

Lomber Diskopatilerde Ligamentum Flavumdaki Erken Histopatolojik Değişikliklerin İncelenmesi

Studies on Early Histopathological Changes in Ligamentum Flavum of Lumbar Discopathies

GÜLŞAH BADEMCİ, FUNDA BATAY, ESRA ERDEMLİ, AHMET ERDOĞAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı (G.B., F.B.,A.E.)

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı (E.E.), Ankara

Geliş Tarihi: 01.11.2000 ⇔ Kabul Tarihi: 11.12.2000

Özet: Artropatiye yol açan kristal depozit hastalığının sadece eklemleri değil spinal ligamanları da etkilediği bilinmektedir. Ligamentum flavum kalsifikasyonu sıklıkla, eklem mobilitesinin daha fazla olduğu servikal bölgede görülmekle birlikte, normal bireylerde ilerleyen yaşa paralel olarak lomber bölgede de ortaya çıkmaktadır. Lomber disk hernisi gibi predispozan faktör varlığında ise ligamentum flavum kalsifikasyonu erken yaşlara kayabilir. Bu çalışmada; 17si lomber disk hernisi olan 40 hastada ligamentum flavum kalsifikasyonu, bunun erken histopatolojik değişiklikleri, etyolojideki rolü ve klinikle bağlantısı; elektronmikroskopik incelemelerin ışığında değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kalsifikasyon, ligamentum flavum, lomber diskopati

Abstract: It is well known that crystal deposition disease which caused arthropathy is a condition that effect not only of the joints but also of the spinal ligaments. Although the calcification of the ligamenta flava frequently occurs in cervical region where the range of motion is greatest, it is also identified in lumbar region and increases with aging. The calcification of ligamenta flava can be associated with lumbar disc herniations such a predisposing factor even among young individuals. In this study, the early histopathologic findings of calcification of ligamenta flava were discussed ultrastructurally in 40 patients presenting 17 of them with lumbar disc herniation.

Key Words: Calcification, ligamenta flava, lumbar discopathy

GİRİŞ

Kalsiyum pirofosfat dihidrat kristalleri birikimi hastalığı, artiküler kartilajları ve snoviumu etkileyebildiği gibi ligamanları da etkiler. Servikal ve torakal bölgede spinal ligamanların kalsifikasyonu myelradikülopatiye yol açması nedeni ile önem taşımaktadır. Lomber bölgede ligamentum flavum (LF) kalsifikasyonu, nörolojik semptomatolojiye daha az neden olsa da kronik dönemde spinal stenoza yol

açması nedeni ile önem taşımaktadır.(7, 11) Lomber bölgede LF'da kalsiyum pirofosfat dihidrat kristallerinin depolanışı ilk olarak 1971 de Bywaters ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir.(8) Özellikle servikal bölgede nörolojik bası etkisine yol açan posterior ligaman kalsifikasyonunun MRI gibi yöntemlerle daha fazla tanı alabilmesi nedeni ile yeniden gündeme gelen ligaman kalsifikasyonunu ve bunun bizce prognostik önemi olan erken bulgularını lomber bölgede araştırdık. Bu çalışma Ankara

Üniversitesi Tıp fakültesi Nöroşirürji Anabilim dalında 1996-1997 yılları arasında disk hernisi ve disk hernisi dışı sebeplerle lomber bölgeden operasyon geçiren hastalardan alınan ligamentum flavum örneklerinin elektron mikroskopik incelemelerinin klinik durum ile bağlantılarını tartışmayı amaçlamaktadır.

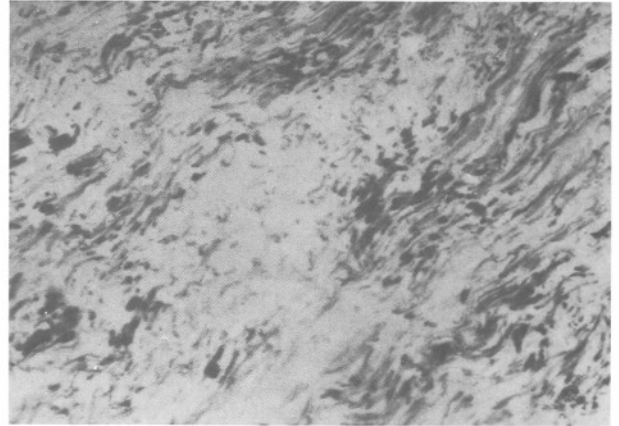
MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim dalında, 1996-1997 yılları arasında disk hernisi ve disk hernisi dışındaki nedenlerle lomber operasyon geçiren hastalardan seçilmiş 40 hasta dahil edildi. Bu hastalardan 17'si lomber disk hernisi, 4'ü lomber ridge, 4'ü spondiloz, 6'sı intramedüller lipom, 4'ü siringomyeli, 5'i tethered kord nedeni ile opere edilmişti. Sayılan son üç patoloji, diskopati dışı sebeplerden dolayı opere olan hasta grubu olarak sınıflandırıldı. Hastalardan en genci 30, en yaşlısı 68 yaşında idi. Yaş ortalaması 48 olarak hesaplandı. Hastaların 22'si kadın, 18'i erkekti. Cerrahi uygulama esnasında standart lomber açılım uygulanan hastalarda, laminektomiye takiben usulüne uygun olarak ve ligamentum flavuma fiziksel bası olmaksızın ligamentum flavum eksizyonu yapıldı. Örneklerden alınan LF biyopsileri %10 formalinle tespit edildi. Parafine gömülüp 6 mikrometre kalınlığında kesitler alındıktan sonra Hematoksilen-Eozin'le boyandı. Daha sonra da, elastik lifleri inceleyebilmek için aldehit fuksinle boyandı. Daha ileride planlanan elektron mikroskopi çalışmaları için alınan örnekler ise %2.5 glutaraldehitte tespit edilerek takip edildi. Bunlardan elde edilen yarı ince (1 mikrometre) kesitler ise Axioskop fotomikroskobunda incelenerek dökümanate edildi. Histolojik incelemeler esnasında hastaların yaş,

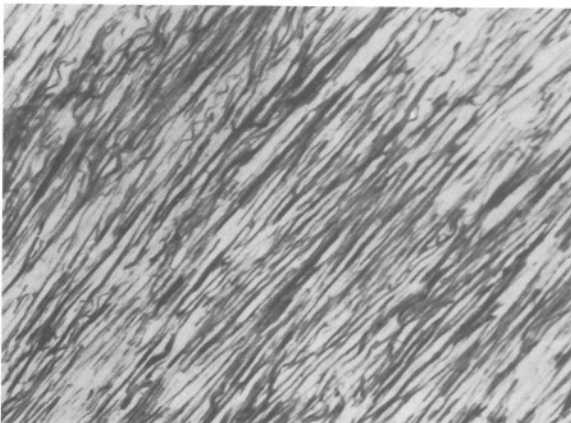
cins ve patolojileri konusunda histologlara bilgi verilmedi.

SONUÇLAR

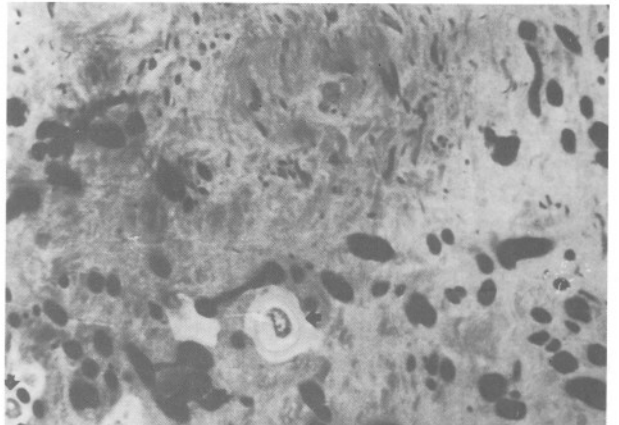
Operasyon esnasında alınan ligamentum flavum örneklerinin yapılan histolojik değerlendirmesinde diskopatisi olmayan hastalardan alınan LF kesitlerinde elastin liflerinin ince ve düzenli seyrettiği, arada ince kollajen liflerinin var olduğu izlendi (Şekil 1). Disk hernisi ve diskopati nedeni ile opere olan hastaların LF örneklerinde ise, hastaların yaşları ile doğru orantılı olarak ileri yaşlarda daha fazla olmak üzere elastin liflerde kalınlaşma, düzensizlik, artmış kollajen lifler ve özellikle ileri yaşlardaki hastalarda lifler arasında kondrositler ve kalsifikasyon belirtileri tespit edildi. İnflamasyon yoktu (Şekil 2-3).



Şekil 2: Diskopatili hastaya ait olan ligamentum flavum örneğinde artmış kollajen nedeniyle elastin liflerin gruplar halinde itildiği ve kalınlaştığı izlenmektedir (Aldehit fuksinX50).



Şekil 1: Kontrol grubu olarak alınan diskopatisi olmayan hastalara ait mikrografta elastin lifler sık ve düzenli olarak izleniyor (Aldehit fuksinX50).



Şekil 3: Diskopatili bir hastaya ait mikrografta kalın koyu boyanmış enine elastin lif kesitleri arasında kondrositler (siyah ok ile işaretli) izlenmektedir (toluidin mavisi- Azur II X 250).

TARTIŞMA

Ligamentum flavum (LF), sefalad laminanın inferior kenarı ve anteroinferior yüzünden kaudal laminanın süperior kenarı ve posterosuperior yüzüne uzanan sarı renkli ligamentöz bir yapıdır(9). Ligamanları, snovial yapıları ve artiküler kartilajı etkileyen kalsiyum pirofosfat dihidrat (CPPD) kristali birikimi, hareket genişliğinin daha fazla olduğu servikal bölgede sık görülmekle birlikte lomber bölgeyi de etkileyebilir. Bu birikim, literatürde pirofosfat artropati, kondrokalsinozis, psödogut adlarıyla da yer almıştır. Ligamentöz yapılarda CPPD birikiminin hemokromatozis, anormal glukoz metabolizması bozukluğu, hipofosfatazia, kronik renal yetmezlik gibi çeşitli metabolik bozukluklarla yakın ilişkisi gösterilmiştir(8). LF'da bu kristallerin birikiminin ise servikal spondilotik myelopati, lomber kanal stenozu, spondilotik spondilolistezis ve lomber disk hernileri ile ilişkisi olduğu düşünülmüştür(3). Ligamentum flavum kalsifikasyonundan ilk kez 1920'de Polgar bahsetmiştir(11). 1928'de ilk kez Werwath, meniskektomi geçiren hastalarda menisküs, hyalin kırkdak, eklem kapsülü ve ligamanlarda yaş artışına paralel olarak kalsifikasyon varlığını histolojik olarak göstermiştir(5). 1971'de Bywaters ve arkadaşları ilk kez lomber bölgede LF'da CPPD kristallerini tespit etmişlerdir(8). 1976'da Zitnan ve Sitaj servikal ve lomber disklerde kalsifikasyonla karakterize artiküler kondrokalsinozisi rapor etmiş ve artropatinin temelinde eklemlerin ve hyalin kartilajın CPPD ile infiltre olmasının yattığını belirtmişlerdir(8). Nagashima ve ark.tarafından yapılan bir çalışmada ise metabolik hastalık varlığının, yaşlı kadın dominansisinin ve hareket genişliğine olanak sağlayan servikal 5-6 mesafesinin, LF'da CPPD birikimi için uygun olduğu belirtilmiştir. CPPD birikimi, kalsifikasyon oluşuma katılan patolojik bir değişimdir. Özellikle servikal bölgede sıklıkla görülen kalsifikasyonlarda CPPD ile birlikte hidroksiapatit (HAP) kristallerinin depolanışı da görülebilir(3). LF'da CPPD ve HAP birikiminin etyolojisi ve patogenezi net değildir. Normalde pirofosfat ekstraselüler sıvıda mineralizasyonu kuvvetle inhibe eden bir madde iken daha önce bahsedilen sistemik metabolik faktörlerin veya travma gibi lokal faktörlerin etkisi ile interstisyumda sekonder olarak hidroksiapatitlerde artış olur ve bu bir kalsifikasyon çekirdeğini başlatır. 1963'de yapılan bir çalışmada kristal depozitlerin elastik liflerde değil interstisyumda olduğu ispatlanmıştır(8). Oluşan kalsifikasyon çekirdeği mikrotravmaların veya

bozuk metabolik faktörlerin süregen etkisi ile büyümeye genişlemeye ve çevrelerindeki elastik lifleri itmeye başlar. Kristal depozitlerin birikmesi bir yandan kollajen liflerinin yapımını stimüle ederken diğer yandan da kitle etkisi ile elastik liflerin birbirlerinden uzaklaşmasına, gerilmesine ve sonuçta da fragmantasyonuna yol açar(4,8). İlerleyen yaşla birlikte kollajen dokuda artış ve elastik liflerin su kaybederek fragmantasyonu bilinen bir gelişmedir(8). Mevcut bazı metabolik hastalıkların CPPD ve HAP birikimini hızlandırarak erken yaşlarda ligaman kalsifikasyonuna yol açtığı da bilinmektedir(6). Bu çalışmada, disk hernilerinde ve spondiloz gibi diskopatilerde kalsifikasyon sürecinin erken yaşlara kaydığı gösterilmiştir. Bu durum, disk herniasyonunun eklem kartilajı ve LF üzerine mekanik mikrotravmatik etkisi ile açıklanabilir. Kubota ve ark. 1984 de yaptıkları bir çalışmada travma, genetik yapı ve metabolik hastalıklarla kalsifikasyon ilişkisini ortaya koymuş ve bu streslerin kartilaginöz hücre proliferasyonunu arttırdığını ileri sürmüşlerdir(4). Elektron mikroskopisi (EM) düzeyinde posterior longitudinal ligamanda yapılan incelemelerde dizentegre hücrelerde matriks veziküller ve bunlardan tomurcuklanan kalsifiye yapılar EM düzeyinde ortaya konmuş ancak fragmente hücreler arasında kondrosit-kondroblast varlığı gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda disk hernisi nedeni ile opere olan hastalardan alınan LF örneklerinden bazılarında kalsifikasyonun erken bulgularından olan kondrosit-kondroblast varlığı gösterilebilmiştir. Bahsedilen matriks veziküllerin lizozomal aktiviteye sahip olduğu ve bazı yüzey özellikleri sayesinde kalsiyum bağladığı düşünülmektedir(2, 10). Bu teoriye göre travmatik etkenlerde lizozomal aktivite artmakta, böylece kollajen stimülasyonu ve elastin dejenerasyonu başlamakta ve proteoglikan kompozisyonunda değişim ve konsantrasyonunda artış olmaktadır. Bunun sonucunda da HAP ve CPPD çöküşü hızlanmakta ve kalsifikasyon başlamaktadır. LF'da normalde yaşla birlikte artış gösteren elastik lif dejenerasyonu, kollajen liflerde artış ve interstiyel matriks kalsifikasyonu, zeminde disk hernisi veya stenoz varlığında daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızdaki diskopati dışı nedenlerle opere olan hastalarda kalsifikasyonun çok ileri yaşlarda görülmesi ve bu fizyopatolojik olayın yaşla doğru orantı göstermesi de bunu desteklemektedir. Dejeneratif hastalıklar, LF'un lokalize anormal kalsifikasyonu için predispozan bir faktördür. Diğer yandan kalsifikasyon oluşum sürecinde izlenen elastik lif fragmantasyonu, kollajen liflerde artış ve özellikle artmış kondrosit ve

kondroblast varlığı kalsifikasyonun erken belirtileri olarak kabul edilir ve genç lomber disk hernili hastaların LF örneklerinde gözlenmesi anlamlıdır. Sonuç olarak, normalde yaşla birlikte artan elastik lif dejenerasyonu ve ligaman kalsifikasyonu, predispozan faktörü olan hastalarda erken yaşlara kaymaktadır. Lomber disk hernileri, bu anlamda predispozan faktör olarak kabul edilebilir. LF'da kalsifikasyonun erken belirtileri olan elastin dejenerasyonu ve kollajen hipertrofisi bu hastalarda erken yaşlarda görülebilir. Diğer yandan bu çalışmanın bir başka önemi tedavi konusunda ortaya çıkmaktadır. Membranöz yapıların CPPD depozit hastalığının yani psödogutun tedavisinde NSAID lerin, glukokortikoidlerin, artrosentezin ve kolşisinin yararı bilinmektedir(7). Buna göre lomber disk hernisi nedeni ile opere olan vakalarda kalsifikasyonun erken bulguları gösterilebilirse, postoperatif dönemde NSAID ilaçlara devam edilerek veya seçilmiş ve diğer sistemlerde de kondrokalsinozis bulguları gösteren vakalarda kolşisin kullanılarak kalsifikasyon ve bunun sebep olabileceği nörolojik semptomatoloji yavaşlatılabilir. Ayrıca, LF'da özellikle genç yaşlarda kalsifikasyon belirtilerini tespit etmekle, buna yol açabilecek gelişimsel, metabolik ve dejeneratif hastalıklar için araştırma yolu açılabilir.

Yazışma Adresi: Dr.Gülşah Bademci
Buketkent Mah. İller sitesi
35.Cad. 9.Blok No: 9
Çayyolu / Ankara
Fax: 0 312 309 43 40
e-mail: bademci70@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Alexander GM, Dieppe A, Doherty M, Scott G: Pyrophosphate arthropathy, a study of metabolic associations and laboratory data. *Annals of the Rheumatic Diseases*, x 41, 377-381, 1982
2. Anderson C: Vesicles associated with calcification in the matrix of epiphyseal cartilage. *The J of Cell Biology*, 41, 59-72, 1969
3. Hijioka A, Suzuki K, Nakamura T, Yokoyama M, Kanazawa Y: Light and electron microscopy of hydroxyapatite depositions in the ligamentum flavum. *Spine*, V 19, No. 23, 2626-2631, 1969
4. Kubota T, Sato K, Kawano H, Yamamoto S, Hirano A, Hashizume Y: Ultrastructure of early calcification in cervical ossification of the posterior longitudinal ligament. *J Neurosurg*, 61, 131-135, 1984
5. Mc Carty D, Hogan J, Gatter R, Grossman M: Studies on pathological calcification in human cartilage. *Bone and Joint Surgery*, 48-A, No:2, 1966
6. Mc Carty D, Kohn N, Faires J: The significance of calcium phosphate crystals in the synovial fluid of arthritic patient, The pseudogut syndrome. *Annals of Internal Medicine*, V 56, No:5, 1962
7. Markiewitz A, Boumphrey F, Bauer T, Bell G: Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease as a cause of lumbar canal stenosis. *Spine*, 21: 506-511, 1996
8. Nagashima C, Takahama M, Shibata T, Nakamura H, Okada K, Morita H, Kubo H: Calcium pyrophosphate dihydrate deposits in the cervical ligamenta flava causing myeloradiculopathy. *J Neurosurg*: V 60, 69-80, 1984
9. Olszewski A, Yaszemski M, White A: The anatomy of the human lumbar ligamentum flavum. *Spine*, 21: 2307-2312, 1996
10. Ono K, Yonenobu K, Miyamoto S, Okada K: *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 359: 18-26, 1996
11. Santiago F, Romero P, Machado E, Espona M: Calcification of lumbar ligamentum flavum and facet joints capsule. *Spine*, 22: 1730-1734, 1997