



TÜRKİYE CUMHURİYETİ

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ORTOPEDİ ve TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA LAMİNEKTOMİ SONRASI EPİDURAL FİBROZİS
OLUŞUMUNDA ENDOJEN ÖSTROJEN EKSİKLİĞİNİN
HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra ÇİRCİ

2009

ANKARA



TÜRKİYE CUMHURİYETİ

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ORTOPEDİ ve TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA LAMİNEKTOMİ SONRASI EPİDURAL FİBROZİS
OLUŞUMUNDA ENDOJEN ÖSTROJEN EKSİKLİĞİNİN HİSTOLOJİK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra ÇİRCİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Metin ÖZALAY

2009

ANKARA

TEŞEKKÜR

İhtisas eğitimim süresince ve tez çalışmamın tasarlanmasından itibaren her aşamasında önemli yardımları bulunan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İsmail Cengiz Tuncay'a, tez çalışmamın cerrahi uygulamalar kısmında ve yazım aşamasında özverili desteği bulunan tez danışmanın Doç. Dr. Metin Özalay'a, asistanlığın sırasında edindiğim bilgi ve beceriye değerli katkıları bulunan Başkent Üniversitesi Ankara, Adana, Konya ve Alanya Hastanelerinde görev yapan değerli hocalarıma, çalışmamın ooforektomi kısmını uygulayan, Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi sorumlusu Dr. Veteriner Hekim Didem Bacanlı'ya ve merkez çalışanlarına, histolojik değerlendirmeye katkıları dolayısıyla Patoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Berrin Çaylak'a, istatistiksel analizine yardımcı nedeniyle Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi Dr. Ayşe Canan Yazıcı'ya, çalışma arkadaşlarıma, sevgi ve emekleri için aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Esra ÇİRCİ

RATLARDA LUMBAR LAMİNEKTOMİ SONRASI EPİDURAL FİBROZİS OLUŞUMUNDA ENDOJEN ÖSTROJEN EKSİKLİĞİNİN ETKİSİNİN HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Bu çalışmanın amacı endojen östrojen yoksunluğunun ratlarda lumbar laminektomi sonrası vertebral kolon çevresinde epidural fibrozis oluşumunda etkisinin değerlendirilmesidir.

36 adet 12 aylık erişkin dişi Sprague-Dawley rat çalışmada kullanıldı. Ratlardan 18 tanesine bilateral ooforektomi uygulandı. Çalışmada bulunan ratlar iki gruba ayrıldı: ooforektomi uygulanan (östrojen yoksunluğu oluşturulan) grup ve ooforektomi uygulanmayan (östrojen korunan) grup. Ooforektomi sonrası 3. haftada ratların tamamına L2 ve L3 lomber vertebralara bilateral komplet laminektomi uygulandı (her rat için iki seviye). Ratlar rasgele 3 ayrı gruba ayrıldı (her grupta 12 adet rat). Ratlar laminektomi sonrası 4., 8. ve 12. haftalarda sakrifiye edildi. Lomber vertebraları blok şeklinde çıkarıldı formaldehit solusyonda fikse edildi ve spesmenler daha sonra dekalsifiye edildi. Kesitler hematoksilin eosin ve Masson Tricrome ile boyandı ve epidural fibrozis, akut inflamatur hücreler, kronik inflamatur hücreler ve vasküler proliferasyon değerlendirildi. Kesitler grupların detayları hakkında bilgilendirilmeyen patolog tarafından 5 evreye ayrılarak değerlendirildi. İstatistiksel analizde iki değişkenin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, ikiden fazla değişkenin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı.

Çalışma grupları karşılaştırıldığında ooforektomi uygulanmayan östrojen korunan grupta 4. ve 8. haftalarda epidural fibrozis gelişiminin daha az, hem akut hemde kronik inflamatur hücrelerin daha yoğun olarak görüldüğü belirlenmiştir. Bu farklılıklar istatistiksel anlamlı farklılık belirlenmemiştir ($p>0.05$). Sonuç olarak bu çalışmada endojen östrojen varlığında ratlarda lomber laminektomi sonrası epidural fibrozis oluşumunda azalma olabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Epidural fibrozis, laminektomi, östrojen, histolojik değerlendirme, rat

HISTOLOGICAL EVALUATION OF THE INFLUENCE OF OESTROGEN DEFICIENT STATE IN THE EPIDURAL FIBROSIS FORMATION AFTER LUMBAR LAMINECTOMY IN THE RATS

ABSTRACT

The purpose of this study was to evaluate whether epidural fibrosis formation around the spinal cord was affected by endogenous oestrogen deficient state after lumbar laminectomy in the rats.

Thirty-six 12-month-old adult female Sprague-Dawley rats were used in this study. Bilaterally oophorectomy were done in 18 rats. Rats were divided into two groups: oophorectomised (oestrogen deficient) group and sham operated (oestrogen maintained) group. Three weeks after the oophorectomy each rat underwent complete bilaterally laminectomy at the L2 and L3 vertebral levels (two sides per rat). The rats were randomly divided into three equal groups (12 rats in each group). The rats were sacrificed at four, eight, and twelve weeks postoperatively and the lumbar spine excised en bloc, fixed and decalcified. Section stained with hematoxylin and eosin and Masson's trichrome were used to evaluate epidural fibrosis, acute inflammatory cells, chronic inflammatory cells and vascular proliferation. Sections were analyzed by investigator blinded to the study and graded on a five-point grading system. Statistic were performed using Mann-Whitney U test when compare two variable and Kruskal-Wallis test when compare more than two variables.

Compared with the oophorectomised group, the sham operated group showed decreased rate of epidural fibrosis and higher acute and chronic inflammatory cells response at four and eight weeks which was no statistically significant ($p > 0.05$). The results of this study revealed that endogenous oestrogen may decrease epidural fibrosis formation after lumbar laminectomy in the rats.

Key Words: Epidural fibrosis, laminectomy, estrogen, histological comparison, rat

İÇİNDEKİLER

	S ayfa
Teşekkür	iii
Özet	iv
İngilizce özet	v
İçindekiler dizini	vi
Şekiller dizini	vi i
Tablolar dizini	vi ii
1. Giriş	1
2. Genel Bilgiler	3
3. Materyal ve Metod	1 1
4. Bulgular	1 7
5. Tartışma	2 5
6. Sonuç ve Öneriler	2 9
7. Kaynaklar	3 0

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 3.1. Sprague-Dawley erişkin dişi rat	11
Şekil 3.2. Bilateral ooferektomi uygulanması	12
Şekil 3.3. Laminektomi sonrası vertebral kolonun görüntüsü	13
Şekil 3.4. Histolojik değerlendirme için vertebranın blok şeklinde çıkarılması	14
Şekil 3.5. Histolojik değerlendirme için laminektomi bölgesinin işaretlenmesi	14
Şekil 4.1. Masson Thichrome boyama ile laminektomi alanında epidural fibrozis görünümü, 12. hafta ooferektomi uygulanmayan gruptan örnek (X 20 büyütme; X 100 büyütme)	19
Şekil 4.2. Hematoksilen Eozin boyama ile laminektomi alanında yoğun akut inflamatuvar hücrelerin görünümü, 4. hafta ooferektomi uygulanmayan gruptan örnek (X 20 büyütme; X 400 büyütme)	20
Şekil 4.3. Hematoksilen Eozin boyama ile laminektomi alanında artmış kronik inflamatuvar hücrelerin görünümü, 8. hafta ooferektomi uygulanmayan gruptan örnek (X 20 büyütme; X 400 büyütme)	21
Şekil 4.4. Hematoksilen Eozin boyama ile laminektomi alanında artmış vasküler proliferasyon görünümü, 4. hafta ooferektomi uygulanan gruptan örnek (X 100 büyütme; X 200 büyütme)	22

TABLÖLER

	Sayfa
Tablo 2.1. Epidural fibrozisin etyolojisinde yer alan faktörler	4
Tablo 2.2. Başarısız bel cerrahisi sendromunun nedenleri	7
Tablo 2.3. Epidural fibrozisi önlemek için yapılan çalışmalar	9
Tablo 3.1. Epidural fibrozisin değerlendirilmesi	15
Tablo 3.2. Akut inflamasyon, kronik İnflamasyon ve vasküler proliferasyonun değerlendirilmesi	16
Tablo 4.1. Histolojik verilerin gruplar ve çalışma haftalarına göre dağılımı	17
Tablo 4.2. Histolojik verilerin gruplar ve çalışma haftalarına göre ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca değerleri	23
Tablo 4.3. Ooferektomi uygulanan ve uygulanmayan grupların çalışma haftalarına göre istatistiksel değerlendirme sonucu	24
Tablo 4.4. Histolojik verilerin gruplara göre ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca değerleri	24

1. Giriş Bölümü

Epidural fibrozis, epidural aralıkta fibröz dokunun oluşmasıdır.⁶⁹ Epidural bölgede gelişen enfeksiyonlar, epidural enjeksiyonlar ve cerrahi girişimler sonrasında epidural alanda fibrozis değişik yoğunlukta görülebilir.¹⁶ Ortaya çıkan epidural fibrozisin şiddetini uygulanan cerrahi müdahalenin içeriği, cerrahi açılımın genişliği ve fibrinolitik faktörlerin etkilediği düşünülmektedir.¹⁸ Epidural fibrozis spinal cerrahi ameliyatlardan sonra yara iyileşmesi sırasında paravertebral adeleler, spinal kord ve sinir köklerini etkileyen bir seri fizyolojik süreç sonrası meydana gelmektedir. Cerrahi yaranın iyileşmesi sırasında dura ve sinir kökleri üzerinde oluşan kan tabakasına paravertebral adelelerden fibroblastların göçünü ve sonrasında fibroblastların yerini kollajene bırakmasını içerir.^{4, 44}

Spinal cerrahide laminektomi sonrası epidural fibrozis % 6-20 oranında görülmektedir.¹¹ Spinal cerrahi sonrası başarısız bel sendromu yaklaşık olarak % 5-10 oranında görülmektedir.⁷ Lomber cerrahi sonrası tekrarlayan operasyonların yaklaşık % 24'den epidural fibrozisin sorumlu olduğu bildirilmiştir.⁶⁴ Fan ve ark. tarafından başarısız bel sendromunun epidural fibrozis nedeniyle görülme sıklığının % 33 oranına kadar çıktığı bildirilmiştir.²¹ Epidural fibrozis klinik olarak hastalarda ameliyat sonrasında preoperatif dönemdeki nöral bası bulgularının geçmemesi şeklinde kendini gösterir. Yapılan çalışmalarda lomber disk operasyonlarından sonra tekrarlayan semptomların nedeni ilave bir kemik yada disk problemi olmaz ise epidural fibrozise bağlı olacağı üzerinde durulmuştur.³⁵

Epidural fibrozis tedavisinde uygulanan konservatif tedavi seçenekleri non steroidal antienflamatuar ilaç kullanımı, paravertebral adele içine yapılan steroid enjeksiyonları ve uzun süreli yatak istirahatini içermektedir. Epidural fibrozis cerrahi tedavi seçeneğinde ise konservatif tedaviye yanıt alınamaması durumunda epidural fibrozisi kaldırmaya yönelik tekrar operasyonlar yer almaktadır. Fakat tekrarlayan operasyonlar sırasında komplikasyon gelişebilme oranı % 11.6 düzeyinde olduğu bildirilmiştir ve tekrarlayan operasyon sonrasında daha fazla epidural fibrozis gelişebilme riski bulunmaktadır.^{22, 53}

Epidural fibrozisin konservatif veya cerrahi tedavi seçeneklerine bakıldığında hasta açısından uzun süren, pahalı, yaşam kalitesini kısıtlayıcı ve önemli derecede işgücü

kaybına yol açtığı görülmektedir. Dolayısıyla epidural fibrozisin oluşumunda önemli olabilecek nedenlerin belirlenmesi önem kazanmıştır.

Günümüze kadar birçok araştırmacı spinal cerrahi sonrası oluşan epidural fibrozisin önlenmesi amacıyla bir çok madde ve yöntemin etkinliği kullanmışlardır.^{4, 5, 15, 23, 25, 27, 32, 38, 40-42, 45, 46, 50, 58-61, 63, 66, 78, 81} Bu çalışmalar arasından çok azı klinik kullanımda geçerliliği olmuştur etkinlikleri net olarak belirlenememiştir.

Epidural fibrozis oluşumunda yaş ve cinsiyetle ilişkisi daha önce yapılan çalışmalarda belirlenmemiştir. Östrojenin yara iyileşmesine etkileri bilinmektedir. Östrojen varlığında kollagen miktarında azalma olduğu daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmiştir.^{14, 24, 51, 84} İnflamatuar yanıt endojen östrojen varlığında arttığı^{14, 30}, deneysel çalışmalarda fizyolojik düzeylerin üzerinde östrojen varlığında ise hücre proliferasyonunda azalmaya yol açtığı bildirilmektedir.^{73, 80}

Laminektomi sonrasında oluşacak epidural fibrozis üzerinde etkili olabilecek faktörlerin belirlenmesi bu durumun ortaya çıkmasına engel olabilecek faktörlerin belirlenmesi önemlidir. Bu çalışmada amaçımız ratlarda laminektomi sonrası epidural fibrozis dokusunun oluşumunda endojen östrojen yoksunluğu modeli oluşturularak, östrojen etkinliğinin araştırılmasıdır.

2. Genel Bilgiler

2.1. Epidural Fibrozis Tanımı:

Epidural fibrozis, epidural aralıkta fibröz dokunun oluşmasıdır. Epidural fibrozis laminektomi sonrası gözlenen doğal bir sonuçtur.⁸³ Martinez ve arkadaşları tarafından “laminektomi membranı” olarak adlandırılmıştır.⁴ Cerrahiye bağlı doku zedelenmesinin sonucu olarak, fibroblastlar çoğalır epidural mesafedeki hematoma içine geçer ve bu olayı kapillerlerin tomurcuklanmasını izler sonuç olarak kollajenden meydana gelen granülasyon dokusu görülür. Mikroskopik olarak fibroblastlar ve iltihabi hücreler içeren gevşek ödemli ara madde içinde yeni oluşmuş kan damarları vardır. Granülasyon dokusu olgunlaştıkça, iltihabi hücreler sayıca azalır. Fibroblastlar kollajen yapar ve kapillerler daha az belirgin olur. Sonuçta damarsız, göreceli hücresiz, kollajen lifler içinde inaktif iğ biçimli fibroblastları içeren yoğun skar dokusu oluşur bu oluşum epidural fibrozis olarak adlandırılır. Oluşan skarın oluşturduğu dokular arasında yapışıklık yada yoğun fibrotik doku çevre anatomik yapılara baskı yapması sonucunda önemli klinik problemlere yol açabilmektedir.⁸

2.2. Tarihçe:

Epidural fibrozis ilk olarak 1948 yılında Key ve Ford tarafından tanımlanmıştır. Araştırmacılar lomber diskektomi sonrasında gelişen epidural fibrozise bağlı kök basısı bulgusunu rapor etmişlerdir. Teorilerine göre laminektomi sonrasında gelişen epidural fibrozis diskektomi sırasında anulus fibrozise verilen hasardan kaynaklanmaktadır.³⁹

1974 yılında La Rocca ve MacNab epidural fibrozis gelişimini “post laminektomi membranı” modeli ile açıklamışlardır. Bu model araştırmacılar tarafından daha fazla ilgi görmüştür. “Post laminektomi membranı” modeline göre epidural fibrozis laminektomi sahası üzerinde gelişen epidural hematoma tabakasına paravertebral adelelerin derin yüzeylerinden köken alan fibroblastların göçü sonucu oluşan yoğun iyileşme dokusu olarak tanımlanmıştır.⁴⁴

2.3. Etiyoloji:

Epidural fibrozisin etiyolojisinde yer alan faktörleri cerrahiye bağlı ve cerrahiden bağımsız olarak ikiye ayırmak mümkündür. Tablo 2.1’de etiyolojide yer alan faktörler belirtilmiştir.

Tablo 2.1. Epidural fibrozisin etiyolojisinde yer alan faktörler

Cerrahiden bağımsız faktörler
Epidural bölgede gözlenen viral ve bakteriyel enfeksiyonlar
Epidural katater uygulamaları
Menenjit
Cerrahiye bağımlı faktörler
Cerrahi açılımın genişliği
Uygulanan cerrahi teknik
Cerrahi sırasında hemostaz
Cerrahi sahaya yerleştirilecek yabancı madde bulunması
Cerrahi sırasında kullanılan eldivenlerin pudrası ve spanç, pamuk ve pedlerden kopan parçaların varlığı
Fibrinolitik aktiviteyi azaltan faktörler
Obesite, sigara kullanımı
Yüksek serum trigliserid ve gamaglutamil transferaz seviyeleri
Laminektomi sonrası gelişebilen kifoz
Laminektomi sonrası gelişebilen lordoz kaybı

2.4. Tanı:

Hastadan alınacak anamnez ve nörolojik muayene tanıda çok önemlidir. Anamnezde ağrının başlama zamanı, lokalizasyonu, radiküler yayılımının olup olmadığı, ağrıyı azaltan veya artıran herhangi bir etkenin varlığı sorgulanmalıdır. Hastanın nörolojik muayenesinin ayrıntılı olarak yapılması ve operasyon öncesi dönemde var olan şikayetleri ile karşılaştırılması önemlidir. Organik bir patolojiyi düşündürmeyen bulguların varlığında

psikolojik rahatsızlıklar ve hastanın sekonder kazanç sağlama olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Hastadan alınan anamnez nörolojik muayene bulguları ile uyumlu ise radyolojik tetkiklerden yararlanılmalıdır.

2.4.1. Direkt grafi:

Epidural fibrozisin tanısında yeri yoktur. Ancak ayırıcı tanıda lomber laminektomi sonrasında gelişebilecek instabiliteyi belirlenmede dinamik grafiğin önemi bulunmaktadır.²

2.4.2. Myelografi:

Myelografide epidural fibrozis nedeniyle kontrast maddenin epidural aralıktan geçmesi zorlaştığı görülebilir. Myelografi tetkiki epidural fibrozisin tanısında sık olarak kullanılmaz.

2.4.3. Elektromyelografi:

Ayırıcı tanıda perkütan nöropatileri ekarte etmekte ve radikülopatiyi saptamak için kullanılır.

2.4.4. Bilgisayarlı tomografi:

Kemik doku anatomisini göstermede en yararlı tetkiktir. Epidural fibrozisi operasyon sonrası dönemde epidural yağın ödemli olması nedeniyle kontrastsız kesitlerde değerlendirmek mümkün olmamaktadır. Ancak intravenöz kontrastlı bilgisayarlı tomografi kesitlerinde nüks disk hernisinin epidural fibrozisten ayrımını yapmakta yardımcıdır. Fakat magnetik rezonans görüntülemeye üstünlüğü gösterilmemiştir.

2.4.5. Magnetik rezonans:

Magnetik rezonans görüntülemenin epidural fibrozis tanısında en değerli tetkik olduğu kanıtlanmıştır. Kontrastsız magnetik rezonans görüntüleme epidural fibrozis oluşumunu nüks disk hernisinden ayırmada en az intravenöz kontrastlı bilgisayarlı tomografi kadar yararlı olduğu gösterilmiştir. Özellikle intravenöz kontrastlı magnetik rezonans kesitleri

epidural fibrozis tanısında çok olumlu sonuçlar vermektedir. Magnetik rezonans ile epidural fibrozis en iyi cerrahi sonrası 4-6 ay arasında değerlendirilir.^{10, 67}

2.5. Klinik:

Epidural fibrozis gelişen hastalarda klinik olarak postoperatif dönemde devam eden bel ağrıları ve radiküler ağrıları görülür.⁶⁹ Hastaların nörolojik muayenelerinde etkilenen sinir köküne uyan dermatomda kuvvet kayıpları, hipoestezi ve düz bacak kaldırma testi pozitifliği saptanır. Epidural fibrozis 3 hafta ile 3 ay arasında oluşumunu tamamlamaktadır. Bu nedenle gelişen semptomlarda bu süreç içerisinde gözlemlenir. Daha erken dönemde karşılaşılan semptomlarda; yapılan cerrahi müdahale sırasında sinir kökünde ve epidural yağ dokusunda gelişen ödemin klinik olarak bulgu verebileceği ayrıca hatırlanmalıdır. Yapılan çalışmalarda epidural fibrozisi değerlendirmede en iyi zamanın operasyon sonrasında 4-6 ay olduğu belirlenmiştir.^{3, 77}

2.6. Ayırıcı tanı:

Cerrahi tedaviye rağmen bel ve bacak ağrısı geçmeyen hastaların kliniği “başarısız bel cerrahisi” sendromu olarak tanımlanmıştır. Bu duruma spinal cerrahi müdahale sonrasında % 5-10 oranında rastlanmaktadır.⁷ Başarısız bel cerrahisi sendromu nedeniyle tekrar operasyon geçiren hastaların en yaygın olarak neden epidural fibrozis ve disk hernisi olarak bildirilmiştir.²¹ Başarısız bel cerrahisinin nedenleri Tablo 2.2’de belirtilmiştir. Bu sebepler epidural fibrozisin ayırıcı tanısında gözden kaçırılmamalıdır.

Tablo 2.2. Başarısız bel cerrahisi sendromunun nedenleri

Cerrahinin primer patolojiyi tedavi etmediği durumlar
Yanlış seviyenin açılması
Diskin bulunamaması
İnstabilite yada darlığın giderilememesi
Cerrahiye bağlı gelişebilen komplikasyonlar
Erken cerrahi komplikasyonlar
Epidural fibrozis
Rekkürren disk hernisi
Foramenin çökmesi
Spondilolistezis
Diskitis
Araknoidit
Pseudomeningosel
Travmatik radikülopati
Pseudoartroz
Fiksatorlerin gevşemesi yada kırılması
Fiksatorlerin yanlış yerleştirilmesi
Kemik greft alınan bölgede ağrı
Geç cerrahi komplikasyonlar
Füzyon seviyesinin üzerindeki seviyede stenoz yada instabilite
Skolyoz eğrisinin üzerindeki yada altındaki kök basısı
Organik patolojiye bağlı olmayan durumlar
Hastanın motivasyon eksikliği
Sekonder kazançlar
İlaç bağımlılığı
Psikolojik

2.7. Tedavi:

Epidural fibrozisin tedavisinde konservatif ve cerrahi olmak üzere iki seçenek vardır.

2.7.1. Konservatif tedavi:

Epidural fibrozisin konservatif tedavisinde kabul edilmiş ortak bir görüş ve uygulama yoktur. Bazı spinal cerrahi merkezlerinde epidural fibrozis gelişimini engelleyebilmek için cerrahi sahaya metilprednizolon asetat uygulaması yapılmakta ve cerrahi dikkatli bir hemostaz ile sonlandırmaktadır. Epidural fibrozis geliştikten sonra ise hastaların laminektomi alanlarına floroskopi veya bilgisayarlı tomografi eşliğinde depo steroid enjeksiyonu uygulaması önerenler vardır.^{26, 71} Lutze ve ark. lomber disk cerrahisi sonrasında radikülopatisi olan 40 hastada periradiküler alana uygulanan anestezi ve kortikosteroid enjeksiyonu sonrasında ağrının anlamlı olarak azaldığını bildirmişlerdir.⁵⁴ Epidural fibrozis nedeniyle yapılan girişimsel işlemler dışında uzun süreli yatak istirahati ve non steroidal antiinflamatuar ilaç kullanmak yaygın olarak uygulanan bir tedavi seçeneğidir. Yatak istirahati ve non steroidal antiinflamatuar ilaç tedavisi ile gelişmiş olan epidural fibrozisin operasyon sonrasında 6-12 aylık süreç içerisinde regresyona uğradığı ve kök basısı nedeniyle yarattığı semptom ve ağrılarda düzelme görüldüğü bildirilmiştir.⁶⁸ Konservatif tedaviye yanıt vermeyen hastalarda fibröz dokunun eksizyonu için cerrahi tedavi seçeneği uygulanmaktadır.

2.7.2. Cerrahi tedavi:

Epidural fibrozisin cerrahi tedavisinde amaç fibröz dokunun eksizyonudur. Ancak yapılan tekrar operasyonlar sonrasında daha fazla fibrozis gelişmesi nedeniyle operasyonların sonrasında genellikle istenen başarı elde edilememektedir.²² Yapılan çalışmalarda epidural fibrozis nedeniyle yapılan ikinci operasyondan sonra kök basısına bağlı nörolojik semptom görülme olasılığı % 8.2-60 arasında bildirilmiştir.⁵ Tekrarlayan operasyonlar sonrasında dural yırtık oluşması, enfeksiyon gelişmesi gibi komplikasyonların görülme olasılığı % 11.6'dır.⁷

Deneyssel olarak epidural fibrozisin oluşumunu engellemeye yönelik çok sayıda farklı yöntemler kullanılarak düzenlenmiş çalışmalar bulunmaktadır. Bu yöntemler Tablo 2.3'de

özetlenmiştir. Model olarak araştırmacılar rat, köpek, domuz ve tavşan kullanmışlardır. Hinton ve ark. ratlarda laminektomi sonrası değişik zamanlarda epidural fibrozisin oluşumu ile ilgili yaptıkları çalışmalarda ratlarda epidural fibrozis gelişiminin ve yoğunluğunun 30. günden sonra değişiklik göstermediğini belirlemişlerdir.³³ Deneysel çalışmalarda rat kullanılmasının araştırmacının süresini kısaltmak açısından yararlı olacağı kanısındayız.

Tablo 2.3. Epidural fibrozisi önlemek için yapılan çalışmalar

Adcon-L ⁶⁵
CO ₂ lazer ¹⁵
Düşük doz eksternal radyasyon ^{6, 27, 28}
Elastaz ⁵⁹ , Fibrin glue ⁷⁸
Gelfoam ³⁶
Gore-teks ⁷⁶
Heparinize materyal ⁴²
Hyaluronik asit ^{1, 37, 56, 70, 74}
Karboksimetil selüloz ⁴⁰
Karbonhidrat polimeri (GT 1582/ GL 402) ^{66,81}
Kortikosteroid ³³
Mitomisin-c ^{47, 48}
Mitomisin-c, florourosil, siklosporin A ⁸²
Otolog kemik grefti ³⁸
Polilaktik asit ^{46,49, 59}
Polivinil alkol hidrojen membran ³⁴
Porcine dermis ⁵
Doku plasminojen aktivatör ^{12, 32}
Rekombinant human bone morphogenic protein-2 ⁵⁸
Serbest otojen laminar kemik grefti ⁴⁵
Serbest yağ grefti ⁴¹
Silastik membran ve politetrafloroetilen bariyer ¹⁷
Silikon bariyer ²³
Ürokinaz ¹³
Vikril mesh ⁶⁰
Visköz solüsyon olarak sodyum hyaluronat ⁷⁵
Yağ grefti ^{41,62,79}

Deneysel olarak kullanılan materyaller genel olarak biyolojik ve non biyolojik materyaller olarak iki grupta toplanabilir. Kullanılan materyallerin büyük çoğunluğunda laminektomi alanında dura üzerinde bir bariyer oluşturarak fibroblast göçünü engellemesi ve sonuçta epidural fibrozis oluşumunu önlemesi amaçlanmıştır. Yapılan birçok uygulama ve denenen bir çok materyale rağmen etkinliği tam olarak kanıtlanmış bir materyal veya uygulama bulunmamıştır. Yapılan çalışmalarda ortak kanı dura üzerine yerleştirilen pediküllü yağ greftlerinin epidural fibrozisi önlemede en etkili uygulama olduğu düşünülmektedir.^{9, 38, 41, 57, 62, 79} Fakat epidural fibrozisi önlemek için uygulanan serbest yağ greftlerinde kist oluşabileceği, subkutanöz seroma gelişebileceği gösterilmiştir.^{9, 29} Epidural fibrozisi önlemek için uygulanan non biyolojik materyaller enfeksiyon riskini artırmaktadır.^{4, 5, 48} Sert non biyolojik veya biyolojik materyaller laminektomi alanına gerekli şekilde yerleştirilmezlerse operasyon sonrası dönemde yer değiştirerek kök basısına neden olabilirler.^{78, 60}

Yapılan bir çok uygulama ve denenen materyale rağmen etkinliği tam olarak kanıtlanabilmiş epidural fibrozis oluşumunu engelleyici bir uygulama bulunmamaktadır. Epidural fibrozisin oluşumunda etkiliği var olan fizyolojik parametrelerin bilinmesi önem taşımaktadır. Spinal cerrahi sıklıkla endojen östrojen eksikliğinin görüldüğü menopoz döneminde bayan hastalara uygulanmaktadır. Çalışmamızda fibrozis oluşumunda etkinliği gösterilen endojen östrojen yoksunluğunun epidural fibrozis oluşumu üzerindeki etkiliğinin farklı çalışma haftalarında değerlendirilmesi planlanmıştır.

3. Materyal ve Metod

Başkent Üniversitesi Hayvan Deneyeleri Etik Kurul Yönergesine uygun olarak araştırma kurulu onayı alınması sonrasında çalışmaya başlandı. Çalışmamız, Başkent Üniversitesi Deney Hayvaları Üretim ve Araştırma Merkezi, araştırma ünitesinde gerçekleştirildi.

Sprague-Dawley cinsi, ortalama ağırlıkları 250-350 gr olan, herbiri tanınabilmesi için kodlanmış, 36 adet erişkin 12 aylık menstruel siklusu aktif olan dişi rat kullanıldı (Şekil 3.1).

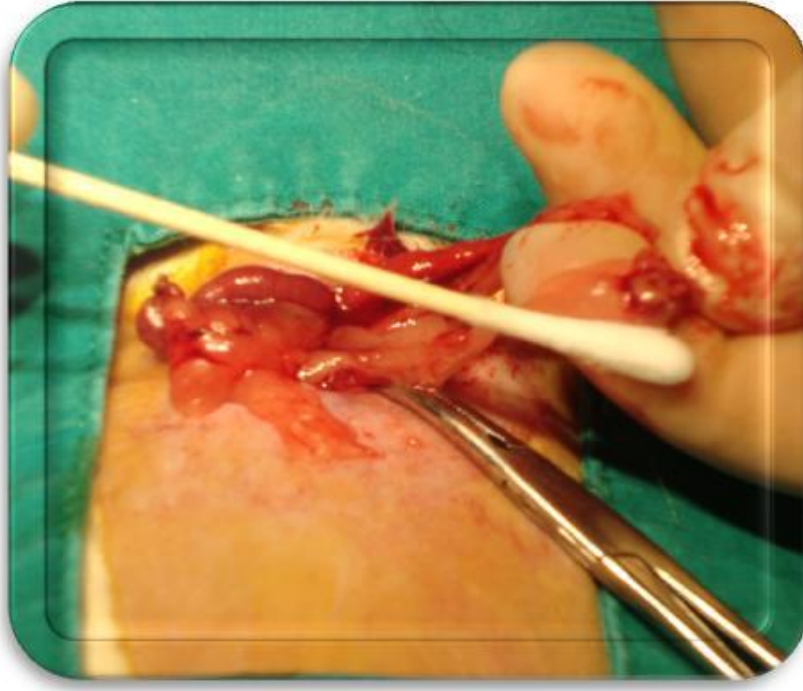


Şekil 3.1. Sprague-Dawley erişkin dişi rat

Beslenme düzenleri standard diet ve su ile ad libitum protokolüne göre sağlandı. Araştırma merkezinin sıcaklık düzeyi 20-24 C° ve nem düzeyi % 50-60 arasında standartize edildi. Ratların kafeslerinde gün içerisinde 12 saat ışık olacak şekilde çalışma sırasında bakımları düzenlendi.

3.1. Cerrahi uygulamalar

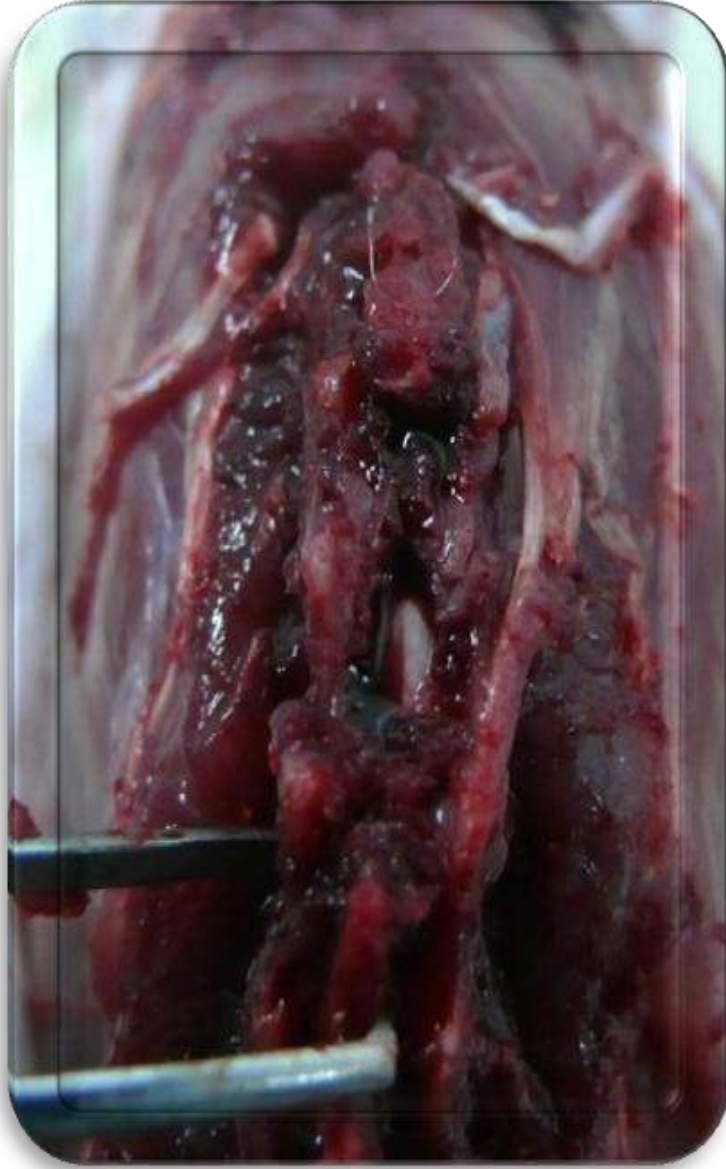
Ratlardan 18 tanesine çalışmanın ilk günü 40mg/kg ketamin (Ketalar, Phizer) ve 5mg/kg xylazine (Rompun, Bayer) intraperitoneal olarak genel anestezi uygulandı. Povidon-iyot ile steril boyanma ile uygun sterilite sağlanması sonrasında bilateral ooferektomi uygulandı (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Bilateral ooferektomi uygulanması

Fasya 3.0 vikril ve cilt 3.0 ipek ile kapatılarak işlem tamamlandı. Cerrahi uygulama sırasında ve sonrasında antibiyotik profilaksisi amacıyla 10 mg/kg enrofloksacin (Baytril-K, Bayer) kullanıldı. Deneklere işlem sonrasında fentanil 0.02 mg/kg (Fentanyl, Janssen Cılag) analjezik ihtiyacı durumunda verildi. Ratlarda endojen östrojen eksikliği modeli bilateral ooferektomi uygulandıktan sonra 3. haftada oluştuğu kabul edildi. Endojen östrojen eksikliği oluşturulan 18 adet rat çalışma grubu olarak adlandırıldı.

Ooferektomi uygulanmasından 3 hafta sonra çalışma grubunda yer alan 18 rat ve ooferektomi uygulanmayan kontrol grubunda bulunan diğer 18 rat prone pozisyonda dorsal bölgeleri tıraşlanarak sterilizasyon sonrası cerrahi için hazır olması sağlandı. İşlemler sırasında genel anestezi, analjezi ve antibiyotik profilaksisi belirtilen dozlarda intraperitoneal olarak uygulandı. Sakroiliak krestler palpe edilecek L4 ve L1 vertebraya kadar uzanan spinöz çıkıntıların üzerinden yaklaşık 4 cm'lik cilt insizyonu yapıldı. 2.5 X büyütme altında cerrahi mikroskop (OPML-9 FC Zeiss, Oberkochen, Germany) kullanılarak daha iyi görünmesi sağlandı. Paraspinoz kaslar küt diseksiyon ile sıyrılarak otomatik ekartör yardımıyla laminalar ve fasetler bilateral gözlendi. L2, L3 düzeylerine çift seviyeli laminektomi uygulandı (Şekil 3.3). Fasya 3.0 vikril ve cilt 3.0 ipek ile kapatılarak işlem tamamlandı.



Şekil 3.3. Laminektomi sonrası vertebral kolonun görüntüsü

Laminektomi sonrasında ratlar kontrol ve çalışma grubundan 6 adet olacak şekilde rasgele seçildi. 4, 8 ve 12. haftalarda, her çalışma haftasında 12 rat olacak şekilde yüksek doz 100 mg/kg ketamin (Ketalar, Phizer) intraperitoneal olarak uygulanarak sakrifiye edildi. Vertebral kolon ratlar sakrifiye edildikten sonra laminektomi uygulanan bölgeyi içine alacak şekilde blok şeklinde çıkarıldı (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Histolojik değerlendirme için vertebranın blok şeklinde çıkarılması

Histopatolojik inceleme için blok şeklinde çıkarılması sonrasında materyal histolojik değerlendirilme sırasında laminektomi bölgesinin kolaylıkla belirlenebilmesi için stapler dikişler ile laminektomi alanı işaretlendi (Şekil 3.5). Materyal daha sonra % 10 formaldehit solusyonuna alındı.



Şekil 3.5. Histolojik değerlendirme için laminektomi bölgesinin işaretlenmesi

3.2. Histolojik Değerlendirme

Cerrahi olarak diseksiyonu sağlanan vertebral kolon 10 gün süre ile dekalsifiye (Decal, ½ % 10 formik asit + ½ % 8 HCL) edildi. Işık mikroskopu ile inceleme yapıldı. Histopatolojik inceleme için parafine gömülen her bir bloktan aksiyel olarak seri kesitler alındı. hematoksilen eozin ve Masson Trichrome ile boyandı.

Masson Trichrome ile boyanan preparatlar epidural bölgedeki fibrozisin miktarı açısından histolojik olarak değerlendirildi. Epidural fibrozisin evrelendirilmesi He ve arkadaşları³¹ tarafından tarif edildiği şekil temel alınarak 5 evreye ayrılacak şekilde puanlandı (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Epidural fibrozisin değerlendirilmesi

Evre 0	Duraya yapışık skar dokusu yok
Evre 1	Skar dokusu ve dura arasında ince fibröz bant
Evre 2	Laminektomi alanının 1/3'den daha az devam eden yapışıklık
Evre 3	Laminektomi alanının 2/3'den daha az devam eden yapışıklık ve/veya sinir köküne uzanım
Evre 4	Laminektomi alanının tamamını kapsayan yapışıklık

Hematoksilen eozin ile boyanan preparatlar akut inflamasyon oluşumu, kronik inflamasyon oluşumu ve vasküler proliferasyon miktarına göre 5 evreye ayrılarak değerlendirildi (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Akut inflamasyon, kronik inflamasyon ve vasküler proliferasyonun değerlendirilmesi

Evre 0	Laminektomi alanda değerlendirilen parametreye rastlanmadı
Evre 1	Laminektomi alanın % 25'ini kapsıyor
Evre 2	Laminektomi alanın % 50'sini kapsıyor
Evre 3	Laminektomi alanın % 75'ini kapsıyor
Evre 4	Laminektomi alanın tamamını kapsıyor

Preparatlar araştırmada kullanılan deneklere uygulanan yöntem hakkında bilgilendirilmeyen patolog tarafından değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Parametrik testlerin ön şartlarının yerine gelmediğinden parametrik olmayan istatistiksel analiz yöntemleri kullanıldı. Değişkenlere ilişkin ikiden fazla bağımsız grup karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve ardından çoklu karşılaştırma yöntemlerinden Dunn testi kullanıldı. İki grup karşılaştırılması amacıyla Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca değer olarak ifade edildi. $P < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veri seti SPSS programı (SPSS version 16.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak değerlendirildi.

4. Bulgular

Çalışma süresince nöral doku zedelenmesi ve dura yırtığı gözlenmedi. Laminektomi sonrasında ratların tümü alt ekstremitelerini kullanabiliyordu. Çalışma haftalarının sonunda hiç bir denekte cilt, cilt altı ve laminektomi sahasında enfeksiyon gözlenmedi. Çalışma haftaları ve ooferektomi olan ve olmayan gruplara göre değerlendirilen tüm histolojik verilerinin dağılımı tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Histolojik verilerin gruplar ve çalışma haftalarına göre dağılımı

Ooferektomi uygulanan grup	4. hafta					8. hafta					12. hafta				
	(n=6)					(n=6)					(n=6)				
Histolojik evre	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Akut inflamasyon			6			1	5				2	4			
Kronik inflamasyon		1	5			1	5				2	4			
Vasküler proliferasyon	2	1	3			5	1				6				
Fibrozis	1	2	2	1				1	4	1		5	1		

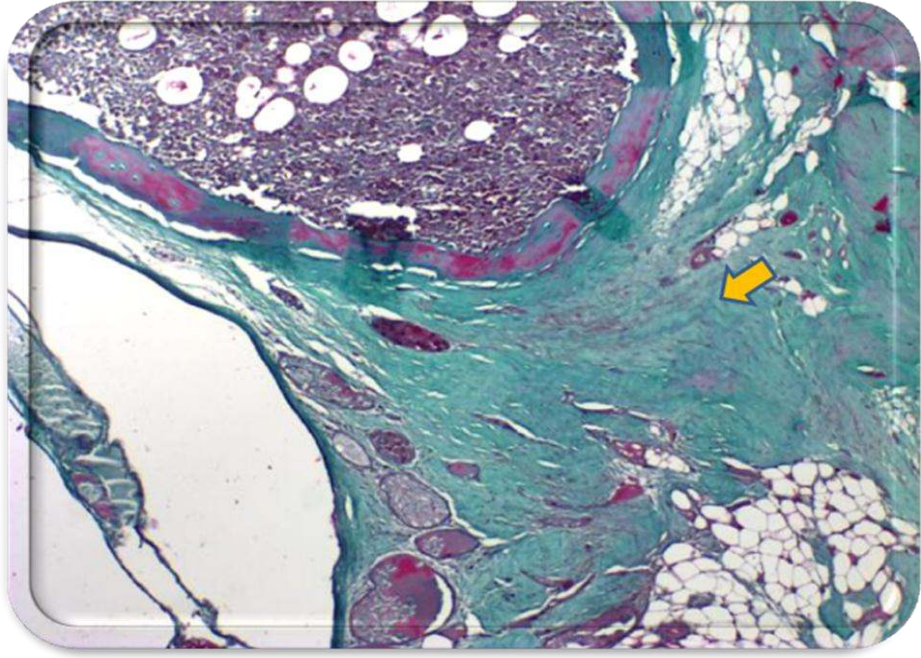
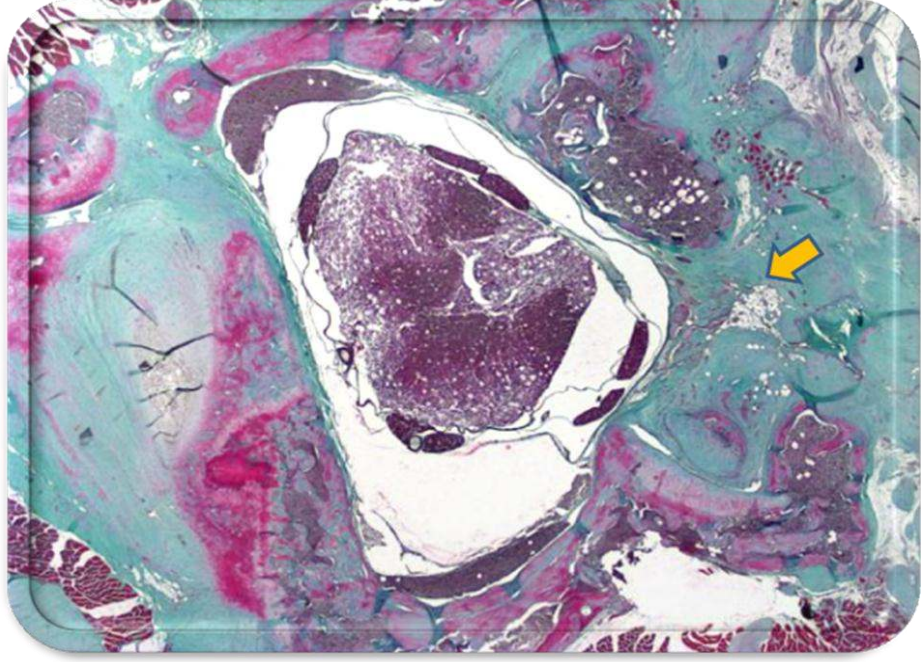
Ooferektomi uygulanmayan grup	4. hafta					8. hafta					12. hafta				
	(n=6)					(n=6)					(n=6)				
Histolojik evre	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Akut inflamasyon			4	2			4	2			6				
Kronik inflamasyon			5	1		1	3	2			3	3			
Vasküler proliferasyon	4	1	1			5	1				6				
Fibrozis		5	1					3	2	1	1	3			2

Masson Thichrome boyama ile değerlendirilen epidural fibrozis görünümü tablo 4.1’de belirtildiği gibi 8. ve 12. haftalarda grupta yoğun olarak belirlenmiştir. şekil 4.1’de ooferektomi uygulanmayan grupta yer alan 12. haftada değerlendirilen deneğe ait evre 4 şiddetinde belirlenen laminektomi alanında epidural fibrozis görüntüsü yer almaktadır. şekilde her iki büyütme (X 20 büyütme; X 100 büyütme) alanında epidural aralığı çevreleyen fibrozis görünümü oklarla belirtilmiştir.

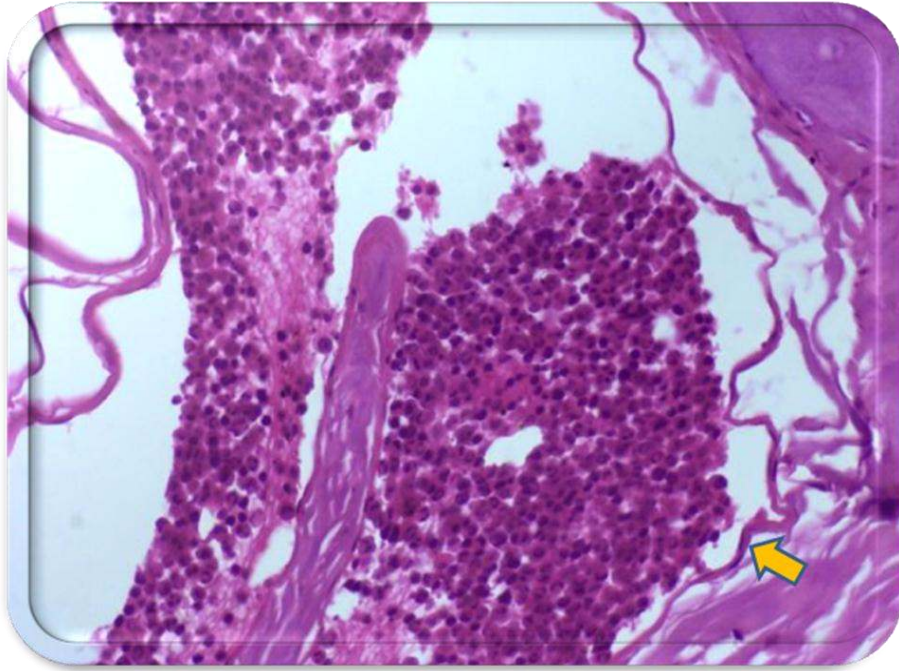
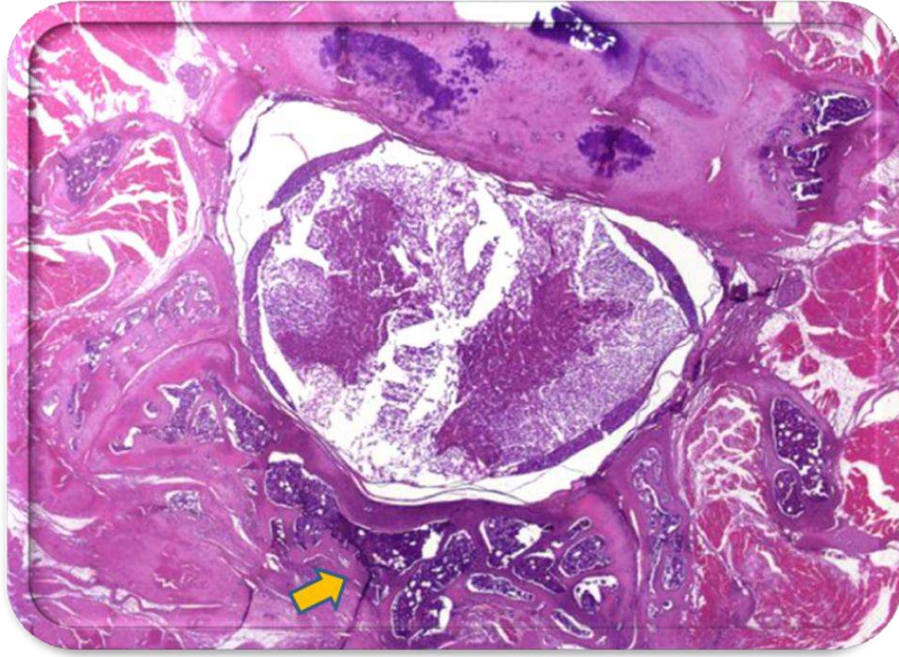
Östrojen varlığında akut inflamatura hücrelerin yoğunluğunun daha belirgin olduğu belirlenmiştir. şekil 4.2’de 4. hafta ooferektomi uygulanmayan gruptan deneğe ait hematoksilen eozin boyama ile laminektomi alanında evre 3 yoğun akut inflamatuvar hücrelerin görünümü yer almaktadır. Her iki büyütme (X 20 büyütme; X 400 büyütme) alanında ok uçlarında akut inflamatuvar hücreler gösterilmiştir.

Akut inflamatuvar hücrelerin dağılımına benzer şekilde kronik inflamatura hücrelerde östrojen varlığında artmış olarak gözlenmiştir. şekil 4.3’de hematoksilen eozin boyama ile laminektomi alanında belirlenen evre 2 artmış kronik inflamatuvar hücrelerin görünümü, 8. hafta ooferektomi uygulanmayan gruptan deneğe ait örnek ile gösterilmiştir. şekillerde farklı büyütme alanlarında (X 20 büyütme; X 400 büyütme) oklar ile kronik inflamatuvar hücrelerin dağılımı işaret edilmektedir.

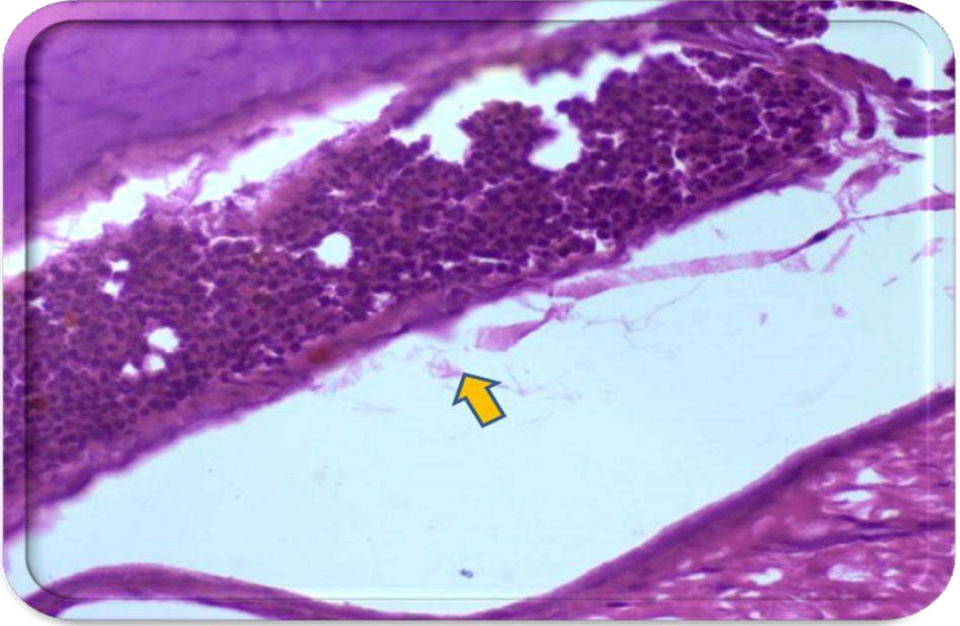
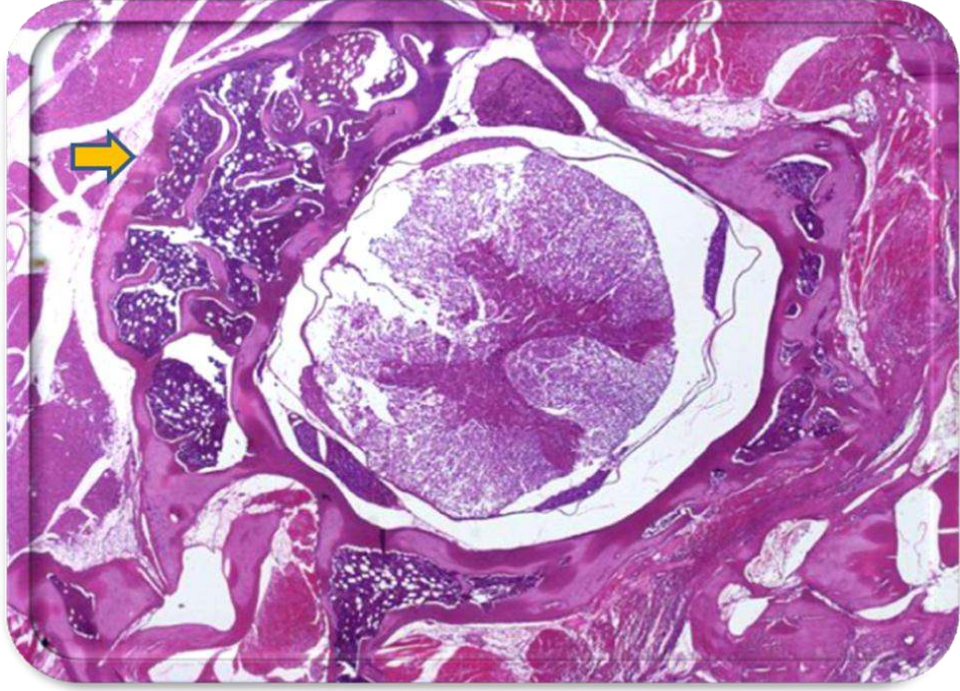
şekil 4.4’de hematoksilen eozin boyama ile laminektomi alanında evre 2 artmış vasküler proliferasyon görünümü, 4. hafta ooferektomi uygulanan gruptan deneğe ait örnek gösterilmiştir. Her iki büyütme (X 100 büyütme; X 200 büyütme) alanlarında oklar ile artmış vasküler yapılanma işaretlenmiştir.



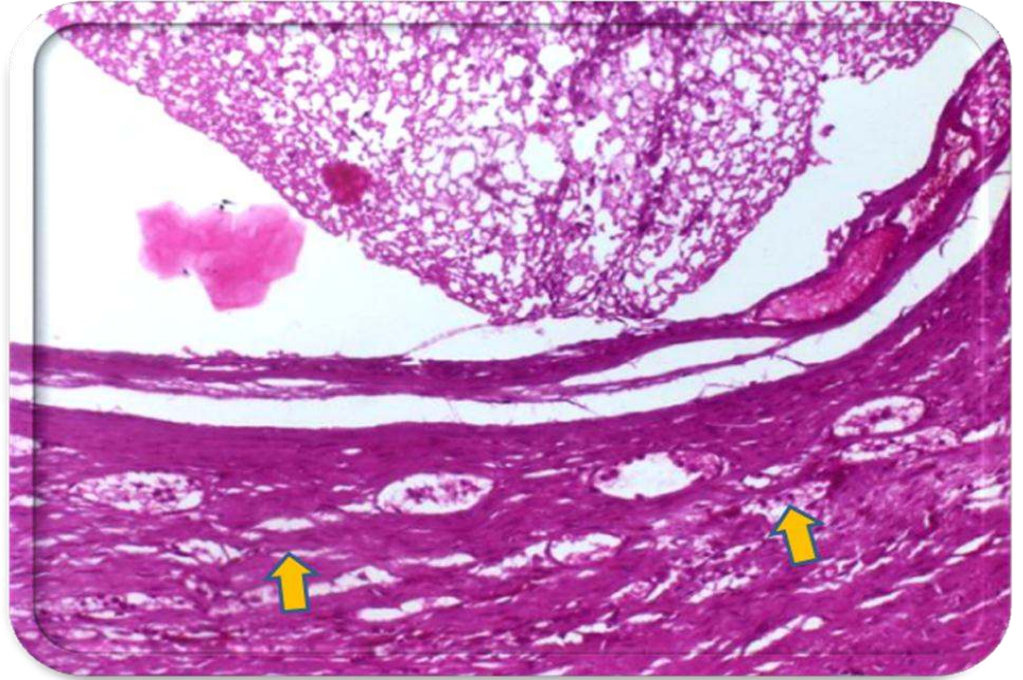
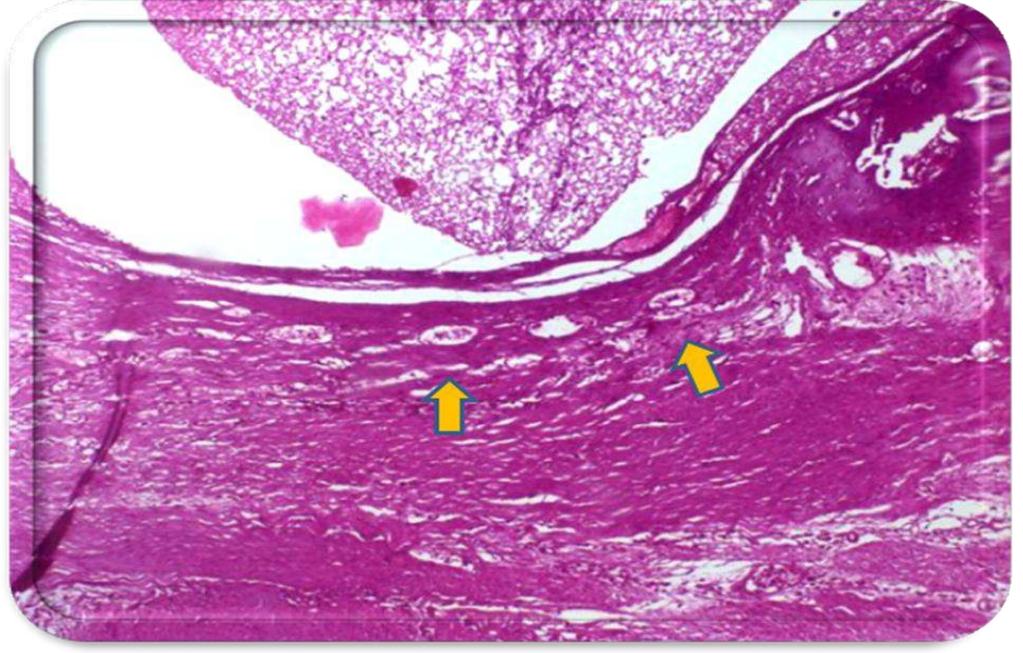
Şekil 4.1. Masson Thichrome boyama ile laminektomi alanında evre 4 epidural fibrozis görünümü, 12. hafta ooforektomi uygulanmayan gruptan örnek (X 20 büyütme; X 100 büyütme)



Şekil 4.2. Hematoksilen Eozin boyama ile laminektomi alanında evre 3 yoğun akut inflamatuvar hücrelerin görünümü, 4. hafta ooferektomi uygulanmayan gruptan örnek (X 20 büyütme; X 400 büyütme)



Şekil 4.3. Hematoksilen Eozin boyama ile laminektomi alanında evre 2 artmış kronik inflamatuvar hücrelerin görünümü, 8. hafta ooferektomi uygulanmayan gruptan örnek (X 20 büyütme; X 400 büyütme)



Şekil 4.4. Hematoksilen Eozin boyama ile laminektomi alanında evre 2 artmış vasküler proliferasyon görünümü, 4. hafta ooferektomi uygulanan gruptan örnek (X 100 büyütme; X 200 büyütme)

Ooferektomi uygulanan ve uygulanmayan grupların histojik değerlendirme verilerinin ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca değerleri her bir çalışma haftası için ayrılarak tablo 4.2’de gösterilmiştir. Her iki çalışma grubundada değerlendiren tüm histolojik parametreler için, verilerin çalışma haftalarındaki değişimi istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Histolojik verilerin gruplar ve çalışma haftalarına göre ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca değerleri

	Ooferektomi uygulanmayan grup				Ooferektomi uygulanan grup			
	4. hafta	8. hafta	12. hafta	P değeri *	4. hafta	8. hafta	12. hafta	P değeri *
	(n=6)	(n=6)	(n=6)		(n=6)	(n=6)	(n=6)	
Akut inflamasyon	2.3 $\pm$ 0.5 2.0	1.3 $\pm$ 0.5 1.0	0.0 $\pm$ 0.0 0.0	<i>p</i> = 0.001	2.0 $\pm$ 0.0 2.0	0.8 $\pm$ 0.4 1.0	0.7 $\pm$ 0.5 1.0	<i>p</i> = 0.001
Kronik inflamasyon	2.1 $\pm$ 0.4 2.0	1.2 $\pm$ 0.8 1.0	0.5 $\pm$ 0.5 0.5	<i>p</i> = 0.004	1.8 $\pm$ 0.4 2.0	0.8 $\pm$ 0.4 1.0	0.7 $\pm$ 0.5 1	<i>p</i> = 0.004
Vasküler proliferasyon	0.5 $\pm$ 0.8 0.0	0.2 $\pm$ 0.4 0.0	1.0 $\pm$ 0.0 1.0	<i>p</i> = 0.03	1.2 $\pm$ 1.0 1.5	0.2 $\pm$ 0.4 0.0	1.0 $\pm$ 0.0 1.0	<i>p</i> = 0.04
Fibrozis	1.2 $\pm$ 0.4 1.0	2.7 $\pm$ 0.8 2.5	2.5 $\pm$ 1.2 2.0	<i>p</i> = 0.01	1.5 $\pm$ 1.1 1.5	3.0 $\pm$ 0.6 3.0	2.2 $\pm$ 0.4 2.0	<i>p</i> = 0.02
* Kruskal-Wallis test								
Ortalama $\pm$ standart sapma; Ortanca değer								

Ooferektomi uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında her bir çalışma haftasında ayrı ayrı değerlendirilerek gruplar arasında fark olup olmadığı karşılaştırıldı. Verilerin istatistiksel değerlendirme sonuçları tablo 4.3’ de özetlenmiştir. Gruplar arasında 12. haftada akut inflamasyon değerinde istatistiksel anlamlı farklılık belirlenmiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Ooferektomi uygulanan ve uygulanmayan grupların çalışma haftalarına göre istatistiksel değerlendirme sonucu

Gruplar arasında değerlendirme			
P değeri *	4. hafta	8. hafta	12. hafta
Akut inflamasyon	p = 0.13	p = 0.09	<i>P = 0.01</i>
Kronik inflamasyon	p = 0.17	p = 0.33	p = 0.57
Vasküler proliferasyon	p = 0.22	p = 1.00	p = 1.00
Fibrozis	p = 0.47	p = 0.38	p = 0.77
* Mann- Whitney U test			

Ooferektomi uygulanan ve uygulanmayan grupların değerlendirme sonuçları çalışma haftasından bağımsız olarak ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca değerleri tablo 4.4’de gösterilmiştir. Veriler ooferektomi uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında farklılık olup olmadığı değerlendirildi. Bu verilerin istatistiksel analizde gruplar arasında anlamlı farklılık belirlenmemiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Histolojik verilerin gruplara göre ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca değerleri

	Ooferektomi uygulanmayan grup	Ooferektomi uygulanan grup	P değeri *
	(n=18)	(n=18)	
Akut inflamasyon	1.2 $\pm$ 1.1 1.0	1.2 $\pm$ 0.7 1.0	0.92
Kronik inflamasyon	1.3 $\pm$ 0.9 1.0	1.1 $\pm$ 0.7 1.0	0.53
Vasküler proliferasyon	0.6 $\pm$ 0.6 0.5	0.7 $\pm$ 0.7 1.0	0.37
Fibrozis	2.1 $\pm$ 1.1 2.0	2.2 $\pm$ 0.9 2.0	0.50
* Mann-Whitney U test			
Ortalama $\pm$ standart sapma; Ortanca değer			

5. Tartışma

İnsanların % 80'ni yaşamlarının her hangi bir döneminde bel ağrısı nedeniyle medikal tedavi gereksinimi duymaktadırlar. Bel ağrısının etyolojisinde yer alan diğer faktörler elimine edildikten sonra akut lomber radikülopatisi olan bireylerin % 75'inde semptomlar ilk bir ay içerisinde düzelirken, % 20'den daha az olan bölümü cerrahiye aday hale gelir.⁷⁸

Ülkemizde yapılan spinal cerrahi operasyonların sayısı ile ilgili net bir veri bulunmamaktadır. Fakat Almanya'da her yıl 20000 kişi, Amerika'da her yıl 200000 kişinin intervertebral disk herniasyonu nedeniyle opere edildiği bildirilmiştir.¹⁹ İntervertebral disk disk hernilerine, spinal spondiloliz, spondilolistezis, spinal travma ve spinal tümör nedeniyle yapılan operasyonlar eklendiğinde önemli sayıda spinal operasyon uygulanmaktadır. Laminektomi ve intervertebral disk operasyonları en sık yapılan uygulamalar arasındadır.²⁰ Uygun tanı konularak, uygun cerrahi girişim uygulanan hastalarda sonuçlar % 80-95 oranında mükemmeldir. Fakat yapılan spinal cerrahi operasyonlardan sonra ortalama % 5-10 kadar hastada şikayetler geçmemekte ve bu durum "Başarısız Bel Cerrahisi Sendromu" olarak adlandırılmaktadır.⁷ Başarısız bel cerrahisi nedeniyle yapılan operasyonların % 24'ünün nedeni epidural fibrozistir.^{32, 41, 43, 52, 53, 55, 69} Epidural fibrozis operasyon sonrası dönemde yara iyileşmesinin doğal bir sorunudur ve her operasyondan sonra belli bir düzeyde oluşur.¹⁶ Nöral dokuya baskı yaparak veya nöral dokuya yapışıklığı sonucu gerginliğe sebep olarak postoperatif dönemde geçmeyen kök basısı semptomları ve geçmeyen ağrıya sebep olabilir.⁸¹

Epidural fibrozisin konservatif tedavisi uzun sürmesi ve hastaların yaşam kalitesini düşürmesi ve cerrahi tedavisinin pek yüz güldürücü olmaması nedeniyle, epidural fibrozis oluşumunu engelleyici yeni ve değişik tedavi seçenekleri önem kazanmıştır.

Epidural fibrozis 1948 yılında Key ve Ford tarafından tarif edildiği gibi anulus fibrozusa diskektomi sırasında verilen zarar nedeniyle kök ve dura anteriorunda^{31, 39, 75}, 1974 yılında La Rocca ve Mac Nab'ın laminektomi membranı modeliyle açıklandığı şekilde kök ve dura posteriorunda gerçekleşebilir.^{17, 44, 60}

Günümüze kadar pek çok materyal ve uygulama klinik ve deneysel olarak epidural fibrozisi önlemek amacıyla denenmiştir.^{4, 5, 12, 15, 23, 25, 27, 32, 38, 40-42, 45, 46, 50, 58-61, 63, 66, 72, 78, 81}

Kullanılan tüm bu materyaller ve uygulamalar içinde epidural fibrozisin önlenmesinde kabul görmüş standart bir tedavi seçeneği yoktur. Bu nedenle çalışmamızda epidural fibrozis fibrozisin oluşumunda etkili olabileceğini düşündüğümüz endojen östrojen yoksunluğu modelini ratlar üzerinde oluşturarak etkisini araştırdık.

Deneyssel araştırmamız sonucu elde ettiğimiz verileri epidural fibrozis oluşumu, akut inflamasyon gelişimi, kronik inflamasyon gelişimi ve vasküler proliferasyon oluşumu açısından değerlendirdik.

5.1. Epidural fibrozis

Epidural fibrozisin temel yapı maddesini fibroblastların oluşturduğu tip II kollogen oluşturmaktadır. Operasyon sonrası dönemde laminektomi alanına iyileşme sürecinde ilk olarak kapiller tomurcuklanma sonucu fibroblast göçü olmaktadır, bu durum fibroblastik aktivite olarak tanımlanır. Vasküler yapılanmadan zengin olan bu granülasyon dokusu geç dönemde insanlarda postoperatif 4. haftadan sonra yerini kollojene bırakmaktadır. Ratlarda bu sürenin daha kısa olması ³³ nedeniyle 4, 8 ve 12. haftalarda sakrifikasyon uygulanması planlandı. Fibroblastik aktivite ile epidural fibrozis değerlendirildiğinde çalışma haftaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık belirlenmiştir. Fakat ooferektomi uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında farklılık belirlenememiştir. İstatistiksel anlam farklı belirlenememesine rağmen östrojen varlığında 4. ve 8. çalışma haftalarında epidural fibrozisin daha az gözleendiği belirlenmiştir. Çalışma haftasından bağımsız olarakta çalışmanın tamamındaki değerlendirmede de östrojen varlığında epidural fibrozisin yoğunluğunun daha az olduğu görülmüştür.

Nussbaum ve ark. ⁶⁰ yaptıkları çalışmada laminektomi sonrası epidural bölgede oluşan fibrozis dokusu yoğunlu ile kollojen miktarı arasında paralellik olduğunu belirtmişlerdir. Bu durum epidural fibrozisin oluşumu düşünüldüğünde net olarak söylenebilir. Çünkü epidural fibrozis dokusunu fibroblastların ürettiği kollojen tarafından şekillenmektedir. Östrojen varlığında kollojen miktarında tendon ve ligament dokusunda azalma olduğu daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir. ^{14, 24, 51, 84} Dolayısıyla 4. ve 8. haftalarda östrojen varlığında epidural fibrozis miktarının daha az görülmesini, östrojen varlığında kollojen miktarının azalması ile ilişkili olabileceğini çalışmamızın bulguları desteklemektedir.

Hinton ve ark.³³ tarafından yapılan araştırmada ratlar üzerinde laminektomi sonrası 30. günden sonra epidural fibrozisin maturasyonunda bir farklılık belirlememişlerdir. 12. hafta değerlendirmede bu farklılığın saptanamaması geç çalışma haftası olmasının etkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın bulguları laminektomi uygulaması sonrasında 8. haftada oluşan laminektomi defektini kapatmaya çalışan epidural fibrozis dokusunda azalma olduğunu yani klinik bası bulgusuna sebep olabilecek skar dokusunun erimeye başladığını göstermiştir. Bu durum klinik olarak postoperatif dönemde semptomlar ortaya çıkması sonrası akut karar verilmemesi oluşan skar dokusunun çözünebilmesi için beklenmesi gerektiğinin uygun olduğunu çalışmamız bulguları desteklemektedir.

5.2. Akut ve kronik inflamatuvar hücreler

Çalışmada östrojen varlığında hem akut hemde kronik inflamatuvar hücrelerin oluşumunda 4. ve 8. haftalarda daha kuvvetli bir yanıt alınmıştır. Bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Bu farklılık anlamlı olmadığı belirlense de bulunan sonucun literatur ile uyumlu olmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz. Hart ve ark.³⁰ inflamatuvar hücrelerin östrojen varlığında daha fazla gözlemlendiğini ve gebelik döneminde inflamatuvar yanıtın daha fazla olduğu gösterilmişlerdir.³⁰ Bu belirtilen durumun aksine daha önce bildirilmiş çalışma sonuçları ise suprafizyolojik düzeylerin üzerinde östrojen replasmanı uygulanması durumunda hücre proliferasyonunda azalma olduğu bildirilmiştir.^{73, 80} Literatür bilgileri değerlendirildiğinde östrojen varlığının artmış inflamatuvar hücre yanıtına etkisi olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda 4. ve 8. haftalarda akut ve kronik inflamatuvar hücre yanıtında ooferektomi uygulanmayan grupta gözlenen artmış yanıtın östrojen varlığı ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Fakat bu farklılık epidural fibrozistede olduğu gibi 12. çalışma haftasında belirlenememiştir. Bu durumun ratlarda 12. haftanın değerlendirme için geç bir dönem olması nedeniyle ilişkilendirmiştir. Çalışmamızda belirlediğimiz ilginç bir sonuç ise 12. haftada akut inflamatuvar yanıtta gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık belirlenmesidir. Östrojen varlığı bulunan grupta 12. haftada hiç akut inflamatuvar yanıt rastlanmamış, östrojen yoksunluğu oluşturulan grupta ise 2 ratta akut inflamatuvar yanıt alınamamış, 4 ratta ise evre 1 yanıt alınmıştır. Bu farklılık ise istatistiksel anlamlı yanıt olarak belirlenmiştir. Fakat bilimsel

olarak akut inflamatuvar hücre yanıtında belirlenen geç dönemdeki bu tek değerdeki farklılığın anlamlı olarak yorumlanmasının uygun olmadığını düşünmekteyiz.

Hem akut hemde kronik inflamatuvar hücre yanıtları her iki grupta da 4. hafta sonrasında azalma olduğu belirlenmiştir. 12. çalışma haftasında bu azalmanın en belirgin olduğu dönem olarak belirlenmiştir. 12. haftada östrojen varlığında inflamatuvar artmış hücre yanıtının alınamamış olması bu durum ile ilişkilendirilebilir.

5.3. Vasküler proliferasyon

Vasküler proliferatif yanıt 4. haftada östrojen yoksunluğu oluşturulan grupta daha yüksek olarak belirlenmiştir. Diğer çalışma haftalarında gruplar arası farklılık yoktur. Tüm gruplar arası değerlendirme sonuçlarında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamamıştır.

6. Sonuç ve Öneriler

Başarısız lomber cerrahinin en önemli nedenlerinden biri olan epidural fibrozisin önlenmesi ile ilgili değişik etken maddeler ve yöntemlerin kullanılmasıyla ilgili çok sayıda çalışma düzenlenmiştir. Literatürde epidural fibrozis oluşumunda östrojenin etkinliğinin gösterildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın düzenlenmesindeki amacımız ratlarda endojen östrojen eksikliği modeli oluşturularak östrojenin epidural fibrozis oluşumuna etkisinin araştırılması olmuştur. Endojen östrojen yoksunluğu durumunda epidural fibrozis oluşunda artma olduğu belirlenmiştir. Dolayısıyla spinal cerrahi operasyonların sıklıkla yapıldığı menapozal dönemde endojen östrojen yoksunluğunun epidural fibrozis gelişiminde risk oluşturabileceğini düşünmekteyiz.

7. Kaynaklar

1. Akeson, W. H., J. B. Massie, B. Huang, A. Giurea, R. Sah, S. R. Garfin, and C. W. Kim. Topical high-molecular-weight hyaluronan and a roofing barrier sheet equally inhibit postlaminectomy fibrosis. *Spine J.* 5:180-190, 2005.
2. Albert, T. J. and A. Vacarro. Postlaminectomy kyphosis. *Spine.* 23:2738-2745, 1998.
3. Annertz, M., B. Jonsson, B. Stromqvist, and S. Holtas. Serial MRI in the early postoperative period after lumbar discectomy. *Neuroradiology.* 37:177-182, 1995.
4. Barbera, J., J. Gonzalez, J. Esquerdo, J. Broseta, and J. L. Barcia-Salorio. Prophylaxis of the laminectomy membrane. An experimental study in dogs. *J Neurosurg.* 49:419-424, 1978.
5. Boot, D. A. and S. P. Hughes. The prevention of adhesions after laminectomy. Adverse results of Zenoderm implantations into laminectomy sites in rabbits. *Clin Orthop Relat Res:*296-302, 1987.
6. Bora, H., S. V. Aykol, N. Akyurek, M. Akmansu, and O. Ataoglu. Inhibition of epidural scar tissue formation after spinal surgery: external irradiation vs. spinal membrane application. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 51:507-513, 2001.
7. Braverman, D. L., C. W. Slipman, and D. A. Lenrow. Using gabapentin to treat failed back surgery syndrome caused by epidural fibrosis: A report of 2 cases. *Arch Phys Med Rehabil.* 82:691-693, 2001.
8. Brodsky, A. E. Post-laminectomy and post-fusion stenosis of the lumbar spine. *Clin Orthop Relat Res:*130-139, 1976.
9. Bryant, M. S., A. M. Bremer, and T. Q. Nguyen. Autogeneic fat transplants in the epidural space in routine lumbar spine surgery. *Neurosurgery.* 13:367-370, 1983.
10. Bundschuh, C. V., M. T. Modic, J. S. Ross, T. J. Masaryk, and H. Bohlman. Epidural fibrosis and recurrent disk herniation in the lumbar spine: MR imaging assessment. *AJR Am J Roentgenol.* 150:923-932, 1988.
11. Burton, C. V., W. H. Kirkaldy-Willis, K. Yong-Hing, and K. B. Heithoff. Causes of failure of surgery on the lumbar spine. *Clin Orthop Relat Res:*191-199, 1981.
12. Cekinmez, M., B. Erdogan, K. Tufan, F. B. Sarica, O. Ozen, and H. Caner. Is topical tissue plasminogen activator application effective on prevention of post-laminectomy epidural fibrosis? An experimental study. *Neurol Res.* 31:322-326, 2009.
13. Ceviz, A., A. Arslan, H. E. Ak, and S. Inaloz. The effect of urokinase in preventing the formation of epidural fibrosis and/or leptomeningeal arachnoiditis. *Surg Neurol.* 47:124-127, 1997.
14. Circi, E., S. Akpinar, C. Balcik, D. Bacanli, G. Guven, R. C. Akgun, and I. C. Tuncay. Biomechanical and histological comparison of the influence of oestrogen deficient state on tendon healing potential in rats. *Int Orthop,* 2009.
15. Colak, A., M. Bavbek, N. E. Aydin, N. Renda, and B. Acikgoz. Effect of CO2 laser on spinal epidural fibrosis. *Acta Neurochir (Wien).* 138:162-166, 1996.
16. Cooper, R. G., W. S. Mitchell, K. J. Illingworth, W. S. Forbes, J. E. Gillespie, and M. I. Jayson. The role of epidural fibrosis and defective fibrinolysis in the persistence of postlaminectomy back pain. *Spine.* 16:1044-1048, 1991.

17. DiFazio, F. A., J. B. Nichols, M. H. Pope, and J. W. Frymoyer. The use of expanded polytetrafluoroethylene as an interpositional membrane after lumbar laminectomy. *Spine*. 20:986-991, 1995.
18. Dullerud, R., V. Graver, M. Haakonsen, A. K. Haaland, M. Loeb, and B. Magnaes. Influence of fibrinolytic factors on scar formation after lumbar discectomy. A magnetic resonance imaging follow-up study with clinical correlation performed 7 years after surgery. *Spine*. 23:1464-1469, 1998.
19. Dvorak, J., M. H. Gauchat, and L. Valach. The outcome of surgery for lumbar disc herniation. I. A 4-17 years' follow-up with emphasis on somatic aspects. *Spine (Phila Pa 1976)*. 13:1418-1422, 1988.
20. Ethier, D. B., J. E. Cain, M. J. Yaszemski, J. M. Glover, R. P. Klucznik, R. E. Pyka, and W. C. Lauerman. The influence of anulotomy selection on disc competence. A radiographic, biomechanical, and histologic analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 19:2071-2076, 1994.
21. Fan, Y. F., V. F. Chong, and S. K. Tan. Failed back surgery syndrome: differentiating epidural fibrosis and recurrent disc prolapse with Gd-DTPA enhanced MRI. *Singapore Med J*. 36:153-156, 1995.
22. Fandino, J., C. Botana, A. Viladrich, and J. Gomez-Bueno. Reoperation after lumbar disc surgery: results in 130 cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 122:102-104, 1993.
23. Feild, J. R. and H. McHenry. The lumbar shield: a progress report. *Spine*. 5:264-278, 1980.
24. Fischer, G. M. Comparison of collagen dynamics in different tissues under the influence of estradiol. *Endocrinology*. 93:1216-1218, 1973.
25. Foulkes, G. D. and J. S. Robinson, Jr. Intraoperative dexamethasone irrigation in lumbar microdiscectomy. *Clin Orthop Relat Res*:224-228, 1990.
26. Fredman, B., M. B. Nun, E. Zohar, G. Iraqi, M. Shapiro, R. Gepstein, and R. Jedeikin. Epidural steroids for treating "failed back surgery syndrome": is fluoroscopy really necessary? *Anesth Analg*. 88:367-372, 1999.
27. Gerszten, P. C., J. J. Moossy, S. Bahri, A. Kalend, and A. J. Martinez. Inhibition of peridural fibrosis after laminectomy using low-dose external beam radiation in a rat model. *Neurosurgery*. 44:597-602; discussion 602-593, 1999.
28. Gerszten, P. C., J. J. Moossy, J. C. Flickinger, K. Gerszten, A. Kalend, and A. J. Martinez. Inhibition of peridural fibrosis after laminectomy using low-dose external beam radiation in a dog model. *Neurosurgery*. 46:1478-1485, 2000.
29. Gill, G. G., L. Sakovich, and E. Thompson. Pedicle fat grafts for the prevention of scar formation after laminectomy. An experimental study in dogs. *Spine*. 4:176-186, 1979.
30. Hart, D. A. and C. Reno. Pregnancy alters gene expression in normal synovium: influence of age and parity. *J Rheumatol*. 26:1775-1784, 1999.
31. He, Y., M. Revel, and B. Loty. A quantitative model of post-laminectomy scar formation. Effects of a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Spine*. 20:557-563; discussion 579-580, 1995.
32. Henderson, R., B. Weir, L. Davis, B. Mielke, and M. Grace. Attempted experimental modification of the postlaminectomy membrane by local instillation of recombinant tissue-plasminogen activator gel. *Spine*. 18:1268-1272, 1993.

33. Hinton, J. L., Jr., D. J. Warejcka, Y. Mei, R. E. McLendon, C. Laurencin, P. A. Lucas, and J. S. Robinson, Jr. Inhibition of epidural scar formation after lumbar laminectomy in the rat. *Spine*. 20:564-570; discussion 579-580, 1995.
34. Hiraizumi, Y., E. E. Transfeldt, E. Fujimaki, and M. Nambu. Application of polyvinyl alcohol hydrogel membrane as anti-adhesive interposition after spinal surgery. *Spine*. 20:2272-2277, 1995.
35. Hoyland, J. A., A. J. Freemont, J. Denton, A. M. Thomas, J. J. McMillan, and M. I. Jayson. Retained surgical swab debris in post-laminectomy arachnoiditis and peridural fibrosis. *J Bone Joint Surg Br*. 70:659-662, 1988.
36. Jacobs, R. R., O. McClain, and J. Neff. Control of postlaminectomy scar formation: an experimental and clinical study. *Spine*. 5:223-229, 1980.
37. Kato, T., H. Haro, H. Komori, and K. Shinomiya. Evaluation of hyaluronic acid sheet for the prevention of postlaminectomy adhesions. *Spine J*. 5:479-488, 2005.
38. Keller, J. T., S. B. Dunsker, J. M. McWhorter, C. M. Ongkiko, M. C. Saunders, and F. H. Mayfield. The fate of autogenous grafts to the spinal dura. An experimental study. *J Neurosurg*. 49:412-418, 1978.
39. Key, J. A. and L. T. Ford. Experimental intervertebral-disc lesions. *J Bone Joint Surg Am*. 30A:621-630, 1948.
40. Kitano, T., J. E. Zerwekh, M. L. Edwards, Y. Usui, and M. D. Allen. Viscous carboxymethylcellulose in the prevention of epidural scar formation. *Spine*. 16:820-823, 1991.
41. Kiviluoto, O. Use of free fat transplants to prevent epidural scar formation. An experimental study. *Acta Orthop Scand Suppl*:3-75, 1976.
42. Kuivila, T. E., J. L. Berry, G. R. Bell, and A. D. Steffee. Heparinized materials for control of the formation of the laminectomy membrane in experimental laminectomies in dogs. *Clin Orthop Relat Res*:166-174, 1988.
43. Langenskiold, A. and M. Valle. Epidurally placed free fat grafts visualized by CT scanning 15-18 years after discectomy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 10:97-98, 1985.
44. LaRocca, H. and I. Macnab. The laminectomy membrane. Studies in its evolution, characteristics, effects and prophylaxis in dogs. *J Bone Joint Surg Br*. 56B:545-550, 1974.
45. Lawson, K. J., J. L. Malycky, J. L. Berry, and A. D. Steffee. Lamina repair and replacement to control laminectomy membrane formation in dogs. *Spine*. 16:S222-226, 1991.
46. Lee, C. K. and H. Alexander. Prevention of postlaminectomy scar formation. *Spine*. 9:305-312, 1984.
47. Lee, J. Y., W. Stenzel, H. Ebel, C. Wedekind, R. I. Ernestus, and N. Klug. Mitomycin C in preventing spinal epidural fibrosis in a laminectomy model in rats. *J Neurosurg*. 100:52-55, 2004.
48. Lee, J. Y., W. Stenzel, M. Lohr, H. Stutzer, R. I. Ernestus, and N. Klug. The role of mitomycin C in reducing recurrence of epidural fibrosis after repeated operation in a laminectomy model in rats. *J Neurosurg Spine*. 4:329-333, 2006.
49. Liu, L., Y. Song, H. Duan, Y. Ding, and B. Lu. [Experimental study on the polylactic acid glue in preventing epidural adhesion]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 19:48-51, 2005.

50. Liu, S., J. P. Boutrand, and M. Tadie. Use of a collagen-based sealant to prevent in vivo epidural adhesions in an adult rat laminectomy model. *J Neurosurg.* 94:61-67, 2001.
51. Liu, S. H., R. A. Al-Shaikh, V. Panossian, G. A. Finerman, and J. M. Lane. Estrogen affects the cellular metabolism of the anterior cruciate ligament. A potential explanation for female athletic injury. *Am J Sports Med.* 25:704-709, 1997.
52. Long, D. M. Free fat graft in laminectomy. *J Neurosurg.* 54:711, 1981.
53. Long, D. M., D. L. Filtzer, M. BenDebba, and N. H. Hendler. Clinical features of the failed-back syndrome. *J Neurosurg.* 69:61-71, 1988.
54. Lutze, M., R. Stendel, J. Vesper, and M. Brock. Periradicular therapy in lumbar radicular syndromes: methodology and results. *Acta Neurochir (Wien).* 139:719-724, 1997.
55. Martin-Ferrer, S. Failure of autologous fat grafts to prevent postoperative epidural fibrosis in surgery of the lumbar spine. *Neurosurgery.* 24:718-721, 1989.
56. Massie, J. B., A. L. Schimizzi, B. Huang, C. W. Kim, S. R. Garfin, and W. H. Akeson. Topical high molecular weight hyaluronan reduces radicular pain post laminectomy in a rat model. *Spine J.* 5:494-502, 2005.
57. Mayfield, F. H. Autologous fat transplants for the protection and repair of the spinal dura. *Clin Neurosurg.* 27:349-361, 1980.
58. Meyer, R. A., Jr., H. E. Gruber, B. A. Howard, O. B. Tabor, Jr., T. Murakami, T. C. Kwiatkowski, J. M. Wozney, and E. N. Hanley, Jr. Safety of recombinant human bone morphogenetic protein-2 after spinal laminectomy in the dog. *Spine.* 24:747-754, 1999.
59. Mikawa, Y., H. Hamagami, J. Shikata, S. Higashi, T. Yamamuro, S. H. Hyon, and Y. Ikada. An experimental study on prevention of postlaminectomy scar formation by the use of new materials. *Spine.* 11:843-846, 1986.
60. Nussbaum, C. E., J. V. McDonald, and R. B. Baggs. Use of Vicryl (polyglactin 910) mesh to limit epidural scar formation after laminectomy. *Neurosurgery.* 26:649-654, 1990.
61. Petrie, J. L. and J. S. Ross. Use of ADCON-L to inhibit postoperative peridural fibrosis and related symptoms following lumbar disc surgery: a preliminary report. *Eur Spine J.* 5 Suppl 1:S10-17, 1996.
62. Pospiech, J., F. Pajonk, and D. Stolke. Epidural scar tissue formation after spinal surgery: an experimental study. *Eur Spine J.* 4:213-219, 1995.
63. Quist, J. J., W. J. Dhert, B. P. Meij, W. J. Visser, F. C. Oner, H. A. Hazewinkel, and A. J. Verbout. The prevention of peridural adhesions. A comparative long-term histomorphometric study using a biodegradable barrier and a fat graft. *J Bone Joint Surg Br.* 80:520-526, 1998.
64. Robertson, J. T. Role of peridural fibrosis in the failed back: a review. *Eur Spine J.* 5 Suppl 1:S2-6, 1996.
65. Robertson, J. T., K. Maier, R. W. Anderson, J. L. Mule, and E. A. Palatinsky. Prevention of epidural fibrosis with ADCON-L in presence of a durotomy during lumbar disc surgery: experiences with a pre-clinical model. *Neurol Res.* 21 Suppl 1:S61-66, 1999.

66. Robertson, J. T., A. L. Meric, F. C. Dohan, Jr., J. B. Schweitzer, J. R. Wujek, and S. Ahmad. The reduction of postlaminectomy peridural fibrosis in rabbits by a carbohydrate polymer. *J Neurosurg.* 79:89-95, 1993.
67. Ross, J. S., T. J. Masaryk, M. Schrader, A. Gentili, H. Bohlman, and M. T. Modic. MR imaging of the postoperative lumbar spine: assessment with gadopentetate dimeglumine. *AJNR Am J Neuroradiol.* 11:771-776, 1990.
68. Ross, J. S., N. Obuchowski, and R. Zepp. The postoperative lumbar spine: evaluation of epidural scar over a 1-year period. *AJNR Am J Neuroradiol.* 19:183-186, 1998.
69. Samy Abdou, M. and R. W. Hardy, Jr. Epidural fibrosis and the failed back surgery syndrome: history and physical findings. *Neurol Res.* 21 Suppl 1:S5-8, 1999.
70. Schimizzi, A. L., J. B. Massie, M. Murphy, A. Perry, C. W. Kim, S. R. Garfin, and W. H. Akeson. High-molecular-weight hyaluronan inhibits macrophage proliferation and cytokine release in the early wound of a preclinical postlaminectomy rat model. *Spine J.* 6:550-556, 2006.
71. Seibel, R. M., A. Melzer, A. Schmidt, and J. Plabetamann. Computed Tomography- and Magnetic Resonance Imaging: Guided Microtherapy. *Semin Laparosc Surg.* 4:61-73, 1997.
72. Sen, O., A. Gokcel, O. Kizilkilic, B. Erdogan, M. V. Aydin, N. Sezgin, O. Yalcin, H. Caner, and N. Altinors. The relation between serum levels of osteoprotegerin and postoperative epidural fibrosis in patients who underwent surgery for lumbar disc herniation. *Neurol Res.* 27:452-455, 2005.
73. Seneviratne, A., E. Attia, R. J. Williams, S. A. Rodeo, and J. A. Hannafin. The effect of estrogen on ovine anterior cruciate ligament fibroblasts: cell proliferation and collagen synthesis. *Am J Sports Med.* 32:1613-1618, 2004.
74. Shih, H. N., J. F. Fang, J. H. Chen, C. L. Yang, Y. H. Chen, T. H. Sung, and L. Y. Shih. Reduction in experimental peridural adhesion with the use of a crosslinked hyaluronate/collagen membrane. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 71:421-428, 2004.
75. Songer, M. N., W. Rauschnig, E. W. Carson, and S. M. Pandit. Analysis of peridural scar formation and its prevention after lumbar laminotomy and discectomy in dogs. *Spine.* 20:571-580; discussion 579-580, 1995.
76. Topsakal, C., N. Akpolat, F. S. Erol, M. F. Ozveren, I. Akdemir, M. Kaplan, M. Tiftikci, and N. Kilic. Seprafilm superior to Gore-Tex in the prevention of peridural fibrosis. *J Neurosurg.* 101:295-302, 2004.
77. Van Goethem, J. W., E. Van de Kelft, I. G. Biltjes, B. A. van Hasselt, L. van den Hauwe, P. M. Parizel, and A. M. De Schepper. MRI after successful lumbar discectomy. *Neuroradiology.* 38 Suppl 1:S90-96, 1996.
78. Vaquero, J., A. Arias, S. Oya, R. Martinez, and M. Zurita. Effect of fibrin glue on postlaminectomy scar formation. *Acta Neurochir (Wien).* 120:159-163, 1993.
79. Weisz, G. M. and A. Gal. Long-term survival of a free fat graft in the spinal canal. A 40-month postlaminectomy case report. *Clin Orthop Relat Res:*204-206, 1986.
80. Wentorf, F. A., K. Sudoh, C. Moses, E. A. Arendt, and C. S. Carlson. The effects of estrogen on material and mechanical properties of the intra- and extra-articular knee structures. *Am J Sports Med.* 34:1948-1952, 2006.

81. Wujek, J. R., S. Ahmad, A. Harel, K. H. Maier, D. Roufa, and J. Silver. A carbohydrate polymer that effectively prevents epidural fibrosis at laminectomy sites in the rat. *Exp Neurol*. 114:237-245, 1991.
82. Yildiz, K. H., F. Gezen, M. Is, S. Cukur, and M. Dosoglu. Mitomycin C, 5-fluorouracil, and cyclosporin A prevent epidural fibrosis in an experimental laminectomy model. *Eur Spine J*. 16:1525-1530, 2007.
83. Yong-Hing, K., J. Reilly, V. de Korompay, and W. H. Kirkaldy-Willis. Prevention of nerve root adhesions after laminectomy. *Spine*. 5:59-64, 1980.
84. Yu, W. D., V. Panossian, J. D. Hatch, S. H. Liu, and G. A. Finerman. Combined effects of estrogen and progesterone on the anterior cruciate ligament. *Clin Orthop Relat Res*:268-281, 2001.