler gibi sinyal moleküllerinin iskele tabanlı strüktür yapının içinde bölgeye teslimi.

Büyüme faktörleri kritik bir sinyal molekülüdür ve yukarıda sayılan üç kategoride de görev alır. Özellikle uyarılmış hücrelerin gelişim sürecinde ve doku rejenerasyonunda bütün GF'lerin kontrol rolü vardır. Bu sinyal molekülleri; mitojenler (hücre bölünmesini stimüle edenler), GF'ler (proliferasyon ve indüklemeye etkilerine göre ayrılırlar) ve morfogenlerdir (doku formunun çoğalmasını kontrol ederler). Bir lokal alanda bütün rejeneratif sürecin potansiyel kontrolünü, bu faktörlerin sinyalinin hassas kontrolü sağlayabilir (127). GF 'ler suda çözünebilen sinyal polipeptidlerdir. Biyolojik çevrede spesifik hücre cevabı sağlayan emirler verebilirler. GF sinyaliyle spesifik hücre cevabı tetiklenir. Bunlar; hücre aksiyonu, hücrenin ömrü, migrasyon kontrolü, differansiasyonu ve proliferasyonudur (127).

Hücresel cevabın GF'ler tarafından regülasyonu, hücre-hücre etkileşimi ile ve bunların birlikte hareketi ile hücre proliferasyonu, differansiasyonu ve kök hücrenin kaderini belirler (127).

Bir çalışmada GF'lerin, kadherin aracılı, hücre-hücre etkileşiminde, lokal konsantrasyonu eşik değerin altına çekilirse hücre proliferasyonun baskılandığı gösterilmiştir(127). Benzer şekilde angiogenez VEGF tarafından çentik(notch) sinyaliyle kontrol edilir. Çentik sinyali VEGF'ün alınımasını supresse eder. Dolayısıyla, vasküler endotelial hücreler tarafından küçük molekül olan (DAPT N-S-Phenylglycinebutyl Ester Secretase İnhibitör 1X) nın yardımıyla çentik sinyalinin lokal inhibisyonu ile efektif VEGF uptake sağlanır böylece bölgesel angiogenez başlatılmış olur. Angiojenik faktörün, kardiyak iskemik alanda, intrakoronar enjeksiyonu hayvan deneylerinde sistolik fonksiyonu artırdığı ve infarkt sahasını azalttığı gösterilmiş (127).

GF'lerin dezavantajlarından birisi, bozunma ve ayrışmasının, denatürasyon, oksidasyon, veya proteoliz gibi birçok farklı yolla olabilmesidir. Örneğin, VEGF'ün yarı ömrü 30 dakikadır. Ne zamanki İV yolla verilirse etkin doz ayarlanması açısından multibl dozlar uygulanmalıdır. Bu da hastada yan etki açısından yıkıcı sonuçlar doğurabilir (127).

GF'lerin tipleri, mekanizmaları ve etkilerini değerlendirip GF içeren biyomateryallerin uygulanımı ile ilgili stratejiler değerlendirilirken;

a-Kimyasal immobilizasyon,

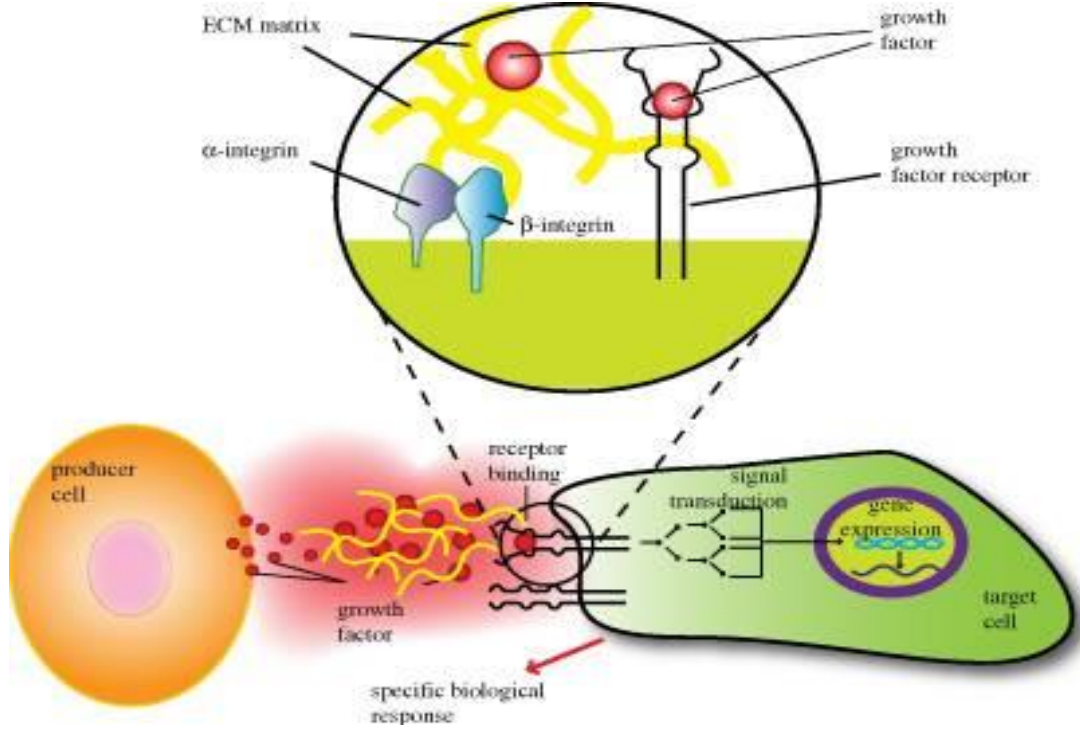
b-Fiziksel enkapsülasyon,

c-GF'ler arasındaki, sadece kovalent bağlar değil, aynı zamanda biyomateryal ile GF arasındaki ilişkiler,

d-Özellikle programlanabilir GF salınımına etkisi ve çevre dokuya diffüzyonu tartışılmaktadır.

GF'lerin stratejik fonksiyonlarından önce ECM(ekstraselüler matriks) içindeki biyolojik fonksiyonları ve rolleri bilinmelidir. Çünkü birçok GF, ECM' teki adhesive moleküller, sinyal molekülleri, proteoglikan molekülleri ve benzerine bağlanırlar ve böylece modüle olurlar (127).

Salgılayıcı özel hücrelerden GF'lerin salgılanmasıyla, sinyal iletim mekanizmaları başlar. Hedef hücrelerdeki spesifik transmembran reseptörlere bağlanarak, hücre davranışını belirlerler.



Şekil 17. Hücreler arası haberleşme ve hücre cevabının growth faktör aracılı sağlanması
(127)

Sonrasında hücre nükleusunda, kompleks fonksiyonlar başlar, fosforilasyon iyon akınları, metabolizma değişiklikleri, gen ekspresyonu, protein sentezi ile sonuçta hücrede entegre biyolojik cevap oluşur. (127)

Tipik olarak GF'ler endokrin mod gibi hareket etmezler. ECM aracılığıyla kısa menzilli diffüzyon sergilerler, kısa yarı ömürlerinde lokal etki ederler ve yavaş difüze olurlar. GF' ler özel mesajlarını belirli popülasyondaki hücelere sunarken özel bir ayraçları yoktur. Cevap oluşturabildikleri hücre sayısını; ECM üzerinden difüze olarak belirli sayıdaki hücelere, o hücelerdeki reseptör tipleri ve intrasellular sinyal transdüksiyonu ile oluşan bağlayıcı faktörlerin sayısı ile belirlenirler. (127)

ECM, GF'lerin bağlanma derecesini kontrol ederek, bu faktörlerin uzaysal konumunu düzenler. GF'lerin uzaysal konumu hücresel cevaplar için önemlidir(127). Bunun aksine GF'ler ECM 'teki bağlanma durumlarından yoksun olursa yüksek oranda dokulara

difüze olabilir ve etkilerini kaybederler. GF'lerin enkapsüle durumdan salınımlarını, ortamdaki pH, sıcaklık, proteinler, enzimler belirlerler. Aynı zamanda ilaçlar, iyonlar, ışık, elektrik, manyetik alan, usg dalgaları gibi faktörler de GF salınımına etki ederler (127).

ECM hücresel göçe aracılık eder (integrin, aktin lifler v.b.). Doku mühendisliği tarafından, ECM'in iskele yapısıyla ilgili, etkili bir GF salınımı tedavisi etkinliğinin sağlanması için çalışmalar ilgiyle sürmektedir. Polimer strüktürlerin dizaynında GF'lerle beraber hücrelerin kemotaktik etkileri önemsenmelidir. Fiziksel yapısı olarak GF sekresyonuna ve hücresel sinyallere izin vermelidir. (127)

Doku yenilenmesinde kullanılacak materyallerde fiziksel parametre olarak şekil, elastiklik, sertlik, gözenek büyüklüğü, elastik geri dönüşüm oranı ve bozulma oranı gibi hücresel süreçleri değiştirebilen farklı şekiller üzerinde durulmaktadır. Örneğin sıçan kalvaryal kemik defektinin iyileşmesinde kullanılan artmış derecede kross link bulunduran üç boyutlu polimer ağ yapısı içerisindeki BMP-2 (bone morfogenetik protein 2)'nin kullanılmasıyla hücre migrasyonunda azalma görülmüştür (127). Bu da istenmeyen bir durumdur.

Sonuç olarak biyomateryal yapımında GF'lerin kimyasal immobilizasyonu ve fiziksel enkapsülasyonunun dikkate alınması gerektiğinden, bunu sağlayacak sentetik veya doğal biyomalzeme arayışı sürmektedir. Hareketsiz (doku içersine hızlı absorpsiyonuna engel olunması) hale getirilmiş bu GF'lerle, yüksek sinyal elde edilerek hücre differansiasyonunda veya kontrolünde önemli rol oynamış olunabilir. (192)

GF'ler serbestleştikten sonra veya bağlıyken aktif halde olabilirler. GF'leri hareketsizleştirmek için biopolimerik jeller kullanılmaktadır. Bir diğer yöntem olarak küçük oligopeptidler proteinlere benzer yapılar olarak kovalent inkorporasyon için kullanılmaktadır. Fiziksel enkapsülasyonla GF'ler tutulmuş ve programlanabilir salınımlar sağlanmıştır (127). Bunun için de yine, sentetik veya doğal polimerler kullanılmıştır. Doğal polimerler arasında bugüne kadar ipek, keratin, kollajen, jelatin, fibrinojen, elastin, chitosan, hiyaluronic asit, nişasta gibi maddeler denenmiştir (127). İdeal olan, kronik enflamasyonu minimize etmeli ve fabrikasyon altında GF'lere karşı zararsız biyoaktif madde olmasıdır. Halen ideal GF stabilize edici madde arayışı sürmektedir.

Bütün bu bilgiler, GFlerin doku formasyonu ve rejenerasyonuna etkisi için, bunların uzaysal konumunun önemini ve bunun için kullanılan malzemelerin içeriğinin önemini ortaya koymuştur. Sentetik ECM'lerin keşfiyle hücre transplantında mesafe alınabilmiş, hücre gelişimi için çevresel uyumu sağlayıp, GF'ler ve morfogenenin başarılı fonksiyonları için ortam sağlamıştır. Polimer sistemler gelecekte kullanılabilir ve oldukça çok yönlüdürler. Bu sentetik polimer sistemler birçok alanda kullanım için umut vadetmektedir. Recombinant GF 'lerin üretimi üzerinde halen çalışmalar devam etmektedir. Dezavantajları pahalı olmalarıdır (127).

Bu çalışmalar devam ederken, Taya Pongsak ve arkadaşları 1994 yılında otolog fibrin yapıştırıcılarını keşfedip ameliyat sonrası kemik sekestrumu önlemek ve kemik greftin parçalanmasını korumak için kullandılar. Ancak belirli bir protokol elde edemediler. İlk başlarda bu çalışmalar nafile çabalar gibi görünseler de bu alandaki çalışmaların aniden uyanmasına ve yeni terapötik konseptlerin indüklenmesine neden olmuştur. Daha sonra trombosit konsantrelerine yönelinmesine ve growth faktörlerle hücre terapisi konseptinin açığa çıkmasına ışık tutmuştur (96). Böylelikle, otolog fibrin yapıştırması teknolojisi çalışmaları başlatılmış oldu (97).

PRP veya PRGF dediğimiz trombosit konsantreleri, başlangıçta kan türevi ürünler olarak, medüller aplazi, akut lösemi, gibi santral orjinli çeşitli trombositopenilerin neden olduğu hemorajilerin tedavisinde önleyici olarak kullanılmıştır. *Yalnız bu aşamada dikkat çeken bir gözlem açığa çıkmış, normal olarak serbestleşmiş sitokinler ve growth faktörlerle sikatrisyel oluşum oranının arttığı görülmüş ve bu durum buradaki solubl moleküllere bağlanmıştır. Böylece, otolog growth faktörlerle, hücre terapisi, yara iyileşmesi yaklaşımı ile ilgili biyoteknolojik çeşitte çalışma fikri ortaya çıkmıştır (98).*

Bu rejeneratif tıp çalışmalarının ışığı altında; çalışmamızda duramater tamirinde kullandığımız CGF' le, tamamıyla otolog GF' ler, doğal bir fibrin matriks içinde en optimal uzaysal konumlarını almış olarak ve hapsedilerek, yavaş salınımları sağlanarak, lokal yoğun suprafizyolojik GF etkisinin elde edilmesi temin edilmeye çalışılmıştır. Bunun duramater tamirindeki etkinliği gösterilmek istenmiştir.

Aynı zamanda yara iyileşme sürecinin iyi anlaşılması, GF'lerin ve sitokinlerin rolünün ortaya konmasını sağlamıştır(128). İyileşme proçesinde GF ve sitokinlerin etkin olduğu gösterilmiştir(128). Yine son zamanlarda doku gelişimi, kök hücre çalışmaları ve rejeneratif tbbın gelişimi ile GF'ler tedavi modalitelerindeki yerlerini almaya

başlamışlardır. GF'ler etkilerini, anabolik ve mitotik etkileriyle rejenerasyonun başarılı şekilde başlayıp sonuçlandırabilmesi için, hücre migrasyonu, infiltrasyonu, proliferasyonu, differansiasyonu ve inflamatuvar yanıtı oluşturarak, devamında yeni doku oluşumunun sağlayarak gösterirler. (128)

GF'lerin başlıca kaynağının trombositler olduğu bilinmektedir.

Trombosit miktarı salınan GF miktarına paralel olup, trombosit miktarı da donörün cinsiyeti (kadında daha fazla) ve fiziksel yapısıyla ilgili görülmüş, ancak yaşıyla ilgisiz değerlendirilmiştir. Kullanılan yöntem farklılıkları da GF miktarında etkili bulunmuştur. (129)

Trombositler içinde 1500 'den fazla protein bazlı bioaktif faktör bulunmaktadır. Fizyolojik özellikleri bilinen bazı proteinlere örnek olarak GF'ler, peptid hormonlar, kemotaktik faktörler (makrofaj, nötrofil, ve kök hücreler için) ve fibrinojen sayılabilir(129).

PRP Birinci jenerasyon GF konsantresidir. Plazmanın küçük bir volümünün santrifüjüyle otolog trombosit konsantrasyonu elde edilmiş ve zengin otolog GF kaynağı olmuştur. PRP doku iyileşmesi ve rejenerasyon için kolay ve uygun maliyetli yol sunar. Uzun süre doku iyileşmesini hızlandırmak için kullanılmıştır. PRP'nin konsantrasyonu, tedavinin effektivitesinde, önemli rol oynar. Literatürde PRP' nin kullanımı ile ilgili tartışmalar var gibi görünse de, bütün yazarlar, trombositlerin inflamatuvar fazın ana düzenleyicileri olduğu ve hücre çoğalması ve farklılaşmasında esansiyel rol oynadıkları noktasında fikir birliği halindedir(130,131). Yaralanma bölgesinde fibrin ve trombosit agregasyonu oluşmakta koagulasyon sonucunda stabil hale gelmektedir. Daha sonra trombositlerden çeşitli büyüme faktörleri serbestlenerek yaralı doku içine girmekte iyileşme ve doku oluşumunu desteklemektedir..

Plachokova ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı çalışmada, otojen kemik grefti ile beraber PRP' nin, mandibular defekt için kombine edilerek kullanımı, tek başına kemik grefti kullanılabildiğine göre, daha hızlı radyolojik maturasyon oranı ve daha yüksek kemik dansitesi elde edilmesine neden olmuştur. Bundan sonra PRP'nin kemik rejenerasyonu üzerindeki etkisi yoğun olarak araştırılmıştır (132). Daha sonra PRP' nin kemik formasyonu üzerine pozitif etkilerinin olduğu birçok yayında gösterilmiştir (133-136).

2006 -2010 yılları arasında yapılan geniş bir çalışmada ağız ve çene cerrahisinde kemik ve yumuşak doku iyileşmesinde çeşitli greftler ve sentetik materyallerle beraber PRP ve BMP (bone morfogenetik protein) denilen recombinant DNA teknolojisiyle üretilen GF kullanılmıştır. Graft+PRP kullanılan grupta daha iyi sonuçlar elde edilmiştir(137). Daha erken olgunlaşma görülmüş, osteogenezis ve angiogenezis artmış osteoklast aktivasyonu inhibe olmuştur (138, 139). Hayvan deneyleri ve klinik çalışmalar kemik rejenerasyonunda PRP' nin pozitif etkisini göstermiştir (137).

Ancak, PRP 'nin klinik kullanımında kemik rejenerasyonu ile ilgili literatürde yinede kanıt eksikliği vardır. İyileşmenin erken döneminde etkili olduğu, geç döneminde ise etkisinin azaldığı bildirilmektedir (132). Literatürdeki bu tartışmaların, çalışmalar arasındaki heterojeniteden kaynaklandığı, bunun nedenlerinden birisinin, PRP elde etmede kullanılan protokol farklılıkları olduğu belirtmiştir (132). Çalışmaların bir kısmında trombosit konsantrasyonu ayırıcı cihaz (FDA onaylı) kullanılırken, diğerlerinde genel amaçlı hücre ayırıcı cihazları kullanılmıştır ki ilkinde iki aşamalı dönüş prosedürü izlerken, ikincisinde tek dönüşte trombosit konsantrasyonu elde edilmektedir(132). Kullanılan cihazın (adı şirketi ülkesi) belirtilmesi, santrifüj aşamasının adımları, dönme miktarı, süresi, preoperatif toplanan kan miktarı, kandaki trombosit sayısı ve PRP' deki trombosit miktarının ne kadar olduğu bilinmelidir. Buna ek olarak pıhtılaşma başlatıcılarının kullanılıp kullanılmadığı da belirtilmelidir (132).

PRGF diğer birinci jenerasyon GF'dür. 1996 yılında Anitua tarafından bulunmuştur. PRP'ye çok benzer özelliktedir.

PRP ve PRGF nin kullanılabilmesi için kimyasal maddelere ihtiyaç duyulur. PRP PRGF elde etmede esas olan trombosit ekstraktlarıdır. Trombositlerin degranüle olarak GF'leri salmaları için bu ürünler kimyasallarla aktive edilmelidir. (140).

Trombositlerin aktive olabilmesi için kalsiyum klorid, jel oluşturmak için sığır trombinine ihtiyaç duyulur. Bunlar da viral bulaş ve diğer yan etkilerle komplike olabilirler.

PRF (trombositten zengin fibrin) İlk keşfedilen ikinci jenerasyon GF'dür. Choukroun tarafından 2006 yılında geliştirilmiştir(104). Hastaların venöz kanları antikoagülsiz alınmaktadır. Santrifüjasyon sonrasında tüpte üç tabaka oluşmakta, kırmızı hücreler en altta, asellüler plazma en üstte ve aralarında pıhtılaşmış bir PRF oluşur. Diğer trombosit konsantrasyonlarına benzemez şekilde tutkal benzeri fibrin içerir. Çünkü cam tüp, tüpe

temas eden trombositleri aktive eder ve pıhtılaşmayı başlatarak fibrin polimerizasyonu oluşturulmaya başlanır. Fibrin oluşturma özellikleriyle birinci jenerasyon GF'ler ve diğer trombosit ekstratlarından üstündür. Diğer trombosit ekstratları uygulandığında hızla çözünürken PRF solid fibrin içerir ve hızlı çözünmeyip matriks yapı içinde yüksek konsantrasyonda trombosit, lökosit ve GF'leri içerir. İçeriğin kontrollü salınımla daha uzun süreli iyileştirici etkiye sahiptir.

CGF(Konsantre Growth Faktör) 2006 yılında Sacco tarafından üretilir. PRF gibi antikoagulan tüpe kan alınır. Santrifüj aletinde kanın değişik hızlarda santrifüjü ile elde edilir. Farklı bir santrifüj hızı sayesinde PRF'ye göre, daha büyük, daha yoğun ve GF miktarı daha zengin bir fibrin matriks elde edilir. Teknik aynı, santrifüj hızları farklıdır. CGF, PRF'den daha zengin büyüme faktörü katmanı ve zenginleştirilmiş fibrin pıhtısı içerir (110). Çünkü PRF den farklı hızda santrifüj edilir. Böylece CGF' in hem bariyer özelliği hem de GF 'lerle sağlanan hücre proliferasyonu, angiogenez gibi indüktif özelliklerinden faydalanılmış olur

CGF; otolog indüktif (hücre gelişimini ve kök hücre differansiasyonunu indükleyen) GF'leri ve kondüktif (yüzeyinde doku gelişimini destekleyen, hücre göçüne zemin oluşturan) fibrin matriksi içerir. Birinci jenerasyon GF'lerden farklı olarak tek bir santrifüj işlemiyle elde edilir. En büyük farkı da CGF yapımında ve kullanımında ek kimyasal ajanlara gerek olmamasıdır diğer ikinci jenerasyon GF olan PRF kullanımındaki gibi ek kimyasallara ihtiyaç yoktur. Böylece kontaminasyondan (viral bulaştan) korunulmuş olunur ve yan etki riski yoktur. Ayrıca elde edilmeleri aşamasında antikoagulan ajan da gerektirmezler.

PRP ve PRGF de sığır trombini kullanılarak, ani bir fibrin polimerizasyonu oluşur. Bu da mekanik ve biyolojik özelliklerini etkiler (102). PRP' de oluşan sıkı fibrin polimeri sitokinlerin birikimi ve hücre migrasyonu için çok uygun değildir. PRF ve CGF' in yavaş polimerize olma özelliği vardır. Sığır trombini kullanılmadığı için doğal fibrin ağ oluşur, bu da fibrin ağının üç boyutlu yapısı için önemlidir(102). Ayrıca hem GF miktarları daha fazla, hemde üç boyutlu fibrin iskeletiyle sağlanan membranöz yapısı itibariyle bariyer fonksiyonunu sağlamakta, GF'leri hapsedip yavaş salınımla uzun süreli GF etkisi oluşturabilmektedirler.

Bu preparasyonları önemli kılan, potansiyel fibrin ağda bulunan trombositler, lökositler, ve GF'ler ve bu ağın oluşturduğu matriks yapısıdır. Bu matriks yapısı, fibroblast ve

endotelial hücrelerin, üzerinde göçüne olanak sağlayarak angiogenez ve doku büyümesine imkan tanır. Aynı zamanda trombositlerin salgıladıkları yüksek konsantrasyondaki biyolojik aktif proteinlerle hücre morfogenezisini ve büyümesini destekler (105).

CGF' teki en önemli özellik elastik üç boyutlu ağıdır. Az trombinle sağlanan doğal esnek fibrin ağında sitokinlerin birikimi sağlanıp aynı zamanda hücre migrasyonu için çok uygun zemin oluşur. Esnek, elastik ve güçlü bir membran gözlenir. Önemli bir sikatriyel kapasitesi vardır. Yavaş polimerizasyonu da fizyolojik yapısıyla yara iyileşmesini desteklemektedir (106). Doğal fibrin ağ içerisinde GF' ler proteolizise karşı korunaklı olurlar (109). Bu şekilde yara iyileşmesine daha uzun süre katkı sağlamış olurlar.

Bizde bu çalışmamızda dura defektinin kapatılmasında GF'leri kullanımının yukarıda belirttiğimiz birçok faktör nedeniyle faydalı olabileceği düşüncesinden yola çıkarak GF preparatların duranın spontan iyileşme kapasitesi ve sentetik dura greftleri tamirine göre faydalı olup olmadıkları ayrıca GF preparatlarının birbirlerine karşı üstünlüklerinin olup olmadığını araştırmak istedik.

Duraplasti sonrası, yara bölgesindeki iyileşme süreciyle ilgili 2008 yılında Zhou ve arkadaşlarının(38) çalışması sonucunda, parçalanabilir, yok edilebilir greft ile duraplasti sonrası endojen doku ile o bölgenin kapatıldığına inanılmaktadır. Bu da duraplasti materyalinin zamanla enzimatik ve hücrel işlemlerle parçalanarak yerine nihai bağ dokusunun yer aldığı bir iskele, bir matrix görevi gördüğünü düşündürmektedir (37). Yok edilemeyen duraplasti materyalinin üzeri ise yara iyileşmesi süreciyle zamanla ince bir bağ dokusu ile kaplanmaktadır. Bizim çalışmamızda bu teoriyi desteklemektedir. Sentetik dura grefti (Duragen) kullandığımız grupta iyileşme çoğunlukla bağ dokusu ile oluşmuştur. Ancak bu çalışmadan bizim çalışmamızı üstün kılan CGF kullandığımız gruptaki bütün deneklerde tüm katlarıyla meninks oluşumunun histolojik olarak gösterilmesidir ve istatistiki olarak sentetik dura kullanılan gruba göre anlamlı sonuç elde etmemizdir. Duragen kullandığımız gruptaki iyileşme şekli histolojik olarak değerlendirildiğinde literatürdeki diğer yapılan çalışmaların sonuçları ile benzer idi. CGF'in dura tamirinde etkinliği ile daha önce yapılan bir çalışma olmadığı için böyle bir karşılaştırma yapılamamıştır. Ancak diş hekimliği ve diğer bazı alanlarda yapılan çalışmalarda yara iyileşmesine önemli katkıları ortaya konulmuştur (141-166).

Yine sentetik dura greftlerine göre CGF çok daha ucuz ve kolay elde edilmektedir. CGF'in, duragen kullanıldığında karşımıza çıkabilecek olası çekinceler olan, fazla maliyet, aşırı inflamatuvar yanıt, adezyon gibi olumsuzluklara göre daha avantajlı olduğu görülmüştür.

Dura defekti ile birlikte nöral dokuda oluşturduğumuz doku hasarının tamirindeki en iyi sonuç histolojik inceleme sonunda dejenere nöron sayısının azlığı ile CGF kullanılan grupta idi. Bu bize sentetik greftlerin doku adezyonu yan etkilerine karşı CGF'i daha avantajlı kılabilir.

Çok sayıda yazar, dural defektlerin iyileşmesinin, fibroplastik proliferasyon, bağ dokusu liflerinin formasyonu, dural kenarın veya komşu dokuların indüklemesiyle oluştuğunu söylemektedir (39). GF'ler CGF ve PRF preparasyonları ile bu teoriye destek sunmaktadır. Çünkü GF'ler yaralanmış bir dokuda aktivasyon gösterirler. Dura defekt kenarından hücrelerel migrasyon, duraplasti sonrası yara iyileşmesinde önemli mekanizmadır ve GF faktörlerin migrasyona önemli katkısı vardır. Fibroplast proliferasyonu ve yeni kollajen lif sentezi dural defekt kapanmasıyla iyileşmeye neden olmaktadır (37).

CGF santrifüj sırasında kendiliğinden yavaş şekilde polimerize olarak, doğal polimerizasyon şeklini alır. Bu fibrin strüktür sitokinler ve hücrelerel migrasyon için en uygundur. 7-10 gün süresince de yavaş şekilde trombositlerden GF lerin salınmasını sağlar (141). CGF preparatından 7 ila 10 gün GF salınım süresi çok önemlidir Çünkü Braun ve ark. nın 1993 yılında yayınladıkları makalelerinde spontan dural iyileşmede de kritik sürenin 7 gün civarında olduğunu göstermişlerdir (112). Bu kritik iyileşme sürecinde CGF membranından growth faktörlerin salınması hem yara iyileşmesini hızlandıracak hem de hücre migrasyonu için çatı görevi görecektir. Aynı zamanda yapışkan özelliği ve membran özelliği sayesinde de BOS kaçağına engel olacaktır.

CGF'in PRF' den farklı hızda santrifüj edilmesi, daha fazla GF birikmesine neden olur. Aynı zamanda PRFden farklı olarak, daha yüksek gerim gücü, daha yüksek viskozite, daha yüksek bir yapışma kuvveti vardır. CGF yumuşak doku greftinin üzerine uygulanırsa ağrı, inflamasyon ve kanamayı azaltır (140). Biz de bu çalışmamızda dura defektini hem PRF ile hemde CGF ile kapatarak karşılaştırdık. Her ne kadar istatistiksel anlamı olmasa da CGF dural defektin doğal meninks zarı ile kapatılma oranı olarak daha olumlu sonuca sahip idi ve bütün deneklerde tam kat kapanma sağladı.

Literatürdeki çalışmalarda dura defektinin spontan iyileşme kapasitesinin olduğu gösterilmiştir. Ancak kranial ve spinal cerrahilerde dura kapanana kadar lezyon bölgesinde epidural mesafede fibrotik scar oluşumu başlar. Duraplasti, hem kranialde hem de spinal kordda fibrozis cevabını sınırlar. Tip 4 kollajen ve laminin birikimi engellenir. Böylece duraplasti doku injurisini sınırlar. İannotti ve arkadaşlarının 2006 yılında iki grup tavşanla yaptıkları deneylerinde birinci grupta dural onarım yapılmıyor, diğer grupta duraplasti yapıp histolojik ve radyolojik olarak takip edildi. Duraplasti yapılan grupta SSS'ni komprese eden scar dokusunun oluşmadığı izlenmiştir. Duraplasti makrofaj birikimini engelleyerek reaktif gliosis ve ECM depolanmasını da azaltarak sekonder hasarı engeller BOS ile epidural mesafe arası, üstte duranın hızla büyümesi sağlanırken dışarıdan fibrotik ajanların girmesi engellenir (167). Bizim bu çalışmamızda da duranın spontan iyileşme kapasitesi gösterilmiştir. Hatta sentetik greft grubuna göre daha olumlu sonuç elde edilmiştir. Ancak CGF kullanılan gruptaki doğal dura oluşumu ve nöral dokudaki hasarın iyileşmesi, nöral dokuya baskı yapan skar dokusunun oluşmaması dikkate alındığında CGF kullanımının spontan iyileşme gücüne göre daha olumlu katkı sunduğu söylenilebilir.

Deneyimizde, tavşanda BOS kaçağı olduğu cerrahi esnada mikroskopik olarak izlense de deneklerin hiç birisinde BOS kaçağı oluşmamıştır. Hiç bir denekte menenjit izlenmemiştir. Hacettepe üniversitesinde ratlarla yapılan dural kapama tekniklerinin karşılaştırıldığı çalışmada da bizimkine benzer şekilde belirgin BOS kaçağı oluşturulan hayvanlarda menenjit nadir görülmüştür. Lokal inflamasyon ve granülasyon dokusu ise izlenmiştir (168). Belirgin BOS kaçağının hiçbir denekte oluşmaması BOS kaçağının gruplar arası karşılaştırma imkanını vermemiştir. Bu durum bizim çalışmamızı kısıtlayıcı faktördür.

6. SONUÇ

CGF, hiçbir kimyasal madde içermemesi, tamamıyla otolog kan ürünüyle hazırlanmış olması, basit, hızlı, ekonomik olup, allerjen etkisinin olmaması, bu ürün için sadece CGF programı olan kan santrifüj aletine ihtiyaç duyulması nedenleriyle diğer materyallere karşı üstün olabilecek bir maddedir.

CGF, BOS akışına karşı bariyer özelliği fibrin membranöz yapısı sayesinde sağlanmaktadır. Yapışıklık ve scar dokusu oluşturmamaktadır. Fibrin ağlarla oluşturulan üç boyutlu membranöz yapı içerisinde barındırdığı aktive trombositler tarafından salınan growth faktörlerle beraber dural fibroblast migrasyonuna zemin hazırlayıp fibroblast proliferasyonunu yoğun bir şekilde başlatmaktadır. Dural hücreler arasındaki ilişkiyle dural rejenerasyon, membran yapının üzerinden yara bölgesini geçerek, doğal dura oluşumu sağlanarak defekt kapanmaktadır.

Çalışmamızda dört hafta sonunda fibrin membran yapı, yerini tamamıyla doğal duraya bırakmış haldeydi. Kemik oluşumu yönüyle de CGF grubunun, diğer gruplara üstünlüğü söz konusuydu. Ayrıca CGF'in nöral dokunun iyileşmesine etkisi diğer gruplara göre daha olumlu idi.

Bu çalışma, tamamıyla otolog kandan hazırlanan CGF'in, günümüzdeki diğer dural kapama materyal ve tekniklerinin neden olabileceği postoperatif komplikasyonlar ve onlarla ilgili sınırlamalar ve zorluklar göz önüne alındığında tercih edilebilecek bir metod ve materyal olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak CGF, beyin cerrahisi alanında, membranöz, visköz ve adheziv özellikte olması nedenleriyle spontan rinore, transsfenoidal hipofiz cerrahisi sonrası ve geniş cerrahi yüzeyi olmayan dural defektleri kapamada kullanımının uygun olabileceğini ve bu amaçla kullanılan duragen, duraheal, spongosten, surgical, yağ dokusu ve fibrin doku yapıştırıcılarına alternatif olabilir.

Çalışmanın, CGFin duraplasti amaçlı kullanılmasıyla ilgili ilk çalışmalardan biri olması ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermesi yanında büyük bir potansiyel iyileştirici etkisinin mevcut literatürle aşık olmasına rağmen; mekanik karakteristiğini, uygulandığı sahadaki stabilizasyonunu, BOS basıncına direnme ve gerilme gücünü ve elastikiyet kabiliyetlerini belirlemek için destekleyici çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Cosgrove, G. R., Delashaw, J. B., Grotenhuis, J. A., Tew, J. M., van Loveren, H., Spetzler, R. F.,... & Byrne, R. (2007). Safety and efficacy of a novel polyethylene glycol hydrogel sealant for watertight dural repair. *Journal of neurosurgery*, 106(1), 52-58.
2. Dolenc, V. V., Sen, C., Shima, K., & Yasui, N. (1997). Effectiveness of Fibrin Glue for Preventing Postoperative Extradural Fluid Leakage: Commentary. *Neurologia Medico Chirurgica*, 37, 886-890.
3. Moskowitz, S. I., Liu, J., & Krishnaney, A. A. (2009). Postoperative complications associated with dural substitutes in suboccipital craniotomies. *Neurosurgery*, 64(3): 28-34.
4. Fattahi, T., Mohan, M., & Caldwell, G. T. (2004). Clinical applications of fibrin sealants. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 62(2), 218-224.
5. Thavarajah, D., De Lacy, P., Hussain, R., & Redfern, R. M. (2010). Postoperative cervical cord compression induced by hydrogel (DuraSeal): a possible complication. *Spine*, 35(1), 25-26.
6. Epstein, N. E. (2010). Dural repair with four spinal sealants: focused review of the manufacturers' inserts and the current literature. *The Spine Journal*, 10(12), 1065-1068.
7. Zhang, E. T., Inman, C. B., & Weller, R. O. (1990). Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum. *Journal of anatomy*, 170, 111.
8. Gray, H. Membranes of the brain, pp. 447, In: *Gray's Anatomy*, 4th ed. Secaucus: Chartwell Books, 1993.
9. Nolan, Michael; Slack Incorporated; Thorofare, NJ, USA (February 2012) cram session in functional neuroanatomy: a handbook for students and clinicians.
10. Yıldırım M. Sistematik Anatomi. 1. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2014; 746-747.

11. Richard S. Snell. (2000). Klinik Nöroanatomi. Yıldırım M. (Çeviri Editörü). 1. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 491-496.
12. Jiang, X., Iseki, S., Maxson, R. E., Sucov, H. M., and Morris-Kay, G.M. (2002). Tissue origins and interactions in the mammalian skull vault. *Dev. Bio.* 241: 106-116.
13. Angelov, D. N., and Vasile, V. A.: Morphogenesis of rat cranial meninges: A light- and electron-microscopic study. *Cell Tissue Res.* 257: 207-216, 1989.
14. Carpenter, M. B. Meninges and cerebrospinal fluid, pp. 1, In: Human Neuroanatomy. Williams and Wilkins, Baltimore, MD, USA, 1976.
15. Frank, E. H., Burge, B. W., Liwnicz, B. H., Lotspeich, L. J., White, J. C., Wechsler, S. L., Mayfield, F. H., and Keller, J. T.: Cytokeratin provides a specific marker for human arachnoid cells grown in vitro. *Exp. Cell Res.* 146: 371-376, 1983.
16. Nabeshima, S., Reese, T. S., Landis, D.M.D. & Brightman, M. W. (1975) Junctions in Meninges and Marginal Glia. *Journal of Comparative Neurology*, 164, 127-169.
17. Hamann, M. C., Sacks, M., and Malinin, T. I.: Quantification of the collagen fiber architecture of human cranial dura mater. *J. Anat.* 192: 99-106, 1998.
18. Vucetic, R. R.: The parasellar dura mater and adjacent dura: a microsurgical and light microscopic study in fetal materials. *Neuroanatomy* 4: 2-7, 2005.
19. Bernards, C.M.&Hill, H.F. (1990) Morphine and Alfentanil Permeability through the Spinal Dura, Arachnoid, and Pia Mater of Dogs and Monkeys. *Anesthesiology*, 73:1214-1219
20. Clement, R., Malinovsky, J.M, Hildgen, P., Dollo, G., Estebe, J.P., Chevanne, F., Le Verge, R.&Le Corre, P. (2004) Spinal disposition and meningeal permeability of local anesthetics. *Pharm Res*, 21, 706-716.
21. Al-Mefty, O., & Smith, R. R. (1991). Clival and petroclival meningiomas. *Meningiomas*. Raven Press, New York, 41-42.

22. Alcolado, R., Weller, R. O., Parrish, E. P. & Garrod, D. (1988) The Cranial Arachnoid and Pia Mater in Man - Anatomical and Ultrastructural Observations. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 14, 1-17.
23. Gartner, Leslie P.; Patestas, Maria A.; Wiley-Blackwell; Hoboken, NJ, USA (2009) *Textbook of Neuroanatomy*.
24. Greenberg MS. BOS Fistülü (Kraniyal). (Akdemir, ÖP. Çev.) *Nöroşirürji El Kitabı*. 6. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri. 2013; 174-178.
25. Yusuf AS, Morgan JM, Padhya T, Vale FL. Penetrating cranifacial injury inflicted by a knife. *J Trauma*. 2008; 64 (6): 1622-1624
26. Greenberg MS. Menenjit. (Bozbuğa, M. Çev.) *Nöroşirürji El Kitabı*. 6. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri. 2013; 212-214.
127. Çataltepe O, B Bilginer. Hidrosefali sınıflama, patofizyoloji ve tedavisi. Korfalı, E. Zileli, M. Ziyal, İ. Ünlü, A. Temel *Nöroşirürji cilt 2*, 1. Baskı, Ankara; Türk Nöroşirürji Derneği. 2010; 1889-1910
28. Greenberg MS. Kafatası Osteomyeliti. (Dağlıoğlu, E. Çev.) *Nöroşirürji El Kitabı*. 6. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri. 2013; 217.
29. Helling TS, Evans LL, Fovler DL. infections complications in patients with severe head injury. *J Trauma*. 1988; 28: 1575
30. Djordjevic Z, Milosavljevic B. Postoperative cerebrospinal fluid fistulas and their treatment. *J Neurosurg Sci* 1974; 18: 109–111
31. Chan DT, Poon WS, IP CP, Chiu PW, goh KY. How useful is glucose detection in diagnosing cerebrospinal fluid leak? The rational use of CT and Beta-2 transferrin assay in detection of cerebrospinal fluid fistula. *Asian J Surg* 2004; 27: 39-42
32. Yilmazlar S, Arslan E, Kocaeli H, Dogan S, Aksoy K, Korfali E et al. Cerebrospinal fluid leakage complicating skull base fractures: analysis of 81 cases. *Neurosurg Rev* 2006; 29: 64-71
33. Brodie HA, Thompson TC. Management of complications from 820 temporal bone fractures. *Am J Otol* 1997; 18:188-197.

34. Stone JA, Castillo M, Neelon B, Mukherji SK. Evaluation of CSF leaks: high-resolution CT compared with contrast-enhanced CT and radionuclide cisternography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 706-712.
35. Spetzler RF, Zambambski JM. Cerebrospinal fluid fistulae: their management and repair. In: Youmans JR (ed): *Neurological Surgery*. Third edition. Philadelphia, WB saunders Company, 1990, 2269-2289.
36. Chapin JM, Costantino PD, Wolpoe ME, Bederson JB, Griffey ES, Zhang WX. Use of an acellular dermal allograft for dural replacement: an experimental study. *Neurosurgery* 1999; 45: 320–327
37. Yamakawa, M., Liu, L. X., Date, T., Belanger, A. J., Vincent, K. A., Akita, G. Y., et al. (2003). Hypoxia-inducible factor-1 mediates activation of cultured vascular endothelial cells by inducing multiple angiogenic factors. *Circ Res*, 93(7), 664-673.
38. Zhou, F., Chen, G., Zhang, J. M., & Huang, Z. S. (2006). An in vitro culturing model for rabbit dural cells. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 36(3), 341-344.
39. Collins RL, Christiansen D, Zazanis GA, Silver FH. Use of collagen film as a dural substitute: Preliminary animal studies. *J Biomed Mater Res* 1991; 25: 267–276.
40. Ferroli P, Acerbi F, Broggi M, Schiariti M, Albanese E, Tringali G, Franzini A, and Broggi G. A novel impermeable adhesive membrane to reinforce dural closure: A preliminary retrospective study on 119 consecutive high risk patients. *World Neurosurg*. 2012: 1-7.
41. Groteinuis JA. Costs of postoperative cerebrospinal fluid leakage: 1-year retrospective analysis of 412 consecutive nontrauma cases. *Surg Neurol* 2005; (64): 490-494.
42. Kaufman BA, Matthews AE, Kwienenberg-Lee M, and Lew SM. Spinal dural closure with nonpenetrating titanium clips in pediatric neurosurgery. *J Neurosurg Pediatrics* 2010; (6): 359-363

43. Babuccu, O., Kalaycı, M., Peksoy, I., Kargı, E., Cagavi, F., & Numanoglu, G. (2004). Effect of cerebrospinal fluid leakage on wound healing in flap surgery: histological evaluation. *Pediatric neurosurgery*, 40(3), 101-106.
44. Flanagan, K. E. (2013). Design and Characterization of a Silk Fibroin Sutureless Dural Repair System (Doctoral dissertation, TUFTS UNIVERSITY). 180 p.
45. Beach, H. H. A. (1890). Compound comminuted fracture of the skull; epilepsy for five years, operation, recovery. *The Boston Medical and Surgical Journal*, 122(14), 313-315.
46. Warwick, R. M., & Brubaker, S. A. (Eds.). (2012). *Tissue and Cell Clinical Use: An Essential Guide*. John Wiley & Sons.
47. Costantino, P. D., Wolpoe, M. E., Govindaraj, S., Chaplin, J. M., Sen, C., Cohen, M., & Gnoy, A. (2000). Human dural replacement with acellular dermis: clinical results and a review of the literature. *Head & neck*, 22(8): 765-771.
48. Sayad WY, Harvey SC. The regeneration of the meninges: The dura mater. *Ann Surg* 1923; 77: 129-141
49. Macfarlane, M. R., & Symon, L. (1979). Lyophilised dura mater: experimental implantation and extended clinical neurosurgical use. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 42(9); 854-858.
50. Kaptain GJ, Vincent DA, Laws ER. Cranial base reconstruction after transsphenoidal surgery with bioabsorbable implants: Technical note. *Neurosurgery* 2001; 48(1): 232-234.
51. Caroli, E., Rocchi, G., Salvati, M., & Delfini, R. (2004). Duraplasty: our current experience. *Surgical neurology*, 61(1), 55-59.
52. Weber PC, Lambert PR, Cunningham CD, Richardson MS, Genao RB. Use of Alloderm in the neurotologic setting. *American Journal of Otolaryngology* 2002; 23(3): 148-152.

53. Chaplin JM, Costantino PD, Wolpoe ME, Bederson JB, Griffey E, Zanh WX. Use of Acellular dermal allograft for dural replacement: an experimental study. *Neurosurgery* 1999; 45(2): 320–327.
54. Vanaclocha V, Saiz-Sapena N: Duraplasty with freeze-dried cadaveric dura versus occipital pericranium for Chiari type I malformation: comparative study. *Acta Neurochir (Wien)* 1997; 139: 112–119.
55. Cosgrove GR, Delashaw JB, Grotenhuis JA, Tew JM, Van Loveren H, Spetzler RF, Payner T, Rosseau G, Shaffrey ME, Hopkins N, Byenw R, Norbash A. Safety and efficacy of a novel polyethylene glycol hydrogel sealant for watertight dural repair. *Journal of Neurosurgery* 2007; 106: 52-58.
56. Alleyene CH, Cawley CM, Barrow DL, et al. Efficacy and biocompatibility of a photopolymerized, synthetic, absorbable hydrogel as a dural sealant in a canine craniotomy model. *J Neurosurg* 1998; 88: 308-313.
57. Parlato C, Granata R, Moraci A, and Accardo M. (2012). *Dural Reconstruction in Meningioma Surgery, Meningiomas - Management and Surgery*, Dr. Daniel Monleon (Ed.), ISBN: 978-953-51-0175-8, InTech.
58. Anson ja marchand e. p. Bovine pericardium for dural grafts Issue: Volume 39(4), October 1996, pp 764-768
59. Malliti, Miriam Pharm. D.; Page, Philippe M. D.; Gury, Charles M. D., Pharm. D.; Chomette, Eric M. D.; Nataf, François M. D.; Roux, François-Xavier M. D Comparison of deep wound infection rates using a syntetic dural substitute Volume 54(3), March 2004, pp 599-604
60. Narotam PK, Qiao F and Nathoo N. Collagen matrix duraplasty for posterior fossa surgery: evaluation of surgical technique in 52 adult patients. *Journal of Neurosurgery* 2009; 111(2): 380–386.
61. Narotam PK, Reddy K, Fewer D, Qiao F and Nathoo N. Collagen matrix duraplasty for cranial and spinal surgery: a clinical and imaging study. *Journal of Neurosurgery* 2007; 106(1): 45–51.

62. Islam S, Ogane K, Ohkuma H, Suzuki S. Usefulness of acellular dermal graft as a dural substitute in experimental model. *Surg Neurol* 2004; (61): 297–302.
63. Stendel R, Danne M, Fiss I, Klein I, Schilling A, Hammersen S, Pietilae T, Janisch W and Hopfenmuller W. Efficacy and safety of a collagen matrix for cranial and spinal dural reconstruction using different fixation techniques. *Journal of Neurosurgery* 2008; 109(2): 215–221.
64. Xie J, MacEwan MR, Ray WZ, Liu W, Siewe DY, Xia Y. Radially aligned, electrospun nanofibers as dural substitutes for wound closure and tissue regeneration applications. *ACS Nano* 2010; 4(9): 5027-5036.
65. Reece TB, Maxey TS, Kron IL. A prospectus on tissue adhesives. *American Journal of Surgery* 2011; (182): 40S-44S.
66. Spicer P. and A. Mikos. Fibrin glue as a drug delivery system. *Journal of Controlled Release* 2010; (148): 49-55.
67. Emilia M, Luca S, Francesca B, Luca B, Paolo S, Giuseppe F, Gianbattista B, Carmela M, Luigi M and Mauro L. Topical hemostatic agents in surgical practice. *Transfusion and Apheresis Science* 2011; (45): 305-311.
68. Hino M, Ishiko O, Honda K-I, Yamane T, Ohta K, Tabuko T, Tatsumi N. Transmission of symptomatic parvovirus B19 infection by fibrin sealant used during surgery. *Br J. Haematol* 2000; 108: 194–195.
69. Parker, S. R., Harris, P., Cummings, T. J., George, T., Fuchs, H., & Grant, G. (2011). Complications following decompression of Chiari malformation Type I in children: dural graft or sealant? Clinical article. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 8(2), 177-183.
70. Sierra DH, Feldman DS, Saltz R, Huang S. A method to determine shear adhesive strength of fibrin sealants. *J Appl Biomater* 1992; 3: 147–151.
71. Duarte AP, Coelho JF, Bordado JC, Cidade MT, Gil MH. 2011. Surgical adhesives: Systematic review of the main types and development forecast. *Progress in Polymer Science* 2011; online

72. Nuttelman CR, Rice MA, Rydholm AE, Salinas CN, Shah DN, and Anseth KS. Macromolecular monomers for the synthesis of hydrogel niches and their application in cell encapsulation and tissue engineering. *Prog. Polym. Sci.* 2008; 33: 167– 179.
73. Lin CC, Anseth KS. PEG hydrogels for the controlled release of biomolecules in regenerative medicine. *Pharmaceutical Research* 2009; (26): 631-643.
74. Wallace DG, Cruise GM, Rhee WM, Schroeder JA, Prior JJ, Ju J, Maroney M, Duronio J, Ngo MH, Estridge T, Coker GC. A tissue sealant based on reactive multifunctional polyethylene glycol. *J Biomed Mater Res (Appl Biomater)* 2001; 58: 545–555.
75. Torchiana DF. Polyethylene Glycol Based Synthetic Sealants:. *Journal of Cardiac Surgery* 2003; 18: 504–506.
76. Cross KJ, Mustoe TA. Growth factors in wound healing. *Surg Clin North Am* 2003; 83: 531– 45, vi.
77. Pierce GF, Mustoe TA, Altmann BW, et al. Role of platelet-derived growth factor in wound healing. *J Cell Biochem* 1991; 45: 319–326.
78. Goldman R. Growth factors and chronic wound healing: past, present, and future. *Adv Skin Wound Care* 2004; 17: 24– 35.
79. Pierce GF, Mustoe TA. Pharmacologic enhancement of wound healing. *Annu Rev Med* 1995; 46: 467– 481.
80. Steed DL, Donohoe D, Webster MW, Lindsley L. Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers. Diabetic Ulcer Study Group. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 61–64.
81. Grazul-Bilska AT, Johnson ML, Bilski JJ, Redmer DA, Reynolds LP, Abdullah A, Abdullah KM. Wound healing: the role of growth factors. *Drugs Today (Barc)*. 2003; 39(10): 787-800.

82. Pierce GF, Mustoe TA, Lingelbach J, Masakowski VR, Griffin GL, Senior RM, Deuel TF. Platelet-derived growth factor and transforming growth factorbeta enhance tissue repair activities by unique mechanisms. *J Cell Biol.* 1989; 109(1): 429-440.
83. Chan RK, Liu PH, Pietramaggiore G, Ibrahim SI, Hechtman HB, Orgill DP. Effect of recombinant platelet-derived growth factor (Regranex) on wound closure in genetically diabetic mice. *J Burn Care Res.* 2006; 27(2): 202-205.
84. Oya T, Zhao YL, Takagawa K, Kawaguchi M, Shirakawa K, Yamauchi T, Sasahara M. Platelet-derived growth factor-b expression induced after rat peripheral nerve injuries. *Glia.* 2002; 38(4): 303-312.
85. Bennett NT., Schultz GS., (1993). Growth factors and wound healing, 123 biochemical properties of growth factors and their receptors. *Am J Surg.*, 165(6), 728-737.
86. Aebischer P, Salessiotis AN, Winn SR. Basic fibroblast growth factor released from synthetic guidance channels facilitates peripheral nerve regeneration across long nerve gaps. *J Neurosci Res.* 1989; 23(3): 282-289.
87. Hobson MI, Green CJ, Terenghi G. VEGF enhances intraneural angiogenesis and improves nerve regeneration after axotomy. *J Anat.* 2000; 197(4): 591-605.
88. Şimşek BM. Farklı formlardaki epidermal büyüme faktörü (EGF)'nün yara iyileşmesi üzerine etkisinin histopatolojik olarak araştırılması. Doktora tezi, Ankara, 1998.
89. Stenberg PE, Hill RJ. Platelets and megakaryocytes. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, RodgersGM, editors. *Wintrobe's clinical hematology.* 10th ed. Egypt, 1999. 1:615-660.
90. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62(4):489-496.
91. Haynesworth S. Platelet-rich plasma stimulates stem cell chemotaxis, proliferation and potentiates osteogenic differentiation. *The Spine Journal.* 122 2006; 2(5): 68-72

92. Vinazzer, H. (1984). Fibrin sealing: physiologic and biochemical background. *Facial plastic surgery: FPS*, 2(4), 291-295.
93. Mosesson, M. W., Siebenlist, K. R., & Meh, D. A. (2001). The structure and biological features of fibrinogen and fibrin. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 936(1), 11-30.
94. Clark, R. A. (2001). Fibrin and wound healing. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 936(1), 355-367.
95. Bonucci, E., Marini, E., Valdinucci, F., & Fortunate, G. (1997). Osteogenic response to hydroxyapatite-fibrin implants in maxillofacial bone defects. *European journal of oral sciences*, 105(6);557-561.
96. Giannobile, W. V. (1996). Periodontal tissue engineering by growth factors. *Bone*, 19(1), 23-37.
97. Dugrillon, A., Eichler, H., Kern, S., & Klüter, H. (2002). Autologous concentrated platelet-rich plasma (cPRP) for local application in bone regeneration. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 31(6), 615-619.
98. Arpornmaeklong, P., Kochel, M., Depprich, R., Kübler, N. R., & Würzler, K. K. (2004). Influence of platelet-rich plasma (PRP) on osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal cells. An in vitro study. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 33(1), 60-70.
99. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *The American Journal of Sports Medicine*. 2009; 37(11): 2259–2272.
100. Plachokova, A. S., Nikolidakis, D., Mulder, J., Jansen, J. A., & Creugers, N. H. (2008). Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in dentistry: a systematic review. *Clinical oral implants research*, 19(6), 539-545.

101. Tözüm, T. F., & Demiralp, B. (2003). Platelet-rich plasma: a promising innovation in dentistry. *J Can Dent Assoc*, 69(10), 664.
102. Dohan, D. M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S. L., Dohan, A. J., Mouhyi, J., & Gogly, B. (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 101(3), 37-44.
103. Paksoy, K, (2014). Plateletten Zengin Plazmanın Deneysel Kraniyal Dura Mater Defektlerinde İyileşme Üzerindeki Etkisinin Histopatolojik İncelenmesi, Uzmanlık Tezi, Samsun,
104. Sohn, D. S. (2009). The effect of concentrated growth factors on ridge augmentation. *Dental Inc*, 34-40.
105. Rodella, L. F., Favero, G., Boninsegna, R., Buffoli, B., Labanca, M., Scari, G., Sacco, L., Batani, T. &Rezzani, R. (2011) Growth factors, CD34 positive cells, and fibrin network analysis in concentrated growth factors fraction. *Microscopy Research Technique* 74, 772–777.
106. Hotz, G. (1991). Alveolar ridge augmentation with hydroxylapatite using fibrin sealant for fixation: Part I: An experimental study. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 20(4), 204-207.
107. Tayapongsak, P., O'Brien, D. A., Monteiro, C. B., & Arceo-Diaz, L. Y. (1994). Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone and marrow. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 52(2), 161-165.
108. Dohan Ehrenfest DM, de Peppo GM, Doglioli P, Sammartino G. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors* (Chur, Switzerland). 2009; 27: 63–69.
109. Lundquist, R., Dziegiel, M. H., & Ågren, M. S. (2008). Bioactivity and stability of endogenous fibrogenic factors in platelet-rich fibrin. *Wound repair and regeneration*, 16(3), 356-363.

110. Rodella, L. F., Favero, G., Boninsegna, R., Buffoli, B., Labanca, M., Scari, G.,... & Rezzani, R. (2011). Growth factors, CD34 positive cells, and fibrin network analysis in concentrated growth factors fraction. *Microscopy research and technique*, 74(8), 772-777.
111. Meng, F. (2012). Engineering cell based biomaterials for nervous tissue repair, (Doctoral dissertation, The University of Utah).
112. Braun JS, Kaissling B, Hir ML, Zenker W. Cellular components of the immune barrier in the spinal meninges and dorsal root ganglia of the normal rat: immunohistochemical (MHC class II) and electron-microscopic observations. *Cell Tissue Res* 1993; 273: 209-217.
113. West CA, Towns G, Bachelor AG, Liddington MI. Reconstruction of skull base and dura using rectus abdominis muscle combined with a vascularised fascial perforator flap. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006; 59: 631-635.
114. Ersahin Y, Gülmen V, Palali I, Mutluer S. Growing skull fractures (cranio-cerebral erosion). *Neurosurg Rev* 2000; 23: 139-144.
115. Teng P, Feigin I. Vinyon "N" as a dural substitute. an experimental study in the monkey. *J Neurosurg* 1955; 12: 591-600
116. Nunamaker, E. A. (2006). Alginate as a novel material for duraplasty: Investigation of the material properties, in vivo stability, and sealing capabilities. University of Michigan.
117. Sharkey PC, Usher FC, Robertson RC, Pollard CJ. Lyophilized human dura mater as a dural substitute. *J Neurosurg.* 1958; 15: 192-198.
118. Laun A, Tonn JC, Jerusalem C. Comparative study of lyophilized human dura mater and lyophilized bovine pericardium as dural substitutes in neurosurgery. *Acta Neurochir (Wien)* 1990; 107:16-21.
119. Alleyne CHJ, Barrow DL. Immune response in hosts with cadaveric dural grafts. Report of two cases. *J Neurosurg* 1994; 81: 610-613.

120. Pudenz RH, Odom GL. An experimental study of the effect of human amniotic membrane, amnioplastin, beef allantoic membrane, corgile membrane, tantalum foil and polyvinyl alcohol films. *Surgery* 1942; 12: 318-344.
121. Hicks JD, Trethewie ER, Williams E. Experimental studies in the use of amnioplastin *ANZ J Surg* 1942; 11: 268-272.
122. Haywood AM. Transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1997; 337: 1821-1828.
123. Banerjee T, Meagher JN, Hunt WE. Unusual complications with use of silastic dural substitute. *Am Surg* 1974; 40: 434-437.
124. Huang YH, Lee TC, Chen WF, Wang YM. Safety of the nonabsorbable dural substitute in decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury. *J Trauma* 2011; 71: 533-537.
125. Kline DG. Dural replacement with resorbable collagen. *Arch Surg* 1965; 91: 924-929.
126. Jannetta PJ, Whayne TFJ. Formaldehyde-treated, regenerated collagen film and film-laminate as a substitute for dura mater. *Surg Forum* 1965; 16: 435- 437.
127. Kangwon Lee,^{1, 2} Eduardo A. Silva,² and David J. Mooney^{1, 2}, Growth factor delivery-based tissue engineering: general approaches and a review of recent developments, *J R Soc Interface*. 2011 Feb 6; 8(55): 153–170.
128. Neulen, A., Gutenberg, A., Takács, I., Wéber, G., Wegmann, J., Schulz-Schaeffer, W., & Giese, A. (2011). Evaluation of efficacy and biocompatibility of a novel semisynthetic collagen matrix as a dural onlay graft in a large animal model. *Acta neurochirurgica*, 153(11), 2241-2250.
129. Zhu, Y., Yuan, M., Meng, H. Y., Wang, A. Y., Guo, Q. Y., Wang, Y., & Peng, J. (2013). Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis and Cartilage*, 21(11), 1627-1637.

130. Nikolidakis, D., & Jansen, J. A. (2008). The biology of platelet-rich plasma and its application in oral surgery: literature review. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 14(3), 249-258.
131. Intini G. (2009). The use of platelet-rich plasma in bone reconstruction therapy. *Biomaterials*. 30(28): 4956-466.
132. Plachokova, A. S., Nikolidakis, D., Mulder, J., Jansen, J. A., & Creugers, N. H. (2008). Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in dentistry: a systematic review. *Clinical oral implants research*, 19(6), 539-545.
133. Whitman, D. H., Berry, R. L. & Green, (1997) Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery* 55: 294–299.
134. Kassolis, J. D. & Reynolds, M. A. (2005) Evaluation of the adjunctive benefits of platelet-rich plasma in subantial sinus augmentation. *Journal of Craniofacial Surgery* 16: 280–287.
135. Camargo, P. M., Lekovic, V., Weinlaender, M., Vasilic, N., Madzarevic, N. & Kenney, M. (2002) Platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral combined with guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects in humans. *Journal of Periodontal Research* 37: 300–306.
136. Nikolidakis, D., Van Den Dolder, J., Wolke, J. G., Stoelinga, P. J. & Jansen, J. A. (2006) The effect of platelet-rich plasma on the bone healing around calcium phosphate-coated and non-coated oral implants in trabecular bone. *Tissue Engineering* 12: 2555–2563.
137. Schuckert, K. H., Jopp, S., & Osadnik, M. (2011). The use of platelet rich plasma, bone morphogenetic protein-2 and different scaffolds in oral and maxillofacial surgery-Literature review in comparison with own clinical experience. *Journal of oral & maxillofacial research*, 2(1):1-15.
138. Hu ZM, Peel SA, Ho SK, Sándor GK, Clokie CM. Comparison of platelet-rich plasma, bovine BMP, and rhBMP-4 on bone matrix protein expression in vitro. *Growth Factors*. 2009 Oct; 27(5): 280-8.

139. Cenni, E., Avnet, S., Fotia, C., Salerno, M., & Baldini, N. (2010). Platelet-rich plasma impairs osteoclast generation from human precursors of peripheral blood. *Journal of orthopaedic research*, 28(6), 792-797.
140. Sohn, D. S. (2009). The effect of concentrated growth factors on ridge augmentation. *Dental Inc*, 34-40.
141. Honda, H., Tamai, N., Naka, N., Yoshikawa, H., & Myoui, A. (2013). Bone tissue engineering with bone marrow-derived stromal cells integrated with concentrated growth factor in *Rattus norvegicus* calvaria defect model. *Journal of Artificial Organs*, 16(3), 305-315.
142. Donk S.S, (2009). The use of Concentrated Growth Factors as Alternative to bone substitutes for sinüs augmentation, *Dental Inc mar*.
143. Kim, T. H., Kim, S. H., Sándor, G. K., & Kim, Y. D. (2014). Comparison of platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), and concentrated growth factor (CGF) in rabbit-skull defect healing. *Archives of oral biology*, 59(5), 550-558.
144. Harris, D. T. (2009). Non-haematological uses of cord blood stem cells. *British Journal of Haematology*, 147(2), 177-184.
145. Bifari, F., Berton, V., Pino, A., Kusalo, M., Malpeli, G., Di Chio, M.,... & Fumagalli, G. (2015). Meninges harbor cells expressing neural precursor markers during development and adulthood. *Frontiers in cellular neuroscience*, 9.
146. Takeda Y, Katsutoshi K, Matsuzaka K, Inoue T. (2015). The Effect of Concentrated Growth Factor on Rat Bone Marrow Cells In Vitro and on Calvarial Bone Healing In Vivo. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 30(5): 1187-96.
147. Yu, B., & Wang, Z. (2014). Effect of concentrated growth factors on beagle periodontal ligament stem cells in vitro. *Molecular medicine reports*, 9(1), 235-242.
148. Bozkurt Doğan Ş, Öngöz Dede F, Ballı U, Atalay EN, Durmuşlar MC, (2015). Concentrated growth factor in the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a split-mouth randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 42(9): 868-875.

149. Mirković, S., Đurđević-Mirković, T., & Puškar, T. (2015). Application of concentrated growth factors in reconstruction of bone defects after removal of large jaw cysts: The two cases report. *Vojnosanitetski preglod*, 72(4), 368-371.
150. Kim, J. M., Sohn, D. S., Bae, M. S., Moon, J. W., Lee, J. H., & Park, I. S. (2014). Flapless transcrestal sinus augmentation using hydrodynamic piezoelectric internal sinus elevation with autologous concentrated growth factors alone. *Implant dentistry*, 23(2), 168-174.
151. Shawky, H., & Seifeldin, S. A. (2015). Does Platelet-Rich Fibrin Enhance Bone Quality and Quantity of Alveolar Cleft Reconstruction?. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*.
152. Pradeep, A. R., Karvekar, S., Nagpal, K., Patnaik, K., Raju, A., & Singh, P. (2016). Rosuvastatin 1.2 mg In Situ Gel Combined With 1: 1 Mixture of Autologous Platelet-Rich Fibrin and Porous Hydroxyapatite Bone Graft in Surgical Treatment of Mandibular Class II Furcation Defects: A Randomized Clinical Control Trial. *Journal of periodontology*, 87(1), 5-13.
153. Engelmann, K., Sievert, U., Hölig, K., Wittig, D., Wesslau, S., Domann, S.,... & Valtink, M. (2015). [Effect of autologous platelet concentrates on the anatomical and functional outcome of late stage macular hole surgery: A retrospective analysis]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 58(11-12), 1289-1298.
154. Cross, J. A., Cole, B. J., Spatny, K. P., Sundman, E. and et al. (2015). Leukocyte-Reduced Platelet-Rich Plasma Normalizes Matrix Metabolism in Torn Human Rotator Cuff Tendons. *The American journal of sports medicine*, 43(12), 2898-2906.
155. Safdar, A., Shaaban, H., Tibayan, R., Miller, R., Boairdo, R., & Guron, G. (2015). The clinical efficacy of using autologous platelet rich plasma in hip arthroplasty: A retrospective comparative study. *Journal of natural science, biology, and medicine*, 6(1):49.

156. Assirelli, E., Filardo, G., Mariani, E., Kon, E., Roffi, A., Vaccaro, F.,... & Pulsatelli, L. (2015). Effect of two different preparations of platelet-rich plasma on synoviocytes. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 23(9), 2690-2703.
157. Fortier, L. A., Barker, J. U., Strauss, E. J., McCarrel, T. M., & Cole, B. J. (2011). The role of growth factors in cartilage repair. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*, 469(10), 2706-2715.
158. Waniczek, D., Mikusek, W., Kamiński, T., Wesecki, M., Lorenc, Z., & Cieślik-Bielecka, A. (2015). The “biological chamber” method—use of autologous platelet-rich plasma (PRP) in the treatment of poorly healing lower-leg ulcers of venous origin. *Polish Journal of Surgery*, 87(6), 283-289.
159. Anitua, E., Pelacho, B., Prado, R., Aguirre, J. J., Sánchez, M., Padilla, S.,... & Perez-Ruiz, A. (2015). Infiltration of plasma rich in growth factors enhances in vivo angiogenesis and improves reperfusion and tissue remodeling after severe hind limb ischemia. *Journal of Controlled Release*, 202, 31-39.
160. Margolis, D. J., Bartus, C., Hoffstad, O., Malay, S., & Berlin, J. A. (2005). Effectiveness of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Wound repair and regeneration*, 13(6), 531-536.
161. Lauzon, M. A., Daviau, A., Marcos, B., & Faucheux, N. (2015). Growth factor treatment to overcome Alzheimer's dysfunctional signaling. *Cellular signalling*, 27(6), 1025-1038.
162. Lauzon, M. A., Daviau, A., Marcos, B., & Faucheux, N. (2015). Nanoparticle-mediated growth factor delivery systems: A new way to treat Alzheimer's disease. *Journal of Controlled Release*, 206, 187-205.
163. Gonzalez-Perez, F., Udina, E., & Navarro, X. (2013). Extracellular matrix components in peripheral nerve regeneration. *Int Rev Neurobiol*, 108, 257-275.

164. Dinis, T.M., Vidal, G., Jose, R. R., Vigneron, P., Bresson, D., Fitzpatrick, V.,... & Egles, C. (2014). Complementary effects of two growth factors in multifunctionalized silk nanofibers for nerve reconstruction. *PloS one*, 9(10), e109770.
165. Faroni, A., Mobasser, S. A., Kingham, P. J., & Reid, A. J. (2015). Peripheral nerve regeneration: experimental strategies and future perspectives. *Advanced drug delivery reviews*, 82, 160-167.
166. Marquardt, L. M., Ee, X., Iyer, N., Hunter, D., Mackinnon, S. E., Wood, M. D., & Sakiyama-Elbert, S. E. (2015). Finely tuned temporal and spatial delivery of GDNF promotes enhanced nerve regeneration in a long nerve defect model. *Tissue Engineering Part A*, 21(23-24), 2852-2864.
167. Iannotti, C., Zhang, Y.P., Shields, L.B., Han, Y. (2006). Dural repair reduces connective tissue scar invasion and cystic cavity formation after acute spinal cord laceration injury in adult rats. *Journal of neurotrauma*, 23(6): 853-865.
168. Ozisik, P. A., Inci, S., Soylemezoglu, F., Orhan, H., & Ozgen, T. (2006). Comparative dural closure techniques: a safety study in rats. *Surgical neurology*, 65(1):42-47.

T.C.

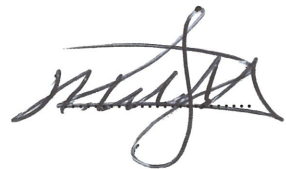
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Mutlu ÇİFCİ'a ait "Deneyisel Olarak Dura Mater Hasarı Oluşturulan Tavşanlarda Dura Mater Tamirinde Consantrated Growth Faktörün Etkinliğinin Sentetik Greft Ve Platelet Rich Fibrin İle Karşılaştırılması"adlı çalışma, jürimiz tarafından **Nöroşirürji Anabilim Dalı'nda** Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 4./5./2016

Başkan : Ali Kurtbay  İmza

Üye : Halil Uluğsoy 

Üye : Dr. Tamer Şimşek 