



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

**LİGAMENTUM FLAVUM HİPERTROFİSİ OLAN VE OLMAYAN
HASTALARDA COX-2, IL-15, IL-8, TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-1 alfa
GEN EKSPRESYONLARININ ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Engin FİDANCI

ANKARA 2015



T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

**LİGAMENTUM FLAVUM HİPERTROFİSİ OLAN VE OLMAYAN
HASTALARDA COX-2, IL-15, IL-8, TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-1 alfa
GEN EKSPRESYONLARININ ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Engin FİDANCI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. M. Nur ALTINÖRS

Ankara, 2015

12/06/2013 tarih ve KA 13/68 nolu sayı
Bu tez çalışması Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.



Mustafa Kemal ATATÜRK

Türkiye Cumhuriyeti Kurucusu



Sayın Prof. Dr. Mehmet HABERAL

Başkent Üniversitesi Kurucusu ve ilk Rektörü



Sayın Prof. Dr. Ali HABERAL

Başkent Üniversitesi Rektörü



Sayın Prof. Dr. H. Hakan CANER
(1959-2013)

TEŞEKKÜR

Sağladığı üstün imkânlarla, nitelikli bir uzmanlık eğitimi almama olanak tanıyan üniversitemizin kurucu rektörümüz Sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal' a, rektörümüz Prof. Dr. Ali Haberal' a ve dekanımız Sayın Prof. Dr. Haldun Müderrisoğlu' na sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda desteklerini yanımda hissettiğim, engin bilgi ve tecrübesinden faydalandığım ve yanlarında çalışmaktan gurur duyduğum değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. M. Nur Altınörs' e ve Sayın Prof. Dr. H. Hakan Caner' e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman, her konuda yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini paylaşan değerli ağabeylerim Doç Dr. Cem Yılmaz' a, Doç.Dr. Salih Gülşen' e, Yrd. Doç.Dr. Erkin Sönmez' e çok teşekkür ederim. Mesleki bilgi ve becerilerden faydalandığım Doç. Dr. Özgür Özdemir' e, Doç. Dr. Melih Çekinmez'e, Dr. İlker Çöven' e çok teşekkür ederim.

Bu tezin hazırlanmasında her aşamada emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. M. Nur Altınörs' e başta olmak üzere Yrd. Doç. Dr. Erkin Sönmez' e, Prof. Dr. Özlem Işıksaçan Özen' e, Yrd. Doç. Dr. Yunus Kasım Terzi' ye ve tüm genetik, patoloji laboratuvarı çalışanlarına katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım, sevinç ve sıkıntılarımı paylaşan çalışma arkadaşlarım Dr. Aydın Gerilmez' e, Dr. Berkay Köksoy' a, Dr. Aykan Akar' a, Dr. Serhat Cömert' e, Dr. Fikret Şahintürk' e, Dr. Yasin Yetişiğiğit' e, klinik fizyoterapistimiz Kıvanç Tığlı' ya, anestezi teknikerimiz Deniz Ustaoglu' na, ameliyathane ekibimiz Hem. Sevim Karakuş, Hem. Alp Arslan, Hem. Recep Boylu, anestezi teknisyenimiz Ebru Terler' e ve ameliyathane teknisyenimiz Deniz Tufan' a teşekkür ederim.

Hayatta bugün bulunduğum yere gelmemde büyük emeği olan, maddi manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen canım aileme ve bu zorlu yaşam koşullarında sürekli yanımda olan, elimi hiç bırakmayan eşim Ebru' ya ve hayatımın biricik anlamı canım kızım Ece' ye sonsuz teşekkürler.

Dr. Engin FİDANCI

ÖZET

Lomber spinal dar kanal (LSDK), yaşlı popülasyondaki en sık omurga bozuklarından birisidir. Ligamentum flavum (LF) hipertrofisi LSDK etyopatogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. İnflamatuar ajanların ligamentum flavum hipertrofisine ve artmış skar dokusu oluşumuna sebep olmaktadır.

Bu projenin amacı histopatolojik olarak hipertrofiye uğramış ligamentum flavum dokusunda, inflammatuar süreci etkileyen genler olan COX-2, IL-15, IL-8, TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-1 alfa' nın histopatolojik olarak normal olan ligamentum flavum dokusuna göre ekspresyonunun değişimini araştırmaktır.

Operasyon esnasında kontrol grubu 25 lomber dar kanal ve 25 lomber disk herniasyon tanısı olan kontrol grubundan alınan ligamentum flavum örnekleri histolojik çalışma için elde edilmiştir. Masson trichrome boyasıyla LDH ve LSDK gruplarında fibrozis derecelendirmesi yapılmıştır. LSDK ve LDH gruplarından alınan ligamentum flavum örneklerinin bir kısmında inflammatuar sitokinlerin, COX-2, IL-15, IL-8, TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-1 alfa genlerinin RNA izolasyonu yapıldı. İzole edilen RNA moleküllerinin kalitatif ve kantitatif analizleri sonrasında cDNA sentezi gerçekleştirildi. Semikantitatif RT-PCR yöntemi ile COX-2, IL-15, IL-8, TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-1 alfa ve housekeeping gen olarak kullanılan alfa aktin' nin ifadelendiği analiz edildi.

LSDK ve LDH gruplarında bu sitokinlerin ifadelendiğini gördük. LSDK ve LDH grubunda COX-2, IL-15, IL-8, TNF-alfa, IL-6 ve IL-1 alfa' nın benzer şekilde ifadelendiğine rağmen, LSDK grubunda LDH grubuna göre IL-1 beta' nın baskılandığını tespit ettik.

İnflamatuar sitokinlerin ligamentum flavum hipertrofisindeki etkileri açıklığa kavuşturulmalıdır.

Anahtar kelimeler: ligamentum flavum hipertrofisi, spinal dar kanal, sitokin, fibrozis

ABSTRACT

Lumbar spinal canal stenosis (LSCS) is one of the most common spinal disorders in elderly. Ligamentum flavum (LF) hypertrophy plays a critical role in the pathogenesis of LSCS. Inflammatory agents induce the LF hypertrophy and increased scar tissue formation. This project aims to investigate the expression of genes (COX-2, IL-15, IL-8, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-1 α) that are responsible for the inflammatory process in hypertrophied LF tissue histopathologically and to compare with the normal LF tissue population.

In our study, 25 samples of hypertrophied LF tissue were obtained from the patients with the diagnosis of LSCS while 25 samples were obtained from the patients who underwent surgery for lumbar disc herniation forming control group. Some of these samples were investigated for histological study. They were stained with Masson trichrome for analysis and grading of fibrosis. Furthermore, the rest of the LF samples in the LSCS and control groups were investigated for the expression of inflammatory cytokine genes (COX-2, IL-15, IL-8, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-1 α gene) by RNA isolation. Following the qualitative and quantitative analysis of isolated RNA molecules, cDNA synthesis were carried out. COX-2, IL-15, IL-8, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-1 α and housekeeping gene α aktin were analyzed for the expression levels by semiquantitative RT-PCR method.

Cytokines were found both in LSCS and control groups. Any statistically significant difference was not found between LSCS and control groups in terms of COX-2, IL-15, IL-8, TNF- α , IL-6 and IL-1 α . However, low levels of IL-1 β was found in LSCS group.

The effects of inflammatory cytokines in the pathogenesis of ligamentum flavum hypertrophy should be clarified.

Keywords: ligamentum flavum hypertrophy, spinal stenosis, cytokine, fibrosis

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER.....	ix
KISALTMALAR.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TARİHÇE.....	2
2.2. VERTEBRANIN EMBRİYOLOJİSİ	3
2.3. VERTEBRANIN ANATOMİSİ	6
2.4. SPİNAL KANAL ANATOMİSİ.....	7
2.4.1. Santral Spinal Kanal	7
2.4.2. Lateral Reses	7
2.4.3. İntervertebral Kanal	7
2.5. VERTEBRA LİGAMENTLERİ	9
2.6. VERTEBRA KAN DOLAŞIMI.....	10
2.6.1. Vertebra Arterleri	10
2.6.2. Vertebra Venleri	11
2.6.3. Vertebranın İnnervasyonu.....	11
2.7. LOMBER SPİNAL DAR KANAL.....	12
2.7.1. Lomber Spinal Dar Kanal Tanımı	12

2.7.2. Lomber Spinal Dar Kanal Sınıflaması	13
2.7.2.1. Konjenital-Gelişimsel	13
2.7.2.2. Kazanılmış (Edinsel).....	13
2.7.3. Lomber Spinal Dar Kanal Patogenezi	15
2.8. LİGAMENTUM FLAVUM	16
2.8.1. Ligamentum Flavum Histolojisi,Embriyolojisi.....	16
2.8.2. Ligamentum Flavum Anatomisi.....	16
2.8.2.1. Ligamentum Flavum aksiyel düzlem anatomisi.....	18
2.8.2.2. Ligamentum Flavum lateral bölge anatomisi.....	20
2.8.3. Ligamentum Flavum İnnervasyonu.....	20
2.8.4. Ligamentum Flavum Hipertrofinin Patogenezi	21
2.9. SİTOKİNLER	24
2.9.1. İnterlökin-1.....	25
2.9.2. İnterlökin-6.....	26
2.9.3. İnterlökin-8.....	27
2.9.4. İnterlökin-15.....	27
2.9.5. Siklooksijenaz (COX)	28
3. HASTALAR VE YÖNTEM	30
3.1. AMAÇ	30
3.2. HASTA VE KONTROL GRUPLARININ SEÇİMİ	30
3.3. NÖRORADYOLOJİK DEĞERLENDİRME	31
3.4. HİSTOPATOLOJİK ÇALIŞMA	32
3.5. REAL-TİME PCR	33
3.6. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME	35
4. BULGULAR	36
4.1. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME	36

4.2. GEN İFADELENMESİ	38
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	45
7. KAYNAKLAR	46

KISALTMALAR

ALL	:	Anterior longitudinal ligament
cDNA	:	Complementary DNA
COX	:	Siklooksijenaz
DNA	:	Deoksiribonükleik asit
DRG	:	Dorsal root ganglionu
FE	:	Faset eklem
IL	:	İnterlökin
İVD	:	İntervertebral Disk
İVF	:	İntervertebral foramen
LDH	:	Lomber disk herniasyonu
LF	:	Ligamentum flavum
LSDK	:	Lomber spinal dar kanal
mm.	:	milimetre
MRG	:	Manyetik rezonans görüntülemesi
PCR	:	Polimeraz chain reaction
PLL	:	Posterior longitudinal ligament
RNA	:	Ribonükleik asit
VKİ	:	Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Vertebranın embriyolojik gelişimi (Horizontal kesit).....	4
Şekil 2.	Vertebranın embriyolojik gelişimi (Koronal kesit).....	5
Şekil 3.	Vertebra anatomisi: aksiyel kesit, DRG; Dorsal root ganglionu	8
Şekil 4.	Lomber manyetik rezonans görüntülemesi (aksiyel görüntü).....	8
Şekil 5.	Vertebra ligamentleri (sagital kesit).....	10
Şekil 6.	Lomber vertebra innervasyonu	12
Şekil 7.	Ligamentum flavumun anatomik görüntüsü	18
Şekil 8.	Ligamentum flavum aksiyel plandaki parçaları.....	19
Şekil 9.	Ligamentum flavum lateral bölge anatomisi	20
Şekil 10.	Ligamentum Flavum hipertrofisi hipotez algoritması	22
Şekil 11.	Ligamentum flavum hipertrofisinin L 4-5 seviyesinde lomber MRG T2 ağırlıklı aksiyel ve sagital kesit görüntüleri	23
Şekil 12.	Ligamentum flavum hipertrofisinin kadavra üzerinde aksiyel ve sagital görüntüleri.....	23
Şekil 13.	Ligamentum flavum ölçümünün gösterilmesi	31
Şekil 14.	Ligamentum flavumun cerrahi işlem esnasında görüntüsü.....	32
Şekil 15.	Cerrahi sonrası alınan ligamentum flavum parçası.....	32
Şekil 16.	Ligamentum flavum masson trichrome boyaması	33
Şekil 17.	Grupların cinsiyet ve ligament kalınlığı karşılaştırılması.....	37
Şekil 18.	Grupların ligament kalınlığı ve lomber vertebra seviye karşılaştırılması.....	37
Şekil 19.	Gruplar arasında fibrozis derecelendirme karşılaştırılması	38
Şekil 20.	Hasta (LSDK) ve kontrol (LDH) gruplarındaki sitokinlerin gen ekspresyonlarının analiz grafikleri.....	40

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Sitokinlerin üretim yeri ve etki mekanizmalarının özet tablosu	29
Tablo 2. Hasta (LSDK) ve kontrol (LDH) gruplarındaki sitokinlerin ekspresyon analizi sonuçları	39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lomber spinal dar kanal; kemik hipertrofisi, ligamentöz hipertrofi, disk protüzyonu, spondilolistezis veya bunların birlikte bulunması ile spinal kanal ve foramenlerinin daralması sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Yaşlı popülasyondaki en sık spinal hastalıktır ve bel ağrısı, radiküler ağrı ve kauda equina sendromuna sebep olabilir.

Lomber spinal dar kanal; nöral arkın çapının normalden küçük, yuvarlaktan çok üçgen şekil aldığı gelişimsel veya kazanılmış bir durumdur. Kanalın anteroposterior çapı orta hatta 12 mm den, lateral reses ve foramende 4 mm' den küçük ve transvers interpediküler mesafe 25 mm' den küçük olabilir. Önde diskin protüzyonu, arkada ise ligamentum flavumun hipertrofisi sinir kökleri üzerine uzanır ve sonuç olarak tekal sakın çevresini küçülterek kauda çevresindeki beyin omurilik sıvısı akımını engeller. Lomber spinal kanal darlığı bir veya iki segmentte de bulunabileceği gibi birçok segmentte bulunabilir. En sık rastlanan segment L4-5 olup, onu L3-4, L2-3, L5-S1 ve L1-2 segmentleri takip eder.

Histopatolojik olarak normal ligamentum flavumun ekstraselüler matriksinde %60-70 oranında elastik fibriller yer alır. Ancak hipertrofiye uğramış ligamentum flavumda elastin fibrillerde azalma, kollagen fibrillerinde artma ve ossifikasyon izlenmektedir. Bazı yayınlarda transforming growth factor (TGF)- β ' nın upregülasyonu hipertrofi gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca inflamatuvar ajanlar ligamentum flavum hipertrofisine ve artmış skar dokusu oluşumuna sebep olmaktadır.

Bu projenin amacı histopatolojik olarak hipertrofiye uğramış ligamentum flavum dokusunda, inflamatuvar süreci etkileyen genler olan COX-2, IL-15, IL-8, TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-1 alfa' nın histopatolojik olarak normal olan ligamentum flavum dokusuna göre ekspresyonunun değişimini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

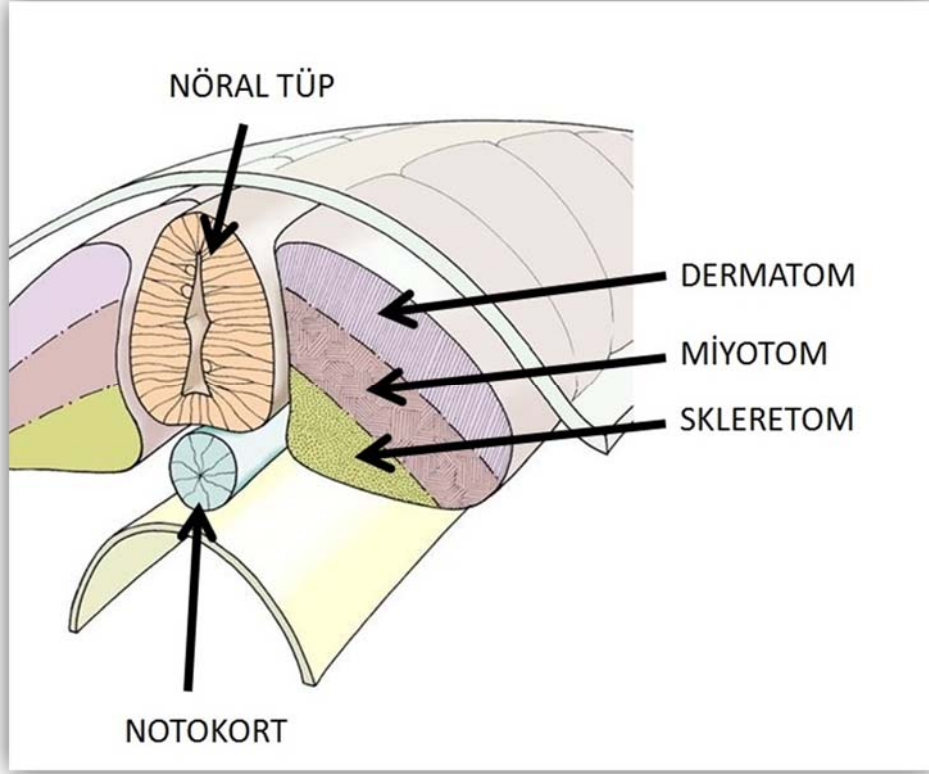
Lomber spinal dar kanal (LSDK) 20. yüzyılın ilk yarısında tanımlanan en önemli omurga bozukluklarından birisidir. Vertebral kanal çapındaki değişikliklerin kanal içindeki nöronal yapılara bası yaparak nörolojik hastalık nedeni olduğu Fransız anatomist Antonie Portal tarafından 1803' te gibozitesi olan bir hastada dikkat çekmiştir. Dar kanalın bacak ağrısı ile birlikte alt ekstremitelerde atrofi ve paraliziye neden olabileceğini belirtmiştir (1). 1761 yılında İtalyan anatomist olan Giovanni Battista Morgagni tarafından "*De sedibus, et causis morborum*" adlı kitabında spinal dar kanaldan bahsetmiştir. 1824' de Olliver tarafından spinal dar kanal ile ilgili vakalar tanımlanmıştır (2).

Lomber spinal dar kanal tanımı 20. yüzyıl başında Sachs ve Frankel tarafından şiddetli bel ağrısı, bacaklarda kuvvetsizlik ve yürüme güçlüğü çeken hastada spinal kanal tümörü veya inflamatuvar spinal hastalıktan şüphelenerek yaptıkları cerrahi girişim sonrası anormal kalınlıktaki spinal kanalı kaplayan membran olarak bahsettikleri vakayı yayınlanmalarıyla yapılmıştır (3). 1910 yılında Sumita tarafından akandropozik cücelerde dar kanaldan bahsedilmiştir (4). 1911 yılında Bailey ve Casamajor artiküler proses dejeneratif hipertrofisine bağlı intervertebral foraminal darlık nedeniyle oluşan sinir kökü semptomlarına dikkat çekerek dekompresif laminektomi önermişlerdir (5). Elsberg bel ağrısı ve siyataljisi olan vakada yaptığı cerrahide lamina ve spinöz çıkıntıda osteokondritik ve yeni kemik oluşumuyla ilgili histolojik incelemede bulunmuştur (6). 1925 yılında Parker ve Adson lamina ve spinöz çıkıntı hipertrofisinin spinal kanal darlığına neden olduğundan bahsetmişlerdir (7). Spinal stenoza neden olan ligamentum flavum (LF) hipertrofisi ilk defa Towne ve Reichert' ın 1931 yılında iki vakada yaptıkları laminektomi cerrahisiyle bildirilmiştir. Lumbosakral sinir köklerinde sıkışıklığa LF kalınlaşmasının neden olduğunu ortaya koymuşlardır (8). Spurling ve arkadaşları 1937 yılında LF hipertrofisi nedeniyle kauda ekina sendromu gelişen 7 LSDK bildirmişlerdir (9). Askeri Tıbbiyeli olan Prof. Dr. Münir Ahmet Sarpyener 1947 yılında çocuklarda ve gençlerde vertebral dar kanalın doğumsal darlığını tanımlamış, omurgada spina bifida gibi bir gelişimsel anomali olmaksızın da gelişebileceğini belirtmiştir (10).

Lomber dar kanal ve nörojenik kladikasyo ayrı bir klinik tablo olarak Dr. Verbeist tarafından 1949 yılında tarif edilmiş, yaşlanmayla ortaya çıkan lomber spinal dar kanal, omurilik ve kauda ekina basısının belirti ve bulguları ile spinal kanalın ilerleyici daralmasını tanımlamış ve bunun belirgin bir klinik tablo ile seyreden bir sendrom olduğunu bildirmiştir (11). Epstein ve arkadaşları 1962 yılında sinir kökü basısına neden olan lateral reses darlığını tanımlamışlardır (12). Transvers aksiyel tomografi (13), ardından bilgisayarlı tomografi (14) ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile sağlanan spinal kanal morfometrik çalışmaları önemli katkı sağlamıştır.

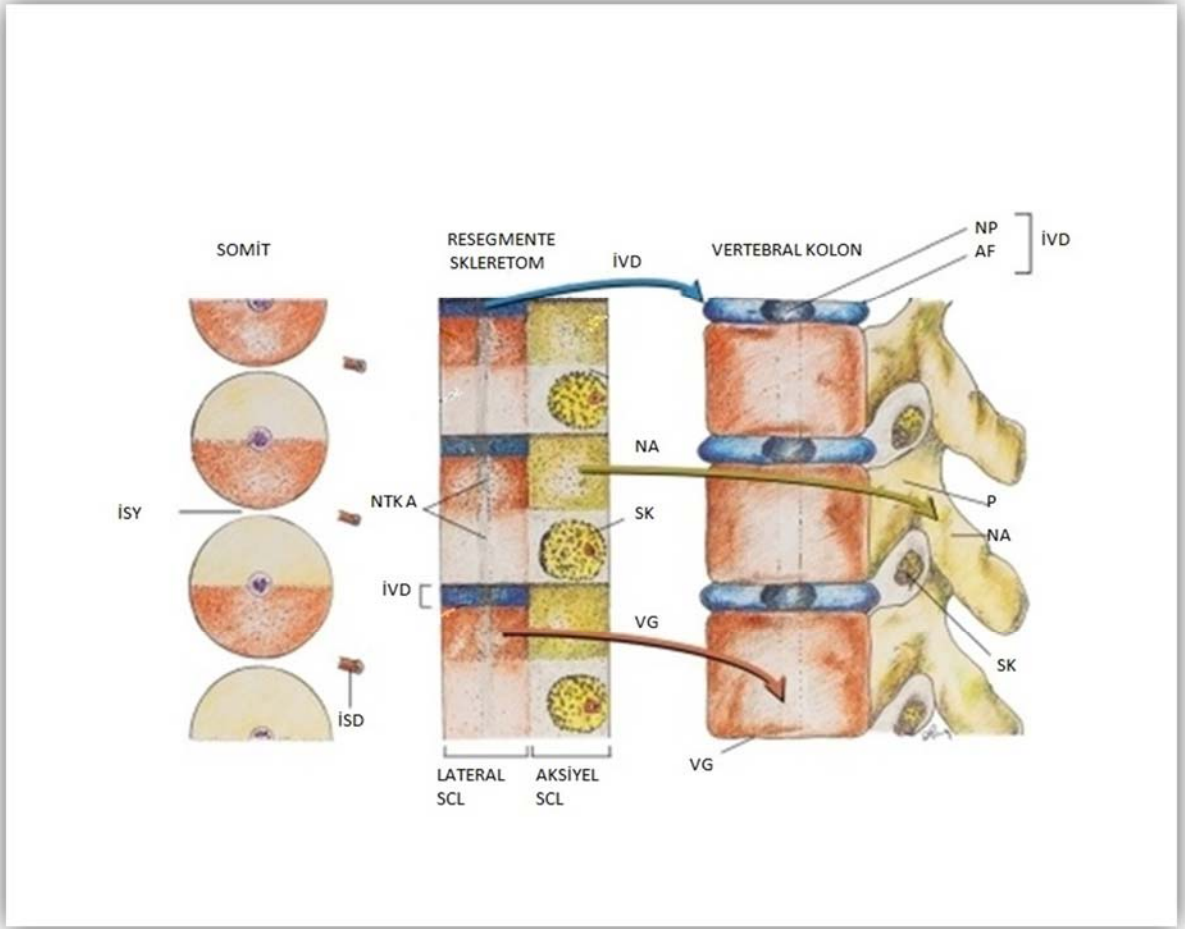
2.2. VERTEBRANIN EMBRİYOLOJİSİ

Aksiyel iskelet sisteminin gelişmesinin erken evreleri notokord ile sıkı ilişki içindedir. Embriyonik yaşamın üçüncü haftasında embriyonik diskin kaudal ucunun ortasındaki hücreler çoğalarak ektoderm ve endoderm arasından yana ve öne doğru ilerleyerek mezodermi oluştururlar. Ektodermden oluşan bu girinti ve burada çoğalan hücrelerin ektoderm ve endoderm arasından kraniale doğru ilerlemesi sonucu notokordal yapı gelişmektedir. Notokordal hücreler indüksiyon yolu ile üzerinde bulunan ektodermden kalınlaşmaya neden olarak nöral plağı meydana getirirler. 18. günde bu plağın kenarlarının kıvrılması ile nöral oluk, daha sonra da kenarların birleşmesi ile nöral tüp oluşmaktadır. Notokordun ve nöral tüpün her iki yanında bulunan mezoderm iki longitudinal sütun halinde kalınlaşarak paraksiyel mezodermi oluşturur. 20. günde paraksiyel mezodermin segmentasyona uğraması sonucu çift yapılar halinde somitler meydana gelir. Toplam 42-44 çift olan somitlerin 4' ü oksipital, 8' i servikal, 12' si torakal, 5' i lomber, 5' i sakral, 8-10' u da koksigeal olarak farklılaşır. Son 5-7 koksigeal somit gerilerken, oksipital somitler bazis kranii ve kranioservikal eklemleri meydana getirmektedir. Somit hücreleri çoğaldıkça üçgen halini almakta ve üç yönde gelişmektedir. Dorsaldeki ektoderme komşu hücrelerden ileride deri örtüsünü oluşturacak dermatom, bunun medialindeki hücrelerden adaleleri ve posterolateral vücut duvarını oluşturacak miyotom, ventral ve medialdeki hücrelerden de omurgayı ve kostaları oluşturacak sklerotom gelişir (15). Şekil 1' de vertebranın embriyolojik gelişimi şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 1. Vertebranın embriyolojik gelişimi (Horizontal kesit)

Sklerotom hücreleri notokordun çevresini onu nöral tüpten ayıracak şekilde sarar ve daha sonra somit çifti orta hat üzerinde birleşerek notokordu içine alır. Her sklerotom kranialde hücreden fakir, kaudalde hücreden zengin bir yapı göstermektedir. Hücreden zengin alan intervertebral diski oluştururken, hücreden fakir alan vertebral cismin bir kısmını oluşturmaktadır. Sklerotomal hücre grubunun dorsale ve ventrolaterale doğru göç etmeleri sonucunda membranöz omurga meydana gelmektedir. Şekil 2' de vertebral kolon embriyolojik gelişim şeması gösterilmiştir.



Şekil 2. Vertebraanın embriyolojik gelişimi (Koronal kesit)

İSY: Intersomatik Yarıq, İSD: Intersomatik Damar, NTK A: Notokort Artığı, İVD: İntervertebral Disk, SCL: Skleretom, NA: Nöral Ark, SK: Sinir Kökü, VG: Vertebra Gövdesi, NP: Nucleus Pulposus, AF: Anulus Fibrosis, P: Pedikül

Altı haftada ikisi cisimde, ikisi arkuslarda, ikisi de kotal çıkıntılarda olmak üzere altı kırıldaklaşma merkezi ortaya çıkmakta ve bu merkezlerden omurganın kırıldak modeli oluşmaktadır. Sekizinci ve dokuzuncu haftalarda biri cisimde, ikisi arkuslarda olmak üzere üç primer ossifikasyon merkezi ortaya çıkar ve omurlar enkontral olarak kemikleşmeye başlar. Arkusların sinostozu 1-2 yılda tamamlanırken arkusların cisim ile kaynaşması 3-5. yaşlarda gerçekleşmektedir (15,16).

2.3. VERTEBRANIN ANATOMİSİ

İnsanda omurga toplam 33 adet vertebranın birleşmesinden oluşmuştur. Bunlardan 7 tanesi servikal, 12 tanesi torakal ve 5 tanesi de lomber vertebrada olmak üzere, ayrıca birbiri ile kaynaşmış 5 tane sakral ve 4 tane de koksigeal vertebra bulunmaktadır. Vertebraların bulunduğu bölgeye göre şekil ve büyüklüğü değişmektedir. Vertebraların önde korpusu, arkada ise arkusu yer alır. Vertebraların korpusundan arkaya doğru uzanan kollara pedikül adı verilir. Pediküller arkaya doğru ilerledikçe yassılaştır ve genişler. Pediküllerin bu kısmına lamina adı verilir. Korpus, pedikül ve lamina birlikte bir forameni çevreler. Buna foramen vertebrale denir. Eklem yapmış kolumna vertebraliste, foramen vertebralelerin üst üste binmesiyle oluşan kanala kanalis vertebralis adı verilmektedir. Bu kanal içerisinde medulla spinalis, zarlar ve spinal sinir kökleri yer alır. Lamina ve pedikülün birleştiği yerde üç çift çıkıntı yer alır. Bunlara superior artiküler çıkıntı, inferior artiküler çıkıntı ve transvers çıkıntı denir. Orta hatta iki laminanın birleştiği yerde arkaya doğru uzanan tek bir çıkıntı yer alır. Buna spinöz çıkıntı denir. Üstteki vertebranın inferior artiküler çıkıntısı, alttaki vertebranın superior artiküler çıkıntısı ile eklem yapar. 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. Insisura 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. Vertebralar, içte trabeküler yapıya sahip olup, dışta kompakt bir kemik tabakası ile örtülüdür. Bu tabaka vasküler foramenler tarafından delinir. Kompakt kemik 10 vertebraların korpusunda ince, arkularında 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. Lomber vertebralar diğerlerine göre oldukça büyük 5 adet vertebradır. Servikal vertebralar gibi transvers foramen ve torakal vertebralar gibi kotsal eklem yüzleri içermezler. Vertebra korpusu ve nöral arkustan oluşmuştur. Lomber vertebraların korpuslarının ön ve arka yüzlerine anterior ve posterior longitudinal ligamentler bağlanır. Ön yüzüne anterior longitudinal ligamentin yapışma yerlerinin yan taraflarına diyafragmanın krusları, posterolateral olarak da psoas major kası yapışır. Birinci lomber vertebranın foramen vertebralis, medulla spinalisin kornu medullarisini içerir. Alt seviyelerdeki lomber vertebralarda ise kauda ekina ve beyin zarları bulunur (17).

2.4. SPİNAL KANAL ANATOMİSİ

Anatomik olarak spinal kanal üç bölgeden oluşmaktadır:

2.4.1. Santral Spinal Kanal

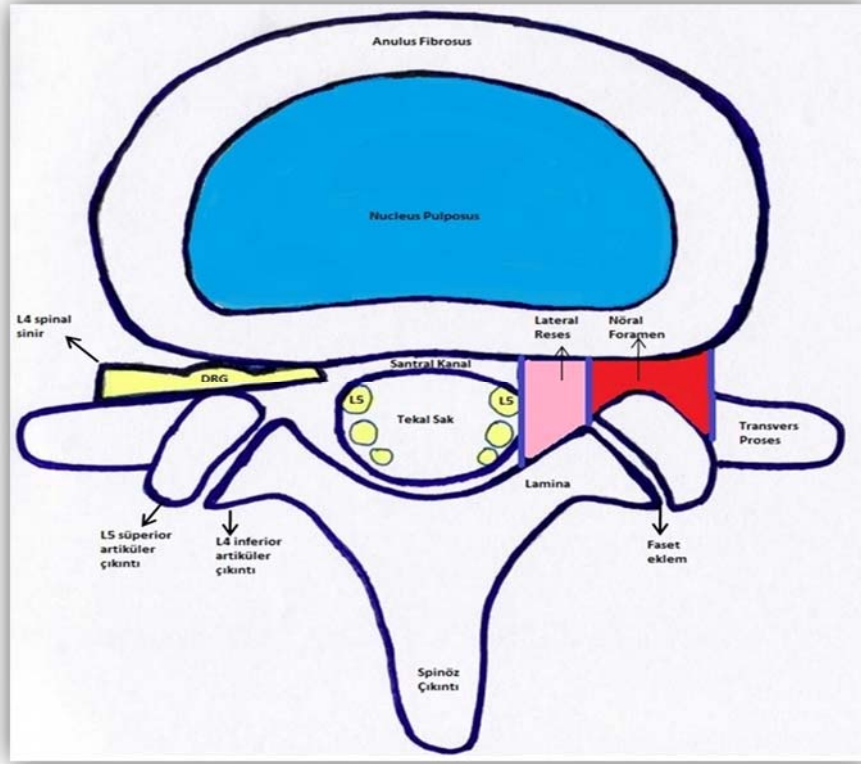
Spinal kanal, anteriorda posterior longitudinal ligament (PLL), posteriorda LF ve lamina, lateralde superior artiküler çıkıntılar ile sınırlı alanların üst üste gelmesiyle ortaya çıkan bir yapıdır. Lomber düzeylerde spinal kanal eliptikten yonca şekline doğru değişiklik gösterir. L1 ve L2 düzeylerinde genellikle eliptik görünümündedir. L3 düzeyinde pedikül boyunun kısalmasına bağlı üçgensiz şekildedir. L4, L5 ve S1 düzeylerinde ise pediküllerin giderek kısalması ve faset eklemlerinin spinal kanal içine doğru taşmasından dolayı oluşan lateral reses nedeni ile yonca şekline doğru dönüşür (18). Lomber spinal kanalın transvers çapı L1' den L5' e giderek artmaktayken, AP çapı azalma gösterir. Böylece kanalın lateral kısımları belirgin hale gelir ve kanal yonca şekline dönüşür (19).

2.4.2. Lateral Reses

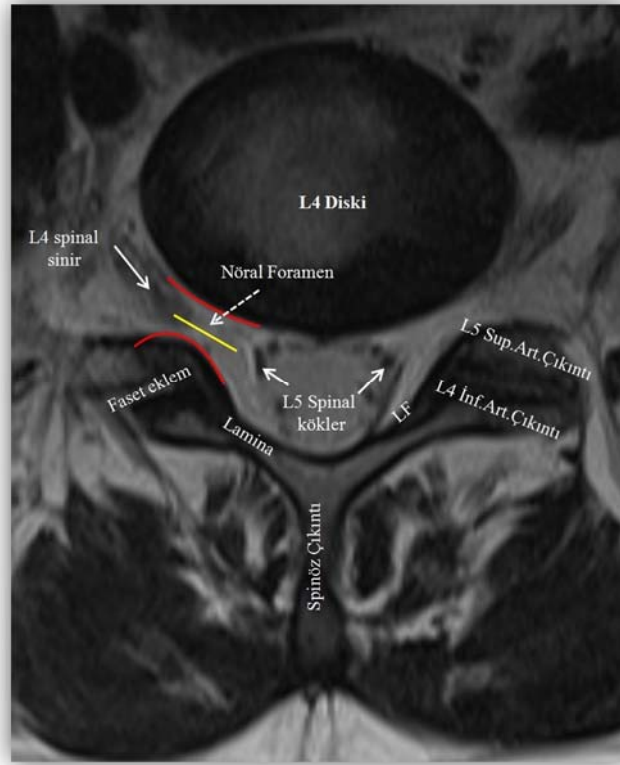
Önde vertebral cismin posterolateral yüzeyi, lateralde pedikül, arkada ise superior artiküler çıkıntı ile çevrili kemik kanaldır. Lateral resesin en dar yeri pedikülün en rostral kenarıdır. L4-5 ve S1 lateral resesleri uzundur. Spinal sinirler tekal saktan çıktıktan sonra oblik olarak inferolateral bir seyir gösterir. Pedikülün inferior ve medialinden geçerek intervertebral foramene ulaşır. Lateral reses özellikle L3, L4 ve L5 vertebralarında söz konusudur. Normal boyutu 4-5 mm' dir. Lateral reses yüksekliği 3 mm' nin altında şüpheli, 2 mm ve altında ise kesin stenoz lehinedir (19).

2.4.3. İntervertebral Kanal

İntervertebral kanal, kranial yönde üst pedikülün alt çentiği, kaudal yönde alt pedikülün üst çentiği, önde her iki vertebra korpusu ve intervertebral disk, dorsalde ise üst vertebra laminasının pars interartikularisi tarafından oluşturulmuştur (19).



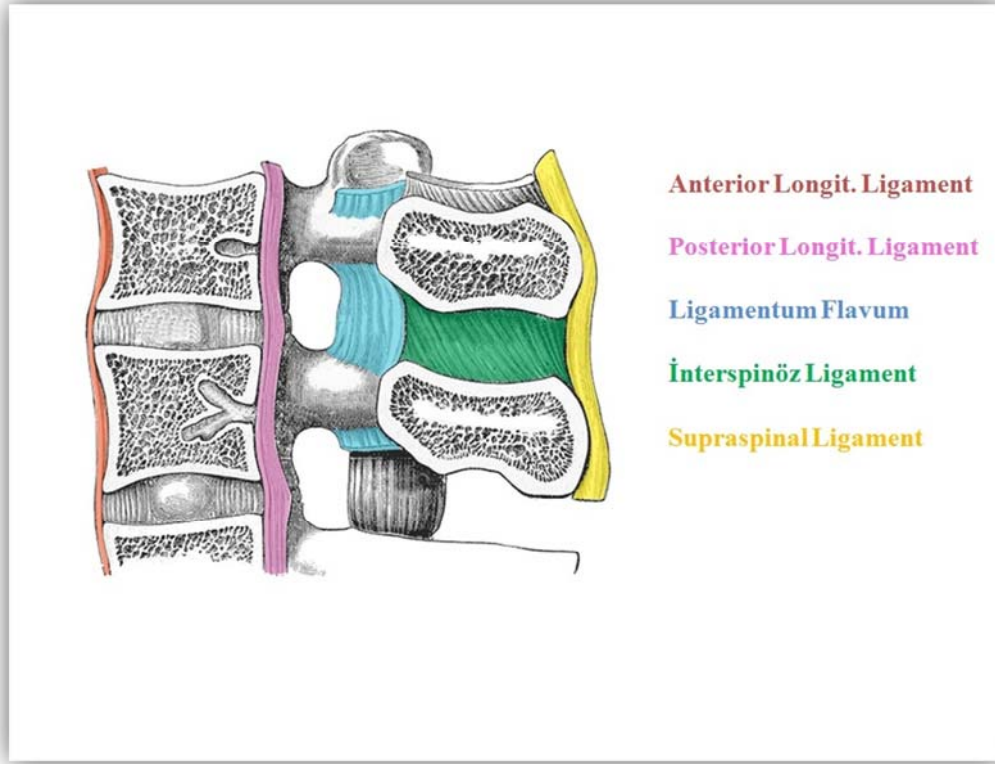
Şekil 3. Vertebra anatomisi: aksiyel kesit, DRG; Dorsal root ganglionu



Şekil 4. Lomber manyetik rezonans görüntülemesi (aksiyel görüntü)

2.5. VERTEBRA LİGAMENTLERİ

1. **Anterior Longitudinal Ligament (ALL):** Atlasın tuberkulum anterioru ile sakrum arasında uzanan, bant şeklinde, yukarı seviyelerden aşağıya inildikçe genişleyen bir ligamettir. Ligament seyri esnasında vertebra korpuslarının ön kenarına ve diskus intervertebralislere sıkıca yapışır. ALL en kalın torakal bölgede yer alır. Bu ligament kolumna vertebralisin hiperekstansiyonunu ve aşırı distraksiyonunu engeller (20).
2. **Posterior Longitudinal Ligament (PLL):** Bu ligament üst seviyelerde geniş olup aşağıya inildikçe daralır. Vertebra korpuslarının arkasında, kanalis vertebralis içinde, aksis ile sakrum arasında uzanır. PLL' in kenarları özellikle torakal ve lomber bölgelerde yanlara doğru açılarak diskus intervertebralisin anuler liflerine karışır. PLL kolumna vertebralisin hiperfleksiyonunu önler.
3. **Ligamentum Flavum:** İki komşu vertebra laminası arasında uzanır. Üstteki vertebra laminasının anteroinferior kenarı ile alttaki vertebra laminasının posterosuperior kenarı arasında uzanır. Servikal bölgeden lomber seviyeye inildikçe kalınlığı artar. Uzunluğu fleksiyon ile %35 oranında artar (21). Orta hatta kalın iken laterallere doğru daralır. L5-S1 düzeyinde 1,5 mm ye kadar incelir.
4. **Supraspinal Ligament:** Yedinci servikal omurgadan sakruma kadar spinöz çıkıntıları birbirine bağlar. Yukarda ligamentum nuchae ile önde interspinal ligamentle devam eder. Yukarı seviyelerden aşağı doğru inildikçe kalınlığı artar (20).
5. **İnterspinöz Ligament:** İki vertebranın birbirine bakan spinöz çıkıntıları arasındaki boşluğu dolduran ligamettir. Önde LF ve arkada ligamentum supraspinale ile devam eder.İnterspinöz ligament özellikle lomber bölgede gelişmiştir (20).
6. **İntertransvers Ligament:** Komşu iki transvers çıkıntı arasını doldurur. Bu ligament lomber bölgelerde filamentöz yapıda olup, torakal bölgelerde belirgin yoğun bantlar oluşturur (20).



Şekil 5. Vertebra ligamentleri (sagital kesit)

2.6. VERTEBRA KAN DOLAŞIMI

2.6.1. Vertebra Arterleri

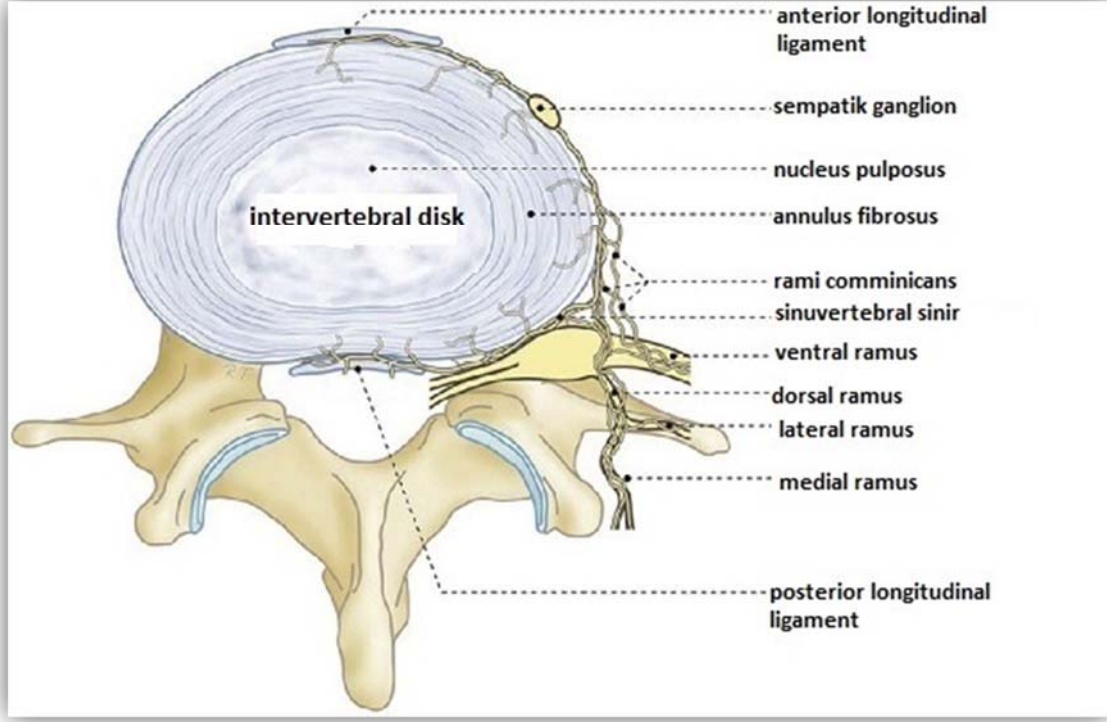
Lomber nöral elemanlar aortadan çıkan segmenter vertebral (radiküler) arterlerle beslenirler (21). L1-L4 arasında segmenter arterler aortadan çıkarak iki yana doğru ilerler ve vertebra cisminin ortasından geçerek foramene girer. L5' in arteri genellikle sakral arterin bir dalıdır. Her arter vertebral 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 lateraline 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.

2.6.2. Vertebra Venleri

Uç plaklarda disk ve kemik yüzeyi boyunca kapiller yatak devam eder bunlar horizontal subkondral venöz ağa drene olurlar. Bunlar asendan ve desendan damarlar ile basivertebral vene açılırlar. Vertebra cisminin venleri internal ve eksternal venöz pleksuslara boşalırlar.

2.6.3. Vertebranın İnnervasyonu

Bel ağrısının temelini anlamak için vertebral kolonun duysal yapılarını bilmek gerekir. Vertebral kolon başlıca sinuvertebral sinir (Luschka' nın rekürren siniri) ve posterior primer ramus tarafından innerve edilmiş olup her iki sinir de spinal sinirin dalıdır (21). Sinuvertebral sinir spinal sinir anterior ve posterior olarak ikiye ayrılmadan önce ondan ayrılır. İlgili segmentteki sempatik lifleri de içine alarak spinal kanala giren sinir, pedikül ve PLL civarında inen, çıkan ve transvers dallara ayrılır. PLL, anulus fibrozus arka dış lifleri, anterior dura mater, posterior vertebral periost ve lateral resesler sinuvertebral sinir tarafından innerve olurlar. Sinuvertebral sinir spinal kanala girerek kaudale doğru yönelen ve girdiği seviyedeki diski innerve eden küçük bir dal ile kraniale doğru yönelen PLL' in lateral kısmına paralel seyreden majör bir dala ayrılır (Şekil 6). Spinal sinir, İVF' den çıktıktan sonra anterior ve posterior primer ramus olmak üzere ikiye ayrılır. Anterior primer ramus öne doğru devam ederek lumbosakral pleksusun oluşumuna katılır. Posterior primer ramus ise lateral ve medial dallarına ayrılır. Medial dal faset eklemine giden dallar verir. Komşu posterior primer ramus medial dallarıyla anastomozları mevcuttur. Faset eklemine ağrı ve proprioepsiyon duyularını içerir. Lateral dalı ise lomber bölge cildine giden duyu dalları verir. Anulus fibrozusun iç lifleri, duranın arka kısmı, LF ve interspinöz ligament ağrısız yapılardır. Belde en fazla ağrıyı hisseden yapılar anulus fibrozusun dış lifleri, arka longitudinal ligament, faset eklem kapsülü ve sinir kökleridir.



Şekil 6. Lomber vertebra innervasyonu

2.7. LOMBER SPİNAL DAR KANAL

2.7.1. Lomber Spinal Dar Kanal Tanımı

Lomber spinal dar kanal; kemik hipertrofisi, ligamentöz hipertrofi, disk protüzyonu, spondilolistezis veya bunların birlikte bulunması ile spinal kanal ve foramenlerinin daralması sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Yaşlı popülasyondaki en sık spinal hastalıktır ve bel ağrısı, radiküler ağrı ve kauda ekina sendromuna sebep olabilir. LSDK; nöral arkın çapının normalden küçük, yuvarlaktan çok üçgen şekil aldığı gelişimsel veya kazanılmış bir durumdur. Kanalın anteroposterior çapı orta hatta 12 mm den, lateral reses ve foramende 4 mm' den küçük ve transvers interpediküler mesafe 25 mm' den küçük olabilir. Önde diskin protüzyonu, arkada ise LF' nin hipertrofisi sinir kökleri üzerine uzanır ve sonuç olarak tekal sakın çevresini küçülterek kauda çevresindeki beyin omurilik sıvısı akımını engeller. LSDK bir veya iki segmentte de bulunabileceği gibi birçok segmentede bulunabilir. En sık rastlanan segment L4-5 olup, onu L3-4, L2-3, L5-S1 ve L1-2 segmentleri takip eder (22).

Spinal kanal anatomik olarak santral kanal, lateral reses ve intervertebral foramenden oluşmaktadır. Santral kanal; PLL, LF, lamina ve superior artiküler çıkıntı arasında kalan bölgedir. Lateral reses; lateralde pedikül, posteriorda superior faset eklem çıkıntısı, anteriorda omurga gövdesinin posterolateral yüzü ve intervertebral disk ile sınırlı bölgedir. İVF; ardışık iki vertebra pedikülleri arasında kalan posteriorda faset eklem ve LF uzantısı anteriorda vertebra omurga gövdesi arasında kalan bölgedir (19).

2.7.2. Lomber Spinal Dar Kanal Sınıflaması

Spinal stenoz etyolojik olarak konjenital ya da edinsel olabilir. Konjenital stenoz, akondroplazi ya da diğer cüceliklerle birlikte görülür. Pediküller kısa olup, spinal kanal dardır.

2.7.2.1. Konjenital-Gelişimsel

1. İdiopatik (herediter)
2. Kromazal anomali veya mutasyon
 - a. Akondroplazi
 - b. Hipofosfatemik vitamin D rezistans riketsia (spondiloepifizyal displazi)
 - c. Morquio sendromu
3. Spinal disrafizm
 - a. Spina bifida
 - b. Myelomeningosel

2.7.2.2. Kazanılmış (Edinsel)

1. Dejeneratif
 - a. Spondiloz
 - b. Spondilolistezis

- c. Skolyoz
 - d. Posterior longitudinal ligament kalsifikasyonu
 - e. Ligamentum flavum hipertrofisi/kalsifikasyonu
 - f. İntraspinal sinovyal kistler
2. Postoperatif
- a. Laminektomi
 - b. Füzyon
 - c. Fibrozis
3. Travmatik
- a. Laminektomi
 - b. Kifoz/ Skolyoz
 - c. Burst fraktürü
4. Metabolik/Endokrin patolojiler
- a. Epidural lipomatozis (Cushing hastalığı)
 - b. Osteoporoz
 - c. Akromegali
 - d. Psödogut (kalsiyum pirofosfat dihidrat depolanması)
 - e. Renal osteodistrofi
 - f. Hipoparatiroidizm
5. Kemik tutulumlu patolojiler
- a. Paget hastalığı
 - b. Ankilozan Spondilit
 - c. Romatoid Artrit
 - d. Diffüz İdiopatik İskelet Hiperostozisi (DISH)

2.7.3. Lomber Spinal Dar Kanal Patogenezi

Omurganın hareketliliği; superior ve inferior vertebra cisimleri aralarındaki intervertebral diskler ve faset eklemleri tarafından sağlanır. Spinal stenoz patogenezinde temel rol oynayan nöral foramen; anatomik olarak anteriorda disk ve vertebral korpuslar, posteriorda faset eklem, superior ve inferiorda da pediküller ile çevrilidir. Dorsal kök ganglionu pediküller seviyesinde sıklıkla disk boşluğuna komşu bir lokalizasyonda ve hemen her zaman nöral foramen içerisinde bulunur (23). Bu ganglionun anteriorunda küçük motor birimler ve posteriorunda ise geniş duyuşal üniteler vardır. Spinal stenoz patoanatomisinde temel rol oynayan dejeneratif sürecin en önemli ve birincil komponenti intervertebral disklerdir ve biyomekanik olarak üç temel yapı taşından oluşmaktadır: su, kollajen ve proteoglikanlar. Bu 3 temel yapı taşı normal disk hacminin %90-95' ini oluşturur. Su, disk ağırlığının önemli bir kısmını oluşturur ve mekanik kuvvetlerin dağıtılmasını sağlar. Diskin su hacmi yaşın artışı ile birlikte azalma gösterir (24). Nukleus pulposus dehidrate oldukça üzerine binen stres kuvvetlerini dağıtma özelliği kaybolur ve üzerinde fissürler ve yırtıklar oluşur. Laminar tarzda döşenmiş olan kollajen ise diskin gerilme kuvvetini, esnekliğini ve intervertebral yapışıklığı sağlar. Nukleusun yapısında daha yüksek oranda su tutma özelliğine sahip tip 2 kollajen bulunmakta iken annulusta tip1 ve tip2 kollajen hemen hemen eşit miktarlarda bulunur ve tip 1 kollajen içeriği yaş ile birlikte artış gösterir (24). Proteoglikanlar diskin hidrodinamik ve elektrostatik özelliklerini sağlar. Diskin kompresyon kuvvetine karşı koyabilme özelliği nukleusta, annulusta göre daha fazla oranda bulunan proteoglikanlara bağlıdır. Yaş ve eşlik eden dejenerasyona bağlı olarak diskin total proteoglikan miktarı düşüş gösterir (25).

Bu üç yapı taşındaki eksiklik sonucu meydana gelen ve faset eklem artritini ile ilerleme gösteren disk dejenerasyonu, spinal stenoz patogenezinde ilk basamaktır (26). Lomber disk dejenerasyonu yaşlanmayla birlikte başlar ve 25-35 yaş arası en belirgin olduğu dönemdir. Elli yaşından sonra her insanda disk dejenerasyonu bir miktar vardır ve en çok L5-S1 ve L4-L5 aralıklarını ilgilendirir (27). Dejenerasyonla oluşan biyokimyasal ve biyomekanik değişikliklere bağlı olarak disk yüksekliği azalır. Anüler taşma, fitikleşme ve erken osteofit formasyonu oluşur. Artmış mekanik streslerin posteriora yansması ile faset eklemlere binen yük artar. Kıkırdak incilir, kapsül gevşekleşir ve osteofit oluşumu gözlenir. Kapsüldeki gevşekliğe bağlı hareket artar, gelişen instabilite intervertebral diskteki dejenerasyonu ve osteofit oluşumunu hızlandırır. Osteofitler hareketli segmenti stabilize etmeye çalışırken

beraberinde spinal kanal darlığına da sebep olurlar. İnférieur faset üzerindeki osteofitler santral kanal stenozuna neden olurken, süperior faset üzerindikiler lateral reseste daralmaya neden olurlar. Disk dejenerasyonuyla birlikte faset eklemleri, LF, epidural venöz yapılar, lamina ve pediküller spinal stenoz oluşumuna katılırlar (26, 28).

2.8. LİGAMENTUM FLAVUM

2.8.1. Ligamentum Flavum Histolojisi, Embriyolojisi

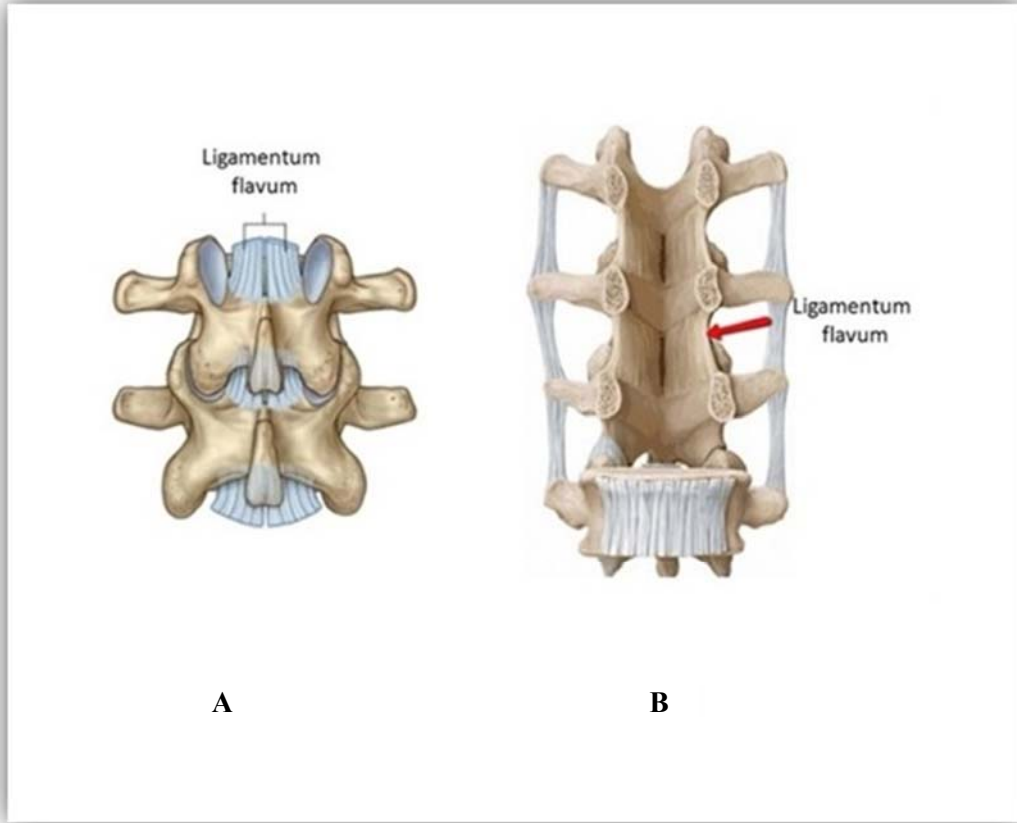
Ligamentum flavum intrauterin dönemde vertebral resegmentasyon sırasında skleretomal kalıntıdan arta kalan mezenkimal dokudan gelişir ve takiben fibroblastik bağ dokusuna farklılaşır (29). Kollajen çatı altında elastik liflerinde oluşmasıyla birbirine dik ve iki yüzeyi olan LF yoğun elastik innerve ve vaskülarize doku olarak meydana gelir. LF fibrilleri birbiriyle çaprazlaşmış iki tabakadan oluşmaktadır (30). Bu iki tabaka arasında özellikle lomber bölgede sanal bir kayma alanı tarif edilmekte ve omurgadaki yüklenmelere farklı tepki göstermektedir. Fibröz faset eklem kapsülü iki tabakadan oluşmaktadır: dış tabaka birbirine paralel kollajen lif demetlerinden oluşan sıkı bağ dokusudur, iç tabaka LF benzer elastik lif demetlerinden meydana gelmektedir. LF derin tabakası lateralde faset eklem kapsülü yapısına katılmaktadır. Spinal kord segmentasyonunu başladığı embriyolojik yaşamın 20. gününden itibaren LF ikinci servikal vertebradan birinci sakral vertebraya kadar uzanan 23 adet metamerik patern özelliği gösteren bağ dokusudur. Ligamentum flavum çoğunluğu elastik liflerde oluşan bağ dokusudur. Elastogenezis fetal yaşamın sonu ve birinci yaş sonuna kadar maksimal gelişim gösterir. Ligamentum flavum, fasiya gibi etkisiz bir bağ dokusu değildir. Bu tip dokular esnemeye dayanıklıdır ve traksiyon durduğu anda en kısa sürede önceki haline dönmektedir. Biyomekanikal yönden LF direnci ve elastikiyeti yaşla birlikte azalmaktadır. Ligamentum intertransversalisden sonraki en kuvvetli bağıdır (21).

2.8.2. Ligamentum Flavum Anatomisi

Spinal ligamentlerin omurga mekaniğindeki rolü çok önemlidir. Ligamentum flavum sarı elastik bir bağ dokusudur. Anatomik olarak LF, ikinci servikal vertebradan sakrumun ilk parçasına kadar uzanan spinal kanal arka kısmında iki vertebra laminası arasındaki boşluğu

kuşatan bağıdır (31). Anatomik olarak tanımlanması ilk defa Naffzinger ve arkadaşları tarafından 1938’ de yapılmıştır (32). Atlasın arkus posterioru ile aksisin laminası arasında uzanır, ancak kafatası ile atlas arasında bulunmaz (33). Servikal bölgeden lomber bölgeye gidildikçe kalınlığı artar. Lomber bölgede Olszewski ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada L1 ve L2’ ye göre alt lomber bölgede lomber lordozdan dolayı LF’ nin daha kısa ve oblik olduğunu belirtmişlerdir (30). Bağ spinal kanal dorsal kısmında olup, laminalar, faset eklem kapsülü ve nöral foramenin arka yüzlerine tutunur. Ligamentum flavum %80 elastik lifler, %20 kollajen liflerden oluşur (30). LF 13-20 mm. yüksekliğinde, 12-22 mm. genişliğinde, dikdörtgen şeklinde ve iki yüzeyi bulunmaktadır (34). LF iki komşu vertebra laminası arasında aşağıda kaudal laminanın posteriosuperior yüzüne, yukarıda sefal laminanın anteroinferior yüzeyine yapışan bir sarı bağ yapısıdır (29,30,32). 1963 yılında Pickett, normal LF kalınlığının 2-3mm olduğunu göstermiştir (35). Zarzur’ un 1984 yılında yaptığı çalışmada LF kalınlığını 3-5 mm arasında bulmuştur (34). LF birbirine yapışık yüzeyel ve derin komponentleri bulunmaktadır (30,34,36-38). Yüzeyel parça fibröz, açık sarı renkli interlaminer mesafede bulunur. Orta hat apeksine doğru interspinöz ligamentle birleşir. Yüzeyel LF’ nin dorsal yüzü multifidus kasıyla bitişiktir fakat kasa herhangi bir katkıda bulunmaz. Derin LF parçası koyu sarı renkli komşu laminaların ön yüzlerine yapışan spinal kanalın dorsal yüzünde duray sarı yapıdır (30). Fibröz faset eklem kapsülü iki tabakadan oluşmaktadır: dış tabaka birbirine paralel kollajen lif demetlerinden meydana gelmektedir. LF derin tabakası yanlarda faset eklem kapsülü yapısına katılmaktadır. LF, bağ dokusu lifleri vertebranın yukarı ve medialine doğrudur, intervertebral foramene yaklaştıkça lateralde lifler oblikleşir. LF lifleri kranio-medialden orta hat çizgisinden 15°-30° lik açı ile kaudo-laterale doğru açılır. Omurganın posterior cerrahi yaklaşımlarında LF açılmaktadır. Ameliyat öncesi ligament altındaki anatomik oluşumları korumak amacıyla LF kalınlığının bilinmesi önemlidir (39). LF, apofizer eklemleri kuvvetlendirir ve vertebra arkusları arasında köprü oluşturarak vertebral kanalın arka duvarını da döşeyerek medulla spinalis ve çevresindeki yapıların korunmasını sağlar. En önemli görevi omurganın dik durmasına yardımcı olmaktır. LF’ daki en yüksek gerginlik fleksiyon esnasında zorlamaya bağlı oluşmaktadır. Ligamentteki gerilme disk üzerinde sürekli bir sıkıştırma kuvveti yaratmakta ve intradiskal basıncın yüksek kalmasına neden olmaktadır. Dorsal ark ligamentlerinin istirahat halinde zayıf elastikiyetleri nedeniyle biyomekanikal özelliklerinden dolayı maksimal fizyolojik fleksiyon esnasında fren görevi görmektedir. LF fleksiyon esnasında gerilme ve ekstansiyon esnasında kontrakte olma özelliği mevcuttur. Dorsal ligamentöz

sistem omurganın omurganın fleksiyonunu sınırlamada ve omurganın segmental stabilitesinde çok önemli rol oynamaktadırlar.

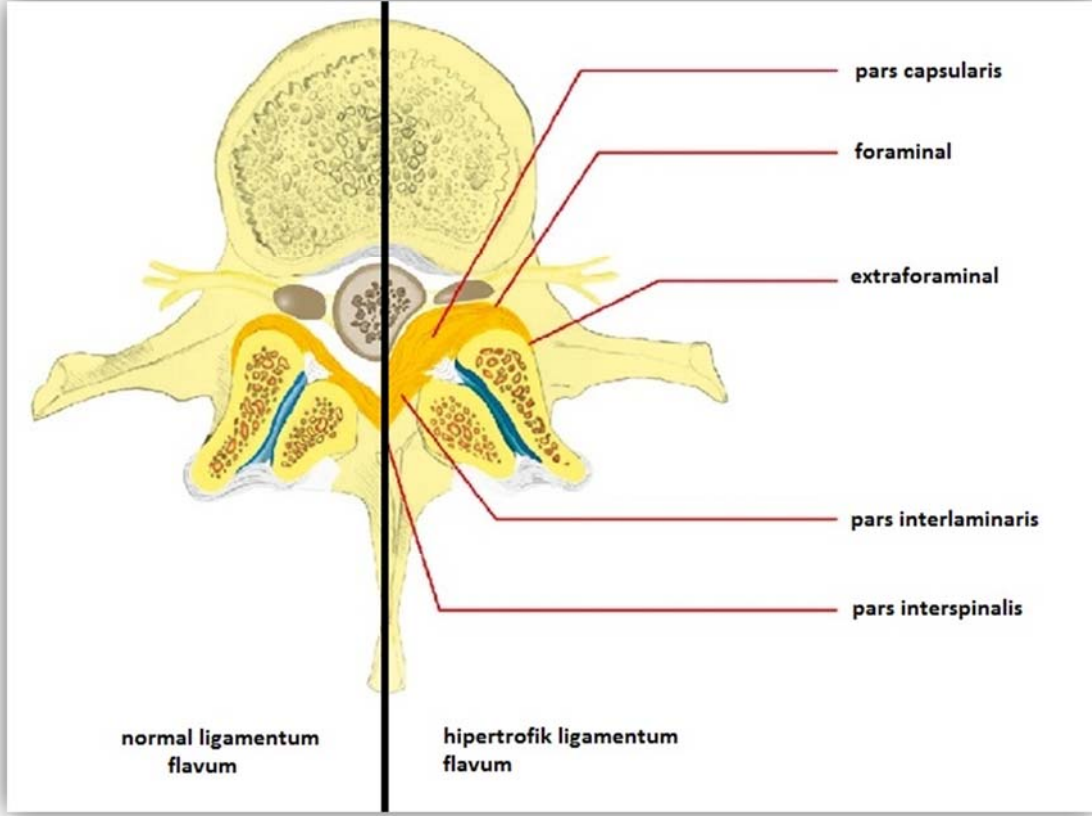


Şekil 7. Ligamentum flavumun anatomik görüntüsü

A; lomber vertebranın arkadan görünümü, B; lomber vertebra kesitinin önden görünümü

2.8.2.1. Ligamentum Flavum aksiyel düzlem anatomisi

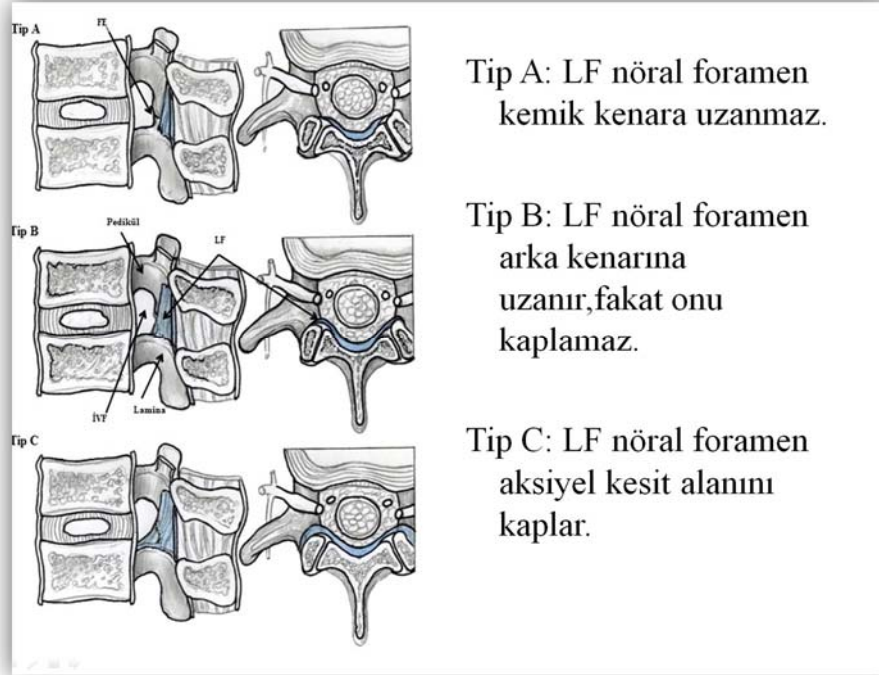
Ligamentum flavum aksiyel planda pars interspinalis, pars interlaminaris ve pars capsularis olmak üzere 3' e ayrılır (39,40), (Şekil 8).



Şekil 8. Ligamentum flavum aksiyel plandaki parçaları

- Pars interspinalis: Ligamentum interspinalisden net bir şekilde farklılık gösterir. Dorsal yüzünde venöz anastomozlar bulunur.
- Pars interlaminaris: laminalardan başlayan kısım, flavotomi için hedef bölgedir.
- Pars capsularis: faset kapsüller yapıları ile birleşen kısım.

2.8.2.2. Ligamentum Flavum lateral bölge anatomisi



Şekil 9. Ligamentum flavum lateral bölge anatomisi

(FE: Faset eklem, IVF: intervertebral foramen, LF: ligamentum flavum) (41)

Lomber mikrodiskektomi esnasında pars interlaminarisin çoğunluğu, pars interspinalis ve pars capsularisin bir kısmı dekompresye edilerek sinir kökü ve dural kese rahatlatılır. spinal kanal görüntülemeindeki gelişmeler sadece az rastlanan patolojilerin teşhis edilmesinde değil cerrahi tekniklerin gelişmesine de yardımcı olmaktadır. Özellikle, nörolojik semptomlara yol açan saf LF patolojileri minimal cerrahi müdahale ile giderilebilir.

2.8.3. Ligamentum Flavum İnnervasyonu

Lomber intervertebral diskler sinuvertebral sinirler tarafından, ancak lateral kısımlar ventral rami ve gri rami communicans dalları tarafından innerve edilir. Posterior longitudinal ligament sinuvertebral sinirler ve anterior longitudinal ligament gri rami dalları tarafından innerve edilir. Lomber dorsal rami lateral ve orta dalları sırasıyla, iliocostalis lumborum ve longissimus thoracis innerve ederler. Medial dalları multifidus, intertransversarii mediales,

interspinales, interspinöz ligament ve lomber zygapophysial eklemleri innerve eder. Ligamentum flavum dorsal root ganglionundan gelen dal ile innerve olmaktadır (42,43,29).

2.8.4. Ligamentum Flavum Hipertrofinin Patogenezi

İnflamatuar yanıtın, inflamasyonu tetikleyen etkene bağımlı olarak, farklı fizyolojik amacı ve patolojik sonucu olabilir. İnflamasyon doku hasarına karşı oluştuğunda fizyolojik olarak doku tamir yanıtı verilirken, patolojik olarak fibrozis, metaplazi ve/veya tümör gelişimi görülebilir (44).

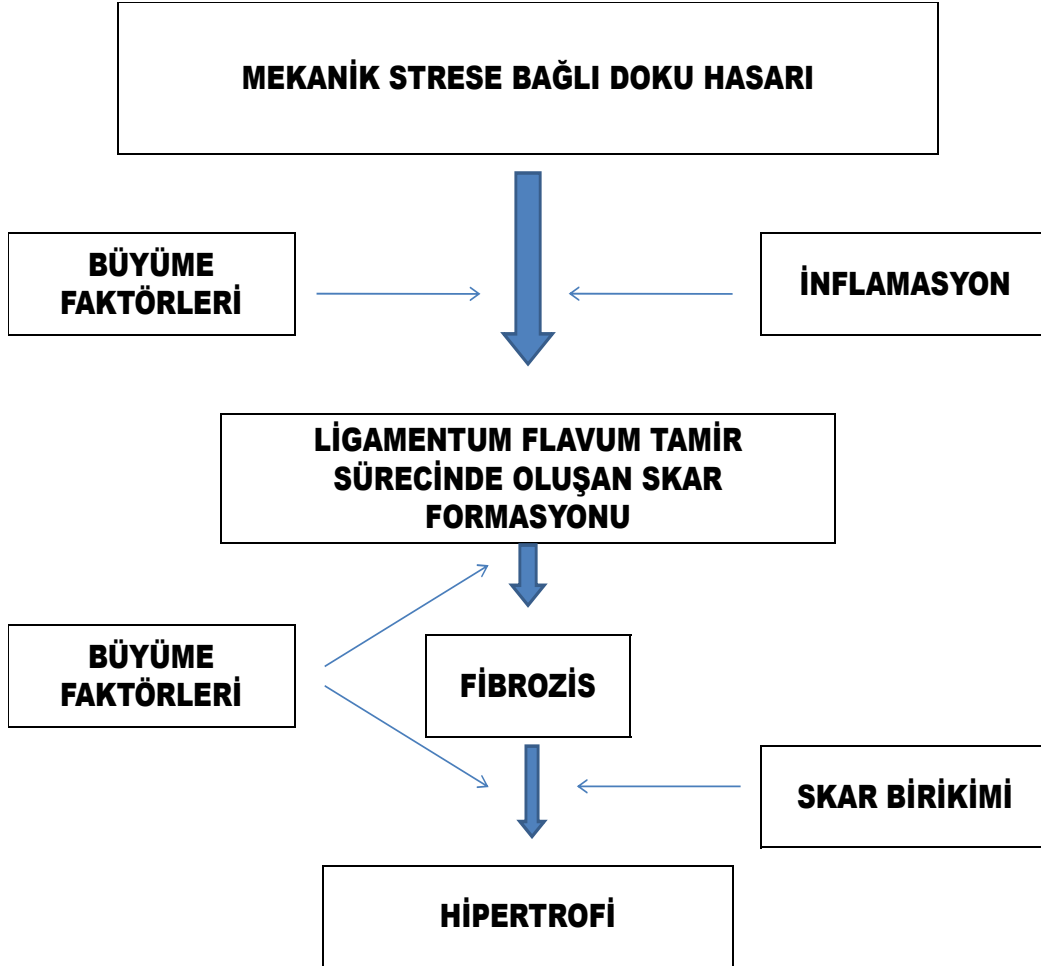
Ligamentum flavum hipertrofisi, yaşlanma sürecine bağılı dejeneratif değışiklikler (45,46) veya instabilite gibi mekanik strese bağılı (47,48) oluşabilmektedir (Şekil 11 ve Şekil 12). Lomber hareket esnasında özellikle fleksiyon pozisyonunda gerilen LF dorsal yüzündeki mikrotravmalar mekanik strese bağılı inflamasyonu başlatır (49). Kollajen/elastin dönüşümünün LF hipertrofisi patomekanizmasında en önemli süreç olduğu kabul edilmektedir. Histolojik çalışmalar sonucu ligamentteki elastin liflerinin içeriğindeki azalma, mevcut kollajen liflerinde artış izlenmiştir.

Aynı zamanda Lomber disk herniasyonu ve dejenerasyonunda IL-1 alfa, IL-6, NO, PGE2, TNF-alfa ve matriks metalloproteinaz gibi inflamatuvar sitokinler LF hipertrofisine neden olabilmektedir.

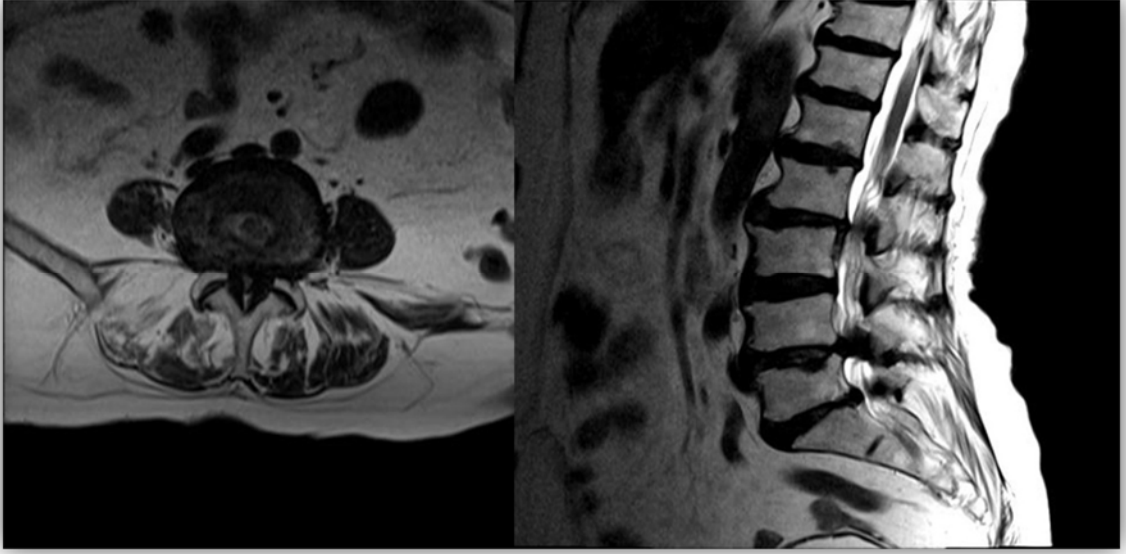
LF hipertrofisinin patolojisinde Tip 2 kollajen artışına bağılı fibröz kıkırdak değışikliği, ossifikasyon, kalsiyum kristal depolanması, kollajen ve elastik liflerde dejenerasyon ve ligamentin fibroblastlarında kondroid metaplazi oluşumu bulunmaktadır (47,50,51).

İnflamatuar reaksiyonlar, mekanik stres gibi bir travma ile başlatılır ve onarım işlemini takip eder. Yara iyileşmesinin inflamatuvar fazında, hasarlı dokuya kan akışını arttırmak için anjiyogenez meydana gelmektedir (52). LF hücrelerinde makrofajlar mevcudiyetinde anjiyogenez ile ilgili sitokinler ve büyüme faktörleri anlamlı ölçüde daha fazla miktarda üretilmektedir. LF’ da anjiyogenez sonucu oluşan düzensiz damar yapılarıyla ilgili anatomik çalışmalar mevcuttur (53,54). Transforming growth factor (TGF)-beta, Fibroblast büyüme faktörü (FGF), Platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) benzeri büyüme faktörleri fibrozis

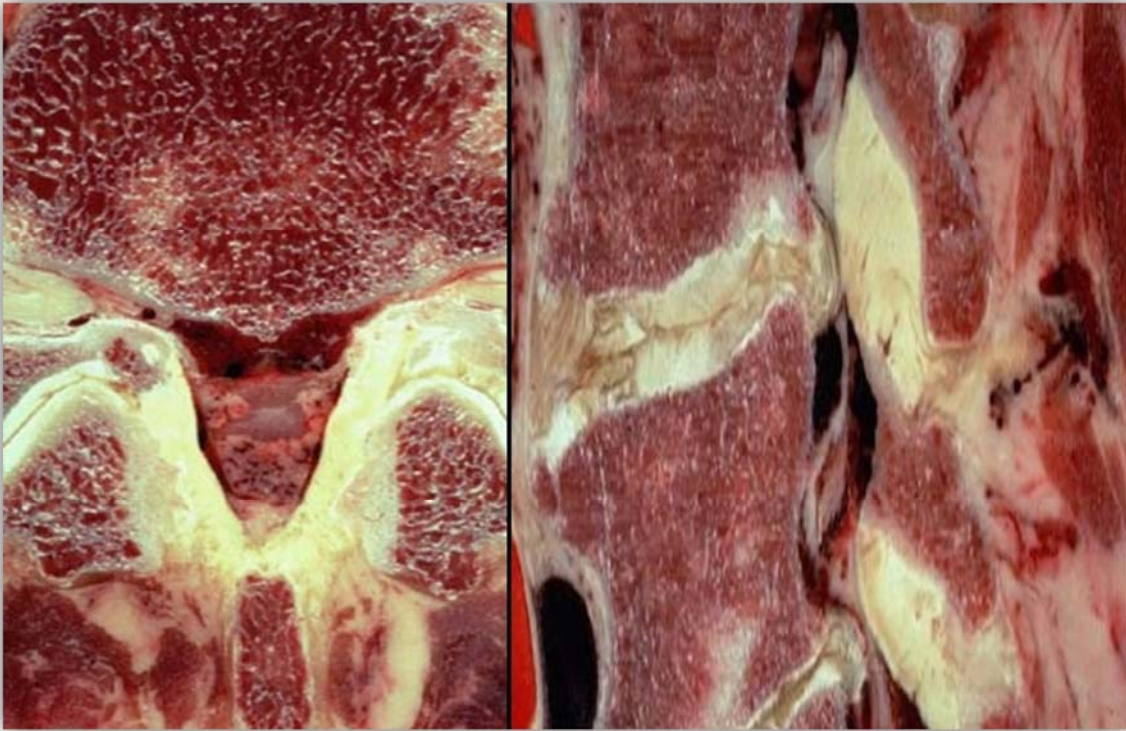
ve skar oluşumu sũresince gũrev almakta ve LF tamir sũrecinde bũyũme faktũrleri sonrasında sitokinler salgılanmaktadır (şekil 10).



şekil 10. Ligamentum Flavum hipertrofisi hipotez algoritması (55)



Şekil 11. Ligamentum flavum hipertrofisinin L 4-5 seviyesinde lomber MRG T2 ağırlıklı aksiyel ve sagittal kesit görüntüleri



Şekil 12. Ligamentum flavum hipertrofisinin kadavra üzerinde aksiyel ve sagittal görüntüleri

2.9. SİTOKİNLER

Sitokinler, organizmada immün sisteminin regülasyonunda ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynayan hücreler arasında haberciler olarak hizmet etmek için salgılanan küçük protein yapıda moleküllerdir. Lenfositlerin meydana getirdiği sitokinlere lenfokin, monositlerin meydana getirdiği sitokinlere ise monokin denir. Sitokinler yabancı antijenlere ve ajanlara karşı organizmanın reaksiyonlarının kontrol ve düzenlenmesinde önemli rol oynarken aynı zamanda hücreler arası ilişkileri de düzenleyerek lokal ve sistemik inflamatuvar cevapta önemli rol oynarlar. Sitokinler hormona benzemekle beraber özelleşmiş bir dokudan değil de çeşitli hücreler tarafından yapıldıkları için hormon kabul edilemezler ve etkilerini otokrin veya parakrin şekilde gösterirler. Bazı hücreler kültür ortamında spontan olarak sitokin salgılayabilirse de sitokinlerin çoğu hücrenin aktivasyonundan sonra salgılanmaktadır. İstirahat halindeki hücrelerden sitokin salgılanmamaktadır. Sitokinler peptid veya glikoprotein tabiatında olup molekül ağırlıkları 6000 ila 60.000 Dalton (Da) arasında değişmektedir. Çok aktif maddeler olup çok küçük miktarları dahi etkili olabilmektedir. Çeşitli sitokinlerin genleri bulunup klonlanmış olup, bu sayede sitokinlerin daha fazla miktarda yapımı mümkün olmuştur. Bu sitokinlerden biri diğer sitokinlerin salgılanmasına neden olabildiği için sitokinlerin etkisi birbirine benzeyebilir. İmmün sistemden salgılanan sitokinlerin önemli bir bölümü interlökinler olup başlıca görevleri immün sistem hücrelerini uyarmaktır.

Bunlar büyük ölçüde üreme, büyüme ve gelişme, normal bir homeostazı yönetme, yaralanmaya cevap ve insan bağışıklık sisteminin kendini kendini tamir etme sürecinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Örneğin interlökinler, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) gibi inflamatuvar sitokinler, T hücre büyüme faktörü (TGF) ve kemokin, enfeksiyon veya yaralanmaya immün cevabın bir parçası olarak inflamasyonun azaltılması ya da artırılmasında rol oynarlar. Proinflamatuvar sitokinler (IL-1-alfa, IL-1-beta, IL-6 ve TNF- α gibi) inflamasyonun erken cevabından sorumludur. Proinflamatuvar mediatörler, IL-20 ailesi, IFN-gama, TGF- β üyeleri, IL-17, IL-18 ve diğer kemokinlerin birçok çeşidi bulunmaktadır. Bu sitokinler, ikincil mediatörlerin sentezinin regüle olmasına kadar endojen pirojenler (IL-1, IL-6, TNF- α) gibi hareket ederler (56). Proinflamatuvar sitokinler, inflamatuvar hücreleri hücreye çekmek için akut faz proteinlerinin üretimini başlatırlar. Bunun aksine, antiinflamatuvar sitokinler (IL-4, IL-10, IL-16 ve TGF-beta gibi) proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe ederek veya proinflamatuvar mediatörlerin biyolojik etkilerini azaltarak in vivo inflamatuvar yanıtı kontrol ederler.

2.9.1. İnterlökin-1

İnterlökin-1 (IL-1) iki farklı proteinden meydana gelmekte olup bunlar IL-1 alfa ve IL-1 beta' dır. İkinci kromozom üzerinde iki ayrı gen tarafından meydana getirilen IL-1 α ve IL-1 β ' in antijenik yapıları farklı olmalarına rağmen biyolojik aktiviteleri ve etkinlikleri aynıdır. Monositler hem IL-1 α hem de IL-1 β yapmalarına rağmen daha çok IL-1 β yaparlar. Buna karşılık keratinositler daha çok IL-1 α yaparlar (57). İnterlökin-1, organizmada hemen hemen bütün hücreler tarafından yapılmakla beraber daha çok makrofajlar, keratinositler, endotel hücreleri, düz kas hücreleri, dendritik hücreler, fibroblastlar ve nötrofillerde de yapılmaktadır. Bazı hücrelerde IL-1 devamlı olarak yapılabilirse de mikroorganizmalar, lipopolisakkaritler, muramil dipeptid gibi maddelerle uyarıdan sonra daha fazla IL-1 yapılmaktadır. T lenfositlerini uyaran ajanlar aynı zamanda makrofajları da uyarak IL-1 oluşmasına neden olabilirler. Makrofajların uyarılması iki şekilde olabilir:

- 1- Antijen sunan hücreler (ASH) üzerinde bulunan ve HLA klas II molekülü ile sunulan antijen CD4 hücreleri tarafından tanınır. Bu esnada makrofajlar tarafından IL-1 salgılanır.
- 2- Antijenle karşılaşan T hücreleri, tümör nekroz faktör (TNF), koloni uyarıcı faktör (CSF) ve interferon gama (γ) gibi çeşitli sitokinler salgırlar. Bunlarda makrofajları uyarak IL-1 salgılanmasına neden olabilir.

Amniyotik sıvı, deri ve beyin gibi dokularda herhangi bir uyarı olmadan da IL-1 salgılanabilir. Steroidler ve PGE₂ IL-1 oluşumunu engellerken, lipooksijenaz yolunda oluşan maddeler IL-1 salınımını uyarıcı etki gösterirler (58). IL-1' in etkili olabilmesi için hücre düzeyinde bulunan reseptörlere bağlanması gerekir. Reseptöre bağlandıktan sonra hücre içinde meydana gelen olayların gelişimi tam olarak bilinmemektedir. Bazı maddeler reseptör düzeyinde veya postreseptör düzeyinde IL-1 ile antagonist etki gösterirler. Bunlar arasında alfa melanosit uyarıcı hormon (α -MSH), transforming growth faktör beta (TGF β) ve kortikosteroidler sayılabilir. İnterlökin 1 hücreler üzerinde daha çok koruyucu etkiye sahiptir ve bu etki kemik üzerinde daha belirgindir. IL-1, T hücrelerinden IL-2 salgılanmasını ve bu hücrelerin yüzeyinde IL-2 reseptörlerinin sayısını artırarak da T hücrelerinin çoğalmasını sağlar. IL-1, antijen sunan hücrelerin kapasitesini artırır. TNF, timositler için komitojen olarak da rol oynar ve IL-2 reseptörlerinin ortaya çıkmasını sağlar. IL-1, B lenfositleri üzerindeki etkileri ile B lenfositlerinin proliferasyonunu, immünglobulin sentezini ve hücre yüzeyinde immünglobulin reseptörlerinin sayısını arttırmaktadır. IL-1 lokal nötrofil infiltrasyonuna, gecikmiş tipte hücresel hassasiyete, fibroplazi ve anjiyogenezise neden olur.

IL-1' in derialtı enjeksiyonundan sonra lokal inflamatuvar reaksiyon oluşur ve bu reaksiyon enjeksiyondan bir saat sonra başlar ve 3-4 saatte maksimuma ulaşır. İnflamasyon bölgesinde önce nötrofiller damar boyunca sıralanır ve endotele yapışırlar. Daha sonra nötrofil infiltrasyonu ve dokulara mayi ekstravazasyonu oluşur. IL-1' in endotel hücresi üzerine etkisi sonucu ortamda TNF, prostaglandin, IL-6 ve prokoagülan aktivite meydana gelir. Bunun sonucunda lokal inflamasyon ve tromboz oluşur. Düşük dozda IL-1, TNF ile sinerjistik etki göstermektedir. IL-1 ve TNF hipotalamusa etki ederek ateş, hepatositlere etki ederek de akut faz proteinlerin yapılmasına neden olmaktadır. IL-1 hipotalamusa etki ederek kortikotrop salgılatıcı faktörün (CRF) salınmasına neden olur, bu da adrenal kortekse etki ederek steroidlerin salınımını sağlar ve steroidler de IL-1 ve TNF' ün salınımını inhibe eder. Böylece IL-1' in negatif feed-back etkisi ortaya çıkar. Glukokortikoidler B lenfositlerinde bulunan IL-1 reseptörlerinin sayısını arttırıcı etki gösterirler. Hem IL-1, hem de TNF osteoklastik aktiviteyi uyarak kemik turnover' ın artmasına neden olurken aynı zamanda osteoblastlardan alkalen fosfatazın salınımını arttırırlar. IL-1, fibroblast ve sinoviyal hücrelerin proliferasyonunu arttırıcı etki gösterir (59). IL-1, kemik iliği hematopoetik hücrelerine etki ederek hızlı proliferatif kapasite gösteren kolonilerin oluşmasına neden olurken aynı zamanda kemik iliği stromal hücrelerine de etki ederek koloni stimüle edici faktörlerin yapılmasına neden olmaktadır. Hem IL-1, hem de TNF radyoprotektif etki göstermektedirler. IL-1 epitel hücrelerinin proliferasyonunu, tip IV kollajen ve interferon beta (IFN- β) yapımını arttırır ve bu etkisi ile de antiviral etki gösterir (60). Protein kinaz aktivasyonu yoluyla önemli bir antiiskemik ve hematopoetik etkiye sahip bryostatin 1, IL-1 ile sinerjistik bir şekilde kemik iliği stromal hücrelerinden G-CSF ve diğer sitokinlerin sekresyonuna neden olmaktadır (61).

2.9.2. İnterlökin-6

İnterlökin 6 (IL-6) ilk olarak preaktivasyon halindeki normal insan lenfositleri ve Epstein Barr virüsüne transformasyona uğratılmış B lenfositler tarafından immunglobulin salgılatan bir faktör olarak tanımlanmıştır. 26 kd ağırlığında olup 184 aminoasitten oluşur. Başlıca T ve B lenfositler, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotel hücreler, astrositler, kemik iliği stromal hücreleri ve mezenkimal hücreler tarafından sentez edilir. Lenfosit, monosit, mesane ve akciğer hücreleri tarafından oluşturulabildiği gibi kardiyak mikroma, myeloma ve hipernefroma gibi tümör hücrelerince de oluşturabilmektedir (62). İnterlökin 6, B hücre stimulator faktör II (BCSF II), interferon b2 (INF b2),

myeloma/plazmasitoma büyüme faktör, hibridoma büyüme faktör (HBF), hepatosit stimule edici faktör, B hücre farklılaştırıcı faktörü (BHFF) ve sitotoksik T hücre farklılaştırıcı faktörü olarak da adlandırılır (63). IL-1, TNF, PDGF, IFN b ve sikloheksimid IL-6 gen ekspresyonunu arttırıcı etki oluşturur. Glukokortikoidler, IL-6 gen belirmesini negatif olarak etkilerler. İnterlökin 6, B lenfositlerin antikor yapabilmesi için gerekli temel faktörlerden biridir ve pokeweed mitojen (PWM) ile uyarılmış lenfositlerin IgG, IgM, IgA yapan plazma hücrelerine dönüşümünü arttırır. IL-6 reseptörleri istirahat halindeki B lenfositlerinde bulunmazken istirahat halindeki T lenfositlerinde bulunmaktadır. Bu özellik IL-6' nın B lenfositlerin son dönemine etkili olduğunu gösterir. IL-2 reseptör ekspresyonunu arttırarak timosit ve dalak T lenfositlerden sitotoksik T lenfosit oluşmasını indükler. Hücre kültürlerinde IL-3 ile beraber sinerjistik etki gösterir ve ayrıca makrofajlarda C3b, Fc gamma reseptör belirginleşmesi ve fagositozu arttırıcı etki gösterir.

2.9.3. İnterlökin-8

Periferik kan mononükleer hücreleri, fibroblastlar, endotelial hücreler ve keratinositler tarafından sentezlenir. Yapımı IL-1 ve TNF tarafından uyarılmaktadır. İmmün cevapta inflamasyon bölgesine nötrofil kemotaksisine sebep olan en önemli mediatördür (64). Bu özelliği sebebiyle monosit kökenli büyüme faktörü (MDGF) olarak da adlandırılmıştır. Invitro olarak nötrofillerde respiratuar patlamayı ve katalizin enzimi varlığında lizozomal enzim salınımını arttırır. Nötrofillerin kandida albicans üzerine öldürücü etkisi IL-8 ile arttırılır. Nötrofiller üzerinde spesifik IL-8 reseptörleri gösterilmiştir. İmmün cevapta inflamatuvar bölgeye lökosit migrasyonuna sebep olması vücut savunmasında hayati öneme sahip olduğunu düşündürmektedir (65).

2.9.4. İnterlökin-15

IL-15' in biyolojik özellikleri IL-2' ye benzer. T lenfosit çoğalmasına neden olurken aynı zamanda antikora bağlı hücrel sitotoksite (ADDC) ve NK sitotoksitesini arttırır. Ayrıca INF α , GM-CSF, TNF gibi NK kaynaklı sitokinlerin üretimi ve anti IgM ile uyarılmış B lenfositlerinin farklılaşmasını düzenler (52). B lenfositlerinin çoğalmasını ve antikor oluşturmasını arttırır, IL-2R vasıtası ile lösemik B lenfositlerini de arttırıcı etki yapar. Plazenta, böbrek ve iskelet kaslarında gösterilmiş olup, iskelet kas kitlesinin arttırılmasında anabolik

etki göstermektedir. Sinoviyal membranlara aktif T lenfositlerinin girişini arttırarak RA patogeneze katkıda bulunur (66). Epitel, fibroblast ve periferik monositlerde de üretilebilir. T lenfositler için güçlü bir kemoatraktandır (67). IL-2 den farklı olarak aktif T lenfositler tarafından üretilemez, lenfokinle aktive edilmiş killer (LAK) hücreleri ve sitotoksik T lenfositlerine (Tc) etki ile kanser kemoterapisindeki immünitede önemli rol oynayabilir. Mikrobiyal ajanlar vasıtası ile oluşan immün cevabın başlatılmasında önemli rol oynar. IL-15' in deri üzerindeki belirginleşmesi UV-B ışınları ile artmaktadır.

2.9.5. Siklooksijenaz (COX)

Vücutta prostanoidler (prostaglandin ve tromboksanlar) COX enzimleri tarafından sentezlenirler. Bu enzimlerden COX-1 enzimi, normal koşullarda birçok dokuda sentezlenmekte ve fizyolojik fonksiyonların sağlanmasında rol oynamaktadır (68). Yapısal siklooksijenaz (COX-1) damar endoteli, gastrik mukoza, trombositler ve renal tubulusler gibi birçok hücrede hücre sel homeostazda önemli fonksiyonu olan primer enzim formu olarak bulunmaktadır. Fizyolojik koşullarda COX-1 aktif durumdadır ve vasküler homeostazis, gastrik fonksiyonlar, trombosit aktivitesi ve renal fonksiyonlar gibi fizyolojik yanıtları düzenleyen prostaglandinlerin üretimini sağlar. Mukozal hasarlanma, sinir stimülasyonu, inflamatuvar mediatörlerin salgılanması ve düz kas gerilmesinin COX-1 aktivitesini arttırarak prostanoidler sentezini arttırdığı bilinmektedir. Buna karşın İndüklenebilir siklooksijenaz (COX-2) normal fizyolojik durumlarda dokularda saptanamaz. Ancak COX-2 enziminin aktivitesi inflamasyon, çeşitli büyüme faktörleri ve tümör hücrelerinden salgılanan sitokinler ile uyarılmaktadır. COX-2 inflamasyon, ağrı ve ateş oluşturan prostaglandinlerin üretiminde rol oynar (69). Non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) etkilerini ve yan etkilerini bu enzimlerin inhibisyonu yoluyla gösterirler.

Hücre proliferasyonunu kontrol eden ve onkogenезin erken safhasında rol alan Transforming Growth Factor beta (TGF- β) artışı LF hipertrofisinde önemli rol aldığı gösterilmiştir (70). TGF- β artışı LF hipertrofisini tek başına açıklamamaktadır. Başka faktörlerinde hipertrofide rol aldığı gösterilmiştir. Siklooksijenaz (COX), Yaşla birlikte Tip 1 kollajen ve elastin mRNA ekspresyonunda artış olduğu gözlemlenmiştir (71).

Tablo 1. Sitokinlerin üretim yeri ve etki mekanizmalarının özet tablosu

SİTOKİNLER	ÜRETİM YERİ	ETKİLERİ
IL1-alfa ve IL1- beta	Makrofajlar, dendritik hücreler, fibroblastlar, endotel hücreleri, keratinositler, hepatositler	Proinflamatuvar, kemokin/sitokin üretimi, vasküler geçirgenlik artışı
IL-6	Monosit/makrofaj, endotel hücreleri	B hücre diferansiyasyonu, T hücre aktivasyonu
IL-8	Monosit, endotel hücreleri, T hücreleri	Nötrofil kemotaksisi
IL-15	Makrofajlar	T hücre aktivasyonu, B lenfosit diferansiyasyonu
TNF-alfa	Makrofajlar, T hücreleri, Doğal öldürücü(NK) hücreler, Mast hücreleri	Proinflamatuvar, kemokin/sitokin üretimi, Nitrik oksit üretimi

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Girişimsel olmayan Klinik araştırmalar Etik Kurulu' nun 12/06/2013 tarih ve KA 13/68 sayılı kararı ile Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi' nde gerçekleştirilmiştir.

3.1. AMAÇ

Bu projenin amacı histopatolojik olarak hipertrofiye uğramış LF dokusunda, inflamatuvar süreci etkileyen genler olan COX-2, IL-15, IL-8, TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-1 alfa' nın histopatolojik olarak normal olan LF dokusuna göre ekspresyonunun değişimi araştırılmıştır.

3.2. HASTA VE KONTROL GRUPLARININ SEÇİMİ

Araştırmaya Beyin ve Sinir Cerrahisi kliniğimize başvuran ve lomber spinal operasyon kararı alınan hastalar araştırmaya dahil edilmiştir. Bilgilendirilmiş onay formu alınmış ve biyoistatistik ön değerlendirme ile belirlenen 25 lomber spinal dar kanal (kontrol grubu) tanısı almış hasta, 25 kişiden oluşan lomber disk hernisi (kontrol grubu) dahil edildi. Hastaların yaşları 21 ile 86 aralığında ve yaş ortalaması 53,66 (STD±15,311) olarak bulundu. Cerrahi planlanan hastaların mevcut Lomber mrg görüntüleri üzerinden ameliyat öncesi ligament kalınlıkları ölçülerek yaş, cinsiyet, boy ve kilo bilgileri alındı. Operasyona alınan ve araştırmaya uygun olan hastalardan operasyon sırasında, rutin lomber disk hernisi ve lomber dar kanal cerrahisi sırasında keserek veya rongerla koparılarak çıkarılan, tekrar kullanılmayan ve operasyon sonrası atılan LF dokusu araştırma için kullanılmıştır. Bu şekilde araştırmaya katılan hastaların dokusuna ek bir zarar verilmemiştir. Operasyon süresini uzatacak, komplikasyona sebep olacak, postoperatif dönemde hastanın yaşantısını değiştirecek bir işlem yapılmamıştır.

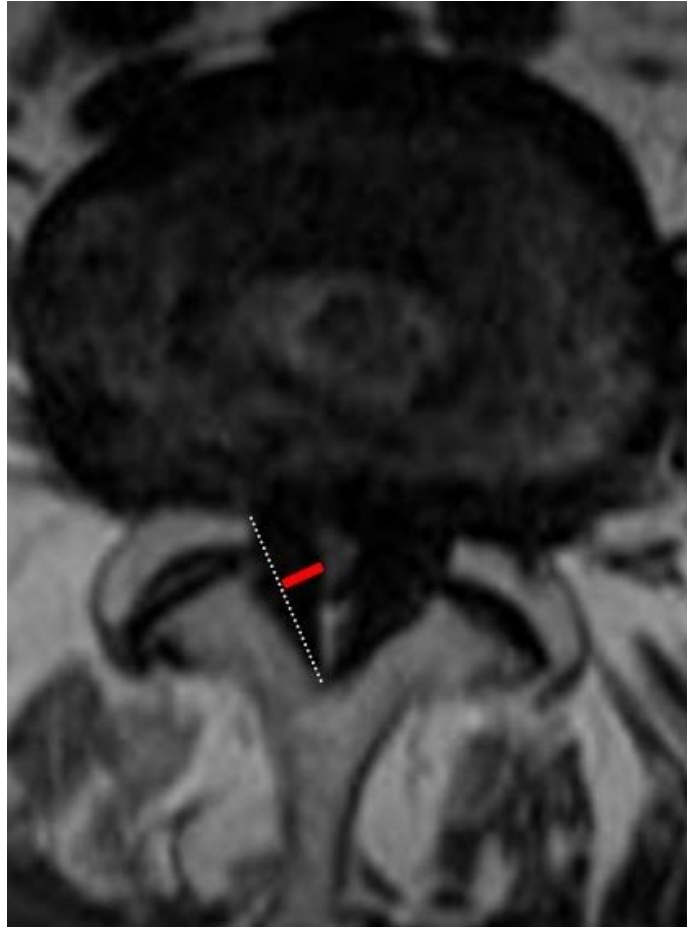
Çalışmanın dışlanma ölçütleri

1. Son 1 ay içinde analjezik kullanım öyküsü olan hastalar (İnflamatuvar süreci etkileyen ilaç kullananlar),
2. Meslek grupları (Ağır işte ve uzun süre ayakta çalışan hastalar),

3. Lomber bölgede travmaya (trafik kazası, yüksekten düşme) maruz kalanlar,
4. Özgeçmişinde epidural steroid enjeksiyonu, spinal anestezi ve lomber spinal bölge cerrahisi uygulanmış olanlar araştırma dışı bırakılmıştır.

3.3. NÖRORADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

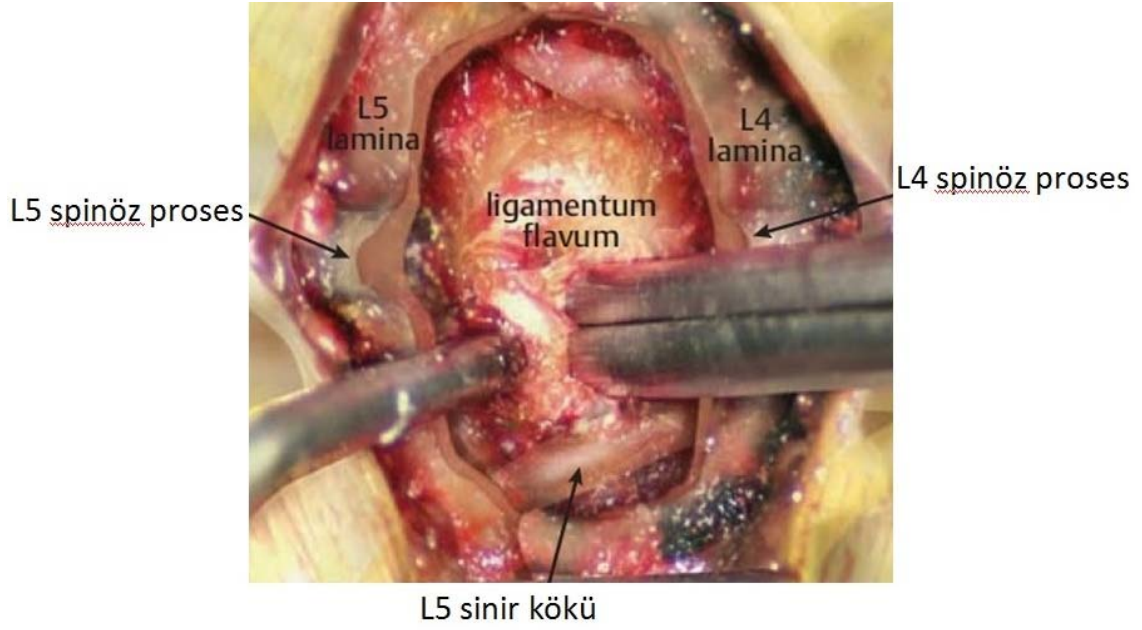
Operasyon kararı alınan olguların mevcut lomber MR görüntüleri değerlendirilmiştir. Hastaya yeni bir lomber mr görüntülenmesi yapılmamıştır. Hastaların mevcut lomber mr görüntülerindeki T2 ağırlıklı aksiyel kesitlerinin şekil 12’ de gösterildiği gibi faset eklem hizasından geçen çizgi doğrultusunda LF orta kısmındaki kalınlık hastanemizin görüntü arşivleme sisteminde (PACS) otomatik olarak ölçülerek, 2.5 mm. altında olanlar LDH grubu 2.5mm’ nin üstünde olanlar ise LSDK grubu olarak araştırmaya dahil edilmiştir. Ölçümler cerrahi yapılacak taraftaki ligamentum kalınlığı ölçülerek kayıt edilmiştir.



Şekil 13. Ligamentum flavum ölçümünün gösterilmesi

3.4. HİSTOPATOLOJİK ÇALIŞMA

Ligamentum flavum örnekleri 25 lomber spinal dar kanal tanısı olan, 25' de lomber disk herniasyonu tanısı olan kişilerden cerrahi sırasında alınmıştır (Şekil 13). Çalışmaya dahil edilen LF dokusunun bir kısmı histopatolojik inceleme için %10' luk formalin solüsyonunda tespit edilerek, rutin takip işleminden sonra parafin bloklara gömüldü (Şekil 14).

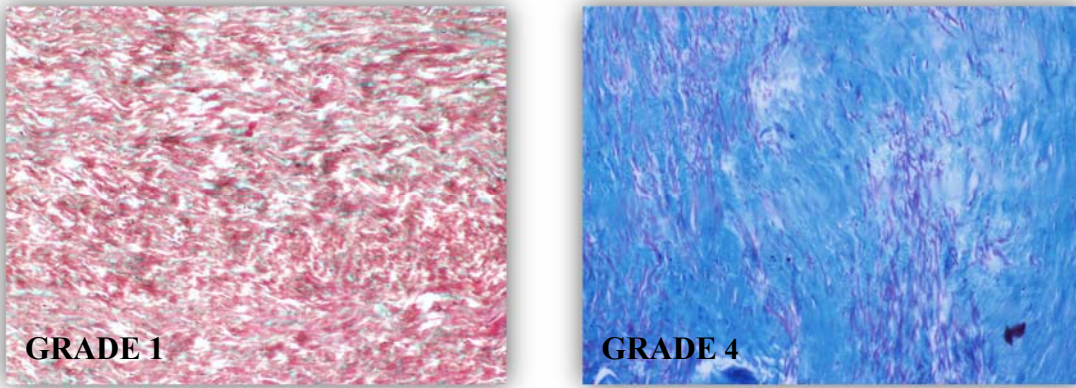


Şekil 14. Ligamentum flavumun cerrahi işlem esnasında görüntüsü



Şekil 15. Cerrahi sonrası alınan ligamentum flavum parçası

Alınan örneklerden 4µm kalınlığında kesitler alındıktan sonra rutin hematoksilin eosin boyaması yapılmıştır. Takiben fibrosiz derecesini göstermek için masson trichrome boyaması yapılmıştır. Ligamentum flavum fibrozis şiddeti Sairyo ve arkadaşları tarafından sunulan kılavuza göre derecelendirildi (71). Fibrosiz görülmeyen normal doku grade 0, %25' den az fibrosiz tespit edilen doku grade 1, %25-%50 arası fibrosiz olan doku grade 2, %50-%75 arası fibrosiz olan doku grade 3 ve %75' den fazla fibrosiz olan doku grade 4 olarak sınıflandırılmıştır (Şekil 15). Patolojik değerlendirmenin amacı operasyon öncesi yapılan lomber mrg ölçümlerinde belirlenen LDH grubu ile LSDK grubunda LF' da fibrozis olup olmadığının sağlaması için yapılmıştır (55). Tüm histomorfolojik değerlendirmeler genetik değerlendirmeden bağımsız olarak iki patolog tarafından yapıldı.



Şekil 16. Ligamentum flavum masson trichrome boyaması

Grade 1' de LF çoğunluğu pembe renkle boyanmıştır. Grade 4' de mavi olarak boyanan bölgeler fibrozisi göstermektedir.

3.5. REAL-TİME PCR

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), genom üzerinde (sahip olduğumuz tüm kalıtsal materyal) hedeflenen bir bölgenin özgül oligonükleotid primerler kullanılarak çoğaltılmasını sağlayan bir yöntemdir. "Real-time PCR" (RT-PCR) teknolojisi ise DNA veya mRNA örneklerinin çoğaltımını, floresan işaretli prob ve boyalar kullanarak, gerçek zamanlı olarak tespit edilmesini sağlayan önemli bir yöntemdir. Floresan sinyal şiddeti, hedef bölgenin çoğalması ile birlikte yükselmekte ve böylelikle çoğaltım dolaylı olarak izlenebilmektedir. Floresan ışınma tekniklerinin moleküler genetik yöntemlerde kullanıma girmesi ile birlikte

bilinen “PCR” geliştirilerek oluşturulan teknik gen anlatım çalışmalarına ivme kazandırmıştır (72,73).

Real-time PCR’ da amplifiye edilen ürünün varlığı çift zincirli DNA’ ya bağlanan boyalar ile tespit edilebilmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan boya *SYBR Green I*’ dir. Primerlerin hedef diziyeye bağlanmasını takiben gerçekleştirilen polimerizasyon aşamasından sonra hedef DNA’ nın çift sarmal hale gelmesiyle DNA’ ya bağlanan boya miktarı artar ve buna bağlı olarak yayılan floresans miktarında artış gözlenir. Elde edilen floresansın istenen hedef bölgeye ait olup olmadığını anlamak için "melting curve" (erime eğrisi) analizi yapılır. Çoğaltılan hedefin özgül olarak saptanması amacıyla işaretli probalar kullanılır. Probalar genel olarak hidroliz problemleri, hibridizasyon problemleri, hairpin (firkete) problemleri olarak üç başlık altında gruplandırılabilir.

Real-time PCR yöntemi temel olarak 3 basamaktan oluşmaktadır; birinci basamakta hastalardan alınan doku örneklerinden RNA izolasyonu yapılmaktadır. İzole edilen RNA molekülleri kalitatif ve kantitatif analizleri sonrasında cDNA sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu ön hazırlık aşaması sonrasında COX-2, IL-15, IL-8, TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-1 alfa ve housekeeping gen olarak kullanılan alfa aktin’ nin ifadenmesi, semikantitatif RT-PCR yöntemi ile analiz edilmiştir.

Cerrahi sırasında alınan Ligamentum flavum örnekleri guanidium isotiyosyonat ve fenol içeren *tripure* (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak RNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir.

İzole edilen RNA’ lardan 1 mikrogram Total RNA’ dan, *Transcriptor High Fidelity cDNA Synthesis Kiti* (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak komplementer DNA (cDNA) sentezlendi.

Sentezlenen cDNA’ lar kullanılarak COX-2 (Assay ID:102471), IL-15 (Assay ID:141328), IL-8 (Assay ID:103136), TNF-alfa (Assay ID:103295), IL-1 beta (Assay ID:100950), IL-6 (Assay ID:144013), IL-1 alfa (Assay ID:100544) genlerinin ifadenme düzeyleri, housekeeping gen olarak Alfa-aktin (Assay ID:101125) kullanılarak incelenmiştir. Semikantitatif Real Time PCR reaksiyonları FAM adlı floresan boya ile işaretli hidroliz problemleri kullanılarak gerçekleştirildi (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Semikantitatif RT-PCR yöntemi The LightCycler® 480 II System cihazıyla 95° C’ de 10 dakika ön denaturasyonu takiben, 45 Siklus: 95° C’ de 10 saniye, 60° C’ de 30 saniye ve 72°

C' de 1 saniye olacak şekilde PCR yapıldı. Elde edilen veriler $2^{-\Delta\Delta Ct}$ yöntemi kullanılarak genlerin ifadenme düzeyleri incelendi (74).

3.6. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmanın verileri SPSS 22.0 istatistiksel paket programına aktarılarak analiz edilmiştir. Tüm analizlerde anlamlılık değeri ($p < 0,05$) olarak kabul edilmiştir.

LSDK ve LDH gruplarında yaş, ligament kalınlığı, ligament fibrozis yüzdesi, vücut kitle indeksi ve sitokin düzeylerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

LSDK ve LDH grublarında fibrozis grade ve seviyeleri Ki-2 testi ile karşılaştırılmıştır. İstatistik analiz sonuçları, ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi.

4. BULGULAR

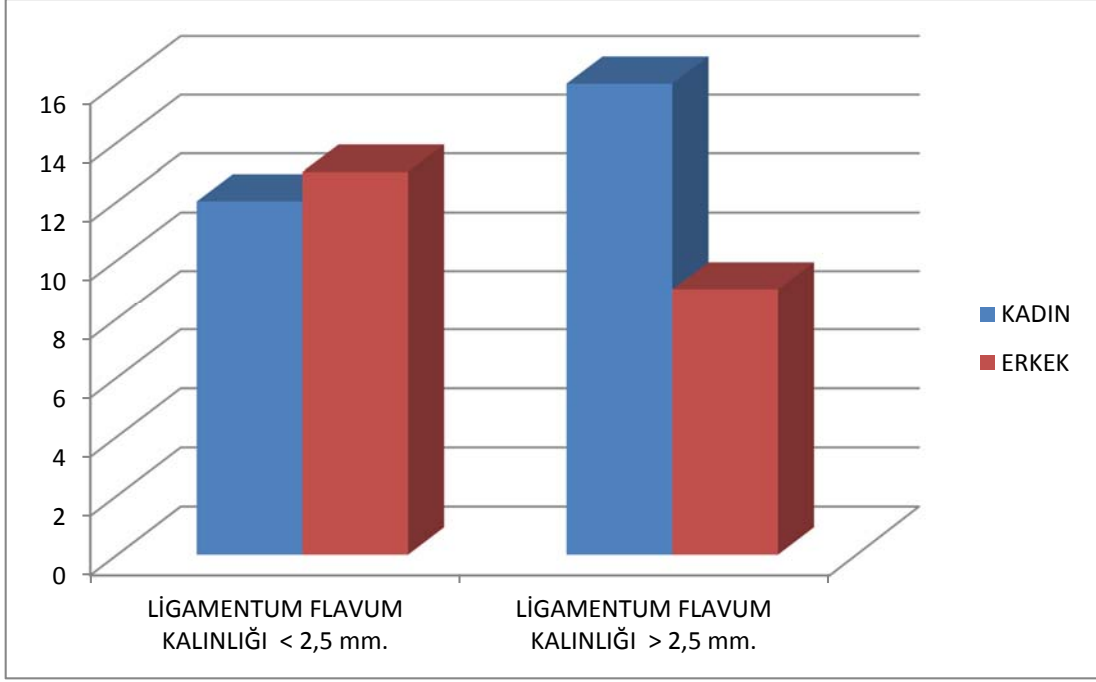
4.1. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Hastaların yaşları 21 ile 86 aralığında ve yaş ortalaması 53,66 (STD±15,465) olarak bulundu. Kontrol grubunun yaş aralığı 21-58 iken yaş ortalaması 43,040 (STD±9,905) olarak saptandı. LSDK grubunun yaş aralığı 37-86 iken yaş ortalaması 64,280 (STD±12,064) olarak saptandı ($p<0,05$).

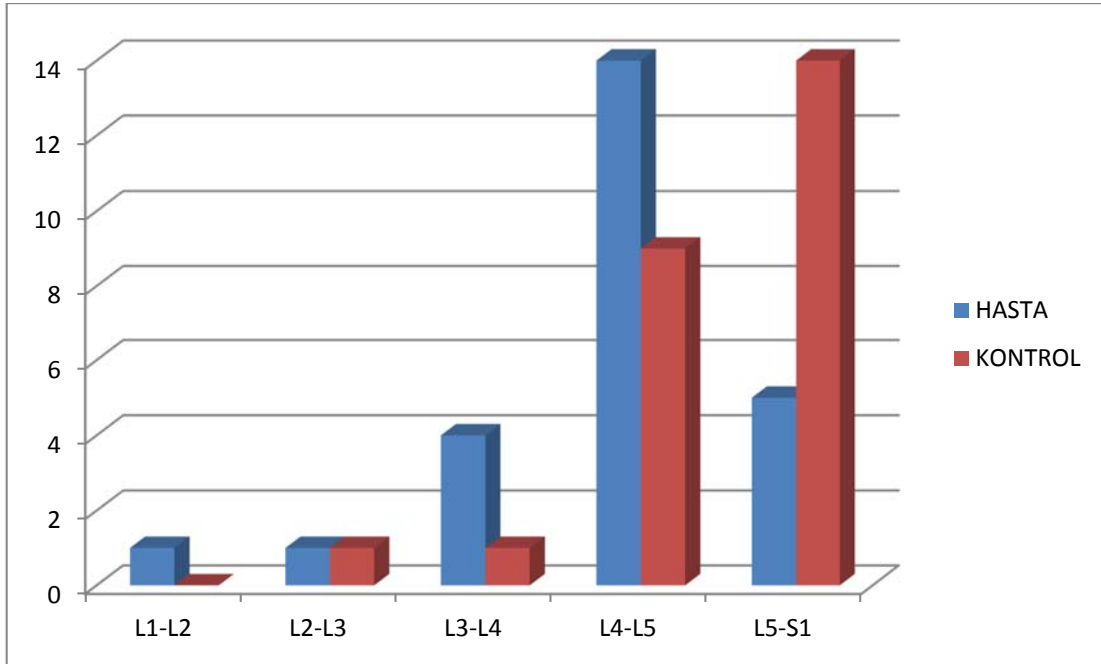
LSDK grubunda ligament kalınlığı en düşük 0,28 mm en yüksek 0,64 mm olarak bulundu. LSDK grubundaki ligament kalınlığı ortalaması 0,424 mm. (STD±0,0987) olarak saptandı. LDH grubunda ligament kalınlığı en düşük 0,13 mm. en yüksek 0,24 mm. olarak bulundu. LDH grubundaki ligament kalınlığı ortalaması 0,1988 mm. (STD±0,02906) olarak saptandı. Gruplar arası ligament kalınlığı karşılaştırıldığında, LSDK grubunda LDH grubuna göre ligament kalınlığı yüksek bulundu ($p<0,0001$). Yaş ile ligament kalınlığı arasında korelasyon bulundu ($r=0,511$; $p>0,05$). Yaş arttıkça ligament kalınlığı artmaktadır.

LSDK grubunda vücut kitle indeksi (VKİ) 21,5 kg/m² ile 38,3 kg/m² aralığında olmakla birlikte, VKİ ortalaması 28,06 kg/m² (STD±4,121 kg/m²) olarak bulundu. LDH grubunda VKİ 17,7 kg/m² ile 38,6 kg/m² aralığında olmakla birlikte, VKİ ortalaması 26,86 kg/m² (±4,412 kg/m²) olarak bulundu. VKİ açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,313$). Ayrıca ligament kalınlığı ile VKİ arasında korelasyon yoktur ($r=-0,023$; $p>0,05$).

Kadın hastaların sayısı 28 iken erkek hastaların sayısı 22 kişiydi. Ligamentum flavum kalınlığı <2,5 mm olan kadın LSDK sayısı 12 iken erkek LSDK sayısı 13 olarak bulundu. Ligamentum flavum kalınlığı >2,5 mm olan kadın LSDK sayısı 16 iken erkek LSDK sayısı 9 olarak bulundu. Grupların cinsiyet ve ligament kalınlığı karşılaştırması Şekil 17' de özetlenmiştir. Ayrıca LSDK ve LDH grupları arasında ligamentin alındığı lomber vertebra seviye karşılaştırılması şekil 18' de gösterilmiştir.

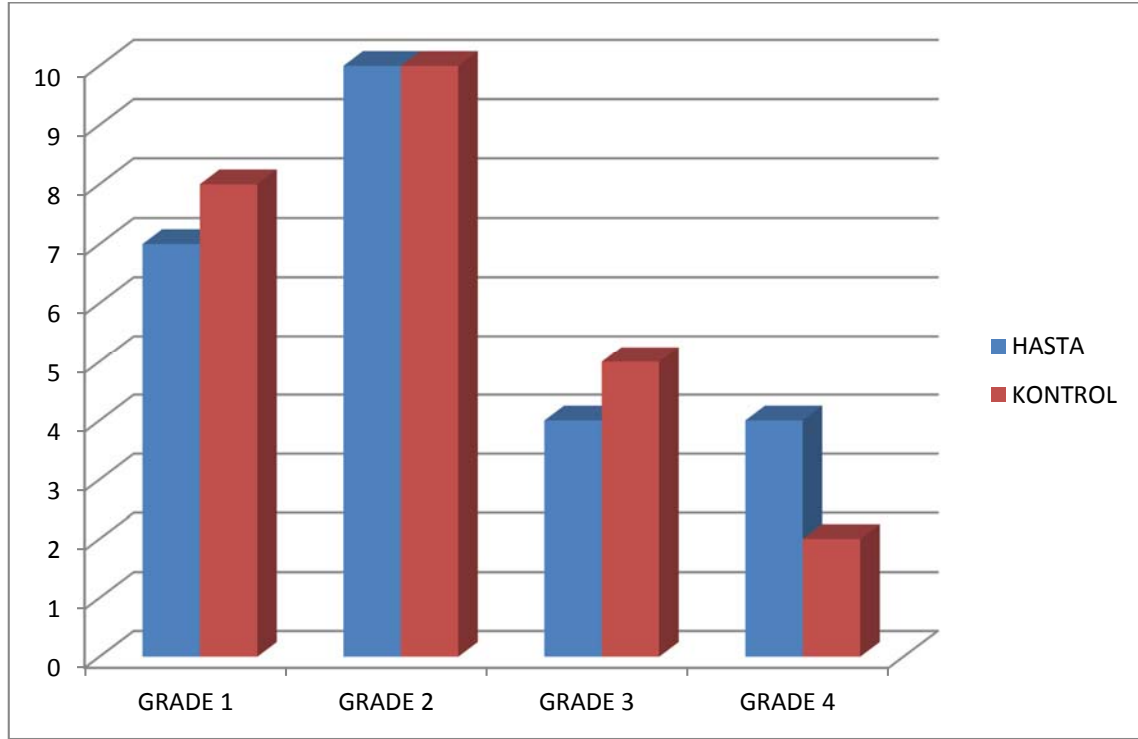


Şekil 17. Grupların cinsiyet ve ligament kalınlığı karşılaştırılması



Şekil 18. Grupların ligament kalınlığı ve lomber vertebra seviye karşılaştırılması

LSDK ve LDH grubu arasında ligamentin fibrozis derecelendirmesi arasındaki ilişki karşılaştırılması yapıldı (Şekil 19). Gruplar arasında fibrozis derecelendirmesi açısından fark saptanmadı (p=0,839).



Şekil 19. Gruplar arasında fibrozis derecelendirme karşılaştırılması

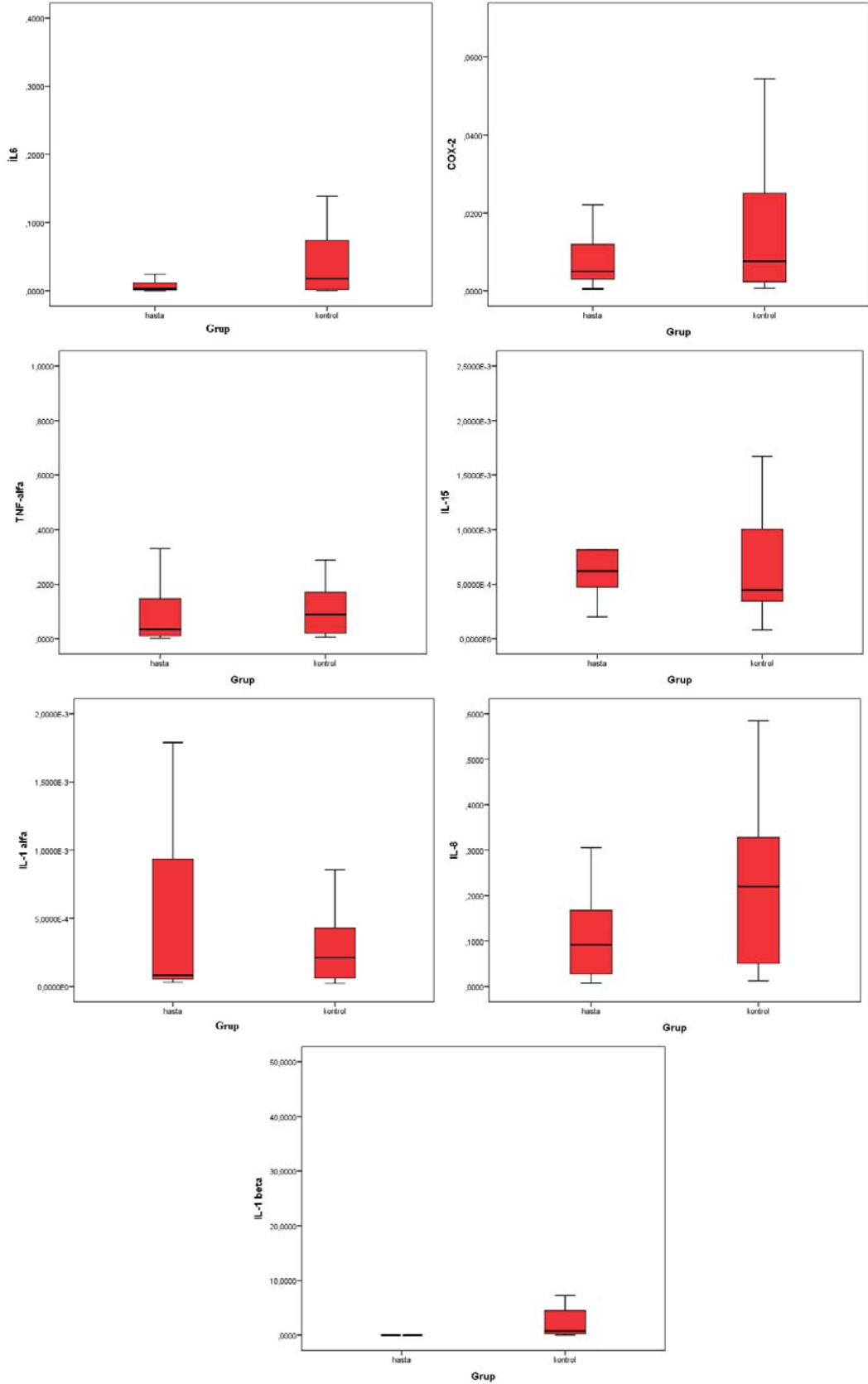
4.2. GEN İFADELENMESİ

Yaptığımız çalışmada inflamatuvar sitokinlerin, COX-2, IL-15, IL-8, TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-1 alfa gen ekspresyonlarını araştırdık. Hastalardan alınan doku örneklerinden RNA izolasyonu yapıldıktan sonra izole edilen RNA molekülleri kalitatif ve kantitatif analizleri sonrasında cDNA sentezi gerçekleştirildi. Bu ön hazırlık aşaması sonrasında COX-2, IL-15, IL-8, TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-1 alfa ve housekeeping gen olarak kullanılan alfa aktin' nin ifadenmesi, semikantitatif RT-PCR yöntemi ile analiz edildi. Elde edilen veriler $2^{-\Delta\Delta Ct}$ yöntemi kullanılarak genlerin ifadenme düzeyleri belirlendi. LSDK ve LDH gruplarında bu sitokinlerin ifadelenmesini gördük. COX-2, IL-15, IL-8, TNF-alfa, IL-6 ve IL-1 alfa' nın her iki grupta benzer şekilde ifadenmesine rağmen, IL-1 beta' nın baskılandığını tespit ettik (Tablo 2), (Şekil 20).

Tablo 2. Hasta (LSDK) ve kontrol (LDH) gruplarındaki sitokinlerin ekspresyon analizi sonuçları

	HASTA			KONTROL			
	SAYI	ORTALAMA	STANDART SAPMA	SAYI	ORTALAMA	STANDART SAPMA	
IL-1 beta	(n=13)	0,0053	0,0093	(n=15)	6,1819	13,6996	p*<0,0001
IL-6	(n=19)	0,0321	0,0367	(n=23)	0,0676	0,105	p*=0,60
IL-8	(n=21)	0,1119	0,093	(n=24)	0,2289	0,1734	p*=0,16
COX-2	(n=14)	0,0076	0,0067	(n=18)	0,0172	0,0204	p*=0,287
TNF-alfa	(n=19)	0,1304	0,2307	(n=23)	0,1188	0,1159	p*=0,211
IL-15	(n=10)	0,0009	0,0008	(n=13)	0,0007	0,0006	p*=0,620
IL-1 alfa	(n=3)	0,0006	0,001	(n=7)	0,0003	0,0003	p*=0,909

* Mann-Whitney U testi



Şekil 20. Hasta (LSDK) ve kontrol (LDH) gruplarındaki sitokinlerin gen ekspresyonlarının analiz grafikleri

5. TARTIŞMA

Yaşlı nüfusun artması ile birlikte omurga hastalıkları insidansı artmaktadır. Spinal kanal darlığı yaşlı hastalarda ağrı ve fonksiyonel kapasitenin azalmasının en önemli nedenidir. Spinal kanal darlığının nedenleri arasında disk patolojileri, faset artrozu ve LF hipertrofisi bulunmaktadır (75). LF hipertrofisi LSDK etyopatogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (76,77). LF hipertrofisinin etyopatogenezinde yaş, mekanik gerilme ve fiziksel aktivitenin rol oynadığı bilinmektedir (8,78–83).

Spinal stenoza neden olan LF hipertrofisi ilk defa Towne ve Reichert' ın 1931 yılında iki vakada yaptıkları laminektomi cerrahisiyle bildirilmiştir. Lumbosakral sinir köklerinde sıkışıklığına LF kalınlaşmasının neden olduğunu ortaya koymuşlardır (8).

LF' nin ekstrasellüler matriksinin büyük bir çoğunluğu elastik liflerden oluşur. LF hasarından sonra, elastik liflerin miktarı azalır ve kolajen liflerinde artış olur. Daha sonra kalsifikasyon ve ossifikasyon kondroid metaplazi gelişimine yol açmaktadır. LF stres ile karşılaştığında LF hasarlanması meydana gelir. İyileşme süreci sonrası fibrotik skar dokusu gelişir (47,56,84,85,86). Omurganın hareketleri sırasında mekanik zorlanmalara bağlı tekrarlayan inflamatuvar süreçlerin sonucu LF' nin hipertrofisi ve fibrozis derecesi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (49).

LF hipertrofisi, lomber dar kanal etyolojisinde kanal darlığının en önemli nedenlerinden biridir. Ligamentum flavum hipertrofisi ile ilgili anatomik ve immünohistokimyasal birçok çalışma yapılmıştır (78,87,50,49,71,46,88,48).

Günümüze kadar Ligamentum flavum hipertrofisinin mekanizmasıyla ilgili birkaç hipotez kurulmuştur. Sairyo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LF' de skar birikiminin asıl hipertrofi patomekanizması olduğu hipotezinin desteklemek amacıyla klinik, histolojik ve biyolojik çalışmalar yapmışlardır (71). Ayrıca bazı hastaların antiinflamatuvar tedaviye olumlu klinik yanıtlarından yola çıkarak inflamasyona bağlı skarlaşmanın LF hipertrofisine sebep olabileceğini varsaymışlardır.

Dejeneratif süreçler sonucunda oluşan fibrozis LF hipertrofisine yol açmaktadır. Ligamentum flavumda oluşan fibrotik sürece inflamatuvar olaylar eşlik etmektedir. Histolojik olarak LF' deki fibrotik süreç yaptığımız çalışmada fibrozis skoru ile değerlendirilmiştir. Masson trichrome boyasıyla yaptığımız histolojik çalışmada hipertrofiye LF' nin her

alanında fibrozisin olduğunu gösterdik. Fibrozis yaralanma sonucu oluşan bir tür skarlaşmadır. Mekanik stres ile ilişkili yaralanma sonucu Ligamentum flavumda oluşan inflamasyonun skar formasyonu oluşumuna katkı sağladığı gözlemlenmiştir.

Daha önce yapılan çalışmalar total laminektominin segmental instabiliteye neden olduğunu göstermiştir (79-82,89). Laminektomi sonrası omurga stabilitesi bozulmaktadır. Laminektomi sonrası omurga instabilitesi nedeniyle aynı taraf LF' de mekanik stres artmaktadır. Bu da inflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olmaktadır. Kasım ve ark. yaptığı 78 hastada yaptıkları lomber mrg ölçümlerinde laminektomi seviyesinde laminektomi yapılan taraftaki LF' nin kalınlığının daha fazla olduğunu ve laminektominin LF' nin kalınlaşmaya neden olduğunu belirtmişlerdir (90).

Genç hastalarda ligamentteki elastik lif içeriğinin yüksek olduğu ve bunun yaşla birlikte azaldığı bildirilmiştir (84,91,50,71,49). Kollajen/elastin dönüşümünün LF hipertrofisi patomekanizmasında en önemli süreç olduğu kabul edilmektedir. Histolojik çalışmalar sonucu ligamentteki elastin liflerinin içeriğindeki azalma mevcut kollajen liflerinde artış izlenmiştir.

Yara iyileşmesi sırasında, inflamasyonun skar formasyonu oluşumuna katkı sağladığı gözlemlenmiştir. Ligamentum flavumun mekanik strese bağlı skar oluşumu esnasında proinflamatuvar sitokinlerin önemli rol oynadığı gösterilmiştir (55).

Kemokinler, lökositlerin inflamasyon ve homeostasisin sağlanması aşamalarında hücre hareketleri düzenlemektedirler. Kemokinlerin, homeostatik sirkülasyondaki lökositlerin dokulara yönelimlerinde de görev aldıkları kabul edilmektedir. Kemokin üretimi için en önemli uyarı erken proinflamatuvar sitokinlerdir. In-Soo Oh ve arkadaşları, kemokin olan fraktalkine (CX3CL1) ve reseptörü (CX3CR1) üzerine yaptıkları immünohistokimyasal çalışmada hipertrofiye LF hastalarında LDH grubuna göre ekspresyonlarını yüksek olarak saptamışlardır (92).

Yuan-Hung Chao ve ark., in vitro ortamda LF fibroblast hücre kültürlerinde santrifüjle mekanik stres yaratarak yaptıkları çalışmada IL-1 alfa, IL-1 beta, IL-6 ve ürünleri olan PGE2 ve NO ekspresyonlarında anlamlı artış saptamışlar (93).

James Kang ve ark., lomber disk herniasyonlu hastalarda yaptıkları çalışmada IL-6, IL-1 alfa, NO, PGE2, TNF-alfa ve matriks metalloproteinaz gibi sitokinlerin spontan salındığına dikkat çekmişlerdir (94). Young-Mi Kang ve arkadaşları da LDH' de salınan sitokinler spinal kanal içinde anatomik olarak komşuluğundan dolayı LF' de etkilediğini ve özellikle lateral reseste

intervertebral disk ve LF' nin yakın anatomik komşuluğu sitokinlerin difüzyonunun kolaylaştığını böylelikle LF hipertrofinin patomekanizmasında intervertebral disk herniasyonu ve dejenerasyonunun önemli katkı sağladığını belirtmişler (95).

Sairyo ve ark. yaptığı çalışmada COX-2, IL-15, IL-8, TNF-alfa, IL-1beta, IL-6 ve IL-1alfa dahil olmak üzere inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonları hem LDH hem de LSDK grubunda tespit edilmiştir. Cox-2, IL-1beta, IL-8 ve IL-15' in LDH ve LSDK gruplarında benzer şekilde ifadelendiği ancak IL-6 ve IL-1 alfa' nın LDH grubuyla karşılaştırıldığında hipertrofik LF' deki ekspresyonlarının düşük bulunduğu gözlemlenmiştir (55).

Nakamura ve ark. LSDK' lı hastaların hipertrofiye LF dokusunda IL-6 ve Angiopoietin-like protein 2 (Angptl2) ekspresyonlarını yüksek olarak bulmuşlar. Angptl2' nin IL-6 ekspresyonun arttırarak LF' de inflamasyonu aktive ettiğini belirtmişlerdir (96).

Yabe ve ark. LSDK grubunda Ligamentum flavum elastik lif miktarının az, proteoglikan miktarının fazla miktarda olduğunu, fibrozis ile ilgili gen ifadelerinin LSDK grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamışlar; Ancak, kolajen tip I ve tip III' ün immunoreaktivitesini LSDK grubunda ligamentum flavum dorsal yüzünde anlamlı bir fark saptamamışlardır. Kondrogenesis ve proteoglikan sentezi ile ilgili gen ifadesi LSDK grubunda anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. 2 grup arasında inflamasyon ile ilişkili gen ifadesi (TNF-alfa,IL1- beta v.b.)açısından anlamlı bir fark saptamamışlardır (97).

Hur ve ark. LSDK' sı olan hastalarda VEGF doku konsantrasyonlarının LF kalınlığı ve segmental instabilite ile doğru orantılı olarak yüksek bulmuşlardır. Çalışmalarında mekanik stresin VEGF bağımlı anjiogenezisi indüklediği ve LF hipertrofinin patolojik sürecinde önemli bir rol aldığını belirtmişlerdir (98).

Histolojik çalışmalarda, doku inhibitörü olan matriks metalloproteinaz (78,99), miR-155 gibi microRNA moleküllerinin (100) ve bağ dokusu büyüme faktörlerinin (101) LF hipertrofisi ve fibrozisinde rol oynadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca, TGF-beta (78,49,48), PDGF (102) ve FGF (98) gibi büyüme faktörleri de LF hipertrofisinde önemli rol oynamaktadır.

Yaptığımız çalışmada COX-2, IL-15, IL-8, TNF-alfa, IL-1beta, IL-6 ve IL-1alfa dahil olmak üzere inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonlarını hem LDH hem de LSDK grubunda tespit ettik. COX-2,IL-1 alfa, IL-6, IL-8 ve IL-15' in LDH ve LSDK gruplarında benzer şekilde

ifadelendiği, ancak LSDK grubundaki IL-1 beta' nin ekspresyonunu LDH grubuyla karşılaştırdığımızda değerini düşük olarak bulduk.

Ligamentum flavum hipertrofisi yavaş gelişen bir süreçtir. LF inflamasyonunun patogenezinde birçok faktör rol oynamaktadır. Lomber omurganın anormal hareketi ligamentte mekanik strese neden olmakta, bu da inflamatuvar reaksiyonları tetiklemektedir. Tekrarlayan dejeneratif süreç boyunca inflamatuvar olaylar ligamentte kalınlık artışına yol açmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yara iyileşmesinin başlangıcından itibaren inflamasyon oluştuğundan çalıştığımız sitokinlerin mRNA ekspresyonu hipertrofi gelişmeden önce meydana gelmektedir. LSDK grubunda LDH grubuna göre IL-1 beta' nın proinflamatuvar bir sitokin olmasına rağmen yaptığımız çalışmada gen ifadenmesinin düşük saptanmasının nedenini protein yapıda olması ve ortamda hemen denatüre olması veya başka antiinflamatuvar sitokinler tarafından inhibe olabileceğini düşündük.

Ayrıca kontrol grubuna dahil ettiğimiz herniye lomber disk patolojisinde de inflamatuvar sitokinler salgılanmaktadır. Diffüzyon yoluyla LF' ye geçen sitokinlerin yaptığı inflamasyon da LSDK grubuyla karşılaştırıldığında gen ekspresyonlarının sonuçlarına etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

Ligamentum flavum hipertrofisi lomber spinal dar kanal etyolojisinde önemli nedenlerden birisidir. Sitokinlerin ligamentum flavum hipertrofisi üzerine etkileri daha detaylı araştırılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Portal A. Cours d' anatomie médicale. Paris; 1803. 299 p.
2. Ollivier (Charles Prosper M. Traité de la moelle épinière et de ses maladies. Paris: Crevot; 1824. 153 p.
3. Sachs B, Frankel V. Progressive and kyphotic rigidity of the spine. *Journal of Nervous & Mental Disease*. 1900;27 (1):1–15.
4. M S. Beiträge zur Lehre von der Chondrodystrophia foetalis (Kaufmann) und Osteogenesis imperfecta (Vrolik), mit besonderer Berücksichtigung der anatomischen und klinischen Differential diagnose. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*. 1910;107 (1-3):1–110.
5. Bailey P, Casamayor L. Osteoarthritis of the spine as a cause of compression of the spinal cord and its roots. *J Nerve Mental Dis*. 1911;38:588–609.
6. Elsberg C. Experiments in spinal surgery. *Surg Gynecol Obstet*. 1913. p. 117–32.
7. Parker H, Adson A. Compression of the spinal cord and its roots by hypertrophic osteoarthritis. *Surg Gynecol Obstet*. 1925;41:1–14.
8. Towne E, Reichert F. Compression of the Lumbosacral Roots of the Spinal Cord by Thickened Ligamenta Flava. *Annals of surgery*. 1931;94 (3).
9. Spurling RG, Mayfield F h., Rogers JB. Hypertrophy Of The Ligamenta Flava As A Cause Of Low Back Pain. *JAMA*. 1937;109 (12):928–33.
10. SARPYENER MA. Spina bifida aperta and congenital stricture of the spinal canal. *The Journal of bone and joint surgery American volume* [Internet]. 1947 Jul [cited 2015 Jun 6]; 29 (3): 817–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20253066>
11. Verbiest H. A Radicular Syndrome From Developmental Narrowing of the Lumbar Vertebral Canal. *SAS Journal*. 2009;3 (2):77–84.

12. EPSTEIN JA, EPSTEIN BS, LAVINE L. Nerve root compression associated with narrowing of the lumbar spinal canal. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* [Internet]. 1962 May [cited 2015 Jun 9];25:165–76. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=495437&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
13. Jacobson RE, Gargano FP, Rosomoff HL. Transverse axial tomography of the spine. Part 1: axial anatomy of the normal lumbar spine. *Journal of neurosurgery*. 1975;42 (4):406–11.
14. Postacchini F, Pezzeri G, Montanaro A, Natali G. Computerised tomography in lumbar stenosis. A preliminary report. *The Journal of bone and joint surgery British volume* [Internet]. 1980 Feb [cited 2015 Jul 1];62-B (1):78–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7351440>
15. KOÇ, Nadir Ö. İnstabilitesi Olmayan Dejeneratif Lomber Spinal Stenoz Olgularında Tek Taraftan Yaklaşımla Bilateral Mikrodekompresyonun Klinik Sonuçları. Uzmanlık tezi, Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi; 2005.
16. Çavdar S. Omirilik ve Omurga Cerrahisi. In: Zileli M, Özer AF, editors. Cilt 1. 3rd ed. Ankara: İntertıp yayınevi; 2014. p. 17–42.
17. Kalaycı M, Kılınçer C. Omurga ve Omurga Cerrahisi. In: Zileli M, Özer AF, editors. Cilt 1. 3' üncü baskı. Ankara: İntertıp yayınevi; 2014. p. 73–84.
18. Jespersen SM, Hansen ES, Høy K, Christensen KO, Lindblad BE, Ahrensberg J, et al. Two-level spinal stenosis in minipigs. Hemodynamic effects of exercise. *Spine*. 1995;20 (24):2765–73.
19. Güler ÜÖ, Palaoğlu S. Omurga ve Omurga Cerrahisi. In: Zileli M, Özer AF, editörler. Cilt 1. 3' üncü baskı. Ankara: İntertıp yayınevi; 2014. p. 701–12.
20. Coşar M, Aras AB. Omurga ve Omurga Cerrahisi. In: Zileli M, Özer AF, editörler. Cilt 1. 3' üncü baskı Ankara: İntertıp yayınevi; 2014. p. 43–56.
21. Myklebust JB, Pintar F, Yoganandan N, Cusick JF, Maiman D, Myers TJ, et al. Tensile strength of spinal ligaments. *Spine*. 1988;13 (5):526–31.

22. Çelik F. ŞA. Lomber Dar Kanal. Editörler: Korfalı E. Cilt 2. Temel Nöroşirürji. Ankara; 2010. p. 1497–508.
23. Cohen MS, Wall EJ, Brown RA, Rydevik B, Garfin SR. 1990 AcroMed Award in basic science. Cauda equina anatomy. II: Extrathecal nerve roots and dorsal root ganglia. Spine [Internet]. 1990 Dec [cited 2015 Jun 15];15 (12):1248–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2281367>
24. Eyring EJ. The biochemistry and physiology of the intervertebral disk. Clinical orthopaedics and related research [Internet]. Jan [cited 2015 Jun 15];67:16–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4982881>
25. Urban JP, McMullin JF. Swelling pressure of the lumbar intervertebral discs: influence of age, spinal level, composition, and degeneration. Spine [Internet]. 1988 Feb [cited 2015 Jun 15];13 (2):179–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3406838>
26. Kirkaldy-Willis WH. The relationship of structural pathology to the nerve root. Spine [Internet]. 1984 Jan [cited 2015 Jun 15];9 (1):49–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6719256>
27. Caputy AJ, Luessenhop AJ. Long-term evaluation of decompressive surgery for degenerative lumbar stenosis. Journal of neurosurgery. 1992;77 (5):669–76.
28. Friedmann E. Narrowing of the spinal canal due to thickened lamina a cause of low-back pain and sciatica. Clinical orthopaedics [Internet]. 1961 Jan [cited 2015 Apr 21];21:190–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13895298>
29. Viejo-Fuertes D, Liguoro D, Vital JM, Rombouts JJ. Morphogenesis, anatomy and histology of the ligamentum flavum. European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology [Internet]. 2000 Jun [cited 2015 Mar 23];10 (2):77–83. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF02803100>
30. Olszewski AD, Yaszemski MJ, White AA. The anatomy of the human lumbar ligamentum flavum. New observations and their surgical importance. Spine. 1996;21 (20):2307–12.

31. Behrsin JF, Briggs CA. Ligaments of the lumbar spine: a review. *Surgical and Radiologic Anatomy* [Internet]. 1988 Sep [cited 2015 Jul 6];10 (3):211–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF02115239>
32. Naffziger HC, Inman V, Sanders JB. Lesions of the intervertebral disk and ligamentum flava. *Surg Gynecol Obstet*. 1938. p. 288–99.
33. Zileli M, Özer AF. Omirilik ve Omurga cerrahisi. 1.Cilt 3. Baskı. İzmir: İntertıp yayınevi; 2014. 38 p.
34. Zarzur E. Anatomic studies of the human ligamentum flavum. *Anesthesia and analgesia*. 1984;63 (5):499–502.
35. Pickett JC. The lumbar ligamentum flavum in low back and sciatic pain. *Southern medical journal* [Internet]. 1963 Sep [cited 2015 Jun 18];56:1036–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13943335>
36. 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):171–6.
37. Ramsey RH. The anatomy of the ligamenta flava. *Clinical Orthopaedics and Related Research* [Internet]. 1966;44:129–40. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0013865399&partnerID=tZOtx3y1>
38. Abdel-Meguid EM. An anatomical study of the human lumbar ligamentum flavum. *Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)*. 2008;13 (1):11–6.
39. Grifka J, Witte H, Schulze H, Heers G, Bohlen J, Recknagel S. [The lumbar ligamentum flavum. Anatomic characteristics with reference to microdisotomy]. *Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete* [Internet]. Jan [cited 2015 Apr 13];135 (4):328–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9381770>
40. Winkler P, Zausinger S, Milz S, Buettner A, Wiesmann M, Tonn J. Morphometric Studies of the Ligamentum Flavum: A Correlative Microanatomical and MRI Study of the Lumbar Spine. *Zentralblatt für Neurochirurgie - Central European Neurosurgery* [Internet]. © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York; 2007 Nov 26 [cited 2015

Apr 7];68 (4):200–4. Available from: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-2007-985853>

41. Chau AMT, Pelzer NR, Hampton J, Smith A, Seex KA, Stewart F, et al. Lateral extent and ventral laminar attachments of the lumbar ligamentum flavum: cadaveric study. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2015 Jul 6];14 (10):2467–71. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1529943014003490>
42. Bogduk N. The innervation of the lumbar spine. *Spine*. 1983;8 (3):286–93.
43. Sato KHT. Anatomical study of lumbar spine innervation. *Folia Morphol*. Vol. 61, No. 2. 2002. p. 71–9.
44. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* [Internet]. Nature Publishing Group; 2008 Jul 24 [cited 2014 Jul 9];454 (7203):428–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature07201>
45. Naylor A. Factors in the development of the spinal stenosis syndrome. *The Journal of bone and joint surgery British volume* [Internet]. 1979 Aug [cited 2015 Jul 4];61-B (3):306–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/479253>
46. Schrader PK, Grob D, Rahn BA, Cordey J, Dvorak J. Histology of the ligamentum flavum in patients with degenerative lumbar spinal stenosis. *Eur Spine J* [Internet]. 1999;8 (4):323–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10483836>
47. Fukuyama S, Nakamura T, Ikeda T, Takagi K. The effect of mechanical stress on hypertrophy of the lumbar ligamentum flavum. *Journal of spinal disorders*. 1995;8 (2):126–30.
48. Nakatani T, Marui T, Hitora T, Doita M, Nishida K, Kurosaka M. Mechanical stretching force promotes collagen synthesis by cultured cells from human ligamentum flavum via transforming growth factor- β 1. *Journal of Orthopaedic Research* [Internet]. 2002 Nov [cited 2015 Jun 28];20 (6):1380–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12472256>
49. Sairyo K, Biyani A, Goel V, Leaman D, Booth R, Thomas J, et al. Pathomechanism of ligamentum flavum hypertrophy: a multidisciplinary investigation based on clinical, biomechanical, histologic, and biologic assessments. *Spine*. 2005;30 (23):2649–56.

50. Postacchini F, Gumina S, Cinotti G, Perugia D, DeMartino C. Ligamenta flava in lumbar disc herniation and spinal stenosis. Light and electron microscopic morphology. *Spine*. 1994;19 (8):917–22.
51. Yayama T, Baba H, Furusawa N, Kobayashi S, Uchida K, Kokubo Y, et al. Pathogenesis of calcium crystal deposition in the ligamentum flavum correlates with lumbar spinal canal stenosis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2005;23 (5):637–43.
52. Kumar V. Inflammation and Repair. *Robbins Basic Pathology*. Ninth Edit. Elsevier; 2013. p. 66–8.
53. Minamide A, Yoshida M, Tamaki T, Natsumi K. Ligamentum flavum hematoma in the lumbar spine. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association* [Internet]. 1999 Jan [cited 2015 Jul 4];4 (5):376–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10542042>
54. Hotta Y. [Anatomical study of the yellow ligament of the spine with special reference to its ossification]. *Nihon Seikeigeka Gakkai zasshi* [Internet]. 1985 Mar [cited 2015 Jul 4];59 (3):311–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3926919>
55. Sairyo K, Biyani A, Goel VK, Leaman DW, Booth R, Thomas J, et al. Lumbar ligamentum flavum hypertrophy is due to accumulation of inflammation-related scar tissue. *Spine*. 2007;32 (11):E340–7.
56. Feldmann M. Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis. *Nature reviews Immunology* [Internet]. 2002 May [cited 2015 Jun 18];2 (5):364–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12033742>
57. Platanius LC, Vogelzang NJ. Interleukin-1: biology, pathophysiology, and clinical prospects. *The American journal of medicine* [Internet]. 1990 Nov [cited 2015 Jun 19];89 (5):621–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2239982>
58. Oppenheim J, Ruscetti F, Faltynek C. Cytokines. In: Stites D, Terr A, editors. *Basic and Clinical Immunology*. 7th ed. East Norwalk: Appleton and Lange; 1991. p. 78–100.
59. Schindler R, Mancilla J, Endres S, Ghorbani R, Clark SC, Dinarello CA. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis

- factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood* [Internet]. 1990 Jan 1 [cited 2015 Apr 23];75 (1):40–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2294996>
60. O' Garra A. Interleukins and the immune system 2. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1989 May 6 [cited 2015 Jun 19];1 (8645):1003–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2565475>
 61. Lilly M, Vo K, Le T, Takahashi G. Bryostatin 1 acts synergistically with interleukin-1 alpha to induce secretion of G-CSF and other cytokines from marrow stromal cells. *Experimental hematology* [Internet]. 1996 Apr [cited 2015 Jun 19];24 (5):613–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8605966>
 62. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* [Internet]. 1989 Jul [cited 2015 Jun 19];74 (1):1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2473791>
 63. Zhang XG, Klein B, Bataille R. Interleukin-6 is a potent myeloma-cell growth factor in patients with aggressive multiple myeloma. *Blood* [Internet]. 1989 Jul [cited 2015 Jun 19];74 (1):11–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2787674>
 64. Samanta AK, Oppenheim JJ, Matsushima K. Interleukin 8 (monocyte-derived neutrophil chemotactic factor) dynamically regulates its own receptor expression on human neutrophils. *The Journal of biological chemistry* [Internet]. 1990 Jan 5 [cited 2015 May 17];265 (1):183–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2403554>
 65. Sewell W. 2nd. international congress on cytokines. Basic principles and clinical applications interferons and cytokines. 1992;21:38–41.
 66. Armitage RJ, Macduff BM, Eisenman J, Paxton R, Grabstein KH. IL-15 has stimulatory activity for the induction of B cell proliferation and differentiation. *Journal of immunology* (Baltimore, Md : 1950) [Internet]. 1995 Jan 15 [cited 2015 Jun 13];154 (2):483–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7814861>
 67. Carson WE, Giri JG, Lindemann MJ, Linett ML, Ahdieh M, Paxton R, et al. Interleukin (IL) 15 is a novel cytokine that activates human natural killer cells via components of the IL-2 receptor. *The Journal of experimental medicine* [Internet]. 1994 Oct 1 [cited 2015 Jun 19];180 (4):1395–403. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2191697&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

68. Meade E, Smith W, DeWitt D. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem* [Internet]. 1993 Mar 25 [cited 2015 Jun 19];268(9):6610–4. Available from: <http://www.jbc.org/content/268/9/6610.abstract>
69. Lee SH, Soyoola E, Chanmugam P, Hart S, Sun W, Zhong H, et al. Selective expression of mitogen-inducible cyclooxygenase in macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *The Journal of biological chemistry* [Internet]. 1992 Dec 25 [cited 2015 Jun 19];267(36):25934–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1464605>
70. Park J-B, Lee J-K, Park S-J, Riew KD. Hypertrophy of ligamentum flavum in lumbar spinal stenosis associated with increased proteinase inhibitor concentration. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2005;87(12):2750–7.
71. Kosaka H, Sairyō K, Biyani A, Leaman D, Yeasting R, Higashino K, et al. Pathomechanism of loss of elasticity and hypertrophy of lumbar ligamentum flavum in elderly patients with lumbar spinal canal stenosis. *Spine*. 2007;32(25):2805–11.
72. Klein D. Quantification using real-time PCR technology: applications and limitations. *Trends in molecular medicine* [Internet]. 2002 Jun [cited 2015 Mar 1];8(6):257–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12067606>
73. Wong ML, Medrano JF. Real-time PCR for mRNA quantitation. *BioTechniques*. 2005. p. 75–85.
74. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2^{-ΔΔC_T} Method. *Methods (San Diego, Calif)* [Internet]. 2001 Dec [cited 2014 Jul 9];25(4):402–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11846609>
75. Szpalski M, Gunzburg R. Lumbar spinal stenosis in the elderly: An overview. *European Spine Journal*. 2003.
76. Kurz LT, Dvorak J. Lumbar spinal stenosis: clinical; radiologic and electrodiagnostic diagnosis of degenerative lumbar stenosis. In: Wiesel SW, Weinstein JN, Herkowitz

H, Dvorak J, Bell G, editors. The lumbar spine. Philadelphia: WM Saunders Co; 1996. p. 731–7.

77. Onel D, Sari H, Dönmez C. Lumbar spinal stenosis: clinical/radiologic therapeutic evaluation in 145 patients. Conservative treatment or surgical intervention? Spine [Internet]. 1993 Feb [cited 2015 Jul 6];18 (2):291–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8441947>
78. Park JB, Chang H, Lee JK. Quantitative analysis of transforming growth factor-beta 1 in ligamentum flavum of lumbar spinal stenosis and disc herniation. Spine. 2001;26 (21):E492–5.
79. Ofluoğlu AE, Karasu A, Ekinci B, Toplamaoğlu H. The effect of laminectomy on instability in the management of degenerative lumbar stenosis surgery: a retrospective radiographic assessment. Turkish neurosurgery [Internet]. 2007 Jul [cited 2015 Jul 6];17 (3):178–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17939104>
80. Tai C-L, Hsieh P-H, Chen W-P, Chen L-H, Chen W-J, Lai P-L. Biomechanical comparison of lumbar spine instability between laminectomy and bilateral laminotomy for spinal stenosis syndrome - an experimental study in porcine model. BMC musculoskeletal disorders [Internet]. 2008 Jan [cited 2015 Jul 6];9:84. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2438358&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
81. Hopp E, Tsou PM. Postdecompression lumbar instability. Clinical orthopaedics and related research [Internet]. 1988 Feb [cited 2015 Jul 6];227:143–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2962798>
82. Johnsson KE, Willner S, Johnsson K. Postoperative instability after decompression for lumbar spinal stenosis. Spine [Internet]. 1986 Mar [cited 2015 Jul 6];11 (2):107–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3704799>
83. Altinkaya N, Yildirim T, Demir S, Alkan O, Sarica FB. Factors associated with the thickness of the ligamentum flavum: is ligamentum flavum thickening due to hypertrophy or buckling? Spine. 2011;36 (16):E1093–7.
84. Evans JH, Nachemson AL. Biomechanical study of human lumbar ligamentum flavum. Journal of anatomy [Internet]. 1969 Jul [cited 2015 Jun 28];105 (Pt 1):188–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5803196>

85. Majima T, Lo IKY, Randle JA, Marchuk LL, Shrive NG, Frank CB, et al. ACL transection influences mRNA levels for collagen type I and TNF-alpha in MCL scar. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* [Internet]. 2002 May [cited 2015 Jul 6];20 (3):520–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12038626>
86. Li K, Xie P. Imaging diagnosis of lumbar spinal stenosis. *Zhongguo gu shang = China journal of orthopaedics and traumatology*. 2009.
87. Okuda T, Baba I, Fujimoto Y, Tanaka N, Sumida T, Manabe H, et al. The pathology of ligamentum flavum in degenerative lumbar disease. *Spine*. 2004;29 (15):1689–97.
88. Yoshida M, Shima K, Taniguchi Y, Tamaki T, Tanaka T. Hypertrophied ligamentum flavum in lumbar spinal canal stenosis. Pathogenesis and morphologic and immunohistochemical observation. *Spine*. 1992;17 (11):1353–60.
89. Katz JN, Lipson SJ, Larson MG, McInnes JM, Fossel AH, Liang MH. The outcome of decompressive laminectomy for degenerative lumbar stenosis. *The Journal of bone and joint surgery American volume* [Internet]. 1991 Jul [cited 2015 Jul 6];73 (6):809–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2071616>
90. Kasım FBH, Tosun O, Kasım E, Ercan K, Tosun A, Arslan H, et al. “Thickened” ligamentum flavum caused by laminectomy. *Neurologia i neurochirurgia polska* [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Jul 5];49 (3):145–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26048601>
91. Nachemson AL, Evans JH. Some mechanical properties of the third human lumbar interlaminar ligament (ligamentum flavum). *Journal of biomechanics* [Internet]. 1968 Aug [cited 2015 Jun 28];1 (3):211–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16329292>
92. Oh I-S, Suh D-W, Ha K-Y. Hypertrophy of the ligament flavum in degenerative lumbar stenosis associated with the increased expression of fractalkine (CX3CL1)/CX3CR1 chemokine. *Connective tissue research* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Jul 5];54 (6):380–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24060055>

93. Chao Y-H, Yang H-S, Sun M-G, Sun J-S, Chen M-H. Elastin-Derived Peptides Induce Inflammatory Responses through the Activation of NF- κ B in Human Ligamentum Flavum Cells. *Connective Tissue Research*. 2012. p. 407–14.
94. Kang JD, Georgescu HI, McIntyre-Larkin L, Stefanovic-Racic M, Donaldson WF, Evans CH. Herniated lumbar intervertebral discs spontaneously produce matrix metalloproteinases, nitric oxide, interleukin-6, and prostaglandin E2. *Spine [Internet]*. 1996 Feb 1 [cited 2015 Jun 9];21 (3):271–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8742201>
95. Park J-O, Lee BH, Kang Y-M, Kim T-H, Yoon JY, Kim H, et al. Inflammatory Cytokines Induce Fibrosis and Ossification of Human Ligamentum Flavum Cells. *Journal of Spinal Disorders and Techniques*. 2012. p. 1.
96. Nakamura T, Okada T, Endo M, Nakamura T, Oike Y, Mizuta H. Angiopoietin-like protein 2 promotes inflammatory conditions in the ligamentum flavum in the pathogenesis of lumbar spinal canal stenosis by activating interleukin-6 expression. *European Spine Journal [Internet]*. 2015 Mar 4 [cited 2015 Jul 6]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25735609>
97. 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 [Internet]*. 2015 Apr 1 [cited 2015 Jul 6];40 (7):429–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25627290>
98. Hur JW, Kim B-J, Park J-H, Kim J-H, Park Y-K, Kwon T-H, et al. The Mechanism of Ligamentum Flavum Hypertrophy: Introducing Angiogenesis as a Critical Link That Couples Mechanical Stress and Hypertrophy. *Neurosurgery [Internet]*. 2015 Apr 4 [cited 2015 Jun 28]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25850600>
99. Cui G, Watanabe K, Miyauchi Y, Hosogane N, Tsuji T, Ishii K, et al. Matrix metalloproteinase 13 in the ligamentum flavum from lumbar spinal canal stenosis patients with and without diabetes mellitus. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association [Internet]*. 2011 Nov [cited 2015 Jun 30];16 (6):785–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21830104>
100. Chen J, Liu Z, Zhong G, Qian L, Li Z, Qiao Z, et al. Hypertrophy of ligamentum flavum in lumbar spine stenosis is associated with increased miR-155 level. *Disease markers [Internet]*. 2014 Jan [cited 2015 Jun 30];2014:786543. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4052175&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

101. Zhong ZM, Zha DS, Xiao WD, Wu SH, Wu Q, Zhang Y, et al. Hypertrophy of ligamentum flavum in lumbar spine stenosis associated with the increased expression of connective tissue growth factor. *Journal of Orthopaedic Research*. 2011;29 (10) : (pp 1592-1597), 2011. Date of Publication: October 2011.):1597.
102. Zhang Y, Chen J, Zhong Z-M, Yang D, Zhu Q. Is platelet-derived growth factor-BB expression proportional to fibrosis in the hypertrophied lumbar ligamentum flavum? *Spine*. 2010;35 (25):E1479–86.