

**T. C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL OLARAK BEYİN OMURİLİK SIVISI (BOS)
KAÇAĞI OLUŞTURULAN SIÇANLARDA FENİTOİN
SODYUM KULLANIMININ DURAMATER
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ERTAN ERGÜN

**TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. GÖKHAN KURT**

ANKARA - 2007

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve ihtisasım süresince bilgisi, tecrübesi ve desteğiyle bana her konuda destek olan tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Gökhan Kurt' a teşekkürlerimi sunarım. Yine tez çalışmam esnasında histopatolojik incelemeleri titizlikle yapan Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Deniz Erdoğan ve Dr. Murat Taş'a, teşekkür ederim.

Uzun, zorlu ve bir o kadar da zevkli uzmanlık eğitimimde ve hedeflerime ulaşmamda büyük emekleri olan başta anabilim dalı başkanım Sayın Prof. Dr. Şükrü Aykol'a, Sayın Prof. Dr. Necdet Çeviker'e, Sayın Prof. Dr. Aydın Paşaoğlu'na, Sayın Prof. Dr. M. Kemali Baykaner'e, Sayın Prof. Dr. Toygun Orbay'a teşekkürü borç bilirim.

Her zaman, her konuda bana destek olup, tecrübelerini benden esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Fikret Doğulu, Doç. Dr. Memduh Kaymaz, Uzm. Dr. Hakan Emmez'e ve deney aşamasında emeği geçen arkadaşlarım Dr. Hamit Aytar ve Dr. Gizem İlvan başta olmak üzere tüm doktor, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Ertan Ergün

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	v
GRAFİKLER DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
I- GİRİŞ – AMAÇ.....	1
II- GENEL BİLGİLER.....	4
1- Tarihçe	4
2- Yara İyileşmesi	12
2.1. Yara iyileşmesinin tipleri	14
2.1.1. Primer yara iyileşmesi	14
2.1.2. Sekonder yara iyileşmesi.....	16
2.2. Yara iyileşmesinin evreleri	17
2.2.1. Hemostaz evresi.....	17
2.2.2. İnflamasyon evresi.....	21
2.2.3. Proliferasyon evresi.....	25
2.2.4. Yeniden modellenme (Remodeling) evresi.....	28
3- Duramater’in Histolojik Yapısı	30
4- Fenitoin.....	35
4.1. Etki mekanizması	36
4.2. Klinik kullanımı	37
4.3. Farmakokinetik özellikleri	37

4.4. Terapötik düzeyleri ve dozu	38
4.5. Yan etkileri	44
4.6. İlaç etkileşimleri	45
4.7. Fenitoin toksisitesi	50
4.8. Fenitoin ve yara iyileşmesi	51
5- Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) Kaçakları	55
5.1. Epidemiyoloji	58
5.2. BOS kaçaklarının tanımlanması ve lokalizasyonu	60
5.3. Komplikasyonları	65
5.4. BOS kaçaklarının tedavisi	67
III- GEREÇLER VE YÖNTEM	76
1-Deney Grubu	76
2-Anestezi ve Cerrahi Yöntem	77
3-Histopatolojik Değerlendirme	79
4-İstatistiksel Analiz Yöntemi	82
IV- BULGULAR	83
1-Histopatolojik Değerlendirme Bulguları	83
2-İstatistiksel Analiz Bulguları	91
V- TARTIŞMA VE SONUÇ	96
VI- ÖZET	104
VII- SUMMARY	106
VIII-KAYNAKLAR	108
IX- ETİK KURUL KARARI	123

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.	Ebers Papiruslarından bir sayfa, Şerafeddin Sabuncuğlu yılan zehiri toplarken	4
Şekil 2.	Parmak yarasını saran Yunanlı.....	5
Şekil 3.	Kral dokundu, Allah iyileştirdi	6
Şekil 4.	Dağlama	10
Şekil 5.	Trombosit aktivasyonu ve değişimi	19
Şekil 6.	Hücrelerin kan dolaşımından yara yerine geçişleri	22
Şekil 7.	Hücre yüzey reseptörleri ve nötrofillerin yara yerine geçişi.....	23
Şekil 8.	Makrofaj oluşumu, ürünleri ve görevleri.....	24
Şekil 9.	Beyni çevreleyen meninksler ve kafatası	31
Şekil 10.	Duramaterin histolojik yapısı.....	32
Şekil 11.	FD (fibröz duramater), DBC (dural border cells) ve ekstrasellüler yapı.....	33
Şekil 12.	Fibröz duramater	33
Şekil 13.	İki seviye total laminektomi sonrası duramaterin görünüşü	77
Şekil 14.	Duramater ve araknoid membranın açılıp, BOS gelişinin gözlenmesi	78
Şekil 15.	Kontrol grubu 1.hafta	83
Şekil 16.	Kontrol grubu 6. hafta, Co (Kollajen lifler), Masson Trikrom boyama, X 40	84
Şekil 17.	Kontrol grubu 6. hafta, Gr (Granülasyon dokusu), Masson Trikrom boyama, X 40	84
Şekil 18.	Lokal fenitoin grubu 1. hafta, Masson Trikrom boyama, X 40	85
Şekil 19.	Lokal fenitoin grubu 6. hafta, Dm (Duramater), Masson Trikrom boyama, X 100	86
Şekil 20.	Lokal fenitoin grubu 6. hafta, Masson Trikrom boyama, X 100.....	86
Şekil 21.	Sistemik fenitoin grubu 1. hafta, Masson Trikrom boyama, X 100.....	87
Şekil 22.	Sistemik fenitoin grubu 6.hafta, Hematoksilen–Eosin, X 40.....	88
Şekil 23.	Sistemik fenitoin grubu 6.hafta, Mason Trikrom boyama, X 40	88
Şekil 24.	Sistemik fenitoin grubu 6. hafta. Mason Trikrom boyama X 100	89

TABLOLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Yara iyileşmesindeki olaylar	14
Tablo 2. Yaralanma sonrası günler.....	17
Tablo 3. Pıhtılaşma mekanizması	20
Tablo 4. Anjiogenik ve anjiogenezisi önleyen faktörler	27
Tablo 5. Fenitoin serum düzeyinlerini arttırabilecek ilaçlar.....	47
Tablo 6. Fenitoin serum düzeyini artırabilen veya azaltabilen ilaçlar	48
Tablo 7. Kan düzeyleri ve/veya etkileri fenitoin tarafından değişebilen ilaçlar	49
Tablo 8. BOS fistüllerinde cerrahi tedavi yöntemleri	72
Tablo 9. Özışık ve arkadaşlarının değerlendirme kriterleri	82
Tablo 10. Kollajen miktarı sonuçları	90
Tablo 11. Neovaskülarizasyon miktarı sonuçları	90
Tablo 12. Granülasyon doku miktarı sonuçları	90
Tablo 13. Tüm grupların haftalara göre median, minimum ve maksimum değerleri.....	92
Tablo 14. Kollajen miktarı, neovaskülarizasyon ve granülasyon doku miktarlarının p değerleri	93
Tablo 15. Wilcoxon testine göre grupların 1. haftalarının, 6. haftayla karşılaştırılmaları sonucu elde edilen p değerleri	94

GRAFİKLER DİZİNİ**Sayfa**

Grafik 1. Histopatoloji sonuçlarının, her kriter için alınan (+) puanların toplamına göre grafiksel görünümü	91
Grafik 2. Median değerlerine göre tüm grupların grafiksel karşılaştırılması.....	92
Grafik 3. P değerlerinin grafiksel görünümü	93
Grafik 4. Wilcoxon Testine göre grupların kendi içlerinde karşılaştırılması sonucu elde edilen p değerlerinin grafiksel görünümü	95

KISALTMALAR

- ADP : Adenozin Difosfat
- ATP : Adenozin Trifosfat
- BOS : Beyin Omurilik Sıvısı
- Co : Kollajen Lifler
- CT : Bilgisayarlı Tomografi
- DBC : Dural Border Hücreler
- Dm : Duramater
- EGF : Epidermal Büyüme Faktörü
- FD : Fibröz Dura
- FGF : Fibroblast Büyüme Faktörü
- GABA : Gama Aminobutirik Asit
- GAG : Glikozamino Glikanlar
- GCSF : Granülosit Koloni Uyaran Faktör
- GGT : Gama Glutamil Transpeptidaz
- Gr : Granülasyon Dokusu
- HGF : Hepatosit Büyüme Faktörü
- IFN : İnterferon
- IGF : İnsülin Büyüme Faktörü
- IL : İnterlökin
- İÖ : İsa'dan Önce
- L : Laminektomi Bölgesi
- MR : Manyetik Rezonans
- MS : Medulla Spinalis

- ODB : Duranın En Dış Tabakası
- PAI : Plazminojen Aktivatör İnhibitör
- PBİ : Proteine Bağlı İyot
- PDGF : Platelet Kökenli Büyüme Faktörü
- PDGF : Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü
- PF : Trombosit Faktör
- TGF α : Farklılaştırıcı Büyüme Faktörü Alfa
- TGF β : Farklılaştırıcı Büyüme Faktörü Beta
- TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör Alfa
- TSH : Troid Stimulan Hormon
- VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
- vWf : Von-Willebrand Faktör

I- GİRİŞ VE AMAÇ

Santral sinir sistemi, beyin ve spinal korddan oluşmaktadır. Beyin ve spinal kord; kranyum, vertabral kolon, meninksler ve Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) tarafından sarılmıştır. Kranial meninksler, kranyumun iç kısmında ve vertebral kanalda yerleşmişlerdir. Santral sinir sistemini korurlar, arterler, venler ve venöz sinüsler için destekleyici bir kafes oluştururlar. Aynı zamanda beyin ve spinal kordun normal işlevi için kaçınılmaz olan BOS ile dolu bir kaviteyi, subaraknoid (leptomeningeal) boşluğu çevrelerler. Meninksler üç tabakadan oluşur. Bu tabakalar dıştan içe doğru Duramater, Araknoidmater ve Piamater olarak sıralanır.⁹⁵ En dış tabaka olan duramater travma, intrakranial cerrahi ve spinal cerrahiler sırasında zedelenebilir veya cerrahi gereği eksize edilebilir. Duramater tamirinin yetersiz olması sonucu oluşan BOS kaçağı ölümcül bir komplikasyon olan menenjitte kadar birçok komplikasyona yol açar. Bu durum BOS kaçağını önlemek için yapılan duramater tamirinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Supratentorial girişimlerde muhtemelen supin pozisyonunda düşük intradural hidrostatik basınca bağlı olarak nadiren persistan BOS kaçağına rastlanırken; yüksek intradural hidrostatik basıncın olduğu infratentorial veya spinal cerrahide daha yüksek BOS kaçağı oluşma riski vardır.¹⁰¹

Kraniyel ve spinal cerrahi sonrası BOS kaçağının önlenmesi amacıyla birçok farklı yöntem geliştirilmiştir.¹³⁸ Duramater'in değişik sütür teknikleri ile kapatılması, duraplasti materyallarının kullanımı, fibrin yapıştırıcılar, absorbe olabilen jelatin maddeler ve sentetik cerrahi maddeler bu yöntemlerden bazılarıdır. Günümüzde BOS kaçağını tamamen engelleyen bir yöntem henüz bulunamamıştır.¹¹³ Cerrahi sütür tekniklerinde kullanılan sütür materyallarının yabancı cisim reaksiyonu oluşturarak, iyileşme sürecini yavaşlatması, sütür atılırken duramaterde oluşan iğne delikleri ve atılan sütürler arasından BOS'un sızması,

özellikle yaşlı ve radyoterapi almış hastalarda BOS kaçağına neden olabilmektedir.⁴⁹ Kullanılan fibrin yapıştırıcı ve absorbe olabilen jelatin maddeler ise çoğu zaman yetersiz kalmakta ve bu ajanların çok azına Amerika Birleşik Devletleri kullanım izni vermektedir. Sentetik cerrahi membranların kullanımının ise duramaterdeki adezyon eksikliğine bağlı postoperatif BOS kaçağı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{98,99} Anti-adezyon jellerin lokal uygulanması fibroblast migrasyonunu inhibe etmekte ve duramaterdeki yırtıkların iyileşmesini bozmaktadır.⁷⁴

Yara iyileşmesi birçok sistemin birbiri ile uyum içinde çalışması sonucu gerçekleşir. Yara iyileşmesi esas olarak 4 ana olay çevresinde gerçekleşir. Olaylar ardışık bir düzen içinde değil, birbiri içerisinde sınırları tam olarak ayırt edilemeyecek özelliktedir. Bu evreler:

- 1- Hemostaz
- 2- İnflamasyon
- 3- Proliferasyon
- 4- Yeniden modellenme şeklinde sıralanabilmektedir.

Fenitoin grand mal ve psikomotor epilepside kullanımı yaygın ve oldukça etkili bir antikonvülzandır.¹²⁵ Oral fenitoin kullanan hastaların yarısında gingival hiperplazi görülmektedir. Bu stimülatör etkisinden yola çıkılarak, yara iyileşmesi üzerine olan etkileri araştırılmış ve bu araştırmalar sonucunda da fenitoin'in yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğu ispatlanmıştır. Fenitoin'in yara iyileşmesi üzerine olan etkileri multifaktöryel olarak açıklanmıştır.¹⁶ Bunlar:

- Kollajenaz inhibitörü olması,
- Kollajen fibrillerini stabilize etmesi,

- Hücre proliferasyonunu stimüle etmesi,
- Fibroblast aktivitesini artırması,
- Glukokortikoid antagonisti olması,
- Eksudasyonu azaltması,
- Vasküler epitelyal growth faktörü artırması,
- Basic fibroblast growth faktörü artırması,
- Antibakteriel etkisi olmasıdır.¹⁶

Bu etkileri sonucunda fenitoinin periodontal hastalıklarda daha az inflamasyon, daha az ağrı ve daha kaliteli iyileşme sağladığı, dental iyileşmeyi desteklediği, deneysel cilt kesisi ve korneal yaralarda gerilim kuvvetini arttırdığı¹⁶, hayvan çalışmalarında kırık dokusunda ve periostal iyileşmede sistemik kullanımının iyileşmeyi arttırdığı, venöz staz ülserlerinde kutanöz yara iyileşmesini hızlandırdığı, topikal kullanımının yumuşak doku enfeksiyonu ve ülserlerde yarar sağladığı, gluteal apselerde yararlı olduğu, diyabetik ayak tedavisinde iyileşme sürecini kısalttığı gibi birçok ispatlanmış kullanım alanı olabileceği gösterilmiştir.¹⁶

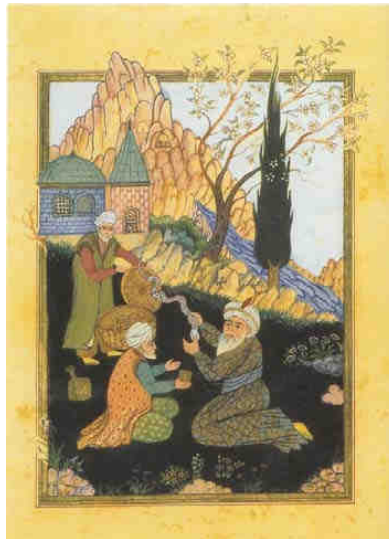
Bu bilgiler ışığı altında, yara iyileşmesi üzerine olan olumlu etkisi klinik ve deneysel olarak birçok dokuda kanıtlanmış olan fenitoinin duramater iyileşmesi üzerine olan etkisi ve BOS kaçağını önlemedeki etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

II- GENEL BİLGİLER

1- Tarihçe

Yara bakımının tarihi, insanlık tarihi kadar eskidir. Tarih öncesi devirlerde tedavi sanatı ile ilgili bilgilerimiz yazılı belgelere değil, prehistorik resimlere dayanmaktadır. Bu tedavi usulleri hemen daima sihirbaz doktorun yaptığı sihir ya da büyüden ibaretti.²⁷

Eski Mısır'da yazı icad edilip, papirüsün kullanılması ve bunların incelenmesi ile o devre ait tıbbi bilgiler hakkında geniş veriler edinilmiştir. Papirüslerin İsa'dan 1500 yıl önce yazıldığı tahmin edilmektedir. Ebers papirüsleri 900 kadar reçete ihtiva etmektedir. Bunlardan bir kısmı yara tedavisi ile ilgilidir. Nitekim bunlar arasında adı geçen Hint yağı lambalarda yakıt olarak kullanılırken, aynı zamanda yaralar veya yanıklara ilaç olarak dışarıdan kullanılmıştır. Yine Ebers papirüslerine göre yaralara ilk gün sargılarla taze et yapıştirılmakta idi. Ebers Papirüs'ünde kayıtlı diğer bir madde de asilbent olup, dışardan yaralara sürülebilen bir ilaç olarak geçmektedir (Şekil 1).²⁷



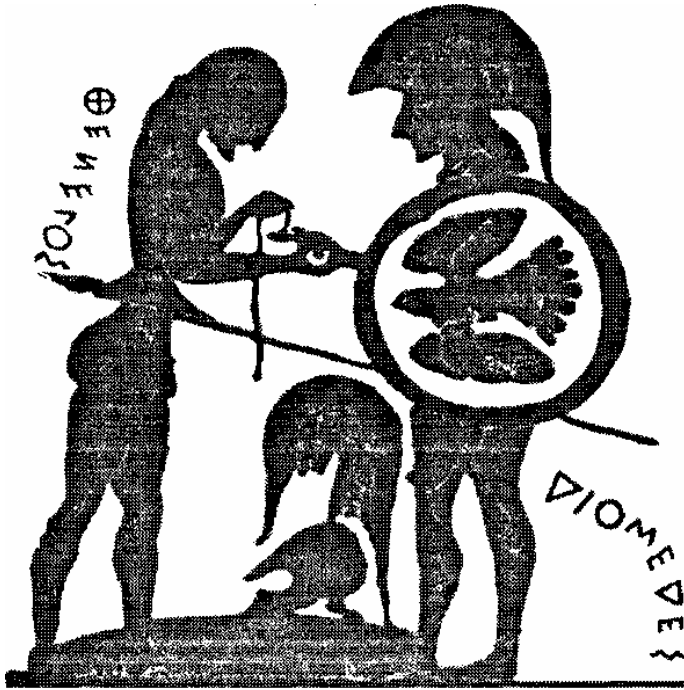
Şekil 1.

Ebers Papiruslarından bir sayfa (Solda), Şerafeddin Sabuncuğlu yılan zehiri toplarken (Sağda).²⁷

Eski Yunanistan'da tıp, sihirbazlıktan ayrılıp yüksek bir standarda ulaşmıştır. Bu gelişme özellikle İsa'dan 1250 yıl önce yaşamış Aesculapius'la başlayıp, İsa'dan önce (İÖ) 460 yılında İstanköy Adası'nda doğan Hippocrate ile devam etmiştir.²⁷

Tıbbın babası olarak kabul edilen Hippocrates'in "Aforizma" ları 19.yüzyıla kadar batılı tıp okullarında ders kitabı olarak okutulmuştur. Hippocrates'ın meşhur aforizmalarından birinde şöyle denir; “ İlaçla iyi olmayan hastalıklar bıçakla tedavi edilir. Bıçakla iyi olmayanlar ise ateşle tedavi edilir. Ateşin iyi etmediği hastalıklara tedavisi iyi olmayan marazlar gözüyle bakılmalıdır” .²⁷

Hipokrat yaralarda katran (goudron) kullanmakla, antisepsiye ilk uygulayan olmuştur. Yarada primer ve sekonder iyileşmeyi ilk defa Hipokrat tanımlamıştır.²⁷



Şekil 2. Parmak yarasını saran Yunanlı.²⁷

Ayrıca Hipokrat balı kirli yaraların temizlenmesinde kullanmıştır (Şekil 2).²⁷

Eski Roma tıbbına baktığımızda, "De Re Medicina" isimli 8 kitaplık bir eser bırakan Celsus'u görüyoruz. Celsus'un 5. kitabında yara iyileşmesinden söz edilmekte ve bu amaçla kullanılan ilaçlar arasında zamk, güherçile, safran ve susam bulunmakta olup, bunların ilk anesteziik ilaçlar olduğu tahmin edilmektedir. Grekoromen devrin en ünlü hekimi Bergama'lı Galien (131-200) ne yazık ki yara iyileşmesi konusunda cerahati ve irinleşmeyi övünülecek bir olay olarak kabul etmekle, tıbbın ilerlemesini geciktirmek gibi bir hataya düşmüştür. Bu görüş, yaralara kaynar yağ yerine basit pansuman kullanılarak iyi olacağını gösteren A. Pare'ye kadar devam etmiştir.²⁷

Eski Çağlarda muhtelif tanrı ve tanrıçaların şifa yetkilerine inanılırdı. Bu kabiliyet Bizans'ta aziz ve azizelere ve onların mukaddes bakiyelerine nakledilirdi.²⁷



Şekil 3. Kral dokundu, Allah iyileştirdi.²⁷

Bunlar arasında Aziz Yunus'un cüzzam'a, Aziz Sebastin'in vebaya, Aziz Artemis'in tenasül hastalıklarına şifa getirdiklerine inanılırdı. Buna benzer bir uygulama da ortaçağda bazı Avrupa ülkelerinde uygulanmış olan kralın el teması ile yaptığı tedavi girişimleridir.²⁷

Kralların, sıracalı (scrofulie, adenit tüberküloz) hastalığı nedeniyle boyunlarında yaralar taşıyan hastalara dokunmakla onları iyi edebileceklerine inanılırdı. El ile şifa bahşetme kabiliyeti krallara, herhalde kendilerine tanınan tanrısal vasıflardan ileri geliyordu. Bu tedaviyi ilk tatbik eden Fransız Kralı Clovis (MS 496) ile İngiliz Kralı Edward the Confessor (MS 1042) olduğu söylenir. Bu nedenle sıraca hastalığına Kral Hastalığı "The King's Evil and the Royal Touche" denir ve kralın dokunması ile iyileşeceğine inanılırdı. Fransa'da Kral 14.Louis' in 2.500 kişiye dokunduğu ileri sürülmüştür. Şüphesiz bu hastalar arasında alelade yaralı kişiler de bulunmakta idi (Şekil 3).²⁷

Dine, imana dayanan bu tababetin yanında, 7. yüzyıldan itibaren, ilme yer veren ve eser yazan tabiplere de rastlanmaktadır. Nihayet 8. ve 9. yüzyıllarda İtalya'nın Salerno şehrinde Avrupa'nın teşkilatlı ilk Tıp Merkezi kabul edilen Salerno Mektebi kurulmuştur. Bu okulda deri hastalıkları cerrahi içinde kabul edilir ve bu hastalıklar çok defa cıvalı merhemler ile tedavi edilirdi.¹ Salerno Tıp mektebi yerini Montpellier'e terk etmişti. Bu ekolün mensubu Theodoric de Luca (1205 - 1298), yaralarda cerahat teşekkülünü lüzumsuz, hatta zararlı olduğunu söylemekle ve pansumanları şaraba batırdıktan sonra kullanmayı tavsiye etmekle asepsiye ve antisepsiye temas etmiştir.⁴ Ancak, bir başka Montpellier mensubu Fransız Cerrah Guy de Chauliac yara tedavisinde basit bir pansuman yerine merhem, alçı ve dağlama gibi yöntemleri kullanmıştır.²⁷

Cerrahiyi rönesansa götüren bütün devirlerin en büyük cerrahlarından biri olan Ambroise Bare Torino'daki savaş alanında birçok yaralı bulduğunda bunları daha önceleri yapıldığı gibi yakıcı sıcak mürver yağı ile tedavi etmeye başladı. Fakat çok geçmeden yağı tükendi. O zaman yumurta, gül suyu ve tereyağından yapılmış merhem kullandı. O gece uyumadı, hastalarını ertesi sabah sağ bulamayacağından korkuyordu. Erkenden kalktı. Kendi merhemiyle pansuman ettiği yaralıların pek azı acı duyduklarını, yaraların iltihaplanmadıkları, halbuki kaynar yağ kullanmış olduğu yaralıların büyük bir ıstırap, ateş içinde yandıklarını, yaralarının şişmiş olduğunu görerek hayretler içinde kaldı. O zaman Pare, barut yaralarında bu gibi şiddetli tedaviye ihtiyaç olmadığını keşfetti. O günden itibaren ateşli silahla yaralanmış zavallıların canını böyle zalimce yakmamaya karar verdi. "Yarasını ben sardım (Pansumanını ben yaptım), şifasını Allah verdi" sözü Pare'ye aittir.²⁷

17. yüzyılda tecrübi ilim devresi başlamış, 18. yüzyıl tıpta teorik ve sistematik bir devir olarak gelişmiş, 19. yüzyıl ise yeni tıbbın doğuşu olara kabul edilmiştir. Bu çağlarda, enfeksiyonlara karşı zaferler kazanılmış, kemoterapide ve immünolojide de başarılar elde edilmiştir. Bunu yanında tıpta yeni prensipler gelişmiş halk sağlığı önem kazanmıştır. Bütün bu gelişmeler yara iyileşmesi tedavisine de yansımıştır.²⁷

Türklerde Durum

İslam Tababeti ile ilgili belgeler tetkik edildiğinde, tercüme ve telif olmak üzere 2 gelişme dönemi gösterdiği anlaşılmaktadır. Tercüme devri denen 750-900 yılları arasında Yunan, Hind ve Fars dillerindeki eserler Arapçaya tercüme edilmiş. Bu arada Arapların

geleneksel tıpları ve Peygamber Hadisleri de eklenerek İslam Tıp aleminde yeni ufuklar açılmıştır. Bu dönemde Hipokrat, Galen, Dioskorit vs. nin eserleri tercüme edilmiştir.²⁷

11. yy'a kadar uzanan Telif devrinde ise İslam tababetinin en parlak hekimleri kendi tecrübelerine dayanan eserler vermişlerdir. Bunlar arasında Horasanlı Razi (584-932), Ebu Nasır Farabi (872-950), Buhara'lı İbni Sina (930-1037) ve Ebureyhan-i Biruni (971-1048) sayılabilir.²⁷

İbni Sina'nın ünlü kitabı 'Kanun" uzun yıllar muhtelif tıp mekteplerinde ders kitabı olarak okutulmuştur. 5 ciltten oluşan kanun'un 3. cildi Deri ve Zührevi hastalıkları ile ilgili ilginç yazılar ihtiva eder. 2. kitapta ise o devirde bilinen 760 basit ilacın listesi verilmektedir.²⁷

Selçuklu Türkleri 1070' de Malazgirt savaşını kazandıktan sonra Anadolu'da önemli hastahane ve leprazöriler açtılar. Osmanlılar da bu müesseseleri muhafaza etmenin yanında yenileri ile katkıda bulundular. İlme büyük önem veren Osmanlılar tıbbı Arapça'dan Türkçeye çevrilen ya da doğrudan doğruya Türkçe yazılan eserlerden öğrenebilmişlerdir.²⁷

Bu dönemin en ünlü hekimlerinden biri de 1386'da Amasya'da doğmuş, bu şehrin Darüşşifası'nda 14 yıl çalışmış olan Hekim Şerafeddin Sabuncuoğlu'dur. Kendisi Ebulkasım Zeyravi'nin El Tasrif eserinin küçük cerrahiye ait olan kısmını Türkçeye çevirerek şahsi deneyimleri ile yaptığı cerrahi aletleri, yaptığı ameliyat ve müdahalelerin resimlerini de katarak "Cerrahiyet-ül Haniye" adlı eseri yazmıştır.⁴ Bu kitabın Paris'teki "Bibliothèque Nationale" de bulunan nüshasından alınmış bir resimde hekim bir

cüzzamlının yaralarını dağlamaktadır. Dağlama aletini Ebulkasım zehravi'nin icadı sonunda müslümanların "milli aleti" sayıldığını öğreniyoruz (Şekil 4).²⁷



Şekil 4. Dağlama.²⁷

Cerrahi alametler, cerrahi belirtiler anlamına gelen "Alaim-i cerrahin", 15. yüzyıl Osmanlı tababetinin Türkçe monografilerinden biridir. Cerrah İbrahim bin Abdullah tarafından hazırlanan bu eser aynı zamanda tababetimizde "Frenk Uyuzu" adıyla bilinen frengi hastalığı ve tedavisini anlatan ilk Türkçe eserdir. O zamanın cerrahi anlayışına göre; yaralanmalar, deri hastalıkları, kırık ve çıkıklar, tümörler ve bunların tedavileri ile kullanılan ilaçların verildiği 22 bölüm bulunmaktadır. Bunlardan 1. bölüm taze yaralar ve tedavileri, 7. bölüm ise abse ve tedavisinden bahsetmektedir.²⁷

Eski yazmaların tetkik edilmesiyle yara tedavisi konusunda bazı ilgi çekici örneklerle de rastlanılmaktadır. Katranın yaralara karşı kullanılmasından Osmanlı hekimleri söz ederken, örneğin 16. yy' da Nidai eserinde "el ve ayakta olan yaralara katranı birkaç kere sürseler iyi gelir" diye bildirir. Yine Hekim Nidai, incibar kökü'nün

yaralara karşı kullanılacağını yazmaktadır. 17. yy' da Salih bin Nasrullah Kantaron için, kaynatılıp şekerle içilirse öksürüğü giderir, yaralara sürülürse iyi gelir diye yazar. 17. yy' da sığır dili kuyruğu yakı halinde dışarıdan kullanılırdı. Salih bin Nasrullah eserinde ilaçtan "Sirke ile yapılan yakısı cerahate iyidir" diye söz eder. Asilbent, 18. yy saray eczacılığında yeri olan ve eski Mısır Çarşısında da satılan bir ilaç olup dışarıdan sürülmek suretiyle yara iyileşmesinde kullanılırdı.²⁷

Ondokuzuncu yüzyılda sıhhi önlemlere büyük önem verildiği görülmektedir. Bu meyanda Topkapı, Dolmabahçe ve Yıldız Saraylarında Eczane ve Hastane daireleri oluşturulmuştur.²⁷

Hastanelerde hekimin hasta vizitesine eczacı ile birlikte çıktığını, hekimin hasta için uygun gördüğü ilaçları eczacının defterine kaydettiğini ve sonra hekime imzalattığını görüyoruz. Başeczacı bütün ilaçlardan ve depodan sorumlu, "havancılar" yani eczacı kalfaları okuma yazma bilirler ve şişelerin, paketlerin ve kutuların üzerinde kayıtlı bulunan numaralara göre hastalara ilaçlarını dağıtırlardı. "Tımarcılar" ise birinci dereceden hastabakıcılar olup kataplazma (lapa) yaparlar, yaralara pansuman ve küçük cerrahi müdahalelerde bulunurlardı.²⁷

Fenitoin ile yara iyileşmesi arasındaki ilişkiyi ise ilk olarak 1939 yılında Kimball, fenitoinin bir yan etkisi olan gingival hiperplaziyi fark ederek yara iyileşmesinde kullanımı üzerine çalışmalar başlatarak göstermiştir.¹⁶ 1958 yılında Shapiro oral fenitoin ile ön tedavi verilmiş, periodontal hastalarda daha az inflamasyon, daha az ağrı ve daha kaliteli iyileşme gözlemiştir. Bu dönemde fenitoinin dental iyileşmeyi desteklediği, deneysel cilt kesisi ve korneal yaralarda gerilim kuvvetini arttırdığı görülmüştür.¹⁶ Hayvan çalışmalarında kırık dokusunda ve periostal iyileşmede sistemik fenitoinin iyileşmeyi arttırdığı da

gözlemlenmiştir. İlk dönem çalışmalardan birinde 28 hasta venöz staz ülseri tedavisinde kutanöz yara iyileşmesi açısından oral fenitoin verilerek incelenmiş ve 13 haftanın sonunda ortalama yara çevresinin tedavi alan grupta, kontrol grubuna göre çok daha hızlı olduğu görülmüştür.¹⁶ Fenitoin kullanımının yara iyileşmesi üzerine olumlu etkisi ispatlandıktan sonra birçok doku üzerinde birçok madde ile karşılaştırılarak çalışmalar yapılmış ve yapılmaktadır. Tedavi yaklaşımları da bu bilgiler ışığı altında geliştirilmektedir.

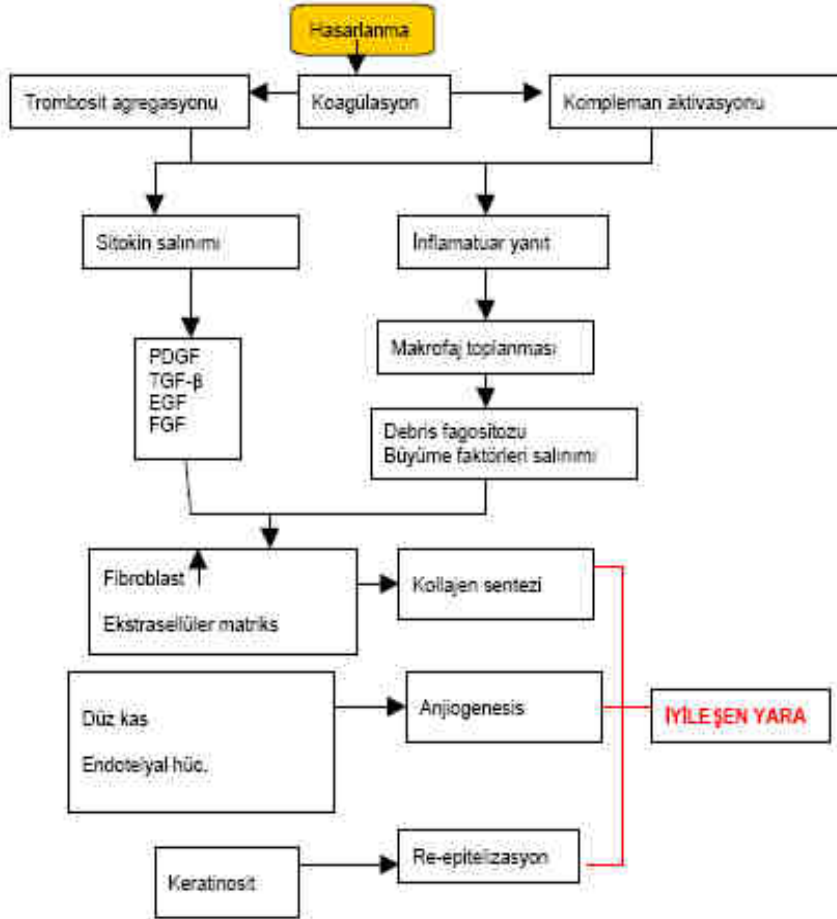
2- Yara İyileşmesi

Yara, herhangi bir ajanın fiziksel bir hasar yaratmasıyla vücuttaki normal bütünlüğün bozulmasıdır. Yara iyileşmesi, yaralanmayı takiben doku bütünlüğünün sağlanması amacıyla meydana gelen biyokimyasal ve hücreyel olayları içeren karmaşık bir işlemdir. Yara iyileşmesinin değişik basamaklarında çeşitli hücre tipleri, sitokinler, koagülasyon faktörleri, büyüme faktörleri, kompleman aktivasyonu ve matriks proteinleri, değişen oranlarda görev alırlar.¹³ Yaralanma sonrası ortaya çıkan doku defekti fibrin, eritrosit ve lökosit içeren kan pıhtısı ile dolar. İyileşme erken dönemde inflamasyon ile başlar. Makrofajlar mikroorganizmaları, ölü parankim hücreleri ve nötrofillerin nekrotik debrislerini ortadan kaldırır. Genellikle 3-5. güne kadar bazen de 24 saat gibi çok kısa bir süre sonra fibroblastlar ve vasküler endotel hücreleri proliferasyon olarak yara iyileşmesinin temel özelliği olan özel bir tip dokuyu "granülasyon dokusu" nu meydana getirirler. Granülasyon deyimi, yara yüzeyindeki dokunun pembe granüler görünümünden gelmektedir. Herbir granül yeni bir kapiller vasküler yumağı temsil eder. Eski damarlardan tomurcuklanma yoluyla yeni damarlar oluşur. İnterendotelial junction'ların gevşek olması nedeniyle bu damarlar geçirgendirler, protein ve kırmızı kürelerin

ekstraselüler aralığa çıkmasına izin verirler.¹³¹ İyileşen yaralarda akut inflamasyon son bulduğu halde görülen ödemin sebebi bu geçirgenliktir.

Granülasyon dokusundaki proliferen fibroblastlar artmış miktarda granüler endoplazmik retikulum içerir ve histolojik kesitlerde iri ve tombul yapıda izlenirler. Fibroblastların görevi proteoglikan ve kollajen sentezlemektir. Bazısı ise çentikli nükleus yapısı, periferde yoğunlaşan sitoplazmik fibril demetleri ve kontraktıl proteinler gibi düz kas hücre özellikleri kazanırlar ve myofibroblast olarak isimlendirilirler.¹²²

Granülasyon dokusunda hemen her zaman bulunan makrofajlara ek olarak uygun kemotaktik stimulus varlığında nötrofiller, eozinofiller, mast hücreleri ve lenfositler de görülür. İyileşme ilerledikçe kollajende artma, fibroblast ve damar sayısında azalma gerçekleşir. Damarların büyük kısmında trombozis ve dejenerasyon gelişir. Sonuçta, granülasyon dokusu inaktif görünümde iğsi şekilli fibroblastlar, yoğun kollajen demetleri, elastik doku fragmanları, ekstrasellüler matriks ve az sayıda damardan oluşan skar dokusuna dönüşür.²⁸

Tablo 1. Yara iyileşmesindeki olaylar.⁵

2.1. Yara İyileşmesinin Tipleri

Yara iyileşmesi primer ve sekonder yara iyileşmesi olarak birbirinden farklı iki mekanizma ile meydana gelir.

2.1.1. Primer yara iyileşmesi: Temiz bir insizyon sonrası yara ağzlarının sütüre edilerek yan yana getirilmesi ile oluşan ve en az komplikasyona yol açan yara iyileşmesi primer yara iyileşmesi olarak adlandırılır. İnsizyon sınırlı sayıda epitel ve bağ dokusu hücresi yıkımına sebep olur, insizyon alanı dardır, hemen fibrin ve kan hücreleri içeren

pıhtı ile dolar. Yüzeydeki pıhtının dehidrate olmasıyla krut meydana gelir. Krut yarayı örter ve dış çevreden izole eder.²⁸

Akut inflamasyon hızla başlar, 24 saat içinde insizyon kenarları nötrofiller ve monositlerce infiltre edilir ve eksuda sıvısı ile ödemlenir. Ölü hücrelerden açığa çıkan otolitik enzimler, nötrofillerin proteolitik enzimleri, monosit ve doku makrofajlarının fagositik aktiviteleri; nekrotik doku, debris ve kırmızı kan kürelerini ortadan kaldırmaya başlar. Hemoglobinin, hemosiderinin ve hematinine dönüşür. Primer iyileşmede epidermis önemli rol oynar. Her iki yara kenarında ki epidermis saatler içinde kalınlaşır, kesi yerleri boyunca insizyon aralığının derinliğine doğru ilerler ve 24-48 saat içinde yüzey krutunun altında orta hatta birleşerek devamlı ancak ince bir tabaka oluşturur. Epidermis invazyonunda göç eden hücreler bölünmezler, mitotik aktivite yara kenarındaki bazal tabaka hücrelerine sınırlıdır.²⁸

Üçüncü güne kadar nötrofillerin yerini büyük oranda makrofajlar almıştır. Granülasyon dokusu insizyon bölgesini giderek doldurur. Fibroblastlar ve kapiller tomurcuklanma görülmeye başlar. Kollajen lifleri üretilir. Ancak ilk lifler vertikaldir, bu nedenle yara kenarlarını birbirine bağlamaz. Epitelyal hücre proliferasyonu devam eder, yüzeydeki epidermal tabaka kalınlaşır.²⁸

Beşinci günde insizyon alanı granülasyon dokusu ile tamamen dolmuştur. Neovaskülarizasyon maksimumdur. Kollajen lifleri artar ve yatay düzlemde yer alarak kesi yerlerini birbirine bağlar. Epidermis normal kalınlığa ve matürasyona ulaşır ve yüzey keratinizasyonu görülür.²⁸

İlk 2 hafta içinde sürekli bir kollajen birikimi ve fibroblast proliferasyonu vardır. Bu süre sonunda lökositik infiltrasyon, ödem ve artmış vaskülarite büyük oranda kaybolmuştur. Lezyonun rengi solmaya başlar. Birinci ayın sonunda inflamatuvar hücrelerden yoksun sellüler konnektif dokudan oluşan ve intakt epidermisle çevrili skar dokusu yarayı tümüyle doldurmuştur. İnsizyon hattı üzerinde ki harap olan deri eklerinde rejenerasyon gerçekleşmez. Yara gerilme gücünde ki artım ilk 6 ay boyunca devam eder ve orijinal gücün %80 'ine ulaşır.²⁸

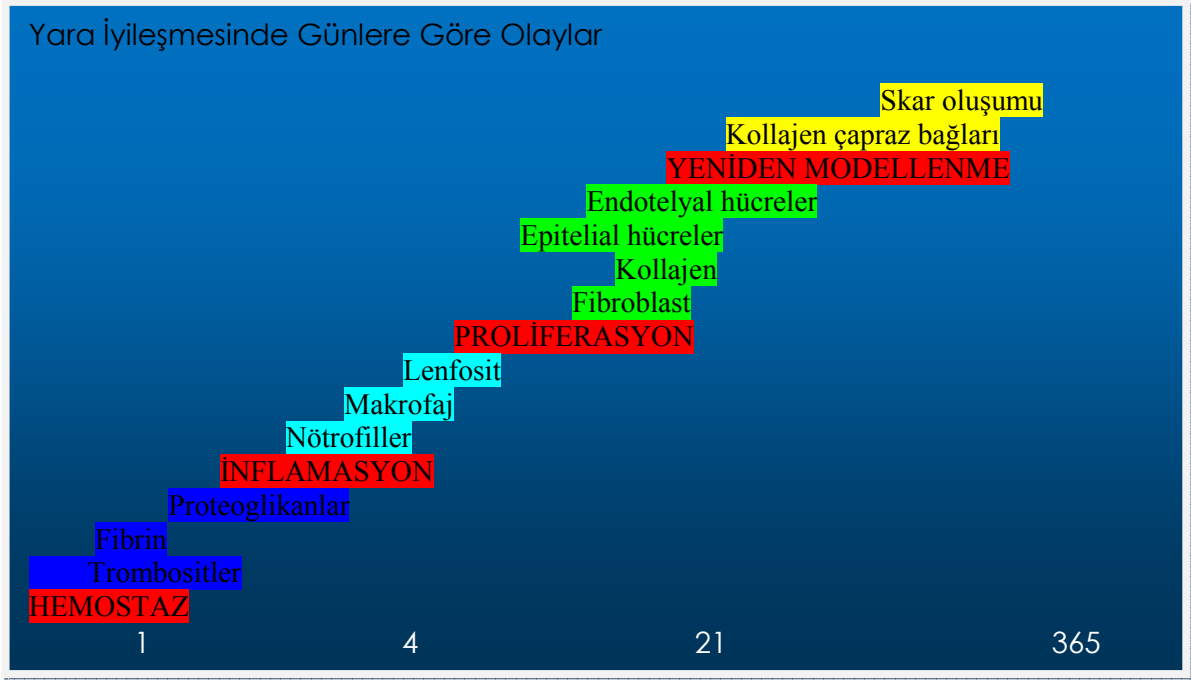
2.1.2. Sekonder yara iyileşmesi: Infarkt, inflamatuvar ülserasyon, abse oluşumu ve geniş doku defektleri olan yüzey yaralanmalarında olduğu gibi aşırı miktarda hücre ve doku kaybı varlığında iyileşme süreci daha komplikedir. Yine de temel olaylar "primer yara iyileşmesi" ile benzerdir. Aradaki farklar, inflamatuvar reaksiyonun daha şiddetli, granülasyon dokusunun daha fazla miktarda oluşu ve yara kontraksiyonudur. Akut inflamasyon ve debrisin temizlenmesine epidermisin yara kenarı boyunca aşağı doğru ilerlemesi eşlik eder. Epitel canlı dermisi nekrotik dokudan ayırır.²⁸

Fibroblastlar ve kapiller damarlardan oluşan granülasyon dokusu bazalden itibaren kan pıhtısının yerini alır. Granülasyon dokusunun gelişimi ile eş zamanlı olarak myofibroblastların fonksiyonuyla iyileşmeye büyük katkısı olan yara kontraksiyonu gerçekleşir. Progresif kontraksiyon yara boyutunu küçültür, ilerleyen epidermis sonuçta granülasyon dokusunu tümüyle örter. Gelişen skar dokusu başlangıçta pembe, damarsal yapıların azalmasıyla ileri aylarda giderek solar.²⁸

2.2. Yara İyileşmesinin Evreleri

Yara iyileşmesinin evreleri kaynaklara göre farklı sınıflamalar içermektedir. Bazı kaynaklarda erken evre, ara evre, geç evre ve final evresi olarak adlandırılırken bazılarında ise hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden modellenme şeklinde adlandırılmaktadır. Evreler ayrı ayrı adlandırılrsa da olaylar ardışık bir düzen içinde değil, birbiri içerisinde sınırları tam olarak ayırt edilemeyecek özelliktedir (Tablo 2).

Tablo 2. Yaralanma sonrası günler.



2.2.1. Hemostaz Evresi

Travma sonrası az veya çok damar hasarı oluşmaktadır. Hemostaz kanın dolaşımında sıvı halde kalmasını sağlayan fizyolojik mekanizmadır.²⁶ Bu mekanizma kanın sıvı halde kalmasını sağladığı gibi kan damarlarında herhangi bir travma sonucu oluşan kanamayı durdurur ve daha sonra aynı damarın fonksiyonunu devam ettirmesi için damarın pıhtıdan

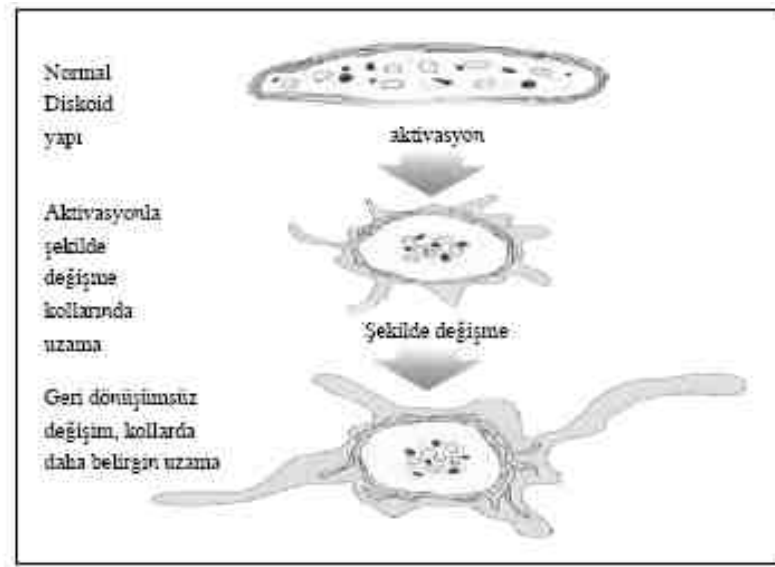
temizlenerek açılmasını sağlar. Hemostaz ve koagülasyon çoğu zaman aynı anlamda kullanılsa da, koagülasyon hemostazın sadece bir fazıdır.⁴⁶ Damar bütünlüğünün bozulduğu durumlarda kan kaybını durdurmaya yönelik mekanizmalar devreye girmektedir. Bu mekanizmalar:

- Vazokonstrüksiyon
- Platelet tıkaçı
- Pıhtılaşma
- Fibröz organizasyon şeklinde sıralanabilir.⁵⁵

Endotel altında yerleşmiş bazal membrandaki trombojenik uyarılar, plateletlerde bulunan yüzey reseptörlerini uyararak platelet adezyon ve agregasyonunu uyarır. Bu sırada plateletlerden salınan bazı sitokinler ve refleks arklar yoluyla vazokonstrüksiyon oluşur. Sonuçta damardaki kan akımı yavaşlar. Bu faktörler aynı zamanda pıhtılaşma zincirini de aktive eder.⁷

Trombositler aktive olduklarında yapılarında bir takım değişiklikler meydana gelir. Önce yapısında bulunan Dens (kaba) ve Alfa granülleri trombositin ortasında toplanır. Degranüle olan kaba granüllerden Adenozin difosfat (ADP), Adenozin trifosfat (ATP), kalsiyum, serotonin, pirofosfat ve alfa granüllerden platelet faktör 4, immünglobulin G, albumin, beta trombomodulin, platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF), farklılaştırıcı büyüme faktörü alfa ve beta (Transforming growth factor α/β , TGF α/β), fibroblast büyüme faktörü-2 (Fibroblast growth factor-2, FGF-2) platelet kökenli epidermal büyüme faktörü (Epidermal growth factor, EGF) multimerin, fibrinojen, Von-Willebrand faktör (vWf), fibronektin, trombospondin, faktör V, protein S, faktör XI, mitojenik faktörler ve plazminojen

aktivatör inhibitör I (PAI-1) salınır. Sonuçta trombosit merkezi ile zarı arasında bir kanalikül gelişir ve trombosit içi degranülasyon oluşumu dışarı atılır. Bu sırada zarda bulunan aktin maddesi kasılır ve disk şeklindeki trombositin adeta kolları uzayarak yapışma ve diğer trombositlerle kümeleşme özelliği belirginleşir (şekil 5).²⁶

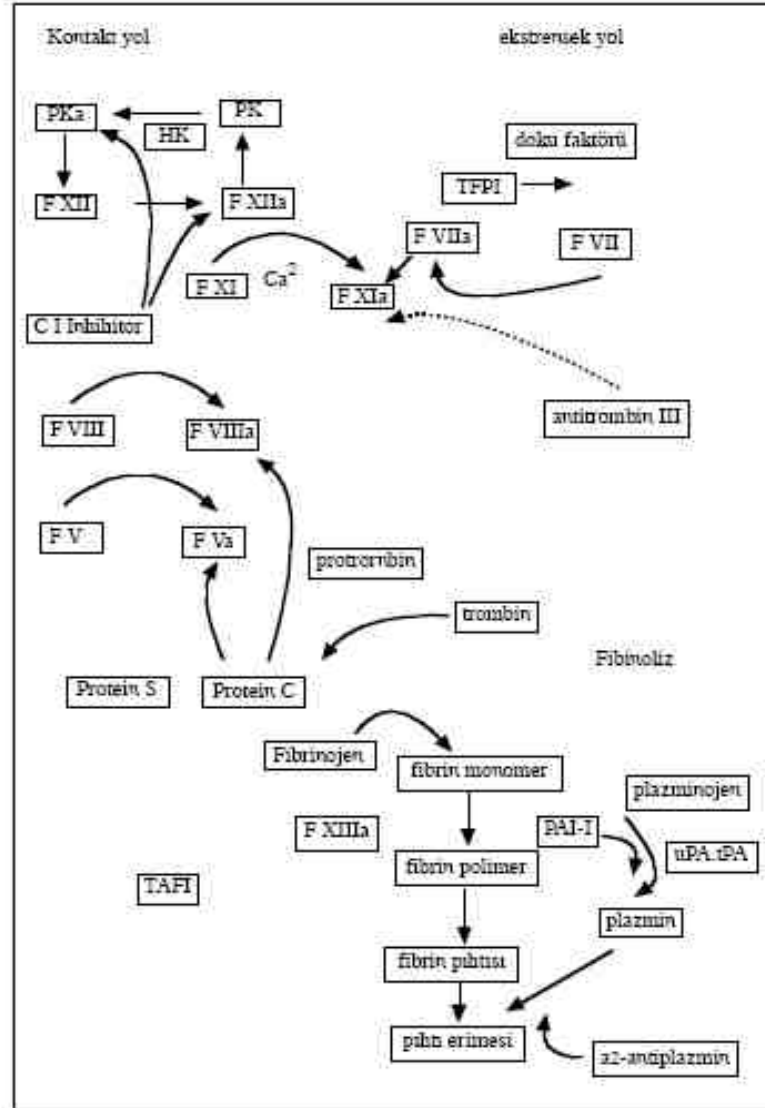


Şekil 5. Trombosit aktivasyonu ve değişimi.²⁶

Doku hasarlanması sırasında bozulan damar bütünlüğü pıhtılaşma mekanizmalarını aktive etmektedir. Pıhtılaşma mekanizması iki yolla ilerleyebilmektedir. Bunlar intrinsek yol ve ekstrinsek yoldur. Bu mekanizmalar pıhtılaşma sistemini oluşturmaktadır. İntrinsek yol, yara iyileşmesi için ekstrinsek yol kadar etkin değildir. Ekstrinsek yol kanın zedelenen damar çeperi ya da damar dışı dokulara değmesiyle harekete geçer. Doku faktörünün, faktör VII veya faktör VIIa ile teması sonrası uyarılan bu yol ile protrombin, trombine dönüşür. Aktive olan trombin, fibrinojeni fibrine çevirerek fibrin tıkaç oluşumuna neden olur (Tablo 3).⁵⁵ Fibrin tıkaç sabitleştirildikten sonra vitronektin ile kaplanır. Vitronektin aracılığı ile fibronektin erken matriks oluşumunda kendine yer bulur.

Fibronektin üzerinde birçok hücre için yapışma noktaları mevcuttur. Ayrıca fibrin-fibronektin matriks sitokinler için toplayıcı görevi görmektedir.⁷

Tablo 3. Pıhtılaşma mekanizması.²⁶



Vazokonstrüksiyon ve trombositlerin aktivasyonu ile başlayan hemostatik süreç, fibrinolitik yolağın son ürünü olan plazminojenin aktif hale geçerek damar açıklığını sağlamasıyla son bulur.²⁶ Trombin ve fibrin yara iyileşme mekanizmalarında ek rol oynarlar. Trombin vasküler geçirgenliği artırır, inflamatuvar hücrelerin göçünü kolaylaştırır,

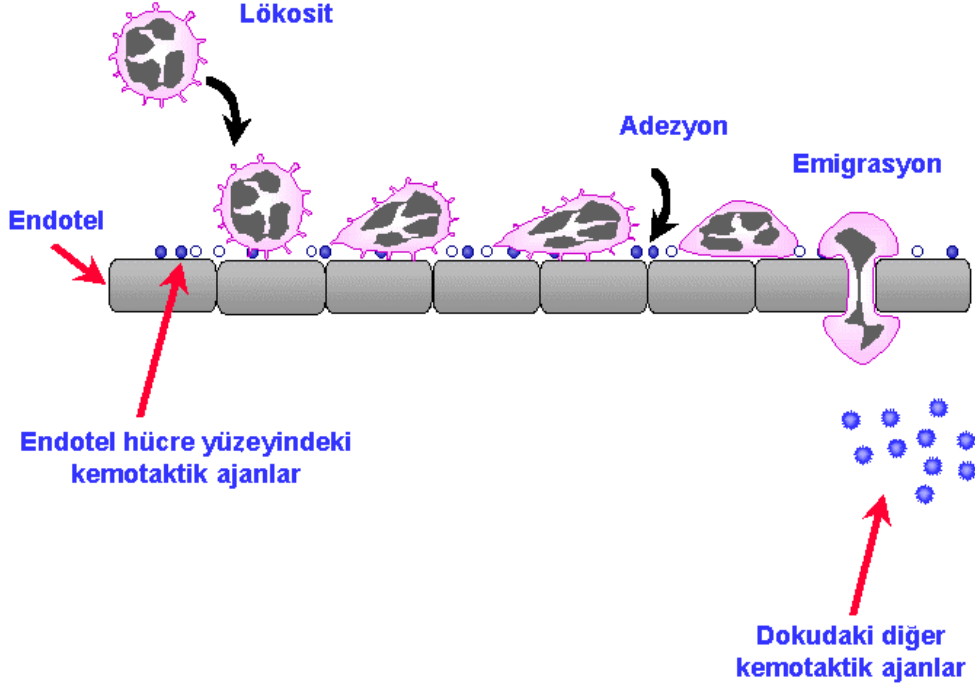
epitelizasyon ve anjiogeneze rol oynar. Fibrin, inflamatuvar ve mezenkimal hücrelerin tutunması için bir çatı yapar. Ayrıca inflamatuvar hücrelerin göçünü ve anjiogenezi kolaylaştırır.⁵

2.2.2. İnflamasyon Evresi

İnflamasyon hem zararlı etkeni hem de hasarlı dokuyu yok etmek veya sınırlamak amacıyla dokuların yaralanma veya yıkımına karşı gelişen lokalize savunma reaksiyonudur. Bu reaksiyon zedelenme alanında vasküler, nörolojik, humoral ve hücrel yanıtları içerir.³⁵ İnflamasyon iyileşmenin temel fazıdır. Bu faz:

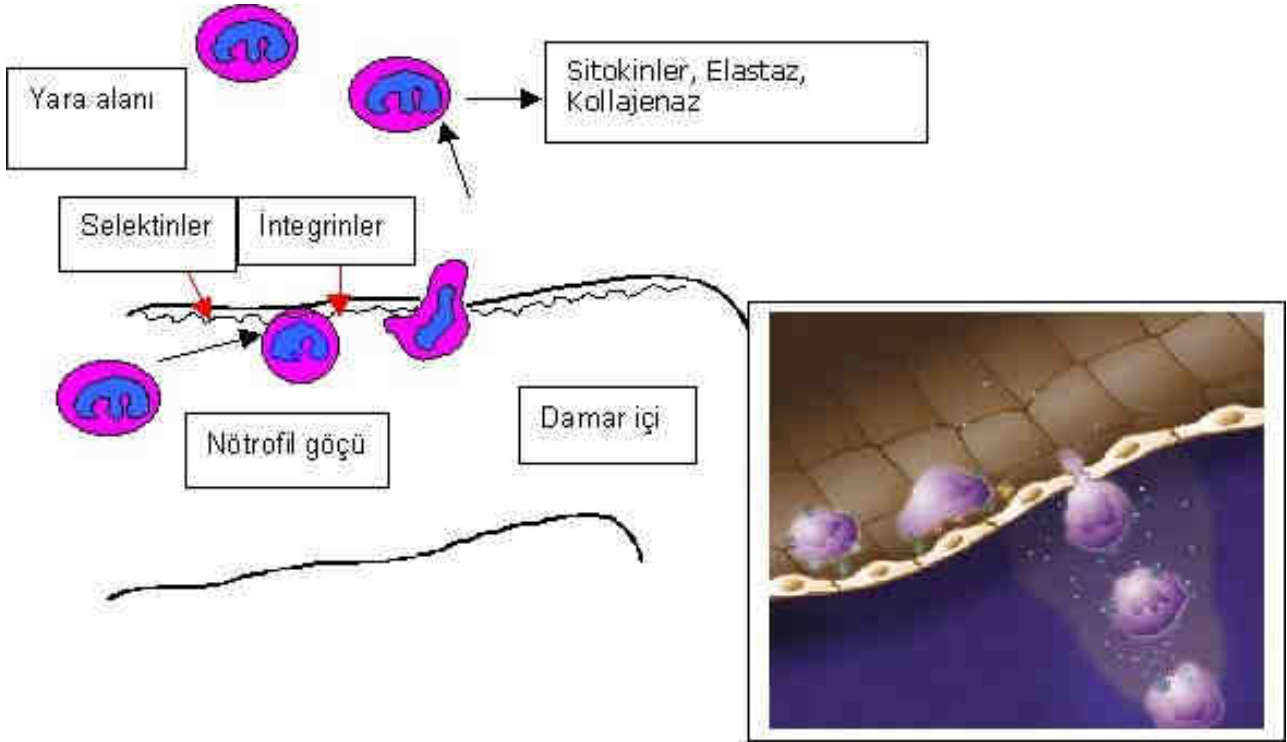
- Artmış vasküler permeabilite,
- Hücrelerin sirkülasyondan yara ortamına göçleri,
- Sitokin ve büyüme faktörlerinin salınımı,
- Göç eden hücrelerin aktivasyonu,

ile karakterizedir.⁵ Katekolaminler ile sempatik sinir sistemi ve hasarlanan hücrelerden salınan prostaglandinler ilk baştaki vazokonstriksiyonu gerçekleştirirler. 10-15 dakika sonra eritem ve ısı artışı ile giden vazodilatasyon başlar. Bununla birlikte endotel aralıkları açılarak, damar geçirgenliği artar ve hücreler kan dolaşımından yara alanına geçerler (Şekil 6). Hücrelerin yara alanına geçişleri ödeme yol açar. Vazodilatasyon; histamin, kinin, prostaglandin, lökotrienler ve endotelyal hücre ürünleri gibi ek faktörler tarafından gerçekleştirilir. Endotel aralıklarının açılması ve permeabilite artışı histamin, prostaglandin, nötrofil faktörleri, C3a ve C5a komplemanlar tarafından gerçekleştirilir.⁵



Şekil 6. Hücrelerin kan dolaşımından yara yerine geçişleri.⁵

Nötrofil yara alanına gelen ilk hücredir. Yaralanmadan sonraki 24-48 saatte maksimum sayıya ulaşır ve birkaç gün içinde azalır ve kaybolurlar. Sonraki olaylarda rolleri yoktur. İnflamasyon nedeni ile vasküler permeabilite artışı yanında, prostaglandinler, kompleman faktörleri, IL-1, TNF- α , TGF- β , PF-4 ve bakteriyel ürünler gibi kemotaktik faktörlerle birlikte nötrofil kemotaksisinde rol almaktadır. Hücre yüzey reseptörlerinden selektinler nötrofillerin endotele yapışmasında rol oynar. Nötrofil yüzeyindeki integrinlerin de ekstrasellüler matrikse yapışmada rolü vardır. Dolayısıyla bu iki reseptör grubu hücrelerin marjinasyonunda rol alır (Şekil 7).⁵



Şekil 7. Hücre yüzey reseptörleri ve nötrofillerin yara yerine geçişi.⁵

Nötrofiller antimikrobial defans ve fagositoz’ da rol alırlar. Nötrofillerin uygun oksijen bulunduğunda serbest oksijen radikallerinin oluşumuna yol açtığı ve bununla araşidonik asitten kemotaktik lipidlerin formasyonuna yol açtığı bilinmektedir. Bunlar sayesinde ek nötrofillerin gelmesi ve vasküler permeabilite artışı gerçekleşir. Lenfositler, nötrofilden sonra gelerek lenfokinleri salarlar (IL, IFN). Bu da makrofaj ve monositlerden diğer sitokinlerin salınımını (TNF, IL-1) aktive eder. Nötrofiller azalmaya başlayınca makrofajlar gelir. Nötrofiller makrofajlar tarafından fagosit edilir ve tahrip edilirler.^{5,76}

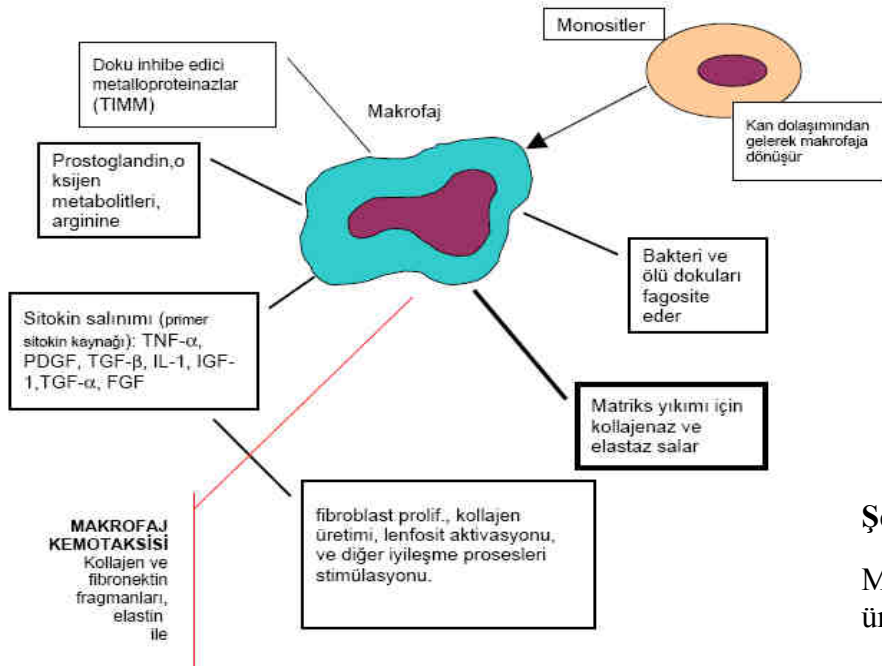
Hücrelerin yara alanına kemotaksisini fonksiyonel olarak aktive olmaları izler.

Aktivasyon:

- Yeni hücre yüzey reseptör ekspresyonu,
- Sitotoksidite artışı,

- Sitokin üretimi ve salınımı,
- Diğer fenotipik değişikliklerdir.⁵

Makrofaj ve lenfositler yara iyileşmesinde kritik bir role sahiptir. Nötrofillerin antimikrobial defans ve fagositozdaki rolleri daha sonra makrofajlar tarafından üstlenilir. Monositler damar yatağından yara alanına göç ederler ve makrofajlara dönüşürler. Bu olay serum faktörleri ve fibronektin ile kontrol edilir. Makrofajlar debridman, matriks sentezi ve angiogenesis gibi olaylarda rol oynarlar. Makrofajların aktivasyonu ile sitokinler salınır ki bunlar angiogenesis ve fibroplazide rol alır. Makrofajlar sitokinler yoluyla lenfositleri aktive ederler. Fibroblast fenotipini değiştirir (Şekil 8).^{5,82}



Şekil 8.

Makrofaj oluşumu, ürünleri ve görevleri.⁵

Makrofajlar normal yara iyileşmesinde son derece önemlidirler. Sitokinlerin ana kaynaklarıdır ve doku inhibe edici metalloproteinazları salarlar. Ayrıca yara iyileşmesinde regülatör rol oynayan prostoglandinleri, oksijen metabolitlerini ve arginini salarlar.^{5,82}

Lenfositler antikor üretimi ve hücrel immünite işlevleri yanında yara iyileşmesi için gerekli faktörleri de salarlar. HBEGF (Heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü) ve bFGF'nin bir formu kritik lenfokinlerdir.^{5,82}

Eozinofiller TGF- α 'nın bir kaynağı olarak gösterilmektedir. Hemostazın tamamlanmasından sonra inflamatuvar hücreler göç etmeye başlar. Önce nötrofiller predominanttır. Sonra yavaş yavaş (48-72 saat) makrofajlar sayısal olarak üstün hale gelmeye başlar. 5-7 gün sonra artık çok az inflamatuvar hücre kalır ve bunların yerini fibroblastlar almaya başlar.^{5,82}

2.2.3. Proliferasyon evresi

Proliferatif evrede mezenkimal hücre kemotaksisi, mezenkimal hücre proliferasyonu, angiogenesis ve epitelizasyon rol oynar. Bu evre 2-4. günde oluşur ve sitokinler tarafından yönlendirilir. Burada fibroblastlar ve endotelial hücreler asıl rolü oynarlar.⁵

Mezenkimal hücreler salgıladıkları büyüme faktörleri ve sitokinlerle otokrin bir şekilde kendilerini indükleyebilirler. Fibroblast aktivitesi uygun oksijen sağlanmasına bağlıdır. Yara yerine göç eden hücreler fibronectin, fibrin ve vitronektin salabilir ve bunlara bağlanırlar. Bu bağlanma hücre yüzeyindeki integrinler tarafından sağlanır. Fibroblastlar, fibronectinler boyunca göç eder ve prolifer olurlar. Fibroblastların göçü sırasında bir ucu fikse, diğer ucu tutunmak için boştaadır. Fibroblastlar fibrillere paralel göç ederler. Göç hyaluronik asit tarafından kolaylaştırılır. Birçok sitokin fibroblastlar için kemotaktiktir. PDGF, TGF- β , EGF, lenfokinler, kollajen peptidler ve fibronectin fibroblast için

kemotaktiktir. Fibroblastlar yaralanmanın 5-7. gününde kollajen sentezine başlarlar ve 2-3 haftaya doğru lineer bir şekilde aktivitelerini arttırırlar.^{5,54}

Mezenkimal hücre proliferasyonunda TNF, IL-1, EGF, PDGF, lenfokinler ve insülin de görev alır. Epitelyal hücreler yaralanmadan birkaç gün sonra proliferasyona başlarlar. Epitel proliferasyonunun aktivatörü belli değildir. Nötrofiller apoptoza uğrar ve makrofajlar tarafından sindirilirler.^{5,54}

Anjiogenezis: Yeni damar oluşumdur. Travma sonrası 4. gün belirgindir. Fakat önceki evrelerde de vardır. Aktive makrofaj ve trombositlerden salınan büyüme faktörleri ve sitokinler anjiogenezisi aktive ederler.⁵ Bazal membran açığa çıktığı zaman 24 saat içinde endotel göçü başlar. Anjiogenezisi etkileyen birçok faktör vardır (Tablo 4). Bunlar:

- Yüksek laktat seviyesi,
- Asidik pH,
- Düşük oksijen basıncı,
- İnflamatuar hücreler,
- Kemotaktik faktörler,
- Damar duvarı matriks değişiklikleri,
- Anjiogenetik faktörler,
- FGF,
- Anjiogenin,
- Sitokinler: EGF, TGF- α , TGF- β , TNF-a, PDEGF, VEGF, IL-8,
- Prostoglandinlerdir.⁵

Tablo 4. Anjiyogenik ve anjiogenezi önleyen faktörler.⁷

Anjiyogenik Faktörler	Anjiogenezi Önleyen Faktörler
VEGF (Vasküler endotel büyüme faktörü)	Trombospondin- 1
PGF (Plasental büyüme faktör)	Anjiostatin
FGF (Asidik, bazık fibroblast büyüme faktör)	Endostatin
FGF-3 (Fibroblast büyüme faktör-3)	Vazostatin
FGF-4 (Fibroblast büyüme faktör-4)	Vasküler endotel büyüme faktörü inhibitörü
TGF- α (Transforme edici büyüme faktör- α)	Trombosit faktör-4 fragmanı
TGF- β (Transforme edici büyüme faktör- β)	Prolaktin derivesi
EGF (Epidermal büyüme faktör)	Restin
HGF (Hepatosit büyüme faktör)	Proliferinle ilgili protein
Anjiogenin	İnterferon- α - β
PDGF (Trombosit kaynaklı büyüme faktör)	Anjiyopoetin-2
GCSF (Granülosit koloni uyaran faktör)	Antitrombin-3 fragmanı
IL- 8 (İnterlökin-8)	İnterferon ile indüklenebilen protein- 10
TNF- α (Tümör nekroz faktör- α) (Düşük doz)	TNF- α (Tümör nekroz faktör- α) (yüksek doz)
Proliferin	

Yara alanı venüllerinden tomurcuklanma ile endotel çoğalmaya başlar ve kendine benzer bir yapı bulana kadar yara içine doğru ilerlerler. Kendisine benzer bir yapı ile birleşip lüp oluştururlar. Bu yeni oluşan damarlar daha sonra matüre olur ve en sonunda yarada daha az sayıda ve daha büyük damarlar kalır.⁵

Epitelizasyon: Epitel tabakası yarada kenarlardan yara boşluğuna doğru ilerler. Önce bir tabaka olarak kapatılan alanda sonra hücre çoğalması ile diğer tabakalar oluşturulur. Bir cerrahi insizyon yarası 24-48 saatte tekrar epitelize olabilir. Bazal tabakanın kalınlaşması ilk

olaydır. Kenardaki bazal hücreler uzar, bazal laminadan ayrılır ve yaraya doğru göçe başlarlar. Hücre göçü kendine benzer bir hücre ile karşılaşınca durur (kontakt inhibisyon). Bazal tabaka hücreleri yaranmadan 48-72 saatte bölünmeye başlarlar. Epitelizasyon kısmi kalınlıklı yaraların iyileşme mekanizmasıdır.^{5,145}

Sitokinler hem hücre göçünde hem de çoğalmasında rol oynarlar. Birçok sitokin epitelial çoğalmayı stimüle eder. Bunlar EGF, TGF- α , HBEGF, IGF, FGF'dir. TGF- β sadece göçü stimüle eder.^{5,145}

2.2.4. Yeniden modellenme (remodeling) evresi:

Kollajenin yarada depolanması yani bağ dokusu oluşumudur. Klinik açıdan en önemli safhadır. Çünkü matriks depolanmasının oranı, kalitesi ve total miktarı skarın direncini oluşturur. Kollajen yapım ve yıkımı 21 gün içinde dengeye ulaşır. Fibroblastlar kollajen fibrillerini sentezlerken, bir taraftan da mitotik aktiviteleri geriler. Kollajen fibriller matür hale gelirken yara damarlanması ve yara hücre sayısı azalır. Böylece skar formasyonu başlar.⁵

Kollajen depolanması ve fibroblast arasındaki ilişki fibronektin ile kontrol edilir. Yara iyileşme evresinde fibronektin yara ekstrasellüler matriksinin çoğunu oluşturur.⁵

Yara matriks birikiminde önce hemostaz ve makrofajlardan kaynaklanan fibrin ve fibronektin birikir. Diğer erken eksprese olan protein trombospondin-1 dir. Bu protein yara ortamında hücrel ağ destekler. Glikozamino glikanlar (GAG), proteoglikanlar ve diğer proteinler daha sonra sentezlenir. Daha sonra kollajen predominant skar proteini olur.

Proteoglikanlar kabuk proteinleridir ve GAG'lara kovalent bağlarla bağlanmışlardır. Yara iyileşmesinde ve doku yapısında 4 tip GAG vardır. Bunlar kondroitin sülfat, heparan sülfat, keratan sülfat ve hyalüronik asittir. Hyalüronik asit dışındakiler kabuğun yapısında bulunurken, hyalüronik asit kabuk proteini olmayan ve nonsülfat bir yapıdadır. Sonuçta GAG'lar normal bağ dokusuna viskoelastik bir özellik kazandırırılar.⁵

Kollajen: Duramaterin yapısının büyük bir kısmını oluşturan kollajen tüm vücut proteinlerinin %25'ini, skardaki proteinlerin ise %50'sini oluşturur. Fibroblastların son ürünü kollajendir. Normal deri, granülasyon ve matür skarın majör komponentidir. Fibroblastları kollajen sentezine yönlendirenler; yüksek doku laktat seviyesi, uygun oksijen seviyesi ve growth faktörlerdir.^{5,75} Polimerize kollajenin temel ünitesi tropokollajendir. Yaralanmayı takiben ilk 2 hafta kollajen sentezi maksimum düzeydedir. Kollajen depolanması ise 3-5 haftada maksimum düzeye ulaşır. Kollajen tipleri zamanla değişir. İlk saatlerde tip IV ve V, 24 saatte tip III, 60 saatte tip I predominanttır. İntakt dermiste %80-90 tip I, %10-20 tip III kollajen bulunurken, granülasyon dokusunda tip III %30, matür skarda %10 tip III kollajen bulunur. Kollajen yeniden şekillenmesi onarım evresinin son safhasıdır.^{5,75} Travmadan 3 hafta sonra başlar. Aylar hatta yıllar sürebilir. Yaranın yeniden şekillenmesinde artan kollajen miktarının fazlası kollajenaz ile yıkılır. Yara damarlanması geriler. Kollajenazı makrofaj ve fibroblastlar üretirler.^{5,75}

Yara kontraksiyonu: Kollajen lifleri boyunca ilerleyen fibroblastlar kollajen liflerini biraraya getirerek yara kontraksiyonuna neden olurlar. Bir kısım fibroblastta myofibroblastlara dönüşerek Aktin Flamanları ile bu kontraksiyona katkıda bulunurlar. Yara kontraksiyonunun başlamasıyla yara alanı ancak 10. günde orijinal büyüklüğüne ulaşır.

Kontraksiyon 18-24. günlerde tamamlanır.^{5,45,76} Yara kontraksiyonunu birçok faktör etkilemektedir. Bunlar:

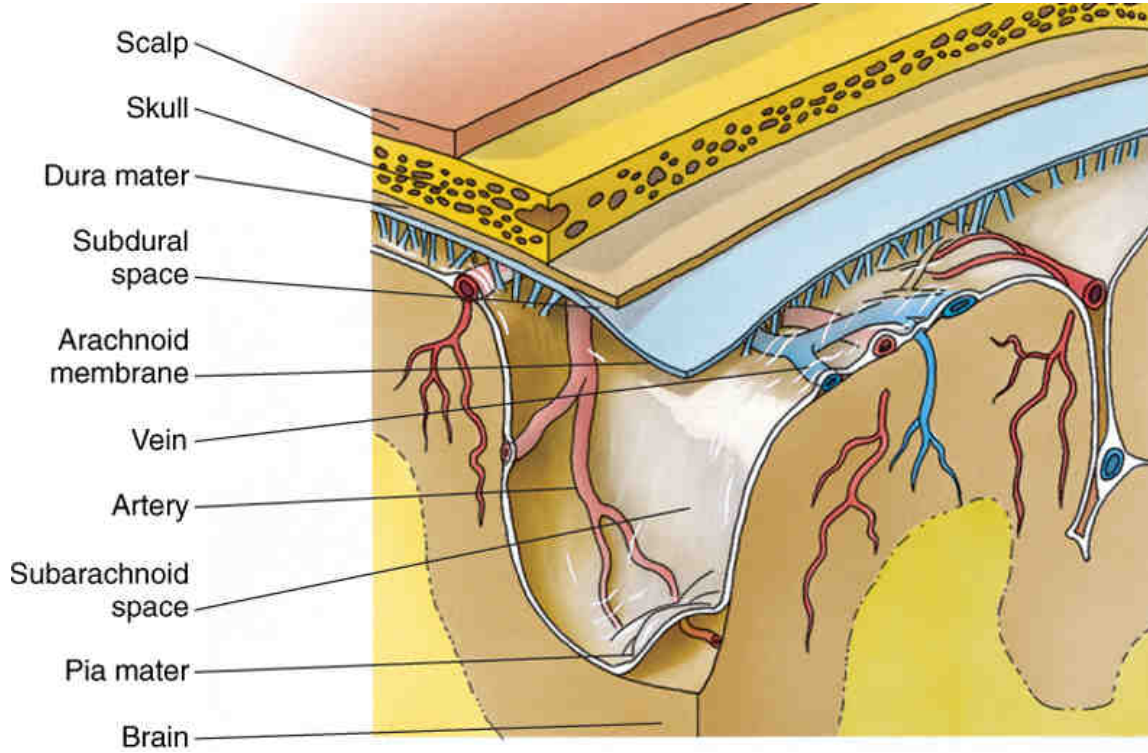
- Yaş,
- Mekanik basınç,
- Isı,
- Elektrik,
- Radiant enerji (infrared, ultraviyole, röntgen),
- Metabolizma,
- Vitaminler (A,B,C,D),
- Hormonlar,
- İrritanlar,
- Enfeksiyon ve hastalıklardır.^{5,45,76}

3. Duramater'in Histolojik Yapısı

Merkezi sinir sistemi, mezenkimal kökenli 3 tabaka zar ile çevrelenmiştir. Birbiri üzerine sarılmış bu zarlar en dışta duramater, ortada araknoidea ve en içte piamater'dir (Şekil 9).⁴²

Duramater (pakimeninks) en dışta bulunur ve çok sağlam bir yapıdır. Duramater'in histolojik yapısı genel olarak, birbirine koştut kollajen lifler, fibroblastlar ve az miktarda elastik lifler içeren kompakt (sağlam) bir kollajenöz bağ dokusudur.⁴³

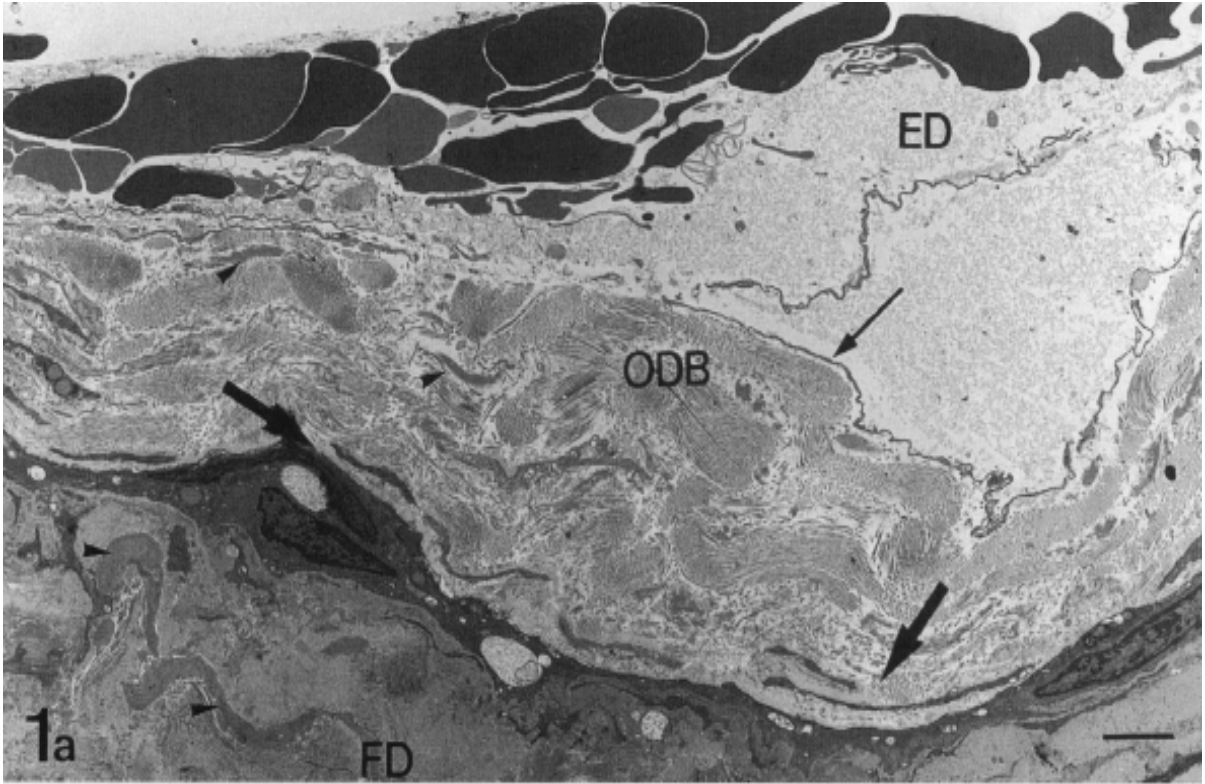
Duramater'in beyini saran bölümüne Duramater kranialis, medulla spinalisi saran bölümüne ise Duramater spinalis denir. Beynin duramateri foramen magnum aracılığı ile spinal duramater olarak devam eder.¹⁴¹



Şekil 9. Beyni çevreleyen meninksler ve kafatası.⁵¹

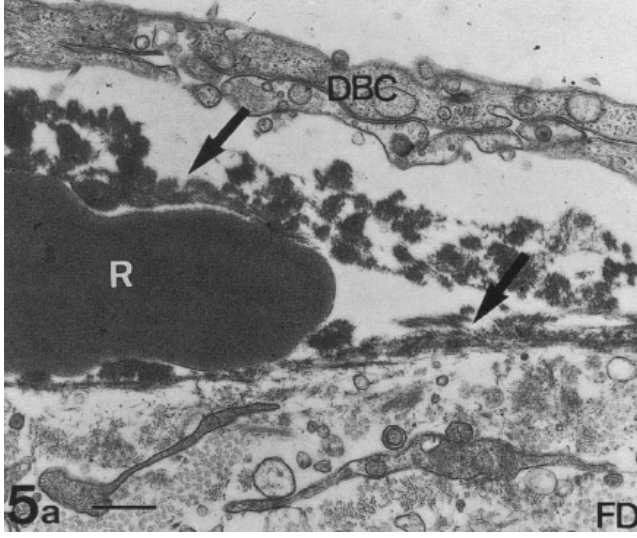
Duramater kranialis: 2 tabaka halinde incelenir; duramater periostalis (lamina externa, endosteum), duramater encephalis (lamina interna, meningealis). Vandenabeele F. ve ark. yaptığı çalışmada ise 3 tabaka olarak tanımlanmıştır.

Dış tabaka olan duramater periostalis, osteoprogenitör hücreler, fibroblastlar ve çok sayıda düzenli kollajen lifleri içerir. Aynı zamanda damardan zengindir. Bu tabaka kafatası kemiğinin periosteumuna yapışıktır. Arada epidural aralık bulunmaz. Duramater kafatasından çekip ayrılırsa, dış tabaka periosteum'a yapışık kalır.^{42,51,121}

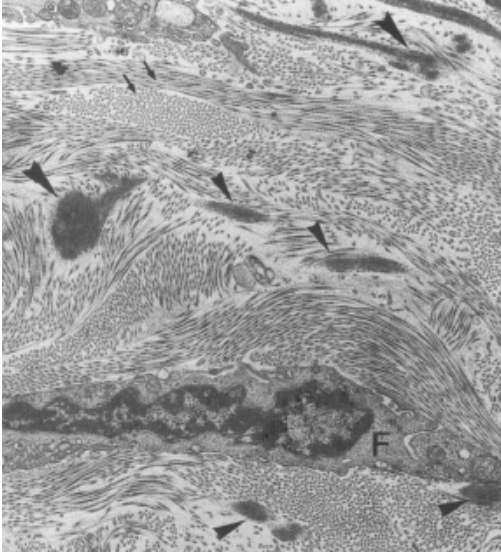


Şekil 10. Duramaterin histolojik yapısı. ODB (duramaterin en dış tabakası), FD (fibröz duramater), Geniş oklar (fibroelastik tabaka), ok başları (elastik lifler) gösteriyor.¹⁴²

İç tabaka olan duramater encephalis ise esas duramater tabakasıdır. İnce kollajen lifleri ve fibroblastları içerir. Kollajen lifler çarşaf benzeri tabakalar şeklinde dizilim gösterirler. İç ve dış duramaterde kollajen demetlerin yönü birbirinden farklıdır. Fibroblastlar, koyu boyanan sitoplazma, oval çekirdek ve uzamış şekile sahiptir. Duramaterin bu yüzü iç tarafta mezenkimal kökenli mezotel hücreleri ile döşelidir. Ayrıca meningeal duramater tabakasına, içerdiği dural border hücreler'den (DBC) dolayı border hücre tabakası da denmektedir. Bu hücreler ile fibröz duramater arasında ekstrasellüler, amorf ve proteoglikan yapıda bir yapı da izlenmektedir.⁵¹



Şekil 11. FD (fibröz duramater), DBC (dural border cells) ve ekstrasellüler yapı (oklar) görülüyor.¹⁴²



Şekil 12. Fibröz duramater. Kollajen lifler, elastik lifler (ok başları) ve fibroblastlar (F) içerir.¹⁴²

Duramater kranialis'i oluşturan iki tabaka birbirlerine sıkıca yapışıktır. Ancak bu tabakalar belirli yerlerde birbirlerinden ayrılarak, içerisinde beyin venöz kanının bulunduğu ve endotel ile döşeli beyin venöz sinüsleri (sinus duramater matris) oluşturur. Bu venöz sinüsler, duramaterin lamina externa ve lamina interna'sı arasında yer alır. Beyin venöz sinüslerinin iç yüzü endotel ile kaplıdır, ancak duvarlarında kas tabakası yoktur. Serebral venler aracılığı ile beyinden gelen venöz kan ve granulationes arachnoidea aracılığı ile

subaraknoid aralıktan gelen beyin-omurilik sıvısı venöz sinüsler aracılığı ile drene olur. Beyin venöz sinüslerindeki kan V.jugularis interna'ya drene olarak sistemik dolaşıma katılır.¹⁴¹

Duramater kranialis'in lamina interna'sı cavum cranii'yi kompartmanlara ayıran, beyin bölümleri arasına bazı uzantılar gönderir. Bu uzantılar Falx cerebri, Tentorium cerebelli, Falx cerebelli ve Diaphragma sellae'dir. Bu yapılar beyinin cavum cranii içerisinde daha stabil bir pozisyonda kalmasını sağlayarak başın hareketleri esnasında beyinin zarar görmesini engeller.

Duramater spinalis: Duramater kranialisin lamina internasının kaudale doğru uzantısı olup, foramen magnum altında duramater spinalis olarak devam eder. Duramater spinalis yukarıda foramen magnumdan başlayan ve aşağıda 2. sakral vertebra düzeyinde kapanan bir kese şeklindedir. Duramater spinalisin kaudal ucu, 2.sakral düzeyden itibaren lig. coccygeum (filum terminale duralis) adını alarak fibröz bir bant şeklinde koksiks'e kadar uzanır. Kanalis vertebralis'i oluşturan vertebraların periosteumu ise duramater kranialis'in lamina externasına karşılık gelir. Duramater spinalis ile periosteum arasındaki aralığa epidural aralık (spatium epidurale) denir. Epidural aralık adı verilen bu boşlukta gevşek bağ dokusu, yağ dokusu ve plexus venosus internus bulunur. Duramater spinalis'in hem iç, hem dış yüzü mezotel ile döşelidir.¹⁴¹

Duramater'in arter ve venleri: Duramater kranialis'in arteri esas olarak A.maxillaris'in dalı olan a.meningea media'dır. Bu artere ek olarak duramaterin ön bölümüne a.ophtalmica, arka bölümüne ise a. occipitalis ve a. vertebralis'ten meningeal dallar gelir. Duramater spinalis'in arteriyel kanlanması ise rr. spinalis ile sağlanır.¹⁴¹

Duramater'in venöz drenajı ise genel olarak arterlere eşlik eden venler aracılığı ile olur.

Duramater'in sinirleri: Duramater kranialis'in tentorium cerebelli'nin üzerinde kalan supratentorial bölümü n. trigeminus'un dallarından çıkan r. meningeus (n.maxillaris'in dalı) ve n.spinosus (n.mandibularis'in dalı), infratentorial bölümü üst 2-3 servikal spinal sinirler ve n.vagus'un dalları, son olarak tentorium cerebelli ise n.ophtalmicus dalı olan r.menigeusrecurrens tarafından innerve edilir.¹⁴¹

Duramater kranialis ile duramater spinalis arasındaki farklar:

Duramater kranialis kafatası kemiği periosteumuna sıkıca yapışıktır. Epidural aralık ve duramaterin dış tabakasında mezotel hücreleri bulunmaz. Duramater kranialis, kafatasından çıkan sinirlerin çevresinde bir kılıf şeklinde uzanır. Son olarak, iç tabaka uzantılar göndererek kraniyel boşluğu kompartmanlara ayırır (falx cerebri, tentorium cerebelli, falx cerebelli ve diaphragma sellae).¹⁴¹

Duramater spinaliste ise vertebral kemiğin periosteumu ile duramater lamina internası arasında epidural aralık yer alır. Duramater vertebral kemiğe küçük lateral ligamentlerle asılı durumdadır. Duramater spinalis'in hem iç hem dış yüzü mezotel ile döşelidir.¹⁴¹

4.Fenitoin

1938 yılında uygulamaya sunulmuş olan fenitoin sedatif olmayan en eski antiepileptik ilaçtır. Uzun yıllar difenilhidantoin olarak bilinmiştir.⁶⁹

Yapısı: Difenil eklenmiş hidantoinidir. 5 pozisyonunda alkil ekleri olan bileşiklerden çok daha az sedatif etkisi vardır.⁶⁹

4.1.Etki Mekanizması:

Fenitoin birçok fizyolojik sistem üzerinde belirgin etkilere sahiptir. Nöron içine Na^+ akımını engelleyerek depolarizasyonu, ayrıca Ca^{++} akımınıda önleyerek nöronun tekrar uyarılabilmesini engeller.¹³⁹ Na^+ , K^+ ve Ca^{++} iletimlerini, membran potansiyellerini, ayrıca aminoasitler ile norepinefrin, asetilkolin ve γ -aminobutirik asit (GABA) gibi nörotransmitterlerin konsantrasyonlarını değiştirir. Omurilik preparatlarında post tetanik potansiyelizasyonu bloke eder ancak nöbet yaygınlaşmasının baskılanmasında bu etkinin rolü henüz tanımlanamamıştır.⁶⁹ Primer etki bölgesinin; konvülsiyon aktivitesinin yayılmasının inhibe edildiği motor korteks olduğu anlaşılmaktadır.^{105,112} Post tetanik potansiyasyon kaybı kortekste konvülsiyon odaklarının komşu korteks alanlarını etkilemesini engeller.^{71,112} Fenitoin tonik klonik konvülsiyonların tonik safhasından sorumlu beyin sapı merkezlerinin maksimal aktivitesini azaltır.¹¹²

Yüksek konsantrasyonlarda fenitoin aynı zamanda serotonin ve norepinefrin salgılanmasını inhibe eder, dopamin uptake'ini artırır ve monoaminooksidaz aktivitesini inhibe eder. Membran lipidleri ile etkileşir ve membran stabilizasyonunu artırır. Ayrıca beyinde bazı nöronlarda paradoksal olarak eksitasyona yol açar. Hücre membranından kalsiyum içe akımının inhibisyonu ile oluşan kalsiyum permeabilitesindeki bir azalma, hormon ve nörotransmitter salınımı dahil kalsiyumla indüklenen çeşitli salgılama süreçlerine inhibitör etki yapar.⁶⁹ En belirgin etkisi sodyum kanallarını bloke etmek ve tekrarlayan aksiyon potansiyellerinin oluşumunu engellemektir.^{37,69}

4.2. Klinik Kullanımı:

Jeneralize tonik-klonik nöbetlerin hem primer hem de başka bir nöbet tipine ve sekonder nöbetlere karşı etkilidir.^{69,71} Fenitoin jeneralize tonik klonik (Grand mal) ve kompleks parsiyel konvülsiyonların (Psikomotor, temporal lob) kontrol altına alınmasında ayrıca nöroşirürji sırasında ya da sonrasında konvülsiyonların önlenmesi ve tedavisinde endikedir.¹¹² Bunun yanı sıra fenitoin migren, trigeminal nevralji ve belirli psikozlarda da kullanılmıştır.^{71,112} Ayrıca kardiak aritmiler, digital entoksikasyon ve miyokard enfarktüsü sonrası oluşan olayların tedavisinde de kullanılmıştır.^{112,139}

4.3. Farmokokinetik Özellikleri:

Emilimi yüksek oranda dozaj formunun formülasyonuna bağlıdır. Partikül büyüklüğü ve farmosötik katkıların her ikisinde emilim hızını ve miktarını etkiler. Gastrointestinal kanaldan fenitoin sodyum emilimi pekçok hastada hemen hemen tam olmasına karşın plazmada en üst düzeyine ulaşmak için gerekli zaman 3 saatten 12 saate kadar değişebilir.⁶⁹ İntramusküler enjeksiyondan sonra emilim değişkendir ve kasta bir miktar ilaç birikebilir bu nedenle intramusküler uygulama önerilmez.^{69,71}

Fenitoin yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır. Üremi veya hipoalbüminemide olduğu gibi bağlı ilaç yüzdesi azaldığında total plazma düzeyinin azalacağı açık olmakla birlikte, serbest düzeyler ile klinik durumların ilişkisi kesin değildir. Beyin omurilik sıvısındaki ilaç konsantrasyonu serbest plazma düzeyi ile orantılıdır. Fenitoin beyin, karaciğer, kas ve yağ hücrelerinin endoplazmik retikulumlarına bağlanarak bu dokularda birikmektedir.⁶⁹

Fenitoin öncelikle parahidroksilasyon ile 5-(p-hidroksifenil)-5-fenilhidantoin (HPPH)'e metabolize olmakta ve bu da daha sonra glukronik asit ile konjuge olmaktadır. Metabolitler klinik olarak inaktiftir ve idrarla atılırlar. Fenitoinin yalnızca küçük bir kısmı değişmeden atılmaktadır.⁶⁹

Fenitoin eliminasyonu doza bağımlıdır. Çok düşük kan düzeylerinde fenitoin metabolizması karaciğere ilacın sunulduğu hızla orantılıdır. Ancak tedavi sınırları içinde kan düzeyleri arttıkça karaciğerin fenitoini metabolize edebileceği maksimum kapasiteye yaklaşır. Çok küçük bir doz artışı bile fenitoin konsantrasyonlarında çok büyük değişikliklere yol açabilir. Böyle durumlarda ilacın yarılanma ömrü belirgin olarak artar ve kararlı duruma erişemez (çünkü plazma düzeyi artmaya devam eder). Sonuçta hastalarda hızlı toksite semptomları gelişir.⁶⁹

Fenitoin yarı ömrü düşük ve orta tedavi sınırlarında olan pekçok hastada ortalama 24 saat olacak şekilde 12 saatten 36 saate kadar değişir.^{37,69,71} Daha uzun yarı ömür süreleri daha yüksek konsantrasyonlarda gözlenir. Düşük kan düzeylerinde her doz değişikliğinden sonra kararlı durum kan düzeyine ulaşmak için 5-7 gün gereklidir. Daha yüksek düzeylerde, kan düzeyleri stabil hale gelene kadar 4-6 hafta geçebilir.⁶⁹

4.4. Terapötik Düzeyleri ve Dozu:

Pekçok hasta için fenitoinin tedavi plazma düzeyi 10-20 µg/ml arasındadır.^{69,71} Ağızdan veya intravenöz yoldan yükleme dozu verilebilir. Yükleme dozu konvulzif status epileptikus için tercih edilen yöntemdir.⁶⁹ Ağızdan tedaviye başlandığı zaman, erişkinlerde vücut ağırlığı göz önüne alınmadan 300 mg/gün ile başlamak sık kullanılan bir dozdur.^{69,71} Bu

bazı hastalar için kabul edilebilirken, pekçok hastada sıklıkla minimum teröpatik düzey olan 10µg/ml altındaki kan düzeylerinde kararlı duruma ulaşılır. Eğer nöbetler devam ederse üst teröpatik sınırdaki plazma düzeylerine ulaşmak için daha yüksek dozlar gereklidir. Doza bağımlı kinetiği nedeniyle dozda çok az artmalar ile belli toksiteler görülebilir. Fenitoin dozu erişkinlerde her defasında yalnızca 25-30 mg arttırılmalı ve daha fazla dozla arttırılmadan önce kararlı duruma erişme için yeterli zaman sağlanmalıdır. En sık yapılan klinik bir hata, dozu doğrudan 300 mg/gün'den 400 mg/gün'e çıkarmaktır.⁶⁹ Çocuklarda başlangıçta günde 5 mg/kg^{71,112} iki ya da üç eşit doza bölünerek verilir, daha sonra doz her hastada ayrı ayrı günde en fazla 300 mg olmak üzere ayarlanır. Tavsiye edilen günlük idame dozu genellikle 4-8 mg/kg'dır. Altı yaşından büyük çocuklar ve genç erişkinlerde minimum yetişkin dozu (günde 300 mg) gerekebilir. Günlük doz eşit olarak bölünemiyorsa daha yüksek olan doz gece yatarken verilmelidir.¹¹²

İki tip oral fenitoin sodyum vardır ve dissolusyon oranları farklıdır. Bunlardan biri hızlı emilir, diğeri ise daha yavaş emilmektedir. Yalnızca yavaş emilen tipi günlük tek doz halinde verilir. Hastada düşük kan fenitoin düzeylerinin en sık nedeni hastanın uyumsuz kullanımıdır.⁶⁹

Uyarılar: Eplilepsili hastalarda fenitoinin aniden kesilmesi status epileptikus oluşumunu hızlandırabilir. Hekim dozun azaltılmasını, ilacın kesilmesini ya da yerine alternatif antikonvülzan ilaç verilmesini uygun görüyorsa bunun aşamalı olarak yapılması gerekir. Ancak, allerjik bir reaksiyon ya da aşırı duyarlılık reaksiyonu durumunda hızlı bir alternatif tedaviye geçilmesi gerekebilir. Bu durumda alternatif tedavi hidantoin kimyasal sınıfında olmayan bir antikonvülzan ilaç olmalıdır.¹¹²

Fenitoin ile seyrek olarak akut karaciğer yetmezliği vakaları da dâhil olmak üzere akut hepatotoksisite vakaları bildirilmiştir.^{71,112} Bu olaylar ateş, deri döküntüsü ve lenfadenopati ile karakterize aşırı duyarlılık reaksiyonları ile ilişkilendirilmiş olup, genellikle tedavinin ilk 2 ayı içinde ortaya çıkar. Sık görülen diğer belirtiler sarılık, hepatomegali, serum transaminaz düzeylerinde yükselme, lökositoz ve eozinofilidir. Akut fenitoin hepatotoksisitesinin klinik seyri hızla iyileşmeden ölüme kadar uzanır. Akut hepatotoksisiteli bu hastalarda fenitoin derhal kesilmeli ve bir daha kullanılmamalıdır.¹¹²

Fenitoin ile benign lenf nodu hiperplazisi, psödolenfoma, lenfoma ve hodgkin hastalığı dahil lenfadenopati (lokal yada yaygın) gelişmesi arasında bir ilişki olduğunu düşündüren bazı vakalar bildirilmiştir.^{36,112} Bir neden sonuç ilişkisi saptanmış olmasa da, lenfadenopati meydana gelmesi bu tablonun başka lenf nodu patolojisi tiplerinden ayırd edilmesi gerektiğini gösterir. Lenf nodu tutulumu, serum hastalığını andıran belirtiler ve semptomlar (örn: ateş, döküntü, karaciğer tutulumu) ile birlikte ya da olmadan ortaya çıkabilir. Bütün lenfadenopati vakalarında uzun bir süre gözlem yaparak takip gerekir ve konvülsiyonların alternatif antikonvülzan ilaçlarla kontrol altına alınabilmesi için gereken her şey yapılmalıdır.¹¹²

Kronik alkol kullanımı serum düzeylerini düşürebilirken, akut alkol kullanımı fenitoinin serum düzeylerini yükseltebilir. Fenitoin ile porfiride alevlenme arasında bir bağlantı kuran izole vaka raporları göz önünde tutulursa, söz konusu hastalıktan şikayetçi hastalara fenitoin uygulanırken dikkat edilmelidir.¹¹²

Önlemler:

Genel: Fenitoinin biyotransformasyonu öncelikle karaciğerde olur. Fenitoin karaciğerde mikrozomal enzimlerde hidroksilasyonla biyotransforme olmaktadır.^{36,71}

Karaciğer işlevi bozulmuş hastalar, yaşlı hastalar ya da ciddi hastalık tablosundakilerde erken toksisite belirtileri ortaya çıkabilir.^{71,112}

Toksik hepatit^{71,112}, karaciğer hasarı ve aşırı duyarlılık sendromu bildirilmiştir ve nadir olarak ölüme neden olabilir. Deride döküntü meydana gelirse fenitoin kesilmelidir. Döküntü eksfoliyatif, purpura veya bül şeklindeyse, lupus eritematosus, Stevens-Johnson sendromu ya da toksik epidermal nekroliz kuşkusu varsa bu ilaca devam edilmemeli ve alternatif bir tedavi düşünülmelidir.^{1 1 2}

Döküntü daha hafif tipteyse (kızamık ya da kızıl gibi) döküntü tümüyle kaybolduktan sonra tedaviye geri dönülebilir. Tedaviye tekrar başladıktan sonra döküntü yeniden ortaya çıkarsa bir daha fenitoin tedavisi uygulanması kontrendikedir. Literatür raporlarında fenitoin, kraniyal radyasyon ve kortikosteroidlerin aşamalı olarak azaltılması şeklindeki bir kombine uygulamanın eritema multiforme ve/veya Stevens-Johnson sendromu ve/veya toksik epidermal nekroliz gelişmesiyle bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Yukarıdaki durumların herhangi birinin görüldüğü hastalarda yapısal olarak benzer bileşikler (örn; barbitüratlar, süksinimidler, oksazolidindionlar ve başka benzer bileşikler) kullanılıyorsa dikkat edilmelidir.¹¹²

Makrositoz ve megaloblastik anemi meydana gelmiş olsa da, bu durumlar genellikle folik asit tedavisine yanıt verir.¹¹² Fenitoin tedavisine folik asit eklenirse konvülsiyon kontrolü azalabilir.^{71,112} İlacın insülin salınması üzerindeki inhibitör etkisine bağlı hiperglisemi bildirilmiştir. Ayrıca fenitoin diyabetli hastalarda serum glukoz düzeylerini de artırabilir.^{112,139}

Fenitoin tedavisi osteomalazi ile ilişkilendirilmiş olup, bu durumun fenitoinin vitamin D metabolizmasını değiştirmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.^{71,112} Fenitoin hipoglisemi ya da başka metabolik nedenlere bağlı konvülsiyonlarda endike değildir. Gerektiği üzere uygun tanı amaçlı girişimler yapılmalıdır. Fenitoin absans (petit mal) konvülsiyonlarında etkili değildir.^{71,112,139} Tonik-klonik (grand mal) ve absans (petit mal) konvülsiyonları varsa kombine ilaç tedavisi gerekir.^{71,112} Serum fenitoin düzeyleri optimal aralığın üstünde kalırsa “delirium”, “psikoz” ya da “ensefalopati” olarak adlandırılan konfüzyon tabloları ya da ender olarak geri dönüşsüz serebellum işlev bozukluğu meydana gelebilir.^{71,112} Bu nedenle, ilk akut toksisite belirtisinde serumdaki ilaç düzeyinin belirlenmesi tavsiye edilir. Serum düzeyleri çok yüksekse fenitoin tedavisinde dozun azaltılması gerekir; semptomlar devam ederse fenitoin tedavisinin kesilmesi tavsiye edilir.¹¹²

Hasta Bilgisi: Fenitoin alan hastalara reçetelenen doz rejimine sıkıca uymanın önemi ve ilacı reçetelendiği gibi oral yolla almalarını engelleyen bütün klinik tabloları (örn. ameliyat) hekimlerine bildirmeleri söylenmelidir. Hastalar hekimlerine danışmadan önce başka ilaçlar ya da alkollü içecekler almamaları konusunda uyarılmalıdır. Hastalara deride döküntü meydana gelirse hekimlerine danışmaları söylenmelidir. Gingiva hiperplazisi ve komplikasyonlarının gelişmesini en aza indirmek için iyi bir diş bakımının önemi vurgulanmalıdır.¹¹²

Laboratuvar Testleri: Optimal doz ayarlaması yapabilmek için fenitoinin serum düzeylerinin belirlenmesi gerekebilir.¹¹²

Gebelikte Kullanımı: Epilepsili kadınlarda antikonvülsan ilaç kullanımı ile bu kadınların çocuklarında doğum defekti insidansının daha yüksek oluşu arasında bir bağlantı olduğunu düşündüren birkaç vaka bildirilmiştir. Fenitoin ve fenobarbital ile ilişkili

veriler daha kapsamlıdır, ancak bunlar aynı zamanda en sık reçetelenen antikonvülsan ilaçlardır.¹¹² Daha az sayıda sistematik ya da anekdotal bildirim, bilinen bütün antikonvülsan ilaçların kullanımıyla bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir. İlaç tedavisi uygulanan epilepsili kadınların çocuklarında doğum defekti insidansının daha yüksek olduğunu düşündüren bildirimlerin kesin bir neden sonuç ilişkisini kanıtlayacağı düşünülemez. İnsanda ilaçların teratojenitesine ilişkin yeterli veri elde etmenin entrensek metodolojik sorunları vardır. Genetik faktörler ya da epileptik durumun kendisi doğum defektlerine yol açmada ilaç tedavisinden daha önemli olabilir.¹¹² Antikonvülsan ilaç kullanan annelerin büyük çoğunluğunun doğurduğu bebekler normaldir. Status epileptikusa bağlı ve ardından hipoksiye neden olma ve yaşamı tehdit etme ihtimalinin yüksek olması sebebiyle ilacın majör konvülsiyonları önlemek için uygulandığı hastalarda antikonvülsan ilaçların kesilmemesi önem taşır.¹¹² Konvülsiyon şiddeti ve sıklığının ilacın kesilmesinde hasta açısından ciddi bir tehdit yaratmayacağı bireysel vakalarda, gebelikten önce ve gebelik sırasında ilacın kesilmesi düşünülebilir; ancak minör konvülsiyonların bile gelişmekte olan embriyo ya da fötüs açısından tehlike yaratmayacağı güvenle söylenemez. İlacı yazan hekimin, çocuk sahibi olma potansiyeli olan epilepsili kadınların tedavisinde ya da onlara tavsiyelerde bulunurken bu noktaları değerlendirmesi gerekir.¹¹² Fenitoin ve başka antikonvülsan ilaçlar kullanan kadınların çocuklarında yarık dudak/damak ve kalp malformasyonları gibi konjenital malformasyonların insidansında artış bildirilmesine ek olarak^{112,139}, fetal hidantoin sendromu da bildirilmiştir. Bu sendromda fenitoin, barbitürat, alkol ya da trimetadion kullanan annelerin çocuklarında prenatal büyüme geriliği, mikrosefali ve mental gerilik görülür. Ancak, bu özelliklerin tümü birbiriyle ilişkilidir ve sıklıkla başka nedenlere bağlı intrauterin büyüme geriliğiyle bağlantılıdır.¹¹²

Anneleri gebelik boyunca fenitoin kullanmış olan çocuklarda nöroblastom dahil izole malignite vakaları bildirilmiştir. Fenitoinin emilimi ya da metabolizmasının değişmesi nedeniyle hastaların büyük bir bölümünde gebelik sırasında konvülsiyon sıklığında artış görülür. Epilepsili gebe bir hastanın tedavisinde gereken doz ayarlamasına yol gösterebilmesi için serum fenitoin düzeylerinin periyodik olarak ölçülmesi önem taşır. Ancak, muhtemelen doğumdan sonra orijinal doza yeniden dönülmesi gerekecektir. Fenobarbital ve/veya fenitoin verilen epilepsili annelerin doğurduğu bebeklerde ilk 24 saat içinde yenidoğan pıhtılaşma bozuklukları bildirilmiştir. Vitamin K'nın bu bozukluğu önlediği ya da düzelttiği gösterilmiştir. Bu nedenle doğumdan önce anneye ve doğumdan sonra yenidoğana verilmesi tavsiye edilir.¹¹²

4.5. Yan Etkileri

Merkezi Sinir Sistemi: Fenitoin tedavisinde en sık karşılaşılan belirtiler merkezi sinir sistemi ile ilgilidir ve genellikle dozla ilişkilidir.^{71,112} Bunlardan bazıları nistagmus, ataksi, konuşmada güçlük, koordinasyon azalması ve mental konfüzyondur.^{36,37,112} Baş dönmesi, uykusuzluk, geçici sinirlilik, motor seğirmeler ve baş ağrısı da gözlemlenmiştir. Ayrıca seyrek de olsa, fenotiazin ve diğer nöroleptik ilaçların neden oldukları kore, distoni, tremor ve asteriksise benzer fenitoine bağlı diskinezi bildirilmiştir. Uzun süreli fenitoin tedavisi uygulanan hastalarda baskın duyuşal periferik polinöropati gözlemlenmiştir.^{71,112}

Gastrointestinal Sistem: Bulantı, kusma, kabızlık ve toksik hepatit görülebilir.^{71,112}

Deri ve Ekleri: Skarlitiniform veya morbiliform döküntüleri de içeren ve bazen ateşin

eşlik ettiği dermatolojik belirtilerdir. En sık morbiliform döküntü (kızamık benzeri) görülür, diğer tip dermatitler daha seyrek görülür. Ölüme yol açabilecek daha ciddi diğer formlardan bazıları büllü, eksfoliyatif ya da purpuralı dermatit, lupus eritematosus, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizdir.¹¹²

Hemapoetik Sistem: Fenitoin uygulanmasıyla zaman zaman bazıları ölümcül olabilen hemapoetik komplikasyonlar bildirilmiştir. Bunlardan bazıları trombositopeni, lökopeni, granülositopeni, agranülositoz ve kemik iliği baskılanması ile beraber ya da tek başına seyreden pansitopenidir. Makrositoz ve megaloblastik anemi meydana geldiğinde, bu durumlar genellikle folik asit tedavisine yanıt verir. Benign lenf nodu hiperplazisi, psödolenfoma, lenfoma ve Hodgkin hastalığı gibi lenfadenopati bildirilmiştir.¹¹²

Bağdoku Sistemi: Yüz hatlarında kabalaşma, dudaklarda büyüme, gingiva hiperplazisi^{112,139}, hipertrikoz^{71,112} ve Peyronie hastalığı görülebilir.¹¹²

İmmünolojik: Aşırı duyarlılık sendromu (artraljiler, eozinofili, ateş, karaciğer işlev bozukluğu, lenfadenopati ya da döküntü gibi semptomlar içerir, ancak bunlarla sınırlı değildir) sistemik lupus eritematosus, periarteritis nodosa ve immün globulin anormallikleri meydana gelebilir. Birkaç bireysel vaka bildirimi siyahlarda deride döküntü ve hepatotoksisite dahil aşırı duyarlılık reaksiyonlarının insidansının, halen seyrek olsa da artmış olabileceğini düşündürmektedir.¹¹²

4.6. İlaç Etkileşimleri

Fenitoin konusundaki ilaç etkileşimleri öncelikle proteine bağlanması veya metabolizması ile ilgilidir. Fenitoin plazma proteinine yüksek oranda bağlı bulunduğundan, diğer yüksek oranda bağlanan fenilbutazon veya sülfonamidler gibi ilaçlar fenitoine bağlanan

yerinden ayırabilmektedir. Kuramsal olarak böyle bir yer değişikliği serbest ilaçta geçici bir artışa neden olabilir. Hipoalbuminemide olduğu gibi proteine bağlanmadaki bir azalma ilacın serbest konsantrasyonunda bir azalmaya yol açmamakta fakat total plazma konsantrasyonunda bir azalmaya neden olmaktadır. Total ilaç seviyelerini teröpatik seviyede tutmak için doz arttırmaya çaba gösterilirse intoksikasyon oluşabilmektedir. Böbrek hastalığı durumunda fenitoinin proteine bağlanması azalır. Fenitoin tiroid fonksiyon testlerini karıştıracak şekilde tiroksin bağlayıcı globüline afinite gösterir, fenitoin alan hastalarda en güvenilir tiroid fonksiyonu tarama testi TSH ölçümü olarak görülmektedir.⁶⁹

Fenitoinin çok sayıda ilacın metabolizmasından sorumlu olan mikrozomal enzimleri indüklediği gösterilmiştir.^{69,139} Ancak kendi metabolizmasının otostimülasyonu önemsiz görünmektedir. Özellikle fenobarbital ve karbamazepin olmak üzere diğer ilaçlar hepatik mikrozomal enzimlerin indüksiyonu aracılığı ile fenitoinin kararlı durum konsantrasyonunda azalmaya neden olurlar. Diğer yanda isoniazid fenitoin ile birlikte verildiği zaman fenitoinin kararlı durum konsantrasyonunda artışa yol açacak şekilde fenitoin metabolizmasını inhibe etmektedir⁶⁹. Fenitoinin etkileştiği ilaç grupları şöyledir;

1.Fenitoinin serum düzeylerini arttırabilecek ilaçlardan bazıları akut alkol kullanımı, dikumarol, disülfiram, metilfenidat, omeprazol, tiklopidin ve viloksazindir. Aşağıdaki ilaç sınıfları da dahildir (Tablo 5).¹¹²

Tablo 5. Fenitoin serum düzeyinlerini arttırabilecek ilaçlar.¹¹²

İlaç Sınıfları	Her sınıftaki ilaçlara örnek
Analjezik/Antiinflamatuvar İlaçlar	Azapropazon Fenilbutazon, Salisilatlar
Anestezikler	Halotan
Antibakteriel İlaçlar	Kloramfenikol, Eritromisin İzoniazid, Sulfonamidler
Anti konvülzanlar	Felbamat Süksinimidler
Antifungal İlaçlar	Amfoterisin B, Flukonazol Ketokonazol, Mikonazol İtrakonazol
Benzodiazepinler/ Psikotrop ajanlar	Klordiazepoksit Diazepam, Trazodon
Kalsiyum kanal blokerleri kardiyovasküler ajanlar	Amiodaron Diltiazem, Nifedipin
Hormonlar	Östrojenler
Oral hipoglisemik ajanlar	Tolbutamid
Serotonin geri alım inhibitörleri	Fluoksetin

2. Fenitoinin serum düzeylerini düşürebilecek ilaçlardan bazıları; antibakteriyel ajanlardan florokinolonlar (siprofloksasin ve rifampin gibi), kronik alkol kullanımı, diazoksit, rezerpin, sükralfat, teofilin ve vigabatrindir.¹¹²

Molindon hidroklorür fenitoinin emilimini bozan kalsiyum iyonları içerir. Emilim sorunlarının önüne geçmek için, kalsiyum içeren antasit preparatları dahil kalsiyum preparatları ile fenitoinin alım zamanları buna göre ayarlanmalıdır.¹¹²

3. Fenitoinin serum düzeylerini arttırabilen ya da azaltabilen ilaçlardan bazıları tablo 6 da verilmiştir.¹¹²

Tablo 6. Fenitoin serum düzeyini arttırabilen veya azaltabilen ilaçlar.¹¹²

İlaç Sınıfları	İlaç Sınıfına ait Örnek
Antikonvülzanlar	Karbamazepin, fenobarbital Sodyum valproat Valproik asit
Benzodiazepinler Fenotiazinler Psikotrop Ajanlar	Klordiazepoksit Diazepam

Fenitoinin ayrıca karbamazepin, fenobarbital, valproik asit ve sodyum valproatın serum düzeyleri üzerindeki etkileri önceden tahmin edilememektedir.¹¹²

4. Gerçek bir ilaç etkileşimi olmasa da, trisiklik antidepresanlar duyarlı hastalarda konvülziyonları başlatabilir ve fenitoin dozunun ayarlanması gerekebilir.¹¹²

5. Kandaki düzeyleri ve/veya etkileri fenitoin tarafından değiştirilebilecek ilaçlardan bazıları klozapin, kortikosteroidler, kumarin grubu antikoagülanlar, siklosporin, diazoksit, furosemid, lamotrigin, paroksetin, teofilin ve vitamin D'dir. Aşağıdaki ilaç sınıflarında dahildir (Tablo 7).¹¹²

Tablo 7. Kan düzeyleri ve/veya etkileri fenitoin tarafından değişebilen ilaçlar.¹¹²

İlaç Sınıfları	İlaç Sınıfına ait Örnek
Antibakteriel ajanlar	Doksisiklin, Prazikuantel Rifampin, Tetrasiklin
Kalsiyum kanal blokerleri/ Kardiovasküler ajanlar	Dijitoksin, Nikardipin Nimodipin, Kinidin Verapamil
Hormonlar	Östrojenler Oral kontraseptifler
Nöromusküler blok yapan ajanlar	Alkuronyum, Pankuronyum Vekuronyum
Opioid analjezikler	Metadon
Oral hipoglisemik ajanlar	Klorpropamid, Glibürid Tolbutamid

İlaç Enteral Beslenme/Beslenme Preperatları Etkileşimi:

Literatürde bildirilen vakalar enteral beslenme preperatları ve/veya benzeri beslenme takviyeleri verilen hastalarda fenitoinin plazma düzeylerinin beklenenden daha düşük olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle fenitoinin enteral beslenme preperatlarıyla birlikte uygulanmaması önerilmektedir. Bu hastalarda serum fenitoin düzeyi daha yakından izlenmelidir.¹¹²

İlaç-Laboratuvar testi etkileşimleri:

Fenitoin serumdaki proteine bağlı iyot (PBI) düzeylerinin azalmasına neden olabilir. Ayrıca deksametazon ya da metirapon testlerinde değerlerin normalden düşük çıkmasına da yol açabilir. Fenitoin serum glukoz, alkali fosfataz ve gama glutamil transpeptidaz (GGT) düzeylerinin yükselmesine neden olabilir. Fenitoin kan kalsiyumu ve kan şekeri metabolizma testlerini etkileyebilir.¹¹²

4.7. Fenitoin Toksitesi

Pediyatrik hastalarda letal doz bilinmemektedir. Yetişkinlerde letal dozun 2-5 gram olduğu hesaplanmıştır. İlk semptomlar nistagmus, ataksi ve dizartriye diğer belirtiler tremor, hiperrefleksi, uyuklama, sersemlik, letarji, konuşmada güçlük, bulanık görme, kusma ve bulantıdır. Hasta komaya girebilir, kan basıncı düşebilir.^{71,112} Ölüm, solunum ve dolaşım baskılanmasına bağlıdır.¹¹²

Toksisite meydana getirebilecek, serum fenitoin düzeyleri açısından bireyler arasında belirgin farklılıklar vardır. Lateral bakışta oluşan nistagmus genellikle 20 mcg/ml’de ve ataksi 30 mcg/ml’de, dizartri ve letarji serum konsantrasyonu 40 mcg/ml’nin üstüne çıkınca ortaya çıkar, ancak toksisite bulgusu olmadan 50 mcg/ml’lik bir konsantrasyona kadar çıkıldığı olmuştur. Tam iyileşme olması için serum konsantrasyonunun 100 mcg/ml’nin üstüne çıkacak şekilde terapötik dozun 25 katının alınması gerekir.¹¹²

Tedavi bilinen bir antidot olmadığı için nonspesifiktir. Solunum ve dolaşım sistemlerinin yeterliliği dikkatle gözlemlenmeli ve gereken destekleyici önlemler alınmalıdır. Fenitoin tümüyle plazma proteinlerine bağlanmadığı için hemodiyaliz düşünülebilir. Pediyatrik

hastalarda ağır entoksikasyon tedavisinde tam kan değişimi uygulanmıştır. Akut doz aşımında alkol gibi başka merkezi sinir sistemi baskılayıcılarının var olabileceği akılda tutulmalıdır.¹¹²

4.8. Fenitoin ve Yara İyileşmesi

1939 yılında Kimball fenitoin ile tedavi edilen hastalarda gingival hipertofiyi fark etmiştir. Bu stimülatör etkisinden yola çıkılarak, fenitoinin yara iyileşmesi üzerine olan etkileri araştırılmaya başlanmıştır. 1958 yılında Shapiro oral fenitoin ile ön tedavi verilmiş periodontal hastalarda daha az inflamasyon, daha az ağrı ve daha kaliteli iyileşme gözlemiştir.¹⁶ Bu dönemde fenitoin'in dental iyileşmeyi desteklediği, deneysel cilt kesisi ve korneal yaralarda gerilim kuvvetini arttırdığı görölmüştür. Hayvan çalışmalarında, kırık dokusunda ve periostal iyileşmede sistemik fenitoin'in iyileşmeyi arttırdığı gözlenmiştir.¹⁶

İlk dönem çalışmalardan birinde 28 hasta çift kör plasebo kontrollü incelendiğinde oral fenitoin venöz staz ülserlerin tedavisinde kutanöz yara iyileşmesi açasından incelenmiş ve 13 haftanın sonunda ortalama yara çevresinin tedavi alan grupta 0.65 cm² azaldığı görölmüşken kontrol grubunda çevre 7,7 cm² artmıştır.¹⁶

Topikal fenitoin'in yumuşak doku enfeksiyonlarında ve ülserlerde kullanımına dair pekçok yayın bulunmaktadır. Bansal ve Mukul topikal fenitoin ile sodyum klorid'i lepropsi tropik ülserlerinde karşılaştırmış ve fenitoin grubunda daha belirgin granülasyon dokusu tespit edilmiştir. Kontrol grubunda yeterli granülasyon dokusu için 2–3 hafta gerekirken fenitoin grubunda 1 haftada tespit edilmiştir.¹⁰ Tropik lepropsi ülserlerinde benzer sonuçlar Malhotra ve Amin⁸⁵ ile Menezes⁹⁰ ve Bogert¹⁸ tarafından da elde edilmiştir.

El Zayat, kompleks dekübit ülserlerinde ve füze yaralarında 15 hastalık bir grupta topikal fenitoin ile klorheksidin ve hidrojen peroksit'i karşılaştırmıştır. Fenitoin grubunda iyileşme 1–3 haftada olurken sadece 1 hastada greft ihtiyacı duyulmuştur. Kontrol grubunda ise iyileşme 6–8 haftada olurken 5 hastaya greft gerekmiştir. Pozitif yara yeri kültürü olan 11 hastanın 9 unda 10 günlük fenitoin tedavisi ile kültürlerde düzelme tespit edilmiştir.⁴⁰

Lodha ve arkadaşlarının çalışmasında intramusküler fenitoin ile sekonder gelişmiş gluteal abseler tedavi edilmeye çalışılmıştır. Kontrol grubunda eusol (%15) ve üre solusyonu (%4) kullanılmıştır. Fenitoin grubunda 10. günde olan iyileşme, kontrol grubunda ancak 20. günde görülebilmektedir.⁸¹

Fenitoin diabetik ayak ülserlerinin tedavisinde de kullanılmıştır. Steril oklüziv kaplama yapıldığında fenitoin ile ortalama iyileşme süresi 21 gün iken, kontrol grubunda iyileşme 45 gün olmuştur.⁹⁷

Pendse ve arkadaşları, çeşitli tipte kronik yaralı (yanık, sellülit, travma, amputasyon, operasyon sonrası) 75 hastada fenitoin ile sodyum kloridi karşılaştırmışlardır. 7. günde negatif kültürler fenitoin tedavisi alanlarda %50 görülürken, kontrol grubunda bu oran %17 olarak tespit edilmiştir.¹¹¹ Oluwatosin ve arkadaşları, kronik bacak ülserlerinde bal ile topikal fenitoini karşılaştırmış ve topikal ajan olarak fenitoini üstün bulmuşlardır.¹⁰⁷

2. ve 3. derece yanıklarda fenitoin, gümüş sülfodiazin kremle karşılaştırılmıştır. 2. derece yanıklarda ortalama yanık alanında fenitoin kullananlarda %89,6 gerileme olurken kontrol grubunda %56,9 gerileme olmuştur ($p<0.001$).

Temiz cerrahi yaraların iyileşme sürecinde de fenitoin kullanılmaktadır. 60 hastada fenitoin, oklüzif kaplama olan Opsite ve topikal soframycin ile deri otograft donör yönünden

karşılaştırılmış. Tam iyileşme için ortalama zaman fenitoin de 6,2 gün, opsite’da 8,6 gün ve soframycin’de 12,6 gün bulunmuştur.¹⁴⁹

Fenitoin, dekübit ülserlerin tedavisinde de düoderm ve üçlü antibiyotik ointment aplikatörlerle karşılaştırılmış ve yine fenitoinin daha yararlı olduğu görülmüştür.¹¹⁶

Epidermolysis bullosa’lı hastalarda oral fenitoin terapötik yanıt açısından incelenmiş ancak oral formu efektif bulunmamıştır.^{1,22} Oysa topikal kullanımında, epidermolysis bullosa simplex’de hızlı iyileşme etkisi görülmüştür.⁸⁷

Topikal fenitoin Irak-İran savaşında da kullanılmıştır.⁹² Savaş nedeni olan dekübit ülserlerinin tedavisinde ağrı kontrolünde, eksudasyonun azaltılmasında, bakteriel kontaminasyonun azaltılmasında, granülasyon dokusunun oluşumunun kolaylaştırılmasında ve hızlı iyileşmede etkisi görülmüştür.⁴⁰ Bu durum sınırlı olanağı olan ülkeler için fenitoini avantajlı hale getirmiştir.

Fenitoin çeşitli kollajen vasküler hastalıklarda, genetik ve inflamatuvar durumlarda da denenmiştir. 1970–1990 da linear sklerodermalı çocuklarda başarıyla kullanılmıştır.^{44,100} Diskoid lupus eritematozis tedavisinde de denenmiştir¹¹⁹ ancak etkisi netlik kazanmamıştır.⁶⁶ Sjögren hastalığının ağrılı tonik distonik spazmında⁶³ ve konjenital pachyonychia tedavisinde de kullanılmıştır¹⁷. Oral veya topikal olarak liken planus tedavisinde de kullanılmıştır.¹⁹ Romatoid Artrit tedavisinde etkin bulunmuş⁵³ ancak etkinliği altın tuzlarından az çıkmıştır (300 mg/gün dozu tolerable dır⁵²).^{83,118}

Fenitoin nöropatik ağrıda da denenmiştir. Ancak gabapentin bu konuda diğer antikonvulzanlara göre üstün kabul edilmiştir. Karbamezepin ve fenitoin kontrollü klinik durumlarda ilk ajanlar olabilirlerken, ağrılı diabetik nöropatiler ve trigeminal nevraljide

paroksizmal ataklarda güvenilir bulunmuşlardır.⁶⁵ Ancak kanıta dayalı etki gösterilememiştir.¹⁴⁷ Ayrıca diabetik simetrik polinöropatilerde fenitoin ineffectif bulunmuştur.¹²⁴

Fenitoinin Yara İyileşmesindeki Etki Mekanizması:

Fenitoinin yara iyileşmesindeki etki mekanizması net değildir. Klinik, hayvan ve in vitro çalışmalarda fenitoinin çeşitli seviyelerde etki ettiği, fibroblast proliferasyonunu arttırdığı, granülasyon dokusunun oluşumunu kolaylaştırdığı, kollejenaz aktivitesini azalttığı (üretimini, sekresyonunu veya her ikisini azaltarak), kollejen depozisyonunu ve diğer konnektif doku komponentlerinin depozisyonunu kolaylaştırdığı, bakteriel kontaminasyonu azalttığı ve yara eksudasyonunu azalttığı görülmüştür.^{3,140} Fenitoin ile tedavi edilmiş açık yaradan biobside neovaskülarizasyon, kollegenizasyon ve azalmış polimorfonükleer ve eozinofil hücre infiltrasyonu görülmüştür.

Shafer, fenitoin sodyumun normal ve neoplastik hücre dizilerinde stimulatör etkisini gözlemlemiştir. Fenitoin, ikili fibroblast hücre dizisinde proliferasyonu %50–90 arttırmış ancak kalp, böbrek, akciğer, intestinal ve squamoz epitelyum hücrelerinde etki gözlenmemiştir. Vijayasingham ve arkadaşları, human dermal fibroblast ve epidermal keratinosit kültürlerinde proliferasyona rastlamamışlardır. Bu nedenle fenitoinin keratinositlere invivo indirekt etki ettiği ve bunu katyonların membran transportunu etkileyerek yaptığı sonucuna varılmıştır. Ek olarak inflamatuvar hücrelerde etkili olabilecek sitokin ve growth faktör aktivitelerinde de değişiklik olduğu gözlenmiştir.¹⁴³ Ayrıca sadece bazı fibroblast subgruplarının fenitoinen etkileniyor olabileceği de düşünülmüştür.

Moy ve arkadaşları tarafından fenitoinin insan cilt fibroblastlarına etkisinin konsantrasyon ve zaman bağımlı olduğu bulunmuştur.⁹⁶ Fenitoin düşük konsantrasyon (5 mg/l) ve kısa inkübasyon zamanında (3 saat) belirgin olarak proliferasyonu arttırırken, yüksek konsantrasyon (25 mg/l) ve uzun inkübasyon zamanında (25 saat üzeri) fibroblast proliferasyonunda azalma görülmüştür. Fenitoin kollejenaz aktivitesini azaltabilir ve bunu direkt enzim inhibisyonu ile değil pituitar-adrenal aks'dan santral olarak sentezini azaltarak veya glukokortikoid reseptörlerine kompetitif antagonist olarak yapmaktadır.³

Klinik pekçok çalışma ile fenitoinin yara bakteri yükünü azalttığı gösterilmiştir.⁹² Topikal fenitoin 7-9 günde yaradaki Stafilokokkus aureus, E.coli, Klebsiella spp ve Pseudomonas spp' yi elimine etmektedir. Fenitoinin intrinsik antibakteriyel aktivitesi olup olmadığı veya yaradaki bakteriyel yüke etkisinin indirekt yoldan neovaskülarizasyon ve inflamatuvar hücreleri etkileyerek mi olduğu net değildir.⁹²

Topikal fenitoin kullanımı ile lokal ağrı kontrolü sağlanmakta ve bu durum membran stabilize edici özelliği ve inflamatuvar yanıtı baskılaması ile açıklanabilmektedir. Fenitoin ile sinir rejenerasyonunda kolaylaşma da görülmüştür.^{92,140}

5. BOS kaçakları

BOS fistülü önemli ve fatal olabilecek bir durumdur. Tedavisi de anatomi ve patofizyolojisi de iyi bilinmelidir.¹³⁰ Son döneme kadar tedavisi nörocerrahi olarak yapılmaktaydı, fakat son zamanlarda otolaringolojistlerin endoskopik sinüs cerrahisini gündeme getirmesiyle endoskopik yaklaşım gündeme geldi.¹²⁹

17.yy' da Alman cerrah Widloo, BOS kaçağına bağlı posttravmatik rinoreyi tanımladı.⁹¹ 1826 yılında Miller, 1934'de Kling tarafından ise artmış intrakraniyel basınca bağlı non travmatik BOS rinoresi vakaları raporlandı.¹⁰⁸ 1884 yılında Chiari'nin, rinoreye bağlı menenjitten ölen bir hastada frontal lob pnömotesel ile etmoid sinüs arasındaki bağlantıyı göstermesiyle BOS fistüllerine netlik getirildi. Daha sonra röntgen ve ensefalo grafinin tanı amacıyla kullanılması, BOS fistüllerinin cerrahisel yaklaşımını destekledi. Yapılan pekçok girişime karşı başarı 1930'lara kadar elde edilemedi.¹³⁰ 1937'de Cairns, BOS kaçaklarını ekstradural fasia lata uygulayarak tedavi ettiği vakaların bir serisini yayınladı. 2. Dünya savaşının geç dönemlerine kadar cerrahisel endikasyonlar netlik kazanmamıştır. 1944'de Dendy, BOS kaçağı olan vakalarda 2 hafta içinde cerrahi uygulayarak menenjit gelişimini engellemiştir.¹³⁰ Lewin onarım yapılmadığı durumlarda, kontamine ekstrakraniyel bölgelerle aktif kaçak arasında bağlantı olabileceğinden, menenjitin kendi kendine elimine edilemeyeceğini savunmuştur. 1950'lerde nedeni anlaşılmış ve başlangıcından itibaren bir kaç gün içinde kendiliğinden kapananlar hariç BOS fistüllerine cerrahi tedavi uygulanmıştır. Kafa tabanına ekstradural endoskopik yaklaşımlar, ekstradural tekniklerin relatif güvenliği ve endoskopik teknolojinin avantajları nedeniyle yapılmıştır. Cairns ve Dandy'de ekstradural yaklaşımı güvenli olduğundan dolayı savunmaktaydılar. 2. Dünya savaşını takip eden yıllarda intra dural yaklaşımın daha güvenli olmasına karşın nörocerrahlar yine de ekstradural yaklaşımı kullanmışlardır.¹³⁰

Tanımlamalar:

Rinore: Burundan gelen BOS sıvısı için tanımlanmış.

Otore: Kulaktan gelen BOS sıvısı için tanımlanmış.

Bu tanımlar BOS kaçağının yerini göstermekten ziyade BOS'un geldiği yeri gösterir. Örneğin temporal kemikte bir kırık sonrası BOS östaki tüpünden nazofarenkse ulaşabilir ve kribriform plate aracılığı ile burundan gelebilir. Spinal subaraknoid mesafede olan kaçaklar için herhangi bir terim yoktur.¹³⁰

Trans kranial BOS kaçakları iki grupta toplanabilir:

- 1- Travmatik
- 2- Spontan – nontravmatik

Travmatik grup kendi içinde ikiye ayrılır; Akut-erken, bunlar travma sonrası bir haftada, gecikmiş olanlar ise, aylar veya yıllar sonra olanlardır. Non travmatik grupta alt gruplara ayrılır, bunlar:

- İntrakraniyel kitle lezyonuna bağlı kaçaklar,
- Kafatabanı konjenital defektlerine bağlı olanlar,
- Osteomyelit, osteonekroz ve diğer kemik erezyonlarına bağlı kaçaklar,
- Fokal serebral atrofiye bağlı kaçaklar¹⁰⁸,
- Herni, meningosel, anteromedial fossada pnömotize kemiği delen meningeal divertiküllere bağlı olan kaçaklar olarak ayrılabilir.⁷⁰

Ayrıca non travmatik fistüller yüksek basınç ve düşük basınç olarakta sınıflandırılmışlardır.¹⁰⁸ İatrojenik veya post operatif kaçaklar travmatik fistüller sınıfına dahil edilirler.

Spinal BOS kaçaklarıda benzer olarak sınıflandırılır. Çoğu spinal BOS kaçağı post-operatif yani travmatiktir. Nadiren konjenital anamolilere bağlı olarak meningopleural ve

meningoperitoneal fistüller olabilir.¹²⁷ Spinal kaçakların yönetiminde yüksek basınç ve düşük basınç fistüllerin ayırımı önemlidir. Spinal distrafizm veya başka anomalisi olan çocuklarda kaçak hidrosefali veya şunt yetmezliğinin ilk belirteci olabilir.^{38,128}

5.1. Epidemiyoloji

Travmatik kaçaklar: En sık BOS kaçağı nedeni baziller kemiğe olan kafa travmalarıdır.¹¹⁰ Lewin'in 100 hastalık kafa travması serisinde %7 hastada bazal kemik kırığına rastlanmıştır ve %2 sinde de BOS kaçağı görülmüştür. Brawle'ın 120 kafa travmalı hasta serisinde %11.5 baziller kırık ve %2.8 BOS kaçağı görülmüştür.²⁰ Çoğunluğunu yüksek hıza bağlı trafik kazalarının oluşturduğu 1077 kafatası kırığı vakasında 168 baziller kemik kırığının %20.8 inde BOS kaçağına rastlanmıştır.³²

BOS kaçakları kafa travmalarının %3'ünde kraniofasial travmaların %5'inde yüksek enerjili penetran travmaların %9'unda ve baziller kemik kırıklarının %12-30'unda görülmektedir. Travmatik BOS kaçakları tipik olarak 48 saat içinde başlar ve genellikle %95'i travma sonrası 3 ayda tanı alır.^{14,151}

Çocukluk döneminde kapalı kafa travmalarının %1 veya azında travmatik BOS kaçağına rastlanmaktadır. Bu durum, çocuk ve erişkin kemik fragilite farkından kaynaklanabileceği gibi çocuklardaki hava sinüslerinin gelişim geriliğinden de olabilir.¹¹⁰

Spontan kaçaklar:

Spontan kaçak terimi 19.yy'da ortak kullanıma girmiştir. Tam tanımlamak gerekirse travma veya başka faktörlere bağlanamayan kaçaklardır. İnsidansı veya nedenlerini

açıklayacak veri yetersizdir. Tümörler ve artmış intrakranial basıncın, non travmatik kaçaklarla yüksek korelasyon gösterdiği düşünülmektedir. Anoktedal serilerde pituiter tümörlerin spontan BOS kaçakları için en sık neoplastik neden olduğu düşünülmektedir. Artmış intrakranial basınç olabilir veya olmayabilir, sellar kitlelere bağlı erezyonlar nedeniyle kaçaklar genellikle rinore olarak kendini gösterir.^{38,56,102} Raporlanan diğer bir ortaya çıkış şeklide ciddi otitis mediadır. Kaçakların cerrahi onarımından sonra anormalliklerin pitüiter tümörlerde dahil olmak üzere Manyetik Rezonans görüntülemesinde normale döndüğü görülmüştür.⁹³

Postoperatif kaçaklar:

Geniş yer kaplayan ve potansiyel tehlikeli subgaleal BOS koleksiyonları nörocerrahinin gelişmesinden önceki dönemde ciddi bir sorundu. Bu durum kendini artmış intrakraniyel basınç, tanımlanamamış veya tedavi edilmemiş hidrosefali olarak göstermekteydi. Bu koleksiyonlar genellikle insizyondan sızıntıya neden olurdu.¹³⁰ Postoperatif insizyonel BOS kaçaklarının ortak nörocerrahi komplikasyonu olduğunun anlaşılmasıyla dural kapama tekniklerinde sütur hattına multipl katlı insizyonel onarım önemsendi. Ayrıca Frontal ve Posterior cerrahi sonrası hava sinüslerinin uygun tekniklerle rekonstrüksiyonuna dikkat çekildi. Tüm bu teknikler önemlidir, fakat hiçbiri intrakranial basınç ölçümü ve BOS dinamiğinin postoperatif dönemde kontrolü kadar önemli değildir.¹³⁰

Serebellopontin köşe, ön fossa, orta fossa ve nazofarinkste bulunan tümörlere yaklaşımlar veya kafa tabanına olan yaklaşımlar BOS kaçağı prevelansını arttırmaktadır. Fakat insizyonel BOS kaçağının insidansının tahmini zordur. Son dönem yapılan çalışmalarda 85 posterior fossa cerrahisi uygulanmış vakanın %12 (10 hasta)'sinde BOS kaçağı raporlanmıştır, fakat bu oran kraniotomi yapılan diğer vakalara uyarlanamamaktadır.⁸⁴

Serebellopontin köşe tümörü ile yapılan geniş serilerde BOS fistülü oranı %1,4-22'dir.^{84,132} Kaçak insidansı mastoid hava hücrelerinin açıldığında bone wax ile kapatılması ve açılan porus akustikusa adipoz doku yerleştirilmesiyle azaltılabilir.^{72,135} Son dönem yapılan araştırmalarda insidansın % 11'in altına çekilebileceği gösterilmiştir.

Pituiter beze yapılan transsfenoidal yaklaşımlarda BOS kaçağı oranı % 1,4- 6,4 arasındadır. Küçük çaplı serilerde endoskopik transnazal transsfenoidal cerrahi sonrası insidans %14 (1,7) olarak bulunmuştur.⁶

Frontal, Etmoid ve Sfenoid cerrahilerde duramaterin içeriye doğru penetre olma riski vardır. Endoskopik teknikler iyi görüntüleme sağlamak ve komplikasyonları azaltmak amacıyla geliştirilmeye çalışılmaktadır. Tahmin edilen insidans %0,02 ile %2,9 arasındadır.^{8,25}

5.2. BOS Kaçaklarının Tanımlanması ve Lokalizasyonu

BOS kaçaklarının tanısı ve lokalizasyonu 3 basamaktan oluşur¹²⁹:

- 1- Kaçak olan sıvının BOS olduğunun tayini
- 2- Fistülün yerinin tayini
- 3- Mekanizmasının tayini

BOS varlığının klinik göstergeleri:

a) Glukoz: Glukozun berrak kaçak sıvısında tayini tarihsel öneme sahiptir ve bu BOS'un diğer nazal sekresyonlardan, seröz ve seröanjinoz drenajlardan ayırmada kullanılmaktadır. (BOS'taki glukozun konsantrasyonuna eşit veya serum glukozunun %

50'sinden fazladır) Subaraknoid hemoraji sonrası oluşan menenjit veya sık olmayan durumlar hariç BOS glukozu, serum glukozuna eşit veya %50'den fazladır ancak nazal sekresyonlardaki glukoz 10 mg/dlt veya daha azdır.⁷³ Glukoz konsantrasyonu kantitatif ölçümü diagnostiktir. Koalitif spot testler örneğin kimyasal testler yapan stripler 2 nedenden tanımlayıcı değildir.¹²⁹ Birinci neden glukoz oksidaz testi 20 mgr/100ml glukozda pozitive dönerler. Çok sensitif olduğundan kullanışlı değildir. İkinci sebep nazofarengeal sekresyonlarda glukoz olmamasına rağmen yanlış pozitiflik verebilirler.⁵⁸

b) Rezervuar İşareti: Rezervuar işareti hastanın başını belirli bir pozisyonda tuttuğunda BOS oluşturabilme yeteneğidir ve bu sfenoid sinüste göllenme oluşturan fistüller için spesifiktir.⁷⁰ Dand'ye göre bu işaret etmoid ve sfenoidden, frontal sinüse olan kaçakları ayırt etmede kullanılabilir.

c) Hedef İşareti: BOS ile kan ve diğer seröanjinoz sıvıların filtre kâğıdına veya spanca farklı diffüzyon özelliklerine bağlı oluşturulmuş psödokromotografik paternde değerlendiren bir yöntemdir. BOS daha çok emilir ve merkezinde kan olan boğagözü görüntüsünü oluşturur. Bu kolay uygulanabilir fakat çok güvenli değildir. Çünkü sulu nazal sekresyonlar ile kan karışımı da aynı görüntüyü oluşturabilir.¹³⁰

d) Diğer ek bulgular: Sık olmasa da lomber subaraknoid bölgedeki düşük açılma basıncı BOS kaçağı için destekleyici bulgu olabilmektedir. Tek veya bilateral anosmi, kribriiform plate ve fovea etmoidalis defektlerine bağlı görülebilmektedir. Kribriiform fossanın konjenital defektlerinde koku alma korunsa da spontan BOS rinoresi görülmektedir.⁵⁹ Optik sinir hasarı durumunda lezyon; tuberkulum sella, sfenoid sinüs ve posterior etmoidlerde aranmalıdır. Sorunlu vestibuler fonksiyonlar, fasial sinir felci ve kohlear hasar durumunda ise hasar temporal kemikte olabilir.¹³⁰

Görüntüleme Teknikleri:

Görüntüleme teknikleri ile intrakranial hava, kafatası kırıkları, kitle lezyonları, hidrosefali ve kemik defektlerinde olan fistüllere bağlı akım gösterilebilir. Direkt filmler, multiplanar tomografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile kafatası tabanı anatomisi, defektleri ayrıca sinüs ve kalvaryum da izlenebilir. Bir takım boyalar, kontrast ajanlar ve radioaktif maddeler ventriküler veya lomber subaraknoid mesafeye verilerek kaçak olan sıvının BOS olduğunun tayini, kaçağın yeri ve yönü gösterilebilmektedir. Radyoaktif veriler mutlaka klinikle beraber değerlendirilmelidir.¹³⁰

Direkt Radyografi ve Bilgisayarlı Tomografi:

Kullanım Yerleri: Kırığın saptanması Frontal, Etmoid ve Sfenoid sinuslerde hava sıvı seviye tayini, intrakranial hava, kronik artmış intrakraniyel basınç tayini, tümör veya enfeksiyona bağlı kemik erozyonu penetran objeler ve konjenital anomalilerin tayini multiplanar tomografi ile belirlenebilir. Kemik anatomisi detaylandırılabilse de tarihi önemi vardır, artık overlapping kesitlerde yüksek çözünürlüklü ince dilim bilgisayarlı tomografi ile yapılmaktadır.⁷⁸ Kontrast sisternografi ile BOS akım paternleri hakkında dinamik bilgi elde edilebilir.² Manyetik rezonans görüntülemeye aynı görüntüyü verebilmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme ile ayrıca kafatası tabanı yumuşak doku patolojileri ve nazofareksle ilgili bilgide alınabilir.⁸⁸

Tracerlar (Hastalığın yerini saptamak için vücuda verilen izotop):

BOS fistülünün kanıtlanması BOS'a ekstrakranial enjekte edilen tracerlar ile olabilir. Tarihsel olarak non radyoaktif kullanılan maddeler metilen mavisi, phenolsülfonphtholein,

indigo kırmızısı ve fluoresceindir. Sadece indigo kırmızısı ve fluorescein intraoperatif görüntülemelerde kullanımda kalabilmiş, diğerlerinin toksisiteleri kanıtlanmıştır.¹⁰⁸

Aktif kaçak varlığında pamuk sargılar burun anterior ve posterior çatısına, sfenoetmoid yarığa, middle meatusa, posterior ve inferior nazal konkalara kaçak çıkışı tespiti için yerleştirilmektedir. Ne zaman ki radyoaktif izotop ile kontaminasyon olursa kaçak lokalizasyonu gösterilmiş olmaktadır.⁴⁷

Nazal tampon boyanmasının yorumlanması;

Boya lokalizasyonu

Olası fistül yeri

Anterior nazal	Kribriiform plate veya anterior etmoid çatı
Posterior nazal veya sfenoetmoid	Posterior etmoid veya sfenoid sınır
Orta meatus	Frontal sinüs
İnferior turbinatenin posteror sonunun altı	Östaki tüpü (orta boşluk)
Timpanik membran altı	Net olarak tanımlanamamıştır

Aktif kaçak durumunda tracer metodu sensitif ve spesifik olabilmektedir. Ancak yavaş düşük volüm veya aralıklı kaçaklar negatif sonuç olabilir.¹³⁰

İntratekal fluorescein enjeksiyonunun kullanımı tartışmalıdır. Otolaringolojistler kullansada beyin cerrahları transvers myelit yapması ve diğer yan etkilerden dolayı uzaklaşmışlardır. Beyin cerrahları tarafından indigo kırmızısı tercih edilmektedir. Hem daha az zararlı hemde floroseinden daha iyi görünür. Bu özelliği ile ultraviyole olmayan intraoperatif ortamlarda daha iyi görüntü sağlanmaktadır.⁷⁰

Radyoaktif tracerlar ile daha az ustalık ile tanıya varılabilmektedir. Mukus veya kanlı sıvı olan sargılarda renk tayini yapmak yerine direkt radyoaktivite miktarı ölçümüne olanak tanımaktadır. Geçen dönemlerde sisternografide I^{131} (RISA) oldukça sık kullanılmıştır. Yerini gelişmiş fiziksel özellikleri, daha az yan etkisi, daha iyi görüntüleme kalitesi ve kısa yarı ömrü ile (2,8 gün) DTPA almıştır. ^{169}Yb DTPA ve $^{99\text{m}}\text{Tc}$ albüminde BOS görüntülemeye kullanılır ancak suboptimal görüntüleme özelliğine ve daha uzun yarı ömre (32gün ve 6 saat) sahiptirler.

İzotop sisternografi, BOS kaçağı varlığında efektif bir metoddur. Ancak yüksek volümlü kaçaklardaki taşma olması durumunda lokalizasyon tayininde yetersiz kalabilmektedir. Çevre dokuda radyoaktiviteye maruz kalmakta ve lokalizasyon zorlanmaktadır.^{30,110,137}

Sisternografi:

BOS kaçağı tayininde başlarda yapılan subaraknoid bölgeye hava veya iophendylate (pantopoque) enjeksiyonu tatmin edici görüntülemeye yetersiz kalmıştır. Ancak yüksek rezolüsyonlu CT ile metrizamite veya sisternografinin suda çözünen diğer kontrast ajanlarının kombinasyonu sayesinde aktif kaçaklarda mükemmel görüntüleme elde edilmiştir. Küçük fistüller, BOS akımına bariyer olduğu düşünülen durumlarda hasta öksürtülerek veya valsava yaptırılarak görüntülenebilmektedir.¹¹⁰ Maksimal kontrast geliştirmek amacıyla C1-2 ponksiyonu ile sisternal enjeksiyonlar yapılabilir.

MR halen CT'den kemik anatomik detaylarını göstermede daha az efektiftir. Preoperatif planlamada her iki incelemenin de kullanılması büyük öneme sahiptir.^{11,15,80,86,89,150}

İmmünolojik metodlar:

BOS ve nazofarengeal sekresyonlardaki protein farkına dayanmaktadır.^{104,117} Iryala ve arkadaşları, immünofiksasyon tekniği kullanımını tanımlamış, burada BOS'un mikroaliquotlarının tayininde (100µl), transferrinin 2 elektrophoretikal karakteristik bandını göstermişlerdir.⁶² B1 fonksiyonu normal transferin ve bazen 2 varyant fraksiyonu içerirken BOS'un B2 fonksiyonu küçük miktarlarda nörominik asit içermektedir. Bu metodla diğer vücut sıvılarının (göz yaşı ve nazal sekresyonlar) kontaminasyonu sunulamamaktadır. BOS için diğer bir marker β trace proteinleri (prostoglandin β sentaz) Arrer ve arkadaşları tarafından raporlanmıştır. Spesifikliği %100 e yakın ve sensitivitesi %91,2'dir.^{4,9}

5.3. Komplikasyonları

Calcaterna, yaşlı bir hastada yapılan fazla BOS drenajına bağlı letal postop suboksipital hemorajiyi bildirmiştir.²¹ BOS'un aşırı drenajı, aynı zamanda hayatı tehdit eden pneumosefaliye neden olabilir.^{59,61,67,79} BOS basınç düşüklüğüne izin verilebilir. Fakat sıfır veya negatif basınçlara izin verilmemelidir. BOS basıncındaki akut azalma; baş ağrısı, bulantı ve kusmayı da tetikleyebilir. Findler ve arkadaşlarının çalışmasında drenajı günler içerisinde arttırarak bu durumdan kaçınabilmişlerdir.⁴⁷ Oldukça nadir olmakla birlikte negatif BOS basıncı oluşturulan durumlarda eksternal drenaj sonrası retrograde bakteriyel migrasyona bağlı menenjit bildirilmiştir. Bu durumdan düşük fakat pozitif BOS basıncı oluşturularak kaçınılabilmektedir.¹⁰⁸

Dural kutanöz fistüller yüksek basınçlı kaçaklarda katater girişinde olabilir. Çoğu fistül spontan olarak kapanmaktadır veya tek bir dikişle kapanmaktadır. Düşük basınç veya

normal basınçlı kaçaklar ise epidural kan yaması olarak 10-20 ml otolog kan enjeksiyonu ile düzelebilir.^{24,31,34,68,120} Bu tekniğin başarı oranı % 93'dür.^{57,133} Epidural kan yaması; semptomatik kitle etkisi, hemorajik komplikasyonlar veya enfeksiyonlar ile sonuçlanabilir.¹¹⁵ Duramater'nın cerrahisel onarımı gerekebilir. Posterior fossadaki kitleye bağlı artmış intrakranial basınç durumlarında foramen magnumdan herniasyonu tetikleyebileceğinden eksternal lomber drenaj kontrendikedir.¹³⁰

Pnömoşefali

İntrakranial hava, travma veya spontan rinore sonrası olan BOS fistüllerinde patognomonik işarettir ve BOS kaçağı olan vakaların % 20'sinde mevcuttur. Pnömoşefali %75 vakada post travmatik olurken, diğer açıklanamayan vakalarda oranı %10'dur.¹³⁰

Menenjit

Menenjit akut post travmatik kaçakların yaklaşık %20'sinde gecikmiş kaçakların ise % 50'sinde olmaktadır.¹¹⁰ Değişkenlik göstermekle beraber genellikle gecikmiş grupla beraber gözlenir. Non travmatik BOS kaçaklarında menenjit insidansı netlik kazanmamıştır. Yüksek basınçlı devamlı olan kaçakların menenjit ile beraber olma olasılığı, aralıklı olanlardan daha azdır. Travmatik BOS kaçaklarının tüm tiplerinin menenjitle beraber olma oranı %25'dir.^{48,59,64,129} Nörocerrahi postoperatif BOS kaçaklarında menenjit riski %20'dir, ancak bu oran steroid uygulaması, kronik hastalıklar ve immünsupresyona bağlı olarak değişebilir.¹⁵

Baş ağrısı

BOS kaçakları yüksek basınçlı veya düşük basınçlı baş ağrıları ile kendini gösterebilir. Aralıklı yüksek basınçlı kaçaklar yüksek basınçlı baş ağrıları ile karakterlidir. Bunlar sıvının

aniden boşalımı ve yeniden oluşumu ile oluşur. Normal basınç kaçaklarında ise postüral düşük BOS basıncı baş ağrıları görülmektedir.¹³⁰

5.4. BOS Kaçaklarının Tedavisi

Tedavi BOS kaçağının gösterilmesi, yavaşlatılması veya durdurulması ve menenjitin önlenmesi şeklinde olmalıdır.

Antibiyotikler:

Post travmatik veya postoperatif BOS kaçaklarında antibiyotikler ile menenjit insidansının değiştirilebilmesi henüz ispatlanmamıştır.¹³⁰

Travmatik kaçaklarda artık rutin önerilmemektedir.^{15,29,41,60} Postoperatif kaçaklarda ise profilaktik kullanımı halen oldukça sıktır. Profilaktik antibiyotik kullanımında akılda tutulması gereken kurallar vardır:

- 1- Hastalara antibiyotikler kaçağın kapanması umuduyla kullanılmamalıdır.
- 2- Profilaksi için geniş spektrumlu antibiyotikler yerine patojen için en uygun olan tercih edilmelidir.
- 3- Değişik yaş ve çevreden gelen hastalar farklı nazofarengeal floraya sahip olacaktır. H.influenza, çocuk ve yaşlı menenjitinin en sık nedenidir. Bununla beraber sağlıklı erişkinde ajan Diplokok'lardır.
- 4- Profilaktik antibiyotik tedavisi altındayken de hastalarda menenjit oluşabilir, uygun tetkikler sonrasında uygun antibiyotiğe geçilmelidir.
- 5- Eğer mümkünse bakterisidal antibiyotikler tercih edilmelidir.¹³⁰

Yoğun bakım:

BOS kaçağı olan hastaların yoğun bakım ünitesinde takibi eski literatür bilgisidir. Takip, travma veya spontan yüksek basınç kaçaklarında gerekebilmektedir ancak tekrarlayan veya postop kaçaklarda şart yoktur. Önemli bir nokta yoğun bakımlarda olabilecek olan oportunistik enfeksiyonlar ki bunlarda rezistan organizmalar bulunmaktadır ve sık kullanılan antibiyotiklere direnç görülebilmektedir.¹³⁰

Pozisyon:

Kraniyel kaçağı olan hastalarda 45-70 derece elevasyon tercih edilmektedir. Spinal kaçağı olan hastalarda ise düz pozisyonunda kalma tercih edilmektedir.¹³⁰

BOS'un eksternal drenajı:

Pekçok yıldır çeşitli şekillerde uygulanan bir yöntemdir. Çoğu merkezde eksternal ventriküler drenaj yerini, 1963'de tanımlanmış olan devamlı lomber drenaja bırakmıştır.¹⁴⁶ 1963'den itibaren lomber drenaj BOS kaçaklarında kontrol ve kür amacıyla kullanılmaktadır.^{39,77} Mc Cay, teorik olarak BOS fistülü tedavisinde BOS akım yönünü değiştirerek oluşan granülasyon ile fistül tedavisi ve kaçağın durdurulmasını savunmuştur. Lomber drenaj, pozisyon ile elimine veya belirgin azaltılamayan kaçakların 24 saatinde yapılmalıdır.¹³⁰

Lomber drenaj takma yöntemi: L4-5 veya L2-3 mesafesinden 17 G Tauhy iğnesi içinden geçen 19 G kateterin subarachnoid mesafeye gönderilmesi ile yapılmaktadır. Steriliteye verilen önem ile beraber lomber ponksiyon prosedürünün mantığı ile farkı yoktur. 10-20 cm'lik rostral ilerletmenin ardından katater üzerinden iğne uzaklaştırılmaktadır. Pasajda belirgin rezistans hissedilmesi durumunda iğne ve katater yeri değiştirilmelidir. Kataterin

proksimal ucu kapalı steril bir drenaj sistemiyle bağlantılıdır. Epidural anestezi için gerekli olan kitler, gerekli olan kateter, iğne ve sabitleyici içermektedir.¹³⁰

Subaraknoid kataterlere bağlı enfeksiyonun önlenmesi:

Katater kullanıldığı durumlarda enfeksiyon riski %10 ve daha fazladır.¹⁴⁸ Bu risk lomber kataterlerde en düşüktür. Enfeksiyon, profilaktik antibiyotik kullanımı veya subkutan tünelizasyon ile kataterin eksternalizasyonu sayesinde önlenabilir.⁵⁰ Katater sonrası profilaksi 8-24 saat devam etmelidir. Günlük BOS örnekleri ve kültürleri yapılarak gram boyama yapılmalı, hücreleri sayılmalı, glukoz ve protein değerleri bakılmalıdır. Geniş serilerde eksternal drenajın 10 güne kadar kullanıldığı bildirilmiştir.¹³⁰

Kaçığın durmasından sonra iyileşmenin sağlanması amacıyla drenaj 3-5 gün devam etmelidir. Eğer kaçık devam ederse cerrahi tedavi endike olur. Eğer altta yatan problem akut intrakranial basınç veya hidrosefali ise, drenaj ile kür olması beklenemez.²³ Kural olarak akut posttravmatik ve postoperatif normal basınçlı kaçıklar drenaja yanıt verir. Uzamış ve tekrarlayan kaçıklarda ise tam bir tedavi sağlanamamaktadır. Farmakolojik ajanlardan asetozolamid (diomaks) ki bu da BOS yapımını azaltır. BOS basıncını düşürerek drenaj çekildikten sonraki tedavide yardımcıdır. Bu ajanlar destek amacıyla kullanılır. Fistüller için veya intrakraniyel basınç artışlarında tam tedavi sağlayamamaktadırlar.²³

Cerrahi tedavi:

Cerrahinin zamanlaması 3 başlıkta ele alınabilir:

- 1- Çoğu BOS kaçağı spontan durur ve tekrarlamaz.
- 2- Çoğunlukla başarılıdır ve riski yoktur.

3- Modern antibiyotikler kaçakların durmasının beklendiği sürede enfeksiyona bağlı ölümleri ileri derecede azaltır.¹³⁰

Akut post travmatik kaçaklar: Bazı kaçak tiplerinin spontan iyileşme için relatif yüksek şansı vardır. Çoğu akut post travmatik kaçak, travma sonrası 10 gün içinde durmaktadır. Minays'ın serisinde, frontal fossa travmasına bağlı 54 rinore vakasının %35'inde kaçak 24 saatte, %68'inde 48 saatte ve %85'inde 1 haftada düzelme olmuştur.¹³⁰ Cerrahi girişim için 3 klasik endikasyon vardır.

1-Menenjit atağı

2-Pneumosefali

3-Aktif kaçak

Orta yüz fraktürlerine bağlı çoğu kaçak veya dural zedelenme fasial fraktürlerin düzelmesi ile durmaktadır.^{14,103} Bu hastalarda menenjit genellikle sık değildir. Ancak fasial fraktürlerde (%43) kapalı kafa travmalarına (%7) göre dural laserasyon oranı daha fazladır ve BOS kaçağı oranı (%36) daha yüksektir.¹⁰³

Post operatif kaçaklar: Çoğu postoperatif insizyonel kaçak, spontan veya lomber drenaj ile durmaktadır. Postoperatif rinore ve otorenin ise durması daha zordur. Eğer pozisyon ve lomber drenaj ile 48 saat kaçak durmaz veya durur ve tekrarlar ise çoğu otör reeksplasyonu ve direkt fistül onarımını önermektedir.¹²³ Spaziante ve arkadaşları'nın 140 transsfenoidal cerrahi vakasında ise sadece lomber drenaj ile 6 kaçağın 4'ü durmuştur.¹³⁶ Cirre'e göre ise transsfenoidal vakalarının sadece %2'sinde BOS kaçağı nedeniyle reoperasyon gerekmektedir. Posterior fossada cerrahiye bağlı istatistiksel seriler değişkenlik göstermekle beraber, bir seride reoperasyon oranı %75 olarak verilmiştir.¹²³

Acil cerrahi girişim gerektiren durumlar¹³⁰:

- 1- Eksternal drenajı da içeren konservatif tedaviye rağmen 10-13 gün kalan veya 13 gün boyunca tekrarlayan akut travmatik veya postoperatif kaçaklar.
- 2- Kanıtlanmış aralıklı veya gecikmiş kaçaklar.
- 3- Hidrosefali için güvenlik kapağı rolündeki yüksek basınç kaçakları.
- 4- Kafa tabanı ile paranasal sinüsler arasındaki bağlantıyla oluşan erezyon, destrüksiyon veya çatlaklara bağlı kaçaklar.
- 5- Menenjit atağı ile ilişkili konjenital displaziye bağlı kaçaklar.
- 6- Yüksek enerjili füze yaralanmalarına bağlı kaçaklar.
- 7- Pozisyon veya drenaj ile kontrol altına alınamayan rinore veya otore.
- 8- Konservatif tedaviye dirençli petröz kemiğe veya sellaya doğru olan yüksek volümlü kaçaklar.

Operatif teknikler:

Kullanılmakta olan 3 temel yaklaşım mevcuttur. Kombine olarak da yapılabilen bu yaklaşımlar:

- 1) İntradural ve ekstradural teknikler ile kraniotomi,
- 2) BOS şantı operasyonları,
- 3) Endoskopik olarak veya olmayarak ekstrakranial ekstradural teknikler.¹³⁰

Tablo 8 ‘de kullanılan teknikler ve endikasyonları yer almaktadır. 3 boyutlu endoskopik görüntülemenin kullanımı ile endoskopik girişimlerde daha fazla ilerleme görülecektir.¹³⁰

Tablo 8. BOS fistüllerinde cerrahi tedavi yöntemleri.¹³⁰

Cerrahi Prosedür	Endikasyon
İntradural, intrakranial eksplorasyon	1. Anterior veya middle fossadan olan akut veya gecikmiş travmatik kaçaklar 2. Ekstrasellar intrakraniyel kitle ile olan anterior fossa kaçakları 3. Beynin konjenital anomalileri 4. Anterior veya middle fossa displazileri 5. Anterior ve middle fossa cerrahisi sonrası olan postoperatif kaçaklar 6. Ekstrakraniyel kırıklar ile olan kompleks penetran ve beyin dokusuna hasar veren travmalar 7. Başka endikasyonlar ile kraniotomi yapıldı ise 8. Belirgin duramater hiatus demonstre edildi ise
Ekstrakranial, ekstradural yaklaşım (transseptal, transsfenoidal veya transetmoidal) açık veya endoskopik olarak doku transferi ile birlikte	1. Cribriform fossa ve fovea etmoidalis’i de kapsayan anterior fossa spontan kaçakları 2. Sellar ve parasellar operasyon sonrası olan postoperatif kaçaklar
Fasiyel fraktürlerin primer onarımı (gerekli ise sinüs onarımı ve ablasyonu ile)	1. Duramater tear ile olan Le Fort II veya III kırıkları (kafatası tabanında gross kemik kesiği veya serebral kontüzyon olmaksızın) 2. Başlangıç kaçağın spontan tıkanıldığı orbita ve hava sinüslerini içeren kompleks fasiyel kırıklar (kafatası tabanında gross kemik kesiği veya serebral kontüzyon olmaksızın)
Osteoplastik sinüsotomi (posterior sinüs duvarının onarımı ve sinüsün kranializasyonu)	1. Kafatabanı ile bağlantılı olmadan ve belirgin serebral kontüzyonu olmadan meydana gelen frontal sinüs posterior duvar kırıkları ile ilişkili kaçaklar
Ventriküler veya lumboperitoneal şantlama	1. Tanımlanamamış ufak kaçaklarda 2. Fistülün anatomik onarımı veya hidrosefali zemininde yer kaplayan kitle rezeksiyonlarında

Anterior fossa cerrahilerinde tipik olarak iki yaklaşım kullanılmaktadır. Bunlar

- 1) İntrakraniyel intradural,
- 2) İntrakraniyel ekstradural.

Kraniotominin endike olduğu durumlarda genellikle intrakraniyel intradural yaklaşım tercih edilmektedir. Preoperatif dönemde steroidler, antikonvülzanlar ve profilaktik antibiyotik kullanılmalıdır. İntrakraniyel intradural yaklaşım ile tüm anterior fossa'nın teşhiri mümkün olmaktadır.⁶⁴ Middle fossa genellikle görülememekte bununla beraber sfenoid kanatlar, orbita tavanı ve cribriform fossa incelenebilmektedir. Middle fossadan olan kaçaklarda temporal zeminin mutlaka iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Middle fossa cerrahisinde en uygun yöntem intradural yaklaşımdır. Ekstradural disseksiyonda, disseksiyon sırasında genikulat gangliona olabilecek traksiyonlar ile fasial sinirin hasar görme riski bulunmaktadır. Petroz kemiği ve temporal fossa posterior sınırlarını içeren kaçaklarda kombine yaklaşım veya ekstradural yöntem ile başarı sağlanabilmektedir.⁶⁴ Bazı nadir konjenital anomaliler veya petröz kemiğe ilerlemiş kırıklar dışında posterior fossada BOS kaçağı oranı düşüktür. Petröz fraktürlerdeki otere nadiren problem oluşturmaktadır çünkü sıklıkla spontan durabilmekte veya eksternal BOS drenajından fayda görebilmektedir. Postoperatif kaçaklar, rinore veya otere olarak karşımıza çıkabilir ve bunlarda insizyonal koleksiyon varlığı şart değildir. Sütür hattından olan kaçaklar kendini sınırlayıcı karakterde olabilir fakat nadiren de komplike olabilmektedirler. Persistan kaçak durumunda insizyonun reeksplorasyonu endikedir.^{12,94,106,132,135} Çoğu cerrah mastoidektomi ile ekstradural yaklaşımı tercih etmektedir. Kraniotomilerin kapatılmasında rutin teknik uygulanmaktadır. Hastalar baş yukarı pozisyonda 3-5 gün yakından takip edilmeli, laksatifler tedaviye eklenmeli ve ağır kaldırma 3 ay süre ile yasaklanmalıdır. Lomber drenaj, kraniotomi sonrası BOS basıncının

grefti, fistülü saran duramater üzerine baskılayıcı ve BOS basıncının tedaviye katkısı olacağı düşünülerek tercih edilmez. Ekstrakranial ekstradural yaklaşımlarda ise BOS drenajı tıkaç oluşumunu desteklemekte ve iyileşmeyi hızlandırmaktadır.¹³⁰

Spinal BOS kaçaklarının tedavisi

Spontan spinal BOS kaçakları genellikle spinal distrafizm ve sık olmayan spinal anomalilere bağlı olmaktadır.¹⁴⁴ Travmatik kaçaklar ise penetran travmalara, cerrahiye, spinal anesteziye ve lomber ponksiyona bağlı olabilmektedir. Tam travmatik denilemeyen dural penetrasyon, multiple epidural steroid enjeksiyonu sonrasında oluşur. İntraoperatif gözlemlerde multipl steroid enjeksiyonu sonrasında duramaterde incelleme ve kalınlaşmalar görülmüştür.¹²⁶ Duramaterde gözenekler de oluşabilmektedir. Postoperatif kaçakların prevelansı son dönemde iyi dökümanite edilebilmektedir.^{33,114} Yaş, kompleks cerrahi ve özellikle reoperasyon risk faktörleri olarak sıralanmaktadır. Torasik disk hernisi için reoperasyonda insidans %7'dir.¹¹⁴

Postoperatif kaçakların oluşumunun engellenmesi kür sağlamaya çalışılmasından daha önemlidir. Mümkün oldukça dural defektler su geçirmez tabaka ile kapatılmalıdır. Duramater gergin olarak kapatılmamalı, gerekirse lumbodorsal fasiadan greft alınmalıdır. Fasial ve superfisial tabakaların kapatılması deneyimsiz cerrahlara bırakılmamalıdır.¹³⁰

Çoğu kaçak tedavi biçimleri spinal kaçaklarda da transkranyal kaçaklardaki gibidir. Meningomyeloselli veya disrofik durumlar da kaçağın tamiri mutlaka anomali tamirinin bir parçası olmalıdır. Kaçağın durdurulmasından önce artmış intrakraniyel basınç mutlaka kontrol altına alınmalıdır.⁵⁷

Sonuç olarak, BOS kaçaklarının yönetimine dair üretilen pekçok çözüm yolu bu problemin esasında oldukça zor olduğunu göstermektedir.¹³⁰ BOS kaçaklarının tedavisi ancak patofizyolojisi, anatomik zemin ve oluğum nedeni netleğtirilirse mümkün olabilmektedir. Hem ekstra hem intra dural yaklağımlar efektif olarak kullanılmaktadır. Artmığ intrakraniyel basıncı durumunda kaçakların basınçlar dğene kadar düzelmeyeceği unutulmamalıdır. BOS akım yönünün değiğtirilmesi tedavi yöntemleri arasında akılda tutulmalıdır. Tekrarlama olasılığının yok denilebilmesi için uzun süren hasta takipleri yapılmalıdır.¹³⁰

III- GEREÇLER VE YÖNTEM

1. Deney Grubu

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi tarafından onaylandıktan sonra Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiş ve deneklerin barınmaları yine bu laboratuvarında sağlanmıştır.

Çalışmada ağırlıkları 200 ± 20 gr. arasında değişen toplam 36 adet Wistar cinsi erkek rat kullanıldı. Deneklerin tümü aynı ısı ve neme sahip ortamda, herhangi bir besin kısıtlaması veya ek besin uygulaması olmadan, normal içme suyu ve standart rat yemi verilerek yaşatıldı. Deneklere en çok ikili gruplar halinde kaldıkları ayrı kafeslerde bakıldı. Denekler çalışma öncesinde adaptasyon için barınacakları ortamda 1 hafta tutuldular. Denekler 3 gruba ayrıldı.

Grup I: Kontrol grubu. Toplam 12 ratın dorsal interskapuler bölgesine yapılan 2 cm'lik orta hat cilt insizyonu ile 2 seviye laminektomi yapılması sonrası dural insizyon yapılarak BOS gelişi izlendi. Ardından kan pıhtısı ile yama oluşturularak tüm katlar usulüne uygun kapatıldı. Bu gruptan 6 denek 7.günde, 6 denek 6. haftada sakrifiye edildi.

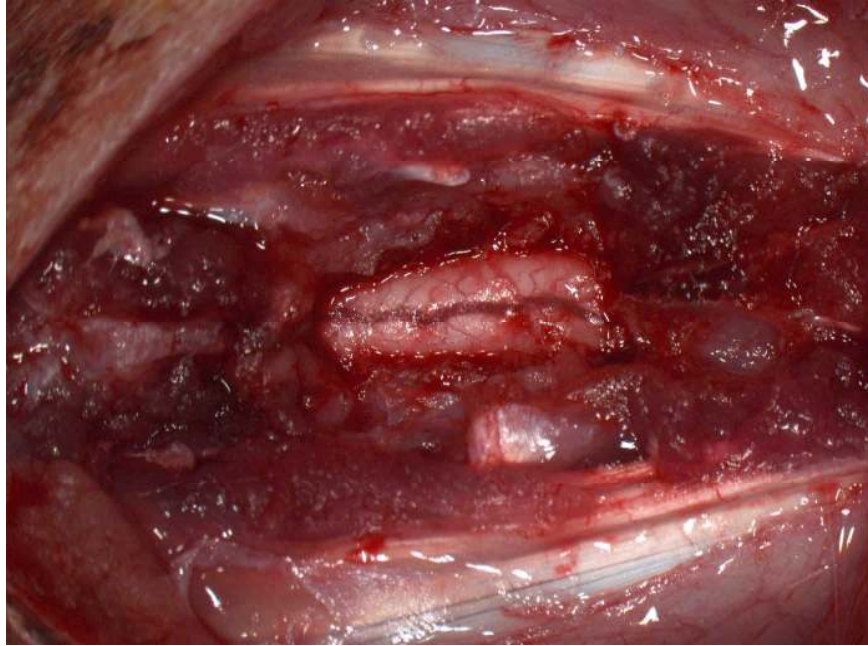
Grup II: Sistemik Fenitoin grubu. Toplam 12 ratın dorsal interskapuler bölgesinde yapılan 2 cm'lik orta hat cilt insizyonu ile 2 seviye laminektomi yapılması sonrası dural insizyon yapılarak BOS gelişi izlendi. Ardından tüm katlar usulüne uygun kapatıldı. İntraperitoneal yolla 30 mg/kg sistemik fenitoin tek dozda verildi. Bu grupta 6 denek 7.günde, 6 denek 6.haftada sakrifiye edildi.

Grup III: Lokal Fenitoin grubu. Toplam 12 ratın dorsal interskapuler bölgesinde yapılan 2 cm'lik orta hat cilt insizyonu ile 2 seviye laminektomi yapılması sonrası dural insizyon yapılarak BOS gelişi izlendi. Ardından lokal olarak duramater üzerine 30 mg/kg tek

doz fenitoin uygulandı, sonrasında tüm katlar usulüne uygun kapatıldı. Daha sonra 6 denek 7.günde, 6 denek 6.haftada sakrifiye edildi.

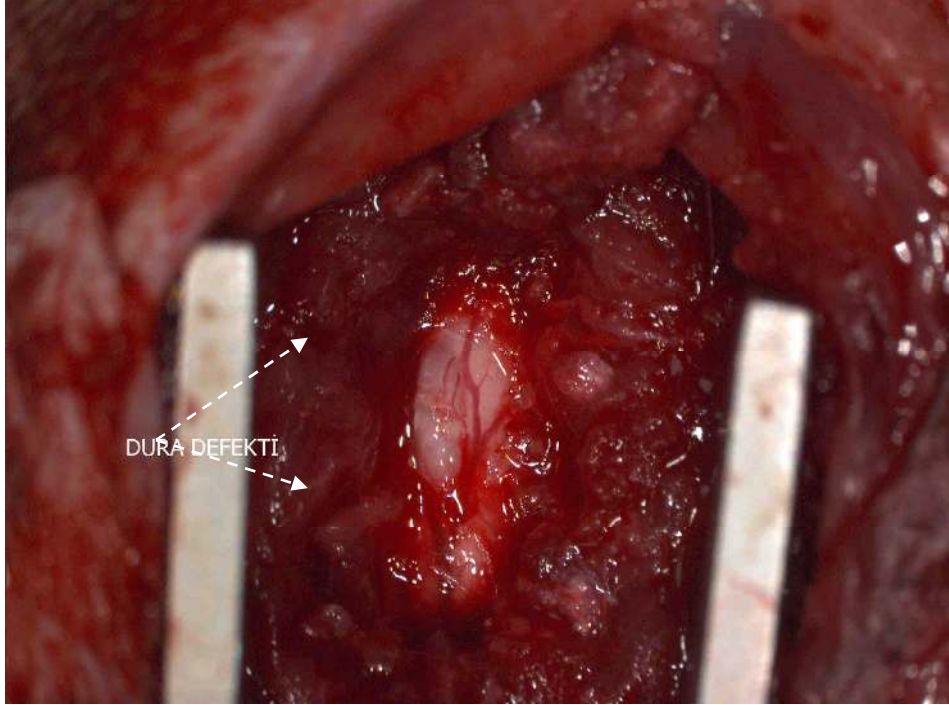
2. Anestezi ve Cerrahi Yöntem

Tüm cerrahi girişimler steril koşullarda gerçekleştirildi. Cerrahi girişimler intramusküler 60-100 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg xylazin karışımı enjekte edilerek genel anestezi altında yapıldı. Denekler operasyon masasına tespit edildikten sonra dorsal interskapuler bölge traş edildi. Operasyon sahası %10 polivinilpirolidon-iyot karışımı ile sterilize edildi. Spinöz prosesler boyunca 2 cm'lik orta hat cilt insizyonu sonrası fascia açıldı. Paravertebral kaslar spinöz proses ve laminalardan keskin ve künt disseksiyonla subperiostal sıyrıldı. Küçük otomatik ekartörler kullanılarak operasyon sahası ortaya çıkarıldı. Operasyon mikroskobu ile küçük rangeur ve havalı drill kullanılarak iki seviye total laminektomi yapıldı. Ligamentum flavum eksize edildi. Duramater ve sinir kökleri ortaya kondu (Şekil 13).



Şekil 13. İki seviye total laminektomi sonrası duramater'in görünüşü.

Sonrasında duramater ve araknoid membran açılarak BOS gelişi izlendi (Şekil 14).



Şekil 14. Duramater ve araknoid membranının açılıp, BOS gelişinin gözlenmesi.

Kontrol grubunda duramater üzerine hiçbir işlem uygulanmadı.

Lokal fenitoin grubunda, duramater üzerine 30 mg/kg dozda lokal fenitoin tatbik edildi.

Sistemik fenitoin grubunda ise operasyonun sonlanmasından hemen sonra 30mg/kg intraperitoneal yolla sistemik fenitoin tatbik edildi.

Bu işlemlerin ardından fasia 5/0 vikril ile kontinü suture edilerek kapatıldı. Ardından cilt 3/0 ipek ile primer suture edilerek kapatıldı. Operasyon sahası tekrar %10 polivinilpirolidon-iyot karışımı kullanılarak sterilize edildi. Denekler anestezi etkisinden çıkana kadar oda sıcaklığında bekletildikten sonra barınaklarına götürüldüler.

Her 3 gruptaki 12 denek 6'lı alt gruplara ayrıldı. Böylece "erken kontrol grubu", "geç kontrol grubu", "erken lokal fenitoin grubu", "geç lokal fenitoin grubu", "erken sistemik fenitoin grubu" ve "geç sistemik fenitoin grubu" olmak üzere 6 alt gruba ayrıldılar. Erken gruplar 7 gün yaşatıldılar, geç gruplar ise 6 hafta yaşatıldılar. 6'şardan toplam 18 denekten oluşan erken altgruplar 7.günde, geç alt gruplar ise 6. hafta sonunda pentobarbital 100 mg/kg intraperitoneal yolla uygulandıktan sonra sakrifiye edildiler. Dorsal interskapuler bölgeye orta hattan eski insizyon skarına uygun 4 cm'lik cilt insizyonu yapıldı. Ardından, vertebral kolon, laminektomi sahasının yaklaşık 0,5 cm üstü ve 0,5 cm altından, 20 numara bistüri ile transvers olarak kesildi ve blok halinde çıkarıldı.

3. Histopatolojik Değerlendirme

Blok halinde alınan doku örnekleri % 10'luk Nötral Formaldehit tespit solusyonuna konuldular. 72 saat tespit süresini takiben, kemik içeriklerinin dekalsifiye olması amacıyla EDTA'lı dekalsifikasyon solusyonuna alındılar. Yaklaşık iki haftalık dekalsifikasyondan sonra dokular yeniden tespit edildiler. Tespit süresinden sonra aşağıdaki şekilde alışagelmış ışık mikroskop takip yöntemi ile parafin blok haline getirildiler.

Işık mikroskop takip yöntemi:

1- Akansuda yıkama	24 saat.
2- % 50 alkol	1 saat.
3- % 60 alkol	1 saat.
4- % 70 alkol	1 saat
5- % 80 alkol	1 saat.

6- % 90 alkol	1 saat.
7- % 96 alkol	1 saat.
8- % 96 alkol	1 saat.
9- % 99.9 absolü alkol	1 saat.
10- % 99.9 absolü alkol	1 saat.
11- % 50 absolü alkol + % 50 sedir yağı	1 saat.
12- Sedir yağı	1 gece
13- Xylol 1	10 dak.
14- Xylol 2	10 dak.
15- Xylol 3	10 dak.
16- % 50 xylol + % 50 parafin yumuşak	1 saat.
17- Parafin yumuşak	1 saat
18- Parafin yumuşak + sert	2 saat.
19- Parafin sert	3 saat.
20- Bloklama.	

Parafin blok haline gerilen dokulardan 5 mikronluk kesitler lamalar üzerine alındılar. Daha sonra lamalar Hematoksiklen Eosin ve Masson Trikrom boyama metodları ile boyandılar.

Hematoksilen Eosin boyama metodu aşağıdaki protokole uygun olarak yapıldı.

Hematoksilen Eosin boyama metodu:

- 1- Lamalar üzerindeki parafinin erimesi için 70 °C etüvde 15 – 20 dakika bekletildi.

- 2- Xylol 15 dak.
- 3- Havada kurutuldu.
- 4- % 96 ethanol 10 dak
- 5- % 80 ethanol 10 dak
- 6- % 70 ethanol 10 dak
- 7- Havada bir süre kurutuldu.
- 8- Akansu 10 dak.
- 9- Harris' Hematoksilen 10 – 15 dak.
- 10- Akansu 10 dak.
- 11- %70 alkol + 2-3 damla Glasial asetik asit karışımına 6 – 10 kez batırılıp çıkarıldı.
- 12- Akansu 10 dak.
- 13- Eosin 5 – 10 dak.
- 14- Akansu 5 – 10 dak.
- 15- % 50 ethanol
- 16- % 70 ethanol
- 17- % 96 ethanol
- 18- % 100 ethanol
- 19- Xylol (en az 30 dak.)
- 20- Entellan ile kapatıldı.

Diğer lamalar ise Masson Trikrom (Bio – Optica) hazır boyama metodu ile boyandılar. Boyanan kesitler Leica DM 4000 ışık mikroskopta değerlendirilip fotoğrafları çekildi.

Ardından Özışık ve arkadaşlarının geliştirdiği, yara iyileşmesinde histolojik bulguları sınıflama yöntemine göre, granülasyon miktarı, kollajen miktarı ve neovaskülarizasyon bulguları tablo 9’ da belirtilen özelliklere göre değerlendirildi.¹⁰⁹

Tablo 9. Özışık ve arkadaşlarının değerlendirme kriterleri.¹⁰⁹

Kriter/Skor	0	+	++	+++	++++
Granülasyon miktarı	Yok	İnce tabaka halinde	Orta derecede kalınlık	Kalın	Kalın
Kollajen miktarı	Yok	Birkaç fibril var	Orta derecede fibril	İnce fibriller tabaka	Yoğun organize fibriller
Neovaskülarizasyon	Yok	Birkaç yeni kapiller	Orta derecede kapiller	Yoğun kapiller	Yoğun kapiller

4. İstatistiksel Analiz Yöntemi

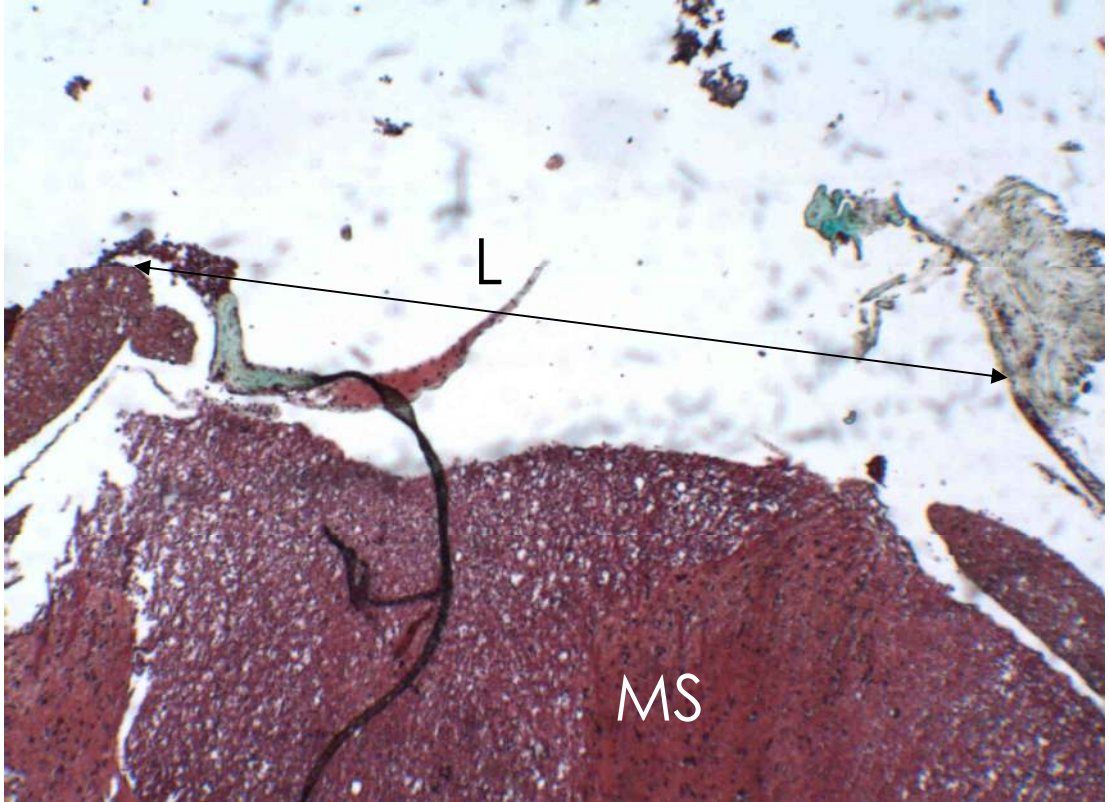
Tüm bulgular istatistiksel olarak Kruskal Wallis testi ve Wilcoxon testi ile analiz edilerek karşılaştırıldı ve anlamlı olup olmadıklarına bakıldı.

IV-BULGULAR

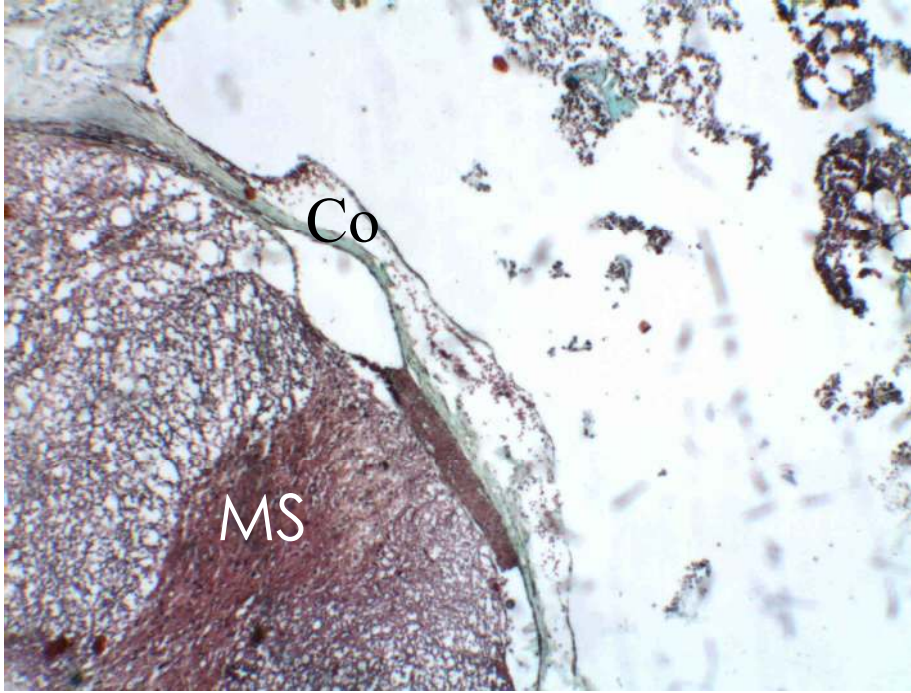
1. Histopatolojik değerlendirme bulguları

Kontrol Grubu

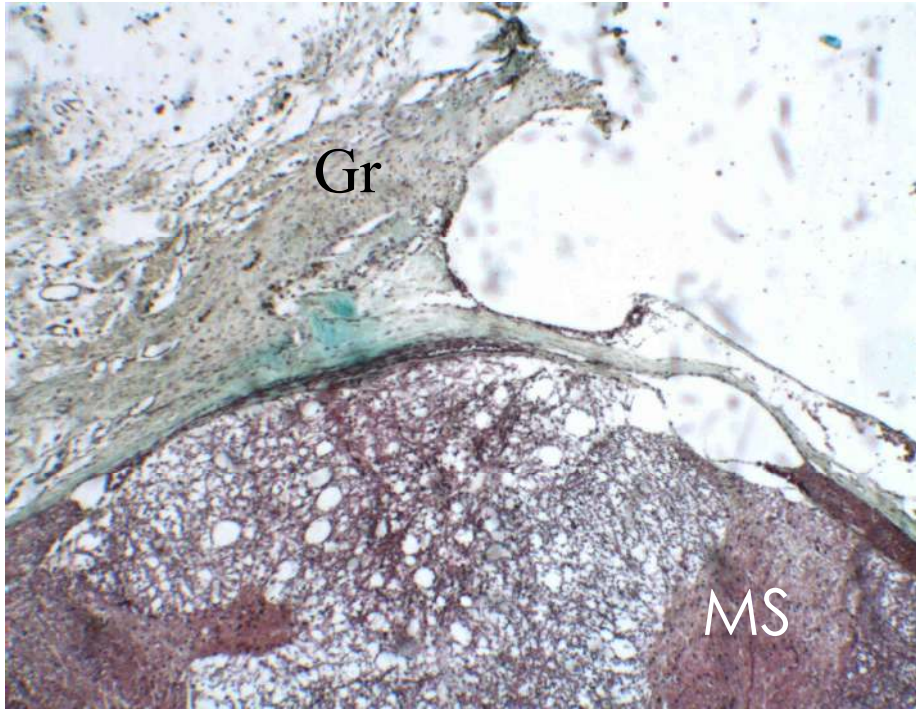
Kontrol grubunda 1. haftada, duramaterin bulunmadığı ve tamamen yırtılmış olduğu izleniyordu. 6. hafta kontrol grubunda ise duramaterde kısmen iyileşme bulguları görüldü. Ancak ince bir katman olarak belirginleşmeye başladığı dikkati çekiyordu. Kollagen lifler ve granülasyon dokusu da gelişmekte idi (Şekil 15, 16, 17).



Şekil 15. Kontrol grubu 1.hafta, L (Laminektomi bölgesi), MS (Medulla Spinalis). Hematoksilen – Eosin X 40.



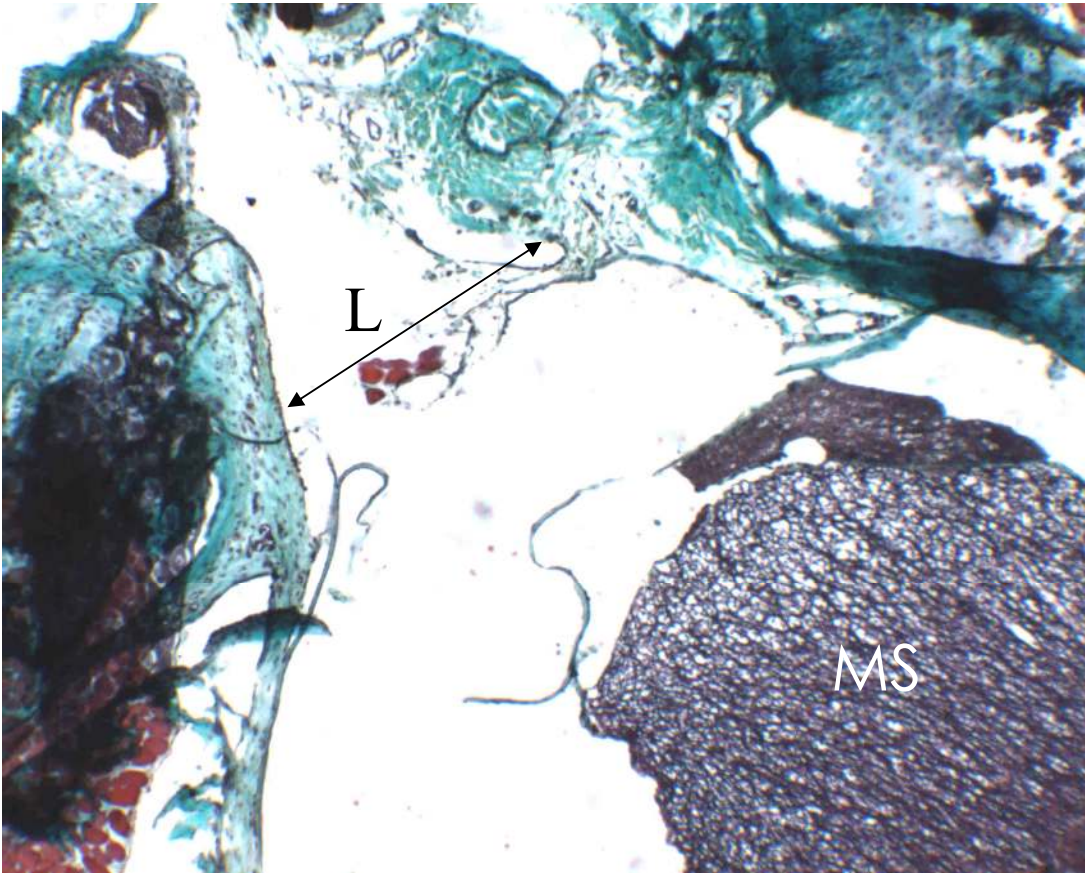
Şekil 16. Kontrol grubu 6. hafta, Co (Kollajen lifler), Masson Trikrom boyama, X 40.



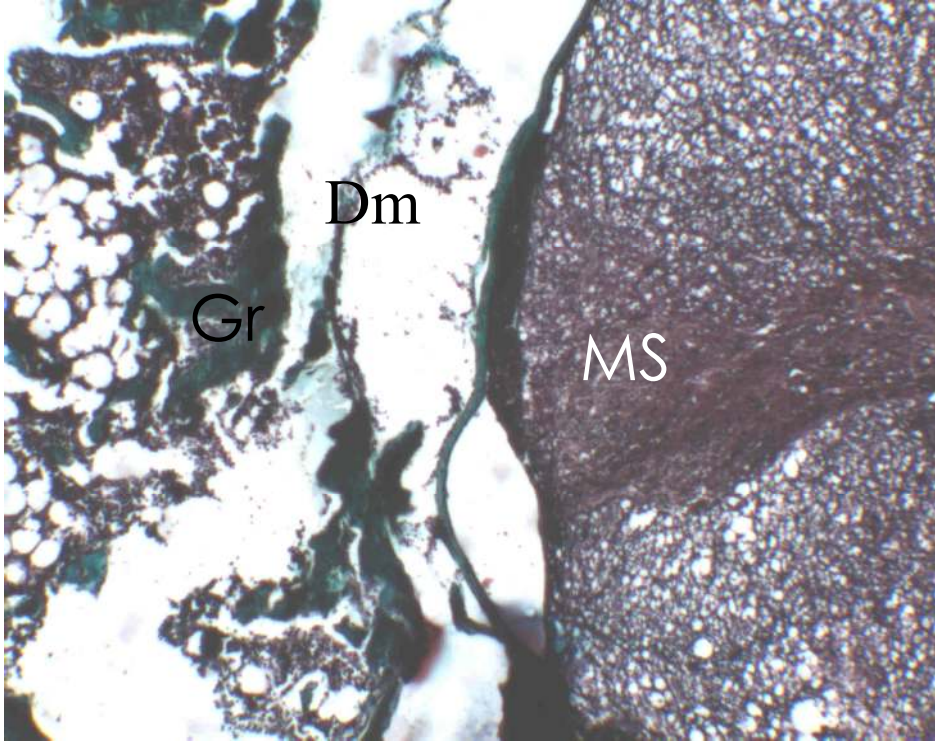
Şekil 17. Kontrol grubu 6. hafta, Gr (Granülasyon dokusu), Masson Trikrom boyama, X 40

Lokal Fenitoin Grubu

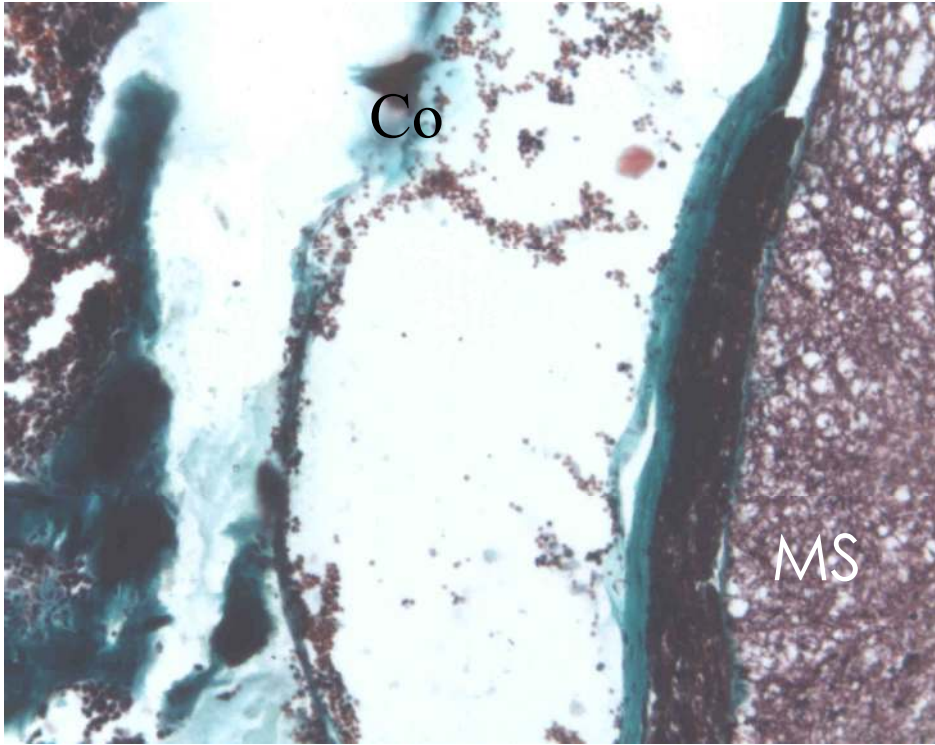
Lokal fenitoin uygulanan 1.hafta grubunda, duramater yapısı 1.haftadaki kontrol grubuyla benzer görünümdeydi. Duramater tamamen yırtık görünüyordu. 6.haftada ise yapının 6. haftadaki kontrol grubuna benzer olduğu dikkati çekiyordu. Ancak duramater yapısının bir miktar daha kalın şekillendiği izleniyordu (Şekil 18, 19, 20).



Şekil 18. Lokal fenitoin grubu 1. hafta, Masson Trikrom boyama, X 40.



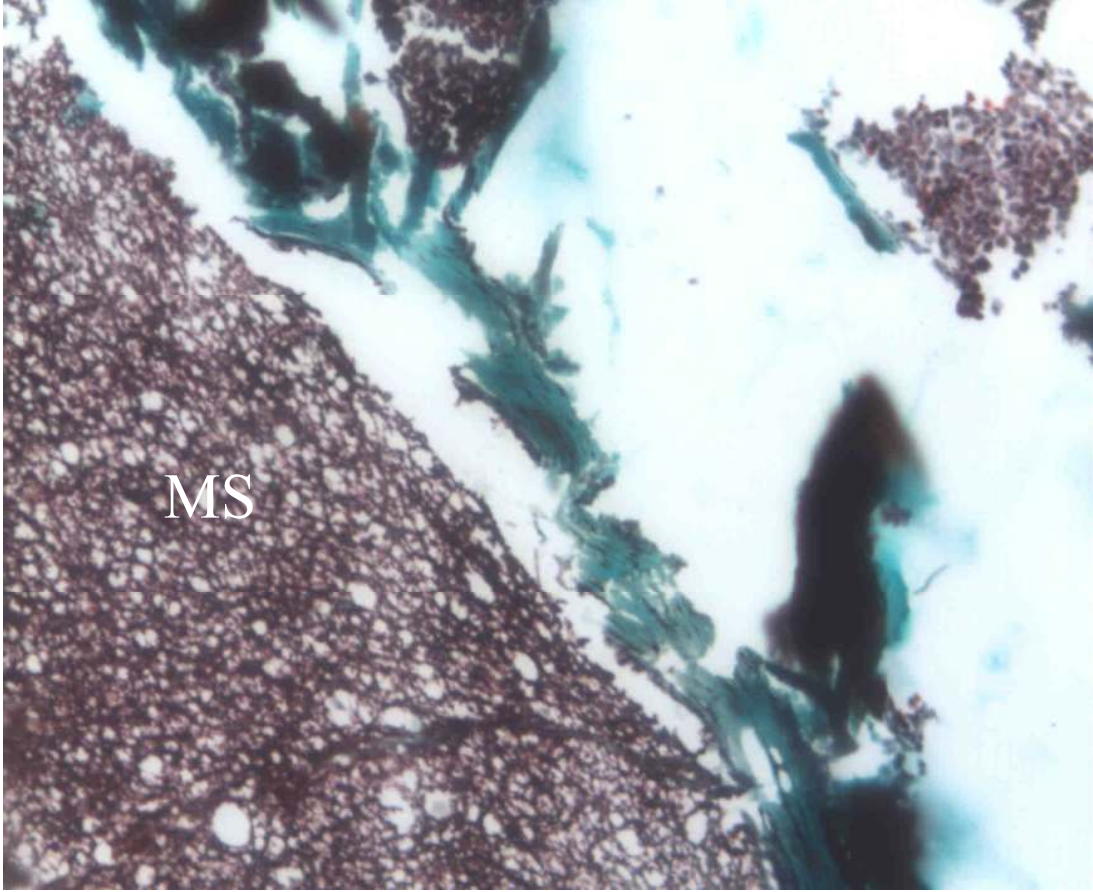
Şekil 19. Lokal fenitoin grubu 6. hafta, Dm (Duramater), Masson Trikrom boyama, X 100.



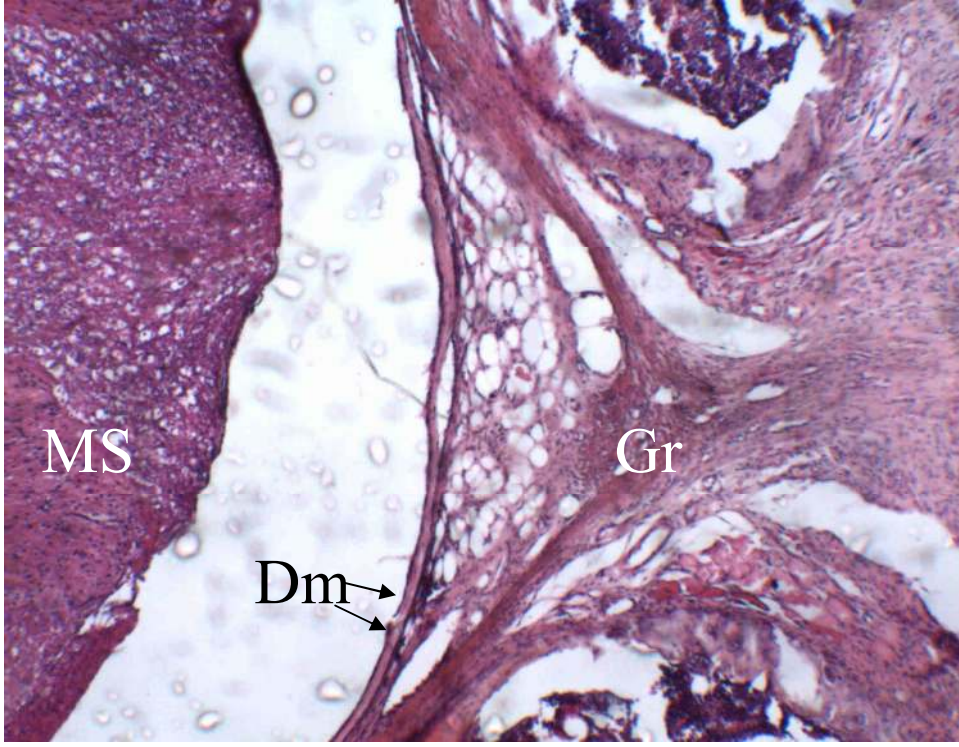
Şekil 20. Lokal fenitoin grubu 6. hafta, Masson Trikrom boyama, X 100.

Sistemik Fenitoin Grubu

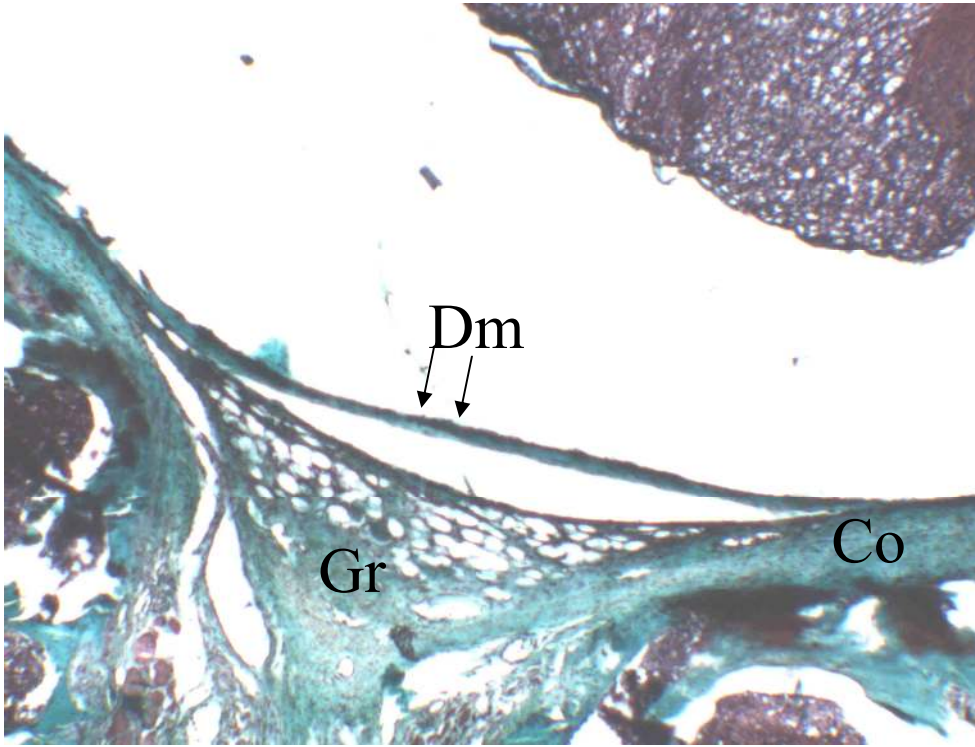
Sistemik fenitoin uygulanan 1.hafta grubunda, duramaterin kabaca şekillendiği dikkati çekerken, 6.hafta grubunda duramaterin normal yapısına ulaştığı, yeniden oluştuğu izlendi. Kollagen lifler, yeni damar oluşumu ve granülasyon dokusu gelişmekte idi (Şekil 21, 22, 23, 24).



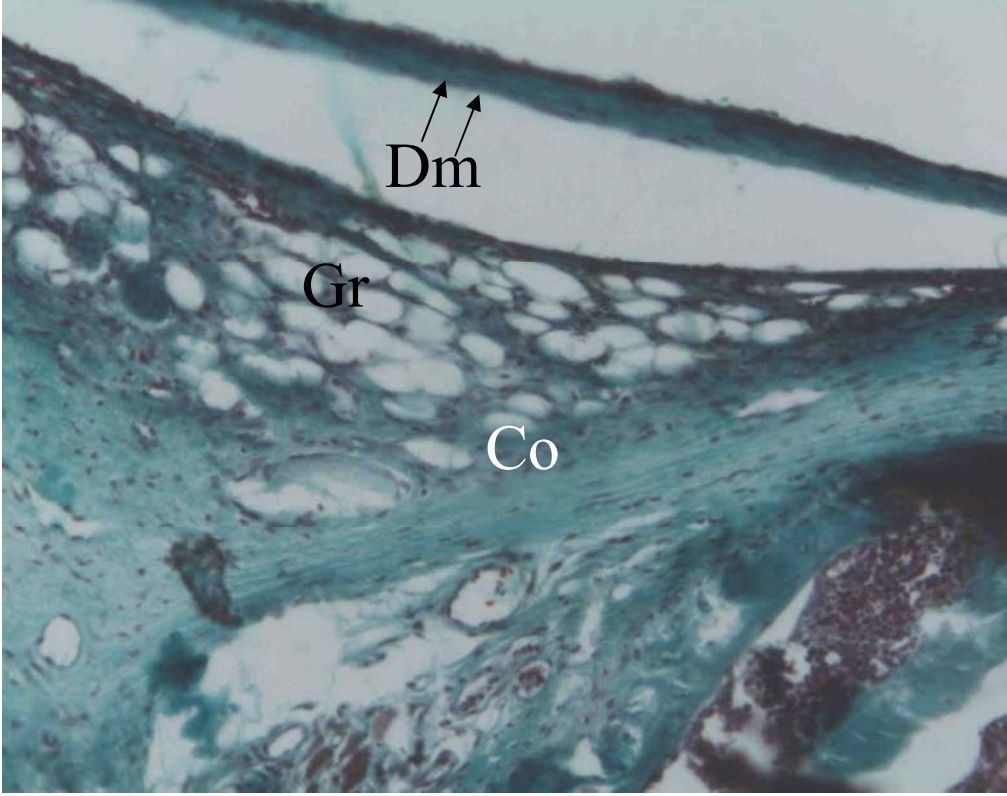
Şekil 21. Sistemik fenitoin grubu 1. hafta, Masson Trikrom boyama, X 100.



Şekil 22. Sistemik fenitoin grubu 6.hafta, Hematoksilen–Eosin, X 40.



Şekil 23. Sistemik fenitoin grubu 6.hafta, Mason Trikrom boyama, X 40.



Şekil 24. Sistemik fenitoin grubu 6. hafta. Mason Trikrom boyama X 100.

Özışık ve arkadaşlarının geliştirdiği histolojik bulguları değerlendirme skalasında bulunan kollajen miktarı, neovaskülarizasyon ve granülasyon dokusu kriterleri¹⁰⁹, skalada yer alan özelliklere göre bakılarak, erken yani 1 haftalık gruplar ve 6 haftalık gruplar olarak her biri için ayrı ayrı değerlendirildi. Her kriter için tablolar oluşturuldu (Tablo 10,11,12 ve Grafik 1).

Tablo 10. Kollajen miktarı sonuçları.**KOLLAJEN MİKTARI**

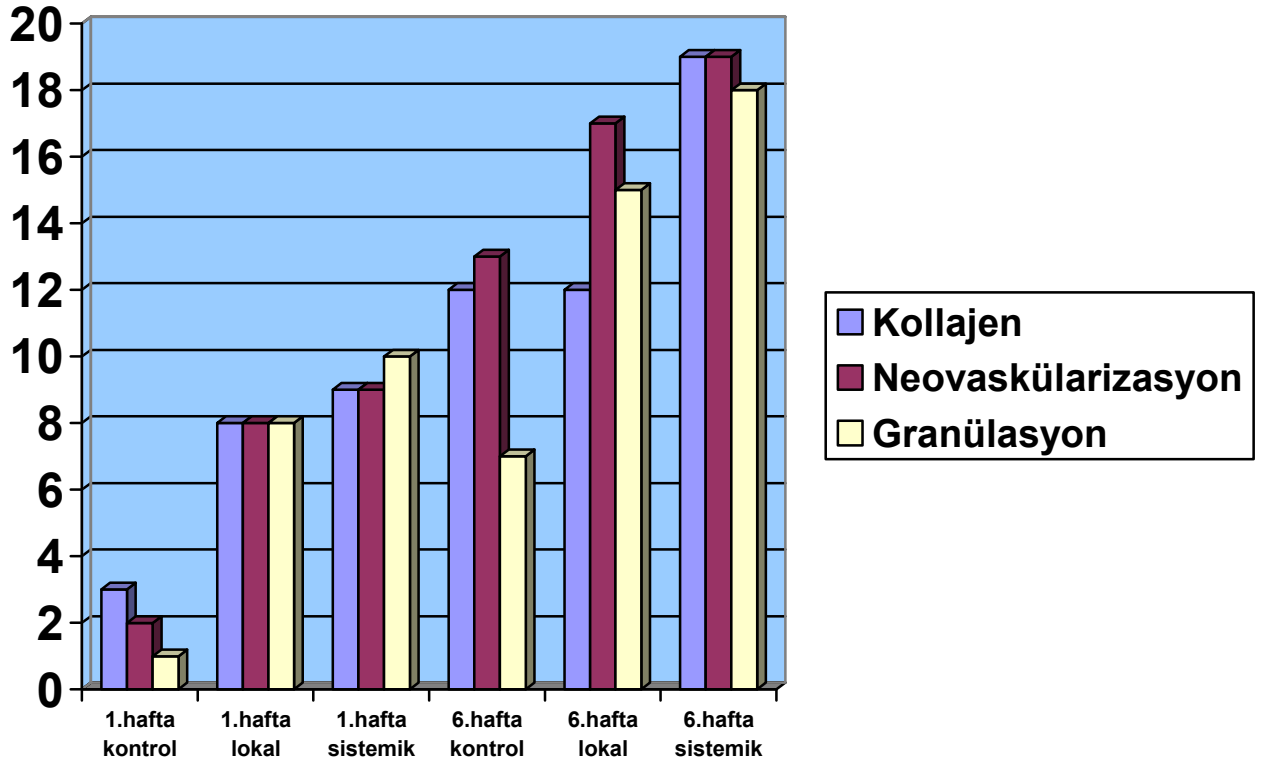
DENEK	KONTROL 1 HAFTA	LOKAL 1 HAFTA	SİSTEMİK 1 HAFTA	KONTROL 6 HAFTA	LOKAL 6 HAFTA	SİSTEMİK 6 HAFTA
1	+	+	+	++	++	+++
2	0	+	++	+	+++	+++
3	+	++	++	++	++	++++
4	0	+	+	++	+	++
5	0	++	++	++	++	+++
6	+	+	+	+++	+	++++

Tablo 11. Neovaskülarizasyon miktarı sonuçları**NEOVASKÜLARİZASYON**

DENEK	KONTROL 1 HAFTA	LOKAL 1 HAFTA	SİSTEMİK 1 HAFTA	KONTROL 6 HAFTA	LOKAL 6 HAFTA	SİSTEMİK 6 HAFTA
1	0	+	+	++	+++	+++
2	0	++	++	++	+++	+++
3	0	+	++	+++	++	++
4	+	+	+	++	+++	++++
5	0	++	++	++	+++	+++
6	+	+	+	++	+++	++++

Tablo 12. Granülasyon doku miktarı sonuçları**GRANÜLASYON DOKUSU**

DENEK	KONTROL 1 HAFTA	LOKAL 1 HAFTA	SİSTEMİK 1 HAFTA	KONTROL 6 HAFTA	LOKAL 6 HAFTA	SİSTEMİK 6 HAFTA
1	0	+	+	0	++	++
2	0	++	++	+	++	+++
3	0	+	++	+	+++	+++
4	+	++	+	+	++	+++
5	0	+	++	++	+++	+++
6	0	+	++	++	+++	++++



Grafik 1. Histopatoloji sonuçlarının, her kriter için alınan (+) puanların toplamına göre grafiksel görünümü.

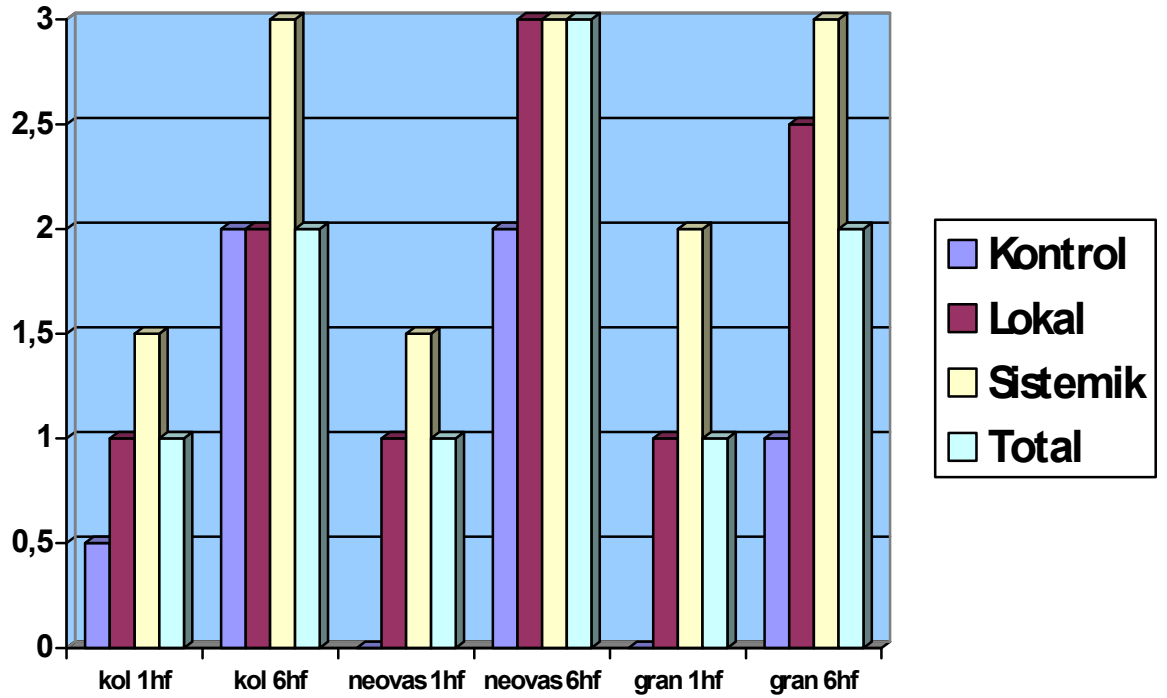
2. İstatistiksel Analiz Bulguları

Tüm veriler Kruskal Wallis testi ve Wilcoxon testleri ile değerlendirildi ve analiz edildi.

Tüm gruplar kendi içlerinde Kruskal Wallis testi ile değerlendirildiğinde, 1.hafta ile 6.hafta arasındaki kollajen miktarlarında, neovaskülerizasyonda ve granülasyon miktarlarında artış yönünden anlamlı fark olduğu görüldü. Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında ise en iyi sonuçların sistemik fenitoin grubunda elde edildiği ve anlamlı olduğu görüldü (Tablo 13, Grafik 2).

Tablo 13. Tüm grupların haftalara göre median, minimum ve maksimum değerleri.

Report		KOL_H1	KOL_H6	NEO_H1	NEO_H6	GRAN_H1	GRAN_H6
kontrol	N	6	6	6	6	6	6
	Median	.5000	2.0000	.0000	2.0000	.0000	1.0000
	Minimum	.00	1.00	.00	2.00	.00	.00
	Maximum	1.00	3.00	1.00	3.00	1.00	2.00
lokal	N	6	6	6	6	6	6
	Median	1.0000	2.0000	1.0000	3.0000	1.0000	2.5000
	Minimum	1.00	1.00	1.00	2.00	1.00	2.00
	Maximum	2.00	3.00	2.00	3.00	2.00	3.00
sistemik	N	6	6	6	6	6	6
	Median	1.5000	3.0000	1.5000	3.0000	2.0000	3.0000
	Minimum	1.00	2.00	1.00	2.00	1.00	2.00
	Maximum	2.00	4.00	2.00	4.00	2.00	4.00
Total	N	18	18	18	18	18	18
	Median	1.0000	2.0000	1.0000	3.0000	1.0000	2.0000
	Minimum	.00	1.00	.00	2.00	.00	.00
	Maximum	2.00	4.00	2.00	4.00	2.00	4.00

**Grafik 2.** Median değerlerine göre tüm grupların grafiksel karşılaştırılması.

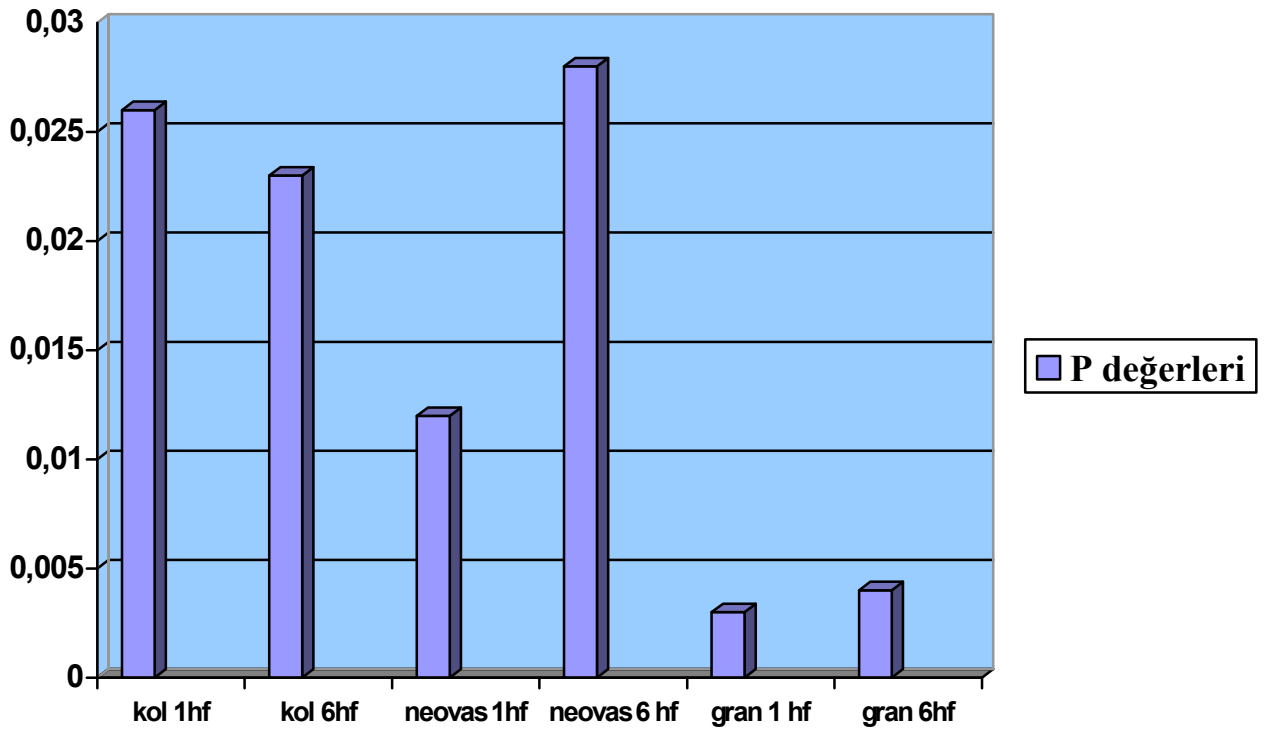
Haftalara göre kollajen miktarı, neovaskülarizasyon ve granülasyon dokusu, kendi aralarında Kruskal Wallis testi ile değerlendirildiğinde, en fazla artışın granülasyon dokusunda, daha sonra da neovaskülarizasyon da olduğu görüldü. P değerlerine bakıldığında yine en düşük değerin granülasyon dokusunda olduğu ve anlamlı olduğu görüldü (Tablo 14, Grafik 3).

Tablo 14. Kollajen miktarı, neovaskülarizasyon ve granülasyon doku miktarlarının P değerleri (sarı ile görülenler).

Test Statistics ^{a,b}						
	KOL_H1	KOL_H6	NEO_H1	NEO_H6	GRAN_H1	GRAN_H6
Chi-Square	7.290	7.574	8.898	7.141	11.347	10.896
df	2	2	2	2	2	2
Asymp. Sig.	.026	.023	.012	.028	.003	.004

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: GRUP



Grafik 3. p değerlerinin grafiksel görünümü.

Gruplar Wilcoxon Testi ile kendi içlerinde 1. hafta ve 6. hafta karşılaştırıldığında, kontrol grubunun 1. haftası ile 6. haftasındaki granülasyon doku miktarları arasında fark yoktu. Aynı şekilde lokal grupta kollajen miktarları ve granülasyon miktarları arasında da 1. hafta ile 6. hafta arasında fark bulunmadı. Diğer kriterlere ve sistemik grup içindeki kriterlere bakıldığında ise 1. hafta ile 6. hafta arasında anlamlı derecede artış saptandı (Tablo 15, Grafik 4).

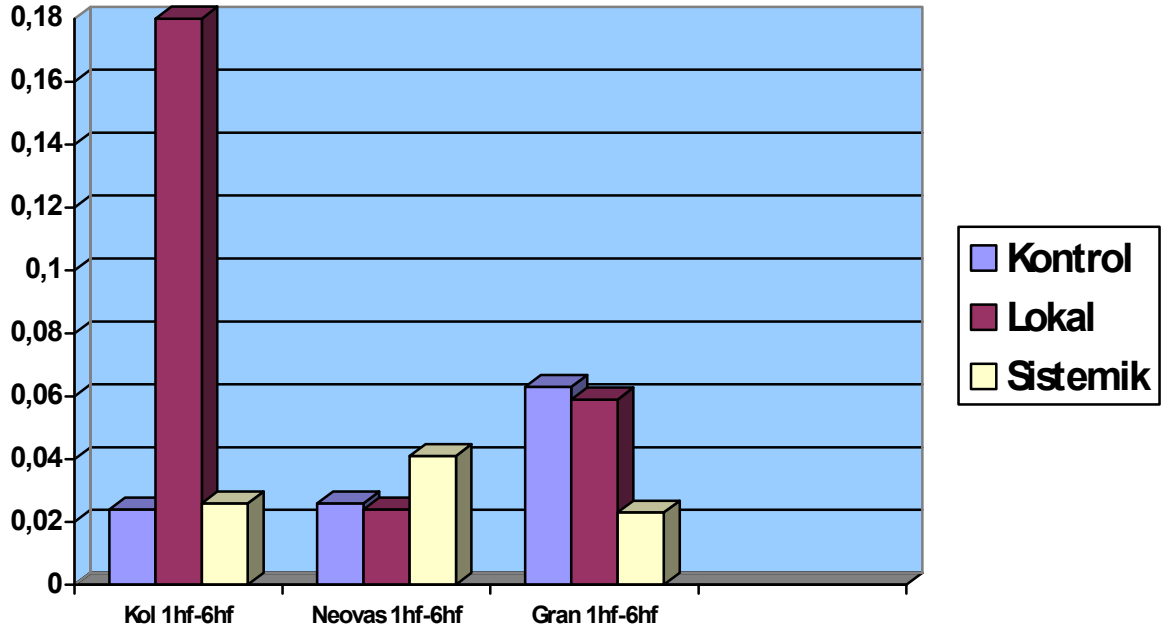
Tablo 15. Wilcoxon testine göre grupların 1. haftalarının, 6. haftayla karşılaştırılmaları sonucu elde edilen p değerleri (Sarı ile görünenler).

Test Statistics ^b

GRUP		KOL_H6 - KOL_H1	NEO_H6 - NEO_H1	GRAN_H6 - GRAN_H1
kontrol	Z	-2.251 ^a	-2.232 ^a	-1.857 ^a
	Asymp. Sig. (2-tailed)	.024	.026	.063
lokal	Z	-1.342 ^a	-2.251 ^a	-1.890 ^a
	Asymp. Sig. (2-tailed)	.180	.024	.059
sistemik	Z	-2.232 ^a	-2.041 ^a	-2.271 ^a
	Asymp. Sig. (2-tailed)	.026	.041	.023

a. Based on negative ranks.

b. Wilcoxon Signed Ranks Test



Grafik 4. Wilcoxon Testine göre grupların kendi içlerinde karşılaştırılması sonucu elde edilen p değerlerinin grafiksel görünümü.

V- TARTIŞMA VE SONUÇ

Duramater, Santral Sinir Sistemini saran meninkslerin en dış tabakasını oluşturan, birbirine koştur çok sayıda kollajen lifler, fibroblastlar ve az miktarda elastik liflerden oluşmuş kollajenöz bir bağ dokusudur.⁴³ Duramater travma, intrakraniyel cerrahi ve spinal cerrahiler sırasında zedelenebilir veya eksize edilebilir. Duramater tamirinin yetersiz yapılması, BOS fistülü, pnömosefali, baş ağrısı, bulantı, kusma, subdural hemoraji, pseudomeningosel, ensefalit ve ölümcül bir komplikasyon olan menenjit gibi birçok komplikasyona yol açabilir.¹³⁰ Bu nedenlerden dolayı duramaterin tam tamiri çok önemlidir. Kraniyel ve spinal cerrahi sonrası duramaterin tamirinin tam olması için birçok farklı yöntem geliştirilmiştir.¹³⁸ Duramaterin değişik suture teknikleri ile kapatılması, duraplasti materyallarının kullanımı, fibrin yapıştırıcılar, absorbe olabilen jelatin maddeler ve sentetik cerrahi maddeler bu yöntemlerden bazılarıdır.¹¹³ Ancak günümüzde bu yöntemlerin hiçbirisi, duramater tamirini tam olarak gerçekleştirememektedir.

1938 yılında uygulamaya sunulmuş olan fenitoin sedatif olmayan en eski antiepileptik ilaçtır. Grand mal ve psikomotor epilepside yaygın olarak kullanılmaktadır.⁶⁹

1939 yılında Kimball fenitoin ile tedavi edilen hastalarda gingival hipertrofiyi fark etmiştir. Bu stimulator etkisinden yola çıkarak, yara iyileşmesi üzerine etkileri araştırılmaya başlanmıştır.¹⁶ 1958 yılında Shapiro oral fenitoin ile ön tedavi verilmiş periodontal hastalarda daha az inflamasyon, daha az ağrı ve daha kaliteli iyileşme gözlemiştir. İlk dönem çalışmalarında 28 hasta çift kör plasebo kontrollü incelenmiş, oral fenitoin'in venöz staz ülserlerinin tedavisinde kutanöz yara iyileşmesi açısından yararlı olduğu görülmüştür.¹⁶

Topikal feniton'in yumuşak doku enfeksiyonlarında ve ülserlerde yararlı olduğuna dair birçok yayın bulunmaktadır.

Bansal ve Mukul topikal fenitoin ile sodyum klorid'i, lepropsi tropik ülserlerinde¹⁰, El Zayat fenitoin, klorheksidin ve hidrojen peroksit'i kompleks dekübit ülserlerinde ve füze yaralarında⁴⁰, Lodha ve arkadaşları fenitoin, eusol ve üre solisyonunu gluteal abselerde karşılaştırmış ve yara iyileşmesinde fenitoin lehine sonuçlar elde etmişlerdir.⁸¹ Bunun yanında Pendse ve arkadaşları, fenitoin ile sodyum klorid'i, çeşitli tipte kronik yaralarda (yanık, sellülit, travma, amputasyon gibi)¹¹¹, Olwatosin ve arkadaşları fenitoin ile balı kronik bacak ülserlerinde karşılaştırmış¹⁰⁷ hepsinde fenitoin'in yara iyileşmesindeki etkisinin çok daha iyi olduğu görülmüştür. Yine 2. ve 3. derece yanıklarda fenitoin'in, gümüş sülfodiazin'den çok daha başarılı olduğu görülmüştür.¹⁶ Temiz cerrahi yaraların iyileşme sürecinde de fenitoin kullanılmış, Opsite ve topikal Soframycin ile karşılaştırıldığında daha başarılı olduğu izlenmiştir.¹⁴⁹

Topikal fenitoin Irak-İran savaşında da kullanılmıştır. Savaş nedenli olan dekübit ülserlerinin tedavisinde, ağrı kontrolünde, eksudasyonun azaltılmasında, bakteriyel kontaminasyonun azaltılmasında, granülasyon dokusunun oluşumunun kolaylaştırılmasında ve hızlı iyileşmede etkisi görülmüştür.⁹² Bu durum sınırlı olanağı olan ülkeler için fenitoini avantajlı hale getirmiştir. Tüm bu çalışmalarda görülüyor ki fenitoin yara iyileşme sürecini pozitif yönde etkilemektedir.

Fenitoin'in duramater tamiri veya iyileşmesi üzerine nasıl bir etkisi olacağına dair herhangi bir çalışma şu ana kadar yapılmamıştır.

Yara iyileşmesinde olumlu etkilerinin olduğu ispatlanmış olan fenitoin'in, bu etkiyi hangi mekanizmayla oluşturduğu net değildir. Klinik, hayvan ve in vitro çalışmalar, fenitoin'in yara iyileşmesini çeşitli seviyelerde etkilediğini göstermektedir. Bunlar; kollajenaz inhibitörü olması, kollajen fibrillerini stabilize etmesi, kollajen depozisyonunu kolaylaştırması, hücre çoğalmasını stimüle etmesi, fibroblast aktivitesini arttırması, vasküler epitelyal growth faktörü ve basic fibroblast growth faktörü arttırması sayılabilir. Granülasyon dokusunun oluşumunu kolaylaştırması, bakteriyel kontaminasyonu azaltması ve yara eksudasyonunu azaltması da göz önünde tutulmaktadır.^{3,140}

Fenitoin ile tedavi edilmiş açık yaradan biopsi alındığında neovaskülarizasyon, kollajenizasyon, azalmış polimorfonükleer ve eozinofil hücre infiltrasyonu olduğu da görülmüştür.

Shafer, fenitoin sodyumun normal ve neoplastik hücre dizilerinde stimulatör etkisini gözlemlemiştir. Fenitoin, ikili fibroblast hücre dizisinde proliferasyonu %50–90 arttırmıştır¹³⁴. Ek olarak inflamatuvar hücrelerde etkili olabilecek sitokin ve growth faktör aktivitelerinde de değişiklik olduğu gözlenmiştir.¹⁴³

Moy ve arkadaşları tarafından fenitoinin insan cilt fibroblastlarına etkisinin konsantrasyon ve zaman bağımlı olduğu bulunmuştur. Fenitoin düşük konsantrasyon (5 mg/l) ve kısa inkübasyon zamanında (3 saat) belirgin olarak proliferasyonu arttırırken, yüksek konsantrasyon (25 mg/l) ve uzun inkübasyon zamanında (25 saat üzeri) fibroblast proliferasyonunda azalma görülmüştür.⁹⁶ Fenitoin kollejenaz aktivitesini azaltabilir ve bunu direkt enzim inhibisyonu ile değil pituiter-adrenal aks'dan santral olarak sentezini azaltarak veya glukokortikoid reseptörlerine kompetitif antagonist olarak yapmaktadır.³

Klinik pekçok çalışma ile fenitoinin yara bakteri yükünü azalttığı gösterilmiştir.⁹² Topikal fenitoin 7-9 günde yaradaki *Stafilokokkus aureus*, *E.coliyi*, *Klebsiella spp* ve *Pseudomonas spp*'yi elimine etmektedir.⁹²

Topikal fenitoin kullanımı ile lokal ağrı kontrolü sağlanmakta ve bu durum membran stabilize edici özelliği ve inflamatuvar yanıtı baskılaması ile açıklanabilmektedir. Fenitoin ile sinir rejenerasyonunda kolaylaşma da görülmüştür.^{92,140}

Duramaterin, kollajen yönünden zengin olması, fibroblast içermesi ve fenitoin'inde bu yapılar üzerine stimüle edici etkileri dikkate alınırsa, duramater tamirinde de olumlu yönde etkili olabileceği pekâlâ düşünülebilir. Bizde bu bilgiler ışığı altında fenitoin'in lokal veya sistemik olarak kullanımının, kollajen, neovaskülarizasyon ve granülasyon miktarları üzerine olan yararlarından yola çıkarak, duramater iyileşmesi üzerine olan etkilerini inceledik.

Çalışmamızda, operasyon sonrası, fenitoin'in antibakteriyel etkisinin olması nedeniyle hiçbir deneğe antibiyotik profilaksisi uygulamamayı tercih ettik. Takiplerde, erken dönemde kontrol grubundan bir denekte yara yerinde enfeksiyon tespit edilmişken, geç dönemde hiçbir denekte yara yerinde enfeksiyon tespit edilmedi. Bu sonuç, cerrahi işlemin steril koşullarda yapılması ve deneklerin temiz bir ortamda yaşatılması neticesinde olabileceği gibi, fenitoin'in antibakteriyel etkisinin bir neticesi de olabilir. Bu konu ile ilgili karar vermek için daha fazla deneysel ve klinik çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır.

Duramater iyileşme derecesinin belirli bir standartta ve objektif olması için, Özışık ve arkadaşlarının daha önce yara iyileşmesinde kullanmış oldukları histolojik parametrelerden yararlandık.¹⁰⁹

Duramater iyileşmesine tüm gruplarda, 1.haftada bakıldığında kollajen, neovaskülarizasyon ve granülasyon miktarlarının anlamlı olarak artmış olduğu görüldü. 1. ve 6. hafta yara iyileşmesi kriterleri Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında ise kollajen, neovaskülarizasyon ve granülasyon miktarlarının, tüm gruplarda 6. haftada 1. haftaya göre anlamlı düzeyde arttığı saptandı (Grafik 2).

Wilcoxon testi ile yara iyileşme kriterleri, 1.hafta ile 6.haftada tüm gruplarda karşılaştırıldığında ise kontrol grubunda 1. hafta ve 6. hafta arasındaki granülasyon miktarlarında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü ($P=0,063$). Aynı şekilde lokal grupta da kollajen ve granülasyon miktarlarında anlamlı bir fark olmadığı saptandı (sırasıyla $P=0,180$ ve $P=0,059$). Tüm gruplarda 6.haftada 1.haftaya göre neovaskülarizasyon miktarlarının anlamlı derecede artmış olduğu görülürken, Wilcoxon testi sonucunda, Kruskal Wallis testinde olduğu gibi, sistemik fenitoin grubundaki tüm parametrelerin 6. haftada, 1. haftaya göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 15)

Kontrol, lokal ve sistemik grupları kendi aralarında Kruskal Wallis testi ile 1.haftada karşılaştırıldıklarında, kollajen miktarına göre artış sistemik grupta en yüksek bulunurken, kontrol grubunda en düşük bulundu. Neovaskülarizasyon artışında yine en yüksek değerin sistemik grupta olduğu görülürken, bu artışın kontrol grubunda minimal olduğu saptandı. Granülasyon dokusundaki artışa bakıldığında ise yine sistemik grubun en yüksek ve kontrol grubunun en düşük değerde olduğu tespit edildi (Grafik 2).

Kruskal Wallis testi kullanılarak 6.haftada kontrol, lokal ve sistemik gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında kollajen, neovaskülarizasyon ve granülasyon dokusu miktarlarına bakılırsa, her 3 parametrenin sistemik grupta en yüksek değerde olduğu ve kontrol grubunda en düşük değerde olduğu saptandı (Grafik 2).

Kontrol grubunda, 1.haftada kollajen, neovaskularizasyon ve granulasyon miktarlarına bakıldığında, en düşük yükselmenin neovaskularizasyon ve granulasyon miktarında olduğu, en yüksek artışın kollajen miktarında olduğu tespit edildi. 6.haftada ise kollajen ve neovaskularizasyonun eşit olduğu, en düşük değerin granulasyonda olduğu tespit edildi. Yani 1. haftadan sonra neovaskularizasyon miktarındaki artış diğer parametrelerden daha fazla olmuştur (Grafik 2).

Lokal fenitoin grubuna bakıldığında, 1.haftada tüm parametrelerin eşit miktarda arttığı, 6.haftaya bakıldığında en yüksek değerin neovaskularizasyon artışında olduğu, en düşük değerin kollajen miktarı artışında olduğu görüldü. Lokal fenitoin'in daha önce yapılmış araştırmalara göre kollajen miktarındaki artışı daha fazla yapması beklenirken, kollajen miktarını arttırmakla beraber, neovaskularizasyon miktarındaki artışı daha fazla yapmış olduğu dikkatimizi çekti (Grafik 2).

Sistemik fenitoin grubuna baktığımızda ise 1.haftada, en yüksek artışın granulasyon miktarında olduğu, kollajen ve neovaskularizasyonun daha düşük ancak eşit olduğu görülürken, 6. haftaya baktığımızda tüm değerlerin eşit ve çok yüksek olduğu tespit edildi. Aynı zamanda bu artışın kontrol ve lokal gruplarından da fazla olduğu görüldü (Grafik 2).

Bu sonuçlar değerlendirildiğinde, lokal ve sistemik fenitoin kullanımının, duramater iyileşmesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı derecede olumlu etkilerinin olduğu, bu etkinin sistemik fenitoin grubunda, lokal fenitoin grubuna göre istatistiksel olarak fark yaratacak kadar daha fazla olduğu görüldü. Bu fark, kollajen miktarı yönünden, daha önce yapılmış olan araştırmalarda, fenitoin'in kollejenaz aktivitesini azaltmasını, direkt enzim inhibisyonu ile değilde, pituiter-adrenal aks'dan santral olarak sentezini azaltarak veya glukokortikoid reseptörlerine kompetitif antagonist olarak yapmasından dolayı olabilir.

Çalışmamızda özellikle sistemik fenitoin grubunda granülasyon dokusu ve kollajen miktarlarındaki artış diğer gruplara göre belirgin farklıdır. Bu sonucun fenitoin'in fibroblast proliferasyonu ve fonksiyonlarında uyarıcı bir etkiye sahip olduğu hipotezini desteklediğini düşünmekteyiz. Sadece yara iyileşmesinde fenitoin'in tek bir yolak üzerinden stimüle ettiğini kabul etmek çok doğru bir yaklaşım olmaz. Lokal ve sistemik kullanım arasında sistemik lehine ciddi bir farklılığın olması özellikle dolaşımdaki yara iyileşme mediatörlerinin de olaya katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Bu araştırma göstermiştir ki, maliyeti düşük olan fenitoin, nöroşirürjikal girişimlerden önce ve sonra antiepileptik olarak sistemik kullanımında, duramater iyileşmesi üzerine olumlu yönde etki etmektedir. Ancak spinal cerrahilerden sonra aşırı granülasyon dokusu istenmeyen bir durum olduğundan, fenitoin kullanımının olumsuz etkileri de görülebilir. Bunu değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğuda bir gerçektir.

Nöroşirürjikal girişimler ve travma sonrası, BOS kaçağının hastalarda morbidite ve mortalite oranlarını arttırması yönünden duramater iyileşmesinin hızlı ve tam olmasının önemi büyüktür.

Fenitoin'in kraniyel vakalarda sistemik kullanıldığı dikkate alınırsa antiepileptik etkisi yanında, duramater iyileşmesine de olumlu katkıları olduğu düşüncesini mevcut sonuçlarımız desteklemektedir. Neovaskülarizasyondaki belirgin artış lokal kanlanmayı arttıracağı gibi yara iyileşmesinde rol alan hücrelerin de migrasyon ve adezyonuna olanak sağlar. Özellikle sistemik ve diğer deney gruplarındaki neovaskülarizasyon artışı duramaterdeki iyileşmenin fenitoin'le desteklendiğini gösteren önemli bir parametredir.

Tüm dokularda yara tamirinin teşekkül edeceği matrix, granülasyon dokusu içerisinde oluşur. Bu matrix adezyon molekülleri ve diğer stimülatörlerin kontrolü altında kollajen dokusun bulunacağı ortamı hazırlar. Çalışmada granülasyon dokusu miktarındaki artışlar özellikle sistemik fenitoin grubunda göze çarpmaktadır. Granülasyon dokusu fonksiyonel bir doku olmasa da yara iyileşmesinde skar dokusunun öncüsüdür. En önemlisi de duramaterdeki BOS kaçağını önleyen etkide primer rol üstlenmesidir.

Yara iyileşmesi üzerine modülatör etkili birçok farmakolojik ajan denenmiş ve denenmeye devam edilecektir. Ancak canlılardaki rejenerasyon kontrolünde genetik yapılanmanın etkisini unutmamak gerekir. Çalışmamızda duramater rejenerasyonunda fenitoin'in etkinliğini göstermiş olmakla bu konuda yapılacak girişimlere de başlangıç oluşturduğumuzu düşünmekteyiz.

ÖZET

Travma veya cerrahi sonrası oluşan duramater kapanma defektleri, hastaların morbidite ve mortaliteleri üzerinde fatal sonuçlanabilecek kadar ciddi öneme sahiptir. Şu ana kadar yapılan birçok araştırma ve uygulamalara rağmen tam bir tedavi yöntemi bulunamamıştır.

Çalışmamızda, birçok doku üzerinde yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri daha önce yapılan araştırmalarda ispatlanmış olan fenitoin'in defektif duramater üzerine olan etkilerini araştırdık.

Çalışmada ağırlıkları 200 ± 20 gr. arasında değişen toplam 36 adet Wistar cinsi erkek rat kullanıldı. Ratlar, her grupta 12 rat bulunacak şekilde kontrol, lokal fenitoin ve sistemik fenitoin grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Bütün gruplarda, interskapuler bölgeye 2 seviye laminektomi uygulandı. Ardından dural insizyon yapıldı ve BOS gelişi izlendi. Kontrol grubunda duramater üzerine kan pıhtısı ile yama yapıldı. Lokal fenitoin grubunda duramater üzerine 30 mg/kg lokal fenitoin uygulandı. Sistemik fenitoin grubunda operasyon bitiminde 30 mg/kg fenitoin intraperitoneal yolla verildi. Her gruptan 6 rat 1. haftanın sonunda, 6 rat da 6. haftanın sonunda kurban edildi. Laminektomi bölgeleri en blok çıkarıldı.

Hematoksilen-Eosin ve Masson Trikrom boyalarıyla histopatolojik inceleme yapıldı. Sonuçlar Özışık ve arkadaşlarının kriterlerine göre değerlendirildi. Kollajen, neovaskülarizasyon ve granülasyon doku düzeyleri mikroskopik olarak incelendi. İstatiksel olarak Kruskal Wallis testi ile değerlendirildiğinde 1. haftada ve 6. haftada arttığı gibi 1.hafta ile 6. hafta arasında da tüm gruplarda anlamlı derecede artış olduğu tespit edildi. Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında ise en iyi sonuçların sistemik fenitoin grubunda elde edildiği

ve anlamlı olduğu görüldü. Gruplar Wilcoxon Testi ile kendi içlerinde 1. hafta ve 6. hafta karşılaştırıldığında, kontrol grubunun 1. haftası ile 6. haftasında ki granülasyon doku miktarları arasında fark yoktu. Aynı şekilde lokal grupta kollajen miktarları ve granülasyon doku miktarları arasında da 1. hafta ile 6. hafta arasında anlamlı fark bulunmadı. Sistemik grup içindeki kriterlere bakıldığında ise 1. hafta ile 6. hafta arasında anlamlı derecede artış saptandı. Wilcoxon testi sonucunda da en fazla artış sistemik grupta görüldü.

Çalışmamızda lokal ve sistemik fenitoin kullanımının duramater iyileşmesi üzerine istatistiksel olarak olumlu etki gösterdiği, bu etkinin sistemik fenitoin grubunda çok daha fazla ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Sonuçta çeşitli yara iyileşme mekanizmaları üzerinden etkili olduğunu bildiğimiz fenitoinin bu çalışma ile duramater rejenerasyonunda pozitif yönde etkin olduğunu göstermiş olduk. Fakat fenitoinin yara iyileşmesinde klinik kullanıma girebilmesi için birçok çalışmaya daha ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

SUMMARY

Failure of watertight dural closure after trauma or surgical interventions may result with high morbidity or even mortality for patients. Although there are various methods and techniques for adequate dural closure, the ultimate modality for watertight sealing of the dura mater is yet to be developed.

This study aims to investigate the effects of phenytoin, an anti-epileptic agent which was proven to have positive effects in wound healing, on healing of the dura mater.

Thirty six male Wistar rats weighing between 180 – 220 g were used for this study. Subjects were randomized into three equal groups as control, 'local phenytoin' and 'systemic phenytoin'. We performed two level total laminectomies at the interscapular level and observed CSF leakage after dural incision. The control group received blood patch over the dural incision. The 'local phenytoin' group received 30 mg/kg of phenytoin locally over the dural incision while the 'systemic phenytoin' group received 30 mg/kg phenytoin systematically via intraperitoneal route. Six rats in each group were sacrificed at the end of the first and sixth postoperative weeks.

Laminectomy sites were resected en bloc for histopathological evaluation. Hematoxylin-Eosin and Masson Trichrome staining were performed to the specimens and the slides were evaluated according to the method described by Ozisik et al. Kruskal Wallis analyzes of the results demonstrated significant difference for both between the groups sacrificed at the end of the first week and at the end of the sixth week. Intergroup analyzes regarding dural healing favored systemic application of phenytoin. There was no significant

difference between the results of the animals in the control group sacrificed at the first and the sixth weeks after post hoc analyzes with Wilcoxon Test. similarly there were no significant difference in the 'local phenytoin' group. On the other hand, evaluation of the data gathered at the end of the first and sixth weeks from the rats in the 'systemic phenytoin' group demonstrated significant difference. Dural healing was most prominent in the 'systemic phenytoin' group.

As a result, the positive effects of phenytoin on wound healing as well as dural healing were proven by the results of our study. However, further studies are required for clinical implementation.

KAYNAKLAR

1. Abahussein AA, al-Zayir AA, Mostafa WZ, Okoro AN: Recessive dystrophic epidermolysis bullosa treated with phenytoin. **Int J Dermatol** **31**:730-732, 1992
2. Ahmadi J, Weiss MH, Segall HD, Schultz DH, Zee CS, Giannotta SL: Evaluation of cerebrospinal fluid rhinorrhea by metrizamide computed tomographic cisternography. **Neurosurgery** **16**:54-60, 1985
3. Anstead GM, Hart LM, Sunahara JF, Liter ME: Phenytoin in wound healing. **Ann Pharmacother** **30**:768-775, 1996
4. Arrer E, Meco C, Oberascher G, Piotrowski W, Albegger K, Patsch W: beta-Trace protein as a marker for cerebrospinal fluid rhinorrhea. **Clin Chem** **48**:939-941, 2002
5. Atabey A: Yara İyileşmesi, in **Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi**. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik p [http:// www.tpcd.org.tr/ uploads/ media/ yaraiyilesmesi.pdf](http://www.tpcd.org.tr/uploads/media/yaraiyilesmesi.pdf)
6. Aust MR, McCaffrey TV, Atkinson J: Transnasal endoscopic approach to the sella turcica. **Am J Rhinol** **12**:283-287, 1998
7. Aydın O: Vasküler endotel büyüme faktörünün diyabetik yara iyileşmesi üzerine etkileri: farelerde deneysel çalışma, in **Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi**. İzmir: Dokuz Eylül Üniv. Tıp Fak., 2006, p 16
8. Bachmann G, Djenabi U, Jungehulsing M, Petereit H, Michel O: Incidence of occult cerebrospinal fluid fistula during paranasal sinus surgery. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** **128**:1299-1302, 2002

9. Bachmann G, Nekic M, Michel O: Clinical experience with beta-trace protein as a marker for cerebrospinal fluid. **Ann Otol Rhinol Laryngol** **109**:1099-1102, 2000
10. Bansal NK, Mukul: Comparison of topical phenytoin with normal saline in the treatment of chronic trophic ulcers in leprosy. **Int J Dermatol** **32**:210-213, 1993
11. Bateman N, Jones NS: Rhinorrhoea feigning cerebrospinal fluid leak: nine illustrative cases. **J Laryngol Otol** **114**:462-464, 2000
12. Becker SS, Jackler RK, Pitts LH: Cerebrospinal fluid leak after acoustic neuroma surgery: a comparison of the translabyrinthine, middle fossa, and retrosigmoid approaches. **Otol Neurotol** **24**:107-112, 2003
13. Beghe F, Menicagli C, Neggiani P, Zampieri A, Trallori L, Teta E, et al: Lyophilized non-denatured type-I collagen (Condress) extracted from bovine Achilles' tendon and suitable for clinical use. **Int J Tissue React** **14 Suppl**:11-19, 1992
14. Bell RB, Dierks EJ, Homer L, Potter BE: Management of cerebrospinal fluid leak associated with craniomaxillofacial trauma. **J Oral Maxillofac Surg** **62**:676-684, 2004
15. Bernal-Sprekelsen M, Bleda-Vazquez C, Carrau RL: Ascending meningitis secondary to traumatic cerebrospinal fluid leaks. **Am J Rhinol** **14**:257-259, 2000
16. Bhatia A, Prakash S: Topical phenytoin for wound healing. **Dermatol Online J** **10**:5, 2004
17. Blank H: Treatment of pachyonychia congenita with phenytoin. **Br J Dermatol** **106**:123, 1982
18. Bogaert H, Saleta B, Sanchez E, Garcia B: Trophic leprosy ulcers: treatment with topical and systemic phenytoin. **Int J Dermatol** **29**:156-157, 1990

19. Bogaert H, Sanchez E: Lichen planus: treatment of thirty cases with systemic and topical phenytoin. **Int J Dermatol** **29**:157-158, 1990
20. Brawley BW, Kelly WA: Treatment of basal skull fractures with and without cerebrospinal fluid fistulae. **J Neurosurg** **26**:57-61, 1967
21. Calcaterra TC: Extracranial surgical repair of cerebrospinal rhinorrhea. **Ann Otol Rhinol Laryngol** **89**:108-116, 1980
22. Caldwell-Brown D, Stern RS, Lin AN, Carter DM: Lack of efficacy of phenytoin in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Epidermolysis Bullosa Study Group. **N Engl J Med** **327**:163-167, 1992
23. Carrion E, Hertzog JH, Medlock MD, Hauser GJ, Dalton HJ: Use of acetazolamide to decrease cerebrospinal fluid production in chronically ventilated patients with ventriculopleural shunts. **Arch Dis Child** **84**:68-71, 2001
24. Casement BA, Danielson DR: The epidural materl blood patch: are more than two ever necessary? **Anesth Analg** **63**:1033-1035, 1984
25. Castillo L, Verschuur HP, Poissonnet G, Vaille G, Santini J: Complications of endoscopically guided sinus surgery. **Rhinology** **34**:215-218, 1996
26. Celkan T: **Enfeksiyon ve Koagülasyon**: Türk Pediatri Arşivi, 2005, Vol 40
27. Cengizhan E: Yara iyileşmesinde tarihsel gelişmeler, in **Tüm Yönleriyle Yara İyileşmesi**. Ankara: Türk Dermatopatoloji Derneği, 1996, pp 1-8
28. Cengizhan E: Yara iyileşmesinin histopatolojisi, in **Tüm Yönleriyle Yara İyileşmesi**. Ankara: Türk Dermatopatoloji Derneği, 1996, pp 17-20
29. Choi D, Spann R: Traumatic cerebrospinal fluid leakage: risk factors and the use of prophylactic antibiotics. **Br J Neurosurg** **10**:571-575, 1996

30. Colletti PM, Siegel ME: Posttraumatic lumbar cerebrospinal fluid leak: detection by retrograde in-111-DTPA myeloscintigraphy. **Clin Nucl Med** 6:403-404, 1981
31. Crawford JS: Experiences with epidural blood patch. **Anaesthesia** 35:513-515, 1980
32. Dagi TF, Meyer FB, Poletti CA: The incidence and prevention of meningitis after basilar skull fracture. **Am J Emerg Med** 1:295-298, 1983
33. Dickman CA, Rosenthal D, Regan JJ: Reoperation for herniated thoracic discs. **J Neurosurg** 91:157-162, 1999
34. DiGiovanni AJ, Galbert MW, Wahle WM: Epidural injection of autologous blood for postlumbar-puncture headache. II. Additional clinical experiences and laboratory investigation. **Anesth Analg** 51:226-232, 1972
35. Dingman RO: Factors of clinical significance affecting wound healing. **Laryngoscope** 83:1540-1555, 1973
36. Dipalma JR: Fenitoin, in Alaaddin Akçasu ZÖ, Esat Eşkazan (ed): **Temel Tıp Farmakolojisi, ed 2**. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 1989, pp 188-191
37. Dökmeci İ: Fenitoin, in **Farmakolojide temel kavramlar, ed 2**. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 2000
38. Droste DW, Krauss JK: Oscillations of cerebrospinal fluid pressure in nonhydrocephalic persons. **Neurol Res** 19:135-138, 1997
39. Einhorn A, Mizrahi EM: Basilar skull fractures in children. The incidence of CNS infection and the use of antibiotics. **Am J Dis Child** 132:1121-1124, 1978
40. el Zayat SG: Preliminary experience with topical phenytoin in wound healing in a war zone. **Mil Med** 154:178-180, 1989

41. Eljamel MS, Foy PM: Acute traumatic CSF fistulae: the risk of intracranial infection. **Br J Neurosurg** 4:381-385, 1990
42. Erdoğan D: **Özel Histoloji**. Ankara: SBAP Yayınları, 1996
43. Erkoçak A: **Özel Histoloji, ed 4**. Ankara: A.Ü Tıp Fakültesi Basımevi, 1982
44. Eubanks LE, McBurney EI, Galen W, Reed R: Linear scleroderma in children. **Int J Dermatol** 35:330-336, 1996
45. Falanga V, Grinnell F, Gilchrist B, Maddox YT, Moshell A: Workshop on the pathogenesis of chronic wounds. **J Invest Dermatol** 102:125-127, 1994
46. Ferhanoğlu B: Hemostaz Mekanizması, in **İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Kanama ve Tromboza Eğilim Sempozyum Dizisi** İstanbul, 2003, pp 9-16
47. Findler G, Sahar A, Beller AJ: Continuous lumbar drainage of cerebrospinal fluid in neurosurgical patients. **Surg Neurol** 8:455-457, 1977
48. Flanagan JC, McLachlan DL, Shannon GM: Orbital roof fractures: neurologic and neurosurgical considerations. **Ophthalmology** 87:325-329, 1980
49. Forer B, Vasilyev T, Brosh T, Kariv N, Trejo LL, Gil Z, et al: Duramaterl defect repair with fascia by a CO2 laser system in a porcine model. **Laryngoscope** 116:1002-1006, 2006
50. Friedman WA, Vries JK: Percutaneous tunnel ventriculostomy. Summary of 100 procedures. **J Neurosurg** 53:662-665, 1980
51. Gartner L: **Color Textbook of Histology, ed 3**: Saunders Elsevier, 2007
52. Grindulis KA, Nichol FE, Oldham R: Phenytoin in rheumatoid arthritis. **J Rheumatol** 13:1035-1039, 1986

53. Grindulis KA, Nichol FE, Oldham R: Phenytoin in rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis** **47**:261, 1988
54. Grinnell F, Ho CH, Wysocki A: Degradation of fibronectin and vitronectin in chronic wound fluid: analysis by cell blotting, immunoblotting, and cell adhesion assays. **J Invest Dermatol** **98**:410-416, 1992
55. Guyton A: **Tıbbi Fizyoloji**. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 2001
56. Haran RP, Chandy MJ: Symptomatic pneumocephalus after transsphenoidal surgery. **Surg Neurol** **48**:575-578, 1997
57. Harrington H, Tyler HR, Welch K: Surgical treatment of post-lumbar puncture duramaterl CSF leak causing chronic headache. Case report. **J Neurosurg** **57**:703-707, 1982
58. Healy CE: Significance of a positive reaction for glucose in rhinorrhea. **Clin Pediatr (Phila)** **8**:239, 1969
59. Hubbard JL, McDonald TJ, Pearson BW, Laws ER, Jr.: Spontaneous cerebrospinal fluid rhinorrhea: evolving concepts in diagnosis and surgical management based on the Mayo Clinic experience from 1970 through 1981. **Neurosurgery** **16**:314-321, 1985
60. Ignelzi RJ, VanderArk GD: Analysis of the treatment of basilar skull fractures with and without antibiotics. **J Neurosurg** **43**:721-726, 1975
61. Ikeda K, Nakano M, Tani E: Tension pneumocephalus complicating ventriculoperitoneal shunt for cerebrospinal fluid rhinorrhoea: case report. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** **41**:319-322, 1978
62. Irjala K, Suonpaa J, Laurent B: Identification of CSF leakage by immunofixation. **Arch Otolaryngol** **105**:447-448, 1979

63. Jabbari B, Salardini A: Painful tonic/dystonic spasms in Sjogren's syndrome. **Mov Disord** **14**:860-864, 1999
64. Jamieson KG, Yelland JD: Surgical repair of the anterior fossa because of rhinorrhea, aerocele, or meningitis. **J Neurosurg** **39**:328-331, 1973
65. Jensen TS: Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. **Eur J Pain** **6 Suppl A**:61-68, 2002
66. Jessop S, Whitelaw D, Jordaan F: Drugs for discoid lupus erythematosus. **Cochrane Database Syst Rev**:CD002954, 2001
67. Jooma R, Grant DN: Cerebrospinal fluid rhinorrhea and intraventricular pneumocephalus due to intermittent shunt obstruction. **Surg Neurol** **20**:231-234, 1983
68. Katz J: Treatment of a subarachnoid-cutaneous fistula with an epidural materl blood patch. **Anesthesiology** **60**:603-604, 1984
69. Katzung BG: Fenitoin, in Özüner Z (ed): **Temel ve Klinik Farmakoloji**, ed 6. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 1995, pp 485-489
70. Kaufman B, Nulsen FE, Weiss MH, Brodkey JS, White RJ, Sykora GF: Acquired spontaneous, nontraumatic normal-pressure cerebrospinal fluid fistulas originating from the middle fossa. **Radiology** **122**:379-387, 1977
71. Kayaalp O: Fenitoin ve Diğerleri, in **Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji**, ed 11. Ankara: Hacettepe-Taş Kitabevi, 2005, pp 888-890
72. Khrais TH, Falcioni M, Taibah A, Agarwal M, Sanna M: Cerebrospinal fluid leak prevention after translabyrinthine removal of vestibular schwannoma. **Laryngoscope** **114**:1015-1020, 2004
73. Kosoy J, Trieff NM, Winkelmann P, Bailey BJ: Glucose in nasal secretions. Diagnostic significance. **Arch Otolaryngol** **95**:225-229, 1972

74. Kuhn J, Hofmann B, Knitelius HO, Coenen HH, Bewermeyer H: Bilateral subdural materl haematomata and lumbar pseudomeningocele due to a chronic leakage of liquor cerebrospinalis after a lumbar discectomy with the application of ADCON-L gel. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** **76**:1031-1033, 2005
75. Ladin DA, Garner WL, Smith DJ, Jr.: Excessive scarring as a consequence of healing. **Wound Repair Regen** **3**:6-14, 1995
76. Lawrence WT, Diegelmann RF: Growth factors in wound healing. **Clin Dermatol** **12**:157-169, 1994
77. Leech PJ, Paterson A: Conservative and operative management for cerebrospinal-fluid leakage after closed head injury. **Lancet** **1**:1013-1016, 1973
78. Levy JM, Christensen FK, Nykamp PW: Detection of a cerebrospinal fluid fistula by computed tomography. **AJR Am J Roentgenol** **131**:344-345, 1978
79. Little JR, MacCarty CS: Tension pneumocephalus after insertion of ventriculoperitoneal shunt for aqueductal stenosis. **J Neurosurg** **44**:383-385, 1976
80. Lloyd MN, Kimber PM, Burrows EH: Post-traumatic cerebrospinal fluid rhinorrhoea: modern high-definition computed tomography is all that is required for the effective demonstration of the site of leakage. **Clin Radiol** **49**:100-103, 1994
81. Lodha SC, Lohiya ML, Vyas MC, Bhandari S, Goyal RR, Harsh MK: Role of phenytoin in healing of large abscess cavities. **Br J Surg** **78**:105-108, 1991
82. Longaker MT, Bouhana KS, Harrison MR, Danielpour D, Roberts AB, Banda MJ: Wound healing in the fetus. Possible role for inflammatory macrophages and transforming growth factor-beta isoforms. **Wound Repair Regen** **2**:104-112, 1994
83. Macfarlane DG, Clark B, Panayi GS: Pilot study of phenytoin in rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis** **45**:954-956, 1986

84. Magliulo G, Sepe C, Varacalli S, Fusconi M: Cerebrospinal fluid leak management following cerebellopontine angle surgery. **J Otolaryngol** **27**:258-262, 1998
85. Malhotra YK, Amin SS: Role of topical phenytoin in trophic ulcers of leprosy in India. **Int J Lepr Other Mycobact Dis** **59**:337-338, 1991
86. Marshall AH, Jones NS, Robertson IJ: An algorithm for the management of CSF rhinorrhoea illustrated by 36 cases. **Rhinology** **37**:182-185, 1999
87. Masgrau-Peya E, Lacour M, Salomon D: Topical phenytoin accelerates healing in epidermolysis bullosa simplex. **Dermatology** **190**:254, 1995
88. Matsumura A, Anno I, Kimura H, Ishikawa E, Nose T: Diagnosis of spontaneous intracranial hypotension by using magnetic resonance myelography. Case report. **J Neurosurg** **92**:873-876, 2000
89. Meco C, Oberascher G: Comprehensive algorithm for skull base duramaterl lesion and cerebrospinal fluid fistula diagnosis. **Laryngoscope** **114**:991-999, 2004
90. Menezes J, Rajendran A, Jacob AJ, Vaz M: The use of topical phenytoin as an adjunct to immobilization in the treatment of trophic leprosy ulcers. **Southeast Asian J Trop Med Public Health** **24**:340-342, 1993
91. Mincy JE: Posttraumatic cerebrospinal fluid fistula of the frontal fossa. **J Trauma** **6**:618-622, 1966
92. Modaghegh S, Salehian B, Tavassoli M, Djamshidi A, Rezai AS: Use of phenytoin in healing of war and non-war wounds. A pilot study of 25 cases. **Int J Dermatol** **28**:347-350, 1989
93. Mokri B, Atkinson JL: False pituitary tumor in CSF leaks. **Neurology** **55**:573-575, 2000

94. Montgomery WW: Surgery for acoustic neurinoma. **Ann Otol Rhinol Laryngol** **82**:428-444, 1973
95. Moore K: Kraniyal meninksler, in Şahinoğlu K (ed): **Kliniğe yönelik anatomi**, ed 4. Ankara: Nobel tıp kitabevi, 2007, pp 875-876
96. Moy LS, Tan EM, Holness R, Uitto J: Phenytoin modulates connective tissue metabolism and cell proliferation in human skin fibroblast cultures. **Arch Dermatol** **121**:79-83, 1985
97. Muthukumarasamy MG, Sivakumar G, Manoharan G: Topical phenytoin in diabetic foot ulcers. **Diabetes Care** **14**:909-911, 1991
98. Nagata K, Kawamoto S, Sashida J, Abe T, Mukasa A, Imaizumi Y: Mesh-and-glue technique to prevent leakage of cerebrospinal fluid after implantation of expanded polytetrafluoroethylene duramater substitute--technical note. **Neurol Med Chir (Tokyo)** **39**:316-318; discussion 318-319, 1999
99. Nakajima S, Fukuda T, Hasue M, Sengoku Y, Haraoka J, Uchida T: New technique for application of fibrin sealant: rubbing method devised to prevent cerebrospinal fluid leakage from duramater mater sites repaired with expanded polytetrafluoroethylene surgical membranes. **Neurosurgery** **49**:117-123, 2001
100. Neldner KH: Treatment of localized linear scleroderma with phenytoin. **Cutis** **22**:569-572, 1978
101. Nurata H: Deneysel olarak beyin omurilik sıvısı kaçağı oluşturulan sıçanlarda lokal fibroblast growth factor-2 kullanımının duramater iyileşmesi üzerine etkileri, in **Beyin ve Sinir Cerrahisi**. Ankara: Gazi Üniv. Tıp Fak., 2007, p 1
102. Nutkiewicz A, DeFeo DR, Kohut RI, Fierstein S: Cerebrospinal fluid rhinorrhea as a presentation of pituitary adenoma. **Neurosurgery** **6**:195-197, 1980

103. O'Brien MD, Reade PC: The management of duramaterl tear resulting from mid-facial fracture. **Head Neck Surg** 6:810-818, 1984
104. Oberascher G, Arrer E: [Initial clinical experiences with beta 2-transferrin in oto- and rhinorrhea]. **HNO** 34:151-155, 1986
105. Obuz V: Grand-Mal Epilepsiye Etkili İlaçlar, in **Ankara farmakoloji notları**, ed 2. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 1992, pp 282-285
106. Ojemann RG: Microsurgical suboccipital approach to cerebellopontine angle tumors. **Clin Neurosurg** 25:461-479, 1978
107. Oluwatosin OM, Olabanji JK, Oluwatosin OA, Tijani LA, Onyechi HU: A comparison of topical honey and phenytoin in the treatment of chronic leg ulcers. **Afr J Med Med Sci** 29:31-34, 2000
108. Ommaya AK: Spinal fluid fistulae. **Clin Neurosurg** 23:363-392, 1976
109. Ozisik PA, Inci S, Soylemezoglu F, Orhan H, Ozgen T: Comparative duramaterl closure techniques: a safety study in rats. **Surg Neurol** 65:42-47; discussion 47, 2006
110. Park JI, Strelzow VV, Friedman WH: Current management of cerebrospinal fluid rhinorrhea. **Laryngoscope** 93:1294-1300, 1983
111. Pendse AK, Sharma A, Sodani A, Hada S: Topical phenytoin in wound healing. **Int J Dermatol** 32:214-217, 1993
112. Pfizer İ: Epanutin, in **Uluslararası Ürün Dökümanı**. İstanbul, 1999
113. Preul MC, Bichard WD, Spetzler RF: Toward optimal tissue sealants for neurosurgery: use of a novel hydrogel sealant in a canine durotomy repair model. **Neurosurgery** 53:1189-1198; discussion 1198-1189, 2003

114. Regan JJ, Aronoff RJ, Ohnmeiss DD, Sengupta DK: Laparoscopic approach to L4-L5 for interbody fusion using BAK cages: experience in the first 58 cases. **Spine** **24**:2171-2174, 1999
115. Reynolds AF, Jr., Hameroff SR, Blitt CD, Roberts WL: Spinal subdural mater/epiarachnoid hematoma: a complication of a novel epidural mater/ blood patch technique. **Anesth Analg** **59**:702-703, 1980
116. Rhodes RS, Heyneman CA, Culbertson VL, Wilson SE, Phatak HM: Topical phenytoin treatment of stage II decubitus ulcers in the elderly. **Ann Pharmacother** **35**:675-681, 2001
117. Ricchetti A, Burkhard PR, Rodrigo N, Gamulin Z, Cote M, Reverdin A, et al: Skull base cerebrospinal fluid fistula: a novel detection method based on two-dimensional electrophoresis. **Head Neck** **26**:464-469, 2004
118. Richards IM, Fraser SM, Hunter JA, Capell HA: Comparison of phenytoin and gold as second line drugs in rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis** **46**:667-669, 1987
119. Rodriguez-Castellanos MA, Barba Rubio J, Barba Gomez JF, Gonzalez Mendoza A: Phenytoin in the treatment of discoid lupus erythematosus. **Arch Dermatol** **131**:620-621, 1995
120. Rosenberg PH, Heavner JE: In vitro study of the effect of epidural mater/ blood patch on leakage through a duramater/ puncture. **Anesth Analg** **64**:501-504, 1985
121. Ross M: **Histology A Text and Atlas, ed 5**: Lippincott Williams & Wilkins, 2006
122. Ryan GB, Cliff WJ, Gabbiani G, Irle C, Montandon D, Statkov PR, et al: Myofibroblasts in human granulation tissue. **Hum Pathol** **5**:55-67, 1974
123. Sanna M, Taibah A, Russo A, Falcioni M, Agarwal M: Perioperative complications in acoustic neuroma (vestibular schwannoma) surgery. **Otol Neurotol** **25**:379-386, 2004

124. Saudek CD, Werns S, Reidenberg MM: Phenytoin in the treatment of diabetic symmetrical polyneuropathy. **Clin Pharmacol Ther** **22**:196-199, 1977
125. Scheinfeld N: Phenytoin in cutaneous medicine: its uses, mechanisms and side effects. **Dermatol Online J** **9**:6, 2003
126. Schievink WI, Maya MM, Riedinger M: Recurrent spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension: a prospective study. **J Neurosurg** **99**:840-842, 2003
127. Schievink WI, Meyer FB, Atkinson JL, Mokri B: Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension. **J Neurosurg** **84**:598-605, 1996
128. Schievink WI, Morreale VM, Atkinson JL, Meyer FB, Piepgras DG, Ebersold MJ: Surgical treatment of spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks. **J Neurosurg** **88**:243-246, 1998
129. Schlosser RJ, Bolger WE: Nasal cerebrospinal fluid leaks: critical review and surgical considerations. **Laryngoscope** **114**:255-265, 2004
130. Schmidek HH: Management of cerebrospinal fluid leaks, in **Operative neurosurgical techniques**. Philadelphia: Saunders elsevier, 2006, Vol 1, pp 130-146
131. Schoefl GI: Studies on Inflammation. Iii. Growing Capillaries: Their Structure and Permeability. **Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med** **337**:97-141, 1963
132. Selesnick SH, Liu JC, Jen A, Newman J: The incidence of cerebrospinal fluid leak after vestibular schwannoma surgery. **Otol Neurotol** **25**:387-393, 2004
133. Sencakova D, Mokri B, McClelland RL: The efficacy of epidural materl blood patch in spontaneous CSF leaks. **Neurology** **57**:1921-1923, 2001
134. Shafer WG: Effect of dilantin sodium analogues on cell proliferation in tissue culture. **Proc Soc Exp Biol Med** **106**:205-207, 1961

135. Shen T, Friedman RA, Brackmann DE, Slattery WH, 3rd, Hitselberger WE, Schwartz MS, et al: The evolution of surgical approaches for posterior fossa meningiomas. **Otol Neurotol** **25**:394-397, 2004
136. Spaziante R, de Divitiis E, Cappabianca P: Reconstruction of the pituitary fossa in transsphenoidal surgery: an experience of 140 cases. **Neurosurgery** **17**:453-458, 1985
137. Staab EV, Shirkhoda A: Cerebrospinal fluid scanning. **Clin Nucl Med** **6**:P103-109, 1981
138. Sugawara T, Itoh Y, Hirano Y, Higashiyama N, Shimada Y, Kinouchi H, et al: Novel duramaterl closure technique using polyglactin acid sheet prevents cerebrospinal fluid leakage after spinal surgery. **Neurosurgery** **57**:290-294; discussion 290-294, 2005
139. Süzer Ö: Fenitoin, in **Farmakolojinin Temelleri**. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 2002, pp 180-181
140. Talas G, Brown RA, McGrouther DA: Role of phenytoin in wound healing--a wound pharmacology perspective. **Biochem Pharmacol** **57**:1085-1094, 1999
141. Taner D: **Fonksiyonel Anatomi**, ed 6. Ankara: ODTÜ Yayıncılık, 2007
142. Vandenabeele F, Creemers J, Lambrechts I: Ultrastructure of the human spinal arachnoid mater and duramater mater. **J Anat** **189 (Pt 2)**:417-430, 1996
143. Vijayasingham SM, Dykes PJ, Marks R: Phenytoin has little effect on in-vitro models of wound healing. **Br J Dermatol** **125**:136-139, 1991
144. Vishteh AG, Schievink WI, Baskin JJ, Sonntag VK: Cervical bone spur presenting with spontaneous intracranial hypotension. Case report. **J Neurosurg** **89**:483-484, 1998

145. Werner S, Smola H, Liao X, Longaker MT, Krieg T, Hofschneider PH, et al: The function of KGF in morphogenesis of epithelium and reepithelialization of wounds. **Science** **266**:819-822, 1994
146. White RJ, Dakers JG, Yashon D, Albin MS: Temporary control of cerebrospinal fluid volume and pressure by means of an externalized valve-drainage system. **J Neurosurg** **30**:264-269, 1969
147. Wiffen P, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A: Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. **Cochrane Database Syst Rev**:CD001133, 2000
148. Wyler AR, Kelly WA: Use of antibiotics with external ventriculostomies. **J Neurosurg** **37**:185-187, 1972
149. Yadav JK, Singhvi AM, Kumar N, Garg S: Topical phenytoin in the treatment of split-thickness skin autograft donor sites: a comparative study with polyurethane membrane drape and conventional dressing. **Burns** **19**:306-310, 1993
150. Zapalac JS, Marple BF, Schwade ND: Skull base cerebrospinal fluid fistulas: a comprehensive diagnostic algorithm. **Otolaryngol Head Neck Surg** **126**:669-676, 2002
151. Zlab MK, Moore GF, Daly DT, Yonkers AJ: Cerebrospinal fluid rhinorrhea: a review of the literature. **Ear Nose Throat J** **71**:314-317, 1992