

## Bel Cerrahisi Sonrası Peridural Fibrozis'in Önlenmesinde Adcon-L'nin Etkinliği

### The Effectiveness of ADCON-L in Preventing Peridural Fibrosis After The Spinal Surgery

SUAT BOYACI, AHMET BEKAR, HASAN KOCAELİ, MUAMMER DOYGUN,  
ŞAHSİNE TOLUNAY

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji (SB, AB, HK, MD) ve Patoloji (ŞT)  
Anabilim Dalları, Bursa

Geliş Tarihi: 3.3.2000 ⇔ Kabul Tarihi: 24.4.2000

**Özet:** Cerrahi girişime rağmen geçmeyen bel ağrısının en önemli etkeni olarak görülen peridural fibrozisin önlenmesi amacı ile, pek çok biyolojik ve biyolojik olmayan materyeller denenmiştir. Bir karbonidrat polimeri olan ADCON-L'nin etkinliği sıçanlarda oluşturulan laminatomi, annular fenestrasyon modelinde araştırılmıştır. Kontrol grubunda (Grup:1) (n:15); laminatomi ve annular fenestrasyon, Deney grubu'nda (Grup:2) (n:15) ise; laminatomi, annular fenestrasyon yapıldı ve ADCON-L uygulandı. Dört hafta sonra denekler sakrifiye edilerek vertebral kolon çıkarıldı ve dekalsifiye edildi. Disk mesafesinden geçen 5 kesit; skar dokusu miktarı, inflamasyon, enfeksiyon, yabancı cisim reaksiyonu, ADCON-L rezorpsiyonu ve sinirlerdeki histopatolojik değişiklikler açısından incelendi. Oluşan skar dokusunun numerik değerlendirmesi için preparatların resimleri çekildi. Tekal kesenin ortası merkez alınarak vertebral kanal dört eşit parçaya bölündü ve her bir parçadaki skar dokusu yüzde olarak değerlendirildi ve puan verildi. ADCON-L'nin, kullanılan grupta peridural skar dokusu oluşumunu anlamlı derecede azalttığı ( $p<0.001$ ), dördüncü haftanın sonunda rezorbe olduğu ve yara iyileşmesine olumsuz etkisi olmadığı gözlenmiştir. Adcon-L kullanılmayan grupta ise: oluşan skar dokusunun sinire ve duraya yapışıklık gösterdiği ve normal anatomik yapıyı tümüyle değiştirdiği saptanmıştır. Sonuç, Adcon-L; deneysel olarak spinal cerrahi sonrası peridural fibrozis oluşumunu anlamlı derecede azaltmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** ADCON-L, annular fenestrasyon, başarısız bel cerrahisi, laminatomi, peridural fibrozis, sıçan.

**Abstract:** The most frequent cause of radicular pain unrelieved with surgery seems to be peridural fibrosis and many biological and non-biological materials used to prevent this. The effect of ADCON-L a polymer of carbohydrate is examined on annular fenestration model and laminotomy on rats. In the control group, laminotomy and annular fenestration and in the experimental group laminotomy, annular fenestration and ADCON-L administration were performed. Four weeks later vertebral column was excised and decalcified by sacrificing the rats. Five sections were examined according to the amount of scar tissue, peridural scar formation, dural adhesions, infections, foreign body reactions, the absorption of ADCON-L and the histopathological changes of the nerves. Tissue photographs were taken for the numerical evaluation of the peridural fibrosis. By centralizing the thecal sac, vertebral canal was divided into four equal parts and the scar tissue was evaluated by percentage. The ADCON-L decreased the scar formation with statistically importance and absorbed at the end of the fourth week with no negative effect on wound healing. At the control group the scar tissue showed adherence to the nerve and dura and changed the whole normal anatomic structure ( $p<0.001$ ). Consequently, ADCON-L administration decreases the post surgical dural adhesions and peridural fibrosis experimentally.

**Key Words:** ADCON-L, annular fenestration, failed back syndrome, laminotomy, peridural fibrosis, rat.

## GİRİŞ

Başarısız bel cerrahisi sendromu (BBCS) terimi; cerrahi girişime rağmen devam eden bel ve/veya bacak ağrılı hastaların tanımı için kullanılmaktadır (10,16,31,34,38). En önemli nedenler olarak: lateral reses sendromu, spinal stenoz, adheziv araknoidit, rekürren disk hernisi, peridural fibrozis, spinal instabilite, sinir kökü yaralanması, kronik mekanik ağrı, psödoartrozis, yabancı cisim, yanlış mesafe ve taraf seçimi sayılabilir (4,12,16,25,30,38,44).

Hastaların büyük bir kısmında başlangıçtaki ağrının geçmesinden haftalar veya aylar sonra, belirtiler tekrar gelişebilirler. Belirtilerin büyük bir kısmı, rekürren disk herniyasyonu veya operasyon sonrası oluşan peridural skar dokusunun teşekkülüne bağlıdır (4,25,44,45,49). Bu da etkilenen hastalarda tekrarlayan reoperasyonlara neden olmaktadır (29,37,38). Klinik olarak peridural fibrozis oluşumunun önlenmesi amacıyla en çok kullanılan, mesafeye serbest yağ greftleri konulmasıdır (7,27,28,32). Ancak değişik materyellerle yapılmış klinik ve deneysel araştırmalar içinde en olumlu sonuçlar ADCON-L ile yapılan çalışmalardır (18,43).

Çalışmamızın amacı, son yıllarda peridural skar dokusunun önlenmesi amacıyla geliştirilen, ancak klinik uygulamaya henüz tam olarak geçmemiş olan ADCON-L 'nin deney hayvanlarında spinal cerrahi sonrası oluşan peridural fibrozis dokusunu önlemedeki rolünü araştırmaktır.

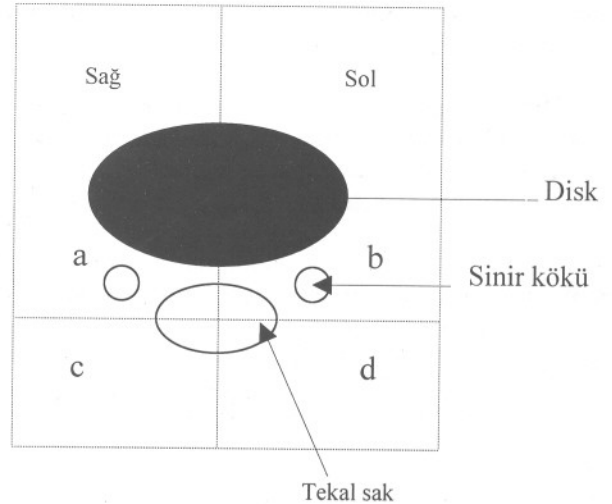
## MATERYEL VE METOD

Çalışmada ağırlıkları 400-500 gr. arasında değişen 15 adet, Sprague Dawley cinsi erişkin sıçan kullanıldı. Her sıçan kendisinin kontrol grubu olarak da planlandı. Sıçanlara, karşı taraflarda olacak şekilde ve arada bir sağlam mesafe bırakılarak, iki mesafe laminatomi ve diskektomi (annuler fenestrasyon) yapıldı ve mesafelerden birine rastgele ADCON-L (Antiadhesion Barrier Gel) konuldu.

Sıçanlar 12 saat aç bırakıldıktan sonra, intraperitoneal 30-40 mg/kg Tiopental Sodium (Pentotal Sodium Abbott, Italya) ile anestetize edildi. Takiben prone pozisyonda tespit edilerek operasyon sahası; povidone iodine scrub (MEDICA brush; %4 chlohexidine scrub, MEDICA BV, Hollanda) ile 10 dk. fırçalandı ve %10 povidone iodine solüsyonu (POVİOD; Saba, Türkiye) ile dezenfekte edildi. Sıçanlara operasyondan 30 dakika önce, profilaktik antibiyotik olarak tek doz 50 mg/kg seftriaksiyon intraperitoneal verildi.

L1 ve S1 arasına orta hat 3 cm'lik cilt insizyonunu ile cilt, ciltaltı ve torakolomber fasya açılarak bilateral lomber paravertebral adale disseksiyonu yapıldı. Mikroskop (Opmi 1, Carl Zeiss, Germany) altında X16 büyütme ile sakruma kadar dört seviye içeren vertebral kolon ortaya çıkarıldı. Kanamalar bipolar koter yardımıyla kontrol altına alınarak iyi bir hemostaz sağlandı. Otomatik ekartör yerleştirilerek L2-3 ve L4-5 mesafeleri tayin edildi. Mikrocerrahi teknikle, drill (Aesculap, Type GD 412) kullanılarak dikkatli bir şekilde her iki mesafeye bilateral laminatomi yapıldı ve mikrodisektörle ligamentum flavum kaldırılarak eksizye edildi. Sinir kökü ortaya çıkarıldı. Laminatomi yapılan mesafeler tablo 1'de verilmiştir. Operasyon sahası serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra, sinir kökü ekarte edilerek disk mesafeleri saptandı. Takiben 18 numara anjiyotet ile annulus fibroziste tam kat bir defekt oluşturulup, disk mesafesi kısmen boşaltıldı. Dural sak ve sinir kökleri korunarak nörolojik defisit oluşmaması sağlandı (Şekil 1). Zarf çekme metodu ile hangi mesafelere ADCON-L uygulanacağı belirlendikten sonra, ADCON-L; tüm laminatomi alanını, sinir kökünü alt ve üstten saracak şekilde konuldu. Mesafeler spinöz çıkıntılara ipek sütürler konularak işaretlendi ve katlar 4/0 ipekle kapatıldı.

Sıçanlar 4 hafta yaşatıldıktan sonra, intraperitoneal yüksek doz (75-100 mg/kg) Tiopental Sodium (Pentotal Sodium Abbott, Italya) verilerek sakrifiye edildi. Vertebral kolon laminatomi ve diskektomi sahalarını içine alacak şekilde blok olarak çıkartıldı. Doku 2 gün süreyle %10 formik asit solüsyonunda (DECAL, 1/2 %10 formik asit + 1/2



Şekil 1: Mesafenin 4 eşit parçaya bölünmesi

Tablo 1: Opere edilen mesafeler.

Mesafe	Denek sayısı	Mesafe	Denek sayısı
Sağ L2-3 (Adcon-L)	8	Sağ L2-3 (Kontrol)	5
Sağ L4-5 (Adcon-L)	-	Sağ L4-5 (Kontrol)	2
Sol L2-3 (Adcon-L)	2	Sol L2-3 (Kontrol)	-
Sol L4-5 (Adcon-L)	5	Sol L4-5 (Kontrol)	8
Toplam	15		15

%8 HCl) dekalsifiye edildi. Dekalsifikasyon işlemini takiben rutin 5-6m (mikron) preparatlar hazırlandı.

Histopatolojik inceleme; disk mesafelerinden alınan 5 kesit (3'ü hemotoksilen eosin (H&E) ile ve 2'si Masson Trichrome (MT) ile boyandı) üzerinde yapıldı. Preparatlar; skar dokusu miktarı, inflamasyon, enfeksiyon, yabancı cisim reaksiyonu, ADCON-L'nin rezorbsiyonu ve sinirlerdeki histopatolojik değişiklikler açısından bir nöropatolog tarafından değerlendirildi.

Skar dokusunun nümerik olarak değerlendirilebilmesi amacıyla; preparatların resimleri çekildi. Tekal kesenin ortası merkez alınarak vertebral kanal 4 eşit parçaya bölündü (Şekil 2) ve her bir parçadaki skar dokusu yüzde olarak değerlendirilerek puanlandı (Tablo 2). Her iki grubun istatistiksel değerlendirmesi Mann-Whitney Testi ile yapıldı.

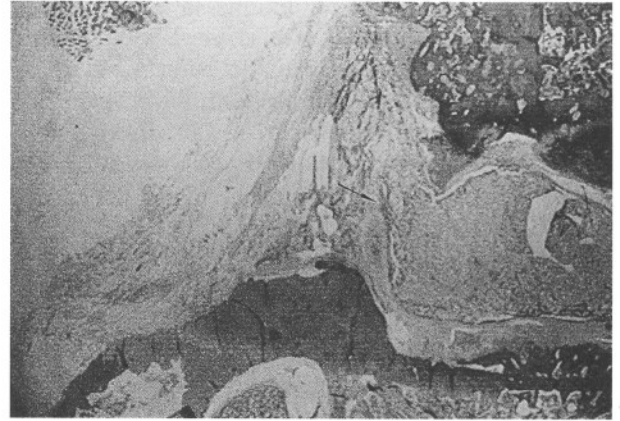
## SONUÇLAR

Deneklerin hiçbirinde, yaşatıldıkları 4 hafta boyunca ve sakrifiye edildikten sonra yapılan makroskopik incelemede, cilt, ciltaltı ve laminotomi sahasında enfeksiyon gözlenmedi.

Histolojik incelemede; kontrol grubunu oluşturan deneklerin tümünde laminotomi alanında, spinal kanala ilerleyerek duraya yapışan belirgin skar dokusu saptandı (Şekil 2). Skar dokusu, paraspinal

Tablo 2: Skar dokusu miktarının yüzdelerle puanlama şekli

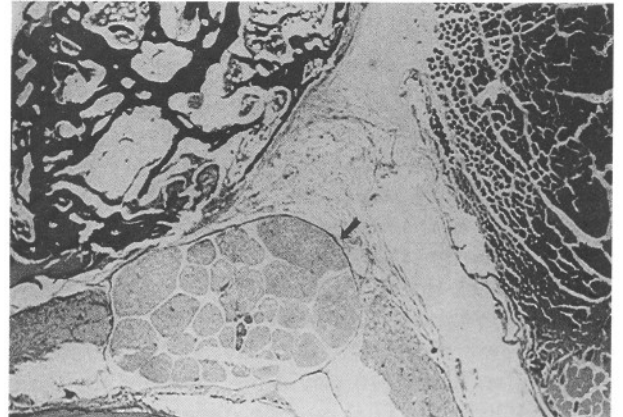
Puan	Skar dokusu miktarı
0	Hiç skar yok veya minimal skar var.
1	> % 0 ve = % 25
2	> % 25 ve = % 50
3	> % 50 ve = % 75
4	> % 75



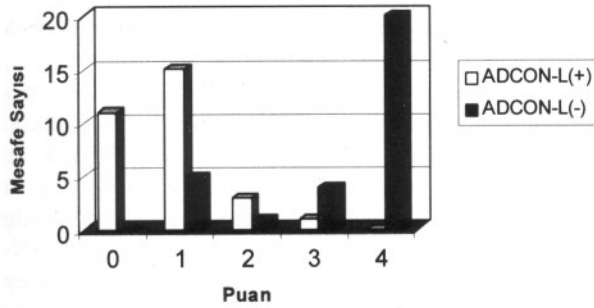
Şekil 2: ADCON-L konulmayan mesafede, epidural bölgede duraya yapışmış belirgin skar dokusu görülüyor

adalelerin altından duraya doğru uzanım gösteriyordu. Seviyelerin hemen tümünde, duraya yapışık fibroblast proliferasyonu ve ileri evrede kollajen liflere dönüşen skar dokusu izlendi.

ADCON-L kullanılan mesafelerin kesitlerinde ise; medulla spinalis çevresindeki dura ile, çevre adale tabakası ve sinir kökleri arasında boşluklar gözlemlendi.



Şekil 3: ADCON-L konulan mesafede, Epidural bölgede ve sinir kökü çevresinde skar dokusu olmadığı görülüyor. H&amp;E x25



Şekil 4: ADCON-L konulan ve konulmayan mesafelerin puanlanmalarının karşılaştırmalı grafiği

(Şekil 3). Bu boşluklarda yer yer dura ve çevre dokuya uzanan az miktarda fibroblast proliferasyonu ile oluşan demetler vardı. Bütün deneklerde ADCON L'nin tam olarak rezorbe olduğu görüldü. Yara iyileşmesini etkileyecek herhangi bir yabancı cisim reaksiyonu ile karşılaşılmadı.

Her iki deney grubunda elde edilen numerik değerlendirme sonuçları karşılaştırıldığında; ADCON L kullanılan grupta peridural skar dokusunun belirgin olarak daha az olduğu görüldü ( $p < 0.001$ ) (Şekil 4). Gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında skatris dokusu miktarı açısından fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ). İki grubun aynı alanları aralarında karşılaştırıldığında ise, sonuç anlamlı idi ( $p < 0.001$ ),

## TARTIŞMA

BBCS, önemli oranda iş gücü ve maddi kayıplara yol açmasının yanısıra, reoperasyonları gündeme getirmektedir (%3.3-18) (10,11,15,29,47,48,50). Reoperasyon sayısının artması; skar dokusunun anatomiyi değiştirmesi ve yapışıklık oluşturması nedeniyle önemli cerrahi komplikasyonlara yol açması yanısıra, yeni skar dokusu oluşmasına da neden olarak, iyileşme şansını düşürecektir (4,9,10,11,16,19,29,49).

Operasyon bölgesinde iyileşme sürecinin doğal bir sonucu olarak ortaya çıkan peridural skar dokusu, en sık neden olarak suçlanmaktadır (19,45,49,55). Skar dokusunun ağrı etyolojisindeki yeri kesin olarak belli olmamakla birlikte, yoğun fibrotik dokunun çevre anatomik yapılara yapıştığı, bası yaptığı ve sinir kökünün hareketlerini sınırlayıp tekrarlayan herniyasyonlara ve darlığa duyarlılığını artırıp,

nöronal atrofi ve aksonal dejenerasyona sebep olduğu bildirilmiştir (6,11,26,45). Çalışmamızda da yoğun skar dokusu olan kesitlerde, skar dokusunun duraya yapışarak durayı ve sinir dokularını çektiği, sinir dokusunu sararak normal anatomik yapıyı bozduğu gözlenmiştir.

Peridural skar dokusunun patogenezinde ise, bir çok neden bildirilmiştir. Diskektomi sırasında ortaya çıkan posterior longitudinal ligamentteki yırtığın tamiri sırasında oluşabilir. Anteriorda kalan defektli nukleus pulpozus, araknoid ve epidural mesafelerde belirgin enflamatuvar reaksiyona yol açmaktadır (20,23). İnsan intervertebral diskinde nukleus pulpozus yüksek oranda fosfolipaz A2 içermektedir. Yapılan çalışmalar fosfolipoz A2'nin hücre membranı üzerine direkt inflamatuvar etkisinin yanında, arasıdonik asit metabolizmasını da etkileyerek prostaglandinler, prostanoidler, lökotrienler, trombosit aktive edici faktör ve lizofosfolipidler gibi enflamatuvar ara maddelerin açığa çıkmasına neden olduğunu göstermiştir (17,22,34,39,41,46). Ayrıca deneysel çalışmalarda; lomber laminektomi sonrası ilk 2 gün içinde geniş bir hematoma ortaya çıktığı, ikinci haftada fibrozisin başladığı ve dördüncü haftada belirginleştiği gösterilmiştir (5,19).

Laminektomi sonrası oluşan skar dokusunun değerlendirildiği deneysel çalışmaların çoğunda, fibrozisin posterior spinal kaslardan kaynaklandığı düşünüldüğünden, diskektomi uygulanmamıştır (1,25,30,49). Oysa annuler fenestrasyon sonucu ekstrüde olan ve peridural mesafeye çıkan nukleus pulposusun, inflamatojenik ve immunojenik kapasitesi ve mikrovasküler değişikliklere sebep olabilmesi sebebiyle modelimize annular fenestrasyon da eklenmiştir.

Çalışmamızda; kontrol seviyelerinde yoğun olarak görülen skar dokusunun, paraspinöz kasların altında oluşan skar dokusunun bir uzantısı şeklinde olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu laminatomi veya laminektomi alanına konularak bariyer oluşturacak bir maddenin, skarın ilerlemesine engel olabileceği şeklinde yorumlanmaktadır (33,36). Barbera ve ark, köpeklerde yaptıkları çalışmalarda, bu amaçla solid bir bariyerin gerekli olduğunu bildirmişlerdir (3). Ancak daha sonraki çalışmalarda; bu amaçla kullanılan membranların, kenarlarında olan açıklık nedeniyle skar dokusunun duraya yapışmasını tam olarak engelleyemediği gösterilmiştir (30). Ayrıca sert materyellerin kullanılmasındaki potansiyel tehlike, greftin tam yerine oturmaması durumunda spinal kanala doğru kayarak bası oluşturabilmesidir.



Skar dokusunun önlenmesi amacıyla; jelatin sünger, yapıştırıcı bantlar, silastik membran gibi biyolojik olmayan veya serbest yağ greftleri, ligamentum flavum, ligamentum nuchal ve hayvan kollajen lifleri gibi biyolojik materyeller kullanılarak yapılan çeşitli çalışmalarda biyolojik materyallerin fibrozisi önlemede etkin oldukları belirtilmiştir (3,7,14,25,37,40,42,52). En etkin materyelin yağ greftleri olduğu düşünülmektedir (2,8,21,27, 28,31,51). Ancak peridural skar dokusunun soruna olmaya devam etmesi yeni arayışları beraberinde getirmiştir(30,48). Frederickson ve ark.; astrositlerin oluşturulan hasara gliotik skar dokusu oluşturarak cevap verdiklerini ve bu gliotik skar dokusunun nöritlerin beyinde yayılmasına karşı bir bariyer oluşturduğunu, bu skarın bir komponenti olan proteoglikanların, nöritin yayılışını invitro olarak engellediğini tespit ederek, proteoglikan ve ilgili molleküllerin fibroblastlara karşı da bir bariyer görevi yapabileceği görüşünü savunmuşlardır (18). Robertson ve ark., tavşanlarda yaptıkları deneysel laminektomi modelinde, yarı sentetik bir karbonhidrat polimeri olan GT 1587'nin skar oluşumunu belirgin olarak azalttığını bulmuşlardır (43). Son yıllarda geliştirilen ve bir karbonhidrat polimeri olan ADCON-L'in peridural skar dokusunu önlemede oldukça etkin olduğu ve bunun klinik iyileşme ile orantılı olduğu bildirilmiştir (12,18,40,47).

Literatürde ADCON-L'in rezorbsiyon süresi 4 hafta olarak belirtilmiştir (4,10). Bizim çalışma planımızda da süre 4 hafta olarak belirlenmiştir. Histolojik kesitlerinin hiçbirinde ADCON-L artığına rastlanmaması, bu fikri desteklemiştir.

ADCON-L jel formu sayesinde kolayca enjekte edilebilir olması sebebiyle, hem paraspinöz adalelerden, hem de anteriordan disk tarafından durayı sarar. Çalışmamızda; ADCON-L 'nin kullanıldığı hiçbir seviyede, duranın yapışıklık sebebiyle çekildiğini ve %25-50 skar görülen bir seviye hariç hiçbirinde, sinir kökünün belirgin bir skar dokusu ile sarıldığı gözlenmemiştir. Bu gözlem, ADCON-L ile daha önceden yapılan çalışmalardaki peridural skar dokusu ile ilgili bulgularla benzerlik göstermektedir (53). Deney grubumuzda 1 denekte %25-50 skar görülmesi ve aynı sıçanın kontrol olarak kullanılan karşı taraftaki mesafesinde de çok yoğun skar görülmesi, kişisel faktörlerinde olabileceğini akla getirmektedir. Bu durumun bireyin yara yeri iyileşme süreci, dokunun travmatize edilme derecesi, kanama kontrolü, enfeksiyon, yabancı cisim gibi değişik nedenlere bağlı olabileceği bilinmektedir

(4,19,24,26,54).

ADCON L ilgili yapılan az sayıda klinik çalışma vardır. De Tribolet ve ark. ADCON-L kullandıkları, 3 ve 6 hafta sonra tekrarlayan disk herniyasyonu sebebiyle opere etmek zorunda kaldıkları 2 hastada, dural kese, sinir kökü ve çevreleyen kemik ve ligamanlar arasında yapışıklık olmadığını bildirmişlerdir (12). Robertson ve ark., köpeklerde hemilaminektomi ve fenestrasyon sonrası ADCON-L uygulamışlar ve 8. haftanın sonunda deney grubunda kontrol grubuna göre peridural skar dokusunun anlamlı ölçüde azaldığını göstermişlerdir (44). Petric ve Ross, klinik uygulamada deney grubunda peridural skar dokusunda %23 azalma ve tedavinin sağladığı faydada %50 artış saptamışlardır (40). Bu deneysel ve klinik sonuçlara rağmen henüz klinik uygulamaya rutin olarak girmemiştir.

Sonuç olarak; ADCON-L 'nin deneysel spinal cerrahi sonrası gelişen peridural skar dokusunun önlenmesinde, etkin bir madde olduğu ve kullanımına bağlı yara iyileşmesini etkileyecek bir yan etki görülmediği, 4. haftanın sonunda rezorbe olarak peridural fibrozis oluşumunda belirgin bir azalma sağladığı, normal anatomik yapıyı değiştirmedeği ve daha az yapışıklık oluşturması nedeniyle, reoperasyonun daha rahat ve güvenli yapılabileceği sonucuna varılmıştır.

**Yazışma Adresi:** Ahmet Bekar  
Uludağ Üniversitesi  
Nöroşirürji ABD,  
16059, Görükle, Bursa  
Tel: (224)4428081  
Faks: (224)4428034

## KAYNAKLAR

1. Abitbol JJ, Lincoln TL, Lind BL, Amiel D, Ing D, Akeson WH, Garfin SR: Preventing postlaminectomy adhesion: A new experimental model. Spine 19(16):1809-1814, 1994
2. Abitbol JJ: Point of view. Spine 20(5):579-580, 1995
3. Barbera J, Gonzales J, Esquerdo J, Broseta J, Barcai-Salorio JL: Prophylaxis of the laminectomy membrane. An experimental study in dogs. J Neurosurg 49:419-424, 1978
4. Benoist M, Ficat C, Baraf P, Cauchoix J: Postoperative lumbar epiduro-arachnoiditis. Spine 5(5):432-436,1980
5. Boden SD, Davis DO, Dina TS, Parker CP, O'Malley S, Sunner JL, Wiesel SW: Contrast-enhanced MR imaging performed after successful lumbar disc surgery: Prospective study. Radiology 182(1):59-64, 1992
6. Brodsky AE: Post-laminectomy and post-fusion

- stenosis of the lumbar spine. Clin Ortho Rel Res 115:130-138,1976
7. Bryant MS, Bremer AM, Nguuyen TQ: Autogeneic fat transplant in the epidural space in routine lumbar spine surgery. Neurosurgery 13:367-370,1983
  8. Cabezudo JM, Lopez A, Bacci F: Symptomatic compression by a free fat transplant after hemilaminectomy. Case report. J Neurosurg. 63:633-635,1985
  9. Carroll SE, Wiesel SW: Neurologic complications and lumbar laminectomy. Clin Ortho Rel Res 284:14-23, 1992
  10. Cauchoix J, Ficat C, Girard B: Repeat surgery after disc excision. Spine 3(3):256-259, 1978
  11. Davis RA: A long-term outcome analysis of 984 surgically treated herniated lumbar discs. J Neurosurg. 80:415-421, 1994
  12. De Tribolet N, Robertson JT: Lack of postdiscectomy adhesions following application of ADCON-L. A case report. Eu Spine J 5(Suppl 1): 18-20, 1996
  13. Difazio FA, Nichols JB, Pope MH, Frymoyer JW: The use of expanded polytetrafluoroethylene as an interpositional membrane after lumbar laminectomy. Spine 20(9): 986-991, 1995
  14. Dubin LM, Quencer RM, Green BA: A mimicer of a postoperative spinal mass: Gelfoam in a laminectomy site. AJNR 9:217-218, 1988
  15. Dvorak J, Gauchat MH, Valach L: The outcome of surgery for lumbar disc herniation. I: A4-17 years' follow-up with emphasis on somatic aspect. Spine 13(12):1418-1422, 1988
  16. Fager C, Feidberg SR: Analysis of failures and poor results of lumbar spine surgery. Spine5(1):87-94, 1980
  17. Franson RC, Saal JS, Saal JA: Human disc phospholipase A2 is inflammatory. Spine 17:129-132, 1992
  18. Frederickson RCA: Adcon-L: A review of its development, mechanism of action, and preclinical data. Eur Spine J 5(1):7-9,1996
  19. Fritsch EW, Heisen J, Rupp S: The failed Back Surgery Syndrome reasons, intraoperative findings, and long-term results: A report of 182, operative treatments. Spine 21(5):626-633, 1996
  20. Gertzbein SD, Tait JH, Devlin SR: The stimulation of lymphocytes by Nucleus pulposus in patients with degenerative disc disease of the lumbar spine. Clin Ortho Rel Res 123: 149-154, 1977
  21. Gill GG, Sakovich L, Thompson E: Pedicle fat grafts for the prevention of scar formation after laminectomy. Spine 4(2):176-186, 1979
  22. Gronblad M, Virri J, Ronkko S, Kiviranta I, Vanharanta H, Seitsalo S, Rashbaum RF, Guyer RD: A controlled biochemical and immunohistochemical study of Human Synovial Type (Group II) Phospholipase A(2) and inflammatory cells in macroscopically normal, degenerated, and herniated human lumbar disc tissues. Spine 21(22):2531-2538, 1996
  23. Houghton VM, Nguyen CM, HO K-C: The etiology of focal spinal arachnoiditis: An experimental study. Spine 18(9): 1193-1198, 1993
  24. Hoyland JA, Freemont AJ, Denton J, Thomas AMC, McMillan JJ, Jayson MIV: Retained surgical swab debris in post-laminectomy arachnoiditis and peridural fibrosis. J Bone Joint Surg (Br)70-B:659-662, 1988
  25. Jacobs RR, McClain O, Neff J: Control of postlaminectomy scar formation. An experimental and clinical study. Spine 5: 223-229, 1980
  26. Jayson MIV: The role of vascular damage and fibrosis in the pathogenesis of nerve root damage. Clin Ortho Rel Res 279:40-48, 1992
  27. Keller JT, Dunsker SB, McWhorter JM: The fate of autogenous grats to the spinal dura. An experimental study. J Neurosurg 49: 412-418, 1978
  28. Langenskiöld A, Kiviluoto O: Prevention of Epidurale Scar Formation After Operations on the Lumbar Spine By Means of Free Fat Transplants. A preliminary report. Clin Ortho Rel Res 115: 92-95, 1976
  29. Law JD, Lehman RAW, Kirsch W: Reoperation after lumbar intervertebral disc surgery. J Neurosurg 48: 259-263, 1978
  30. Lee CK, Alexander H: Prevention of Postlaminectomy Scar Formation. Spine 9: 305-312, 1984
  31. Long DM, Filtzer DL, BenDebba M, Hendler NH: Clinical Features of Failed-Back Syndrome. J Neurosurg 69: 61-71, 1988
  32. Long DM: Free Fat Graft in Laminectomy. J Neurosurg 54: 711, 1981
  33. Martin-Ferrer S: Failure of Autologous Fat Grafts to Prevent Postoperative Epidurale Fibrosis in Surgery of the Lumbar Spine. Neurosurgery 24: 718-721, 1989
  34. McCarron RF, Wimpee MW, Hudkins PG, Laros GS: The inflamatory Effect of Nucleus Pulposus. A Possible Element in the Pathogenesis of Low-back Pain. Spine 12(8): 760-764, 1987
  35. McMillan M, Stauffer ES: The effect of omental pedicle graft transfer on spinal microcirculation and laminectomy meeeeembrane formation. Spine 16:176-180, 1991
  36. Nakano M, Matsui H, Miaki K, Tsuji H: Postlaminectomy adhesion of the cauda equina: Inhibitory effects of anti-inflammatory drugs on cauda equina adhesion in rats. Spine 23(3):298-304,1998
  37. Nausbaum CE, McDonald JV, Baggs RB: Use of (Polylactic 910) Mesh to Limit Epidural Scar Formation after Laminectomy. Neurosurgery 26(4): 649-654, 1990
  38. North RB, Campbell JN, James CS: Failed Back Surgery Syndrome:5-Year Follow-Up in 102 Patients Undergoing Repeated Operation. Neurosurgery 28(5): 685-691, 1991
  39. Pennington B, McCarron RF, Laros GS: Identification of IgG in the Canine Intervertebral Disc. Spine 13(8): 909-912, 1988
  40. Petrie JL, Ross JS: Use of ADCON®-L to inhibit post-operative fibrosis and related symptoms following lumbar disc surgery: A preliminary report. Eur Spine J(Suppl 1)5 : 10-17,1996
  41. Robertson JT, Huffmon GV III, Thomas LB, Leffler CW,

- Gunter BC, White RP: Prostaglandin Production After Experimental Discectomy. *Spine* 21(15): 1731-1736, 1996
42. Robertson JT, MERIC AL, Dohan FC, et al.: The reduction of postlaminectomy peridural fibrosis in rabbits by a carbohydrate polymer. *J Neurosurg* 79: 89-95, 1993
43. Robertson JT, Petrie JL, Frederickson RCA, De Tribolet N, Hardy R: ADCON-L Symposium. Round table discussion. *Eur Spine J* 5 (Suppl 1) : 26-28, 1996
44. Robertson JT: Role of epidural fibrosis in the failed back: A review. *Eur Spine J* 5 (Suppl 1): 2-6, 1996
45. Ross JS, Robertson JT, Fredericson RCA, Petrie JL: Association Between Peridural Scar and Recurrent Radicular Pain After Lumbar Discectomy: Magnetic Resonance Evaluation. *Neurosurgery* 38(4): 855-861, 1996
46. Saal JS, Franson RC, Dobrow R, Saal JA, White A.H, Goldthwaite N: High Level of Inflammatory Phospholipase A2 Activity in Lumbar Disc Herniations. *Spine* 15(7): 674-678, 1990
47. Schwicker D: Cost effectiveness of lumbar disc surgery and of a preventive treatment for peridural fibrosis. *Eu Spine J* 5 (Suppl 1): 21-25, 1996
48. Silvers HR: Microsurgical versus Standard Lumbar Discectomy. *Neurosurgery* 22(5): 837-841, 1988
49. Songer MN, Rauschnig W, Carson EW, Pandit SM: Analysis of Peridural Scar Formation and Its Prevention After Lumbar Laminotomy and Discectomy in Dogs. *Spine* 20(5): 571-578, 1995
50. Weir BKA, Jacobs GA: Reoperation rate following lumbar discectomy. *Spine* 5(4):366-370, 1980
51. Weisz GM, Gal A: Long term survival of a free fat graft in the spinal canal: A 40-month postlaminectomy case report. *Clin Ortho Rel Res* 205:204-206, 1986
52. Wellisz T: Clinical experience with the Medpor porous polyethylen implant. *Aesth Plast Surg* 17: 339-344, 1993
53. Wujek JR, Ahmad S, Harel A: A carbohydrate polymer that effectively prevents epidural fibrosis at laminectomy sites in the rat. *Exp Neurol* 114:237-245, 1991
54. Yamagami T, Matsui H, Tsuji H, Ichimura K, Sano A: Effects of Laminectomy and Retained Extradural Foreign Body on Cauda Equina Adhesion. *Spine* 18(13): 1774-1781, 1993
55. Yong-Hing K, Reilly J, De Korompay V, Kirkaldy-Willis WH: Prevention of Nerve Root Adhesions After Laminectomy. *Spine* 5: 59-64, 1980