

# Medulla Spinalis Yaralanmalarında Osteoporoz ve Heterotopik Ossifikasyon

## Osteoporosis and Heterotopic Ossification in Patients with Spinal Cord Injury

Ebru ŞAHİN, Özlen PEKER

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Özet

Medulla spinalis yaralanmaları (MSY)'nda osteoporoz önemli bir komplikasyondur. Trabeküler kemikteki etkilenme daha fazladır. MSY sonrası ortaya çıkan osteoporozdaki kemik kaybı paterni diğer endokrin hastalıklar, beslenme bozuklukları ve ilaca bağlı gelişen kemik kaybına göre farklıdır. MSY'ye bağlı osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde rehabilitasyon yaklaşımları ve farmakolojik tedaviler yer alır. Rehabilitasyon yaklaşımları ayakta durma ve yürüme, egzersizler, elektrik stimülasyonu, düşük yoğunlukta pulse ultrason, vibrasyon ve pulse elektromanyetik alan gibi tedavi yöntemlerini kapsar. Farmakolojik tedaviler içinde kalsiyum, D vitamini, kalsitonin ve bifosfonatlar yer alır. MSY'de radyolojik ve klinik olarak saptanan heterotopik ossifikasyon insidansı %10-53 arasında değişmektedir. Etiyoloji tam olarak aydınlatılmamıştır. Heterotopik ossifikasyon, MSY'de en sık kalçada daha az oranda diz, dirsek ve omuzda görülür. Patogeneizde humoral, nöro-immünolojik ve lokal faktörler rol alır. Erken tanıda Tc-99m işaretli metilen difosfonat ile yapılan 3 fazlı kemik sintigrafisi kullanılır. Tedavide risk faktörlerinin eliminasyonu ve korunma önemli bir yer tutar. Bifosfonatlar, indometazin, radyoterapi, cerrahi eksizyon tedavi için diğer seçeneklerdir. *Türk Fizik Rehab Derg 2010; 56 Özel Sayı 2: 75-80*

**Anahtar Kelimeler:** Medulla spinalis yaralanması, osteoporoz, heterotopik ossifikasyon

### Summary

Osteoporosis is an important complication of spinal cord injuries. Trabecular bone is more affected. The pattern of bone loss in spinal cord injury (SCI) patients is different from that in osteoporosis which occurs as a result of other etiologies such as endocrine diseases, nutritional and drug-related disorders. Rehabilitation interventions include standing and walking exercises, electrical stimulation, low-intensity pulsed ultrasound, vibration and pulsed electromagnetic fields. Calcium, vitamin D, calcitonin and bisphosphonates are the pharmacological therapies. In SCI patients, the incidence of heterotopic ossification, radiologically or clinically detected, ranges from 10 to 53%. Etiology is not yet clear. After SCI, the hip is the most common site of heterotopic ossification, followed by the knee, elbow and shoulder. Humoral, neuro-immunological and local factors play a role in the pathophysiology. Three-phase bone scan with technetium (Tc)-99m-labeled methylene diphosphonate is used in the early diagnosis. Elimination of risk factors and prophylaxis are important determinants of treatment. Bisphosphonates, indomethacin, radiation, surgical resection are the other treatment options. *Turk J Phys Med Rehab 2010; 56 Suppl 2: 75-80*

**Key Words:** Spinal cord injury, osteoporosis, heterotopic ossification

### Osteoporoz

Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemik yapısının bozulması sonucu kırık riskinin artışı ile karakterize olan bir iskelet sistemi hastalığıdır (1). Medulla spinalis yaralanmaları (MSY)'nda osteoporoz önemli bir komplikasyondur (2). MSY'den sonra gelişen osteoporoz kırık riskini artırır, bu kırıklar ve sonuçları sadece artmış morbidite

ve mortalite ile ilişkili değildir aynı zamanda önemli sağlık harcamalarına da neden olmaktadır. MSY sonrası ortaya çıkan osteoporozdaki kemik kaybı paterni diğer endokrin hastalıklar, beslenme bozuklukları ve ilaca bağlı gelişen kemik kayıplarına göre farklıdır. Günümüzde klinik kanıtlar erken evrede, yaklaşık yaralanmadan altı hafta sonra kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalmanın başladığını ve geç evrede de bu kaybın devam ettiğini göstermektedir.

Paraplejik olgularda pelvis ve alt ekstremitte etkilenirken, tetraplejik olgularda bunlara ilave olarak üst ekstremitte de kayıp olur. MSY osteoporozunda trabeküler kemikteki etkilenme daha fazladır. En çok etkilenen bölgeler, distal femur ve proksimal tibianın metafiz-epifizindeki trabeküler alanlardır (3). Dauty ve ark. (4) tarafından yapılan kesitsel bir çalışmada, bir yıl ve üstü kronik evre 31 MSY'li hastada distal femurda %52, proksimal tibiada %70, femur boynunda %30 kayıp saptanmıştır. Ultrason (US), Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DXA) ve Periferik Kontitatif Kompüterize Tomografi (PQCT) ile MSY'li hastalarda yapılan değerlendirmelerde kemik kaybı proksimal tibiada akut dönemde %5,3-15, kronik dönemde ise %15-52 olarak bildirilmiştir (3).

MSY'li hastalarda kemik kütlelerini etkileyen birkaç faktör vardır. Lezyon seviyesi bu faktörlerden birisidir ve tetraplejiklerdeki kemik kaybı paraplejiklere göre daha fazladır. Lezyonun komplet veya inkomplet oluşu da önem taşır. Komplet lezyonu olanlarda inkomplet lezyonu olanlara göre osteoporoz daha şiddetlidir. Spastisitenin MSY osteoporozunda koruyucu bir unsur olduğu belirtilmekle beraber bu görüşü desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur (3). Yaralanma süresinin de kemik kayıp derecesini etkilediği belirtilmektedir. Clasey ve ark. (5) yaralanma süresi arttıkça KMY değerlerinin azaldığını tespit etmişlerdir. Yaş, özellikle komplet MSY'li hastalarda kemik kaybına katkıda bulunan bir faktördür. Garland ve ark. (6) komplet MSY'li 31 kadın hastayı genç, orta yaş ve yaşlı olmak üzere üç gruba ayırmışlar ve dizdeki KMY yaşlı olan grupta daha düşük bulunmuştur. Her ne kadar egzersiz programları yapılan bölgeye spesifik osteogeneze neden olsa da ambulasyon ve ayakta durmanın KMY üzerine olumlu etkisinin olmadığı ve MSY osteoporozundan korumadığı belirtilmektedir (3). Göktepe ve ark. (7) 18-46 yaş arası 71 MSY'li hastayı üç gruba ayırmışlardır. 1. grup bir saat ve daha fazla, 2. grup bir saatten az ayakta durmuş, 3. grup ise ayakta durmamıştır. Birinci grubun KMY değerleri diğerlerine göre ılımlı bir yükseklik gösterse de istatistiksel olarak üç grup arasında fark saptanmamıştır. de Bruin ve ark. (8) ise 19 akut MSY'li hastada yaptıkları çalışmada ayakta durmanın trabeküler kemik kaybını azalttığını göstermişlerdir. Ayakta durma programına alınan hasta grubunda kemik kaybı görülmezken, immobilizasyon grubunda %6,9 ile %9,4 arasında kayıp saptanmıştır.

MSY'de vertebra KMY'sinin genellikle korunmuş olduğu çoğu çalışmada gösterilmiştir. Oturmanın bu durum üzerine etkisi araştırılmış ancak oturma süresi ile lomber vertebra KMY'si arasında ilişki saptanmamıştır. Artan yaşla birlikte lomber KMY'nin değişmediği hatta arttığı görülmüştür (3). Liu ve ark (9) 64 hastada yaptıkları bir çalışmada lomber vertebra KMY'sini QCT ve DXA ile ölçmüşler ve QCT ile Z-skoru -2,0 bulunurken, DXA ile 1,3 olarak bulunmuştur. Bu uyumsuzluğun MSY'li hastalarda lomber KMY analizindeki güçlüklerden kaynaklanabileceği, dejeneratif değişiklikler, kırık, kallus dokusu, aortik kalsifikasyon, osteosentez materyali gibi etkenlerin lomber vertebra KMY'sini etkileyebileceği ve tüm bunların içinde omurganın dejeneratif değişikliklerinin yanlış pozitif değerlere neden olan en önemli faktör olduğu belirtilmiştir. Bu durum da eğer KMY yanlış pozitif yüksekse vertebra kırıkları MSY'li hastalarda neden beklenenden azdır sorusunu gündeme getirmektedir. MSY'de dejeneratif omurga hastalığı stabilize mi sağlamaktadır ve bu nedenle osteoporotik vertebral kırıklar daha az mı görülmektedir gibi sorular henüz açıklığa kavuşmamıştır (3).

MSY sonrası kemik kaybının ne süreyle devam ettiği konusu halen tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda yaralanmadan iki yıl sonra yıkım ve yapım dengesinin sağlandığı ifade edilse de bunu

desteklemeyen sonuçlar da vardır (2). MSY sonrası kemik yıkım göstergeleri iki haftada artmakta, 2-4 ayda maksimum düzeye gelmektedir ve normale dönme süreleri bilinmemektedir. Deoksipiridinoline düzeylerinin yaralanmadan 10 yıl süre sonra bile hastaların %30'unda yüksek olduğu gösterilmiştir. MSY'de yapım göstergeleri ise genellikle normal veya normalin üst sınırındadır (10).

MSY sadece kemik kaybına neden olmakla kalmaz aynı zamanda kemik yapısı ve mikromimarisinde de değişikliğe neden olur. İliak krest trabeküler kemik hacminde MSY'den 25 hafta sonra %33 kayıp saptanmıştır. MSY'den iki yıl sonra, 10 erkek hastada kırık riskinde artışa neden olabilecek şekilde diz trabeküler kemik mikromimarisinde bozulma gösterilmiştir. Postmenopozal kadın hastalarda premenopozal olanlara göre trabeküler mikromimaride daha fazla bozulma tespit edilmiş ve MSY'li hastalarda menopozun mikromimaride bozulmayı arttıran bir faktör olduğu ifade edilmiştir (3).

MSY'li hastalarda alt ekstremitte kırık insidansı %1-34 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Vestergaard ve ark. (11) 438 MSY'li hasta ve 654 kontrol ile yaptıkları çalışmada MSY'li kadın ve ailesinde kırık öyküsü olan erkek hastalarda kontrol grubuna göre kırık sıklığının daha fazla olduğunu göstermişlerdir. MSY'li hastalarda oluşan kırıklarda travmanın rolünün çok az olduğu, çoğu kırığın minimal veya hiçbir travma olmadan meydana geldiği belirtilmektedir. Distal femur suprakondiler kırığı MSY'li hastalarda karakteristiktir ve bu kırık paraplejik kırık olarak adlandırılmaktadır. Diz çevresinin kalça veya femur shaftına göre daha fazla etkilendiği başka çalışmalarla da desteklenmiştir. Bu durumun mekanizması henüz çok net anlaşılamamıştır ve geometrik özelliklerin etkili olabileceği üzerinde durulmuştur. MSY'de kırık riski belirlenmesinde; KMY, kemiğin yapısal analizi, yaş, komplet lezyon, yaralanma süresi gibi klinik risk faktörleri önemli yer tutmaktadır (3).

## Patofizyoloji

### Mekanik Yüklenme

MSY osteoporozunun gelişimine neden olan faktörler karmaşıktır. Kullanmama osteoporoz gelişiminde önemli bir rol oynamakla beraber tek neden mekanik yüklenmenin ortadan kalkması değildir. Nutrisyonel durumun bozulması, bozulmuş vazoregülasyon, nöronal ve hormonal değişiklikler gibi ek nedenler de patofizyolojiye katkıda bulunur. Mekanik yüklenme sonucunda osteositler uyarılır. Osteositler yüklenmeye duyarlı hücrelerdir ve kemik matriksinde yer alırlar. Kalsiyum (Ca), inozitol (IP3), siklik adenozin monofosfat (cAMP), siklik guanozin monofosfat (cGMP) gibi hücre içi sinyal transmisyonu ve prostaglandin E2 (PGE2), prostaglandinI2 (PGI2), insülin-benzeri büyüme faktör-1 (IGF-1), insülin-benzeri büyüme faktör-2 (IGF-2) ve transforming büyüme faktör-β, (TGF-β,) gibi hücre dışı sinyal transmisyonları varlığında osteoblast uyarılması, osteoklast inhibisyonu meydana gelir, sonuç olarak kemik yapımı stimüle olurken, yıkım inhibe olur. Bu durum da periostal kemik yüzeyinde kemik yapımı artımı, kemik gücünde iyileşme, kemik döngüsü ve kemik porozitesinde azalma ile sonuçlanır. Yüklenmeme osteoblastik hücre supresyonu ve osteoklastik hücre aktivasyonuna neden olarak kemik kaybına yol açar (1,3). Leblanc ve ark. (12) 17 haftalık yatak istirahati sonrasında en fazla kemik yıkımını kalkaneus ve kalçada tespit etmişler, tibiadaki yıkım ise daha az olarak bulunmuştur. MSY hastalarında ise mekanik yüklenmenin ortadan kalkması ile tibia, kalkaneus ve kalçaya göre daha çok etkilenir.

### Nöronal Değişiklikler

Patogeneizde nöronal değişiklikler de rol oynamaktadır. Periost, kemik iliği ve mineralize kemikte sempatik ve duysal sinir lifleri vardır. Sinir lifleri kortikal kemikte Haversian ve Volkmann Kanalları ile seyrederken, uzun kemik epifiz ve diafizinde trabekülada kan damarı çevresi sinir lifi ağı ve kemik hücre komşuluğu mevcuttur. Normal kemik metabolizması için kemik innervasyonu gereklidir ve innervasyonun kemik üzerine trofik etkilerinin olduğu klinik ve deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Bunun yanı sıra santral sinir sisteminde yer alan nöropeptidler kemikte de yer almaktadır. Bunlar vazoaaktif intestinal polipeptid (VIP), pituitar adenilat siklaz aktive edici polipeptidler (PACAPs), nöropeptid Y (NPY), subtans P (SP), kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), noradrenalin, glutamat ve serotoninidir.

Bu peptidlerin çoğu için kemikte reseptörler mevcuttur ve osteoklast ile osteoblast fonksiyonlarını etkilerler (1).

MSY sonrası sempatik sinir sisteminde iletimdeki bozukluk ve nöropeptidlerin azalması, kemikte intravenöz şantların açılması sonucu venöz ve kapiller stazla sonuçlanır. Kemik dokuda gaz alışverişi ve nutrisyonel destek transferinin staz sonucu azalması ve lokal basınç artışı, osteoklast yapımının ve rezorbsiyonun artışı ile sonuçlanır. Bu teori, yüksek vaskülarizasyonlu uzun kemiklerin metafiz-epifiz bölgesindeki kemik demineralizasyonunu da açıklamaktadır (1,3).

### Hormonal Değişiklikler

Paraplejik hastalarda normal yüklenme ve innervasyona sahip olan üst ekstremitelerde de kemik kaybının meydana gelmesi PTH, D vitamini, seks hormonları, tiroid hormonları ve leptin gibi sistemik hormonların etkilenmesi ile ilişkilendirilmiştir. MSY'li hastalarda yaralanmadan sonra hiperkalsiüri ile beraber negatif kalsiyum dengesi meydana gelir. Artmış osteoklastik aktivite hiperkalsiüriden sorumludur. Ek olarak azalmış renal fonksiyon sonucu kalsiyumun renal tübüler reabsorbsiyonunun azalması da bu duruma katkıda bulunur (1). Kalsiüri yaralanmadan sonra yaklaşık 10. günde artış göstermeye başlar, 1. ile 6. ay arasında maksimum seviyesine ulaşır (3). Egzersizler ve ambulasyon ile hiperkalsiüride azalma olması negatif kalsiyum dengesinden sorumlu olan esas etkenin immobilizasyon olduğunu göstermektedir. Akut MSY'de aynı zamanda gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimi de azalır. Hiperkalsiürinin komplikasyonlarından korunmak için diyetle kalsiyum kısıtlanması negatif kalsiyum dengesine neden olacağı için önerilmemektedir. Kalsiyum dengesini düzenlemek için diyetle günlük 1600 mg'a kadar kalsiyum alımı önerilmektedir. Yaralanma süresinin kalsiyum dengesi üzerine etkisi vardır ve MSY'de böbrek taşı ile serum kalsiyum düzeyi arasında ilişki bildirilmemiştir (1). Hiperkalsemi ise özellikle hızlı kemik döngüsü olan çocuk ve adolesenlerde görülebilir. Erkek cinsiyet, komplet yaralanma, tetrapleji, dehidratasyon ve uzamış immobilizasyon hiperkalsemi riskini arttıran diğer faktörlerdir (3).

Akut evre MSY'de PTH-vitamin D aksı ve neticede PTH ve 1,25 (OH)<sub>2</sub>- D vitamini suprese olur. Bu supresyondan akut dönemdeki hiperkalsemi de sorumludur. Komplet olgularda supresyon daha fazla olmakla birlikte kemik kaybı patogenezinde bu supresyonun rolünün olmadığı belirtilmektedir. Kronik evrede ise, 1-9 yıl sonra PTH aktivitesinde değişme gösterilmiştir (1). Bauman ve ark. (13) yaptıkları bir çalışmada, başka çalışmalarla desteklenmeyen ılımlı bir sekonder hiperparatiroidi saptamışlardır. Bu nedenle sekonder hiperparatiroidizmin MSY osteoporozuna ne derecede katkıda bulunduğuna dair kanıtlar yetersizdir. Akut dönemde PTH ile beraber suprese olan D vitamini, kronik dönemde bazı çalışmalara

göre yüksek bazalarına göre ise düşüktür. Bu farklılık ırk, diyet veya güneş ışığı ile bağlantılı olabilir. D vitamini düzeyi ile ilgili farklı yorumlar olmakla birlikte kronik dönem MSY hastalarında çoğunlukla D vitamini yetersizliği söz konusudur. MSY sonrası hastalar genellikle böbrek taşına yatkınlık endişesi ile kalsiyum kullanmaktan kaçınmaktadırlar. Bu kısıtlama sonucu hasta kalsiyumdan zengin, D vitamini katkılı süt ve süt ürünlerini de tüketmemekte ve bunun sonucunda da D vitamini yetmezliği meydana gelebilmektedir. Ayrıca azalmış güneş ışığına maruz kalma, alınan antikonvülzan ve diğer ilaçlar hepatik mikrozomal enzimleri indükleyerek D vitamini metabolizmasını hızlandırabilir. Bu nedenle D vitamini eksikliğinin MSY osteoporozunun gelişimine katkıda bulunabileceği ifade edilmektedir (1).

İnsülin direnci MSY osteoporozuna katkıda bulunan diğer bir nedendir. İnsülin, IGF-1 ve IGF-2 kemik metabolizmasını etkiler. Osteoblastik hücrelerde insülin ve IGF-1 reseptörü vardır ve osteoblast farklılaşmasına katkıda bulunurlar. Kas kitlesi azalması ile glukoz transportunda azalma ve iskelet kası denervasyonu ile insülin direnci meydana gelir. Aynı zamanda büyüme hormonu ve plazma IGF-1 düzeyleri de kronik evrede azalır ve bu durum da insülin direncine neden olur. Maimoun ve ark.'nın (14) çalışmasında ise MSY' deki hızlanmış kemik kaybında büyüme faktörlerinin rolü gösterilememiştir.

Seks steroidleri kemiğin yeniden yapılanmasının düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Bu hormonların seviyelerinin azalması kemik iliğinde osteoklast prekürsörlerinin yapımını artırır ve bunun sonucunda kansellöz kemikte matür osteoklastların sayısı artar. MSY'de hipotalamus-hipofiz-gonad aksındaki sorun nedeniyle erkekte testosteron ve androjen düşüklüğü, kadında östrojen düşüklüğü meydana gelir ve bu da osteoporoz gelişimi ile sonuçlanır (1).

Patogeneizde leptinin de etkisi araştırılmıştır. Osteoblastlarda leptin reseptörü vardır ve leptin kemik metabolizmasının düzenlenmesinde hem periferik hem de santral etkileriyle önemli bir yer tutar. MSY'de yağ kitlesi artar ve plazma leptin düzeyi yüksektir. Yağ dokusu artmasına ve leptin düzeyi yüksek olmasına rağmen MSY'li hastalarda etiyolojisi tam ortaya konulamamış leptin rezistansı vardır. Bu durum kemik metabolizmasını etkileyerek osteoporozu katkıda bulunabilir. MSY'li hastalarda etkilenen hormonlardan bir diğeri de tiroid hormonlarıdır. Serum T3 ve T4 düzeyleri kontrollere göre düşük bulunmuştur ve özellikle T3 düşüklüğü tetraplejik hastalarda daha belirgindir. Birçok in vivo ve invitro çalışmada T3 ve T4' ün osteoklastik aktiviteyi direk olarak etkilediği, yaralanma sonrası tiroid bezi disfonksiyonunun MSY osteoporozunda bir etken olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca kronik MSY'de TSH'da da hafif düşme olduğu ve bu durumun da osteoporozu yol açabileceği üzerinde durulmuştur. Glukokortikoidler ise akut evrede terapötik veya stres ilişkili artarlar ve osteoporozu yol açabilirler, kronik evrede ise etkilerinin olmadığına dair görüşler vardır (1).

### Tedavi Yaklaşımları

MSY osteoporozunun önlenmesi ve tedavisinde rehabilitasyon yaklaşımları ve farmakolojik tedaviler yer alır (2). Rehabilitasyon yaklaşımları ayakta durma ve yürüme, egzersizler, elektrik stimülasyonu, düşük yoğunlukta pulse ultrason, vibrasyon ve pulse elektromanyetik alan gibi tedavi yöntemlerini kapsar (2,15). Sorensen ve ark. (15) tarafından tüm bu tedavi yöntemlerinin etkinliğinin araştırıldığı sistematik bir derlemede yöntemlerin hiçbirisinin kesin olarak etkili olmadığı bildirilmiştir. Erken dönemde ayakta durmanın sonuçlarının gelişimli olduğu fakat KMY'yi koruyabileceği, kronik dönemde ise etkisinin olmadığı belirtilmiştir. Yine erken dönemde

uygulanan elektrik stimülasyonunun bazı yararlı etkilerinin olabileceği, kronik dönemde ise sonuçları tartışmalı olmakla birlikte faydalı etkilerinin görülmesi için 12 ay gibi uzun süreli ve haftada beş gün gibi sık uygulanması gerektiği bildirilmiştir. Trabeküler iyileşme distal femur ve proksimal tibiada görülmüştür. Vibrasyon ve pulse elektromanyetik alanın pozitif etkileri görülse de aynı etkiler ultrason için gösterilememiştir ve bu tedavilerin etkinliğinin ortaya konulması için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu ifade edilmiştir.

Farmakolojik tedaviler içinde kalsiyum, fosfat, D vitamini, kalsitonin ve bifosfonatlar yer alır. MSY sonrası meydana gelen negatif kalsiyum dengesini düzenlemek için kalsiyum ve D vitamini önerilmektedir ancak osteoporoz üzerine koruyucu bir etkileri gösterilememiştir. Aynı şekilde fosfat desteğinin de üriner kalsiyum atılımını azalttığı ancak osteoporoz üzerine etkisinin olmadığı belirtilmiştir (3). Kalsitoninin enjeksiyon veya nazal formunun immobilizasyona bağlı hiperkalsemi ve hiperkalsiüriyi sınırladığı, osteoklast aktivitesini önlediği ve trabeküler kemik hacmini koruduğu gösterilmiştir. Etkisinin kısa süreli olduğu ileri sürülmektedir (2). Bununla birlikte 2-4 ay tedavi ile direnç izlenmeyen bir çalışma da mevcuttur (16). 1600 mg/gün etidronat ve 200 IU/gün kalsitonin kombinasyonunun hiperkalsemi ve hiperkalsiüriyi minimum yan etkiyle hızlıca düzelttiği gösterilmiştir. Kalsitoninin optimal dozu ve uzun süreli etkinliği ile ilgili sonuçlar belirsizdir (2).

Kemik yıkımının etkili inhibitörü olan bifosfonatlar MSY osteoporozunda iki dekattan fazla bir süredir kullanılmaktadır. Bifosfonatların MSY osteoporozunda hiperkalsemi ve kemik kaybını azalttıkları gösterilmiştir. Klodronat, etidronat, pamidronat ve alendronat ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Her dört haftada bir 30 mg IV pamidronat ile akut MSY'de kemik kaybında ve kemik yıkım göstergelerinde azalma gösterilmiştir (17). Moran de Brito ve ark. (18) ise 19 kronik MSY hastasını iki gruba ayırmışlar, altı ay boyunca bir gruba 1000 mg kalsiyum, ikinci gruba buna ilave olarak günlük 10 mg alendronat vermişler ve altı ay sonunda alendronat grubunda KMY üzerine olumlu etkiler saptanmıştır. Gilchrist ve ark. (19) akut MSY'li 21 hastayı 70 mg /hafta alendronat ve plasebo olmak üzere iki gruba randomize etmişler ve oniki ay sonunda alendronatın yan etki olmaksızın kemik kaybını önlediği gösterilmiştir. Daha potent bir bifosfonat olan zoledronik asit ile Shapiro ve ark. (20) tarafından yapılan bir çalışmada ise 9 hasta plasebo alırken, 8 hastaya zoledronik asit uygulanmış ve hastalar 6. ve 12. ayda değerlendirildiklerinde, zoledronik asit grubunda kemik kaybının ve kemik gücünde azalmanın önlediği belirtilmiştir. Bryson ve ark. (21) akut ve kronik MSY hastalarında bifosfonat kullanımının etkinliğini değerlendirdikleri sistematik bir derlemede, çalışmaların az sayıda hasta içerdiğini ve kırık önlemedeki etkinlikleri ile bilgilerin yeterli olmadığını tespit etmişlerdir. Bu nedenle, bu ilaçların MSY hastalarında kırığı önlemek için rutin kullanımı önerilememiş ve bu konuda hem akut hem de kronik dönem MSY'li hastalarda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.

## Heterotopik Ossifikasyon

Heterotopik ossifikasyon (HO); iskelet dışında, genellikle periferik eklemler çevresindeki yumuşak dokuda özellikle kas ve eklem kapsülü arasında ortaya çıkan yeni (ektopik) kemik oluşumdur (22,23). Klinikte akut dönemde eritem, şişlik, ısı artışı görülür ve oluşum süreci boyunca şiddetli ağrıya neden olabilir (22). Düşük dereceli bir ateş görülebilir (23). Ağrının yanısıra gelişebilecek hareket kısıtlılığı ve sinir sıkışması problemleri de yaşam kalitesinin bozulmasına

neden olur. Etkilenen ekstremitede baskı yaralarına daha duyarlı hale gelir ve hastaya pozisyon verilmesi, transferi ve hijyenin sağlanması güçleşir (22). MSY'de radyolojik ve klinik olarak saptanan insidansı %10-53 arasında değişmektedir. Klinik olarak ise hastaların yaklaşık %20-30'unda eklem hareket açıklığında kısıtlılığa neden olan HO görülürken, %3-8' inde ankiloz gelişir (23).

Etiyoloji tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, genetik predispozisyon özellikle HLA-B27 üzerinde durulmaktadır. Bunun yanısıra travmanın da HO sıklığını arttırdığı bildirilmiştir. Erkek cinsiyet (erkeklerde %23, kadınlarda %10 sıklıkta), genç yaş (özellikle 20-30 yaş), uzamış koma, servikal ve torakal lezyonlar, komplet lezyon, baskı yarası (22), idrar yolu enfeksiyonu, derin ven trombozu (DVT) (23), spastisite (24) HO görülme sıklığını arttıran diğer durumlardır.

HO, MSY'de en sık kalçada (%70-97) daha az oranda diz, dirsek ve omuzda görülür (22,23). El ve ayak gibi periferik eklemler hemen hemen hiç tutulmaz. Ortaya çıkış süresi yaralanmadan ortalama iki ay sonradır ancak iki hafta-oniki ay arasındaki herhangi bir süre içerisinde de izlenebilir (22). MSY'den birkaç yıl sonra da ortaya çıkabileceği belirtilmektedir (23).

HO, bağ dokudan köken almasına ve kemik dokuya komşu olabilmesine rağmen periost içermemektedir. HO'da kas lifleri primer olarak etkilenmezler ancak fibröz ve kalsifiye olmuş yumuşak dokunun bu lifler üzerindeki kompresyonu lokal kas nekrozuna neden olabilir. Patofizyolojide etkilenen dokudaki kan akımı artışı ve enflamatuvar reaksiyon üzerinde durulmaktadır. Öncelikle eksudatif hücrel infiltrasyon görülür takiben fibroblastik proliferasyon, osteoid oluşumu ve kemik matriks deposiyonu meydana gelir (23). Chalmers ve ark. (25) göre HO'nun olması için şu üç koşul muhakkak olmalıdır: osteojenik prekürsör hücreler, indükleyen etken ve uygun çevre. HO'ya neden olan mekanizma hala tam olarak anlaşılamamıştır ancak mezenkimal hücrelerin osteoblastlara dönüşümünde humoral, nöro-immunolojik ve lokal faktörler üzerinde durulmaktadır. Humoral faktörlerin kökenleri ve özellikleri net olarak tanımlanamamakla birlikte MSY'de kemik yıkımı ve kollajen parçalanması ile osteoindüktif faktörlerin salınabileceği üzerinde durulmuş ve deneysel çalışmalarda demineralize kemikten osteoindüktif protein salınımı gösterilmiştir. Bu protein kemik morfojenik protein olarak adlandırılmıştır. Nöroimmunolojik yolaklar arasındaki iletişim bozukluğunun osteoblast ve osteoklastlar arasında anormal dengeye neden olabileceği ve takiben HO gelişiminin indüklenebileceği de patofizyolojide üzerinde durulan hipotezlerdendir. Otonomik sinir sistemindeki dengenin değişmesi metabolik ve vasküler değişikliklere neden olur. HO'nun başlangıç safhasında etkilenmiş dokularda vaskülaritede, venöz hemostaz ve arterio-venöz şantlarda artış gibi lokal mikrovasküler değişimler olduğu bildirilmiştir. Yumuşak dokulardaki kan perfüzyonu ve oksijen seviyeleri üzerindeki bu değişikliklerin HO oluşumunda önemli role sahip olduğu belirtilmekle birlikte bu değişikliklerin HO'nun gerçek nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu kesinlik kazanmamıştır. MSY'de interstisyel ödem varlığının otonomik disregülasyon ve hipersensitivite ya da hipoproteinemiye neden olduğu bunun da uygun çevre koşullarında osteoid dokuda patolojik kalsifikasyonla sonuçlanabileceği belirtilmiştir. Venöz tromboz veya hemostaz, lokal enfeksiyon, baskı yarası ve mikrotravma gibi lokal faktörlerin de HO'ya neden olabileceği üzerinde durulmaktadır. Bu durumların varlığında oluşan doku hasarı ve takiben oluşan inflamasyonun ödem ve hipoksiye yol açtığı ve bunun neticesinde ektopik kemik yapımının stimüle olabileceği hipotezi öne sürülmüştür. PGE2 ve interlökin-1'in doz bağımlı olarak subperiostal lamellar kemik

oluşumuna neden olduğu ve PGE2'nin subkutanöz enjeksiyonları sonucu heterotopik kemik oluşumu meydana geldiği hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Bununla birlikte MSY'li hastalarda hangi prostaglandinlerin ektopik kemik yapımına neden olduğu net gösterilememiştir (23).

HO tanısında klinik değerlendirme önemli yer tutar. Ağrı, eritem, şişlik, ısı artışı gibi muayene bulgularının benzer bulgulara sebep olabilecek artrit, enfeksiyon, DVT, selülit, osteomyelit, kompleks bölgesel ağrı sendromu gibi durumlardan ayırıcı tanısı önemlidir. Yüksek serum alkalin fosfat (ALP) değerleri HO'yu diğer durumlardan ayırt etmede yardımcı olur. ALP çoğunlukla aktif osteogenez boyunca yüksek değerlerde seyredir. Genellikle ALP'nin HO'nun ilk klinik bulguları ortaya çıkmadan yaklaşık yedi hafta önce yükselmeye başladığı ve klinik bulgular ortaya çıktıktan üç hafta sonra pik değere ulaştığı kabul edilmektedir. Stabil ALP değerleri her ne kadar matürasyonu yansıtsa da bu durumun cerrahiye planlamak için tek başına geçerli neden olmaması gerektiği, çünkü stabil değerlerin rekürrens riskinin az olduğunu göstermediği belirtilmektedir (22,23). HO'da ALP değerlerinin geçerliliği üzerine Singh ve ark. (26) tarafından yapılan prospektif kohort bir çalışmada 18 akut MSY'li hastanın yaralanmadan üç hafta sonra kalça grafileri çekilmiş, serum ALP ve kreatinin fosfokinaz (CPK) değerlerine bakılmıştır. Grafiler 3. ve 6. aylarda tekrarlanmıştır. HO gelişen 7 hastanın CPK düzeyi başta daha yüksek çıkmıştır ve bu durum HO şiddeti ile korele bulunurken, aynı korelasyon serum ALP ve HO arasında gösterilememiş ve yüksek serum CPK değerlerinin HO gelişimini öngörmeye yardımcı olabileceği sonucuna varılmıştır. HO ile romatizmal hastalıklara bağlı gelişen artrit ayırıcı tanısında sinovyal sıvı analizinden de yararlanılabilir. Artritli hastanın sinovyal sıvı analizinin aksine HO'lu hastanın analizinde beyaz küre sayısı azdır, yüksek protein düzeyleri ve düşük viskoziteye sahiptir ve kristal içermez (23).

HO'nun erken tanısında Tc-99m işaretli metilen difosfonat ile yapılan üç fazlı kemik sintigrafisi kullanılır. Bu tetkikle MSY'den sonra 2.5 hafta kadar kısa bir süre içerisinde HO saptanabilir. HO ilk klinik bulguları ortaya çıktıktan yaklaşık 6-18 ay içindeki bir sürede matür hale gelir ve kemik sintigrafisi matürasyondan sonra normal olarak bulunabilir. Kemik sintigrafisi erken tanıda önemli yer tutmakla birlikte; HO'yu kırık, kemik tümörü, metastaz veya osteomyelit gibi iskeletin diğer inflamatuvar, travmatik veya dejeneratif süreçlerinden ayırt etmede düşük spesifiteye sahiptir. Radyografiler ile HO tanısı, klinik tanıdan ancak 1-10 hafta, sintigrafiden ise 2-6 hafta sonra konulabilmektedir. Radyografi ile karşılaştırıldığında kemik sintigrafisi erken HO tanısında daha sensitif bir tanı testidir ancak radyografi daha spesifiktir (22,23). Bu tetkiklerin yanı sıra akut evrede ultrason (USG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de yararlı olabilir (22). Agrypopoulou ve ark. (27) yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda erken HO tanısı için MRG 'nin radyografiye göre daha etkin bir yöntem olduğunu bulmuşlardır. MRG yaralanmadan sonra yaklaşık 20 gün içinde HO'daki kemik yapımını tespit edebilmektedir (22). Yatak başı uygulanabilen, daha ucuz olan ve radyasyon gerektirmeyen US ise kas yırtıklarını, yumuşak doku hematomlarını, abse, tromboz ve yumuşak doku tümörlerini tespit ederek ayırıcı tanıda yardımcı olur (23).

HO için histolojik, sintigrafik ve radyolojik çalışmalar temel alınarak erken, ara ve matür olmak üzere üç evre tanımlanmaktadır. Erken evrede kollajen lifler ve az sayıda fibroblast mevcuttur, bu evrede sintigrafi bulgusu vardır, fakat kırık hücre ve radyolojik anormallik yoktur. Ara dönemde yoğun inflamatuvar cevap ve

kalsifikasyon başlar, damar invazyonu ve kemik oluşumu gerçekleşir. Bu dönemde hem sintigrafik hem de radyografik görüntülemelerde HO görülebilir. Radyografilerde immatür kemik oluşumu ve korteks mevcuttur. Matür dönemde ise kemik sintigrafilerde uptake artışı devam edebilir, grafilerde ise matür kemik ve korteks görülür (22).

HO'nun tedavisinde öncelikle risk faktörlerinin eliminasyonu ve korunma önemli bir yer tutar. Erken rehabilitasyon ve iyi bir hemşirelik bakımı ile baskı yararı, derin ven trombozu ve üriner enfeksiyon gibi risk faktörleri ve HO gelişme riski azalır. Eski literatürde agresif pasif fizyoterapi önerilirken, artık günümüzde periartiküler dokulardaki mikrotravmaları önlemek için düzenli uygulanan nazik pasif egzersizler kabul görmektedir. Böylece hem eklem kontraktürü hem de HO gelişimi azalır. Ayrıca nazik egzersizler ile DVT profilaksisi için antikoagülan kullanan MSY'li hastalarda gelişebilecek hematoma ve bu zemindeki sekonder HO da önlenmiş olur (23).

Bifosfonatlar kalsiyum fosfat presipitasyonu ve kristal agregasyonunu inhibe ederler, bu nedenle HO tedavisinde kullanılırlar. Etidronat disodyum FDA tarafından HO profilaksi ve tedavisi için onay almıştır (22,23). Klinik tanıdan sonraki erken fazda iki hafta süre ile 20 mg/gün, takip eden 10 hafta süresince 10 mg/gün etidronat disodyum verilerek Finerman ve ark. (28) tarafından yapılan bir çalışmada tedavi sonunda olguların %6'sında radyolojik ve %2'sinde belirgin klinik bulgu veren HO saptanırken, bu oranlar plasebo grubunda sırasıyla %27 ve %13 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte tedavi kesildikten sonra, oluşan lezyonlar plasebo grubundan küçük olmakla birlikte HO insidansında artış olmuştur. Tedavi kesildikten sonra HO'nun sıklığının artışı tedavi süresince oluşan demineralize osteoid matriksin daha sonra mineralize olmasına bağlıdır (23).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİ) özellikle inflamasyonun hakim olduğu HO'nun erken ve ara evrelerinde etkili olabileceği belirtilmiştir. NSAİ'ler hem inflamasyonu azaltmakta hem de mezenkimal hücre proliferasyonunu suprese etmektedirler. Ayrıca NSAİ'lerin mezenkimal hücrelerin osteogenik hücrelere dönüşmesini inhibe ettiği ve yumuşak dokulardaki ektopik ossifikasyonu azalttığı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (23). Bu ilaçlardan indometazinin HO profilaksisinde kullanımı FDA tarafından onay almamış olmakla birlikte, özellikle total kalça artroplastisi sonrası HO'yu önlemedeki etkinliği gösterilmiştir (22). Banovac ve ark. (29) tarafından MSY'li hastalarda indometazinle yapılan randomize klinik çalışmada, hastaneye kabulden itibaren profilaktik olarak üç hafta 75 mg/gün indometazin verilen hastalarda HO sıklığı %25 iken, plasebo grubunda %65 olarak bulunmuştur. Ayrıca geç dönemdeki HO oluşumu da tedavi grubunda %12,5 iken, plasebo grubunda ise %41 olarak saptanmıştır. Aynı yazarlar daha sonra dört hafta, 25 mg/gün rofekoksible yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlar elde etmişler ve tedavi sonunda rofekoksib grubunda HO sıklığı %13,4, plasebo grubunda ise %33 olarak saptanmıştır (30).

HO tedavisinde kullanılan yöntemlerden biri olan radyoterapinin kemik oluşumu üzerindeki etki mekanizması tam olarak bilinmese de pluripotent mezenkimal hücrelerin osteoblastlara dönüşümünü engellediği düşünülmektedir. Sautter-Bihl ve ark. (31) 49 MSY'li erken evre HO'lu hastaya düşük doz radyasyon uygulamışlar ve %71 hastada 11 aylık takip süresinde progresyon veya postoperatif rekürrens görülmemiştir. Uzamış yara ve kemik iyileşmesi, osteonekroz ve radyasyonun indüklediği sarkom radyoterapinin komplikasyonlarıdır ve bu yan etkiler HO'nun primer önlenmesinde kısıtlı kullanılmasına neden olmaktadır (22,23).

HO'da cerrahi tedavinin endikasyonları; eklem hareket açıklığını

arttırmak, uygun oturma ve ayakta durma pozisyonunu sağlamak, spazmları azaltmak, hastayı kötü hijyen koşullarından korumak ve bası yarası gelişimini önlemektir. Cerrahi tedavi için maturasyonun tamamlanması önerilmektedir. Bunun için gereken süre MSY'de ortalama bir yıldır. HO cerrahisinin enfeksiyon, postoperatif hemoraji, yoğun intraoperatif kanamaya bağlı kan transfüzyonu ihtiyacı, intra veya postoperatif kırık ve rekürrens gibi önemli komplikasyonları vardır. Radyografik olarak saptanan ancak klinik belirti vermeyen rekürrens oranının %82-100 arasında değiştiği, klinik olarak saptanan rekürrens oranının ise %17-58 arasında olduğu belirtilmektedir. Postoperatif rekürrens indometazin, etidronat disodyum, radyoterapi veya kombinasyon tedavisi ile önlenir. Cerrahi sonrası prognozu etkileyen faktörler; nörolojik fonksiyon, çok eklem tutulumu, immatur HO, cerrahi öncesi uzun süre geçmesi ve daha önceki rekürrenslere. Bu nedenle cerrahi öncesi değerlendirme çok iyi yapılmalı ve cerrahi zamanı iyi belirlenmelidir (22,23).

MSY sonrası gelişen HO'nun tedavisindeki terapötik yaklaşımlar ile ilgili 13 çalışma Teasell ve ark. (24) tarafından değerlendirilmiş ve kanıt düzeyleri incelenmiştir. Buna göre etidronat disodyum HO tanısından sonra 3-6 hafta gibi erken sürede başlanırsa progresyonu durdurmadaki etkinliği için kanıt düzeyinin 2, radyolojik bulgu varken başlandığında kanıt düzeyinin 4 olduğu belirtilmiştir. NSAİİ'ler özellikle indometazin ve rofekoksib profilaksi amaçlı eğer üç hafta gibi erken dönemde başlanırsa kanıt düzeyi evre 1 olarak bulunmuştur. Radyoterapinin primer ve sekonder HO progresyonundaki kanıt düzeyi 4, ekizyon ile kalça eklem hareket açıklığının kazanılması için kanıt düzeyi aynı şekilde 4 olarak saptanmıştır. Yapılan tek bir kontrollü randomize çalışmada ise düşük yoğunluklu pulse elektromanyetik alan tedavisinin HO profilaksisindeki kanıt düzeyi ise 1 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak MSY'de osteoporoz ve heterotopik ossifikasyon sıklığı küçümsenmeyecek düzeydedir ve her ikisinin gelişimi için birçok mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Tedavide kullanılan farmakolojik ve non-farmakolojik yaklaşımlar için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

- Jiang SD, Jiang LS, Dai LY. Mechanisms of osteoporosis in spinal cord injury. *Clin Endocrinol* 2006;65:555-65. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Maimoun L, Fattal C, Micallef JP, Peruchon E, Rabischong P. Bone loss in spinal cord-injured patients: from physiopathology to therapy. *Spinal Cord* 2006;44:203-10. [Abstract] / [PDF]
- Jiang SD, Dai LY, Jiang LS. Osteoporosis after spinal cord injury. *Osteoporos Int* 2006;17:180-92. [Abstract] / [PDF]
- Dauty M, Perrouin Verbe B, Maugars Y, Dubois C, Mathe JF. Supralesional and sublesional bone mineral density in spinal cord-injured patients. *Bone* 2000;27:305-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Clasey JL, Janowiak AL, Gater DR. Relationship between regional bone density measurements and the time since injury in adults with spinal cord injuries. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:59-64. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Garland DE, Adkins RH, Stewart CA, Ashford R, Vigil D. Regional osteoporosis in women who have a complete spinal cord injury. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83:1195-200. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Goktepe AS, Tugcu I, Yilmaz B, Alaca R, Gunduz S. Does standing protect bone density in patients with chronic spinal cord injury? *J Spinal Cord Med* 2008;31:197-201. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- de Bruin ED, Frey-Rindova P, Herzog RE, Dietz V, Dambacher MA, Stüssi E. Changes of tibia bone properties after spinal cord injury: effects of early intervention. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:214-20. [Abstract] / [PDF]
- Liu CC, Theodorou DJ, Theodorou SJ, Andre MP, Sartoris DJ, Szollar SM, et al. Quantitative computed tomography in the evaluation of spinal osteoporosis following spinal cord injury. *Osteoporos Int* 2000;11:889-96. [Abstract] / [PDF]
- Giangregorio L, McCartney N. Bone loss and muscle atrophy in spinal cord injury: epidemiology, fracture prediction, and rehabilitation strategies. *J Spinal Cord Med* 2006;29:489-500. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture rates and risk factors for fractures in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 1998;36:790-6. [Abstract]
- Leblanc AD, Schneider VS, Evans HJ, Engelbretson DA, Krebs JM. Bone mineral loss and recovery after 17 weeks of bed rest. *J Bone Miner Res* 1990;5:843-50. [Abstract] / [PDF]
- Bauman WA, Zhong YG, Schwartz E. Vitamin D deficiency in veterans with chronic spinal cord injury. *Metabolism* 1995;44:1612-6. [Abstract]
- Maimoun L, Lumbroso S, Paris F, Couret I, Peruchon E, Rouays-Mabit E, et al. The role of androgens or growth factors in the bone resorption process in recent spinal cord injured patients: a cross-sectional study. *Spinal Cord* 2006;44:791-7. [Full Text]
- Biering-Sørensen F, Hansen B, Lee BS. Non-pharmacological treatment and prevention of bone loss after spinal cord injury: a systematic review. *Spinal Cord* 2009;47:508-18. [Full Text]
- Maynard FM. Immobilization hypercalcemia following spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1986;67:41-4. [Abstract]
- Nance PW, Schryvers O, Leslie W, Ludwig S, Krahn J, Uebelhart D. Intravenous pamidronate attenuates bone density loss after acute spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:243-51. [Abstract] / [PDF]
- Moran de Brito CM, Battistella LR, Saito ET, Sakamoto H. Effect of alendronate on bone mineral density in spinal cord injury patients: a pilot study. *Spinal Cord* 2005;43:341-8. [Full Text] / [PDF]
- Gilchrist NL, Frampton CM, Acland RH, Nicholls MG, March RL, Maguire P, et al. Alendronate prevents bone loss in patients with acute spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1385-90. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Shapiro J, Smith B, Beck T, Ballard P, Daphary M, BrintzenhofeSzoc K, et al. Treatment with zoledronic acid ameliorates negative geometric changes in the proximal femur following acute spinal cord injury. *Calcif Tissue Int* 2007;80:316-22. [Abstract] / [PDF]
- Bryson JE, Gourlay ML. Bisphosphonate use in acute and chronic spinal cord injury: a systematic review. *J Spinal Cord Med* 2009;32:215-25. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Cipriano CA, Pill SG, Keenan MA. Heterotopic ossification following traumatic brain injury and spinal cord injury. *J Am Acad Orthop Surg* 2009;17:689-97. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- van Kuijk AA, Geurts AC, van Kuppevelt HJ. Neurogenic heterotopic ossification in spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2002;40:313-26. [Full Text] / [PDF]
- Teasell RW, Mehta S, Aubut JL, Ashe MC, Sequeira K, Macaluso S, et al. A systematic review of the therapeutic interventions for heterotopic ossification after spinal cord injury. *Spinal Cord* 2010;48:512-21. [Full Text]
- Chalmers J, Gray DH, Rush J. Observations on the induction of bone in soft tissues. *Bone Joint Surg Br* 1975;57:36-45. [Abstract] / [PDF]
- Singh RS, Craig MC, Katholi CR, Jackson AB, Mountz JM. The predictive value of creatine phosphokinase and alkaline phosphatase in identification of heterotopic ossification in patients after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:1584-8. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Argyropoulou MI, Kostandi E, Kosta P, Zikou AK, Kastani D, Galiatsou E, et al. Heterotopic ossification of the knee joint in intensive care unit patients: early diagnosis with magnetic resonance imaging. *Crit Care* 2006;10:152. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Finerman GA, Stover SL. Heterotopic ossification following hip replacement or spinal cord injury. Two clinical studies with EHDP. *Metab Bone Dis Relat Res* 1981;3:337-42. [Abstract]
- Banovac K, Williams JM, Patrick LD, Haniff YM. Prevention of heterotopic ossification after spinal cord injury with indomethacin. *Spinal Cord* 2001;39:370-4. [Abstract] / [PDF]
- Banovac K, Williams JM, Patrick LD, Levi A. Prevention of heterotopic ossification after spinal cord injury with COX-2 selective inhibitor (rofecoxib) *Spinal Cord* 2004;42:707-10. [Full Text] / [PDF]
- Sautter-Bihl ML, Hüllenschmidt B, Liebermeister E, Nanassy A. Fractionated and single-dose radiotherapy for heterotopic bone formation in patients with spinal cord injury. A phase-I/II study. *Strahlenther Onkol* 2001;177:200-5. [Abstract]