

## MEDULLA SPİNALİS YARALANMALARININ SONRA GÖRÜLEN HETEROTOPIK OSSİFİKASYON (H O)

Vesile Sepici\* Nesrin Bölükbaşı\*\*

Kas ve yumuşak dokularda oluşan ossifikasyona «myositis ossifikans - heterotopik ossifikasyon, ya da ektopik kalsifikasyon» denir ve başlıca üç grup altında incelenir : (1)

1. Nörojenik heterotopik ossifikasyon (H O) : Önemli nörojenik bozukluklarla birlikte görülür.

2. Travmatik H O : Direkt olarak kasın travmatize olması veya diğer travmalar sonucu oluşan hematomaın ossifikasyonu sonucu gelişir.

3. Myositis ossifikans progressiva : Etiyolojisi bilinmeyen konjenital ilerleyici formdur.

Medulla spinalis yaralanmalarından sonra görülen H O, nörojenik H O. sınıfına girer. Bu tür H O. için literatürde çok değişik sinonimler kullanılmıştır : (2)

- . Ostiasis neurotica paraarticularis/paraossalis
- . Paraosteoarthropathia
- . Neurogenic ossifying fibromyopathy
- . Dystrophic ossification

Medulla spinalis yaralanmalarından sonra görülen H O, nadir olmayan ve önceden kestirilemeyen bir komplikasyondur. İnsidansı % 16-50 arasında değişmektedir. Parapleji sonrası gelişen H.O. vakaları ilk kez I. Dünya Savaşı'nın sonlarına doğru Dejerine ve Ceillier tarafından derlenmiş ve insidans % 48.7 bulunmuştur. 1953'te Liberson tarafından % 53 olarak bulunan insidans, 1963'te 603 vakalık bir seride, Hardy ve Dickson tarafından % 16 olarak saptanmıştır. 1968'

\* G.Ü.T.F. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Doçenti

\*\* G.Ü.T.F. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

de 124 vakada insidans Silver tarafından % 13.6 olarak bulunurken, 1975'te 250 vakalık geniş bir seride H.O. insidansı Stover tarafından % 30.4 olarak ifade edilmiştir. (1,3,4,5,6) En sık yaralanmadan sonraki 1-4 ay arasında ve paralizi düzeyinin altındaki büyük eklemler çevresinde görülür. En fazla kalçalar ve dizler, daha az sıklıkla omuzlar ve dirsekler tutulur (3). Ossifikasyon miktarı minimal olabilir ve genellikle başka bir nedenle alınan grafilerde tesadüfen ortaya çıkabilir. Yoğun tutulum varsa ankiloza bağlı hareket kısıtlılığı gelişebilir. Eklem hareketlerinin kısıtlılığı ise rehabilitasyonu engelleyen iskemik ülserler gibi birçok komplikasyona yol açabilir.

### Etyopatogenezi :

Medulla spinalis travmalarından sonra görülen H. O. etyopatogenezi hakkında 1919'lardan günümüze kadar çok değişik teoriler öne sürülmüştür. 1919'da Dejerine ve Ceillier lokal ve santral (nörojenik) faktörler üzerinde durmuştur. Lokal faktör inatçı ödem nedeniyle bağ dokusu direncinde azalma, santral faktör ise, intermediolateral traktusun bazı liflerinin sağlam kaldığı durumlarda sürekli nörojenik irritasyondur. Yine 1919'da Leri ve Lhermitte basınç, traksiyon ve lokal enfeksiyonu sorumlu tutmuşlardır. 1927'de Leriche ve Policard olgun bağ dokusunun travma ve enfeksiyon sonucu primitifleşerek ossifiye olduğunu ileri sürmüşlerdir. 1957'de Armstrong, negatif protein dengesine bağlı serum proteinlerinde azalma ve karbondioksit basıncında düşme sonucu kalsiyum tuzlarının çökme eğiliminde artma meydana geldiğini düşünmüştür. 1958'de Bridges ve Pritchard, dejenere kas hücrelerinden salınarak lokal bağ dokusu hücrelerinde ossifikasyonu başlatan bir proteinin varlığını iddia etmişler, 1981'de Urist, H.O.'nu başlatan ajanın nonkollagenöz bir protein olan 'bone-morphogenic protein - BMP' olduğunu, bu proteinin andiferansiye mezenkimal hücrelerin osteo ve kondroblastlara diferansiye olarak proliferasyonu sağladığını ileri sürmüştür. 1981'de Larson H.O. vakalarında HLA - B27 insidansının yüksek olduğunu rapor etmiştir (1,2,4,7,8).

Eskiden beri H.O.'nun travma ile ilişkisi tartışılmıştır. 1963'te Hardy tarafından incelenen 100 heterotopik ossifikasyon vakasında pasif germe ile oluşturulan direkt travma ile ossifikasyon arasında bir bağlantı bulunmadığı ifade edilmiştir. (9) Çoğu hastada paralizi simetrik ve yapılan ekzersiz de bilateral iken H.O.'nun tek tarafta olduğu görülmüştür. H.O. vakalarının hiç birinde direkt travma öy-

küsü alınmamış, veya ciddi bir travma hiç bir hastada H.O.'na yol açmamıştır. Travmatik paraplejili hastalarda şarapnel parçalarının yaraladığı kas dokusu çevresinde H.O. gelişmemesi de travmanın rolü olmadığını düşündürmüştür. Ayrıca en sık tutulan kalça fleksörleri bölgesinin en germe yapılan kas bölgesi olduğu da dikkati çekmiştir.

Birçok çalışmada HO'nun yaş, cinsiyet, spastisite veya flasksite, lezyon düzeyi ve basınç yaraları ile ilişkisi olmadığı saptanmıştır. (1, 2,4,9).

### **Morbid Anatomi ve Histopatoloji :**

HO'nun başlıca özeliği büyük eklemler çevresinde, eklemi bozmadan yeni kemik oluşmasıdır. Oluşan yeni kemik daima ekstrakapsüler ve ekstraartikülerdir. En sık kalça eklemi tutulur (% 86) (2). Parosteal kemik gelişimi en sıklıkla medial femoral kondil civarından başlar ve kemiğin medial kenarı boyunca yukarı doğru yumuşak dokular arasında ilerler. HO'nun dizin altında ve paralizi düzeyinin üzerinde görülmediği rapor edilmiştir. Alt ekstremitte tutulumu yoksa üst ekstremitede de genellikle tutulum gözlenmez.

HO. histopatolojik olarak Haversian kanalları, osteoblastları, kan damarları ve ödemli kemik iliğinden oluşan gerçek kemik dokusudur. Bazen yer yer kıvrımdak dokusu da içerir. Kemik yapısı ince korteksli kortikospongiöz lameller şeklindedir. Ossifikasyon kas dokusundan fibröz doku ile ayrılır.

### **Klinik :**

HO. klinik olarak üç dönemde incelenebilir :

1. Şişlik ve endurasyon devresi
2. Kalsifikasyon devresi
3. Ossifikasyon devresi

Olayın başlangıcı herhangi bir inflamatuvar reaksiyona benzer. Ekstremitede ani bir şişlik ve ısı artımı belirir. Ateş olabilir veya olmayabilir. Şişlik genellikle tromboflebitte olduğundan daha lokalize ve serttir. Birkaç gün içinde ödemli alan içerisinde daha sert ve sınırlı bir kitle oluşur. Bu kitle eklem komşu ise eklem hareket genişliğinde hafif bir azalma olabilir. Kalça ve dizlerde fleksiyon kısıtlılığı, daha az vakada ise ekstansiyon kısıtlılığı olur. Kalçalardaki tutuklulukla birlikte alt ekstremitelerin her iki yana lateral deviasyonu

görülebilir. Daha sonra kalsifikasyon dönemi başlar. Bu dönem birkaç gün-hafta sürer. Son dönemde ossifikasyon süreci tamamlanır ve eklem çevresindeki kas, fascia ve ligamentlerde ankiloza yol açabilen yoğun ossifikasyon oluşur. İlk belirtilerin görülmesinden tam kemikleşmeye kadar genellikle 3-4 ay geçer. Bir kez HO. oluşunca daha fazla ilerlemez ve bir başka bölgede de tekrarlamaz.

Brooker ve arkadaşları kalça çevresindeki heterotopik ossifikasyonu radyolojik olarak dört devreye ayırmışlardır : (10)

Devre : 1. Kalça eklemi çevresinde yumuşak doku ile birlikte kemik adacıkları görülmesi.

Devre : 2 Pelvis ve femur uçlarından, her iki kemik arasında en az bir cm. aralık kalacak şekilde kemik mahmuzlarının oluşması.

Devre : 3 Kemik mahmuzlarının arada bir cm. den az mesafe kalacak şekilde ilerlemesi.

Devre : 4 Kalça eklemünde belirgin ekstraartiküler kemiksi anki-loz gelişimi.

#### **Laboratuvar :**

Heterotopik ossifikasyonun spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. İlk dönemde alkalin fosfataz artışı H.O.'nu diğer klinik durumlardan ayırabilir. Olay tamamen mikroskopik bir doku alanında meydana geldiği için, genellikle serum Ca-P ve protein tayinleri bize yardımcı olmaz. Kemik sintigrafisi erken tanıyı sağlayan en kesin yöntemdir.

#### **Ayrıcı Tanı :**

Spinal yaralanmalardan sonra görülen H.O.'nun özellikle başlangıç devresinde klinik olarak en çok karıştırılabileceği durumlar derin ven trombozu, sellülit, artrit, hematoma ve kırıktır. Özellikle derin ven trombozunu ayırt etmek çok önemlidir. Çünkü her iki durumun da insidansı yaralanmadan sonraki ilk aylarda en yüksektir.

#### **Tedavi :**

HO'nun oluşumunu engelleyecek bir yöntem bilinmemektedir. İngiliz literatüründe taranan 70 kadar makalede tedavi konusunda pek çok değişik görüşler olduğu saptanmıştır. (1) Bunların arasında pasif

ve aktif ekzersizler, zorlu manipölasyon, immobilizasyon, mobilizasyon, erken ambulasyon lokal soğuk veya sıcak uygulama, masaj sayılabilir. 1960'lardaki çalışmalarda hastaların geç ve yetersiz tedavi görmesi ve diğer komplikasyonların fazla olması durumunda insidansın arttığı gözleminde yola çıkılarak profilaktik tedavi konusunda bazı önerilerde bulunulmuştur. Bunlar, genel durumun düzeltilmesi, iskemik ülserlerin önlenmesi, sık pozisyon değişimi, erken aktif veya pasif mobilizasyon, spastisitenin erken tedavisi ve üriner enfeksiyonların önlenmesi gibi genel önlemlerdir.

Daha sonraları, 1965'lerde, oluşan ankilozu gidermek amacıyla operasyon gündeme gelmiş, ancak tüm çalışmacılar operasyonun çok nadir endike olduğu konusunda fikir birliğine varmışlardır. (9) Çünkü paraplejiğe yapılacak her türlü operasyon çok iyi hemostaz, cilt ve ciltaltı dokulara çok nazik bir yaklaşım ve çok dikkatli sutur atmayı gerektirir. Kan basıncı labil, vital kapasite düşük olabilir. Bu nedenle operasyona karar verirken çok titiz davranılmalıdır. Operasyon zamanının saptanması da önemlidir. HO'nun erken eksizyonu daha ileri ossifikasyona, hematoma oluşumu ve rekürrense, geç eksizyonu ise kemik çok sertleşerek önemli damar ve sinirleri sıkıştırmak yoluyla risk altına sokmasına neden olabilir. Operasyon için en iyi zaman ele gelen kitlenin büyümesinin durakladığı ve grafilerde kemik kenarının netleştiği zamandır. Bu, genellikle şişmeden sonraki 3-4. aya rastlar. Bazı kaynaklar ise 18. aydan önce eksizyon önermezler. Operasyonda sadece fonksiyonel eklem hareket aralığını sağlayabilecek kadar eksizyon yeterli olur.

Travmanın HO'nu ilerletisi etkisi olup olmadığını araştırmak için 1975'te yapılan bir çalışmada bilateral N.O. olan vakalarda bir tarafa istirahat, diğer tarafa ise yoğun pasif ekzersiz uygulanmış, sonuçta yoğun pasif ekzersiz programının HO. miktarını arttırmadığı, hatta eklem hareket genişliğinin diğer ekstremiteler ile hemen hemen aynı olduğu görülmüştür. Hatta, yoğun ekzersiz uygulanan hastalarda fonksiyonel eklem hareketini sağlayan psödoartroz oluşumu saptanmıştır ki, bu hastalarda daha ileride cerrahi eksizyon da gerekmemiştir. (1,11).

Eksize karşı olanlar, HO'nun rehabilitasyon çalışmalarının en yoğun olduğu zaman ortaya çıktığını savunmaktadırlar. Gerçekten de HO'nun en sık görüldüğü 1-4. aylar, rehabilitasyon çalışmaları-

nın en yoğun olduğu dönemdir. Ancak bunun daha çok rastlantısal bir olay olup gerçek bir neden sonuç ilişkisini yansıtmadığı düşünülmektedir. Wharton ve Morgan'a göre pasif ekzersizlerin yapılmaması kemiksi ankiloza yol açan en önemli nedendir.

#### Medikal Tedavi :

HO. tedavisinde halen kullanılan tek ilaç bir çeşit difosfonat olan «disodium etidronate» (EHDP)'dir. Bu bileşik P - C - P bağı içeren, inorganik fosfatlara benzeyen kimyasal bir bileşiktir. Barsaktan tamamen emilerek, metabolize olmadan böbrekler aracılığı ile itrah edilir. Tek biriktiği doku kemiktir. Etki mekanizması tam bilinmemekle beraber, difosfonatların kemik matriksi oluşumunu önlemekten çok osteoid yapının mineralizasyonunu geciktirdiği yani hidro-roksiapatit kristallerinin çökmesini engellediği deneysel olarak gösterilmiştir. Tedavi bırakıldığında bu etki ortadan kalkarak matriks mineralizasyonu tekrar meydana gelir.

EHDP'nin dozu ve uygulama şekli konusunda değişik görüşler mevcuttur. Yapılan bir çalışmada 5 mg/kg/gün dozunun HO üzerinde etkisi olmadığı, 15 ve 20 mg/kg/gün dozunda ise mineralizasyonu geciktirdiği saptanmıştır. Bazı vakalarda ise 50 mg/kg/gün dozuna kadar çıkılması gerekmiştir. EHDP uygulamasının profilaktik olarak bir etkinliğinin olmadığı gösterilmiştir. Bir görüşe göre ilaca, yara lanmadan sonraki ilk 60 gün içinde, diğer bir görüşe göre ise ilk klinik belirtiler görülür görülmez başlamak gerekir. İlaç en az üç ay kullanmak şarttır. Çoğu çalışmalarda ilaç bırakıldıktan sonra HO'nun hızla mineralize olduğu görülmüş, ancak on ay gibi uzun süre kullanılan vakalarda daha olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

İlaç kahvaltıdan bir saat önce meyve suyu ile verilmektedir. Verilen tablet sayısı çok fazla olduğundan gastrik yan etkileri görüldüğü taktirde iki doz halinde verilmesi önerilmektedir. EHDP'nin yan etkileri genellikle gastrointestinal sistem irritasyonu şeklinde olup, nefrotoksisite konusunda bir yayına rastlanmıştır. Gastrointestinal sistem irritasyonunun ise alınması gereken tablet sayısının fazlalığına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada ilacın verilişi sırasında % 15'e kadar ulaşan ancak reversibl nitelikte olan eozinofili saptanmıştır. Bundan başka pıhtılaşma zamanının ilaç uygulandığı süre-

rece % 50 uzadığı, ancak ilaç kesilince normale döndüğü izlenmiştir. Pıhtılaşma zamanının uzaması klinik yönden bir sorun yaratmamıştır. (7)

EHDP tedavisi sırasında kırık iyileşmesinin engellenmediği düşünülmekte ise de, yüksek dozların kemik mineralizasyonunu bozduğu konusunda yayınlar mevcuttur. Bu nedenle 1987'de EHDP yerine, yeni bir difosfonat olan «aminoheksane diphosphonate» adlı bileşiğin kullanımı gündeme getirilmiştir. Bu yeni difosfonatın kemik mineralizasyonunu bozmadığı saptanmış, ancak bu konuda henüz doyurucu çalışmalar yapılmamıştır. (12).

### KAYNAKLAR

1. Stover, S.L., Hataway, C.J., Zeiger, H.G. : Heterotopic ossification in Spinal-Cord Injured Patients. Arch. Phys. Med. Rehabil. 56 : 199-204, 1975.
2. Damanski, M. : Heterotopic Ossification in Paraplegia. J. Bone Joint Surg., 43-B, 286-299, 1961.
3. Stover, S.L., Hahn, H.R., Miller, J.M. : Disodium Etidronate in the Prevention of Heterotopic Ossification Following Spinal Cord Injury (Preliminary report) Paraplegia, 14 : 146-156, 1976.
4. Silver, J.R. : Heterotopic Ossification. A Clinical Study of its Possible Relationship to Trauma. Paraplegia. 7 : 220-250, 1969.
5. Liberson, M. : Soft Tissue Calcifications in Cord Lesions. J. of the American Medical Association, 152, 1010, 1953.
6. Freed, M.M. : Traumatic and Congenital Lesions of the Spinal Cord. In Kottke, F.J., Stilwell, G.K., Lehman J.F. (eds) Krusens's Handbook of Physical Medicine and Rehabilitation W.B. Saunders Company. London 1982, p 666.
7. Lindholm, T.S., Bauer, F.C., Rindell, K. : High Doses of the Diphosphonate EHDP for the Prevention of Heterotopic Ossification. Scand J. Rheum. 16 : 33-39, 1987.
8. Bauer, F.C.H. and Urist, M.R. : Human Osteosarcoma-derived soluble Bone Morphogenetic Protein. Clin. Orthop. 154 : 291-5, 1981.
9. Hardy, A.G., Dickson, J.W. : Pathological Ossification in Traumatic Paraplegia. J. Bone Joint Surg., 45 - B 76 - 87, 1963.

10. Brooker, A., Boverman, J.W., Robinson, R.A., Riley, A. : Ectopic Ossification Following Total Hip Replacement. *J. Bone Joint Surg.* 55 - A 8 : 1629 - 1632, 1973.
11. Wharton, G.V., Morgan, T.H. : Ankylosis in Paralyzed Patient *J. Bone Joint Surg.* 52 : 105 - 112, 1970.
12. Atkins, R.M., Yates, A.J.P., Pervical, R.C., Gray, R.E.S. : Aminohehexane Diphosphate For the Treatment of Paget's disease of Bone. *J. Bone Joint Surg.* 68 - B 1 : 160 (abstract) 1986