

Skolyozun Hayvan Modelleri

Abtullah MİLCAN*

Skolyoz omurganın normal dizilimindeki sapma sonucu ortaya çıkan şekil bozukluğudur. Her ne kadar skolyoz koronal plan deformitesi olarak tanımlansa da transvers planda rotasyon, patolojik lordoz ve kifoz görülmektedir.¹ İnsanlardaki idiyopatik skolyozun etyolojisi halen aydınlatılabilmemiş değildir. Bu alandaki hayvan çalışmalarındaki en önemli engel tamamen uygun bir modelin henüz bulunamamış olmasıdır.

Deneyel skolyoz modellerinde kendiliğinden deformiteleri olan veya deneyel olarak insan skolyozuna benzer deformite geliştirilebilen hayvanlar kullanılarak etyoloji, patoloji, tedavi ve komplikasyonlarına yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Skolyoz modelinde sadece omurga veya etraf dokularına yapılan doğrudan girişimlerden değil aynı zamanda diyet veya farmakolojik ajan enjeksiyonundan da faydalanılmaktadır.

Bu derlemede skolyozda yararlanılabilecek uygun hayvan modellerinin tanımlanması hedeflenmektedir.

Uygun Modeller

Memelilerden rat, fare, maymun, domuz, tavşan, Beyaz Japon Tavşanı, dana ve keçi uygun skolyoz modelleri olarak kullanılmaktadır.²⁻⁶ Maymun dışında diğer hayvanlar kuadropedal olup omurganın anatomik yapısı insaninkinden farklılık gösterir. Bipedal hayvanlardan en sık civcivler, ve balıklardan Lepistes (guppy balığı) deneyel skolyoz çalışmalarında kullanılabilir. ⁷ Büyüme skolyozun ortaya çıkması ve ilerlemesinde etkin faktör olduğu için anatomik özelliklerinin yanısıra hayvanın yaş ve gövde büyüklüğü de önemlidir. Çalışmalarda genellikle 1 aylık dana, 2 aylık domuz gibi büyümekte olan hayvanlar kullanılmaktadır.^{8,9,10}

Modeller

1. Diyet

Deneyel skolyozda Lathyrus odoratus diyeti kullanılabilir. Ratlarda lathyrus bezelye diyetiyle torakal bölgede omurga eğriliği oluşturulmuştur.¹⁰

Lathyrus odoratus içeren diyetlerde en ağır skolyoz bipedal ratlarda ortaya çıkar. Ayrıca çok az miktarda verilen B-aminopropionitril (BAPN) de skolyoz oluşumuna yol açar.¹⁰

2. Bağlama

Kablo, bant veya rodlarla omurgada bağlama yapılarak hayvanlarda skolyoz meydana getirilebilmektedir. Farklı bağlama yöntemlerinin etkisini göstermek amacıyla büyüyen hayvanlar kullanılmalıdır.

Newton ve ark. 36 dananın 17 sinde birbirini takip eden 4 torakal vertebraya (T6-T9) U-çivisi ve çift vida ile tespit edilen paslanmaz çelik kablo ile anterolateral bağlama yapmış, 19 danaya da sadece 1 adet bağlamasız omurga vidası koymuşlardır. Altı ay sonra çıkarılan omurgalar radyografi, bilgisayarlı tomografi, biyokimyasal ve biyomekanik metodlarla değerlendirilmiştir. Koronal ve sagittal planda şekil bozukluğunun ortaya çıktığını tespit etmişler, disklerdeki yapısal değişiklikleri incelemişlerdir.⁵

Newton ve ark. bir çalışmada 33 dananın 11 inde T6-T9 her omurgaya tek vida koyarak paslanmaz çelik kablo ile tek bağlama, 11 inde çift vida ile çift kablo bağlama yapmışlar ve 11 danada da sadece vida yerleştirmişler; ikinci grupta daha tutarlı skolyoz oluşturduklarını vurgulamışlardır.⁸

Newton ve ark. bir başka skolyoz modelinde 12 domuzda birbirini takip eden 4 torakal vertebraya U-çivisi ve vida ile tespit edilen polietilen bant ile anterolateral bağlama yapmış, 6 veya 12 ay sonra omurgaları çıkarmışlardır. Aylık radyografi, manyetik rezonans ve bilgisayarlı tomografi ile takip yapılmış, vertebral histolojik ve biyomekanik olarak değerlendirilmiştir. Sonuçta, büyüme esnasındaki mekanik bağlamanın koronal ve sagittal planda şekil bozukluğuna yol açtığını ortaya koymuşlardır.⁹

Braun ve ark. 24 keçiye, konveks kot rezeksiyonu ve T8-T13 konkav kot bağlamasını takiben esnek sentetik örgü ligament ile T5-L1 sol posteriyör bağlamayı gerçekleştirmiştir. 8 haftalık süre içinde radyolojik takipleri yapılmış, bu süre sonunda idiyopatik skolyozla benzer bir şekil bozukluğunun

* Acıbadem Adana Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, ADANA, Doç.Dr.

ortaya çıktığını belirtmişlerdir.⁶ Kırk keçiyi kullandıkları bir başka çalışmalarında T8-T13 arası konveks kot rezeksiyonu ve konkav umblikal bantlama yapmış, ve T5-L1 arası sol posteriyor bağlama gerçekleştirmişlerdir. Altı- onbeş haftalık süre sonucunda skolyoz meydana geldiğini, ana eğrilikteki spinal elemana zarar vermeyerek bir başka çalışma için de ortam oluşturduklarını bildirmişlerdir.¹¹

Zhang ve ark. 14 dişi keçinin sol taraf T6,7 ve L1,2 omurga pediküllerine vida yerleştirip vidalar arasına önceden eğim verilmiş rod yerleştirmişlerdir. Sağ taraf T7-12 kotlardan 2-3 cm çıkartmışlardır. Ameliyattan hemen sonra ve daha sonra 4 haftada bir direkt grafi ile takip edilen keçilerin 2 si ölüm ve enfeksiyon nedeniyle çalışmadan çıkartılmıştır. On birinde ilerleyici, birinde ilerleyici olmayan skolyoz gelişmiştir.¹²

3. Pinealektomi

Yapılan çalışmalar, civcivlerde pinealektominin insanlardaki adolesan idiopatik skolyozu benzer özellikler taşıyan skolyoz oluşmasına yol açtığını ortaya koymuştur.¹³

Pinealektomi yaptıkları civcivlerde %50 oranında skolyoz meydana geldiğini bildiren Poon ve ark. çalışmalarında omurilikte melatonin reseptörlerinde affinite azalma olduğunu, günlük serum melatonin seviye değişikliklerinin kaybolduğunu, günlük melatonin reseptör affinitesi değişikliklerinin azaldığını ortaya koymuşlardır. Skolyoz gelişenlerin kan melatonin seviyesi ve omurilik bağlanma kapasitesinin gelişmeyenlerden farklı olmadığını vurgulayarak pinealektomili civcivlerde farklı etkenlerin de etyolojide rol alabileceği sonucuna varmışlardır.¹³

Yoshihara ve ark. "Broiler" cins civcivle yaptıkları çalışmada civcivleri kontrol, sham ameliyat ve pinealektomi grupları olmak üzere 3 gruba bölmüşler ve oluşan skolyozun büyüme plağı değişikliklerinden değil, osteoklast sayısının artmasına bağlı kemiğin yeniden şekillenmesinden kaynaklandığını ortaya koymuşlardır.¹⁴

Cheung ve ark. pinealektomi yaptıkları civcivlerde skolyozun torakolomber kavşakta ortaya çıktığını belirtmişlerdir. Pelvik kanat deformitesinin altını çizerek civcivlerde oluşan eğriliklerde dengesiz kas çekiminin de etken olabileceği ihtimailini ortaya koymuşlardır.¹⁵

Machida ve ark. çalışmalarında 40 civcivi çalışma ve kontrol ameliyat olarak grubu ikiye ayırmış,

çalışma grubunu oluşturan 20 civciv pinealektomi yapmışlardır. Ameliyattan sonra 1-20 hafta süren aralıklarla civcivleri öldürmüş, omurgalarını çıplak göz ve radyografi ile değerlendirmişlerdir. Pinealektomiden sonra ortaya çıkan melatonin sentezi kusurunun denge ve postürü etkileyerek skolyoz oluşumuna yol açtığını göstermişlerdir.¹⁶

Nihayet maymunlarda yapılan pinealektomi sonrası skolyozun gelişmemesi, alt seviyedeki hayvanlarda skolyozun oluşmasına yol açan faktörlerin primatlar için geçerli olmadığını, ve alt seviyedeki hayvanlardaki sonuçların insanlara yansıtılamayacağını ortaya koymuştur.³

4. Sinir Rezeksiyonu

Sinir rezeksiyonu skolyoz oluşumuna yol açmaktadır. Bu yöntemle oluşturulan skolyoz modeli daha çok insanlardaki paralitip tip skolyozu benzerlik göstermekte olup, model tekrarlanabilse de idiopatik skolyoz modeli olarak kullanılması uygun olmayabilir. Literatürde bu modelde yeni çalışmalar bulunmamaktadır.

5. Kot rezeksiyonu

Skolyozda eğriliğin konveks tarafındaki yapıların zayıflığı veya konkav taraftakilerin aşırı faaliyeti şekil bozukluğundan sorumlu tutulabilmektedir. Braun ve Akyüz sert konveks asimetric posteriyor bağlama yöntemine ek olarak konveks kot rezeksiyonu ve konkav kot bağlanması ile immatür keçilerde skolyoz oluşturmuşlardır.¹⁷

6. Diğer Yöntemler

Yukardaki yöntemler dışında nadir skolyoz modelleri de vardır. Farley ve ark. farelerde yaptıkları çalışmada hamile fareleri 9. gestasyon gününde, gaz odasında, 7 saatlik 600 ppm karbon monoksit maruz bırakmışlardır. 17 yavru farede konjenital skolyozu yol açan 38 omurga anomalisi tespit etmişlerdir.² Başka bir çalışmada Farley ve ark. doz ve gestasyon günü etkenlerini araştırmışlar, özellikle 9. günde karbon monoksit maruz kalmanın torasik bölgede skolyoz oluşumuna yol açabileceğini belirtmişlerdir. Doza bağlı anomali artışı tespit etmişlerdir. Kronik şekilde karbon monoksit maruz kalmanın omurga anomalisine sebep vermediğini ortaya koymuşlardır.¹⁸

Zhang ve ark. nörosantral sinkondrosizin asimetric epifizyodezi ile domuzlarda skolyoz oluşturmuşlardır. Çalışmalarında 8 domuzu, 3 gruba bölmüşler ve 2 hayvan ile kontrol grubunu oluşturmuşlardır. Yapılan

Tablo 1. Hayvan Modellerinde Skolyoz Oluşturma Yöntemleri

YÖNTEM	HAYVAN							
	Civciv	Rat	Fare	Domuz	Dana	Maymun	Tavşan	Keçi
Diyet		+						
Bağlama		+		+	+		+	+
Pinealektomi	+					+		
Kot rezeksiyonu							+	+
Diğer yöntemler(Karbon monoksit)			+					

operasyonda vida konulmamıştır. Üç domuzun T7-T14 omurgalarının sağ pedikülüne transsinkondriz vida yerleştirmişler ve diğer üç domuzda aynı işlemi bilateral uygulamışlardır. Altı ay sonra hayvanlar öldürülmüş, omurgaların radyografi ve BT ile incelenmesi gerçekleştirilmiştir. Ünilateral vidanın konveksitesi aynı tarafa bakan skolyoza neden olduğunu, bilateral vidalamanın daha fazla epifizyodez etkisi oluşturduğunu ve daha yüksek derecede skolyoza yol açtığını ortaya koymuşlardır.¹⁹

Skolyoz alanında, özellikle idiyopatik skolyozda biyokimyasal ve genetik çalışmaların hızlı bir şekilde ilerleyeceği aşikardır. Araştırmaların ideal skolyoz hayvan modeli üzerinde gerçekleşmesi “idiyopatik” kavramının üzerindeki kara örtünün açılmasını sağlayacak, ilerde insanlarda skolyozun oluşması engellenebilecek veya erken evrede medikal tedavi ile iyileşme sağlanabilecektir.

Yazışma Adresi: Doç. Dr.Abtullah MİLCAN,
Acıbadem Adana Hastanesi
Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği
Cumhuriyet Cad. No.66
01160 Seyhan/ ADANA
e- posta: abtullah.milcan@asg.com.tr

Kaynaklar

- Shaffrey CI, Wiggins GC, Abel MF. Pediatric spinal deformities. In: Benzel EC, editor. Spine Surgery techniques, complication avoidance, and management. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.p.824.
- Farley FA, Hall J, Goldstein SA. Characteristics of congenital scoliosis in a mouse model. J Pediatr Orthop 2006; 26(3):341-6.
- Cheung KM, Wang T, Poon AM, Carl A, Tranmer B, Hu Y, Luk KD, Leong JC. The effect of pinealectomy on scoliosis development in young nonhuman primates. Spine 2005; 30(18): 2009-13.
- Sobajima S, Kin A, Baba I, Kanbara K, Semoto Y, Abe M. Implication for melatonin and its receptor in the spinal deformities of hereditary Lordoscoliotic Rabbits. Spine 2003; 28(6):554-8.
- Newton PO, Farnsworth CL, Faro FD, Mahar AT, Odell TR, Mohamad F, Breisch E, Fricka K, Upasani VV, Amiel D. Spinal growth modulation with an anterolateral flexible tether in an immature bovine model: disc health and motion preservation Spine 2008; 33(7):724-33.
- Braun JT, Ogilvie JW, Akyuz E, Brodke DS, Bachus KN. Creation of an experimental idiopathic-type scoliosis in an immature goat model using a flexible posterior asymmetric tether. Spine 2006; 31(13):1410-14.
- Gorman KF, Tredwell SJ, Breden F. The mutant guppy syndrome curveback as a model for human heritable spinal curvature. Spine 2007; 32(7):735-41
- Newton PO, Faro FD, Farnsworth CL, Shapiro GS, Mohamad F, Parent S, Fricka K. Multilevel spinal growth modulation with an anterolateral flexible tether in an immature bovine model. Spine 2005; 30(23):2608-13.
- Newton PO, Upasani VV, Farnsworth CL, Oka R, Chambers RC, Dwek J, Kim JR, Perry A, Mahar AT. Spinal growth modulation with use of a tether in an immature porcine model. J Bone Joint Surg Am 2008;90:2695-706.
- AnYH, Friedman RJ. Animal Models in Orthopaedic Research, CRC Press, 1999; 505-564.
- Braun JT, Ogilvie JW, Akyuz E, Brodke DS, Bachus KN, Stefko RM. Experimental scoliosis in an immature goat model: a method that creates idiopathic-type deformity with minimal violation of the spinal elements along the curve. Spine 2003; 28(19):2198-203.
- Zhang Y, Wang Y, Zheng G, Zhang X, Zhang R, Zhang W. Unilateral pedicle screws asymmetric tethering: an innovativemethod to create idiopathic deformity. J Orthop Surg 2007, 2:18
- Poon AM, Cheung KM, Lu DS, Leong JC. Changes in melatonin receptors in relation to the development of scoliosis in pinealectomized chickens. Spine 2006; 31(18):2043-47.
- Yoshihara H, Kawakami N, Matsuyama Y, Inoh H, Imagama S, Ishiguro N. A histomorphologic study of scoliosis in pinealectomized chickens. Spine 2005; 30(20):2244-51.
- Cheung KM, Wang T, Hu YG, Leong JC. Primary thoracolumbar scoliosis in pinealectomized chickens. Spine 2003; 28(22):2499-504.
- Machida M, Dubousset J, Satoh T, Murai I, Wood KB, Yamada T, Ryu J. Pathologic mechanism of experimental scoliosis in pinealectomized chickens. Spine 2001; 26(17): E385-91.
- Braun JT, Akyuz E. Prediction of curve progression in a goat scoliosis model. J Spinal Disord Tech 2005; 18(3):272-6.
- Farley FA, Loder RT, Nolan BT, Dillon MT, Frankenburg EP, Kaciroti NA, Miller JD, Goldstein SA, Hensinger RN. Mouse model for thoracic congenital scoliosis. J Pediatr Orthop 2001; 21(4):537-40.
- Zhang A, Sucato DJ. Unilateral Pedicle Screw Epiphysiodesis of the Neurocentral Synchondrosis: Production of Idiopathic-Like Scoliosis in an Immature Animal Model. J Bone Joint Surg Am 2008;90:2460-9.