

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI



LOMBER DİSK HERNİSİ OLAN HASTALARDA AĞRI
ŞİDDETİ İLE NÖROİNFLAMATUAR MARKER İLİŞKİSİNİN
TESPİT EDİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. CANER ÇİÇEK

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. YAŞAR DAĞISTAN

BOLU, AĞUSTOS - 2022

KABUL VE ONAY SAYFASI

Caner ÇİÇEK tarafından hazırlanan “**Lomber disk hernisi olan hastalarda ağrı şiddeti ile nöroinflamatuvar marker ilişkisinin tespit edilmesi**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği kabul edilmiştir. 4/08/2022

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Doç. Dr. Yaşar DAĞISTAN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Prof. Dr. Ali Rıza GEZİCİ
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Dr. Öğr Üyesi Güven KILIÇ
Düzce Üniversitesi

.....

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2020/272 sayısı ile etik izin alınmıştır.

.....
DR. CANER ÇİÇEK

ÖZET

LOMBER DİSK HERNİLİ HASTALARDA AĞRI ŞİDDETİ İLE NÖROİNFLAMATUAR MARKER İLİŞKİSİNİN TESPİT EDİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. CANER ÇİÇEK

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. YAŞAR DAĞISTAN)

BOLU, AĞUSTOS - 2022

XIII + 52

Amaç: Çalışmamızda vazoaktif duysal nöropeptidlerden olan Kalsitonin Geni İle İlişkili Peptid (CGRP), P Maddesi (SP), Vazoaktif İntestinal Polipeptid (VIP) ve Hipofiz Adenilat Siklaz Aktive Edici Polipeptid 38 (PACAP38)'in tek seviye lomber disk hernisi (LDH) olan hastalarda mikrodisektomi operasyonu öncesi ve sonrası alınan kanlarındaki serum düzeyleri ile eş zamanlı visuel analog skalası (VAS) ile sorgulanan radiküler ağrı düzeyleri karşılaştırılarak bu nöropeptitlerin LDH'ye bağlı radiküler ağrı ile olan ilişkisinin incelenmesi planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: B.A.İ.B.Ü. Tıp Fakültesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahi Anabilim dalına kabul edilen 18-70 yaş arası siyataljisi olan lomber manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) ile tek seviye lomber disk hernisi tanısı alan ve mikrocerrahi planlanan, daha önce lomber bölgeden operasyon geçirmemiş 30 hasta çalışma grubuna alınmıştır. Kontrol grubuna ise vücudunun herhangi bir bölgesinde ağrısı bulunmayan, analjezik, antiinflamatuvar ilaç kullanmayan, bilinen lomber disk hernisi, kronik herhangi bir nöroinflamatuvar ve alerjik hastalığı bulunmayan 30 birey seçilmiştir. Seçilen çalışma ve kontrol gruplarının ağrı skorlaması ile yaş, mevcut kronik hastalıklar, sigara, alkol tüketimi ve meslek grupları sorgulanmıştır. Her gruptaki bireylerden yaklaşık 12 cc kan alınmıştır. Kan alınmadan hemen önce hastalar radiküler ağrılarının şiddetini Visuel Analog Skalası kullanarak 0 ile 10 arasında bir sayısal değer ile belirlediler. Alınan tüm kanlar EDTA ve Protease içeren mor kapaklı hemogram tüplerine konulmuştur.

Santrifüj edildikten sonra SP, CGRP, VIP ve PACAP38 isimli vazoaktif nöroinflamatuvar markerların ELISA ile ölçümüne kadar – 20°C derecede saklanmıştır. Alınan plazma örneklerindeki nöropeptid (SP, CGRP, VIP ve PACAP38) konsantrasyonlarının ölçümü için örneklerde bulunan immünoreaktif nöropeptid içerikleri kullanılmıştır. Assay protokolü üretici firmanın yönergelerine göre uygulanmıştır.

Bulgular: Preoperatif hastaların plazma CGRP, SP, VIP ve PACAP38 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış olduğu bulunmuştur. ($p < 0.001$, Mann-Whitney U testi). Bununla birlikte aynı hastaların post-operatif dönemde plazma CGRP, SP, VIP düzeyleri pre-operatif dönemlerine göre anlamlı düzeyde azalmış olarak bulunmuştur ($p < 0.001$, Wilcoxon işaretli-sıralar testi). Diğer taraftan postoperatif dönemde plazma PACAP38 düzeyi preoperatif dönemdeki plazma düzeyine göre anlamlı düzeyde artmış olarak bulunmuştur ($p < 0.001$, Wilcoxon işaretli-sıralar testi). Preoperatif ve Postoperatif hastaların ortalama VAS ağrı sokuru değerleri ile plazma CGRP, PACAP-38, SP ve VIP değerleri arasında bir korelasyon olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda preoperatif dönemde plazma düzeyleri artan ve postoperatif dönemde azalan CGRP, SP ve VIP'in LDH'de sinir kökü basısına bağlı oluşan nöroinflamasyonda ve buna bağlı oluşan radiküler ağrının patofizyolojisinde önemli rol oynadıklarını ve aynı zamanda kolay ölçülebilir olmaları ile tanı ve takipte kullanılabilecek birer biyomarker adayı olabilecekleri gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Lomber disk hernisi, Radiküler ağrı, Nöroinflamasyon, Bel ağrısı, CGRP, SP, PACAP-38, VIP

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN PAIN INTENSITY AND NEUROINFLAMMATORY NEUROPEPTIDES IN PATIENTS WITH LUMBAR DISC HERNIATION

THESIS IN MEDICINE

CANER ÇİÇEK, MD

BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

NEUROSURGERY DEPARTMENT

(SUPERVISOR: DOÇ. DR. YAŞAR DAĞISTAN, MD)

BOLU, AUGUST 2022

XIII + 52

Objective: In our study, we compared the serum levels of vasoactive sensory neuropeptides Calcitonin Gene-Related Peptides (CGRP), Substance P (SP) and Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP), Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide 38 (PACAP38) in blood taken before and after microdiscectomy operation in patients with single level lumbar disc herniation (LDH) and radicular pain levels questioned with simultaneous visual analog scale (VAS). We planned to examine those neuropeptides associated with LDH-Induced radicular pain.

Materials and Methods: Thirty patients with sciatica, aged between 18-70 years, who were admitted to B.A.İ.B.Ü Medical Faculty Hospital, Department of Neurosurgery, diagnosed with single level lumbar disc herniation by lumbar MRI and planned for microsurgery, and who had not undergone any previous operation in the lumbar region were included in the study group. The control group included 30 healthy individuals who did not have pain in any region, did not use analgesic anti-inflammatory drugs, did not have known lumbar disc herniation, any chronic neuroinflammatory disease and allergic disease. Age, existing chronic diseases, smoking, alcohol consumption and occupational groups were also questioned by scoring the pain of the selected patient and control groups. Approximately 12 cc of blood was taken from each group. The severity of radicular pain of patients just before blood collection was determined with a numerical value between 0 and 10 using the Visual Analogue Scale. All the collected blood was placed in purple capped hemogram tubes in tubes containing EDTA and Protease. After

centrifugation, SP, CGRP, VIP and PACAP38 vasoactive neuroinflammatory markers were stored at -20oC until measurement by ELISA. Immunoreactive neuropeptide contents of the samples were used for the measurement of neuropeptide (SP, CGRP, VIP and PACAP38) concentrations in the collected plasma samples. Assay protocol was applied according to the manufacturer's instructions.

Findings: Plasma CGRP, SP, VIP and PACAP38 levels of pre-operative patients were found to be significantly increased compared to the control group ($p < 0.001$, Mann-Whitney U test). On the other hand, plasma CGRP, SP and VIP levels of the same patients were found to be significantly decreased in the post-operative period compared to their pre-operative periods ($p < 0.001$, Wilcoxon signed-rank test). Plasma PACAP38 level in the post-operative period was found to be significantly increased compared to the plasma level in the preoperative period ($p < 0.001$, Wilcoxon signed-row test). It was determined that there was no significant correlation between the mean VAS pain socket values of the preoperative and postoperative patients and the plasma CGRP, SP, PACAP-38 and VIP values. ($p > 0.05$).

Results: In our study, we showed that CGRP, SP and VIP, whose plasma levels increase in the preoperative period and decrease in the postoperative period, play an important role in the neuroinflammation caused by nerve root compression in LDH and in the pathophysiology of radicular pain, and also we showed that they can be biomarker candidates that can be used in diagnosis and follow-up as they are easily measurable.

Keywords: Lumbar disc herniation, Radicular pain, Neuroinflammation, Back pain, CGRP, SP, VIP, PACAP-38

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI	i
ETİK BEYAN.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLO LİSTESİ	x
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	xi
TEŞEKKÜR.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 ANATOMİ	4
2.2 LOMBER DİSK HERNİSİ.....	6
2.2.1 Tanımı Ve Patofizyolojisi.....	6
2.2.2 Epidemiyoloji	7
2.2.3 Sınıflandırılması	9
2.2.4 Klinik Bulgular	10
2.2.5 Görüntüleme Yöntemleri	13
2.2.6 Tedavi	13
2.3 NÖROİNFLAMASYON	16
2.3.1 Lomber Disk Hernisi ve İnflamasyon Arasındaki İlişki.....	17
2.3.2 Nöroinflamatuvar Markerlar.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1 YÖNTEM	25
3.1.1 Plazma Nöropeptid (SP, CGRP, VIP ve PACAP38) Düzeylerinin Ölçümü (ELISA)	25
3.1.2 Visuel Analog Skale (VAS):	26
3.1.3 İstatistiksel Metot	27
4. BULGULAR	28
4.1 Plazma CGRP Düzeyleri	30
4.2 Plazma PACAP-38 Düzeyleri.....	31
4.3 Plazma VIP Düzeyleri	32
4.4 Plazma SP Düzeyleri	33
4.5 VAS Ağrı Skoru Değerlendirmesi.....	34
4.6 Korelasyon Analizleri Bulguları.....	35
5. TARTIŞMA	36

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	42
7. KAYNAKLAR.....	43
8. EKLER.....	52



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.	İntervertebral Disk Yapısı.....	5
Şekil 2.	LDH Skorları.....	8
Şekil 3.	LDH Sınıflandırması.....	9
Şekil 4.	Ağrı Dermatomları.....	11
Şekil 5.	Düz Bacak Kaldırma Testi.....	12
Şekil 6.	Mikroskopik Diskektomi.....	16
Şekil 7.	İntervertebral Disk Hernisinde İnflamasyonun Rolü.....	19
Şekil 8.	CGRP.....	22
Şekil 9.	Visuel Analog Skale.....	26
Şekil 10.	Plazma CGRP düzeyleri.....	30
Şekil 11.	Plazma PACAP38 düzeyleri.....	31
Şekil 12.	Plazma VIP düzeyleri.....	32
Şekil 13.	Plazma PM düzeyleri.....	33
Şekil 14.	VAS ağrı skoru dağılımı.....	34

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1. Lomber Sinir kökleri fizik muayene bulguları.....	11
Tablo 2. Katılımcıların yaş dağılımları.....	28
Tablo 3. Vaka grubundaki katılımcıların tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı.....	28
Tablo 4. Kontrol grubundaki katılımcıların tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı.....	29



KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

AChE	: Asetilkolin Esteraz
AF	: Anulus Fibrosus
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
cAMP	: Siklik Adenozin Monofostat
CGRP	: Kalsitonin Geni ile İlişkili Peptid
DBK	: Düz Bacak Kaldırma
EDTA	: Etilendiamin Tetraasetik Asit
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunSorbent Assay
GPCR	: G Protein Bağlı Reseptör
IF	: İnterferon
IL	: İnterlökin
İV	: İntravenöz
İVD	: İntervertebral Disk
LDH	: Lomber Disk Hernisi
MAPK	: Mitojenle aktive olan Protein Kinaz
MMP	: Matris Metalloproteinaz
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NGF	: Nerve Growth Factor
NK1R	: Nörokinin Reseptör-1
NO	: Nitrik Oksit
NP	: Nükleus Pulposus
NSAİD	: Non-Steroidal Anti-İnflammatory drugs
PACAP	: Hipofiz Adenilat Siklaz Aktive Edici Peptid
PGE2	: Prostaglandin-E2
PLL	: Posterior Longitudinal Ligaman
SP	: Substance P
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
Th	: T helper
TNF-a	: Tümör Nekroz Faktörü- alfa

VAS : Visual Analog Skale
VİP : Vazoaktif İntestinal Peptid
VPAC : Vasoactive İntestinal Peptide Reseptor



TEŞEKKÜR

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniğindeki asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, cerrahi nosyon edinmemde büyük pay sahibi olan Sayın Prof. Dr. Ali Rıza GEZİCİ hocama,

Bilgi ve becerilerimin gelişmesinde her türlü gayreti gösteren, sabırla destek veren bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan tez danışman hocam Sayın Doç. Dr. Yaşar DAĞISTAN'a

Asistanlık eğitimimin 2 yıllık sürecinde birlikte çalışma fırsatı bulduğum engin bilgi ve deneyimiyle cerrahiye bakış açımı genişleten Sayın Op. Dr. Özgür ŞENOL hocama,

Tez projemde hiçbir sorumu cevapsız bırakmayan, tüm bilgi ve deneyimini benimle paylaşan Sayın Doç. Dr. Erkan KILINÇ hocama çok teşekkür ederim.

2022.08.01.1568 no'lu projemize finansal destek sağlayan B.A.İ.B.Ü. BAP koordinatörlüğüne ayrıca teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum, asistanlığım boyunca her konuda bana abilik yapan başta Op. Dr. Kutlu SARI olmak üzere Sayın Kıdemlilerim Op. Dr. Seçkin Emre CANCAN ve Op. Dr. Berkay BOZKURT'a

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşşıma, hemşire ve personellere,

Hayatımın her sürecinde her adımında her anımda desteklerini hissettiğim, her türlü fedakarlıkla beni yetiştirip bu günlere gelmemi sağlayan canım babam Hasan ÇİÇEK, canım annem Arzu ÇİÇEK, canım ablam Nazlı ÇİÇEK BOĞA, canım eniştem abim Ahmet Raif BOĞA, canımın içi yeğenim Ömer Kaan BOĞA'ya

Ve tabiki hayata hep mutlu ve umutlu gözlerle bakabilmemi sağlayan, bir gülüşü ile tüm yorguluğumu alan, her zaman her konuda destekteğini hissettiğim canım eşim Op. Dr. Gamze ÇİÇEK'e sonsuz teşekkür ederim.

1. GİRİŞ

Bel ağrısı, çalışan insan nüfusunun %85'ini etkileyen ve küresel iş gücü kaybına neden olan sorunların başında yer almaktadır. Bel ağrısının altında yatan pek çok farklı etiyoloji olması nedeniyle bel ağrısı önlenmesi ve tedavi etmesi zor bir durumdur (1)(2).

Bel ağrısı etiyolojisinde en sık karşılaşılan hastalıkların başında lomber disk herniasyonu (LDH) gelmektedir. LDH her yıl 1000 yetişkin insandan 5-20'sinde görülmesi nedeni ile oldukça sık rastlanan bir hastalıktır. En sık 30 ile 50 yaşları arasında görülmektedir. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre 2 kat fazladır (3).

Vertebralar arasında destek görevi gören jelatinöz yapıdaki intervertebral diskin (İVD) iç kısmında Nükleus pulposus (NP) bulunmaktadır. Bu yapının; dejeneratif, mekanik ve inflamatuvar vs. birçok farklı sebepten dolayı diskin dış kısmını oluşturan ve diskin bütünlüğünü koruyan Anulus fibrosusu (AF) geçerek dışarı taşması durumuna LDH denilmektedir. Dışarı taşan disk materyalinin Posterior longitudinal ligamana (PLL) basınç uygulaması ile bu alanda oluşan lokal inflamasyon sonucunda lokalize bel ağrısı oluşabilmektedir. Ek olarak fıtıklaşmış disk materyelinin tekal keseye veya lomber sinir köklerine doğrudan temas etmesi ve basınç uygulaması ile siyatalji olarak bilinen lomber radiküler ağrı meydana gelmektedir. Sinir kökünde başlayan inflamasyon süreci iskemi ile sonuçlanmaktadır (4)(5)(6).

LDH olan hastalarda ağrının tipi ve lokalizasyonu farklılık gösterebilmektedir. En sık karşılaşılan semptomlar; bel ağrısı, belden bacağı yayılan ağrı ve bacaklarda uyuşmadır (7).

Tanısı MRG ile doğrulanmış LDH'de konservatif tedavi ve cerrahi tedavi yöntemleri mevcuttur. Literatürde bu hastaların büyük bir kısmının tıbbi destek olmadan düzeleceği bildirilmiştir. Bu nedenle kırmızı bayrak semptomları (ilerleyici güç kayıpları veya kauda equina sendromu) olmadığı durumlarda konservatif tedavi yöntemlerinin uygulanması önerilmektedir. Cerrahi tedavi yöntemlerinde ise cerrahlar tarafından günümüzde en çok mikrodiskektomi

ameliyatı tercih edilmektedir. Bu teknik %60-90 başarı oranı ile altın standart kabul edilmektedir. Yapılan çok merkezli çalışmalarda mikrodiskektomi ameliyatından sonra LDH'nin tekrar etme oranı %3 ile %18 arasında olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle cerrahi tedavinin konservatif tedaviye olan üstünlüğü daha çok erken postoperatif dönemde olduğu görülmüştür (8)(9).

Nöroinflamasyon, beyin veya omurilik içinde meydana gelen inflamatuvar bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Bu inflamasyona sitokinlerin, kemokinlerin, nöropeptidlerin, ikincil habercilerin üretimi ve reaktif oksijen türleri neden olmaktadır. Nöral dokularda vazodilatasyon, protein ekstrasvazasyonu ve doku şişmesi gibi bir dizi inflamatuvar reaksiyon sonucu meydana gelmektedir (10).

İntervertebral diskin (İVD) vasküler yapıdan yoksun bir yapı olması nedeniyle oluşacak bir inflamasyon durumunda diğer dokulardan farklı şekilde yanıt oluşmaktadır. LDH'de meydana gelen bu nöroinflamatuvar süreci, yaşlanma süreci sonucunda oluşan dejenerasyon, NP'nin immün sistem tarafından yabancı madde olarak görülmesi, doku hasarı sonucu üretilen hücre dışı matris yıkım ürünleri gibi birçok nedenin tetiklediği düşünülmektedir. Bu süreçte IL-1beta, IL-8, IL-6, TNF-a, PGE2, NO ve IFN-y gibi proinflamatuvar mediatörlerin aktif rol oynadığı kanıtlanmıştır (11)(12).

Sitokinler, inflamasyon durumunda düzenleyici proteinlerdir (proinflamatuvar biyomarkerlar) ve immün sistemden sorumlu tüm hücrelerin inflamatuvar yanıtını yönetirler (12). Literatür tarandığında sitokinler ve bel ağrısı arasındaki ilişkiyi gösteren birçok yayın olduğu görülmüştür. Örnek olarak, Koch ve arkadaşları bel ağrılı hastalarda interlökin (IL)-6'nın plazma seviyelerinde önemli bir artış bulmuşlardır (13)(14). Wang ve arkadaşları kronik bel ağrılı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek tümör nekroz faktörü (TNF)- α bildirmişlerdir (13)(15)(14).

Bu bulgular, klinik uygulamalarda veya klinik çalışmalarda tedavi edilen LDH'li kişiler için nöroinflamasyonun makul bir tedavi hedefi olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda nöroinflamatuvar markerlerin bu hastalarda bel ağrısının süresini, şiddetini ve oluşturabileceği nörodefisiti öngörmede klinisyenlere katkı sağlayabileceği anlaşılmıştır (14).

Nöropeptitler, nöronlar tarafından sentezlenip serbest bırakılan ve sinir sisteminin işlevini düzenleyen kısa amino asit dizileridir. Periferik sinir sistemi çalışmaları, nörojenik inflamasyonun, nöropeptidlerin salınmasına neden olan C-lifflerinin uyarılmasının sonucunda meydana geldiğini göstermiştir. CGRP, SP, VIP ve PACAP38 vazoaktif nöropeptitler, nöroinflamasyonda anahtar araçlar olarak kabul edilirler (16)(17)(18)(19)(19).

Daha önceki laboratuvar çalışmaları SP ve CGRP'yi intervertebral disk ve ağrı arasındaki bağlantı olarak tanımlamıştır. Bu nöropeptidlerin ağrılı intervertebral diskin nükleus pulposusda yüksek seviyelerde olduğu bildirilmiştir. PACAP38'in santral ve periferik sinir sistemi üzerindeki rolü tam olarak keşfedilememiştir ancak iskemide ve nörodejeneratif hastalıklarda nöroprotektif etkisi kanıtlanmıştır (16)(17)(18)(19). Vazoaktif İntestinal Peptid (VIP) ilk olarak domuz barsağından elde edilen vasodilatatör bir nöropeptiddir ve santral, periferik sinir sisteminde yer aldığı, nöroinflamasyonda rol oynadığı gösterilmiştir. Aynı zamanda in vitro yapılan çalışmalarda da ağrılı ve yaşlanmış intervertebral diskin nükleus pulposusunda ve birincil duyu nöronlarında bulunduğu ve duysal sinirsel iletimde görev aldığı gösterilmiş (20). Bu sebeplerden dolayı bizim hipotezimiz bahsettiğimiz bu vazoaktif nöropeptidlerin serum düzeylerinin LDH'ye bağlı oluşan bel ağrısında veya siyataljide prediktif veya prognostik birer göstergeler olabilecekleridir.

Çalışmamızda vazoaktif duysal nöropeptidlerden olan CGRP, SP, VIP ve PACAP38'in tek seviye LDH'si olan hastalarda mikrodiskektomi operasyonu öncesi ve sonrası alınan kanlarındaki serum düzeyleri ve eş zamanlı visüel analog skalası (VAS) ile sorgulanan radiküler ağrı düzeylerini karşılaştırarak bu nöropeptitlerin serum düzeyleri ile olan ilişkisini incelemeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 ANATOMİ

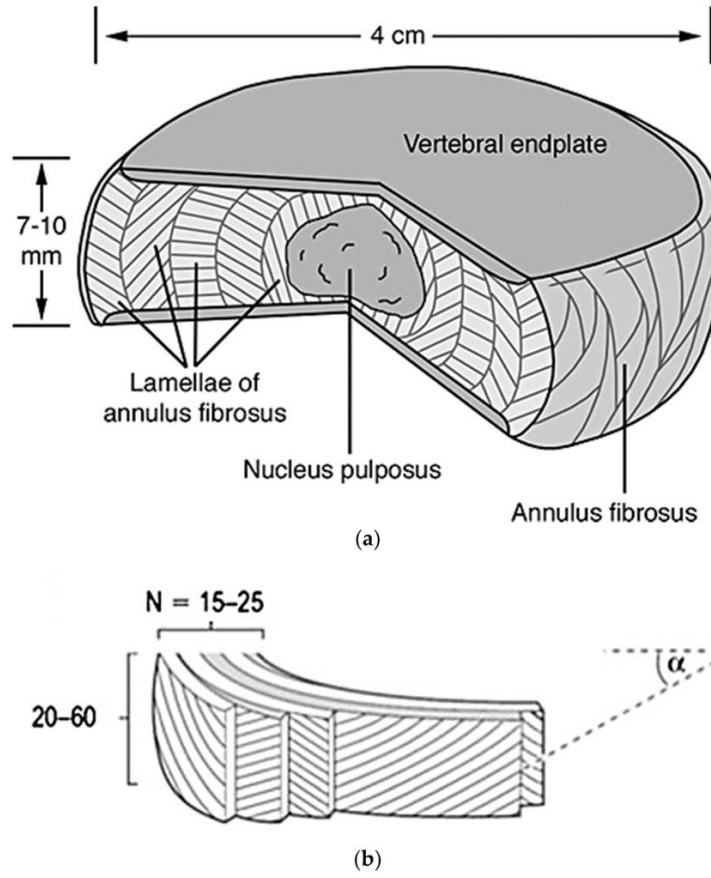
Vertebral kolon vertebralar, ligamanlar ve İVD'lerden oluşan esnek bir yapıdır. 7 servikal, 12 torakal, 5 lomber, 5 sakral ve 4 füzyon olmuş vertebradan oluşur. Normal bir vertebra 1 korpus, 2 pedinkül, 2 lamina, 2 süperior ve inferior artiküler çıkıntı, 2 adet transvers çıkıntı ve 1 tane spinöz çıkıntıya sahiptir. 2 pedinkül ve 2 laminanın birleşmesiyle vertebral ark oluşur. Vertebra Korpusu ile birlikte vertebral ark vertebral forameni oluşturur. Diğer vertebraların vertebral foramenlerinin birleşmesi ile de vertebral kanal meydana gelir. Birbirine komşu iki pedinkül arasındaki boşluğa intervertebral foramen denir. Bu boşluğun ön kısmında korpus ve disk, arkasında ise ligamentum flavum, lamina ve faset eklem yer alır. Korpusun üst ve alt yüzlerini koruyan, hyalin kıkırdak yapıda end plate olarak adlandırılan ince bir tabaka vardır. Komşu iki korpusun üst ve alt end plateleri arasında kalan alanda ise İVD yer alır. İVD şok emici özelliği sayesinde omurgayı basınca ve distorsiyona karşı koruyan yapıdır (21)(22).

İVD uzunluğu insanda vertebra korpus uzunluğunun yaklaşık dörtte birine denk gelmektedir. Bununla birlikte Atlas, aksis ve koksiks arasında İVD bulunmamaktadır. İVD boyutları bulunduğu bölgeye göre değişmekle birlikte İVD'nin kendi içinde kalınlık farkı da bulunmaktadır. Servikal ve lomber bölgelerde İVD'nin arka kısmı daha incedir. Torakalde ise kalınlığı önde ve arkada aynıdır. Tüm İVD'ler önde Anterior longitudinal ligamana arkada ise PLL'e yapışırlar (23).

İVD temelde 3 yapıdan meydana gelir. İlk yapı diskin dış yapısını oluşturan yoğun tip 1 kollojen lifleri içeren dış AF'dir. İkinci yapı tip 2 kollojen matris içeren iç AF'dir. Son olarak yüksek proteoglikan içerikli viskoelastik yapıdaki NP'dir. NP'nin su içeriği doğumda %90 olup yaşlanmayla ve dejenerasyonla birlikte %70'lere düşmektedir. Ayrıca nükleusdaki su içeriği gün içinde %20'lik bir değişiklik gösterebilmektedir. Gece istirahat halindeyken en yüksek, gündüz aktivite sonrası en düşük su içeriğine sahiptir. Bu nedenle yaşlanmayla birlikte daha sert bir hal alarak hasara açık hale gelmektedir. Ek olarak AF matrisinin %10'u

elastik liflerden oluşmaktadır fakat bu lifler de yaşlanma ve dejenerasyon ile birlikte zamanla azalmaktadır (21)(24).

İVD dış kısmından beslenir yani dış kısmı vasküler, iç kısmı avasküler yapıya sahiptir. İVD'in beslenmesi direk olarak üstünde ve altında yer alan hyalin kıkırdak yapıdaki end plateler vasıtası ile gerçekleşmektedir. Delikli yapıya sahip olan bu end plateler kemikten ve çevredeki damarlardan diffüzyon yolu ile beslenmektedir(25).



Şekil 1:İntervertebral disk yapısı (26)

AF NP'ye kıyasla fibröz yapıdadır ve daha az su, daha fazla kollojen içerir. Yüksek basınca maruz kalan NP'yi sarar ve bütünlüğünün korumasını sağlar. AF paralel şekilde uzanmış yaklaşık 15-25 kollajen halkadan meydana gelir. Bunlara lamella denmektedir. Lamellalar arasında elastin lifleri bulunmaktadır. Elastin lifler birbirlerine paralel ve vertebraya göre 65 derecelik açıyla vertikal olarak seyretmektedir. Posterior liflerin anteriora göre daha vertikal açıyla seyretmesi herniasyon riskini arttırmaktadır (23).

2.2 LOMBER DİSK HERNİSİ

2.2.1 Tanımı Ve Patofizyolojisi

1911 yılında ilk defa tanımlanan LDH çeşitli sebepler sonucunda İVD'nin spinal kanala doğru taşmasıdır (24). İVD iç kısımda NP ve dış kısımda AF yapılarından meydana gelir. NP yoğun olarak tip 2 kollajen içermekle birlikte yapısında sayısız proteoglikan barındırır. Bu proteoglikanlar İVD'nin içinde hidrostatik basınç yaratarak aksiyal yüklenmeye karşı direnç oluştururlar. AF ise çoğunlukla tip 1 kollajenden oluşmakla birlikte İVD kuru ağırlığının %70'ini oluşturmaktadır (7). Yaşlanan omurgada İVD fibrokitlerinde üretim düşer ve proteoglikan yapımı azalır. Bunun sonucunda su içeriği azalan disk, kollaşır ve AF'de gerilim artar. Yeterli aksiyal yüklenme olması durumunda bu gergin olan AF'de yırtık ve çatlaklar meydana gelerek disk materyalinin dışarı doğru göç etmesine neden olur. Herniye disk parçaları spinal kanala veya sinir köklerine bası yapmamış olsa dahi bel ağrısı oluşturabilir. Bununla birlikte radikülopatik ağrı oluşturan durum ekstrüde disk materyalinin tekal kese veya sinir köklerine temas etmesi sonucunda meydana gelmektedir (27).

NP'nin bir sinir kökü ile teması, ağrıya neden olan inflamasyonu tetikler (28).

NP içindeki hidrasyonun azalması, NP ve iç AF tabakasındakiler Tip 1 kollojen miktarının artması, apoptozisteki artış, matris metalloproteinaz (MMP) üretimi ve nöroinflamasyon süreci gibi İVD içinde meydana gelen değişiklikler LDH oluşumuna katkı sağlamaktadır (7).

LDH'nin meydana gelmesindeki en kritik faktörlerden birinin genetik faktörler olduğu gösterilmiştir. Yapısal proteinleri, apoptoz faktörlerini, MMP'leri kodlayan genler inflamatuvar süreçte dengesizlik yaratarak LDH oluşma riskini arttırmaktadır (7)(28).

LDH oluşumundaki bir diğer önemli faktör ise çevresel faktörlerdir. Omurgaya uygulanan tekrarlayan mekanik strese maruz kalmak, İVD'deki dejeneratif süreci hızlandırmakla birlikte dejenere olmuş İVD'nin posteriorda spinal kanala doğru herniye olmasına sebep olmaktadır (6)

2.2.2 Epidemiyoloji

LDH, bel ağrısının en önemli sebeplerinin başında yer almaktadır. Dünya çapında erişkin insanların yaklaşık %9'unu etkilemektedir (29).

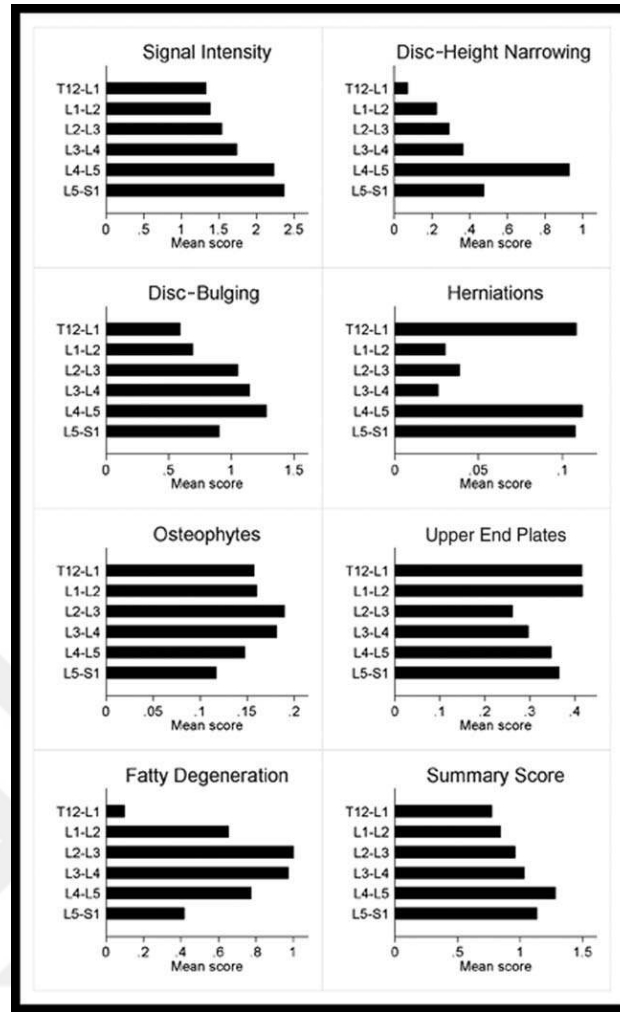
Semptom veren ve vermeyen hastaların olması nedeni ile prevelans oranları yapılan çalışmalarda çok büyük farklılıklar göstermektedir. Örneğin bulging tipi herniasyonun asemptomatik hastada görülme sıklığı %10 ile %80 oranında değişirken anüler yırtığı olan hastada %6 ile %56 oranında değişmektedir (30).

Çalışmalar arasındaki farklar, söz konusu hastaların yaş ve maruziyet durumları, bilinen veya bilinmeyen risk faktörleri ile oluşmaktadır.

Prevelanstaki değişkenlik 5 farklı lomber İVD seviyesinde gözlem yapılmasına da bağlanmaktadır. Çünkü seviyeye göre etki eden risk faktörleri ve onların hastaya yansıyan sonuçları da farklılık göstermektedir. Kural olarak daha alt segmentteki disk herniasyon bulgularının prevelansı daha yüksektir. Toplama bakacak olursak seviyeye özgü değişkenler prevelansı değiştirmektedir (30).

Genel bilgi olarak yaşlanma ile beraber dejenerasyon sürecinin hızlanması nedeni ile disk herniasyonunun yaşla beraber arttığı belirtilmektedir (31)(32). Bununla birlikte Jordon ve arkadaşlarının yaptığı yayında en sık tanı konulan hasta yaş aralığı 30-59 olarak belirtilmiştir (33). Ma ve arkadaşlarının çalışmasında ise 60 yaş ve üzerinde tanı konulan hasta sayısında azalma olduğu belirtilmiştir (34).

Young ki kim ve arkadaşlarının 2018'de 100,000 kişi üzerinde yaptığı meta analizinde prevelansın yaşla beraber arttığı sonucuna varılmıştır (35).



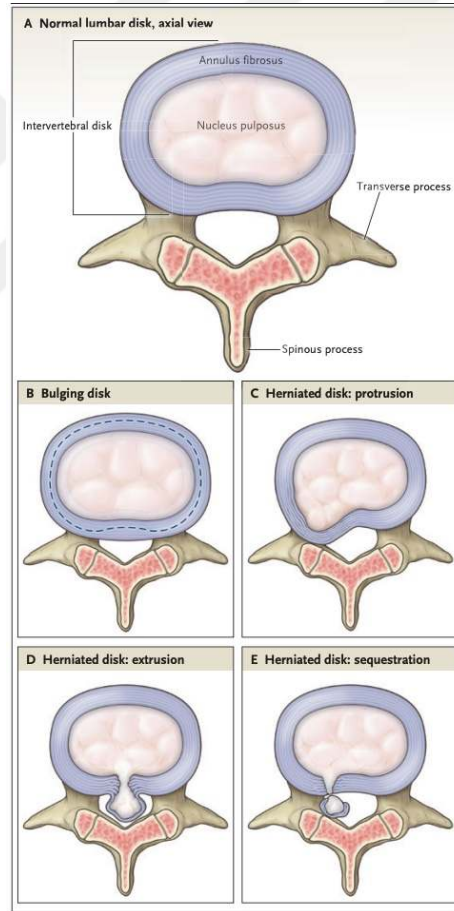
Şekil 2 : LDH skorları (30)

Ağır taşımacılık ve şantiye işleri gibi bel yaralanmalarına açık mesleklerde en yüksek oranlarda LDH izlenmektedir. İş grubu olarak bir sonraki yüksek hasta sayıları ofis çalışanları ve imalat işçilerinde görülmüştür. Başka bir deyişle, çalışma sonuçları, artan fiziksel emek ve yükler ile LDH görülme oranının arttığını göstermiştir (36).

2.2.3 Sınıflandırılması

BT ve MRG bulgularına göre LDH 4 tip olarak sınıflandırılmaktadır.

- 1-Bulging disk: Sağlam AF'nin normal disk sınırlarının dışına doğru genişlemesi
- 2-Protrüde disk hernisi: İç AF tabakası hasarlanmış diskin kanala doğru taşmasıdır.
- 3-Ekstrüde disk hernisi: NP'nin yırtık olan AF ve PLL'yi geçerek spinal kanala doğru ilerlemesidir.
- 4-Sekestre disk hernisi: Spinal kanala göç eden disk materyalinin disk aralığı ile bağlantısının olmaması durumudur (37).



Şekil 3: LDH Sınıflandırılması (28)

2.2.4 Klinik Bulgular

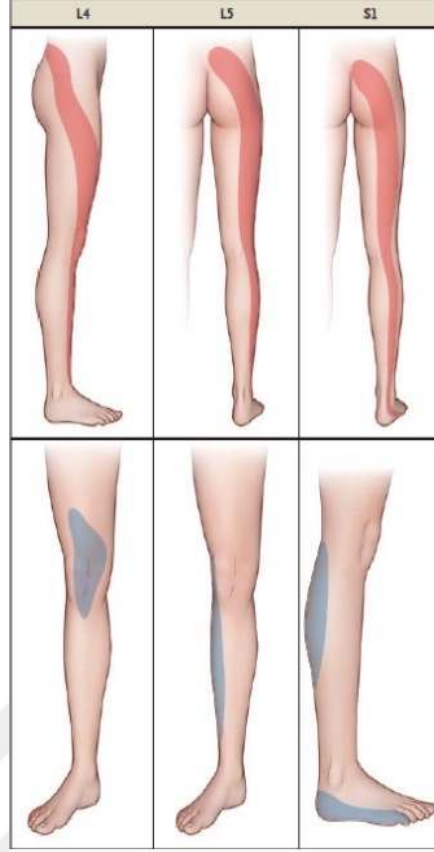
LDH'nin en sık görülen semptomları bel ve radiküler ağrıdır. Bununla birlikte yanma, uyuşma, elektrik çarpması gibi dermatomal duyuşal bozukluklar ve lomber sinir kökü basısına bağlı alt ekstremitelerde güçsüzlükle karşımıza çıkabilmektedir (7)(38).

Herniye İVD'nin lomber sinirlere temas ederek bası yapması ile inflamasyon tetiklenir. Bunun sonucunda siyatik sinir trasesi ve dermatomunda meydana gelen ağrı ve duyu kusurlarına siyatalji veya radikülopati denmektedir. Siyataljinin %85 oranı ile en sık sebebi ise İVD bozukluklarıdır (39)(40).

Bel ve radiküler ağrı dışında sınırlı gövde fleksiyonu, öksürmek ve hapsürmek ile ağrının alevlenmesi ve oturur pozisyonda artan ağrı olması da sıklıkla LDH hastalarında görülen semptomlardır. LDH olan hastalarda genellikle siyataljiden önce bel ağrısı görülmektedir. İlerleyen safhalarda siyatalji baskın hale gelip ağrı diz altından ayaklara kadar yayılmaktadır (7)(41).

Radiküler ağrısı olan LDH hastasına yapılan kapsamlı bir fizik muayene, herniasyonun hangi seviyeden kaynaklandığını tespit etmede yardımcı olabilmektedir. LDH semptom ve bulguları herniasyon tipine ve seviyesine bağlı olarak farklılık gösterir. Transvers sinir, lateral ve parasantral İVD herniasyonundan etkilenirken farlateral herniasyonda çıkan sinir kökü etkilenir (42)(43). Eğer nadiren de olsa büyük bir disk parçası orta hattın kauda ekuinaya bası yaparsa tipik olarak siyatalji, güç kaybı, idrar kaçırma ve eğer tarzda anestezi olarak bilinen uyluk ve perine bölgesinde duyu kaybolmasına neden olur. Bu durum Kauda Ekuina Sendromu olarak bilinir (44).

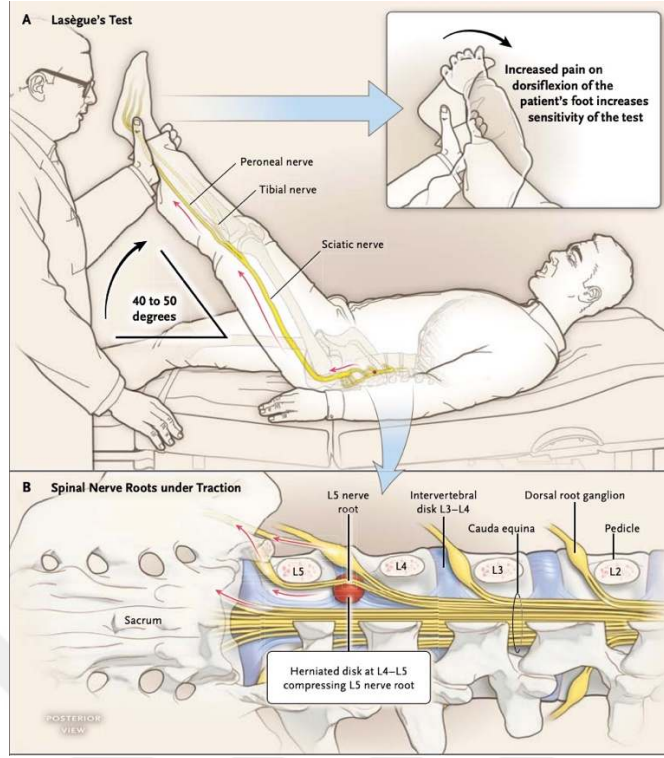
Kuzey Amerika Omurga Derneği'nin Kanıta Dayalı Kılavuz Geliştirme Komitesi tarafından radikülopatisi olan LDH hastalarında teşhis için manuel kas, duyu, Düz bacak kaldırma (DBK) ve çapraz DBK testleri altın standart olarak kabul edilmiştir. Bunların dışında kullanılan femoral sinir germe, lomber hareket açıklığı ve refleks testlerinin klinik olarak fayda sağlamadığı kabul edilmiştir (45).



Şekil 4: Ağrı Dermatomları (28)

	Kas inervasyonu	Motor	Duyu	Refleks
L1 sinir kökü	İliopsoas kası	Kalça fleksiyon	Uyluk üst 1/3 ve kasık	Kremaster refleksi
L2 sinir kökü	İliopsoas, kalça adduktör kasları ve kuadriseps	Diz ekstansiyonu, kalça addüksiyonu	Uyluk orta 1/3	-
L3 sinir kökü	İliopsoas, kalça adduktör ve kuadriceps kasları	Diz ekstansiyonu, kalça addüksiyonu	Uyluk alt 1/3	-
L4 sinir kökü	Kuadriseps ve tibialis anterior kasları	Kalça fleksiyonu ve addüksiyonu, diz ekstansiyonu	Diz ön yüzü, bacak iç yüzü	Patella refleksi
L5 sinir kökü	Ekstensör hallucis longus, Ekstensör digitorum longus, brevis ve Gluteus medius	Ayak dorsifleksiyonu, ayak baş parmağı dorsifleksiyonu, ayak inversiyon ve eversiyonu	Bacak ön ve dış yüzü, ayak üstü	-
S1 sinir kökü	Gastroknemius, Soleus ve Gluteus maximus	Ayak plantar fleksiyonu	Uyluk arkası ve plantar bölge	Aşıl refleksi

Tablo 1: Lomber Sinir kökleri fizik muayene bulguları (46)(38)



Şekil 5: Düz Bacak Kaldırma testi (47)

Düz bacak kaldırma testi radikülopatisi olan LDH hastaları için en sensitif nörolojik muayene testidir. Hasta sırt üstü yatar pozisyonda diz ekstansiyonda tutularak bacak aşamalı olarak yavaşça muayene eden kişi tarafından kaldırılır. Yayılan bacak ağrısı 30 ila 70 derece arasında tetiklenirse DBK testi pozitif olarak değerlendirilmektedir. Testi daha sensitif hale getirmek amacı ile muayene eden kişi bacağı kaldırırken aynı zamanda ayağını dorsifleksiyona getirir. Bu Bragad'ın işareti olarak adlandırılır. DBK testi L4,L5 ve S1 radikülopati tanısında %90'a kadar duyarlı bir testir (48)(49).

Ek olarak başka bir manevra da çapraz düz bacak kaldırma testidir. Bu testte ağrının yayıldığı bacak değil semptom olmayan bacak üzerinde manevra yapılmaktadır. DBK testi pozitif olan hastada, semptomsuz bacak yine diz ekstansiyonda yavaşça kaldırılmaktadır. 40 dereceye kaldırıldığında şiddetli sinir kökü basısına bağlı semptomlar tetikleniyor ise çapraz DBK tesiti pozitifdir. Bu test DBK testine göre sensitivesi düşük spesifitesi yüksek bir testir. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda spesifitesi %90 olarak bildirmiştir (48)(49) .

2.2.5 Görüntüleme Yöntemleri

2.2.5.1 DİREK GRAFİLER

Bel ve radiküler ağrı ile başvuruda bulunan hastalarda ilk tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemidir. Ön-arka ve lateral görüntülere ek olarak fleksiyon ekstansiyon grafileri ile instabiliteye bağlı patolojilerin ekartasyonunda yardımcı olmaktadır. Direk grafiler omurganın sagittal ve koronal dengesi, vertebra kırıkları, intervertebral mesafeler ve osteofitik basılar vb durumları göstermede kullanılan tanı yöntemidir (6)(47).

2.2.5.2 MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG)

Şüpheli bir LDH'yi doğrulamak için altın standart olan görüntüleme yöntemidir. %97'lik tanı doğruluğu ve yumuşak dokuları görselleştirmedeki önemli yeteneği sayesinde fıtıklaşmış bir diski göstermek için en hassas yöntemdir (50). Semptomlar başladıktan sonra ilk 6 haftaya kadar nörolojik defisit yok ise MRG çekimi önerilmemektedir. İnflamatuvar patolojileri, maligniteleri ekarte etmekte BT'ye göre oldukça üstündür (7).

2.2.5.3 BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (BT)

Omurganın kemik yapılarını görüntülemek için kullanılabilecek en hassas görüntülemedir. Herniye olmuş kalsifiye disklerin veya kemik yıkımına neden olan patolojilerin en iyi şekilde değerlendirilmesine olanak sağlar. Ancak yumuşak dokuları göstermedeki yetersizliği nedeniyle LDH tanısı için yeterince uygun değildir. MRG'nin kullanılmadığı LDH hastalarında alternatif tetkik olarak BT miyelografi kullanılabilmektedir. İnvaziv bir yöntem olması nedeniyle günümüzde kullanım sıklığı oldukça azalmıştır (51).

2.2.6 Tedavi

LDH olan hastaların şikayetleri kısa sürelidir ve genellikle 8 hafta içinde tamamen düzelmekte veya kısmen gerilemektedir. Kırmızı bayrak semptomları olarak kabul gören ilerleyici nörolojik defisit veya kauda ekuina sendromu bulguları olmadığı durumlarda genellikle konservatif tedavi düşünülmelidir. LDH tedavisi cerrahi tedavi ve konservatif tedavi olarak 2 şekilde değerlendirilmektedir. Yapılan çalışmalar cerrahi tedavi ve konservatif tedavinin uzun dönemde benzer sonuçlar verdiğini gösterse de kısa vadede semptomların hızlı düzelmesi nedeniyle

cerrahi tedavi ön sırada yer almaktadır. Acil cerrahi endikasyonu olarak literatürde kesin bir ortak karar yoktur. Ancak kırmızı bayrak semptomları cerrahlar tarafından acil cerrahi endikasyonu olarak görülen durumlardır (50).

2.2.6.1 KONSERVATİF TEDAVİ

Uzun vadede cerrahi tedavinin konservatif tedaviye göre üstünlüğünün olmaması ve LDH semptomlarının kısa sürede tedavisiz düzelmesi nedeniyle LDH hastalarının büyük çoğunluğunda ilk olarak konservatif yöntemleri tercih edilmektedir. Cerrahisiz tedavi olarak da bilinen bu tedavi antiinflamatuvar ilaçları, fizik tedavi yöntemlerini ve hasta eğitimini kapsamaktadır. Başlangıç tedavisi olarak ağrı kontrolüne yönelik uygulama yapılmaktadır. Analjezik ilaçlar bel ve radiküler ağrı için kısa süreli rahatlama sağlamaktadır. Pregabalin, Gabapentin, antiepileptik ilaçlar, antidepresan ilaçlar ve kas gevşeticiler bu amaçla kullanılabilen diğer ilaç gruplarındandır (52).

Fizik tedavi ve egzersizler omurgayı stabilize eden kasların güçlenmesini, lomber bölgenin mobilizasyonunu arttırmayı, omurganın postürünü düzeltmeyi hedeflemektedir (52).

Konservatif tedavi yöntemlerinden en yaygın kullanılanı lokal kortikosteroid enjeksiyonudur. Semptomatik hastalarda %20-95 oranında başarı göstermektedir. Epidural steroid enjeksiyonunu daha efektif uygulamak için kontrastlı floroskopi altında yapılması önerilmektedir. Yapılan çalışmalar transforaminal enjeksiyonun kaudal ve translaminar steroid enjeksiyonlarına karşı daha üstün olduğunu göstermiştir (53).

2.2.6.2 CERRAHİ TEDAVİ

LDH'nin cerrahi tedavisi ilk olarak 80 yıl önce tanımlanmıştır (39).1977 yılında mikroskopun kullanılmasıyla birlikte önemli bir gelişme kaydetmiştir (54). O dönemden itibaren mikrodiskektomi ameliyatı LDH tedavisi için altın standart cerrahi yöntem olarak kabul görmektedir (8).

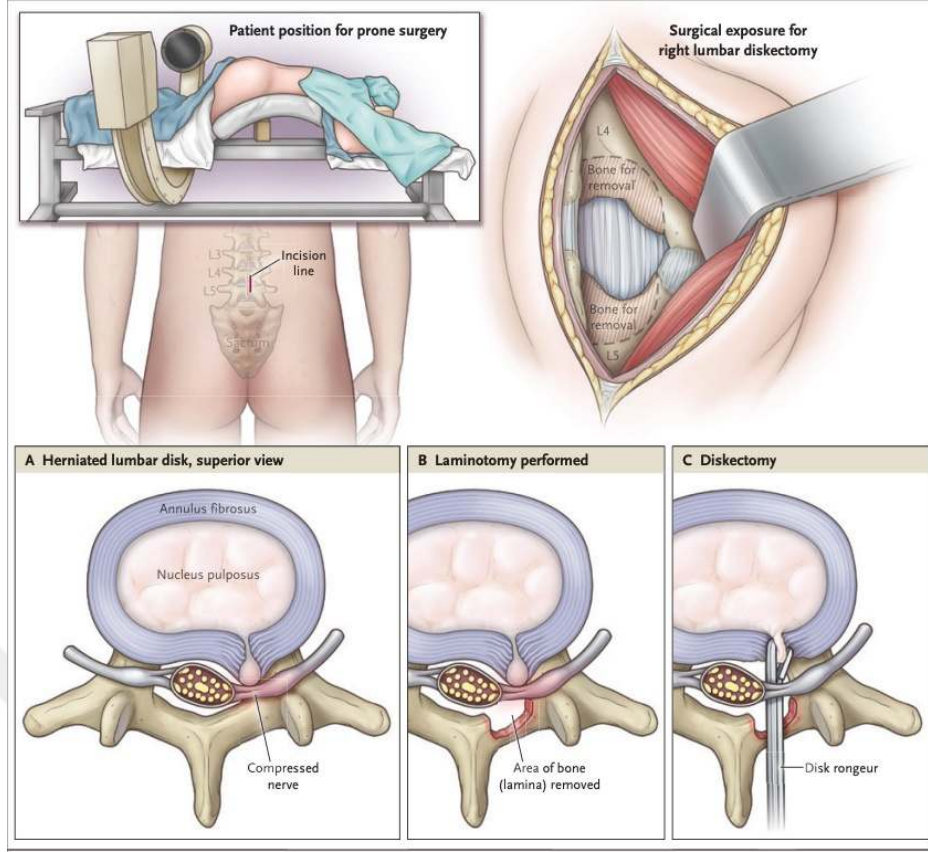
Cerrahi tedavi konservatif tedaviye göre daha erken dönemde ağrının giderilmesine ve hayat kalitesinin arttırmasına olanak sağlaması nedeniyle tercih

edilmektedir. Ancak ameliyattan 1 yıldan sonraki dönemde ağrı açısından pek fark yaratmadığı tespit edilmesi nedeniyle progresif nörolojik defisit veya kauda ekuina sendromu gibi acil durumlar olmadığı sürece genellikle başlangıçta konservatif tedavi yöntemleri tercih edilmektedir (9).

Cerrahide temel amaç sinir kökü dekompresyonudur. Semptomları MRG ile uyumlu olan disk hernisinin cerrahi tedavisinin başarı oranı oldukça yüksektir. Bu amaçla LDH'nin cerrahi tedavisi temelde mikrodiskektomi ve endoskop yardımı ile minimal invaziv yöntemler kullanılarak 2 farklı cerrahi teknik ile yapılabilmektedir (55).

Minimal invaziv teknikler son 15 yılda ön plana çıkarak gün geçtikçe daha fazla kullanır hale gelmektedir. Bu yaklaşımlar daha az yumuşak doku ve kemik defektine, hastane yatış süresinin kısalması ve hızlı bir öğrenme eğrisi olması nedeniyle cerrahlar tarafından tercih edilmektedir. LDH için interlaminar, transforaminal, posterolateral ve transiliak olarak tanımlanmış perkütan endoskopik yaklaşımlar mevcuttur. Endoskopik cerrahinin mikroskobik diskektomiye göre avantajı operasyon süresinin daha kısa olması ve daha az kan kaybı olması olarak bildirilmiştir. Choi ve ark. Migre olmuş disk hernili 149 hasta üzerinde yaptıkları perkütan endoskopik diskektomi cerrahisi sonuçlarını değerlendirmiştir. %90 hastanın iyileşmesinin iyi olduğunu %13 hastada rezidü disk parçası kaldığını ve %3 hastada revizyon ameliyatının yapıldığını bildirmiştir (56).

Mikroskobik diskektomi LDH'nin cerrahi tedavisinde en yaygın olarak kullanılan tekniktir. Herniye olmuş diskin yerleşimi, hastadaki ek omurga hastalıklarına ve cerrahın tecrübesine göre laminektomi yapılabilmektedir. Bu teknik sonrası hastalar ameliyattan 1 gün sonra ayağa kalkmakta ve hızlıca işe geri dönüş sağlamaktadırlar. Komplikasyon oranı düşük olan bu teknikte hastaların %1-3'ünde yeni gelişen nörolojik defisit, %1'inde sinir kökü yaralanması, %1-2 arasından yara yerine bağlı sorunlar, %3'ünde ise iyatrojenik dural yırtıklar ve BOS kaçağı gelişebilmektedir. (57)(58).



Şekil 6: Mikroskopik diskektomi (28)

2.3 NÖROİNFLAMASYON

Beyin ve omurilik dokusu içinde gerçekleşen inflamatuvar yanıtlara çoğunlukla “nöroinflamasyon” denir. Nöroinflamasyona bakış açısı yaralanma, hastalık, stres veya enfeksiyon durumlarında değişiklik göstermektedir. İnflamasyon sürecinin kliniğe yansıyan sonuçlarını anlamak için, bu sürece karşılık gelen biyokimyasal, fizyolojik ve davranışsal reaksiyonların anlaşılması gerekmektedir (10).

Nöroinflamasyon ismi itibari ile olumsuz bir süreçtir bu yüzden daha çok patolojik yönleri üzerinde durulmaktadır. Buna rağmen, içlerinde pozitif etkileri olan birkaç nöroinflamatuvar yanıt vardır. Merkezi sinir sistemi (MSS) hasarı da dahil olmak üzere birçok durumda, fonksiyonel iyileşmeyi etkileyen onarım süreçleri ve inflamasyon arasında bir denge vardır. Bununla birlikte, beyin ve immün sistem arasındaki iletişimin yararlı nöroinflamatuvar süreçleri içerdiği başka örnekler de bulunmaktadır (10)(59).

Nöroinflamasyon, beyin veya omurilik içinde meydana gelen inflamatuvar birer yanıt olarak tanımlanmaktadır. Bu inflamasyona sitokinlerin, kemokinlerin, nöropeptidlerin, ikincil habercilerin üretimi ve reaktif oksijen türleri neden olmaktadır. Bu markerlar, yerleşik MSS’de glial (astrositler ve mikrogliya) hücreler, endotelial hücreler, periferik olarak türetilmiş bağışıklık hücreleri tarafından üretilmektedir. Bu inflamatuvar yanıtlar biyokimyasal, immün, psikolojik ve fizyolojik sonuçlara sahiptir. Buna ek olarak, nöroinflamasyonun derecesi, birincil uyarana veya uyarının kaynağına, seyrine ve süresine bağlıdır (10).

İnflamasyon sürecinde önce immünite hücreleri toplanmakta sonrasında ödem ve doku hasarı meydana gelmektedir. Bunlara bağlı olarak da hücre ölümü gerçekleşmektedir (10)(60).

2.3.1 Lomber Disk Hernisi ve İnflamasyon Arasındaki İlişki

İnflamasyon doku hasarına ve enfeksiyona bir cevap olarak görülmüş, çoğunlukla olumsuz etkileri üzerinde durulmuştur ancak İVD dejenerasyonunu olumlu mu olumsuz mu etkilediği tam olarak ortaya konulamamıştır (61).

Enfeksiyon durumunda oluşan inflamasyonda lökositler ve plazma hücreleri enfeksiyonun bulunduğu alana doğru göç eder ve diğer proinflamatuvar hücrelerin aktive olmasını sağlayan sitokinler salgılar. Bunun sonucunda enfeksiyona karşı direnci oluşturan olay serisi başlatılır. Bu olay serisi içinde doku hasarına bağlı olarak vasküler yanıt ortaya çıkar ve geçirgenlik artar. İVD vasküler yapıdan yoksun bir yapı olması nedeniyle oluşacak bir inflamasyon durumunda da diğer dokulardan farklı yanıt olması beklenen bir durumdur(62).

Yaşlanma süreci hücre dışı matriksde dehidratasyon, proteoglikan kaybı, kalsifikasyonlar ve yetersiz beslenme gibi değişikliklere neden olarak İVD dejenerasyonuna sebep olmaktadır. Bunun sonucunda dejenere olan İVD mekanik yüklenmeye karşı yeterli cevap veremez ve AF’de mikro çatlaklar meydana gelerek hücre dışı matriks parçaları ve mikro kristaller bir inflamatuvar süreci başlatarak endojen İVD hücrelerini uyarmaktadır. İVD dejenerasyonunu daha da hızlandıracak olan IL-1b, IL-8, IL-6 gibi proinflamatuvar mediatörler uyarılan İVD endojen hücrelerinden salınmaktadır (63)(64).

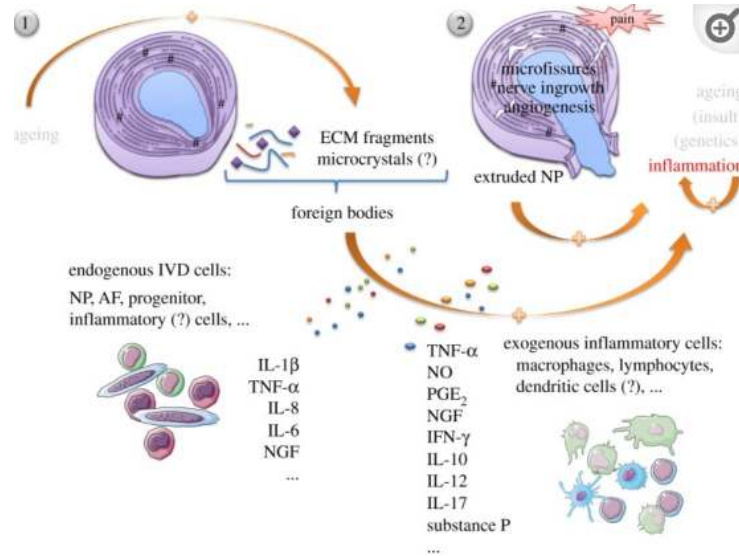
NP, immün sistem tarafından yabancı cisim olarak kabul edilen bir dokudur. NP dokusunun herniye olup normal dokuya temas etmesi durumunda immün sistem bu yabancı cisimi yok etmek için lenfosit, makrofaj ve diğer inflamatuvar hücreleri toplayarak inflamatuvar bir süreç başlatmaktadır. LDH'de oluşan ağrının ise bu makrofajlardan salgılanan TNF-a, PGE2, NO ve IFN-y ve üretilen NGF ve SP'nin sonucu oluştuğu d   n lmektedir. Domuzlar üzerinde yapılan bir çalışmada epidural bölgeye otolog NP uygulaması sonrası sinir köküne bası oluşturulup bu bölgedeki albümin ekstrasvazasyonu incelenmiştir. Uygulamanın sonrasındaki 2 saat içinde sinir kökünde albümin ekstrasvazasyonu gerçekleşerek nöronal  dem oluşmuştur.  n tedavi olarak yüksek doz İV metilprednizon (anti-inflamatuvar) uygulananlarda ise erken dönemde  dem oluşmasının önüne geçilmiştir (65).

İnflamasyon yanıtı tetiklediği düşünülen bir diğer durum da doku hasarı sırasında üretilen hücre dışı matriks yıkım ürünleridir (66)(67). İVD'nin hücre dışı matriksi preteoglikanlar, kollajenler ve matriks proteinlerinden oluşmaktadır. Bu moleküller proteazlar ile denge halindedir devamlı olarak üretilirler ve yıkılırlar (68)(69). Bu dengede bozulma olması durumunda yıkım ürünleri inflamasyonu ba latabilmektedir. Metalloproteinaz (MMP) inhibisyonunu azaltan ve in vitro monosit göçünü arttıran fibronektin bu duruma örnek olarak gösterilebilmektedir. Bunun haricinde elastin, fibronektin, trombospondin, laminin, hyaluronan da proteaz ve sitokin üretimini indükleyen yıkım ürünleridir (70)(71).

Yapılan birçok çalışmada, İVD'nin inflamatuvar hücreleri endojen olarak içerdiğini söylemektedir (72)(73).  rnek olarak apoptotik hücreleri fagosite edebilen bir hücre grubunun bulunduğu in vitro ortamda kanıtlanmıştır. Ek olarak insandan alınan normal İVD NP'sinde fazla miktarda CD68+ hücre tespit edilmiştir (73).

Sitokin ve kemokinler diğer proinflamatuvar mediatörlerin ve MMP'nin yapımını uyarak, hücre dışı matriks bozulmasını arttırarak ve fagositozu tetikleyerek inflamasyonda görev almaktadırlar (74).

İVD dejenerasyonunun en büyük etkenlerinden biri olan mekanik yüklenme hücre dışı matriks bozulmasına neden olarak proteinazları aktive eder, apoptozu başlatır ve nöroinflamatuvar markerların üretimini arttırarak inflamatuvar süreci desteklemektedirler (75).



Şekil 7 : İntervertebral disk hernisinde inflamasyonun rolü (62)

2.3.2 Nöroinflamatuvar Markerlar

Biyomarkerlar, normal veya patolojik biyolojik süreçlerin göstergeleri olup terapötik müdahaleye yanıtın nesnel olarak ölçülebilen ve değerlendirilen tek araçlardır (76).

Biyomarkerlar kan, idrar, doku ve diğer vücut sıvılarında tanımlanabilirler. Biyomarkerlar kullanılarak kişiselleştirilmiş tanı ve tedavi planı oluşturulabilmektedir. Bir hastalığın belirteçleri hastalığın öngörücüsü veya göstergesi olsa bile, hastalık sürecinin kesin araçları değildir. Bununla beraber, belirli proteinlerin hücreler, dokular ve sıvılardaki ekspresyonunu, işlevini ve rolünü anlamak, potansiyel biyomarkerları değerlendirmek için tipik olarak ortak bir başlangıç noktasıdır. Vücut sıvılarının veya dokularının bileşenlerindeki değişiklikler olarak tanımlanan biyomarkerlar, bir hastalığın ve risk faktörlerinin homojen sınıflandırılabilmesi için araçlar sunmaktadırlar. Hastalığın altında yatan patogeneze hakkındaki anlayışımızı aydınlatıp genişletebilmektedirler. Ayrıca biyomarkerlar en erken belirtiden son klinik aşamaya kadar hastalığın tüm spektrumunu yansıtabilmektedirler. Epidemiyolojik çalışmalarda veya yapılan klinik çalışmalarda hastalık heterojenitesini azaltmaya yardım edebilmektedirler. Son olarak, biyomarkerlar belirli klinik durumlarda veya hastalık türlerinde etkili olabilecek spesifik tedavilerle belirlenen bireyleri hedeflemeye hizmet edebilmektedirler (77).

Serum protein analizi bakımından, hasar görmüş veya iyileşen hücrelerden alınan proteinler kan dolaşımına katılabilmekte ve kandaki bu değişiklikler kolaylıkla ölçülebilmektedir. Serum proteinleri, patogeneze, hastalık ilerlemesi veya tedavi yanıtının göstergesi olarak kullanılabilir. Belirli koşullarda, yalnızca bir biyomarker varlığı, hastalık veya tanı için yeterli olabilirken, bazı durumlarda biyomarkerların tanısal olması için biyomarker düzeylerindeki değişiklikler gerekli olabilmektedir. Tarama veya teşhis için kullanılan bazı biyomarkerlar da sıklıkla hastalığın temsili belirtileri olarak kabul edilirler. Serum biyomarkerları, ölçüm kalitesinde hedefe bağlı olarak yüksek spesifite ve sensiviteye sahip olma eğilimindedirler. Bununla birlikte, biyomarkerların geniş bir kullanım alanına sahip olması için, standardize edilmesi ve analizinin tekrarlanabilirlik için doğrulanması gerekmektedir (78)(77).

Serum biyomarkerlarının kullanımı, romatoid artrit, kalp hastalığı, osteoporoz olmak üzere birçok hastalığın tanı ve tedavisinde devrim yaratmıştır (79).

2.3.2.1 SUBSTANCE P

Substance P (SP) nosiseptif uyarıların iletilmesinde rol oynayan 11 aminoasitli bir proteindir (80). İmmün sistem, gastrointestinal sistem ve solunum sistemi tarafından üretilmektedir. İnflamatuar yanıtın artması, kas kasılmasının uyarılması ve enzim salgılama gibi süreçlerde rol oynamaktadır (81). İnflamatuar kaskad sürecinde duysal sinir terminallerinden salınan SP, inflamasyonda görülen vasodilatasyon ve ödemi tetikleyebilmektedir. Patolojik duyu sinirlerinde ve ağrılı İVD'lerin NP'sinde yüksek miktarlarda bulunduğu kanıtlanmıştır (82)(83). Nosiseptif transmitter olmasının yanında in vitro yapılan çalışmalarda aynı zamanda SP'nin NP içinde Nörokinin reseptör-1'e (NK1R) bağlanarak mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolağını aktive ederek IL-1b, IL-8, TNF-a, IL-6 gibi inflammatuar sitokinlerin salınmasına neden olduğu gösterilmiştir (84). Bu uyarılan sitokinler matris metalloproteinaz-3 (MMP-3) üretimini uyardığı gösterilmiştir. MMP-3 İVD dejenerasyonunda rol oynayan önemli enzimlerin başında gelmektedir (85). Bu nedenle yüksek SP düzeyleri otokrin ve parakrin

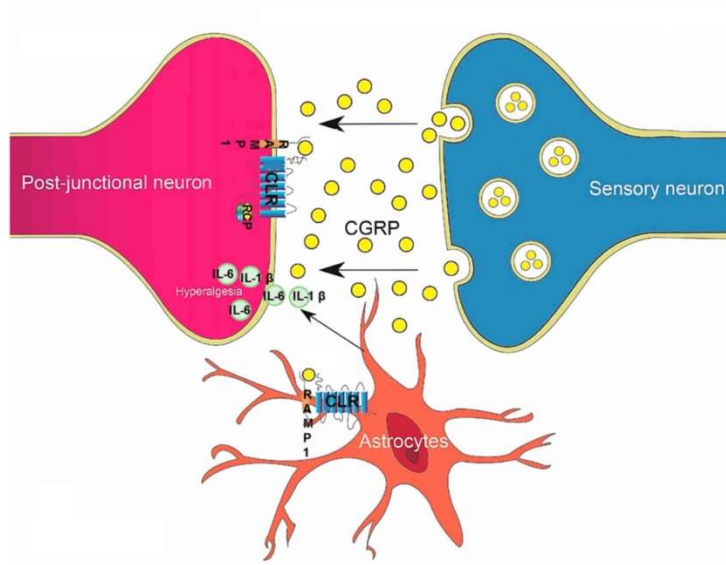
şekilde İVD dejenerasyonuna neden olarak inflamatuvar süreci başlatmaktadır (82). Ek olarak NK1-R antagonisti (L-760735) insan İVD hücrelerinde SP'nin inflamatuvar etkilerini azaltmaktadır (86). SP dejeneratif disklerdeki nosiseptif sinirlerin büyümesini gösteren spesifik bir biyomarker olarak kullanılmaktadır (87).

2.3.2.2 CALSITONIN GEN İLİŞKİLİ PEPTİD (CGRP)

LDH spinal sinir köklerine zarar vererek hiperaljezi ve allodini ile karakterize şiddetli radiküler ağrıya neden olabilmektedir. Geçmişte yapılan çalışmalar LDH'ye bağlı şikayetlerin, NP'den salınan kimyasal mediatörlerden, proinflamatuvar sitokinlerden ve sinir kökünün mekanik basısından kaynaklandığını göstermiştir (88)(89)(90). Disk hernisi hayvan modellerinde yapılan birçok çalışma dorsal root gangliyonlarında ve omurilik dorsal boynuzlarında prostoglandinlerin, ağrı ile ilişkili nöropeptidlerin (SP, CGRP vb), sitokinlerin ve iyon kanallarının artmış olduğu tespit edilmiştir (91)(92).

İlk olarak 1982 yılında tanımlanan CGRP intermedin, adrenomedullin, kalsitonini içeren nöropeptit ailesine aittir. CGRP duyu nöronlarında SP ile birlikte bulunan 37 aminoasitli güçlü bir vazodilatatördür. Lokal kan akışının, kas tonusunun ve glandüler sekresyonun düzenlenmesinde görev almaktadır. Bu nöropeptit, sinir-kas kavşağındaki motor nöronlardan ve omuriliğin duysal nöronlarından salınmaktadır (93). Bir nörotransmitter olan CGRP duysal iletimde yer almaktadır. İnsan endotel hücreleri üzerinde proliferatif etkisi olması nedeniyle iskemi, inflamasyon, yara yeri iyileşmesinde ve yeni damarların oluşum sürecinde önemli etkilere sahiptir. Kronik kalp yetmezliğinde ve sepsisi olan hastalarda CGRP plazma düzeyleri yüksek olduğu gösterilmiştir (94).

CGRP, İV uygulanması kalp hızında artışa ve kan basıncında ani bir düşüşe sebep olmaktadır. CGRP'nin vazokonstriksiyondan kaynaklanan serebral iskeminin önlenmesinde önemli etkileri olduğu gösterilmiştir (95)(96)(97). Bu vazodilatatör nöropeptidin güçlü alt tipleri ve antagonistleri hipertansiyon, kalp yetmezliği, migren kaynaklı baş ağrıları, Reynoud sendromu, preeklemsi ve diyabette tedavi amaçlı kullanım için geliştirilmektedir (98) (99) (100).



Şekil 8 : CGRP (101)

2.3.2.3 VAZOAKTİF İNTESTİNAL POLİPEPTİD (VİP)

İlk olarak barsaktan izole edilen Vazoaktif İntestinal Peptid (VİP) 28 aminoasitli güçlü bir vazodilatör hormon olarak kabul edilmiştir. İlerleyen süreçte beyinde ve diğer sinir dokularında da bulunduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalar VİP'in immünomodülatör T hücreleri tarafından üretildiğini ortaya koymuştur. İmmüno-lokalizasyon çalışmaları, luminal gastrointestinal sistem, duyu organları, solunum yolları ve üreme sistemi dahil olmak üzere birçok organda bulunan sinir liflerinde VİP'i göstermiştir (102)(103).

Günümüzde merkezi ve periferik sinir sistemlerinde geniş dağılıma sahip bir nörotransmitter ve nöromodülatör nöropeptit olarak kabul edilmektedir. MSS'de VİP'in nöroprotektif etkisi bulunmaktadır. Bu nöroprotektif etkiyi cAMP üzerinden doğrudan yapmaktadır. Dolaylı olarak da cAMP bağımsız astrosit hücreleri üzerinden gerçekleştirmektedir (104)(105).

VİP, immünomodülatör bir nöropeptittir. Bir Th2 lenfosit popülasyonu tarafından üretilmekte, immün yanıtı katkı sağlamaktadır. İn vitro antijenle hazırlanmış CD4 T hücrelerinde VİP, IF- γ ve IL-2'yi inhibe etmektedir. Makrofajlarda ve dendritik hücrelerde VİP, IL-4, IL-5'i ve Th2 sitokinleri indüklemektedir. İn vivo, VİP uygulaması Th2/Th1 hücrelerinin oranını

arttırmaktadır. VİP ayrıca TNF-a salınımını azaltır. Böylece T-hücre efektörlerinin ortaya çıkmasını indükleyerek anti-inflamatuar ve pro-inflamatuar etkiler arasındaki dengeyi düzenlemektedir. Sonuç olarak VİP, endojen anti-inflamatuar aktiviteye sahiptir (106)(107).

PAC1, VPAC1 ve VPAC2 olmak üzere üç tip VİP reseptörü bulunmaktadır. Bu reseptörleri VİP benzeri peptit ve Hipofiz Adenilat Siklaz Aktive Edici Polipeptit (PACAP) ile paylaşmaktadır. VPAC1-2 reseptörleri VİP'e yüksek afinite ile bağlanırken PAC1 PACAP'a daha yüksek afinite ile bağlanmaktadır (108).

2.3.2.4 HIPOFİZ ADENILAT SIKLAZ AKTİVE EDİCİ POLİPEPTİT (PACAP)

PACAP, ilk olarak koyun hipotalamusundan izole edilen, sıçan hipofiz hücrelerinde cAMP oluşumuna neden olan bir nöropeptittir. PACAP'ın 38 ve 27 aminoasitli olmak üzere 2 formu bulunmaktadır. 38 aminosaitli olan PACAP38 memeli dokularında baskın olarak bulunmaktadır. PACAP27'nin VİP ile arasında %68 benzerlik bulunmaktadır. Her iki PACAP formu, yapısal olarak VİP, glukagon, sekretin süper ailesinin üyesidir. Beyin ve periferik organlara yaygın olarak dağılan PACAP'ın geniş bir etki spektrumu bulunmaktadır. Hormon, nörohormon, nörotransmitter, nörotrofik faktör, immünomodülatör, nöromodülatör olarak işlev görmektedir (109)(110).

PACAP, 3 tip reseptör ile etkileşime girmektedir. Bu üç reseptörden ikisini VİP ile paylaşmaktadır. PAC1 reseptörü, her iki PACAP formu için yüksek afinite ve VİP'e düşük afinite ile bağlanırken, VPAC1 ve VPAC2 reseptörleri VİP'e yüksek afinite ile bağlanmaktadır. Bu reseptörler, G proteinine bağlı reseptörler (GPCR) ailesinin üyeleridir (109).

PACAP, sinir sisteminde çeşitli fonksiyonlara sahip bir peptittir. Nöromodülasyonun yanında nörotrofik faktör olarak da işlev görmektedir. Yapılan birçok çalışma iskemi, nörodejeneratif hastalıklar ve retina dejenerasyonunda in vivo ve in vitro olarak nöroprotektif etkisi olduğunu bildirmiştir (111)(112).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

B.A.İ.B.Ü. Tıp Fakültesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahi Anabilim dalına kabul edilen 18-70 yaş arası siyataljisi olan lomber MRG ile tek seviye lomber disk hernisi tanısı alan ve mikrocerrahi planlanan, daha önce lomber bölgeden operasyon geçirmemiş 30 hasta çalışma grubuna seçilmiştir. Kontrol grubuna ise herhangi bir bölgede ağrısı bulunmayan, analjezik antiinflamatuvar ilaç kullanmayan, bilinen lomber disk hernisi, kronik herhangi bir nöroinflamatuvar ve alerjik hastalığı bulunmayan 30 birey seçilmiştir. Seçilen hasta ve kontrol gruplarının ağrı skorlanması ile yaş, mevcut kronik hastalıkları, sigara, alkol tüketimi ve meslek grupları sorgulanmıştır.

Çalışmaya katılmak için gönüllü olan kişilerin hepsine detaylı olarak çalışma hakkında bilgi verilerek yazılı şekilde bilgilendirilmiş olur formu imzalatılmıştır. Çalışmamız, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından, 2020/272 protokol numarası ile onaylanmıştır.

Çalışma Grubu dahil edilme kriterleri:

- 18-70 yaş arasında olmak
- Siyataljiye sebep olan lomber MRG ile tek seviye lomber disk hernisi tanı almış olmak
- Ağrısını detaylı tanımlayabilecek iletişim yetisine sahip olmak
- Çalışmaya katılmak için gönüllü olmak

Çalışma grubu dışlama kriterleri:

- Analjezik veya antiinflamatuvar ilaç kullanıyor olmak
- İmmüsupresyona neden olacak ilaç kullanıyor olmak
- Lomber bölgeden operasyon geçirmiş olmak
- Kronik bir nöroinflamatuvar hastalık sahibi olmak (otoimmün, mikrobiyal, mast hücre hastalığı, vs)
- Halihazırda bir enfeksiyon geçiyor olmak
- Alerjik bir hastalık geçiriyor olmak veya antihistaminik ilaç kullanıyor olmak

3.1 YÖNTEM

Çalışmaya dahil edilen hastalar 3 grup altında değerlendirilmiştir.

- Grup 1(ameliyat öncesi) 12 cc kan alındı
- Grup 2 (cerrahiden 1 ay sonra) 12 cc kan alındı
- Grup 3(sağlıklı bireyler) 12 cc kan alındı

Her gruptaki bireylerden yaklaşık 12 cc kan alınmıştır. Kan alınmadan hemen önce hastalar tarafından radiküler ağrılarının şiddeti Visuel Analog Skalası kullanılarak 0 ile 10 arasında bir sayısal değer ile belirlenmiştir. Alınan tüm kanlar EDTA ve Proteaz inhibitör kokteyli içeren mor kapaklı hemogram tüplerine konulmuştur. 3000 rpm de 15 dakika süre ile santrifüj edildikten sonra SP, CGRP, VIP ve PACAP38 isimli vasoaktif nöroinflamatuvar markerların ELİSA ile ölçümüne kadar -20°C derecede saklanmıştır.

3.1.1 Plazma Nöropeptid (SP, CGRP, VIP ve PACAP38) Düzeylerinin Ölçümü (ELISA)

Kontrol grubu ve çalışma grubundaki gönüllülerden alınan plazma örneklerindeki nöropeptid (SP, CGRP, VIP ve PACAP38) konsantrasyonlarının ölçümü için örneklerde bulunan immünoreaktif nöropeptid içerikleri kullanılmıştır. Assay protokolü üretici firmanın yönergelerine göre uygulanmıştır.

CGRP VE PACAP Assay Protokolü

Kuyucuklara 100µL standart ve plazma örnekleri eklendi. 37°C'de 90 dakika süre ile inkübe edildi. Sonrasında sıvılar atıldı. Her kuyucuğa 100µL Biotinylated Detection Ab solüsyonu eklendi. 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. Plaka aspire edildi ve 3 kez yıkandı. 100µL HRP konjugat solüsyonu eklendi. 37°C'de 30 dakika inkübe edildi. Plaka aspire edildi ve 5 kez yıkandı. 90µL Substrat Reaktifi eklendi. 37°C'de 15 dakika inkübe edildi. 50µL durdurma solüsyonu eklendi. ELISA okuyucuda kuyucukların optik yoğunluğu 450 nm'de ölçüldü.

VIP ve SP Assay Protokolü

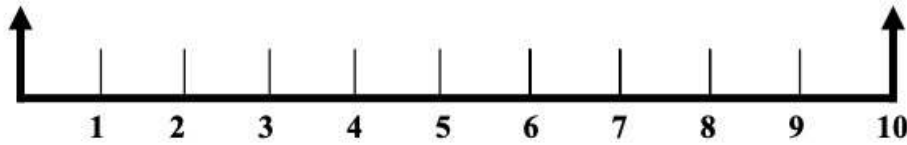
Kuyulara 50µL standart ve plazma örnekleri eklendi ve her kuyuya 50µL Biotinylated Detection Ab solüsyonu eklendi sonrasında 37°C'de 45 dakika inkübe edildi. Plaka aspire edildi ve 3 kez yıkandı. 100µL HRP konjugat solüsyonu eklendi. 37°C'de 30 dakika inkübe edildi. Plaka aspire edildi ve 5 kez yıkandı. 90µL Substrat Reaktif eklendi. 37°C'de 15 dakika inkübe edildi. 50µL Durdurma solüsyonu eklendi. ELISA okuyucuda kuyucukların optik yoğunluğu 450 nm'de ölçüldü. Üreticinin tanımladığı standart nöropeptid konsantrasyonlarına göre optik yoğunluk eğrisi çizildi ve örneklerin nöropeptid konsantrasyonları hesaplandı.

3.1.2 Visuel Analog Skale (VAS):

1920'lerden bugüne kadar klinikte ve araştırmalarda kullanılan bu skala sayısal değerlerle değerlendirilemeyen parametrelerin sayısal verilere dökülmesini sağlayan tüm ülkeler tarafından kabul edilmiş kullanımı kolay ve güvenilir skaladır. Literatürde en sık ağrı şiddetini ölçmek için kullanılmıştır.

Düz bir çizgiden oluşan VAS'ın uçlarında ölçülecek olan parametrenin en uç değerleri yazılarak değerlendirme yapılacak kişiden kendi durumunu en iyi temsil eden sayısal değer seçmesi istenir.

Bizim çalışmamızda da VAS ile lomber disk hernisi olan hastalardaki radiküler ağrı şiddeti değerlendirilmiştir. 0: ağrı yok 10: hayatı boyunca hissettiği en şiddetli ağrı olarak tanımlandı.



Şekil 9: Visuel Analog Skale (VAS)(113)

3.1.3 İstatistiksel Metot

Gruplarından elde edilecek verilerin normallik dağılımı Shapiro–Wilk testi ile analiz edildi. Normal dağılım göstermeyen bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve eşleştirilmiş ikili gruplar ise Wilcoxon testi ile analiz edildi. İstatistik programı olarak SPSS 22.0 kullanıldı. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Yaş	Ortalama±Standart sapma	Ortanca (min-max)
Tüm gruplar (n=60)	40,2±12,3	42,5(19-64)
Çalışma grubu (n=30)	46,0±11,5	48(19-64)
Kontrol grubu (n=30)	32,9±9,2	31,5(20-52)

Tablo 2: Katılımcıların yaş dağılımları

Çalışmaya katılan tüm bireylerin yaş ortalaması 42,5 iken çalışma grubunun yaş ortalaması 48, kontrol grubunun yaş ortalaması 31,5 olarak saptandı.

	Sayı	%*
Cinsiyet (n=30)		
Kadın	15	50,0
Erkek	15	50,0
Hastalık durumu (n=30)		
Var	14	46,7
Yok	16	53,3
Sigara kullanma durumu (n=28)		
Var	11	39,3
Yok	17	60,7
Alkol kullanma durumu (n=29)		
Yok	29	100,0
*: Sütun yüzdesi		

Tablo 3: Vaka grubundaki katılımcıların tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı

Çalışma grubuna seçilen bireylerin %50'si (n=15) kadın, %50'si (n=15) erkekti. Bu gruptaki bireylerin %53,5'inde (n=16) LDH dışında ek hastalığı yoktur. %46,7'sinde (n=14) otoimmün, inflamatuvar ve enfeksiyon dışı ek hastalıkları mevcuttur. Yine aynı gruptaki bireylerin %39,3'ü (n=11) sigara kullanırken alkol kullanan birey bulunmamaktadır.

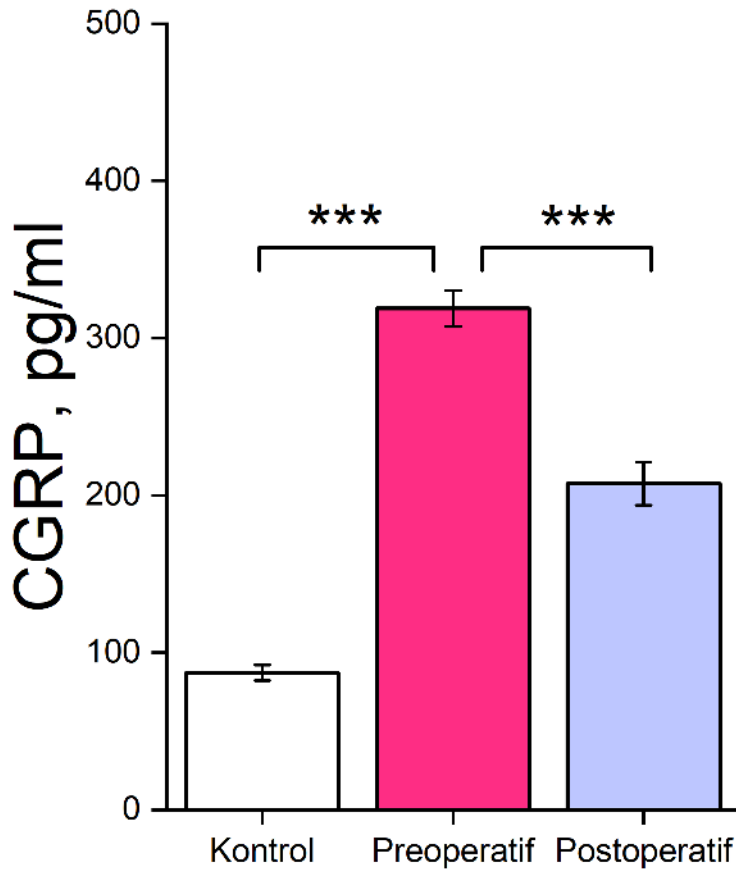
	Sayı	%*
Cinsiyet (n=30)		
Kadın	17	56,7
Erkek	13	43,3
Hastalık durumu (n=30)		
Var	3	10,0
Yok	27	90,0
Sigara kullanma durumu (n=30)		
Var	13	43,3
Yok	17	56,7
Alkol kullanma durumu (n=29)		
Var	2	6,7
Yok	28	93,3
*: Sütun yüzdesi		

Tablo 4: Kontrol grubundaki katılımcıların tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı

Kontrol grubuna seçilen bireylerin %56,7'si (n=17) kadın, %43,3'ü (n=13) erkektir. Bu gruptaki bireylerin %90'nında (n=27) LDH dışında ek hastalığı yoktur. %10'unda (n=3) otoimmün, inflamatuvar ve enfeksiyon dışı ek hastalıkları mevcuttur. Yine aynı gruptaki bireylerin %43,3'ü (n=13) sigara kullanırken %6,7'si (n=2) alkol kullanmaktadır.

4.1 Plazma CGRP Düzeyleri

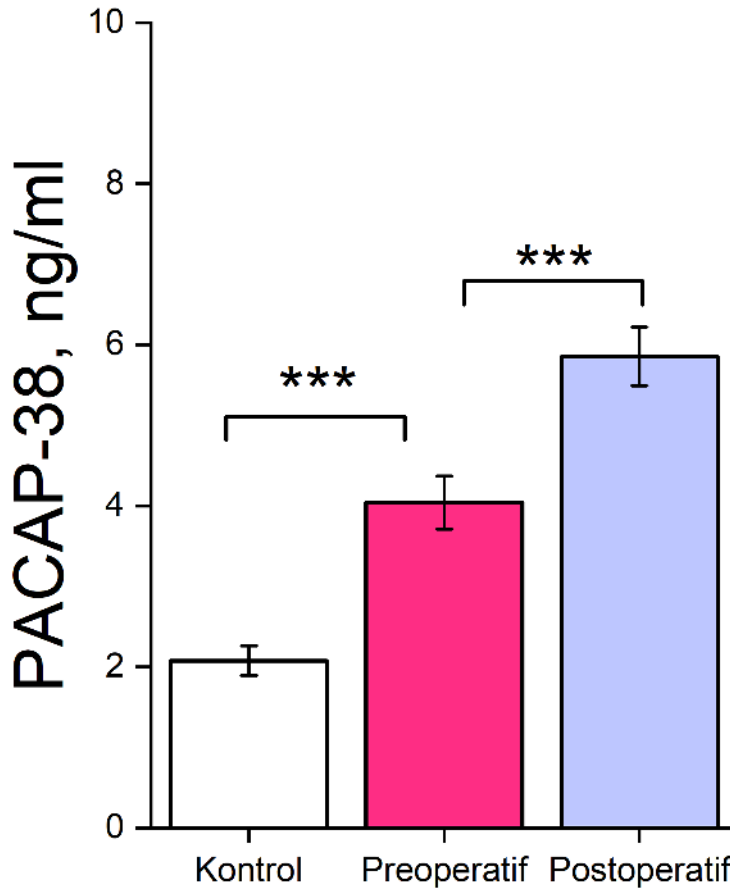
Pre-operatif hastaların plazma CGRP düzeyleri (318 ± 11.4) kontrollere (87 ± 4.9 pg/ml) göre anlamlı derecede artmış olduğu bulunmuştur ($p < 0.001$, Mann-Whitney U testi). Diğer taraftan ameliyat sonrası takip edilen aynı hastaların post-operatif dönemde plazma CGRP düzeyleri (207 ± 13.6 pg/ml) pre-operatif dönemlerine göre anlamlı düzeyde azalmış olarak bulunmuştur ($p < 0.001$, Wilcoxon işaretli-sıralar testi).



Şekil 10: Plazma CGRP düzeyleri

4.2 Plazma PACAP-38 Düzeyleri

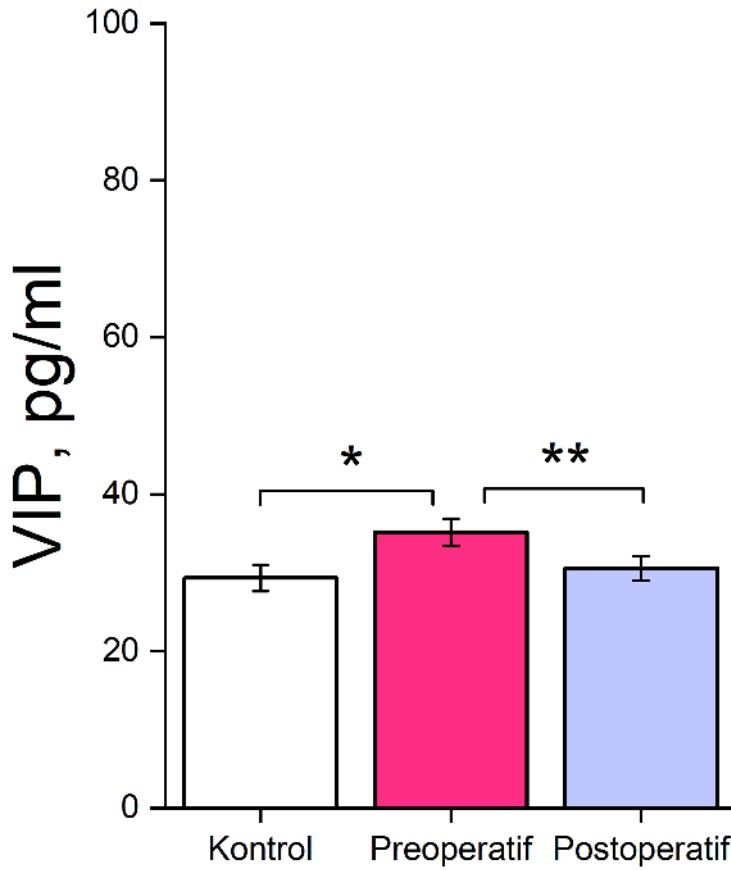
Pre-operatif hastaların plazma PACAP-38 düzeylerinin (4.04 ± 0.32 ng/ml) kontrollere (2.07 ± 0.18 ng/ml) göre anlamlı derecede artmış olduğu bulunmuştur ($p < 0.001$, Mann-Whitney U testi). Ameliyat sonrası takip edilen aynı hastaların post-operatif dönemdeki plazma PACAP-38 düzeyleri (5.85 ± 0.36 ng/ml) ise pre-operatif dönemlerine göre anlamlı düzeyde yine artmış olarak bulunmuştur ($p < 0.001$, Wilcoxon işaretli-sıralar testi).



Şekil 11: Plazma PACAP38 düzeyleri

4.3 Plazma VIP Düzeyleri

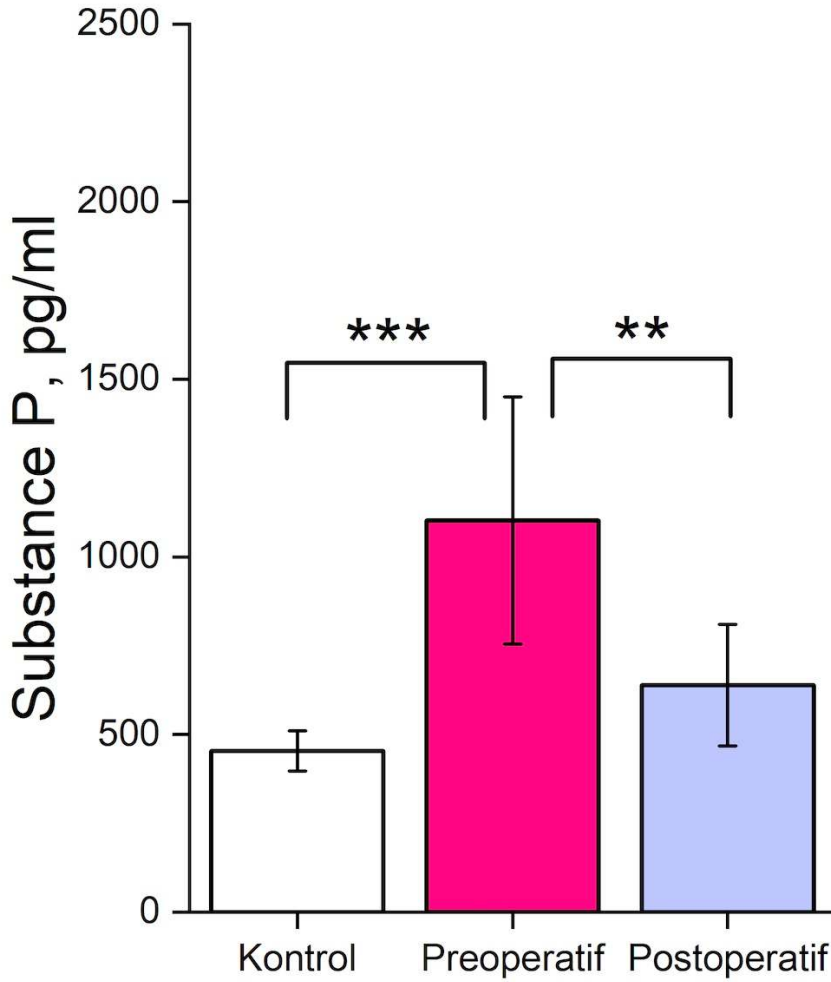
Pre-operatif hastaların plazma VIP düzeylerinin (35.15 ± 1.72 pg/ml) kontrollere (29.31 ± 1.64 pg/ml) göre anlamlı derecede artmış olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$, Student t-testi). Ameliyat sonrası takip edilen aynı hastaların post-operatif dönemdeki plazma VIP düzeyleri (30.57 ± 1.56 pg/ml) ise pre-operatif dönemlerine göre anlamlı düzeyde azalmış olarak bulunmuştur ($p < 0.01$, Wilcoxon işaretli-sıralar testi).



Şekil 12: Plazma VIP düzeyleri

4.4 Plazma SP Düzeyleri

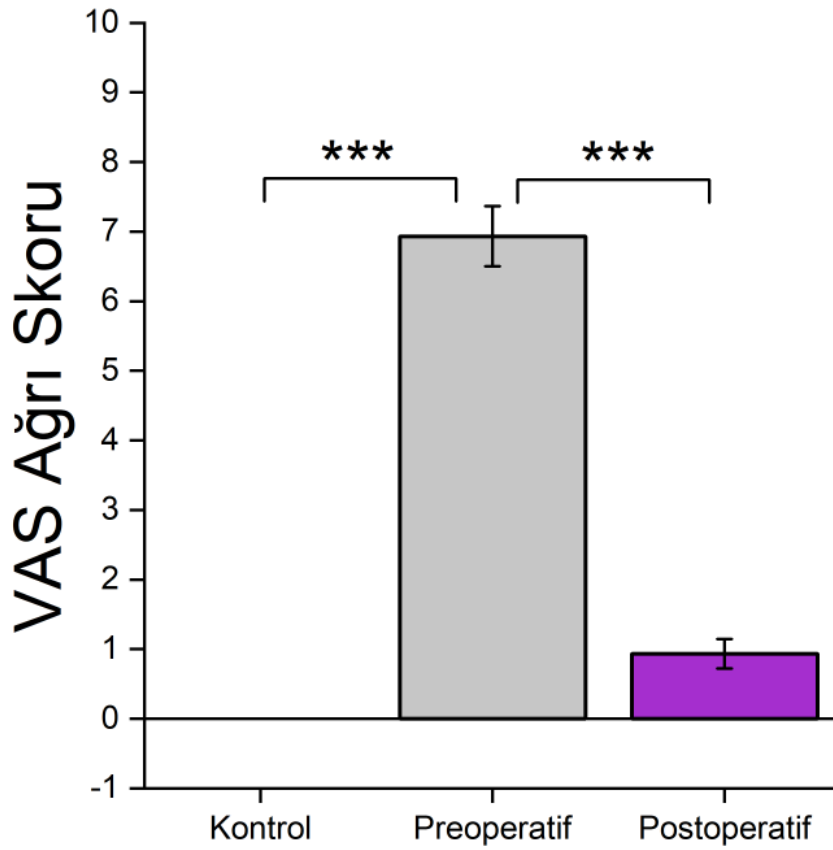
Pre-operatif hastaların plazma Substance P düzeyleri (1102 ± 348 pg/ml) kontrollere (453.1 ± 56.5 pg/ml) göre anlamlı derecede artmış olduğu bulunmuştur ($p < 0.001$, Mann-Whitney U testi). Diğer taraftan ameliyat sonrası takip edilen aynı hastaların post-operatif dönemde plazma Substance P düzeyleri (638.4 ± 171.1 pg/ml) pre-operatif dönemlerine göre anlamlı düzeyde azalmış olarak bulunmuştur ($p < 0.01$, Wilcoxon işaretli-sıralar testi).



Şekil 13: Plazma PM düzeyleri

4.5 VAS Ağrı Skoru Değerlendirmesi

Pre-operatif hastaların ortalama VAS ağrı skoru değeri (6.9 ± 0.43) kontrollere (0.0 ± 0.0) göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$, Mann-Whitney U testi). Ameliyat sonrası takip edilen aynı hastaların post-operatif dönemdeki VAS ağrı skoru değerleri (0.93 ± 0.21) ise pre-operatif dönemlerine göre anlamlı düzeyde azalmış olarak bulunmuştur ($p < 0.001$, Wilcoxon işaretli-sıralar testi).



Şekil 14: VAS Ağrı skoru değerini dağılımı

4.6 Korelasyon Analizleri Bulguları

Pre-operatif hastaların ortalama VAS ağrı sokuru değerleri ile plazma CGRP, SP, PACAP-38 ve VIP değerleri arasında bir korelasyon olup olmadığı verilerin dağılımına göre non-parametrik Spearman korelasyon testi ile analiz edilmiştir. Analiz sonucunda pre-operatif hastaların ortalama VAS ağrı sokuru değerleri ile plazma CGRP, SP, PACAP-38 ve VIP değerleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı bulunmuştur ($p>0.05$).

Benzer şekilde ameliyat sonrası takip edilen aynı hastaların post-operatif dönemdeki ortalama VAS ağrı skoru değerleri ile plazma CGRP, SP, PACAP-38 ve VIP değerleri arasında bir korelasyon olup olmadığı verilerin dağılımına göre non-parametrik Spearman korelasyon testi ile analiz edilmiştir. Analiz sonucunda post-operatif dönemdeki hastaların ortalama VAS ağrı sokuru değerleri ile plazma CGRP, SP, PACAP38 ve VIP değerleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı bulunmuştur ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, lomber disk hernisine bağlı radiküler ağrısı olan ve bu sebeple opere edilen 30 hastada preoperatif ve postoperatif SP, CGRP, VIP ve PACAP38 nöropeptidlerinin plazma düzeyleri incelenerek, bu vazoaaktif nöropeptidlerin, LDH'de sinir kökü basısı sonucu meydana gelen nöroinflamatuvar süreçteki rolleri ve bu inflamatuvar sürecin primer yansıması olarak görülen radiküler ağrı ile olan ilişkisi anlaşılmaya çalışılmıştır. Çalışmadaki 30 hastanın da ameliyat sonrası dönemde ağrılarının gerilediği izlenmiş ve çalışılan inflamatuvar nöropeptitlerden SP, CGRP ve VIP'in preoperatif dönemdeki plazma değerine oranla anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür. Ek olarak bu 3 inflamatuvar nöropeptidin 30 sağlıklı bireyin plazmasından ölçülen değerlerine göre ise preoperatif dönemde anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür. PACAP38 ise diğerlerinden farklı olarak preoperatif plazma düzeyleri kontrol grubundan ölçülen değerlere göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmesine ek olarak postoperatif 1 ay sonra incelenen plazma değerlerinin de daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular SP, CGRP, VIP ve PACAP38'in LDH'de sinir kökü basısına bağlı oluşan inflamasyonda ve buna bağlı oluşan radiküler ağrıda katkıları olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda radiküler ağrının azalmasına paralel olarak plazma değerlerinin düşmesi ve kolay ölçülebilir olmaları takipte kullanılabilecek birer biyomarker adayı olabileceklerini göstermiştir.

Şu zamana kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde bel ağrısı ve radiküler ağrı en sık 30 ile 50 yaşları arasında meydana geldiği görülmüştür. Erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. (3). Bizim çalışmamızda ise çalışma grubunun yaş ortalaması 48 iken kadın erkek dağılımının da eşit olduğu görülmüştür (3). Kronik hastalık değerlendirilmesinde çoğunluğun özelliği olmaması ile beraber en sık görülen kronik hastalık hipertansiyondur.

Bel ağrısı şikayetlerinin önemli nedenlerinden biri de tekrarlayan travmatik meslek gruplarında çalışıyor olmaktır (114). Çalışmamızda hasta grubundaki katılımcıların çoğunluğu ağır yük taşıma gerektiren mevcut işlerde işçi olarak çalışmaktadır. Geriye kalan çoğunluğu ise ev hanımları oluşturmaktadır.

LDH cerrahi tedavisinin konservatif tedaviye olan üstünlüğü daha çok erken postoperatif dönemde olduğu görülmüştür (8)(9). Çalışmamızda hastalar preoperatif dönem ve postoperatif dönemin 1. ayında incelenmiştir.

Nosiseptif bir nörotransmitter olan SP'nin günümüze kadar yapılan birçok çalışmada intervertebral diskin inflamatuvar yolağını uyararak disk dejenerasyonuna ve ağrıya neden olacağı gösterilmiştir. Koerner ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptığı çalışmada SP'nin intervertebral disk dejenerasyonunda rol oynayan IL-6 ve MMP-3 salınımını arttırarak inflamatuvar yolu uyardığını bununla birlikte annulus fibrozusdaki toplam hücre sayısında azalmaya ve nükleus pulposusdaki hücresel hipertrofi ve matris bozulmasına neden olduğu gösterilmiştir (115).

Kepler ve arkadaşlarının intervertebral disk dejenerasyonu nedeniyle opere edilen hastalar üzerinde yaptıkları çalışma ise intervertebral diskde SP reseptörü olan NK1R'nin ekspresyonu olduğu ve SP'nin dejeneratif intervertebral diskde inflamatuvar yanıtı desteklediğini doğrulamıştır. Aynı zamanda SP reseptör antagonistleri ile inflamatuvar yollar hedeflenerek LDH'nin cerrahisiz tedavi edilebileceğini öne sürmüşlerdir(86).

Yine Kepler ve arkadaşları yaptıkları başka bir çalışmada SP'ye maruz bırakılan NP hücre kültürlerinde IL-6, IL-1B ve IL-8 ekspresyonunda ciddi bir artış olduğu, bu sitokinlere ek olarak AF hücre kültürlerinde inflamatuvar yoldan sorumlu 2 ana sitokin olan RANTES ve TNF-a'nın ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir (84).

Bizim çalışmamızda da ağırlı preoperatif dönemdeki SP plazma düzeyinin ağrısı olmayan kontrol grubundaki bireylerin plazma düzeyine göre yaklaşık 2 kat artmış olması ve postoperatif dönemde ağrının azalması ile birlikte SP plazma düzeyinin azalması çalışmaların sonuçları ile uyumludur. Bu sonuçlar aynı zamanda SP'nin LDH'deki nörojenik inflamasyonu göstermede kullanılabilecek bir biyomarker adayı olabileceğini ortaya koymuştur.

CGRP, güçlü bir vazodilatör ve bağışıklık sistemi aktivitesinin modülatörü olarak işlev görmektedir. Ayrıca, immün hücrelerin kemotaksisinin CGRP ile artması, bu hücrelerin fıtıklaşmış diske sızmasına yol açmaktadır. Bu tür inflamatuvar infiltrasyon, fıtıklaşmış diskin spontan regresyonunda çok önemli bir

rol oynar. Nörojenik inflamasyon, öncelikle iyileşme ve rejenerasyon için optimal ortamları sağlamak için ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte, bu inflamatuvar yanıt, etkilenen sinir kökündeki afferent nöronların duyarlılaşmasını ve LDH'ye bağlı şiddetli radiküler ağrının oluşumuna neden olmaktadır (116).

Kronik kalp yetmezliği ve sepsisi olan hastalarda CGRP plazma düzeyleri yüksek olduğu gösterilmiştir (94). Yaptığımız çalışmada, CGRP yüksekliğine sebep olabilecek kronik hastalığı olan hasta bulunmamaktadır.

Kobayashi ve arkadaşları melez köpekler üzerinde lomber sinir kökü basısı oluşturarak yaptığı çalışmada bası sonrası spinal kordun dorsal boynuzunda dejenerasyona bağlı oluşan yapısal değişiklikleri elektron ve ışık mikroskobu ile incelenmiş ve bası sonucu oluşan hasarın bası bölgeleriyle sınırlı olmadığını, dorsal boynuzdaki sinapslara uzandığını göstermiştir. Buna ek olarak basıdan 1 hafta sonra o bölgedeki basıya maruz kalan dorsal kökte immünohistokimyasal olarak SP, CGRP birikimi olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da preoperatif ağrılı dönemde CGRP ve SP plazma seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmesi bu deneysel çalışma sonuçları ile uyumlu olduğunu göstermiştir (117).

Yine benzer bir şekilde Cho ve arkadaşlarının ratlar üzerinde oluşturduğu LDH modelinde olan NP implante edilen ve ağrısı olan ratların dorsal root gangliyonlarında CGRP ekspresyonu ve mikroglia hücreleri artmış olarak saptanmıştır (118).

Hirohito ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yazarlar lomber diskektomi için seçilen 27 LDH hastasından oluşan bir grupta CGRP, Galanin, Nöropeptid Y ve SP'nin plazma düzeylerini incelemiş ve ameliyattan sonra ağrının kaybolduğunu bildirmiştir. Buna karşılık, CGRP'nin preoperatif plazma seviyeleri, VAS tarafından belirlendiği üzere radiküler ağrı derecesi ile önemli ölçüde korele bulunmuştur. Ayrıca lomber diskektomi sonrası CGRP'nin plazma düzeylerinde ağrı semptomlarının kaybolmasına paralel olarak anlamlı derecede düşüş olduğu görülmüş olup SP düzeylerinde ise operasyon sonrası anlamlı bir değişim izlenmemiştir (116). Bizim çalışmamız Hirohito ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonucu ile uyumlu olup postoperatif dönemde ağrının azalmasına paralel olarak CGRP plazma düzeyleri azalmıştır ancak SP plazma düzeyleri

bahsettiğimiz çalışmadan farklı olarak ağırlı preoperatif dönemde anlamlı düzeyde artmış, ağrını azaldığı postoperatif dönemde anlamlı derecede azalma göstermiştir.

Fıtıklaşmış bir disk hem sinir uçlarını hem de sinir köklerini hassaslaştırdığından, periferik olarak taşınan nöropeptitler, büyük olasılıkla hem fıtıklaşmış diski çevreleyen sinir uçlarından hem de alt ekstremiteleri etkileyen sinir köklerin duyuşal sinir uçlarından salınmaktadır. Ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda herniye olmuş rat ve insan İVD örneklerinin AF'sinde CGRP ve SP nöropeptidleri immünohistokimyasal olarak saptanmıştır. Özellikle, Ashton ve arkadaşlarının 12 herniye lomber disk numunesi üzerinde yaptığı çalışmada, CGRP immünoreaktivitesi sadece ince sinir liflerinde değil, aynı zamanda damarların çevresinde de tespit edilmiştir (119).

Literatürde nükleus pulposusun sinir kökleri üzerindeki etkilerinin TNF-a ve COX-2 gibi sitokinlerin etkilerinden kaynaklandığını bildiren birçok çalışma mevcuttur. TNF-a'nın bu etkilerinin dorsal boynuzdan salınan SP ve CGRP'nin üretimini arttırarak yaptığı düşünölmektedir (89)(120)(121). Yamashita ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise TNF-a'nın dorsal root ganglion nöronlarının uzun süreli dejenerasyonuna bağılı radiköler ağrı oluşumunda etkili olduğı, ancak bu durumun CGRP ve SP üretiminin artmasıyla alakalı olmadığı bildirilmiştir (122). Bu nedenle radiköler ağrı oluşum fizyolojisinde nöropeptidlerin yerinin hala tam olarak ortaya koyulamadığını düşünmekteyiz.

Günümüze kadar yapılan çalışmalara tarandığında PACAP38'in LDH ile ilişkisini gösteren net bir çalışma bulunamamıştır. Bununla birlikte PACAP38 ve VIP'in antiinflamatuvar ve proinflamatuvar etkileri olduğunu, periferik sinir hasarında ve inflamatuvar süreçte artış gösterdiğini belirten çalışmalara mevcuttur (123)(124)(125)(126). Çalışmamızda pre-operatif dönemdeki çalışma grubundan ve kontrol grubundan alınan plazma değerleri karşılaştırıldığında, plazma PACAP38 düzeyinin pre-operatif dönemde kontrol grubundaki bireylerin plazma değerlerine göre anlamlı derecede artmış olduğı görölmüştür. Çalıştığımız nöropeptidler arasında operasyon sonrası artışı devam eden tek nöropeptid PACAP38 olması ile birlikte en yüksek plazma seviyesine postoperatif dönemde ulaşmıştır. Bu bulgular PACAP38'in mevcut patofizyolojide diğere

nöropeptidlerden farklı bir zaman diliminde farklı bir görev üstlendiğini düşündürmektedir.

Yapılan birçok çalışmada periferik sinir hasarından 6 saat sonra motor nöronlarda VIP mRNA indüksiyonunun arttığını ve 7. günde maksimum seviyeye ulaştığı gösterilmiştir. Yedinci günden sonra yavaşça azaldığı ve hasarı takip eden yaklaşık 30 güne kadar yüksek kaldığı bildirilmiştir. PACAP38 mRNA düzeyinin ise periferik sinir hasarını takip eden 48. saatte en yüksek değerine ulaşp 2. günden sonra hafifçe azalıp 30 gün boyunca normal düzeyinin 10 katından fazla düzeyde yüksek seyrettiği bildirilmiştir (127)(128)(129).

Yakın zamanda Woodley ve arkadaşlarının VIP ve PACAP38'in periferik sinir rejenerasyonu ile ilişkisini araştırmak için fareler üzerinde yaptığı çalışmada PACAP38 ve VIP'in PAC1, VPAC1 ve VPAC2 reseptörlerine bağlanarak hücre içinde cAMP düzeylerini arttırdıklarını ve bu yolla Schwann hücrelerini myelinizasyon için indükledikleri bildirilmiştir (123). Ek olarak PACAP38'e spesifik olan PAC1 reseptörüne bağlanma yeteneğinin daha güçlü olması nedeniyle myelinizasyonu ve rejenerasyonu indükleme konusunda VIP'e göre daha kritik bir rol üstelendiği gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada siyatik sinir yaralanmasında tedavi amacıyla PAC1 agonisti kullanıldıktan sonra IL-6, IL-1beta ve MCP-1 salınımında artış olduğu gösterilerek sinir yaralanmasının erken evresinde PACAP38'in proinflamatuvar etki gösterebileceği bildirilmiştir. Buna karşılık sinir yaralanmasının 7. gününde VIP değerinin en yüksek seviyeye ulaşması ile birlikte proinflamatuvar markerlarında düşmeye geçmesi erken dönemde VIP'in antiinflamatuvar özelliğinin PACAP38'den daha yüksek olduğunu göstermiştir. Rejenerasyonun sonraki aşamalarında ise hem VIP'in hem PACAP38'in proinflamatuvar mediatörlerin salınımı azaltarak antiinflamatuvar özellik gösterdiği belirtilmiştir. Bunun sonucunda araştırmacılar sinir yaralanmasında PACAP38 ve VIP'in Schwann hücreleri ve makrofajlar üzerindeki reseptörlere bağlanarak farklı aşamalarda farklı işlevler gördüğünü, hasarlı periferik sinirdeki inflamatuvar yanıtı azaltarak homeostazın sağlanmasında öncü nöropeptidler olduğunu göstermişlerdir (123).

Thamas ve arkadaşlarının PACAP üzerinde yaptığı çalışma, PACAP'ın merkezi ve periferik sinir yaralanmasından sonrası artması ayrıca eksojen olarak

verilen PACAP'ın nöral dokular üzerine koruyucu etkilerinin gösterilmesinin bu vazoaaktif nöropeptidin nöronal rejenerasyonda kritik rol oynadığını göstermiştir. Ayrıca PACAP'ın TNF-a, IL-1 β , IL-6, IL-12 ve NO gibi proinflatuar sitokinlerin ve kemokinlerin salınımını azaltarak ve anti-inflatuar sitokin olan IL-10'u uyararak güçlü bir anti-inflatuar etkisi olduğuna değinmiştir (124).

Bunun haricinde yapılan birçok çalışma PACAP38'in duysal ve motor nöronlarda rejenerasyon sağladığını göstermiştir (130)(131)(132).

Literatürdeki bu çalışmalar ışığında PACAP38'in diğer nöropeptidlerden farklı olarak LDH'de herniye olmuş NP basısının cerrahi tedavi ile kaldırılması sonucu ağrının giderilmesine rağmen plazma seviyesinin preoperatif düzeye göre artış göstermesinin sebebinin nöronal rejenerasyon sürecinde PACAP38'in daha aktif rol oynaması ve etkisinin daha uzun süreli olmasından kaynaklandığını aynı zamanda ameliyat sonrası dönemde doku iyileşmesini tamamlanması ile birlikte bu nöropeptidin plazma seviyesinin normal sınırlara ineceğini düşünmekteyiz.

Foda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PACAP38 ratlarda ön hipofiz hücreleri, astrositler ve nöronlarda VIP'den daha etkili bir şekilde cAMP konsantrasyonlarını yükselttiği tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada VIP'in potensi daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Tespit edilen VIP'in daha yüksek potensi ve etkinliği için en olası açıklama, VIP ve PACAP38'i bağlayan aynı reseptörlerin VIP'i tercih etmesi denilmiştir (18).

Çalışmamızda pre-operatif hastaların ortalama VAS skoru değerleri ile plazma CGRP, SP, PACAP38 ve VIP değerleri arasında bir korelasyon olup olmadığı değerlendirildi. Analiz sonucunda çalışmamızda pre-operatif hastaların ortalama VAS ağrı skoru değerleri ile plazma CGRP, SP, PACAP38 ve VIP değerleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı tespit edildi. Benzer şekilde ameliyat sonrası takip edilen aynı hastaların post-operatif dönemdeki ortalama VAS ağrı skoru değerleri ile plazma CGRP, SP, PACAP38 ve VIP değerleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı bulundu. Bu durumun hastaların ağrı eşiği değerlerinin farklı olmasından kaynaklı olarak VAS değerlerinin değişkenlik göstermesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Radiküler ağrı sebepleri araştırılırken birçok muayene ve görüntüleme yöntemi ile tanı konulmaya çalışılmaktadır. Semptomlar başladıktan sonra ilk 6 haftaya kadar nörolojik defisit yok ise MRG çekimi önerilmemektedir (7). Özellikle bu süreçte üzerinde çalıştığımız biyomarker adayları nöropeptidlerin tanı koymada, L4, L5 ve S1 radikülopati tanısında %90'a kadar duyarlı olan DBK testini destekleyici olabileceğini (48)(133) ve bu sayede tanı için görüntüleme yöntemlerine olan ihtiyacı azaltarak maliyeti azaltılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda rejenerasyon sürecinde artışı devam eden nöropeptidlerin LDH'e bağlı sinir dokusu yaralanmasında alternatif bir konservatif tedavi yöntemi olabileceği düşüncesini ortaya koymuştur.

Hastaların takibinin ve geri çağırılmasının mevcut COVID-19 salgını nedeni ile daha sınırlı ve kısıtlı olması ameliyat sonrası nöropeptid düzeylerini değerlendirmek için yalnızca tek bir zaman noktası seçilmesine neden olmuştur. Postoperatif daha uzun süreli takipler yapılarak daha farklı zaman dilimlerinde plazma örneklerinin incelenmesi bu nöropeptidlerin plazma düzeyleri hakkında daha detaylı bilgi vereceğini düşünmekteyiz.

Sınırlı bir grup ile yapılan çalışmamızdan elde edilen verilerin daha büyük örneklemli çalışmalara yön vereceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Balagué F, Mannion AF, Pellisé F, Cedraschi C. Non-specific low back pain. *The Lancet*. Şubat 2012;379(9814):482-91.
2. Hoy D, Bain C, Williams G, March L, Brooks P, Blyth F, vd. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum*. Haziran 2012;64(6):2028-37.
3. Fjeld OR, Grøvle L, Helgeland J, Småstuen MC, Solberg TK, Zwart JA, vd. Complications, reoperations, readmissions, and length of hospital stay in 34 639 surgical cases of lumbar disc herniation. *Bone Jt J*. Nisan 2019;101-B(4):470-7.
4. Schoenfeld AJ, Weiner BK. Treatment of lumbar disc herniation: Evidence-based practice. *Int J Gen Med*. 21 Temmuz 2010;3:209-14.
5. Komori H, Okawa A, Haro H, Muneta T, Yamamoto H, Shinomiya K. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging in conservative management of lumbar disc herniation. *Spine*. 01 Ocak 1998;23(1):67-73.
6. Al Qaraghli MI, De Jesus O. Lumbar Disc Herniation. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [a.yer 19 Haziran 2022]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560878/>
7. Amin RM, Andrade NS, Neuman BJ. Lumbar Disc Herniation. *Curr Rev Musculoskelet Med*. Aralık 2017;10(4):507-16.
8. Maroon JC. Current concepts in minimally invasive discectomy. *Neurosurgery*. 2002;51(suppl_2):S2-137.
9. Weinstein JN, Tosteson TD, Lurie JD, Tosteson ANA, Hanscom B, Skinner JS, vd. Surgical vs nonoperative treatment for lumbar disk herniation: the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT): a randomized trial. *JAMA*. 22 Kasım 2006;296(20):2441-50.
10. DiSabato DJ, Quan N, Godbout JP. Neuroinflammation: the devil is in the details. *J Neurochem*. Ekim 2016;139:136-53.
11. Dagistan Y, Cukur S, Dagistan E, Gezici AR. Role of Expression of Inflammatory Mediators in Primary and Recurrent Lumbar Disc Herniation. *J Korean Neurosurg Soc*. 01 Ocak 2017;60(1):40-6.
12. Wang H, Buchner M, Moser MT, Daniel V, Schiltenswolf M. The role of IL-8 in patients with fibromyalgia: a prospective longitudinal study of 6 months. *Clin J Pain*. Ocak 2009;25(1):1-4.
13. Koch A, Zacharowski K, Boehm O, Stevens M, Lipfert P, von Giesen HJ, vd. Nitric oxide and pro-inflammatory cytokines correlate with pain intensity in chronic pain patients. *Inflamm Res Off J Eur Histamine Res Soc Al*. Ocak 2007;56(1):32-7.
14. van den Berg R, Jongbloed EM, de Schepper EIT, Bierma-Zeinstra SMA, Koes BW, Luijsterburg P a. J. The association between pro-inflammatory biomarkers and nonspecific low back pain: a systematic review. *Spine J Off J North Am Spine Soc*. Kasım 2018;18(11):2140-51.
15. Wang H, Schiltenswolf M, Buchner M. The role of TNF-alpha in patients with chronic low back pain-a prospective comparative longitudinal study. *Clin J Pain*. Nisan 2008;24(3):273-8.
16. Krock E, Rosenzweig DH, Chabot-Doré AJ, Jarzem P, Weber MH, Ouellet JA, vd. Painful,

degenerating intervertebral discs up-regulate neurite sprouting and CGRP through nociceptive factors. *J Cell Mol Med.* Haziran 2014;18(6):1213-25.

17. Zheng J, Zhang J, Zhang X, Guo Z, Wu W, Chen Z, vd. Reactive Oxygen Species Mediate Low Back Pain by Upregulating Substance P in Intervertebral Disc Degeneration. Ding W, editör. *Oxid Med Cell Longev.* 14 Mayıs 2021;2021:1-11.

18. Foda HD, Sharaf HH, Absood A, Said SI. Pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP), a VIP-like peptide, has prolonged airway smooth muscle relaxant activity. *Peptides.* 1995;16(6):1057-61.

19. Tamas A, Reglodi D, Farkas O, Kovesdi E, Pal J, Povlishock JT, vd. Effect of PACAP in Central and Peripheral Nerve Injuries. *Int J Mol Sci.* 06 Temmuz 2012;13(7):8430-48.

20. Ahmed M, Bjurholm A, Kreicbergs A, Schultzberg M. Neuropeptide Y, tyrosine hydroxylase and vasoactive intestinal polypeptide-immunoreactive nerve fibers in the vertebral bodies, discs, dura mater, and spinal ligaments of the rat lumbar spine. *Spine.* Şubat 1993;18(2):268-73.

21. Yeager V. Anatomy of the Lumbar Vertebral Column. *Semin Neurol.* Aralık 1986;6(04):341-9.

22. Waxenbaum JA, Reddy V, Williams C, Futterman B. Anatomy, Back, Lumbar Vertebrae. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [a.yer 19 Haziran 2022]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459278/>

23. Raj PP. Intervertebral Disc: Anatomy-Physiology-Pathophysiology-Treatment. *Pain Pract.* Ocak 2008;8(1):18-44.

24. Awad JN, Moskovich R. Lumbar Disc Herniations: Surgical versus Nonsurgical Treatment. *Clin Orthop.* Şubat 2006;443:183-97.

25. Crock HV, Goldwasser M, Yoshizawa H. Vascular anatomy related to the intervertebral disc. *Biol Intervertebral Disc.* 2019;1.

26. Adams MA. Intervertebral disc tissues. İçinde: Mechanical properties of aging soft tissues. Springer; 2015. s. 7-35.

27. Weiner B. Treatment of lumbar disc herniation: Evidence-based practice. *Int J Gen Med.* Temmuz 2010;209.

28. Deyo RA, Mirza SK. Herniated Lumbar Intervertebral Disk. Solomon CG, editör. *N Engl J Med.* 05 Mayıs 2016;374(18):1763-72.

29. Hoy D, March L, Brooks P, Blyth F, Woolf A, Bain C, vd. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* Haziran 2014;73(6):968-74.

30. Battié MC, Videman T, Parent E. Lumbar disc degeneration: epidemiology and genetic influences. *Spine.* 01 Aralık 2004;29(23):2679-90.

31. Zigouris A, Batistatou A, Alexiou GA, Pachatouridis D, Mihos E, Drosos D, vd. Correlation of matrix metalloproteinases-1 and -3 with patient age and grade of lumbar disc herniation. *J Neurosurg Spine.* Şubat 2011;14(2):268-72.

32. Matveeva N, Zivadinovik J, Zdravkovska M, Jovevska S, Bojadzieva B. Histological composition of lumbar disc herniations related to the type of herniation and to the age. *Bratisl Lek*

Listy. 2012;113(12):712-7.

33. Jordan J, Konstantinou K, O'Dowd J. Herniated lumbar disc. *BMJ Clin Evid*. 26 Mart 2009;2009:1118.

34. Ma D, Liang Y, Wang D, Liu Z, Zhang W, Ma T, vd. Trend of the incidence of lumbar disc herniation: decreasing with aging in the elderly. *Clin Interv Aging*. 2013;8:1047-50.

35. Kim YK, Kang D, Lee I, Kim SY. Differences in the Incidence of Symptomatic Cervical and Lumbar Disc Herniation According to Age, Sex and National Health Insurance Eligibility: A Pilot Study on the Disease's Association with Work. *Int J Environ Res Public Health*. 25 Eylül 2018;15(10):E2094.

36. Ahsan MK, Matin T, Ali MI, Ali MY, Awwal MA, Sakeb N. Relationship between physical work load and lumbar disc herniation. *Mymensingh Med J MMJ*. Temmuz 2013;22(3):533-40.

37. Spengler DM, Ouellette EA, Battié M, Zeh J. Elective discectomy for herniation of a lumbar disc. Additional experience with an objective method. *J Bone Joint Surg Am*. Şubat 1990;72(2):230-7.

38. Vroomen PC a. J, Krom MCTFM de, Wilmlink JT, Kester ADM, Knottnerus JA. Diagnostic value of history and physical examination in patients suspected of lumbosacral nerve root compression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 01 Mayıs 2002;72(5):630-4.

39. Mixter WJ, Barr JS. Rupture of the intervertebral disc with involvement of the spinal canal. *N Engl J Med*. 1934;211(5):210-5.

40. Porchet F, Wietlisbach V, Burnand B, Daepfen K, Villemure JG, Vader JP. Relationship between severity of lumbar disc disease and disability scores in sciatica patients. *Neurosurgery*. Haziran 2002;50(6):1253-9; discussion 1259-1260.

41. Casiano VE, Sarwan G, Dydyk AM, Varacallo M. Back Pain. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [a.yer 19 Haziran 2022]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538173/>

42. Dydyk AM, Khan MZ, Singh P. Radicular Back Pain. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [a.yer 19 Haziran 2022]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546593/>

43. De Cicco FL, Camino Willhuber GO. Nucleus Pulposus Herniation. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [a.yer 19 Haziran 2022]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542307/>

44. Fairbank J, Hashimoto R, Dailey A, Patel AA, Dettori JR. Does patient history and physical examination predict MRI proven cauda equina syndrome? *Evid-Based Spine-Care J*. Kasım 2011;2(4):27-33.

45. Petersen T, Laslett M, Juhl C. Clinical classification in low back pain: best-evidence diagnostic rules based on systematic reviews. *BMC Musculoskelet Disord*. 12 Mayıs 2017;18(1):188.

46. Be T, Kh L, Ra B. Comparison of surgical and electrodiagnostic findings in single root lumbosacral radiculopathies. *Muscle Nerve* [Internet]. Ocak 2003 [a.yer 21 Haziran 2022];27(1). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12508296/>

47. Ropper AH, Zafonte RD. Sciatica. Longo DL, editör. *N Engl J Med*. 26 Mart

2015;372(13):1240-8.

48. Van Der Windt DA, Simons E, Riphagen II, Ammendolia C, Verhagen AP, Laslett M, vd. Physical examination for lumbar radiculopathy due to disc herniation in patients with low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(2).

49. GO CW, Piuizzi NS. Straight Leg Raise Test. 2019;

50. Kreiner DS, Hwang SW, Easa JE, Resnick DK, Baisden JL, Bess S, vd. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of lumbar disc herniation with radiculopathy. *Spine J Off J North Am Spine Soc*. Ocak 2014;14(1):180-91.

51. Verwoerd AJ, Peul WC, Willemsen SP, Koes BW, Vleggeert-Lankamp CL, el Barzouhi A, vd. Diagnostic accuracy of history taking to assess lumbosacral nerve root compression. *Spine J*. 2014;14(9):2028-37.

52. Gugliotta M, da Costa BR, Dabis E, Theiler R, Jüni P, Reichenbach S, vd. Surgical versus conservative treatment for lumbar disc herniation: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 21 Aralık 2016;6(12):e012938.

53. Ackerman WE, Ahmad M. The efficacy of lumbar epidural steroid injections in patients with lumbar disc herniations. *Anesth Analg*. 2007;104(5):1217-22.

54. Caspar W. A new surgical procedure for lumbar disc herniation causing less tissue damage through a microsurgical approach. İçinde: *Lumbar disc adult hydrocephalus*. Springer; 1977. s. 74-80.

55. Jacobs WC, Arts MP, van Tulder MW, Rubinstein SM, van Middelkoop M, Ostelo RW, vd. Surgical techniques for sciatica due to herniated disc, a systematic review. *Eur Spine J*. 2012;21(11):2232-51.

56. Choi KC, Lee DC, Shim HK, Shin SH, Park CK. A Strategy of Percutaneous Endoscopic Lumbar Discectomy for Migrated Disc Herniation. *World Neurosurg*. Mart 2017;99:259-66.

57. Desai A, Ball PA, Bekelis K, Lurie JD, Mirza SK, Tosteson TD, vd. Outcomes after incidental durotomy during first-time lumbar discectomy. *J Neurosurg Spine*. 2011;14(5):647-53.

58. Smith JS, Saulle D, Chen CJ, Lenke LG, Polly Jr DW, Kasliwal MK, vd. Rates and causes of mortality associated with spine surgery based on 108,419 procedures: a review of the Scoliosis Research Society Morbidity and Mortality Database. *Spine*. 2012;37(23):1975-82.

59. Abdul-Muneer PM, Schuetz H, Wang F, Skotak M, Jones J, Gorantla S, vd. Induction of oxidative and nitrosative damage leads to cerebrovascular inflammation in an animal model of mild traumatic brain injury induced by primary blast. *Free Radic Biol Med*. Temmuz 2013;60:282-91.

60. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. Ocak 2008;9(1):46-56.

61. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 24 Temmuz 2008;454(7203):428-35.

62. Molinos M, Almeida CR, Caldeira J, Cunha C, Goncalves RM, Barbosa MA. Inflammation in intervertebral disc degeneration and regeneration. *JR Soc Interface*. 2015; 12: 20150429. 2015.

63. Andersson GB. Epidemiological features of chronic low-back pain. *Lancet Lond Engl*. 14

Ağustos 1999;354(9178):581-5.

64. Schwarzer AC, Aprill CN, Derby R, Fortin J, Kine G, Bogduk N. The prevalence and clinical features of internal disc disruption in patients with chronic low back pain. *Spine*. 01 Eylül 1995;20(17):1878-83.

65. Byröd G, Otani K, Brisby H, Rydevik B, Olmarker K. Methylprednisolone reduces the early vascular permeability increase in spinal nerve roots induced by epidural nucleus pulposus application. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc*. Kasım 2000;18(6):983-7.

66. Noble PW. Hyaluronan and its catabolic products in tissue injury and repair. *Matrix Biol*. 2002;21(1):25-9.

67. Vaday GG, Lider O. Extracellular matrix moieties, cytokines, and enzymes: dynamic effects on immune cell behavior and inflammation. *J Leukoc Biol*. 2000;67(2):149-59.

68. Le Maitre CL, Freemont AJ, Hoyland JA. Localization of degradative enzymes and their inhibitors in the degenerate human intervertebral disc. *J Pathol*. Eylül 2004;204(1):47-54.

69. Feng H, Danfelter M, Strömqvist B, Heinegård D. Extracellular matrix in disc degeneration. *J Bone Joint Surg Am*. Nisan 2006;88 Suppl 2:25-9.

70. Marom B, Rahat MA, Lahat N, Weiss-Cerem L, Kinarty A, Bitterman H. Native and fragmented fibronectin oppositely modulate monocyte secretion of MMP-9. *J Leukoc Biol*. Haziran 2007;81(6):1466-76.

71. Arroyo AG, Iruela-Arispe ML. Extracellular matrix, inflammation, and the angiogenic response. *Cardiovasc Res*. 01 Mayıs 2010;86(2):226-35.

72. Jones P, Gardner L, Menage J, Williams GT, Roberts S. Intervertebral disc cells as competent phagocytes in vitro: implications for cell death in disc degeneration. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(4):R86.

73. Nerlich AG, Weiler C, Zipperer J, Narozny M, Boos N. Immunolocalization of phagocytic cells in normal and degenerated intervertebral discs. *Spine*. 15 Kasım 2002;27(22):2484-90.

74. Gabr MA, Jing L, Helbling AR, Sinclair SM, Allen KD, Shamji MF, vd. Interleukin-17 synergizes with IFN γ or TNF α to promote inflammatory mediator release and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression in human intervertebral disc cells. *J Orthop Res*. 2011;29(1):1-7.

75. Walter BA, Korecki CL, Purmessur D, Roughley PJ, Michalek AJ, Iatridis JC. Complex loading affects intervertebral disc mechanics and biology. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(8):1011-8.

76. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. Mart 2001;69(3):89-95.

77. Khan AN, Jacobsen HE, Khan J, Filippi CG, Levine M, Lehman RA, vd. Inflammatory biomarkers of low back pain and disc degeneration: a review. *Ann N Y Acad Sci*. Aralık 2017;1410(1):68-84.

78. Anderson NL, Anderson NG. The human plasma proteome: history, character, and diagnostic prospects. *Mol Cell Proteomics MCP*. Kasım 2002;1(11):845-67.

79. García-Cosamalón J, Del Valle ME, Calavia MG, García-Suárez O, López-Muñiz A, Otero J, vd. Intervertebral disc, sensory nerves and neurotrophins: who is who in discogenic pain? *J Anat*.

2010;217(1):1-15.

80. Chernova I, Lai JP, Li H, Schwartz L, Tuluc F, Korchak HM, vd. Substance P (SP) enhances CCL5-induced chemotaxis and intracellular signaling in human monocytes, which express the truncated neurokinin-1 receptor (NK1R). *J Leukoc Biol.* 2009;85(1):154-64.
81. Choi JY, Khansaheb M, Joo NS, Krouse ME, Robbins RC, Weill D, vd. Substance P stimulates human airway submucosal gland secretion mainly via a CFTR-dependent process. *J Clin Invest.* 2009;119(5).
82. Purmessur D, Freemont AJ, Hoyland JA. Expression and regulation of neurotrophins in the nondegenerate and degenerate human intervertebral disc. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(4):R99.
83. Richardson SM, Doyle P, Minogue BM, Gnanalingham K, Hoyland JA. Increased expression of matrix metalloproteinase-10, nerve growth factor and substance P in the painful degenerate intervertebral disc. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):R126.
84. Kepler CK, Markova DZ, Hilibrand AS, Vaccaro AR, Risbud MV, Albert TJ, vd. Substance P Stimulates Production of Inflammatory Cytokines in Human Disc Cells. *Spine.* 01 Ekim 2013;38(21):E1291.
85. Markova DZ, Kepler CK, Addya S, Murray HB, Vaccaro AR, Shapiro IM, vd. An organ culture system to model early degenerative changes of the intervertebral disc II: profiling global gene expression changes. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):R121.
86. Kepler CK, Markova DZ, Koerner JD, Mendelis J, Chen CM, Vaccaro AR, vd. Substance P Receptor Antagonist Suppresses Inflammatory Cytokine Expression in Human Disc Cells. *Spine.* 15 Ağustos 2015;40(16):1261-9.
87. Freemont AJ, Peacock TE, Goupille P, Hoyland JA, O'Brien J, Jayson MI. Nerve ingrowth into diseased intervertebral disc in chronic back pain. *Lancet Lond Engl.* 19 Temmuz 1997;350(9072):178-81.
88. Olmarker K, Brisby H, Yabuki S, Nordborg C, Rydevik B. The Effects of Normal, Frozen, and Hyaluronidase-Digested Nucleus Pulposus on Nerve Root Structure and Function. *Spine.* 01 Mart 1997;22(5):471-5.
89. Olmarker K, Larsson K. Tumor necrosis factor alpha and nucleus-pulposus-induced nerve root injury. *Spine.* 01 Aralık 1998;23(23):2538-44.
90. Olmarker K, Rydevik B, Nordborg C. Autologous nucleus pulposus induces neurophysiologic and histologic changes in porcine cauda equina nerve roots. *Spine.* 01 Eylül 1993;18(11):1425-32.
91. Ohtori S, Inoue G, Koshi T, Ito T, Doya H, Saito T, vd. Up-regulation of acid-sensing ion channel 3 in dorsal root ganglion neurons following application of nucleus pulposus on nerve root in rats. *Spine.* 15 Ağustos 2006;31(18):2048-52.
92. Ito T, Ohtori S, Inoue G, Koshi T, Doya H, Ozawa T, vd. Glial phosphorylated p38 MAP kinase mediates pain in a rat model of lumbar disc herniation and induces motor dysfunction in a rat model of lumbar spinal canal stenosis. *Spine.* 15 Ocak 2007;32(2):159-67.
93. Amara SG, Arriza JL, Leff SE, Swanson LW, Evans RM, Rosenfeld MG. Expression in brain of a messenger RNA encoding a novel neuropeptide homologous to calcitonin gene-related peptide. *Science.* 13 Eylül 1985;229(4718):1094-7.

94. Onuoha GN, Alpar EK. Calcitonin gene-related peptide and other neuropeptides in the plasma of patients with soft tissue injury. *Life Sci.* 1999;65(13):1351-8.
95. Holzer P. Local effector functions of capsaicin-sensitive sensory nerve endings: involvement of tachykinins, calcitonin gene-related peptide and other neuropeptides. *Neuroscience.* Mart 1988;24(3):739-68.
96. Kapas S, Clark AJ. Identification of an orphan receptor gene as a type 1 calcitonin gene-related peptide receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 26 Aralık 1995;217(3):832-8.
97. Kawasaki H, Takasaki K, Saito A, Goto K. Calcitonin gene-related peptide acts as a novel vasodilator neurotransmitter in mesenteric resistance vessels of the rat. *Nature.* 08 Eylül 1988;335(6186):164-7.
98. Durham PL. CGRP-receptor antagonists--a fresh approach to migraine therapy? *N Engl J Med.* 11 Mart 2004;350(11):1073-5.
99. Cetinkaya A, Kilinc E, Camsari C, Ogun MN. Effects of estrogen and progesterone on the neurogenic inflammatory neuropeptides: implications for gender differences in migraine. *Exp Brain Res.* 01 Kasım 2020;238(11):2625-39.
100. Kilinc E, Dagistan Y, Kukner A, Yilmaz B, Agus S, Soyler G, vd. Salmon calcitonin ameliorates migraine pain through modulation of CGRP release and dural mast cell degranulation in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2018;45(6):536-46.
101. Zhang Y, Lin C, Wang X, Ji T. Calcitonin gene-related peptide: A promising bridge between cancer development and cancer-associated pain in oral squamous cell carcinoma. *Oncol Lett.* Kasım 2020;20(5):253.
102. Ekblad E, Winther C, Ekman R, Håkanson R, Sundler F. Projections of peptide-containing neurons in rat small intestine. *Neuroscience.* Ocak 1987;20(1):169-88.
103. Adeghate E. Distribution of calcitonin-gene-related peptide, neuropeptide-Y, vasoactive intestinal polypeptide, cholecystokinin-8, substance P and islet peptides in the pancreas of normal and diabetic rats. *Neuropeptides.* Haziran 1999;33(3):227-35.
104. Dejda A, Sokołowska P, Nowak JZ. Neuroprotective potential of three neuropeptides PACAP, VIP and PHI. *Pharmacol Rep PR.* Haziran 2005;57(3):307-20.
105. Gozes I. VIP, from gene to behavior and back: summarizing my 25 years of research. *J Mol Neurosci MN.* Kasım 2008;36(1-3):115-24.
106. Ganea D, Hooper KM, Kong W. The neuropeptide vasoactive intestinal peptide: direct effects on immune cells and involvement in inflammatory and autoimmune diseases. *Acta Physiol Oxf Engl.* Şubat 2015;213(2):442-52.
107. Pozo D, Gonzalez-Rey E, Chorny A, Anderson P, Varela N, Delgado M. Tuning immune tolerance with vasoactive intestinal peptide: a new therapeutic approach for immune disorders. *Peptides.* Eylül 2007;28(9):1833-46.
108. Harmar AJ, Arimura A, Gozes I, Journot L, Laburthe M, Pisegna JR, vd. International Union of Pharmacology. XVIII. Nomenclature of receptors for vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide. *Pharmacol Rev.* Haziran 1998;50(2):265-70.
109. Vaudry D, Gonzalez BJ, Basille M, Yon L, Fournier A, Vaudry H. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and its receptors: from structure to functions. *Pharmacol Rev.*

Haziran 2000;52(2):269-324.

110. Arimura A. Perspectives on pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) in the neuroendocrine, endocrine, and nervous systems. *Jpn J Physiol.* Ekim 1998;48(5):301-31.

111. Nakamachi T, Farkas J, Watanabe J, Ohtaki H, Dohi K, Arata S, vd. Role of PACAP in neural stem/progenitor cell and astrocyte--from neural development to neural repair. *Curr Pharm Des.* 2011;17(10):973-84.

112. Reglodi D, Kiss P, Lubics A, Tamas A. Review on the protective effects of PACAP in models of neurodegenerative diseases in vitro and in vivo. *Curr Pharm Des.* 2011;17(10):962-72.

113. Akbay A. Visual Analog Skala (VAS) Değerlendirmesi. Türk Nöroşirürji Derneği-Spinal ve Periferik Sinir Cerrahisi Grubu. Erişim Adresi Www Spinetr ComUploadsfiles skorVizu ElAnalogSkala Pdf Erişim Tarihi-2811. 2013;

114. Seidler A, Bergmann A, Jäger M, Ellegast R, Ditchen D, Elsner G, vd. Cumulative occupational lumbar load and lumbar disc disease--results of a German multi-center case-control study (EPILIFT). *BMC Musculoskelet Disord.* 07 Mayıs 2009;10:48.

115. Koerner JD, Markova DZ, Schroeder GD, Rihn JA, Hilibrand AS, Vaccaro AR, vd. The Effect of Substance P on an Intervertebral Disc Rat Organ Culture Model. *Spine.* 15 Aralık 2016;41(24):1851-9.

116. Takeuchi H, Kawaguchi S, Ohwada O, Kobayashi H, Hayakawa M, Takebayashi T, vd. Plasma Neuropeptides in Patients Undergoing Lumbar Discectomy: *Spine.* Ocak 2007;32(2):E79-84.

117. Kobayashi S, Uchida K, Kokubo Y, Takeno K, Yayama T, Miyazaki T, vd. Synapse Involvement of the Dorsal Horn in Experimental Lumbar Nerve Root Compression: A Light and Electron Microscopic Study. *Spine.* 01 Nisan 2008;33(7):716-23.

118. Cho HK, Ahn SH, Kim SY, Choi MJ, Hwang SJ, Cho YW. Changes in the expressions of Iba1 and calcitonin gene-related peptide in adjacent lumbar spinal segments after lumbar disc herniation in a rat model. *J Korean Med Sci.* 2015;30(12):1902-10.

119. Ashton IK, Roberts S, Jaffray DC, Polak JM, Eisenstein SM. Neuropeptides in the human intervertebral disc. *J Orthop Res.* 1994;12(2):186-92.

120. Hua XY, Chen P, Fox A, Myers RR. Involvement of cytokines in lipopolysaccharide-induced facilitation of CGRP release from capsaicin-sensitive nerves in the trachea: studies with interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α . *J Neurosci.* 1996;16(15):4742-8.

121. Ohtori S, Takahashi K, Aoki Y, Doya H, Ozawa T, Saito T, vd. Spinal neural cyclooxygenase-2 mediates pain caused in a rat model of lumbar disk herniation. *J Pain.* 2004;5(7):385-91.

122. Yamashita M, Ohtori S, Koshi T, Inoue G, Yamauchi K, Suzuki M, vd. Tumor Necrosis Factor-Alpha in the Nucleus Pulposus Mediates Radicular Pain, but Not Increase of Inflammatory Peptide, Associated With Nerve Damage in Mice: *Spine.* Ağustos 2008;33(17):1836-42.

123. Woodley PK, Min Q, Li Y, Mulvey NF, Parkinson DB, Dun XP. Distinct VIP and PACAP Functions in the Distal Nerve Stump During Peripheral Nerve Regeneration. *Front Neurosci.* 2019;13:1326.

124. Tamas A, Reglodi D, Farkas O, Kovesdi E, Pal J, Povlishock JT, vd. Effect of PACAP in

central and peripheral nerve injuries. *Int J Mol Sci.* 2012;13(7):8430-48.

125. Zhang Q, Shi TJ, Ji RR, Zhang Y then, Sundler F, Hannibal J, vd. Expression of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in dorsal root ganglia following axotomy: time course and coexistence. *Brain Res.* 24 Aralık 1995;705(1):149-58.

126. Dagistan Y, Kilinc E, Balci CN. Cervical sympathectomy modulates the neurogenic inflammatory neuropeptides following experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Brain Res.* 01 Kasım 2019;1722:146366.

127. Zhou X, Rodriguez WI, Casillas RA, Ma V, Tam J, Hu Z, vd. Axotomy-induced changes in pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) and PACAP receptor gene expression in the adult rat facial motor nucleus. *J Neurosci Res.* 1999;57(6):953-61.

128. Armstrong BD, Hu Z, Abad C, Yamamoto M, Rodriguez WI, Cheng J, vd. Lymphocyte regulation of neuropeptide gene expression after neuronal injury. *J Neurosci Res.* 2003;74(2):240-7.

129. Lioudyno M, Skoglösa Y, Takei N, Lindholm D. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) protects dorsal root ganglion neurons from death and induces calcitonin gene-related peptide (CGRP) immunoreactivity in vitro. *J Neurosci Res.* 1998;51(2):243-56.

130. Guirland C, Buck KB, Gibney JA, DiCicco-Bloom E, Zheng JQ. Direct cAMP Signaling through G-Protein-Coupled Receptors Mediates Growth Cone Attraction Induced by Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide. *J Neurosci.* 15 Mart 2003;23(6):2274-83.

131. Ogata K, Shintani N, Hayata-Takano A, Kamo T, Higashi S, Seiriki K, vd. PACAP Enhances Axon Outgrowth in Cultured Hippocampal Neurons to a Comparable Extent as BDNF. *PLOS ONE.* 25 Mart 2015;10(3):e0120526.

132. Nakajima E, Walkup RD, Fujii A, Shearer TR, Azuma M. Pituitary adenylate cyclase-activating peptide induces neurite outgrowth in cultured monkey trigeminal ganglion cells: Involvement of receptor PAC1. *Mol Vis.* 28 Ocak 2013;19:174-83.

133. Camino Willhuber GO, Piuze NS. Straight Leg Raise Test. İçinde: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [a.yer 19 Haziran 2022]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539717/>

8. EKLER

EK 1

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU (Tek sayfa olarak hazırlanacaktır)

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı "**lomber disk hernisi olan hastalarda ağrı şiddeti ile nöroinflamatuvar nöropeptidler arasındaki ilişkisinin araştırılması**"dır. Bu araştırmanın amacı lomber disk hernisi olan hastalarda ağrı şiddetinin nöroinflamasyonda görev alan nöropeptidler ile ilişkisini olup olmadığını araştırmaktır. Bu çalışmada sizden kolunuzdaki toplardamardan enjektör aracılığı ile sadece 9 ml kan alınacaktır başka herhangi bir işlem uygulanmayacaktır. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre 2 yıl olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 50' dir (25 kontrol; 25 hasta grubu).

Bu çalışmada sizin için kan alımı sırasında sinek ısırığı kadar bir ağrı duyumsanması dışında herhangi bir risk öngörülmektedir. Ancak araştırmaya katılmanız durumunda olası yararlar şunlardır: Lomber disk hernisi olan hastalarda gelişen şiddetli bel ve bacak ağrısının altında yatan olası nedenler öğrenilebilecektir, lomber disk hernili hastalarda etkili tedavisi için kapı açılmış olacaktır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05466894043 no.lu telefon dan Dr. Özgür ŞENOL'a başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu çalışma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma BAİBÜ BAP birimi tarafından desteklenmektedir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırıcı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Açıklamaları yapan araştırmacının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasiinin, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:

* Bu örnek form araştırmalara fikir vermek için formda bulunması gereken asgari bilgiler verilerek hazırlanmıştır, gerektiğinde eklemeler yapılmalıdır. İstendiğinde Etik Kurul sekreterliğinden ya da Tıp Fakültesi web sayfasından temin edilecek ve üzerinde gerekli düzenlemeler yapılmak suretiyle kullanılabilir (örn. bu paragraf, metindeki noktalı kısımlar ve parantezler çıkarılmalı ve uygun şekilde düzenlenmelidir). Gönüllünün beyan ve imzası, bilgilendirme metninin devamı şeklinde olmalıdır; **kesinlikle ayrı sayfalarda olmamalıdır.**
Güncelleme tarihi 28.11.2013