



Disk dokusu iyileşmesinde güncel bilgiler

Current information on disc tissue healing

Abdullah Merter, Orhun Eray Bozkurt

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

İntervertebral disk, yoğun deformasyona maruz kalan yapılar olup dejenerasyon süreci multifaktöryeldir ve tam açıklığa kavuşturulmamıştır. Son yıllarda disk iyileşmesiyle ilgili hücresele, biyomoleküler ve genetik çalışmalar popülerlik kazanmıştır. Yapılan çalışmalarda rejenerasyon stratejileri izole anulus fibrozus ve nükleus pulposus olarak yapılmıştır. Özellikle anulus fibrozus için onarım mekanizmaları olarak implant ve türevleri denenmiş olsa da nükleus pulposus için daha çok rejenerasyon odaklı gen tedavileri ve biyomoleküller üzerine yoğunlaşmıştır. Özellikle mezenkimal kök hücreler çalışmalarda önemli yer tutmaktadır. Bu yazıda intervertebral disk dejenerasyonu tedavisinde her ne kadar daha uzun süreli ve büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç olsa da umut verici gelişmelerden bahsedildi.

Anahtar sözcükler: intervertebral disk; dejenerasyon; disk iyileşmesi

Intervertebral discs are structures that are subject to intense deformation, and the degeneration process is multifactorial and has not been fully elucidated. Cellular, biomolecular and genetic studies on disc healing have gained popularity in recent years. In the studies, regeneration strategies were performed as isolated annulus fibrosus and nucleus pulposus. Although implants and their derivatives have been tried as repair mechanisms especially for annulus fibrosus, mostly regeneration-oriented gene therapies and biomolecules have been focused on for nucleus pulposus. In particular, mesenchymal stem cells have an important place in studies. In this article, promising developments in the treatment of intervertebral disc degeneration are mentioned, although longer-term and large-scale studies are needed.

Key words: intervertebral disc; degeneration; disc healing

İntervertebral disk (İVD) vertebral kolonda (omurgada) komşu vertebralar arasında yer alan, yoğun deforme edici kuvvet ve ağırlığa maruz kalan yapılardır. Spinal hareket ve fleksibiliteye katkı sağlar.^[1] İntervertebral disk dejenerasyonu ise karmaşık bir süreç olup etiolojisi çok iyi aydınlatılmamıştır. İntervertebral disk dejenerasyonu bel ağrısı nedenleri arasında yer alırken etiolojide genetik, yaşlanma ve hastanın mesleği gibi günlük aktiviteye etki eden durumlar gösterilmiştir.^[2] Dejenerasyona bağlı bel ağrısında konservatif ve cerrahi tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Altın standart olarak dejenerere intervertebral diskin eksize edildiği spinal füzyon görülmektedir. Fakat bu da omurga hareketliliğini azaltıp komşu intervertebral disklerde dejenerasyonu hızlandırır. Ama ne yazık ki cerrahi müdahalelerin İVD dejenerasyonunu durdurmada ve rejenerasyonu başlatmadaki yetersizliği dezavantajlarıdır.^[3] Son zamanlarda bel ağrısının tedavisindeki yenilikler hücre, biyomoleküller ve gen terapileri üzerine yoğunlaşmıştır.^[2]

İNTERVERTEBRAL DİSK EMBRİYOLOJİSİ ve ANATOMİSİ

İntervertebral disk iki yapıdan oluşmuştur. Bunlar notokord ve skleretomdur. Notokord nükleus pulposus farklılaşırken, sklerotom ise omurganın diğer bağ dokularını oluşturacaktır (iç ve dış anulus fibrozus, end plate'ler dâhil olmak üzere vertebra korpusu ve tendon ligamentlerdir).^[4,5]

İntervertebral disk iki vertebra gövdesi arasında bulunup aradaki bağlantıyı sağlar. Spinal kanalın ana eklemi görevini görüp yaklaşık omurga yüksekliğinin üçte birini oluşturur. İnsan omurgasında 23 adet intervertebral disk bulunur. Altı tane servikal bölgede, 12 tane torakal bölgede, beş tane de lomber bölgede bulunur. İntervertebral disk farklı yapılardan oluşur. Santralde jelatinimsi nükleus pulposus, radyal periferde fibrokartilaj yapısında anulus fibrozus, superior ve inferior yüzde kırıldak yapıda end plate mevcuttur.^[6]

İletişim / Contact: Doç. Dr. Abdullah Merter • **E-posta / E-mail:** dr.merter@gmail.com

ORCID iD: Abdullah Merter, 0000-0001-6796-3176 • Orhun Eray Bozkurt, 0000-0003-1164-3098

Geliş / Received: 11 Kasım 2022 • **Revizyon / Revised:** 2 Aralık 2022, 16 Aralık 2022 • **Kabul / Accepted:** 20 Aralık 2022

Anulus fibrozus tip 1 ve 2 kollajenden oluşup dayanıklılığı sağlayan esas yapı tip 1 kollajendir.^[7] Anulus fibrozus içerisinde ise daha elastik ve yumuşak yapıları olan nükleus pulposus bulunur. Bu yapı omurgaya binen yükün disk aralığına eşit dağıtılmasını sağlar. Nükleus pulposus yapısını mukoprotein yapıda gevşek fibriller yapılar oluşturur. Disk böylece şok emici görevi görür. Atlas (C1) ve aksis (C2) arasında disk bulunmaz. Atlas halkasal yapıda olup aksisin odontoid çıkıntısının etrafında rotasyonel hareket yapar. Anne karnında gelişim ve doğumda vertebral disklerin kanlanması hemen komşuluğundaki kemik yüzeyden ve anulus fibrozustan sağlanır. Erişkin çağa gelindiğinde diskin kanlanması ortadan kalkar. Bu yüzden diskler avasküler yani kanlanmayan yapılardır.^[8] İntervertebral disk ventral rami ve sempatik sinir sisteminin çeşitli lifleri tarafından innerve edilir.^[9]

BİYOMEKANİK

Nükleus pulposus disk hacminin yaklaşık %40-50'sini oluşturur.^[7] Ana bileşenleri proteoglikan, kollajen ve sudur. Yaklaşık %35-65'i proteoglikandır ve bu oranı suyun dokuya bağlanması için önemlidir. Nükleus pulposus, kompresif güçlere artmış hidrostatik basınç gösterir ve çevresindeki anulus fibrozusta gerilim oluşturur.^[10] Nükleus pulposusun su içeriği yaşla birlikte yaklaşık %80-90 oranında azalır.

Anulus fibrozus ise dıştan içe doğru artan kalınlıkta yaklaşık 15-25 arasında değişen konsantrik lameller katlardan oluşur. Bu katların yaklaşık %48'i tam bir halka oluşturmaz ve bu durum yaşla birlikte artar.^[11] Lameller arası köprü yapıları olup bunlar kayma direnci oluşturmaktadır. Anulus fibrozusun bu karmaşık yapısı nükleusun basıncını çevresel gerilmeyle absorbe etmeyi sağlar. Ayrıca bu lamellerin arasında bulunan elastin de deforme edici güçlere karşı kuvvet uygular.^[12]

End *plater* diski alttan ve üstten vertebra gövdesine bağlayan kırıkdağımsı yapıdır. Nükleus pulposus ile temas hâlinde olduğu yerler daha ince olmakla birlikte yaklaşık 0,6 mm kalınlığındadır. Yüzde altmışı sudan oluşurken tip 2 kollajen ve proteoglikanları da yapısında barındırır. Bulundurduğu kollajen şişmeyi önlerken, İVD'nin beslenmesini ve basınç altındaki nükleus pulposusun su atmasını kısıtlar.^[13]

FİZYOLOJİ-PATOFİZYOLOJİ

Yaşla birlikte nükleus ve anulus arasındaki sınır daha az belirginleşir ve nükleusun jel özelliği azalarak daha fibrotik hâle gelir. Anüler lameller halkalar, kollajen ve elastin ağları düzensizleşir. Çatlak ve fissürler nükleusta daha fazla olmak üzere artar. Damar ve sinir ağları bu dejenerasyonla birlikte çoğalır. Hücre proliferasyonu ve

apoptozu artar ve nekrotik alanlar oluşur.^[14,15] Yaşla birlikte olan bu değişiklikleri ayırt etmek ve patolojik demek ise zordur.

Sağlıklı bir diskin mekanik fonksiyonu ekstrasellüler matris tarafından sağlanır. Kollajen fibriller diske gerilme mukavemeti verir. Kondroitin ve keratan sülfat zincirleri ile desteklenen ve İVD'nin esas proteoglikanı olan agrekan diskin hidrasyonunun korunmasında önemli bir rol oynar.

Disk dejenerasyonunda meydana gelen en önemli değişiklik proteoglikan kaybıdır. Agrekan yapısı bozulur ve diskten küçük parçalar hâlinde kopmalar görülür. Bu da glikozaminoglikanların kaybına yol açıp osmotik basınçta ve disk hidrasyonunda azalmaya neden olur.

Büyüme faktörleri, proenflamatuvar sitokinler ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)'nin anormal ekspresyonu dejeneratif süreçle ilişkilidir. Tüm bu değişiklikler İVD'nin anatomik ve mekanik özelliklerini tehlikeye atarak disk yüksekliğinde azalma ve deformasyona neden olur.^[16]

İNTERVERTEBRAL DİSK REJENERASYONU ve ONARIMI

Bugüne kadar disk dejenerasyonu sonrası rejenerasyon stratejileri izole anüler fibrozus ve nükleus pulposus şeklinde olmuştur (Tablo 1, 2). Nükleus pulposus için rejenerasyon stratejileri büyüme faktörü, hidrojel salınımı ve hücre bazında olmuştur.^[17,18] Anulus fibrozus yaralanma ve yırtılma durumunda kendini onarmak için çok sınırlı kapasiteye sahiptir. Dolayısıyla anulus fibrozus onarım stratejileri ise genel olarak disk hernileri için *scaffold* ve adeziv maddeler üzerine yoğunlaşmıştır.^[19,20] Yapılan yeni biyolojik çalışmalar disk dejenerasyonunun ilerlemesini kontrol etmeyi ve spinal kinematığı minimal invaziv şekilde korumayı amaçlamaktadır. Bu yaklaşımlar büyüme faktörü, gen ve hücre temelli yaklaşımları içerir. Bunların çeşitli prelinik in-vitro çalışmalarda özellikle nükleus pulposus rejenerasyonu yoluyla İVD'nin onarımını indüklediği gösterilmiştir. Bu çalışmalardan bazılarının ise etkinliği klinik ortamlarda gösterilmiş olup bel ağrısı için umut kaynağı olmaktadır.^[21]

ANULUS FİBROZUS ONARIMI

Anulus fibrozus onarımıyla ilgili ana zorluk, konak dokuyu entegre eden ve rüptür bölgesini doğal emsaline benzer mekanik özelliklerle kapatan fonksiyonel bir implantın olmamasıdır. Önceki girişimler, sorunu çözmede ve anulus fibrozusu onarmada başarısız oldu.

Anulus fibrozusdaki rüptüre alanı kapatmak için ilk ticari ürünler, Anulex Technologies Inc (ABD) tarafından sunulan *Xclose*® ve *Inclose*® idi. *Xclose*®, anulus fibrozus

Tablo 1. AF onarım stratejileri ve uygulanabilirliği

AF Onarım Çeşitleri		
Erken AF kapama yöntemleri [(Xclose®, Inclose®)]	Artık üretilmiyor	Re-herniasyonu durdurmada ve AF iyileşmesini arttırmada etkisiz
Sütür yöntemleri	Nadiren kullanılmış	Güvenilir ve verimli değil.
Termal tedaviler (pulse RF, intradiskal elektrotermal tedaviler)	Kullanımda	Küçük yırtıklarda etkili olması muhtemel. Büyük yırtıklarda uzun süreli sonuçları bilinmiyor.
İleri AF kapama yöntemleri	Klinik çalışmada	Re-herniasyon ve ağrıyı azaltmada etkili. Fakat ana dokudan farklı yapıda olduğu için dejenerasyonu hızlandırabilir.
Enjekteable bio-adezivler	Laboratuvar çalışmasında	Adezyon, mekanik özellikleri ve günlük hayattaki gerilim kuvvetine karşı direnci endişe kaynağı olmaya devam ediyor.
Polimerik implantlar	Laboratuvar çalışmasında	Fizibilitesini değerlendirmek için yeterli veri mevcut değildir.

AF: Anulus fibrozus, RF: Radyofrekans.

Tablo 2. İVD'lerde dejenerasyon sürecini engellemek ve tersine çevirmek için mevcut rejeneratif stratejiler

Rejenerasyon Yöntemleri		
Gen terapileri	Laboratuvar çalışmasında	Rejenerasyon sürecini hızlandırmada, ECM yeniden şekillenmesinin uyarılmasında ve AF hasarına ilerlemenin önlenmesinde etkilidir. Dejenere İVD'lerde AF hücre apoptozunun sık gözlemlenmesi bir engeldir.
Biyomolekül terapileri (büyüme faktörleri)	Laboratuvar çalışmasında	Hücre farklılaşmasında iyileşme sürecini hızlandırmada etkili. Kısa ömürlü olmaları ve sınırlı AF remodelling kapasitesi dezavantajdır.
Hücre terapileri	Preklinik çalışmada	Prolifere MSC'lerin dejenere AF'ye doğrudan transplantasyonu yoluyla ECM yeniden şekillenmesinde başarılı. Enjeksiyondan sonra hücreleri fiziksel olarak korumak için yapısal bütünlüğün ve hücre apoptozunu önlemek için önemli bir uygun biyolojik ortamın olmaması nedeniyle yüksek oranda dejenere olmuş İVD'leri yeniden oluşturma olasılığı düşüktür.
Enjekte edilebilir hücre dağıtım jelleri	Laboratuvar çalışmasında	Enjeksiyon bölgesinde hücre tutma süresini artırarak hücre temelli stratejileri teşvik etmede etkili ama düşük mekanik özelliğe sahiptir.

ECM: Ekstra selüler matriks, İVD: Intervertebral disk, AF: Anulus fibrozus, MSC: Mezenkimal kök hücre.

defekti üzerinde X şeklinde bir dikiş yapmak için örgülü polyester bant olarak tasarlanmışken *Inclose*®, anulus fibrozus yırtılmasını engellemek ve tekrar herniasyonu önlemek için üretilen cerrahi bir ağ idi. Ne yazık ki ne anulus fibrozusun maruz kaldığı yüksek mekanik yüklerle dayanamadıklarından ne de iyileşme hızını ve gücünü arttırmadıklarından üretimlerine son verildi.^[2,6]

Defekti kapatmaya yönelik tedavilerin etkili olmamasından sonra sütür teknikleri araştırıldı ve bunların da disk iyileşmesinde etkisi bulunamadı.^[2,22]

Ardından İVD pulse radyofrekans ve intradiskal elektrotermal tedaviler araştırıldı. Hafif rüptüre disklerde ona-

ricı etkisi kollajen fibrilleri denatüre ederek yırtık alanını kapatmak olsa da daha ağır rüptürlerde etkili olamamıştır.^[23,24]

Son zamanlarda, metalik tabanlı implant ve dokuma polyester bileşenli bir anulus fibrozus kapatıcısı (*Barricaid*®) piyasaya sürüldü. *Barricaid*®, titanyum ankor ile komşu vertebraya sabitlenirken bozulan anulus fibrozusu bloke etmeyi amaçlamıştır. Ağrıyı azaltmak ve nüks herni oranını azaltmak için başarılı olsa da doğal doku yapısını ve mekanik fonksiyonu korumada ve restore etmede etkisizdi. Hatta bu kısıtlamanın İVD dejenerasyonunu başlatması veya ilerletmesi muhtemel görünmektedir.^[25,26]

Fibrin yapıştırıcılarla ilgili olarak yapılan çalışmalar sonucundaysa diskojenik ağrısı olanlarda ağrıda azalma ve enflamatuvar yanıtta azalma görülmüştür.^[27,28]

Anulus fibrozus onarımında diğer bir araştırılan konu ise polimerik implantlardır. Elastik bir poliüretanla birleştirilen bir polimerin 14 gün boyunca dinamik yüklenme sonucu sığır diskinde re-herniasyona engel olduğu görülmüştür. Başarılı laboratuvar denemelerine rağmen gün içi yüksek yüklenmelere karşı koruyucu olmamakla birlikte uzun süreli koruyucu etkisi görülmemiştir.^[2,29]

NÜKLEUS PULPOSUS ONARIMI

Nükleus pulposus replasmanındaki çalışmalar disk yüksekliği ve hareketli segment stabilitesini korumak için sentetik ve biyolojik materyallere odaklanmıştır. Bu malzemelerin siklik yüklenmelere dayanıklı olması ve aşınma ürünlerinin vücutta reaksiyon vermemesi istenir. Üzerinde durulan başka bir nokta da nükleus pulposus doku rejenerasyonunu sağlamak amacıyla bazı biyomalzemelerin nükleus pulposusa iletim için taşıyıcı olarak hareket etmelerini sağlamaktır.^[6]

İn-situ hidrate edici polimerler, yaşlanma ve dejenerasyonla yavaş yavaş bozulan nükleus pulposus glikozaminoglikanlarının hidrasyon özelliklerini taklit etmeyi amaçlamıştır. Bu yaklaşımda en uzun kullanım geçmişine sahip ve nükleus pulposus replasmanında önemli emsal teşkil eden yaklaşım polietilen fiber kılıf içine yerleştirilmiş kopolimerik hidrojelidir. Yalnız bu implantın şişmesi, implantın aşırı sertliği, end plateye aşırı yüklenilmesi ve kırılması, implant çökmesiyle ilişkili olduğundan bu implantların in-vivo kullanımında zorluklar olduğu görülmüştür. Bunlar düşünülerek yakın zamanda implant modifikasyonu üzerine yeni çalışmalar gündeme gelmiştir. *GelStix TM* (Replication Medical, NCT02763956) bunlardan bir tanesidir ve hacim olarak genişleyebilen bir poli-akrilonitrilin filamentli bir versiyondan oluşup hâlâ klinik deney aşamasındadır.^[6]

Nükleus pulposus için in situ oluşturulan sentetik polimerler, nükleus pulposustaki boşluğa enjekte edilebilen katı ve jel formuna dönüşebilen polimerlerdir. Bunların avantajı implant enjeksiyonu sırasında minimal anulus fibrozus hasarı oluşturmamasıdır. *Cross-linking* özelliği olan polimerler protein bozulmasını önler ve implanta ekstra sertlik verir. *BioDisc™* benzer strateji ile çalışır ancak gluteraldehit ile çaprazlanmış albümin bazlı protein materyali içerir. Popüler olan diğer insitu polimerler ise osmotik basınç yoluyla implantta şişkinlik sağlayan glikozaminoglikan, hiyalüronan ve kollajen içeren polimerlerdir. Bunlar in-vivo çalışmalar da olsa klinik çalışmaların uzun vadeli sonuçlarını görmek gerekmektedir.^[6,30,31]

HÜCRE BAĞIMSIZ TEDAVİ YÖNTEMLERİ (FİZİK TEDAVİ ve ANABOLİK YÜKLENME)

Egzersiz ve fizik tedavi modaliteleri genellikle bel ağrısıyla gelen hastalarda ilk uygulanan tedavi yöntemidir. Bu yöntemle omurga döngüsel bir yüklenmeye maruz bırakılır. Yapılan in-vitro çalışmalarda orta dereceli siklik yüklenmenin İVD üzerine anabolik etkisinin olduğu yüksek dereceli yüklenmelerde ise katabolik aktivitenin hakim olduğu gözlenmiştir.^[32] Kroeber ve ark.'ları disk distraksiyonunun fare ve tavşanlarda diskte statik kompresyonun neden olduğu dejeneratif değişiklikleri azaltabileceğini göstermişlerdir.^[33] Hayvan modellerinde disk dejenerasyonu yapay yollardan elde edildiğinden insan deneklerinde anabolik yüklenmenin daha fazla araştırılması gerekir. Orta yaşlı erkeklerde yapılan kesitsel bir çalışmada uzun süreli koşucularla egzersiz yapmayan kontrol grubu karşılaştırıldığında daha yüksek disk yüksekliğine ve intervertebral disk dejenerasyonu için yaygın kullanılan *pfirman grade*'leme sisteminde daha düşük *pfirman grade*'ine sahip bulunmuştur.^[34] Sonuç olarak bu *ex-vivo* çalışmalar umut verici olsa da daha fazla in-vivo çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hücre Kaynaklı Terapi

Notokordal, kondrosit benzeri nükleus pulposus hücreler ve mezenkimal stromal hücreler kullanılarak intradiskal uygulamalar son dönemde popülerlik kazanmıştır. Özellikle ilk klinik çalışmalarda üretim açısından ve inflamasyonu baskılama açısından diğer hücrelere göre mezenkimal hücreler daha avantajlı bulunmuştur.^[35] Allojenik kemik morfojenik-mezenkimal kök hücre (BM-MSc)'nin 12 ile 36 aya kadar varan ağrı kesici etkisi ve İVD'de hidrasyon artışını sağladığı beş ayrı çalışmada gözlemlenmiştir. Dolayısıyla tek aşamalı allojenik BM-MSc uygulamasının tedavi için bir alternatif olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmalarda ilginç bir şekilde disk yüksekliği restore edilmezken, hastanın yaşam kalitesi ve mobilitesinde altı yıla kadar olan bir iyileşme gözlemlenmiştir. Ayrıca yüksek dozlarda daha etkin sonuç gösterdiği ve cerrahi gereksinimini azalttığı gösterilmiştir.^[21] Ancak bu cesaret verici çalışmalara rağmen hücre kaynaklı terapi yoluyla insanlardaki intervertebral disk dejenerasyonu (İDD) tedavisinde sınırlamalara dikkat etmek gerekir. Örneğin yağdan üretilen stromal vasküler fraksiyonların ve saflaştırılmış hücrelerin enjeksiyonundan sonra keçi dejenerasyon modelinde enflamasyon ve end plate yıkımı gözlenmiştir.^[36] Bunun yanında mezenkimal kök hücre (MSc)'lerle desteklenmiş trombosit zengin plazma (PRP), yan etki olmaksızın tavşan İDD modelinde onarımı indüklemiştir.^[37] Ancak İVD avasküler bir dokudur.

Dolayısıyla implante edilmiş ve rejenere edilmiş hücrelerin düşük glikoz, asidik ortam, hipoksi ve hipertonic ortama uyum sağlaması gerekir. Bununla bağlantılı olarak tavşan modellerindeki çalışmada lomber diskte yüksek miktarda MSC vermenin zararlı olabileceğini göstermiştir.^[38] Dolayısıyla diğer MSC kaynakları test edilmeye başlanılmıştır. Matriks bozulmasını inhibe edici ek etkileri olan ve daha iyi kondrojenik farklılaşma potansiyelleri olan önceden metalloproteinaz doku inhibitörü (HTIMP) ve pentosan polisülfat ile hazırlanmış MSC'ler araştırılmış ve sonuçlanması beklenmektedir. Mezenkimal kök hücre implantasyonu ve kondrojenik farklılaşmayı arttırmak için birtakım hücre taşıyıcıları geliştirilmiştir. Örneğin Zhou ve ark.'ları yaptığı çalışmada fare İDD modelinde MSC verilmesi için genipin çapraz bağlı tip 2 kollajen/kondrotin sülfat kompozit hidrojel üretilmiştir.^[39] Alternatif gelişmeler ise anulusa verilen hasarı en aza indirecek enjeksiyon yaklaşımları geliştirmektedir.

Endojenik Progenitör Temelli Terapi

Bu yöntem ekzojen tedavilere karşı alternatif yaklaşım olabilir. Yapılan çalışmalarda anulus fibrozus, nükleus pulposus, end *plate*lerdeki progenitörleri ve bunların yaşlanma ve İDD'deki azalmış aktivitelerini göstermiştir.^[40,41] Fakat Ischi ve ark.'larının yaptığı çalışma bu progenitörlerin MSC'lere oranla daha düşük proliferasyon ve farklılaşma özelliği gösterdiği sonucuna ulaşmıştır.^[42] Özellikle çalışmalar kök hücre göçünde SDF1, progenitör farklılaşmasında GDF5/6'nın rolünü vurgulamıştır.^[21]

Büyüme Faktörü Temelli Terapi

Bu yöntemde özellikle dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) ailesi üzerinde yoğunlaşmıştır.^[43,44] Kwon ve ark.'larının 50 hastada yapmış olduğu çalışmada YH14618 intradiskal olarak üç farklı dozda (1, 3 ve 6 mg/disk) enjekte edildi. YH14618 tavşan modelinde TGF B1'e bağlanan ve İDD'yi durduran biglikan fragmanıdır. Yirmi yedi hastada yan etki bildirildi ve hastaların %50'sinde klinik olarak vizuel analog skala (VAS) skorlarında düzelme görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da iki hastada (6 mg/disk) manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de düzelme görüldü.^[44] Peniel 2000'de bir başka TGF sinyalini düzenleyerek İDD azalttığı düşünülen biglikan türevi peptittir. Büyüme farklılaşma faktörü (GDF) 5 hakkında da devam eden üç tane faz 2 çalışma mevcut olup sonuçlar henüz açıklanmamıştır.^[45]

Küçük Molekül Temelli Terapi

Bu yöntemde kullanılan parathormonun yaşlı farelerde disk dejenerasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Abaloparatid ise parathormon (PTH) analogu olan bir

protein olup İDD üzerine etkisi faz 2 çalışmalarla devam etmektedir.^[46]

SM04690 ise hem MSC'leri hem kondrojenik farklılaşmaya indükleyebilen ve sıçan modelinde İDD modelinde disk yapısını yeniden oluşturduğu rapor edilen Wnt yolu inhibitörüdür.^[47] Bu moleküllerin matriks parçalanmasını inhibe etmesi yanı sıra Resveratrol nükleus pulposus hücrelerinin apoptozunu inhibe edebileceği, Polifenol epigallokatekin 3-gallat'ın anti katabolik aktivite göstererek ağrıyı azaltabileceği ve Ürolitin A'nın da nükleus pulposus hücrelerinin enflamatuvar etkilerini inhibe ederek İDD'yi azaltabileceği düşünülmektedir.^[48-50]

SONUÇ

Sonuç olarak, tüm bu çalışmalar İVD rejenerasyonu için yapılmakta olup bu araştırmalarda MSC'lerin daha geniş yer tuttuğunu söyleyebiliriz. Çalışmalardaki sonuçların etkisi sınırlı olsa da umut vericidir. Endojen progenitör aktivasyonu gibi self onarım mekanizmaları tedavi için alternatif bir yol olabilmekle birlikte küçük molekül temelli terapiler henüz İDD mekanizmasının net aydınlatılmamış olması ve bunun sonucunda da bu moleküllerin etki hedeflerinin tam belirlenememesi dolayısıyla nispeten daha az gelişmiş bir alandır. İntervertebral disk dejenerasyonu tedavi yöntemleri ve disk iyileşmesi için yukarıdaki çalışmalar umut verici olsa da daha uzun süreli ve büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Chan SCW, Ferguson SJ, Gantenbein-Ritter B. The effects of dynamic loading on the intervertebral disc. *Eur Spine J* 2011;20(11):1796-812. [Crossref](#)
2. Tavakoli J, Diwan AD, Tipper JL. Advanced strategies for the regeneration of lumbar disc annulus fibrosus. *Int J Mol Sci* 2020;21(14):4889. [Crossref](#)
3. Kishen TJ, Diwan AD. Fusion versus disk replacement for degenerative conditions of the lumbar and cervical spine: Quid est testimonium? *Orthop Clin North Am* 2010;41(2):167-81. [Crossref](#)
4. Christ B, Huang R, Wilting J. The development of the avian vertebral column. *Anat Embryol (Berl)* 2000;202(3):179-94. [Crossref](#)
5. Christ B, Huang R, Scaal M. Amniote somite derivatives. *Dev Dyn* 2007;236(9):2382-96. [Crossref](#)
6. Bowles RD, Setton LA. Biomaterials for intervertebral disc regeneration and repair. *Biomaterials* 2017;129:54-67. [Crossref](#)
7. Eyre DR, Muir H. Types I and II collagens in intervertebral disc. Interchanging radial distributions in annulus fibrosus. *Biochem J* 1976;157(1):267-70. [Crossref](#)
8. Roberts S, Evans H, Trivedi J, Menage J. Histology and pathology of the human intervertebral disc. *J Bone Joint Surg* 2006;88(2):10-4. [Crossref](#)

9. Bogduk N. Innervation of the vertebral column. *Aust J Physiother* 1985;31(3):89-94. [Crossref](#)
10. Nachemson A. The influence of spinal movements on the lumbar intradiscal pressure and on the tensile stresses in the annulus fibrosus. *Acta Orthop Scand* 1963;33:183-207. [Crossref](#)
11. Marchand F, Ahmed AM. Investigation of the laminar structure of lumbar disc annulus fibrosus. *Spine (Phila Pa 1976)* 1990;15(5):402-10. [Crossref](#)
12. Ghosh P. *Biology of the intervertebral disc*. 1st ed. Boca Raton: CRC Press; 1988.
13. Newell N, Little JP, Christou A, Adams MA, Adam CJ, Masouros SD. Biomechanics of the human intervertebral disc: A review of testing techniques and results. *J Mech Behav Biomed Mater* 2017;69:420-34. [Crossref](#)
14. Trout J, Buckwalter JA, Moore KC. Ultrastructure of the human intervertebral disc: II. Cells of the nucleus pulposus. *Anat Rec* 1982;204(4):307-14. [Crossref](#)
15. Gruber HE, EN Hanley Jr. Analysis of aging and degeneration of the human intervertebral disc-comparison of surgical specimens with normal controls. *Spine (Phila Pa 1976)* 1998;23(7):751-7. [Crossref](#)
16. Raj PP. Intervertebral disc: Anatomy-physiology-pathophysiology-treatment. *Pain Pract* 2008;8(1):18-44. [Crossref](#)
17. Tang G, Zhou B, Li F, Wang W, Liu Y, Wang X, et al. Advances of naturally derived and synthetic hydrogels for intervertebral disk regeneration. *Front Bioeng Biotechnol* 2020;8:745. [Crossref](#)
18. Tendulkar G, Chen T, Ehnert S, Kaps HP, Nüssler AK. Intervertebral disc nucleus repair: Hype or hope? *Int J Mol Sci* 2019;20(15):3622. [Crossref](#)
19. Peredo AP, Gullbrand SE, Smith HE, Mauck RL. Putting the pieces in place: Mobilizing cellular players to improve annulus fibrosus repair. *Tissue Eng Part B Rev* 2021;27(4):295-312. [Crossref](#)
20. Sloan Jr SR, Lintz M, Hussain I, Hartl R, Bonassar LJ. Biologic annulus fibrosus repair: A review of preclinical in vivo investigations. *Tissue Eng Part B Rev* 2018;24(3):179-90. [Crossref](#)
21. Sun Y, Leung V, Cheung KM. Clinical trials of intervertebral disc regeneration: Current status and future developments. *Int Orthop* 2019;43(4):1003-10. [Crossref](#)
22. Heuer F, Ulrich S, Claes L, Wilke H-J. Biomechanical evaluation of conventional annulus fibrosus closure methods required for nucleus replacement. *J Neurosurg Spine* 2008;9(3):307-13. [Crossref](#)
23. Kloth DS, Fenton DS, Andersson BGG, Block JE. Intradiscal electrothermal therapy (IDET) for the treatment of discogenic low back pain: Patient selection and indications for use. *Pain Physician* 2008;11(5):659-68. [Crossref](#)
24. Kim HS, Wu PH, Jang IT. Lumbar degenerative disease part 1: Anatomy and pathophysiology of intervertebral discogenic pain and radiofrequency ablation of basivertebral and sinuvertebral nerve treatment for chronic discogenic back pain: A prospective case series and review of literature. *Int J Mol Sci* 2020;21(4):1483. [Crossref](#)
25. Hahn BS, Ji GY, Moon B, Shin DA, Ha Y, Kim KN, et al. Use of annular closure device (Barricaid®) for preventing lumbar disc reherniation: One-year results of three cases. *Korean J Neurotrauma* 2014;10(2):119-22. [Crossref](#)
26. Trummer M, Eustacchio S, Barth M, Klassen PD, Stein S. Protecting facet joints post-lumbar discectomy: Barricaid annular closure device reduces risk of facet degeneration. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115(8):1440-5. [Crossref](#)
27. Yin W, Pauza K, Olan WJ, Doerzbacher JF, Thorne KJ. Intradiscal injection of fibrin sealant for the treatment of symptomatic lumbar internal disc disruption: Results of a prospective multicenter pilot study with 24-month follow-up. *Pain Med* 2014;15(1):16-31. [Crossref](#)
28. Buser Z, Liu J, Thorne KJ, Coughlin D, Lotz JC. Inflammatory response of intervertebral disc cells is reduced by fibrin sealant scaffold in vitro. *J Tissue Eng Regen Med* 2014;8(1):77-84. [Crossref](#)
29. Pirvu T, Blanquer SBG, Benneker LM, Grijpma DW, Richards RG, Alini M, et al. A combined biomaterial and cellular approach for annulus fibrosus rupture repair. *Biomaterials* 2015;42:11-9. [Crossref](#)
30. Boyd LM, Carter AJ. Injectable biomaterials and vertebral endplate treatment for repair and regeneration of the intervertebral disc. *Eur Spine J* 2006;15(3):414-21. [Crossref](#)
31. Thomas J, Lowman A, Marcolongo M. Novel associated hydrogels for nucleus pulposus replacement. *J Biomed Mater Res A* 2003;67(4):1329-37. [Crossref](#)
32. Ashinsky B, Smith HE, Mauck RL, Gullbrand SE. Intervertebral disc degeneration and regeneration: A motion segment perspective. *Eur Cell Mater* 2021;41:370-80. [Crossref](#)
33. Kroeber MM, Unglaub FM, Guehring TM, Nerlich AM, Hadi TB, Lotz JP, et al. Effects of controlled dynamic disc distraction on degenerated intervertebral discs: An in vivo study on the rabbit lumbar spine model. *Spine(Phila Pa 1976)* 2005;30(2):181-7. [Crossref](#)
34. Mitchell UH, Bowden JA, Larson RE, Belavy DL, Owen PJ. Long-term running in middle-aged men and intervertebral disc health, a cross-sectional pilot study. *PLoS One* 2020;15(2):0229457. [Crossref](#)
35. Clouet J, Fusellier M, Camus A, Visage CL, Guicheux J. Intervertebral disc regeneration: From cell therapy to the development of novel bioinspired endogenous repair strategies. *Adv Drug Deliv Rev* 2018;146:306-24. [Crossref](#)
36. Detiger SEL, Helder MN, Smith TH, Hoogendoorn RJW. Adverse effects of stromal vascular fraction during regenerative treatment of the intervertebral disc: Observations in a goat model. *Eur Spine J* 2015;24(9):1992-2000. [Crossref](#)
37. Wang SZ, Jin JY, Guo YD, Ma LY, Chang Q, Peng XG, et al. Intervertebral disc regeneration using platelet-rich plasma-containing bone marrow-derived mesenchymal stem cells: A preliminary investigation. *Mol Med Rep* 2016;13(4):3475-81. [Crossref](#)
38. Leung VYL, Aladin DMK, Lv F, Tam V, Sun Y, Lau RYC, et al. Mesenchymal stem cells reduce intervertebral disc fibrosis and facilitate repair. *Stem Cells* 2014;32(8):2164-77. [Crossref](#)

39. Zhou X, Tao Y, Chen E, Wang J, Fang W, Zhao T, et al. Genipin-cross-linked type II collagen scaffold promotes the differentiation of adipose-derived stem cells into nucleus pulposus-like cells. *J Biomed Mater Res* 2018;106(5):1258-68. [Crossref](#)
40. Wu H, Shang Y, Yu J, Zeng X, Lin J, Tu M, et al. Regenerative potential of human nucleus pulposus resident stem/progenitor cells declines with ageing and intervertebral disc degeneration. *Int J Mol Med* 2018;42(4):2193-202. [Crossref](#)
41. Tekari A, Chan SCW, Sakai D, Grad S, Gantenbein B. Angiopoetin-1 receptor Tie2 distinguishes multipotent differentiation capability in bovine coccygeal nucleus pulposus cells. *Stem Cell Res Ther* 2016;7(1):75. [Crossref](#)
42. Ishii T, Sakai D, Schol J, Nakai T, Suyama K, Watanabe M. Sciatic nerve regeneration by transplantation of in vitro differentiated nucleus pulposus progenitor cells. *Regen Med* 2017;12(4):365-376. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28621199. [Crossref](#)
43. Colombier P, Clouet J, Boyer C, Ruel M, Bonin G, Lesoeur J, et al. TGF-beta1 and GDF5 act synergistically to drive the differentiation of human adipose stromal cells toward nucleus pulposus-like cells. *Stem Cells* 2016;34(3):653-67. [Crossref](#)
44. Kwon YJ, Kim ES, Kim SM, Park H, Byun HM, Nam SY. Intradiscal injection of YH14618, a first-in-class disease-modifying therapy, reduces pain and improves daily activity in patients with symptomatic lumbar degenerative disc disease. *Spine J* 2015;15(10):119. [Crossref](#)
45. Kwon YJ, Lee JW, Moon EJ, Chung YG, Kim OS, Kim HJ. Anabolic effects of Peniel 2000, a peptide that regulates TGF-beta1 signaling on intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013;38(2):49-58. [Crossref](#)
46. Zheng L, Cao Y, Ni S, Qi H, Ling Z, Xu X, et al. Ciliary parathyroid hormone signaling activates transforming growth factor-beta to maintain intervertebral disc homeostasis during aging. *Bone Res* 2018;6:21. [Crossref](#)
47. Deshmukh V, Hu H, Barroga C, Bossard C, KC S, Dellamary L, et al. A small-molecule inhibitor of the Wnt pathway (SM04690) as a potential disease modifying agent for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2018;26(1):18-27. [Crossref](#)
48. Krupkova O, Sekiguchi M, Klasen J, Hausmann O, Konno S, Ferguson SJ, et al. Epigallocatechin 3-gallate suppresses interleukin-1beta-induced inflammatory responses in intervertebral disc cells in vitro and reduces radiculopathic pain in rats. *Eur Cell Mater* 2014;28:372-86. [Crossref](#)
49. Li K, Li Y, Mi J, Mao L, Han X, Zhao J. Resveratrol protects against sodium nitroprusside induced nucleus pulposus cell apoptosis by scavenging ROS. *Int J Mol Med* 2018;41(5):2485-92. [Crossref](#)
50. Liu H, Kang H, Song C, Lei Z, Li L, Guo J, et al. Urolithin a inhibits the catabolic effect of TNFalpha on nucleus pulposus cell and alleviates intervertebral disc degeneration in vivo. *Front Pharmacol* 2018;9:1043. [Crossref](#)