

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

**SPİNAL STENÖZ VE LOMBER DİSK HERNİLİ HASTALARDA
LİGAMENTUM FLAVUMDA BMP-2, VEGF VE D VİTAMİN
RESEPTÖR DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Bilal ERTUĞRUL**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Bekir AKGÜN**

**ELAZIĞ
2019**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Fatih Serhat EROL

Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı

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

Doç. Dr. Bekir AKGÜN

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

Prof. Dr. F. Serhat EROL 
Doç. Dr. Bekir AKGÜN 
..... 
.....
.....

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresinceengin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, bilimsel ve teknik olanaklarla donatılmış bir klinikte çalışma koşullarını sağlayan, desteğini her zaman yanımda hissettiğim, Fırat Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Fatih Serhat EROL’a,

İhtisas sürem boyunca her zaman destek ve teşvikleriyle eğitimime çok kıymetli katkıları bulunan ve yanında çalışmaktan gurur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Metin KAPLAN’a,

Her zaman, her konuda yardımlarını esirgemeyen, tecrübelerini paylaşan, mesleki bilgi ve becerilerden faydalandığım, bu tezin hazırlanmasında her aşamada emeği geçen değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Bekir AKGÜN’e,

Uzmanlık eğitimim süresince yine nöroşirürji pratiğindeki bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hocam Dr. Öğretim Üyesi Sait ÖZTÜRK’e,

Bir dönem birlikte çalıştığımız her zaman yardımını ve desteğini esirgemeyen Op. Dr.Ömer Batu HERGÜNSEL’e

Tezimde immunhistokimyasal analiz işlemlerinde emeği geçen Fırat Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Gökhan ARTAŞ’a

Birlikte geçirdiğimiz eğitim süresi boyunca gösterdikleri sevgi ve saygı için hekim arkadaşlarıma,

Kliniğimizde, polikliniğimizde ve ameliyathanemizde bizlerle sevgi, saygı ve özveri içinde çalışan hemşire, sekreter ve tüm diğer yardımcı personellerimize,

Hayatta bugün bulunduğum yere gelmemde büyük emeği olan, maddi manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen aileme ve bu zorlu yaşam koşullarında sevgisi ile hep yanımda olan, elimi hiç bırakmayan eşim Esra ERTUĞRUL’a ve hayatımın biricik anlamları olan oğlum Miran Eymen ve kızım Hivda’ya sonsuz teşekkürler.

ÖZET

Nöroşirurji pratiğinde disk hernisi ve spinal stenoz sık gözlenirler. Disk hernileri her yaşta görülebilen, intervertebral diskin fıtıklaşması sonucu klinik oluşturan, temelde aksiyel kompresyon ve dejenerasyona bağlı gelişebilen bir hastalıktır. Ligamentum flavumda (LF) histopatolojik değişiklikler beklenebilir. Spinal stenoz ise daha ileri yaşlarda karşılaşılan, LF'da elastik liflerin azalması, fibrozis oluşumu ve ossifikasyon gibi histopatolojik değişiklikler ile seyreden bir hastalıktır.

Kemik morfogenetik protein 2 (BMP-2) osteoblastlar ve osteositler tarafından sentezlenen, primer olarak kemikte bulunan, ossifikasyonda önemli rol alan bir proteindir. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) vücutta birçok farklı hücreden sentezlenir, angiogenezde rol alır. D vitamin reseptörü de (DVR) kemik ve kıkırdak dokularında esas olarak bulunan ve D vitaminin etkisini gösterebilmesi için gerekli olan reseptördür.

Çalışmamızda spinal stenoz ve lomber disk hernisi hastalarında, LF dokularında BMP-2, VEGF ve DVR düzeylerinde farklılıklar olup olmadığını değerlendirmeyi hedefledik. Lomber disk hernisi ve spinal stenoz nedeniyle cerrahi uyguladığımız toplam 50 hasta değerlendirildi. Ameliyatta hastaların ligamentum flavumları uygun olarak toplandı. Patoloji laboratuvarında BMP-2, VEGF ve DVR immün reaktivitelerinin yaygınlığı histopatolojik olarak değerlendirildi. Veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak analiz edildi.

BMP-2 düzeylerinin her iki hastalıkta da birbirine yakın düzeylerde olduğu tespit edildi. VEGF düzeylerinin spinal stenoz hastalarının LF dokularında istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. DVR düzeyleri ise spinal stenoz hastalarında anlamlı olarak daha düşüktü.

Sonuç olarak, lomber disk hernisi ve spinal stenozda LF'da dejeneratif değişiklikler gelişmektedir. Spinal stenozda, lomber disk hernisine göre LF'da VEGF düzeylerinin daha fazla yükselmesi, DVR düzeylerinin ise belirgin olarak azalması hastalıktaki dejeneratif süreçlerin daha yoğun ve kronik olmasına bağlandı.

Anahtar kelimeler: Lomber disk hernisi, Spinal stenoz, BMP-2, VEGF, DVR

ABSTRACT

LEVEL OF BMP-2, VEGF AND D VITAMIN RECEPTOR LEVELS IN LIGAMENTUM FLAVUM IN PATIENTS WITH SPINAL STENOSIS AND LUMBAR DISC HERNIA

Disc herniation and spinal stenosis are encountered frequently in neurosurgical practice. Disc herniations are disorders occurring as a result of herniation of intervertebral disc, which can be seen at any age. Since this is a disease that may develop due to axial compression and degeneration, histopathological changes may be expected in ligamentum flavum (LF). Spinal stenosis is a disease characterized by histopathological changes such as decrease in elastic fibers, fibrosis formation and ossification in LF.

Bone Morphogenetic Protein-2 (BMP-2) is a protein synthesized by osteoblasts and osteocytes that is primarily found in bone and plays an important role in ossification. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) is synthesized by many different cells in the body and plays a role in angiogenesis. Vitamin D receptor (VDR) is a receptor that is mainly found in bone and cartilage tissues and is required by vitamin D to show its effect.

In our study, we aimed to evaluate whether there were differences in the levels of BMP-2, VEGF and VDR in LF tissues of patients with spinal stenosis and disc herniation. A total of 50 patients who underwent surgery for lumbar disc herniation and spinal stenosis were evaluated. The LF of the patients were collected appropriately. The prevalence of immunoreactivity of BMP-2, VEGF and VDR was evaluated histopathologically in the pathology laboratory. The data obtained in the study were analyzed using SPSS (Statistical Package for Social Sciences) software.

BMP-2 levels were found to be close to each other in both diseases. In the LF tissues of patients with spinal stenosis, VEGF levels were statistically significantly higher. VDR levels were significantly lower in patients with spinal stenosis.

In conclusion, disc herniation and spinal stenosis, degenerative changes develop in LF. Higher levels of VEGF and significant decrease in VDR levels in LF in spinal stenosis were attributed to degenerative processes in the disease being more severe and chronic.

Keywords: Lumbar disc herniation, Spinal stenosis, BMP-2, VEGF, VDR

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	I
DEKANLIK ONAYI	II
TEŞEKKÜR	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLO LİSTESİ	VIII
ŞEKİL LİSTESİ	IX
KISALTMALAR	X
1. GİRİŞ	1
1.1. Omurga Anatomisi	1
1.1.1. Omurga Kemik Anatomisi	1
1.1.2. İntervertebral Disk	2
1.1.2.1. İntervertebral Disk Dejenerasyonu	4
1.1.3. Omurga Eklemleri	5
1.1.4. Omurga Ligamanları	5
1.1.4.1. Spinal Kanalların Yapısı	7
1.1.5. Lomber Omurga Kasları	7
1.1.6. Omurganın Kanlanması	8
1.2. Omurganın Embriyolojisi	9
1.3. Lomber Omurganın Biyomekaniği	9
1.4. Ligamentum Flavum	10
1.4.1. Histolojisi ve Embriyolojisi	10
1.4.2. Ligamentum Flavum Anatomisi	10
1.5. Lomber Disk Hernisi	12
1.5.1. Epidemiyoloji	12
1.5.2. Etyopatogenez	13
1.5.3. Klinik	15
1.5.4. Fizik Muayene Testleri	16
1.5.5. Görüntüleme Yöntemleri	17
1.1.6. Ayırıcı Tanı	18

1.1.7. Tedavi	18
1.6. Lomber Spinal Stenoz	19
1.6.1. Tanım ve Tarihçe	19
1.6.2. Patogenez	20
1.6.3. Klinik	24
1.6.4. Fizik Muayene	25
1.6.5. Tanı	25
1.6.6. Ayırıcı Tanı	28
1.6.7. Tedavi	28
1.6.7.1. Cerrahi Tedavi	29
1.7. BMP-2 (Kemik Morfogenetik Protein-2)	31
1.8. VEGF (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü)	33
1.9. D vitamini	35
1.9.1. D vitamini Etki Mekanizması	36
2. GEREÇ VE YÖNTEM	39
2.1. Hasta Seçimi ve Hastaların Özellikleri	39
2.2. Histopatolojik Değerlendirme	40
2.3. Verilerin İstatiksel Analizi	41
3. BULGULAR	42
4. TARTIŞMA	46
5. KAYNAKLAR	52
6. ÖZGEÇMİŞ	67
7. EKLER	68

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Lomber dar kanal sınıflandırmalar	20
Tablo 2. Lomber dar kanalda radyolojik ölçümler	23
Tablo 3. Lomber disk hernili hastaların demografik özellikleri ve immünohistokimya bulguları	42
Tablo 4. Lomber spinal stenozlu hastaların demografik özellikleri ve immünohistokimya bulguları	43
Tablo 5. Cinsiyet ile grup arasındaki ilişki	43
Tablo 6. Yaşın gruplara göre ortalamaları	44
Tablo 7. Parametrelerin gruplara göre ortalamaları	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Omurganın ön, arka ve sol yan görünümü	1
Şekil 2.	Bir vertabranın birleşenleri	2
Şekil 3.	İntervertebral disk görünümü	4
Şekil 4.	Omurganın bağlarının sagital görünümü	7
Şekil 5.	Omurganın arteriyel kanlanması	8
Şekil 6.	Ligamentum flavumun (A) sağ yan ve (B) arkadan görünümü	12
Şekil 7.	İntervertebral disk herniasyonu görünümü	14
Şekil 8.	Disk lokalizasyonu görünümü	15
Şekil 9.	Fizik muayene testleri	16
Şekil 10.	Fizik muayene testleri	17
Şekil 11.	Lomber spinal stenoz görünümü	22
Şekil 12.	Dejeneratif dar kanal gelişimi	22
Şekil 13.	Lomber spinal stenoz klinik görünümü	25
Şekil 14.	Miyelografide spinal stenoz görünümü	26
Şekil 15.	Spinal stenozun aksiyel lomber miyelo-BT görünümü	26
Şekil 16.	Aksiyel BT’de spinal stenoz görüntüsü	27
Şekil 17.	Spinal stenozlu hastada sagital ve aksiyel görüntü kesitleri	28
Şekil 18.	D vitamini biyokimyasal görünümü	35
Şekil 19.	D vitamini metabolizması	36
Şekil 20.	Her iki grubun sonuçlarının karşılaştırılması	44
Şekil 21.	Lomber disk hernisinde ligamentum flavumun mikroskobik ve immün reaktif görünümü	45
Şekil 22.	Lomber spinal stenozda ligamentum flavumun mikroskobik immün reaktif görünümü	45

KISALTMALAR

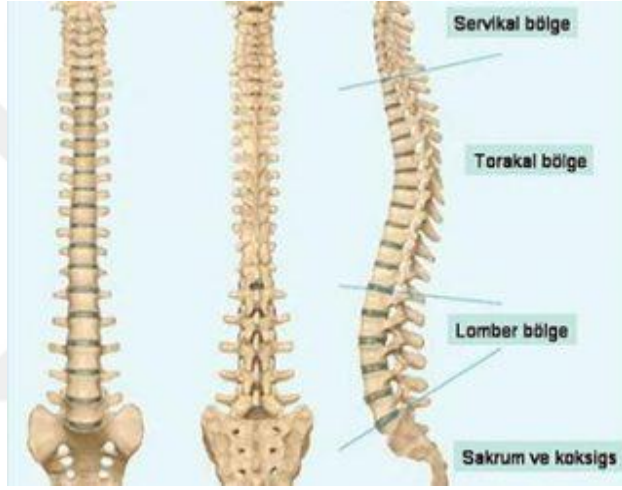
25OH(D)3	: 25 Hidroksivitamin D3
ALL	: Anterior Longitudinal Ligaman
AF	: Anulus Fibrosus
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BMP	: Kemik Morfogenetik Protein
D2	: Ergokalsiferol
D3	: Kolekalsiferol
DVR	: D Vitamin Reseptörü
EMG	: Elektromiyografi
FGF-2	: Fibroblast Büyüme Faktörü-2
İVD	: İntervertebral Disk
LDL	: Düşük Yoğunluklu Protein
LF	: Ligamentum Flavum
MEP	: Motor Evoked Potential
MMP	: Matriks Metalloprotein
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NP	: Nükleus Pulposus
NSAİ	: Non Steroid Antieflamatuar
PLL	: Posterior Longitudinal Ligaman
SEP	: Somatosensoriyal Evoked Potential
TGF-β	: Transforming Büyüme Faktörü Beta
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

1. GİRİŞ

1.1.Omurga Anatomisi

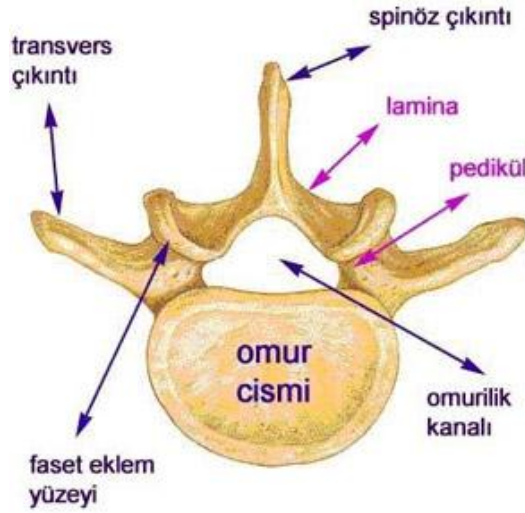
1.1.1. Omurga Kemik Anatomisi

Spinal omurga; omurlar, faset eklemler, intervertebral disk, bağ dokular ve kaslardan oluşan bir mekanik yapıdır. Omurgada toplam 33 omur bulunur. Servikal bölgede 7, torakal bölgede 12, lomber bölgede 5, sakral bölgede 5, koksigeal bölgede 4 adet vertebra bulunmaktadır (1). Servikal, torakal, lomber omurgayı oluşturan vertebralar yaşam boyunca intervertebral diskler sayesinde ayrı kalırlarken, sakral ve koksigeal bölgedeki vertebralar ise yaşla birlikte füzyone olurlar.



Şekil 1. Omurganın ön, arka ve sol yan görünümü

Bir vertebra temelde iki parçadan oluşur; anteriorda bulunan vertebra cismi “korpus”, posteriorda bulunan bölüme de “vertebral arkus” denir. Vertebral arkuslar birer çift pedikül ve laminanın birleşmesiyle oluşur (Şekil 2). Bu yapılar birleşerek içinde nöral yapıların bulunduğu foramen vertebrayı oluştururlar. Her iki vertebra arasında intervertebral foramen bulunur. İntervertebral foramenlerden spinal damarlar ve spinal sinirler geçer.



Şekil 2. Bir vertebranın bileşenleri

Vertebral korpuslar silindirik yapıli olup superior ve inferior yüzleri bulunur. Kaudale gidildikçe vertebral korpusların çapları artarak lomberde oval şekil alır. Lomber vertebralar diğerlerine göre oldukça büyük 5 adet vertebradan oluşur. Servikal vertebralar gibi transvers foramen ve torakal vertebralar gibi kostal eklem yüzleri içermezler.

Vertebralarda, içte trabeküler, dışta ise kompakt bir kemik tabakası bulunur. Kompakt kemik, vertebraların korpusunda ince, arkuslarında ve çıkıntılarında daha kalın olarak yer alır. Trabeküler kemik içerisinde, kırmızı kemik iliği ve bazı vertebral venler için 2 adet geniş ventrodorsal uzanan kanallar yer alır.

Laminalar kısa geniş yüzeyli olup posterior ve mediale yönelerek orta hatta birleşirler. Kısa sağlam yapılar olup arkaya doğru gidildikçe yassılaşır ve genişler. Spinöz çıkıntılar bilateral laminaların birleşim yerinden posteriora doğru uzanan çıkıntılardır. Faset eklemler her vertebrada iki adet süperiorda, iki adet inferiorda bulunup alt ve üsteki vertebralarla eklem oluştururlar. Transvers proçesler lamina ve pediküllerin birleşim yerinden laterale doğru yönelen kasların ve ligamanların tutunduğu yapılardır. Ligamentum flavum iki vertebra arasında üstteki laminanın alt 2/3'ü ile alt laminanın 1/3'ünün üstüne tutunan bağlardır.

1.1.2. İntervertebral Disk

İntervertebral disk (İVD) fibrokartilajinöz yapıdır. Harekete belli oranda izin veren, yüksek basınçlı travmalarda spinal kanalı koruyan yapıdır. İVD vertebra yüksekliğinin ortalama %25 yüksekliğine sahiptir. Erişkin bir insanda 23 adet İVD

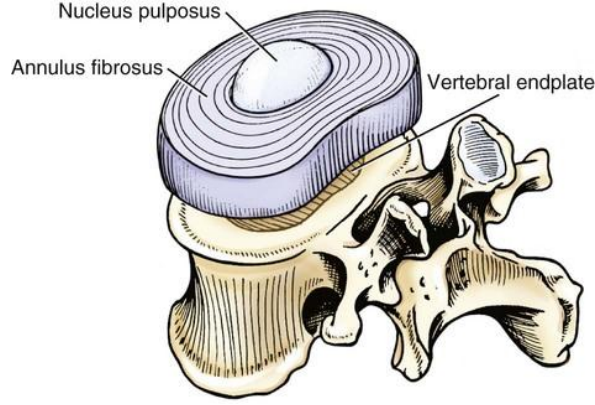
bulunur. Torakal bölgedeki diskler ince olmakla beraber lomber bögedeki diskler daha kalındır. İVD'ler vücut ağırlığına karşı amortisör görevi görerek kompresif yük taşıma ve yükü paylaşma özelliğine sahiptir.

İntervertebral diskler birbirinden farklı özelliğe sahip nükleus pulposus (NP) ve anulus fibrosusdan (AF) oluşur. En içte yarı sıvı olan NP ve bunu çevreleyen kalın fibröz liflerle çevrili AF'den ve bunları vertebralardan ayıran kıkırdak son plak (end plate) lardan oluşur.

Anulus fibrosus; fibröz ve fibrokartilajinöz lamellerden oluşan bir yapıdır. Her lamelde fibriller yapı değişiklik gösterebilir. En dıştaki kanal vertebra cisminin epifizine yapışır, bunlar tip 1 kollagen içerir ve sharpey fibrilleri denir. Diğer lameller son plaktaki kartilajinöze yapışır ve tip 2 kollagen içerir. AF'den NP'ye doğru yaklaştıkça tip 1 kollagen azalır, tip 2 kollagen artar (2). AF'nin total kollagen oranı %80 iken, NP %20 oranında kollagen içermektedir (3). AF'nin ekstraselüler matriksinde bir miktar proteoglikan bulunmakta olup daha çok lameller arasında elastin fibrilleri ile beraber yerleşiktir. Bu birlikteliğin fleksiyon ekstansiyon hareketlerini kolaylaştırdığı düşünülmektedir (4).

Nükleus pulposus; jelatinöz yapıda, notokordun embriyonel artığı olup genellikle tip 2 kollagen içerir, içinde protein, su ve polisakkarit içeren elastik bir yapıdır. Ekstraselüler matriks ve küçük yuvarlak hücreler içeren oldukça hidrate bir dokudur. Bu hücreler kondrosit benzeri hücre olarak da bilinir (5). NP'un ekstraselüler matriksi, negatif yüke sahip olan proteoglikandan oldukça zengindir. Negatif yüklü proteoglikanlar %70-90 oranında su tutmasını sağlayarak NP'a yüksek ozmotik potansiyel özelliği kazandırır (6). Ayrıca NP ekstraselüler matriksinin ağırlıklı olarak tip 2 kollagen içerdiği, çok daha az olarak da tip 3, 5, 6, 9 ve 11 kollajenlerin varlığı gösterilmiştir (7). Bu durum doğal olarak NP su içeriğini artırmakta sonuçta sağladığı yüksek şişme basıncı ile NP'ye etkili şok emici özelliği kazandırır. Beraberinde kompresif kuvvetlere de güçlü bir dirençle karşı koyabilmektedir.

İntervertebral diskde kan damarları, sinir ve lenfatik damarlar bulunmaz, difüzyon yoluyla beslenir. Kan damarlarının olmaması nedeniyle disk hücreleri anaerobik metabolizma gösterir.



Şekil 3. İntervertebral disk görünümü

1.1.2.1 İntervertebral disk dejenerasyonu

Disk dejenerasyonu matriks sentezi ve hücre sayısında azalma, hücre fenotip ve davranışlarında değişiklikler ile oluşan ekstraselüler matriks yıkımı ile karakterize bir durumdur. Genetik ve herediter faktörlerin disk dejenerasyonu ve bel ağrısı için çok daha önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Bel ağrısı olan olgularda ailede en az bir diskojenik bel ağrısı, bir veya iki aile bireyinin de disk cerrahisi olduğu görülmüştür. Aile çalışmalarına ek olarak genetik araştırmalar da disk dejenerasyonu düşünülen hastalara yapılmıştır. Bu çalışmalarda kollajen 1, 9, 11, MMP-3, IL-1, IL-6, vitamin D reseptörü, kartilaj intermediate tabaka proteini, hyaluronan ve proteoglikan link protein 1 genlerinin hepsinin disk dejenerasyonu ile olan ilişkisi gösterilmiştir (8-11).

Disk dejenerasyonunda ekstraselüler matriksinin sentezinde oluşan azalma, yıkım enzimleri yoluyla gerçekleşen matriks katabolizması sonucunda progresif dejeneratif değişiklikler gerçekleşir. Dejenerasyonun erken döneminde disk onarımı için tip 2 kollajen sentezi artar (12). Ancak dejenerasyon ilerledikçe tip 2 kollajen sentezi azalırken NP ve AF’de tip 1 kollajen yapımı artmaya başlar. Bu değişikliklerin yanında diskin proteoglikan içeriğinde de azalma olur ve proteoglikanın azalması ile diskin su içeriği azalır.

Disk dejenerasyonunun patofizyolojisinde proteolitik enzimler de oldukça önemli rol alır. Bu enzimler içinde ekstraselüler matriksi oluşturan komponentleri ayırarak yıkımına neden olan matriks metalloprotein (MMP) ailesi oldukça önemlidir (13). Proteolitik enzimler yaşlı ve hastalıklı disklerde artış göstermektedir ve dejenerasyon derecesi arttıkça miktarlarının da arttığı görülmüştür (14).

Yetişkin İVD'de kan damarları ve nöral yapı bulunmaz. İVD dejenerasyon sürecinde hem neovaskülarizasyon hem de innervasyon gelişir, oluşan neovaskülarizasyon ve nöral dokular önce AF'yi sonra da NP'u infiltre eder (15). Proteoglikanın endotel adezyonu ve migrasyonunu inhibe ettiği, bunu da konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak yaptığı, dejenerasyon süresince normal ekstraselüler matriks yıkımının neovaskülarizasyon oluşumuna izin verdiği gösterilmiştir (16). Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2), transforming büyüme faktör beta (TGF- β) ve osteonektin gibi bazı anjiogenik faktörlerin anjiogenezi başlatan faktörler olduğu bildirilmişse de patofizyolojisi tam olarak açıklanamamıştır (17).

1.1.3. Omurga Eklemleri

Omurgadaki omurlar yarı oynar eklemlerdir. Vertebralarda korpuslar arasında amfiartroidal eklem ve vertebra arkusları arasında diartroidal eklem olmak üzere iki tip eklem bulunmaktadır.

Korpus, pedikül ve lamina birlikte bir forameni çevreler. Buna foramen vertebrale denir. Eklem yapmış kolumna vertebraliste, foramen vertebralislerin üst üste binmesiyle oluşan kanala kanalis vertebralis adı verilmektedir. Bu kanal içerisinde medulla spinalis ve spinal sinir kökleri bulunur.

Lamina ve pedikülün birleştiği yerde üç çift çıkıntı yer alır. Bunlara superior artiküler çıkıntı, inferior artiküler çıkıntı ve transvers çıkıntı denir. Üstteki vertebranın inferior artiküler çıkıntısı, alttaki vertebraların superior artiküler çıkıntısı ile eklem yapar (18, 19).

Vertebralara yandan bakıldığında korpus, pedikül ve superior artiküler çıkıntı arasındaki çentiğe insisura superior denir. Aynı şekilde korpus, pedikül ve inferior artiküler çıkıntı arasındaki çentiğe ise insisura inferior adı verilir. İnsisura inferior, insisura superiora göre daha derindir. Eklem yapmış kolumna vertebraliste bu iki insisuranın birleşmesiyle oluşan foramene, intervertebral foramen adı verilir. Bu foramenden sinir kökleri çıkar.

1.1.4. Omurga Ligamanları

Anterior longitudinal ligaman (ALL): Korpusun önünde olan ALL oksipital kemik ile atlasla tutunarak başlar. Korpusun ön yüzünden kaudale doğru seyrederek

sakrum ön yüzünde sonlanır. Bu ligamanın en önemli görevi vertebranın anteriora doğru hareketini engelleyip, ekstansiyonunu kısıtlamada rol oynamasıdır.

Posterior longitudinal ligaman (PLL): Posterior longitudinal ligaman oksipital kemiğin foramen magnumundan başlayıp vertebral kanalda kolumna vertebralis boyunca vertebral cisme posterior yüzeyine bağlantılı olarak yerleşip kaudalde sakrumda sonlanır. PLL üst seviyelerde geniş olup aşağıya doğru inildikçe daralır. Vertebral cisimlerin bu bağlantıları medial bölümü limitler, bununla birlikte intervertebral disklerin posterior yüzlerinin ligaman bağlantıları boşluk oluşturur. Bu boşluktan paravertebral venöz plexus geçer. PLL'in kenarları özellikle torakal ve lomber bölgelerde yanlara doğru açılarak diskus intervertebralisin anuler liflerine karışır. Bu ligamanın en önemli görevi vertebraların posteriora doğru hareketini engelleyip, hiperfleksiyonu kısıtlamaktır.

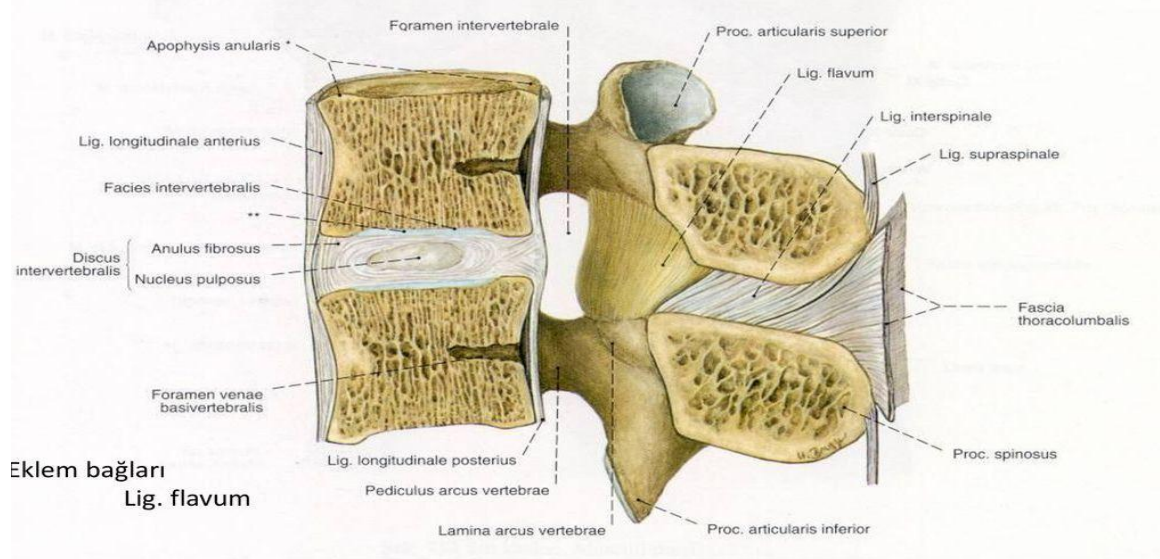
Interspinöz ligaman: Süperior spinöz prosesin alt sınırında, inferior spinöz prosesin üst sınırında bağlantı sağlayan ince membranöz bir yapıdır. Görevi fleksiyon esnasında spinöz prosesin distraksiyonunu kısıtlamaktır.

Supraspinöz ligaman: Vertebral kolon boyunca tüm spinöz proseslerin uçlarını birbirine bağlayan multisegment bir ligamandır. L4 spinöz prosesde sonlanan güçlü ve fibröz banttır. Bunların görevi fleksiyon esnasında spinöz prosesin hareketlerini kısıtlamaktır.

Intertransvers ligaman: Vertebraların transvers çıkıntıları arasında yer alan bağıdır. Bu ligaman lomber bölgelerde filamentöz yapıda olup, torakal bölgelerde belirgin yoğun bantlar oluşturur (20). Servikal ve lomber bölgede ince ve zayıf bir yapıya sahiptir.

Vertebropelvik bağlar: Lomber ve sakrum ile pelvis arasındaki bağlardır. Bunlar iliolumber, sakroiliak, sakrotuberöz ve sakrospinöz ligamanlardır.

Ligamentum flavum: İki komşu vertebraların laminaları arasında uzanan, sarı, elastik bir membrandır. En önemli görevi omurganın dik durmasına yardımcı olmaktır. Fleksiyon esnasında gerilme ve ekstansiyon esnasında kontraksiyon yapma özelliği mevcuttur.



Şekil 4. Omurganın bağlarının sagital görünümü

1.1.4.1. Spinal kanalların yapısı

Santral spinal kanal: Anteriorda PLL, posteriorda ligamentum flavum ve lamina, lateralde superior artiküler çıkıntılar ile oluşan alanlar ile vertebrae'nin üst üste gelmesiyle ortaya çıkan bir yapıdır.

Lomber bölgede spinal kanal eliptik şekilden yonca şekline doğru farklılık gösterir. Lomber bölgede spinal kanal çapı aşağı doğru gidildikçe transvers çapı daralır, ön-arka çapı artar. Böylece kanalın lateral kısımları belirgin hale gelir ve kanal yonca şekline dönüşür (21). Lomber bölgede spinal kanal ön-arka çapı 22-25 mm kadardır. Böylece en geniş çap L5-S1 çapıdır.

Lateral reses: Ön tarafta vertebral cismin posterolateral yüzeyi, lateralde pedikül, arkada ise superior artiküler çıkıntı ile oluşan kemik kanaldır. Lateral resesin en dar yeri pedikülün en rostral kenarıdır. Spinal sinirler tekal keseden çıktıktan sonra oblik olarak inferolateral bir yol seyredip, pedikülün inferior ve medialinden geçerek intervertebral foramene ulaşır. Normal boyutu 4-5 mm'dir.

Intervertebral kanal: Kranial tarafta üst pedikülün alt çentiği, kaudal tarafta alt pedikülün üst çentiği, önde her iki vertebra korpusu ve intervertebral disk, arkada ise üst vertebra lamine'nin pars interartikularisi tarafından oluşturulmuştur (1).

1.1.5. Lomber omurga kasları

Lomber omurgada ekstensör flexör kaslar bulunmaktadır. Ekstensör en yüzeysel olanı sakrospinalis ve kuadratus lumborum, orta bölümde musculus

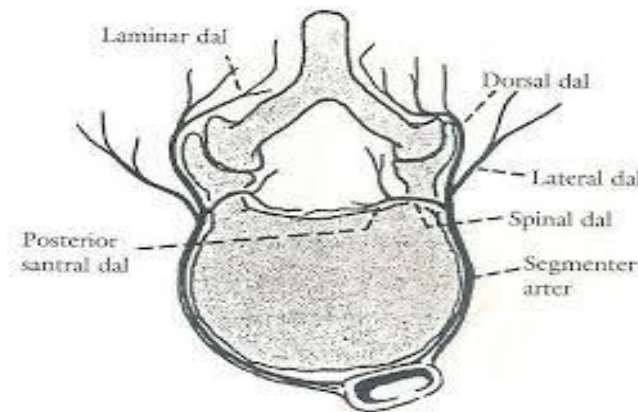
multifidus, derin bölümde intertranvers kaslarıdır. Flexör kaslar rektus abdominis ile internal – external oblik kaslarıdır.

1.1.6. Omurganın kanlanması

Vertebra temel olarak aortadan çıkan segmenter arterlerden ve her vertebraya gelen rejiyonel arterden beslenir (22). İlk dört lomber vertebra aorta abdominalisten çıkan segmental arterden beslenir. Segmenter arterler aorta abdominalisten çıkarak iki yana doğru ilerler ve vertebra cisminin ortasından geçerek foramene girer. Beşinci lomber vertebra sakrumda sakral medial arterden çıkan küçük segmental arterden beslenir.

Her arter vertebral cismi geçerken cisim yüzeyine vertikal asendan ve desendan dallarını verir. Diğer dallar cismi delerek radyal olarak merkeze doğru ilerler ve bir ağ yaparlar. Ana dal transvers çıkıntının altına geldiğinde bazı dallara ayrılır. Dorsal dal intervertebral foramenin latereline doğru giderek direkt olarak kemiğe doğru giren anterior santral dalı vermektedir. Diğer bir kolu da kemiklerin ve kanal içindeki yapıların major kanlanmasını sağlayan spinal dallardır. Segmenter radiküler arterlerin kan akımı iki yönlü olup herhangi bir kompresyonda sadece kompresyon yerinde dolaşım bozulması olur.

Vertebranın venöz dolaşımı da; son plakta toplanan venöz kan venalarla internal vertebral venöz pleksusa drene olur. İnternal venöz pleksus external venöz pleksusa anastomoz yapar. Lomber venler lomber arterlerle birlikte seyreder vena kava ile sol iliak vene drene olur.



Şekil 5. Omurganın arteriyel kanlanması

1.2. Omurganın Embriyolojisi

Kolumna vertebralisin gelişim süreci üç dönemden oluşur. Bunlar sırasıyla mezenşimal dönem, kıkırdak dönem, kemik dönemdir.

Mezenşimal dönem: embriyonel dönemin 4. haftasında mezenşim hücrelerinin notokord etrafında toplanmasıyla oluşur. 4. haftanın sonunda somitlerin sklerotomundan gelişen mezenşim hücreleri 3 bölgede toplanır.

- Notokord bölgesinde; dört haftalık embriyoda, sklerotomlar notokord etrafında çift olarak yoğunlaşmış mezenşimal hücreler olarak görülür. Her sklerotom kraniyalde az, kaudalde çoklu hücre gruplarından oluşur. Bazı yoğun hücre grupları kraniyale doğru göç eder ve diskus intervertebralisini oluşturur.
- Nöral tüpü çevreleyen bölge; bu bölgedeki mezenşimal hücreler vertebra arkusunu oluşturur.
- Korpus düzeyindeki bölge; bu bölgedeki mezenşimal hücreler processus kostalisleri oluşturur.

Kıkırdak dönem: Embriyonik dönemin 6. haftasında mezenşimal vertebralarda kıkırdaklaşma merkezleri oluşmaya başlar

Kemik dönem: Sekizinci ve dokuzuncu haftalarda biri vertebra korpusunda, ikisi arkuslarda olmak üzere üç primer ossifikasyon merkezi ortaya çıkar ve omurlar enkondral olarak kemikleşmeye başlar.

Yenidoğan döneminde vertebralar kıkırdaklarla birbirine bağlanmış 3 kemik bölgesine sahiptir. Arkus vertebrayı oluşturan kemik kısımları hayatın 3 ile 5. yılları arasında birleşirken, üç primer ossifikasyon merkezi puberte dönemine kadar büyümeye devam edip birleşir.

1.3. Lomber Omurganın Biyomekaniği

Omurganın hareketi kasların, sinirlerin ve eklemlerin koordinasyon içinde çalışmasıyla oluşur. Hiçbir hareket bir omurun kendi başına yapmış olduğu fonksiyonla oluşmaz. Hareket açıklığı omurganın her seviyesindeki faset eklemlerin pozisyonuna göre şekillenmektedir.

Omurların transvers, sagittal ve longitudinal eksenlerde toplam altı farklı hareketi vardır. Fleksiyon hareketi lomberde yaklaşık 55-60 derece iken torakalde yaklaşık 40-45 derecedir. Ekstansiyon hareketi lomberde yaklaşık 30 derece iken

torakalde 25 derecedir. Hareket açıklığı cinsiyet ve yaşla ilişkilidir. Yaşlanmayla hareket açıklığı azalmaya başlar.

1.4. Ligamentum flavum

1.4.1. Histolojisi ve Embriyolojisi

Ligamentum flavum, intrauterin dönemde spinal kord segmentasyonunun başladığı embriyolojik yaşamın 20. gününden itibaren ikinci servikal vertebradan birinci sakral vertebraya kadar uzanan 23 adet metamerik patern özelliği gösteren bağ dokusudur. Vertebral resegmentasyon sırasında skleretomal artıktan kalan mezenkimal dokudan gelişir ve zamanla fibroblastik bağ dokusuna dönüşür (23). Elastogenezis, fetal yaşamın sonu ve birinci yaş sonuna kadar gelişim gösterir. Kollajen yapıda elastik liflerin de oluşmasıyla birbirine dik ve iki yüzeyi olan LF yoğun elastik yapı ve vaskülarize doku olarak oluşur. LF fibrilleri birbiriyle çaprazlaşmış iki tabakadan oluşmaktadır (24). Bu iki tabaka arasında özellikle lomber bölgede sanal bir kayma alanı tarif edilmekte ve omurgadaki yüklenmelere farklı tepki göstermektedir.

Ligamentum flavum, fasya gibi bir bağ dokusu değildir. Bu tip dokular esnemeye dayanıklıdır ve esneme durduğunda en kısa sürede eski haline dönmektedir. Biyomekanik açıdan LF dayanıklılığı ve elastikiyeti yaşla birlikte azalmaktadır. Ligamentum intertransversalisden sonraki en kuvvetli bağdır.

1.4.2. Ligamentum Flavum Anatomisi

Ligamentum flavum elastik bir bağ dokusudur. Anatomik olarak, ikinci servikal vertebradan sakrumun ilk parçasına kadar uzanan spinal kanal arka kısmında iki vertebra laminası arasındaki boşluğu kaplayan bağ dokudur (25).

Anatomik olarak tanımlanması ilk defa Naffzinger ve ark. (26) tarafından 1938'de yapılmıştır. Atlasın arkus posterioru ile aksisin laminası arasında uzanır, ancak kafatası ile atlas arasında bulunmaz (1). Servikal bölgeden lomber bölgeye gidildikçe kalınlığı artar. Ayrıca L1 ve L2'ye göre alt lomber bölgede lomber lordozdan dolayı LF'un daha kısa ve oblik olduğu da tariflenmiştir (24).

Ligamentum flavum %80 elastik lifler, %20 kollajen liflerden oluşur (24). Ligamentum flavum 13-20 mm. yüksekliğinde, 12-22 mm. genişliğinde olup dikdörtgen şeklindedir (27).

Ligamentum flavum iki komşu vertebra laminası arasında aşağıda kaudal laminanın posterosuperior yüzüne, yukarıda sefal laminanın anteroinferior yüzüne yapışan bağ yapısıdır (23).

Ligamentum flavumun birbirine yapışık yüzeyel ve derin yapıları bulunmaktadır (28). Yüzeyel parça fibröz, sarı renkli olup interlaminer mesafede bulunur. Derin parçası koyu sarı renkli, komşu laminaların ön yüzlerine yapışan, spinal kanalın dorsal yüzünde durayı saran yapısıdır (24). Ligamentum flavum derin tabakası yanlarda faset eklem kapsülü yapısına katılmaktadır.

Ligamentum flavumun bağ dokusu lifleri vertebranın yukarı ve medialine doğrudur, intervertebral foramene yaklaştıkça lateralde ise lifler oblikleşir. Ligamentum flavum lifleri kranio-medialden orta hat çizgisinden 15°-30°'lik açı ile kaudo-laterale doğru açılır. Omurganın posterior cerrahi yaklaşımlarında ligamentum flavum açılmaktadır. LF, apofizer eklemleri kuvvetlendirip vertebral kanaldaki medulla spinalis ve spinal köklerin korunmasını sağlar. En önemli görevi omurganın dik durmasına yardımcı olmaktır. Ligamentum flavumdaki en yüksek gerginlik fleksiyon esnasında zorlamaya bağlı oluşmaktadır. Ligamandaki gerilme disk üzerinde sürekli bir sıkıştırma kuvveti oluşturmakta ve intradiskal basıncın yüksek kalmasına neden olmaktadır. Ligamentum flavumun fleksiyon esnasında gerilme ve ekstansiyon esnasında kontraksiyon yapma özelliği mevcuttur.

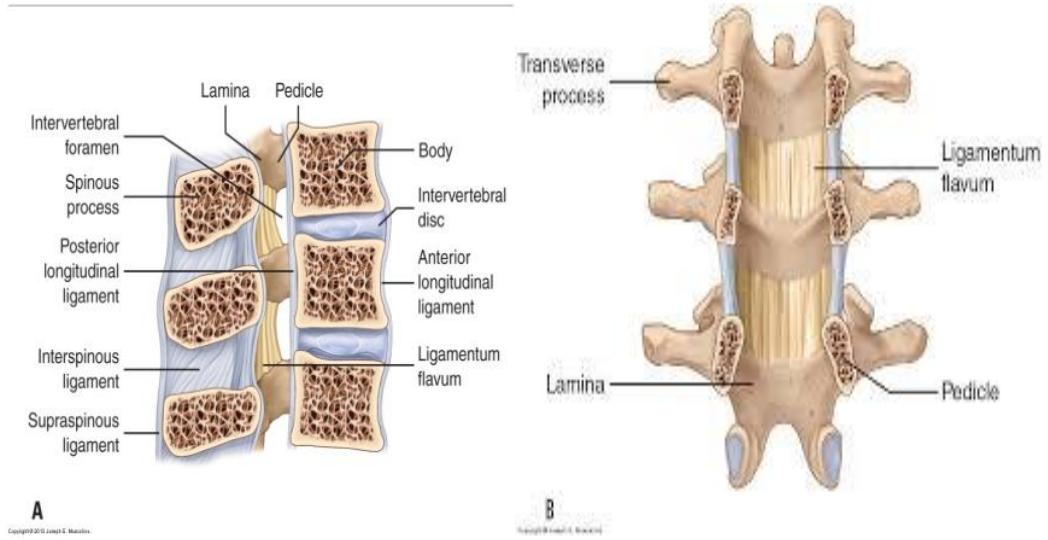
Ligamentum flavum aksiyel planda pars interspinalis, pars interlaminaris ve pars kapsülaris olmak üzere 3'e ayrılır;

Pars interspinalis: Ligamentum flavumun üst omurganın spinöz proçesinin alt kısmından alt omurganın spinöz proçesinin üst kısmına uzanan orta hattaki bölümüdür. Dorsal yüzünde venöz anastomozlar bulunur.

Pars interlaminaris: Laminalar arasında bulunan kısımdır. Flavotomi için hedef bölgedir.

Pars kapsülaris: Faset kapsüler yapılar ile birleşen kısımdır. Ligamentum flavum, dorsal root ganglionundan gelen dal ile innerve olmaktadır (29, 30).

Lomber mikrodiskektomi esnasında pars interlaminarisin çoğunluğu, pars interspinalis ve pars kapsülarisin bir kısmı dekomprese edilerek sinir kökü ve dural kese rahatlatılır.



Şekil 6. Ligamentum flavumun (A) sağ yan ve (B) arkadan görünümü

1.5. Lomber disk hernisi

Bel ağrısı, belde tutulma ve bacak ağrısı şikayetleri ve ilerleyici nörolojik defisitlere yol açabilen intervertebral diskin sinir köküne bası yapmasıyla ortaya çıkan klinik durumdur. Lomber disk hernisi, tekrarlayan bel ağrısının en sık nedenidir.

1.5.1. Epidemiyoloji

Bel ağrısı toplumda sık görülen ve sosyoekonomik sorunlara yol açan bir hastalıktır. Erişkinlerin %70-80'inde yaşamlarının herhangi bir döneminde bel ağrısı şikayeti olur (31, 32). Ancak lomber disk hernisi görülme sıklığı % 1-3'tür.

Lomber disk hernisi en sık L5-S1 ve L4-L5 seviyelerinde görülür (33).

Lomber disk hernisi için en önemli risk faktörleri;

- İleri yaş,
- Kadın cinsiyet,
- Mesleki fiziksel aktivite,
- Genetik faktörler,
- Travma öyküsü

Disk hernisi prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Kadınlarda intervertebral disk dejenerasyonu prevalansı yüksek olmakla beraber erkeklerde tespit edilen disk dejenerasyonu daha şiddetlidir (34).

1.5.2. Etyopatogenez

Disk dejenerasyonu; intervertebral dokudaki biyokimyasal, vasküler, anatomik değişikliklerle birlikte genetik faktörlerin de rol aldığı bir süreçtir. Lomber disk dejenerasyonu aslında yaşlanma ile oluşabilen süreçken intrensek, ekstrensek ve genetik faktörler disk dejenerasyonuna katkıda bulunur ve dejenerasyon sürecini hızlandırır.

Disk dejenerasyonu, omurganın fiziksel yüklenmeye karşı bir anatomik adaptasyon sürecidir. Dejenerasyon başladıktan sonra kişiden kişiye değişen düzeylerde progresif değişiklikler gözlenir. Bu süreçte faset eklemlerde dejenerasyon, ligamanlarda hipertrofi ve ossifikasyon, anormal yeni kemik oluşumu ve disk herniasyonu gelişebilir.

Lomber bölgede sürekli yapılan hareketler posterior longitudinal ligamanda ve anulus fibrosusda dejenerasyona neden olarak disk herniasyonuna yatkınlık oluşturur. İntervertebral disk mesafesinde posteriorda anulus fibrosus liflerin ince olması egzersiz sırasında yırtıklara ve nükleus pulposusun buradan herniasyonuna neden olabilir. Dejenerasyon olmaya başlayan anulus fibrosusda ilk önce sirkumferansiyel yırtıklar oluşur. Sirkumferansiyel yırtıkların birleşmesiyle radyal yırtıklar oluşur.

Disk dejenerasyonu sonucu en erken görülen değişiklik anüler yırtık ve son plaklarda oluşan fissürlerdir. Dejenerasyon artarken nükleus pulposus yapısında ilerleyici bozulma ve anulus fibrosusda yırtıkların artmasıyla disk hernisi görülür.

Dejenerasyonun başlangıç döneminde disk yapısındaki kollajen miktarında artış olurken, dejenerasyon ilerledikçe kollajen miktarı azalmaya başlar. Ayrıca yerleşim yeri ve kalitesinde de değişiklikler olur. Nükleus pulposusda tip 2 kollajen azalırken, tip 1 kollajen artmaya başlar. Anulus fibrosusda ise daha az olan tip 2 kollajen artmaya başlar.

Nükleus pulposusun su içeriği azalıp yüksekliğini kaybederken, hücre sayısı belirgin azalır. Dejenerasyonun fonksiyonel olarak ise oksijen, besin ve atıkların disk mesafesindeki difüzyon bozukluğuna neden olduğu görülmüştür. Diskteki su içeriği azalmış difüzyonun bozulmasına neden olur. Difüzyon bozukluğuyla birlikte disk içerisindeki oksijen azalır, anaerobik metabolizma sonucu laktik asit düzeyi artarak pH düşer. Bu durum disk matriksinin yenilenmesini ve sentezini bozar. Özellikle

proteoglikan sentezi azalmaya başlayıp, yıkımı artar. Proteoglikan yıkımının artması sonucu su miktarı da azaldığından dolayı difüzyon daha da bozulur.

Disk herniasyonu sınıflandırılmasında Macnab sınıflandırılması kullanılmaktadır.

Macnab sınıflaması;

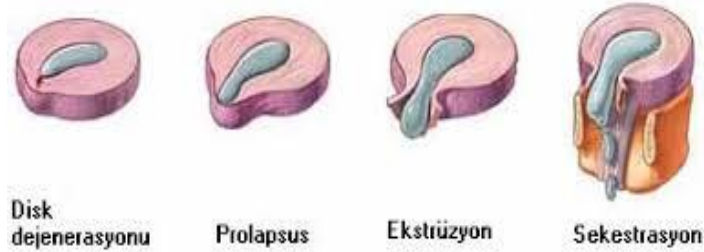
Intradiskal yer değiştirme; intervertebral diskin kendi sınırları içinde nükleus pulposusun yer değiştirmesi.

Bulging; nükleus pulposusun su içeriği azalınca diske binen yük annulus fibrosusun spinal kanala doğru taşmasına neden olur. Anulus fibrosusun sağlam olduğu herniasyon olarak değerlendirilir.

Protrüzyon; anatomik olarak bütünlüğü bozulmamış nükleus pulposusun, anulus fibrosusu itmesi sonucu diskin kanala doğru veya nöral foremene doğru herniye olmasıdır.

Ekstrüzyon; anulus fibrosusdaki defekt yoluyla nükleus pulposusun bir kısmının anulus fibrosusun dışına çıkmasıdır.

Sekestrasyon; anulus fibrosusdaki defekt yoluyla nükleus pulposusun bir parçasının ekstrüde olması ve bir parçanın ise İVD'den koparak spinal kanala gitmesidir.



Şekil 7. İntervertebral disk herniasyonu görünümü

Lomber disk hernileri lokalizasyonlarına göre de sınıflandırılır. Bunlar;

- Median (santral)
- Paramedian (parasantral)
- Foraminal
- Ekstraforaminal



Şekil 8. Disk lokalizasyonu görünümü

İntervertebral diskin ağrı etyopatonezi;

Lomber disk hernisinde ağrı, herniye olan diskin bası yapması sonucu endonöral kan akımının bozulması veya disk nükleus pulposusunun notokord artığı olması nedeniyle vücut içinde antijenik olup bunun sonucunda ortaya çıkan proteoglikanın kimyasal uyarıları sonucu nöral enflamasyon gelişmesiyle oluşur. Bu durum ödem ve enflamatuvar hücre infiltrasyonuna neden olur. Bunların neticesinde spinal kökler mekanik uyarılara aşırı hassas olduğu için radiküler ağrı ortaya çıkar.

Lomber disk hernisinde disk dokusunda fosfolipaz A2'nin yükselmesinin, intertisyel sıvıda proteoglikan E, histamin, K⁺ iyonu, laktik asit ve polipeptid aminlerin duyuşal nöronları inhibe etmesinin ağrıya yol açtığını düşündürmektedir. Beraberinde disk kaynaklı bel ağrısı mekanik nedenlere de dayanmaktadır.

1.5.3. Klinik

Bel ağrısı şikayeti olan bir hastada tanı koyabilmek için dikkatli bir öykü, sistemik ve nörolojik muayene ve spesifik bazı testler yapılmalıdır. Hastaların en önemli şikayetleri bel ağrısı ve eşlik eden bacak ağrısıdır. Kişinin hareketlerini etkileyecek nitelikte olan bu ağrı, hem dejeneratif ve mekanik nedenlerden dolayı bel ağrısı, hem de bası altındaki sinir köküne ait duyuşal dağılıma uyan bacak ağrısı şeklindedir. Ağrı hareketle, öksürmekle, hapşırarak ile artarken, yatmakla

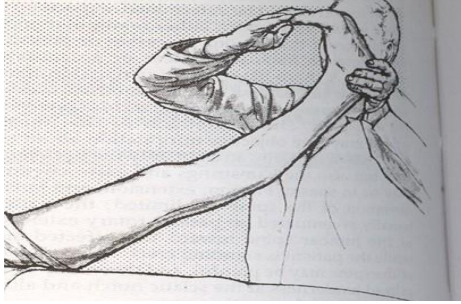
ekstansiyon hareketi ile azalır. Hasta ağrı ile birlikte parastezi, kaslarda güçsüzlük ve kuvvet kaybı ile başvurabilir.

Bel ağrısıyla başvuran hastalarda muayene inspeksiyonla başlar. Bu hastaların tipik postural duruşları olup, bası altındaki köke bağlı olarak rahatlama yönelik pozisyon almaya çalışırlar.

Lomber disk hastalıklarında bütün disk herniasyonları içinde kauda ekuina sendromu rastlanma oranı %1-2'dir (35). Sıklıkla disk hernisinin sekestrasyonu sonucu oluşabilen bu sendromda mesane ve barsak fonksiyon bozukluğu, kaslarda güç kaybı, perianal his kusuru ve anal sfinkter refleks kaybı gelişebilir.

1.5.4 Fizik muayene testleri

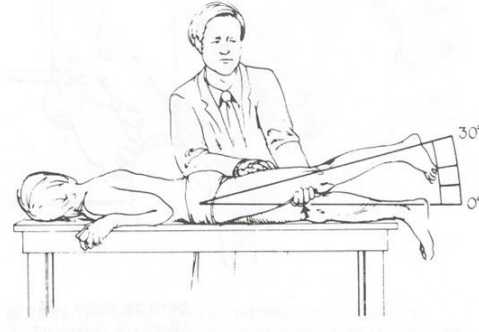
Düz bacak kaldırma testi: Hasta sırt üstü yatarken diz ekstansiyonda bacak yavaşça kaldırılır, bu sırada belden bacağı doğru yayılan ağrı oluşursa test pozitif olarak değerlendirilir. Bu test siyatik sinirin iritasyonuna bağlıdır. Normal olarak 90 dereceye kadar ağrı ve hareket kısıtlılığı olmaz. Altmış derecenin altında ağrı olması disk hernisi için anlamlı bir muayene bulgusudur. Ağrı sadece uyluk arkasında hamstring kaslarının gerilmesi söz konusudur. Bunu doğrulamak için bacak ağrısı konumundan hafifçe aşağı indirilir ve ayak bilekten dorsifleksiyona getirilir yine de ağrı olursa test pozitifdir.



Şekil 9. Fizik muayene testleri

Kontrolateral düz bacak kaldırma testi: Ağrı olmayan bacakta yapılan düz bacak kaldırma testinde ağrı olan bacakta ağrıya sebebiyet vermesi testin pozitif olması durumudur, bu test genellikle santral disklerde pozitifdir.

Femoral germe testi: Hasta yüzüstü yatarken diz fleksiyona kalça ekstansiyona getirilir. Kasıkta ve uylukta ağrı olursa test pozitifdir. Bu test femoral siniri meydana getiren köklerin basısında (L2-L4) yani üst seviye köklerinde pozitif olur.



Şekil 10. Fizik muayene testleri

Bragard manevrası: Düz bacak germe testi esnasında ayak bileğinin dorsifleksiyona getirilmesi sonucunda ağrı artması testin pozitifliğini gösterir.

Naffziger testi: Her iki juguler vene 10 sn sırayla kompresyon yapıldığı sırada intratekal basınç artışına yol açarak radiküler ağrı artırılır, ağrının ortaya çıkışı veya artması testin pozitifliğini gösterir.

Cox bulgusu: Hastaya düz bacak kaldırma testi yapılırken kalçanın yatağa yükselmesi foraminal bir disk hernisini gösterir.

1.5.5. Görüntüleme yöntemleri

Direk grafi: Lomber disk hernisi tanısında pek tercih edilen bir yöntem değildir. Travmaya bağlı bel ağrılarında fraktür ya da dislokasyon gibi tanılardan şüphelenildiğinde kullanılabilir.

Miyelografi: Geçmişte disk hernisi tanısı için sık kullanılmaktaydı. Lomber subaraknoid mesafeye kontrast madde verilerek çekilen düz grafidir. Dinamik ve ayakta çekimler yapılabilmesi, büyük avantaj sağlamaktadır. Araknoidit, menenjit ve kontrast madde alerjisi gibi komplikasyonları mevcuttur. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanıma girdikten sonra tercih pek edilmez.

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Özellikle mesafe, kanal, faset eklemlerdeki dejeneratif değişikliklerin değerlendirilmesinde, kemik çerçeve ve foramenin gösterilmesinde kullanışlıdır. Özellikle manyetik rezonans görüntüleme yapılamayan hastalarda kullanılabilir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Yumuşak dokudaki üstünlüğü nedeniyle disk herniasyonunu ve diskteki patolojik değişimleri göstermede kullanılan yöntemdir. Tanıda ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir.

Elektromiyografi (EMG): Lumbosakral radikulopatinin varlığını göstermede kullanılmakla birlikte çoğu zaman gereksizdir. Pleksus ve periferik sinir hasarının ya da tuzak nöropatinin ayırıcı tanısı düşünüldüğünde kullanılması daha faydalı olabilir.

1.1.6. Ayırıcı tanı

- Travma
- Neoplastik hastalık
- Enfeksiyon
- Dejeneratif kalça eklem hastalıkları
- Tuzak nöropatiler
- Osteoporoz
- Psikojenik

1.1.7. Tedavi

Tedavinin amacı erken dönemde ağrıyı azaltıp, tekrarı ve kronikleşen ağrı oluşumunu engellemek ve sosyal hayata geri dönüşü erken dönemde sağlamaktır.

Konservatif tedavi: Hastalara bel ağrısıyla ilgili bilgi verilmesi, yaşam biçimini, aktivitelerini ve çalışma şeklini omurga mekanikğine uygun bir şekilde oluşturması gerektiği anlatılmalıdır.

Bel ağrısı lomber disk hernisine bağlı olduğu durumlarda ağrının azaltılmasında akut dönemde kısa süreli yatak istirahati ve aktivitelerin kısıtlanması önerilmektedir. Böylece dejenere olmuş disk üzerindeki yük azalmış olur. Yatak istirahati süresi iki haftayı geçtiğinde paravertebral kaslarda atrofi, osteoporoz, tromboemboli ve kardiyovasküler komplikasyonlara yol açabilir.

Medikal tedavi: Bel ağrısı tedavisinde nonsteroid antienflamatuar (NSAİ), miyorelaksanlar, kortikosteroidler, antidepresanlar, opioidler kullanılmaktadır.

Fizik tedavi: Buradaki amaç ağrıyı, kaslarla ilgili septomları azaltarak iyileşmeyi sağlamaktır. Kullanılan yöntemler termoterapi, kriyoterapi, elektroterapi, traksiyon yöntemleridir.

İnvaziv uygulamalar: Epidural steroid enjeksiyonları, epidural lizis, lomber sempatik blok, radyofrekans termoregülasyon uygulamalar, spinal kord stimülasyon ve spinal opioid tedavisidir.

Cerrahi tedavi: Lomber disk hernisinin cerrahi tedavisinde mutlak endikasyon olan tek durum progresif nörolojik defisit ve perineal hipoestazi gayta ve idrar inkontinansı ile giden, kauda ekina sendromu varlığıdır.

Rölatif endikasyon olarak cerrah, hastanın mevcut durumunu, semptomları ve fizik muayene bulgularını, cerrahi tedavinin mevcut risklerini, hasta için değerlendirerek karar vermelidir.

Sonuç olarak cerrahinin temel üstünlüğü, erken dönemde hastanın ağrılarının azalması ve erken dönemde sosyoekonomik hayata geri dönüşüdür.

1.6. Lomber Spinal Stenoz

1.6.1. Tanım ve Tarihçe

Medulla spinalis ve sinir köklerinde bası olacak şekilde yumuşak dokuda ve kemikte meydana gelen değişiklikler sonucu spinal kanal ve/veya intervertebral foremenlerin daralmasıyla ortaya çıkan klinik durumdur.

Lomber spinal stenoz genellikle ligamentöz yapılardaki hipertrofiye bağlı veya faset eklemin dejeneratif artriti sonucu gelişen değişim sonucu ortaya çıkar.

Lomber spinal stenoz tanımını yirminci yüzyılın başlangıcında Sachs ve Fraenkel (36), Bailey ve Casamajor (37) ilk defa yapmışlardır. 1950'li yıllarda ise Schlesinger ve Taveras (38) disk herniasyonunda lomber stenozun önemini açıklamıştır. Verbiest (39) ilk defa nörolojik kladikasyonun ve lomber stenozun anatomik ve klinik tanımını yapmıştır.

Spinal stenozda klinik yavaş yavaş gelişir ve hastada ağrı ve nörolojik kladikasyona bağlı yürüyememesine kadar varan klinik duruma yol açar.

Sınıflandırma

Spinal stenoz etyolojik sınıflandırılması Arnold tarafından yapılmıştır.

1- Konjenital (gelişimsel)

- İdiopatik
- Akondroplastik

2-Edinsel

a) Dejeneratif

- Santral kanal
- Periferik kanal, lateral reses
- Dejeneratif spondilolistezis

- Dejeneratif skolyoz
- b) Konjenital ve dejeneratif stenozun kombinasyonu
- c) İatrojenik
 - Laminektomi sonrası
 - Anterior veya posterior füzyon sonrası
- d) Spondilolitik (istmik spondilolistezis)
- e) Diğer
 - Paget hastalığı
 - Oksalosiz
 - Pseudogut
 - Hiperosteotik dar kanal

Spinal stenoz edinsel veya konjenital olabilir. Primer sorun yetersiz kanal hacmidir. Kanal genişliği midsagital çapın 12 mm'nin üstünde ya da spinal kanal alanının 1,45 cm²'den büyük olması gerekir. Bu değerler tanı için önemli olsa da görülebilecek semptomlar için bu ölçümler her zaman önemli olmayabilir.

Spinal stenoz kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmekle beraber yedinci dekatta daha sıktır.

Tablo 1. Lomber dar kanal sınıflandırmalar

Etiyolojik	Anatomik	Görüntüleme
Gelişimsel	Santral	Hafif
Edinsel	Lateral reses	Orta
	Foraminal	Şiddetli
	Ekstra foraminal	

1.6.2. Patogenez

Spinal stenoz, eklem yapısında meydana gelen değişiklikler sonucu spinal kanal yetersizliği sonucu oluşur. Bu eklem kompleksinde intervertebral disk ve iki komşu vertebra cisminin ve faset eklemlerinin arasında meydana gelen dejeneratif değişiklikler sonucu gelişir. Dejenerasyon bu eklemlerden birinden başlayınca diğer eklemleri de etkiler. Ayrıca bir seviyedeki üç eklemden başlayan patolojik değişiklikler üst ve alt seviyelerde de değişikliklere yol açmaya başlar.

Lomber omurgada intervertebral diskteki ilk değişiklikler yaşamın ikinci dekadında başlar. Lomber omurganın biyomekanik özeliğine göre değişiklikler kaudal tarafından başlayıp kranial omurgalara doğru ilerler. Lomber omurgada

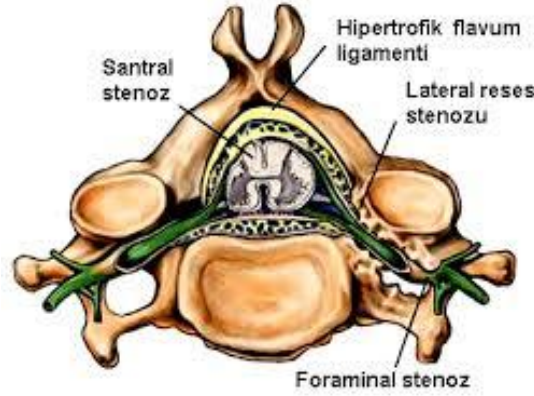
beşinci dekattan sonra disk dejenerasyonu insanlarda farklı derecelerde olsa da bu durum en çok L4-L5 ve L5-S1 düzeyindedir (40).

Spinal stenoz patolojisinde temel rol oynayan en önemli yapı intervertebral disklerdir. Biyomekanik olarak üç temel yapı taşından oluşmaktadır; su, kollajen ve proteoglikanlardır. Bu 3 temel yapı normal disk hacminin %90-95'ini oluşturur. Su, disk ağırlığının önemli bir kısmını meydana getirir ve mekanik kuvvetlerin dağıtılmasına neden olur. Diskin su hacmi yaşın artışı ile birlikte azalma gösterir (41). Nükleus pulposus dehidrate oldukça üzerine binen yük kuvvetlerini dağıtma özelliği kaybolur ve üzerinde anulus fibrosusda yırtılmalar oluşur.

İntervertabral diskte laminar şekilde yayılmış olan kollajen diskin gerilme kuvvetini, esnekliğini oluşturur. Nükleusun yapısında daha yüksek oranda su tutma özelliğine sahip tip 2 kollajen bulunmakta iken anulusta tip 1 ve tip 2 kollajen hemen hemen eşit miktarlarda bulunurken, tip 1 kollajen içeriği yaş ile birlikte artış gösterir (41).

Proteoglikanlar diskin hidrodinamik ve elektrostatik özelliklerini sağlar. Diskin kompresyon kuvvetine karşı koyma özelliği nükleusda, anulusa göre daha fazla oranda bulunan proteoglikanlara bağlıdır. Yaşlanma ve dejenerasyona bağlı olarak anulus fibrosus ve nükleus pulposusda proteoglikan yapımı azalır ve içeriği değişir.

Dejenerasyon olayı sonucu zamanla disk mesafesinde daralmaya neden olan sürece bağlı olarak fibröz doku oluşur. Mesafe daralmasına bağlı olarak ligamentum flavum fazlalığı ve epidural yağın spinal kanal ve spinal kökleri baskıladığı görülebilir. İntervertebral disk mesafesinde azalma ligamanlarda ve bağlarda esnemeye yol açar, bu durum mobilizasyonun artmasına neden olur. Böylece mobilizasyon artışı bilateral faset eklemlerdeki bağlarda aşırı mobilizasyona bağlı olarak dejenerasyona ve bağ yırtıklarına neden olur, böylece instabilizasyon ve spinal stenozu yol açar (42).

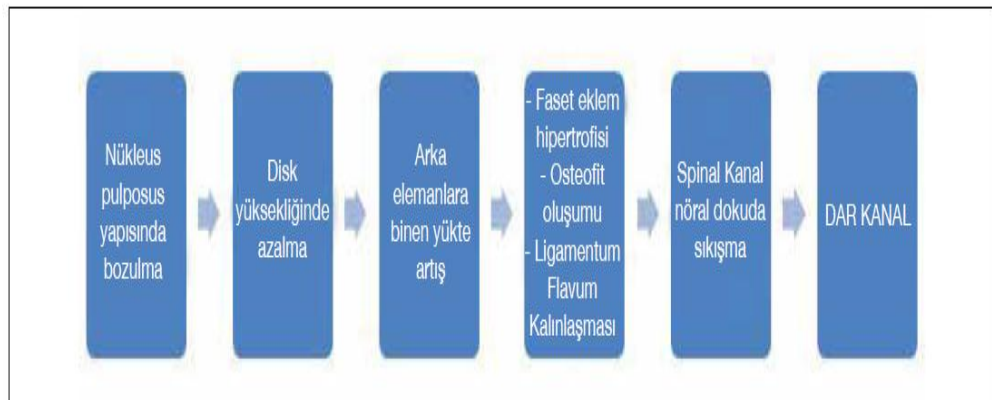


Şekil 11. Lomber spinal stenoz görünümü

Spinal stenozda dejenerasyon faset eklemlerde sinovit ile başlayabilir. Sinovit zamanla ilerleyince eklem kıkırdağı incelir. Bu durum faset eklem subluksasyonuna neden olur. Subluksasyon devam etmesiyle ileri dönemde subperiostal osteofitler gelişmeye başlar. Superior artiküler fasetteki osteofitler lateral resesi daraltırken, inferior artiküler fasetteki osteofitler ise santral kanalı daraltırlar (43). Zamanla fasetteki osteofitler faset eklem hipertrofisine neden olabileceği gibi zamanla periartiküler gelişen fibrozisle eklem stabilize olur.

Lomber omurgada faset eklemler sagittal yerleşir, disk dejenerasyonu sırasında faset eklem dejenerasyonu yavaş seyrederse hastada retrolistesiz gelişir ama faset dejenerasyonu disk dejenerasyonundan hızlı seyrederse anterolistesiz olur (44).

Spinal stenoz bu seviyedeki faset hipertrofisi, ligamentum flavum hipertrofisi, intervertebral disk protüzyonu ve spondilolistesiz kaynaklı olabilir (45).



Şekil 12. Dejeneratif dar kanal gelişimi

Spinal stenozda nöral oluşumlarda zamanla dejenerasyonlar ortaya çıkabilir, böylece nörolojik bozukluklar oluşabilir.

Lomber kanal üç anatomik zondan oluşur;

Giriş zon; subartikuler zon olup lateral reset de denir. Sinir kökünün kanala girdiği yerdir.

Orta zon; santral zon da olup pars interartikularisin altında bulunur.

Çıkış zon; intervertebral foramendir. Spinal sinirin çıktığı foraminal bölge, ekstrapediküler alan da denir (46).

Lomber omurgada lateral reses normal yüksekliği 5 mm veya daha fazladır. Lateral reses yüksekliği 3-4 mm olması stenozu düşündürmekle beraber 2 mm veya daha az ise mutlak stenozu gösterir (47).

Lateral reseste epidural yağ ve venden oluşan sinir kökünü kompresyona karşı koruyucu yapılar bulunmaktadır. Venler valvülsüz olmalarından dolayı postural hareketlerle kan akımı sağlanır. Daralmış lateral reses epidural yağını kaybederken, venöz yapılar kompresyona dayanıklı değildir. Bunun sonucunda sinir kökleri kompresyona maruz kalır.

Spinal stenoz en sık L3-L4 ve L4-L5 seviyesinde oluşmaktadır. L5-S1 düzeyinde spinal stenoz çok nadirdir. Bu seviyede kanalın daha geniş olması temel nedendir.

Lomber dar kanal için en önemli fizyopatolojik hipotez, ilk kez Porter ve Ward (48) tarafından klinik gözlemler ve çalışmalarına dayalı ve iki seviyeli darlık kavramı ile oluşturuldu. Nöronal yapıların genellikle çok seviyeli ya da hem santral hem de foraminal bölgelerde olmak üzere en az iki anatomik alanda sıkıştırıldığını fark ettiler. Sonrasında da “çift çarpışma” teorisini oluşturdular. Belirtiler ve semptomların, dejeneratif değişiklikler yoluyla, kauda ekuinada (santral darlık) vasküler yapılara basıdan veya sinir kökü kompleksindeki basınçtan (lateral darlık) kaynaklandığını ileri sürdüler.

Tablo 2. Lomber dar kanalda radyolojik ölçümler

Santral kanal darlığı ön-arka çap	Darlık 10-12 mm	Mutlak darlık <10 mm
Lateral Reses Darlığı	Yüksekliği ≤ 2 mm	Derinliği ≤ 3 mm
Foraminal daralma	Çap 2-3 mm	

1.6.3. Klinik

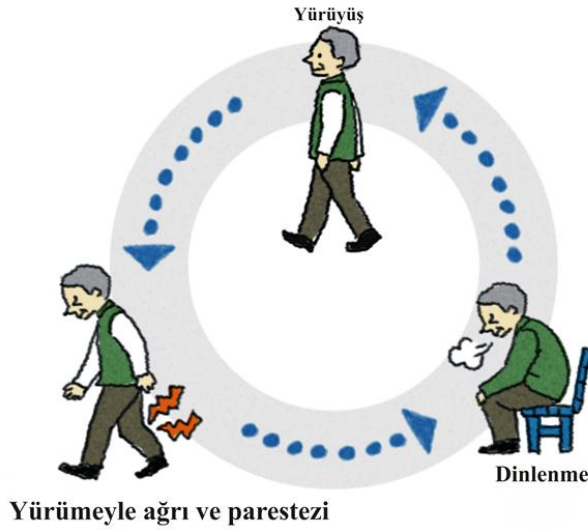
Spinal stenozda semptomların başlaması hastalığın konjenital veya edinsel olması ile ilişkilidir.

Konjenital spinal stenoz hastalığında mevcut bulgular yaşamın üçüncü veya dördüncü dekadında ortaya çıkarken, edinsel nedenli spinal stenozda klinik bulgular yaşamın daha çok altıncı veya yedinci dekadında ortaya çıkarlar. Dejeneratif spinal stenozlar kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür.

Lomber spinal stenoz, yavaş gelişen bir dejeneratif süreç olduğundan klinik şikayetlerin başlangıcı genellikle sinsidir ve yavaş gelişir. Hastalar genellikle bel, bacak, kalça ve uyluk ağrısı semptomlarından, nörojenik klaudikasyona kadar uzanan klinik şikayetlerle başvururlar. Hastalarda kronik bel ağrısı mevcuttur. Bel ağrısı başlangıç şikayeti olup zamanla belirginleşir ve günlük yaşam kalitesini etkiler. Hastalarda bacak ağrısı da mevcut olup, bu ağrılar spinal sinir köklerinin basısına bağlı olarak tek veya iki ekstremitede olabilir.

Spinal stenozlu hastalar nörojenik klaudikasyo tarifler, bu durumda bel ve bacak ağrısı ayakta durma ile ortaya çıkan yürümekle artan, oturma, uzanma ve fleksiyon hareketiyle azalan ağrı mevcuttur. Şikayetler belli bir mesafe yürüyüşten sonra genellikle başlar ve yürüme mesafesi şikayetlerin artmasıyla giderek azalır. Hastalar yokuş yukarı ve merdiven çıkarken ağrıların azaldığından, yokuş aşağı ve merdiven inerken duruş postüründen dolayı ağrıların arttığını söylerler. Hastalık ilerlediğinde oturma veya yatmanın ağrıyı eskisine oranla azaltmada daha az etkili olduğu görülür. Semptomlar ilerledikçe hastalarda istirahat ağrısı ve nörojenik mesane de gelişebilir.

Nörojenik klaudikasyonun ayırıcı tanısında vasküler klaudikasyo ve periferik nöropati akla gelmelidir (49). Vasküler klaudikasyonda şikayetler omurganın pozisyonu ile ilişkili olmayıp alt ekstremitedeki fonksiyon ile bağlantılıdır. Periferik nöropatide ise hastada duyuşsal kayıp mevcut olup, altta yatan diabetes mellitus, kronik alkolizm gibi hastalıklar vardır. Periferik nöropatideki ağrı radiküler tarzda olmayıp daha çok eldiven çorap tarzındadır, EMG ve sinir ileti çalışmaları ayırıcı tanıda yardımcı olur.



Şekil 13. Lomber spinal stenoz klinik görünümü

1.6.4. Fizik Muayene

Spinal stenozda fizik muayene bulguları minimal veya nonspesifiktir (50). Fizik muayenede patolojik refleksler değerlendirilmeli ve varlığında eşlik eden servikal ya da torakal spinal stenoz ve diğer 1. motor nöron hastalıkları mutlaka düşünülmelidir.

Palpasyon ve inspeksiyonda lomber lordozda düzleşme bulunmaktadır. Bu hastalıkta ekstansiyonun ağrılı olması nedeniyle kısıtlanmış olup fleksiyon postüründe kalmayı tercih ederler.

Spinal stenozda düz bacak kaldırma testi genellikle negatif olup, motor fonksiyon testi genellikle normaldir. Lomber spinal stenozu olan hastaların muayenesinde alt ekstremitelerde distal nabızlarının palpasyonu, vasküler klaudikasyonun ayırıcı tanısında önemlidir.

1.6.5. Tanı

Spinal stenoz tanısı hastanın anamnezi ve radyolojik bulgularla birlikte konulur. Mevcut görüntüleme yöntemleri direkt grafi, miyelografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntülemesidir. Her birinin avantaj ve dezavantajları bulunmakla birlikte kesin tanı için gereklidirler.

Direkt grafi: Bu görüntüleme yöntemi tanıyı koymak amacıyla değil, ucuz ve uygulaması kolay olması nedeniyle vertebra sayısı, konjenital vertebra anomalisi, vertebra yükseklikleri, osteofit formasyonları, faset eklemin artiküler yüzlerini, nöral foremenin daralması, dejeneratif spondilolistezis, disk ve posterior longitudinal

ligamanda kalsifikasyonları göstermek amacıyla sıklıkla ilk başvuru olan yöntemdir (51).

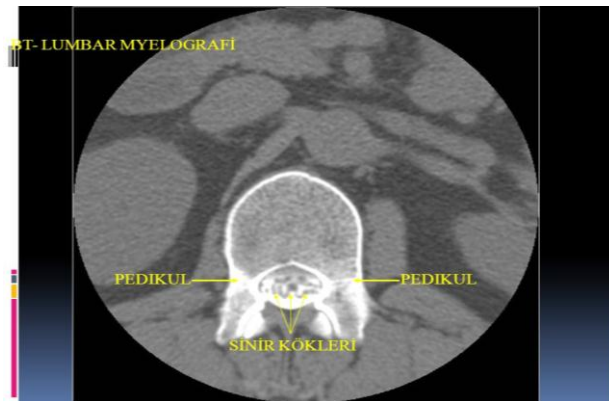
Anteroposterior ve lateral lomber radyografiler skolyoz, kifoz gibi deformitelerin veya listezis gibi subluksasyonların tanısında kullanılır. Grafilere artmış skleroz, idiopatik iskelet hiperosteozu ve paget hastalığını düşündürür. Dinamik grafilere fleksiyon ekstansiyon grafilere özellikle hareketli lomber omurga tanısı konulabilir.

Direkt grafilere dezavantajları; nöral yapıları, ligamentum flavumu, lateral resesleri göstermekte yetersiz olmasıdır.

Miyelografi / Miyelo-BT: Bu yöntemler geleneksel yöntemler içinde en iyi tanı yöntemi olmakla beraber günümüzde pek kullanılmamaktadır. Bu tetkikler lomber ponksiyonla subaraknoid mesafeye radyopak bir madde enjeksiyonu sonrasında yapılan direkt grafi ya da BT tetkikleridir. İnvaziv bir tetkik olması dezavantajı olup, BOS fistülü, alerjik reaksiyon, opak madde nefropatisi gibi komplikasyonlar olabilmektedir (52).



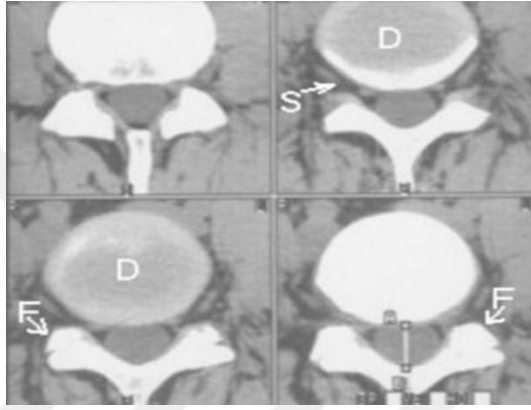
Şekil 14. Miyelografide spinal stenoz görünümü



Şekil 15. Spinal stenozun aksiyel lomber miyelo-BT görünümü

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Lomber dejeneratif hastalıklarda özellikle kemik yapıyı çok iyi gösteren noninvaziv tanı yöntemidir (44, 53). Spinal kanalın çapı ve alanı ölçülerek kanal darlığının derecesi değerlendirilebilir. Spinal köklerin foramenin çıkışındaki basıya maruziyetini gösterebilen bir yöntemdir. Ayrıca kemik ve yumuşak doku görüntülerinin incelenmesiyle, disk hernisi, osteofit varlığı, faset eklem ve ligamentum flavum hipertrofisi hakkında bilgiler verebilir.

Bilgisayarlı tomografinin kendine ait dezavantajları da bulunmaktadır. En önemli dezavantajı yüksek dozda radyasyon etkisinin bulunmasıdır. Diğer dezavantajları yumuşak dokuları çok iyi göstermemesidir.



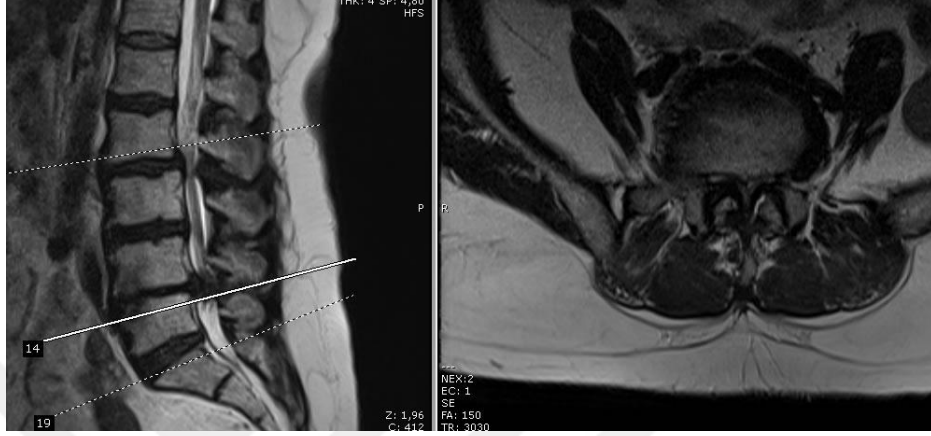
Şekil 16. Aksiyel BT’de spinal stenoz görüntüsü

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Yumuşak dokuları en iyi görüntüleme özelliğinden dolayı spinal patolojilerde en iyi tanı yöntemidir.

Manyetik rezonans görüntülemeye hasta radyasyon almaz ve noninvaziv bir yöntemdir. Spinal kanal aksiyel, sagittal ve koronal planda incelenerek ligamentum flavum, faset eklemlerindeki değişiklikler, disk herniasyonu ve spinal patolojileri görüntülemelerde kullanılabilir.

Manyetik rezonans görüntülemedeki T1 ağırlıklı görüntü nöral forameni ve konus medullariste genişlik ve kontürlerini değerlendirmek için kullanılır. T2 ağırlıklı görüntü santral kanalı değerlendirmede kullanılır. Hipertrofik kemik T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde düşük koyulukta, hipertrofiye ligamentum flavum T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde orta koyulukta ve uzamış kompresyona bağlı epidural yağ dokusundaki azalma T1’de yüksekten düşüğe doğru koyu renkte görülür. Sinir kökü çevresindeki yağ sinyali en iyi T1 görüntülerde azalmış olarak görülmektedir (54, 55).

Manyetik rezonans görüntüleme enfeksiyon, paraspinal abse, hematoma, spinal tümörlerin tanısında da kullanılmaktadır. MRG'nin avantajları olduğu kadar dezavantajları da mevcuttur. Kemik yapıyı iyi göstermemesi diğer yöntemlere göre daha maliyetinin yüksek olması, uygunsuz implant varlığında kullanılamaması önemli dezavantajlarıdır.



Şekil 17. Spinal stenozlu hastada sagittal ve aksiyel MRG görüntü kesitleri

Elektrofizyolojik İnceleme (EMG): Spinal stenoz tanısında elektromiyografi (EMG), motor potansiyeller (Motor Evoked Potential-MEP) ve duysal potansiyeller (Somatosensoriyal Evoked Potential-SEP) basının seviyesinin belirlenmesinde ve nöral bozukluğun belirlenmesinde kullanılmaktadır.

Spinal stenozlu hastalar %80'inde EMG'de değişiklikler vardır. Sıklıkla bilateral, tek veya multipl sinir kökü tutulumuna bağlı denervasyon bulguları olabilir.

1.6.6. Ayırıcı Tanı

Lomber spinal stenoz ayırıcı tanısında lomber disk hernisi, vasküler hastalıklar, periferik sinir tuzaklanmaları, huzursuz bacak sendromu, spinal tümörler, metabolik hastalıklar yer alır.

1.6.7. Tedavi

Spinal stenozun tedavisinde kullanılan birçok farklı uygulama mevcuttur. Lomber spinal stenozda semptomların hafif olduğu dönemlerde konservatif tedaviler denenmesi gerekir. Konservatif tedavide fizik tedavi uygulamaları, analjezikler, antispazmotikler, düşük doz trisiklik antidepresanlar, NSAİ'lar ve opioidler kullanılabilir (56). Bazı hastalar kısa süreli sistemik kortikosteroid kullanımasından veya epidural steroid enjeksiyonundan yarar görebilirler (57-59).

Epidural steroid kullanımı ile ilgili veriler, özellikle radiküler ağrının ön planda olduğu lateral reses ve foraminal stenozlu hastalarda orta dönemde iyi sonuç elde edilebileceği yönündedir. Epidural steroid uygulamaları, interlaminer aralıktan, kaudal yada transforaminal selektif sinir kökü bloğu şeklinde yapılır. İnterlaminer ve kaudal blok teknik olarak kolaydır, ancak en iyi sonuç transforaminal selektif sinir bloğu ile elde edilir (59).

Konservatif tedavinin aktif fazı hastanın fonksiyon kaybını ve ağrısını gidermeye yönelik fonksiyonel fizik tedavidir. Hastalar genellikle yaşlı ve eşlik eden çeşitli komorbiditeleri olduğundan program her hastaya göre modifiye edilmelidir. Lomber spinal stenozda fizik tedavinin temeli fleksiyon ağırlıklı egzersizlerdir. Antienflamatuar ve düşük doz trisiklik antidepresanlar ağrıyı azaltmada etkili olabilirler (60). Tüm bu cerrahi dışı tedavi stratejilerine rağmen bazı hastalarda sadece geçici bir iyileşme gözlenebilir (61). Özellikle kanal ya da foramen çapı belirgin daralan hastalarda konservatif tedavi ile altta yatan patoloji değişmeyeceğinden, uzun dönem çok iyi sonuç alınması mümkün değildir. Her ne kadar konservatif tedavi ile uzun dönem iyi sonuç elde edilemese de, genel kabul çok ciddi şikayeti olmayan hastalarda tedavi planlanmasında konservatif tedavinin ilk basamak olması gerektiği yönündedir. Çünkü ileri derecede kanal veya lateral reses darlığı olmayan hastaların bir bölümünde olumlu sonuçlar alınabilir. Bu hastalarda hızlı ilerleyici nörolojik bozukluklar nadirdir (62).

1.6.7.1. Cerrahi tedavi

Lomber spinal stenozlu hastalarda cerrahi uygulamadan önce anemnez, fizik muayene ve radyolojik bulguların detaylı analizi yapılmalıdır. Sadece bel ağrısı için yapılan cerrahi tedavinin sonuçları iyi değildir. İlerleyici nörolojik defisit mevcut ise mutlak cerrahi tedavi yapılmalıdır. Konservatif yöntemlere cevap vermeyen ve hastanın günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayan ciddi ağrı ve belirgin nörojenik klaudikasyo varlığında cerrahi tedavi endikasyonu ortaya çıkar. Spinal stenoz hastalarının çoğu ileri yaştaki hastalar oldukları için cerrahi kararından önce hastaların ciddi komorbiditesinin olup olmadığı değerlendirilmelidir. Ayrıca vasküler klaudikasyonun da ayırıcı tanısı yapılmalıdır (63, 64).

Lomber spinal stenozda cerrahi tedavide amaç spinal kanalda ya da foramende nöral yapıların basıya maruz kalmasına neden olan kemik ve ligamanların

dekompresyonunu yapmaktır. Hastalığın durumuna ve cerrahın klinik ve cerrahi deneyimine göre dekompresif total laminektomi, parsiyel laminektomi, foraminatomi ile birlikte füzyonlu ve füzyonsuz cerrahi düşünülebilir. Dekompresyon amaçlı kemik ve yumuşak dokuların alınmasında postoperatif instabiliteye neden olmamak için minimal invaziv cerrahi yöntemler son zamanlarda önem kazanmaktadır (63, 64).

Wessberg ve Frennered (65) yaptığı 2017 yılı çalışmasında 146 hasta ortalama 3,3 yıl takip edilmiş, ılımlı semptomları olan bu hastaların %10-13'ünde ağrı artışı görülmüştür. Toplam %7 hastada tedavi revizyonuna ihtiyaç duyulmuştur. Çalışmada sonuç olarak semptomları tolere edebilen hastalarda cerrahi önerilmemiştir.

Literatürde bildirilen cerrahi tedavi sonuçları değişkendir. Lomber spinal stenoz dekompresyon cerrahisinde %80 oranında iyi ve mükemmel sonuçlar bildirilmiştir. Ancak çoğu çalışmada erken ve orta dönem sonuçlar iyi olup, uzun dönem takipte sonuçlar zamanla kötüleşmekte ve tekrar stenoz gelişebilmektedir.

Maine Lomber Spine Study (MLSS) merkezli çalışmada cerrahi tedavi uygulanan hastaların %55'inin, konservatif tedavi tercih edilenlerin ise %28'inin şikayetlerinin tamamen geçtiği bildirilmiştir (66). Bu çalışmada cerrahi yapılan grup, konservatif gruba göre daha ciddi yakınmaları olduğu halde daha fazla oranda rahatlamıştır.

Diğer bir çalışmada, spinal stenoz tedavisinde dekompresyon cerrahisi sonrası 10 yıllık takipte hastaların %75'i sonuçtan memnun iken %23 hastada tekrar cerrahi uygulandığı ve kalanının ciddi yakınmaları olduğu belirtilmiştir (67).

Turner ve ark. (68), bir meta analizde dekompresyon cerrahisi sonrası uzun dönem sonuçları incelemiş, %64 oranında iyi ve mükemmel sonuç rapor etmişlerdir. Bu çalışmada dejeneratif spondilolistezis varlığında iyi ve mükemmel sonuç oranının % 85 düzeylerine çıktığı belirtilmiştir.

Cerrahi Komplikasyonlar

-Ağrının geçmemesi; cerrahi öncesi yetersiz klinik ve radyojik değerlendirme ve cerrahi sırasında yetersiz dekompresyon yapılması ağrının geçmemesinin en sık nedenleridir.

- Yara yeri iyileşmesinin gecikmesi
- Enfeksiyon
- Dural yaralanmalar; spinal stenoz cerrahisinin %5'inden azında görülebilir.

Bu yırtıklar cerrahi sırasında tamir edilmelidir.

- İnstabilite; spinal stenoz cerrahilerinde uygulanan dekompresyon sırasında instabilite çok olmamakla beraber çok seviyeli ve geniş dekompresyonlar sonrası görülme sıklığı artar.

- Sinir köklerinin yaralanması
- Araknoidit
- Epidural hematoma
- Tromboemboli
- Komşu segment dejenerasyonu

Benz ve ark. (69), yaşam kalitesini etkileyen cerrahi komplikasyon oranını %12, erken mortaliteyi ise %2 olarak bildirmişlerdir. Ragab ve ark. (70), 70 yaş sonrası spinal stenoz cerrahisi yapılan 118 hastayı incelemişler ve ileri yaşın cerrahiye bağlı morbidite görülme oranını çok fazla arttırmadığını bildirmişlerdir.

1.7. Kemik Morfogenetik Protein-2 (BMP-2)

Hücre diferansiyasyonu ile başlayan morfogenezis, bu diferansiye hücrelerin organize olarak doku ve organlara dönüşmesiyle tamamlanmaktadır. Kemik büyümesi başladıktan sonra çok sayıdaki büyüme ve diferansiyasyon faktörü, olayın ilerlemesini gerçekleştirmektedir. Kemik indüksiyonu sağlayan proteinlerin izolasyonu ilk olarak 1979 yılında Urist tarafından gerçekleştirilmiş olup, bu ürünün kemik morfogenetik aktivitesinin demineralize kemikten daha fazla olduğu görülmüştür. Bu proteinler Urist tarafından Bone Morphogenetic Protein veya Osteogenic Protein (OP) olarak tanımlanmıştır (71, 72).

Kemik morfogenetik proteinler, transforming büyüme faktörü beta (TGF- β) ailesinin üyesidir. Günümüzde 15 adet BMP tanımlanmış olup aminoasit diziliş benzerliklerine göre alt gruplara ayrılmışlardır. BMP-2, BMP-4 ve BMP-7'nin en etkin osteoindüktif özelliklere sahip olduğu bulunmuştur. Bu proteinler arasında BMP-2'nin osteoindüktif özelliği en fazla olan protein olduğu görülmüştür (73).

Kemik morfogenetik proteinlerin birçok doku ve organın oluşumunda erken dönemde morfogenezis sırasında epitelyal mezenşimal etkileşimlerde görev

yaptıkları göstermiştir. Suzuki ve ark. (72), BMP-2'nin gelişmekte olan çene kemiğinde, çizgili ve düz kaslarda, spinal kord, nasal, trakeal ve özefagial epitelde lokalize olduğunu belirtmişlerdir. Embriyogenik hücrelerin BMP'lere cevap vererek kartilaj ve kemik hücrelerine diferansiye olmaları da, BMP'lerin iskelet sisteminin oluşmasında rol aldıklarını göstermektedir. BMP'nin osteojenik etkisi direk olarak olgun olmayan, primitif hücreler üzerinedir. Olgun osteoblastların BMP'ye cevap verme yeteneğini kaybettikleri görülmüştür (73).

Yetişkin memelilerde BMP, osteoblastlar ve osteositler tarafından sentez edilmekte ve primer olarak kemikte bulunmaktadır. 1988 yılında Wozney (74) BMP'nin DNA zincirinin klonlanmasını gerçekleştirmiş ve bu işlemle BMP'lerin rekombinant olarak istenilen miktarlarda üretilmesi sağlanmıştır. Klinikte, BMP'nin rekombinant formunun pürüfiye edilerek elde edilen formundan daha güvenli olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak rekombinant olarak elde edilen BMP'nin pürüfiye olarak elde edilenin onda biri oranında aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.

Kemik morfogenetik proteinlerin heterotopik bölgelerde endokondral yol ile kemik oluşumunu indükledikleri birçok hayvan çalışmasında gösterilmiştir (75, 76). Ayrıca BMP hem periferik hem de merkezi sinir dokularında dorsal kök gangliyonlarında tespit edildi (77).

Transforming büyüme faktör beta süper ailesinin üyeleri bazı hastalıkların gelişim sürecinde de yer alır. Genlerinin mutasyonları gelişimsel anomalilere neden olabilir (78). İnsanlarda 20 no'lu kromozomda lokalize olan BMP-2'deki defektler, otozomal dominant progresif ossifikan fibrodisplaziye katkıda bulunur (79). BMP, miyozit ossifikanlar ve osteojenik sarkom gibi diğer patolojik durumlarda bulunur (80). BMP-2'nin aşırı ekspresyonunun miyositik lezyonlara katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Daha yüksek miktarlarda BMP düzeyinin gözlemlendiği osteojenik sarkom vakalarının genellikle daha kötü bir prognoza sahip olduğu bildirilmiştir. Fakat yüksek BMP seviyesinin tümörün yayılmasına katkısının olup olmadığı ise henüz bilinmemektedir. Ayrıca BMP'nin insan aterosklerotik lezyonlarında mevcut olduğu gösterilmiştir (81).

Kemik farklılaşmasında ve yeni kıkırdak oluşumunu başlatmada önemli rollere sahip olan BMP-2'nin, ligaman hücrelerinin osteoblastik özelliklerini

arttırarak, PLL'nin ve ligamentum flavumun ossifikasyonunda da etkili olabileceği bildirilmiştir (73).

1.8. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)

Vasküler endotelyal büyüme faktörü, ilk olarak vasküler endotel hücreleri için temel bir büyüme faktörü olarak tarif edilmiş güçlü bir anjiojenik faktördür (82). Vasküler endotelyal büyüme faktörü endotel hücrelerinin migrasyonunu uyarmaktadır. VEGF endotel hücrelerinde proliferasyon gerçekleştirip yeni damar oluşumu için tüp formasyonu oluşmasını sağlamaktadır.

Başlangıçta endotel hücrelerine özgü mitojen olarak tanımlanan VEGF, vücutta birçok farklı hücrede sentezlenir; ovaryum follikülleri, korpus luteum, akciğer alveolar hücreleri, renal glomerül visseral epitel hücreleri, böbrek proksimal tübül hücreleri, adrenal korteksin tüm hücreleri, leydig hücreleri, aktive makrofajlar, arteriollerini çevreleyen fibroblastlar, bronşiyal ve koroid pleksus epitel hücreleri, hepatositler gibi yerlerde salgılanır (82, 83).

Vasküler endotelyal büyüme faktörü yapımı trombosit kaynaklı büyüme faktörü, keratinosit büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü, tümör nekrozis faktör- α , transforming büyüme faktörü- β 1 ve interlekin- β 1 gibi çeşitli faktörler tarafından başlatılır. Ama bunların arasında hipoksi belki de VEGF ve reseptörlerinin yapımını indükleyen en etkili stimuluslardan biridir. Vasküler endotelyal büyüme faktörü kemik oluşumu, hematopoez, yara iyileşmesi ve büyüme gibi normal fizyolojik işlevlerde rol oynar. Ayrıca VEGF, tümör gelişimi, neovasküler hastalıklar ve bazı kronik enflamatuar hastalıklar gibi çeşitli patolojik olaylarda da rol oynar (83).

Vasküler endotelyal büyüme faktörünün altı üyesi bulunur; VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve Plazenta büyüme faktörü (PlGF).

VEGF'in beş tane reseptörü bulunmaktadır. VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, sVEGF-1, sVEGF-2'dir.

Vasküler endotelyal büyüme faktörü cilt yaralanmalarında epidermal keratinositler tarafından salgılanıp doku tamiri için vazgeçilmez olan anjiogenezi indükler. Böylece kan akımı artışıyla ve yeni damar oluşumuyla iyileşme hızlanır.

Vasküler endotelyal büyüme faktörü, gelişim ve büyüme sırasında epifizyel büyüme plaklarındaki hipertrofik kondrositlerde apoptozis için gerekli sinyallerin gelmesi için yeni kan damarlarının oluşumunu sağlar (84).

Vasküler endotelyal büyüme faktörü, kardiovasküler sistem içerisinde önemli rol oynar. Son zamanlarda VEGF ekspresyonu, fibroblastlarda morfolojik özelliklere sahip endotelyal olmayan kardiyak miyofibroblastlarda gösterilmiştir. Miyofibroblastlarda normal dokunun büyümesinde, gelişmesinde ve onarımında büyük rol oynar ve enfarktüs bölgesinde bulunur. VEGF ve reseptörlerinin miyofibroblastlarda birlikte eksprese edilmesi, VEGF'nin enfarktüs bölgesinde dokuda bir otokrinler şekilde dokunun yeniden şekillenmesinde katkıda bulunduğu gösterilmektedir. VEGF ayrıca aterosklerozda rol oynayabilir (84). Makrofajlarla oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) alımı, aterosklerotik lezyonlarda köpük hücre oluşumunu başlatır (86). Oksitlenmiş LDL, U937 monosit hücre çizgisi ve makrofajlarla VEGF üretimini artırır (87). VEGF ayrıca LDL damar geçirgenliğini artırarak ateroskleroza kötüleştirir (88).

Vasküler endotelyal büyüme faktörünün spinal kord yaralanmalarından sonra sinir hücrelerinin büyümesini tetiklediği görülmüştür (89). VEGF, nörotrofik bir etkiye sahiptir ve schwann hücrelerinin sağkalımını uzatır ve hipokampal nöronları iskemik hasardan korur (90). Omurilikteki VEGF indüksiyonunda bozulma motor nöron dejenerasyonuna neden olur (91). Bazı çalışmalarda hipoksi sonucu oluşan serebral iske mi ve bunun sonucunda oluşan beyin ödeminde VEGF salınımının arttığı görülmektedir. Ayrıca VEGF reseptörlerinin beyindeki nöron ve glial hücrelerin zarında, endotel hücrelerinin dışındaki hücrelerde de görüldüğü bildirilmektedir (92).

Vasküler endotelyal büyüme faktörü, NO (nitrik oksit) salınımını artırıp vazodilatasyonu uyayarak hipotansif etki yapar. VEGF, enflamasyon sırasında vasküler permabiliteyi artırarak enflamatuar yanıtların artmasına neden olur. VEGF enflamasyonun geç dönemlerinde etkili olan monositler için güçlü kemotaksindir. Ayrıca granülosit-makrofaj öncül hücrelerin koloni oluşturmada etkilidir (93).

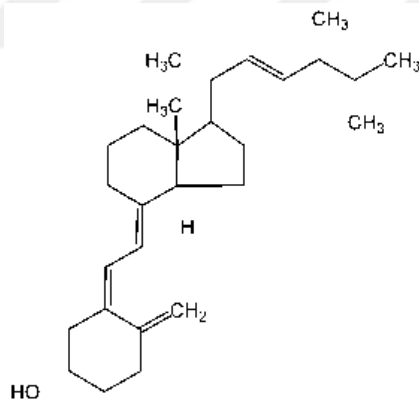
Vasküler endotelyal büyüme faktörü salınımının artması bazı hastalıkların ilerlemesinde de etkili olur. Bazı tümörler VEGF etkisiyle anjiogeneze büyüme eğilimine girerler. Yapılan çalışmalarda hem tümör hücrelerinde VEGF'e ait

mRNA'ların arttığı hem de tümöre komşu endotel hücrelerinde VEGF reseptörlerine ait mRNA'larının arttığı gösterilerek; tümör anjiogenezinde, tümör büyümesinde ve hematojen yolla yayılmasında VEGF'in rolü olduğu gösterilmiştir. Meme kanserinde VEGF ekspresyonu iyi belgelenmiştir ve meme karsinomasında hem makrofajlar hem de kanser hücreleri tarafından üretilir. Ayrıca VEGF reseptörü, meme kanseri hücrelerinde de gösterilmiştir (94, 95). İnvaziv meme karsinomlarında hem parakrin hem de otokrin olarak VEGF yollarının, meme kanseri ilerlemesinde etkili olduğu ortaya konmuştur (96, 97).

VEGF, herniye disk dokusunun vaskülarizasyonunda ve enflamasyonun ilerlemesinde rol oynamaktadır. Ayrıca lomber spinal stenozlu hastalarda da mekanik stres ve enflamatuar reaksiyonlar ile ilişkili olarak LF hipertrofisinin gelişmesinde ve ilerlemesinde etkili bir trofik faktör olduğu gösterilmiştir (84, 89).

1.9. D vitamini

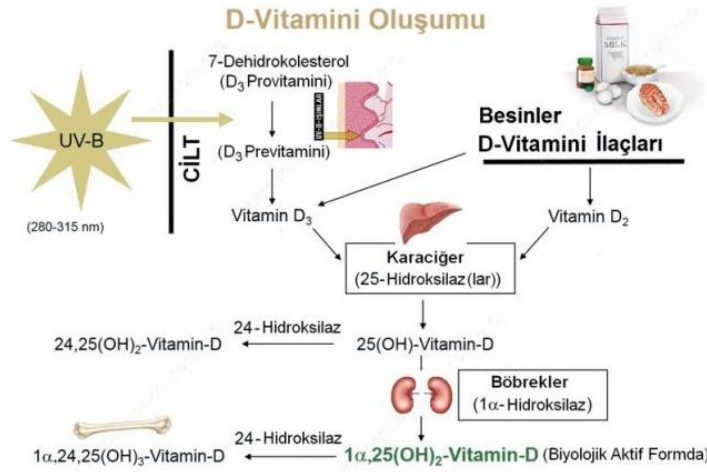
D vitamini bireylerin sağlıklı yaşamlarıyla birlikte vücutta birçok mekanizmada direkt veya indirekt rol oynayan, yağda çözünen steroid yapılı moleküldür.



Şekil 18. D vitamini biyokimyasal görünümü

D vitamini bağırsak ve böbrekte kalsiyum ve fosforun emilimini sağladığı için mineral dengesinin sağlanmasında önemli rol oynar. D vitamini vücutta kolesterolden sentez edilebilmesi, yağ hücrelerinde depolanabilmesi ve lüzum halinde kan dolaşımına salınması, böylece mineral dengenin sağlanmasında görev alır. D vitamininin deride sentezlenen vitamin D3 (kolekalsiferol) ve besinlerle birlikte alınan vitamin D2 (ergokalsiferol) olmak üzere iki kaynağı bulunmaktadır. İnsan vücudunda bulunan D vitamininin %90-95'i güneş ışınlarının etkisiyle deride

oluşur. Bu nedenle güneş ışığı D vitamini yapımı için temel kaynaktır ve yeteri kadar güneş ışığından faydalanabilirsek ek D vitamini almaya gerek yoktur.



Şekil 19. D vitamini metabolizması

D vitamini endojen olarak vücutta sentezlensin veya dışardan diyet ile alınsın D vitamini aktif forma dönebilmesi için ilk başta karaciğerde sitokrom p450 bağlı olan 25 hidroksilaz enzimiyle 25 hidroksivitamin D'ye 25(OH)D, daha sonra da böbrekte 1-alfa hidroksilaz mitokondriyal enzimiyle (CYP28B1) biyolojik aktif formu olan kalsitriol (1,25(OH)₂ D₃) dönüşümü gerekmektedir. Diyet ile alınan aynı miktarda D₂ vitamini 1-alfa hidroksilaz enzimiyle kalsidiol'e (1-25(OH)₂D₂) dönüştürülür. Diyet ile alınan aynı miktar D₃ vitamini, D₂ vitaminine oranla serum 25(OH) D düzeyinin %70 oranında artırdığı belirtilmektedir (97).

1.9.1. D vitamini etki mekanizması

D vitamini etkisini aktif D vitamini sayesinde D vitamini reseptörüne (DVR) bağlanarak gösterir. D vitamini reseptörü 100 kb uzunluğunda insan kromozomu 12'de bulunur. DVR, steroid hormonlar için nükleer reseptör ailesinin bir üyesidir. D vitamini etkisini nükleer DVR üzerinden gen transkripsiyonunu regüle ederek (genomik etki) ya da daha kısa süreler içinde hücre membran üzerindeki DVR üzerinden geçici olan iyonların kalsiyum, klorür membran geçişini değiştirerek veya hücre içi sinyal yolak aktivitelerini (cAMP, PKA, PLC, PI-3 kinaz ve MAP-kinaz) aktive ederek yapmaktadır. Bu durum aktif D vitamininin hücresel büyümeyi sağlaması, DNA onarımı, diferansiasyon, apoptozis, membran transportu, adezyon ve oksidatif stres gibi olaylarda görev almasını açıklamaktadır (98).

Vücuttaki D vitamini düzeyini en iyi 25 hidroksivitamin D düzeyi gösterir. Hem D3 vitamini hem D2 vitamini metabolizmasında ortak metabolit olduğu için 25 hidroksivitamin D düzeyi değerlendirilir. 25 hidroksivitamin D yarılanma ömrü yaklaşık 3 hafta olduğu için vitamin metabolizması hakkında net bilgi verir (99). 1,25(OH)2D3'ün yarılanma ömrünün yaklaşık 6 saat civarında olması ve kanda 25 hidroksivitamin D'den yaklaşık 1000 kat düşük olması, 25 hidroksivitamin D'nin daha ideal ölçüm metaboliti olmasını da güçlendirmektedir (100).

Serum D vitamini düzeyinin kemik fraktür riski için eşik değer 20 ng/ml'nin üzerinde olması gerektiği kabul görürse de, tüm sistemler için mevcut D vitamini düzeyinin daha yüksek olduğu aşıkardır. Yine erişkin için D vitamini düzeyi 32 ng/ml, çocuklar için bu değer en az 20 ng/ml olarak kabul edilmektedir (101, 102).

Yapılan epidemiyolojik hayvan ve klinik çalışmalar D vitamininin kemik doku dışında birçok fonksiyonu olduğunu göstermektedir. D vitamini reseptörleri böbrek, deri, makrofaj, prostat, meme, akciğer ve beyin dokularında da bulunmaktadır. D vitamininin hedef dokulardaki bazı etkileri arasında; immun fonksiyonların regülasyonu, hücresel proliferasyon ve diferansiyasyonun regülasyonu, hormon sekresyonunun regülasyonu bulunmaktadır (100).

Aktif D vitamini özellikle immunglobilin üretimini baskılar ve B hücreleri plazma hücreleri dönüşümünü süprese eder. D vitamini T hücre proliferasyonu üzerinde baskılayıcı etki yapar. Antijenik uyarılan T hücreleri iki farklı tipe dönüşebilir. Bunlar Th1(enflamatuvar T hücreleri) proenflamatuvar sitokinler (IFN-gama, IL2, TNF –alfa) salgırlarlar ve böylece hücresel immun cevaptan sorumludur. Th2 hücreler ise antienflamatuvar sitokinler (IL4 ve IL5) salgırlarlar ve antikor merkezli immun cevaptan sorumludurlar. D vitamini ise Th2 hücreleri uyararak antienflamatuvar sitokinler salgılayarak etki gösterir. Yine D vitamini Th1'deki enflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe ederek antienflamatuvar etki göstermektedir. Böylece D vitamini eksikliği veya yetersizliği Tip1 Diyabetes Mellitus, multiple skleroz, romatoid artrit ve enflamatuvar barsak hastalıkları etyopatogezinde rol alırlar.

D vitamininin neoplastik hücre proliferasyonunu inhibe etmesi, programlanmış hücre ölümünün indüksiyonu, anjiogenezis ve invazivitenin inhibisyonu gibi etkileri ile antineoplastik aktivitesi de mevcuttur (103).

D vitamin reseptörleri nükleus pulposus ve anulus fibrosus hücrelerinde de eksprese edilir ve proteoglikan sentezi üzerinde belirgin bir etkiye sahiptir. Çeşitli genetik çalışmalarda, DVR geni polimorfizmiyle disk dejenerasyonuna duyarlılık gösterilmiştir. Bu gen polimorfizmleri ve lomber disk herniasyonu riski arasında ilişki bildirmişlerdir (102).



2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmamızda beyin ve sinir cerrahisi polikliniğine bel ve bacak ağrısı şikayetiyle başvuran hastalar arasında klinik değerlendirme ve çekilen radyolojik görüntüler sonucunda lomber disk hernisi ve lomber spinal stenoz nedeniyle kliniğimize yatırılan cerrahi öncesi değerlendirilip, cerrahiye engel olması açısından herhangi bir patolojiye rastlanmayan 50 hasta üzerinden yapılmıştır.

Çalışmamız Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 30.03.2017 tarihinde onay alınarak gerçekleştirildi. Etik kurulu şartlarına uygun olarak hazırlanan ‘Bilgilendirilmiş Onam Formu’ olguların her birine okutularak ve sözel bilgi verilerek onay alınmıştır.

2.1. Hasta Seçimi ve Hastaların Özellikleri

Bel bacak ağrısı nedeniyle başvuran hastalar anemnez, fizik muayene ve radyolojik görüntü sonuçlarıyla değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 25 yaş üstü hastalar
- Ek patolojik hastalığı olmayanlar
- Klinik, fizik muayene ve radyolojik olarak cerrahi endikasyonu olan lomber disk hernisi ve lomber spinal stenozlu hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- 25 yaş altı hastalar
- Daha önce lomber omurga cerrahisi olanlar
- İlerleyeci nörolojik defisiti olanlar
- Gebeliği mevcut olup cerrahi olması gereken hastalar
- Spinal malignitesi olanlar
- Enfeksiyöz spondilodiskiti olanlar
- İleri derecede akciğer ve kardiyovasküler hastalığı olanlar

Kliniğimizce çalışmaya alınan her hastaya çalışma hakkında ve hastalığı ile ilgili ayrıntılı bilgi verilerek yazılı izinleri alındı. Hastaların fizik muayeneleri aynı hekim tarafından yapıldı.

Çalışmada iki grup oluşturuldu. A grubu lomber disk hernili 25 hasta, B grubunda ise lomber spinal stenozlu 25 hasta dahil edilip değerlendirildi.

Cerrahi yapılmak amacıyla yatırılan hastalarda cerrahi öncesi tam kan, biyokimya, hepatit ve koagülasyon testleri istenip, posteroanterior akciğer grafisi çekilip anestezi ve rehabilitasyon anabilim dalınca değerlendirildi.

Hastalara 1 gün önce ameliyat olacakları bilgisi verilip, ameliyattan 8 saat önce oral alımı kapatılıp, cerrahiden bir saat önce her hastaya 1 gram sefazolin sodyum profilaksi amacıyla İV olarak uygulandı. Hastalar ameliyathanede sedye üzerinde supin pozisyonunda genel anesteziye uygun şekilde uyutulduktan sonra cerrahi masaya prone pozisyonunda alındı ve abdomene bası olmayacak şekilde abdomen yastıklarla desteklendi. Abdomenin bası altında olmaması, epidural venlerin basıncının yüksek olmasını engelleyerek, kanama miktarının daha az olmasını sağlayıp, cerrahi sahanın görüşünün daha net olmasını sağlayacaktır. Floroskopi eşliğinde yapılan seviye tespiti sonrası, cerrahi alan temizliği ve ardından steril örtme yapıldı. Cilt insizyonu sonrası cilt altı doku geçildi ve spinöz çıkıntıya yakın olacak şekilde kaslar periost sıyrıcı yardımıyla laminaya doğru sıyrıldı. Ardından, interlaminar alan faset ekleme kadar ortaya konuldu, bu aşamada faset eklemin kapsülünün hasar görmemesine dikkat edildi. Cerrahi sahanın açıklığını sağlamak için Taylor ekartör kullanıldı. Taylor ekartör ucu faset eklem latereline dayanacak şekilde yerleştirildi. Ardından lamina etrafındaki yumuşak dokular rongeur yardımıyla temizlendi. Mikroskop kullanılarak lamina, ligamentum flavum aksı boyunca kraniyale doğru kerison ile alınır, LF'un serbestleştiği görüldükten sonra kerison ile ligaman alınmaya başlandı, böylece alınan ligamanlar kültür kabına konularak patoloji laboratuvarına incelenmek üzere toplandı.

2.2. Histopatolojik Değerlendirme

Gönderilen dokular tamponlanmış %10 luk formaldehit solüsyonunda 48 saat bekletildikten sonra dekalsifikasyon solüsyonuna (Facepath dekalsifikasyon solüsyonu) bırakıldı. Günlük kontrolleri yapıp yeterli yumuşama sağlandıktan sonra rutin histopatolojik takip işlemlerinden geçirildi. Elde edilen parafin bloklardan 4 µm kalınlığında kesitler alınıp Hematoksilen-Eozin boyama uygulandı. İmmünohistokimyasal inceleme için 4 µm kalınlığında alınan kesitler polilizinli lamlara alındı. Anti VEGF (Rabbit polyclonal, 1/300, BOSTER), Anti-Vitamin D Receptor antibody (Rabbit Monoclonal, 1/150, abcam) ve BMP-2 antibody (Rabbit Monoclonal, 1/100, Novus) boyamaları için otomatik boyama cihazında (Ventana

Medical System. SN:712299, REF:750-700, Arizona, USA) işleme alındı. Hazırlanan preparatlar Olympus BX51 ışık mikroskopunda incelenerek değerlendirildi ve fotoğraflandı.

Boyamada immünreaktivitenin yaygınlığı (0.1:<%25, 0.4:%26-50, 0.6:%51-75, 0.9:%76-100) ve şiddeti (0: yok, +0.5: çok az, +1: az, +2: orta, +3: şiddetli) esas alınarak histoskor oluşturuldu (histoskor= yaygınlık x şiddet).

2.3. Verilerin İstatiksel Analizi

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemleri olarak sayı, yüzde, ortalama standart sapma kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılması ki-kare analizi uygulanmıştır. İki bağımsız grup arasında niceliksel sürekli verilerin karşılaştırılmasında bağımsız örnekleme t-testi kullanılmıştır.

3. BULGULAR

Bu çalışmada lomber disk hernisi ve lomber spinal stenoz tanısı ile kliniğimizde opere edilen ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan toplam 50 hasta incelenmiştir. Toplamda 28 kadın (%56), 22 erkek (%44) değerlendirildi. Lomber disk hernili hastaların 10'u kadın (%40), 15'i erkek (%60) idi. Lomber spinal stenoz tanılı hastaların ise 18'i kadın (%72), 7'si erkek (%28) idi.

Hastaların lomber disk hernisinde yaş ortalaması 43.9 iken, lomber spinal stenozda yaş ortalaması 61.7'ydi.

Tablo 3. Lomber disk hernili hastaların demografik özellikleri ve immunohistokimya bulguları

A GURUBU					
	E/K	YAŞ	BMP2	VEGF	DVR
A1	E	59	0,5	0,2	0,1
A2	E	44	1	0,4	0,1
A3	E	30	1,2	0,4	0,1
A4	K	28	1,2	1	1
A5	E	70	1	0,8	0,3
A6	E	51	1	0,8	0,2
A7	E	27	1,2	0,6	0,1
A8	K	58	1,2	0,9	0,2
A9	K	39	0,8	0,2	0,4
A10	K	38	1,2	0,4	0,2
A11	K	62	1,2	0,6	0,5
A12	K	37	1,2	0,9	0,1
A13	E	34	0,5	0,2	0,1
A14	K	24	0,5	0,2	0,1
A15	E	54	1	0,2	0,1
A16	K	46	1	0,3	0,1
A17	E	69	1,2	0,3	0,2
A18	E	43	1,2	0,8	0,2
A19	E	42	0,5	0,4	0,2
A20	E	47	1	0,4	0,1
A21	K	41	1	0,4	0,3
A22	E	43	1	0,5	0,1
A23	E	32	1,2	0,5	0,2
A24	E	44	0,8	0,4	0,1
A25	K	36	1	0,4	0,1

Tablo 4. Lomber spinal stenozlu hastaların demografik özellikleri ve immunohistokimya bulguları

B GRUBU					
	E/K	YAŞ	BMP2	VEGF	DVR
B1	E	61	1	1,2	0,3
B2	K	52	1,8	0,4	0,1
B3	K	77	0,6	0,9	0,2
B4	K	57	1,2	0,8	0,2
B5	K	54	0,4	0,3	0,1
B6	K	60	0,4	0,9	0,1
B7	K	70	1,2	1,8	0,1
B8	K	72	1,2	0,9	0,1
B9	K	66	1	0,8	0,1
B10	K	60	1	0,4	0,1
B11	K	53	1	1,2	0,1
B12	K	42	0,2	1	0,1
B13	K	67	1	1	0,1
B14	E	35	0,4	1	0,1
B15	K	57	1,2	0,8	0,1
B16	E	64	1	1,2	0,1
B17	K	75	1,2	0,4	0,2
B18	K	54	0,8	1	0,1
B19	K	63	1	0,8	0,2
B20	E	65	1	0,8	0,1
B21	K	68	0,8	0,8	0,2
B22	E	72	1	1	0,1
B23	E	69	1,2	0,9	0,1
B24	K	71	1,2	1,2	0,1
B25	E	59	1	1,2	0,1

Tablo 5. Cinsiyet ile grup arasındaki ilişki

Cinsiyet	Grup						p
	A Grubu		B Grubu		Toplam		
	n	%	n	%	n	%	
Erkek	15	60,0	7	28,0	22	44,0	p= 0,023
Kadın	10	40,0	18	72,0	28	56,0	
Toplam	25	100,0	25	100,0	50	100,0	

Cinsiyet ile grup arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p=0,023). A grubu olanların 15'i (%60,0) erkek, 10'unun (%40,0) kadın; B grubu olanların 7'si (%28,0) erkek, 18'i (%72,0) kadın olduğu görülmektedir.

Tablo 6. Yaşın gruplara göre ortalamaları

Gruplar	A Grubu (n=25)		B Grubu (n=25)		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	
Yaş	43,920	12,553	61,720	9,965	0,000

Hastaların gruplara göre yaşları anlamlı farklılık göstermektedir ($t(48)=-5.553$; $p=0.000<0,05$). B grubunun yaş ortalaması ($\bar{x}=61,720$), A grubunun yaş ortalamasından ($\bar{x}=43,920$) yüksek bulunmuştur.

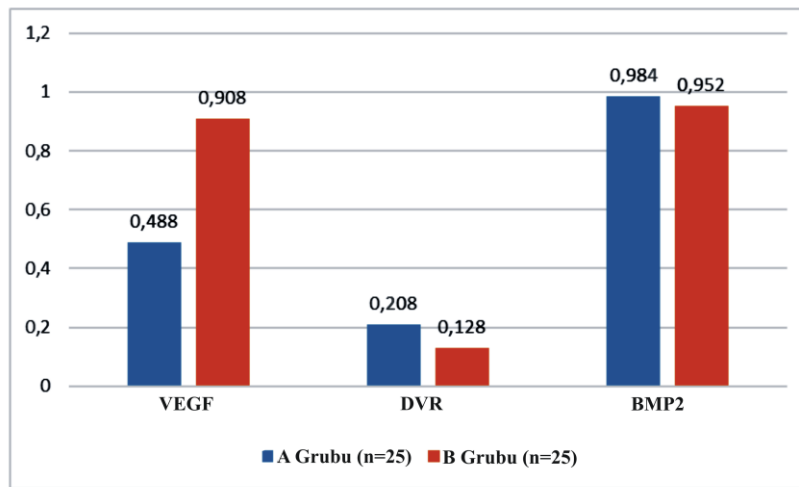
Tablo 7. Parametrelerin gruplara göre ortalamaları

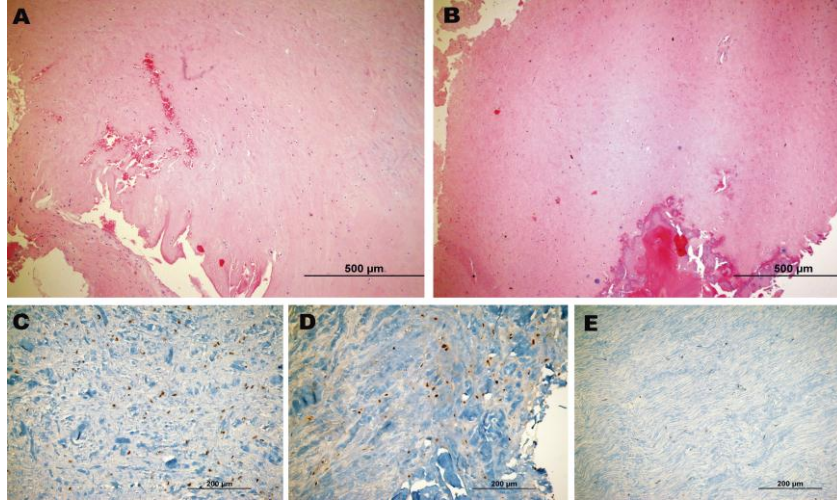
Gruplar	A Grubu (n=25)		B Grubu (n=25)		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	
VEGF	0,488	0,247	0,908	0,321	<0,001
D Vitamini Reseptör	0,208	0,196	0,128	0,054	0,040
BMP-2	0,984	0,248	0,952	0,343	0,707

Hastaların gruplara göre VEGF değerleri anlamlı farklılık göstermektedir ($t(48)=-5.180$; $p<0,001$). B grubunun VEGF değerleri ($\bar{x}=0,908$), A grubunun VEGF değerlerinden ($\bar{x}=0,488$) yüksek bulunmuştur.

Hastaların gruplara göre D vitamini reseptör değerleri anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.040$). A grubunun D vitamini reseptör değerleri ($\bar{x}=0,208$), B grubunun D vitamini reseptör değerlerinden ($\bar{x}=0,128$) yüksek bulunmuştur.

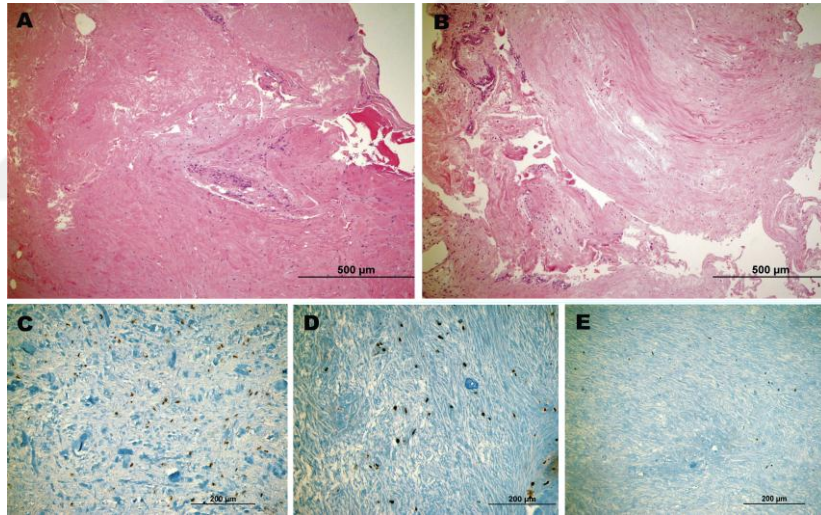
Hastaların BMP-2 değerleri grup değişkenine göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0,707$).

**Şekil 20.** Her iki grubun sonuçlarının karşılaştırılması



Şekil 21. Lomber disk hernisinde ligamentum flavumun mikroskobik ve immün reaktif görünümü

A.B. Lomber disk hernisinde ligamentum flavumun mikroskobik görünümü (HE×100) C. BMP-2 immün reaktif görünümü (immün peroksidaz×200) D. VEGF immün reaktif görünümü (immün peroksidaz×200) E. DVR immün reaktif görünümü (immün peroksidaz×200)



Şekil 22. Lomber spinal stenozda ligamentum flavumun mikroskobik immün reaktif görünümü

A.B. Lomber spinal stenozda ligamentum flavumun mikroskobik görünümü (HE×100) C. BMP-2 immün reaktif görünümü (immün peroksidaz×200) D. VEGF immün reaktif görünümü (immün peroksidaz×200) E. DVR immün reaktif görünümü (immün peroksidaz×200)

4. TARTIŞMA

Bel ve bacak ağrısı insanların %70-80'inde yaşamlarının bir dönemlerinde rastlanabilen semptomlardır (104). Bel ağrısının %60-70'inde neden; omurganın dejeneratif hastalıkları ve fiziksel yüklenmelerdir (105). Bel ve bacak ağrısı nedenleri içinde lomber disk hernisi ve lomber spinal stenoz tahmin edilenin aksine yaygın değildir. Ağrılarının olduğu dönemde kişilerin iş gücü kaybı önemli bir sosyoekonomik sorundur.

Lomber disk hernisinde mekanik basıya bağlı olarak endonöral kan akımının baskılanması ve anüler yırtık sonucu diskten çıkan proteoglikanların kimyasal iritasyonu sonucu intranöral enflamasyon oluşur. Lomber disk hernisi hastalarında bel ve bacak ağrısı, hareketle artan ağrı, sinir germe testlerinde pozitiflik, disk basısına bağlı oluşan duysal ve motor kayıplar görülebilir.

Lomber spinal stenoz genellikle yaşlı hastalarda bel ve bacak ağrısının en sık sebebidir. Aktiviteyle artan bel ağrısı mevcut olup, nörojenik klaudikasyo gibi şikayetler ön plandadır. Bel ağrısı semptomlarıyla gelen hastaların %10-12'sinde cerrahi dekompresyon gerektiren dar kanal mevcuttur (105). Lomber spinal stenoz spinal kanal, spinal sinir kökleri veya intervertebral foramenin daralması olarak tanımlanmıştır. Yaşla birlikte meydana gelen dejeneratif değişikliklerle birlikte en çok etkilenen faset eklemler, disk mesafesi ve ligamentum flavumdur. Faset eklemler ve ligamentum flavum hipertrofiye uğrarken, disk mesafesi daralır ve bu durum spinal kanalın ve foramenin daralmasına yol açar. Bu hastalarda anemnez, klinik muayene ve radyolojik görüntüleme tanı koymada önem taşır. Lomber spinal stenozda nonoperatif tedavi ilk başvurulacak yöntemdir. Ancak ilerleyici nörolojik hasarı olan hastalarda cerrahi tedavi gerekli olmaktadır.

Lomber spinal stenozun seyri büyük oranda bilinmemektedir. Boden ve ark. (106) tarafından yapılan çalışmada 60 yaşın üzerinde herhangi bir bulgusu olmayan, asemptomatik hastaların yaklaşık %20'sinde, önemli dar kanala ait MRG bulguları izlenmiştir. Ishimoto ve ark. (107) tarafından yapılan toplum temelli bir MRG çalışmasında da şiddetli lomber dar kanal MRG'leri hasta semptomlarıyla ilişkilendirilmiş, ancak şiddetli stenotik bulgulara sahip hastaların %20'sinden azının semptomatik olduğu saptanmıştır. Johsson ve ark. (108) semptomatik lomber spinal stenozun tedavi edilmemiş 32 hastada 4 yıllık izlem yapmışlar. Hastaların %70'inde

semptomları aynı kalırken, %65'inde iyileşme ve %5'inde ise semptomlarında artış görülmüştür. Bu 4 yıllık takip sonucunda hastalarda ciddi nörolojik kayıplar oluşmamıştır.

Lomber spinal stenoz cerrahisi sonrası hasta memnuniyetsizliği oldukça sık olup %50-%60'a varan oranlarda bildirilmiştir. Başarı, semptomların başlangıç süresi ile de ilişkili olup, bir meta analizde 1600 hastanın sonuçları incelenmiş ve en iyi sonuçların 1 yıldan kısa süreli yakınmaları olan hastalarda elde edilebileceği bildirilmiştir (109). Cerrahideki en önemli eksiklik yetersiz dekompresyon yapmaktır. Ancak iyi dekompresyon yapılmış olgularda bile hastaların %10 ile %15'inde semptomlar tekrarlar (110). Özellikle uzun süreli bası nöral dokularda kronik ve geri dönülmez hasara sebep olabilmektedir. Bu hastalarda cerrahi dekompresyona rağmen klinik düzelme olmayabilir. Ameliyat sonrası memnuniyetsizliğin en sık nedenlerinden biri kronik nöropatik şikayetlerin tam düzelememesidir.

Disk hernilerinde gözlenen diskten çıkan proteoglikanların kimyasal iritasyonu sonucu oluşan enflamasyonda, spinal stenozda gelişen LF hipertrofisinde ve yine nöral yapıların basısına bağlı oluşan iskemik ve enflamatuar yanıtlarda çeşitli sitokinlerin ve bazı trofik faktörlerin rolleri bilinmektedir. Fakat güncel medikal ya da cerrahi tedaviler ile dejenerasyonun önüne geçilememektedir. Bu süreçlerde rol oynayabilen, günümüzde hala aydınlatılmamış mekanizmalar olabilir. Bu nedenle lomber dejeneratif hastalıklar ile ilgili hem patofizyolojik hem de klinik yeni birçok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Lomber spinal stenozda hipertrofik ligamentum flavumlarda elastik liflerin azalması, kollajen liflerin artması, fibrozis oluşumu, kondrometaplazi ve ossifikasyon gibi çeşitli histopatolojik değişiklikler bildirilmiştir (111, 112). LF ossifikasyonunda özellikle BMP-2'nin önemli rolü olduğu gösterilmiştir (113).

BMP'ler ve TGF- β 'ler posterior longitudinal ligaman ve ligamentum flavumun kemikleşmesinin patogeneğinde ve BMP'ler kemik farklılaşmasını ve yeni kıkırdak oluşumunu başlatmada önemli rollere sahiptir (114).

BMP-2, iskelet gelişiminde ve kemik oluşumunda önemli rol oynayan TGF- β süper ailesinin üyesi olup, rekombinant BMP-2'nin, osteoblast benzeri

hücrelerin yanı sıra, PLL ve ligamentum flavumda ligaman hücrelerinin osteoblastik özelliklerini arttırdığı gösterilmiştir. (115-117).

Li ve ark. (118), ligamentum flavum torasik bölge ossifikasyonunda BMP-2'deki p.(S37A) ve p.(R190S) varyantlarının osteojenik durumda BMP-2 ekspresyonunu artırdığını göstermişlerdir.

Dejenere veya herniye olmuş intervertebral diskte salınan proenflamatuar sitokinler fibrinojenik özellikleri ve ossifikasyonu tetikleyici etkileri ile ligamentum flavum hücrelerini etkilerler. Bu durumda BMP-2 ve TGF-beta 1 ossifikasyonda önemli rol alırlar (119, 120). Bizim çalışmamızda da bu literatürel bilgiler ile uyumlu olarak hem lomber disk hernili hem de spinal stenozlu hastalarımızın ligamentum flavumlarında BMP-2 değerlerinin yüksek olduğu tespit edildi. Hastaların BMP-2 değerlerinin yaştan bağımsız olarak her iki hasta grubunda da farklılık göstermediği görüldü. İstatiksel olarak hastaların BMP-2 değerleri grup değişkenine göre hem lomber disk hastalığında hemde lomber spinal stenozda anlamlı farklılık göstermemektedir.

İntervertebral disklerde vasküler ve nöral büyüme, VEGF ve reseptörlerinin varlığı ile koreledir (121). VEGF, hücre zarı reseptörlerine bağlanarak ve spesifik sinyal yollarını aktive ederek kan ve lenfatik damar gelişimini düzenler (122). Yapılan bir çalışmada, domuz notokordu ile zenginleştirilmiş NP'den üretilen ortamda bulunan inhibitör faktörlerin, VEGF sinyal yolunu baskılayarak in vitro anjiogenezi inhibe edebileceği gösterilmiştir (123).

Vasküler endotelial büyüme faktörleri güçlü anjiogenik faktörlerdir. VEGF, interlökin-1 (IL-1) gibi diskte üretilen ajanlar tarafından indüklenebilir. Mevcut çalışmalar, VEGF'in osteoblastlar dahil olmak üzere birkaç hücre tipi tarafından üretilebileceğini göstermiştir (124). Haro ve ark. (121) tarafından, VEGF'nin, herniye disk dokusunun vaskülarizasyonda rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. VEGF endotelial hücre migrasyonunu ve proliferasyonunu indükleyerek immatür neovaskülarizasyonu stimüle etmektedir.

Lomber spinal stenozlu hastalarda mekanik strese bağlı biyokimyasal değişiklikler ile beraber LF hipertrofisinde anjiogenik etkilerde VEGF'in önemli rolü olduğu görülmüştür (125). Başka bir çalışmada lomber spinal stenozlu 24 hastadan alınan LF dokusunda hipertrofik ligamentum flavumda neovaskülarizasyonu temsil

eden fibroblast, enflamatuar hücreler ve endotel hücrelerinde VEGF'nin pozitif boyandığını ortaya koymuştur. VEGF'nin artmış ekspresyonu, hipertrofik ligamentum flavumun dejeneratif değişiklikleri ile ilişkiliydi (125, 126). Lakemeier ve ark. (127) hipertrofiye ligamentum flavumlarda damar yoğunluğunun ve vasküler endotel büyüme faktörünün ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir. Aslında LF hipovasküler bir dokudur. Mekanik stres ve enflamasyon neticesinde anjiogenezin arttığı, enflamasyon ve anjiogeneze sorumlu ortak sitokinlerin skar dokusu oluşumuna katkı sağladığı düşünülmektedir. Tüm bu çalışmalar göstermektedir ki; ligamentum flavum hipertrofinde enflamasyon ve anjiogenezis birarada rol oynamaktadır.

Bizim çalışmamızda lomber spinal stenozda lomber disk hernili hastalara kıyasla ligamentum flavumda VEGF değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı idi. VEGF'in spinal stenozda lomber disk hernisine kıyasla daha fazla yükselmesi, hastalık sürecinin, lokal enflamasyonun ve anjiogenezin daha kronik olmasına bağlandı. Ayrıca VEGF'in ligamentum flavumun hipertrofinde de katkısı olabileceği düşünüldü. Her iki grupta da yaşlar değerlendirildiğinde VEGF sonuçlarında anlamlı bir değişkenlik görülmedi.

Vertebral disklerin dejenerasyonu, yaşlanmadaki doğal bir eğilimin bir parçası olarak kabul edilse de, etkilenen birey daha genç yaşta semptomatik hale geldiğinde süreç hızlanabilir. Bu dejenerasyon, büyük olasılıkla genetik bir yatkınlıktan ve kısmen de çevresel faktörlerden kaynaklanabilir. Ağır fiziksel aktivite gibi çevresel faktörler disk dejenerasyonundaki süreci tetikleyerek, bu kısır döngüyü şiddetlendirebilir. Bu moleküler işlemlerde rol oynayan faktörlerden biri de D vitamini metabolizmasıdır. Dikkat çekici bir şekilde DVR'ler osteoblastlarda, kondrositlerde ve disklerin anulus fibrosus ve nükleus pulposus hücrelerinde bulunmaktadır (128). Stoker ve ark. (129) yaptığı çalışmada cerrahi spinal füzyon yapılan 313 hastayı incelediler ve vitamin D eksikliği (<20 ng/ml) prevalansının %27 ve yetersizlik prevalansının (<30 ng/ml) %57 olduğunu bildiriler. Ayrıca lomber spinal stenozlu hastalarda D vitamini eksikliği prevalansı ve ağrı ile ilişkisi üzerine yapılan bir çalışmada, hipovitaminoz D prevalansı %74 olarak bildirilmişti. Fakat literatürde ligamentum flavumda DVR düzeyleri ile ilgili bir bilgi bulunmamaktadır.

Çalışmamızda lomber disk hernisi ve spinal stenoz hastalarının ligamentum flavumlarında DVR düzeylerini değerlendirdik.

D vitamini reseptör proteini kemik ve kartilaj dokuların esas ve temel bileşenlerindendir. Omurilikte, sinir köklerinde, dorsal kök gangliyonlarında ve glial hücrelerde D vitamini reseptörleri tanımlanmış (131,132). Çeşitli genetik incelemelerde, DVR geni polimorfizmiyle disk dejenerasyonu ve herniasyonu arasında ilişki olabildiği tespit edilmiştir (133-135).

D vitamini reseptörü nükleus pulposus ve anulus fibrosus hücrelerinde eksprese edilir ve proteoglikan sentezi üzerinde belirgin bir etkiye sahiptir (136). DVR gen varyantlarının, değiştirilmiş bir DVR ekspresyonunun üretilmesi yoluyla dejenere diskin patofizyolojisinde yer aldığı görülmüştür. Ayrıca D vitamininin, bu hücrelerin proliferasyonunu ve fonksiyonel düzenlemesini ve bunların bazı proteinlerin ve sitokinlerin in vitro olarak üretilmelerini etkilediği gösterilmiştir (133, 134). Bu bilgi de bize DVR'lerin enflamatuar süreçlerden etkilenebileceğini göstermektedir. Bizim de ligamentum flavum üzerinden yaptığımız bu çalışmamızda her iki hasta grubunda da ligamentum flavumda DVR düzeylerinin düşük olduğu tespit edildi. Literatürde kemik, disk, glial doku ve nöral dokuda DVR ile ilgili çalışmalar mevcut iken ligamentum flavumda DVR düzeyleri ile ilgili yayın bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız bu yönüyle değerlidir.

Çalışmamızda DVR değerlerinin spinal stenozlu hastaların ligamentum flavumlarında lomber disk hernili hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük olması ise bu hastalarda dejeneratif ve enflamatuar süreçlerin daha belirgin ve daha kronik olması ile ilişkilendirildi. Ayrıca spinal stenozun daha ileri yaşta sıklıkla görülmesi nedeniyle de, DVR düzeyinin düşük olabileceği söylenebilir. Çalışmamızda ayrıca hasta yaşlarını dikkatte aldığımızda her iki grupta da DVR düzeyi yaştan bağımsız olarak değişkenlik göstermekteydi.

Sonuç olarak; lomber disk hernisi ve lomber spinal stenoz omurganın dejeneratif hastalıklarından olup, bu hastalıklarda LF'da çeşitli histopatolojik değişiklikler çok çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Ancak birbirlerine benzer olsalar da her iki hastalığın oluşum mekanizmalarında ve geliştikten sonraki süreçlerde de bazı farklılıklar gözlenebilir. Klinik deneyimlerimize bağlı olarak sıklıkla spinal stenoz, disk herniasyonuna göre daha uzun süreli dejeneratif

fizyopatolojilere bağlı gelişmektedir. Ayrıca spinal stenozda, spinal kanal ve/veya nöral foramende belirgin daralma olması, nöral ve vasküler basıya bağlı iskemik değişikliklere de sebep olabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı, spinal stenozda doku örneklerinde histopatolojik çalışmalarda kronik enflamasyon ve basıya bağlı bulgular beklenir. Spinal stenozda lomber disk hernisine göre LF’da VEGF düzeylerindeki belirgin yükselme daha yoğun ve kronik enflamasyona, DVR düzeylerinde belirgin olarak azalma ise hastalıktaki kronik dejeneratif süreçlere bağlandı. BMP-2 değerlerinin ise her iki hastalıkta da histopatolojik olarak yoğun boyanması ve değerlerinin yüksek olması ama bu iki hastalık arasında fark göstermemesi dikkat çekiciydi. Bu durum ise BMP-2’nin ligamentum flavum hipertrofi derecesinden çok fazla etkilenmeden enflamasyon ve dejenerasyon sonucunda bu dokularda arttığını düşündürmektedir. Bu çalışmamız, benzeri klinik ve laboratuvar çalışmalarla desteklenirse bu maddelere karşı geliştirilebilecek medikal tedavi seçeneklerinin oluşmasına literatürel bir katkı sağlayabilir.

5. KAYNAKLAR

1. Zileli M, Özer F. Omurilik ve Omurga Cerrahisi. Cilt 1, İzmir: Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri, 2014: 34-35.
2. Eyre DR, Muir H. Types I and II collagens in intervertebral disc. Interchanging radial distributions in annulus fibrosus. Biochem J 1976; 157(1): 267-270.
3. Le Maitre CL, Freemont AJ, Hoyland JA. Localization of degradative enzymes and their inhibitors in the degenerate human intervertebral disc. J Pathol 2004; 204(1): 47-54.
4. Yu H, Zhu Y. Expression of ADAMTS-7 and ADAMTS-12 in the nucleus pulposus during degeneration of rat caudal intervertebral disc. J Vet Med Sci 2012; 74(1): 9-15.
5. Sive JJ, Baird P, Jeziorski M, Watkins A, Hoyland JA, Freemont AJ. Expression of chondrocyte markers by cells of normal and degenerate intervertebral discs. Mol Pathol 2002; 55(2): 91-97.
6. Antoniou J, Steffen T, Nelson F, Winterbottom N, Hollander AP, Poole RA, et al. The human lumbar intervertebral disc: Evidence for changes in the biosynthesis and denaturation of the extracellular matrix with growth, maturation, ageing, and degeneration. J Clin Invest 1996; 98(4): 996-1003.
7. Roughley PJ. Biology of intervertebral disc aging and degeneration: Involvement of the extracellular matrix. Spine (Phila Pa) 1976; 29(23): 2691-2699.
8. Annunen S, Paasilta P, Lohiniva J, Perala M, Pihlajamäki T, Karppinen J. An allele of COL9A2 associated with intervertebral disc disease. Science 1999; 285(5426): 409-412.

9. Kawaguchi Y, Kanamori M, Ishihara H, Ohmori K, Matsui H, Kimura T. The association of lumbar disc disease with vitamin-D receptor gene polymorphism. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84(11): 2022-2028.
10. Pluijm SM, Van Essen HW, Bravenboer N, Uitterlinden AG, Smit JH, Pols HA. Collagen type I alpha1 Sp1 polymorphism, osteoporosis, and intervertebral disc degeneration in older men and women. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(1): 71-77.
11. Roughley P, Martens D, Rantakokko J, Alini M, Mwale F, Antoniou J: The involvement of aggrecan polymorphism in degeneration of human intervertebral disc and articular cartilage. *Eur Cells Mater* 2006; 18(11): 1-7.
12. Takaishi H, Nemoto O, Shiota M, Kikuchi T, Yamada H, Yamagishi M, Yabe Y. Type-II collagen gene expression is transiently upregulated in experimentally induced degeneration of rabbit intervertebral disc. *J Orthop Res* 1997; 15(4): 528-538.
13. Nagase H, Woessner JF. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999; 274(31): 21491-21494.
14. Roberts S, Caterson B, Menage J, Evans EH, Jaffray DC, Eisenstein SM. Matrix metalloproteinases and aggrecanase: Their role in disorders of the human intervertebral disc. *Spine* 1976; 25(23): 3005-3013.
15. Freemont AJ, Watkins A, Le Maitre C, Baird P, Jeziorska M, Knight MT, et al. Nerve growth factor expression and innervation of the painful intervertebral disc. *J Pathol* 2002; 197(3): 286-292.
16. Johnson WE, Caterson B, Eisenstein SM, Roberts S. Human intervertebral disc aggrecan inhibits endothelial cell adhesion and cell migration in vitro. *Spine* 2005; 30(10): 1139- 1147.
17. Melrose J, Smith S, Little CB, Kitson J, Hwa SY, Ghosh P. Spatial and temporal localization of transforming growth factor-beta, fibroblast growth factor-2, and osteonectin, and identification of cells expressing alpha-smooth

muscle actin in the injured anulus fibrosus: Implications for extracellular matrix repair. *Spine* 2002; 27(16): 1756-1764.

18. Zileli M, Özer F. Omurilik ve Omurga Cerrahisi. Cilt 1, Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri, 2002; 739-746.
19. Çimen A. Anatomi. Bursa: Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı Yay, 1991; 28-35.
20. Coşar M, Aras AB. Omurga ve Omurga Cerrahisi. Zileli M, Özer AF, (editörler). Cilt 1. 3'üncü Baskı Ankara: İntertıp Yayınevi, 2014: 43-56.
21. Jespersen SM, Hansen ES, Hoy K, Christensen KO, Lindblad BE, Ahrensberg J, et al. Two-level spinal stenosis in minipigs. Hemodynamic effects of exercise. *Spine* 1995; 20 (24): 2765-2773.
22. Myklebust JB, Pintar F, Yoganandan N, Cusick JF, Maiman D, Myers TJ, et al. Tensile strength of spinal ligaments. *Spine* 1988; 13(5): 526-531.
23. Viejo-Fuertes D, Liguoro D, Vital JM, Rombouts JJ. Morphogenesis, anatomy and histology of the ligamentum flavum. *EJOST* 2015; 10(2): 77-83.
24. Olszewski AD, Yaszemski MJ, White AA. The anatomy of the human lumbar ligamentum flavum. New observations and their surgical importance. *Spine* 1996; 21(20): 2307-2312.
25. Behrsin JF, Briggs CA. Ligaments of the lumbar spine: a review. *Surgical and Radiologic Anatomy* 1988; 10(3): 211-219.
26. Naffzinger HC, Inman V, Sanders JB. Lesions of the intervertebral disk and ligamentum flava. *Surg Gynecol Obstet* 1938: 288-299.
27. Zarzur E. Anatomic studies of the human ligamentum flavum. *Anesth Analg* 1984; 63(5): 499-502.

28. Viejo-Fuertes D, Liguoro D, Rivel J, Midy D, Guerin J. Morphologic and histologic study of the ligamentum flavum in the thoraco-lumbar region. *Surgical and radiologic anatomy. SRA* 1998; 20 (3): 171–176.
29. Bogduk N. The innervation of the lumbar spine. *Spine* 1983; 8 (3): 286–293.
30. Sato KHT. Anatomical study of lumbar spine innervation. *Folia Morphol* 2002; 61: 71–79.
31. Tekeoğlu İ, Göksoy T, Gürbüzöğlu N. Bel ağrılı 100 olgunun klinik ve radyolojik yönden değerlendirilmesi. *Van Tıp Dergisi* 1998; 5: 72-75.
32. Virta L, Ronnensa T, Osterman K, Alto T. Prevalence of isthmic lumbar spondylolisthesis in middle aged subjects from eastern and western Finland. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 917-922.
33. Weir BKA. Prospective study of 100 lumbosacral discectomies. *J Neurosurg* 1979; 50: 287-289.
34. Chaiwanishiri D, Jiamworakul A, Jitapunkul S. lumbar disc degeneration in Thai elderly: A population-Based study. *J Med Assoc Thai* 2007; 90(11): 2477-2481.
35. Zileli M, Gülmen V. Lumbar disk hernisinde yakınma ve bulgular. *Omurilik ve Omurga Cerrahisi*. Zileli M, Özer F. (Editörler), 2. Basım, İzmir: Meta Basım Matbaacılık, 2002: 635-645.
36. Sachs B, Fraenkel J. Progressive ankylotic rigidity of the spine (pondylose rhizomelique). *J Nerv Ment Dis* 1990; 27: 1900-1906.
37. Bailey P, Casamajor L. Osteoarthritis of the spine as a cause of compression of the spinal cord and its roots, with a report of five cases. *J Nerv Ment Dis* 1911; 38: 588-592.
38. Schlesinger EB, Taveras JM. Factors on the production of 'cauda equina' syndromes in lumbar discs. *Trans Am Neurol Assoc* 1953; 8: 263-265.

39. Verbiest H. Results of treatment of idiopathic developmental stenosis of the lumbar vertebral canal: A review of twentyseven years of experience. *J Bone Joint Surg (Br)* 1977; 59: 181-188.
40. Kiefer A, Shirazi-Adl A, Parniappour M. Synergy of the spine in neutral posture. *Eur Spine J* 1998; 7(6): 471-479.
41. Eyring EJ. The biochemistry and physiology of the intervertebral disk. *Clin Orthop* 1969; 67: 16-28.
42. Beurskens AJ, de Vet HC, Köke AJ, Lindeman E, Regtop W, Van Der Heijden GJ, et al. Efficacy of traction for non-specific low back pain: a randomized clinical trial. *Lancet* 1995; 346: 1596-1600.
43. Jeffrey M. Spivak. Current concepts review. Degenerative lumbar spinal stenosis. *J Bone Joint Surg (Am)* 1998; 80: 1053-1066.
44. Karaeminoğulları O. Degeneratif lomber spinal stenoz. Yazar T, Altun N (editörler). *Degeneratif Omurga Hastalıkları*. Ankara: Türk Omurga Derneği Yayınları, 2007: 373-400.
45. Inufusa A, An HS, Lim TH, Hasegawa T, Haughton VM, Nowicki BH. Anatomic changes of the spinal canal and intervertebral foramen associated with flexion-extension movement. *Spine* 1996; 21: 2412-2420.
46. Dyke P, Doyle J. Bicycle test of Van Gelderen in diagnosis of intermittent cauda equina compression. *J Neurosurg* 1980;53: 433-443.
47. Ciric I, Mikhael MA, Tarkington JA, Vick NA. The lateral recess syndrome: A variant of spinal stenosis. *J Neurosurg* 1980; 53: 444-453
48. Porter RW, Ward D. Cauda equina dysfunction. The significance of two-level pathology. *Spine* 17(1):9-15, 1992

49. Dodge LD, Bohlman HH, Rhodes RS. Concurrent lumbar spinal stenosis and peripheral vascular disease. A report of nine patients. Clin Orthop 1988; 230: 141-148.
50. Storm Pb, Chou D, Tamatgo RJ. Lumbar spinal stenosis, cauda equina syndrome, and multiple lumbosacral radiculopathies. Phys Med Rehabil Clin N Am 2002; 13: 713-733.
51. Simmons ED, Gouger RD, Graham. Smith A, Herzog RJ. Radiographic assessment for patients with low back pain. Spine 1995; 20: 1839-1841.
52. Uden A, Johnson KE, Jonsson K, Petterson H. Myelography in the elderly and the diagnosis of spinal stenosis. Spine 1985; 10(2): 171-174.
53. Blander NF, Schonstrom NS, Spengler DM. Role of computed tomography and myelography in the diagnosis of central spinal stenosis. J Bone Joint Surg (Am) 1985; 67: 240-246.
54. Koç ÖN. İstabilitesi Olmayan Dejeneratif Lomber Spinal Stenoz Olgularında Tek Taraflı Yaklaşımla Bilateral Mikrodekompresyonun Klinik Sonuçları. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2005; 18-21.
55. Lee S, Lee WS, Yeom JS, Kim KJ, Kim HJ, Chung SK, et al. A practical MRI grading system for lumbar foraminal stenosis. AJR 2010; 194: 1095-1098.
56. Marcotte PJ, Virella A. Lumbar spinal stenosis: treatment options and result. Seminars in Neurosurgery 2000; 11(2): 231-241.
57. Epstein NE, Epstein JE. Lumbar decompression for spinal stenosis. The Adult Spine: Principles and Practice. Frymoyer JW (ed), Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 2055-2088,

58. Katz JN, Lipson SJ, Lew RA. Lumbar laminectomy alone or with instrumented or noninstrumented arthrodesis in degenerative lumbar spinal stenosis. *Spine* 1997; 22(10): 1123-1131.
59. Spivak JM. Current concept review degenerative lumbar spinal stenosis. *JBJS* 1998; 80(7): 1053-1066.
60. Ward N. Tricyclic antidepressants for chronic low back pain. *Spine* 1986; 11(7): 661-665.
61. Binder DK, Schmidt MH, Weinstein PR. Lumbar spinal stenosis. *Seminars in Neurology* 2002; 2: 157-165.
62. Backwalter JA. Aging and degeneration of the human intervertebral disc. *Spine* 1995; 20(11): 1307-1324.
63. Westmark RM, Weinstein PR. Surgical management of lumbar spinal stenosis: Operative neurosurgical techniques. Philadelphia: WB Saunders Com. 1995; 1957-1964.
64. McLain RF. Surgical approaches to the lumbar spine. *The Adult Spine*. Frymoyer JW (ed), Principles and Practice, 1997: 1723-1732.
65. Wessberg P, Frennered K. Central lumbar spinal stenosis: natural history of nonsurgical patients. *Eur Spine J* 2017; 26: 2536-2542.
66. Atlas SJ, Deyo RA, Keller RB, Chapin AM, Patrick DL, Long JM, et al. The Maine Lumbar Spine Study, Part III. 1-year outcomes of surgical and nonsurgical management of lumbar spinal stenosis. *Spine* 1996, 21(15): 1787-94.
67. Katz JN. Seven-to 10-year outcome of decompressive surgery for degenerative lumbar spinal stenosis. *Spine* 1996; 21(1): 92-98.
68. Turner JA, Ersek M, Herron L, Deyo R. Surgery for lumbar spinal stenosis. Attempted meta-analysis of the literature. *Spine* 1992; 17(1): 1-8.

69. Benz RJ, Ibrahim ZG, Afshar P, Garfin SR. Predicting complications in elderly patients undergoing lumbar decompression. *Clin Orthop* 2001; 384: 116 - 21.
70. Ragab AA, Fye MA, Bohlman HH. Surgery of the lumbar spine for spinal stenosis in 118 patients 70 years of age or older. *Spine* 2003; 28(4): 348-353.
71. Wolfe MW, Salkeld SL, Cook SD. Bone morphogenetic proteins in the treatment of non-unions and bone defects: historical perspective and current knowledge. *UPOJ* 1999; 12: 1-6.
72. Suzuki T, Bessho K, Segami N, Lizuka T, Nojima T. Immunohistochemical localization of bone morphogenetic protein-2 in the oral and maxillofacial area of the human embryo. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2001; 39: 289-93.
73. Groeneveld EH, Burger EH. Bone morphogenetic proteins in human bone regeneration. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 9-21.
74. Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, Mitsock LM, Whitters MJ, Kriz RW, et al. Protein factors involved in bone formation. *Science* 1988; 242: 1528-29.
75. Alpaslan C, Irie K, Takahashi K, Ohashi N, Sakai H, Nakajima T, et al. Long term evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 induced bone formation with a biologic and synthetic delivery system. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1996; 34: 414-418.
76. Fujimoro K, Bessho K, Kusumoto K, Konishi Y, Ogowa Y, Lizuka T. Experimental osteoinduction by recombinant human bone morphogenetic protein-2 in tissue with low blood flow: a study in rats. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2001; 39: 294-300.
77. Schildauer TA, Bostrom MPG, Lane JM. Embryonic distribution of bone morphogenetic proteins 2/4. A new neuronal role in development? *Orthop Trans* 1994; 18: 426-427.

78. Kingsley DM, Bland AE, Grubber JM. The mouse short ear skeletal morphogenesis locus is associated with defects in a bone morphogenetic member of the TGF- β superfamily. *Cell* 1992; 71: 399-410.
79. Kaplan FS, Tabas JA, Zasloff MA. Fibrodysplasia ossificans progressiva: *Calcif Tissue Int* 1990; 47: 117-125.
80. Urist MR, NakagawaM, Nakata N. Experimental myositis ossifikans. *Arch Panhol Lab Med* 1978; 102: 312-316.
81. Bostrom K, Watson KE, Horn S. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1993; 91(4): 1800–1809.
82. Lecouter J, Lin R, Ferrara N. EG-VEGF: A novel mediator of endocrine-specific angiogenesis, endothelial phenotype, and function. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1014: 50-57.
83. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 2000; 407: 242-248.
84. Ferrara N. Role of VEGF in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280: 1358-1366.
85. Chintalgattu V, Nair DM, Katwa LC. Cardiac myofibroblasts: A novel source of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors Flt-1 and KDR. *J Mol Cell Cardiol.* 2003; 35: 277–286.
86. Yang PY, Rui YC, Jin YX. Antisense oligodeoxynucleotide inhibits vascular endothelial growth factor expression in U937 foam cells. *Acta Pharmacol Sin* 2003; 24: 610–614.
87. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801–809.

88. Ramos MA, Kuzuya M, Esaki T. Induction of macrophage VEGF in response to oxidized LDL and VEGF accumulation in human atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1188–1196.
89. Rosenstein JM, Krum JM, New roles for VEGF in nervous tissue-beyond blood vessels. *Exp Neurol* 2004; 187: 246-253.
90. Sondell M, Lundborg G, Kanje M. Vascular endothelial growth factor has neurotrophic activity and stimulates axonal outgrowth, enhancing cell survival and Schwann cell proliferation in the peripheral nervous system. *J Neurosci* 1999; 19: 5731–5740.
91. Jin KL, Mao XO, Greenberg DA. Vascular endothelial growth factor: Direct neuroprotective effect in in vitro ischemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97: 10242–10247.
92. Croll SD, Goodman JH, Scharfman HE. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in seizures: a double-edged sword. *Adv Exp Med Biol* 2004; 548: 57-68.
93. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of VEGF. *Endocr Rev* 1997; 18: 4-25.
94. Harmey JH, Dimitriadis E, Kay E. Regulation of macrophage production of vascular endothelial growth factor (VEGF) by hypoxia and transforming growth factor beta-1. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 271–278.
95. Lewis JS, Landers RJ, Underwood JC. Expression of vascular endothelial growth factor by macrophages is up-regulated in poorly vascularized areas of breast carcinomas. *J Pathol* 2000; 192: 150–158.
96. Speirs V, Atkin SL. Production of VEGF and expression of the VEGF receptors Flt-1 and KDR in primary cultures of epithelial and stromal cells derived from breast tumors. *Br J Cancer* 1999; 80: 898–903.

97. De Jong JS, van Diest PJ, van der Valk P. Expression of growth factors, growth inhibiting factors, and their receptors in invasive breast cancer. I: An inventory in search of autocrine and paracrine loops. J Pathol 1998; 184: 44–52.
98. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr 2008; 87: 1080-1086.
99. Hamilton B. Vitamin D and Athletic Performance. The Potential Role of Muscle. Asian J Spor Med 2011; 2(4): 211-219.
100. Öngen B, Kabaroglu C, Parıldar Z. D Vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi. Türk Klinik Biyokimya Dergisi 2008; 6(1): 23-31.
101. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. JCEM 2009; 94: 26-34.
102. Bikle DD. Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. Trends Endocrinol Metabol 2010; 21: 375-384.
103. Ozkan B. Nutritional rickets. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2010; 4: 137-143.
104. Oğuz H. Bel Ağrıları. Oğuz H(ed). İstanbul: Nobel Kitapevi, 2004: 1131-1171.
105. Müslümanoğlu L. Bel ağrısının nedenleri. Özcan E (ed). Bel Ağrısı Tanı ve Tedavisi. İstanbul: Nobel Kitapevi, 2002: 147-77
106. Boden SD, Davis DO, Dina TS, Patronas NJ, Wiesel SW. Abnormal magnetic-resonance scans of lumbar spine in asymptomatic subjects. A prospective investigation. J Bone Joint Surg 1990; 72(3): 403-408.
107. Ishimoto Y, Yoshimura N, Muraki, Yamada H, Nagata K, Hashizume H, et al. Associations between radiographic lumbar spinal stenosis and clinical symptoms in the general population the Wakayama Spine Study. Osteoarthritis Cartilage 2013; 21: 783-788.

108. Johnsson KE, Rosen I. The natural course of lumbar spinal stenosis. *Acta Orthop Scand Suppl* 1993; 251: 61-68.
109. Niggemeyer O. Comparison of surgical procedures for degenerative lumbar spinal stenosis: a meta-analysis of the literature from 1975 to 1995. *Eur Spine J* 1997; 6(6): 423-429.
110. Diwan AD, Parvartaneni H, Cammisa F. Failed degenerative lumbar spine surgery. *Orthop Clin North Am* 2003; 34(2): 309-324.
111. Yabe Y, Hagiwara Y, Ando A, Tsuchiya M, Minowa T, Takemura T, et al. Chondrogenic and fibrotic process in the ligamentum flavum of patients with lumbar spinal canal stenosis. *Spine* 2015; 40(7): 429-435.
112. Miyauchi A, Sumida T, Kaneko M, Manabe H, Adachi N. Morphology and clinical importance of epidural membrane and periradicular fibrous tissue in lumbar spinal stenosis. *Eur Spine J* 2017; 26(2): 382-388.
113. Kang YM, Suk KS, Lee BH, Kim HS, Lee KI, Park SY, et al. Herniated intervertebral disk induces hypertrophy and ossification of ligamentum flavum. *Spinal Disord Tech* 2014; 27(7): 382-389.
114. Hou XF, Fan DW, Sun CG, Chen ZQ. Recombinant human bone morphogenetic protein-2-induced ossification of the ligamentum flavum in rats and the associated global modification of histone H3. *J Neurosurg Spine* 2014; 21(3): 334-341.
115. Kon T, Yamazaki M, Tagawa M, Goto S. Bone morphogenetic protein-2 stimulates differentiation of cultured spinal ligament cells from patients with ossification of the posterior longitudinal ligament. *Calcif Tissue Int* 1997; 60(3): 291-296.
116. Yang IH, Kim H, Kwon UH, Lee KI. De novo osteogenesis from human ligamentum flavum by adenovirus-mediated bone morphogenetic protein-2 gene transfer. *Spine* 2005; 30(24): 2749-2754.

117. Tanaka H, Nagai E, Murata H. Involvement of bone morphogenic protein-2 (BMP-2) in the pathological ossification process of the spinal ligament. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40(10): 1163-1168.
118. Li JM, Zhang Y, Ren Y, Liu BG, Lin X. Uniaxial cyclic stretch promotes osteogenic differentiation and synthesis of BMP2 in the C3H10T1/2 cells with BMP2 gene variant of rs2273073 (T/G). *PLoS One* 2014; 9(9): e106598.
119. Fukayama S, Nakamura T, Ikeda T. The effect of mechanical stress on hypertrophy of the lumbar ligamentum flavum. *J Spinal Disord* 1995; 8: 126-130.
120. Ono K, Yonenobu K, Miyamoto S, Okada K. Pathology of ossification of the posterior longitudinal ligament and ligamentum flavum. *Clin Orthop Relat Res* 1999; (359): 18-26.
121. Haro H, Kato T, Komori H, Osada M, Shinomiya K. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced angiogenesis in herniated disc resorption. *J Orthop Res* 2002; 20(3): 409-415.
122. Cébe-Suarez S, Zehnder-Fjällman A, Ballmer-Hofer K. The role of VEGF receptors in angiogenesis; complex partnerships, *Cell Mol Life Sci* 2006; 63(5): 601-615.
123. Cornejo MC, Cho SK, Giannarelli C. Soluble factors from the notochordal-rich intervertebral disc inhibit endothelial cell invasion and vessel formation in the presence and absence of pro-inflammatory cytokines. *Osteoarthritis Cartilage* 2015; 23(3): 487-496.
124. Orlandini M, Spreafico A, Bardelli M, Rocchigiani M. Vascular endothelial growth factor-D activates VEGFR-3 expressed in osteoblasts inducing their differentiation. *J Biol Chem* 2006; 281(26): 17961-17967.
125. Hur JW, Kim BJ, Park JH, Kim JH, Park YK, Kwon TH, et al. The Mechanism of Ligamentum Flavum Hypertrophy: Introducing Angiogenesis

as a Critical Link That Couples Mechanical Stress and Hypertrophy. *Neurosurgery* 2015; 274–282.

126. Jirathanathornnukul N, Limthongkul W, Yingsakmongkol W. Increased expression of vascular endothelial growth factor is associated with hypertrophic ligamentum flavum in lumbar spinal canal stenosis. *J Investig Med* 2016; 64(4): 882-887.
127. Lakemeier S, Schofer MD, Foltz L, Schmid R, Efe T, Rohlf J, et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1 α , vascular endothelial growth factor, and matrix metalloproteinases 1, 3, and 9 in hypertrophied ligamentum flavum. *J Spinal Disord Tech* 2013; 26(7): 400-681.
128. Gruber HE, Hoelscher G, Ingram JA, Chow Y, Loeffler B, Hanley EN. 1,25(OH)₂-vitamin D₃ inhibits proliferation and decreases production of monocyte chemoattractant protein-1, thrombopoietin, VEGF, and angiogenin by human annulus cells in vitro. *Spine* 2008; 33(7): 755-765.
129. Stoker GE, Buchowski JM, Bridwell KH, Lenke LG, Riew KD, Zebala LP. Preoperative vitamin D status of adults undergoing surgical spinal fusion. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013; 38(6): 507-515.
130. Kim TH, Lee BH, Lee HM. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with lumbar spinal stenosis and its relationship with pain. *Pain Physician* 2013; 16(2): 165-176.
131. Kalueff AV, Minasyan A, Keisala T, The vitamin D neuroendocrine system as a target for novel neurotropic drugs, *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2006; 5(3): 363-371.
132. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13(3): 100-105.
133. Erwin WM, Fehlings MG. Intervertebral disc degeneration: genes hold the key. *World Neurosurg* 2013; 80(5): 131-133.

- 134.** Eser B, Cora T, Eser O, Kalkan E, Haktanir A, Erdogan MO, et al. Association of the polymorphisms of vitamin D receptor and aggrecan genes with degenerative disc disease. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010; 14(3): 313-317.
- 135.** Cheung KM, Chan D, Karppinen J, Chen Y, Jim JJ, Yip SP. Association of the Taq I allele in vitamin D receptor with degenerative disc disease and disc bulge in a Chinese population. *Spine* 2006; 31(10):1143-1148.
- 136.** Videman T, Leppävuori J, Kaprio J, Battié MC, Gibbons LE, Peltonen L, et al. Intragenic polymorphisms of the vitamin D receptor gene associated with intervertebral disc degeneration. *Spine* 1998; 23(23): 2477-2485.

6. ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Batman’da doğdum. İlk ve ortaokulu Batman Atatürk İlköğretim okulunda, lise eğitimimi Özel Batman TED Lisesi’nde tamamladıktan sonra, 1998 yılında başladığım Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden 2004 yılında mezun oldum. Aynı yıl Batman Beşiri İkiköprü Beldesi’nde devlet hizmet görevime başladım ve yaklaşık olarak 2 yıl burada görevime devam ettim. Daha sonra çeşitli özel kuruluşlarda acil hekimi olarak çalışmaya devam ettikten sonra 2014 yılı temmuz ayında Elazığ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı’nda ihtisasa başladım ve halen bu göreve devam etmekteyim. 2007 yılında Erzurum’da askerlik görevimi yaptım. Evli ve iki çocuk babasıyım.

7. EKLER

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

(Araştırmacının/Hekimin Açıklaması)

Yaptığımız bu çalışma; Dar kanal(Spinal stenoz) ve bel fıtığı (lomber disk hernisi) ameliyatlarında spinal kanala ulaşmak ve nöral dokuları rahatlatmak için mutlaka bir miktar doku parçası (ligamentum flavum) alınmaktadır.Bu çalışmada hastalardan ayrıca bir doku alınmayacaktır.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza