



Servikal Spinal Dejenerasyonun Fizyopatolojisi

Physiopathology of Cervical Spinal Degeneration

Numan KARAARSLAN¹, İbrahim YILMAZ², Tezcan ÇALIŞKAN³, Hakan SOMAY⁴

¹Haliç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Rumeli Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, İstanbul, Türkiye

³Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

⁴İstanbul Kadıköy Medicana Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma adresi: Numan KARAARSLAN ✉ numankaraarslan@yahoo.com

ÖZ

Servikal spinal dejenerasyon, yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak ortaya çıkan patolojik süreçlerdir. İntervertebral disk dokusu (İVD), uncinat eklemler, faset eklemler ve ligamentöz yapılar bu dejeneratif süreçten en çok etkilenen yapılardır. İleri yaş, çevresel faktörler, genetik özellikler, uzun süre aynı postürde kalma ve bazı meslekler ortaya çıkan dejeneratif sürece katkı sağlamaktadır. Servikal dejeneratif süreçler, dejeneratif servikal disk hernisi, servikal spondiloz ve uncinat eklem osteofiti şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Tüm bu dejeneratif patolojilerin sonucu olarak gerek servikal spinal kanal gerekse intervertebral foramen çapında azalmaya bağlı olarak nörovasküler kompresyona bağlı boyun ağrısı, hareket kısıtlılığı, radikülopati ve myelopati bulguları ortaya çıkabilmektedir. Servikal spinal dejeneratif süreçlerin farmakomoleküler sinyal yolları başta olmak üzere, patofizyolojisinin, histopatolojisinin ve servikal spinal bölge anatomisinin ayrıntılı olarak bilinmesi ve değerlendirilebilmesi, olguların tanı, takip ve tedavisinde önem arz etmektedir. En az bunlar kadar önemli olan diğer bir konu ise bu hasta grubunun tedavisinin planlanmasının ve yönetiminin farmakologlar başta olmak üzere multidisipliner olması gerektiği akılda tutulmalıdır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Dejeneratif disk herniasyonu, Farmakomoleküler sinyal yolları, Fizyopatoloji, Servikal spinal dejenerasyon, Servikal spondiloz

ABSTRACT

Cervical spine degenerations are pathological processes that occur as a natural consequence of aging. Intervertebral disc tissue, uncinat joints, facet joints and ligament structures are the structures most affected by this degenerative process. Advanced age, environmental factors, genetic characteristics, staying in the same posture for a long time and some professions may aggravate degeneration. Cervical degenerative processes include degenerative cervical disc herniation, cervical spondylosis, and osteophyte on uncinat joint. These degenerative pathologies cause a decrease in both the cervical spinal canal and intervertebral foramen diameter, and thus neck pain due to neurovascular compression, limitation of movement, and radiculopathy and myelopathy may be observed. The pathophysiology, histopathology and anatomy of the cervical spinal region, and especially the pharmacomolecular signal pathways of cervical spinal degenerative processes should be known to make a timely diagnosis and opt for an appropriate management method. Another issue that is at least as important as these is that it should be kept in mind that the planning and management of the treatment of this patient group should be multidisciplinary, and especially by pharmacologists.

KEYWORDS: Degenerative disc herniation, Pharmacomolecular signaling pathways, Physiopathology, Cervical spinal degeneration, Cervical spondylosis

■ GİRİŞ

Servikal spinal dejenerasyon, yaşlanmanın doğal bir parçası olarak, hayatın ikinci dekatından itibaren başlayan patolojik süreçtir (22). Özellikle ortalama yaşam süresinin artışı, yaşam tarzındaki değişimler ve çevresel faktörlerin etkisine bağlı olarak, servikal spinal dejeneratif hastalık insidansı günümüzde artmış durumdadır (20). Normal servikal spinal bölgenin anatomisinin, kinematiğinin ve biyomekaniğinin bilinmesi, anılan farmakodejeneratif sinyal yollarına ait süreçlerin anlaşılması için önem arz etmektedir.

Servikal omurga, başın oryantasyonunu ve üç planda hareketi sağlayan anatomik yapı olup tüm spinal segmentler içerisinde en hareketli lokalizasyondur. Servikal spinal yapının, biyomekaniğini ve hareket açıklığını, bu bölgenin osseöz anatomisi, intervertebral disk dokusu (İVD) ve vertebralar arasındaki eklem yapıları meydana getirmektedir. Servikal spinal vertebralar, oksiput, atlas ve aksisin meydana getirdiği üst servikal bölge ve servikal 3 (C3) ile C 7 vertebranın oluşturduğu alt servikal bölge olmak üzere iki kısma ayrılmaktadır. Servikal omurganın görevi, spinal kolon üzerine etkiyen vektörel kuvvetleri iletmek, hareketi sağlamak ve nöral dokuyu korumaktır (5).

Servikal spinal dejeneratif değişiklikler sonrasında, servikal omurga normal fonksiyonunu kaybetmeye başlar. Bu patolojik süreç, ilerleyici biyomekanik stres ve omurganın aşırı zorlanması sonucu ortaya çıkmaktadır. Omurlar üzerine etkiyen aşırı vektörel kuvvetler sonucunda, ilk olarak İVD'de dejeneratif değişiklikler ortaya çıkmaktadır. İVD dejenerasyonu (İVDD)'na bağlı segmental instabilite meydana gelmekte, sonrasında bu dejeneratif süreçten unsinat eklemler, faset eklemler ve ligamentöz yapılar da etkilenmektedir (8).

Bu araştırmada; güncel nöroşirürji pratiğinde sıklıkla karşılaşılan servikal dejeneratif hastalıklarda, servikal omurganın en çok etkilenen anatomik lokalizasyonları olan İVD'nin ve uncinat eklem ile faset eklem yapılarındaki dejeneratif süreçlerin, fizyopatolojik değişimlerinin derlenmesi amaçlandı.

■ SERVİKAL İNTERVERTEBRAL DİSK DEJENERASYONU

Servikal omurgada, özellikle yaşlanma sürecinin bir sonucu olarak dejeneratif değişiklikler ortaya çıkmaktadır. C2 ile C7 vertebra gövdeleri arasında yer alan İVD, bu dejeneratif süreçten ilk ve en fazla etkilenen bölümlerdir (21). İVD, "symphysis" grubu eklemler olup, komşu omurları birbirine bağlayan, servikal omurganın hareketlerine katkı sağlayan, omurga üzerine gelen aşırı vektörel kuvvetleri absorbe eden, temel de üç kısımdan meydana gelen kartilajöz yapıdır (7). İVD, santalde jelatinöz yapıdaki nükleus pulposus (NP), onu çepeçevre saran fibröz yapıdaki annulus fibrozus (AF) ve NP ile komşu vertebra cisminin trabeküler kemiği arasında yer alan hiyalin kırkırdaktan oluşmaktadır.

Yaşamın ilk aylarında, kartilaj plakta yer alan vasküler yapılar, yaklaşık dokuzuncu aydan itibaren başlayarak, üçüncü dekadın sonunda tamamen kollabe olmaktadır. Sonrasında İVD'nun beslenmesi difüzyon yolu ile komşu vertebra cisminde hiyalin son plaklardaki porlar aracılığı ile gerçekleşmektedir (7).

AF, büyük çoğunluğu tip I kolajen olmak üzere, II ve III, proteoglikan, glikoprotein, elastik fibriller ve ekstrasellüler matriks (ESM) sentezini gerçekleştiren yapılardan meydana gelmektedir (24). Kolajen fibriller, eşsiz bir şekilde lameller bir tarzda, belirli açılarla dizilim göstermekte olup oldukça güçlü bir yapıdadır. Su oranı NP'ye nazaran daha az olan AF dokusu, NP'yi İVD yapısının santralinde tutarak, onu çepeçevre saran ve güçlü bir mimariye sahiptir. NP, İVD'nin santralinde yer alan, su, proteoglikan, elastin ve tip II kolajen içeren, avasküler, anöronal yapıda, omurgaya yönelen ve vektörel kuvvetlere karşı şok absorban özelliği olan yapıdadır (23).

Özellikle ilerleyen yaş ile birlikte, İVD'nin, komşu vertebra korpusundan difüzyon yolu ile beslenmesine bağlı olarak, hayatın üçüncü dekadından sonra dejeneratif değişiklikler ortaya çıkmaktadır. İleri yaş, çevresel faktörler, genetik özellikler, akıllı telefon kullanımı ve başın uzun sürelerdir fleksiyon postüründe kalmasının, servikal İVD'de, dejeneratif süreçlerin gelişime katkı sağladığı ileri sürülmektedir (10).

Tüm bunlara ek olarak, bazı mesleklerin, temas gerektiren sporların, sigara ve alkol tüketiminin, aterosklerozun, yüksek vücut kitle indeksinin de servikal İVDD için predispozan faktörler olduğu ileri sürülmüştür. Ancak, özellikle sigara-alkol kullanımının, temas gerektiren sporların ve obezitenin, bu gibi dejeneratif süreçler üzerine etkisinin olmadığını ileri süren çalışmaya da literatürde rastlanmaktadır (2).

Ayrıca, literatürde pregabalın, asetil-amino-fenol grubu farmasötikler dahil birçok farmakolojik ya da farmakobiyolojik ajanların da İVD'de dejeneratif süreçlere katkıda bulunduğu dair raporlar mevcuttur (12,13).

Servikal sagittal parametreler ile servikal İVDD ilişkisinin incelendiği bir araştırmada, T1 slop açısı ile torasik giriş açısının, servikal disk dejenerasyonu ile ilişkili olabileceği vurgulanmış ve boyun tilti ile C2-7 sagittal vertikal aksın, normal popülasyonda, dejenere gruba göre azaldığı ileri sürülmüştür (28).

İVDD'de ilk fizyolojik değişiklikler tipik olarak NP'de meydana gelmekte, takibinde AF'de ilerleyici dejenerasyon ortaya çıkmaktadır. Özellikle bu dejeneratif süreçte sıvı içeriğini kaybeden disk dokusunun direnci ve esnekliği kaybolmakta, AF'da ilerleyici dejenerasyona ikincil olarak kompakt ve sağlam dokuda fissürler ortaya çıkmaktadır.

Dejeneratif sürecin sonucu olarak disk yükseklikleri azalmakta ve servikal fizyolojik dizilimin bozulmasına bağlı olarak uncinat eklemlere ve başta faset eklemler olmak üzere posterior servikal yapılar üzerindeki stres artmaktadır. Sürecin ilerlemesi ile birlikte faset eklemler ve uncinat eklemler gibi omurgadaki farklı anatomik yapılar da dejeneratif süreçten etkilenmeye başlamaktadır. Servikal omurgadaki bu dejeneratif süreçler üç kısımda ayrılmakta olup bunlar; disfonksiyon, instabilite ve stabilizasyon evreleridir. Disfonksiyon evresinde AF'de fissür hatları ortaya çıkmakta ve faset eklem synoviti görülmektedir, instabilite evresinde; NP yapısı hücresel düzeyde hasar görmeye başlamakta ve faset eklem dejenerasyonu görülmekte olup takip eden stabilizasyon evresinde ise hipertrofiye faset eklem yapıları ve ankiloze servikal omurga yapısı ortaya çıkmaktadır (8).

İVD'de ortaya çıkan dejeneratif değişikliklere bağlı olarak, NP'nin dejenere AF dokusu içerisindeki fissürler boyunca herniasyonu görülmektedir. Progresif dejeneratif sürece diğer anatomik yapıların katılması ile birlikte segmental instabilite ortaya çıkmakta ve bunun sonucu olarak da servikal omurgada hareket kısıtlılığına ve boyunda sertliğe neden olduğu bildirilmiştir (25).

Disk dejenerasyonu sürecinde hücresel düzeyde ortaya çıkan değişimler incelendiğinde, NP'de erken evrede ESM yapısında bozulma, tip II kolajen denatürasyonu ve proteoglikan kaybı dikkat çekicidir. Yine dejenere disk dokusunda ortaya çıkan agregan ve glikozaminoglikan kaybına bağlı olarak da hücresel metabolizmada bozulma ve dejeneratif süreçte progresyon meydana gelmektedir (27).

İVDD'deki en önemli biyokimyasal değişiklik ESM kaybıdır. Bu kayıp birincil olarak proteoglikan ve tip II kollajen ile ilgili olup, ESM üretiminde azalma ve hücre fenotipteki değişim asıl sorunu teşkil eder. Matriks metaloproteinaz (MMP)'lar ve bunların inhibitörleri, ESM'in önemli düzenleyicileridir. Dejeneratif disk dokularında MMP ekspresyon ve aktiviterinde değişimler saptanmış olup, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin (IL)-1, IL-8 gibi sitokinlerin dejenere dokudaki seviyeleri ile MMP ekspresyonu arasında ilişki olduğu vurgulanmıştır (1).

Özellikle son plaklarda yerleşmiş olan ve diskin beslenmesinde sorumlu porların gerek geçirgenliğinin gerekse ossifikasyonuna bağlı obliterasyonun disk dejenerasyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ortaya çıkan bu beslenme bozukluğu sonucunda gerek NP gerek AF gerekse bu dokuları çevreleyen ESM yapısında fizyopatolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu değişimlere ikincil olarak hücrelerin proliferasyonları, apoptozu enflamasyonu ve yaşlanma gibi birçok farmakomoleküler sinyal mekanizmasında aksaklıklar meydana gelebilir (22). Glikozaminoglikan zincirli çekirdek proteinlerinin salgılanmasındaki azalma, hücrelerin anabolik reaksiyonları azalma ve transkripsiyon proteinlerin baskılanması neticesinde IVD hidrasyonu azalır ve diskin diskin yük taşıma kapasitesi ve yapısal özellikleri olumsuz yönde değişir (22).

Disk yüksekliğindeki kayıp, instabiliteye, faset eklem dejenerasyonuna ve posterior ligamentöz yapılarda hipertrofiye neden olur. Enflamasyon ve segmental hiper mobilite İVD'nin komşu vertebra gövdelerine tutunduğu bölgelere sindezmofitlere, unkovertbral eklemlerde ve fasetlerde osteofit oluşumuna neden olur (22).

İVDD için önemli risk faktörlerinden biri olan yaşlanma, hücre replikasyonu ve replikatif yaşlanmanın zamana bağlı birikimini gösterir. *Ex-vivo* çalışmalar, insan NP hücrelerinin telomer uzunluğunu kısalttığını ve genişletilmiş kültürlerden sonra hem p53-p21-RB hem de p16INK4a-RB'yi aktive ettiğini göstermiştir. Beklendiği gibi, yaşlı hastalardan izole edilen NP hücreleri daha kısa bir ömre sahiptir ve genç hücrelerden çok daha hızlı yaşlanır. Bu bulguları destekleyerek, *in-vivo* gözlemlerde telomer uzunluğunun yaşa bağlı kısalması da kanıtlanmıştır. Çoğu çalışmada donörün yaşı ile yaşlanma birikimi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Tutarlı bir şekilde, p16INK4a ve caveolin-1 gibi stres kaynaklı erken yaşlanma belirteçleri de yaşa bağlı artış göstermemiş olup İVDD ile ilişkisine yönelik daha fazla araştırma yapılmasına gerek duyulmaktadır (29).

Ayrıca literatür incelendiğinde, İVDD ile ilişkili olabilecek genler tanımlanmış durumdadır. Vitamin D reseptörü, Taq 1 ve Fok 1 allel polimorfizmleri, agregan-1 geni, MMP-3 geni, kolajen 9-2/-3 ve kolajen-1 genlerinin İVDD ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (6).

Servikal İVDD ve sonrasında eklenen unsinat eklem, faset eklemler ve ligamentöz yapıların dejeneratif süreçleri, özellikle ileri yaş grubu popülasyonda sıklıkla görülmekte olup, en sık üç şekilde ortaya çıkmaktadır. Bunlar; servikal dejeneratif disk hernileri, servikal spondiloz ve unsinat eklem dejenerasyonu ve ossifikasyonu şeklindedir.

■ SERVİKAL DEJENERATİF DİSK HERNİASYONU

Servikal disk herniasyonları, ya mekanik bir yüklenme veya travma sonrasında NP'nin AF'den dokusunu penetre ederek spinal kanala yer değiştirmesi şeklinde ortaya çıkmakta ya da servikal İVDD'ye sekonder olarak meydana gelmektedir (7).

İlerleyen yaş ile birlikte, İVD'de ortaya çıkan dejeneratif süreçler, disk dehidratasyonu ve degredasyonuna bağlı olarak, AF dokusunda çatlaklar ve fissür hatları meydana gelir. Böylece disk yüksekliğinde azalma ile birlikte NP, dejenere ve hasarlı AF lifleri boyunca hernie olabilir (26).

Akut mekanik yüklenmelere bağlı gelişen yumuşak servikal disk herniasyonlarının aksine, dejeneratif disk herniasyonları kalsifikasyon, komşu end-plate ossifikasyonu ile birlikte sert disk herniasyonları şeklinde olup spondiloz şeklinde görülmektedir. Ayrıca vertebra ön-arka kenarlarında osteofit formasyonları, ligament hipertrofileri, eklem artritleri ve hipertrofileri de dejeneratif disk herniasyonlarına eşlik etmektedir (18).

Servikal dejeneratif disk hastalığı artan yaş ile birlikte sıklığı artmakta olup, beşinci dekattan sonra ve genellikle C5-C6 disk mesafesinde rastlanmaktadır. Servikal dejenerasyonla ilişkili semptomlar genel popülasyonun yaklaşık %5'i kadarında ve herhangi bir zaman diliminde de görülmekle birlikte, aksiyel boyun ağrısından, servikal radikülopati ve spondilolitik miyelopatiye uzanan geniş bir yelpaze ortaya çıkabilmektedir (22). Herniye disk dokusu, sinir köküne veya spinal korda mekanik bası ve kimyasal etki yaparak radikülopati, myelopati ve radikülomyelopatiye neden olabilmektedir (22).

Dejeneratif disk herniasyonu sinir köküne mekanik bası yanında, herniye disk hücreleri tarafından sekrete edilen prostoglandin E2, tromboksan, fosfolipaz A2, TNF- α , IL'ler ve MMP'ler gibi enflamasyonla ilişkili katabolik kaskad molekülleri, nöral doku ve kök üzerine hücresel düzeyde kimyasal etkilere neden olarak klinik bulgulara neden olabilmektedir (27).

■ SERVİKAL SPONDİLOZ

Servikal spondiloz, ilerleyen yaş ile birlikte ortaya çıkan, intervertebral disk dejenerasyonu ilişkili, doğal bir hastalık süreci olup, özellikle orta ve ileri yaş grubunda engelliliğe, artan sağlık maliyetlerine neden olan patolojilerdir. Servikal spondiloz terimi, İVD'i, Unkovertbral eklemler (UE, *Luschka*) eklemi, faset eklemler, ligamentöz yapılar ve laminaları etkileyen ilerleyici dejeneratif bir sürecin sonucu olarak ortaya çıkmakta ve tüm spinal elementleri etkilemektedir (3).

Tüm bu spinal yapılardaki dejeneratif değişiklikler kombine olarak spinal kanal ve spinal intvertebral foraminal stenoza neden olmaktadır. Spinal kana ve intervertebral foraminal stenoz sonucunda, spinal kord, spinal vasküler yapılar ve sinir kökleri bası altında kalmakta, sonuç olarak anılan nörovasküler yapıların kompresyonuna ikincil olarak boyun ağrısı, servikal myelopati ve servikal radikülopati bulguları ortaya çıkabilmektedir. Servikal spondilolitik değişikliklerin yaklaşık %85'i 60 yaş üstü popülasyonda görülmekte olup, en çok C6-7 ve C5-6 servikal segmentler etkilenmektedir (11).

Servikal spondilozun patofizyolojisinde asıl sorumlu mekanizma, spinal omurgada tüm yapıları etkileyen dejeneratif kaskad ve bu değişimler sonucunda servikal omurganın biyomekaniğinde meydana gelen bozulmalar olup, tüm bu değişim ve bozulmalara ikincil olarak ortaya çıkan nörovasküler kompresyondur (14).

İlk olarak İVD'de keratin- kondroitin miktarındaki artma proteoglikan matriste değişikliklere neden olarak, disk dokusunda sıvı, protein ve mukopolisakkarid seviyesinde azalmaya neden olmaktadır. NP elastisitesi kaybolup sert fibröz yapıya dönüşmekte, aksiyel yüklenmelere direnç azalmakta ve sonuç olarak dejenere AF dokusu içerisine doğru hernie olmaktadır. Ayrıca ligamentöz laksasite ve *bulging* nöral doku kompresyonuna yol açmaktadır (15).

Disk yüksekliğinde azalma, AF liflerinin aşırı aksiyel yüklenmeler altında kalması ve servikal fizyolojik lordoz kaybına bağlı olarak AF periferik liflerinin komşu vertebra cisimlerine tutunduğu yerlerde ossifikasyonlara neden olmaktadır. Oluşan bu ossifiye dokular spinal kana ve intervertebral foramende stenoza katkı sağlamaktadırlar. Ayrıca bozulan servikal spinal biyomekaniğe bağlı olarak aşırı vektörel kuvvetlere karşı stabiliteyi sağlamak için, unkovertbral, faset eklemlerde ve liagementöz yapılarda hipertrofi gelişmekte ve bu patolojik süreç nörovasküler doku kompresyonuna katkı sağlamaktadır. Tüm bu değişimler, servikal spinal lordoz kaybı ve gerek spinal kanal gerekse intervertebral foraminal çapta azalmaya neden olmaktadır (9).

Radyolojik olarak servikal spinal spondilolitik değişimlerin saptandığı olguların büyük çoğunluğu asemptomatik olup, semptomatik olgularda karşılaşılan en sık ve ilk bulgu servikal dizilim bozukluğuna ve nöral basıya bağlı olarak ortaya çıkan boyun ağrısı ve boyun hareket kısıtlılığıdır (14).

Dejeneratif sürecin progresyonuna bağlı olarak ilerleyen dönemde spinal kanal ve intervertebral foraminal çapın ileri derece azalması ve nörovasküler dokuların kompresyonuna bağlı olarak, servikal radikülopati ve servikal myelopati bulguları olguların kliniğine eklenmektedir (17).

■ UNSİNAT EKLEMDE DEJENERASYON VE OSTEOFİT

Luschka, C3- C6 vertebralarında yer alan *prosesus unkinatus*'ların komşu vertebralarda birbirlerine uyan eklem yüzleri arasında oluşan kıkırdak ile kaplı ve kapsüle sahip, İVD'nin posterolateralinde lokalize eklemlerdir (19).

Unkovertbral eklem kapsülü, İVD'nin periferik kısmı ile ilişki hâlinde olup, son plakların posterolateralinde bilateral yerleşimlidir. İVD ile ilişkisi, AF'nin periferik kısmında yer alan fiksürler aracılığı ile olmaktadır. Dolayısı ile İVDD, AF'nin periferik lameller yapılarından başlayarak, unkovertbral eklemlerden orta hatta doğru ilerleme eğilimindedir (4).

İVDD sonrasında servikal biyomekanikte bozulmaya, kartilaj son plaklarda ve UE'de dejeneratif süreçlerin indüklenmesine neden olmaktadır. UE'de meydana gelen bu dejeneratif süreçler sonrasında, bu eklemlerde ossifikasyon ve osteofit formasyonu ortaya çıkabilmektedir. Oluşan ossifikasyon posterolaterale doğru ilerleme eğiliminde olup, bu bölgede yer alan vertebral foramenin ventral lateral bölgesini daraltarak foraminal stenoza, nöral kök basısına neden olmakta ve klinik bulgular ortaya çıkabilmekte ve servikal radikülopatinin en sık nedenlerinden birisi olarak nöroşirürji pratiğinde sıklıkla görülebilmektedir (16).

■ SONUÇ

Servikal spinal dejenerasyon, yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak ortaya çıkan patolojik süreçlerdir. Özellikle orta ileri yaş popülasyonda dejeneratif sürecin progresyonuna bağlı olarak, nörovasküler dokuların kompresyonuna ikincil olarak klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Servikal spinal dejeneratif süreçlerin patofizyolojisinin, histopatolojisinin ve servikal spinal bölge anatomisinin ayrıntılı olarak bilinmesi ve değerlendirilebilmesi, olguların tanı, takip ve tedavisinde önem arz etmektedir. Otofaji ve oksidatif stresin İVDD'yi indükleyeceğinin farkında olunması gerekmektedir. Farmakorejeneratif sinyal yollarında anabolik ve/veya katabolik genleri hedefleyerek manipüle etmek sureti ile yakın gelecekte İVDD için çekici bir tedavi stratejisi hâline gelinebilir. Bu hasta grubunun tedavisinin, başta farmakologlar olmak üzere multidisipliner gerektiği akıldta tutulmalıdır.

■ KAYNAKLAR

1. Amelot A, Mazel C: The Intervertebral disc: Physiology and pathology of a brittle joint. *World Neurosurg* 120:265-273, 2018
2. Battié MC, Videman T: Lumbar disc degeneration: Epidemiology and genetics. *J Bone Joint Surg Am* 88 Suppl 2:3-9, 2006
3. Bernabéu-Sanz Á, Mollá-Torró JV, López-Celada S, Moreno López P, Fernández-Jover E: MRI evidence of brain atrophy, white matter damage, and functional adaptive changes in patients with cervical spondylosis and prolonged spinal cord compression. *Eur Radiol* 30(1):357-369, 2020
4. Bland JH, Boushey DR: The cervical spine, from anatomy and physiology to clinical care. In: Berthoz A, Vidal PP, Graf W, ed. *The Head-Neck Sensory Motor System*. Oxford University Press, 1992:135-140
5. Bogduk N, Mercer S: Biomechanics of the cervical spine, I: Normal kinematics. *Clin Biomech* 15(9):633-648, 2000

6. Chan D, Song Y, Sham P, Cheung KM: Genetics of disc degeneration. *Eur Spine J* 15:317-325, 2006
7. Erman T, Çetinalp E: Servikal disk hastalığında patogenezi. İçinde: Koç RK ed, Servikal Dejeneratif Disk Hastalığı ve Üst Ekstremiteler Tuzak Nöropatileri. Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği Spinal ve Periferik Sinir Cerrahisi Öğretim ve Eğitim Grubu Yayınları, 2009:31-40
8. Fakhoury J, Dowling TJ: Cervical Degenerative Disc Disease. In: StatPearls 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560772/7>.
9. Ferrara LA: The biomechanics of cervical spondylosis. *Adv Orthop* 2012:493605, 2012
10. Frost BA, Camarero-Espinosa S, Foster EJ: Materials for the spine: Anatomy, problems, and solutions. *Materials (Basel)* 12(2):253, 2019
11. Hoy DG, Protani M, De R, Buchbinder R: The epidemiology of neck pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 24(6):783-792, 2010
12. Karaarslan N, Yılmaz I, Sirin DY: Toxicity of the acetyl-para-aminophenol group of medicines to intact intervertebral disc tissue cells. *Exp Ther Med* 21(2):147, 2021
13. Karaarslan N, Yılmaz I, Sirin DY, Ozbek H, Kaplan N, Kaya YE, Akyuva Y, Gurbuz MS, Oznam K, Ates O: Pregabalin treatment for neuropathic pain may damage intervertebral disc tissue. *Exp Ther Med* 16(2):1259-1265, 2018
14. Ko DT, Tadi P: Cervical Spondylosis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022
15. Kokubo Y, Uchida K, Kobayashi S, Yayama T, Sato R, Nakajima H, Takamura T, Mwaka E, Orwotho N, Bangirana A, Baba H: Herniated and spondylotic intervertebral discs of the human cervical spine: Histological and immunohistological findings in 500 en bloc surgical samples. *Laboratory investigation. J Neurosurg Spine* 9(3):285-295, 2008
16. Kuijper B, Tans JT, van der Kallen BF, Nollet F, Lycklama ANGJ, de Visser M: Root compression on MRI compared with clinical findings in patients with recent onset cervical radiculopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82:561-563, 2011
17. Machino M, Ando K, Kobayashi K, Morozumi M, Tanaka S, Ito K, Kato F, Ishiguro N, Imagama S: Cut off value in each gender and decade of 10-s grip and release and 10-s step test: A comparative study between 454 patients with cervical spondylotic myelopathy and 818 healthy subjects. *Clin Neurol Neurosurg* 184:105414, 2019
18. Miyazaki M, Hong SW, Yoon SH, Morishita Y, Wang JC: Reliability of a magnetic resonance imaging-based grading system for cervical intervertebral disc degeneration. *J Spinal Disord Tech* 21:288-292, 2008
19. Moore KL, Dalley AF: *Kliniğe Yönelik Anatomi*. 4. baskı, İstanbul: Nobel, 2007:432-467
20. Naderi S, Özgen S, Pamir MN ve ark. Cervical spondylotic myelopathy: Surgical results and factors affecting prognosis. *Neurosurgery* 43:43-49, 1998
21. Ng SCS, Weiss JB, Quennel R, Jaysom MI: Abnormal connective tissue degrading enzyme patterns in prolapsed intervertebral discs. *Spine (Phila Pa 1976)* 11(7):695-701, 1986
22. Oltulu I, Saka G: Cervical degenerative disc disease: Overview and epidemiology. *TOTBİD Dergisi* 16:287-292, 2017
23. Papatakis M: Pathophysiology and biomechanics of the aging spine. *The Open Orthopedics Journal* 5:335-342, 2011
24. Raj PP: Intervertebral disc: Anatomy-physiology-pathophysiology-treatment. *Pain Pract* 8:18-44, 2008
25. Richardson SM, Mobasher A, Freemont AJ, Hoyland JA: Intervertebral disc biology, degeneration and novel tissue engineering and regenerative medicine therapies. *Histol Histopathol* 22:1033-1041, 2007
26. Singh K, Masuda K, Thonar EJ, An HS, Cs-Szabo G: Age-related changes in the extracellular matrix of nucleus pulposus and annulus fibrosus of human intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976)* 34:10-16, 2009
27. Urban JP, Roberts S: Degeneration of the intervertebral disc. *Arthritis Research & Therapy* 5:120-130, 2003
28. Xing R, Liu W, Jiang L, Yishakea M, Dong J: Characteristics of cervical sagittal parameters in healthy cervical spine adults and patients with cervical disc degeneration. *BMC Musculoskeletal Disorders* 19:37, 2018
29. Yılmaz İ: Servikal disk dejenerasyonu: Ağrı ve enflamasyona yönelik farmakolojik tedaviler. İçinde: Karaarslan N, Yaşar Şirin D, Özger Ö, Kaplan N (ed). Servikal Omurganın Dejeneratif Hastalıkları Tanı ve Tedaviye Ait Güncel Yaklaşımlar. İkinci Adam Yayınları, 2022:137-146