

Kemal Paksoy¹, İdris Avcı², Onur Yaman³¹Istanbul Bahçelievler Memorial Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul²Istanbul Özel Hizmet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul³Arel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul

✉ drkemalpaksoy@hotmail.com

Derleme / Review

Geliş tarihi : 04.07.2023

Kabul tarihi : 08.08.2023

Spinal Cerrahi Girişimlerin İntervertebral Disk Dokusundaki Dejenerasyon ve Rejenerasyon Süreçleri Üzerine Etkileri

Degenerative and Regenerative Process of Intervertebral Disc Tissue in Spinal Surgery

ÖZ

Yaşam süresinin uzaması ve nüfus içerisinde yaşlı insan sayısının artmasıyla intervertebral disk dejeneratif hastalıklarının prevalansında orantılı bir artış görülmektedir. İntervertebral disk dejeneratif hastalıkları bel ağrısı ve buna bağlı nörolojik sorunların önde gelen nedenidir. Dejeneratif disk hastalıklarının yüksek prevalansı nedeninden dolayı doğru tanıya ihtiyaç vardır. Patofizyolojinin ve klinik durumun tam olarak anlaşılması dejeneratif sürecin doğal seyrinin anlaşılmasına yardımcı olur. Klasik konservatif ve cerrahi yaklaşımların yanında dejeneratif sürece etki edebilecek ve rejenerasyonu artırabilecek yeni tedavi şekillerine daha geniş yer verilebilir.

Anahtar Sözcükler: İntervertebral disk, Dejenerasyon, Rejenerasyon

ABSTRACT

Back and radicular pain and, in progressive stages, neuromotor deficits are the main symptoms of degenerative disc disease. The prevalence is in concordance with the aging population. Due to the high incidence appropriate diagnosis is important. Knowing the pathophysiological and clinical progress of degeneration and regeneration of intervertebral disc tissue is a key factor for understanding the clinical outcomes and providing suitable treatment options for this disease.

Keywords: Intervertebral disc, Degeneration, Regeneration

GİRİŞ

Omurga dinamik bir yapıdır. Kendi içerisinde belirli hareketleri içeren segmentlerden oluşur. Hareketli bir segment, nukleus pulpozus (NP), anulus fibrozus (AF) ve kırıldak uç plaklardan oluşan intervertebral disk, komşu vertebra cisimlerinin yarısı, anterior longitudinal ligaman (ALL), posterior longitudinal ligaman (PLL), ligamentum flavum ve faset eklemlerini içeren yapılardan oluşmaktadır (24). İntervertebral disk (İVD) omurganın hareketine, ağırlık taşımaya ve esnekliğine katkıda bulunur ancak yaşlanma ve yaralanma ile patolojiye katkıda bulunan hasarlara ve morfolojik değişikliklere karşı

hassastır (21). İnsan ömrünün giderek artması ve yaşam kalitesi kavramının gündeme gelmesi günümüzde omurga problemlerine daha fazla dikkat çekilmesine neden olmuştur. Dejeneratif disk hastalığı disk dokusunun morfolojik ve biyokimyasal yapısındaki değişikliklerin klinik olarak ağrı oluşturması ile karakterize olan bir hastalıktır. İntervertebral disk bozukluklarına bağlı oluşan kliniklerde modern toplumumuz üzerinde sosyoekonomik etkiye sahiptir (12).

İntervertebral Diskin Anatomisi

İntervertebral disk vertebra korpuslarını ardışık olarak birbirine bağlayan yarı oynar bir yapıdır. Omurgada

ikinci servikal vertebra ile birinci sakral vertebraya kadar uzanan, bütün vertebra korpuslarının arasında yer alır. Omurganın temel eklemi olup ana görevi yük taşımak, yük dağılımını sağlamak ve kas hareketine olanak vermektir (5). Temel olarak üç değişik elemandan oluşur. Merkezinde primitif notokord kökenli hücreleri içeren daha yumuşak NP bulunurken dışını ise konsantrik katlar halinde bantlardan oluşan AF adı verilen fibröz kıkırdak sarar. Bu anuler bantların iç kısımlarında yer alanlar üçüncü yapı olan kıkırdak son plak ile bağlanır. AF her bir lamel içinde paralel kollajen lifleri ve bitişik lameller arasında AF'nin gerilme mukavemetini artıran dikey kollajen lifleri ile 15 ile 25 lamelden oluşur. Dış kısmında fibroblast benzeri ince, uzamış hücreler içerir. İç kısmında ise hücreler daha çok küre şeklindedir ve eklem kondrositlerine benzer görünürler (26). NP, agrekan içeren bir jele gömülmüş kollajen tip II ve elastin liflerinden oluşur. NP'deki agrekan moleküllerinin sabit yük yoğunluğu, NP'nin oldukça hidratlı doğasına katkıda bulunan, IVD yüksekliğinin korunmasına yardımcı olan ve yükü uç plak boyunca dağıtan yüksek ozmotik basınçlar üretir. Omurga cisminde dış kısımlarında yer alan Sharpey lifleri ile yapışır. Omurga ile bağlantıyı sağlayan kıkırdak son plaktır. Omurlar arası diskler vücuttaki en büyük avasküler yapılardır ve bu nedenle disk içindeki hücreler, birincil besin kaynakları olarak, omur gövdesi içindeki damarlar ve kemik iliği kanalları yolu ile beslenir. Omur gövdesine kan temini, aortadan dallanan segmental arter çiftlerinden kaynaklanır (29).

İntervertebral Diskin Dejenerasyonu

Disk dejenerasyonunda etkili olan birçok faktör bulunmaktadır. Aynı zamanda yaşlanmanın doğal bir parçasıdır. Disk dejenerasyonunda etki eden faktörler ve zamana bağlı olarak oluşan değişiklikler progresif şekilde ilerleyicidir (25). Nöronal doku basısına bağlı oluşan ağrılar yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir. Dejeneratif süreçler doku, hücresel ve moleküler düzeyde meydana gelir. Diskin morfolojisi ve fizyolojisinde büyük değişikliklere yol açar ve sonuçta diskin kompresif yükleri taşıma kapasitesinin azalmasına neden olur. Disk dejenerasyonunun fizyopatolojik mekanizmaları konusunda henüz tam bir fikir birliği oluşmamıştır. Bununla birlikte genetik yatkınlık, yaş, yaşam tarzı (obezite, sigara içme, depresif belirtiler) ve fizyolojik olmayan mekanik yüklenme gibi çeşitli faktörlerin ilerlemesine katkıda bulunduğu yaygın olarak kabul edilmektedir (6). İntervertebral diskteki birkaç patolojik değişiklik disk dejenerasyonu

ile bağlantılıdır. Ekstrasellüler matriks (ECM) yapısının bozulması, inflamasyon ve hücre kaybı en yaygın olanlardır. Ekstrasellüler matriksin bozulması sonucunda proteoglikan yıkımı ile birleşen düzensizlik, dokunun su bağlama kapasitesinin azalmasına ve son olarak da yapısal olarak çökmesine yol açar (24). Ekstrasellüler matriksin anabolizmasında ve katabolizmasında nükleopulpositler ve notokordal adlı NP hücreleri dokunun bileşimsel bütünlüğünü koruyarak merkezi bir rol oynar. Hem nükleopulpositlerin hem de notokordal hücrelerin varlığı, ECM homeostazı için gerekli gibi görünmektedir ve yaşa bağlı notokordal hücre kaybı, ECM bozulmasına bağlı bir dengesizliğe yol açar. IVD dejenerasyonunun patolojik olayında, NP hücrelerinin gen ekspresyonu ve protein salgılanmasındaki değişiklikler nedeniyle ECM metabolizması da bozulur (9). Nükleer kondrositler tip I kollajen üretir. Dejeneratif süreçte su çeken proteoglikanlar ve tip II kollajen miktarı azalır. Bu nedenle, nükleus pulposustaki hücre popülasyonunun ağırlıklı olarak notokordal hücrelerden kondrosit benzeri hücrelere geçişi, proteoglikan sentezinde bir azalmaya yol açar ve bu nedenle, nükleus pulposusun yapısını ve bileşimini koruma potansiyelini etkiler (19).

ECM Anabolizma/Katabolizma Dengesizliği

ECM, IVD için mekanik destek sağlar. Avasküler ve anöral yapısını koruması için gereklidir. ECM'nin birincil bileşeni olan proteoglikanlar suyu tutarak ozmotik basınca katkıda bulunur. Dejenerasyonun erken aşamasında proteoglikan içeriği giderek azalır. Bu durum erken dejenerasyonun bir işaretidir. Tip I kollajen IVD'leri fibrotik hale getirirken, tip II kollajen IVD'leri elastik hale getirir. Diskteki kollajen oranları matriksin dejenerasyonu ile değişir. Mutlak kollajen miktarı çok az değişir, ancak kollajenin tipi ve dağılımı değişebilir. Dejenerasyon arttıkça kollajen tip II/tip I oranı azalır ve fibronektin içeriği artar. Sonuç olarak, disk daha fibrotik ve daha az elastik hale gelir (23,28).

İntervertebral Diskin Dejenerasyonunda Enflamasyon Süreci

IVD dejenerasyonu (IVDD) tümör nekroz faktörü- α (TNF α) ve interlökin-1 β (IL 1 β) gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından şiddetlenen inflamatuvar yanıtların sonucu meydana gelen majör olaylar olarak bilinir. Yaşlanan hücreler, proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve dokuya zarar veren proteazların salgılanmasını artıran yaşlanmayla ilişkili bir salgı fenotipi (SASP) salgılar.

Dejenere diskte artan miktarda yaşlanmış hücre bulunur. Ayrıca apoptoz ve otofaji, iki programlı hücre ölümü paterni ile bilinir ve IVD dejenerasyonunda önemli roller oynar. IVDD genellikle ECM'de yüksek katabolizma ve daha az anabolizma ile ilişkilidir. IVDD'nin ana nedenlerinden biri, azalan oksijen kaynağı ve düşük pH varlığında ilerleyen disklerdeki beslenme seviyelerindeki değişiktir. Bu durum ECM'sine zarar veren koşullar oluşturur. Dahası yaşlanmayla birlikte disk ECM'sindeki bir değişiklik, diskin NP'sindeki agrekan seviyesini düşürür ve matriksin fonksiyonel değişiklikleri ile birlikte hidrasyon seviyesinde bir azalma da meydana gelir. Sonuç olarak dehidrate kalmış NP'ler bitişik omurlardaki kuvvetleri uygun şekilde dengeleyemezler. Böylece kuvvetler nihayetinde AF bölgesinde dağılır. Bu da mekanik ve kademeli yapısal yıkıma yol açar. NP bölgesinin yırtılmasına ve herniasyonuna neden olur (16,18). Enflamasyon, enfeksiyon ve doku yaralanması gibi zararlı uyaranlar ve koşullar tarafından tetiklenen adaptatif bir yanıtıdır. Nedeni ne olursa olsun, enflamasyon muhtemelen homeostazi yeniden sağlamak için gelişmiştir. Akut inflammatuar yanıt patojeni yok edemezse, inflammatuar süreç devam eder ve yeni özellikler kazanır. IVD, dejenerasyon nedeniyle neovaskülarizasyon oluşumuna kadar avasküler bir dokudur. Anabolizma/katabolizma dengesiz hale geldiğinde, bozunma ürünleri enflamasyonu tetikler. IL-1 β , IL-6, IL-8, siklooksijenaz-2, MMP-1 ve MMP-13 enflamatuar ve katabolik genlerin mRNA ekspresyon seviyelerini artırır (22). Neovaskülarizasyon meydana geldikten sonra, bağışıklık hücreleri mikroçevreye yanıt vermek için NP'ye göç eder. NP embriyolojik olarak, NP'yi avasküler ve immün ayrıcalıklı bir doku yapan kapalı bir yapı içinde gelişir. Enflamatuar faktörler, IVD homeostazına ve dejenerasyonuna aracılık etmede önemli roller oynar. TNF α , IL-1 β ve IL-1a sağlıklı IVD hücreleri ve bağışıklık hücreleri tarafından ekspresyon edilir. TNF α , enflamatuar yanıtı uyaran, sinir ödemi ve nöropatik ağrıyı indükleyen ve sitotoksik etkisi yoluyla hücrel apoptozu destekleyen bir sitokindir. IL-1 β , NP hücreleri tarafından moleküler düzeyde katabolik bir tepkiye neden olur. Birlikte nükleopulpositler tarafından matriks metalloproteinazların (MMP) ve ADAMTS'nin (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs) üretimini uyarırlar ve TIMP'lerin ekspresyonunu baskılayarak tip II kollajen sentezinin azalmasına neden olurlar. Proinflammatuar faktörler de ağrı ile ilişkilidir. Antiinflammatuar aktivite aynı zamanda IVD mikroortamının bir parçasıdır. IL-4 ve IL-10, aktive edilmiş makrofajlar

ve monositler tarafından üretilen anti-inflamatuar faktörlerdir (8,27).

İntervertebral Diskin Dejenerasyonu ve Diskojenik Ağrı

ECM bütünlüğü ve dayanıklılığı; matriks komponentlerinin sentezi, gerektiğinde proteinazlar tarafından parçalanarak ortadan kaldırılmaları ve dokudan uzaklaştırılmaları arasındaki dengeye bağlıdır. Yapım ve yıkım aktiviteleri arasındaki denge bozulduğunda matriksin biyomekanik özellikleri değişir ve diskin yüklere karşı direnci bozularak disk dejenerasyonu ortaya çıkar (1). Diskojenik ağrı, IVD'deki dejeneratif değişikliklerin neden olduğu ve disk dejenerasyonunun erken aşamalarında sonuçlanan ağrı anlamına gelir. Çok sayıda çalışma bel ağrısı ile IVDD'nin yakından bağlantılı olduğunu doğrulamıştır. Dejenerasyonun daha da fazla ilerlemesi instabiliteye, disk yüksekliği kaybına, foraminal ve santal stenoza, faset eklem artrozuna yol açar (17).

IVD ve Rejenerasyon

Minor travmatik şartlarda diskin rejenerasyonu iki aşamalıdır. Birincisi pasif komponent aşaması olup kendi kendine iyileşme söz konusudur. Disk içerisinde küçük bir defektin skar ve fibröz doku formasyonu ile tamir olayı şeklindedir. Bu aşamada disk yüksekliğinde azalma minimaldir. İkinci olarak etkili olan aktif komponent aşamasıdır. Kartilaginöz dokuda proteoglikanların agregasyon göstermesi muhtemelen iyileşme belirtileridir. Disk içerisinde kollagenaz, jelatinaz ve elastaz enzimleri bulunur. Bu enzimler ekstrasellüler makromoleküler matriksi azaltırlar. Enzim aktivitesi devamı sonucunda nekroz bölgeleri gelişir. Yaşın ilerlemesiyle tamir kabiliyetinde azalma olur. Bunun muhtemel sebebi ise NP ve AF strüktürel ve biyokimyasal değişikliklerin meydana gelmesidir. AF ve NP arasında fiziksel, kimyasal ve hormonal etkilere duyarlı ve remodelizasyon fonksiyonu olan transisyonel zon bulunur. Ayrıca yüksek sellüler aktivite gösteren böyle bir bölge dekompozisyon ve rejenerasyon olaylarından sorumludur. Günümüzde disk dejenerasyonu ile ilgili tedavi yöntemleri ağrı kontrolü sağlamak ve yaşam kalitesini artırmak üzerine odaklanmıştır. Bu amaçla konservatif, algolojik blokaj uygulamaları ve cerrahi tedavi yöntemleri uygulanmaktadır (3,13).

Konservatif Tedavi

İntervertebral disk dejenerasyonu kaçınılmazdır. Hastaların %60-90'unda herhangi bir semptom oluş-

madığı veya oluşan hafif semptomlar günlük yaşamı etkilemediği sürece cerrahi dışı tedavi edilebilmektedir. Egzersiz, traksiyon, akupunktur, masaj, fizik tedavi ve spinal manipülasyon gibi farmakolojik olmayan tedaviler günlük yaşamda uygulanmaktadır. IVDD'li hastaların %70'inden fazlasında medikal tedavi kullanılmaktadır. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ağrının giderilmesi ve işlevin iyileştirilmesi için en çok uygulanan ilaçlardır. Kortikosteroidler, opioid ağrı kesiciler, kas gevşeticiler, benzodiazepinler ve antidepresanlar kullanılmaktadır (7,10).

Girişimsel Tedavi

IVD'nin girişimsel tedavisinde radyofrekans veya çeşitli kimyasalların enjeksiyonu ile nöropatik ağrı tedavi edilebilir. Bu yöntemler arasında disk içi elektrotermal terapi, radyofrekans ve ozon gibi intradiskal enjeksiyonlar yer alır. Genel olarak bu tekniklerin ortak amacı, spinal kanaldaki basıncı azaltmak, böylece sinir kökü basısını serbest bırakmak ve hastaların klinik semptomlarını azaltmaktır (11,14).

Cerrahi Tedavi

IVDD hastalarında basıya bağlı nörolojik problemler varsa dekompresyon cerrahileri uygulanmaktadır. Dejenereasyon sonucu ortaya çıkabilecek instabilite durumlarında fonksiyonel bir omurga ünitesinde hareketi ortadan kaldırmak için füzyon cerrahisi yapılır. Eğer dekompresyon sonrası hareketi korumak amaçlanırsa dinamik sistemler kullanılacak şekilde hareket korumaya yönelik cerrahi yapılabilir. Cerrahi yaklaşımın seçimi anterior, posterior ve posterolateral yaklaşımı içerir. Hem minimal invaziv cerrahi hem de açık cerrahi mevcuttur (30).

Biyoterapi

Mezenkimal kök hücreler; kemik iliği mezenkimal kök hücreler, kıkırdak mezenkimal kök hücreler, kas mezenkimal kök hücreler ve adipoz dahil olmak üzere çeşitli dokulara farklılaşma yeteneğine sahip pluripotent yetişkin kök hücrelerdir. Son yıllarda IVD ile ilgili çalışmalar literatürde geniş bir yer tutmakla beraber bu alanda ilerlemeler kaydedilmiştir (15,20).

Hücre tedavisinin prensibi laboratuvar ortamında beslenen de novo hücrelerin hücre nakli yoluyla hastalıklı bölgeye verilmesidir (24). Bu hücreler endemik hücreleri hedef dejenere diski gençleştirmek için uygun son ürün-

ler üretmeye teşvik eden parakrin sinyallemesine aracılık eder veya de novo hücreler doğrudan ECM üretimine ve homeostazına katılır (4).

Rejeneratif tedavinin amaçları, dejenere olmuş intervertebral disk matrisinin iki yaklaşımla restorasyonunu içerir. Birincisi normalde matriks kaybına neden olan sitokin inhibitörleri gibi davranan ajanların kullanılmasıdır. İkincisi ise intervertebral disk hücreleri ECM sentezini teşvik edebilen ve geliştirebilen büyüme faktörlerinin kullanılmasıdır (2).

Sonuç olarak IVD sonrası oluşan klinik sorunları çözümdede konservatif ve cerrahi tedaviler hâlâ önemli yer tutmaktadır. Ancak dirençli vakalarda yeni çözümler gerekmektedir. Büyüme faktörü enjeksiyonu, hücre bazlı terapi ve gen terapisi dahil olmak üzere biyolojik yaklaşımlara artan bir ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Adams MA, Roughley PJ: What is intervertebral disc degeneration, and what causes it? *Spine* 31:2151-2161, 2006
2. Atesok K, Fu FH, Sekiya I, Stolzing A, Ochi M, Rodeo SA: Stem cells in degenerative orthopaedic pathologies: Effects of aging on therapeutic potential. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 25:626-636, 2017
3. Bowles RD, Setton LA: Biomaterials for intervertebral disc regeneration and repair. *Biomaterials* 129:54-67, 2017
4. Chakravarthy K, Chen Y, He C, Christo PJ: Stem cell therapy for chronic pain management: Review of uses, advances, and adverse effects. *Pain Physician* 20:293-305, 2017
5. Chan WC, Sze KL, Samartzis D, Leung VY, Chan D: Structure and biology of the intervertebral disk in health and disease. *Orthop Clin North Am* 42(4):447-464, 2011
6. Clouet J, Vinatier C, Merceron C, Pot-Vaucel M, Hamel O, Weiss P, Grimandi G, Guicheux J: The intervertebral disc: From pathophysiology to tissue engineering. *Jt Bone Spine* 76:614-618, 2009
7. Conger A, Smuck M, Truumees E, Lotz JC, DePalma MJ, McCormick ZL: Vertebrogenic pain: A paradigm shift in diagnosis and treatment of axial low back pain. *Pain Med* 23:S63-S71, 2022
8. Cunha C, Silva AJ, Pereira P, Vaz R, Gonçalves RM, Barbosa MA: The inflammatory response in the regression of lumbar disc herniation. *Arthritis Res Ther* 20(1):251, 2018

9. Dowdell J, Erwin M, Choma T, Vaccaro A, Iatridis J, Cho SK: Intervertebral disk degeneration and repair. *Neurosurgery* 80:S46–S54, 2017
10. Enthoven WT, Roelofs PD, Deyo RA, van Tulder MW, Koes BW: Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD012087, 2016
11. Ezeldin M, Leonardi M, Princiotta C: Percutaneous ozone nucleolysis for lumbar disc herniation. *Neuroradiology* 60:1231-1241, 2018
12. Hsieh AH, Twomey JD: Cellular mechanobiology of the intervertebral disc: New directions and approaches. *J Biomech* 43(1):137-145, 2010
13. Kang L, Yang C, Song Y, Zhao K, Liu W, Hua W: MicroRNA-494 promotes apoptosis and extracellular matrix degradation in degenerative human nucleus pulposus cells. *Oncotarget* 8:27868-27881, 2017
14. Kapural L, Vrooman B, Sarwar S, et al: A randomized, placebo-controlled trial of transdiscal radiofrequency, biacuplasty for treatment of discogenic lower back pain. *Pain Med* 14:362-373, 2013
15. Li H, Ghazanfari R, Zacharaki D, Lim HC, Scheduling S: Isolation and characterization of primary bone marrow mesenchymal stromal cells. *Ann N Y Acad Sci* 1370:109-118, 2016
16. Li Z, Yang H, Hai Y, Cheng Y: Regulatory effect of inflammatory mediators in intervertebral disc degeneration. *Mediators Inflamm* 2023:6210885, 2023
17. Mohd Isa IL, Teoh SL, Mohd Nor NH, Mokhtar SA: Discogenic low back pain: Anatomy, pathophysiology and treatments of intervertebral disc degeneration. *Int J Mol Sci* 24(1):208, 2022
18. Molinos M, Almeida CR, Caldeira J, Cunha C, Gonçalves RM, Barbosa MA: Inflammation in intervertebral disc degeneration and regeneration. *J R Soc Interface* 12(104):20141191, 2015
19. Newell N, Carpanen D, Evans JH, Percy MJ, Masouros SD: Mechanical function of the nucleus pulposus of the intervertebral disc under high rates of loading. *Spine (Phila Pa 1976)* 44:1035-1041, 2019
20. Pavyde E, Maciulaitis R, Mauricas M, Sudzius G, Didziokiene EI, Laurinavicius A, Sutkeviciene N, Stankevicius E, Maciulaitis J, Usas A: Skeletal muscle-derived stem/progenitor cells: A potential strategy for the treatment of acute kidney injury. *Stem Cells Int* 2016:9618480, 2016
21. Raj PP: Intervertebral disc: Anatomy-physiology-pathophysiology-treatment. *Pain Pract* 8(1):18-44, 2008
22. Risbud MV, Kletsas D, Iatridis JC, Hoyland JA, Le Maitre CL, Sowa GA, Kang JD: Molecular mechanisms of biological aging in intervertebral discs. *J Orthop Res* 8:1289-1306, 2016
23. Roberts S, Caterson B, Menage J, Evans EH, Jaffray DC, Eisenstein SM: Matrix metalloproteinases and aggrecanase: Their role in disorders of the human intervertebral disc. *Spine* 25:3005-3013, 2000
24. Sakai D, Schol J: Cell therapy for intervertebral disc repair: Clinical perspective. *J Orthop Transl* 9:8-18, 2017
25. Vergroesen PP, Kingma I, Emanuel KS, Hoogendoorn RJ, Welting TJ, van Royen BJ, van Dieën JH, Smit TH: Mechanics and biology in intervertebral disc degeneration: A vicious circle. *Osteoarthritis Cartilage* 23(7):1057-1070, 2015
26. Westrick E, Sowa G, Kang J: Intervertebral disc aging, degeneration, and associated potential molecular mechanisms. *J Head Neck Spine Surg* 1(4):555569, 2017
27. Yang H, Cao C, Wu C, Yuan C, Gu Q, Shi Q, Zou J: TGF- β 1 suppresses inflammation in cell therapy for intervertebral disc degeneration. *Sci Rep* 5:13254, 2015
28. Zhang JF, Wang GL, Zhou ZJ, Fang XQ, Chen S, Fan SW: Expression of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases, and interleukins in vertebral cartilage endplate. *Orthop Surg* 10:306-311, 2018
29. Zhu D, Gu G, Wu W, et al: Micro-structure and mechanical properties of annulus fibrosus of the L4-5 and L5-S1 intervertebral discs. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 23(Suppl 1):S74-82, 2008
30. Zigler J, Gornet MF, Ferko N, Cameron C, Schranck FW, Patel L: Comparison of lumbar total disc replacement with surgical spinal fusion for the treatment of single-level degenerative disc disease: A meta-analysis of 5-year outcomes from randomized controlled trials. *Glob Spine J* 8:413-423, 2018