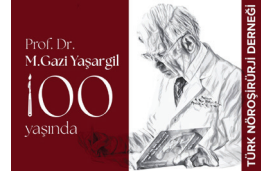


Geliş Tarihi: 10.11.2024
Kabul Tarihi: 06.01.2025

Araştırma

DOI: 10.5137/1019-5157.TND.3495

Rat Laminektomi Modelinde Tetrakosaktidin Epidural Fibrozis Üzerindeki Etkisi

The Impact of Tetracosactide on Epidural Fibrosis in a Rat Laminectomy Model

Jülide HAZNECİ¹, Pınar KURU BEKTAŞOĞLU¹, Adnan SOMAY², Ali BÖREKCİ¹, Bora GÜRER³¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, İstanbul, Türkiye²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye³İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yazışma adresi: Pınar KURU BEKTAŞOĞLU ✉ drpinarkuru@gmail.com

ÖZ

AMAÇ: Epidural fibrozis, spinal cerrahileri takiben görülen yaygın ve istenmeyen bir sonuçtur ve sıklıkla yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürebilen tekrarlayan lumbago ve radikülopatiye yol açar. Bu çalışma, hormonal bir peptid olan tetrakosaktidin potansiyel antifibrotik etkilerini bir rat laminektomi modelinde araştırmak üzere tasarlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Çalışmada ratlar üç gruba ayrılmıştı: kontrol, lokal tetrakosaktid ve sistemik tetrakosaktid (n=6, grup başına). Kontrol grubuna basit bir laminektomi prosedürü uygulandı. Lokal tetrakosaktid grubuna ilaç doğrudan dura üzerine uygulanmıştır. Sistemik tetrakosaktid grubuna cilt kapatıldıktan sonra intraperitoneal tetrakosaktid uygulandı. Ameliyattan otuz gün sonra epidural fibrozis makroskopik ve histopatolojik olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Epidural fibrozisin makroskopik skorları hem lokal hem de sistemik tetrakosaktid gruplarında kontrol grubuna kıyasla daha düşüktü, ancak bu fark sadece sistemik grup için istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p>0,05; p<0,05). Benzer bir eğilim mikroskopik olarak da görülmüş, her iki tetrakosaktid grubu da kontrol grubuna kıyasla fibroz skorlarında anlamlı azalma göstermiştir (her iki grup için p<0,01). Ayrıca, fibroblast hücre yoğunluğu sınıflandırma skorları ve fibroz kalınlığı da her iki tetrakosaktid grubunda kontrol grubuna göre azalmıştır, ancak sadece kalınlıktaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır (her iki grup için p<0,001).

SONUÇ: Bu çalışmanın sonuçları, tetrakosaktidin laminektomi sonrası epidural fibrozisin önlenmesi için umut verici bir alternatif tedavi sunabileceğini düşündürmektedir. Bu bulguların doğrulanması ve altta yatan mekanizmaların aydınlatılması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Epidural fibrozis, Laminektomi, Tetrakosaktid

ABSTRACT

AIM: Epidural fibrosis is a prevalent and undesirable outcome following spinal surgeries, often leading to recurrent lumbago and radiculopathy that can significantly degrade the quality of life. The current study was designed to explore the potential antifibrotic effects of tetracosactide, a hormonal peptide, within the context of a rat laminectomy model.

Jülide HAZNECİ  : 0000-0003-2763-2748
Pınar KURU BEKTAŞOĞLU  : 0000-0001-9889-9955
Adnan SOMAY  : 0000-0002-7399-4873Ali BÖREKCİ  : 0000-0002-3687-7934
Bora GÜRER  : 0000-0003-1500-6184

Bu eser "Creative Commons Atıf-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

MATERIAL and METHODS: The study involved allocating rats into three distinct groups: control, local tetracosactide, and systemic tetracosactide (n = 6, per group). The control group underwent a simple laminectomy procedure. The local tetracosactide group was administered the drug directly via the dura. The systemic tetracosactide group was administered intraperitoneal tetracosactide following skin closure. Thirty days post-operation, evaluations of epidural fibrosis were performed macroscopically and histopathologically.

RESULTS: The macroscopic scores of epidural fibrosis were lower in both the local and systemic tetracosactide groups compared to the control group, although this difference was only statistically significant for the systemic group ($p > 0.05$; $p < 0.05$, respectively). A similar trend was seen microscopically, with both tetracosactide groups displaying significant reduction in fibrosis scores compared to controls ($p < 0.01$, for both groups). Furthermore, fibroblast cell density classification scores and fibrosis thickness were also reduced in both tetracosactide groups relative to the control group, although only the differences in thickness were statistically significant ($p < 0.001$, for both groups).

CONCLUSION: The results of this study suggest that tetracosactide may offer a promising alternative treatment for the prevention of epidural fibrosis following laminectomy. Further research is needed to confirm these findings and elucidate the underlying mechanisms.

KEYWORDS: Epidural fibrosis, Laminectomy, Tetracosactide

■ GİRİŞ

Epidural fibrozis (EF), lomber bölgeki cerrahi prosedürlerden sonra sıklıkla ortaya çıkan önemli bir patofizyolojik yanıt olmaya devam etmektedir. EF vücudun iyileşme sürecinin standart bir cevabı olsa da, aşırı olduğu zaman ciddi klinik sonuçlara yol açabilir ve başarısız bel cerrahisi sendromu olarak bilinen duruma katkıda bulunabilir (20). Başarısız bel cerrahisi sendromu, kronik ağrı ve kalıcı cerrahi başarısızlık ile karakterize karmaşık bir durumdur. Birçok durumda, bu sendroma hastanın hareketliliğinde ve genel yaşam kalitesinde bir azalma eşlik eder.

Özellikle EF, lomber cerrahiyi takiben epidural alanda yoğun skar dokusu oluşmasıdır. Bu skar dokusu komşu sinir köklerini sıkıştırarak kronik ağrıya ve diğer nörolojik semptomlara yol açabilir (20). Cerrahi teknikler ve teknolojiye önemli ilerlemelere rağmen, EF ameliyat sonrası zorlu bir komplikasyon olmaya devam etmekte ve %8 ila %48 arasında değişen oranlarla başarısız spinal cerrahilerin önemli bir kısmına katkıda bulunmaktadır (10). Bu nedenle, EF insidansını önlemeye veya en azından azaltmaya yönelik stratejiler kritik önem taşımaktadır.

EF oluşumunun altında yatan süreç karmaşık ve çok faktörlüdür; enflamasyon, fibroblast proliferasyonu ve hücre dışı matris bileşenlerinin aşırı birikimini içerir (12). Yıllar boyunca, EF oluşumuna karşı koyma potansiyelleri açısından sayısız teknik ve farmasötik ajan üzerinde çalışılmıştır. Başarılı terapötik müdahaleler sınırlı kalsa da (3,4,7,10,16,19), umut verici bir terapötik aday, adrenokortikotropik hormonu (ACTH) ile aynı etki spektrumuna sahip ACTH sentetik bir analogu olan tetrakosaktid (ACTH1-24) (12). Tetrakosaktid, ACTH ile aynı şekilde glukokortikoid, mineralokortikoid ve daha az ölçüde androjenik aktivite gösterir (17). Endojen muadili gibi, Tetrakosaktid de adrenal bezden kortikosteroid salınımını indükler, bunlar güçlü anti-inflamatuar ve immün modüle edici etkileriyle iyi bilinmektedir (12).

Bununla birlikte, Tetrakosaktid'in potansiyeli kortikosteroid salgılatıcı etkilerinin ötesine geçmektedir. Önceki araştırmalar, Tetrakosaktid dahil olmak üzere ACTH ve analoglarının,

ACTH'nin enflamasyonu ve ilişkili oksidatif stresi inhibe etme potansiyelini gösterdiği çeşitli deneysel modellerde gösterilen doğrudan anti-inflamatuar etkiler gösterebileceğini öne sürmüştür (1,14,15). ACTH'nin dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)- β 1'in güçlü bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir (21,24). Ayrıca, omurilik iskemi-reperfüzyon modelinde tek doz tetrakosaktidin nöroprotektif etkileri gösterilmiştir (12).

Antioksidan, anti-inflamatuar ve anti-apoptotik aktivitesi iyi bilinen ACTH'nin TGF- β 1'i baskıladığı da gösterilmiştir. Bu çalışma, Tetrakosaktid'in lokal ve sistemik uygulamasının laminektomi uygulanan bir rat modelinde EF gelişimi üzerindeki potansiyel etkilerini araştırmak üzere tasarlanmıştır. Tedavi ve kontrol grupları arasında EF şiddeti ve ilişkili histopatolojik özellikleri karşılaştırarak, Tetrakosaktid'in EF'nin önlenmesi için uygun bir terapötik müdahale olarak potansiyeline ışık tutmayı amaçlıyoruz.

■ GEREÇ VE YÖNTEMLER

Deney Hayvanları

Bu araştırmada kullanılan deneysel protokoller titizlikle gözden geçirilmiş ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nin yerel hayvan araştırmaları etik kurulunun onayını almıştır (20.11.2020, 06.09 tarihli onay). Hayvan bakımı ve deneylerinin tüm yönleri, bilimsel amaçlarla kullanılan hayvanların korunmasına yönelik 22 Eylül 2010 tarihli Avrupa Birliği Konsey Direktifi (2010/63/EU) ile tam uyum içinde yürütülmüştür (8).

Bu çalışmaya toplam 18 dişi Sprague Dawley rat dahil edilmiş olup her bir sıçanın ağırlığı 150 ila 250 g arasındadır. Tüm ratlar 12 saatlik aydınlık/karanlık döngüsü, uygun nem seviyeleri ve 22-25°C arasında sabit sıcaklıklara sahip kontrollü bir ortamda tutulmuştur. Hayvanların yiyecek ve suya ad libitum erişimi vardı. Bu ratlar rastgele üç gruba ayrılmıştır:

Laminektomi Grubu (n=6)

Bu gruptaki ratlara aşağıda tarif edilen tekniğe uygun olarak laminektomi uygulandı. Cerrahi bölgenin yeterli hemostazını takiben, deneklere herhangi bir topikal veya sistemik tedavi

uygulanmadan prosedür sonlandırılmıştır. Ameliyat sonrası 30. günde, aşağıda belirtilen prosedürlere uygun olarak deneklere ötenazi uygulanmıştır.

Lokal Tetrakosaktid Grubu (n=6)

Bu gruptaki ratlara laminektomi uygulanmıştır. Optimal bölge hemostazi sağlandıktan sonra, laminektomi bölgesindeki dura üzerine doğrudan 0,5 mg tetrakosaktid topikal olarak uygulandı. İşlem, uygulanan solüsyonun cerrahi alanda en az 5 dakika kaldığı doğrulandıktan sonra tamamlanmış kabul edildi. Ameliyat sonrası 30. günde bu deneklere ötenazi uygulandı.

Sistemik Tetrakosaktid Grubu (n=6)

Bu gruptaki ratlara da laminektomi prosedürü uygulandı. Yeterli saha hemostazını takiben, herhangi bir topikal tedavi uygulanmadan prosedür sonlandırılmıştır. Ameliyattan hemen sonra, tek bir sistemik doz 0.5 mg/kg tetrakosaktid intraperitoneal olarak uygulandı. Cerrahi müdahaleden otuz gün sonra bu deneklere ötenazi uygulanmıştır.

Cerrahi Prosedür

Cerrahi başlamadan önce, cerrahi alan enfeksiyonu riskini azaltmak için profilaktik dozda 20 mg/kg sefazolin sodyum intramüsküler olarak uygulandı. Anestezi, 10 mg/kg ksilazin (Rompun, Bayer, Türkiye) ve 50 mg/kg ketamin (Ketalar, Parke Davis, Türkiye) intraperitoneal enjeksiyonları ile indüklendi. Hayvanların vücut sıcaklıklarını sürekli olarak 37°C'de tutmak ve izlemek için rektal bir prob kullanılırken, hayvanlar bir ısıtma pedinin üzerine yerleştirilmiştir.

Cerrahi süreç, ratların sırtlarının tıraş edilmesini ve cerrahi bölgelerin povidon ile temizlenmesiyle başladı. Steril izolasyonun ardından L1-L3 seviyeleri üzerinden uzunlamasına bir orta hat deri kesisi yapıldı. Paravertebral kaslar subperiosteal olarak diseke edildi ve lumbosakral fasya L2 laminalarını ortaya çıkarmak için kesildi. L2 seviyesindeki laminektomiyi takiben, ligamentum flavum ve epidural yağ dokusu dura mater ve epidural boşlukları ortaya çıkarmak için cerrahi bölgeden çıkarıldı. Lokal tedavi grubundaki deneklere topikal ilaçlar verilmiş, ardından yaralar 4-0 prolen polipropilen sütürler kullanılarak anatomik olarak kapatılmıştır. Kontrol ve sistemik tedavi gruplarında herhangi bir topikal müdahale kullanılmamıştır. Tüm cerrahi prosedürler, nörolojik yapıları korumak için cerrahi mikroskop altında, dura mater yırtılmalarını veya nöral doku hasarını önlemeye özel önem verilerek titizlikle gerçekleştirilmiştir. Her cerrahi işlem aynı cerrahlar (BG, PKB) tarafından gerçekleştirilmiştir.

Ötenazi ve Doku Toplama

Siçanlara ameliyattan sonraki 30 gün boyunca yiyecek ve içeceklerine sınırsız erişim izni verilmiştir. Ötenazi işlemi, ameliyattan 30 gün sonra derin anestezi altında, cerrahi prosedürde kullanılan aynı anestezi kombinasyonu kullanılarak dikkatlice uygulandı. Birinci ila üçüncü omurlardan lamina, dural keseler, sinir kökleri ve kaslar ve deri dahil olmak üzere paravertebral dokular çıkarıldı.

Epidural Fibrozisin Makroskopik Değerlendirmesi

Makroskopik değerlendirme için cerrahi alan titizlikle yeniden açıldıktan sonra, epidural fibrozisin şiddeti, dura mater ile skar dokusu arasındaki yapışma seviyesini aşağıdaki gibi derecelendiren Rydell sınıflandırma sistemi kullanılarak değerlendirildi:

Derece 0: Skar dokusu yok

Derece 1: Bir miktar skar dokusu var ancak dura matere yapışma yok

Derece 2: Yapışık skar dokusu ancak dura materden kolayca ayrılabilir

Derece 3: Dura matere güçlü bir şekilde yapışmış ve diseke edilemeyen skar dokusu (23).

Histopatolojik Değerlendirme

Laminektomi alanını histopatolojik analiz için izole etmek amacıyla, omurganın üst L1 ila alt L3 seviyeleri aksiyel olarak kesilmiştir. Örnekler histolojik inceleme için %10 tamponlu formalin solüsyonuna daldırıldı. Örnekler 2-3 mm kalınlığında aksiyel dilimler halinde kesildikten sonra 48 saat boyunca formalin içinde fikse edildi. Her bir doku örneği 72 saat boyunca dekal-sifikasyon solüsyonunda dekal-sifiye edilmiştir (BiocalC, Kod: RRDC3/G, Özellikler: EDTA %1, Pot.Sod.Tartate %1, Sodium Tartate %1, Hydrochloric acid %1, Biostain -U.K.). Formalinle fikse edilmiş, parafine gömülmüş dokulardan 4 µm kalınlığında seri dilimler kesilmiş ve parafine gömülü blok olarak hazırlandıktan sonra Masson trikrom (Bio-Optica özel boyama kiti, Milano, İtalya) ve hematoksilin ve eozin (H&E, Shandon Harris Hematoksilin-Eozin Y -UK) ile boyanmıştır.

Deri, deri altı doku, paravertebral kaslar, kemik ve dura mater-sinir dokusu formalinle fikse edilmiş parafinize doku kesitlerinde tanımlanan katmanlardı. Skar dokusu artışı ve enflamatuvar değişiklikler çoğunlukla epidural bölgelerdeydi, ancak zaman zaman subkutan dokuları da etkilemişti. Olympus CX41 RF (Japonya) trinoküler ışık mikroskopunda, tedavi gruplarına kör bir patolog histopatolojik inceleme yapmış ve modifiye edilmiş bir dijital kamera (Olympus EP 50) kullanılarak mikrofotografılar elde edilmiştir. Enflamasyonun derecesi, skar dokusu gelişimi, fibrozis ve diğer histolojik değişiklikler belirlenmiştir. Bozkurt ve ark. (4) EF'nin mikroskopik değerlendirmesi için parametre yayınlamıştır. Fibroblast hücre yoğunluğu için sınıflandırma sistemine aşağıdaki derecelendirme yapılmıştır: derece 1, alan x 400 büyütme başına 150'nin altında fibroblast hücre sayısı (+); derece 2, alan x 400 büyütme başına 150-250 arasında fibroblast hücre sayısı (++); derece 3, alan x 400 başına 250'nin üzerinde fibroblast hücre sayısı (+++).

İstatistiksel Analiz

Veri analizi GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, ABD) ile gerçekleştirilmiştir. Normallik dağılımı Shapiro-Wilk normallik testi ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki farklar tek yönlü varyans analizi ve ardından Tukey posthoc testi ile karşılaştırılmıştır. İstatistiksel anlamlılık p değeri <0,05 olarak tanımlanmıştır.

BULGULAR

Ameliyat Sonrası İncelemeler ve Komplikasyonlar

Lokal tetrakosaktid tedavisi uygulanan grupta dört talihsiz ölüm saptanmıştır. Enfeksiyon, hematoma oluşumu, eritem veya beyin omurilik sıvısı sızıntısı gibi cerrahi bölgeyle ilişkili herhangi bir komplikasyon görülmemiştir. Hayatta kalan tüm hayvanlar nihai olarak normal motor işlev sergilemiştir.

Epidural Fibrozisin Makroskopik Değerlendirmesi

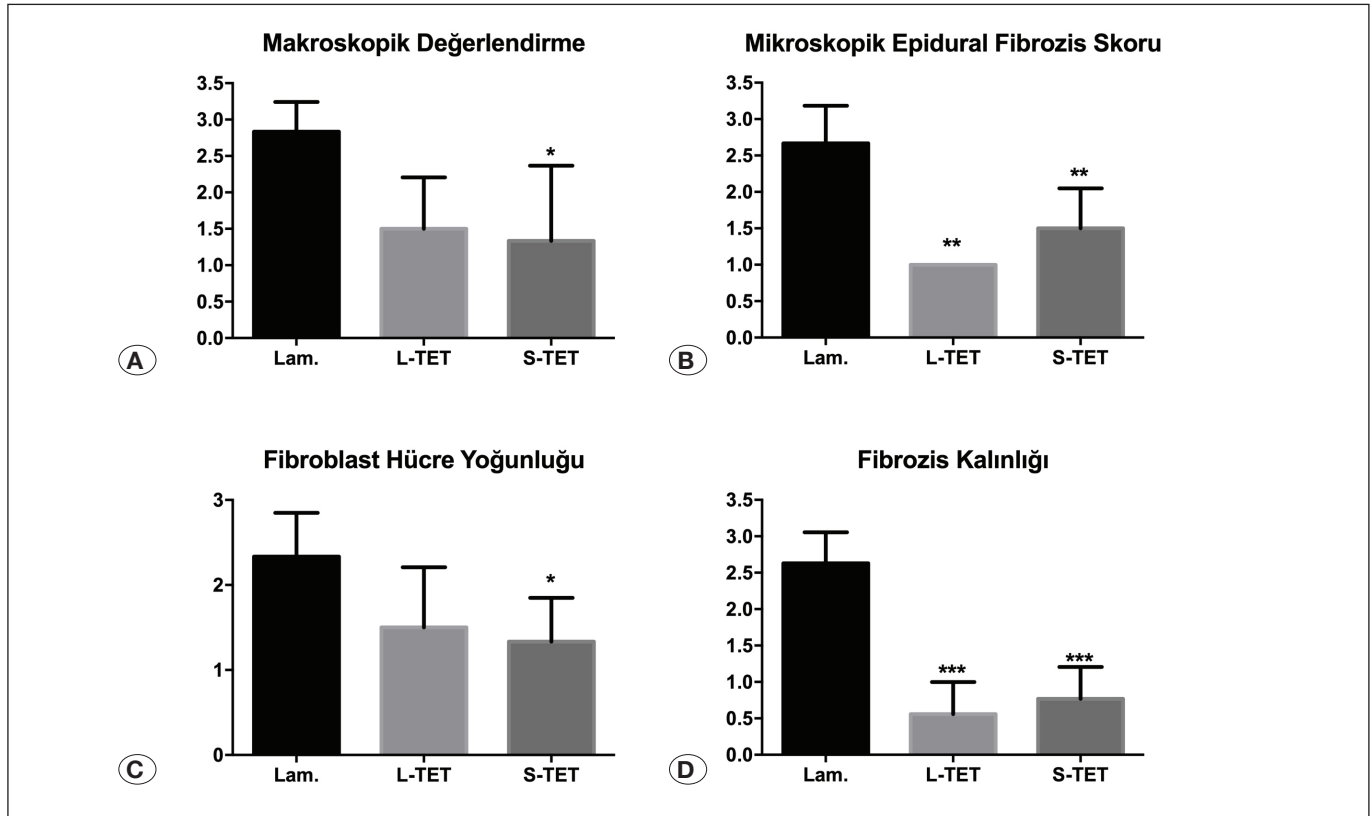
Laminektomi grubunda epidural yapışıklıkların şiddeti daha yüksek olup, dört olgu Rydell Sınıflandırması'nda 3. derece, iki olgu ise 2. derecedir. Lokal tetrakosaktid grubunda, derece 1 olarak sınıflandırılan sadece iki hafif epidural yapışıklık izlendi. Sistemik tetrakosaktid grubunda, her biri 1. ve 2. dereceye giren üçer olgu ile hafif ila orta şiddette epidural yapışıklıklar görüldü. Özellikle, skorla ölçülen epidural fibrozis şiddeti, laminektomi grubuna kıyasla sistemik tetrakosaktid grubunda önemli ölçüde azalmıştır ($p<0,05$). Ancak, laminektomi ve lokal tetrakosaktid gruplarının karşılaştırılması anlamlı bir fark göstermemiştir (Şekil 1).

Histopatolojik Değerlendirme

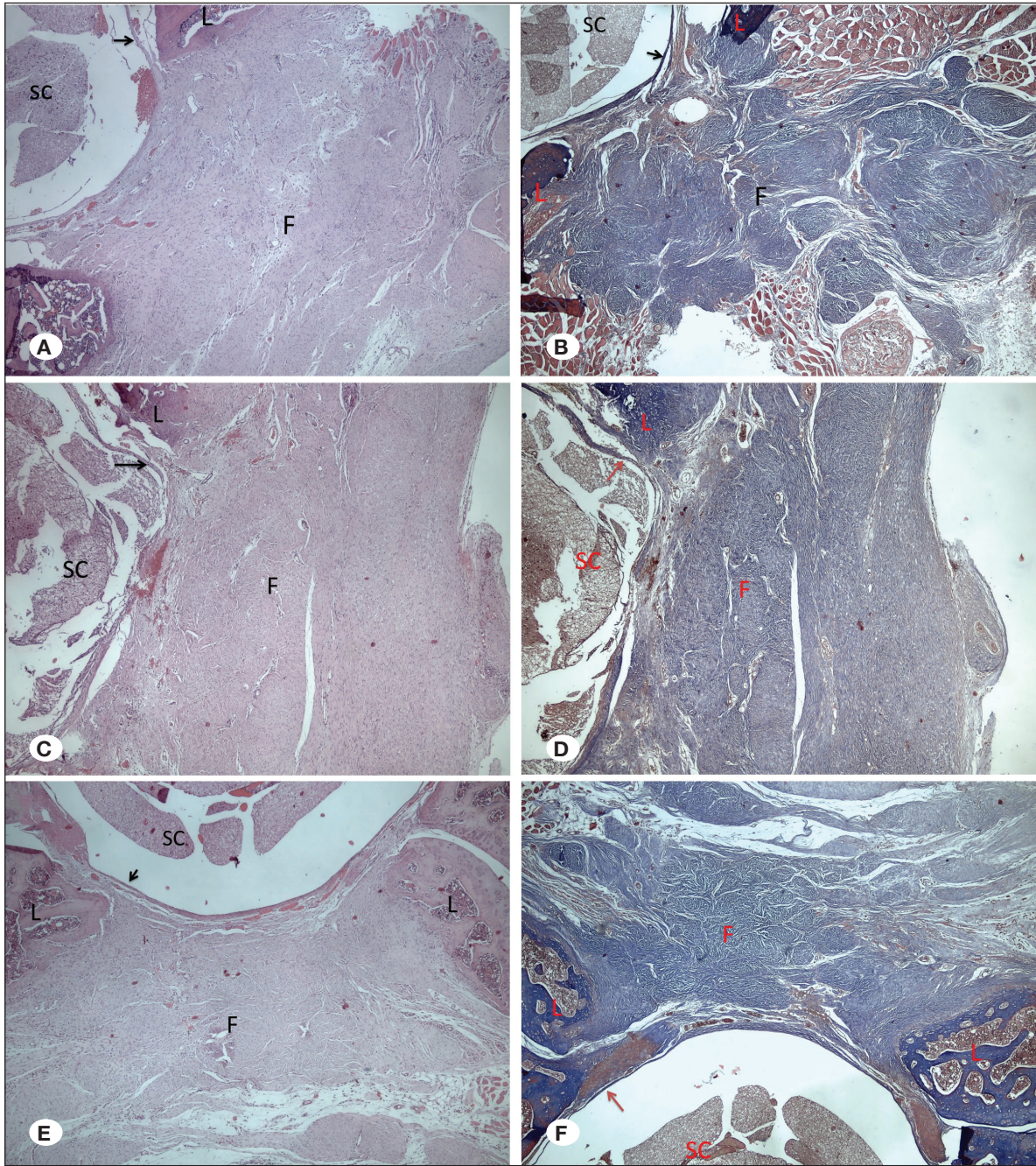
Histopatolojik inceleme anlamlı bulgular ortaya koymuştur. Mikroskopik epidural fibrozise karşılık gelen skorlar hem lokal hem de sistemik tetrakosaktid gruplarında laminektomi grubuna göre anlamlı derecede düşüktü (her ikisi için de $p<0,01$). Ayrıca, sistemik tetrakosaktid grubundaki fibroblast hücre yoğunluğu sınıflandırma skorları laminektomi grubuna kıyasla önemli ölçüde azdı ($p<0,05$). Ancak bu anlamlı fark lokal tetrakosaktid ve laminektomi grupları karşılaştırıldığında görülmeydi. Ayrıca, fibrozis kalınlığı ile ilişkili ortalama skorlar her iki tetrakosaktid grubunda da laminektomi grubuna kıyasla belirgin şekilde daha düşüktü (her iki karşılaştırma için $p<0,001$). Bununla birlikte, sistemik tetrakosaktid grubundan sırasıyla iki ratta bazı kırıldak ve bir ratta da kemik yıkımı gözlenmiştir. Gruplar yabancı cisim ve hafif kronik enflamasyon yanıtı açısından anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Şekil 2).

TARTIŞMA

Epidural fibrozis, laminektomi sonrası görülebilen istenmeyen bir durumdur. Bu yapışkan skar dokusunun oluşumu, sinir kökünün sıkışması nedeniyle tekrarlayan radiküler ağrı gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir (22). Laminektomiler genellikle



Şekil 1: Çalışma gruplarının epidural fibrozis skorunun makroskopik değerlendirilmesi. Veriler ortalama $\pm$ SD olarak sunulmuştur. Laminektomi sonrası laminektomi grubunda ciddi epidural yapışıklıklar gözlemlendi. **A)** Sistemik tetrakosaktid grubunda makroskopik epidural fibrozis skoru laminektomi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı (*: $p<0,05$). **B)** Lokal ve sistemik tetrakosaktid grubunun mikroskopik EF skorları laminektomi grubuna göre anlamlı derecede azaldı (**: $p<0,01$). **C)** Grup başına fibroblast hücre yoğunluğu, sistemik tetrakosaktid grubunda anlamlı azalma gösterdi (*: $p<0,05$). **D)** Tetrakosaktid tedavi gruplarında fibrozis kalınlığı anlamlı derecede azaldı (***: $p<0,001$). L: Lokal, Lam: Laminektomi, S: Sistemik, TET: Tetrakosaktid.



Şekil 2: Çalışma gruplarının epidural fibrozis analizinin temsili fotomikrografı. **A, B)** Kontrol grubunda ciddi epidural fibrozis gözleniyor (Fibrozis skoru:3). **L:** Lamina, **F:** Fibrozis, **SC:** Omurilik, **Ok:** Dura Mater **(A)** hematoksilin ve eozin: H&E, x40. **B)** MT: Masson trikrom, x40. **C, D)** Lokal tetrakosaktid grubunda hafif epidural fibrozis gözleniyor (Fibrozis skoru:1). **L:** Lamina, **F:** Fibrozis, **SC:** Omurilik, **Ok:** Dura Mater. **G)** H&E, x40, **H)** MT, x40. **E, F)** Sistemik tetrakosaktid grubunda ince bir fibrozis bandı tabakası halinde hafif epidural fibrozis gözlenir (Fibrozis skoru:1).

hastaların %8 ila 48'i arasında değişen önemli bir oranında tatmin edici bir hafifleme olmaması veya semptomların tekrarlamasıyla sonuçlanmıştır (10). Ayrıca, özellikle EF'yi hedef alan ameliyatlarda yüksek komplikasyon oranları ve oldukça düşük başarı oranları ile ilişkilendirilmiştir (6,9). Bu durum, araştırmaların odağını küratif tedaviden ziyade önleyici tedbirlere yöneltmiş ve çeşitli teknikler ve ilaçlar araştırılmıştır (3,4,7,10,16,19).

Bu önleyici stratejilerin birincil amacı, fibrozis gelişimine yol açan bir dizi süreci engellemektir.

EF'nin etiopatogenezi çok faktörlüdür. İki kritik unsur arasında doku hücreliliğinde azalma ve kollajen, dermatan sülfat ve fibronektin gibi hücre dışı matriks bileşenlerinin aşırı üretimi yer alır (13). Ayrıca EF'nin etiolojisi onarıcı inflamasyonu, alışılmadık derecede aşırı sikatrizasyonu ve fibrotik süreçten

Tablo 1: Deney Gruplarının Mikroskopik Değerlendirme Sonuçları

	Kontrol	L-TET	S-TET
Epidural fibrozis derecesi	Derece 3: n=4 Derece 2: n=2	Derece 1: n=2	Derece 2: n=3 Derece 1: n=3
Ortalama fibroblast hücre yoğunluğu derecesi	Derece 3: n=2 Derece 2: n=4	Derece 2: n=1 Derece 1: n=1	Derece 2: n=2 Derece 1: n=4
Ortalama fibrozis kalınlığı (mm)	2,6 ± 0,42	0,56 ± 0,44	0,77 ± 0,44
Kıkırdak hasarı	-	-	n=2
Kemik hasarı	-	-	n=1
Yabancı cisim reaksiyonu	n=3	n=0	n=2
Hafif kronik inflamasyon	n=2	n=0	n=0

kaynaklanan adezyon oluşumunu kapsar (2,5,11,18). TGF β -1 üretimi EF'i başlatan anahtar mekanizmalardan biridir (25,26).

ACTH ile benzerlikleri olan bir hormonal peptid olan tetrakosaktidin geniş bir steroidojenik etki spektrumuna sahip olduğu bilinmektedir. Bu etkiler ağırlıklı olarak glukokortikoidler ve mineralokortikoidler üzerindedir ancak aynı zamanda androjenleri de orta derecede etkiler (12). Tetrakosaktidin benzersiz anti-inflamatuvar özellikleri önceki birçok çalışma tarafından vurgulanmıştır (1,14,15).

Bu güçlü antiinflamatuvar etki, ACTH'nin çeşitli deneysel modellerde kapsamlı olarak araştırılan bilinen etkilerini yansıtmaktadır. ACTH'nin artrit, miyokardiyal iskemi ve beyin iltihabı gibi durumlarda iltihabı azaltma potansiyeli gösterilmiştir (1,14,15). Bu, inflamasyonun önemli bir patolojik bileşen olduğu durumlarda tetrakosaktidin potansiyel faydasını vurgulamaktadır. Ek olarak, ACTH'nin koruyucu rolünün önemli bir yönü, özellikle reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimini kontrol etme özelliğinde yatmaktadır. Çeşitli çalışmalarla açıklandığı gibi, bu fonksiyon tetrakosaktid ve ACTH'nin oksidatif stres ve inflamasyon ile karakterize edilen durumların yönetilmesinde terapötik potansiyelini göstermektedir (1,20). Bu nedenle tetrakosaktidin EF üzerindeki etkisinin araştırılmasını amaçladık.

Mevcut çalışmamızla, topikal veya sistemik olarak uygulanan tetrakosaktidin EF üzerinde önemli bir iyileştirici etkiye sahip olabileceğini gösterdik. Ayrıntılı makroskopik ve mikroskopik değerlendirmeler sayesinde, sistemik tetrakosaktid ile tedavi edilen grupta EF azalmasının özellikle önemli olduğunu gözlemledik. Ayrıca, her iki tetrakosaktid ile tedavi edilen grupta fibrozis kalınlık skorlarında dikkate değer bir düşüş olduğunu gösterdik. Bu bulgular, tetrakosaktidin EF yönetiminde potansiyel terapötik rolü olabileceğine işaret eder. Bu tür yaklaşımlar, laminektomi geçiren hastaların klinik yönetimini önemli ölçüde değiştirebilir, potansiyel olarak uzun vadeli komplikasyon riskini azaltabilir ve ameliyat sonrası yaşam kalitesini iyileştirebilir.

Çalışmamızın sonuçları umut verici olsa da deney tasarımıımızda sınırlılıklar vardır. Spesifik olarak, her gruptaki, özellikle de lokal tetrakosaktid grubundaki deneklerin sayısı azdı ve bu,

istatistiksel yorumumuzun gücünü etkiledi. Ayrıca, bu çalışmanın bir parçası olarak herhangi bir biyokimyasal inceleme yapmadık; bu, sonuçlarımızın kapsamını sınırlayabilecek bir durumdur. Biyokimyasal analizler, tetrakosaktidin anti-fibrotik etki mekanizmalarının daha ayrıntılı bir şekilde anlaşılmasını sağlayabilir. Bu nedenle, mevcut bulgularımız tetrakosaktidin EF'yi hafifletmedeki potansiyeline ışık tutarken, gelecekteki araştırmalar daha büyük bir örneklem boyutunu ile yapılmalı ve tetrakosaktidin EF'nin önlenmesindeki rolünün daha kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını sağlamak için biyokimyasal incelemeleri içermelidir.

■ SONUÇ

Güçlü antioksidan ve anti-inflamatuvar etkileriyle bilinen tetrakosaktid, EF oluşumunu hem makroskopik hem de mikroskopik düzeyde önemli ölçüde önleyici etki göstermiştir. Çalışmamızın sonuçları, laminektomiye takiben EF'ye karşı koruyucu bir önlem olarak tetrakosaktidin potansiyelini destekleyen ilk deneysel kanıtı sunmaktadır. Bu bulguların kapsamını ve sonuçlarını tam olarak anlamak ve EF'nin önlenmesinde tetrakosaktid kullanmanın en etkili yollarını araştırmak için daha fazla inceleme yapılması gerekmektedir.

Araştırma Desteği: Bu araştırma için herhangi bir maddi destek alınmamıştır.

Veri Güvenliği ve Verilerin Sorgulanması: Veri güvenliği ihlali yaşanmamıştır. Mevcut çalışma sırasında oluşturulan ve/veya analiz edilen veri setleri, makul talep üzerine sorumlu yazardan temin edilebilir.

Çıkar Çatışması: Yazarların çıkar çatışması yoktur.

YAZAR KATKILARI

Çalışmanın fikri veya tasarımı: JH, PKB, BG

Veri toplama: JH, PKB, AS, AB, BG

Veri analizi ve yorumlama: JH, PKB, AS, BG

Makale taslağının hazırlanması: JH, PKB

Makalenin kritik revizyonu: PKB, BG

Tüm yazarlar (JH, PKB, AS, AB, BG) sonuçları gözden geçirmiş ve makalenin son hâlini onaylamıştır.

■ KAYNAKLAR

- Bazzani C, Guarini S, Botticelli AR, Zaffe D, Tomasi A, Bini A, Cainazzo MM, Ferrazza G, Mioni C, Bertolini A: Protective effect of melanocortin peptides in rat myocardial ischemia. *J Pharmacol Exp Ther* 297:1082-1087, 2001. [https://doi.org/10.1016/S0022-3565\(24\)29636-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3565(24)29636-1)
- Bochaton-Piallat ML, Gabbiani G, Hinz B: The myofibroblast in wound healing and fibrosis: answered and unanswered questions. *F1000Res* 5:F1000, 2016. <https://doi.org/10.12688/f1000research.8190.1>
- Bozkurt H, Bozkurt EC, Ozpinar H, Arac D, Kaya I, Ozer H, Egilmez R: Comparison of the effects of contractubex gel and benzothiazole after topical application in an experimental model of epidural fibrosis in rats. *World Neurosurg* 117:e403-e410, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.06.044>
- Bozkurt H, Kuru Bektaşoğlu P, Borekci A, Öztürk ÖÇ, Kertmen H, Eğilmez R, Yüce MF, Güreş B: Antifibrotic effect of boric acid in rats with epidural fibrosis. *World Neurosurg* 122:e989-e994, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.10.187>
- Cox N: The anti-inflammatory potential of quercetin and L-2-oxothiazolidine-4-carboxylate (OTC) in developing scar tissue. Master Thesis, University of Saskatchewan, 2008
- Çırak M, Çağlar Okur S: Does ultrasound-guided facet joint injection reduce pain and improve mobility in patients with failed back surgery syndrome? *Jt Dis Relat Surg* 31:564-570, 2020. <https://doi.org/10.5606/ehc.2020.75727>
- Denaro V, Di Martino A, Longo UG, Costa V, Papalia R, Forriol F, Denaro L: Effectiveness of a mucolytic agent as a local adjuvant in revision lumbar spine surgery. *Eur Spine J* 17:1752-1756, 2008. <https://doi.org/10.1007/s00586-008-0802-y>
- Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (<https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj>).
- Erbayraktar S, Acar F, Tekinsoy B, Acar U, Güner EM: Outcome analysis of reoperations after lumbar discectomies: A report of 22 patients. *Kobe J Med Sci* 48:33-41, 2002.
- Güreş B, Kahveci R, Gökçe EC, Ozevren H, Turkoglu E, Gökçe A: Evaluation of topical application and systemic administration of rosuvastatin in preventing epidural fibrosis in rats. *Spine J* 1:522-529, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2014.10.018>
- Keane TJ, Horejs CM, Stevens MM: Scarring vs. functional healing: Matrix-based strategies to regulate tissue repair. *Adv Drug Deliv Rev* 129:407-419, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.02.002>
- Kertmen H, Celikoglu E, Ozturk OC, Güreş B, Bozkurt H, Kanat MA, Arikok AT, Erguder BI, Sargon MF, Sekerci Z: Comparative effects of methylprednisolone and tetracosactide (ACTH1-24) on ischemia/reperfusion injury of the rabbit spinal cord. *Arch Med Sci* 14:1459-1470, 2018. <https://doi.org/10.5114/aoms.2017.65650>
- Laurent GJ, Chambers RC, Hill MR, McAnulty RJ: Regulation of matrix turnover: fibroblasts, forces, factors and fibrosis. *Biochem Soc Trans* 35:647-651, 2007. <https://doi.org/10.1042/BST0350647>
- Lipton JM, Catania A: Anti-inflammatory actions of the neuro-immunomodulator alpha-MSH. *Immunol Today* 18:140-145, 1997. [https://doi.org/10.1016/S0167-5699\(97\)01009-8](https://doi.org/10.1016/S0167-5699(97)01009-8)
- Lipton JM, Catania A, Delgado R: Peptide modulation of inflammatory processes within the brain. *Neuroimmunomodulation* 5:178-183, 1998. <https://doi.org/10.1159/000026335>
- Makhchoune M, Collard X, Triffaux M, DE Witte O, Lubansu A: The utility of the CADISS® system in the dissection of epidural fibrosis in revision lumbar spine surgery (A case series). *Ann Med Surg (Lond)* 83:104718, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104718>
- Martin L, Chaabo A, Lasne F: Detection of tetracosactide in plasma by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Drug Test Anal* 7:531-534, 2015. <https://doi.org/10.1002/dta.1705>
- Masopust V, Häckel M, Netuka D, Bradác O, Rokyta R, Vrabec M: Postoperative epidural fibrosis. *Clin J Pain* 25:600-606, 2009. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3181a5b665>
- Mohi Eldin MM, Abdel Razek NM: Epidural fibrosis after lumbar disc surgery: Prevention and outcome evaluation. *Asian Spine J* 9:370-385, 2015. <https://doi.org/10.4184/asj.2015.9.3.370>
- Muller CA, McArthur N, Belyaev O, Burr W, Werner J, Meiser A, Weyhe D, Büchler MW, Uhl W: The effect of synacthen on acute necrotizing pancreatitis in rats. *Pancreas* 37:316-320, 2008. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31816fd78a>
- Otsuka F, Ogura T, Yamauchi T, Kataoka H, Kishida M, Miyatake N, Mimura Y, Kageyama J, Makino H: Long-term administration of adrenocorticotropin modulates the expression of IGF-I and TGF-beta 1 mRNAs in the rat adrenal cortex. *Growth Horm IGF Res* 9:41-51, 1999. <https://doi.org/10.1054/ghir.1998.0086>
- Ross JS, Robertson JT, Frederickson RC, Petrie JL, Obuchowski N, Modic MT, deTribotet N: Association between peridural scar and recurrent radicular pain after lumbar discectomy: Magnetic resonance evaluation. *ADCON-L European Study Group. Neurosurgery* 38(4):855-861, 1996; discussion 861-863. <https://doi.org/10.1227/00006123-199604000-00053>
- Rydell N: Decreased granulation tissue reaction after implantation of hyaluronic acid. *Acta Orthop Scand* 41:307-311, 1970. <https://doi.org/10.3109/17453677008991516>
- Stanković AK, Parker CR Jr: Receptor binding of transforming growth factor-beta by human fetal adrenal cells. *Mol Cell Endocrinol* 109:159-165, 1995. [https://doi.org/10.1016/0303-7207\(95\)03498-V](https://doi.org/10.1016/0303-7207(95)03498-V)
- Turkoglu E, Dinc C, Tuncer C, Oktay M, Serbes G, Sekerci Z: Use of decorin to prevent epidural fibrosis in a post-laminectomy rat model. *Eur J Pharmacol* 724:86-91, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.12.017>
- Zhu J, Li Y, Shen W, Qiao C, Ambrosio F, Lavasani M, Nozaki M, Branca MF, Huard J: Relationships between transforming growth factor-beta1, myostatin, and decorin: Implications for skeletal muscle fibrosis. *J Biol Chem* 282:25852-25863, 2007. <https://doi.org/10.1074/jbc.M704146200>