

T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI

LAMİNEKTOMİ SONRASI PERİDURAL FİBROZİSİN
ÖNLENMESİNDE MELATONİN VE OKTREOTİD'İN
ETKİLERİ: DENEYSEL ÇALIŞMA

DOKTORA TEZİ

FATİH SERHAT EROL

ELAZIĞ-2007

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Necip İLHAN

F.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans/Doktora Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Mustafa SARSILMAZ

F.Ü. Tıp Fakültesi

Anatomi Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Ahmet KAVAKLI

Danışman

Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Musatafa SARSILMAZ

Prof. Dr. Haluk KELEŞTİMUR

Prof. Dr. Yakup GÜMÜŞHANE

Doç. Dr. A. Oya SAĞIROĞLU

Doç. Dr. Ahmet KAVAKLI

TEŐEKKÖR

Doktora çalıŐmalarım sűresince bana bűyűk katkıları olan deęerli danıŐmanım Sayın Doç. Dr. Ahmet KAVAKLI'ya teŐekkűr ederim. Doktora űęrenimimin her aŐamasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Mustafa SARSILMAZ, Sayın Doç. Dr. Oya SAęIROęLU, Sayın Doç. Dr. Murat ŐGETÖRK ve Sayın Doç. Dr. İlter KUŐ'a ve asistan arkadaşlarıma teŐekkűr ederim.

Tez çalıŐmamın olgunlaŐması için değerli katkılarını esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı Őęretim Őyesi Sayın Prof. Dr. Necip İLHAN ve Patoloji Anabilim Dalı Őęretim Őyesi Sayın Doç. Dr. İbrahim Hanifi ŐZERCAN'a teŐekkűr ederim.

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET	1
2. ABSRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1. Lomber Disk Herniasyonunun Patogenezi.....	7
3.2. Başarısız Bel Cerrahisi Sendromu ve Nedenleri.....	8
3.2.1. Peridural Fibrozis	10
3.2.2. Peridural Fibrozisi Önlemeye Yönelik Yöntemler	11
3.3. Melatonin	11
3.3.1. Melatonin'in Salınım Kontrol Mekanizmaları ve Sentezi	12
3.3.2. Melatonin'in Hormonal ilişkisi	13
3.3.3. Melatonin'in Yaşla ilişkisi	14
3.3.4. Melatonin'in Sinir Sisteminde ve Kanda Dolaşımı	15
3.3.5. Melatonin'in Metabolizması	15
3.3.6. Melatonin'in Nöroprotektif Etkisi.....	16
3.3.7. Melatonin'in Serbest Radikal Giderici Etkisi	16
3.3.8. Melatonin'in Antioksidan Etkisi	18
3.3.9. Melatonin'in Fibrozisi Önleyici Etkisi.....	18
3.4. Büyüme Faktörleri	18
3.4.1. Somatostatin.....	21
3.4.2. Somatostatin'in Etki Modeli ve Analogları	22
3.4.3. Oktreotid	23
3.4.4. Oktreotid'in Klinik Kullanımı.....	24
4. GEREÇ VE YÖNTEM	25
5. BULGULAR:.....	30
6. TARTIŞMA	35
7. KAYNAKLAR	45

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Deneğin anesteziden sonra yüzükoyun pozisyonda tesbit edilmesi	26
Şekil 2: Cilt temizliğinden sonra cerrahi örtüyle örtülmesi	27
Şekil 3: T3-T10 arası tam laminektomi yapıp, medulla spinalisin ortaya konması.	27
Şekil 4: Kontrol ve tedavi gruplarına ait serum TGF- β_1 düzeyleri.	30
Şekil 5: Kontrol ve tedavi gruplarına ait hidroksiprolin düzeyleri.	31
Şekil 6: Kontrol ve tedavi gruplarına ait histopatolojik skor sonuçları.	32
Şekil 7: Kontrol grubuna ait denekte peridural preparatın histolojik görüntüsü. Laminektomi defekti alanının 2/3 ünden fazla alanda fibrozis izlenmekte (FD).Masson trichrome X 100	33
Şekil 8: Tedavi grubuna ait denekte peridural preparatın histolojik görüntüsü. Duramater üzerinde sadece ince fibröz bantlar mevcut (FD). Masson trichrome X 100.	33
Tablo 1: Grupların ortalama hidroksiprolin, TGF β -1 ve fibrozis değerleri.	34

KISALTMALAR LİSTESİ

TGF	Transforming Growth Faktör
ACTH	Adrenokortikotropin
ECGF	Endotelyal Hücre Growth Faktör
EGF	Epidermal Growth Faktör
FGF	Fibroblast Growth Faktör
G-CSF	Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
GH	Growth Hormon
GSH-Px	Glutasyon Peroksidaz
HIOMT	Hidroksi indol-O-metil transferaz
ILGF	İnsüline Benzer Growth faktör
MDA	Malondialdehit
MGF	Makrofaj Growth Faktör
NAT	N-Asetil Transferaz
PRL	Prolaktin
SOD	Süperoksit Dismutas
TNF	Tümör Nekroz Faktör
BOS	Beyin-omurilik Sıvısı
TSH	Tiroid Stimüle Edici Hormon

1. ÖZET

Lomber spinal cerrahiden sonra ortaya çıkabilen peridural fibrozis; ameliyat sırasında açılan peridural mesafe ile birlikte sinir köklerinin fibroblastik invazyona uğramasıdır. Bu patolojik sonuç sıkca görülen bir komplikasyondur. Bu şekilde oluşan yoğun fibröz doku hastada bel ağrısı ve radüküler ağrıya neden olur. Peridural mesafede gelişen skar dokusu radüküler semptomlara neden olması yanı sıra, sonradan gerekebilecek bir ikinci ameliyat sırasında intraspinal yapıların diseksiyonunu da zorlaştırmaktadır.

Gl.pinealeden salgılanan melatoninin, histopatolojik, immünohisto kimyasal ve elektron mikroskobu yöntemi ile doku düzeyinde fibrozise karşı olumlu etkilerinin olduğu son yıllarda çeşitli deneysel ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Diğer yandan, bir somatostatin analogu olan oktreotidin de birçok çalışmada antioksidan, antiproliferatif, antiödem, antiadhezif ve serbest radikal temizleyici etkileri bildirilmiştir. Oktreotidin fibrozis gelişiminde rol oynayan transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1)'i inhibe ettiği ve fibrozisin en önemli göstergelerinden olan hidroksiprolin düzeyini etkilediği de bilinmektedir.

Bu etkileri nedeni ile oktreotidin ve melatoninin peridural fibrozisi önlemede olumlu katkılarının olabileceğini düşünerek, ratlarda oluşturduğumuz deneysel modelde bu iki ilacı karşılaştırmalı kullanmak suretiyle histopatolojik ve biyokimyasal etkilerini incelemeyi ve birbirlerine karşı herhangi bir üstünlükleri olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmada 36 adet erkek albino wistar rat kullanıldı. Denekler 3 gruba ayrıldı. 1.Grup ratlara (n=12) laminektomi yapıldı ve tedavi uygulanmadı. 2.

gruptaki ratlara (n=12) laminektomiden hemen sonra 30 µgr/kg tek doz ve daha sonra 6 hafta süreyle üç eşit dozda 30 µgr/kg/gün oktreotid intraperitoneal yolla uygulandı. 3. gruptaki ratlara (n=12) laminektomiden hemen sonra 7.5 mg/kg tek doz ve 6 hafta boyunca üç eşit dozda 7.5 mg/kg/gün melatonin intraperitoneal yolla uygulandı. Deneklerin 6 hafta sonunda serum TGF-β₁ miktarları, peridural fibröz dokuda hidroksprolin miktarı ve fibröz dokunun histopatolojik İncelemeleri yapıldı.

Sonuç olarak; laminektomi sonrası gelişen peridural fibrozisi önlemede melatonin ve oktreotidin olumlu etkileri gözlemlendi. Fibröz doku gelişmesinde etkili bir faktör olan TGF-β₁ düzeylerini her ikisi de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaltmıştı (P<0,05). Histopatolojik skorlara ve hidroksprolin düzeylerine bakıldığında ise bu sınırlayıcı etki melatonin açısından anlamlıydı, ancak oktreotid faydalı olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı oranlarda değildi (P>0,05).

Anahtar kelimeler: melatonin, oktreotid, peridural fibrozis, transforming growth faktör, hidroksprolin

2. ABSRACT

Peridural fibrosis, which may develop after lumbar spinal surgery is fibroblastic invasion of nerve roots into the peridural space opened during operations. It is a frequently seen complication. Formation of dense fibrous tissue in such cases causes lumbar and radicular pain in patients. In addition to radicular symptoms, scar tissue developed in peridural area may cause problems during dissection of intraspinal structures in case of a re-operation needed later.

Several experimental and clinical studies using histopathological, immunohistochemical and electron microscopic approaches have shown in the recent years that the pineal gland hormone (melatonin) may have beneficial effects against fibrosis at tissue level. Anti-oxidant, anti-proliferative, anti-edema, anti-adhesive and free radical scavenging effects of octreotide, a somatostatin analogue have also been reported. It is known that octreotide inhibits transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) which plays an important role in formation of fibrosis. It also affects levels of hidroxyprolin which is used to diagnose fibrosis.

In view of the studies outlined above, we aimed to comparatively investigate effects of melatonin and octreotide in prevention of fibrosis in an experimental rat model. Histopathological and biochemical parameters were examined to compare the effects of two agents.

A total of 36 adult male Wistar rats were used in this study. They were divided into three groups: Group I was laminectomized and not given any treatment. The rats in Group II received a single intraperitoneally (ip) dose of

octreotide (30 µg/kg) just after the injury and then 30 µg/kg/day divided into three equal doses for six weeks. Group III were ip injected with melatonin 7.5 mg/kg as a single dose just after laminectomy and then 7.5 mg/kg/day divided into three equal doses for six weeks. At the end of six weeks, serum TGF-β₁ levels and peridural fibrous tissue hidroxyprolin concentrations were determined and histopathological examinations was performed.

In conclusion, positive effects of melatonin and octreotide were observed in prevention of fibrosis developed after laminectomy. They both significantly decreased serum levels of TGF-β₁ (p<0.05). When histopathological scores and tissue hidroxyprolin levels were examined, it was seen that melatonin's preventive effects were statistically significant. Octreotide-induced effects were beneficial but not significant compared to the laminectomy group.

Key words: melatonin, octreotide, peridural fibrosis, transforming growth factor, hidroxyprolin

3. GİRİŞ

Peridural fibrozis ve skar formasyonu lomber disk cerrahisinden sonra rastlanan en yaygın ve sorunlu komplikasyonlardan biridir. Spinal cerrahi sonrası ağrıların devam etmesiyle seyreden “Failed back=Başarısız bel” sendromlu hastaların % 6-24’ünde semptomların nedeninin peridural fibrozis olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu hastalarda, spinal cerrahiden sonra lomber ya da radiküler ağrılar bir süre sonra tekrar ortaya çıkar ve klinik olarak sorunları da birlikte getirir (44,78,106).

Peridural fibrozis, operasyon sahasında sinir kökü ve ganglionlarını gererek normal nöral dinamiği etkiler. Hatta bazen hastalar bu patoloji nedeniyle tekrar ameliyat olmak zorunda kalırlar. Ayrıca mevcut fibrozis ve skar dokusu nedeniyle gerçekleştirilecek daha sonraki ameliyatlarda nöral doku için cerrahi müdahale sırasında bir risk teşkil eder (46).

Klinik ve deneysel birçok çalışmada laminektomi sonrası gelişebilecek peridural fibrozisi önlemek amacıyla çeşitli cerrahi teknikler yanında, yine pek çok sayıda biyolojik ve sentetik madde denenmiştir. Bunlardan bazıları; daha küçük cerrahi insizyon ve kas disseksiyonu, sınırlı manüplasyon, hemostazla ilgili teknikler, epidural mesafenin lavajı, steroid ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, yağ greftler, dakron, vikril, silastik gibi sentetik materyallerdir. Fakat hepsinin de başarıları sınırlı düzeyde kalmıştır. Ayrıca, yine literatür incelendiğinde koruyucu amaçlı denenilen bu maddelerin hemen hepsinin lokal, yani ameliyat alanında oluşturabilecekleri bariyer etkileri göz önüne alınarak denenmiş oldukları görülmektedir (33,46,78,121)

Son yıllarda, gl. pinealis'den salgılanan melatoninin, çok etkin bir serbest radikal temizleyicisi olarak çeşitli oksidatif patolojilerde koruyucu etkilerinin olduğu, antioksidatif enzimlerden glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz ve süperoksit dismutazı aktive, prooksidatif enzimlerden nitrik oksit sentetazı inhibe ettiği ve lipid peroksidasyonunun etkilerini önemli derecede azalttığı rapor edilmiştir (11,107,148). Melatoninin histopatolojik, immünohistokimyasal ve elektron mikroskopu yöntemi ile doku düzeyinde fibrozise karşı olumlu etkilerinin olduğu da gösterilmiştir (6,97).

Bir somatostatin analogu olan oktreotid, siklik 14-aminoasit peptid yapısında olup, ön hipofizden salınan büyüme hormonu (growth hormon=GH), thyrotropin (TSH), prolaktin (PRL) ve adrenokortikotropin (ACTH)'in salınımını inhibe eder. Ayrıca hipofiz dışında; pankreasdan glukagon ve insülinin, parietal hücrelerden asitin, intestinal epitel hücrelerinden de elektrolitlerin sekresyonunu önler. Birçok çalışmada antioksidan, antiproliferatif, antiödem, antiadhezif ve serbest radikal temizleyici etkileri gösterilen oktreotidin (123), fibrozisin gelişiminde rol oynayan transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1)'i inhibe ettiği (143) ve fibrozisin en önemli göstergelerinden olan hidroksiprolin düzeyini etkilediği bilinmektedir (60,97). Ancak bununla birlikte, deneysel peridural fibrozis modeli oluşturarak gerek oktreotidin, gerekse melatoninin etkilerinin araştırıldığı bilgilere literatürde rastlayamadık.

Bu etkilerini göz önüne alıp oktreotidin ve melatoninin peridural fibrozisi önlemede olumlu katkılarının olabileceğini düşünerek, ratlarda oluşturacağımız deneysel modelde bu iki maddeyi karşılaştırmalı kullanmak suretiyle

histopatolojik ve biyokimyasal etkilerini incelemeyi ve birbirlerine karşı herhangi bir üstünlükleri olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

3.1. Lomber Disk Herniasyonunun Patogenezi

Diskus intervertebralisler, corpus vertebralar arasında bulunurlar ve kendilerine gelen kuvvetleri dengeli bir şekilde bir alta iletirler. Diskus intervertebralisler anulus fibrosus adı verilen viskoelastik bir dış ligamentöz tabaka, nücleus pulposus olarak adlandırılan ve ortalama 10 cc hacime sahip olan bir iç nükleer tabaka ve son plak olarak adlandırılan kıkırdak bölümlerinden oluşur. Merkezi olarak yerleşmiş nucleus pulposus notokord artığıdır ve proteoglikan molekülleri tarafından doldurulmuş kollajen liflerden oluşmuştur. Diskus intervertebralisi oluşturan nucleus pulposus %85, onu çevreleyen anulus fibrosus ise %78 su içerir. Diskus intervertebralis dejenerasyonunun ilk bulgusu su oranının azalmaya başlamasıdır. Dejenerasyon oluştuğunda her iki dokudaki su oranı %70'e inmiştir. Nucleus pulposus, zamanla hidrasyon ve proteoglikan kapsamını kaybederek, fibrilden zengin ve kötü organize olmuş kollajen doku ile yer değıştirmeye başlar. Bu biyokimyasal değışiklikler, nücleusun sıvı-jel özelliğinin kaybolarak anulus fibrosusun mekanik özelliklerinin bozulmasına yol açar. Fiziksel stres ve travma da, dejenerasyonun ilerlemesine katkıda bulunur. Anulusdaki dairesel ve ışınsal yırtıklar, nücleusun bu zayıf yerlerden dışarı çıkmasına ve lomber disk herniasyonuna yol açar (135).

Nucleus pulposusun bir santral, bir de periferik kısmı vardır. Nucleusun periferik kısmı anulus fibrosus ile karışarak fibröz bir yapı gösterir. Yirmili yaşlardan sonra bu sınır belirginliğini kaybederek nucleusda kaviteleşme, hücre

dejenerasyonu, fibroblastik proliferasyon ve kalsiyum depolanması ortaya çıkar. Dejenerasyonun ilerlemesi ile, anulus fibrosus ve nucleus pulposus farkı ortadan kalkıp, nükleer bölge fibrokartilaj ile yer değiştirir (100,135).

İnsan diskus intervertebralisinin histolojik yapısı incelendiğinde, tip-1 ve tip-2 kollajen bulunduğu görülür. Anulus fibrosusun % 60'ı tip-2 ve % 40'ı tip-1; buna karşın nucleus pulposusun büyük kısmı tip-2 kollajenden oluşmaktadır. Tip-2 fibrillerin özelliği, ileri derecede hidrate olabilmesi sayesinde kompresif kuvvetleri çok daha iyi absorbe edebilmesidir. Yaşla birlikte kollajen tiplerinin birbirlerine oranları değişir ve böylece tip-1'in miktarı tip-2'ye göre artmaya başlar. Disk dejenerasyonu ilerledikçe tip-2'nin yerini tip-1 almaya ve iyileşme sürecinde yer alan diğer tip kollajenler görülmeye başlar. Yeni sentezlenen kollajen, tip-2 den farklı olduğundan diskus intervertebralisin yüke karşı direnci kaybolur ve dejenere diskusun canalis vertebralisine taşması ile de sinir kökü basısı bulguları ortaya çıkabilir (135).

3.2. Başarısız Bel Cerrahisi Sendromu ve Nedenleri

Bel ağrısı son derece yaygındır ve günümüzde çalışan popülasyonu en sık etkileyen problemlerden birisidir. Tüm yaşam içindeki prevalansı % 60-90 arasında değişir ve yıllık insidans %5 tir. Hastaların sadece % 1'i sinir kökü belirtilerine ve sadece % 1-3'ü lomber disk herniasyonuna sahiptir. Bel ağrısı genel popülasyonda bu kadar sık görülen bir semptom olmasına karşın, hastaların ancak % 1'inde cerrahi tedavi söz konusu olmaktadır (41).

Başarısız bel cerrahisi sendromu, cerrahi tedaviye rağmen bel ve bacak ağrısı devam eden heterojen bir hasta grubuna verilen bir terimdir (23). İnsidans

ortalama %5-25 arası bildirilmektedir (23,76,106). Lomber disk hernisi, nöroşirürji pratiğinde en sık uygulanan ameliyatlardan birisi olduğundan, ameliyat sonrasında ortaya çıkabilecek başarısız bel cerrahisi sendromu hem hasta, hem de hekim için en çok rahatsızlık veren komplikasyonlardan birisidir (76,85,115).

Diskus intervertebralisin hernisi nedeniyle yapılan ameliyatlardan sonra başarısızlık nedenleri başlıca 3 gruba ayrılabilir (85,164)

Grup 1: Uygun olmayan veya yetersiz tanı konulan olgular

Grup 2: Doğru tanı fakat uygun olmayan veya yetersiz tedavinin uygulandığı olgular:

1. Rezidüel disk parçasının kalması,
2. Aynı seviyede rekürren disk herniasyonu,
3. Başka bir seviyede disk herniasyonu,
4. Psödomeningosel,
5. Epidural hematoma,
6. Segmental insitabilite,
7. Lomber spinal stenoz

Grup 3. Doğru tanı konulan, belirtilerin geçtiği bir dönemin olduğu ve ardından ağrı sendromunun tekrarladığı olgular:

1. Orijinal disk herniasyonundan yada cerrahi sonrası kalıcı sinir kökü yaralanması,
2. Skar dokusu ile sinir kökü kompresyonu
3. Adhezif araknoidit,
4. Diskitis,

5. Bel ağrısını yapan diğer nedenler; Paraspinal kas spazmı, miyofasiyal sendrom, tetik noktaları.

6. Anatomik olmayan faktörler; Hastanın motivasyonunun azlığı, psikolojik problemler, sekonder kazançlar, ilaç bağımlılığı vb.

Üçüncü gruptaki doğru tanı konulan, belirtilerin geçtiği bir dönemin olduğu ve ardından ağrı sendromunun tekrarladığı olgular içerisinde yer alan operasyon sonrası oluşan skar dokusunun operasyon sonrası geçmeyen bel ağrısı oluşmasına sebep olan en önemli etkenlerden birisi olduğu düşünülmektedir (85,115,164).

3.2.1. Peridural Fibrozis

Peridural fibrozisin formasyonu doğal iyileşme sürecinin bir parçasıdır. Fibrozis gelişiminde başlıca lomber processus spinosus ve laminanın alındığı yerdeki kas dokusu kaynaklı fibroblastlar rol oynar. Bu bölgede yoğun bir dokunun formasyonu, processus spinosus'un ve laminaya komşu kasın iyileşmesi için gereklidir. Canalis vertebralis cerrahi olarak açılıp ligamentum flavum rezeksiyon edilince fibroblastlar epidural mesafeye doğru göç ederler. Böylece omurganın kemik elementlerine komşu kasın iyileşirken gelişen doğal reaksiyonu sonucu epidural mesafenin fibrozisi ve yapışıklığı ortaya çıkar. (33,42,77,141).

Tekrar ameliyat olan hastaların yaklaşık % 60'ında değişen derecelerde epidural fibrozis görüldüğü bildirilmiştir. Gelişen fibrozis klinik olarak hastada lomber ya da radiküler ağrının tekrarlamasına neden olur. Başarısız bel sendromunda görülen tekrar başlayan kronik ağrı ve peridural fibrozis arasında direkt ilişki olabilir (132) ve bu skar dokusunun ortadan kaldırılması ağrıyı

azaltabilir (88). Yine bu konuda yapılan manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları da mevcut peridural fibrozis ile bu yenileyen radiküler ağrının ilişkisini ortaya koymuştur (115). Diskus vertebralis hernisi nedeniyle ameliyat olan hastalarda tekrar ameliyat gerektiren sebepler arasında % 24'ünün etiyolojik sebebinin peridural fibrozis olduğu bildirilmektedir (40).

3.2.2. Peridural Fibrozisi Önlemeye Yönelik Yöntemler

Peridural fibrozis gelişimini önlemek için, köpek, tavşan ve ratlarda değişik deneysel modellerde çeşitli materyaller ve yöntemler kullanılmıştır:

1. Biyolojik materyaller: Serbest yada pedüküllü yağ grefti (9,19), ligamantum flavum, kollajen hayvan fibrilleri (91,141), dura mater (112)
2. Yumuşak nonbiyolojik materyaller: Absorbe olabilen jelatin sponj-sünger, mikropor tape, silastik membranlar, bone wax, poliglaktin 910, polilaktik asit (105,141)
3. Solid nonbiyolojik materyeller, lamina onarımı ve polimetilmetakrilat veya otojen laminar kemik grefti ile replasmanı (54,84,141)
4. Visköz materyaller; Karboksimetilsellüloz, sodyum hyaluronat (96,140,141)
5. Farmakolojik ve diğer tedavi metodları: steroidler (18,22), meklofenamat (28), antienflamatuar ilaçlar (18,22,62), ringer laktat (5,18,55), % 32 dextran 70 (18,28), CO₂ laser (29), düşük doz radyasyon tedavisi (40).

3.3. Melatonin

Gl. pinealenin başlıca hormonu olan melatonin, vücut fonksiyonlarını ışık-karanlık ritmine göre düzenlemede önemli bir role sahiptir. Büyük oranda gece

salgılanması sebebiyle karanlık hormonu olarak da bilinir Diğer pineal indollerine kıyasla hakkında çok daha fazla bilgi sahibi olduğumuz melatonin'in temel fizyolojik fonksiyonları uyku, davranış ve sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesi ile immun sistem ve reproduksiyon ile ilişkili etkileridir Yine, nörotropik bir özelliğe sahip olduğu ve bu nedenle de bellek fonksiyonu ile de ilişkili olduğu artık bilinmektedir (3,4,7,69,81,83,130).

3.3.1. Melatonin'in Salınım Kontrol Mekanizmaları ve Sentezi

Göze gelen fotik stimülasyon sonucu traktus retinohipotalamik yoluyla hipotalamustaki nucleus suprachiasmaticus aktive olmaktadır. Daha sonra medulla spinalis yolu ile ggl. servicale süperior'a gelen pre-ganglionik lifler de, ganglion hücrelerine ait post-ganglionik sempatik lifler gl pineale'deki pinealosit hücreleri ile sinaptik bağlantılar yapmaktadır. Sözü edilen sinaptik iletimde rol oynayan transmitter norepinefrindir. Pinealositler arasına norepinefrin salınımı ile onların sekretuar fonksiyonları başlatılmaktadır (36,129).

Gl. pineale ile sistemik dolaşım arasında kan-beyin bariyeri bulunmadığı için, kandaki triptofan pinealositlere kolayca ulaşabilmektedir (1,116). Aktif transport ile pinealosit sitoplazması içine alınan triptofan'dan triptofan 5-hidroksilaz enzimi etkisiyle 5-hidroksitriptofan oluşur. Bu da 5-hidroksi triptofan dekarboksilaz enzimi tarafından 5-hidroksi triptamin (serotonin)'e dönüştürülmekte ve N-asetil transferaz (NAT) enzimi etkisiyle N-asetil serotonin'e dönüşmektedir. Daha sonra, N-asetil serotonin ise; hidroksi indol-O-metil transferaz (HIOMT) enzimi yardımıyla, N-asetil 5-metoksitriptamin (melatonin) haline gelmektedir (25,36,129).

3.3.2. Melatonin'in Hormonal ilişkisi

Kural olarak, pineal bezde serotonin miktarı gündüz yüksek ve gece düşük düzeylerde iken, melatonin miktarı ise serotoninin tam tersi bir ritm göstermektedir. Gece pineal bezdeki serotonin miktarının azalmasının nedeni; melatonin sentez ve salınımının geceleyin artış göstermesidir. Bu bağlamda, melatonin sentezinde; gl pineale ve retina'da bulunan iki enzim önemli bir rol oynamaktadır: NAT enzimi ile HIOMT enzimi. Bu enzimlerin salınımı; gündüz ışıkta azalmasına karşın, gece karanlıkta 100 kata ulaşan bir artma göstermektedir (25,69,130, 131).

Gl pineale'de, kan-beyin bariyeri olmadığı için şüphe yok ki, sistemik dolaşımdaki katekolaminlerden kolayca etkilenmesi beklenir. Ancak, erişkinlerde komşu sinir terminallerinde pinealositleri böyle bir etkiden koruyan özel bir mekanizma mevcuttur. Bu koruyucu mekanizma “denervasyon durumlarında” ve “yeni doğanlarda” mevcut olmadığı için, pinealositler dış etkilere ileri derecede duyarlıdır. Böyle bir durumda, sistemik dolaşımdaki katekolaminler pinealositleri kolayca stimüle edebilmektedir (1,3,69,81).

Gündüz, gl. pineale ve presinaptik terminallerde serotonin miktarı maksimum düzeyde olup sürekli depolanmaktadır (128). Gece ise, nucleus suprachiasmaticus'dan gelen uyarı sonucu postsinaptik aralıkta norepinefrin salınımı maksimum düzeyde olmaktadır. Norepinefrin'in % 85'i postsinaptik pinealosit membranı'nda bulunan beta adrenerjik reseptörlerine ve geri kalan % 15'i ise alfa adrenerjik reseptörlerine bağlanmaktadır. Norepinefrinin hücre membranına bağlanması sonucu adenilat siklaz enzimi aktive olmakta ve oluşan

cAMP ile melatonin sentezinde rol oynayan NAT enzimi aktifleşmektedir. Bu da, melatonin sentezinde önemli ölçüde bir artışa neden olur. Eğer hem alfa ve hem beta adrenerjik membran reseptörleri stimüle olur ise; cAMP miktarı ve melatonin sentezinde artış olmaktadır (130).

Pinealositlerde üretilen melatonin; çok hızlı bir şekilde bu hücrelerin komşuluğunda yer alan kapillerlere bırakılmak suretiyle sistemik kan dolaşımına karışmaktadır.

3.3.3. Melatonin'in Yaşla ilişkisi

Yaşlanma ile melatonin sentez ve salınımında azalma olmaktadır. Yine günlük sirkadiyen salınım ritmi de bozulmaktadır (130). İnsanlarda, melatonin salınımı adolesan çağda maksimum düzeyine ulaşmakta ve giderek azalıp yaşlılarda minimum düzeyine inmektedir. Erişkin bir insanda geceleyin ölçülen serum melatonin düzeyi 50-70 pg/ml'dir (116,130). Yapılan çalışmalarda, melatonin düzeyinin 1-3 yaşlarında maksimum düzeyine (330±40 pg/ml) ulaştığı ve 70-90 yaşlarında ise minimum düzeyine (30±5 pg/ml) indiği saptanmıştır (86). Yaşlılarda günlük sirkadiyen salınım ritmi tama yakın kaybolmakta ve geceleyin melatonin düzeyinde artık artış olmamaktadır (128,130). Deney hayvanlarında da hayvan yaşlandıkça sirkadiyen ritmin bozulduğu, gündüz ve geceye ait serum melatonin düzeylerinin hemen hemen eşit bir hale geldiği saptanmıştır. Yeni doğan sıçanlarda da gl. pineale'den çok az miktarda melatonin salgılandığı bildirilmiştir (130).

Melatonin hormonu hedef dokulardaki etkisini, bu dokularda yer alan "spesifik reseptörler" aracılığı ile göstermektedir. Hedef doku nöral bir yapı

(beyin, retina, hipofiz gibi) ya da ekstra-nöral bir yapı (tiroid, timus, dalak, endometriyum, plasenta, gastrointestinal sistem, eritrosit, lökosit, neoplastik doku) olabilir (7,25,79). Sözü edilen reseptörlerin de melatonine benzer şekilde sirkadiyen bir ritm ile fonksiyon gösterdiği saptanmıştır (130). Yine hücre membranındaki melatonin reseptörlerine ilaveten nukleusda da benzer reseptörlerin yer aldığı ve DNA üzerinde bir etki oluşturduğu ileri sürülmüştür (25,137).

3.3.4. Melatonin'in Sinir Sisteminde ve Kanda Dolaşımı

Lipofilik özelliği nedeniyle, vücuttaki tüm doku ve sıvılara kolayca dağılmaktadır. Gl. pineale'de kan-beyin bariyeri olmadığı için, salgılanan melatonin direkt olarak sistemik kan dolaşımı ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) içine karışmaktadır ve ventriküler sistem içindeki BOS aracılığı ile beyin ve medulla spinalis gibi nöral yapılarda yer alan hedef dokulara ulaşmaktadır (39,138,139,163). Klinik bir tablonun bir ögesi olarak ya da deneysel olarak sempatik sinirlerin kesilmesi, ganglionektomi ya da pinealektomi durumlarında; melatonin sentez ve sirkadiyen salınım ritminin bozulması sonucu, geceleyin gl. pineale ve sistemik dolaşımdaki melatonin düzeyinde artış olmamaktadır (39, 89).

3.3.5. Melatonin'in Metabolizması

Pineal bezden sistemik kan dolaşımına verilen melatoninin 2/3'ü albümine bağlı ve geri kalan 1/3'ü ise serbest olarak taşınmaktadır. Primer olarak karaciğer ve sekonder olarak da böbrekte metabolize olmaktadır. Karaciğerde melatonin mikrozomal enzimler tarafından 6-hidroksimelatonin'e dönüştürülerek deaktivasyon-detoksifikasyona uğratılmakta ve idrarla atılmaktadır (116,130).

Melatoninin sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesinin yanı sıra, antioksidan, analjezik, immün sistemi uyarıcı etkilere de sahip olduğu gösterilmiştir (69,81,128).

3.3.6. Melatonin'in Nöroprotektif Etkisi

Melatoninin beyin fonksiyonları üzerinde depresif bir etki gösterdiği saptanmıştır. Yine antioksidan bir etki göstermesi nedeniyle nöroprotektif bir özelliğe sahiptir. Öte yandan GABA üzerinden etki etmek suretiyle homeostatik sistem kontrolünde de rol aldığı düşünülmektedir. Melatonin hem hidroksil ve hem de peroksil radikallerini giderici antioksidan özelliği nedeniyle; nöronal aktivite üzerindeki analjezik, antikonvülsif ve depresif etkileri ile nöroprotektif bir ajandır (36,65,103,165). Oluşumundan serbest radikallerin sorumlu tutulduğu birçok santral sinir sistemi hastalığı (alzheimer hastalığı, parkinson hastalığı vb.), ateroskleroz ve immün sistem hastalıklarına, melatonin sentez ve salınımının azalma gösterdiği, yaşlılık döneminde rastlanmaktadır. Bu nedenle klinikte bu hastalıkların tedavisinde melatonin kullanımı tavsiye edilmektedir (25)

3.3.7. Melatonin'in Serbest Radikal Giderici Etkisi

Aerobik solunum esnasında, kullanılan oksijen'in % 1'i "serbest radikal" adı verilen ve ileri derecede reaktif olan; hidroksil radikali (OH), hidrojen peroksit radikali (H₂O₂), superoksit anyon radikali (O₂⁻) ya da singlet oksijen radikali (O₂) adı verilen toksik maddeler oluşmaktadır (53,58,116). Bu radikallerden "hidroksil radikali" hücre zarında bulunan membran fosfolipidleri ile "lipid peroksidasyonu" adı verilen bir reaksiyona girmek suretiyle, malondialdehit (MDA) adı verilen bir ürünün oluşmasına neden olmaktadır. Oksidatif stres adıyla da bilinen bu

reaksiyon sonucu, hücre membranının stabilitesi bozulmakta ve hücre içinde fazla miktarda kalsiyum birikmesi neticesi hücre ölümü olmaktadır (53,58,86,116,130).

Öte yandan vücutta serbest radikallerin neden olduğu değişik toksik durumların düzeltilmesi için enzimatik (sitokrom oksidaz, katalaz, glutatyon peroksidaz vb.) ya da non-enzimatik (vitamin E, vitamin C, vitamin A vb.) antioksidanlar görev yapmaktadır. Melatonin de organizma için en zararlı radikal olan “hidroksil radikali”ni ve böylece de “lipid peroksidasyonu” reaksiyonunu engelleyen güçlü bir antioksidandır. Melatonin, ayrıca vücuda her yoldan uygulanabilen, hızla absorbe olabilen ve ileri derecede “lipofilik” özelliği nedeniyle tüm dokulara kolayca diffüze olabilen bir maddedir (53,58,116,130).

Serbest radikal giderici etki için herhangi bir membran reseptörü bağlantısına ihtiyaç göstermediği iddia edilmektedir. Bu nedenle melatonin diğer serbest radikal giderici antioksidanlardan çok daha güçlü bir madde olup, antioksidan özelliği glutatyondan 5 kez ve mannitol'den ise 15 kez daha etkindir (126,147). Melatonin, hem hücre membranı ve hem de hücrenin nukleusunda serbest radikallere karşı sürekli bir şekilde savaş halindedir. Melatoninin oksidatif strese maruz bırakılan eritrositlerin içine girmek suretiyle hücreyi koruduğu saptanmıştır (58). Yine nitrik oksitin neden olduğu lipid peroksidasyonu da melatonin verilerek suprese edilebilmektedir. İskemi-perfüzyon durumlarında da serbest radikal ve lipid peroksidasyonu oluşumunun melatonin verilerek önemli ölçüde azaltıldığı saptanmıştır (65,95).

3.3.8. Melatonin'in Antioksidan Etkisi

Melatonin hem serbest radikalleri etkisiz hale getirerek, hem de antioksidan enzimlerin aktivitesini artırarak oksidatif stresi azaltmaktadır (72). İn vitro çalışmalarda vitamin E, vitamin C ve indirgenmiş glutatyon gibi antioksidanlar ile melatonin karşılaştırılmış, vitamin E'den iki kat etkili bulunmuştur (38,116). Ayrıca iskemi-reperfüzyon sonrası aşırı serbest radikal oluşmasını engelleyerek, başta sinir dokusu olmak üzere diğer organlarda da koruyucu bir etkiye neden olmaktadır (65,67,165).

3.3.9. Melatonin'in Fibrozisi Önleyici Etkisi

Melatoninin doku rejenerasyonu üzerine olan olumlu etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla değişik doku türleri kullanılmıştır. Doku rejenerasyonu ve hücrel mitotik aktivite üzerine "hızlandırıcı" bir etki göstermektedir. Diğer yandan pinealektomi uygulanan hayvanlarda doku kollajen içeriğinde artış olduğu ve melatonin verilince de kollajen yapımının baskılandığı bildirilmiştir. Deneysel nörodejenerasyon modellerinde, hayvana melatonin verilince serbest radikal oluşumu ve lipid peroksidasyonunun engellendiği tespit edilmiş, dejenerasyon gelişmesi önlenmiştir. Melatonin ayrıca çeşitli oksidanların neden olduğu doku hasarını azaltarak fibrozisi engelleyebilir (6,32,162).

3.4. Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörleri pek çok dokuda ve vücut sıvılarında doğal olarak bulunan mitojenik proteinlerdir. Doku tamiri ve dokunun devamlılığını sürdürmesi gibi fizyolojik olaylarda rol oynarlar. Hormonlardan farklı olarak bu

maddeler kan yerine dokulardan elde edilebilmektedirler. Çok düşük konsantrasyonlarda bile etkili olabilmekte ve etkilerini hedef hücrelerin plazma membranlarındaki özgül reseptörlere bağlanarak göstermektedir (47,150).

Bilinen büyüme faktörleri şunlardır (111,151).

- 1- Epidermal Büyüme Faktörü(EGF)
- 2- Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)
- 3- İnsüline benzer Büyüme Faktörü (ILGF)
- 4- Endotelyal Hücre Büyüme Faktörü (ECGF)
- 5- Makrofaj Büyüme Faktörü (MGF)
- 6- Tümör Nekrozis Faktör (TNF)
- 7- Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör (G-CSF)
- 8- Transforming Büyüme Faktörü (TGF)

Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)

EGF; yara iyileşmesinde ve doku tamirinde etkilidir. Epitel ve endotelin iyileşmesini, normal hücre siklusunu ve vaskülarizasyonu kontrol etmektedir. 53 aminoasitten oluşmuş bir polipeptiddir (109). Etkisini hedef hücrelerdeki reseptöre bağlanıp proliferasyon ve differansiasyonu stimüle ederek gösterir (146). In-vitro ve in-vivo olarak epidermal hücrelerde DNA ve RNA sentezi ile büyümeyi artırır. Diğer dokulara göre epidermiste daha fazla etkilidir (63,75).

Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)

Epidermal büyüme faktörünün oluşturduğu tüm etkileri meydana getirir. Basit zincirli bir polipeptiddir. Reseptör proteini tirozin kinazdır (155).

İnsüline Benzer Büyüme Faktörü (ILGF)

Disülfid bağılı heterodimer yapısındadır. Sentezi hipofiz kaynaklı büyüme hormonunu regülasyonu ile karaciğerde gerçekleşir. Büyüme hormonunun etkisinin oluşmasında aracılık eden bir faktördür (59,111).

Endotelial Hücre Büyüme Faktörü (ECGF)

Fibroblast hücrelerinden salınarak endotelial hücrelerin büyümesini ve çoğalmasını sağlar. Angiogenezi düzenler (111).

Makrofaj Büyüme Faktörü (MGF)

Plazma ve plateletlerde bulunur (111,134).

Tümör Nekrozis Faktör (TNF)

Kronik enflamasyonda otokrin ve parakrin mediatörlerin düzenlenmesinde rol oynar (119).

Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör (G-CSF)

Glikoprotein yapısındadır. Granülositik prekürsörlerin proliferasyonunu, diferansiyasyonunu ve nötrofillerin fonksiyonlarını düzenler (30).

Transforming Büyüme Faktörü (TGF)

112 aminoasitten oluşan dimerik bir peptiddir. Beta-1 (TGF- β_1) ve beta-2 (TGF- β_2) olmak üzere 2 tipi vardır. Hedef hücreleri epitelyal hücreler, stromal fibroblastlar ve endotel hücreleridir (104,111). Yara iyileşmesinde glikoprotein ve

kollajen sentezini stimüle eder. Hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu attırır. TGF- β_2 ' nin en önemli yan etkisi ise fibrozisi arttırmasıdır (46)

Bir polipeptid sitokin TGF- β , makrofajlar ve fibroblastlar üzerinde uyarıcı ve mitojenik aktiviteye sahiptir ve fibroblastlar üzerinden çeşitli ekstrasellüler matriks komponentlerini stimüle eder (44). TGF- β_1 'in aşırı salınımı peritoneal adhesyon formasyonu, pulmoner ve intestinal fibrozis, karaciğer sirozu, glomerulonefritis ve deri skarı (37,74,144,154,159) gibi bir çok fibrotik hastalığın patogenezesinde yer alır.

3.4.1. Somatostatin

Anabolizan özellikte olan büyüme hormonu, gl. hipofiz ön lobundan salgılanır. Salgılanması, hipotalamustan salgılanan büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) ve büyüme hormonu baskılayıcı hormon (GHIH) tarafından kontrol edilir. GHIH' a somatostatin de denir (117,125).

Somatostatin potent inhibitör bir hormondur ve 14 aminoasitten oluşan peptidin primer diziliminden oluşmuştur (8,21,70).

1982 yılında Bauer ve ark (10) temel somatostatin bileşiği olan sistin köprülü heksapeptidin halkasına D-triptofan, NH₂ terminaline D-fenilalanin ve karboksil terminaline threoninol ekleyerek somatostatinin metabolik yıkıma dirençli sentetik bir analogunu bulmuşlardır. Bu analog daha sonra oktreotid olarak adlandırılmıştır.

Spesifik proteinlerine çok yüksek afinite ile bağlanan somatostatin beyin, barsak, pankreas, adrenal, tiroid ve böbrek gibi birçok hedef dokuda etkilidir

(90,124). Somatostatin santral sinir sisteminde nörotransmitter olarak büyüme hormonu salınımını ve nöro hormon olarak tirotropin salınımını engeller (118). Etkisini yüksek derecede afinite gösterdiği membran reseptörleri aracılığıyla oluşturmaktadır (143). Somatostatin hücre düzeyinde biyolojik etkisini; peptidin regülasyonu ile nörotransmisyonunun gerçekleşmesini, glandüler sekresyonu, düz kas kontraksiyonu ve hücre proliferasyonunu sağlayarak gösterir (114).

Oktreotid potent inhibitör etkili bir maddedir ve birçok büyüme faktörlerinin ve ara maddelerinin salınımını azaltmaktadır. Bu inhibitör özellikleri ile akromegali (118,145), kardiyomiyopati (50), bazı tümörlerler (87,136,153) ve insüline bağımlı diabetes mellitus ve diabetik hastalarda proliferatif diabetik retinopatiyi önlemede başarılı sonuçlar vermiştir (120).

3.4.2. Somatostatin'in Etki Modeli ve Analogları

Somatostatin, özgül reseptörüne bağlanarak transmembran uyarısı oluşturmakta ve buna bağlı olarak biyolojik etkisi ortaya çıkmaktadır. İntrasellüler c-AMP ve kalsiyum düzeylerini azaltarak reseptör aktivasyonu sağlamaktadır (114,125). Potent inhibitör bir hormon olmasına karşın onun sentetik analogları daha potenttir ve daha uzun etkilidir (8,70). D Phe-Cys-Phe-D Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-OH yapısında olan oktreotid ve aminoheptanoyl-Phe-D-trp-Lys-Thr yapısında olan cylo (Cyclic Pentapeptid, CCP) olmak üzere in-vitro kullanılan iki tane uzun etkili analogu vardır (16,49).

3.4.3. Oktreotid

Somatostatinin sentetik bir analogudur. Oktapeptid yapısındadır. Doğal hormona göre etki süresi daha uzun ve potansiyel etkisi daha yüksektir (90,120). Etki süresi 8 saate kadar uzar (70,136). Endojen büyüme hormonu peptidlerini inhibe eder (145). Somatostatin ile oktreotidin büyüme hormonu salınımına eşit düzeyde etki ettiği tespit edilmiştir. Birçok büyüme faktörlerinin ve ara maddenin salınımını da inhibe etmektedir (90).

Hormon, parakrin maddeler veya nörotransmitter gibi davranan oktreotid, beyin ve gastrointestinal sistemde de değişik fizyolojik fonksiyonlar üzerine etki ederek inhibitör etki gösterir (51). Karaciğerden'den atılır. Oktreotidin dolaşımdan uzaklaştırılma hızı 4.2 ml/dk iken somatostatinde bu hız 5 ml/dk dır. Atılımı sınırlanmış permeabiliteye bağlıdır (80).

Oktreotid farmakolojik etkilerini çeşitli hormonları (GH, TSH, insülin, glukagon, ve tüm gut hormonları), ekzokrin salgıları (gastrik asit, pankreatik enzim) ve bunların barsaktan geri emilimini inhibe ederek gösterir (120).

Oktreotid intravenöz ve subkutan olarak uygulanır. 5-50 µg/kg dozda verildiğinde, gastrin, sekretin, kolesistokinin, nörotensin, motilin, pankreatik polipeptid, glukagon ve insülinin postprandial salınımını önemli ölçüde süprese etmektedir (68). Oktreotid ayrıca T hücre proliferasyonunu azaltarak mitozu inhibe etmekte ve immun sistemi baskılamaktadır (26).

3.4.4. Oktreotid'in Klinik Kullanımı

Oktreotid akromegalide, TSH salgılayan pitüiter adenomda, ACTH salgılayan adenomlarda, sekreatuar olmayan pitüiter tümörlerde, gastroenteropankreatik tümörlerde, karsinoid sendromda, insüline bağımlı diabetes mellitusda, glukagonoma sendromunda, hiperparatiroidizmde, bilier fistüllerde, kolorektal kanserlerde, pankreatidlerde, insülinomada, prostat kanserinde, meningiomada, kondrosarkom ve meme kanserlerinde kullanılabilir (14, 152,153)

İnsüline bağımlı diabetes mellitus'lu hastalarda büyüme hormonu seviyesini baskılar ve postprandial kan glikozunu düşürerek günlük insülin ihtiyacını azaltır (25,120). Polikistik over sendromlu kadınlarda serum lüteinizan hormon (LH) ve ovarian androjenler üzerine inhibitör etki yapar (120).

Ciddi diareli AIDS hastalarında, malnütrisyonlu ve dehidrate stabil hastalarda kullanılabilir. Diabetik retinopati ve nefropatide büyüme hormonu ve ILGF-I'ı inhibe ettiğinden yararlı olabilir. Özefagus varisleri ve gastrik ülser nedeniyle üst gastro-intestinal sistem kanamalarında klinik olarak kullanılabilir (153).

Oktreotid, parafoliküler C hücrelerinde kalsitonin sekresyonunu inhibe edici etkisinden dolayı medüller tiroid karsinomalı hastalarda kullanılabilir (87).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için ortalama ağırlıkları 200 ile 250 gram arasında değişen 36 erkek albino Wistar rat kullanıldı, ratlar hazırlanmış özel kafeslerinde, oda sıcaklığı 18 ile 21 °C arasında tutulacak şekilde, yemleri ve su verilerek beslendi.

Gruplar: Denekler 3 gruba ayrıldı.

1.Grup: Laminektomi grubu (n:12): Bu gruptaki ratlara aşağıda anlatılacak olan teknikle laminektomi yapıp serum fizyolojik uygulandı.

2.Grup: Laminektomiden sonra oktreotid uygulanan grup (n:12): Bu gruptaki ratlara laminektomiden hemen sonra 30 µgr/kg tek doz ve 6 hafta üç eşit dozda 30 µgr/kg/gün oktreotid (Sandostatin, Sandoz, Türkiye) intraperitoneal yolla uygulandı.

3.Grup: Laminektomiden sonra melatonin uygulanan grup (n:12): Bu gruptaki ratlara laminektomiden hemen sonra 7.5 mg/kg tek doz ve 6 hafta üç eşit dozda 7.5 mg/kg/gün melatonin (Melatonin, Sigma, MO, USA)

Anestezi Tekniği: İntramüsküler ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, İstanbul-Türkiye) 50 mg/kg ve xylazine hydrochlorid (Rompun, Bayer, İstanbul-Türkiye) 5 mg/kg ile başlangıç anestezisi sağlandı. Gerektiğinde saatlik olarak ilk dozun 1/3' ü ilave dozlar halinde tekrarlandı.

Cerrahi Teknik: Anesteziden sonra denekler yüzükoyun pozisyonda tesbit edilerek, cilt temizliği yapıldı. Alt servikal bölgeden başlayıp tüm torakal bölgeyi içine alan flep tarzında cilt, ciltaltı insizyonu yapıldı (Şekil 1 ve Şekil 2).

Paravertebral adaleler disseke edilip, vertebra laminaları ve processus spinosuslar ortaya konuldu. İşlemin bundan sonraki kısımları operasyon mikroskobu altında gerçekleştirildi. T3-T10 arası tam laminektomi yapıp, medulla spinalis iyice ortaya konuldu (Şekil 3). Daha sonra tüm katlar anatomisine uygun kapatıldı.

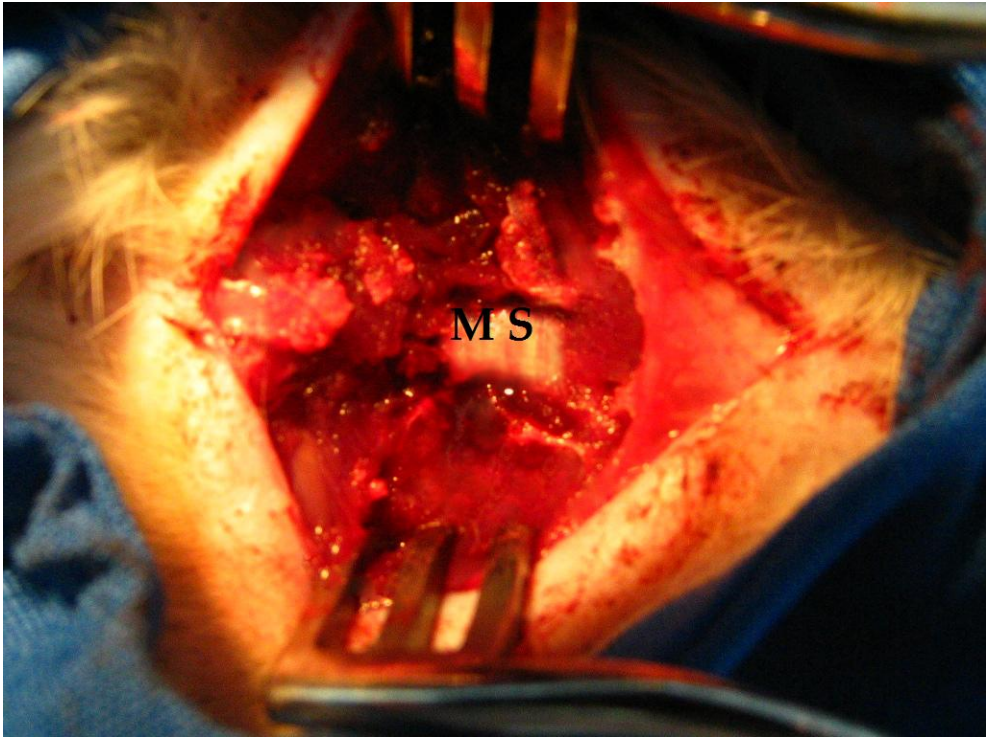
Her 3 gruptaki ratlar 6. hafta sonunda letal doz pentobarbitalle (60 mg/kg) öldürüldü, lezyon bölgesindeki medulla spinalisleri peridural dokuyla birlikte çıkarılarak 10 ml. izotonik NaCl solüsyonu içerisinde yıkandıktan sonra alimünyum folyo ile sarılarak (-)20° C derecede korumaya alındı. Eşzamanlı olarak serum TGF- β_1 ölçümü için (3ml) kan örneği alındı.



Şekil 1: Deneğin anesteziden sonra yüzükoyun pozisyonda tesbit edilmesi



Şekil 2: Cilt temizliğinden sonra cerrahi örtüyle örtülmesi



Şekil 3: T3-T10 arası tam laminektomi yapıлып, medulla spinalisin ortaya konması. (MS=Medulla Spinalis)

Biyokimyasal İnceleme: Biyokimyasal incelemeler Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapıldı.

Serum TGF- β_1 miktarları: Rat serum TGF- β_1 düzeylerinin ölçümü Biosource (Biosource International, Inc. USA) marka multispecies TGF- β_1 immunoassay kitleri (Katalog no: KAC1688/KAC1689) ile , kit prosedürlerine uygun olarak yapıldı. Sandviç ELİSA prensibine dayalı bu sistemde, kuyucuklar TGF- β_1 için spesifik antikor ile kaplıdır. Numune, standart ve kontroller bu kuyucuklara pipetlendikten sonra biyotinlenmiş ikinci bir antikor eklenir. İlk inkübasyon sırasında TGF- β_1 antijenleri bağlanır. Sonuçta oluşan renk değişikliği ile orantılı olarak bu sistem ile TGF- β_1 miktarı saptandı. Sonuçlar pg/dl olarak ölçüldü.

Doku hidroksiprolin miktarı:

Doku homojenizasyon işlemleri sırasında bidistile su ile temizlenip kurutma kâğıdı ile kurutulan dokular küçük parçalara ayrıldı. -20 derecede dondurularak saklandı. Dondurulmuş dokular çalışma esnasında çözülerek izotonik NaCl ile yıkandı. Cam tüplere konularak 100 dereceye ayarlanmış etüvde 72 saat kurutuldu. Kontaminasyonu engellenerek kurutulan dokular küçük bir havan içerisinde toz haline getirildi. Toz halindeki kuru dokuların ağırlıkları tartıldı ve vidalı tüplere konularak 2 ml 12 N HCl eklendi. Daha sonra etüvde 130 derecede 3 saat kaynatılarak hidrolize edildi ve 3000 Rpm'de 15 dk. Santrifüj edildi. Üstteki süpernatant kısmından 0.5 ml alınıp üzerine 0.5 ml isopropanol eklenerek 2500 g'de 10 dakika santrifüj edildi. Sonra üst fazdan 0.3 ml alınarak

çalışıldı. Hidroksiprolin tespiti Woessner'in tarif ettiği yöntemle kısmen modifiye edilerek yapıldı (160). Hidroksiprolin miktarları mg/g kuru doku olarak ölçüldü.

Histopatolojik İnceleme:

Histopatolojik incelemeler Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında yapıldı. Histopatolojik inceleme için ratların spinal kordları tamponlanmış % 10 formalin ile tesbit edildi. Daha sonra parafin bloklara gömülerek 5 mikrometre kalınlığında yatay kesitler alındı. Deparafinize işlemi yapılan örnekler Masson trichrome ile boyanıp peridural fibrosisi araştırıldı. Peridural fibrozisin derecelendirilmesinde He ve arkadaşlarının (54) yöntemi kullanıldı. Bu derecelendirmeye göre;

0. derece: Duramaterde skar dokusu yok
1. derece: Duramater ve skar dokusu arasında sadece ince fibröz bantlar mevcut.
2. derece: Laminektomi defekti alanının 2/3 ünden az alanda yapışıklık var.
3. derece: Laminektomi defekti alanının 2/3 ünden fazla alanda, ve/veya sinir köklerine uzanan yapışıklık şeklinde değerlendirildi.

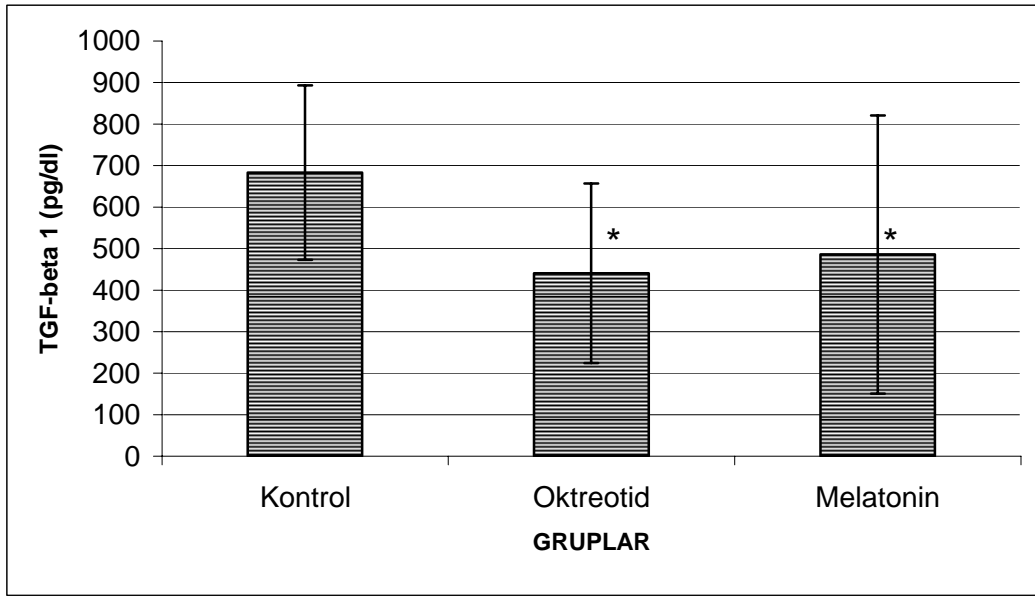
İstatistiksel Yöntem:

Verilerin istatistiksel analizinde gruplar arası karşılaştırmada Kruscal Wallis varyans analizi yapıldı. Farkın anlamlı bulunması üzerine Mann Whitney-U testi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı. $P < 0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

5. BULGULAR:

Biyokimyasal İnceleme Bulguları:

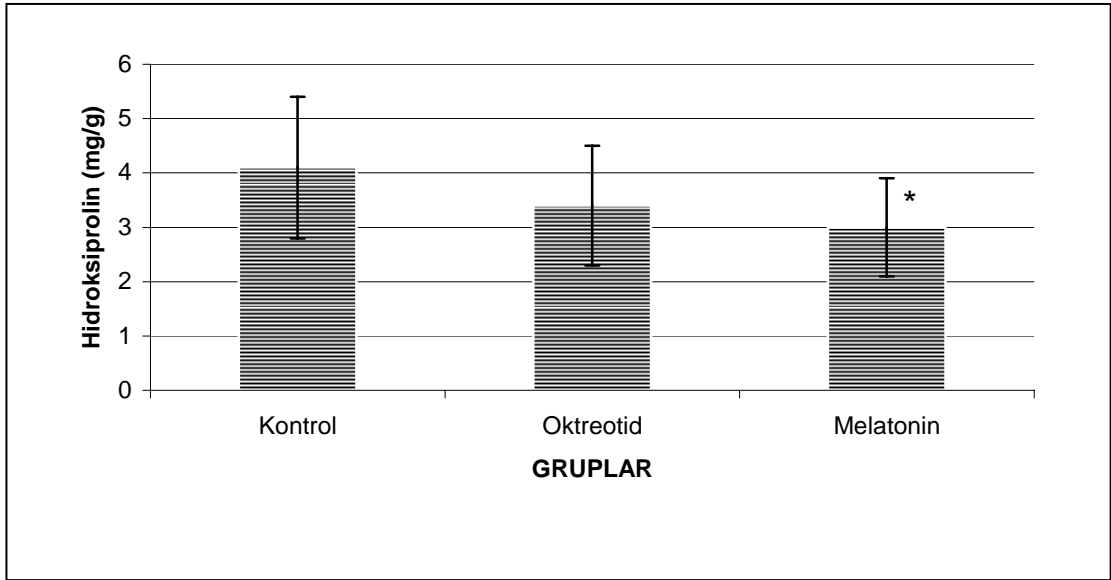
Serum TGF- β_1 Düzeyleri: Oktreotid ve melatonin verilen gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında serum TGF- β_1 düzeylerinin düşük olduğu gözlemlendi. TGF- β_1 deki bu azalma her iki tedavi grubunda da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Her iki tedavi grubu karşılaştırıldığında ise ikisi arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Kontrol ve tedavi gruplarına ait serum TGF- β_1 düzeyleri Şekil 4’ de gösterilmiştir.



Şekil 4: Kontrol ve tedavi gruplarına ait serum TGF- β_1 düzeyleri.

(* $p < 0,05$: Melatonin ve oktreotid grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında)

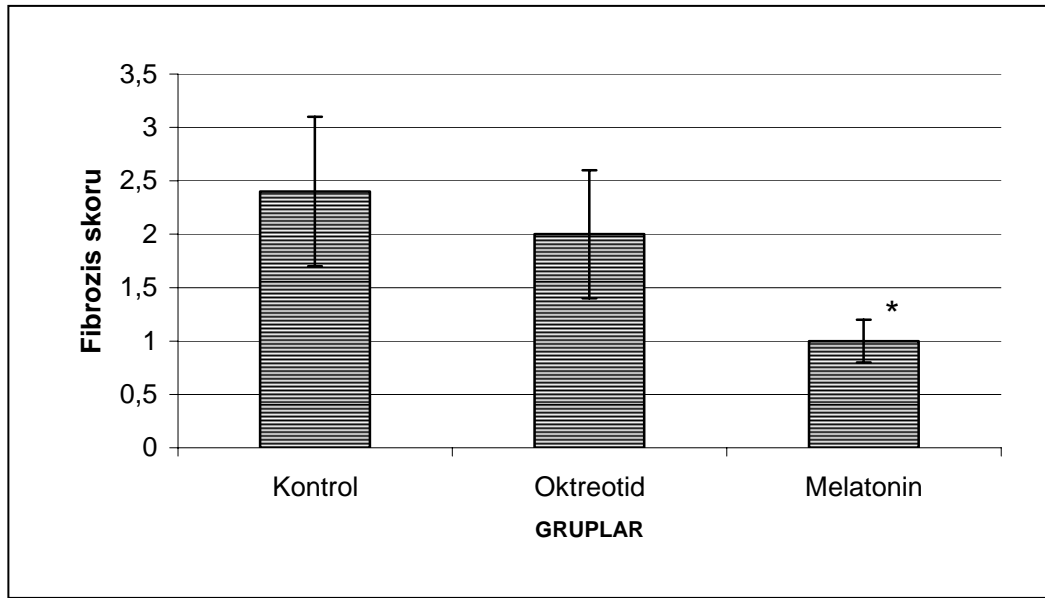
Hidroksiprolin Düzeyleri: Oktreotid ve melatonin verilen gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında doku hidroksiprolin düzeylerinin düşük olduğu gözlemlendi. Hidroksiprolin düzeylerindeki bu düşüş melatonin uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlıyken ($p<0,05$), oktreotid grubunda istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0,05$). Oktreotid ve melatonin uygulanan gruplar karşılaştırıldığında ise fark anlamsızdı. Kontrol ve tedavi gruplarına ait hidroksiprolin düzeyleri Şekil 5’de gösterilmiştir.



Şekil 5: Kontrol ve tedavi gruplarına ait hidroksiprolin düzeyleri.

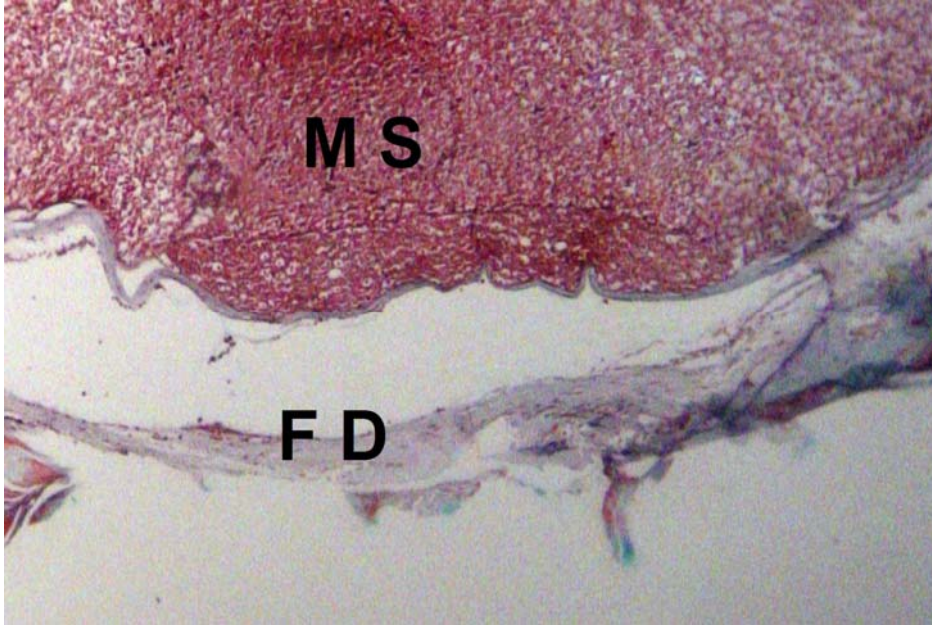
(* $p<0,05$: Melatonin grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında)

Histopatolojik İnceleme Sonuçları: Oktreotid ve melatonin verilen grup kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında, peridural fibrozis skorlama puanlarının düşük olduğu gözlemlendi. Melatonin verilen grupta bu histopatolojik düzelme istatistiksel olarak anlamlıyken, oktreotid uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamsızdı. Her iki tedavi grubu karşılaştırıldığında ise fark anlamlıydı. Kontrol ve tedavi gruplarına histopatolojik skor sonuçları Şekil 6’ da gösterilmiştir

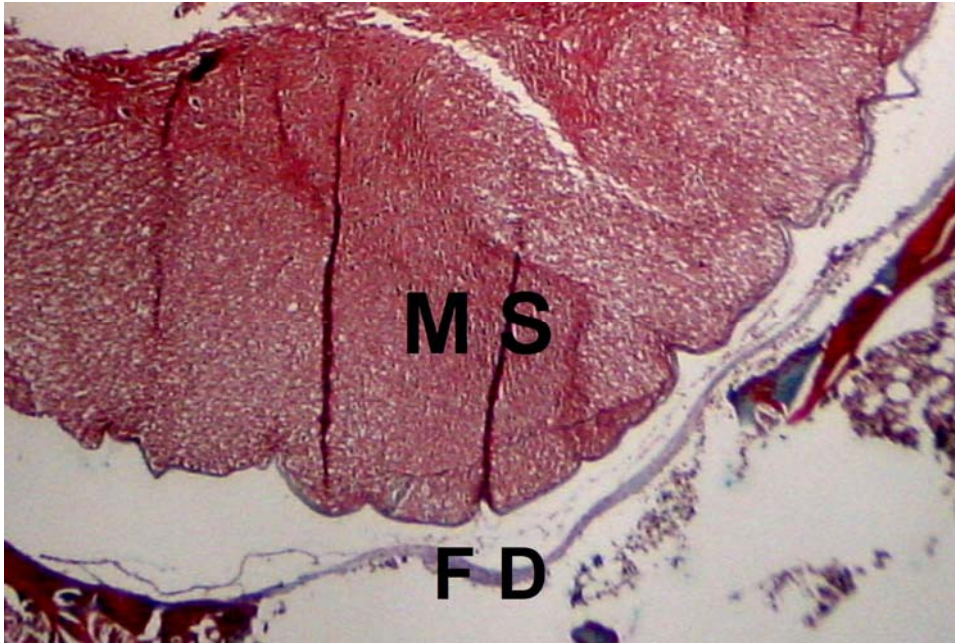


Şekil 6: Kontrol ve tedavi gruplarına ait histopatolojik skor sonuçları.

(* $p < 0,05$: Melatonin grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında)



Şekil 7: Kontrol grubuna ait denekte peridural preparatın histolojik görüntüsü. Laminektomi defekti alanının 2/3 ünden fazla alanda fibrozis izlenmekte (FD).Masson trichrome X 100. (MS=Medulla Spinalis, FD=Fibröz Doku)



Şekil 8: Tedavi grubuna ait denekte peridural preparatın histolojik görüntüsü. Duramater üzerinde sadece ince fibröz bantlar mevcut (FD).Masson trichrome X 100. (MS=Medulla Spinalis, FD=Fibröz Doku)

Tablo 1: Grupların ortalama hidroksiprolin, TGF β -1 ve fibrozis değerleri.

	Hidroksiprolin(mg/g)	TGF β-1 (pg/dl)	Fibrozis skoru
Grup1 (Kontrol) (n=12)	4.1 \pm 1.3	683 \pm 210	2.4 \pm 0.7
Grup 2 (Oktreotid) (n=12)	3.4 \pm 1.1	441 \pm 216	2.0 \pm 0.6
Grup 3 (Melatonin) (n=12)	3.0 \pm 0.9	486 \pm 335	1.0 \pm 0.2

6. TARTIŞMA

Lomber spinal cerrahinin en sık komplikasyonlarından biri olan ve ameliyat sonrası dönemde ortaya çıkan peridural fibrozis (laminektomi membran), operasyon sırasında açılan peridural mesafeye birlikte sinir köklerinin fibroblastik invazyonudur (15,20,61).

Peridural fibrozis, laminektomi sonrası duramaterin veya sinir köklerinin yada her ikisinin traksiyonu sonucu gelişebilir (74,158) ve bu oluşan fibröz yapı bel ağrısı veya pseudoradiküler ağrıya neden olur (15,88). Başarısız bel sendromunda görülen tekrarlayan ağrı ve peridural fibrozis arasında direkt ilişki olabilir (132) ve bu skar dokusunun ortadan kaldırılması ağrıyı önemli ölçüde azaltabilir (15). Diğer yandan, radyolojik bulguların tekrarlayan ağrıların ağırlık kazandığı klinik semptomlarla ilişkisini gösteren çalışmalar da mevcuttur (115). Peridural mesafede gelişen skar dokusu radiküler semptomlara neden olması yanı sıra, sonradan gerekebilecek bir ameliyat sırasında intraspinal yapıların diseksiyonunu da çok zorlaştırmaktadır (68).

Peridural fibrozisin formasyonu doğal iyileşme sürecinin bir parçasıdır. Oluşmasında, lomber processus spinosus ve laminanın alındığı yerdeki kas dokusu orjinli fibroblastlar rol oynar. Yoğun bir doku formasyonu, processus spinosus ve laminaya komşu kasın iyileşmesi için gereklidir. Canalis vertebralis cerrahi olarak açılıp ligamentum flavum rezeke edilince fibroblastlar epidural mesafeye doğru göç ederler. Böylece omurganın kemik yapılarına komşu kasların iyileşirken gelişen doğal reaksiyonu sonucu epidural mesafenin fibrozisi ve yapışıklığı ortaya çıkar. (42)

Spinal cerrahinin büyük bir sorunu olan peridural fibrozisi önlemek amacıyla çeşitli cerrahi teknikler ve tedavi şekilleri denenmektedir. Küçük insizyon ve kas disseksiyonuyla minimal invaziv cerrahinin peridural fibrozisi azalttığı kabul görmektedir. Cerrahide sınırlı manüplasyon ve etkili hemostazın da peridural fibrozisi önleyebildiği rapor edilmiştir (150). İlk defa yağ greftleri lomber diskektomiden sonra peridural fibrozisi önlemede tedavi amacıyla kullanılmıştır (93,94). Bunun yanı sıra yağ greftinin peridural fibrozisi önleyememesine rağmen dural adhezyonu önlediği de iddia edilmiştir (45,77).

Yabancı madde ve toksinleri ortadan kaldırmak amacıyla epidural mesafenin lavajı bu bölgede peridural fibrozisi önlemede etkilidir. Eldiven pudrası ve sponjların pamuk lifleri fibrotik reaksiyonu arttırabilir (57). Steroid ve nonsteroid antienflamatuar ilaçlar ise peridural fibrozisi azaltır (54,56,100). Hemostatik ajanlar (23) ve mekanik bariyerler peridural fibrozisi önlemede denenmiş ve iyi sonuçlar elde edilmiştir. Başka bir çalışmada peridural mesafenin CO₂ lazerle disseksiyonunun bu alanda fibrozis gelişmesini azalttığı bildirilmiştir (29).

Ameliyat sonrası gelişebilen fibröz dokuyu önleyebilmek için benzer çalışmalarda deneysel modeller oluşturarak dakron, vikril mesh, polietilen oksit/polibutilen terephthalate, polilaktik asid, silastik, sodyum hyaluronat ve değişik membranlar denenmiştir, fakat çalışmalar pozitif sonuçlar için yeterince gelişmemiş ve bu çalışmaların hiçbirinde klinik olarak olumlu etkileri gösterilmemiştir (105,111,140).

Büyüme faktörleri, yara iyileşmesinde önemli mediatör role sahiptir. Bunlar TGF- β (44), EGF (75), FGF (47), PDGF (134), ve İGF (111) özellikle önemlidir. Bir somatostatin analogu olan oktreotid, siklik 14-aminoasit peptid yapısında olup, ön hipofizden büyüme hormonu, thyrotropin, prolaktin ve adrenokortikotropin'in salınımını inhibe eder. Ayrıca hipofiz dışında; pankreasdan glukagon ve insülin, parietal hücrelerden asit, intestinal epitel hücrelerinden de elektrolitlerin sekresyonunu önler. Oktreotid, sentetik oktapeptidtir ve yapısı ile aktivitesi doğal hormon somastatine benzer fakat yarılanma ömrü (90 dakika) ve etki süresi (8 saat) somatostatinden önemli derecede uzundur (49,113,70).

Birçok çalışmada antioksidan, antiproliferatif, antiödem, antiadhezif ve serbest radikal temizleyici etkileri gösterilen oktreotidin (123), fibrozisin gelişiminde rol oynayan TGF- β_1 'i inhibe ettiği (142) ve fibrozisin en önemli göstergelerinden olan hidroksprolin düzeyini de etkilediği bilinmektedir (60,97). Ancak, deneysel peridural fibrosis modeli oluşturarak oktreotidin etkilerinin araştırıldığı çalışmalara da literatürde rastlayamadık.

TGF- β_1 , makrofajlara benzer şekilde fibroblastlar ve imflamatuvar hücreler için potent kemotaktik bir ajandır. Williams ve arkadaşları (159) eksojen TGF- β_1 'in adhezyon formasyonunu hızlandırdığını göstermişlerdir. Ayrıca, TGF- β_1 'in birçok dokunun fibrotik hastalığında fibrozisi arttırarak anahtar rol oynadığı gösterilmiştir. Ahmed el-Gamal (37) akciğer allogreftlerinde TGF- β_1 'in özellikle kollajen sentezini arttırmak yoluyla fibrozisdeki katkısını göstermiş ve Ghellai (44), ratlarda oluşturduğu deneysel peritonit modelinde peritoneal fibrozis gelişen deneklerin periton dokusu ve periton sıvısında artmış TGF- β_1 düzeylerinin

patogenezde rolünü vurgulamıştır. Benzer çalışmalarda karaciğer patolojilerinde (104,146) ve intestinal hastalıklarda (144,154) oktreotidin antifibrozis etkisi vurgulanmıştır. Çalışmamızda, laminektomi sonrası tedavi uygulanmayan kontrol grubunda serum TGF- β 1 düzeylerinin yüksek bulunması da bu sonuçları destekledi.

Bazı benzer çalışmalarda da hem TGF- β 1'in fibrozisle birlikte yüksek düzeyleri, hem de fibroz dokü gelişiminin TGF- β 1 baskılanması yolu ile önlenebileceği gösterilmiştir. Bu yönde yapılan çalışmalarda; Lin (82) eksojen TGF- β 1'in pulmoner fibrozisi arttırdığını ve bir TGF- β 1 inhibitörü olan λ -carrageenan'ın bu fibrozisi önemli oranda engellediğini göstermiştir. Yine, Wengrover (156) ratlarda yaptığı başka bir deneysel çalışmada kaptopirilin kalın barsak fibrozisini TGF- β 1'i inhibe ederek önlediğini göstermişlerdir. Oktreotid'in ratlarda oluşturulan deneysel modelde intraabdominal adhezyonu ve periton dokusunda myeloperoksidaz düzeyini azalttığı gösterilmiş ve bu etkinin nötrofil infiltrasyonunu inhibe etmesine bağlı olabileceği bildirilmiştir (2). Benzer şekilde Kaygusuz ve ark (66) ratlardaki korozif özefagus yanıklarında oktreotidin kollajen sentezini ve fibrozisi önleyerek özefagus duvarının kalınlaşmasını ve yapışıklıkları önlediğini gösterdi. Çalışmamızda, oktreotid uygulanan grupta serum TGF- β 1 düzeyleri anlamlı düzeyde düşmüştü. Histopatolojik olarak peridural fibrozisin -her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamakla birlikte- önlenmesinde bu düşüşün katkısı olduğunu düşünüyoruz.

Veriler, yara iyileşmesinde oktreotidin büyüme faktörleri üzerinde inhibitör etkisinin kollajen formasyonu ya da organizasyon evresinde, yani geç

evrelerinde etkili olabileceğini gösterir. Ayrıca oktreotid'in plazminojen aktivatör inhibitör etkisi de fibrozisi önlemede rol oynar (149,157). Mozell ve ark (102) somatostatin ve oktreotidin tropik hormonları inhibe ederek antiproliferatif etkisini birkaç mekanizmayla açıklamıştır. Bunlar; ribozom ve protein sentezinin, DNA sentezi ve hücre replikasyonunun, anjiogenezisin ve neovaskülarizasyonun supresyonudur. Yara iyileşmesi ve adhezyon formasyonu benzer yollarla olduğundan bu büyüme faktörlerinin fonksiyonları adhezyon formasyonunu etkileyebilir. Teorik olarak oktreotid bu fonksiyonları sayesinde tıpkı tümör büyümesini inhibe edebildiği gibi yara iyileşmesini de bozabilir ve geciktirebilir (159). Oktreotid, ayrıca direkt olarak anjiogenezisle sonuçlanan olaylar zincirini de inhibe edebilir. Alternatif olarak oktreotid'in antiproliferatif etkisi sekrete edilen GH, IGF-I veya büyümeyle ilgili sekrete edilen diğer hormonları inhibe etmesiyle açıklanabilir.

Hücrelerin proliferasyonunun aktivasyonunu içeren mekanizmanın işleyişi çok komplekstir ve tamamen anlaşılammıştır (24,59,166). Adhezyon formasyonunda doku inflamasyonu, fibrin organizasyonu, kollajen formasyonu, maturasyonu ve adhezyon formasyonu basamakları birbirini izler (99,122). Bu basamaklarda adhezyonu artırıcı çeşitli faktörler rol oynayabilir. İnjury, inflamatuvar, endotelial ve mezotelial hücrelerden plazminojen aktivatör inhibitörler 1 ve 2'nin depresyonuyla sonuçlanır (158). Fibrinolitik etkisi olan ilaçlar adhezyon formasyonunu fibrin organizasyon fazında etkileyebilirler. Yine steroid gibi antiinflamatuvar ilaçlar daha sonraki evrelerde etkili olup kollajen formasyonunu etkileyebilirler.

Somatostatinin ayrıca antiinflamatuvar etkilere sahip olduğu da bilinmektedir (92). Bjorling (17), somatostatinin mesane infeksiyonlarında özellikle histamin ve prostoglandinlerin salınımını azaltarak antiinflamatuvar etkisini göstermiştir. Somatostatinin 5-lipooksijenaz enziminin fonksiyonu üzerine etkileri tam açıklanabilmiş değildir fakat somatostatinin antiinflamatuvar etkisinin önemli bir mekanizmasının 5-lipoeygenase inhibisyonu ve böylece lökotrienlerin artmasını engellemekle olduğu kabul görüyor. Oktreotid, rat gastrik mukozasındaki lökotrienlerin artışını 5-lipooksijenaz'ı baskılayarak önemli derecede azaltır. Ayrıca somatostatin lipooksijenaz bağımlı araşidonik asit metabolizmasını da bu yolla etkiler (64). Oktreotidin fibrozis üzerindeki önleyici etkisinde bu antiinflamatuvar etkisinin de büyük ölçüde katkısı olduğunu düşünüyoruz.

Rauca (123), somatostatinin antiiskemik özelliğini orta serebral arter oklüzyonundan sonra gelişen fokal serebral iskemiye belirgin oranda önlediğini bularak göstermiştir. Benzer sonuçları Kusterer (73) de yayınlamış ve hipoksik iskemik karaciğer dokusunun injurisinde somatostatinin LDH ve GLDH düzeylerini düşürdüğünü, yani antiiskemik, antioksidan etkisini vurgulamıştır.

Oktreotidin diğer bazı büyüme faktörleri üzerine baskılayıcı özellikleri de araştırılmıştır. Bu yönde yapılan çalışmalara Grant ve ark. (48) oktreotid'in retina endotel hücrelerinde IGF-1 ve b-FGF stimüle faktörü inhibe ettiğini gösterdiği ve yine oktreotidin karsinoma, düz kas hücreleri ve fibroblastların proliferasyonunu da inhibe ettiği gösterildiği çalışmalar örnek teşkil eder (113,142).

Oktreotid, fibrozisi engellemeye yönelik deneysel çalışma örneklerine baktığımızda, peridural mesafeye yönelik daha önce bir çalışma yapılmış olmamakla birlikte, diğer dokulardaki fibrozisi önlemeye yönelik uygulanan dozun 10-20 µgr/kg/gün olduğunu görmekteyiz (2,12,66). Çalışmamızda dozu 30 µgr/kg/gün olarak uyguladık. Bulgularımız oktreotidin peridural fibrozis formasyonunu önlemeye katkısı olduğunu gösterdi. Fakat bu sınırlayıcı etki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Bu sonucun mekanizmaları arasında fibrinolizisin veya adezyon formasyonunun erken dönem mediatörlerinin yetersiz blokajı rol oynamış olabilir.

Gl. pinealeden salgılanan melatoninin, son yıllarda, çok etkin bir serbest radikal temizleyicisi olarak çeşitli oksidatif patolojilerde koruyucu etkilerinin olduğu, antioksidatif enzimlerden glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz ve süperoksit dismutazı aktive, prooksidatif enzimlerden nitrik oksit sentetazı inhibe ettiği ve lipid peroksidasyonunun etkilerini önemli derecede azalttığı rapor edilmiştir (148).

Melatoninin antioksidan etkilerini gösteren çalışmalar dışında, histopatolojik, immünohistokimyasal ve elektron mikroskobu yöntemi ile doku düzeyinde fibrozise karşı olumlu etkilerinin olduğunu destekleyen çalışmalar da vardır. Melatoninin akciğer, nöral doku, böbrek, kalp, gastrointestinal sistem ve gözde oksidan hasara karşı koruyucu etkileri deneysel olarak gösterilmiştir (1, 6,15,38,71,95,107,108,147,148,165).

Kuş ve ark. (71), CCl₄ toksisitesine bağlı karaciğer hasarında melatoninin fibrozis gelişmesine karşı engellediğini, yine Ha ve ark. (52), ratlarda yaptığı

deneysel çalışmada, eksojen melatoninin renal dokuda lipid peroksidasyonunu önleyerek diabetik nefropati gelişimini engellediğini, ancak bunun yanında fibrozise karşı bu sınırlayıcı etkide melatoninin TGF- β_1 'i inhibe edici etkisinin de katkısı olduğunu gösterdi.

Diğer yandan, melatonin eksikliğinin birçok yerde fibröz doku gelişimine neden olduğu bilinmektedir. Serotonin antagonisti metiserjit, pineal fonksiyonları bozup retroperitoneal fibrozis yaptığı (32), pinealektomi sonrası abdominal kavitede fibröz doku formasyonunu arttırdığı (101), benzer şekilde eksojen melatonin injeksiyonunun pinealektominin indüklediği kollajen yapıdaki artışı düzeltebildiği (34) rapor edilmiştir. Mohamed, melatonin eksikliğinin TGF- β_1 in artması sonucu fibroz doku artışına ve pseudo artrozlara neden olabileceğini iddia etmiştir (101). Çalışmamızda, melatonin uygulanan grupta serum TGF- β_1 düzeyleri kontrol grubundaki ratların serum TGF- β_1 düzeyleri ile karşılaştırıldığında tıpkı hidroksprolin düzeylerindeki gibi anlamlı olarak düşmüştü. Ayrıca, yine melatonin grubunda benzer çalışmalarını destekler yönde fibröz doku gelişimi de anlamlı düzeylerde önlenmişti ($p<0,05$).

Melatoninin fibrozisi tam olarak hangi mekanizmayla sınırlayabildiği çok net değildir. Fakat büyük ihtimalle doku hasarını azaltması ve erken dönemde inflamasyonu önlemesine bağlıdır. Ayrıca melatonin serbest oksijen radikalleri ve reaktif nitrojen ürünlerinin artmasını engelleyerek ya da bunların başlattığı enflamasyon reaksiyonunu azaltarak etkili olur (127,133). Yine melatoninin dokudaki SOD, katalaz, GSH-Px enzimlerini etkileyerek, doku MDA düzeylerini düşürerek yaptığı antioksidan etkinin fibrozisi sınırlayıcı etkisine katkısı vardır

(110). Melatoninin fibrozis önleyici etkisi bir başka çalışmada, akciğerde oluşturulan fibrozis modelinde nitrit ve nitrat düzeylerini düşürmesine bağlanarak ayrı bir mekanizmayla açıklanmıştır (127). Çalışmamızda antioksidan sistemin parametreleri yer almadı. Ancak, melatoninin bilinen antioksidan sistemin değişik enzimlerini etkileme ve lipid peroksidasyonunu engelleme fonksiyonlarının da sonuçlara katkısı olduğunu düşünmekteyiz.

Melatoninin, oluşturulan benzer deneysel modellerde değişik dokularda fibrozisi önlemek amacıyla kullanıldığı çalışmalar incelendiğinde, uygulanan dozun 4-25 mg/kg/gün olduğu görülür (6,60,71,162). Çalışmamızda 7,5 mg/kg/gün dozunda uyguladık. Kullandığımız melatonin dozu peridural fibrozisi anlamlı düzeylerde önlemeye yetmişti.

Kollajen, yara iyileşmesinin her aşamasında önemli rol oynar ve oluşan dokuda düzenleyici ve sağlamlaştırıcı fonksiyonu vardır (27). Yara iyileşirken kollajen içinde hidrokisprolin hemen ortaya çıkar ve hızla artar (31). Miktarı, adhezyonun şiddetiyle doğru orantılıdır (12,13,35). Çalışmamızda, kollajen sentezi ve yara iyileşmesinin önemli bir parametresi olan dokudaki hidrokisprolin düzeylerini araştırdık. Baykal (13) oktreotid'in postoperatif peritoneal fibrozisi önlediğini ve hidrokisprolin düzeyindeki düşüşü göstermiştir. Baykal'ın çalışmasında hidrokisprolin düzeyi oktreotid gruplarında kontrol grubuna göre az olmasına rağmen 5. ve 14. günlerde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (13). Bunu destekleyen benzer 2 çalışma daha mevcuttur (98,161). Colak ve ark. (29) deneysel modellerde peridural fibrozisi önlemek için CO₂ laser kullanmış, gelişen fibröz dokudaki hidrokisprolin düzeylerinde düşüş bulmuştur. Çalışmamızda,

oktreotid uyguladığımız grupta hidroksiprolin düzeyleri düşüktü fakat fibrozisin histopatolojik skor puanlarında olduğu gibi bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Benzer şekilde, fibröz doku hidroksiprolin düzeylerindeki artışın melatonin tarafından önlenebildiği de bazı çalışmalarda gösterilmiştir (162). Çalışma sonuçlarımızda, melatonin uygulanan grupta fibröz dokudaki hidroksiprolin miktarları azalmıştı ve bu azalma istatistiksel olarak da anlamlı orandaydı ($p<0,05$).

Sonuç olarak; laminektomi sonrası gelişen peridural fibrozisi önlemek amacıyla kullanılan melatonin ve oktreotidin, bu formasyonu önlemede olumlu etkileri gözlemlendi. Fibröz doku gelişmesinde etkili bir faktör olan TGF- β_1 düzeylerini her ikisi de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaltırken, 6 haftalık sürecin sonunda histopatolojik skorlara ve hidroksiprolin düzeylerine bakıldığında bu sınırlayıcı etki sadece melatonin açısından anlamlıydı. Oktreotid hidroksiprolin düzeylerini ve fibrozis derecesini gösteren skorları düşürmüştü ancak bu önleyici etki istatistiksel olarak anlamlı oranlarda değildi.

7. KAYNAKLAR

- 1) Abe M, Reiter RJ, Hara M, et al. (1994). Inhibitory effect of melatonin on cataract formation in new born rats: evidence for an antioxidative role for melatonin. *J Pineal Res* 17: 94-99.
- 2) Alatas E, Gunal O, Alatas O, Colak O. (2000). Octreotide prevents postoperative adhesion formation by suppressing peritoneal myeloperoxidase activity. *Hepatogastroenterology* 47(34):1034-1036.
- 3) Arendt J, Skene DJ, Middleton B, et al. (1997). Efficacy of melatonin treatment in jet lag, shift work and blindness. *J Biol Rhythms* 12: 604-612.
- 4) Argyriou A, Prast H, Philippu A. (1998). Melatonin facilitates short-term memory. *Eur J Pharmacol* 349: 159-165.
- 5) Arnold PB, Green CW, Foresman PA, et al. (2000). Evaluation of resorbable barriers for preventing surgical adhesions. *Fertil Steril* 73: 157-161.
- 6) Arslan SO, Zerim M, Vural H, Coskun A. (2002). The effect of melatonin on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *J Pineal Res* 32: 21-25.
- 7) Ayar A, Kutlu S, Yilmaz B, Kelestimur H. (2001). Melatonin inhibits spontaneous and oxytocin-induced contractions of rat myometrium in vitro. *Neuro Endocrinol Lett* 22(3):199-207.
- 8) Bakhotmah MA. (1996). Successful control of external biliary fistula by using SMS 201-995 in a child. *HPB Surg* 9 (3): 183-184.
- 9) Barbera J, Gonzalez J, Esquerdo J, et al. (1978). Prophylaxis of the laminectomy membrane. An experimental study in dogs. *J Neurosurg* 49:419-424.
- 10) Bauer W, Briner U, Doepfner W, Haller R, Huguenin R, Marbach P, et all. (1982). SMS 201-995: A very potent and selective octopeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Sci*; 31 (11):1133-1140.
- 11) Baydas G, Kutlu S, Naziroglu M, Canpolat S, Sandal S, Ozcan M, Kelestimur H. (2003). Inhibitory effects of melatonin on neural lipid peroxidation induced by intracerebroventricularly administered homocysteine. *J Pineal Res.* 34(1):36-39.
- 12) Baykal A, Onat D, Rasa K, Renda N, Sayek I. (1997). Effects of polyglycolic acid and polypropylene meshes on postoperative adhesion formation in mice. *World J Surg* 21:579-583.
- 13) Baykal A, Ozdemir A, Renda N, Korkmaz A, Sayek I. (2000). The effect of octreotide on postoperative adhesion formation. *Can J Surg* 43(1):43-47.
- 14) Beechey-Newman N. (1993). Controlled trial of high-dose octreotide in treatment of acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 38 (4): 644-647.
- 15) Benoist M, Ficat C, Baraf P, Cauchoix J. (1980). Postoperative lumbar epiduroarachnoiditis: diagnostic and therapeutic aspects. *Spine* 5:432-436
- 16) Beyer CF, Hill JM, Kaufman HE. (1989). Antivirals and interferons. *Ophthalmol Clinics of North America* 2 (1): 51-63.
- 17) Bjorling DE, Saban MR, Saban R. (1997). Effect of octreotide, a somatostatine analogue, on release of inflamtorry mediators from isolated guinea pig blader. *J Urol* 158: 258-264.

- 18) Blauer KL, Collins RL. (1988). The effect of intraperitoneal progesterone on postoperative adhesion formation in rabbits. *Fertil Steril* 49: 144–149.
- 19) Boot DA, Hughes SP: The prevention of adhesions after laminectomy. (1987). Adverse results of Zenoderm implantations into laminectomy sites in rabbits. *Clin Orthop* 215:296–302.
- 20) Boyers SP, Diamond MP, DeCherney AH. (1988). Reduction of postoperative pelvic adhesions in the rabbit with Gore-Tex surgical membrane. *Fertil Steril* 49:1066–1070.
- 21) Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, et al. (1973). Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science*; 179 (68): 77-79.
- 22) Buckenmaier CC III, Pusateri AE, Harris RA, et al. (1999). Comparison of antiadhesive treatments using an objective rat model. *Am Surg* 65:274–282.
- 23) Burton CV, Kirkaldy-Willis WH, Yong-Hing K, Heithoff KB. (1981). Causes of failure, of surgery on the lumbar spine. *Clin Orthop* 157: 191-199.
- 24) Campbell SL, Khosravi-Far R, Rossman KL, Clark JG, Der CJ. (1998). Increasing complexity of Ras signaling. *Oncogene* 17:1395–1413.
- 25) Cardinali DP, Glombek DA, Rosenstein RE, et al. (1997). Melatonin site and mechanisms of action: single or multiple. *J Pineal Res*; 23: 32-39.
- 26) Chen F, O' Dorisio MS, Herman G, Hayes J, Malarkey WB, O' Dorisio TM. (1993). Mechanisms of action of long-acting analogs of somatostatin. *Regul Pept* 44 (3): 285-295.
- 27) Christensen H, Chemnitz J, Christensen BC, Oxlund H. (1995). Collagen structural organization of healing colonic anastomoses and the effect of growth hormone treatment. *Dis Colon Rectum* 38(11):1200-1205.
- 28) Cofer KF, Himebaugh KS, Gauvin JM, et al. (1994). Inhibition of adhesion reformation in the rabbit model by meclofenamate: an inhibitor of both prostaglandin and leukotriene production. *Fertil Steril* 62:1262–1265.
- 29) Colak A, Bavbek M, Aydin NE, et al. (1996). Effect of CO₂ laser on spinal epidural fibrosis. *Acta Neurochir* 138:162–166.
- 30) Corey SJ, Burkhardt AL, Bölen JB, Geahlen RL, Tkatch LS, Tweardy DJ. (1994). Granulocyte colony-stimulating factor receptor signaling involves the formation of a three-component complex with Lyn and Syk protein-tyrosine kinases. *Proc Natl Acad Sci USA* 91 (11): 4683-4687.
- 31) Cronin K, Jakson DS, Dumphy JE. (1968). Changing bursting strength and collagen content of the healing colon. *Surg Gynecol Obstet* 126:747-753.
- 32) Cunnane SC, Manku MS, Horrobin DF. (1979). The pineal and regulation of fibrosis: pinealectomy as a model of primary biliary cirrhosis: roles of melatonin and prostoglandins in fibrosis and regulation of T lymphocytes. *Med Hypotheses* 5: 403-414.
- 33) DiFazio FA, Nichols JB, Pope MH, Frymoyer JW. (1995). The use of expanded polytetrafluoroethylene as an interpositional membrane after lumbar laminectomy. *Spine* 20:986-991.

- 34) Drobnik J, Dabrowski R. (1996). Melatonin supresses the pinealectomy-induced elevation of collagen content in a wound. *Cytobius* 85: 51-88.
- 35) Dunphy, J.E., Uduha, K.N. (1955). Chemical and histochemical sequences in. the normal healing of wounds. *N. Engl. J. Med* 253:847-851.
- 36) Ebadi M, Govitrapong P, Phansuwan-Pujito P, et al. (1998). Pineal opioid receptors and analgesic action of melatonin. *J Pineal Res* 24: 193-200.
- 37) El-Gamel A, Sim E, Hasleton P, Hutchinson J, Yonan N, Egan J, Campbell C, Rahman A, Sheldon S, Deiraniya A, Hutchinson IV. (1999). Transforming growth factor beta (TGF-beta) and obliterative bronchiolitis following pulmonary transplantation. *J Heart Lung Transplant* 18(9): 828-837.
- 38) Erol FS, Topsakal C, Ozveren MF, Kaplan M, Ilhan N, Ozercan IH, Yildiz OG. (2004). Protective effects of melatonin and vitamin E in brain damage due to gamma radiation. An experimental study, *Neurosurg Rev* 27(1): 65-69.
- 39) Fawcett DW, Jenesh RP. Pineal gland. In: Bloom M, Fawcett DW, Eds. *Concise Histology*. New York, Chapman & Hall International Thomson Publishing; 1977; 164-171.
- 40) Foulkes GD, Robinson JS. (1990). Intraoperative dexamethasone irrigation in lumbar microdiscectomy. *Clinal Orthopaedics and Related Research*. Spine: 224-228.
- 41) Frymoyer JW. (1988). Back pain and siatica. *N Engl J Med* 318: 291-300.
- 42) Geisler FH. Prevention of peridural fibrosis. (1999). *Current methodologies*. *Neurol Res* 21: 9-22.
- 43) Gerszten PC, Moossy JJ, Bahri S, et al. (1999). Inhibition of peridural fibrosis after laminectomy using low-dose external beam radiation in a rat model. *Neurosurgery* 44:597-603.
- 44) Ghellai AM, Stucchi AF, Chegini N, Ma C, Andry CD, Kaseta JM, Burns JW, Skinner KC, Becker JM. (2000). Role of transforming growth factor beta-1 in peritonitis-induced adhesions. *J Gastrointest Surg* 4(3): 316-323.
- 45) Gill GG, Sakovich L, Thompson E. (1979). Pedicle fat grafts for the prevention of scar formation after laminectomy. An experimental study in dogs. *Spine* 4:176-186.
- 46) Glaser BM, Michels RG, Kuppermann BD, Sjaarda RN, Pena RA. (1992). Transforming growth factor for the treatment of full thickness macular holes. *Ophthalmol* 99 (7): 1162-1172.
- 47) Gospodarowicz D, Neufeld G, Schweigerer L. (1987). Fibroblast growth factor: structural and biological properties. *J Cell Physiol Suppl* 5:15-26.
- 48) Grant MB, Caballero S, Millard WJ. (1993). Inhibition of IGF-I and b-FGF stimulated growth of human retinal endothelial cells by the somatostatin analogue, octreotide: a potential treatment for ocular neovascularization. *Regul Pept* 20: 267-278
- 49) Guillemin R. (1993). Somatostatin: The Early Days. *Digestion*; 54 (1):3-6.
- 50) Günal Aİ, Işık A, Çeliker H, Eren O, Çelebi H, Günal SY. (1996). Short term reduction of left ventricular mass in primary hypertrophic cardiomyopathy by octreotide injection. *Heart*; 76: 418-421.
- 51) Gyr KE, Meier R. (1992). Pharmacodynamic effects of sandostatin in the gastrointestinal tract. *Metabolism* 41 (9): 17-21.

- 52) Ha h, Yu MR, Kim KH. (1999). Melatonin and taurine reduce early glomerulopathy in diabetic rats. *Free Radic Biol Med* 26(7-8): 944-950.
- 53) Halliwell B, Arouma I. (1991). DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Lett* 281: 9-19.
- 54) He Y, Revel M, Loty BA. (1995). A quantitative model of post-laminectomy scar formation effects of a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Spine* 20: 557-563.
- 55) Hellebrekers BWJ, Trimbos-Kemper GCM, van Blitterswijk CA, et al. (2000). Effects of five different barrier materials on postsurgical adhesion formation in the rat. *Hum Reprod* 15:1358–1363.
- 56) Hinton JL Jr, Warejcka DJ, Mei Y, McLendon RE, Laurencin C, Lucas PA, Robinson JS Jr. (1995). Inhibition of epidural scar formation after lumbar laminectomy in the rat. *Spine* 20:564-570.
- 57) Hoyland JA, Freemont AJ, Denton J, Thomas AM, McMillan JJ, Jayson MI. (1988). Retained surgical swab debris in post-laminectomy arachnoiditis and peridural fibrosis. *J Bone Joint Surg Br* 70(4): 659-662
- 58) Ianas O, Olinescu R, Badescu I. (1991). Melatonin involvement in oxidative processes. *Endocrinologie* 29: 147-153.
- 59) Imai Y, Clemmons DR. (1999). Roles of phosphatidylinositol 3-kinase and mitogen-activated protein kinase pathways in stimulation of vascular smooth muscle cell migration and deoxyribonucleic acid synthesis by insulin-like growth factor-I. *Endocrinology* 140:4228–4235
- 60) Izbicki G, Segel MJ, Christensen TG, Conner MW, Breuer R. (2002). Time course of bleomycin-induced lung fibrosis. *Int J Exp Pathol* 83: 111-119.
- 61) Jacobs JP, Iyer RS, Weston JS, et all. (1996). Expanded PTFE membrane to prevent cardiac injury during re sternotomy for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 62:1778–1782.
- 62) Jacobs RR, McClain O, Neff J. (1980). Control of postlaminectomy scar formation: an experimental and clinical study. *Spine* 5: 220-229
- 63) Kandarakis AS, Page C, Kaufman H. (1984). The effect of epidermal growth factor on epithelial healing after penetrating keratoplasty in human eyes. *Am J Ophthalmol* 98 (4): 411-415.
- 64) Karmeli F, Eliakim R, Okon R, Rachmilewitz D. (1994). Somatostatin effectively prevents ethanol- and NSAID-induced gastric mucosal damage in rats . *Dig Dis Sci* 39:617-625.
- 65) Kavakli A, Sahna E, Parlakpinar H, Yahsi S, Ogeturk M, Acet A. (2004). The effects of melatonin on focal cerebral ischemia-reperfusion model. *Saudi Med J* 25(11):1751-1752.
- 66) Kaygusuz I, Celik O, Ozkaya O O, Yalcin S, Keles E, Cetinkaya T. (2001). Effects of interferon-alpha-2b and octreotide on healing of esophageal corrosive burns. *Laryngoscope*. 111:1999-2004.
- 67) Kilic E, Ozdemir YG, Bolay H, Kelestimur H, Dalkara T. (1999). Pinealectomy aggravates and melatonin administration attenuates brain damage in focal ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 19(5):511-516.

- 68) Kitano T, Zerwekh JE, Edwards ML, Usui Y, MD. (1991). Viscous carboksymethylcellulose in the prevention of epidural scar formation. *Spine* 16 (5): 820-823.
- 69) Klein DC. The mammalian melatonin rhyth-generating system. (1993). In: Weterberg L, Ed. *Light and Biological Rhythms in Man, Neuroscience*, Oxford, Pergamon Press; 55-63.
- 70) Kraenzlin ME, Wood SM, Neufeld M, Adrian TE, Bloom SR. (1985). Effect of long acting somatostatin analogs SMS 201-995 on but hormone secretion in normal subjects. *Experienta* 41 (6): 738-740.
- 71) Kus I, Ogeturk M, Oner H, Sahin S, Yekeler H, Sarsilmaz M. (2005). Protective effects of melatonin against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats: a light microscopic and biochemical study. *Cell Biochem Funct* 23(3):169-174.
- 72) Kus I, Sarsilmaz M, Colakoglu N, Kukne A, Ozen OA, Yilmaz B, Kelestimur H. (2004). Pinealectomy increases and exogenous melatonin decreases leptin production in rat anterior pituitary cells: an immunohistochemical study *Physiol Res* 53(4):403-408.
- 73) Kusterer K, Blöchle C, Konrad T, Palitzsch KD, Henning K. (1993). Rat liver injury induced by hypoxic ischemia and reperfusion: protective action by somatostatin and two derivates. *Regulatory Peptides* 44: 251-256.
- 74) La Rocca H, Macnab I. (1974). The laminectomy membrane: studies in its evolution, characteristics, effects and prophylaxis in dogs. *J Bone Joint Surg* 56-B:545-550.
- 75) Laato M, Niinikoski J, Lebel L, Gerdin B. (1986). Stimulation of wound healing by epidermal growth factor. A dose-dependent effect. *Ann Surg* 203(4):379-81
- 76) Law JD, Ralfh AW. (1978). Reoperation after lumbar intervertebral disc surgery. *J Neurosurg* 48: 259-263.
- 77) Lee CK, AlexanderH. (1984). Prevention of postlaminectomy scar formation. *Spine* 9:305-312.
- 78) Lee HM, Yang KH, Han DY, Kim NH. (1990). An experimental study on prevention of postlaminectomy scar formation. *Yonsei Med J* 31:359-366.
- 79) Lee P, Shiu SY, Chow PH, Pang SF. (1995). Regional and diurnal studies of melatonin and melatonin binding sites in the duck gastrointestinal tract. *Biol Signals* 4: 212-224.
- 80) Lemaire M, Azria M, Dannecker R, Marbach P, Schweitzer A, Maurer G. (1989). Disposition of octreotide a new synthetic somatostatin analogues in rats. *Drug Metab Dispos* 17 (6): 699-703.
- 81) Lerner AB, Case JD, Takahashi Y. (1960). Isolation of melatonin and 5 methoxyindole-3-acetic acid from bovine pineal glands. *J Biol Chem* 235: 1992-1997.
- 82) Lin CJ, Yang PC, Hsu MT, Yew FH, Liu TY, Shun CT, Tyan SW, Lee TC. (1998). Induction of pulmonary fibrosis in organ-cultured rat lung by cadmium chloride and transforming growth factor. *Toxicology* 15;127(1-3): 157-166.
- 83) Linder RL, Lerner SE, Wesson DR. (1974). Solvent sniffing: a continuing problem among youth. *J Drug Educ* 4: 469-473.
- 84) Llado A, Sologaistua E, Guimera J, Marin M. (1999). Expanded polytetrafluoroethylene membrane for the prevention of peridural fibrosis after spinal surgery: a clinical study. *Eur Spine J* 8(2):144-150.

- 85) Long DM, Filtzer DL, BenDebba M, Hendler NH. (1988). Features of failed-back syndrome. *J Neurosurg* 69: 61-71.
- 86) Longoni B, Salgo MG, Pryor WA, Marchiafava PL. (1998). Effects of melatonin on lipid peroxidation induced by oxygen radicals. *Life Sci* 62: 853-859.
- 87) Lupoli G, Cascone E, Arlotta F, Vitale G, Celentano L, Salvatore M, et al. (1996). Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of recombinant interferon a-2b and octreotide *Cancer* 78 (5): 1114-1118.
- 88) Macnab I. *Backache*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1990:330.
- 89) Mallo C, Zaidan R, Galy G, et al. (1990). Pharmacokinetics of melatonin in man after intravenous infusion and bolus injection. *Eur J Clin Pharmacol* 38: 297-301.
- 90) Marbach P, Briner U, Lemaire M, Schweitzer A, Terasaki T. (1992). From somatostatin to sandostatin: pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Metabolism* 41 (2): 7-10.
- 91) Martin-Ferrer S. (1989). Failure of autologous fat grafts to prevent postoperative epidural fibrosis in surgery of the lumbar spine. *Neurosurg* 24: 718-721.
- 92) Matucci-Cerinic M, Borrelli F, Generini S, Cantelmo A, Marcucci I, Martelli F, et al. (1995). Somatostatin-induced modulation of inflammation in experimental arthritis. *Arthritis Rheum* 38(11):1687-1693.
- 93) Mayfield FH. (1980). Autologous fat transplants for the protection and repair of the spinal dura. *Clin Neurosurg* 27:349-361.
- 94) Mayfield FH. Complications of laminectomy. (1976). *Clin Neurosurg* 435-439.
- 95) Mayo JC, Sainz RM, Uria H, et al. (1998). Melatonin prevents apoptosis induced by 6-hydroxydopamine in neuronal cells: implications for Parkinson's disease. *J Pineal Res* 179-192.
- 96) Meislin RJ, Wiseman DM, Alexander H, et al. (1990). A biomechanical study of tendon adhesion reduction using a biodegradable barrier in a rabbit model. *J Appl Biomater* 1:13-19.
- 97) Melen-Mucha G, Winczyk K, Pawlikowski M. (1998). Somatostatin analogue octreotide and melatonin inhibit bromodeoxyuridine incorporation into cell nuclei and enhance apoptosis in the transplantable murine colon 38 cancer. *Anticancer Res* 18. 3615-3619.
- 98) Miller SK, Martindale RG, Gao XX, Gadacz TR . (1996). The effects of octreotide on healing of small bowel anastomosis. *Am Surg* 62:733-737
- 99) Milligan DW, Raftery AT. (1974). Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions: a light and electron microscopical study. *Br J Surg* 61; 274-280.
- 100) Minamide A, Tamaki T, Hashizume H, Yoshida M, Kawakami M, Hayashi N. (1998). Effects of steroid and lipopolysaccharide on spontaneous resorption of herniated intervertebral discs. An experimental study in the rabbit. *Spine* 23: 870-876.
- 101) Mohamed EA, Kawahara N. (2002). The role of neurofibromin and melatonin in pathogenesis of pseudoarthrosis after spinal fusion for neurofibromatous scoliosis. *Med Hypotheses* 58(5): 395-398.
- 102) Mozell EJ, Woltering EA, O'Dorisio TM. (1991). Non-endocrine applications of somatostatin and octreotide acetate: facts and flights of fancy. *Dis Mon* 37:751-848.

- 103) Munoz-Hoyos A, Sanchez-Forte M, Molina-Carballo A. (1998). Melatonin's role as an anticonvulsant and neuronal protector: experimental and clinical evidence. *J Child Neurol* 13: 501-509.
- 104) Nakao A, Miike S, Hatznom, et al. (2000). Blockade of transforming growth factor beta/Smad signaling in T cells by overexpression of Smad7 enhances antigen-induced airway inflammation and airway reactivity. *J Exp Med* 192:151-158.
- 105) Nussbaum CE, Mc Donald JV, Baggs RB. (1990). Use of vicryl (polyglactin 910) mesh to limit epidural scar formation after laminectomy. *Neurosurg* 26: 649-654.
- 106) O'Brien JP, Dawson MH, Heard CW, Momberger G, Speck G, Weatherly CR. (1986). Simultaneous combined anterior and posterior fusion. *Clin Orthop* 203: 191-195.
- 107) Ogeturk M, Kus I, Kavakli A, Oner J, Kukner A, Sarsilmaz M. (2005). Reduction of carbon tetrachloride-induced nephropathy by melatonin administration. *Cell Biochem Funct* 23(2):85-92.
- 108) Ogeturk M, Kus I, Kavakli A, Zararsiz I, Ilhan N, Sarsilmaz M. (2004). Effects of melatonin on carbon tetrachloride-induced changes in rat serum. *J Physiol Biochem* 60(3):205-210.
- 109) Ohashi Y, Motokura M, Kinoshita Y, Mano T, Watanabe H, Kinoshita S, et al. (1989). Presence of epidermal growth factor in human tears. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30 (8): 1879-1882.
- 110) Othman AI, El-Missiry MA, Amer MA. (2001). The protective action of melatonin on indomethacin-induced gastric and testicular oxidative stress in rats. *Redox Rep* 6:173-177.
- 111) Özmert E. (1993). Nonsteroidal antiinflammatory ilaçlar, interferon, büyüme faktörleri. *Oküler Farmakoloji ve Uygulamalı Fundus Floressein Anjiyografi Kurs Kitabı. Ankara Oftalmoloji Derneği Akademik Eğitim Programı XIII. Ulusal Oftalmoloji Kursu; Nisan; Marmaris / Muğla: Bildiri özetleri, 257-267.*
- 112) Park YK, Tator CH. (1998). Prevention of arachnoiditis and postoperative tethering of the spinal cord with Gore-Tex surgical membrane: an experimental study with rats. *Neurosurgery* 42:813-824.
- 113) Parmar H, Bogden A, Mollard M, de Rougé B, Phillips RH, Lightman SL. (1989) Somatostatin and somatostatin analogues in oncology. *Cancer Treat Rev* 16:95-115 .
- 114) Patel YC, Murthy KK, Escher EE, Banville D, Spiess J, Srikant CB. (1990). Mechanism of action of somatostatin. An overview of receptor function and studies of the molecular characterization and purification of somatostatin receptor proteins. *Metabolism* 39 (9): 63-69.
- 115) Petrie JL, Ross JS. (1996). Use of Adcon-L to inhibit postoperative peridural fibrosis and related symptoms following lumbar disc surgery: a preliminary report. *Eur Spine J*;5(Suppl 1):10-17.
- 116) Pieri C, Marra M, Marcheselli F, et al. (1994). Melatonin: peroxy radical scavenger more effective than vitamin E. *Life Sci* 55(15): PL 271-6.
- 117) Pless J. (1993). From somatostatin to sandostatin: History and chemistry. *Digestion* 54 (1): 7-8.
- 118) Plöckinger U, Liehr RM, Quabbe HJ. (1993). Octreotide long term treatment of acromegaly: Effect of drug withdrawal on serum growth hormone/insulin- like growth factor-I concentrations and on serum gastrin/24-hour intragastric pH values. *J Clin Endocr Metab* 77 (1): 157-162.

- 119) Pope RM, Leutz A, Ness SA. (1994). C/EBP beta regulation of the tumor necrosis factor alpha gene. *J Clin Invest* 94 (4): 1449- 1455.
- 120) Prelevic GM. (1993). Klinicka primena oktreotida (Sandostatin) u endokrinologiji. *Med Pregl* 46 (9-10): 343-348.
- 121) Quist JJ, Dhert WJ, Meij BP, Visser WJ, Oner FC, Hazewinkel HA, Verbout AJ. (1998). The prevention of peridural adhesions. A comparative long-term histomorphometric study using a biodegradable barrier and a fat graft. *J Bone Joint Surg Br* 80:520-526.
- 122) Rafferty AT. (1976). Regeneration of parietal and visceral peritoneum: an enzyme histochemical study. *J Anat* 121:589-597.
- 123) Rauca C, Schafer K, Hollt V. (1999). Effects of somatostatin, octreotide and cortistatine on ischaemic neuronal damage following permanent middle cerebral artery occlusion in the rat. *Naunyn Schmiedebergs arch Pharmacol* 360: 633-639.
- 124) Reichlin S. (1983). Somatostatin (second of two parts). *N Engl J Med* 309 (25): 1556-1563.
- 125) Reichlin S. (1983). Somatostatin. *N Engl J Med* 309 (24): 1495- 1501.
- 126) Reiter RJ, Leppaluoto J. (1997). Melatonin as a hormone and an antioxidant: implications for organisms at high latitudes. *Int J Circumpolar Health* 56: 4-11.
- 127) Reiter RJ, Tan DX, Manchester L et al. (2003). Melatonin: detoxification of oxygen and nitrogen-based toxic reactants. *Adv Exp Med Biol* 527:539–548.
- 128) Reiter RJ, Trakulrunsi WK, Trakulrunsi C, et al. (1981). Pineal melatonin production: endocrine and age effects. *Melatonin Rhythm System. Int. Symp., Bethesda, Md.,*;143-154
- 129) Reiter RJ. (1991). Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and its physiological interactions. *Endocr Rev* 12: 151-160.
- 130) Reiter RJ. (1996). Functional diversity of the pineal hormone melatonin: its role as an antioxidant. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 104: 10-15.
- 131) Reiter RJ. (1998). Melatonin and human reproduction. *Ann Med* 30: 103-113.
- 132) Robertson JT. (1996). Role of peridural fibrosis in the failed back: a review. *Eur Spine j* 5: 2-6.
- 133) Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM, Antolin I, Herrera F, Martin V, Reiter RJ. (2004). Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J Pineal Res* 36: 1-9.
- 134) Ross R. (1987). Platelet-derived growth factor. *Annu Rev Med* 38: 71-79.
- 135) Rydevik B, Holm S. (1992). Pathophysiology of the Intervertebral Disc and Adjacent Neural Structures In The Spine. Rothman RH, Simeone FA (editörler). W.B Saunders Company. Sayfa 181-227.
- 136) Saltz L, Trochanowski B, Buckley M, Heffernan B, Niedzwiecki D, Tao Y, Kelsen D. Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors. *Cancer*. 1993 Jul 1;72(1): 244-248.
- 137) Siu AW, Reiter RJ, To CH. (1998). The efficacy of vitamin E and melatonin as antioxidants against lipid peroxidation in rat retinal homogenates. *J Pineal Res* 24: 239-244.

- 138) Skinner DC, Malpoux B. (1999). High melatonin concentrations in third ventricular cerebrospinal fluid are not due to Galen vein blood recirculating through the choroid plexus. *Endocrinology* 140: 4399-4405.
- 139) Song W, Lahiri DK. (1997). Melatonin alters the metabolism of the beta-amyloid precursor protein in the neuroendocrine cell line PC12. *J. Mol. Neurosci* 9(2):75-92.
- 140) Songer MN, Ghosh L, Spencer DL. (1990). Effects of sodium hyaluronate on peridural fibrosis after lumbar laminotomy and discectomy. *Spine* 15: 550-554.
- 141) Songer MN, Rauschnig W, Carson EW, Pandit SM. (1995) Analysis of peridural scar formation and prevention after lumbar laminotomy and discectomy in dogs. *Spine* 20: 571-580.
- 142) Spraul CW, Baldysiak-Figiel A, Lang GK, Lang GE. (2002). Octreotide inhibits growth factor-induced bovine choriocapillary endothelial cells in vitro. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240: 227-231.
- 143) Srikant CB, Patel YC. (1987). Somatostatin receptor; evidence for structural and functional heterogeneity in: Reichlin S, ed. *Somatostatin Basic and Clinical Aspects*. New York: NY Plenum,:89-102.
- 144) Stahle-Backdahl M, Malm J, Veress B. (2000). Increased presence of eosinophilic granulocytes expressing transforming growth factor-[beta]1 in collagenous colitis. *Scand J Gastroenterol* 35: 742-746.
- 145) Stewart PM, Kane KF, Stewart SE, Lancranjan I, Sheppard MC. (1995). Depot long-acting somatostatin analog (sandostatin-LAR) is an effective treatment for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 80 (11): 3267-3272.
- 146) Tahashi W, Matsuzaki K, Date M, et al. (2002). Differential regulation of TGF-beta signal in hepatic stellate cells between acute and chronic rat liver injury. *Hepatology* 35: 49-61.
- 147) Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, et al. (2000). Melatonin suppresses autoxidation and hydrogen peroxide-induced lipid peroxidation in monkey brain homogenate. *Neuroendocrinol Lett* 21: 361-365.
- 148) Taskiran D, Tanyalcin T, Sozmen EY, Peker GO, Gulmen V, Cagli S, Kanit L, Tekeli G, Barcin E, Zileli M, Kutay FZ. (2000). The effects of melatonin on the antioxidant systems in experimental spinal injury. *Int J Neurosine* 104. 63-73.
- 149) Tekin K, Aytakin F, Ozden A, Bilgihan A, Erdem E, Sungurtekin U, Guney Y. Antithrombin III prevents deleterious effects of remote ischemia-reperfusion injury on healing of colonic anastomoses. *Am J Surg* 2002 184(2): 160-165.
- 150) Toulaitos A S, Soucacos P N, Beris A E. (1992). Post-discectomy perineural fibrosis: comparison of conventional versus microsurgical techniques. *Microsurgery* 13: 192-194.
- 151) Tripathi RC, Raja SC, Tripathi BJ. (1990). Prospects for epidermal growth factor in the management of corneal disorders. *Surv Ophthalmol* 34 (6): 457-459.
- 152) Van Eijck CHJ, Lamberts SWJ, Lemaire LCJM, Jeekel H, Bosman FT, Reubi JC, et al. (1996). The use of somatostatin receptor scintigraphy in the differential diagnosis of pancreatic duet cancers and islet cell tumors. *Ann Surg* 224 (2): 119-124.

- 153) Von-Werder K, Faglia G. (1992). Potential indications for octreotide in endocrinology. *Metabolism* 41 (9): 91-98.
- 154) Wang J, Zheng H, Sung CC, et al. (1998). Cellular sources of transforming growth factor-beta isoforms in early and chronic radiation enteropathy. *Am J Pathol* 153:1531-1540.
- 155) Waring OG. (1992), Mechanism of action of growth factors. in: Waring OG, ed. *Refractive Keratotomy*. Missouri: Mosby Year Book,: 769-779.
- 156) Wengrower D, Zannineli G, Pappo O, Latella G, Sestieri M, Villanova A, Faitelson Y, Pines M, Goldin E. (2004). Prevention of Fibrosis in Experimental Colitis by Captopril: the Role of tgf-[beta]1. *Inflammatory Bowel Diseases* 10(5):536-545
- 157) Whawell SA, Wang Y, Fleming KA, Thompson EM, Thompson JN. (1993). Localization of plasminogen activator inhibitor-1 production in inflamed appendix by in situ mRNA hybridization. *J Pathol* 169(1):67-71.
- 158) Wiesel SW. (1985). The multiply operated lumbar spine. *AAOS Instructional Course Lectures* 34:68-77.
- 159) Williams RS, Rossi AM, Chegini N, Schultz G. (1992). Effect of transforming growth factor beta on postoperative adhesion formation and intact peritoneum. *J Surg Res* 52(1): 65-70.
- 160) Woessner Jf Jr. (1961). The determination of hydroxyproline in tissue and protein samples containing small proportions of this imino acid. *Arch Biochem Biophys* 93: 440-447.
- 161) Yamaner S, Buğra D, Müslümanoğlu M, Bulut T, Çubukçu O, Ademoğlu E. (1995). Effects of the octreotide on the healing of intestinal anastomosis and small bowel obstruction in rats. *Diseas Colon Rectum* 38: 308-312.
- 162) Yildirim Z, Kotuk M, Erdogan H, Iraz M, Yagmurca M, Kuku I, Fadillioglu E. (2006). Preventive effect of melatonin on bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *J Pineal Res* 40(1): 27-33.
- 163) Young SN, Gauthier S, Kiely ME, et al. (1984). Effect of oral melatonin administration on melatonin, 5-hydroxyindoleacetic acid, indoleacetic acid, and cyclic nucleotides in human cerebrospinal fluid. *Neuroendocrinology* 39: 87-95.
- 164) Young WF, Jallo J. (1993). Failed-back surgery syndrome. *Contratemporary Neurosurgery* 15(21): 1-6.
- 165) Zararsiz I, Kus I, Ogeturk M, Akpolat N, Kose E, Meydan S, Sarsilmaz M. (2006). Melatonin prevents formaldehyde-induced neurotoxicity in prefrontal cortex of rats: an immunohistochemical and biochemical study. *Cell Biochem Funct* Jan 6; [Epub ahead of print]
- 166) Zubilewicz A, Hecquet C, Jeanny J-C, Soubrane G, Courtois Y, Mascarelli F. (2001). Two distinct signalling pathways are involved in FGF2-stimulated proliferation of choriocapillary endothelial cells: a comparative study with VEGF. *Oncogene* 20: 1403–1413

8. ÖZGEÇMİŞ

1963 Elazığ doğumluyum. İlk ve orta öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 1988 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Mecburi hizmetimi Erzurum-Aşkale'de yaptım. 1993–1999 yılları arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık eğitimi aldım. 2000 yılından beri aynı Anabilim Dalı'nda öğretim üyesi olarak çalışmaktayım. 2001 yılından beri Anatomi Anabilim Dalı'nda doktora programına devam etmekteyim. Evli ve üç çocuk babasıyım.