

T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SERVİKAL DİSK HERNİ TANISI KONMUŞ  
HASTALARDA TOTAL OKSİDATİF STRES VE  
ANTIOKSİDAN STATÜ İLE ERİTROSİT VE  
TROMBOSİT İNDEKSLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Behiye DİLMEN BAYAR

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Mustafa ZERİN

ŞANLIURFA

2013

T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SERVİKAL DİSK HERNİ TANISI KONMUŞ  
HASTALARDA TOTAL OKSİDATİF STRES VE  
ANTIOKSİDAN STATÜ İLE ERİTROSİT VE  
TROMBOSİT İNDEKSLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Behiye DİLMEN BAYAR

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mustafa ZERİN

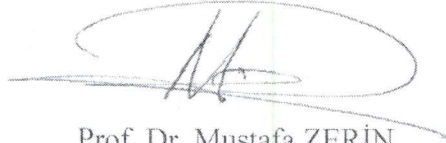
Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 13016 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

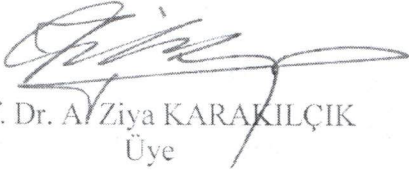
2013

T.C  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

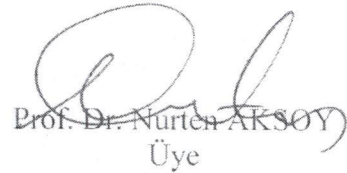
Behiye Dilmen Bayar'ın hazırladığı “ Servikal Disk Herni Tanısı Konmuş Hastalarda Total Oksidatif Stres ve Antioksidan Statü ile Eritrosit ve Trombosit İndekslerinin Araştırılması ” konulu çalışma 01/07/2013 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Fizyoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Mustafa ZERİN  
Başkan (Danışman)



Prof. Dr. Ali Ziya KARAKILÇIK  
Üye



Prof. Dr. Nürten AKSOY  
Üye

25.7.2013  
OLUR  
  
Prof. Dr. Nürten AKSOY  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyuncaengin bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen tez danışman hocam Prof. Dr. Mustafa ZERİN'e ve değerli hocam Prof. Dr. A. Ziya KARAKILÇIK'a şükranlarımı sunarım.

Harran Üniversitesi biyokimya laboratuvarında örneklerimin çalışılmasında emeği geçen Mehmet TAŞ'a, çalışmamın istatistiksel analizlerini yapan Öğr. Gör. Hâkim ÇELİK'e ve diğer tüm çalışanlara teşekkürlerimi sunarım.

Örneklerin toplanması ve saklanmasında emeği geçen mardin devlet hastanesi yöneticileri başta olmak üzere fizik tedavi ve rehabilitasyon kliniği çalışanlarına, sevgili arkadaşım fizik tedavi kliniği hemşiresi Cihan BEKEN'e, ayrıca kan merkezi çalışanlarına çok teşekkür ederim.

Örneklerin toplanmasında büyük emeği geçen sevgili öğrencim Kübra PATİR'a ve emeği geçen diğer öğrencilerime sevgilerimi sunar, gelecekte başarı ve esenlikler dilerim.

Beni yetiştirip bugünlere getiren çok değerli annem ve babama, yanımda olamasalar da, her zaman desteklerini yanımda hissettiğim canım kardeşlerime sevgi ve saygılarımı sunarım.

Hayatımın her evresinde beni motive eden desteğini hiçbir zaman esirgemeyen eşim Metin'e ve neşe kaynağımız herşeyimiz biricik kızımız Şevval'e çok teşekkür ederim.

**Behiye DİLMEN BAYAR**

**Şanhurfa-2013**

## İÇİNDEKİLER

<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1.Servikal Disk Herni Tarihçesi.....	3
2.2.Servikal Disk Herni.....	4
2.2.1 Servikal Bölge Anatomisi: .....	5
2.2.2 İntervertebral Disk Anatomisi ve Disk Dejenerasyonunun Fizyopatolojisi .....	9
2.2.3 Servikal Disk Herniasyonu Patogenezi .....	12
2.2.4. Servikal Disk Hernisinde Doğal Gelişim.....	16
2.2.5.Servikal Disk Hernilerinde Klinik ve Muayene .....	19
2.2.6 Servikal Disk Hernisinde Medikal Tedavi.....	22
2.3. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller .....	25
2.3.1.Reaktif Oksijen Türleri .....	26
2.3.2.Serbest Oksijen Radikalleri.....	27
2.3.2.1 Süperoksit Radikali (O <sub>2</sub> <sup>-</sup> ).....	27
2.3.2.2 Hidrojen Peroksit (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ).....	27
2.3.2.3 Hidroksil radikali .....	28
2.3.2.4 Singlet Oksijen (O <sub>2</sub> ↑↓) .....	28
2.3.2.5 Hipokloröz Asit .....	28
2.3.2.6. Nitrik Oksit.....	29
2.3.3 Serbest Radikallerin Etkileri .....	29
2.3.3.1 Proteinlere Etkileri .....	29
2.3.3.2 DNA ve Nükleik Asitlere Etkileri .....	30
2.3.3.3 Karbonhidratlara Etkileri .....	30
2.3.3.4 Membran Lipitlerine Etkileri.....	30
2.3.4.Hücrede Serbest Radikal Kaynakları.....	31
2.4.Antioksidanlar .....	34
2.4.1. Endojen Antioksidanlar .....	36

2.4.1.1. Enzimatik Antioksidanlar:	36
2.4.1.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)	36
2.4.1.1.2 Katalaz (CAT)	36
2.4.1.1.3 Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)	36
2.4.1.1.4 Glutasyon Redüktaz (GSH)	37
2.4.1.1.5 Glutasyon S Transferaz (GST)	37
2.4.1.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar	37
2.4.1.2.1 Askorbik Asit (Vitamin C)	37
2.4.1.2.2. $\beta$ -Karoten (Vitamin A ön maddesi)	38
2.4.1.2.3. E Vitamini ( $\alpha$ -Tokoferol)	38
2.4.1.2.4. Polifenoller	38
2.4.1.2.5. Transferin ve Laktoferrin	38
2.4.1.2.6. Seruloplazmin	38
2.4.1.2.7. Albümin	38
2.4.1.2.8. Ürik Asit	39
2.4.1.2.9. Bilirubin	39
2.4.1.2.10. Glutasyon (GSH)	39
2.4.2. Eksojen Antioksidanlar S	39
2.4.3. Antioksidan Savunma Sistemleri	39
2.4.4 Total Antioksidan Status/Seviye (TAS)	40
2.5. Paraoksanaz/ Arilesteraz (PON1)	41
2.6. Eritrosit İndeksi	43
2.6.1. Eritrositler (RBC)	43
2.6.2. Ortalama eritrosit volümü (MCV)	44
2.6.3. Ortalama eritrosit hemoglobini (MCH, OEhb)	45
2.6.4. Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC, OEhbK)	45
2.6.5. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW)	45
2.7. Trombosit İndeksi	46
2.7.1. Trombositler (PLT)	46
2.7.2. Ortalama Trombosit Hacimi (MPV)	48
2.7.3. Trombosit Dağılım Genişliği (PDW)	49

2.7.4. Plateletcrit (PCT).....	49
<b>3.GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>50</b>
3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması.....	50
3.2.Kullanılan Araç Gereçler.....	51
3.3.Kullanılan Kimyasallar.....	51
3.4.Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü.....	51
3.5 Total Oksidatif Stres (TOS) Ölçümü.....	51
3.6 Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Ölçümü.....	52
3.7. Paraoksanaz Ölçümü.....	52
3.8.Arilesteraz Ölçümü.....	52
3.9.Eritrosit ve Trombosit İndeks Ölçümü.....	52
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>53</b>
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....</b>	<b>55</b>
<b>6. KAYNAKLAR.....</b>	<b>60</b>

## KISALTMALAR

<b>IVD</b>	Dejeneratif disk hastalığı
<b>DNA</b>	Deoksiribo nükleik asit
<b>PON1</b>	Paraoksanaz
<b>ARE</b>	Arilesteraz
<b>HDL</b>	Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>LDL</b>	Düşük dansiteli lipoprotein
<b>OSI</b>	Oksidatif stres indeksi
<b>TAS</b>	Total antioksidan statü
<b>TOS</b>	Totol oksidatif stres
<b>ROS</b>	Reaktif oksijen türleri
<b>ATP</b>	Adenizotrifosfat
<b>SOD</b>	Superoksit dismutaz
<b>HOCl</b>	Hipokloröz asit
<b>MDA</b>	Malondealdehit
<b>HNE</b>	Hidroksinonenal
<b>GSH-Px</b>	Glutasyon peroksidaz
<b>GSH</b>	Glutasyon redüktaz
<b>GST</b>	Glutasyon S Transferaz
<b>PLT</b>	Trombositler
<b>MPV</b>	Ortalama trombosit hacmi
<b>PCT</b>	Plateletcrit
<b>PDW</b>	Trombosit dağılım genişliği
<b>MCV</b>	Ortalama eritrosit hacmi
<b>MCH</b>	Ortalama eritrosit hemoglobini
<b>RDW</b>	Eritrosit dağılım genişliği
<b>RBC</b>	Eritrosit
<b>HCT</b>	Hematokrit
<b>HGB</b>	Hemoglobin



<b>WBC</b>	Lökositler
<b>CCM</b>	Servikal myelopati
<b>LCS</b>	Lomber kanal darlığı
<b>CDH</b>	Servikal disk herni
<b>LDH</b>	Lumbal disk herni
<b>SKM</b>	Sternokleidomastoid
<b>AF</b>	Anulus fibrosus
<b>NP</b>	Nukleus pulposusu
<b>GAG</b>	Glikozaminoglikan
<b>MMP3</b>	Metalloproteinaz
<b>BMP2</b>	Kemik morfojenik proteini
<b>İNOS</b>	İndüklenebilir NO sentetaz
<b>NO</b>	Nitrik Oksit
<b>BOS</b>	Beyin omurilik sıvısı
<b>TGF-1</b>	Dönüştüren büyüme etkeni
<b>IGF-1</b>	İnsülin benzeri büyüme etkeni

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Reaktif oksijen ürünleri .....	26
<b>Tablo 2:</b> Fagositlerin ürettiği reaktif oksidan ürünler .....	31
<b>Tablo 3:</b> Hasta ve kontrol grubunun fiziksel özellikleri.....	53
<b>Tablo 4:</b> Eritrosit indeks değerleri .....	53
<b>Tablo 5:</b> Trombosit İndeks Değerleri.....	54
<b>Tablo 6:</b> TAS, TOS, OSİ, ARE ve PON1 Değerleri.....	54

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Servikal omurlar ve bölümleri.....	7
Şekil 2: Aksis .....	8
Şekil 3: İntervebral diskin yapısı.....	9
Şekil 4: İntervebral diskin beslemesi.....	10
Şekil 5: Araşidonik asit metabolizmasında serbest radikallerin sentezi .....	33
Şekil 6: Radikallerin açtığı hücre hasarı.....	35

## ÖZET

### **Servikal Disk Herni Tanısı Konmuş Hastalarda Total Oksidatif Stres Ve Antioksidan Statü İle Eritrosit Ve Trombosit İndekslerinin Araştırılması**

**Behiye DİLMEN BAYAR**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Amaç:** Servikal disk hernisi oluşan hastalarda eritrosit ve trombosit indeksleri, oksidan (TOS, OSI) ve antioksidan statü (TAS) değerleri ile paraoksanaz (PON1) ve arilesteraz (ARE) aktivitelerini araştırmak, bu parametrelerin hastalığın etiyojisi ve prognozundaki olası etkilerini değerlendirmektir.

**Yöntem:** Çalışmaya 42 servikal disk herni hastası ile 41 sağlıklı grup dâhil edildi. Hasta grubun yaş ortalaması ( $41,66 \pm 9,86$ ) ile kontrol grubunun yaş ortalamaları ( $39,43 \pm 10,08$ ) birbirine yakın seçildi. Bu hastaların elde edilen plazmalarında total antioksidan statü (TAS), total oksidatif stres (TOS), oksidatif stres indeksi (OSİ) değerlerine Erel yöntemiyle bakıldı. Hastaların tam kan sonuçlarından eritrosit ve trombosit indeksleri değerlendirildi. Elde edilen tüm bulgular SPSS 20.0 programı kullanılarak tüm veriler elde edildi.

**Bulgular:** Hasta ve kontrol gruplarının plazmalarında bakılan TAS, TOS, OSİ ve PON1 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ARE düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ( $p < 0,05$ ). Eritrosit indekslerinde (MCV, MCH, MCHC, RDW, RBC, HGB, HCT) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Trombosit indekslerinden PLT ve MPV de istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ( $p > 0,05$ ) WBC, PCT ve PDW değerlerinde hasta grubunun kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

**Sonuç:** Arilesterazın düşük, WBC, PCT ve PDW nin yüksek çıkması bizi tanıya götürmede yardımcı olabilir. Aynı zamanda daha fazla sayıda hasta ve yaş ortalamasının yüksek tutulmasıyla daha farklı sonuçlar elde edilebilirdi.

**Anahtar Kelimeler:** Servikal disk herni, total oksidatif stres, total antioksidan statü, eritrosit ve trombosit indeksleri

## ABSTRACT

### **Investigation Total Oxidant and Antioxidant Status, Erythrocyte and Platelet Indices in Cervical Disc Hernia Diagnosed Patients**

**Behiye DİLMEN BAYAR**

**Master thesis**

**Objective:** Indexes of erythrocyte and platelet of patients with cervical disc herniation, paraoksanz, and arilesteraz with the oxidant/antioxidant status values, investigate the etiology of the disease these parameters and activities of prognosis is to evaluate the possible effects.

**Methods:** Study of 42 patients with cervical disc hernia 41 were included in the healthy group. The average age of the sick Group ( $41,66 \pm 9,86$ ) control group with average age ( $39,43 \pm 10,08$ ) close to each other. Total antioxidant status of these patients achieved when the plasma (TAS), total oxidative stress (TOS), oxidative stress index (OSI) values of the patients with the views. Indexes of erythrocyte and platelet of patients evaluated the results of whole blood. All results were obtained using all the data in the program SPSS 20.0.

**Results:** Plasmas cared for the patient and control groups, TAS, TOS, OSI and PON1 was no statistically significant difference in values. The level of the patient group compared to the control group ARE significantly lower ( $p < 0,05$ ). Erythrocyte indexes (MCV, MCH, MCHC, RBC, HGB, HCT and RDW) was found ( $p > 0.05$ ) in the statistical sense. Meaning as platelet PLT and MPV in handling while WBC, PCT and PDW values statistical patient group were found to be significantly higher compared to the control group ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion:** Arilesteraz low, WBC, PCT and PDW can help us come out of the higher diagnosis. At the same time the average age of the patient and the more high-keeping could have been different.

**Key words:** Cervical Disc hernia, total antioxidant status, total oxidative stress, erythrocyte and platelet indexes

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dejeneratif disk hastalığı, IVD'nin biyokimyasal, vasküler, anatomik değişiklikleri ile karakterize; daha çok omurganın mekanik strese maruz kalan hareketli bölgelerinde; disk hernisi, spondiloz, radikülopati gibi klinik sendromlarla karşımıza çıkan bir patolojidir. Disk dejenerasyonunun sıklıkla görüldüğü bu hareketli bölgeler, orta servikal, torakolomber ve alt lomber bölgelerdir (1).

Servikal disk hernisi, genellikle intervertebral disk (IVD) dejenerasyonu veya travma sonucu gelişen, sinir kökü veya omurilik basısı yaparak ağrı veya nörolojik defisite neden olabilen ve oldukça sık karşılaşılan bir hastalıktır. Disk dejenerasyonu ise intervertebral diskin biyokimyasal, vasküler ve anatomik değişiklikleri ile karakterize, ekstrinsik, intrinsik ve genetik faktörlerin rol oynadığı bir süreçtir. Altta yatan fizyopatolojik mekanizmaları tam olarak aydınlatılmamış olsa da dejeneratif servikal disk hastalığı omurganın yüklenme ve mekanik strese karşı bir anatomik adaptasyon sürecidir ve disk hernisi veya spondiloz gibi klinik sendromlarla karakterizedir. Servikal spondiloz genel olarak dejenerasyon zemininde gelişen omurga değişikliklerini tanımlamak için kullanılan bir terimdir ve servikal disk hernisi de genellikle bu dejeneratif olayın bir parçasıdır (2).

Serbest radikaller, dış atomik orbitallerinde bir veya daha fazla çift oluşturmamış elektron içeren yüksek enerjili, stabil olmayan bileşiklerdir. Bu çiftlenmemiş elektron serbest radikallere büyük bir reaktivite kazandırarak protein, lipid, DNA ve nükleotid koenzimler gibi birçok biyolojik materyale zarar vermelerine neden olmaktadır. Bu zararın yaşlanmayı teşvik ettiği ve ayrıca dejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalığa sebep olduğuna dair bilgiler bulunmaktadır(3). Bu durum birçok hastalıkta olduğu gibi servikal disk hernisinin oluşumunda serbest radikallerin etkisinin olabileceği düşüncesini akıllara getirmektedir. Paraoksonaz 1 (PON1, EC.3.1.8.1) ve arilesteraz aynı gen tarafından kodlanan ve aktif merkezleri benzer olan enzimlerdir. PON1 plazma yüksek-dansiteli lipoproteine (HDL) bağlı, antioksidan bir enzim olan PON1'in düşük-dansiteli lipoprotein (LDL) ve HDL'yi serbest radikallerle oluşan oksidasyona karşı koruduğu ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir (4,5). PON1 enziminin karaciğer, böbrek, ince barsak ve beyin başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunduğu, enzimin aktivitesinin genetik ve çevresel faktörlerden etkilendiği

belirtilmiştir (6). Servikal disk hernisinde oksidatif stres ve antioksidan statü ile paraoksonaz ve arilesteraz enzim değerleri arasında bir ilişki olup olmadığı yapılan çalışmalar sonucunda netlik kazanmamıştır.

Yapacağımız bu çalışma özgün olup servikal disk hernisi ile aralarında ilişki olabileceği düşünülen oksidatif stres indeksi (OSI), total oksidan statü (TOS), total antioksidan statü (TAS), eritrosit indeksleri (MCV, MCH, MCHC, RBC, HGB, HCT ve RDW), trombosit indeksleri (PLT, MPV, PCT ve PDW) değerleri, arilesteraz (ARE) ve paraoksanaz (PON1) enzim aktivitelerinin araştırılması amaçlanmaktadır. Böylece hastalığın belirlenmesi hastalara doğru tedavi ve yaklaşımı kolaylaştıracaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Servikal Disk Herni Tarihçesi

Boyun ağrıları insanların karşılaştığı en eski ve en yaygın problemlerden biridir. Bu konu ile ilgili 4600 yıl önce Mısır'da papirüslere yapılmış eserlere rastlanmıştır. Yine Hipokrat'ın servikal yaralanmalar ve servikal traksiyon uygulamaları ile ilgili çeşitli çalışmaları vardır (7). Servikal bölge patolojilerine, eski çağlardaki kayıtlarda bile rastlanabilmektedir. 4500 yıl önce, Mısırlılar servikal lezyonların kuadriplejiye neden olabileceğini biliyorlardı (8).

1838-1892 yılları arasında Key ve Gower spondilotik değişimi vurgulamışlardır. Harda 1891'de servikal fraktürde C6-7 spinoz çıkıntılar arasında ilk telleme işlemini gerçekleştirmiştir. 1850'lerde Virchow ve Lushka intervertebral disk hernilerini tanımlamışlardır(9).

Sir Victor Horsley spondilotik miyelopatisi olan bir hastaya C6 laminektomi uygulamış ve elde ettiği başarılı sonuç ile servikal disk hastalığına sadece destek tedavi uygulanması fikrini ortadan kaldırmıştır (10,11).

1928'de Stookey, servikal disk herniasyonundan kaynaklanan klinik sendromu yayınlamış ama bunun kondroma veya notakord orjinli bir tümör olduğunu bildirmiş.1929'da Dandy bu kondroid materyalin aslında normal bir disk dokusu olduğunu ortaya koymuş. Mixter ve Barr, 1934'de sinir kökü basısı semptomlarının lomber intervertebral disk protruzyonu ile olan ilişkisini göstermelerinden kısa bir süre sonra servikal intervertebral disklerdeki hasarın üst ekstremitelerde radiküler semptomlara yol açtığı anlaşılmıştır. Sonraki yıllarda Gowers, Elsberg, Peet, Spurling ve Scoville omurilik kanalı ve foramenler içine uzanan osteofitlerin servikal omuriliğe ve köklere bası yaptığını ortaya koymuşlardır(10,12). 1944-1948 yılları arasında Stokey bilateral anterior kord basısı ve Brown-Sequard sendromunu, Spurlig servikal disk lateral rüptürünün omuz ve kol ağrısına neden olduğunu, Bull servikal eklem dejeneratif durumunu ve Luschka eklemine tanımlamışlardır(13). Barnes, Kaplan, Kennedy servikal disk hastalığının gelişmesinde anormal eklem hareketlerinin ve bu hareketler sırasında osteofitlerin omuriliğe yaptığı aralıklı basının rolü olduğunu



saptamışlardır(14). Servikal disk hastalığına yönelik ilk cerrahi girişim Hursley tarafından posteriordan uygulanmış ancak fazla taraftar bulamamıştır(10).

1957'de disk dejenerasyonunda kompresyon kuvvetlerinin etkisini Lindblom göstermiş. Berry farelerde spontan olarak gelişen disk dejenerasyonunu ortaya koymuş. Yaşlanma ile spontan disk dejenerasyonu ancak 1979'da sıçanlarda Silberger tarafından tanımlanmış (15). Symonds akut ve kronik boyun travmalarının önemini belirtmiş, servikal disk hastalığında klinik belirtilere yol açan predispozan faktörleri sınıflandırmıştır. Arnold, Payne ve Spillane normal ve spondilolitik servikal omurganın anatomik ve radyolojik boyutlarını tanımlamıştır (16). Servikal disk hastalığı hem radikülopati hem de miyelopati sendromlarına yol açtığından, bu hastalığa yönelik cerrahi girişimler üzerinde tarih boyunca yoğun çalışmalar yapılmıştır(17).

## **2.2.Servikal Disk Herni**

Dejeneratif disk hastalığı, IVD'nin biyokimyasal, vasküler, anatomik değişiklikleri ile karakterize; daha çok omurganın mekanik strese maruz kalan hareketli bölgelerinde; disk hernisi, spondiloz, radikülopati gibi klinik sendromlarla karşımıza çıkan bir patolojidir. Disk dejenerasyonun sıklıkla görüldüğü bu hareketli bölgeler, orta servikal, torakolomber ve alt lomber bölgelerdir (18).

Servikal disk hernisi, genellikle intervertebral disk (IVD) dejenerasyonu veya travma sonucu gelişen, sinir kökü veya omurilik basısı yaparak ağrı veya nörolojik defisite neden olabilen ve oldukça sık karşılaşılan bir hastalıktır. Disk dejenerasyonu ise intervertebral diskin biyokimyasal, vasküler ve anatomik değişiklikleri ile karakterize, ekstrinsik, intrinsik ve genetik faktörlerin rol oynadığı bir süreçtir. Altta yatan fizyopatolojik mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamış olsa da dejeneratif servikal disk hastalığı omurganın yüklenme ve mekanik strese karşı bir anatomik adaptasyon sürecidir ve disk hernisi veya spondiloz gibi klinik sendromlarla karakterizedir. Servikal spondiloz genel olarak dejenerasyon zemininde gelişen omurga değişikliklerini tanımlamak için kullanılan bir terimdir ve servikal disk hernisi de genellikle bu dejeneratif olayın bir parçasıdır (19). IVD dejenerasyonuna katkıda bulunan ve hızlandıran patolojiler sonuçta disk hernisi görülme olasılığını da artırır (20,21,22).

Servikal disk hernileri (boyun fitiği) erkeklerde biraz daha sık görülür. Erkek/kadın oranı 1.5.1'tür. En sık C5-6, C6-7 mesafelerinde görülür. Kafa kemiği ile 1. servikal omur ve 1. ve 2. servikal omur arasında disk yoktur. Yaşlanma ile birlikte disk sulu özelliğini kaybeder

diski tutan ligament arkadan gevşer. Diskin daha sulu olan kısmı omurilik kanalının içine doğru fıtıklaşır. Boyun fıtıklarında boyundan başlayıp kola doğru yayılan ağrı en sık görülen bulgudur. Bu hastalarda başlangıçta bir nörolojik araz izlenmez. Eğer tedavi uygulanmaz ise zamanla parmaklarda hissizlik, ince hareketlerin kaybı, reflekslerde azalma gibi bulgular açığa çıkabilir. Hasta oturur pozisyonda ellerini başının üzerine kaldırınca sinir kökü basısı azalacağı için ağrıda azalma ya da geçme olacaktır (23).

Disk herniasyonu ve kronik spondilozis sıklıkla C5-6 ve C6-7 seviyelerinde görülür. Spondilozisin pik insidansı, disk hernilerine göre 1-2 dekad daha geçtir. Disk hernileri 3. ve 4. dekadlarda daha sıktır. Servikal spondilozis diskte dejenerasyonun başladığını gösterir. Orta-büyük derecedeki herniasyonlar anterolateral omuriliğe, ventral ve dorsal sinir köklerine bası yapabilir ve miyelopati sendromlarına neden olabilirler(24).

### **2.2.1 Servikal Bölge Anatomisi:**

Boyun, vücudun baş ile gövdeyi birleştiren parçasıdır. Kompleks bir anatomik yapıya sahiptir. Yukarıda çeneden oksipital skuamoz kemik alt parçasına uzanan kafa tabanı ile aşağıda her iki omuz ve toraks girişi boyun parçasının sınırlarını oluşturur.

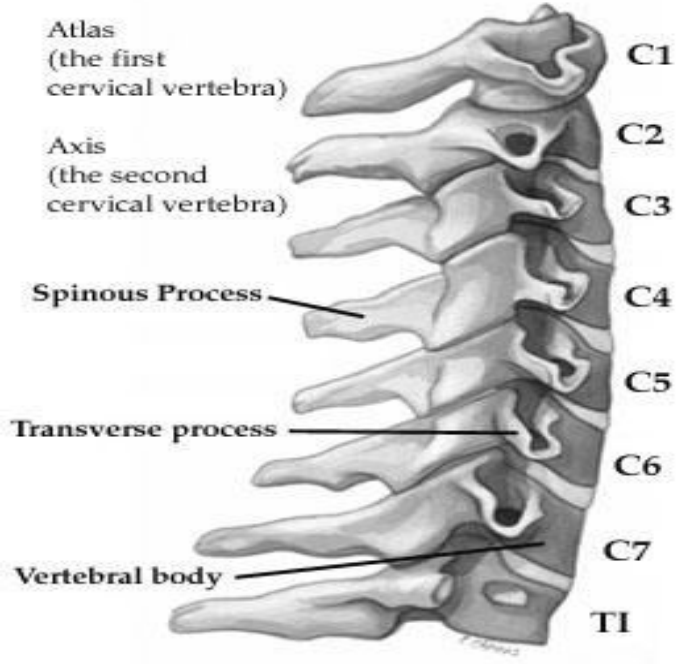
Boyun her iki yandaki sternokleidomastoid (SKM) adaleleri tarafından anterior ve lateral servikal bölgelere ayrılır. Daha arkada ise posterior servikal bölge bulunmaktadır. SKM ve diğer boyun adaleleri bir taraftan boyun hareketlerini kontrol ederken diğer taraftan da önemli oluşumları korumaktadır (25).

Baş ve gövdeyi birbirine bağlayan ve omurganın en hareketli bölümü olan servikal omurga 7 omurdan oluşarak fleksiyon, ekstansiyon ve rotasyon hareketlerine izin veren stabil bir kolondur. Servikal omurganın anatomik kurvaturu açıklığı arkaya bakan bir yay şeklindedir. 1. 2. ve 7. vertebralar farklı yapısal özellikler gösterirken 3.4.5. ve 6. vertebralar benzer özellikler gösterirler. Vertebralar üst üste gelerek intervertebral forameni oluştururlar. Bu foramenin medialinde korpus, lateralinde faset eklem ve lamina tabanı, üst ve alt sınırında süperior ve inferior pediküller bulunur. Foramenin uzunluğu 10 mm, genişliği 5 mm olup ön arka çapının tamamı kök ve mikst sinirlerle doludur. Boynun hareketine göre (fleksiyon-ekstansiyon) foramen genişliği değişir. Fleksiyonda foramenin vertikal çapı artar, ekstansiyonda azalır. Pediküller laminanın lateralde devamı olan artiküler faset yüzlerini vertebra korpuslarına bağlarlar. Pedikül genişliği C3'den C7'ye indikçe artar. Servikal vertebralarda C7 hariç transvers çıkıntıların köklerinde içinden vertebral arterin geçtiği

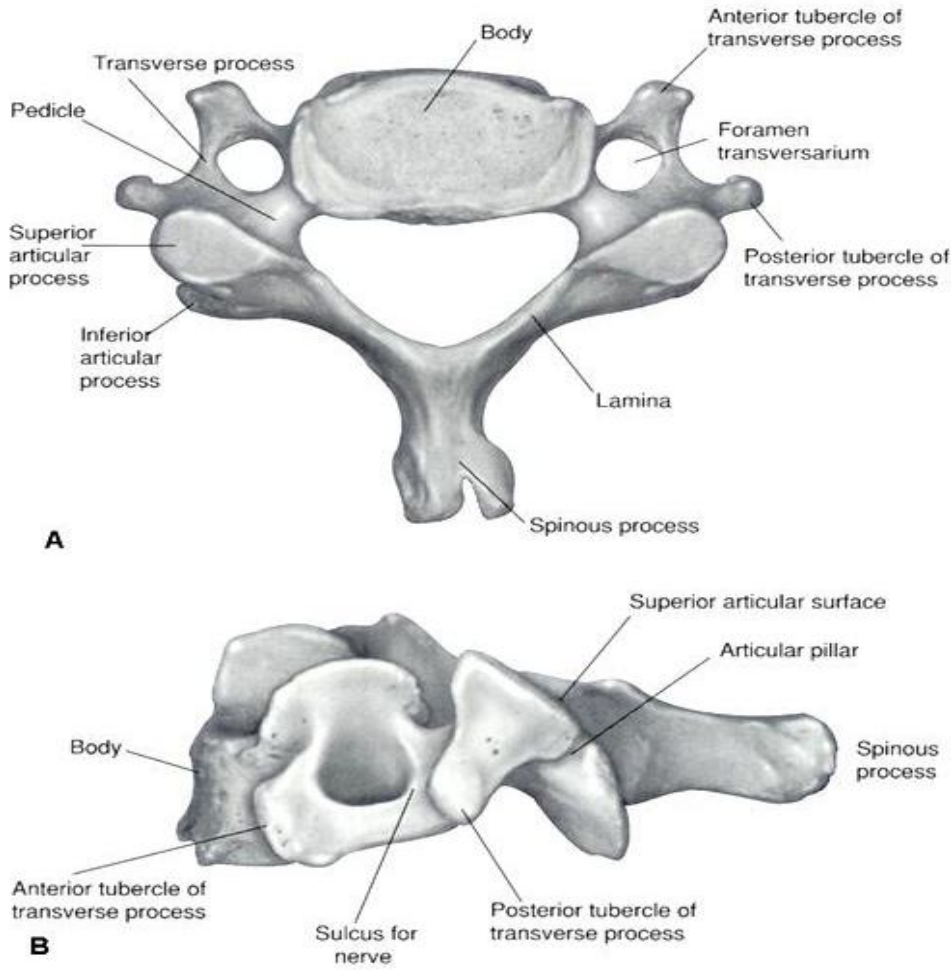
foramen transversarium bulunur. Her iki transvers foramen medial yüzleri arası mesafe C2-C6 düzeyinde 26-31 mm arası değişmekteyken, C1'de iki vertebral arter arası mesafe 52 mm'ye kadar çıkmaktadır. C3-C7 arasındaki vertebraların lateral bölümleri çengel görünümlü uncinat çıkıntılara sahiptir. Vertebral cismin üst yüzeyinde bulunurlar ve bir üst vertebranın lateral yüzüne (inferior faset) tutunurlar. Bu eklemleşmeye unkovertebral eklem (Luschka eklemi) adı verilir. Servikal omurganın stabilitesi ve mobilitesinden sorumludurlar. Bir dereceye kadar lateral fleksiyonu engellerler.

Servikal omurga yedi omurdan oluşmuş (Şekil 1) (26), baş ve gövdeyi birbirine bağlayan en hareketli omurga segmentidir. Servikal bölge omurgasının normal anatomik açısı lordoz denilen açıklığı arkaya bakan bir yay şeklindedir. Geçiş bölgesinde yer alan birinci ve ikinci boyun omurları, yapı olarak diğerlerinden farklıdır. Atlas birinci omur olup korpus ve spinöz çıkıntısı yoktur. Aksis ikinci omurdur, korpusu üzerinde dens adı verilen ve yukarıda atlas ile eklem yaparak boyunun rotasyon hareketinin çoğunu sağlayan bir çıkıntı bulunur. İkinci omurdan (aksis) sonraki boyun omurları anatomik olarak diğer bölge omurlarından pek bir farklılık göstermezler (Şekil 1) (26) ve altı bölümden oluşur (27).

- 1- Omur cismi (Corpus)
- 2- Omur kavsi (Arkus)
- 3- Spinöz çıkıntı
- 4- Transvers çıkıntı
- 5- Eklem çıkıntısı
- 6- Omurilik kanalı



**Şekil 1:** Servikal omurlar ve bölümleri



**Şekil 2:** Aksis

### **C1 Atlas**

En geniş servikal vertebra olmasına rağmen korpusu ve spinöz proçesi yoktur. Ön ve arka iki arkusu vardır. Massa lateralis adı verilen yan parçaları çok gelişmiştir. Lateral mass'ta oksipital kemik kondillerini içine alan, yüzü yukarı ve içeri bakan konkav şekilli fovea articularis superior vardır. Arkada ise konkav bir eklem yüzü olan fovea dentis yer alır.

### **C2 Aksis**

En belirgin özelliği korpustan 1,5-2 cm boyunda yukarıya yükselen ve dens adı verilen (porcessus odontoideus) çıkıntının bulunmasıdır. Densin ön yüzündeki facies articularis anterior atlasın arcus anteriorunun iç yüzündeki fovea dentisle sinovyal eklem yapar. Densin arka yüzündeki facies articularis posterior ise ligamentum transversum ile eklemleşir. Densin üst ucuna apikal ligaman, yan taraflarına ise alar ligamanlar yapışır. Aksisin ön orta hattına

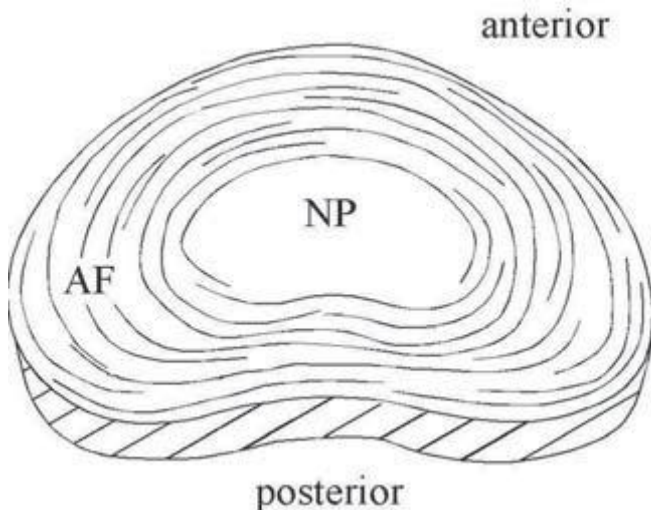
ALL, arka kenarına ise PLL ve tektorial membran yapışır. Aksisin pedikül ve laminaları diğer servikal vertebralardan daha kalındır ve ligamentum flavumun yapışma yerini oluşturur. Processus spinosusları kalın, processus transversusları küçük ve uçları kütündür.

### C7 Vertebra Prominens

Processus spinosusu en uzun olan servikal vertebradır. Torakale geçiş vertebra olduğundan vertebra cismi alt yüzü üst yüzünden daha geniştir. Processus transversusları oldukça geniş, kütündür (28,29,30,31).

### 2.2.2 İntervertebral Disk Anatomisi ve Disk Dejenerasyonunun Fizyopatolojisi

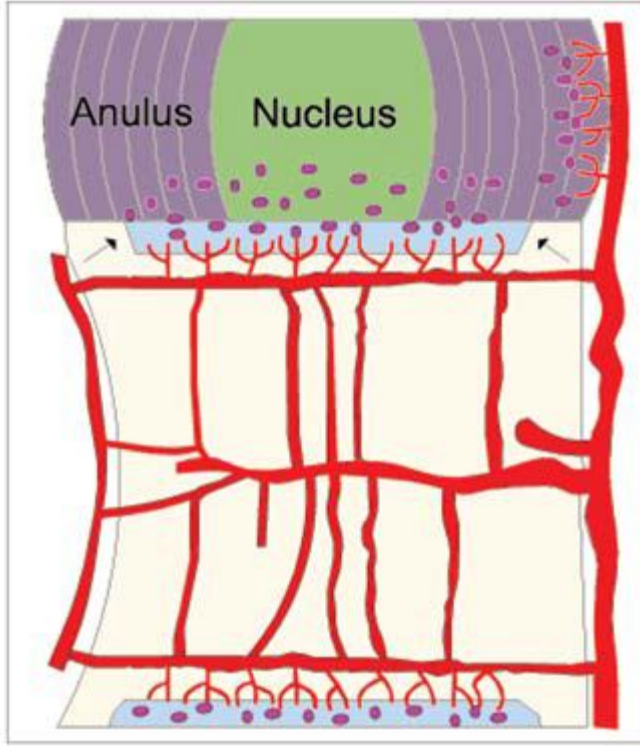
İntervertebral disk embriyonik notokordun fibrokartilajinöz kalıntısıdır. İntervertebral diskler temelde komşu vertebralar arasındaki stabilize edici eklemler olmakla beraber, her yöne eğilme ve dönme hareketlerini sağlayan yapılardır. Diskler vücut ağırlığı ve kas kasılmaları ile oluşan aksiyel kompresyon kuvvetlerinin absorbe edilmesini ve bu kuvvetlerin hemen her yöne yeniden dağıtılmasını sağlayan ve iki komşu omurgayı birbirine bağlayan yastıkçıklardır(32). Disklerin bu mekanik görevleri yerine getirmeleri yapısını oluşturan makromoleküllerin kompozisyon ve organizasyonuna bağlıdır. Yaşlanma ile birlikte diskin kompozisyonu değişir ve bu değişim, diskin mekanik yüklenmeye olan cevabını etkiler. İntervertebral disk üç ana bölümden oluşur (Şekil 3). Servikal bölgede IVD ön tarafta arkaya göre daha kalındır bu sayede servikal lordoz sağlanır(33).



**Şekil 3:** İntervertebral diskin yapısı

**Son plak:** Alt ve üst omurga korpusu ile komşu disk arasındaki ince hyalin kıkırdaktır. Disk normal şartlarda avasküler bir yapıdır. Bu nedenle son plağın önemli mekanik görevlerinin

yanında diskin difüzyon ile beslenmesinde majör bir rol oynadığı bilinmektedir (34,35). Hayatın ilk iki yılında disk içerisinde damar yapıları bulunsa da, bunlar 2 yaşından sonra regrese olurlar. Hayatın ilk yıllarında disk, kartilajenöz son plak santralindeki kan damarlarından küçük perforatörler yardımıyla beslenir (Şekil 4). Bu damarlar ilk 3 dekatta progresif obliterasyona uğrar (32). Bundan sonra besinler, avasküler olan nukleus pulposusa, vertebra cismindeki kan damarlarından difüzyon yoluyla ulaşır. Bu difüzyon disk ile vertebra cismini ayıran son plak üzerinden olur. Maddelerin dolaşımından disk dokusuna veya diskten dolaşıma geçişini, kıkırdak son plağın permeabilitesi belirler (32,36). Yapılan deneyler son plağın, vertebral kolonun en zayıf yeri olduğunu göstermiştir (32,37).



**Şekil 4:** İntervebral diskin beslemesi

**Anulus fibrosus (AF):** Servikal bölgede yarım ay şeklindedir ve aksiyal planda bakıldığı zaman önde arkaya göre daha kalındır. Çoğunluğu Tip 1 olmak üzere, Tip 1, Tip 2, Tip 3 kollajenden oluşan lameller bir yapıdır ve nukleus pulposusu çevreler. Önde konsantrik dizilimli multilaminar şekilde değişik yönlerde birbirinin içerisine geçmiş liflerden oluşurken, dorsalde ise sadece daha ince bir kollagen lif tabakası içerir(33). Mezenkimden köken alan fibrokondrosit benzeri hücreleri içerir. İç kısımdaki lifler kıkırdak plağa, dış kısımdaki lifler

(Sharpey lifleri) ise vertebra korpusuna yapışır. Fonksiyonel olarak AF, her iki komşu vertebranın dış kenarlarını güçlü bir şekilde birbirine bağlar. Bu bağlantıyı yapan kollajen fibriller oblik olarak seyrederek ve birbirini izleyen her lamelde bu açı değişir. Yapının sağlamlığı bu çapraz örgü sistemine bağlıdır. AF, nükleus pulposusa oranla daha az su içerir. Su oranı yaklaşık %60-80'dir (32,37).

**Nükleus pulposus (NP):** Diskin merkezinde, şok emici özellikte, fibrojelatinöz (semijelatinöz) bir yapıdır. NP basınç altında şeklini kolayca değiştirebilir ve üzerine binen güçleri radial tarzda AF ve kartilajenöz son plağa iletir. Şeklini değiştirebilmesinin nedeni NP'un yarı sıvı yapıda olmasına bağlıdır ve bu özellik aslında NP'un komprese edilememesi özelliğine karşılık gelir(32). Normal NP, disk yüzeyinin yaklaşık yarısını oluşturur ve vertikal yüklerin çoğunluğunu taşıırken AF ise tanjansiyel yüklerin ve komprese olmuş NP'un neden olduğu yüklerin çoğunu taşır(32).

NP, su, proteoglikan ve Tip 2 kollajenden oluşan bir matriks ve bu matriks içerisinde notokorddan gelişmiş kondrositlerden ibarettir. NP'un kuru ağırlığının %65'i proteoglikanlar, %20'si kollajenler tarafından oluşmuştur(38). Kollajen ve proteoglikanlar, intervertebral disk mekanik yüklenme ve germe kuvvetlerine karşı rezistansını sağlayan ana makromoleküllerdir. Dejeneratif değişiklikler gelişmeden önce NP'un yaklaşık %80'i sudur. Proteoglikanlar, negatif yüklerinden dolayı hidrofilik özellikte moleküllerdir ve böylece su tutarak disk şişmesini sağlarlar. Dokunun mekanik özellikleri de proteoglikan içeriğine bağlıdır. Proteoglikanlar, glikozaminoglikan (GAG) zincirlerinden oluşur. Keratan sülfat ve kondroitin sülfat intervertebral disk yapısındaki majör GAG'lardır. Disk dejenerasyonu proteoglikan kaybı ile başlar ve bu süreç dejenere disk su içeriğindeki azalmayı da açıklar(37,39). Disk dokusunun yaklaşık %80'ini oluşturan su, disk mekanik özelliklerini belirlediği gibi, besin ve metabolitlerin transportunda da önemli rol oynar. Ayrıca disk şok absorbe etme kapasitesi ile yakından ilgilidir (40,41). Yaşlanmayla birlikte kondroitin sülfat miktarı azalmakta, keratan sülfat miktarı ise artmaktadır ve miktarı artan keratan sülfatın, su kaybını kompanse etmekte yetersiz kaldığı belirtilmiştir (42). Diskin su içeriği azaldıkça elastikiyet özelliği de azalır.

Disk dejenerasyon sürecinde ayrıca hücre fonksiyonlarının bozulduğu ve proteoglikan sentezinin azaldığı da gösterilmiştir (43,44,45). Disk dokusu hücreden fakir bir dokudur ve hücreler disk %1-5'ini oluşturmasına rağmen bu hücrelerin hayati görevleri vardır.



Mezankimal hücreler olan kondrositler diskin proteoglikan, kollajen ve diğer moleküllerini sağlayarak içinde yer aldıkları matriksi sentez ederler (46). Bu makromoleküller sentez ve yıkım dengede olduğu sürece disk sağlıklı bir şekilde yaşamını sürdürür. Ancak yıkımın artması gibi dengenin bozulduğu durumlarda, matriks kompozisyonu değişir ve disk dejenerasyonu başlar (37, 47). Diskin yapısında yer alan Tip 2 kollajenler kondrositler tarafından sentez edilir ve majör olarak NP yapısında bulunur. Tip 1 kollajen ise fibroblastlarca sentezlenir ve dış AF'un majör kollajenidir. NP merkezinden periferine gidildikçe Tip 2, periferden merkeze doğru da Tip 1 kollajen miktarı azalır. Dış AF'da az miktarda bulunsa da, son plağın majör kollajeni, NP'da olduğu gibi Tip 2 kollajendir (48,49,50). Disk dejenerasyonunda, normal disk için bahsedilen bu kollajen kompozisyonunda nitelik, nicelik ve hatta yerleşim yerlerinde bile değişiklikler görülebilmektedir (51).

Disk dejenerasyonun gelişmesinde en kritik olayın, oksijen, besinler ve artıkların difüzyonundaki bozulmanın olduğu kabul edilmektedir. Difüzyon süreci son plaklara olan kan akım miktarı ile yakından ilişkilidir. Diyabet ve diğer vasküler yapıyı bozan hastalıklarda son plaklara olan kan akımının azalması, difüzyonu olumsuz yönde etkiler. İlerleyen yaşla birlikte, son plaklarda kalsifikasyon oluşur. Bu kalsifikasyon sonucunda, lamina kribrosadaki porlar küçülür ve azalır. Sonuçta, gerekli olan difüzyon alanı daralmış olur. Difüzyon bozukluğunun net sonucu disk içerisindeki oksijen düzeyinin düşmesi sonucu anaerobik metabolizma ve laktat miktarının artmasıdır. Laktat, difüzyon yoluyla etkin bir şekilde uzaklaştırılmadığı için disk içerisindeki Ph düzeyi düşer. Düşük Ph düzeyi hücresel metabolizma ve biyosentez fonksiyonlarını olumsuz yönde etkiler ve matriks yıkımı ile sonuçlanan hücresel nekroza neden olur(37,40,52). Dejenerasyon sonucu değişen disk yapısı sağlıklı bir çatı oluşturamaz, diskin mekanik yüklenmeye olan cevabını etkiler ve dejenerasyonun başlangıç zamanlarında disk herniasyonu daha kolay açığa çıkar(51,53).

### **2.2.3 Servikal Disk Herniasyonu Patogenezi**

Yaşlanma ile birlikte neredeyse tüm insanları etkileyen ancak servikal bölgede disk hernisi ve spondiloz gibi klinik sendromlarla neden olan dejeneratif disk hastalığı, ise patolojik anlam kazanır. Servikal disk dejenerasyonu lomber bölgeden farklılıklar gösterir (33). Servikal bölgede disk prolapsusu ve herniasyonu lomber bölgeye oranla daha az sıklıkta görülür. Disk dejenerasyonunun histolojik ve makroskopik aşamaları belirlenmiş olsa

da, dejenerasyonun altta yatan mekanizmaları halen net olarak ortaya koyulamamıştır. Literatürde servikal disk dejenerasyonunun konu alındığı çalışma sayısı oldukça azdır. Disk dejenerasyonu sonucu açığa çıkan en erken makromoleküler değişiklik; anüler yırtık ve son plaklarda oluşan fissürlerdir. AF'un mekanik gerginliğinin azalması da bu yırtıkların artmasına neden olur. Dejeneratif süreç ile intradiskal basınç azalması sonucu normal diskin anüler lamellerde oluşturduğu dairesel gerilme azalır. Normalde bu dairesel gerilme en fazla NP'dadır ve AF'un dış kısmına ve son plaklara doğru gittikçe azalır (52). İntervertebral diskin fitikleşme eğilimi işte bu dairesel gerilme güçleri tarafından kısıtlanır. Ne zaman NP yapısında bozulma olur ise intradiskal basınç düşer. Bu AF'un mekanik gerginliğinde azalmaya ve sonuçta AF liflerinde yırtıkların artmasına neden olur. Bu süreç sonunda da disk hernisi gelişir (52). Özellikle fiziksel stres veya travma (akut şiddetli veya kronik tekrarlayıcı) bu dejeneratif sürece katkıda bulunur ve hızlandırır (54). Daha önce yapılan çalışmalarda özellikle tekrarlayan boyun fleksiyonunun disk prolapsusuna neden olduğu gösterilmiştir (55,56). İn vitro çalışmalarda statik kompresif yük altında iken yapılan tekrarlayıcı boyun fleksiyonunun disk herniasyonuna neden olurken, boyun nötral veya fleksiyon postüründe iken aşırı kompresyonun omurgada bir fraktüre neden olabileceği belirtilmiştir (55). Scannell ve ark.ları (56) 2009 yılında domuzlarda yaptıkları çalışmada aktif veya pasif olarak yapılan boyun ekstansiyonu veya ekstansiyon ile kombine bir yana doğru fleksiyonunun yer değiştiren NP'un diskin merkezine doğru geri çekilmesinde faydalı olabileceğini belirtmişlerdir.

Disk dejenerasyonuna ve sonuçta herniasyona neden olan en önemli dış etken ise mekanik yüklenmedir ve omurganın biyomekanik özellikleri buna katkıda bulunur. Servikal disk dejenerasyonu ve hernisi diğer servikal bölgelere göre daha hareketli olan orta servikal bölgede (C5-C6 ve C6-C7) sık görülür (52). Disk dejenerasyonu ile özellikle bu daha hareketli olan bölgede diskin şok emme özelliği bozulur ve hareket segmentlerinin kompresif güç dinamiğini çok etkilemese de, diğer planlardaki hareket dinamiğini bozar(52,57). Servikal disk dejenerasyonu sonucu disk yüksekliğinde azalma meydana gelir, bu başlangıçta IVD'in ventral bölgesinde olur ve bu da servikal lorduzun kaybolması ile sonuçlanır (58). Sağlıklı bir diskte vertebral kolona binen yük, son plağın merkezinden aşağıya iletilir. Oysa dejenere disklerde bu yük son plağın merkezinden ziyade laterallere yayılır. Bunun NP'un dehidratasyonu nedeniyle olduğu bilinmektedir (59). Disk materyaline uygulanan kompresif aksel güç, diskin simetrik kompresyonunu oluşturur. Fakat ekzantirik uygulanan güç, diskin

asimetrik kompresyonu ile sonuçlanırken NP yüksek basınçlı yerden düşük basınçlı yere doğru yer değiştirir ve dejenerasyon zemininde AF'da oluşan bir yırtıktan disk materyali herniye olur. Ağır kaldırma, uzun süreli bilgisayar başında oturma ya da motorlu araç kullanımı gibi postür bozukluğuna yol açan işler ve travma gibi olaylar ise buna neden olan predispozan faktörler arasında sayılabilir. Bir başka çalışmada da disk yüksekliğinin azalması sonucu çevre ligamentlerin gerginliğini kaybettiği ve bu nedenle laksitenin arttığı ve bunun sonucunda diskin daha düşük intradiskal basınçlarda bile protrüde olabildiği belirtilmektedir (60,61,62). Genellikle AF'un daha zayıf olduğu bölge olan posterolateralde disk herniasyonu gerçekleşir (52, 57).

Yaşlanma ile birlikte dejeneratif disk hastalığı açığa çıkar fakat spinal travma, konjenital anomaliler, deformiteler ve aşırı yüklenme gibi faktörlerin disk içerisinde yarattığı stres, oksijen radikalleri gibi etkenler, vasküler hastalıklar, diabetes mellitus, sigara içiciliği, gibi dolaşımı, dolayısıyla disk beslenmesini bozan patolojiler, disk dejenerasyonuna ve dolayısıyla da disk hernisi gelişimine katkıda bulunur ve hızlandırır (54,57,63). Özellikle diabetes mellitus ile servikal disk hernisi arasındaki ilişki 2008 yılında Sakellaridis ve ark.larının(64) yaptığı çalışmada gösterilmiştir. Konjenital hastalıklardan ise Klippel-Feil sendromu olanlarda, özellikle multipl füze segmenti olanlarda aşırı mekanik yüklenmenin neden olduğu stresin disk herniasyonuna neden olduğu belirtilmiştir (65). Kronik inflamatuvar artropatilerde de (Ankilozan spondilit, romatoid artirit vb.) servikal disk herniasyonu daha sık görülür (66). Bunlarda da sebep primer olarak mekanik nedenlere bağlı veya dejeneratif olabilir.

Dejeneratif değişiklikler ve anüler yırtıkların sayısı yaş ile birlikte gittikçe artarken disk hernisi insidansı buna paralel artmaz. Disk hernisi 4. dekatta pik yapar. Bunun nedeni daha genç yaşlarda NP genişleyebilmesi ancak yapısı güçlü ve bozulmamış AF'un bu fitiklaşma eğilimine karşı direnebilmesidir. Yirmi yaşından önce servikal omurgada çok az morfolojik değişiklikler olur. 3. dekatın başlaması ile IVD'in su içeriği progresif olarak azalır ve 4. Dekatta AF gittikçe zayıflar, rüptüre olur ve akut disk herniasyonuna müsaade eder (33). Altıncı ve 7. dekatta ise AF'un yapısı iyice zayıflamasına rağmen NP'un yapısı bozulduğu için fitiklaşma özelliğini kaybeder ve spondilotik değişiklikler artık daha fazla oranda görülür. Spondiloz disk dejenerasyonuna bağlı omurgada açığa çıkan değişiklikleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Spondiloza neden olan başlangıç olayın disk dejenerasyonu mu yoksa faset dejenerasyonu mu olduğuna yönelik farklı görüşler vardır (52). Yong Hing ve Kirkaldy-

Willis(67)'e göre dejeneratif değişiklikler üç eklem kompleksini etkiler. Bunlar iki zigoapofizial eklem ve bir intervertebral diskdir. Bunlar intervertebral hareket segmenti olarak kabul edilir(67). Bu üç parça birbiriyle yakından ilişkili olup birindeki hasar diğer ikisini de etkiler. Dejeneratif değişikler servikal bölgede sıklıkla diskte unkovertebral yarıklardan başlayarak merkeze doğru ilerler, son evrede tüm disk rezorbe olarak son plaklar yeni şekillerini alırlar ve sekonder olarak artiküler prosesi etkilerler(68). Başlangıç dejenerasyonu takip eden progresif disk kollapsı ve fonksiyonel spinal üniten hareket kaybının doğal seyri ise oldukça değişkenlik göstermektedir. Dejenerasyon sonucu disk daha az elastik hale gelir fakat daha fazla komprese edilebilir ve başlangıçta spinal segmentte artmış harekete neden olur ve bu da İVD'de daha fazla ve kolay yaralanmasına neden olur (33). Disk dejenerasyonu sonucu yük dağılımındaki asimetrik değişiklik, unkovertebral ve faset eklemleri üzerine daha fazla yük binmesine neden olur ve bunun sonucu ligamentum flavum kalınlaşır ve faset eklem hipertrofisi gelişir. Sinir kökü kanalı ve spinal kanal çevresinde, özellikle Sharpey liflerinin olduğu bölgedeki periostun kalkması ve anulusun dış yapışma yerlerinin encondral kemikleşmesi sonucu osteofitler oluşur. Osteofitlerin aşırı hareketin olduğu bölgelerde geliştiği düşünülür (33,52). Osteofitik uzantılar tek başına semptomatik olabileceği gibi, spinal kanalın daralmasına da neden olabilirler. Orta hatta yer alarak kanal çapında, laterallerde yer alarak foraminal stenoza yol açarlar (33). Sonuç, nedeni ne olursa olsun azalmış segmental mobilitedir. Bir segmentteki mobilite kaybı komşu spinal segmentler üzerine anormal güç ve stres yükler. Bu etkileşim sonucu da spondiloz veya darlık gibi birden çok seviyeyi tutan dejeneratif değişikliklere neden olur (69). Spondiloz oluşmuş bir servikal omurga stabilitesi artmış olsa da travmaya daha açıktır. Ufak travmalarda bile major yaralanmalar ortaya çıkabilir(52,57).

Disk dejenerasyonu etiyojisinde bahsettiğimiz bu faktörlerin yanında, son yıllarda yapılan çalışmalarda dejenerasyon genetiği üzerinde durulmaktadır. Değişik çevresel faktörlere maruz kalmış, monozigot ikizler üzerinde yapılan bir çalışmada, disk dejenerasyonunun primer olarak genetik etkiler ile açıklanabileceği belirtilmiştir(70). Başka bir çalışmada da disk dejenerasyonunun genetik risk faktörleri ile ilişkili olduğu ve bu popülasyonda disk dejenerasyonu gelişme riskinin normal popülasyona oranla 6 kat fazla olduğu bildirilmiştir (71). Bu çalışmaların sonucunda servikal disk hernisi gelişmesinde genetik faktörlerin de etkili olduğu iddia edilebilir. Yukarıda sıraladığımız bu faktörlerin etkisi sonucu gelişen servikal disk hernileri oluşum şekline göre üç gruba ayrılabilir(72).

**1. Akut disk hernisi;** boyuna şiddetli travma sonucu gelişir. Hastalar genellikle genç kişilerdir. Daha önce servikal disk hernisi olmayan bu kişilerde kemik hasarı da görülebilir. Ayrıca grafilerinde kronik spondilotik değişiklikleri görülen kişilerde de akut disk herniasyonu gelişebilir(73).

**2.Dejenere diskin akut herniasyonu;** servikal spondilozun radyolojik bulguları olan, fakat klinik semptomları olmayan kişilerde akut şekilde dejenere disk materyali anulustaki zayıf bir noktadan düşük intradiskal basınçta bile protrüde olabilir. Bu grupta ciddi bir travma öyküsü yoktur. Semptomlar akut gelişir. Bu hernilerde kalsifikasyon veya ossifikasyon yoktur ve yumuşak disk herniasyonu olarak bilinir(73).

**3. Kronik disk dejenerasyonu;** akut herniasyonlar disk içerisinde kalsiyum depolanmasıyla sert disklere dönüşürler(73).

#### **2.2.4. Servikal Disk Hernisinde Doğal Gelişim**

İnsanların yaklaşık 2/3'ü yaşamlarının herhangi bir döneminde boyun ağrısından yakınır. Genellikle, orta yaşlarda daha yüksek prevalans görülür ve erkeklerde daha sıktır(25). Boyun ağrılarının en sık nedenlerinden biri intervertebral disk, omurga cismi ve faset eklem ve ligamanların dejeneratif bozunması ile karakterize olan servikal disk hernileridir(25). Uzun yıllardır daha genç popülasyonda görülen 'yumuşak' disk herniasyonları ile daha ileri yaşta görülen ve servikal spinal stenoza yol açan 'sert' disk herniasyonlarının farklı patolojiler olduğu savlanmışsa da; yeni araştırmalarla bu iki klinik tablonun aslında birbirinin devamı olduğu ortaya çıkarılmıştır(25).

Anulus fibrosus veya nukleus pulposusun biri veya bir bölümünün normal kimyasal ve/veya mekanik özelliklerinin bozulması ile birlikte görülen moleküller ve hücresel düzeyde patolojik değişiklikler normal disk bozunması olarak adlandırılır(25). Klinik olarak ise; bu durum ağrı, mekanik instabilite, herniasyon, sinir kökü veya omurilik basısı bulgularıyla ortaya çıkabilir(25). Dejenerasyon yaş ile birlikte artar ve sıklıkla yük taşıyan lomber ve /veya geniş devinim (hareket) aralığına sahip, alt servikal bölgelerde görülür(25). Genetik yatkınlık oldukça yüksek bir risk etkeni olarak görülmektedir(25). Tek yumurta ikizlerinde yaklaşık %50-75 oranında disk bozunmasının birlikteliği bulunmaktadır(74). Kollajen 9, agregan,

metalloproteinaz 3 (MMP3), D vitamini reseptörü, ve kıkırdak ara proteinini kapsayan disk dejenerasyonu ile ilgili genler tanımlanmıştır(75,76,77,78).

Anulus hücreleri, zamanın ilerlemesi ile üzerlerine binen yükün artması nedeniyle çoğunlukla tip 1 kollajen sentezlerken, nükleus hücreleri ise, hidrostatik basınç değişimlerine yanıt olarak proteoglikan ve tip 2 kollajen sentezlerler. Bozunma sürecinde bir yandan intervertebral disk merkezindeki sıvı içeriği azalırken bir yandan da, özellikle nükleusta, hücre yoğunluğu düşer. Bunun sonucunda önce nükleus-anulus arasındaki geçiş bölgesi belirsizleşir, daha sonra da nükleusun rejenerasyon yeteneği neredeyse tamamen yitilir(79,80,81).

Normalde yaşla birlikte anulusun dış kısmından daha içerideki vasküler yapılar yok olur. Bu bölgede beslenme difüzyon ile sağlanır. Son uç plağından olan bu difüzyon, yaşla ve bozunma süreci ile giderek azalır. Bu süreç, bir yandan nükleus merkezinde anaerobik asidoz yaratarak hücre ölümüne neden olurken, bir yandan da disk sıvı içeriğinin azalmasına ikincil olarak disk yüksekliğinin azalması ile sonuçlanır(25). Bazı yazarlar ise; yaşlanmaya bağlı bozunmada son-uç plağı permeabilitesinin azaldığını, hâlbuki patolojik disk dejenerasyonunda ise arttığını söylemektedirler(82).

Disk yüksekliğinde azalma; iç içe geçen birkaç patofizyolojik süreci tetikler. İntervertebral diskin mekanik yük taşıma özellikleri değişir ve rotasyonun anlık eksenini posteriora doğru yer değiştirir. Diskin yük taşıma yeteneği azaldığı için yük taşıyan diğer yapılar olan faset eklemler ve ligamantum flavum gibi ligamanlarda hipertrofi ortaya çıkar. Azalan disk yüksekliği sonucunda anulus fibrosus liflerinin yapışma açıları değişir ve lifler bükülür. Ayrıca dokunun sıvı içeriğinin azalması elastisitesini de azaltır. Bu durum, liflerin yırtılmasını kolaylaştırır. Daha sonra disk merkezi ile kıkırdak son-uç yüzeyi arasında çatlaklar ve yırtıklar görülmeye başlar. Bu yırtıklar posteriora ve posterolaterale doğru ilerlediğinde anulus fissürleri ortaya çıkar (83).

Bozunmuş disklerde metalloproteinaz etkinliği artarken katabolik sitokin düzeylerinde de artış görülür. Bu durumun sonucunda anüler ve/veya disk yırtıklarının olduğu kısımlar remodelize olarak iyileşmez, tersine granülasyon ve skar formasyonu görülür. Olasılıkla bunun nedeni, azalmış olan hücre sayısı nedeniyle anulusun büyük liflerinin bozulması ve yeniden oluşturulmasının yeterince yapılamamasıdır(84).

Doğumda diskin %90'ı sudan oluşurken 70 yaşında bu oran %65'e iner(85).Disk bozunması ile birlikte kompresyon altında sürtünme iki kat artarken, ozmotik basınç düşer (86).Bunun nedeni intradiskal makromoleküler dezorganizasyondur(25).

Intradiskal alanda, temel olarak suyu tutan makromoleküller olan proteoglikanlar yaşın ilerlemesiyle fragmente olmaya başlar ve bu olay özellikle nükleusta belirgindir. Anulus iç kısmındaki tip 2 kollajen yerini tip 1 kollajene bırakır, disk daha fragil ve kaba bir yapıya dönüşür. Proteoglikan fragmanlarının diskten yitimi nükleusun fibröz anulus ile kırıkda sonuç plağı arasında sıkışmasına bağlıdır. Ayrıca disk bozunması başladığında matriks yapım-yıkım dengesi bozulur ve kollajen molekülleri ile fibrilleri birbirleri ile çapraz bağlantılar yaparlar. Bunu izleyerek ortamdaki glikoz ile kollajen molekülleri arasında non enzimatik glikasyon süreci gelişir. Ortamdaki glikozun kullanılabilir olmaması ve artmış çapraz bağlantılar gibi nedenlerle matriks yapım-yıkım dengesi bozulur ve rejenerasyon inhibe edilir. Yıkıma uğramış makromoleküllerin ortamda birikmesiyle doku direnci düşer (87,88). Genç disklerde bulunan ve yüksek hidrofobik özelliğe sahip kondroitin sülfat A ve C zincirlerinin, disk bozunma sürecinde çok daha az hidrofobik moleküller olan kondroitin sülfat B ve keratan sülfata dönüşmesi de, diskin sıvı içeriğinin azalmasının ana nedenlerinden biridir. Disk sıvı içeriğinin azalması, bir yandan kompresif yüklerin eşit olarak dağıtılmamasına neden olurken, diğer taraftan da yükün büyük kısmının anulus tarafından karşılanmaya çalışılmasına ve sonuçta anulus yırtıklarına neden olur. Bu patolojik süreç, klinik olarak disk herniasyonlarının temelinde yatar. Ayrıca herniye disklerde ekstrasellüler matriks proteinlerini parçalayan bazı enzim ve stokinlerin düzeylerinde de artış olduğu saptanmıştır(89).

Gerek yaşlanma ile diskin kondrositik işlevlerinde bozulma gerekse patolojik disk bozunmasında saptanır. TGF-1 (dönüştüren büyüme etkeni), BMP-2 (kemik morfojenik proteini), BMP-7 ve IGF-1 (insülin benzeri büyüme etkeni) gibi moleküller disk hücre sentezinin düzenlenmesinde anahtar role sahiptirler. Yaşlanmada ve patolojik bozunmada bu üç molekülün transkripsiyon ve düzenleyici etkilerinin arttığı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir(90).Ayrıca özellikle myelopatili olgularda proinflamatuvar medyatörlerin arttığı da gösterilmiştir(91).

Gerek yaşlanma gerekse patolojik bozunmada, omurgada önemli biyomekanik değişimler olur. Önce, dejenere disk komşuluğundaki trabeküler kemiğin özellikleri değişir ve son-uç plakları üzerinden daha uniform yük geçişi oluşur ve son-uç plağının yük iletme



özellikleri değişir. Ayrıca yaş ile birlikte kemik yoğunluğunun azalması da trabeküler kemiğin yüklenmeye dayanımını azaltır. Böylece son-uç plak kırıkları oluşur. Ayrıca son-uç plak konkavitesinde artış da bu nedenlerle görülebilir. Olaya disklerin çökmeleri ve konkav son-uç plağı içine yer değiştirmeleri de eklendiğinde yük taşıma ve devinim özellikleri büyük oranda değişir. Bu özelliklerin değişimi, bu ana dek daha fizyolojik sınırlar içinde olan bozunmanın artık patolojik boyuta geçmesine ve bir kısır döngünün oluşmasına neden olur(25). ‘Stres profilometri’ yöntemiyle bu dönemde yükün nükleustan anulusa kaydığı gösterilmiştir(92).

Akut servikal disk hernilerinin anamnezde bir travma öyküsünü izleyerek aniden ortaya çıkan santral ve/veya lateral/foraminal yerleşimine bağlı olarak akut ve progressif radiküler veya omurilik basısına bağlı uzun kordun bulgularıyla ortaya çıkan klinik tablo, akut servikal disk hernisi olarak adlandırılır. Bu patolojilerde olaya büyük oranda nörolojik defisitler eşlik eder ve bulgular ilerleyicidir. Saatler veya günler içinde bir radiksin tüm işlevlerinde yetmezlik gelişebileceği gibi, spastik paraparezi veya paraplejiler de görülebilir. Bu patolojilerde, servikal spondilolitik patolojilerdekilerden farklı olarak reorganizasyon ve otostabilizasyon dönemleri yoktur ve hızla dekompressif cerrahi girişim gerektirirler. Bu tür hızlı girişimlerden sonra bile nörolojik yetilerin geri kazanımının tam olacağı kesin olarak söylenemez(25). Bu tür hastalarla ilgili Keelsey ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, en sık 4. Dekattaki kişilerin etkilendiği, etkilenen popülasyonda erkek/kadın oranının 1.4/1 oranında olduğu, en sık etkilenen düzeylerin C5-6 ve C6-7 olduğu, önemli risk etkenleri arasında suya dalma ve motorlu araç kazalarının sayılması gerektiği ve nörolojik defisitlerin ve ağrının yüksek düzeyde görüldüğü saptanmıştır(93).

### **2.2.5.Servikal Disk Hernilerinde Klinik ve Muayene**

%10-18 nokta prevelans ve %30-50 yaşam boyu prevelans ile boyun ağrısı yaygın bir yakınmadır. Vakaların çoğunda yakınma ve bulgular sürekli ve ciddi rahatsızlık ve iş kapasitesinde azalmaya neden olur. Bazı endüstrilerde bel ağrısı kadar boyun ağrısı da iş gücü kaybına neden olmaktadır. Servikal disk hernileri myelopati veya radikülopati şeklinde klinik oluşturabilir. Altta yatan nedenler ise servikal disk herniasyonu, posterior longitudinal ligaman ossifikasyonu, servikal spondiloz, konjenital dar kanal ve diffüz dural kalınlaşmadır (94,95,96,97,98).



Tanı, öykü ile başlar. Akut ve yumuşak disklerde klinik bulgular tipikken; spondilopati zemininde gelişen radikülopati ve myelopatilerde eşlik eden vertebral arter basıları, lomber ve omuz kavşağı patolojileri, omurilik içinde oluşan kistler nedeniyle karışık bir klinik tablo oluşabilir(25).

Servikal disk hastalıklarında en sık görülen yakınma ağrıdır. Ağrının kaynağı omurga, disk, unkovertebral (Luscka) ve faset eklem, adale ve ligaman olabilir. Ağrı subjektif bir kavramdır ve hastalar tarafından tam olarak tarif edilemeyebilir. Ayrıntılı bir öykü ile ağrı, disestezi ve parestezi birbirinden ayırt edilebilir. Ağrıyı tarif edebilmek için skalalar geliştirilmiştir. Bu skalalar tanı ve takipte parametrik olarak değerli iken hastalığın tanısında ve hasta tatmininde klasik yöntemlerle eş değer olamamaktadır(25).

Hastalığın erken döneminde boyun ağrısı görülür. Ağrı disk hastalığının başlangıcında, anuler yırtıklar veya lordoz düzleşmesi sırasında olur. Boynun terleyip soğukta kalması, rüzgârda kalma, klima, uzun seyahat, kötü pozisyonda uyuma, , açık arabada seyahat, istenmeyen pozisyonda uzun süre durma gibi hadiseler, kastaki kasılmayı arttırarak intradiskal basıncı arttırır (96,97,98 ).

Ani başlangıçlı olması ve boyun hareketlerinde kısıtlılık ağrının önemli özelliğidir. Boyun-omuz bölgesinde ağrı boyunda spazm nedeniyledir. Boyun fleksiyon ve ekstansiyonu arası açı 130 derecedir. 15 derecesini atlantoaksiyel ve atlantookspital eklem yapar. Lateral fleksiyonlar arasındaki açı 45 derecedir.15 derecesini atlantoaksiyel ve atlantookspital eklem yapar. Her iki yana rotasyon 80 derecedir ve 1/3 ünü ilk iki servikal vertebra yapar(96,97,98). Oysa servikal disk hastalığı en sık C5-6 ve C6-7 de görülür ve buraya ait hareketler daha sık etkilenir. Ağrı boynun rotatuar hareketleri ile veya uzun süreli boynun kifotik pozisyonu ile artar (okuma, TV seyretme, masada çalışma gibi). Ağrıyı geçirebilmek için belirgin tortikollis gelişebilir(25).

Karakteristik olarak ağrı gece artar. Ara sıra hasta servikal yakınmalarla uyanır. Bu yakınmalar pozisyonla ilgilidir. Uykuda kas tonusunun azalması istemli kas kasılmasının kaybolması ile pozisyonun tetiklediği ağrılar hastayı uyandırır. Hiperlordozla beraber yana eğimli servikal omurga konkav tarafta forameni daraltır. Kan damarları ve sinir için rezerv mesafe kaybolur. Sinir irritasyonu ile kas spazmı ve ağrı başlar. Bu prone pozisyonda veya geniş yastıkla uyurken olur(25). Eğer ağrı kronik karakter kazanırsa boyun hareketi ile olan rahatlama hissi ve kısırdama sesi hastaları bu hareketi sık tekrar etmeye yöneltir. Kas spazmını çözmeye yönelik bu hareket, neden olan faktörler kalkmadığı sürece alışkanlık

haline gelir. Fibromiyaljinin eklenmesi, eklem yüzeyinin harabiyetine bağlı spondiloz gelişmesi gibi sebeplerle klinik karışık bir hal alabilir(25).

Gece ağrısıyla beraber küçük sinek ısırması duygusu ve dermatomal uyuşukluk genelde unsinat eklem kaynaklı osteofiter lezyonlarda görülür. Bu tür lezyonlarda brakialji vertebral artere ait semptomlar beraber görülebilir(96).Hastalarda ense ve omuz ağrısı, ensede kasılma, parestezi, oksipital ağrı, senkop atakları, kulakta vızıltı, sternumda ağrı ve migren atakları eşlik eder. Anteriyordaki geniş osteofit yutma güçlüğüne hatta nefes darlığına neden olabilir. Psikolojik faktörler semptomların zenginliğinin çoğu zaman sebebidir. Hastalarda genel bir halsizlik, iritabilite, performans yetersizliği olabilir. (25).

İleri aşamada radiksin irritasyonu ile olan, radikse ait dermatomda görülen, kısa süreli batıcı tarzdaki ağrı radiküler ağrıdır. Öksürme, ıkınma, valsava manevrası gibi testler intraspinal basıncı arttırarak semptomları kötüleştirir. Beraberinde motor ve duysal semptomlar eşlik edebilir. Yumuşak disklerde görülebildiği gibi sert disklerde akut başlangıçlı olarak görülebilir. Menenjiom ve nörinom gibi ekstramedüller tümörler ve metastatik lezyonlarda da görülebilir. Malignitelerde ağrı yatarken daha şiddetlidir(99,100).

Lezyonun birkaç segment altında, yaygın olarak hissedilen ve tam olarak lokalize edilemeyen ağrı da traktus ağrısı olan isimlendirilir. Spinotalamik traktus veya arka kolonun etkilenmesi ile oluşur. Travmatik akut disklerde görülebildiği gibi daha sıklıkla spondilolitik zeminde gelişen myelopatilerde görülür. İntramedüller lezyonlarla ayırımı önemlidir(99).

Kozalji şiddetli, otonom bozukluklar ve yanıcı ağrılar ile seyreder. Mekanik, fizyolojik, emosyonel uyarımlar ve stres ağrısı tetikler. Deri siyanotik veya pembe, ince ve parlaktır. Ödem olabilir. Genelde 6 ay kadar sürer. Siringomiyeli, Raynaud sendromu, brakial pleksopati, periferik sinir travması veya basılarından sonra görülebilir. Alt servikal spondilolitik basılarda sempatik sistemin etkilenmesi ile görülebilir(99).

Refleks sempatik distrofi, travmanın şiddeti ile açıklanamayacak yanıcı ağrı, hiperpati, vazomotor ve sempatik hiperaktivitedir. Genelde eldiven çorap tarzında görülür. Travma sonrası kronik radiküler veya periferik sinir basılarında görülebilir(99).

Ağrı ile lokalizasyon C1 ve C2 kök basılarında oluşacak oksipital nevralsi gerilim tipi baş ağrısı ile karışabilir. C2-3 başın arkası ve ensede, C3-4 ensede, C4 seviyesinde omuz kavşağı ve ensededir. C5'te ise kolların üst dış kısmına ve skapulanın iç kısmına yayılır ve dirsekten aşağı inmez. C6 ağrısı biceps boyunca ön kolun radial yüzünden elde baş ve işaret parmağına yayılır. C7 ağrısı triseps boyunca kolun posterolateraline; ekstansiyonda kolun

arkasına ve ön kolun kısmına yayılır, parestezisi orta parmağı tutarsa da işaret ve yüzük parmağına da yayılabilir. C8'in ağrısı genelde kol ve ön kolun medial yüzeyi ile 4 ve 5. parmağa yayılır. T1'de ise aksilla omuz eklemi ve ara sıra kolun iç üst kısmına yayılır (96,97, 99,100,101,102).

El sıkımda yetersizlik veya kolunu kaldıramama gibi tek köke ait akut disklerde görülen yakınmalar genç ve orta yaşlı hastalarda görülür. Yakınmalarda güç kaybı ikinci sıklıktadır. Düğme ilikleyememe, çaydanlığı kavrayamama, yürümede zorluk gibi radikülomyelopati ile ilgili yakınmalar ise ileri yaşlarda görülür. Aynı yaş grubunda görülen işeme yakınmaları erkeklerde prostat yakınmaları ile sıklıkla karışır. Yürüme bozukluğu sıklıkla Parkinson ve demansla karışabilir(25).

### **2.2.6 Servikal Disk Hernisinde Medikal Tedavi**

Nöroşirürjiyenler arasında belirgin nörolojik kaybın varlığı cerrahi dekompresyon için yeterli neden teşkil ederken diğer disiplinler arasında özellikle fizik tedavi disiplini cerrahi endikasyon sınırlarını daha da geniş tutmaktadırlar. Bunların nedenleri arasında bu konu hakkında yapılmış kanıta dayalı tıp sınıf A çalışmalarını adres göstermektedirler(103,104).

MRG'nin rutin kullanıma girmesinden bu yana dev yumuşak disk hernilerinin bile takiplerinin birçoğunun regrese olduğunu görmemiz bu hastalığın bir doğal süreci olduğunu bize öğretmektedir(25). Ayrıca bir çalışmada da erişkinlerde tomografi ve MRG ile yaptıkları servikal disk hernisini saptamalarına rağmen bireylerin %30'unun asemptomatik olduğu görülmüştür(105).

Diğer vertebralarda olduğu gibi servikal disklerde de doğal yaşlanma sürecinin başlaması ile dejenerasyon, su kaybı ve yüksekliğinin azalmasıyla anatomik deformasyon başlar ve kendi içindeki dinamik yapısı bozulur(25). Gelişen fizyopatolojik değişikliklerle segmentin ağırlı olmasıyla hastalar tarafından algılanır(25). Bu fizyopatolojik değişiklikler tüm diskin resorbe olmasıyla da sonuçlanabilir(25). Son uçlarda da meydana gelen değişiklikler diskin mesafeden dışarı kabarmasına veya fitikleşmesine neden olurlar. Bu değişiklikler lordotik olan servikal vertebraların aksını bozabilir. Bu değişiklikler kalıcı olursa dejeneratif spondiloartropatiye kadar gidebilir, ama çoğu zaman doğal seyir yumuşak disk herniasyonunun akut atakları şeklinde seyredebilir(25).

En sık 5. Dekatta ve C5-6, C6-7 disk mesafesinde gözükmekte olan SYDH'lerinin yaşa bağlı olarak da yeri ve diskin anatomisi değişmektedir. Meslek ve genetik faktörler bu

hastalığın zemininde ve seyrinde önem arz etmektedir(25). Üst servikal disk hernileri ise daha çok 7. Dekattan sonra tespit edilmekte ve nadir gözükmeğe; çünkü spondilotik değişiklikler alt servikalde daha sık görülür ve yumuşak doku miktarı azalır, yüklenme bu nedenle üst servikale doğru kayar. Üst servikal disk herniasyonları yaşlılarda daha sık görülmesinin yanı sıra daha ağır nörolojik bulgularla da seyreder ve bu nedenle bu tip herniasyonlarda konservatif tedaviden ziyade cerrahi tedavi ilk sırada yer almaktadır(106,107,108).

#### **İlaç tedavisi olarak;(25)**

- a. Analjezikler (enflamasyon fazında yeri yoktur)
- b. Antidepresanlar (kronikleşmiş ağrıda amitriptilin)
- c. Antienflamatuar ilaçlar ( oral yoldan en fazla 15 gün)
- d. Opidler (transdermal bantlar max. 3 doz)
- e. Steroid ilaçlar (foraminal enjeksiyonları tercih edilir)
- f. Trankilizanlar (diazepam ve türevleri )
- g. Kas gevşeticiler (sadece diazepam 5 gün, diğerlerinin etkisi yoktur)

Boyun ve radiküler ağrıda fizik tedavi ajanları ve egzersizler sıklıkla başvuru olan tedavi yöntemleridir(109). Fizik tedavi programı olarak sıcak uygulama, soğuk uygulama, ultrason, masaj, mobilizasyon, boyun ve omuz germe, manuel traksiyon ve güçlendirme egzersizleri, aerobik egzersizler, postural eğitim ve ergonomik gibi değişik tedaviler uygulanmıştır(109). Kas ve yumuşak dokulardaki spazm ve gerginliği azaltmak için yumuşak doku masajı yapılabilir. Bu masajla boyun ve gerilim tipi baş ağrılarında azalma elde edilmiştir(110).

Yumuşak boyunluklar istenen stabilizasyonu sağlamasa da postural bir uyarı olarak işe yarayabilir(109). Boynu hafif fleksiyonda tutacak (ön kısmı daha alçak) yumuşak boyunluklar daha çok tercih edilir ve ekstansiyonu daha fazla kısıtlar(111). Daha çok instabilitenin ve basının ön planda olduğu durumlarda daha fazla fleksiyon ve ekstansiyon kısıtlaması yapan sert boyunluklar kullanılabilir(111). İster sert ister yumuşak boyunluklar olsun, hastanın yumuşak doku sertliğini arttırması ve eklem hareket açıklığını ve kas gücünü kazanmada gecikmeye yol açması nedeniyle uzun süre kullanımı önerilmez(109).

Pek çok yaygın SYDH 'larında orta derecede ağrı, güç ve duyu kaybı bile konservatif tedavi ile düzelebileceğini söylemektedir(112). Konservatif tedavide belirgin veya anlamlı nörolojik defisiti olmayan hastalarda ağrı için en az 6 haftalık takip yapılmalıdır(25). Soft disk hernilerine bağlı radikülopatide başarı şansı yüksektir(25). Konservatif tedavi uygulanmasına

rağmen, devam eden kök ağrıları, ilerleyen veya sebat eden radiküler ağrılar ile birlikte kontrol MRG 'de devam eden veya artan disk herniasyonu cerrahi tedavinin ilk basamaklarını oluşturmuş olur(25).

Analjezikler ve antienflamatuvar akut dönemde akut enflamasyonun şimik fazında antienflamatuvar etkileriyle ağrıyı azaltabilmektedirler(25). Bu sürenin 15 gün ortalama verilmesi yeterli olacaktır(25). Aspirin ve naproksen grubu antienflamatuvar ilaçlar en az bir hafta en çok 15 gün kullanılmalı ve yan etkilerine karşı hastalar uyarılmalıdır(25). Parenteral yoldan verilenlerin bir üstünlüğü enteral olan aynı grup ilaçlarla bir üstünlüğü kanıtlanmamıştır ama vermek zorunda kalınırsa en fazla peş peşe 3 gün verilmelidir(25).

Steroid enjeksiyonu etkilenen sinir kökü üzerine uygun dozlarda uygun aralıklarla yapıldığında yine aynı mekanizma ile daha güçlü antienflamatuvar etkiyle ağrıyı azaltabilmektedir(113). Uygun sürede, mümkünse 15 günü geçmeyen kısa süreli traksiyon tedavisi ağır olgularda bile foraminal restorasyon yaparak sinir kökünün kronik kompresyonuna bağlı hasarı önlemektedir. % 81 olguda bu yöntem etkili olmaktadır(104). Bu uygulama iş yerinde veya evde günde 3 kez 20 dakika olacak şekilde uygun ağırlıkta olmalıdır(25).

Servikal disk hastalığında bir haftalık yumuşak boyunluk takılması cilt üzerine lokal sıcaklık etkisi yaratması ve mekanik destek etkisiyle de propriopseptif mekanizmalar ile boyun ağrısına ve spazmına iyi gelmektedir(114). Uygulama kısa süreli olmalı ve arada kısa ve yumuşak hareketlere izin verilmelidir(25).

Akut dönemden sonra ağrıların azaldığı dönemde aktif dinamik ve izometrik boyun egzersizleri uygulanabilir(25). Günlük izometrik egzersizler ağrı ve hareket azlığından oluşan kas atrofilerine karşı etkilidirler(25). Bu spinal hareket yapmadan omuzların ve boynun hareketlenmesi esasına dayanır(25). Sıcak boyun masajı sonrasında elle veya kapı altı traksiyonuyla başarılı sonuçlar elde edebilmek mümkündür(25).

SYDH'lu hastanın ağrıyı arttıracak ağrı gelişimini önlemek için psikolojik risk faktörlerinin değerlendirilmesi, endişelerinin giderilmesi bu hastaların klinik takip ve tedavilerinde önemli yer işgal edecektir. Ağrının şiddeti ile psikopatoloji arasında ilişki olduğunu söyleyen yayınlar mevcuttur(115).

### 2.3. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller

Vücuttaki fizyolojik aktivitenin doğal ürünü olan serbest radikalleri, organizma doğuştan kazandığı çok hassas bir donanımla oksidan-antioksidan denge olarak tanımlanabilecek bir çizgide tutmaya çalışır. Bu dengenin bozulması oksidatif strese yol açar (116).

Atomik yörüngelerinde eşleşmemiş elektron bulunduran, bağımsız olarak varolabilen moleküllere serbest radikaller denir. Eşleşmemiş elektronun kazandırdığı en önemli özellik, birçok radikal ile bu elektronun paylaşılabilir olmasıdır. Canlı organizma için önemli olan; yapıları, hücresel kaynakları, fiziksel ve kimyasal özellikleri, rol oynadıkları tepkimeler ve etkileri ile çeşitli klinik durumların patogeneğinde rol oynarlar (117).

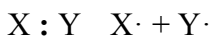
Atomun yapısını oluşturan elektronlar; orbita adı verilen yörüngede çiftler-paired halinde bulunurlar. Az sayıda molekülde ise elektronlar çiftler halinde olmayıp-unpaired, tek olarak bulunurlar. Eksik elektronlu bu moleküller karşılaştıkları herhangi bir molekül ile aşırı şekilde reaksiyona girmeye eğilimli olup diğer moleküllerle elektron alışverişinde bulunurlar. Diğer moleküllerle kolayca elektron alışverişi yaparak onların yapısını bozan bu moleküllere serbest radikal, radikal veya oksidan moleküller denir. Tek olan bu elektron yapıları genellikle üst kısma yazılan bir nokta (O<sup>·</sup>) veya çizgi (O-) ile gösterilir(118,119).

Serbest radikaller bu ortaklanmamış elektronlardan dolayı oldukça reaktif olup çevrelerindeki atom ve moleküllere adeta saldırırlar. Çünkü bir radikal çiftleşmemiş elektronunu başka bir moleküle vermek veya başka bir molekülden elektron koparmak zorundadır. Bunun sonucu olarak da elektron alışverişi yaptığı molekül bir radikal haline gelir. Bu serbest radikallere özgü bir reaksiyondur ve bir radikal başka bir radikale sebep olur(120).

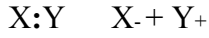
Serbest radikaller organizmada normal şartlar altında sürekli oluşmaktadır. Negatif yüklü, pozitif yüklü ya da nötral olabilirler ve biyolojik sistemlerde en sık elektron transferi ile oluşurlar(121).

Serbest radikaller hücrede metabolik dengenin bir parçası olup devamlı olarak yapılırlar. Serbest radikaller 3 şekilde meydana gelirler (122).

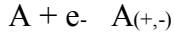
1. Kovalent bağlı normal bir molekülün, her bir parçasında ortak elektronlardan birisinin kalarak homolitik bölünmesi: (123).



2. Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı veya bir molekülün heterolitik bölünmesi: (123).



3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi: (123).



### 2.3.1.Reaktif Oksijen Türleri

Normal şartlarda oksijen tatsız, renksiz, kokusuz, kararlı, sudaki çözünürlüğü sınırlı bir gazdır. İnsan hayatı için hem toksik hem de gerekli olan bir moleküldür. Oksijenin iki eşleşmemiş elektronlarının ayrı orbitallerde aynı yönde dönmesi sonucu oksijen bir radikaldir(124). Moleküler oksijen elektron transferiyle suya kadar indirgenir. Bu yol 4 elektron gerektirir ve bu yolda reaktif ara moleküller oluşur ki bunlar süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleridir. Bunlar önemli oksidatif stres ajanları olup reaktif oksijen türleri (ROS) olarak adlandırılır (125,126).

Biyolojik sistemlerde en önemli serbest radikaller oksijenden oluşurlardır. Moleküler oksijenin (O<sub>2</sub>), iki tane eşleşmemiş elektronu bulunduğundan dolayı kendisi aynı zamanda bir radikaldir. Bu özellik oksijenin diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girmesini sağlarken serbest radikal olmayan maddelerle daha yavaş reaksiyona girmesini sağlar. Organizmada oksijenin kısmi redüksiyonuyla, çok sayıda ve yüksek derecede reaktif ürünler (ROS) oluşur. Oksijen, hücre içinde çeşitli reaksiyonlardan sonra en son H<sub>2</sub>O'ya indirgenir (Tablo I) (127,128,129,130).

**Tablo 1** Reaktif oksijen ürünleri

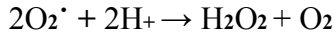
<b>RADİKALLER</b>	<b>RADİKAL OLMAYANLAR</b>
<b>Hidroksil (HO<sup>·</sup>)</b>	Hidrojen peroksit (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )
<b>Alkoksil (RO<sup>·</sup>)</b>	Singlet oksijen ( <sup>1</sup> O <sub>2</sub> )
<b>Peroksil (ROO<sup>·</sup>)</b>	Ozon (O <sub>3</sub> )
<b>Süperoksit (O<sub>2</sub><sup>·-</sup>)</b>	Hipoklorid asit (HOCl)
<b>Nitrik oksit (NO<sup>·</sup>)</b>	Lipid hidroperoksit (LOOH)
<b>Azot dioksit (NO<sub>2</sub><sup>·</sup>)</b>	Peroksinitrit (ONOO <sup>·</sup> )

## **2.3.2.Serbest Oksijen Radikalleri**

### **2.3.2.1 Süperoksit Radikali (O<sub>2</sub><sup>-</sup>)**

Oksijenli ortamda yaşam, ATP üretimi ile oksidatif fosforilasyon açısından önemli ölçüde yarar sağlarken bazı tehlikeleri de beraberinde getirir. Oksidatif fosforilasyonun ana bileşeni olan oksijene bir elektron eklenmesi ile süperoksit radikali oluşur. Süperoksit radikali, serbest radikal olmasına karşın reaktifliği yüksek değildir.

Kendiliğinden, özellikle elektronca zengin bir ortam olan iç mitokondri zarında solunum zinciriyle birlikte oluşur. Süperoksit ayrıca iskemi-reperfüzyonda aktive olan ksantin oksidaz gibi flavoenzimlerce endojen olarak da oluşturulur. Lipooksijenaz ve siklooksijenaz ise diğer süperoksit oluşturan enzimlerdir (131). Süperoksit ayrıca yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar gibi fiziksel ve kimyasal ajanlar ile bazı bileşiklerin ootoksidasyonunda ve fagositozda oluşur (132). Süperoksit, hidrojen peroksit ve moleküler oksijenin oluştuğu dismutasyon tepkimesinden dolayı sulu ortamda hızlıca kaybolur. Diğer taraftan süperoksit dismutaz (SOD) enzimiyle katalizlenen dismutasyon tepkimesi ise spontan dismutasyondan 10<sup>9</sup> kat daha hızlıdır (132).



### **2.3.2.2 Hidrojen Peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)**

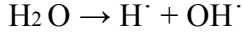
Hidrojen peroksit serbest radikal olmamasına karşın biyolojik zarlara nüfuz edebilmesi ve daha reaktif oksijen türlerinin yapım aşamasında aldığı rolden dolayı önemlidir. Diğer bir önemli görevi ise hücre içi sinyal molekülü olarak bulunmasıdır (133).

Hidrojen peroksit süperoksit radikalinin dismutasyon tepkimesi sonucu oluşur. Ürat oksidaz, glukoz oksidaz, d-aminoasit oksidaz gibi birçok enzim oksijene iki elektron transfer ederek direkt hidrojen peroksit oluşturabilirler(134). Hidrojen peroksitin redoks özelliği ve geçiş metalleri varlığında yüksek reaktif serbest radikalleri oluşturmasına karşı vücut, savunma sistemi geliştirmiştir. İstenmeyen hidrojen peroksit katalaz, glutatyon peroksidaz ve diğer oksidazlar ile hücreden uzaklaştırılır (135).

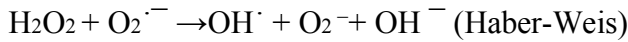
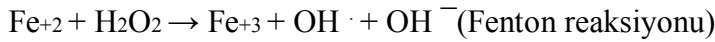
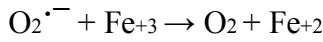


### 2.3.2.3 Hidroksil radikali

Hidroksil radikali ( $\text{OH}^-$ ) hemen bütün biyomoleküllerle reaksiyona girebilen serbest radikaller içinde en kuvvetli oksidan olan radikaldır. Suyun iyonize radyasyona maruz kalması ile oluşur (124, 136,137).



Hidroksil radikalleri, fenton reaksiyonu ile  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'nin  $\text{Fe}^{+2}$  ve diğer geçiş elementleri varlığında (Cu, Mn, Zn, Cr, Co, Ni, Mo) indirgenmesiyle,  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'nin  $\text{O}_2^-$  radikali ile reaksiyona girmesiyle de (Haber-Weis reaksiyonu) oluşmaktadır. Haber- Weis reaksiyonu katalizör varlığında ya da katalizörsüz cereyan gerçekleşebilir. Katalizörsüz reaksiyon oldukça yavaş ilerlemektedir (138,139).



### 2.3.2.4 Singlet Oksijen ( $\text{O}_2 \uparrow\downarrow$ )

Singlet oksijen ( $\text{O}_2$ ), ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür. Singlet oksijen serbest radikal reaksiyonları sonucu oluştuğu gibi, serbest radikal reaksiyonlarını da başlatabilir. Singlet oksijen diğer moleküllerle etkileştiği zaman ya içerdiği enerjiyi transfer eder ya da kovalent tepkimelere girer. Bu tepkimeler özellikle yapısında karbon-karbon çift bağı bulunan moleküllerle olur. Bunlardan bazıları; bilirubin, DNA, tokoferoller, fenoller, karotenler, kolesterol, redükte nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH), triptofan, metionin, sistein ve histidindir. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksil radikalini (ROO) meydana getirir ve lipid peroksidasyonunu başlatabilir (124,140).

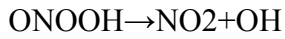
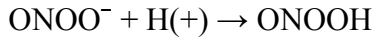
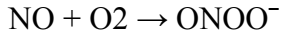
### 2.3.2.5 Hipokloröz Asit

Enzimatik olarak nötrofiller tarafından üretilir, güçlü bir oksidandır. Fagositik hücrelerce bakterilerin öldürülmesinde önemli rol oynar. Aktive olan nötrofiller, makrofajlar ve eozinofiller süperoksit üretirler. Özellikle nötrofiller, içerdikleri myeloperoksidaz enzimi aracılığı ile süperoksitin dismutasyonu ile oluşan hidrojen peroksiti klorür iyonu ile birleştirerek güçlü bir antibakteriyel ajan olan hipokloröz asit (HOCl)' e dönüştürür (141).

### 2.3.2.6. Nitrik Oksit

Nitrik oksit yüksek yapılı canlılarda çok önemli biyolojik fonksiyonları yerine getirmek üzere üretilen nitrojen merkezli bir radikaldir. Paylaşılmamış elektron aslında nitrojen atomuna ait ise de, bu elektronun hem nitrojen hem de oksijen atomu üzerinde delokalize olması nedeni ile tam radikal özelliği taşımaz. Bunun sonucu, diğer radikallere göre reaktivitesi baskılandığında oldukça uzun ömürlüdür (138).

Bu lipofilik serbest radikal, damar endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz enzimi aracılığı ile L-arjininden sentezlenir. Kolayca düz kasa geçerek guanilat siklaz enziminin hem demirine bağlanır ve cGMP sentezini uyarıp damar gevşemesini uyarır. NO, aynı zamanda tiyol gruplarını S-nitrozilasyona uğratarak protein ve reseptör fonksiyonlarını da değiştirir. NO, oluşmuş olan ROS'ları ile reaksiyon vererek güçlü bir oksidan olan peroksinitrit (ONOOH) oluşturmakta ve bunun da ileri dekompozisyonu ile OH radikali oluşumuna yol açmaktadır (141).



### 2.3.3 Serbest Radikallerin Etkileri

Serbest radikaller hücrelerin lipit, protein, deoksiribonükleik asit (DNA), karbonhidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve yapılarının bozulmalarına neden olurlar(142).

#### 2.3.3.1 Proteinlere Etkileri

Proteinler, radikallerin etkilerine lipitlere oranla daha az hassastır ve amino asit dizilişlerine bağlı olarak etkilenirler. Özellikle doymamış bağ ve sülfür içeren moleküllerin serbest radikallerle etkileşimi yüksektir. Bu nedenle triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metionin ve sistein gibi amino asitleri içeren proteinler serbest radikallerden daha kolay etkilenirler. İmmunglobin G ve albumin gibi disülfid bağı fazla olan proteinlerin ise üç boyutlu yapıları bozulur (143).

### 2.3.3.2 DNA ve Nükleik Asitlere Etkileri

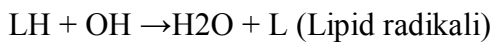
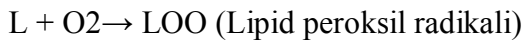
İyonize edici radyasyona maruz kalınması ile oluşan serbest radikaller DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona neden olurlar. Sitotoksik etki, büyük oranda nükleik asit-baz modifikasyonlarından kaynaklanan kromozom değişikliklerine veya DNA'daki diğer değişikliklere bağlıdır. Hidroksil radikali deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer. Hidrojen peroksit zarlardan kolayca geçip hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücrede fonksiyon bozukluğuna ve hatta hücre ölümüne neden olabilir (144,145).

### 2.3.3.3 Karbonhidratlara Etkileri

Monosakkaritlerin oksidasyonu sonucu hidrojen peroksit gibi peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelirler. Bunlar özellikle diabetes ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Yine koroner arter hastalığı, hipertansiyon, ateroskleroz, psoriasis ve Behçet hastalığı gibi hastalıklarda serbest oksijen radikallerinin arttığı ve antioksidan savunma sisteminin azaldığı gösterilmiştir. Enflamatuvar eklem hastalıklarında sinovial sıvıya geçen lökositler ve ekstrasellüler sıvıya salınan hidrojen peroksit hyalüranoik asidi parçalayarak oksidatif hasara yol açmaktadır. Ayrıca gözün vitreus sıvısında bol miktarda bulunan hyaluronik asidin oksidatif hasarı sonucu katarakt oluşması da radikallerin karbonhidratlar üzerindeki etkisine bir örnektir (146,147).

### 2.3.3.4 Membran Lipitlerine Etkileri

Serbest radikallerin lipidler üzerine etkisi ile lipid peroksidasyonu meydana gelir (148). Lipid peroksidasyonu, membran ve lipoproteinlerin yapısında yer alan poliansatüre yağ asitlerinin oksitleyici ajanların etkisi sonucu meydana gelir (149). Bu peroksidasyon kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerler ve geri dönüşü olmayan membran hasarına yol açar.



Lipid peroksidasyonu sonucunda 4-hidroksinonenal (HNE), malondialdehit (MDA), lipid hidroperoksitleri gibi oldukça toksik ve zararlı yan ürünler ortaya çıkar. Malondialdehit,

oldukça reaktif bir aldehit türevi olup proteinlerin serbest amino grupları, fosfolipidler veya nükleik asitlerle reaksiyona girerek biyolojik moleküllerde yapısal modifikasyonlara neden olur. Membranların yapıları bozular, geçirgenlikleri değişir, iyon transportu ve enzimatik aktiviteler gibi fonksiyonlar etkilenir (151).

#### **2.3.4.Hücrede Serbest Radikal Kaynakları**

Serbest oksijen radikallerini oluşturan kaynaklar endojen ve eksojen olmak üzere ikiye ayrılabilir:

##### **A. Endojen Kaynaklar**

##### **1. Fagositoz**

Polimorfonükleer lökositler ve makrofajlar, fagositoz sırasında bakterileri öldürmek ve nekrotize olmuş dokuları temizlemek için serbest oksijen radikallerini kullanırlar. Bunlar süperoksit anyonu, hidroksil radikali, hidrojen peroksit ve hipokloroz asittir (124,129 140).

Hipokloroz asit süperoksitle indirgenerek hidroksil radikali oluşabilir. Bu mekanizma enfeksiyon hastalıklarında, sistemik inflamatuvar hastalıklarda, adult respiratuvar distres sendromunda, lokal inflamasyonda, normal yara iyileşmesinde ve iskemi-reperfüzyon durumlarında etkilidir. Lökositler gibi B lenfositler ve fibroblastlar da, süperoksit radikali oluşumuna yol açabilirler (153). Fagositoz olayında solunum patlamasından sorumlu olan enzim NADPH oksidazdır. Uygun bir uyarı ile fagosit uyarıldıktan sonra NADPH oksidaz aktifleşir ve indirgenmiş piridin nukleotidlerinden iki elektron alınarak iki molekül oksijene transfer edilir ve böylece iki molekül süperoksit oluşur. Oluşan süperoksit radikali süperoksit dismutaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla bakterisit özellik taşıyan hidrojen peroksite dönüşür ve bu radikal de bazı metal iyonlarının katalizörlüğünde daha toksik olan hidroksil radikalini oluşturur (124, 146, 154).

**Tablo 2:** Fagositlerin ürettiği reaktif oksidan ürünler

<b>Trombositler</b>	<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, OH.</b>
<b>Nötrofiller</b>	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , O <sub>2</sub> , OH, HOCl
<b>Eozinofiller</b>	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , O <sub>2</sub> , OH, HOCl
<b>Makrofajlar</b>	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , O <sub>2</sub> , OH, HOCl, NO

## **2. Mitokondriyal elektron transport sistemi (ETS)**

Fizyolojik olarak serbest oksijen radikallerinin temel kaynağı oksijen metabolizmasıdır. Solunum sırasında alınan oksijenin % 98'i mitokondride suya çevrilmiştir. Kalan % 2 oksijen, mitokondri tarafından kullanılmakta ve bu sırada elektron transport zincirinden sızan elektronlar tarafından indirgenmektedir. Mitokondriyal elektron transport sistemi serbest radikal kaynaklarının en önemli kısmını oluşturmaktadır (146,152).

## **3.Otooksidasyon**

Hücre bileşenleri moleküler oksijen varlığında kimyasal olarak stabil olmayıp metabolik şartlar altında az yada çok kendiliğinden okside olabilirler. Kendiliğinden okside olabilen bu bileşenler; hemoglobin gibi metalloproteinler, hormonlar, tiyoller, doymamış membran lipidleridir.

## **4.Oksidan enzimlerin reaksiyonları**

Aerobik organizmalarda oksijenin katıldığı reaksiyonlarda oksijenin indirgenmesi ile süperoksit anyonu meydana gelir. Bu enzimlerden bazıları; glikolat oksidaz, aldehit oksidaz, ksantin oksidaz, monoamin oksidaz, diamin oksidaz, ürat oksidazdır. Bu enzimler özellikle fagositik hücrelerde, makrofaj, nötrofil, eozinofilde bol miktarda bulunurlar (146,154).

## **5.İskemi-reperfüzyon**

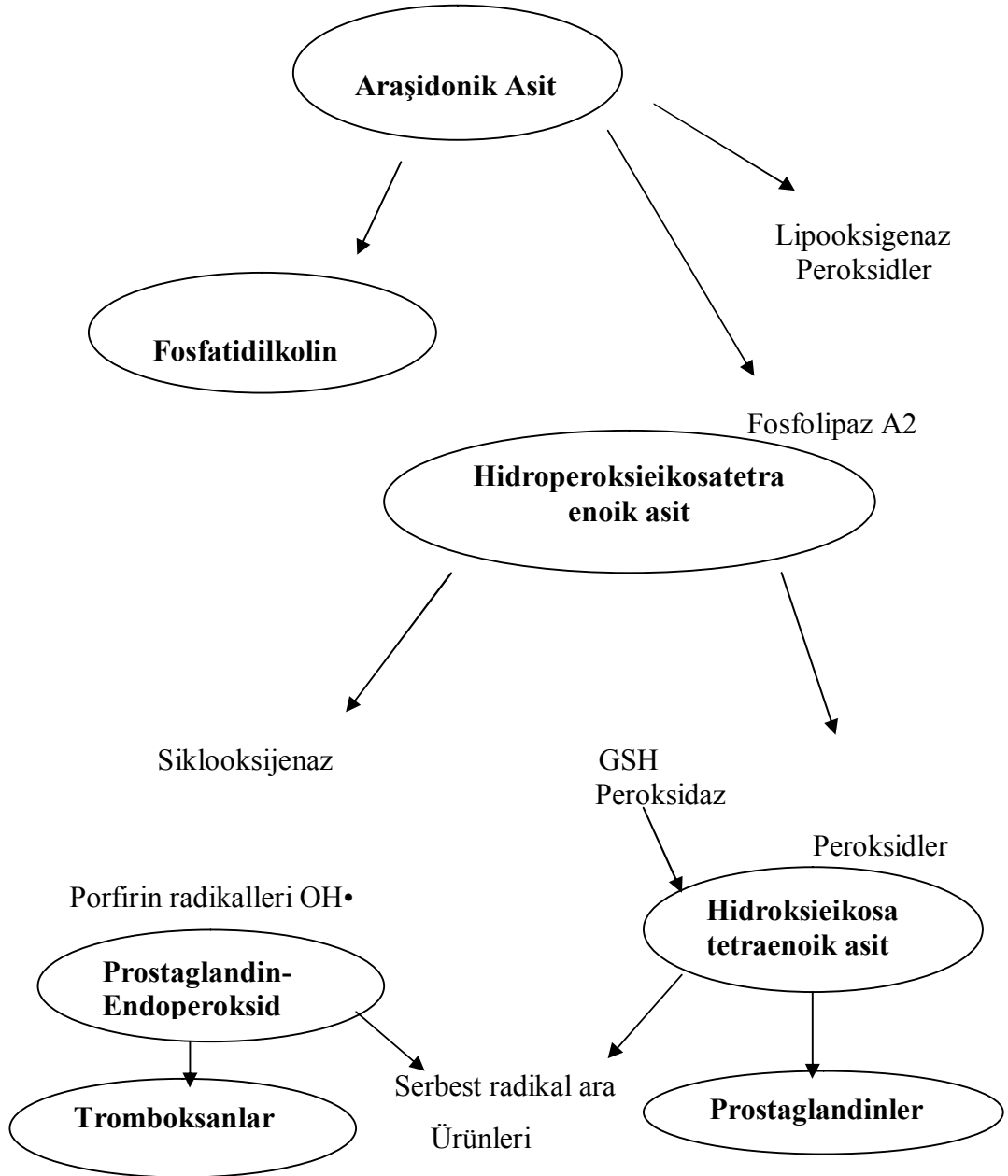
İskemi sonrası reperfüzyon dokularda hasara yol açabilir. Eğer aerobik metabolizma için oksijen desteği yetersiz ise, yüksek enerjili fosfor bileşiklerinden (ATP) oluşan doku enerji depoları boşaltılır ve hipoksantin oluşur. Reoksijenasyonda hipoksantin, ATP restorasyonu için kullanılır. Ancak doku hipoksisi uzun sürerse, reoksijenasyonda ksantin oksidaz aracılığı ile hipoksantin ksantine çevrilir. Bu reaksiyon süperoksit üreten bir süreçtir ve aşağıdaki durumlarda görülebilir (155,156).

- ✓ Bazı damar tıkanması tabloları (miyokard infarktüsü, inme)
- ✓ Mikro sirkülasyon bozukluğu (diyabet)
- ✓ Bütün hipoksi halleri, şok
- ✓ Cerrahi müdahale bölgesindeki kansızlık veya damarların klempenmesi
- ✓ Organ transplantasyonu, inflamasyon

- ✓ Akciğer hastalıkları (sigara kullanımı, amfizem, oksijen toksisitesi, asbestoz)
- ✓ Kanser, yaşlanma

### 6.Prostaglandinler

Prostaglandinler membranların doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu ile oluşur. İnsan hücre membranlarında prostaglandin için en önemli doymamış yağ asidi prekürsörü araşidonik asittir. Araşidonik asidin siklooksijenaz tarafından katalizlenen oksidasyonları ile prostaglandinler oluşurken, lipooksijenaz ile katalizlenen oksidasyon ile lökotrienler oluşmaktadır. Bu reaksiyonlar sırasında serbest radikaller oluşmaktadır (Şekil 5).



Şekil 5: Araşidonik asit metabolizmasında serbest radikallerin sentezi (157)

## **B-Eksojen Kaynaklar**

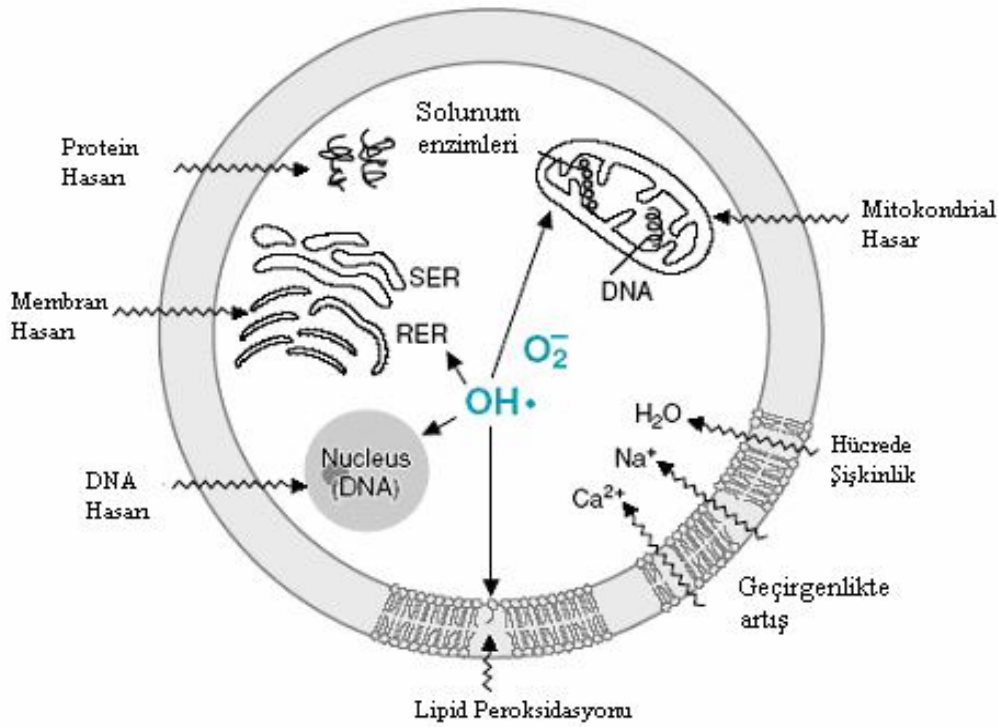
- 1-Hava kirliliği: Havadaki azot dioksit ve kükürt dioksit gazları
- 2-Sigara dumanı: Sigara içenlerde veya dumanına maruz kalanlarda düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'lerin oksidasyona duyarlılığının arttığı buna mukabil antioksidan kapasitenin azaldığı görülmüştür.
- 3-Kimyasal maddeler: Çözücüler, pestisitler, anestezikler, aromatik hidrokarbonlar, asbest
- 4-Antineoplastik ilaçlar: Nitrofurantoin, bleomisin, doksorubisin
- 5-Radyasyon: Radyasyon su molekülünün hemolitik bölünmesine yol açarak hidroksil radikali oluşturmaktadır.
- 6-Glutation tüketen ilaçlar: Asetamino fen, kokain
- 7-Alkol: Alkol hepatotoksik etkisi nedeniyle karaciğerde serbest radikal oluşumunu arttırarak lipid peroksidasyonuna neden olur.
- 8-Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA): Yapılarındaki çift bağlardan dolayı kolayca otooksidasyona uğramaktadırlar. Bundan dolayı çoklu doymamış yağ asitlerini fazla tüketen canlılarda lipit peroksidasyonu artmakta ve antioksidan rezervleri azalmaktadır.
- 9-Stres: Stres sonrası lipit peroksit düzeyleri artar, protein ve DNA hasarı oluşur.
- 10-Yüksek kalorili diyet: Yüksek kalorili gıdaların biyolojik moleküllerde daha fazla oksidatif hasar oluşturduğu gözlenmiştir.
- 11-Sebze ve meyvelerden fakir diyet: Yetersiz sebze ve meyve tüketenlerde lipid peroksidasyonunun yüksek olduğu tespit edilmiştir.
- 12-Aşırı demir ve bakır alınması: Metal iyonları biyolojik sistemlerde serbest radikal ve metal-oksijen kompleksleri üretmek için süperoksit anyonları ve hidrojen peroksit ile reaksiyona girmektedir. Sonuçta oksidatif DNA hasarı oluşmaktadır.
- 13-Yiyeceklerin uygunsuz koşullarda hazırlanması ve saklanması
- 14-Hayvansal proteinlerden zengin beslenme: Yapılan çalışmalarda hayvansal proteinlerin otooksidasyona bitkisel proteinlerden daha az dirençli olduğu görülmüştür
- 15-Yiyeceklerin pişirme yöntemlerindeki hatalar (124).

## **2.4.Antioksidanlar**

Antioksidan savunma; canlı hücrelerde bulunan protein, lipit, karbonhidrat ve DNA gibi oksitlenebilecek maddelerin oksidasyonunun önlenmesi veya geciktirilebilmesidir.

Antioksidanlar ise bu süreçte rol oynayan maddelerdir (152). Nötrofil, makrofaj gibi immün sistem hücrelerinin savunma mekanizması için serbest radikal reaksiyonları gerekli olsa da serbest radikallerin fazla üretimi, hücre ölümü ve doku hasarı ile sonuçlanmaktadır. Dolayısı ile serbest radikallerin tetiklediği oksidatif hasara karşı savunma mekanizmaları harekete geçer. Bunlar önleyici mekanizmalar, tamir mekanizmaları, fiziksel savunmalar ve antioksidan savunmalardır (158).

Organizma içindeki radikaller, geri dönüşümsüz hücre hasarına yol açan birçok tepkimeye neden olurlar (Şekil 6). Süperoksit ve hidroksil radikalleri hücre, mitokondrial, nükleer ve endoplazmik zarlarda lipit peroksidasyonunu başlatırlar. Geçirgenlikteki artış mitokondrial hasara neden olan  $Ca^{2+}$ 'un hücreye akın etmesine neden olur(160).



**Şekil 6:** Radikallerin açtığı hücre hasarı

Hücre ve organ sistemlerini reaktif oksijen türlerine karşı koruyabilmek için organizma karmaşık bir sistem geliştirmiştir. Bu sistem endojen ve eksojen orjinli, etkileşimli ve birlikte çalışan çeşitli bileşenler içerir (161).

Antioksidanlar genel olarak endojen ve eksojen olmak üzere iki grupta incelenir (162).



### 2.4.1. Endojen Antioksidanlar

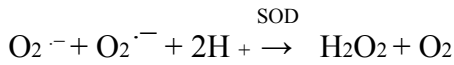
a- Enzimatik Antioksidanlar (mitokondrial sitokrom oksidaz sistemi, SOD, CAT, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon S transferaz, glutatyon redüktaz).

b- Enzimatik Olmayan Antioksidanlar (vitamin E, β karoten, vitamin C, melatonin, sistein, seruloplazmin, transferin, laktoferrin, miyoglobin, albümin, bilirubin ve glutatyon)

#### 2.4.1.1. Enzimatik Antioksidanlar:

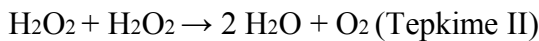
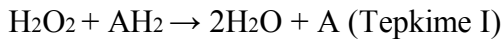
##### 2.4.1.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit genel olarak, zincirleme radikalik tepkimeleri başlatır ve tepkimeler boyunca hidroksil radikali, O<sub>2</sub> ve organik radikallerin oluşumuna neden olur. Radikalik zincir tepkimelerinin başlaması ve tepkimeler boyunca O<sub>2</sub><sup>·-</sup> 'den çok daha reaktif ve toksik etkili radikallerin yapımı SOD tarafından engellenir. Serbest radikallere karşı organizmada ilk savunma SOD enzimiyle gerçekleşir. SOD, CAT ve GSH-Px'den farklı olarak serbest radikali substrat olarak kullanır (162). Süperoksit dismutaz ile katalizlenen tepkimenin ürünü olan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ise CAT ile H<sub>2</sub>O'ya indirgenmektedir (162).



##### 2.4.1.1.2 Katalaz (CAT)

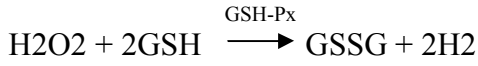
Yapısında 4 hem grubu içeren tetramerik bir enzimdir. Katalaz kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve mukoz membranlarda yüksek miktarda bulunmaktadır. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluşum hızının düşük olduğu durumlarda peroksidatif tepkimeyle (Tepkime I), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda ise katalitik tepkimeyle (Tepkime II) hidrojen peroksiti oksijen ve suya dönüştürerek ortamdaki uzaklaştırır (163).



##### 2.4.1.1.3 Glutatyon peroksidaz (GSH-Px)

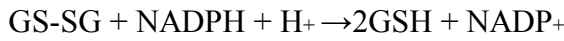
Glutatyon peroksidaz (GSH-Px); hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ve organik peroksidlerin redüksiyonunu sağlayarak membran lipidlerini ve hemoglobini oksidatif hasara karşı korur. Memeli eritrositlerinde GSH-Px enziminin varlığı Mills tarafından 1957'de gösterilmiştir.

Selenyuma (Se) bağımlı ve bağımsız olmak üzere iki farklı yapıda GSH-Px bulunmaktadır. Selenyuma bağımlı GSH-Px, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve organik hidroperoksitlerin glutasyon tarafından indirgenmesini katalize eden peroksidazlardan biridir. Tetramerik 4 Se atomu içeren sitozolik bir enzimdir (164,165).



#### **2.4.1.1.4 Glutasyon Redüktaz (GSH)**

Hidrojen peroksitin indirgenmesi esnasında GSH oksitlenir. Glutasyon peroksidazın fonksiyonunun devamlılığı için okside glutasyon tekrar indirgenmelidir. Reaksiyon GSH redüktaz tarafından katalizlenir. Enzim NADPH bağımlı bir flavoproteindir(166).



#### **2.4.1.1.5 Glutasyon S Transferaz (GST)**

GST, iki protein alt biriminden oluşan bir enzimdir. Organizmaya giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev almaktadır. Lipit hidroperoksitlere karşı bağımsız GSH aktivitesi gösterirler. Ayrıca bilirubin ve bazı kortikosteroidlere endojen bağlanarak bunların hücre içi transportunu sağlarlar. Bazı protein ve makromolekülleri alkilleyici ajanların etkisinden korurlar. Tüm bunlar kanserojenik ve mutajenik etkili zararlı kimyasalların hücre içi detoksifikasyonunda GST'ların rollerinin olduğunu göstermektedir(167).

#### **2.4.1.2.Enzimatik Olmayan Antioksidanlar**

##### **2.4.1.2.1 Askorbik Asit (Vitamin C)**

Askorbik asit insan plazmasında ve hücre zarında bulunan, zarı geçebilen majör antioksidanlardan biridir. Suda çözünebilir düşük moleküler ağırlıklı bu antioksidan kollojen sentezi, demir absorpsiyonu ve hücrelerin redoks durumunun korunmasında gereklidir. Tokoferoller, peroksidler ve süperoksit gibi reaktif oksijen türlerini redükler. Askorbik asitin antioksidan olarak esas görevi lipit hidroperoksitlerin oluşumunu engellemektir. Bu da aterosklerotik plak oluşumunu engellemede önemli rol üstlendiğini gösterir (168).

#### **2.4.1.2.2. $\beta$ -Karoten (Vitamin A ön maddesi)**

$\beta$ -karoten yağda çözünen bir antioksidan olarak serbest radikaller biyolojik hedeflerle etkileşime girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak da etki ederek peroksit radikalleri oluşumunu önler (169, 170).

#### **2.4.1.2.3. E Vitamini ( $\alpha$ -Tokoferol)**

$\alpha$  -Tokoferol, yağda çözünen zincir kırıcı bir antioksidan vitamindir. En önemli görevi membran lipitlerindeki yağ asitlerini serbest oksijen radikallerinin ataklarına karşı korumaktır. Tokoferolün antioksidan etkisi, yüksek oksijen konsantrasyonlarında mümkündür. Bundan dolayı en yüksek oksijen konsantrasyonuna maruz kalan eritrosit ve solunum sistemi membranlarında etkileri daha belirgindir(129).

#### **2.4.1.2.4. Polifenoller**

Fenoller, aromatik halkaya bağlı OH grubu içeren etkili antioksidanlardır(171).

#### **2.4.1.2.5. Transferin ve Laktoferrin**

Demiri bağlayarak lipid peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonlarına katılımını durdurur veya yavaşlatır(171).

#### **2.4.1.2.6. Seruloplazmin**

Demir ve bakır bağımlı lipid peroksidasyonu inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte süperoksit radikali ile reaksiyona da girer (171).

#### **2.4.1.2.7. Albümin**

Albümin kuvvetli şekilde bakır ve zayıf olarak da demiri bağlar. Albümin yüzeyinde oluşacak olan OH- radikali albümin tarafından temizlenir. Aynı zamanda myeloperoksidaz türevi bir oksidan olan HOCl'yi hızlı bir şekilde temizler(171).

#### **2.4.1.2.8.Ürik Asit**

Kuvvetli olarak demir ve bakır bağlama yeteneği, antioksidatif rolünün önemli bir parçasıdır. Lipid peroksidasyonunu inhibe etme ve radikalleri temizleme görevine sahiptir(171).

#### **2.4.1.2.9.Bilirubin**

Yağ asitlerini peroksidasyona karşı koruma görevine sahiptir(171).

#### **2.4.1.2.10.Glutatyon (GSH)**

Sistein içeren bir tripeptit yapısında olup, in vivo sentezlenebilen ve ince bağırsaktan emilebilen endojen ve eksojen bir antioksidandır. Peroksidazlar için substrat görevi görebilen GSH, antioksidan etkili C ve E vitaminleri üzerinde de orta düzeyde koruyucu etkiye sahiptir (172).

#### **2.4.2. Eksojen Antioksidanlar (162)**

- Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopurinol, oksipurinol)
- NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezipler)
- Kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, nifedipin)
- Besinlerdeki doğal antioksidanlar. A, C, E vitamini ve  $\beta$  karoten
- Nötrofil adezyon inhibitörleri
- Asetil sistein, mannitol
- Non-steroid antiinflatuar ilaçlar (ibuprofen)
- Demir tutucuları (desferroksamin, EDTA)
- Rekombinant SOD (r-SOD)
- Melatonin

#### **2.4.3. Antioksidan Savunma Sistemleri**

Organizmada normal metabolik fonksiyonlar sırasında az miktarda serbest radikal üreten bazı kimyasal bileşikler vardır. Bunlara prooksidan, bu molekülleri ortadan kaldıran, baskılayan ya da ters etki gösteren moleküllere ise antioksidan adı verilir. Normal hücre içinde antioksidanlarla prooksidanlar arasında denge vardır. İskemi ya da travma gibi

patolojik durumlarda serbest radikal üretimi artar. Antioksidan savunma sistemleri yetersiz kalır. Oksidanların zararlı etkileri görülür (134,173).

Antioksidan savunma sistemleri etkilerini 4 şekilde gösterir (174).

- a) Toplayıcı etki: Serbest oksijen radikallerini daha zayıf bir moleküle çevirme ya da tutma etkisi.
- b) Tamir edici etki: Bu etki ile okside proteinler proteolitik enzimler tarafından, membran lipidleri ise lipazlar, acil transferazlar ve peroksidazlar tarafından ortadan kaldırılırlar.
- c) Bastırıcı etki: Serbest oksijen radikallerine bir hidrojen iyonu vererek inaktif hale getirme veya etkisini azaltma.
- d) Zincir kırıcı etki: Serbest oksijen radikallerini başlatarak reaksiyon zincirini kırarlar.

#### **2.4.4 Total Antioksidan Status/Seviye (TAS)**

Total antioksidan kapasite (TAK)'yi gösterir. Normal koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı gelişen oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde, kan çok önemli rol oynamaktadır. Kan, antioksidanların bütün vücuda taşınmasını ve dağıtılmasını sağlar (175).

TAK'ye en büyük katkı plazmada bulunan antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada serbest demiri toplayan transferrin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında serbest radikalleri kapan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Albümin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan durumun % 85'inden fazlasını oluşturur. Bu fark kanda bilirubin, flavinoidler, , indirgenmiş glutatyon (GSH) alfa-tokoferol ve beta-karoten gibi antioksidan durumun komponentlerine nazaran albumin, ürik asit ve askorbik asitin seviyelerinin fazla olmasına bağlıdır.

Antioksidanlar plazmada etkileşim içindedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme örnek olarak; glutatyonun askorbatı, askorbatın da tokoferolü yeniden aktifleştirmesini sağlaması verilebilir. Total antioksidan durumun ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır (176,177).

## 2.5. Paraoksanaz/ Arilesteraz (PON1)

Paraoksanaz-1 (PON1), 354 aminoasitli glikoprotein yapısında ve üç aktiviteli bir enzimdir. Bunlar paraoksanaz, arilesteraz ve diazoksanazdır (178). İnsan serum PON1 enzimi HDL ile ilişkili, antioksidan fonksiyona sahip olduğu kabul edilen bir enzimdir. Deneysel çalışmalarda PON1 enziminin HDL-kolesterol'un apo-A1 ve apo-J (Clustrein) proteinleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (179,180). PON1'i kodlayan gen, 7. kromozomun q 21-22 bölgesine yerleşmiştir. Paraoksanaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç üyesi vardır. PON2 ve PON3 105. pozisyonda lizin rezidüsü bulunmadığından paraoksonu hidroliz edemez ve plazmada bulunmazlar (181).

Paraoksanaz ve arilesteraz her ne kadar iki ayrı enzim olarak algılanırsa da, yapılan çalışmalar ve araştırmalar göstermiştir ki insan serumunda tek gen ürünü olan paraoksanaz enzimi hem arilesteraz, hem de paraoksanaz aktivitesine sahiptir (182). PON1'de 2 aminoasit polimorfizmi vardır. PON1 promotor bölgesinde bu polimorfizmlerden başka bilinen beş tane daha polimorfizm bulunur. Populasyonlardaki polimorfik dağılım bireyler arasında farklılığa neden olur. Polimorfizm arilesteraz aktivitesini etkilemez, arilesteraz aktivitesi PON1 aktivitesindeki değişikliklerden bağımsız, esas olarak protein konsantrasyonunun göstergesi olarak kabul edilebilir. Yani PON1 aktivite polimorfizmi göstermeyen arilesteraz aktivitesine de sahiptir (183).

Serum PON1 enziminin, aromatik karboksilik asid esterleri ve paraokson, diazookson, sarin, soman gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (184,185). Ayrıca PON1'in, LDL-kolesterol (LDL-K)'ü bakır (Cu) iyonu ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan koruyarak antioksidan fonksiyonunu yerine getirdiği düşünülmektedir (180,184). En belirgin etkisini, ileri düzeyde değişikliğe uğramış LDL-K'deki kolesteril linoleat hidroperoksitleri hidroliz ederek gösterir. Ateroskleroz gelişiminde, oksidatif stres altında oluşan hidrojen peroksiti %25 oranında hidroliz eder. Bu özellik PON1'in peroksidaz aktivitesine sahip olduğunu göstermektedir (186).PON1 enzim aktivitesinin miyokard enfarktüsü, diyabet ve kronik renal bozukluk ailesel hiperkolesterolemi de azaldığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir (184,187,188,189).

İnsan serum PON1 enzimi; karaciğerde sentezlenen, arildialkilfosfataz olarak da adlandırılan, kalsiyum (Ca) bağımlı ve 43-45 kDa molekül ağırlıklı bir ester hidrolazdır (181,186). Ca, enzimin hem aktivitesi hem de stabilitesi için gerekmektedir ve katalitik mekanizmada da rol oynamaktadır. Aktif bölgeden dietil-fosfatın uzaklaştırılması bu bölgenin

uygun konformasyonel yapı kazanmasını sağlar (171,189). PON1'in yapısında bulunan Nterminal hidrofobik sinyal peptidi, HDL ile etkileşim için gerekmektedir. PON1 enzimi Nterminal hidrofobik sinyal peptidi aracılığı ile fosfolipitlere ve lipoproteinlere bağlanır (191,192).

PON1 enzimi, karaciğer, ince bağırsak, böbrek başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunur (191). Serum PON1 aktivitesi, beslenme, akut faz proteinleri, gebelik, hormonlar, sigara kullanımı, simvastatin tedavisi ve apo A1 metabolizmasını etkileyen durumlardan etkilenmektedir (188,189). Ayrıca yapılan bir başka çalışmada ise, yaş ile PON1 enzim aktivitesi arasındaki ilişki incelenmiş ve PON1 enzim aktivitesinin yaşın artışıyla ilişkili olarak azaldığına dikkat çekilmiştir (193). PON1 enzim aktivitesi, genellikle paraoksonun substrat olarak kullanıldığı yöntemler ile ölçülür. Enzimin aktivitesi genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir (189,194).

Serum PON1 enzimi, paraoksondaki organofosfat ester bağının hidrolizinden sorumlu olan esterazdır (195). HDL, LDL'yi oksidasyondan koruyabilme yeteneğine sahiptir. Çeşitli mekanizmalar bu koruyucu rolün açıklanmasında önem kazanmaktadır. HDL ile ilişkili enzimlerin (PON1, Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz [PAF-AH]) oksidatif modifikasyonlara karşı lipoproteinleri koruduğuna inanılmaktadır (181,185,188). HDL kolesterol yapısında bulunan PON1 enzimi, minimal modifiye LDL'deki aktif lipidleri yıkar ve böylece arter duvarında yer alan hücrelerde enflamatuvar cevap oluşumuna karşı koruyucu etki gösterebilir (196).

PON1, okside LDL'deki kolesterol linoleat hidroperoksitleri ve spesifik okside fosfolipidleri hidroliz eder. Oksidatif stres altında sadece lipoproteinler değil hücrenin yapısındaki lipidler de lipit peroksidasyonuna uğramaktadır. PON1 lipit peroksitlerinin aterojenik etkilerini nötralize eder, hücre membranlarını koruyucu etki gösterir (184).

Bazı çalışmalarda LDL oksidasyonu esnasında PON1'in inaktive olduğuna ilişkin görüşler desteklenmiştir (185, 186). PON1, HDL'yi oksidasyondan koruyarak HDL kolesterol'ün ters kolesterol taşıma fonksiyonunun devamını sağlar. Bu durum makrofajlarda kolesterol birikimini engelleyerek köpük hücre oluşumunu ve ateroskleroz gelişimi yavaşlatmaktadır (195,197).

## 2.6.Eritrosit İndeksi

### 2.6.1.Eritrositler (RBC)

Dolaşım sisteminde belirli bir süre kalan hücelere kan hüceleri adı verilmektedir. Eritrositler, içerdikleri hemoglobine O<sub>2</sub> bağlayarak taşıyan kırmızı renkli kan hüceleri'dirler. İnsan eritrositleri, çekirdeksiz ve bikonkav disk şeklindedirler; çapları 6-9 µ, kalınlıkları merkezde 1 µ ve kenarlarda 2-2,5 µ kadardır. Eritrositler erişkinlerin kemik iliğinde yapılırlar; toplam vücut ağırlığının %3-6 kadarını oluşturan kemik iliğinin yaklaşık yarısı eritrosit yapımında görev yapan eritropoietik hücelerdir. Eritropoietik hücelere ve dolaşımında bulunan eritrositlerin tümüne eritron adı verilir. İleri derecede özelleşmiş hücelere olan eritrositlerin %34 kadarı hemoglobin çözeltisidir. Eritrositlerde nükleus ve mitokondri, ribozom, lizozom, endoplazmik retikulum, golgi aygıtı gibi subzellüler organeller bulunmaz(198).

Eritrosit membranı, 6 nm kalınlığındadır; %49 protein, %44 lipid, %7 karbonhidrat içerir. Eritrosit membranındaki lipidler, diğer memeli plazma hücelerinde olduğu gibi, hücre etrafında dayanıklı bir yapı oluşturmak üzere iki tabakalı bir yapı meydana getirmektedirler. İnsan eritrosit membran lipidlerinin %25'ini kolesterol, %60'ını fosfoglisericid, %5-10'unu glikolipid, geri kalanını kolesterol esterleri, serbest yağ asitleri, sülfatidler, triaçilgliseroller oluşturur. Fosfatidil kolinin 2/3'ü ve sfingomiyelinin %80-85'i membranın dış yüzeyinde yer alır; fosfatidil serin ve fosfatidil etanolaminin %80-90'ı membranın iç yüzeyinde yer alır; kolesterol ve glikolipidler membranın dış yüzeyinde bulunurlar(198).

Eritrosit membranında iki tür protein bulunmaktadır. İntegral proteinler adı verilen proteinler, lipid tabakalarına sıkıca bağlanmışlardır; ekstrinsik proteinler adı verilen proteinler ise integral proteinlere kovalent olmayan bağlar ile bağlanan periferik proteinlerdir. Eritrosit membran proteinlerinden band 3 ve glikoforin, integral proteinlerdir; spektrin, band 4, aktin, ankrin ise periferik veya ekstrinsik proteinlerdir. İntegral proteinlerin polipeptit zincirleri, membranın her iki tarafında da görülür; bunların fonksiyonlarının O<sub>2</sub> ve CO<sub>2</sub> taşınmasıyla ve Cl<sup>-</sup> iyonlarının diffüzyonuyla ilişkili olduğu sanılmaktadır(198).

Eritrosit membranı, Cl<sup>-</sup> ve HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> gibi anyonlara geçirgendir; fakat Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> gibi katyonlara geçirgen değildir. Eritrositlerde K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> katyonları ile Cl<sup>-</sup> ve HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> anyonları bulunur; en önemli katyon, K<sup>+</sup>'dur. Eritrosit membranında hücre içi ile hücre dışı arasında iyon dengesini sağlayan pompa sistemleri bulunur; bu pompa sistemleri, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPaz ve Ca<sup>2+</sup>ATPaz gibi enzimlerin etkisiyle çalışırlar. Eritrositlerde karbonik



anhidraz, kolinesteraz, katalaz, peptidaz, anaerobik glikoliz yolu ve pentoz fosfat yolu enzimleri bulunur(191). Dolaşımdaki glutatyonun tamamı eritrositlerde bulunur. ADP, ATP ve NADP+, eritrositlerin önemli yapı taşlarıdır; inorganik fosfor ve 2,3-difosfogliserat da eritrositlerde önemli fosfor bileşikleridirler. Eritrositlerin içindeki osmotik basınç, plazmadaki gibi %0,9'luk NaCl çözeltisinin osmotik basıncına eşittir ve bu durum izotonik olarak ifade edilir. Eritrositler hipertonic bir ortamda bulunurlarsa büzülerek küçülürler; hipotonik bir ortamda bulunurlarsa su alarak şişerler ve sonunda membranlarının bütünlüklerinin bozulmasıyla içerdikleri hemoglobin dış ortama dağılır ki bu durum hemoliz olarak tanımlanır. Eter, kloroform, safra tuzları, deterjanlar, yılan zehiri gibi bazı biyolojik toksinler, donma ve UV ışınları hemolize neden olurlar; patolojik durumlarda vücutta meydana gelen hemolizden sonra hemoglobinüri görülebilir(198).

Eritrosit indeksleri hemoglobin, hematokrit ve eritrosit sayıları tayin edildikten sonra hesaplanır (MCV, MCH ve MCHC).(157,199,200)

-Ortalama eritrosit volümü (MCV), OEHB)

-Ortalama eritrosit hemoglobini (MCH)

-Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC, OEHBK) önemli üç indekstir.

### 2.6.2.Ortalama eritrosit volümü (MCV)

$$\text{MCV} = \frac{\text{Hematokrit değeri} \times 10}{\text{Eritrosit sayısı ( mm}^3 \text{ te milyon)}} = \dots\dots \mu^3$$

$$\text{MCV} = \frac{\text{Hematokrit değeri} \times 100}{\text{mm}^3 \text{ te milyon olarak erirosit sayısının ilk iki rakamı}} = \dots\dots \mu^3$$

Ortalama eritrosit volümü (MCV) < 80  $\mu^3$  ise eritrositler normalden küçük (mikrosit), > 94  $\mu^3$  ise eritrositler normalden büyük (makrosit), 80-94  $\mu^3$  ise eritrosit hacmi normal (normosit) demektir(157,199,200).

Ortalama eritrosit volümü (MCV) değerine göre hastadaki anemi, mikrositer, makrositer veya normositer olarak tanımlanır.

### 2.6.3.Ortalama eritrosit hemoglobini (MCH, OEHb)

$$\text{MCH (OEHb)} = \frac{100 \times \% \text{ g Hg}}{\text{mm}^3 \text{ te milyon olarak erirosit sayısının ilk iki rakamı}} = \dots\dots \text{ pg}$$

(157,199,200)

Ortalama eritrosit hemoglobini (MCH, OEHb), < 28 pg ise hipokromi düşünülür, bu durumda genellikle mikrositoz olağandır (mikrositer hipokromi).

28-32 pg arasında normokromi vardır. > 32 pg ise eritrositlerde demir miktarının normalden fazla olduğu anlaşılır. Bu durumda genellikle makrositoz vardır. Pernisiyöz anemi ve makrositer gebelik anemisi gibi megalositer anemilerde, protein eksikliği anemisinde, folik asit antagonistleri ile tedavi durumlarında, sferositoz durumlarında MCH artar(157,199,200).

### 2.6.4.Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC, OEHbK)

$$\text{MCHC} = \frac{100 \times \% \text{ g Hb}}{\text{Hct}} = \dots\dots\% \text{ g (157,199,200)}$$

Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC, OEHbK) normal değeri %32-38 gr arasındadır (normokromi). < %32 gr ise hipokromi düşünülür(157,199,200).

Genellikle % 38 gr'dan yüksek değerlere rastlanmaz, yani hiperkromi yoktur. Çünkü hemoglobin miktarı arttıkça hücre hacmi de büyür ve dolayısıyla hematokrit değeri de büyür ve oran bozulmaz. Ancak ileri derecede sferositoz olan durumlarda OEHbC normal değeri aşabilir. Şiddetli ishal, durdurulamayan kusmalar gibi uzun süren dehidratasyon hallerinde MCHC artar. Demir eksikliği anemilerinde, kanama anemilerinde, gebelik hidremisinde, su zehirlenmesinde MCHC azalır(157,199,200).

### 2.6.5. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW)

Kırmızı küre dağılım genişliği dolaşımdaki eritrositlerin boyutlarındaki varyasyon derecesini gösteren hematolojik bir ölçüttür. RDW hesaplaması kırmızı kan hücresinin hacminin standart sapmasının MCV (ortalama korpüsküler hacim)'ye bölünerek 100 ile çarpılması ile hemositometreler tarafından otomatik olarak yüzde cinsinden hesaplanır. RDW'nin referans aralığı %11.8-14.3 arasında değişir(201).

RDW'nin normal aralıklarda olması dolaşımdaki kırmızı hücre popülasyonunun boyutlarında anlamlı farklılık olmadığını gösterir. Ancak bu değer normal olması eritrositleri ilgilendiren bir hastalığın olmadığı anlamına gelmez. Örneğin aplastik anemide hücreler anormal olsa dahi hücre boyutları arasında anlamlı farklılık olmadığı için RDW değerleri normal düzeylerde çıkmaktadır. Buna ilaveten pernisiyöz aneminin başlangıç döneminde yüksek olan RDW düzeyleri, ilerleyen safhalarda tüm hücrelerin MCV'sinin yükselmesiyle normal düzeye geriler(201).

RDW yüksekliğine neden olan nutrisyonel eksiklikler demir, B12 ve folik asit eksiklikleridir. RDW düzeyi hematolojik hastalıklarda tanıya yardımcı olabilir. Örneğin dolaşımdaki anizositozun göstergesi olan artmış RDW, demir eksikliği anemisi ile talasemi ayırıcı tanısında kullanılabilir. Her iki hastalıktada düşük MCV düzeyleri izlenirken RDW düzeyleri talasemide normal aralıkta iken, demir eksikliği anemisinde yükselmiştir. Ancak genellikle herhangi bir hastalığa spesifik değildir. Hastalarda RDW yüksekliğinin diğer nedenleri arasında hemoglobinopatiler, hemoliz gibi nedenlerle artmış hücre destrüksiyonu ve kan transfüzyonu vardır(201).

## **2.7.Trombosit İndeksi**

### **2.7.1.Trombositler (PLT)**

Trombositler, 2-3µm çaplı oval şekle ve 6-8 femtolitre ortalama hacme sahip kan hücreleridir. Periferik kanda sayıları 150-400 bin/mm<sup>3</sup>'tür(204). Kemik iliğinde bulunan megakaryositlerin sitoplazmalarının küçük fragmanlara ayrılması ile oluşurlar (202). Megakaryositler üç aşamadan geçerler; proliferen olabilen progenitor hücreler, immatür megakaryositler ve postmitotik hücreler. Bu kompleks gelişimsel hiyerarşi, çok çeşitli hematopoetik büyüme faktörleri (çeşitli koloni stimule edici faktörler, interlokinler ve trombopoetin) tarafından uyarılır (201).

1 mm<sup>3</sup> kanda 20.000-30.000 trombosit değeri kanama eğiliminin sınırları olarak kabul edilir. Fakat 5.000-10.000/mm<sup>3</sup> gibi değerlerde bile kanama olmayabilir; 100.000/mm<sup>3</sup> değerlerinde kanama olabilir(157,199,200).

Kanda trombosit sayısının normal değerlerin alt sınırından az olması trombositopeni olarak tanımlanır. Septisemi, tifo gibi enfeksiyonlar, X-ışını gibi fizik ajanlara maruz kalma, kan hastalıklarında görülür. Esansiyel trombositopeni de tanımlanmıştır. (157,199,200)

Kanda trombosit sayısının normal değerlerin üst sınırından fazla olması trombositoz olarak tanımlanır. Özellikle femur boynu kırığı gibi kemik kırıklarında, cerrahi girişimlerden sonra 7. ve 20. günler arasında akut trombositoz; miyeloproliferatif hastalıklarda, Hodgkin hastalığında kronik trombositoz görülür(157,199,200).

Elektron mikroskopik incelemelerde, trombositlerin, üç ana yapısal bölge içerdiği gözlenmektedir:

1) Sol-jel bölgesi (Hyalomer)

2) Periferik bölge,

3) Organel bölgesi (Granulomer)

1) Sol-jel bölgesi (Hyalomer): Bu bölgede mikrotübüller, mikrofilamanlar, yoğun tübüler sistem bulunur. Mikrotübul ve mikrofilamanların yer aldığı fibröz elemanlardan oluşan, organelden fakir, ancak bir iki granül içeren sol-jel bölgesi, hyaloplazma adını da alır(204,205,206). Burada trombositlerin iki kanal sistemi gözlenir. Membran-bağlı kanallar sisteminin megakaryositin DMS (Demarkation membrane system)den türemesi olasıdır ve doğrudan veya kanalikuler membran sistemi ile yüzeye açılır. Bu kanallara madde alınması enerji gerektirir. Yoğun kanal sistemi ise kalsiyum depolanmasında rol oynar(204).

2) Periferik bölge: Bu bölge, dış kabuk, unit membran ve submembran alanı kapsar. Hücrede uyarana yanıt oluşturmak için gerekli kimyasal etkileşimler ve hücre-hücre adezyonu için uygun ortamı oluşturur (207,208). Membran proteinlerinin sınıflandırılması poliakrilamid jel sisteminde membran proteinlerinin elektroforetik mobilitelerine dayandırılmıştır. Daha yüksek molekül ağırlıklı proteinler daha ağır hareket ederler ve bu özelliğe göre trombosit membran proteinleri glikoprotein (GP) I, II, III olarak ayrılırlar. Örneğin, GPIb çok yüksek molekül ağırlığa sahiptir. Jel sistemi daha ayırıcı hale geldiğinde GPI pozisyonunda birçok protein farkedilmiştir ve GPIa, GPIb ve GPIc şeklinde tanımlanmıştır. Membran proteinlerinin çoğu non-kovalent kompleksler olarak trombosit yüzeyinde bulunur. Bu nedenle GPIb-IX, GPIc-IIa ve GPIIb-IIIa tek membran proteini olarak gözlenir(207,209).

3) Organel bölgesi: Tüm trombosit organelleri megakaryositlerdeki ana yapılarını korurlar. Bunlar arasında en çok  $\alpha$ -granüller vardır. Trombosit  $\alpha$ - granülleri megakaryositlerdekinden daha büyük olabilir. P-Selektin (PADGEM, GMP-140, CD62) ve GP IIB/IIIa hemen hemen özel olarak granül membranı üzerinde lokalizedir(204). Birkaç elektron opak granül bulunur ve bunlar yoğun cisimcikler olarak isimlendirilir. Adenin nükleotid, serotonin, fosfat, kalsiyum iyonu içerir ve hücrenin nonmetabolik havuzunu oluşturur. Granül içerikleri

trombosit aktivasyonu sırasında salınırlar. Diğer hücrelerdeki gibi, glikojen partikülleri ve mitokondriler trombosit metabolik aktivitesine hizmet eder. Küçük veziküller lizozomal yapılardır (204).

Dolaşımın normal koşullarında trombositler birbirlerini ve diğer hücreleri etkilemeden kan damarları içinde dolaşırlar. Damar duvarı hasarına cevap olarak trombositlerin adeziv reaksiyonu başlar. Trombositler uygun uyarılarla karşılaştıklarında da nonadeziv durumdan adeziv duruma hızlıca geçerler. Damar endoteli tabakasının hasarlanması ile çeşitli adeziv proteinleri içeren endotel altı matriks, çeşitli maddeler ve hücrelerle temas eder. Bu proteinler ilk olarak trombositlerin endotel altı matrikse tutunmasını destekler. Tutunma, trombosit hücre yüzeyi ve matriks arasındaki çoğul ve sıkı ilişkinin oluşmasına ve reaksiyonun yayılmasına yol açar. Bu adeziv reaksiyonlarla birlikte trombositler mikroçevrede granül sekresyonunu tetikleyen agonistlerle karşılaşır. Sekretuar yanıtın tetiklenmesi trombositlerde depolanmış granül içeriklerinin salınımla sonuçlanır. Granüllerin içerdiği maddeler dolaşımdaki trombositleri uyarıp yeni adeziv özellik kazanmasına ve agregasyona yol açar. Trombosit agregasyonu boyunca, diğer hücrelerde uyarılırlar. Yaralanmış damar duvarında etkili tıkaç oluşturulur ve kan kaybı önlenir(210,211)

Trombositlerin; adezyon, yayılma, sekresyon ve agregasyon şeklindeki seri yanıtları trombositlerin hemostatik fonksiyonları için temeldir. Bununla birlikte, aynı olayların aterosklerotik plak ve zedelenmiş endotel hücrelerinde oluşması trombositten zengin trombüsün oluşumuyla sonuçlanabilir(210).

Trombosit indeksinde kullanılan parametreler aşağıda belirtilmiştir. Bunlar;

- MPV (Ortalama Trombosit Hacmi)
- PLT (Plateletler)
- PCT (Plateletcrit)
- PDW (Trombosit Dağılım Genişliği) parametreleri ölçülür.

### **2.7.2.Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)**

Ortalama trombosit hacmi (MPV) kanda trombositlerin ortalama boyutlarının otomatik olarak ölçümüyle hesaplanan değerdir. MPV trombosit fonksiyonun bir belirtecidir. Trombosit bağımlı hemostatik fonksiyonun belirteci trombosit kitesidir. Trombosit kitlesi, trombosit sayısı ile MPV'e bağlıdır. Aralarındaki ilişki; Trombosit Kitlesi = Trombosit sayısı x MPV (Ortalama Platelet Hacmi) olarak tanımlanabilir. Dolayısı ile trombosit sayımı ile

trombosit hacmi ters orantılı değişkenlerdir. Anti-trombosit serum verilerek trombositopeni oluşturulmuş tavşanlarda, MPV değerlerinde artış olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada idiopatik trombositopenik purpuralı hastaların MPV değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (212).

MPV'nin normal değeri 6,9-10,8 fL olarak tesbit edilmiştir. Genç erişkinlerde ve çocuklarda değer daha yüksektir. Trombosit parametreleri kadın ve erkeklerde sabit olup, kadınlarda menstrüel siklusedan etkilenmez. MPV ölçüm değeri; trombosit sayısı, kullanılan antikoagulan çeşidi, venöz kan alımı ile ölçüm arasında geçen zaman ve ölçüm metodu gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir Trombosit volüm ölçümü için elektiriksel impedans (Coulter Hematoloji Analizörü) ve optik dansitometrik ölçüm yöntemleri (Technicon) kullanılmaktadır (201).

### **2.7.3. Trombosit Dağılım Genişliği (PDW)**

Trombosit dağılım genişliği, kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) ölçümünün trombositlerdeki analogudur. Yüksek PDW değeri artmış trombosit hacim heterojenitesinin göstergesi iken, düşük PDW değeri homojen trombosit popülasyonunun bir göstergesidir. Normalde PDW ve MPV arasında doğru orantılı ve lineer bir ilişki mevcuttur. MPV değeri arttıkça PDW de artış gösterir. Anormal trombopoez varlığında trombosit heterojenitesinde artar, PDW değeri de artış gösterir (201).

### **2.7.4. Plateletcrit (PCT)**

Kan sayım cihazlarında PCT kısaltmasıyla gösterilen plateletcrit kandaki toplam trombositlerin kana oranıdır.  $PCT = \text{Trombosit sayısı} \times \text{MPV}$  formülü ile hesaplanır. Referans değerleri ortalama %0,1-0,3 arasında değişmektedir (201).

18097 hastanın katıldığı toplum kökenli bir kohort çalışmasında trombosit sayısı, MPV, PCT değerleri ile lökosit sayısı arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuş(204). Ancak PDW ile lökosit sayısı arasında negatif korelasyon tespit edilmiş. Trombosit sayısı ve PCT değerleri aynı zamanda CRP ile pozitif ilişkili bulunmuş. Bu çalışmadaki parametreler arasındaki ilişkinin trombosit parametrelerindeki değişimlerin inflamasyonun belirteci olarak kullanılabileceğinin bir göstergesi olduğu savunulmuş. Başka bir çalışmada da trombositlerin ve trombosit aktivitesini gösteren parametrelerin inflamasyon şiddeti ile ilişkili ipuçları verebileceğinden bahsedilmektedir (213).

### 3.GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması

Bu çalışmada Mardin Devlet Hastanesi Fizik tedavi ve rehabilitasyon polikliniği ile Beyin cerrahi polikliniğine başvurup Servikal Disk Herni tanısı konan hastaların kanları çalışıldı. Bu çalışmaya Harran Üniversitesi etik kurulundan onay ve hastalardan bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra başlandı. Rutin tetkikleri istenen servikal disk herni tanılı hastalardan alınan kanlar kullanıldı. Bu kanlar içerisine heparin konulan kuru tüplere aktarılarak 3000 rpm'de 10 dk. Santrifüj edildikten sonra plazmaları alınarak ependorf tüplerine alındı ve -80° C de saklandı. Hasta grubu olarak Servikal disk herni tanısı konulan 20 yaş üstü herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan yetişkin kişiler alındı. Bu hastaların hepsinden aydınlatılmış onam alınmıştır. Kontrol grubu olarak ise 20 yaş üstü sağlıklı gönüllü bireyler dâhil edildi. Bu çalışmaya dâhil edilmeyen hasta grubu ise aşağıdaki gibidir.

- ✓ 20 yaştan küçük bireyler, kanda alkol tespit edilen veya alkol alım hikâyesi olan,
- ✓ Son bir ay içinde geçirilmiş aktif somatik ya da psikiyatrik hastalık hikâyesi olan,
- ✓ Halen geçirilmekte olan aktif somatik ya da psikiyatrik hastalık hikâyesi olan,
- ✓ Son 7 gün içinde herhangi bir nedenle ilaç kullanma hikâyesi olan,
- ✓ Uyuşturucu, uyuşturucu ilaç kullanım öyküsü veya bağımlılığı olan,
- ✓ Alkol ve diğer nöro-depresör ilaç almış olanlar, intihar amaçlı yüksekte atlayarak multitravma geçiren,
- ✓ Gebe olduğu kesin olan veya gebelik şüphesi olan bayanlar çalışma kapsamı dışında tutulmuştur.

Hasta ve kontrol grubunun eritrosit ve trombosit indekslerinin değerlendirilmesi içinde tam kan sonuçları alındı. Toplamda 42 hasta ve 41 kontrol grubu olmak üzere 83 kişi çalışmaya dâhil edilmiştir. Hasta grubunun yaş ortalaması  $41 \pm 9,8$  kontrol grubunun ise  $39 \pm 10$  olarak bulunmuştur.

### **3.2.Kullanılan Araç Gereçler**

Bu çalışmada Harran Üniversitesi Biyokimya laboratuvarında bulunan Otoanalizör (Abbott Aeroset), Vorteks (DCA-VF-2), Otomatik pipetler (Gilson), Visible spektrofotometre (Jenway 6800 UV/VIS), Hassas terazi (Sartorius), Su banyosu (Nüve BM 402), pH metre (Hanna) marka cihaz ve Rel Assay marka kimyasal kitler kullanılmıştır.

### **3.3.Kullanılan Kimyasallar**

Bu çalışmada Sodyum klorür (Merck), trizma base (Sigma), trizma HCl (Sigma), hidroklorik asit (Merck), o-dianisidine (Sigma), ferroz amonyum sülfat, hidrojen peroksit (Merck), sülfürik asit (Merck), gliserol (Merck) ve xilenol orange (Sigma) kimyasalları kullanılmıştır.

### **3.4.Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü**

Örneklerin total antioksidan seviye (TAS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm yöntemi örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS\* katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikal antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi (214). Dokulardaki TAS sonuçları Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi.

### **3.5 Total Oksidatif Stres (TOS) Ölçümü**

Örneklerin toplam oksidan status (TOS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm testin çalışma prensibinde ifade edildiği üzere örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferroz iyonu ferrik iyonuna kümülatif olarak oksitlemesine dayanan, kolorimetrik yöntem kullanıldı. Sonuçlar  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Equivalent/ L olarak ifade edildi(215).



### **3.6 Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Ölçümü**

Oksidatif Stresin bir göstergesi olarak gösterilen Oksidatif Stres İndeksi (OSİ), Toplam Oksidan Status/Seviye (TOS) düzeylerinin Toplam Antioksidan Status/Seviye (TAS) düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilir.

### **3.7. Paraoksonaz Ölçümü**

HDL-Kolesterole bağlı lipofilik, hidrofobik yapılu antioksidan bir enzim olan paraoksonaz aktivitesi ticari Rel Assay marka kit kullanılarak ölçüldü. Yöntemde paraoksonaz enzimi paraoxon (O,O-diethyl-O-pnitrophenylphosphate), substratını hidroliz ederek renkli p-nitrophenol ürününün oluşmasına yol açar. Oluşan ürünün absorbansı 412 nm de kinetik modda izlenerek enzim aktivitesi U/L olarak ifade edilir (216).

### **3.8. Arilesteraz Ölçümü**

Antioksidan bir enzim olan paraoksonaz enziminin arilesteraz aktivitesi de ticari Rel Assay marka kit kullanılarak ölçüldü. Bu test, örneğin içerdiği enzim tarafından fenilasetat substratından enzimatik aktiviteyle açığa çıkarılan fenolün, kolorimetrik olarak ölçülmesi esasına dayanır (217). Sonuçlar kU/L olarak ifade edilir.

### **3.9. Eritrosit ve Trombosit İndeks Ölçümü**

Çalışmaya dâhil edilen kişilerin eritrosit (MCV, MCH, MCHC, HGB, RBC, HCT ve RDW) ve trombosit (MPV, PLT, PCT, PDW ) indekslerinin hesaplanmasında hastanede çalışılan tam kan sonuçları alınmıştır.

## 4.BULGULAR

Çalışmaya 42 hasta 41 sağlıklı kişi dâhil edilmiştir. Çalışma sonuçları SPSS 20.0 programı kullanılarak değerlendirilmiştir.

Tablo 3 'te görüldüğü gibi çalışma gruplarının fiziksel özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 3:** Hasta ve kontrol grubunun fiziksel özellikleri

Özellikler	Hasta (n=42)	Kontrol (n=41)	p Değeri
Cinsiyet (E/K)	13/29	10/31	0,54
Yaş	41,66 ± 9,86	39,43 ± 10,08	0,31

**Tablo 4:** Eritrosit indeks değerleri

Parametreler	Hasta (n=42)	Kontrol (n=41)	p Değeri
MCV (fl)	82,16 ± 6,12	82,16 ± 5,86	0,99
MCH (pg)	28,15 ± 2,32	27,90 ± 3,07	0,67
MCHC (g/dl)	34,26 ± 1,26	33,66 ± 1,56	0,59
RDW (%)	13,97 ± 1,16	13,90 ± 2,08	0,86
RBC (uL)	4,88 ± 0,46	4,86 ± 0,48	0,88
HGB (g/dl)	13,72 ± 1,60	13,42 ± 1,63	0,40
HCT (%)	40,02 ± 4,11	39,62 ± 3,49	0,69
WBC (uL)	7,83 ± 1,74	6,96 ± 1,79	0,027

Tablo 4'te verilen eritrosit indeks parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ). Hasta grubundaki lökosit değeri (WBC) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 5:** Trombosit İndeks Değerleri

Parametreler	Hasta (n=42)	Kontrol (n=41)	p Değeri
PLT (uL)	247,69 ± 54,55	274,32 ± 92,81	0,11
MPV (fl)	9,70 ± 1,13	9,50 ± 0,89	0,37
PCT (%)	0,27 ± 0,07	0,24 ± 0,06	0,02
PDW (%)	12,29 ± 2,04	10,53 ± 1,55	0,001

Tablo 5’te belirtilen trombosit indeks parametrelerinden PLT ve MPV değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ( $p > 0,05$ ), kandaki toplam trombositlerin kana oranını gösteren PCT ile trombosit dağılım genişliğini gösteren PDW değerlerinde istatistiksel olarak hasta grubunun değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 6:** TAS, TOS, OSİ, ARE ve PON1 Değerleri

Parametreler	Hasta (n=42)	Kontrol (n=41)	p Değeri
TAS (Equivalent/L)	0,95 ± 0,14	1,00 ± 0,13	0,056
TOS (Equivalent/L)	15,03 ± 4,15	14,35 ± 4,81	0,60
OSİ (Equivalent/L)	1,60 ± 0,56	1,44 ± 0,76	0,29
PON1 (U/L)	92,89 ± 24,82	100,34 ± 27,54	0,57
ARE (kU/L)	122,45 ± 19,90	139,12 ± 22,33	0,001

TAS, TOS, OSİ ve PON1 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). TAS, TOS değerlerinde anlamlı fark bulunmayınca bu iki parametrenin birbirine oranıyla hesaplanan OSİ değerinde de doğru orantılı olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Arilesteraz enzimi ise istatistiksel olarak anlamlı derecede hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ( $p < 0,05$ ).

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Servikal disk hernisi, genellikle intervertebral disk (IVD) dejenerasyonu veya travma sonucu gelişen, sinir kökü veya omurilik basısı yaparak ağrı veya nörolojik defisite neden olabilen ve oldukça sık karşılaşılan bir hastalıktır. Disk dejenerasyonu ise intervertebral diskin biyokimyasal, vasküler ve anatomik değişiklikleri ile karakterize, ekstrinsik, intrinsik ve genetik faktörlerin rol oynadığı bir süreçtir. Altta yatan fizyopatolojik mekanizmaları tam olarak aydınlatılmamış olsa da dejeneratif servikal disk hastalığı omurganın yüklenme ve mekanik strese karşı bir anatomik adaptasyon sürecidir ve disk hernisi veya spondiloz gibi klinik sendromlarla karakterizedir (2). Reaktif oksijen türleri DNA, protein, karbohidrat, lipid gibi önemli makromoleküller ile gelişigüzel reaksiyona girerek fizyolojik sürecin bozulmasına neden olan yüksek reaktif moleküllerdir (217).

Oksidatif stres, organizmada aktif oksijen ürünlerinin, tampon mekanizması olan antioksidanları ve antioksidan enzimlerini aşması ile meydana gelmektedir. Bu durum; aşırı reaktif oksijen ürünlerinin üretimi veya antioksidan mekanizmanın eksikliği sonucu oluşmaktadır. Bu reaktif oksijen ürünleri toksik özellikleri nedeniyle protein, lipid ve DNA'ya zarar vermektedir. Bu durumdan endotel gibi devamlı mitotik aktivite gösteren yapılar da etkilenmektedir (218). Oksidatif stres ve oksidatif hasar, özgün kanserler, kardiovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok patofizyolojik sürecin erken evrelerinde önemli rol oynar. Oksidatif stres enzimatik, nonenzimatik pek çok antioksidan savunma sistemleriyle önlenmektedir (219).

Kang JD. ve ark. intervertebral servikal disk hernili hastalarda ön disk cerrahisi uygulanan ve travmatik patlama kırıklarında cerrahi uygulanan servikal disk hernili hastaları ele almışlar. Hasta ve kontrol grubunda bakılan nitrik oksit, prostoglandin ve interlökin serbest radikalleri analizlerinde ön disk cerrahisi uygulanan hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu kanısına varmışlardır(220).

Leon Fernandez OS. ve ark. 33 disk hernili hasta üzerinde yaptığı çalışmada bu hastaların yüzde yüz bir ağır oksidatif stres gösterdiğini, Süperoksit Dismutaz aktivite, toplam hidro peroksit, gelişmiş oksidasyon protein ürünleri, fructolysine içeriği ve malondialdehit değerlerinde önemli değişiklikler gözlemlemişlerdir. Bu hastaların Ozon

oksidatif sonrasında hücrel redoks dengesi hem de her iki disk hernisinde ağrıda bir azalma tespit etmiştir. Ayrıca Oksidatif protein hasar belirtileri ve ağrı arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir (221).

Alexandre A, ve ark yaptığı servikal disk herni hastalarında ortaya çıkan diskin büzülme ve radiküler işlevini sağlayan yeni perkütan yöntemlerin ilgi kazandığını ve disk Herni tedavilerinde açık cerrahi yaklaşımlarının kullanımının azaldığını vurgulamışlardır. Ayrıca radiküler ağrının çoğunlukla biyokimyasal mekanizmalardan kaynaklı olduğu kanısına varmışlardır. Farklı alanlarda şaşırtıcı ozon yönteminin, oksidatif stres, aşırı kronik oksidatif hasar nedeniyle kalıcı bir dengesizliğini ortadan kaldırdığını, servikal disk patolojisi, oksijen-ozon gazı karışımı etkileri hem ağrı hemde radiküler disfonksiyonda etkileyici olduğunu vurgulamışlardır(222).

Li Z, ve ark yaptığı lomber intervertebral disk hastaları ile servikal spondilopaty tanılı iki grup hastayı iki kontrol grubuyla kıyaslamışlardır. Bu iki grup hasta ve kontrol grubunda kanda superoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) antioksidanlarının hasta grubunda daha düşük kontrol grubunda ise daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Serbest radikallerin ise hasta grubunda yüksek kontrol grubunda daha düşük düzeyde olduğunu öne sürmüşlerdir. Hasta grubuna kaya terapisi uygulayıp değerlere tekrar bakıldığında bu antioksidan düzeylerinde bir artış gözlemlendiğini fark etmişlerdir(223).

Podichetty VK, nın yaşlanmanın intervertebral disk inflamatuvarındaki rolü adlı çalışmasında son zamanlardaki araştırmalar sonucunda disk anormalliklerinde nitrik oksit gibi serbest radikallerin rol oynadığına değinmiştir(224).

Tamada T, ve ark lumbosakral radikülopatinin patofizyolojisinde sinir kökü iltihabının önem taşıdığını ve bazı serbest radikallerin inflamatuvar sürecinde etkili olduğunu söylemiştir. 31 radikülopatinin neden olduğu lumbosakral hernili hastanın beyin omurilik sıvısını inceleyip hernili hastalarda kontrol grubuna göre süperoksit dismutazın (SOD) azaldığını tespit etmişlerdir. Ayrıca serebrospinal sıvı içerisindeki SOD'un sinir kökü iltihabına karşı koruma özelliğinin olabileceğini düşünmüşlerdir(225).

Denda H. ve ark yaptığı servikal ve lomber disk hernili hastaların beyin omurilik sıvılarında nitrik oksit düzeylerine baktığı çalışmaya 257 hastayı dâhil etmişlerdir. Çalışmada servikal myelopati hastalar (CCM), lomber kanal darlığı olan hastalar (LCS), servikal disk hernili hastalar (CDH) ve lumbal disk hernili hastalar (LDH) ele alınmıştır. Çalışmanın sonucunda NO düzeyi CCM ve LCS gruplarında LDH ve CDH gruplarına göre anlamlı

derecede yüksek çıktığını ve NO düzeyinin CCM ve LCS grubunun ameliyat sonrası iyileşme sürecinde önemli derecede ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir(227).

Yumite Y. ve ark kronik spinal hastalıklarda omurilik sıvısındaki nitrik oksit düzeylerine bakmışlardır. Bu çalışmaya 76 erkek 57 kadın olmak üzere 133 hasta ve bu hastaların yaşları 15-92 arasında değişen ortalama yaşın 63 olduğu kişiler dâhil edilmiş olup bu hastalardan beyin omurilik sıvı örnekleri alınmıştır. Bu grup omurga hastalıkları servikal miyelopati ve radikülopati (servikal hastalık grubu), sarı bağ ossifikasyonu (göğüs hastalık grubu) ve lomber disk hernisi, lomber kanal darlığı ve lomber spondilolistezis (bel hastalık grubu) hastalarından oluşturulmuştur. Çalışmada BOS'taki NO düzeyi bu hastalık gruplarında anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda spinal hastalık gruplarında beyin omurilik sıvısında bir serbest radikal olan nitrik oksit düzeyinin yükseldiğini ve bu hastalıkların tanısının konmasında BOS' ta NO düzeyine bakılmasının önemli bir parametre olabileceğini savunmuşlardır(228).

Furusawa N. ve ark anulus fibrosus ve kıkırdak uç plağının dejenere olması ile meydana gelen 31 hernili hastayı değerlendirmiştir. Bu hasta grubunda immuno histokimyasal çalışmalar sonucunda MMP-3 ( matriks metaloproteinaz) için pozitif hücreler servikal disk hernisinde İNOS ( indüklenebilir NO sentetaz ) tespit etmişlerdir. Taze kadavra disk örnekleri ile servikal disk herni örnekleri karşılaştırıldığında ise CDH hastalarında NO düzeyinin daha yüksek olduğunu savunmuşlardır. Ayrıca bu hasta grubundaki 20 hernili hastanın 13'ünde ise yeni kan damarları oluşumunun olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu durumu da Von Willebrand antikor testi ile tespit etmişlerdir(229).

Kang JD. ve ark yaptığı başka bir çalışmanın sonucunda ise hernisi olan hastaların normal kişilere göre interlökin 1 beta ve buna yanıt olarak matriks metaloproteinaz, NO, interlökin-6 ve prostoglandin E2 üretiminin arttığını savunmuşlardır. İnterlökin-1 enziminin ise NO üretimini engellediğini, interlökin-6 enziminin ise NO üretimini büyük ölçüde arttırdığını ileri sürmüşlerdir(230).

Yapılan literatür araştırmalarında bazı disk hernilerinde oksidatif hasar gözlemlenirken bazılarında gözlemlenmemiştir. Çalışma sonuçlarının birçoğunda bizim çalışmamızda olduğu gibi antioksidan düzeylerinde anlamlı derecede bir düşüş tespit edilmiş veya herhangi bir değişiklik olmadığı sonuçlarına varılmıştır. Yapılan literatür taramalarında intervertebral disk hastalıklarında kan değerleri, trombosit, eritrosit değerleri hakkında bize fikir verecek pek bir kaynak bulunamadığından bu durum bize bununla ilgili kesin sonuçlara ve kanılara varmak

için çalışmaların arttırılması gerekliliğini ortaya koymuştur. Kang JD. ve arkadaşlarının yaptığı ve yeni kan damarları oluşumunun varlığı disk hernilerinde kan değerlerinde bir artış olma ihtimalini düşündürüyor. Çalışmamızda bu çalışmaya paralel olarak bazı trombosit değerleri ile lökosit düzeylerinde bir artış tespit edilmiştir. Bizde bu çalışmamızda servikal disk hernili hastalarda oksidatif stres, antioksidanlar, paraoksanaz, arilesteraz, trombosit ve eritrosit indekslerini araştırdık. Özgün bir çalışma olup bu çalışmamızda hasta grubunu sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırınca oksidatif stres ve antioksidan düzeylerinde istatistiksel olarak bir anlam bulunmamıştır.

Antioksidan bir enzim olan paraoksanazda değişiklik olmazken, aynı şekilde antioksidan bir diğer enzim arilesteraz düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüş görülmüştür. Bu durum yapılan diğer çalışmalara paralel olarak disk anormalliklerinde antioksidan düzeylerinde azalma olabileceğini gösteriyor. Eritrosit indekslerinde (MCV, MCH, MCHC, RDW, HGB, HCT, RDW ) herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Bu durum disk anormallikleri veya hernilerinde eritrositlerde herhangi bir değişiklik olmadığını gösteriyor. Hasta grubunun lökosit (WBC) düzeyinde ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Trombosit indekslerinde ise (PLT, MPV, PCT, PDW) PLT ve MPV de anlamlı bir değişiklik olmazken PCT ve PDW düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda inflamasyon durumlarında trombosit indekslerinde artma olabileceği ve inflamasyon belirteci olarak trombosit indekslerine de bakılabileceği düşünülmüştür.

İntervertebral disk dejenerasyonunun sonucu olarak disk hernisi veya spondiloz da görülebilir. Spondiloz vücudun diğer yerlerinde beliren osteoartrite benzer bir durumdur(226). Bir inflamatuvar durumu söz konusu olabilme ihtimali düşünülürse bazı trombosit indeks düzeylerinde artışın olabileceği ihtimali yüksek olabilir. Çünkü enfeksiyon durumlarında lökositlere paralel olarak PCT düzeyinde de artış olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur(213). Bunun aksi olan enfeksiyon durumunda lökosit ile PDW arasında da negatif korelasyon bulunmuş(204). Başka bir çalışmada da trombositlerin ve trombosit aktivitesini gösteren parametrelerin inflamasyon şiddeti ile ilişkili ipuçları verebileceğinden bahsedilmektedir(213).Yapılan bu çalışmalara paralel olarak bizim çalışma sonucunda da trombosit indeksleri ile lökositlerde artış olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak yaptığımız bu çalışmada TAS, TOS, OSI ve PON1 düzeylerinde farklılıklar tespit edilmemiştir. Aynı şekilde eritrosit indekslerinde de anlamlı değişiklikler

söz konusu değildir. Arilesterazın düşük ve WBC, PDW ile PCT nin yüksek çıkması bizi tanıya götürmede yararlı olabilir. Yapılan çalışmalara paralel olarak bu çalışmada da WBC ve trombosit indekslerinde artış olabileceğini göstermektedir. Yapılan birçok çalışmada hasta kişilerin yaş ortalaması oldukça yüksek hesaplanmıştır.

Çalışmaların çoğunda yaşla doğru orantılı olarak serbest radikallerin arttığı yönünde olduğundan bu çalışmalara nazaran bizim çalışmamızda sonucun anlamsız çıkmasının bir nedeni de yaş ortalaması ile ilişkilendirilebilir. Çünkü bizim çalışmamızdaki yaş ortalaması ileri yaş değil orta yaş olarak hesaplanmıştır. Yapılan diğer çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da yaş ortalaması daha yüksek tutulmuş olsaydı anlamlı derecede farklılıklar olabilirdi düşüncesindeyiz. Hasta sayısının daha fazla alınması ile özellikle oksidan ve antioksidan değerlerde daha farklı sonuçlar elde edebilirdik.

Yine yapılan birçok çalışmada ister serbest radikaller olsun ister antioksidanlar olsun bu parametrelerin hepsine tek tek bakılmıştır. Yani nitrik oksit veya süperoksit dismutaz, katalaz vb. parametreler çalışılmıştır. Biz ise bu çalışmamızda bunların genel parametreleri olan TAS, TOS, OSİ'yi çalıştık. Diğer çalışmalardan farklı sonuçlar elde etmemizin bir diğer nedeni de bu olabilir. Aslında hastalık durumlarında serbest radikaller veya antioksidan düzeylerine bakılmak istendiğinde bunların genel parametreleri olan TAS, TOS, OSİ 'ye bakılması daha doğru sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir. Servikal disk hernili hastalar için şunu diyebiliriz ki arilesteraz dışında serbest radikaller ve diğer antioksidan düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmayabiliyor. Kan parametrelerinden ise bazı trombosit indeksleri ve lökositler de artma söz konusu olabiliyor.

Son olarak; bunun tam olarak belirlenebilmesi için servikal disk hernili kişilerde tam kan parametreleri ile TAS, TOS, OSİ, paraoksanaz ve arilesteraz enzim ölçümleri ile ilgili daha fazla çalışma yapılması gerektiği düşüncesindeyiz.



## 6.KAYNAKLAR

1. Anatomy And Pathophysiology Of Acquired Spinal Lesions. In: Edward C.Benzel, Editor. Spine Surgery Techniques, Complication Avoidance, And Management. 2nd Ed. Philadelphia: Elsevier; 2005: P. 88-99
2. Çetinalp NE. Servikal Dejeneratif Disk Hastalığında Matriks Metalloproteinazların Ekspresyonunun İmmünohistokimyasal Olarak Araştırılması. Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi, 2007:1-68.
3. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. Paraoxonase: Biochemistry, Genetics And Relationship To Plasma Lipoproteins. Curr Opin Lipidol 1996;7: 69-76.
4. Draganov DI, La Du BN. Pharmacogenetics Of Paraoxonases: A Brief Review. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2004;369: 78-88.
5. Balcı Ekmekçi Ö, Donma O, Ekmekçi H. Paraokonaz. Cerrahpaşa Tıp Derg 2004: 35: 78-82.
6. Tanyer G. Hematoloji ve laboratuvar ayıldız matbaası,1985: s.110-146 Ankara.
7. Lagattuta PF, Falco JEF: Assessment And Treatment Of cervical Spine Disorders. Braddom RL, Busehacker RM, Dumitru D, Johnson EW (Eds.): Physical Medicine And Rehabilitation. W.B. Saunders Company 1996: S.728-755.
8. In: Ehni B, Ehni G, Patterson RH, Editors. Youmans Neurological Surgery. 3rd Ed. New York: W.B.Saunders; 1990: P. 2878-917.
9. Bailey RW, Badgley CE: Stabilization Of The Cervical Spine By Anterior Fusion. J, Bone Joint Surg. 42,1960: A: 565-594
10. Adams R D, Victor M: Principles Of Neurology 2nd Ed. Mc Graw Hill: New York, 1981.
11. Baleriaux D, Noterman J, Ticket L:Recognition Of Cervical Soft Disc Herniation By Contrast-Enhanced CT. AJNR,1983: 4: 607.
12. Blumberg KD; Simeone FA: Indications For Surgery In Cervical Myelopathy. Anterior Versus Posterior Approach. In The Spine (Rothman RH; Simeone FA Eds) WB Saunders Co. 3. Ed. Vol 1992: 1: 613-625.
13. Boger DC: Traction Device To Improve CT İmaging Of Lower Cervical Spine. AJNR 1986: 7: 719.
14. Bozbuğa M:Noroşirurji El Kitabı(Çeviri).Nobel Tıp Kitabevi İstanbul 1996: 482, Mark S Greenberg, Handbook Of Neurosurgery 1994.
15. Silberberg R, Aufdermayr M, Adler JH. Degeneration Of The İntervertebral Disks And Spondylosis İn Aging Sand Rats. Arch Pathol Med 1979;103:231-5.
16. Hargadine JR. Intraoperative Monitoring Of Sensory Evoked Potentials. In: In Rand RW, Editor. Microneurosurgery. 3rd Ed. St. Louis: C.V.Mosby; 1985. P. 92-110.
17. Ozar E. Gülen M., Sütpideler Köksal N., Dikilitaş A., Taşkın M. Enstrüman Kullanılan Ve Kullanılmayan Servikal Disk Hernilerinde Postoperatif Radyolojik Sonuçların Değerlendirilmesi 2006, 19(4): 186-193.
18. Anatomy And Pathophysiology Of Acquired Spinal Lesions. In: Edward C.Benzel, Editor. Spine Surgery Techniques, Complication Avoidance, And Management. 2nd Ed. Philadelphia: Elsevier; 2005: P. 88-99

19. Çetinalp NE. Servikal Dejeneratif Disk Hastalığında Matriks Metalloproteinazların Ekspresyonunun İmmünohistokimyasal Olarak Araştırılması. Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi, 2007:1-68.
20. Acar F, Naderi S. Omurganın Dejeneratif Hastalıklarının Biyomekaniği. Naderi S, Ed. Spinal Biyomekaniğin Temelleri. İzmir: Meta Basım, 2003: 129-134.
21. Sybert GW, Arpin-Sybert EJ. Evaluation And Management Of The Failed Back Syndrome. Winn RH, Ed. Youmans Neurological Surgery. Philadelphia: Saunders, 2004: 4327-4345.
22. Weinstein P, Ehni G, Wilson C. Lumbar Spondylosis: Diagnosis, Management And Surgical Treatment. Chicago, Year Book Medical 1977.
23. Uz HÇ. Boyun Fıtığı Ve Kireçlenme
24. Janke RW, Hart BL: Cervical Stenosis, Spondylosis And Herniated Disc Disease Radiologic Clinics Of North America 1991: 29: 4.
25. Koç R.K. Servikal Dejeneratif Disk Hastalığı Ve Üst Ekstremité Tuzak Nöropatileri 2009:12,41-49,73-79, 109-116.
26. Günaydın Ş. Servikal Disk Hernisine Bağlı Kronik Boyun Ağrısında Elektroakupunktur Ve Tens Yöntemlerinin Terapötik Etkinliğinin Karşılaştırılması İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Uzmanlık Tezi 2009: 14.
27. Kuran O. Columma Vertebralis, İn; Sistemik Anatomi (Kuran O, Ed), 3. Baskı, Filiz Kitabevi, 1993: Pp 74.
28. Fox MW, Onofrio BM: Transdural Approach To The Anterior Cervical Canal İn Patients Qith Cervical Spondylosis Myelopathy And Superimposed Central Soft Disc Herniation. Neurosurgery, Vol. April 1994: 34, No. 4.
29. Galera RG And Tov D:Anterior Disc Excision With İnterbody Fusion İn Cervical Spondylosis Myelopathy And Rhizopathy. J Neurosurg 1968: 28: 305.
30. Garland H, Greenberg J: Infarction Of The Spinal Cord. Brain 1966: 89: 645
31. Gelber ND; Ragland RL, Knorr JR. Gd-DTPA Enhanced MRI Of Cervical Anterior Epidural Venous Plexus, J Comp Asst Tomogr, 1992: 760-763.
32. Sybert GW, Arpin-Sybert EJ. Evaluation And Management Of The Failed Back Syndrome. Winn RH, Ed. Youmans Neurological Surgery. Philadelphia: Saunders, 2004: 4327-4345.
33. Abbed KM, Coumans JV. Cervical Radiculopathy: Pathophysiology, Presentation, And Clinical Evaluation. Neurosurgery 2007: 60: S1- 28-34.
34. Holm S, Maroudas A, Urban JP. Nutrition Of The İntervertebral Disc: Solute Transport And Metabolism. Connect Tissue Res 1981; 8(2): 101-19.
35. Maroudas A, Stockwell RA, Nachemson A. Factors İnvolved İn The Nutrition Of The Human Lumbar İntervertebral Disc: Cellularity And Diff Usion Of Glucose İn Vitro. J Anat 1975; 120 (Pt 1): 113-30.
36. Çelik F. Lomber Dar Kanal. Aksoy K, Palaoğlu S, Pamir N, Tuncer R, Ed. Temel Nöroşirürji. Ankara: Buluş Tasarım, 2005: 1063-1072.
37. Çetinalp NE. Servikal Dejeneratif Disk Hastalığında Matriks Metalloproteinazların Ekspresyonunun İmmünohistokimyasal Olarak Araştırılması. Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi, 2007:1-68.
38. Eyre DR, Muir H. Types I And II Collagens İn İntervertebral Disc. Interchanging Radial Distributions İn Annulus Fibrosus. Biochem J 1976:157(1): 267-70.

39. Roughley PJ, Alini M, Antoniou J. The Role Of Proteoglycans In Aging, Degeneration And Repair Of The Intervertebral Disc. *Biochem Soc Trans* 2002; 30(Pt 6): 869-74.
40. Guioit BH, Fessler RG. Molecular Biology Of Degenerative Disc Disease. *Neurosurgery* 2000; 47(5): 1034-40.
41. Schmidt MB, Mow VC, Chun LE. Effects Of Proteoglycan Extraction On The Tensile Behavior Of Articular Cartilage. *J Orthop Res* 1990; 8(3): 353-63.
42. Scott JE, Bosworth TR, Cribb AM. The Chemical Morphology Of Age-Related Changes In Human Intervertebral Disc Glycosaminoglycans From Cervical, Thoracic And Lumbar Nucleus Pulposus And Annulus Fibrosus. *J Anat* 1994; 184(Pt 1): 73-82.
43. Lipson SJ, Muir H. 1980 Volvo Award In Basic Science. Proteoglycans In Experimental Intervertebral Disc Degeneration. *Spine* 1981; 6(3): 194-210.
44. Risbud MV, Guttapalli A, Tsai TT. Evidence For Skeletal Progenitor Cell In The Degenerate Human Intervertebral Disc. *Spine* 2007; 32(23): 2537-2544.
45. Stevens RL, Ryvar R, Robertson WR. Biological Changes In The Annulus Fibrosus In Patients With Low-Back Pain. *Spine* 1982; 7(3): 223-33.
46. Meachim G, Cornah MS. Fine Structure Of Juvenile Human Nucleus Pulposus. *J Anat* 1970; 107(Pt 2): 337-50.
47. Urban JPG, Roberts S, Ralphs JR. The Nucleus Of The Intervertebral Disc From Development To Degeneration. *American Zoology* 2000; 40: 53-61.
48. Eyre DR, Matsui Y, Wu JJ. Collagen Polymorphisms Of The Intervertebral Disc. *Biochem Soc Trans* 2002; 30(Pt 6): 844-8.
49. Kaapa E, Han X, Holm S. Collagen Synthesis And Types I, III, IV, And VI Collagens In An Animal Model Of Disc Degeneration. *Spine* 1995; 20(1): 59-66.
50. Roberts S, Menage J, Duance V. Volvo Award In Basic Sciences. Collagen Types Around The Cells Of The Intervertebral Disc And Cartilage End Plate: An Immunolocalization Study. *Spine* 1991; 16(9): 1030-8.
51. Nerlich AG, Boos N, Wiest I. Immunolocalization Of Major Interstitial Collagen Types In Human Lumbar Intervertebral Discs Of Various Ages. *Virchows Arch* 1998; 432(1): 67-76.
52. Thomas NNM, Rea GL, Weinstein PR. Anatomy And Pathophysiology Of Acquired Spinal Lesions. Edward C. Benzel, Ed. *Spine Surgery Techniques, Complication Avoidance And Management*. Philadelphia: Elsevier, 2005: 88-99.
53. Peng B, Hao J, Hou S. Possible Pathogenesis Of Painful Intervertebral Disc Degeneration. *Spine* 2006; 31(5): 560- 6.
54. Sypert GW, Arpin-Sypert EJ. Evaluation And Management Of The Failed Back Syndrome. Winn RH, Ed. *Youmans Neurological Surgery*. Philadelphia: Saunders, 2004: 4327-4345.
55. Parkinson RJ, Callaghan JP. The Role Of Dynamic Flexion In Spine Injury Is Altered By Increasing Dynamic Load Magnitude. *Clin Biomech* 2009; 24(2): 148-54.
56. Scannell JP, McGill SM. Disc Prolapse: Evidence Of Reversal With Repeated Extension. *Spine* 2009; 34(4): 344-50.
57. Acar F, Naderi S. Omurganın Dejeneratif Hastalıklarının Biyomekaniği. Naderi S, Ed. *Spinal Biyomekaniğin Temelleri*. İzmir: Meta Basım, 2003: 129-134.
58. Shedid D, Benzel EC. Cervical Spondylosis Anatomy: Pathophysiology And Biomechanics. *Neurosurgery* 2007; 60: S1- 7-13.
59. Kurowski P, Kubo A. The Relationship Of Degeneration Of The Intervertebral Disc To Mechanical Loading Conditions On Lumbar Vertebrae. *Spine* 1986; 11(7): 726-31.

60. Iencean SM. Lumbar İntervertebral Disc Herniation Following Experimental Intradiscal Pressure Increase. *Acta Neurochir (Wien)* 2000; 142(6): 669-76.
61. Martin MD, Boxell CM, Malone DG. Pathophysiology Of Lumbar Disc Degeneration: A Review Of The Literature. *Neurosurg Focus* 2002; 13(2): E1.
62. Mimura M, Panjabi MM, Oxland TR. Disc Degeneration Aff Ects The Multidirectional Fl Exibility Of The Lumbar Spine. *Spine* 1994; 19(12): 1371-80.
63. Weinstein P, Ehni G, Wilson C. Lumbar Spondylosis: Diagnosis, Management And Surgical Treatment. Chicago, Year Book Medical 1977.
64. Sakellaridis N, Androulis A. Infl Uence Of Diabetes Mellitus On Cervical İntervertebral Disc Herniation. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110(8); 810-12.
65. Samartzis D, Lubicky JP, Herman J, Kalluri P, Shen FH. Symptomatic Cervical Disc Herniation İn A Pediatric Klippel-Feil Patient: The Risk Of Neural İnjury Associated With Extensive Congenitally Fused Vertebrae And A Hypermobil Segment. *Spine* 2006; 31(11): E335-8.
66. Roberts S, Butler RC. Infl Ammatory Mediators As Potential Therapeutic Targets İn The Spine. *Curr Drug Targets Infl Amm Allergy* 2005; 4(2): 257-66.
67. Yong-Hing K, Kirkaldy-Willis WH. Th E Pathophysiology Of Degenerative Disease Of The Lumbar Spine. *Orthop Clin North Am.* 1989; 14: 491-504.
68. Palaoğlu S. Servikal Spondiloz Ve Radikülomyelopati. Aksoy K, Palaoğlu S, Pamir N, Tuncer R, Ed. *Temel Nöroşirürji*. Ankara: Buluş Tasarım, 2005: 1032-1043.
69. Çelik F. Lomber Dar Kanal. Aksoy K, Palaoğlu S, Pamir N, Tuncer R, Ed. *Temel Nöroşirürji*. Ankara: Buluş Tasarım, 2005: 1063-1072.
70. Battie MC, Videman T, Gibbons LE. 1995 Volvo Award İn Clinical Sciences. Determinants Of Lumbar Disc Degeneration. A Study Relating Lifetime Exposures And Magnetic Resonance İmaging Fi Ndings İn İdential Twins. *Spine* 1995; 20(24): 2601-12.
71. La-Kokko L. Genetic Risk Factors For Lumbar Disc Disease. *Ann Med* 2002; 34(1): 42-7.
72. Altınörs N, Caner H. Servikal Disk Hastalığı. Zileli M, Özer F, Ed. *Omurilik Ve Omurga Cerrahisi*. İzmir: Saray Medikal Yayıncılık, 1997: 306-314.
73. Erman T, Çetinalp E. Servikal Disk Hastalığında Patogenez S: 7-8.
74. Battie MC, Videman T, Parent E, Lumbar Disc Degeneration: Eidemiology And Genetic İncidences. *Spine*, 2004; 29: 2679-2690.
75. Kawaguchi Y, Osada R, Kanamori M. Association Between An Aggrecan Gene Polymorphism And Lumbar Disc Degeneration. *Spine*, 1999; 24: 2456-2460,
76. Paassilta P, Lohiniva J, Goring HH, Identification Of A Novel Common Genetic Risc Factor For Lumbar Disc Disease. *JAMA*; 2001; 285:1843-1849.
77. Seki S, Kawaguchi Y, Chiba K. A Functional SNP İn CLIP, Encoding Cartilage İntermediate Layer Protein, İs Association With Susceptibility To Lumbar Disc Disease. *Nat Genet* 2005; 37: 607-612.
78. Videman T, Gibbons LE, Battie MC. The Relative Roles Of İntragenic Polymorphism Of The Vitamin D Receptor Gene İn Lumbar Spine Degeneration And Bone Density. *Spine* 2001 26: E7-12.
79. Setton LA, Chen J. Cell Mechanics And Mechanobiology İn The İntervertebraldisc. *Spine* 2004; 29: 2710-2723.
80. Urban JP, Smith S, Fairbank JC. Nutrition Of İntervertebral Disc. *Spine* 2004; 29: 2700-9.

81. Inoue H, Takeda T. Three Dimensional Observation Of Collagen Framework Of Lumbar İntervertebral Discs. *Acta Orthop Scan* 1975; 46: 949
82. Özdemir MH. Omurganın Yaşlanması. Yazar T, Altun N, Ed. *Dejeneratif Omurga Hastalıkları*. İstanbul: Rekmay Yayıncılık,2007: 13-33.
83. Neuman P, Ekstrom LA, Keller TS, Perry L, Hansson TH. Aging, Vertebral Density And Disc Degeneration Alter The Tensile Stres- Strain Characterestic Of The Human Anterior Longitudinal Ligament. *J Orthop Res* 1994; 12: 103-112.
84. Melrose J, Ghosh P, Taylor TK. A Lonitudinal Study Of The Matrix Changes İnduced İn The İntervertebral Disc By The Surgical Damage To The Annulus Fibrosus. *J Orthop Res* 1992; 10: 665-676.
85. Gower WE, Pedrini V. Age- Related Variations İn Protein Polysaccharides From Human Nucleus Pulposus, Annulus Fibrosus And Costal Cartilage. *J Bone Joint Surg (A)* 1969; 51: 1154-1162.
86. Koeller W, Muelhaus S, Meier W, Hartmann F. Biomechanical Properties Of Human İntervertebral Discs Subjected To Dynamic Compression İnfluence Of Age And Degeneration. *J Biomech* 1986; 19(10):807-819
87. Bradford DS, Oegama TR Jr, Cooper KM. Chymopapain, Chemonucleolysis, And Nucleus Pulposus Regeneration. A Biochemical And Biomechanical Study. *Spine* 1984; 9: 135-147
88. Degroot J, Verzijl N, Wenting- Van Eijk MJ. Accumulation Of Advanced Glycation And Products As A Molecular Mechanism For Aging As A Risk Factor İn Osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1207-1215.
89. Kang JD, Georgescu HI, Mcintyre-Larkin L, Stefanovic-Racici F. Herniated Lumbar İntervertebral Discs Spontaneously Produce Matrix Metalloproteinases, Nitric Oxide, İnterleukin-6, And Prostaglandin E2. *Spine* 1996; 21(3): 271-277.
90. Murakami H, Yoon T, Atallah- Wasif ES, Tsai KJ, Fei Q, Hutton W. The Expression Of Anabolic Cytokines İn İntervertebral Discs İn Age-Related Degeneration. *Spine* 2006; 31(16):1770-1774.
91. Demircan MN, Asir A, Çetinkal A, Gedik N, Kutlay AM, Çolak A, Kurtar S, Simsek H. Is There Any Relationship Between Proinflammatory Mediator Levels İn Disc Material And Myelopathy With Cervical Disc Herniation And Spondylosis? A-Non-Randomised Prospective Clinical Study. *Eur Spine J* 2007; 16(7): 983-986.
92. Adams MA, Mc Nally DS, Dolan P. Stres Distributions İnside İntervertebral Discs. Tthe Effects Of Age And Degeneration. *J Bone Joint Surg (B)* 1996;78: 965-972.
93. Çağlar YŞ, Aydın Z. Servikal Disk Hastalığı Ve Tedavisi. Özer AF, Zileli M, Ed. *Omurga Ve Omurilik Cerrahisi*. İzmir: Meta Basım, 2002:549-559.
94. Benzel EC, Lancon J, Kesterson L, Et Al. Cervical Laminectomy And Dentate Ligament Section For Cervical Spondylotic Myelopathy. *J Spinal Disord* 1991; 4: 286-95.
95. Jamjoom A, Williams C, Cummins B: The Treatment Of Spondylotic Cervical Myelopathy By Multiple Subtotal Vertebrectomy And Fusion. *Br. J. Neurosurg.* 1991; 5: 249-255.
96. Kramer J *Cervical Syndrome İntervertebral Disc Disease Causes, Diagnosis, Treatment And Prophylaxis* Thime Med Pub New York 2 Nd Ed 1990 63-89.
97. Mcrae Ronald. *The Cervical Spine Clinical Orthopaedic Axamination 3 Rd Edit ELBS*, 1989: 25-37.
98. Özer AF. Servikal Spondilotik Miyelopati. *Omurga Ve Omurilik Cerrahisi* Zileli M, Özer AF Cilt 1 Bölüm 42 İzmir 2002: 561-574.

99. Coşkun E, Zileli M Omurilik Hastalıklarında Ayırıcı Tanı Omurga Ve Omurilik Cerrahisi Zileli M, Özer AF Cilt 1 Bölüm 21 İzmir 2002: 245-267.
100. Miller DW, Hahn JF. General Methods Of Clinical Examination Chapter 1 Part 1 History And Examinations Vol 1 WB Saunders Comp Youmans Neurological Surgery 1994.
101. Brazis PW, Masdeu JC, Biler J The Localization Of Spinal Nerve And Root Lesions. Localization In Clinical Neurology. 3 Th Little Brown And Company Boston 1996: 79-108.
102. Mcrae Ronald. Segmental And Peripheral Nerves Of The Upper Limb Clinical Orthopaedic Examination 3 Rd Edit ELBS, 1989: 9-25.
103. Persson LC, Carlsson CA, Carlsson JY. Long-Lasting Cervical Radicular Pain Managed With Surgery, Physiotherapy, Or A Cervical Collar. A Prospective, Randomized Study. Spine 1997: 1;22(7):751-8.
104. Swezey RL, Swezey M, Warner K: Efficacy Of Home Cervical Traction Therapy. Am J Phys Med Rehabil 199;78: 30-32.
105. Boden SD, Mccowin PR Davis DO, Dina TS, Mark AS, Wiesel S. Abnormal Magnetic-Resonance Scans Of The Cervical Spine In Asymptomatic Subjects. A Prospective Investigation. J Bone Joint Surgam 1990: 72(8):1178-84.
106. Antich PA, Sanjuan AC, Girvent FM, Simo JD. High Cervical Disc Herniation And Brown-Sequard Syndrome. A Case Report And Review Of The Literature. J Bone Jointsurg Br 1999: 81(3);462-3.
107. Haid RW. The Soft Cervical Disc: Natural History And Management. In: Cooper PR (Ed). Degenerative Disk Disease Of The Cervical Spine. AANS Publications, Chicago, Pp 123-4.
108. Yonenobu K. Cervical Radiculopathy And Myelopathy: When And What Can Surgery Contribute To Treatment? Eur Spine J 2000: 9(1):1-7.
109. Taşkıran ÖÖ, Bölükbaşı N. Servikal Omurganın Hastalıkları. Arasilt, Çeviri Ed. Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon El Kitabı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2007:631-652.
110. Ernst E. Massage Therapy For Low Bck Pain: A Systematic Review. J Pain Symptom Manage 1999: 17: 65-69.
111. Hartman JT, Palumbo F, Hill BJ. Cineraiography Of The Braced cervical Spine: Comparative Study Of Five Commonly Used Orthoses. Clin Orthop 1975:109: 97-102.
112. Mochida K, Komori H, Okawa A, Muneta T, Haro H, Shinomiya K. Regression Of Cervical Disc Herniation Observed On Magnetic Resonance Images. Spine 1998: 1;23(9):990-5.
113. Lin EL. Lieu V. Halevi L. Wang JC. Cervical Epidural Steroid Injections For Symptomatic Disc Herniations. J Spinal Disord Tech 2006: 19(3):183-6.
114. Kurz LY. Nonoperative Treatment Of Degenerative Disorders Of The Cervical Spine. Cervical Spine Research Society Editorial Committe: The Cervical Spine, 3 Rd Ed. Philadelphia- Lippincott-Raven, 1998: Pp:779-783.
115. Polatin PB. Dersh J. Psychotropic Medicaiton In The Chronic Spinal Disorders. Spine J 2004: 4,436-50.
116. Akciğer Kanserinde Oksidatif Hasarın Rolü. Solunum, 2002:4(4);468-473
117. Dündar Y, Aslan R. Oksidan-Antioksidan Denge Ve Korunmasında Vitaminlerin Rolü, Hayvancılık Araştırma Dergisi. 1999: 9(1-2): 32-39

118. Angel, M.F, S.S. Ramasastry, W.M. Swartz, Et Al., Free Radicals: Basic Concepts Concerning Their Chemistry, Pathophysiology, And Relevance To Plastic Surgery. *Plast Reconstr Surg*, 1987; 79: 6, 990-7
119. Mccord, J.M, Human Disease, Free Radicals, And The Oxidant/Antioxidant Balance. *Clin Biochem*, 1993; 26: 5, 351-7.
120. Halliwell, B., Gutteridge, J. M. Production Of Hydroxyl Radicals In Living Systems. *Free Radicals In Biology And Medicine*. Oxford. Clarendon Press, 1989: 254-300.
121. Seifried HE, Anderson DE, Fisher EI, Milner JA. A Review Of The Interaction Among Dietary Antioxidants And Reactive Oxygen Species. *J Nutr Biochem* 2007; 18(9):567-79.
122. Halliwell B, Gutteridge JMC. Role Of Free Radicals And Catalytic Metal Ions In Human Disease: An Overview. *Methods Enzymol*, 1990; 49(3): 577-587.
123. Seifried HE, Anderson DE, Sorkin BC, Costello RB. Free Radicals: The Pros And Cons Of Antioxidants. Executive Summary Report. *J Nutr* 2004; 134(11):3143-63.
124. Akkuş İ. Serbest Oksijen Radikalleri ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Basım Yayın ve Dağıtım, Konya:1995:1-15
125. Fridovich I. Oxidative Stres. *Encyclopedia Of Life Sciences*. Nature Publishing Group, 2001.
126. Nordberg J, Arner ESJ. Reactive Oxygen Species, Antioxidants And The Mammalian Thioredoxin System. *Free Radical Biology And Medicine*, 2001; 31(11): 1287-1317
127. Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM, Basford RE, Futrell JW. Free Radicals: Basic Concepts Concerning Their Chemistry, Pathophysiology And Relevance To Plastic Surgery. *Plast Reconstr Surg* 1987; 79: 990-7.
128. Cheeseman KH, Slater TF. An Introduction To Free Radical Biochemistry. *Br Med Bull* 1993; 49: 481-93.
129. Halliwell B. Reactive Oxygen Species In Living Systems: Source, Biochemistry, And Role In Human Disease. *Am J Med* 1991; 91: 14-22.
130. Uysal M. Serbest Radikaller, Lipid Peroksidleri Organizmada Prooksidan-Antioksidan Dengeyi Etkileyen Koşullar. *Klinik Gelişim* 1998; 11: 336-41
131. Kinnula V.L, Paakko P, Soini Y. Antioxidant Enzymes And Redox Regulating Thiol Proteins In Malignancies Of Human Lung. *FEEBS*, 2004:1-6.
132. Kinnula V.L, Crapo J.D. Superoxide Dismutases In Malignant Cells And Human Tumors. *Free Radical Biology And Medicine*. 2004; 36(6):718-744.
133. Nordberg J, Arner ESJ. Reactive Oxygen Species, Antioxidants And The Mammalian Thioredoxin System. *Free Radical Biology And Medicine*, 2001; 31(11): 1287-1317
134. Halliwell B, Gutteridge Jmc. Oxygen Toxicity, Oxygen Radicals, Transition Metals And Disease. *Biochem J*, 1984:219;1-14
135. Gutteridge J M C. Lipid Peroxidation And Antioxidants As Biomarkers Of Tissue Damage. *Clin Chemistry* 1995; 41: 1819-1828
136. Cheeseman KH, Slater TF. An Introduction To Free Radical Biochemistry. *Br Med Bull* 1993; 49: 481-93.
137. Reiter R, Tang L, Garcia JJ, Munoz-Hoyos A. Pharmacological Actions Of Melatonin In Oxygen Radical Pathophysiology. *Life Sci* 1997; 60: 2255-71.
138. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen Toksikitesinin Aracı Molekülleri Olarak Oksijen Radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2002; 33: 110-8.

139. Reiter R, Tang L, Garcia JJ, Munoz-Hoyos A. Pharmacological Actions Of Melatonin In Oxygen Radical Pathophysiology. *Life Sci* 1997; 60: 2255-71.
140. Sies, H. Oxidative Stress. From Basic Research To Clinical Application. *Am J Med*, 1991; 91: 3, 31-38.
141. Southorn, P. A, Powis, G. Free Radicals In Medicine. I. Chemical Nature And Biologic Reactions. *Mayo Clin Proc.* 1998; 63(4):381-9.
142. Kuyvenhoven JP, Meindersae. Oxidative Stres And Diabetes Mellitus, Pathogenesis Of Long-Term Complications. *European Journal Of Medicine* 1999; 10: 9-19.
143. Meram İ, Aktaran Ş. Serbest Radikallerin Biomoleküller Üzerine Etkileri. *Arşiv.* 2002; 11: 299.
144. Özkan A, Fışkın K. Serbest Oksijen Radikalleri, Karsinogenez Ve Antioksidant Enzimler. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi.* 2004; 14: 52-60
145. 124 Meram Arşiv 2002
146. Mccord JM. Human Disease, Free Radicals And The Oxidant/Antioxidant Balance. *J Clin Biochem*, 1993; 26: 351-357.
147. Baynes JW. Role Of Oxidative Stres In Development Of Complications In Diabetes. *Diabetes*, 1991; 40(4): 405-12.
148. Gate, L. Paul, J. Nguyen Ba, G. Tew, K.D., Tapiero, H. : Oxidative Stress İnduced In Pathologies: The Role Of Antioxidants. *Biomed & Pharmacother*, 1999;53:169-180.
149. Sevanian, A. Ursini, F. : Lipid Peroxidation In Membrane And Low Density Lipoproteins: Similarities And Differences. *Free Radical Biology And Medicine*, 2000; 29: 306-311.
150. Esterbauer, H. Wa G. Pulh H. Lipid Peroxidation. *Br Med Bul*, 1993; 49: 566-576.
151. Aviram, M. Malondialdehit Affects The Physico-Chemical And Biological Charesteristics Of Oxidized Low Density Lipoprotein. *Atherosclerosis*, 1990; 34: 141-143,
152. Barber D, Harris S. Oxygen Free Radicals And Antioxidants: A Review. *Am Pharm*, 1994; 34(9): 26-35.
153. Chopineau J, Sommier MF, Sautou V. Evaluation Of Free Radical Production In An İschaemia-Reperfusion Model In The Rabbit Using A Tourniquet. *J Pharm Pharmacol*, 1994; 46(6): 519-20.
154. Bellavite, P. The Superoxide-Forming Enzymatic System Of Phagocytes. *Free Radic Biol Med*, 1988; 4(4): 225-61.
155. Das, D.K. And N. Maulik, Antioxidant Effectiveness In İschemia-Reperfusion Tissue İnjury. *Methods Enzymol*, 1994: 233, 601-10.
156. Ward, A. A. Mcburney, And J. Lunec, Evidence For The İnvolvement Of Oxygen-Derived Free Radicals In İschaemia-Reperfusion İnjury. *Free Radic Res*, 1994; 20: 1, 21-8.
157. Başıoğlu A. Premenopoz ve postmenopozda total antioksidan kapasitenin karşılaştırılması tıpta uzmanlık tezi 2007: S:29-30 Şanlıurfa
158. Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KV. Antioxidants, Oxidative Damage And Oxygen Deprivation Stress: A Review. *Ann Bot (Lond)* 2003; 9 : 179-94.
159. Knight JA. Review: Free Radicals, Antioxidants, And The İmmune System. *Ann Clin Lab Sci* 2000; 30(2):145-58.
160. Word RJ, Peters TJ. Free Radicals. Kaplan LA, Pesce AJ Editors. *Clinical Chemistry.* 3th Ed. Mosby Year Book, Inc. 1996: 765-777.
161. Percival M. Antioxidants. *Clinical Nutrition Insights.* 1998; 98(10): 1-4.
162. Slater TF. Free-Radical Mechanisms In Tissue İnjury. *Biochem J* 1984; 15: 1-15.



163. Aebi H. Catalase In Vitro. *Methods Enzymol*, 1984; 105: 121-26.
164. Nakazawa, H, C. Genka, And M. Fujishima, Pathological Aspects Of Active Oxygens/Free Radicals. *Jpn J Physiol*, 1996; 46: 1, 15-32.
165. Spallholz, J.E., Selenium And Glutathione Peroxidase: Essential Nutrient And Antioxidant Component Of The Immune System. *Adv Exp Med Biol*, 1990: 262, 145-58.
166. M.F.C.M Knapen, Zusterzeel P.L.M, Peters W.H.M, Steegers E.A.P. Glutathione And Glutathione-Related Enzymes In Reproduction. *European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology*. 1999: 82: 171-184
167. Miguel J, Fleming J. Antioxidation, Metabolic Rate And Aging In *Drosophila*. *Arch Geriatr*, 1982: 1-59.
168. Frei B, Stocker R, England L, Ames BN. Ascorbate: The Most Effective Antioxidant In Human Blood Plasma. *Av Exp Med Biol*. 1990: 264:155-163.
169. Burton G, Traber M. Antioxidants Action Of Carotenoids. *J Nutr*. 1989; 119(6):109-11.
170. Anderson ME, Meister A. Glutathione Moesters. *J Anal Biochem*. 1989:183:16-20.
171. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *J Clin Biochem*, 2005: 47: 119-29.
172. Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KV. Antioxidants, Oxidative Damage And Oxygen Deprivation Stress: A Review. *Ann Bot (Lond)* 2003: 9
173. Marzatico M, Cafe C. Oxygen Radicals And Other Toxic Metabolites As Key Mediators Of The Central Nervous System Tissue Injury. *Funct Neurol* 1993: 8: 51-66.
174. Yao, J.K. R. Reddy, L.G. McElhinny, Et Al., Reduced Status Of Plasma Total Antioxidant Capacity In Schizophrenia. *Schizophr Res*, 1998: 32: 1, 1-8.
175. Ghiselli, A. M. Serafini, F. Natella, Et Al., Total Antioxidant Capacity As A Tool To Assess Redox Status: Critical View And Experimental Data. *Free Radic Biol Med*, 2000: 29: 11, 110614.
176. Erel, O, A Novel Automated Method To Measure Total Antioxidant Response Against Potent Free Radical Reactions. *Clin Biochem*, 2004: 37: 2, 112-9.
177. Suchocka Z, Swatowska J, Pachecka J, Suchocka P; RP-HPLC Determination Of Paraoxonase Activity In Human Blood Serum. *J Of Pharmaceutical And Biomedical Analysis* 2006: 42: 113-119.
178. Heijmans BT, Westendorp RGJ, Lagaay AM, Knook DL, Kluff C, Slagboom PE. Common Paraoxonase Gene Variants, Mortality Risk And Fatal Cardiovascular Events In Elderly Subjects. *Atherosclerosis* 2000: 149: 91-7.
179. Kelso GJ, Stuart WD, Richter RJ, Furlong CE, Jordon- Starck TJ, Harmony JAK. Apolipoprotein J Is Associated With Paraoxonase In Human Plasma. *Biochemistry* 1994: 33: 832-39.
180. Gülcü F, Gürsu F; The Standardization Of Paraoxonase And Arylesterase Activity Measurements; *Turkish Journal Biochemistry* 2003: 28 (2):45-49.
181. Aslan M, Kösecik M, Horoz M, Selek S, Celik H, Erel O, Assessment Of Paraoxonase And Arylesterase Activities In Patients With Iron Deficiency Anemia. *J.Atherosclerosis*. 2006: 04.007.
182. Canales A, Sanchez-Muniz FJ. Paraoxanase, Something More Than An Enzyme? *Med Clin (Barc)* 2003:121:537-48.
183. Aviram M, Hardak E, Vaya J, Mahmood S, Milo S, Hoffman A, Billicke S, Draganov D, Rosenblat M. Human Serum Paraoxonases (PON1) Q And R Selectively

- Decrease Lipid Peroxides In Human Coronary And Carotid Atherosclerotic Lesions. *Circulation* 2000; 101: 2510-17.
184. Rye KA, Clay MA, Barter PJ. Remodelling Of Highdensity Lipoproteins By Plasma Factors. *Atherosclerosis* 1999; 145: 227-38.
  185. Aviram M, Rosenblat M, Scott B, Erogul J, Sorenson R, Bisgaier CI, Newton RS, La Du B. Human Serum Paraoxonase (PON 1) Is Inactivated By Oxidized Low Density Lipoprotein And Preserved By Antioxidants. *Free Rad Biol Med* 1999; 26: 892-904.
  186. Heijmans BT, Westendorp RGJ, Lagaay AM, Knook DL, Klufft C, Slagboom PE. Common Paraoxonase Gene Variants, Mortality Risk And Fatal Cardiovascular Events In Elderly Subjects. *Atherosclerosis* 2000;149: 91-7.
  187. Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, Hsu C, Billecke S, La Du BN. Human Serum Paraoxonase/Arylesterase's Retained Hydrophobic N-Terminal Leader Sequence Associates With Hdls By Binding Phospholipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2214- 25.
  188. Biasioli S, Schiavon R, Petrosino L, De Fanti E, Cavalcanti G, Battaglia P, Fasolin A. Paraoxonase Activity And Paraoxonase 1 Gene Polymorphism In Patients With Uremia. *ASAIO J* 2003; 49: 295-9.
  189. James RW, Garin MCB, Calabresi L, Miccoli R, Eckardstein AV, Tilly-Kiesi M, Taskinen MR, Assmann G, Franceschini G. Modulated Serum Activities And Concentrations Of Paraoxonase In High Density Lipoprotein Deficiency States. *Atherosclerosis* 1998; 139: 77-82.
  190. Seres I, Paragh G, Deschene E, Fulop T Jr, Khalil A. Study Of Factors Influencing The Decreased HDL Associated PON1 Activity With Aging. *Exp Gerontol* 2004; 39: 59-66.
  191. Sönmez H. Lipid Metabolizmasının Ana Hatları, Primer Ve Sekonder Hiperlipidemiler. *Türkiye Klinikleri*, 2000; 13: 1-8.
  192. Maron DJ, Ridker PM, Pearson TA, Grundy SM. Dyslipidemia, Other Risk Factors, And The Prevention Of Coronary Heart Disease. Ch 38. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke R. *Hurst's The Heart* 10th Edn. Mcgraw- Hill Companies. USA 2001; 1131-60.
  193. [www.Belgeler.Com/Blg/1kt3/Eritrositler](http://www.Belgeler.Com/Blg/1kt3/Eritrositler) Ve Hemoglobin Metabolizması
  194. Aviram M, Rosenblat M, Bisgair CL. Paraoxonase Inhibits High Density Lipoprotein Oxidation And Preserves Its Functions: A Possible Peroxidative Role For Paraoxonase. *J Clin Invest* 1998; 101: 1581-90.
  195. Steinberg D. Low Density Lipoprotein Oxidation And Its Pathobiological Significance. *J Biol Chem* 1997; 272: 20963-66.
  196. Mackness MI, Arrol S, Abbott C, Durrington PN. Protection Of Low-Density Lipoprotein Against Oxidative Modification By High-Density Lipoprotein Associated Paraoxonase. *Atherosclerosis* 1993; 104: 129-35.
  197. Lee J, Prohaska JR, Thiele DJ. Essential Role For Mammalian Copper Transporter Ctr 1 In Copper Homeostasis And Embryonic Development. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 6842-47.
  198. Zucher-Franklin, D. Megakaryocyte And Platelet Structure. In *Hematology Basic Principles And Practice*. Hoffman R, Benz, E.J, Shattil, S.J, Furie, B, Cohen, H.J, Silberstein, L.E. Mcglave, 3rd Edition ,Churchil Livingstone, USA, 2000: Pp1730-1740.
  199. Berkarda B, Eyüboğlu H. hematoloji laboratuvar yöntemleri, Ar Basım Yayım Ve Dağıtım A.Ş. İstanbul, 1983: s.84-90.

200. Mehmetoğlu İ, Çağlayan O.Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı Abdurrah Yelken Basım Yayım Konya, 2004.
201. Santimone I, Di Castelnuovo A, De Curtis A, Spinelli M, Cugino D, Gianfagna F. Ve Ark. White Blood Cell Count, Sex And Age Are Major Determinants Of Heterogeneity Of Platelet İndices İn An Adult General Population: Results From The Moli-Sanı Project. *Haematologica*. 2011; 96(8):1180–8.
202. Long, M.W, Hoffman, R. Thrombocytopoiesis. In *Heamatology Basic Principles And Practice*. Eds. Hoffman R, Benz, E.J, Shattil, S.J., Furie, B., Cohen, H.J., Silberstein, L.E., Mcglave, 3rd Edition ,Churchil Livingstone, USA, 2000: Pp245-258.
203. Ersöz, G. Submaksimal Egzersizin Trombosit Fonksiyonları Üzerine Etkisi. *Uzmanlık Tezi*,1992, Ankara
204. Williams, W. Beutler, E. Erslew, A. Lichtman, M. Platelet Morphology And Function. In *Heamatology*, 4th Edition, Mcgrav-Hill Book Company, USA,1991: 1172.
205. Williams, W, Beutler, E., Erslew, A., Lichtman, M.: Platelet Morphology And Function. In *Hematology*, 4th Edition, Mc Graw Hill Book Company, USA, 1985: 1121-1135.
206. Plow, E. F, Ginsberg, M.H.: The Molecular Basis For Platelet Function. In *Heamatology Basic Principles And Practice*. Eds Hoffman R., Benz, E.J., Shattil, S.J., Furie, B., Cohen, H.J., Silberstein, L.E., Mcglave, 3rd Edition ,Churchil Livingstone, USA, 2000: Pp 1741-1752.
207. Sodeman, W, Sodeman, T. Pathophysiology Of Hemostasis And Thrombosis. In *Sodeman’s Pathologic Phsiology*, 7th Edition, W.B. Saunders Company, USA, 1985: 705-759.
208. Phillips, D.R, Jennings, L.K, Edwards, H.H.: Identification Of Membran Proteins Mediating The İnteraction Of Human Platelets. *J Cell Biol* 1980: 86: 77-86.
209. Ulutin, O.N. Platelet Morphology. In *The Platelets*, 1st Edition, Kağıt Ve Basım İşleri A.S, Turkey,1976: 7-36.
210. Pacham, M.A: Role Of Platelets İn Thrombosis And Hemostasis. *Can J Physiol* 1994: 72: 278- 84.
211. Jackson SR, Carter JM. Platelet Volume: Laboratory Measurement And Clinical Application. *Blood Rev*.1993: 7(2):104–13.
212. Kalaycı O,M. Plak Tip Psoriasisli Hastalarda Kırmızı Küre Hacim Dağılım Genişliğinin, Trombosit Aktivasyon Ve İnflamasyon Belirteçlerinin İnflamasyon, Eşlik Edebilecek Sistemik Hastalıklar, Klinik Aktivite Ve Tedavi Yanıtı İle İlişkisi *Tıpta Uzmanlık Tezi* 2012: 34-36 Ankara
213. Diplock, A. Healty Lifestyles Nutrition And Physical Activity: Antioxidant Nutrients. *ILSI Europe Concise Monograph Series*, 1998: 59 P. Belgium
214. Harma M, Harma M, Koçyiğit A, Erel O. Increased DNA damage in patients with complete hydatiform mole. *J Mutation Research*, 2005: 583: 49-54.
215. Aviram M, Hardak E, Vaya J, Mahmood S, Milo S, Hoffman A, Billicke S, Draganov D, Rosenblat M. Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Circulation* 2000: 101: 2510-17.
216. Haagen L, Brock A. A new automated method for phenotyping arylesterase (E.C.3.1.1.2.) based upon inhibition of enzymatic hydrolysis of 4-nitrophenyl acetate by phenyl acetate. *Eur J Clin Chem Clim Biochem*, 1992: 30: 391-5.

217. Abuja P.M, Albertini R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. *Clinica Chimica Acta*. 2001: 306:1-17
218. Bowen, R.S. J. Moodley, M.F. Dutton, et al., Oxidative stress in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2001: 80: 8, 719-25.
219. Word RJ, Peters TJ. Free radicals. Kaplan LA, Pesce AJ editors. *Clinical chemistry*. 3th Ed. Mosby Year Book, Inc. 1996: 765-777.
220. Kang JD, Georgescu HI, McIntyre-Larkin L, Stefanovic-Racic M, Evans CH. Herniated cervical intervertebral discs spontaneously produce matrix metalloproteinases, nitric oxide, interleukin-6, and prostaglandin E2. *Spine* 1995: Nov 15;20(22):2373-8.
221. Leon Fernandez OS, Pantoja M, Diaz Soto MT, Dranguet J, Garcia Insua M, Viebhan-Hánsler R, Menéndez Cepero S, Calunga Fernández JL. Ozone oxidative post-conditioning reduces oxidative protein damage in patients with disc hernia. 2012: 59-67.
222. Alexandre A, Coro L, Azuelos A, Buric J, Salgado H, Murga M, Marin F, Giocoli H. Intradiscal injection of oxygen-ozone gas mixture for the treatment of cervical disc herniations. 2005: 92: 79-82.
223. Li Z, Liu J, Wu Y, Wang M, Fang M, Wang Y, Zhou W. Effect of massotherapy on the in vivo free radical metabolism in patients with prolapse of lumbar intervertebral disc and cervical spondylopathy. 1995: Mar;15(1):53-8
224. Podichetty VK. The aging spine: the role of inflammatory mediators in intervertebral disc degeneration. 2007 May: 30;53(5):4-18.
225. Tamada T, Inoue H, Mori A. Superoxide dismutase activity in cerebrospinal fluid and its relation to compression of the lumbosacral nerve root 1996: Aug;50(4):197-201.
226. Canbazoglu O. Spondiloz nedir? [www.onlineyardim.com](http://www.onlineyardim.com) 2011.
227. Denda H, Kimura S, Yamazaki A, Hosaka N, Takano Y, Imura K, Yajiri Y, Endo N. Clinical significance of cerebrospinal fluid nitric oxide concentrations in degenerative cervical and lumbar diseases 2011 Apr: 20(4):604-11
228. Yumite Y, Takeuchi K, Harada Y, Ogawa N, Inoue H. Concentration of nitric oxide (NO) in spinal fluid of chronic spinal disease. 2001: Aug;55(4):219-28.
229. Furusawa N, Baba H, Miyoshi N, Maezawa Y, Uchida K, Kokubo Y, Fukuda M. Herniation of cervical intervertebral disc: immunohistochemical examination and measurement of nitric oxide production. 2001 May: 15;26(10):1110-6.
230. Kang JD, Stefanovic-Racic M, McIntyre LA, Georgescu HI, Evans CH. Toward a biochemical understanding of human intervertebral disc degeneration and herniation. Contributions of nitric oxide, interleukins, prostaglandin E2, and matrix metalloproteinases 1997 May: 15;22(10):1065-73.