

İntradiskal Farmakomoleküler Ajan Uygulamalarının İntervertebral Disk Rejenerasyonu Üzerine Etkileri

The Effects of Intradiscal Pharmacomolecular Agent Applications on Intervertebral Disc Regeneration

ÖZ

Bel ağrısı, alt sırt bölgesinde ağrı, kas ve tendonların gerginliği veya sertliği ile karakterize edilen oldukça sık rastlanan bir semptomdur. Bel ağrısı, intervertebral disk (IVD) dejenerasyonu (IDD), lomber disk hernisi, spinal stenoz, spinal instabilite ve spondiloz gibi omurga hastalıklarına neden olabilir. IDD'nin gelişimi genetik yatkınlık, aşırı ve dengesiz biyomekanik yüklenme, doku beslenmesinde bozulma, yaşlanma, enfeksiyon, travma ve yaşam tarzı faktörlerine bağlıdır. Lumbalji tedavisi, medikal tedavi, fizik tedavi ve rehabilitasyon, girişimsel tedaviler ve cerrahi tedavi olarak gruplandırılabilir. Rejeneratif tedaviler, disk dejenerasyonunun onarımı ve rejenerasyonu için çalışmaların yapıldığı bir alandır. Bilgisayarlı tomografi, floroskopi, ultrasonografi gibi yardımcı kılavuzlar eşliğinde yapılan intradiskal enjeksiyon, minimal invaziv bir tedavi protokolüdür ve çeşitli ilaçlar kullanılarak yapılmaktadır. Bu ilaçlar arasında oksijen-ozon karışımı, steroidler, metilen mavisi, trombosit açısından zengin plazma (PRP), kök hücreler ve hidrojel gibi biyolojik reaktifler yer alır. Bu tedaviler, dejenere diskin onarımı ve yenileme potansiyeline sahiptir.

Anahtar Sözcükler: Dejenerasyon, İntradiskal farmakomoleküler ajanlar, Rejenerasyon

ABSTRACT

Low back pain is a common symptom characterized by pain in the lower back, tension or stiffness in the muscles and tendons. It can be caused by spinal conditions such as intervertebral disc degeneration (IDD), lumbar disc herniation, spinal stenosis, spinal instability, and spondylosis. The development of IDD is dependent on genetic predisposition, excessive and imbalanced biomechanical loading, impaired tissue nutrition, aging, infection, trauma, and lifestyle factors. Treatment for low back pain can be grouped into medical treatment, physical therapy and rehabilitation, interventional therapies, and surgical treatment. Regenerative therapies are an area of research focused on repairing and regenerating degenerated discs. Intradiscal injection, a minimally invasive treatment protocol performed under guidance from auxiliary guides such as computed tomography, fluoroscopy, ultrasound, is carried out using various drugs. These drugs include biological reactants such as oxygen-ozone mixture, steroids, methylene blue, platelet-rich plasma (PRP), stem cells, and hydrogel. These treatments have the potential to repair and regenerate degenerated discs.

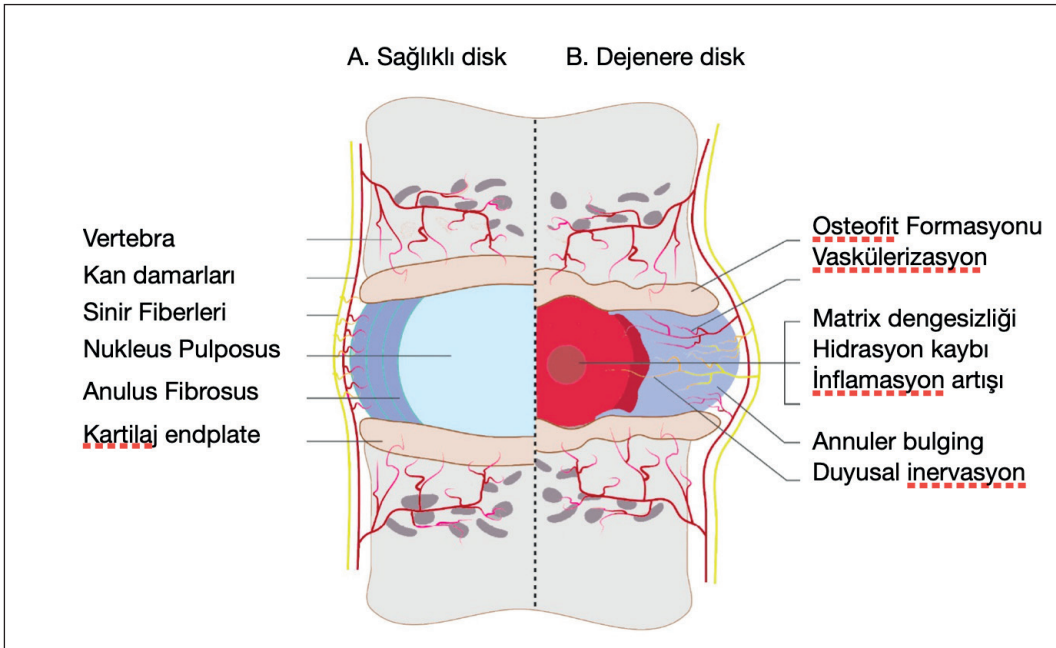
Keywords: Degeneration, Intradiscal pharmacomolecular agents, Regeneration

GİRİŞ

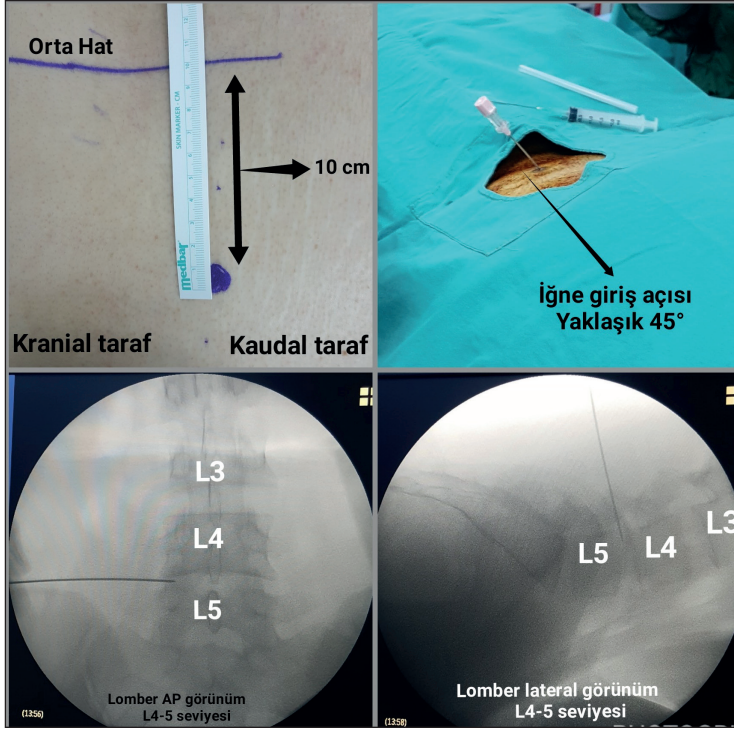
Bel ağrısı (lumbalji); kas ve tendonların gerginliğini veya sertliği ifade eden, kosta kenarının altında ve alt gluteal kıvrımın üzerinde meydana gelen oldukça sık gözlenen bir semptomdur. 2019'da Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika ve İsrail tarafından bildirilen sistematik 13 çalışma incelendiğinde, lumbalji yaygınlığının %14 ile %20 arasında değiştiği tespit edildi (10). Yine bir meta-analiz çalışmasında, Afrika'daki düşük, alt-orta ve üst-orta gelirli ülkelerde bel ağrısının yaşam boyu yaygınlığının %47 olduğunu ve özellikle düşük sosyoekonomik durum ile ilişkili olabileceği öne sürüldü (23). Ancak bel ağrısı, halk sağlığı üzerinde belirgin bir sosyoekonomik yük oluşturan, her yaştan ve sosyoekonomik statüden insanda önemli bir fiziksel engel nedenidir. İntervertebral disk dejenerasyonu (IDD), lomber disk hernisi, spinal stenoz, spinal instabilite ve spondiloz gibi omurga hastalıklarına da neden olan bel ağrısının ana nedeni olarak kabul edilir. IDD oldukça geniş etiyojolojiye sahiptir. Genetik yatkınlık, aşırı ve dengesiz biyomekanik yüklenme, doku beslenmesinde bozulma, yaşlanma, enfeksiyon, travma ve yaşam tarzı faktörleri yaygın lumbalji sebeplerindedir. IDD'nin gelişimi, sitokin seviyelerinin yükselmesi, ilerleyici ekstraselüler matriks (ECM) kaybı, hücre yaşlanması (senescence), hücre ölümü gibi belirli patofizyolojik süreçler ile açıklanabilir (Şekil 1). Bu hüresel ve biyokimyasal değişiklikler progresif fonksiyonel ve yapısal bozulmaya yol açar.

Lumbalji tedavisi, medikal tedavi, fizik tedavi ve rehabilitasyon, girişimsel tedaviler ve cerrahi tedavi olarak gruplandırılır. Akut epizot durumunda konservatif tedaviler ön planda olurken, semptomlar konservatif tedaviden sonra azalmaz ise, genellikle epidural enjeksiyonlar, faset enjeksiyonları ve radyofrekans ablasyon uygulamalarını içeren daha invaziv tedaviler düşünülebilir. Tedavilere dirençli ise veya ilerleyici nörolojik bozukluklar yaşıyorsa, cerrahi tedavi planlamasına geçilebilir.

Ancak, lumbalji için spesifik bir tedavi mevcut değildir. Bu nedenle, doğal disk yapısını ve mekanik işlevi eski haline getirmek ve sürdürmek için rejeneratif tedavilerin geliştirilmesine yönelik İDD'nin mekanizmasının daha iyi anlaşılması, disk dejenerasyonunun onarımı ve rejenerasyon için çalışmalar ortaya çıkmıştır. Bilgisayarlı tomografi, floroskopi, ultrason gibi yardımcı kılavuzlar eşliğinde yapılan intradiskal enjeksiyon ile nükleus pulposus (NP) içerisine çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılabilir ve bunlar minimal invaziv bir tedavi protokolleridir (Şekil 2). İntradiskal enjeksiyon için yaygın olarak kullanılan ilaçlar arasında oksijen-ozon (O₂-O₃) karışımı, steroidler, metilen mavisi ve enflamatuar yanıtı azaltmak veya NP dokularının dehidrasyon ve çözünmesi yoluyla dejenere diski çıkarmak için termal dekompresyon cihazı yer alır. Trombosit açısından zengin plazma (PRP), kök hücreler ve hidrojeller başta olmak üzere birçok ilaç taşıma sistemleri dahil olmak üzere çeşitli biyolojik reaktifler ve biyomalzemeler intradiskal enjeksiyon



Şekil 1: A) Sağlıklı disk yapısı.
B) Dejenere diskteki yapısal değişiklikler.



Şekil 2: İntradiskal enjeksiyon prosedürü.

için kullanılmıştır (Tablo I). Bu tedaviler, dejenerasyonun onarımı ve yenilenme potansiyeline sahiptir. Bu tedavi ajanlarının hücre yaşlanmasını önlemeye yönelik ve mitokondri disfonksiyonunu onarımına yönelik birçok *in-vitro* ve hayvan deneyi tanımlanmıştır. Ancak intradiskal enjeksiyonların etkinlikleri, henüz klinik deneylerle doğrulanmada yeterli düzeye sahip değildir. Bu konuda artan çalışmalar devam etmekle birlikte, yakın zamanda daha güvenilir ve daha etkin araştırmalar öngörülmektedir.

GLUKOKORTİKÖİDLER

Glukokortikoidler, vücudun doğal olarak ürettiği kortizol gibi hormonlarla aynı yapıya sahip sentetik ilaçlardır. Anti-enflamatuar ve immünoşüpresif etkileri nedeniyle, enflamatuar hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılırlar.

Bel ağrısı, yaşam boyu prevalansı %60-80 olan yaygın bir sağlık sorunudur. Enflamatuar yanıt, bel ağrısının önemli bir nedeni olarak kabul edilir ve glukokortikoidler, güçlü anti-enflamatuar etkileri nedeniyle bel ağrısı tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Epidural enjeksiyon, sakroiliak eklem enjeksiyonu, sinir kökü bloğu ve diskektomi sonrası enjeksiyonlar gibi çeşitli yöntemlerle glukokortikoidler uygulanabilmek-

tedir. Bazı çalışmalar, glukokortikoid enjeksiyonlarının bel ağrısını azaltabileceğini ve fonksiyonel düzeyleri iyileştirebileceğini göstermektedir. Cao ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, intradiskal glukokortikoid enjeksiyonu sonrasında vizüel analog skala (VAS) ve Oswestry Engellilik İndeksi (ODI) skorları, salin enjeksiyonu ile karşılaştırıldığında, glukokortikoidlerin 3 veya 6 ayda önemli ölçüde iyileşme saptadığını ileri sürmüşlerdir (5). Nguyen ve ark. tarafından yapılan başka birçok merkezli çalışmada ise, intradiskal metilprednizolon asetat enjeksiyonunun bel ağrısı semptomlarını 1 ayda etkili bir şekilde hafifletebildiği, ancak uzun vadeli etkinlik göstermediği ortaya konulmuştur. Ayrıca, aktif diskopatili sırt ağrısı (low back pain, LBP) için intradiskal prednizolon asetat enjeksiyonunun ağrı yoğunluğunu 1. ayda azaltabileceği ancak 3. ve 6. ayda azaltamayacağı belirlenmiştir (26).

Glukokortikoidlerin yarı ömürleri nedeniyle anti-enflamatuar etkinliğinin uzun süre korunması zor olabilir. Ancak, ardışık enjeksiyonların uzun vadeli etkinliği hâlâ net değildir. Bununla birlikte, glukokortikoidlerin kullanımı bazı riskleri de beraberinde getirebilir. Örneğin, uzun süreli kullanımda osteoporoz, hiperglisemi, hipertansiyon, enfeksiyon riski ve ciddi yan etkiler gibi sorunlar ortaya çıkabilir. Bu nedenle, glukokortikoidlerin kullanımı dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (34).

Tablo I: İntradiskal enjeksiyon için kullanılan ilaçlar ve biyolojik ajanların etki mekanizmaları

İlaçlar/biyolojik ajanlar Mekanizma ve etkiler		Klinik sonuçlar
Glukokortikoidler	Anti-inflamasyon etkisi	Kısa vadede VAS, NRS, ODI skorları ve LBP ile ilişkili aktivitelerde kısıtlamaları (Quebec Back Pain Disability Scale) iyileştirmek Uzun vadede HAD depresyon skorlarını azaltmak
O₂-O₃	(1) Hasarlı diski kollajen biriktirerek onarmak için fibroblastların aktivitesinin uyarılması (2) Dokulardaki oksijen konsantrasyonunun artırılması (3) Araşidonik asidin enflamatuar kaskadı kesintiye uğrattırır (4) Disk hacmini glikozaminoglikan zincirleri kırarak azaltmak	Kısa ve uzun vadede VAS, ODI skorlarını iyileştirmek Uzun vadede disk hernisinin boyutunun küçültülmesi.
Metilen mavisi	(1) Sinir iletimini bloke etmek veya sinir uçlarına zarar vermek; (2) Anti-inflamasyon etkisi	Kısa vadede NRS, ODI skorlarının düşürülmesi ve hasta memnuniyet oranlarının iyileştirilmesi Uzun vadede görünür difüzyon katsayısı ve MRG'deki T2 değerleri ile değerlendirilen disk dejenerasyon durumunun iyileştirilmesi Uzun vadede NSAID'lerin veya opioid ilaçların kullanımının azaltılması
MSC'ler	(1) NP hücrelerine farklılaşma (2) ECM sentezinin teşvik edilmesi (3) İmmünomodülatör özellikler	Kısa ve uzun vadede VAS, ODI, FRI, SF-36 skorlarını iyileştirmek Uzun vadede Pfirrmann derecelendirmesi ile ölçülen disk kalitesinin iyileştirilmesi.
PRP	(1) Hücre çoğalmasını, farklılaşmasını, göçünü teşvik etmek; (2) ECM sentezinin teşvik edilmesi; (3) Enflamatuar mediatörlerin aktivasyonunu önleme ve metaloproteinazları inhibe etme	VAS, ODI, NRS en iyi ağrı, FRI skorları ve hasta iyileştirmede kısa ve uzun vadede memnuniyet (North American Spine Society Outcome Questionnaire).
Kondoliaz	Kondroitin sülfatı NP dokusunda spesifik olarak çözer ve sinir kökleri üzerindeki baskıyı azaltır.	Kısa vadede VAS (en kötü bacak ağrısı), ODI ve SF-36 skorlarını iyileştirmek.
Sitokin inhibitör	Anti-inflamasyon etkisi	Kısa vadede NRS ve ODI puanlarını iyileştirmek.
Kök hücrelerle birleştirilmiş hidrojel bazlı biyomateryaller	(1) İmplant edilen hücreler için üç boyutlu bir mikro ortam sağlanması (2) Biyomekanik özelliklerin eski haline getirilmesi (3) Enflamasyon tepkisini ve nosiseptif davranışı azaltmak (4) ECM sentezinin teşvik edilmesi (5) NP benzeri hücrelere kök hücre farklılaşmasının teşvik edilmesi	Kısa ve uzun vadede Pfirrmann derecelendirmesi ve difüzyon MRG'de görünen difüzyon katsayısı ile ölçülen VAS, ODI, SF-36 skorlarını ve disk kalitesini iyileştirme

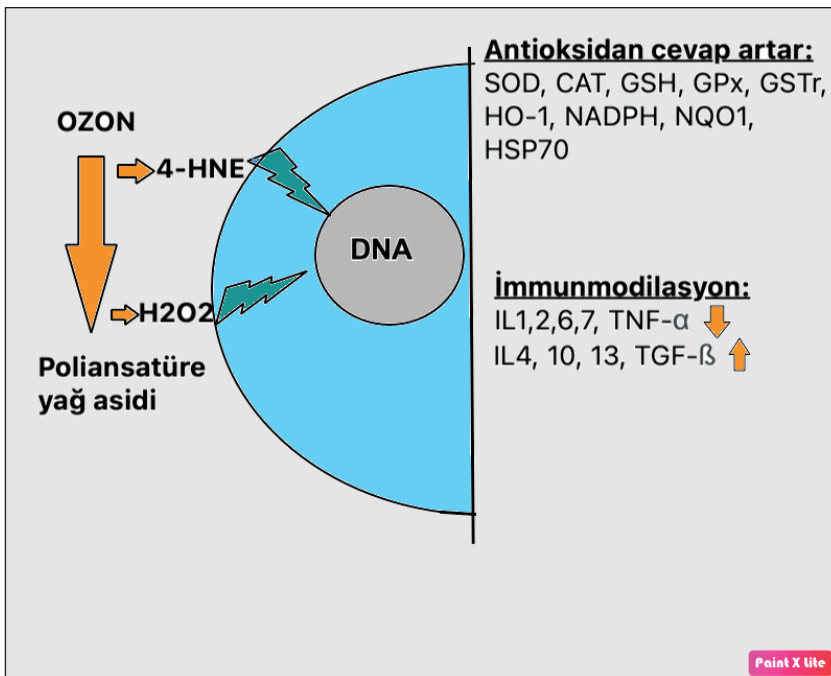
ECM: Hücre dışı matris; **FRI:** işlevsel derecelendirme endeksi; **HAD:** Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği; **LBP:** bel ağrısı; **MRI:** Manyetik Rezonans Görüntüleme; **MSC:** mezenkimal kök hücre; **NP:** çekirdek pulpozus; **NRS:** sayısal derecelendirme ölçeği; **NSAID:** nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar; **O₂-O₃:** oksijen-ozon; **ODI:** Oswestry Sakatlık İndeksi; **PRP:** trombosit zengin plazma; **SF-36:** 36 Maddelik Kısa Form Anketi; **VAS:** görsel analog skala.

OKSİJEN-OZON

Ozon, atmosferde bulunan antiseptik, analjezik, immüno-modulator ve antiinflamatuar özelliklere sahip güçlü bir oksitleyici gazdır. 10 ile 40 µg O₃/mL O₂ konsantrasyon aralığına sahip O₂-O₃ karışımının intradiskal enjeksiyonu, minimal invaziv bir alternatif olarak bel ağrısı tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Birçok çalışma, bu tedavinin semptomlarda önemli iyileşme sağladığını göstermektedir. Enjekte edilen tıbbi ozonun, anti-enflamatuar, analjezik ve anti-ödem özellikleri olduğu tespit edilmiştir (Şekil 3). İyi bir doku difüzyon kapasitesine sahip, yüksek oksidasyon potansiyeline sahip gaz, algenik reseptörleri oksitleyerek ağrı sinyalini inhibe edebilir ve antinositif sistemi aktive edebilir (32).

Ozon terapisi, kas gevşetici bir etkiye sahiptir ve tedavi edilen alandaki hareketliliği artırabilir, bu nedenle kas iyileşmesi için önemli bir faktördür. Dahası, enjekte edilen tıbbi ozonun, intervertebral disk (IVD)'in NP matrisini oluşturan proteoglikanlar ve kolajen tip I ve II'nin amino asitleri ve karbonhidratları ile reaksiyona girdiği, disk boyutunu küçülterek sinir kökündeki basıncı azalttığı, lokal dolaşımı iyileştirdiği ve ağrıyı azalttığı ileri sürülmüştür (3). Özellikle fibroblast aktivitesini uyararak hasarlı diski onarmak, dokulardaki oksijen konsantrasyonunu arttırmak, arazidonik asidin enflamatuar kaskatını kesintiye uğratmak ve glikozamin zincirlerini kırarak disk

hacmini azaltmak gibi özellikleri de sayılabilir. Bir meta-analiz, oksijen/ozon ile tedaviden sonra, ortalama iyileşmenin, ağrı ve fonksiyonel düzelme sonuçlarının, cerrahi diskektomi ile tedavi edilen sonuçlara benzer olduğunu göstermiştir (37). Ayrıca oksijen/ozon tedavisinin cerrahi diskektomi ile benzer ağrı ve fonksiyonel düzelme sonuçlarına sahip olduğunu yanı sıra daha düşük komplikasyon oranına ve daha kısa iyileşme süresine sahip olduğu gösterilmiştir (12). Bununla birlikte, lomber disk hernisi (LDH)'nin neden olduğu radiküler ağrı, bel ağrısından daha iyi bir klinik gösterge olarak kabul edilirken, nörolojik motor defisit, cauda equina sendromu veya spinal enfeksiyonu olan hastalarda O₂-O₃ tedavisi önerilmektedir (24). Ek olarak, birçok çalışma, ozon tedavisinin kolajen sentezini uyararak ve fibrotik oluşumları önleyerek doku yenilenmesini teşvik ettiğini göstermiştir (13). Bununla birlikte, ozon tedavisinin yan etkileri de gözlemlenmiştir. Bunlar genellikle tedavinin yapıldığı bölgede geçici bir ağrı, şişlik veya hassasiyet ve nadiren enfeksiyon, kanama veya alerjik reaksiyonlar gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle, ozon tedavisinin uygulanması öncesinde uygun bir değerlendirme yapılması, uygulamanın doğru tekniklerle yapılması ve uygun bir dozajın seçilmesi önemlidir. İntradiskal O₂-O₃ enjeksiyonunun kısa vadede disk hernisi boyutunu azaltabildiğini ve ağrı kalitesini artırabildiğini (9), ancak faydasının 10 yıla kadar uzayabildiğini birçok çalışma



Şekil 3: İnteristiyel sıvıda ozon ve PUFA (poli-doymamış yağ asitleri) arasındaki kimyasal reaksiyon, başta H₂O₂ olmak üzere birkaç ROS ve başlıca 4-HNE (4 hidroksinonenal) olmak üzere birkaç lipid oksidasyon ürünü (LOP) üretir. Varsa hemen hemen tüm H₂O₂ eritrositler tarafından kaçırlır. Çekirdekli hücrelerde LOP'ler, NRF2 yolunu aktive ederek antioksidan yanıt elemanları üretimini indükler ve NFκB yolunu bloke eder. Az miktarda H₂O₂, genellikle NRF2 engelleme eylemiyle dengelenen NFκB yolunu uyarır ve bir immüno-modülasyon üretir (9).

bildirmiştir (4). Ayrıca, bazı çalışmalar ve meta-analizler, ozon tedavisinin lazer disk dekompresyonu ve steroid enjeksiyonu gibi diğer tedavilerden daha etkili olduğunu bildirmiştir. Birçok çalışma intradiskal O₂-O₃ enjeksiyonunun bel ağrısı veya LDH olan hastalarda ağrı kalitesinin iyileştirilmesinde önemli bir rol oynadığını göstermiş olsa da, güçlü önerileri desteklemek için yeterli kanıt yoktur. Sonuç olarak, kanıt düzeyi yüksek olan daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır ve tedavinin endikasyonları ve hasta seçim kriterleri tam olarak aydınlatılmalıdır.

METİLEN MAVİSİ

Lumbaljide ağrı iletimine neden olan temel yapılardan biri nosiseptif sinirlerdir. Metilen mavisinin ağrı üzerindeki etkisi uzun yıllar öncesine dayanmaktadır. Sinir iletiminin blokajı ve nörolitik etkisi sayesinde birçok ağrı tedavisinde kullanılmıştır. Ayrıca nitrik oksit sentezini ve serbest oksijen radikallerinin sentezini engelleyerek anti-enflamatuar etkisinin mevcut olduğu bilinmektedir. İlk olarak Peng ve ark. tarafından intradiskal olarak kullanılmıştır ve minimal invaziv bir yöntem olarak vurgulanmıştır (29). Sonrasında Kim ve ark. (17), Zhang ve ark. (45), tarafından yapılan çalışmalar metilen mavisinin özellikle kısa vadeli etkinliği üzerinde durmuştur. Ancak yakın tarihli yapılan geniş serili çalışmalarda, metilen mavisinin lumbalji tedavisinde plaseboya kıyasla etkili bir etkinliği olmadığı, hatta kronik lumbaljide uygulanmaması vurgulanmıştır (14). Ayrıca, in vitro bir çalışma, yüksek konsantrasyonda metilen mavisinin, annulus fibrosus hücrelerinin proliferasyonunu ve parakrin fonksiyonunu inhibe edebildiğini ve hücre apoptozunu indükleyebildiğini göstermiştir. Bütün bunlar göz önüne alındığında, özellikle uzun vadede güvenliği ve etkinliği daha fazla değerlendirilmelidir.

MEZENKİMAL KÖK HÜCRELER

IDD, hücre yoğunluğunda azalma, inflamasyon faktörlerinde artış ve genel olarak ECM sentezinde azalma gibi birtakım değişiklikleri içerir (Tablo II). Özellikle otojen veya allojenik mezenkimal kök hücre (MSC)'lerin implantasyonu gibi hücre temelli terapiler, erken disk dejenerasyonu için potansiyel bir tedavi stratejisi olabilir. Kemik iliği, yağ dokusu ve umbilikal korddan türetilen MSC'ler (20), NP hücrelerinde farklılaşma potansiyelleri nedeniyle disk rejenerasyonu için deneysel ve klinik araştırmalarda oldukça önemlidir. MSC'lerin bir diğer önemli özelliği, çevrelerindeki mikro ortamı düzenle-

mek için çeşitli biyoaktif faktörler salgılamasıdır, bu da "trofik aktivite" olarak adlandırılır. Bu faktörler, hedef hücrelerin çoğalmasını teşvik edebilir, ECM proteinlerinin sentezini artırabilir, enflamatuar yanıtı azaltabilir ve hücre ölümü ve doku skarlaşmasını önleyebilir (2). Umbilikal kord MSC'lerinin intradiskal enjeksiyonunun hastaların ağrı semptomlarını ve fonksiyonel skorlarını iyileştirebildiği gösterilmiştir (28). Orozco ve ark. yaptığı bir çalışmada, dejeneratif disk hastalığı olan hastalarda, kemik iliği kökenli MSC'lerin intradiskal enjeksiyonundan sonra, hastaların %40'ında 12 ay sonra değiştirilmiş Pfirrmann derecesini iyileştirdiği ve VAS ve ODI skorlarının 36 ayda önemli ölçüde azaldığı, sadece altı hastada cerrahi girişime ihtiyaç duyulduğu gözlemlenmiştir (30). MSC'lerin immün ayrıcalığı veya immün kaçınma yeteneği olduğu ve insan lökosit antijen (HLA) sistemi ile sınırlı olmayan bir şekilde immün yanıtı inhibe edebildikleri düşünüldüğünde, allojenik MSC'lerin enjeksiyonunun önemli bir immünreaksiyona neden olmadığından otojenik MSC'lerden daha lojistik olarak uygun bir seçenek olabileceği düşünülmektedir. Allojenik kemik iliği MSC'lerinin intradiskal enjeksiyonunun disk kalitesini, ağrı semptomlarını ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini ve önemli yan etkiler olmadan allojenik MSC tedavisinin IDD tedavisi için geçerli bir alternatif olduğunu doğrulanmıştır (38). Bununla birlikte gelecekte ele alınması gereken konular vardır. Özellikle MSC'lerin canlılığını korumak ve düşük pH, düşük glukoz ve düşük oksijen seviyeleri gibi dejeneratif IVD'nin yüksek inflamatuvar koşullarında proliferasyonunu sağlamak gereklidir.

TROMBOSİTEN ZENGİN PLAZMA (PRP)

PRP, doğal bir büyüme faktörü ve sitokin konsantrasyonu içeren olog bir kan konsantresidir ve vasküler endotelial büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü, dönüştürücü büyüme faktörü β -1 ve trombosit türevi gibi faktörleri içerir (Tablo III) (41). PRP'nin hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını, göçünü ve ECM proteinlerinin ve kolajenin sentezini teşvik eden rejeneratif bir potansiyeli vardır, bu nedenle tendonlar, bağlar ve kırık dahil birçok hasarlı veya dejenere dokuda onarım sağlamak için kullanılabilir (40).

Ayrıca, PRP'nin anti-enflamatuar etkisi sayesinde, enflamasyonun sebep olduğu hasarı azaltarak doku onarımı ve rejenerasyonu destekleyebileceği düşünülmektedir. Özellikle tendonlar, bağlar ve kırık dahil birçok hasarlı veya

Tablo II: Disk rejenerasyonu için kök hücre kaynakları

Hücre Tipi	Kaynak	Avantajları	Dezavantajları
MSCler			
BMSCler	Kemik iliği	Güçlü kendini yenileme yeteneği, çoklu farklılaşma potansiyeli, homing yeteneği ve izolasyon ve genişleme teknolojisi olgunlaşmıştır.	İnvaziv
ADMSCler	Yağ doku	Bolluk, hasat kolaylığı, düşük immünojenisite	Kondrositlere farklılaşma yeteneği zayıf
UCMSCler (WJMSCler)	Umbilikal kord	Pluripotent, etik engelleri olmayan, güçlü proliferasyon yeteneği, kapsamlı farklılaşma yeteneği, düşük immünojenisite ve tümörjenisite yok	Otolog kordon hücreleri elde etmek neredeyse imkansızdır ve deneysel maliyeti yüksektir.
IVDSCler	İntervertebral Disk	Yerinde çoğalmak ve farklılaşmak için uyandırılabilir	IDD'de sayıca düşük verim, azalmış canlılık ve proteoglikan ve COL II ekspresyonu ve iyileştirici etki açık değil
PSCler			
IPSCler	Transkripsiyon faktörleriyle yeniden programlanarak somatik hücrelerden yapay olarak türetilmiştir.	Yüksek kendini yenileme, çoğalma ve farklılaşma kapasiteleri	Güvenlik sorunları, özellikle potansiyel tümör oluşumu
ESCler	Erken dönem embriyo	Yüksek kendini yenileme, çoğalma ve farklılaşma kapasiteleri	Etik sorunlar

ADMSC'ler: adipoz mezenkimal kök hücreler, **BMSC'ler:** kemik iliği mezenkimal kök hücreleri, **COL II:** kollajen tip II, **ESC'ler:** embriyonik kök hücreler, **IDD:** intervertebral disk dejenerasyonu, **IPSC'ler:** indüklenmiş pluripotent kök hücreler, **IVD:** intervertebral disk, **IVDSC'ler:** intervertebral- türetilmiş kök hücreler, **MSC'ler:** mezenkimal kök hücreler, **PSC'ler:** pluripotent kök hücreler, **UCMSC'ler:** göbek kordonu mezenkimal kök hücreleri, **WJMSC'ler:** Wharton's Jelly mezenkimal kök hücreler (45).

Tablo III: PRP içindeki büyüme Faktörleri-1

PDGF (platelet-derived growth factor)
TGF-β (transforming growth factor)
VEGF (vascular endothelial growth factor)
EGF (epidermal growth factor)
HGF (hepatocyte growth factor)
FGF (fibroblast growth factor)
IGF-1 (insulin-like growth factor 1)

dejenere dokularda kullanıldığında, PRP'nin hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını, göçünü ve ECM proteinlerinin ve kolajenin sentezini teşvik edebileceği gösterilmiştir. Levi ve ark., diskojenik bel ağrılı hastalara intradiskal PRP enjeksiyonu uygulaması sonucu VAS'larında en az %50 düzelme ve ODI'lerinde en az %30 azalma elde

etmişlerdir ve ağrı kontrolünün 6 ay devam ettiğini ileri sürmüşlerdir (19). Semptomatik dejeneratif IVD'ler için intradiskal PRP enjeksiyonunun uzun vadeli etkinliği, 5 ila 9 yıllık takip ile bir çalışmada doğrulanmıştır (7).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, PRP'nin diskojenik LBP gibi bel ağrısı hastalıklarının tedavisinde kullanılması üzerine odaklanmıştır. Prospektif gözlemsel çalışmalar ve randomize kontrollü çalışmalar, intradiskal PRP enjeksiyonunun diskojenik LBP hastalarında ağrıyı kontrol etmede ve sakatlıkları iyileştirmede yararlı etkiler gösterebileceğini ortaya koymuştur. Ancak, daha fazla kanıt düzeyi yüksek klinik çalışma yapılması gerekmektedir. Amerikan Girişimsel Ağrı Hekimleri Derneği kılavuzuna göre, intradiskal PRP enjeksiyonu için mevcut kanıtlar seviye III olarak değerlendirilmiştir (25).

KONDOLİAZ (KEMONÜKLEOLİZ)

Kemonükleoliz, ilk olarak 1964'te Smith tarafından tanımlanan bir tedavi yöntemidir (36). Bu yöntemde, hernie NP dokularının lizisi için proteolitik enzimler kullanılır. Kimopapain, papaya bitkisinden elde edilen spesifik olmayan bir proteoglikanaz enzimidir ve kemonükleoliz için kullanılan ana enzimdir. Ancak, kemonükleolizin 2000'li yılların başından beri güvenlik endişeleri nedeniyle kullanımı azalmış ve kimopapain'in piyasadan çekilmesiyle birlikte bu yöntem için alternatif enzimler geliştirilmeye çalışılmıştır. Proteus vulgaris bakterisinden elde edilen bir enzim olan kondroitin sülfat ABC endoliaz (kondoliaz), NP dokularında bulunan hyaluronik asit ve kondroitin sülfat gibi proteoglikanları parçalayarak çalışır. Kimopapain'den farklı olarak, kondoliazın hedefi sinirlerde ve vasküler dokularda yayılmayan kondroitin sülfattır. Bu nedenle, LDH tedavisi için kondoliaz güvenli ve özgü bir seçenektir. Bir araştırmada, farklı dozlarda kondoliaz enjekte edildikten sonra klinik semptomların önemli ölçüde düzeldiği ve ciddi yan etkilerin olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca, üç farklı dozun benzer etkinliğe sahip olduğu ve advers olayların doza bağlı olduğu belirlenmiş, intradiskal enjeksiyon için düşük doz kondoliaz (1,25 Ü) önerilmiştir (27). Kondroitin sülfat ABC endoliazın intradiskal enjeksiyonunun, LDH'li hastalarda ağrı semptomlarında önemli bir iyileşme sağladığı ve ciddi bir yan etki gözlemlenmediği belirtilmiştir. NP'nin merkezine kondoliaz enjekte edilmesi, daha iyi klinik sonuçlar elde etmek için önerilmiştir (39). Klinik faz II ve III çalışmalarında doğrulandıktan sonra, Japonya'daki ilaç düzenleme otoritesi tarafından LDH tedavisi için onaylanmıştır. Ancak, uzun vadeli etkinliği ve yan etkileri hakkında daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir ve doğru endikasyonların belirlenmesi gerekmektedir. Mevcut araştırmalar, intradiskal kondoliaz enjeksiyonunun minimal invaziv bir terapötik strateji olarak LDH'li hastalar için potansiyel bir seçenek olduğunu göstermektedir.

SİTOKİN ANTAGONİSTİ

Düzenleyici proteinler ve proinflamatuvar biyobelirteçler olarak sitokinler, inflamatuvar yanıtı güçlendirerek ve ECM yıkımını teşvik ederek disk dejenerasyonunun oluşmasında ve gelişmesinde önemli bir rol oynar. Özellikle, tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF- α) ve interlökin (IL)-1 IDD'nin kritik belirteçleri olduğu varsayılmaktadır (31). Deneysel ve klinik araştırmalardaki ilerlemeler,

spesifik sitokin antagonistlerinin, anti-TNF: infliximab, etanersept ve adalimumab; anti-IL-6: tosilizumab; anti sinir büyüme faktörü: tanezumab, fulranumab; anti-Janus kinaz: tofasitinib olduğunu saptamışlardır (21).

Yapılan çift kör, kontrollü bir pilot çalışma, tek bir düşük dozda (0,1-1,5 mg) intradiskal etanersept enjeksiyonunun, ciddi yan etkiler gözlenmemesine rağmen, ağrı skorlarında ve fonksiyonda anlamlı bir iyileşme sağlamadığını bildirdi (8). Ancak Sainoh ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada etanersept'in intradiskal enjeksiyon dozu 10 mg'a yükseltilmiştir. Sekiz haftalık takip sonunda hastanın ağrı semptomları ve fonksiyon skorlarında enfeksiyon ve sinir hasarı gibi yan etkiler olmaksızın düzelme görüldüğü ileri sürülmüştür (35). Ek olarak, hümanize bir anti-IL-6 reseptörü monoklonal antikor olan tosilizumabın, intradiskal enjeksiyonunun, diskojenik bel ağrısı olan hastalarda kısa süreli bir analjezik etki gösterdiği raporlanmıştır (15). Bununla birlikte, bel ağrısı tedavisi için sitokin antagonistleri hakkında sınırlı kanıt vardır ve şu anda klinik uygulama için önerilemez. Bu nedenle, güvenlik ve etkinliği, özellikle uzun vadeli etkileri belirlemek için daha büyük örneklem boyutları ve daha iyi tasarlanmış çalışmalar gereklidir.

HİDROJELDEN MAMUL BİYOMATERYALLER

Dejenerasyon sürecinde, NP mekanik fonksiyonunu bozan ve yüklenme direnç potansiyelini azaltan ECM bileşenlerinin sentezi azalır. Bu nedenle, biyolojik temelli tedaviler ile disk yapısının ve mekanik işlevinin nasıl eski haline getirileceği ve sürdürüleceği araştırılmaktadır. Doku mühendisliği ve farmasötik teknolojinin ilerlemesi sayesinde, doğal veya sentetik malzemeler kullanılarak çeşitli hidrojel üretilmektedir (33). Hyaluronik asit, kitosan, aljinat ve fibrin gibi doğal hidrojel, ekonomik olmaları ve düşük seviyelerde sitotoksisite, biyoaktivite ve biyoaktif bozunma göstermeleri nedeniyle tercih edilmektedir (11). Özellikle hyaluronik asit bazlı hidrojel, implante edilen hücreler için üç boyutlu bir mikro ortam sağlayarak NP'yi onarma ve yenileme potansiyelleri, biyomekanik özellikleri eski haline getirmede, IDD'de ideal adaylar olarak öne çıkmaktadır (39). Bu hidrojel aynı zamanda ECM sentezini teşvik ederek ve kök hücre farklılaşmasını NP benzeri hücrelere teşvik ederek nöroseptif davranışları azaltabilmektedir (6). Canlı memeli denekler üzerinde gerçekleştirilen deneyler, hyaluronik asit hidrojel enjeksiyonunun IVD yüksekliğini geri kazandırdığı ve aynı zamanda enflamasyonu

azalttığı ve ECM sentezini desteklediğini göstermektedir (42). Bazı çalışmalar, tip II kollajen içeren hyaluronik asit hidrojelinin, NP hücreleri için büyümeye izin veren bir ortam sağlayabileceğini ve hücre taşıyıcıları olarak diske nakledilebileceğini ortaya koymaktadır (46). Allojenik MSC'lerin hidrojel ile enjekte edilmesi, kök hücreler için bir taşıyıcı sağlayarak immün reaksiyon yan etki riskini azaltabilir (1). Sentetik hidrojeller, poliamitler ve polietilen glikol gibi sentetik polimerlerden yapılmaktadır. Doğal hidrojellerle karşılaştırıldığında, sentetik hidrojeller daha kolay üretilebilir, kontrol edilebilir ve özelleştirilebilir özelliklere sahiptir. Ancak, sentetik hidrojellerin biyouyumluluğu ve sitotoksik potansiyeli büyük endişeler yaratmaktadır. Hücre testleri ve hayvan deneyleri umut verici sonuçlar verirken, klinik araştırmalar sadece birkaç sentetik hidrojel cihazını incelemiştir. Örneğin, GelStix Nucleus Augmentation Device'in, değiştirilmiş bir poliakrilonitril hidrojeli kullanarak, hidrasyonu ve IVD yüksekliğini artırarak disk fonksiyonunu yeniden yapılandırdığı ileri sürülmüştür (18).

Hidrojeller, topikal anti-inflamatuar tedavilerde kullanılmak için ideal bir materyeldir çünkü etkin konsantrasyonda farmakomoleküler ajanların kontrollü salımına olanak sağlamaktadırlar. Hücre içermeyen hydrocell'ler, hydrocell/hücre terapileri, *Responsive Hydrogels* ve multifonksiyonel hidrojeller gibi farklı tipleri vardır. Ancak, IVD rejenerasyonu için ideal bir hidrojel şu özelliklere sahip olmalıdır; cerrahi tekniğe uygun olarak dizayn edilebilmeli, üretimi kolay ve ucuz olmalı, iyi biyolojik uyumluluk göstererek sitotoksik özelliğinin yok denecek derecede az olması beklenir. Ayrıca, biyolojik bozunabilirlik; enjekte edilebilir olmalıdır, böylece konservatif tedavi veya minimal invaziv cerrahiye yardımcı tedavi olarak kullanılabilir; yerinde sertleşebilmeli ve sızıntıyı önlemeli; güçlü biyomekanik özelliklere sahip olmalıdır, bu da NP hücrelerinin farklılaşmasını artırır; iyi ilaç taşıma ve sürekli salım kapasitesine sahip olmalıdır, böylece tedavinin süresi uzatılabilir; hedefle entegre olabilir ve yapışabilir, böylece kötü lokalizasyon ve tedavi başarısızlığı önlenir; vekök hücreleri kapsayabilir ve ECM'yi koruyabilir, böylece IVD rejenerasyonu teşvik edebilir olmalıdır (43).

YAN ETKİLER

Minimal intradiskal enjeksiyonlar genellikle hasta uyumu ve düşük maliyetleri nedeni ile tercih edilebilir yöntemler olmasına karşın diskrit, disk kollapsı ve ipsilateral

alt ekstremitede hassasiyet gibi bazı yan etkileri de vardır. Son zamanlarda 6843 hastayı içeren bir çalışmada, kortikosteroid enjeksiyonundan sonra sadece iki diskin kollaps gösterdiğini bildirilmiştir (22). Ancak, görüntüleme rehberliğinin uygulanmasıyla bu prosedürler daha güvenli ve uygulanabilir hale gelmekte ve genel komplikasyon oranları %0,47'ye kadar düşmektedir. IDD, intradiskal enjeksiyon sırasında disk dokusunda iğne yaralanmasının neden olabileceği potansiyel riskler önemli endişe kaynağıdır. Bu nedenle bazı yazarlar disk dejenerasyonunu önlemek için küçük çaplı ponksiyon iğnesini ve minimum ajan dozunu önermektedir. Ancak, intradiskal enjeksiyonun neden olduğu disk dejenerasyonu nadiren bildirilmiştir.

SONUÇ VE GELECEK PERSPEKTİFLER

Intradiskal enjeksiyonlar, minimal invaziv teknikler olup, bel ağrısı olan hastaların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu teknik için farklı farmasötikler/farmakolojik ajanlar veya farmakobiyolojik ajanlar kullanılsa da, sınırlı vaka sayıları ve çalışma tasarımlarındaki farklılıklar nedeniyle bunların etkinliği ve güvenliği kolayca karşılaştırılmamaktadır. Ancak, artan raporlar bu farmasötiklerin/ajanların disk rejenerasyonu potansiyellerini hafifletmede faydalı olabileceğini ortaya koymaktadır. Bazı farmakolojik ajanların enjeksiyonu, kısa vadede semptomları hafifletebilir ancak etkinliklerinin uzun süre korunması güçtür. MSC'ler ve NP hücreleri enjeksiyonu ise disk rejenerasyonunu destekleme potansiyeline sahiptir ancak klinik çalışmalarda daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır. Hücre tedavisi ve doku mühendisliği teknolojisinin kombinasyonu, IDD için ideal bir tedavi seçeneği olabilir. Ancak, bu seçeneğin klinik uygulaması için bazı zorluklar vardır ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Amirdelfan K, Bae H, McJunkin T, DePalma M, Kim K, Beckworth WJ, Ghiselli G, Bainbridge JS, Dryer R, Deer TR, Brown RD: Allogeneic mesenchymal precursor cells treatment for chronic low back pain associated with degenerative disc disease: A prospective randomized, placebo-controlled 36-month study of safety and efficacy. *Spine J* 21(2):212-230, 2021
2. Bertolo A, Thiede T, Aebli N, Baur M, Ferguson SJ, Stoyanov JV: Human mesenchymal stem cell co-culture modulates the immunological properties of human intervertebral disc tissue fragments in vitro. *Eur Spine J* 20:592-603, 2011

3. Bocci V, Pogni R, Corradeschi F, Busi E, Cervelli C, Bocchi L, et al: Oxygen-ozone in orthopedics: EPR detection of hydroxyl free radicals in ozone-treated "nucleus pulposus" material. *Riv Neuroradiol* 14:55-59, 2001
4. Buric J, Rigobello L, Hooper D: Five and ten year follow-up on intradiscal ozone injection for disc herniation. *Int J Spine Surg* 8:17, 2014
5. Cao P, Jiang L, Zhuang C, et al: Intradiscal glucocorticoid injection for patients with chronic low back pain associated with active discopathy: A randomized trial. *Ann Intern Med* 163(5):382-390, 2015
6. Chen P, Ning L, Qiu P, et al: Photo-crosslinked gelatin-hyaluronic acid methacrylate hydrogel-committed nucleus pulposus-like differentiation of adipose stromal cells for intervertebral disc repair. *J Tissue Eng Regen Med* 13(4):682-693, 2019
7. Cheng J, Santiago KA, Nguyen JT, Solomon JL, Lutz GE: Treatment of symptomatic degenerative intervertebral discs with autologous platelet-rich plasma: Follow-up at 5-9 years. *Regen Med* 14(9): 831-840, 2019
8. Cohen SP, Wenzell D, Hurley RW, et al: A double-blind, placebocontrolled, dose-response pilot study evaluating intradiscal etanercept in patients with chronic discogenic low back pain or lumbosacral radiculopathy. *Anesthesiology* 107(1):99-105, 2007
9. Elawamy A, Kamel EZ, Hassanien M, Wahba OM, Amin SE: Implication of two different doses of intradiscal ozone-oxygen injection upon the pain alleviation in patients with low back pain: A randomized, single-blind study. *Pain Physician* 21(1):E25-E31, 2018
10. Fatoye F, Gebrye T, Odeyemi I: Real-world incidence and prevalence of low back pain using routinely collected data. *Rheumatol Int* 39(4):619-626, 2019
11. Frauchiger DA, Tekari A, Wöltje M, Fortunato G, Benneker LM, Gantenbein B: A review of the application of reinforced hydrogels and silk as biomaterials for intervertebral disc repair. *Eur Cell Mater* 34:271-290, 2017
12. Hidalgo-Tallón FJ, Torres-Morera LM, Baeza-Noci J, Carrillo-Izquierdo MD, Pinto-Bonilla R: Updated review on ozone therapy in pain medicine. *Front Physiol* 13:840623, 2022
13. Iliakis E, Valadakis V, Vynios DH, Tsiganos CP, Agapitos E: Rationalization of the activity of medical ozone on intervertebral disc a histological and biochemical study. *Riv Neuroradiol* 14:23-30, 2001
14. Kallewaard JW, Wintraecken VM, Geurts JW, et al: A multicenter randomized controlled trial on the efficacy of intradiscal methylene blue injection for chronic discogenic low back pain: The IMBI study. *Pain* 160(4):945-953, 2019
15. Khan AN, Jacobsen HE, Khan J, Filippi CG, Levine M, Lehman RA Jr, Riew KD, Lenke LG, Chahine NO: Inflammatory biomarkers of low back pain and disc degeneration: A review. *Ann N Y Acad Sci* 1410(1):68-84, 2017
16. Kim JW, Jeon N, Shin DE, Lee SY, Kim M, Han DH, Shin JY, Lee S: Regeneration in spinal disease: Therapeutic role of hypoxia-inducible factor-1 alpha in regeneration of degenerative intervertebral disc. *Int J Mol Sci* 22(10):5281, 2021
17. Kim SH, Ahn SH, Cho YW, Lee DG: Effect of intradiscal methylene blue injection for the chronic discogenic low back pain: One year prospective follow-up study. *Ann Rehabil Med* 36(5):657-664, 2012
18. Koetsier E, van Kuijk SMJ, Maino P, Dukanac J, Scascighini L, Cianfoni A, Scarone P, Kuhlen DE, Hollman MW, Kallewaard JW: Efficacy of the Gelstix nucleus augmentation device for the treatment of chronic discogenic low back pain: Protocol for a randomised, sham-controlled, double-blind, multicentre trial. *BMJ Open* 12(3):e053772, 2022
19. Levi D, Horn S, Tyszkowski S, Levin J, Hecht-Leavitt C, Walko E: Intradiscal platelet-rich plasma injection for chronic discogenic low back pain: Preliminary results from a prospective trial. *Pain Med* 17(6):1010-1022, 2016
20. Liu ZJ, Zhuge Y, Velazquez OC: Trafficking and differentiation of mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem* 106:984-991, 2009
21. Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, Connock M, Jobanputra P, Moore D, Fry-Smith A, Chen YF: Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 15(14):1-278, 2011
22. Migliore A, Sorbino A, Bacciu S, et al: The technique of intradiscal injection: A narrative review. *Ther Clin Risk Manag* 16: 953-968, 2020
23. Morris LD, Daniels KJ, Ganguli B, Louw QA: An update on the prevalence of low back pain in Africa: A systematic review and meta-analyses. *BMC Musculoskelet Disord* 19(1):196, 2018
24. Muto M, Giurazza F, Silva RP, Guarnieri G: Rational approach, technique and selection criteria treating lumbar disk herniations by oxygen-ozone therapy. *Interv Neuroradiol* 22(6):736-740, 2016
25. Navani A, Manchikanti L, Albers SL, et al: Responsible, safe, and effective use of biologics in the management of low back pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines. *Pain Physician* 22(1S):S1-S74, 2019

26. Nguyen C, Boutron I, Baron G, et al: Intradiscal glucocorticoid injection for patients with chronic low back pain associated with active discopathy: A randomized trial. *Ann Intern Med* 166(8):547-556, 2017
27. Oshita Y, Matsuyama D, Sakai D, Schol J, Shirasawa E, Emori H, Segami K, Takahashi S, Yagura K, Miyagi M, Saito W, Imura T, Nakazawa T, Inoue G, Hiyama A, Katoh H, Akazawa T, Kanzaki K, Sato M, Takaso M, Watanabe M: Multicenter retrospective analysis of intradiscal condoliase injection therapy for lumbar disc herniation. *Medicina (Kaunas)* 58(9):1284, 2022
28. Pang X, Yang H, Peng B: Human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation for the treatment of chronic discogenic low back pain. *Pain Physician* 17(4):E525-E530, 2014
29. Peng B, Pang X, Wu Y, Zhao C, Song X: A randomized placebocontrolled trial of intradiscal methylene blue injection for the treatment of chronic discogenic low back pain. *Pain* 149(1):124-129, 2010
30. Pettine KA, Suzuki RK, Sand TT, Murphy MB: Autologous bone marrow concentrate intradiscal injection for the treatment of degenerative disc disease with three-year follow-up. *Int Orthop* 41(10):2097-2103, 2017
31. Pimentel DC, El Abd O, Benyamin RM, Buehler AM, Leite VF, Mazloomdoost D, Chen J, Hsing WT, Amadera JE: Anti-tumor necrosis factor antagonists in the treatment of low back pain and radiculopathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain Physician* 17(1):E27-44, 2014
32. Re L, Sanchez GM, Mawsouf N: Clinical evidence of ozone interaction with pain mediators. *Saudi Med J* 31(12):1363-1367, 2010
33. S A Bento C, Gaspar MC, Coimbra P, de Sousa HC, E M Braga M: A review of conventional and emerging technologies for hydrogels sterilization. *Int J Pharm* 634:122671, 2023
34. Saag KG, Furst DE: Major Side Effects of Systemic Glucocorticoids. *UpToDate*. Erişim tarihi: 15 Nisan 2023. <https://www.uptodate.com/contents/major-side-effects-of-systemic-glucocorticoids>
35. Sainoh T, Orita S, Miyagi M, et al: Single intradiscal administration of the tumor necrosis factor-alpha inhibitor, etanercept, for patients with discogenic low back pain. *Pain Med* 17(1):40-45, 2016
36. Smith L: Enzyme dissolution of the nucleus pulposus in humans. *JAMA* 187:137-140, 1964
37. Steppan J, Meaders T, Muto M, Murphy KJ: A metaanalysis of the effectiveness and safety of ozone treatments for herniated lumbar discs. *J Vasc Interv Radiol* 21(4):534-548, 2010
38. Sudo H, Miyakoshi T, Watanabe Y, Ito YM, Kahata K, Tha KK, Yokota N, Kato H, Terada T, Iwasaki N, Arato T, Sato N, Isoe T: Protocol for treating lumbar spinal canal stenosis with a combination of ultrapurified, allogenic bone marrow-derived mesenchymal stem cells and in situ-forming gel: A multicentre, prospective, double-blind randomised controlled trial. *BMJ Open* 13(2):e065476, 2023
39. Takeuchi S, Hanakita J, Takahashi T, Inoue T, Minami M, Suda I, Nakamura S, Kanematsu R: Predictive factors for poor outcome following chemonucleolysis with condoliase in lumbar disc herniation. *Medicina (Kaunas)* 58(12):1868, 2022
40. Urits I, Viswanath O, Galasso AC, et al: Platelet-rich plasma for the treatment of low back pain: A comprehensive review. *Curr Pain Headache Rep* 23(7):52, 2019
41. Wang H, Zhu J, Xia Y, Li Y, Fu C: Application of platelet-rich plasma in spinal surgery. *Front Endocrinol (Lausanne)* 14:1138255, 2023
42. Yamada K, Iwasaki N, Sudo H: Biomaterials and cell-based regenerative therapies for intervertebral disc degeneration with a focus on biological and biomechanical functional repair: Targeting treatments for disc herniation. *Cells* 11(4):602, 2022
43. Yan C, Wang X, Xiang C, Wang Y, Pu C, Chen L, Jiang K, Li Y: Applications of functionalized hydrogels in the regeneration of the intervertebral disc. *Biomed Res Int* 2021:2818624, 2021
44. Zhang W, Sun T, Li Y, et al: Application of stem cells in the repair of intervertebral disc degeneration. *Stem Cell Res Ther* 13:70, 2022
45. Zhang X, Hao J, Hu Z, Yang H: Clinical evaluation and magnetic resonance imaging assessment of intradiscal methylene blue injection for the treatment of discogenic low back pain. *Pain Physician* 19(8):E1189-E1195, 2016
46. Zhou X, Wang J, Fang W, Tao Y, Zhao T, Xia K, Liang C, Hua J, Li F, Chen Q: Genipin cross-linked type II collagen/chondroitin sulfate composite hydrogel-like cell delivery system induces differentiation of adipose-derived stem cells and regenerates degenerated nucleus pulposus. *Acta Biomater* 71:496-509, 2018