

Filiz Yıldız Aydın¹ , Ülkün Ünlü Ünsal² ¹Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul²Manisa Şehir Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Manisa

✉ ulkununlu@hotmail.com

Derleme / Review

Geliş tarihi : 04.07.2023

Kabul tarihi : 08.08.2023

Dejenere İntervertebral Disk Dokusunda Fiziksel Tedavi ve Rehabilitasyon ve Alternatif Tıp Uygulamaları Rejeneratif Süreçte Rol Oynar mı?

Do Physical Therapy and Rehabilitation and Alternative Medicine Applications Play a Role in the Regenerative Process in Degenerated Intervertebral Disc Tissue?

ÖZ

Rejeneratif tedavi, son yıllarda gelişmekte olan bir modern tıp alanıdır. Bu tedavi yöntemleri; dokulardaki mevcut kök hücrelerinin aktive edilmesi ya da başka kaynaklardan elde edilen kök hücrelerin hasarlı bölgeye yerleştirilmesi şeklinde uygulanmaktadır. Rejeneratif tedavi amacıyla genellikle kök hücreler kullanılmaktadır. Kök hücreler kemik iliği, kordon kanı, Wharton jeli, yağ dokusu, diş pulpası, deri gibi çeşitli yetişkin kök hücrelerden elde edilmektedir. Rejeneratif tıp alanı kök hücrelerin başlıca farklılaşma özelliğinden yararlanmaya odaklanmıştır. İntervertebral diskin santralinde jelatinimsi nükleus pulpozus, periferde fibrokartilaj yapısında anulus fibrozus, superior ve inferior yüzeyinde kırıkardak yapıda end plateler mevcuttur. Disk dejenerasyonu başlangıç, orta ve şiddetli olmak üzere 3 aşamaya ayrılmıştır. İntervertebral disk dejenerasyonu karmaşık bir süreç olup etiyolojisi çok iyi aydınlatılamamıştır. Son yıllarda disk iyileşmesiyle ilgili hücresel, biyomoleküler ve genetik çalışmalar popülerlik kazanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Dejeneratif disk hastalığı, Mezenkimal kök hücre, Rejeneratif tedavi

ABSTRACT

Regenerative therapy is an developing field of modern medicine in recent years. These treatment methods are; It is applied by activating the existing stem cells in the tissues or placing the stem cells obtained from other sources into the damaged area. Stem cells are generally used for regenerative therapy. Stem cells are obtained from various adult stem cells such as bone marrow, cord blood, Wharton gel, adipose tissue, dental pulp, skin. The field of regenerative medicine is focused on utilizing the primary differentiation property of stem cells. There are gelatinous nucleus pulposus in the center of the intervertebral disc, annulus fibrosus in the fibrocartilage structure in the periphery, and end plates in the cartilage structure on the superior and inferior surface. Disc degeneration is divided into 3 stages: beginning, moderate and severe. Intervertebral disc degeneration is a complex process and its etiology is not well understood. Cellular, biomolecular and genetic studies on disc healing have gained popularity in recent years.

Keywords: Degenerative disc disease, Mesenchymal stem cell, Regenerative therapy

GİRİŞ

Rejeneratif tedavi, son yıllarda gelişen modern tıp alanıdır. Rejeneratif tedavi yöntemlerinde amaç; çeşitli etiyolojik nedenlerle ortaya çıkan doku ve organ fonksiyon kayıplarını azaltmak, doku ve organların işlevselliğini fonksiyonel olarak yeniden kazandırmaktır. Bu tedavi yöntemleri; dokulardaki mevcut kök hücrelerinin aktive edilmesi ya da başka kaynaklardan elde edilen kök hücrelerin hasarlı bölgeye yerleştirilmesi şeklinde uygulanmaktadır. Farklı yöntemlerle elde edilen allojenik ya da otolog hücreler, çeşitli biyomalzemeler ile birlikte transfer edilir (1).

Rejeneratif tedavi amacıyla sıklıkla kök hücreler kullanılmaktadır. Kök hücreler kemik iliği, kordon kanı, Wharton jeli, yağ dokusu, diş pulpası, deri gibi çeşitli yetişkin kök hücrelerden elde edilmektedir (6). Kök hücreleri; kendini yenileme özelliğine sahip, vücut içinde veya laboratuvar ortamında uygun şartlar sağlandığında birçok farklı hücre tipine dönüşebilen farklılaşmamış hücrelerdir. Kök hücreleri diğer hücrelerden ayıran iki temel özellik bulunmaktadır. 1-Bölünme, proliferasyon ve rejenerasyon: Tekli hücrelerden elden edilen embriyonik kök hücrelerinin 300-400 döngü boyunca çoğalabildikleri gösterilmiştir. Sonuçta meydana gelen hücrelerin özelleşmediği ve bu nedenle de bu hücrelerin uzun dönemde kendilerini yenileyebilme yeteneğine sahip olduğu bildirilmiştir. 2-Farklılaşabilme; insan ve memeli hayvanlardaki kök hücreleri birden fazla hücre tipine farklılaşabilirler. Özellikle dokularda normalde dinlenme hâlinde bulunan kök hücreler, doku hasarı olduğunda asimetric bölünme hızlanarak farklılaşmaya gitmektedir. Rejeneratif tıp alanı, kök hücrelerin başlıca farklılaşma özelliğinden yararlanmaya odaklanmıştır. Farklılaşma sürecinde sinyal yolları, hücre siklus düzenleyicileri, mikroRNA'lar ve transkripsiyon faktörleri gibi hücre içi mekanizmaların rol oynadığı bilinmektedir (18). Kök hücreler, embriyonik ve embriyonik olmayan olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Embriyonik kök hücre; yumurta ve spermin birleşmesi ardından oluşan zigot, 5-7 günlük süreçte art arda bölünme ile oluşan 8 hücreli yapı totipotent özellikte olup tüm organ ve dokuların oluşumunu sağlar. Potansiyeli çok olmasına rağmen embriyonik kök hücrelerin kullanımı ile ilgili hem ulusal hem de uluslararası etik, politik, ekonomik ve dini tartışmalar sonucu kısıtlamalar oluşmuştur (25). Bu kısıtlamaların ardından rejeneratif tıp için erişkin kök hücreler önem kazanmıştır. Embriyonik kök hücreler totipotent özellikteyken, eriş-

kin kök hücreler genellikle multipotent özelliktedirler. Mezenkimal kök hücreler, doku mühendisliği ve rejeneratif tıpta potansiyel uygulamalara sahiptir. Pek çok farklı kök hücre tipinin varlığına rağmen, son yıllarda umbilikal kord kaynaklı mezenkimal hücreler büyük ilgi görmüştür. Göbek kordonu ve içeriği, epiblasttan çıktığı için doğası gereği embriyoniktir. Göbek kordonunun çeşitli bölgelerinden izole edilen mezenkimal kök hücreler, Uluslararası Hücre Tedavi Derneği'nin durum belgesinde belirtildiği gibi, öngörülen minimum plastik yapışma, immünolojik profil ve farklılaşma kriterlerini karşılar. Wharton jölesinden mezenkimal kök hücrelerin verimi, göbek kordonundaki diğer bölgelere kıyasla yüksektir. Wharton jölesi mezenkimal kök hücreleri; diğer mezenkimal kök hücrelerin çoğuna kıyasla genç bir hücre tipidir, embriyonik kök hücrelerin aksine etik kaygıları yoktur, kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinin aksine ağrısız bir şekilde toplanabilir, birkaç embriyonik özelliği paylaşır, yüksek hücre proliferasyonu ve geniş farklılaşma potansiyeline sahiptir, hipoinmünojeniktir ve tümör oluşuma neden olmazlar (28).

Adipoz dokudan elde edilen mezenkimal kök hücreler, insan yağ dokusundan genellikle liposuction metoduyla izole edilmektedir. Pek çok özelliğiyle kemik iliğinde bulunan mezenkimal kök hücrelere benzerler (13). Kemik iliğinden elde edilen kök hücrelere göre izolasyonları daha kolaydır. Laboratuvar ortamında insan adipoz kök hücrelerinin; kemik, kırıkta, yağ ve kas hücrelerine farklılaşabildiği gösterilmiştir. Ototograft adipoz kök hücre tedavisi özellikle dejeneratif intervertebral disk hastalığı tedavisinde giderek artan şekilde kullanılmaktadır (2).

İntervertebral diskin santralinde, jelatinimsi nükleus pulposus, periferde fibrokartilaj yapısında anulus fibrozus, superior ve inferior yüzeyinde kırıkta yapıda end plate'ler mevcuttur. Anulus fibrozus tip 1 ve tip 2 kollajenden oluşur. Anulus fibrozus dıştan içe doğru artan kalınlıkta konsantrik lamellerden oluşur. Ayrıca bu lamellerin arasında bulunan elastin de deforme edici güçlere karşı kuvvet uygular. Nükleus pulposusun ana bileşenleri proteoglikan, kollajen ve sudur. Yaklaşık %35-65'i proteoglikandır ve bu oran suyun dokuya bağlanması için önemlidir. Nükleus pulposus, kompresif güçlere artmış hidrostatik basınç gösterir ve çevresindeki anulus fibrozusta basınç oluşturur. End plate'ler diski alttan ve üstten vertebra gövdesine bağlayan kırıkta yapıdır. Yüzde 60'ı sudan oluşurken tip 2 kollajen ve proteoglikanları da yapısında barındırır (23).

Disk dejenerasyonu; başlangıç, orta ve şiddetli olmak üzere 3 aşamaya ayrılmıştır. Başlangıç aşamasında, nükleus pulpozus ekstrasellüler matriksinde tip 2 kollajen, proteoglikan ve su içeriği azalır. Yaşlanma sırasında hücrel apoptozda artış, hücrelerde düşük selülariteye ve fenotipik değişikliklere neden olabilir; bunların tümü, hücrenin ekstrasellüler matriks içeriğini sentezleme yeteneğinin kaybına ve homeostazının düzensizliğine neden olur (24). Matriks metalloproteinazlar ve agrekanazlar dahil olmak üzere ekstrasellüler matriksin bozulmasına aracılık eden enzimler de dejenerasyon ve yaşlanma sırasında artar. Dejenerasyon ilerledikçe anulus fibrozusun lamelleri düzensiz hale gelir, nükleus pulpozus ve iç anulus fibrozusta ağırlıklı olarak tip 1 kollajen fibrilleri üretir. Orta düzeyde dejenerasyonda, anulus fibrozus, nükleus pulpozus hücreleri ve makrofajlar, nötrofiller, T hücreleri gibi disklerdeki bağışıklık hücreleri; IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-2, IL-8, IL-10, IL4, TNF- α , IFN- α dahil olmak üzere enflamatuvar sitokinler ve C-C kemokin ligandı 20, C-C kemokin reseptörü 6 gibi çeşitli kemokinleri yüksek düzeyde üretir. Şiddetli aşamada, diskte yapısal değişiklikler sonucu disk biyomekanik işlevini kaybeder. Anulus fibrozusta fissürler oluşmaya başlar ve nükleus pulpozusun dışarı herniasyonuna yol açar. Diskte sinir büyümesine ve vaskülarizasyona izin vererek diskojenik ağrıya neden olur (32).

İntervertebral disk dejenerasyonu karmaşık bir süreç olup etiyojisi çok iyi aydınlatılamamıştır. Etiyojide; genetik, yaşlanma, mekanik travma, yaşam tarzı faktörleri ve bazı metabolik bozukluklar suçlanmıştır. İntervertebral disk dejenerasyonu yaş ile birlikte artan bir süreç olup toplumda görülme sıklığı %30'a çıkabilmektedir. Disk dejenerasyonuna bağlı bel ağrısı yaşlılarda engelliliğin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır. Dejenerasyona bağlı bel ağrısında konservatif ve cerrahi tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Günümüzde uygulanan tedaviler semptomlara yönelik olup dejenere diskin anormal sitokin açısından zengin proinflamatuvar ortamını ve disk içindeki fonksiyonel dokuların doğal kaybını düzeltmez (31).

Son yıllarda disk iyileşmesiyle ilgili hücrel, biyomoleküler ve genetik çalışmalar popülarite kazanmıştır. Özellikle anulus fibrozus için onarım mekanizmaları olarak implant ve türevleri denenmiş olsa da nükleus pulpozus için daha çok rejenerasyon tedaviler üzerine yoğunlaşmıştır. Özellikle mezenkimal kök hücreler çalışmalarda önemli yer tutmaktadır(22).

Biyolojik tedaviler; anormal sitokin üretimini inhibe etmeyi veya matriks anabolizmasını uyarmayı amaçlar. Rejeneratif tedavi; büyüme faktörü temelli tedavi, gen tedavisi, hücre bazlı tedaviler, kök hücre tedavisi ve biyomalzemelerden oluşmaktadır (34).

Büyüme faktörü temelli tedavide, özellikle TGF- β ailesi üzerinde yoğunlaşmıştır (9). Trombositten zengin plazma çeşitli büyüme faktörleri içerir; hücre proliferasyonunu ve matriks üretimini indüklediği gösterilmiştir. Anabolik büyüme faktörlerinin (TGF- β , IGF-1, OP-1, GDF5 ve GDF6 dahil) in vivo matriks sentezinin artırdığı saptanmıştır. Disk içi mezenkimal kök hücre enjeksiyonunun etkinliği, trombositten zengin plazma gibi büyüme faktörleri bileşenlerinin eklenmesi ile artırılabilir (5). Yapılan çalışmaların çoğu, küçük hasta grupları üzerinde prospektif veya ön pilot çalışmalardır (4,38,39). IL-1 reseptörü antagonistlerinin nükleus pulpozus hücreleri tarafından hem sitokin hem de proteolitik enzim üretimini azalttığı saptanmıştır (16). Diğer çalışmalarda anti-TNF tedavileri kullanılarak benzer etkiler gösterilmiştir (35). Büyüme faktörü temelli tedavilerin dezavantajı, enjeksiyon tekrarı gerektirecek kadar kısa yarı ömürlü olmalarıdır (15). Özellikle şiddetli dejenerasyonda yaşayan hücrelerdeki azalma biyolojik tedavinin etkinliğini de sınırlar. Bu nedenle hücre tabanlı doku mühendisliği/rejeneratif terapiler, bu alandaki mevcut araştırmaların birincil odak noktası hâline gelmiştir.

Gen terapisi, disk hücrelerinin gen ekspresyonunu değiştirerek, anabolik faktörlerin ve gen düzenleyicilerin sürekli üretimiyle sonuçlanabilir. TGF- β , BMP-2, BMP-7 veya IGF-1 gibi anabolik faktörlerin; SOX-9 ve LMP-1 gibi gen düzenleyicilerin, proteoglikan disk içeriğini artırarak disk hücrelerinin metabolik aktivitesini modüle ettiği gösterilmiştir (26). Bu gen terapisi yaklaşımlarının preklirik değerlendirilmesinde birçok yan etki tanımlanmıştır. Bu nedenle, klinik uygulamalarından önce daha güvenli transfeksiyon ve transdüksiyon sistemleri denenmelidir (5,36,37).

Gen tedavileri disk rejenerasyonunda umut vaat etse de insan deneklere uygulanmasının bazı sakıncaları vardır. Gen tedavisi yalnızca in vitro veya in vivo hayvan çalışmalarında araştırılmıştır ve preklirik çalışmalardan klinik uygulamaya geçişi zordur. Klinik çalışmalarda histolojik ve biyomekanik analizler nadiren yapılır. Gen tedavisi için genellikle bir viral vektör gerekir, bu nedenle bulaşıcılık ve immünojenik riskler taşır.

Hücre bazlı tedaviler; diskin yeniden reorganizasyonu, implante edilmiş hücreler ve doğal hücreler üzerinden matriks sentezine pozitif etkiler sağlayarak fonksiyonel dokuyu eski hâline getirmeyi amaçlar. Ototog nükleus pulpozus hücrelerinin yeniden implantasyonu yaklaşımını kullanan randomize bir insan klinik çalışmasında, tek başına diskektomiye kıyasla ağrı skorunda klinik olarak anlamlı bir azalma, hidrasyon ve disk yüksekliğinde artış sağladığı gösterilmiştir (21). Nükleus pulpozus nispeten hiposellüler olduğundan, reimplantasyon için yeterli hücrelerin toplanamaması komplikasyonlara neden olabilir. Dejenere disklerden elde edilen nükleus pulpozus hücreleri erken yaşlanma ve katabolik bir fenotip gösterir; bu durum normal hücre fonksiyonunun gerekli olduğu transplantasyon için uygun değildir (17).

Kemik iliği ve adipoz doku kaynaklı mezenkimal kök hücreler nükleus pulpozus benzeri bir fenotipe farklılaşma yeteneğinin fazla olması sebebiyle rejenerasyon için ideal bir hücre kaynağı olarak önerilmiştir. İn vivo çalışmalarda implante mezenkimal kök hücrelerin; matriks üretimi (özellikle glukozaminoglikan sentezi), disk yüksekliği ve hidrasyonu artırma yeteneğini göstermiştir (20). Beş ayrı çalışmada allojenik kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin 12 ile 36 aya kadar varan ağrı kesici etkisi ve diskte hidrasyon artışını sağladığı gözlemlenmiştir. Bu çalışmalarda ilginç bir şekilde disk yüksekliği restore edilmezken, hastanın yaşam kalitesi ve mobilitesinde, altı yıla kadar olan bir iyileşme gözlemlenmiştir (33). Son yıllarda umbilikal kord kaynaklı ve Wharton jeli kaynaklı mezenkimal hücrelerin disk rejenerasyonu için potansiyeli, hem in vitro hem de in vivo farklılaşma kapasitesi göstermiştir (3,29). İnsanlara implante edildiğinde de ağrı skorlarında azalma saptanmıştır. Bu bulgular, disk rejenerasyonunda mezenkimal kök hücrelerin uygulama potansiyelini gösterse de ele alınması gereken çok sayıda soru vardır (10). En dikkate değer sorular şunlardır: İmplantasyondan sonra mezenkimal hücreler yaşamaya devam ediyor mu? Diskojenik hücrelere farklılaşıyorlar mı? Mikroçevresel nişin hayatta kalmaları ve işlevleri üzerindeki etkisi nedir? Mezenkimal kök hücreler doku rejenerasyonundan doğrudan sorumlu mu? Yoksa diğer sistemlerde gösterildiği gibi yerleşik hücre fonksiyonunu etkileyen biyoaktif faktörler mi üretiyorlar? (29). Son çalışmalar mezenkimal kök hücrelerin doğal nükleus pulpozus hücrelerinde daha sağlıklı, dejenere olmayan bir fenotip üretmek için; anabolik faktörlerin salgılanmasına ek olarak sitokin seviyelerini azaltmak ve böylece enflamatuar nişi modüle etmek için disk dejenerasyonu tedavisinde kullanılabi-

lecek antienflamatuar ve antikatabolik özelliklere sahip olduğunu göstermektedir. Bu cesaret verici çalışmalara rağmen hücre kaynaklarının insanlardaki intervertebral disk dejenerasyonu tedavisinde kullanılmasındaki sınırlamalara dikkat etmek gerekir. İntervertebral disk avasküler bir dokudur. Dolayısıyla implante edilmiş ve rejene olmuş hücrelerin düşük glikoz, asidik ortam, hipoksi ve hipertonic ortama uyum sağlaması gerekmektedir. Literatürde kemik iliği, adipoz doku veya göbek kordonundan elde edilen mezenkimal hücreler arasında üstünlük gösterilmemiştir (30). Bazı yazarlar yağ dokusunu; daha az invaziv yöntemle elde edilebilmesi, disk fenotipini elde etme yeteneğinin daha güçlü olması ve nispeten daha yüksek mezenkimal kök hücre konsantrasyonları sağlaması nedeniyle üstün bir kaynak olarak görmektedir (5). Mezenkimal kök hücrelerin diske implantasyonunu takiben hücre sızıntısının periferik osteofit oluşumuna neden olabileceği düşünülmektedir ve bunun engellenmesi için kök hücre kaynağının ve hücre implantasyon stratejisinin dikkatli bir şekilde tasarlanması gerekmektedir (28).

Hücrelerin bir biyomateryal yapı iskelesine dahil edilmesi, mezenkimal kök hücrelerin implantasyon sonrası hayatta kalması ve farklılaşmasını artıracak daha uzun vadeli bir yaklaşımdır. Nükleus pulpozusu çevreleyen anulus fibrozusa verilen hasarı en aza indirmek için enjekte edilebilir hidrojelere odaklanan çok sayıda biyomateryal önerilmiştir (8,11). Bu biyomalzemeler, hastalığın başlangıç ila orta evrelerinde mevcut tedavilere ek olarak perkütan minimal invaziv prosedürlerle verilebilir. Biyomalzemeler ayrıca, düşük selülarite ile ilişkili orta ile şiddetli derecede dejenere disklerde doğal hücreleri yeniden doldurmak için kök hücreler gibi hücrelerin transplantasyonunu desteklemek için gelişmiş bir hücre dağıtım sistemi olarak hizmet edebilir. Biyomalzemeler ve hücre tedavisinin kombinasyonu; perkütan minimal invaziv prosedürler veya cerrahi implantasyon yoluyla uygulanabilir. Biyomalzeme iskelesi, hücre yerleşimi için fiziksel destek sağlayarak, hücre mikroyerleşimlerini düzenleyerek ve rejenerasyon için hücre işlevlerinde etkili faktörleri salgılayarak bir hücre taşıyıcı görevi görür (7).

Hidrojel biyomedikal mühendisliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Nükleus pulpozus dokusuna benzer mekanik özelliklere sahiptirler ve ekstrasellüler matriks benzerler. Nükleus pulpozus hücrelerinin rejenerasyonu için yapısal destek sağlar, hücrelerin farklılaşmasına ve ekstrasellüler matriks üretimine rehberlik eder; ilaç, protein ve kök hücre taşıyıcısı görevi görür (40).

Kök hücre tedavilerinin etki mekanizması üzerine yapılan çalışmalar, kök hücreler tarafından salgılanan eksozomların disk dejenerasyonu tedavisinde rejeneratif özelliklerden ve etkinlikten sorumlu olduğuna dair artan kanıtlar sağlamıştır. Eksozomlar başlangıçta bir atık ürün olarak kabul edilirken, son zamanlarda hücreler arası iletişimdeki rolleri vurgulanmıştır (27). Eksozomlar; endojen kök hücrelerinin bakımı, apoptozu inhibe etme ve bağışıklık tepkisini modüle etme yetenekleri, rejeneratif fenotipik özellikleri geliştirmeleri ve anjiyogenezin uyarılması yoluyla doku rejenerasyona yardımcı olurlar (12). Eksozomlar, multivesiküler endozomlardan kaynaklanan, lipid çift katmanlı bir zarından oluşan nano boyutlu hücre dışı veziküllerdir. Eksozomlar, kök hücre bazlı tedavilerden daha faydalı bir tedavi olma potansiyeline sahiptir, çünkü hücre olmamalarına rağmen köken hücrelerinin terapötik etkinliği korunur; immün reaksiyon, istenmeyen bir yetişkin hücre soyuna farklılaşma, tümör oluşumu veya istenmeyen gen mutasyonu risklerine sahip değildirler (14,19).

SONUÇ

İntervertebral disk dejenerasyonuna yönelik biyolojik tedaviler klinik uygulamaların erken fazlarındadır. Yapılan yeni biyolojik çalışmalar disk dejenerasyonunun ilerlemesini kontrol etmeyi ve spinal kinematığı minimal invaziv şekilde korumayı amaçlamaktadır. Bu tedaviler büyüme faktörü, gen ve hücre temelli yaklaşımları içerir. Çalışmalardaki sonuçların etkisi sınırlı olsa da umut vericidir. İntervertebral disk rejenerasyonu için yapılan araştırmalarda mezenkimal kök hücrelerin geniş bir yer tuttuğunu söyleyebiliriz. Kök hücre tedavilerinin uygulamasında cevap bekleyen bir takım sorular; ne zaman, kaç seans ve ne miktarda hücre transplantasyonu yapılması gerektiği yönündedir.

Tedavinin başarısı artırmak için hasta seçimi kritik rol oynar ve tedavi yöntemlerinin planlanması hastalığın evresine bağlı olarak yapılmamıştır. Hücre implantasyonu yaklaşımları, çok seviyeli disk hastalığı olanlara veya çevreleyen dokunun dejenere olabileceği ileri disk dejenerasyonu evresine sahip olanlara fayda sağlamayabilir. Literatürde bu tedavinin akut dönemde, kalıcı hasar tam gelişmeden yapılmasının daha etkili olduğu yönünde tespitler vardır. Kök hücre tedavisinin en önemli sorunlarından biri de doku uyumsuzluğunun gelişmesidir. Tedavi öncesi yapılacak olan detaylı panel reaktif antikor testi hastanın

büyük oranda bu tedaviye geliştirebileceği reaksiyonu saptamada yardımcı olmaktadır. Kök hücre tedavisinin enfeksiyon, transplante edilen hücrelerin aşırı çoğalması, vasküler oklüzyon, bölgesel veya yaygın tümör oluşumu gibi komplikasyonları olabilmektedir. Kök hücre tedavisinde diğer önemli sorun etik problemlerdir. Embriyonik kök hücre çalışmaları etik açıdan doğru bulunmamaktadır. Hücrelerin izolasyonu, farklılaşması yanı sıra fizyolojik mikroçevrenin hipoksik ve besin açısından yetersiz doğası hâlâ önemli zorluklar olmaya devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Abatay Sel F: Rejeneratif tıpta son dönem kök hücre uygulamaları. İçinde: Can Özlü (ed), İnovatif Tıp. Ankara: Akademisyen Yayın Evi, 2021:233-244
2. Akyuva Y, Diren F, Bulduk EB, Saraç ME, Kabataş S: Nöroşirürjide kök hücre uygulamaları ve kök hücre tedavisindeki yenilikler. Türk Nöroşir Derg 28(3):366-371, 2018
3. Anderson DG, Markova D, An HS, Chee A, Enomoto-Iwamoto M, Markov V, Saitta B, Shi P, Gupta C, Zhang Y: Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in the cultured rabbit intervertebral disc: A novel cell source for disc repair. Am J Phys Med Rehabil 92(5):420-429, 2013
4. An HS, Takegami K, Kamada H, Nguyen CM, Thonar EJ, Singh K, Andersson GB, Masuda K: Intradiscal administration of osteogenic protein-1 increases intervertebral disc height and proteoglycan content in the nucleus pulposus in normal adolescent rabbits. Spine (Phila Pa 1976) 30(1):25-31; discussion 31-32, 2005
5. Basso M, Cavagnaro L, Zanirato A, Divano S, Formica C, Formica M, Felli L: What is the clinical evidence on regenerative medicine in intervertebral disc degeneration? Musculoskelet Surg 101(2):93-104, 2017
6. Blau HM, Brazelton TR, Weimann JM: The evolving concept of a stem cell: Entity or function. Cell 105:829-841, 2001
7. Bowles RD, Setton LA: Biomaterials for intervertebral disc regeneration and repair. Biomaterials 129:54-67, 2017
8. Clarke LE, Richardson SM, Hoyland JA: Harnessing the potential of mesenchymal stem cells for IVD regeneration. Curr Stem Cell Res Ther 10(4):296-306, 2015
9. 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 34(3):653-667, 2016

10. English K: Intervertebral disc repair: Mesenchymal stem cells to the rescue? *Transplantation* 92(7):733-734, 2011
11. Iatridis JC, Nicoll SB, Michalek AJ, Walter BA, Gupta MS. Role of biomechanics in intervertebral disc degeneration and regenerative therapies: what needs repairing in the disc and what are promising biomaterials for its repair? *Spine J*. 2013 Mar;13(3):243-62
12. Hassanzadeh A, Rahman HS, Markov A, Endjun JJ, Zekiy AO, Chartrand MS, Beheshtkhoo N, Kouhbanani MAJ, Marofi F, Nikoo M, Jarahian M. Mesenchymal stem/stromal cell-derived exosomes in regenerative medicine and cancer; overview of development, challenges, and opportunities. *Stem Cell Res Ther*. 2021 May 21;12(1):297
13. Hoogendoorn RJW, Lu ZF, Kroeze RJ, Bank RA, Wuisman PI, Helder MN: Adipose stem cells for intervertebral disc regeneration: Current status and concepts for the future. *J Cell and Mol Medi* 12: 2205-2216, 2008
14. Krut Z, Pelled G, Gazit D, Gazit Z: Stem cells and exosomes: New therapies for intervertebral disc degeneration. *Cells* 10(9):2241, 2021
15. Larson JW 3rd, Levicoff EA, Gilbertson LG, Kang JD: Biologic modification of animal models of intervertebral disc degeneration. *J Bone Joint Surg Am* 88 Suppl 2:83-87, 2006
16. Le Maitre CL, Hoyland JA, Freemont AJ: Interleukin-1 receptor antagonist delivered directly and by gene therapy inhibits matrix degradation in the intact degenerate human intervertebral disc: An in situ zymographic and gene therapy study. *Arthritis Res Ther* 9(4):R83, 2007
17. Le Maitre CL, Pockert A, Buttle DJ, Freemont AJ, Hoyland JA: Matrix synthesis and degradation in human intervertebral disc degeneration. *Biochem Soc Trans* 35(Pt 4):652-655, 2007
18. Liu L, Michowski W, Kolodziejczyk A, et al: The cell cycle in stem cell proliferation, pluripotency and differentiation. *Nat Cell Biol* 21:1060-1067, 2019
19. Marbán E: The secret life of exosomes: What bees can teach us about next-generation therapeutics. *J Am Coll Cardiol* 71:193-200, 2018
20. Marfia G, Campanella R, Navone SE, Zucca I, Scotti A, Figini M, Di Vito C, Alessandri G, Riboni L, Parati E: Potential use of human adipose mesenchymal stromal cells for intervertebral disc regeneration: A preliminary study on biglycan-deficient murine model of chronic disc degeneration. *Arthritis Res Ther* 16(5):457, 2014
21. Meisel HJ: Letter to the Editor regarding: "Cell transplantation in lumbar spine disc degeneration disease" (by C. Hohaus, T.M. Ganey, Y. Minkus and H.J. Meisel: *Eur Spine J*; 17, Suppl 4:492-503, December 2008). *Eur Spine J* 28(1):209, 2019
22. Merter A, Bozkurt OE: Disk dokusu iyileşmesinde güncel bilgiler. *TOTBİD Dergisi* 22:24-30, 2023
23. Mohd Isa IL, Mokhtar SA, Abbah SA, Fauzi MB, Devitt A, Pandit A: Intervertebral disc degeneration: Biomaterials and tissue engineering strategies toward precision medicine. *Adv Healthc Mater* 11(13):e2102530, 2022
24. Morris H, Gonçalves CF, Dudek M, Hoyland J, Meng QJ: Tissue physiology revolving around the clock: Circadian rhythms as exemplified by the intervertebral disc. *Ann Rheum Dis* 80:828-839, 2021
25. Murugan V: Embryonic stem cell research: A decade of debate from Bush to Obama. *Yale J Biol Med* 82:101-103, 2009
26. Paul R, Haydon RC, Cheng H, Ishikawa A, Nenadovich N, Jiang W, Zhou L, Breyer B, Feng T, Gupta P, He TC, Phillips FM: Potential use of Sox9 gene therapy for intervertebral degenerative disc disease. *Spine (Phila Pa 1976)* 28(8):755-763, 2003
27. Patel GK, Khan MA, Zubair H, Srivastava SK, Khushman M, Singh S, Singh AP: Comparative analysis of exosome isolation methods using culture supernatant for optimum yield, purity and downstream applications. *Sci Rep* 9(1):5335, 2019
28. Richardson SM, Kalamegam G, Pushparaj PN, Matta C, Memic A, et al: Mesenchymal stem cells in regenerative medicine: Focus on articular cartilage and intervertebral disc regeneration. *Methods* 99:69-80, 2016
29. Ruan D, Zhang Y, Wang D, Zhang C, Wu J, Wang C, Shi Z, Xin H, Xu C, Li H, He Q: Differentiation of human Wharton's jelly cells toward nucleus pulposus-like cells after coculture with nucleus pulposus cells in vitro. *Tissue Eng Part A* 18(1-2):167-175, 2012
30. Sobajima S, Vadala G, Shimer A, Kim JS, Gilbertson LG, Kang JD: Feasibility of a stem cell therapy for intervertebral disc degeneration. *Spine J* 8(6):888-896, 2008
31. Sönmez Ö, Güvenç Y, Harman F: İntervertebral Diskin Rejenerasyon Çalışmaları ve Gelecek Tedavideki Yeri. *Yaşlanan Omurga*, cilt 1, birinci baskı. Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği, 2019:27-33
32. Stefanakis M, Al-Abbasi M, Harding I, Pollintine P, Dolan P, Tarlton J, Adams MA: Annulus fissures are mechanically and chemically conducive to the ingrowth of nerves and blood vessels. *Spine (Phila Pa 1976)* 37(22):1883-1891, 2012

33. Sun Y, Leung V, Cheung KM: Clinical trials of intervertebral disc regeneration: Current status and future developments. *Int Orthop* 43(4):1003-1010, 2019
34. Tendulkar G, Chen T, Ehnert S, Kaps HP, Nüssler AK: Intervertebral disc nucleus repair: Hype or hope? *Int J Mol Sci* 20(15):3622, 2019
35. Tobinick EL, Britschgi-Davoodifar S: Perispinal TNF-alpha inhibition for discogenic pain. *Swiss Med Wkly* 133(11-12):170-177, 2003
36. Vadalà G, Sowa GA, Smith L, Hubert MG, Levicoff EA, Denaro V, Gilbertson LG, Kang JD: Regulation of transgene expression using an inducible system for improved safety of intervertebral disc gene therapy. *Spine (Phila Pa 1976)* 32(13):1381-1387, 2007
37. Wallach CJ, Kim JS, Sobajima S, Lattermann C, Oxner WM, McFadden K, Robbins PD, Gilbertson LG, Kang JD: Safety assessment of intradiscal gene transfer: A pilot study. *Spine J* 6(2):107-112, 2006
38. Walsh AJ, Bradford DS, Lotz JC: In vivo growth factor treatment of degenerated intervertebral discs. *Spine (Phila Pa 1976)* 29(2):156-163, 2004
39. Wei A, Williams LA, Bhargav D, Shen B, Kishen T, Duffy N, Diwan AD: BMP13 prevents the effects of annular injury in an ovine model. *Int J Biol Sci* 5(5):388-396, 2009
40. 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