

## Yaşlanan Omurga-Lomber Dejenerasyon

### Aging Spine-Lumbar Degeneration

Ayşegül ÇAKMAK

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul*

#### Özet

Endüstriyel toplumlarda yaşlanma geriye dönüşümsüz bir gerçektir. Yaşam beklentisinin artması, sağlık sistemindeki gelişmeler ve doğum oranlarının düşmesi bu sonucun temel nedenleridir. Bel ağrısı ise gelişmiş toplumların majör sağlık sorunları arasında yer alır ve genelde disk dejenerasyonu ile beraberdir. Lomber disk dejenerasyonu, birçok faktörün etkisi sonucu ortaya çıkar ve çeşitli sonuçlar doğurur. Vertebral son plaktaki değişiklikler diskin beslenmesini bozarak dejenerasyona neden olur. Yaşlanma, apoptoz, kollajen anormallikleri, vasküler yapıdaki değişiklikler, diskin aşırı yüklenmesi ve anormal proteoglikan üretimi disk dejenerasyonuna katkıda bulunan diğer faktörlerdir. Dejenerasyon sonucunda ise hareket segmentinin yükseklik kaybı ile beraber radikülopati ve kronik diskojenik ağrı tablosu ortaya çıkar.

*Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2006;52(Özel Ek A):A26-A31*

**Anahtar Kelimeler:** Lomber spondiloz, yaşlanma, osteoartrit, bel ağrısı

#### Summary

The aging of the population in industrialized countries appears to be a non-reversible phenomenon. Increase in life expectancy, due in great part to the improvement of healthcare, combined with a drastic decrease in birth rates has led to this situation. Low back pain is a major public health problem in industrialized societies and strongly associated with degeneration of the intervertebral disc. Lumbar disc degeneration occurs because of a variety of factors and results in a multitude of conditions. Alterations in the vertebral endplate cause loss of disc nutrition and disc degeneration. Aging, apoptosis, abnormalities in collagen, vascular ingrowth, loads placed on the disc, and abnormal proteoglycan all contribute to disc degeneration. Some forms of disc degeneration lead to loss of height of the motion segment with concomitant changes in biomechanics of the segment. Disc herniation with radiculopathy and chronic discogenic pain are the result of this degenerative process. *Turk J Phys Med Rehab 2006;52(Suppl A):A26-A31*

**Key Words:** Lumbar spondylosis, aging, osteoarthritis, low back pain

Yaşam sürelerinin giderek artması ve yaşam kalitesi kavramının gündeme gelmesi, günümüzde geriatrik hastaların daha dikkatli değerlendirilmesi ve bu yaş grubunun en önemli disabilite nedeni olan omurga problemlerine daha fazla dikkat çekilmesine neden olmuştur.

Endüstriyel toplumlarda yaşlanma artık geri dönüşümsüz bir gerçektir. Sağlık sistemindeki gelişmeler ve doğum oranlarının düşmesi, toplumun yaş ortalamalarını giderek arttırmaktadır. Avrupa'da 65 yaş üzeri kişilerin toplumdaki oranı 1950'de %10,8 iken bu oranın 2050 yılında %42,2'ye ulaşması beklenmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1850 yılından itibaren yapılan takiplerde doğumda beklenen yaşam süresinin giderek arttığı gözlenmiş ve 2050 yılında toplumun %21,8'inin 65 yaş

üzeri bireylerden oluşacağı öngörüsünde bulunulmuştur (1,2).

Yaşlı grubunun bu hızlı artışı, sağlık sisteminden alınan payın da giderek artmasına neden olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 65 yaş üzeri kişilerin %80'inin en az bir, %50'sinin ise iki kronik hastalığı mevcuttur ve %59'unda osteoartrit olduğu ifade edilmektedir (3,4).

Yaşlıda önemli disabilite yapan kas iskelet sistemi hastalıkları başlıca, osteoartrit, bel ağrısı, osteoporoz, yumuşak doku patolojileri ve travmalar olarak sınıflanabilir. Bu hastalıklar yetişkinlerin %20'sinde saptanırken yaşlılarda en önemli kısıtlılık nedenidir ve ağrı, fonksiyon kaybı, aktivite kısıtlanması, bağımsızlığını kaybetme korkusu, anksiyete/depresyon gibi yakınımına neden olur.

Osteoartritlerin arasında ise omurga osteoartriti sık görülen bir tablodur. Aslında osteoartrit dizde olduğunda daha fazla kısıtlılığa neden olmakla beraber radyolojik değerlendirmelerde lomber bölgede dejenerasyonun ileri yaşlarda hemen hemen herkeste saptandığı bildirilmektedir.

Dejenerasyon omurganın tüm bölümlerini etkileyen sistemik bir olaydır. İntervertebral disklerin, vertebra cisimlerinin, faset eklemlerin ve ligamanların progresif dejeneratif değişiklikleri ile karakterizedir. Birçok durumda semptomların patolojik mi, yoksa yaşlılığa bağlı mı olduğunu ayırt etmek mümkün değildir. Normal olarak yaşlanan bir omurgada meydana gelen değişikliklerin hangi noktadan sonra patolojik ve semptomatik olduğuna karar vermek güçtür. Bu nedenle normal yaşlanma sürecinin iyi bilinmesi gerekir.

Dejeneratif disk hastalığının (DDD) etiyoloji ve patofizyolojisi hala tartışmalıdır ve biyolojik ve biyomekanik faktörlerin etkileşmesi sonucu ortaya çıktığına inanılmaktadır. Başlatıcı faktörün ne olduğu tam olarak bilinmemekle beraber nukleus pulposusun ana proteoglikanı olan agregandaki azalmanın hastalığın erken evresinin karakteristiği olduğu bilinmektedir (5). Biyokimyasal olarak proteoglikan içeriğinin azalması nukleus pulposus hücrelerindeki normal anabolik ve katabolik fonksiyonların dengesinin bozulması, sentezin azalması veya yıkımın artması anlamına gelir. Proteoglikan içeriğinin giderek azalması dehidratasyona yol açarak hidrostatik ve biyomekanik özelliklerin de bozulmasına neden olur (5). Bu süreci daha yakından değerlendirebilmek için diskin anatomisi ve biyokimyasını kısaca hatırlamak gerekmektedir.

## İntervertebral Diskin Anatomisi

İntervertebral disk (İVD) vertebra arasında yer alan ve omurga yüksekliğinin 1/3'ünü oluşturan bir yapıdır. Temel görevi yük taşımak, yük dağılımı ve kas hareketine olanak sağlamaktır. Lomber bölgede 7-8 mm kalınlığında ve 4 cm (anteroposterior) çapındadır. Temel olarak üç değişik elemandan oluşur. Merkezinde primitif notokorddan köken alan hücreleri içeren nukleus pulposus (NP) mevcuttur. Dışını ise anulus fibrozus (AF) sarar. AF, konsantrik katlar halinde bandlardan oluşur. Bu anuler bandların iç kısımlarında yer alanlar kıkırdak son plağa bağlanır, dış kısımlarında yer alanlar ise Sharpey lifleri adı altında vertebra cismine yapışır (Şekil 1). Üst ve altını ise vertebra ile bağlantısını sağlayan kıkırdak son plak oluşturur (6,7).

NP, rastgele yerleşimli kollajen lifler ve radial yerleşimli elastinden oluşur. Bu liflerin arasında su tutma özelliği çok yüksek olan agregan vardır. Aralar ise düşük yoğunlukta (yaklaşık 5000 hücre/mm<sup>3</sup>) kondrosit benzeri hücreler ile dolmuştur. AF ise NP dışında yer alır ve 15-25 konsantrik halka şeklinde birbirine paralel yerleşmiş kollajen liflerden oluşur. Bu lifler vertikal aksla 60° açı yapacak şekilde yerleşmiştir ve bir kat sağa, bir kat sola eğilme durumundadır (8,9). Bu lameller yapı arasında ise elastin lifler yerleşmiştir. Elastin lifler böylece öne eğilme sonrasında doğrulmak için diske yardımcı olur. AF'nin hücreleri ise fibroblast benzeri hücrelerdir. Kıkırdak son plak (KSP) ise 1 mm kalınlıkta ve hyalin kıkırdak yapısındadır. Vertebra cismine paralel yerleşmiş kollajen liflerden oluşmaktadır.

Anterior ve posterior longitudinal ligamanlar, (ALL ve PLL) disk aralığını güçlendiren yapılar olarak rol alırlar. ALL, anulus-tan daha güçlü olarak vertebraya yapışır ve ekstansiyon sırasında hareketi sınırlayan bir rol oynar. PLL ise ALL'den daha zayıftır ve fleksiyonu sınırlar (6).

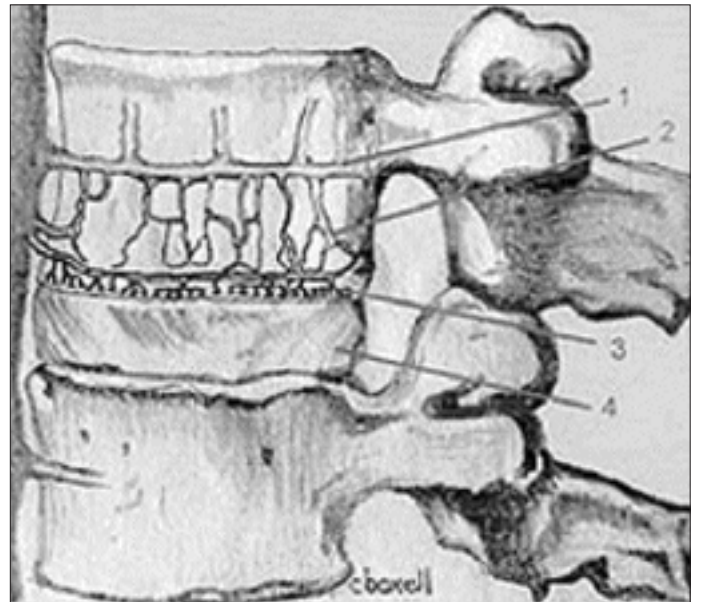
Disk yetişkinlerde çok az sayıda damara sahiptir ve diffüzyon yolu ile beslenir, KSP ise avasküldür. Diffüzyon longitudinal ligamanlardaki spinal arterlerden oluşur. Diskin sinirlenmesi ise sinovertebral sinir (Spinal sinirlerin meningeal dalı) aracılığı ile olur. Bu sinir dorsal kök gangliyonundan çıkarak foramenden girerek büyük çıkan ve küçük inen dallara ayrılır. İnsan ve hayvan çalışmalarında özellikle anulus fibrozusun dış liflerinin sinirden zengin olduğu, ALL'nin dorsal kök gangliyonundan PLL'nin ise büyük çıkan daldan sinir aldığı gösterilmiştir. Disk dejenere oldukça daha çok sinir ve damar yapısına sahip olduğu gözlenmektedir (6).

### Dejenere diskte ise,

Yaş ilerledikçe ve iskelet maturasyonu tamamlandıkça NP ve AF arasındaki bağlantılar gevşemeye ve nukleus giderek fibrotik ve sert hale gelmeye başlar. Zamanla anuler lameller düzensiz hale gelir, parçalanır, kollajen ve elastin bağlantıları bozulur. Nukleus'a doğru uzanan yırtıklar, nukleus içinde hücre kümellemeleri ve nekrotik hücreler saptanır. Yetişkinlerin diskinde hücrelerin %50'sinin nekrotik olduğu bildirilmektedir (10). Yapılan araştırmalarda ilk dekattan itibaren bu değişikliklerin gözlemlendiği; saptanan konsantrik yırtıkların, mukoz dejenerasyonun, hücre ölümlerinin, granüler değişikliklerin yaşa bağlı değişiklikler mi olduğu yoksa patolojik mi olduğunun söylenmesinin ise zor olduğu ifade edilmektedir (10).

## İntervertebral Diskin Biyokimyası

Sağlıklı bir diskte diskin mekanik fonksiyonlarını ekstraselüler matris yapar. Bu fonksiyonlar iki temel makromoleküler kısım tarafından yerine getirilir. Bunların birincisi kollajen ağıdır, diskin gerilim kuvvetlerine dayanmasına, kemiğe yapışmasına yardımcı olur ve ağırlıklı olarak tip I ve tip II kollajenden oluşur. Kollajen yapı AF'nin kuru ağırlığının %70'ini, NP'nin kuru ağırlığının ise %20'sini oluşturur. Agregan ise kondroitin ve keratan sülfat zincirlerinden oluşur ve diskin majör proteoglikanı olarak su tutma özelliği ile diskin ozmotik basıncından sorumludur. NP'nin su ve proteoglikan içeriği AF'den daha fazladır. Ayrıca diskte bazı minör yapılar da vardır; bunlar tip III, V, VI, IX, X, XI,



Şekil 1: Disk, vertebra ve vasküler dolaşım (6).

XII ve XIV gibi minör kollajenler, lumikan, biglikan, dekorin ve fibromodulin gibi küçük proteoglikanlar ve fibronektin, amiloid gibi diğer glikoproteinlerdir. Çoğunun görevleri tam olarak bilinmemekle beraber kollajen tip IX'un kollajen lifler arasındaki çaprazları oluşturarak ağız bütünlüğünün korunmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir (7,11). Bu yapı matriks metalloproteazler (MMP) ve agreganaz gibi proteazlar aracılığı ile devamlı yapılıp yıkılmaktadır ve sağlıklı bir disk için bu yapım ve yıkımın dengede olması gerekir.

#### Dejenere diskte ise,

En önemli biyokimyasal değişiklik proteoglikanların kaybıdır. Agreganlar giderek parçalanır ve küçük parçalar haline gelir. Bu sonuç glikozaminoglikanların kaybına, ozmotik basınçta azalmaya ve hidrasyonun kaybına yol açar. Ancak dejenere diskte bile disk hücrelerinin hyalüronan bağlanma bölgeleri güçlü, büyük agregan molekülleri üretme yeteneği sağlam kalabilir. Çalışmalarda ayrıca dekorin ve biglikan gibi küçük moleküllerin diskteki oranlarının arttığı da gösterilmiştir (12).

Dejeneratif diskte kollajen yapısında da değişiklikler gözlenmektedir. Kollajenin toplam miktarında önemli bir değişiklik olmamakla beraber tip dağılımında değişiklikler olabilmektedir. Ayrıca tip II gibi fibriller yapıdaki kollajenler enzimatik aktivite ile denature olurlar ve kollajenin üçlü heliks yapısı bozulur. Yapılan araştırmalarda özellikle dejenerasyonun erken evrelerinde bu patolojiyi düzeltmek için sağlam kollajen üretiminin devam ettiği gösterilmiştir (13).

Diskin minör yapılarında da değişiklikler saptanmaktadır. Örneğin dejenerasyon ile beraber fibronektin düzeyi artar ve daha fragmente olmaya başlar. Artmış fibronektin düzeyi değişen mikroortama uyum sonucundadır, ancak fibronektinin artması MMP'lerin düzeyini arttırarak agregan yıkımını hızlandırır (7).

#### Disk dejenerasyonunun etiolojisi:

Disk dejenerasyonu, insanlarla hayvanlar arasında belirgin farklara sahip olduğu için bu konudaki bilgilerimiz insan çalışmalarından elde edilmiştir. Etiyolojide değişik modeller öne sürülmektedir.

#### Nutrisyonel problemler:

Disk dejenerasyonunun en temel nedenlerinden birisinin disk hücrelerinin nutrisyonel desteğinin yetersizliği olduğu düşünülmektedir. Tüm hücreler gibi disk hücreleri de oksijen ve glikoza ihtiyaç göstermektedir. Beslenme için gereken maddeler, diske konsantrasyon gradyantine göre difüzyonla alınırlar (14). Diskin oksijen konsantrasyonu ise diskin değişik bölgelerinde birbirinden farklıdır. Anulusun periferinde, son plağa yakın bölgede en yüksek, nukleusta ise en düşüktür. Bunun nedeni sadece oksijen difüzyonunun bu bölgede daha iyi olması değil, aynı zamanda hücre sayısının daha fazla olmasındandır. Nukleustaki bu düşük

oksijen konsantrasyonu ise anaerobik enerji üretimine neden olur, böylece metabolik atık olarak laktik asit, nukleusta en fazladır. Buradaki laktat konsantrasyonu plazmadan 5-18 kat yüksektir, anulusdaki oran yaklaşık olarak plazma kadardır. Yüksek laktat oranı pH'ı düşürür, bu nedenle nukleusun pH'ı 5,6'dır (14). İn vitro çalışmalarda asidik pH ve düşük oksijen konsantrasyonunda hücrelerin hızla öldüğü gösterilmiştir (5,7,15,16).

Nutrisyonel destek çeşitli nedenlerle bozulabilir; ateroskleroz, anemi, uzun süreli egzersiz veya egzersiz yapmamak, skoloz nedeniyle kıkırdak son plak kalsifikasyonu bu nedenlerin başlıcalarıdır (7).

#### Mekanik yüklenme ve travmalar:

Uzun yıllar aşırı veya anormal mekanik yüklenmenin diski bozan temel neden olduğu düşünülmüştür. Bu konudaki bilgilerimiz özellikle füzyon yapılan segmentler üzerindeki disklerin bozulması ile de desteklenmektedir. Sigara, obezite, kamyon şoförlüğü, ağır kaldırmanın diskleri bozduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalara dayanarak değişik ergonomik düzenlemeler yapılmıştır. Ancak bu düzenlemelere rağmen dejenerasyon oranları yıllar içinde giderek artmaktadır (17,18).

Omurga dejenerasyonunu açıklamaya çalışan modeller arasında en temel olan Kirkaldy-Willis'in 1970'de açıkladığı biyomekanik modeldir. Bu modelde dejenerasyon, disfonksiyon fazı, instabil faz ve stabilizasyon fazı olmak üzere üç fazdan geçer (Tablo 1) (19-22).

Yaşamın ilk iki dekatında omurgada morfolojik değişikliklerin pek gözlenmediği düşünülmekle beraber dejenerasyonun ilk bulgularının 11-16 yaş grubunda görüldüğü ve bu yaş grubunun %20'sinde hafif dejenerasyon bulgularının olduğu bildirilmektedir (23,24).

3. ve 4. dekatlarda dejeneratif değişiklikler başlar. Yaşlanmanın ilk belirtileri disklerde görülür, bunu kemik ve artiküler yapılarıdaki değişiklikler izler. İlk olarak tekrarlayan travmalar ile disk anulusunda sirkumferensiyel yırtıklar ortaya çıkar. Bu yırtıklar zaman içinde radial yırtıklara yol açarak nukleusun ağrıya duyarlı dış anulus lifleri ile bağlantısına neden olur. Dejenerasyon devam ettikçe disk tamamen bozularak yırtıklar bir uçtan diğerine ulaşır hale gelir. Diffüz bombeleşme veya fokal ekstrüzyon ile disk aralığı daralır. Bu durum, vertebra cisimlerinin birbirlerine yaklaşmalarına ve osteofit gelişimi ve faset eklemlerde hipertofik değişikliklere, daha sonra da nöral elemanların foramen veya spinal kanalda komprese olmalarına neden olur. Faset eklem kapsülünün ve ligamentum flavumun hipertrofileri de tabloya eklenir.

Disk ve faset eklemlerdeki bu bozulma segmentin hareketini de azaltır. Bu arada diskin stabilizasyondaki yetersizlik ve faset eklemlerin subluksasyonu vertebranın diğeri üzerinde öne

Tablo 1: Dejenerasyon süreci içinde faset eklem ve disklerdeki değişiklikler ve sonuçları

Evre	Faset eklemler	Disk	Patolojik sonuç
Disfonksiyon	Sinovit Hipermobilite Dejenerasyon	Sirkumferensiyel yırtıklar Radial yırtıklar	Disfonksiyon Herniasyon
İnstabilite	Kapsüler laksite Subluksasyon	İnternal yırtılma Disk rezorpsiyonu	İnstabilite Lateral sinir kökü basısı
Stabilizasyon	Artiküler proseslerde genişlemeler	Osteofitler	Tek seviyeli stenoz Multipl seviyeli spondiloz ve stenoz

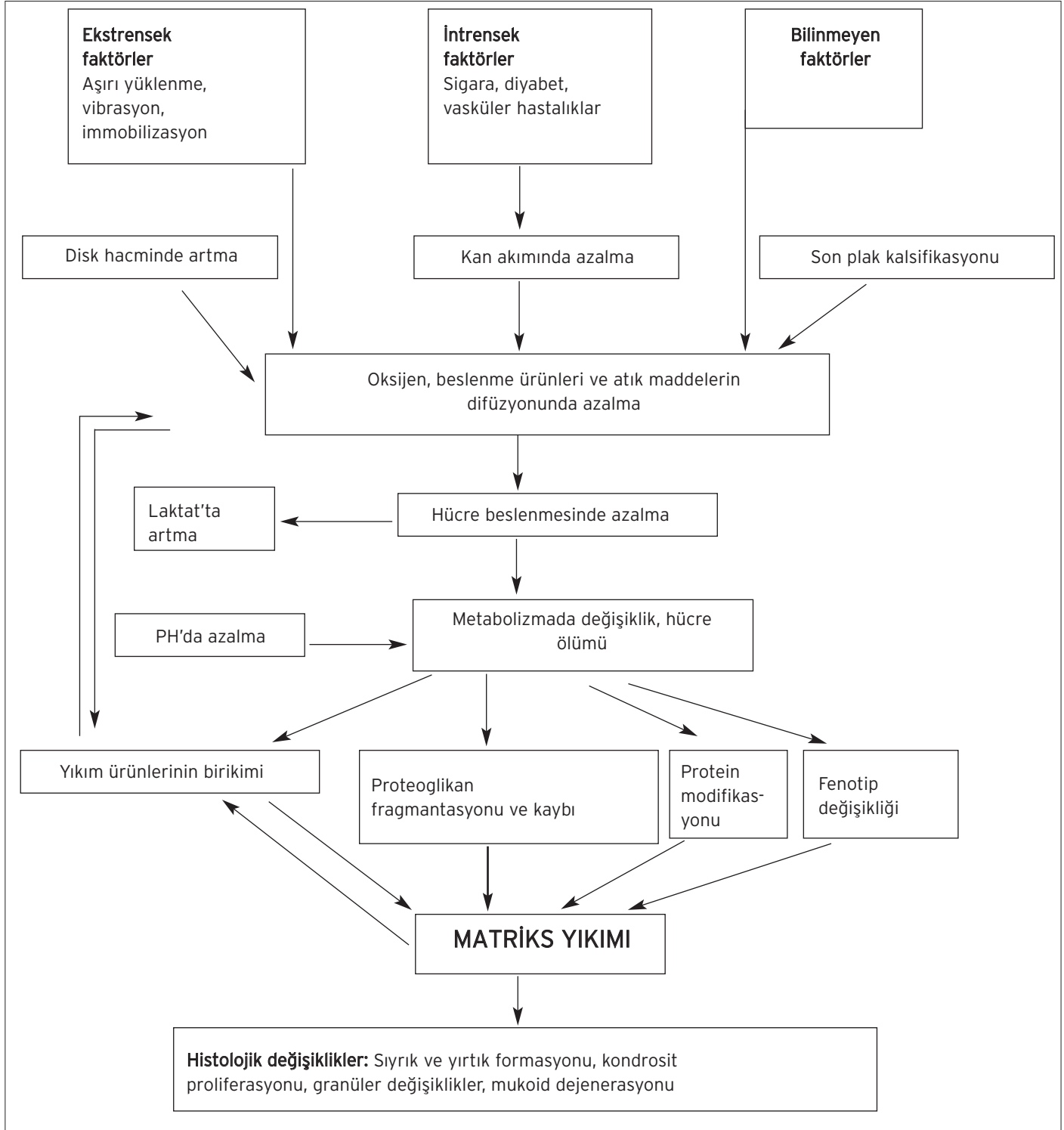
veya arkaya doğru kaymasına neden olur. Bu kayma fleksiyon-ekstansiyon grafilerinde nadiren hareketli olarak gösterilebilir. Traksiyon osteofiti adı da verilen anterior osteofitler, genellikle spinal segmentteki anormal hareketin bir göstergesidir.

Yaşlanma ile birlikte bu sürece postüral değişiklikler de eklenmektedir. Dejenere olan faset eklemlerdeki yüklenmeyi azaltmak amacıyla fleksiyon postürü gelişir ve lomber lordoz

azalır. Fleksiyon postürü ayrıca spinal kanalın bir miktar genişlemesini sağlar.

#### Genetik eğilim:

Disk dejenerasyonunda en önemli etiyolojik faktörün genetik eğilim olabileceği düşünülmektedir. İkizlerle yapılan iki farklı çalışmada eğilimin %60'a kadar ulaştığı bildirilmektedir (25,26). Bir başka çalışmada ise matriks makromoleküllerindeki



Şekil 2: Yaşa bağlı intervertebral diskte oluşan değişikliklerin olası şeması.

polimorfizm ile disk dejenerasyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır. COL9A2 ve COL9A3 genlerindeki mutasyon ile dejenerasyon arasında güçlü ilişki bulunmuştur. COL9A2 polimorfizmi Fin toplumunda az olmasına rağmen olan bu alele sahip tüm bireylerin disk dejenerasyonu olması bu mutasyonun etiolojide dominant olduğunu düşündürmüştür (27). Japon toplumunda ise agregan genindeki polimorfizmin erken dejenerasyona yol açtığı bildirilmektedir. Bu mutasyon agregana daha az kondroitin sülfat bağlanmasına neden olarak patolojiyi başlatmaktadır. MMP-3 polimorfizmi ise yıkımı arttırarak süreci başlatır. Bir diğer çalışmada ise vitamin D reseptör genindeki mutasyon, dejenerasyonu oluşturmuştur (28,29).

Bu faktörlerin tamamını içeren bir çalışma Nerlich ve arkadaşlarının çalışmasıdır ve dejenerasyonun etiolojisi kısaca şu şekilde özetlenmiştir.

İntervertebral diskte yaşa bağlı değişikliklerden bir diğer oksidatif streslerin birikimine bağlı proteinlerin modifikasyonudur. Serbest oksijen radikallerinin etkisi ile geri dönüşümsüz ve stabil yapıdaki N-karboksimetil lizin (KML) oluşur. Bu değişim sadece intrasellüler kompartmanda değil, aynı zamanda ekstrasellüler kompartmanda da oluşur ve KML varlığı oksidatif stresler için belirleyici olarak kullanılır. Nerlich ve ark, 1997 Volvo ödülünü kazandıkları çalışmalarında 229 disk materyalinde diskte yaşlanmaya bağlı oluşan değişiklikleri belirleyerek ve olası bir şema ortaya koymuşlardır (Şekil 2). Bu çalışmanın sonuçları kısaca şu şekilde özetlenebilir (11);

- Disklerde yaşlanmaya bağlı değişiklikler bireysel farklılık lar göstermekle beraber ikinci dekatta başlamaktadır.
- İnterstitiyel kollajen tiplerinin kalitesi ve sayısı kadar birbirlerine oranında da değişiklikler mevcuttur.
- Kollajen tip IV ve X'un görülmesi, nükleer kondrositlerde fenotipik değişiklikleri gösterir. Tip IV'ün genç bireylerde görülmesi dejenerasyonun minör erken bulgularındandır. Hücreler etrafında kollajen tip X'un görülmesi ise, disk dejenerasyonunun terminal dönemine işaret eder.
- KML modifiye proteinlerin birikimi, disk matriksinin yaşamın erken dönemlerinde oksidatif streslere maruz kaldığını gösterir.
- Yaşla ve/veya dejenerasyonla disk matriksinde olan değişikliklerin en iyi göstergesi KML formasyonudur.

## Yeni Tedaviler

Günümüzde disk dejenerasyonu ile ilgili tedavi yöntemleri ağrı kontrolü sağlamak ve yaşam kalitesini arttırmak üzerine odaklanmıştır. Bu amaçla yatak istirahatinden analjezik ve anti-inflamatuar medikal tedavilere, fizik tedavi yöntemlerinden akupunktura kadar değişik konservatif tedavi yöntemleri, algolojik blokaj yöntemleri ve cerrahi tedavi yöntemleri (dekompresyon, stabilizasyon, disk protezleri gibi) uygulanmaktadır. Ancak bu tedavilerin hiçbirinde başarı oranları çok yüksek ve kalıcı değildir.

Bu nedenle son yıllarda dejenerasyonu durdurmaya yönelik hücre nakillerini de içeren biyolojik tedavi yöntemleri giderek daha fazla araştırılmaya başlanmıştır. Bu çalışmalarda dejenerasyonun evresine göre farklı tedavi yöntemlerinin uygulanması önerilmektedir (30).

**Erken evre:** Bu evrede henüz hücrelerin çoğunluğu ölmediği için büyüme faktörlerinin uyarımı ile diskin onarım olasılığı vardır. Büyüme faktörleri matriks sentezini beş kat arttırmakta-

dır (31). Sitokinler ise matriks yıkımını arttırır. Bu nedenle büyüme faktörü veya sitokin inhibitörü verilmesi matriksi uyarır. Bu faktörlerin direkt injeksiyonu disk içi ömürleri kısa olduğu için çok başarılı değildir. Ancak genetik çalışmalar hücre içi ömürlerini uzatarak başarı oranını arttırılabilir (7).

**Orta evre:** Daha uzun süreli büyüme faktörlerinin uyarımı gerekmektedir. Bu amaçla büyüme faktörü spesifik geni taşıyan hücreler kullanılır. Transgen ekspresyonunun üç hafta diskte kalması hücre metabolizmasını olumlu etkilediği gösterilmiştir.

**İleri evre:** Gen tedavisi uygulansa bile sonuç disk hücrelerinin metabolizmasına bağlıdır. Hücrelerin metabolik fonksiyonlarının ileri derecede bozulduğu durumlarda biyolojik uyarı da yeterli olmayabilir. Bu durumda sağlıklı hücrelerin diske yerleştirilmesi gerekir. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada dejeneratif diskine ciltten alınarak enjekte edilen fibroblastların bir ay sonra yaşayarak anuler hücreler haline döndüğü ve anulusu onardığı gösterilmiştir (32).

Kısaca özetlenecek olursa; giderek büyüyen bir sağlık problemi olan omurga dejenerasyonlarında tedavi hücresel düzeyde yapılan çalışmalarla semptomla değil etiyojolojiye yönelik olmaya başlamıştır. Henüz deneysel düzeyde olan çalışmaların hızla arttığını ve gelecek için ümit vermeye başladığını görmekteyiz.

## Kaynaklar

1. <http://www.census.gov/2>
2. Szpalski M, Gunzburg R, Mélot C, Aebi M. The aging of the population: a growing concern for spine care in the twenty-first century. Eur Spine J 2003;12 (Suppl. 2):S81-S83.
3. CDC (2002). Prevalence of self reported arthritis or chronic joint symptoms among adults - US 2002, MMWR 51:948-50.
4. Mullahy J. Live long, live well: quantifying the health of heterogeneous populations. Health Econ 2001;10:429-40.
5. Wallach CJ, Gilbertson LG, Kang JD. Gene therapy applications for intervertebral disc degeneration. Spine 2003;28(15S):S93-S98.
6. Martin MD, Boxell CM, Malone DG. Pathophysiology of lumbar disc degeneration: a review of the literature. Neurosurg Focus 2002;13(2):1-6.
7. Urban JPG, Roberts S: Degeneration of the intervertebral disc. Arthritis Res Ther 2003;5(03):120-30.
8. Yu J, Winlove CP, Roberts S, Urban JP. Elastic fibre organization in the intervertebral discs of the bovine tail. J Anat 2002;201:465-75.
9. Marchand F, Ahmed AM. Investigation of the laminate structure of lumbar disc annulus fibrosus. Spine 1990;15:402-10.
10. Gruber HE, Hanley EN. Analysis of aging and degeneration of the human intervertebral disc-Comparison of surgical specimens with normal controls. Spine 1998;23:751-7.
11. Nerlich AG, Schleicher ED, Boos N. Immunohistologic markers for age-related changes of human lumbar intervertebral discs. Spine 1997;22(24):2781-95.
12. Inkinen RI, Lammi MJ, Lehmonen S, Puustjarvi K, Kaapa E, Tammi MI. Relative increase of biglycan and decorin and altered chondroitin sulfate epitopes in the degenerating human intervertebral disc. J Rheumatol 1998;25:506-14.
13. Duance VC, Crean JK, Sims TJ, Avery N, Smith S, Menage J, et al. Changes in collagen cross-linking in degenerative disc disease and scoliosis. Spine 1998;23:2545-51.
14. Holm SH. Nutrition of the intervertebral disc. In: Weinstein JN, Wieser SW, eds. The lumbar spine. Philadelphia: W.B. Saunders Corp., 1990. p. 244-60.
15. Ohshima H, Urban JPG. Effect of lactate concentrations and pH on matrix synthesis rates in the intervertebral disc. Spine 1992;17:1079-82.
16. Horner HA, Urban JP. 2001 Volvo Award Winner in Basic Science Studies: effect of nutrient supply on the viability of cells from the nucleus pulposus of the intervertebral disc. Spine 2001;26:2543-9.

17. Heliovaara M. Risk factors for low back pain and sciatica. *Ann Med* 1989;21:257-64.
18. Deyo RA, Bass JE. Lifestyle and Low-Back Pain: the influence of smoking and obesity. *Spine* 1989;14:501-6.
19. Kirkaldy-Willis WH, Hill RJ. A more precise diagnosis for low back pain. *Spine* 1979;4:102-9.
20. Kirkaldy-Willis WH, Farfan HF. Instability of the Lumbar Spine. *Clin Orthop Rel Res* 1982;165:110-23.
21. Kirkaldy-Willis WH, Wedge JH, Yong-Hing K, Reilly J. Pathology and pathogenesis of lumbar spondylosis and stenosis. *Spine* 1978;3:319-28.
22. Yong-Hing K, Kirkaldy-Willis WH. The pathophysiology of degenerative disease of the lumbar spine. *Orthop Clin North Am* 1983;14(3):491-504.
23. Boos N, Weissbach S, Rohrbach H, Weiler C, Spratt KF, Nerlich AG. Classification of age-related changes in lumbar intervertebral discs: 2002 Volvo Award in basic science. *Spine* 2002;27(23):2631-44.
24. Miller J, Schmatz C, Schultz A. Lumbar disc degeneration: Correlation with age, sex, and spine level in 600 autopsy specimens. *Spine* 1988;13(02):173-8.
25. Battie MC, Videman T, Gibbons LE, Fisher LD, Manninen H, Gill K. 1995 Volvo Award in clinical sciences. Determinants of lumbar disc degeneration. A study relating lifetime exposures and magnetic resonance imaging findings in identical twins. *Spine* 1995;20:2601-12.
26. Sambrook PN, MacGregor AJ, Spector TD. Genetic influences on cervical and lumbar disc degeneration: a magnetic resonance imaging study in twins. *Arthritis Rheum* 1999;42:366-72.
27. Paasilta P, Lohiniva J, Goring HH, Perala M, Raina SS, Karppinen J, et al. Identification of a novel common genetic risk factor for lumbar disk disease. *JAMA* 2001;285:1843-9.
28. Kawaguchi Y, Osada R, Kanamori M, Ishihara H, Ohmori K, Matsui H, et al. Association between an aggrecan gene polymorphism and lumbar disc degeneration. *Spine* 1999;24:2456-60.
29. Kawaguchi Y, Kanamori M, Ishihara H, Ohmori K, Matsui H, Kimura T. The association of lumbar disc disease with vitamin-D receptor gene polymorphism. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84-A:2022-8.
30. An HS, Thonar EJ-MA, Masuda K. Biological repair of intervertebral disc. *Spine* 2003;28(15S):S086-92.
31. Osada R, Ohshima H, Ishihara H, Yudoh K, Sakai K, Matsui H, et al. Autocrine/paracrine mechanism of insulin-like growth factor-1 secretion, and the effect of insulin-like growth factor-1 on proteoglycan synthesis in bovine intervertebral discs. *J Orthop Res* 1996;14:690-9.
32. Ural HI, Cakmak A. Fibroblast transplantation results to the degenerated rabbit lumbar intervertebral discs. 5th Mediterranean Congress of Physical & Rehabilitation Medicine. Sep 30-Oct 4, 2004, Antalya, Turkey, OP015, s.116.