

İbrahim Yılmaz^{1,2}, Numan Karaarslan³, Duygu Yaşar Şirin⁴

¹T.C. Sağlık Bakanlığı, Dr. İsmail Fehmi Cümaloğlu Şehir Hastanesi, Farmakovijilans Birimi, Tekirdağ, Türkiye

²İstanbul Rumeli Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, İstanbul, Türkiye

³Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴Namık Kemal Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji Ana Bilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye
✉ dryilmazi@yahoo.com

Derleme / Review

Geliş tarihi: 14.12.2023

Kabul tarihi: 25.01.2023

Dejeneratif Diskte Kök Hücre ile Rejenerasyon Mümkün mü?

Is Regeneration with Stem Cells Possible in Degenerative Disc?

Öz

Bilimsel araştırmalar; intervertebral disk dejenerasyonunun, başta bel ağrısı olmak üzere, farklı spinal patolojilere yaygın katkıda bulunan faktör olduğunu ve IVDD'nin neden olduğu patolojilerin, küresel ölçekte sağlık sistemleri üzerinde, önemli bir yük oluşturduğunu raporlamışlardır. Mevcut tedavi modaliteleri içerisinde, intervertebral diskin progresif dejenerasyonunun önlenmesi için onaylanmış herhangi bir tedavi protokolü yoktur. Bu yüzden, intervertebral diskin, non-dejeneratif yapısını yeniden sağlamayı amaçlayan, restoratif ve rejeneratif stratejiler temelde ümit verici olmuştur. Kök hücre uygulamaları da bu farmakobiyolojik stratejiler içerisinde ilk sıralarda yerini almıştır. Bu araştırmada, dejeneratif intervertebral diske uygulanan kök hücrelerin, disk dokusunda dejenerasyonu geriletmeyi/durdurmayı ve/veya rejenerasyonu sağlayıp sağlayamayacağı sorusuna, kanıt düzeyinde yanıt aranması amacı ile gerçekleştirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Ekzozom, Hücre nakli, İntervertebral disk dejenerasyonu, Kemik grefti, Mezenkimal kök hücreler, Spinal füzyon

ABSTRACT

Scientific researches have reported that intervertebral disc degeneration is a common contributing factor to different spinal pathologies, especially low back pain, and that pathologies caused by IVDD pose a significant burden on healthcare systems on a global scale. Among the available treatment modalities, there is no approved treatment protocol for the prevention of progressive degeneration of the intervertebral disc. Therefore, restorative and regenerative strategies aimed at restoring the non-degenerate structure of the intervertebral disc have been fundamentally promising. Stem cell applications have also taken their place at the top among these pharmaco-biological strategies. This research was carried out with the aim of finding an answer at the level of evidence to the question of whether stem cells applied to the degenerative disc can regress/stop degeneration and/or provide regeneration in the disc tissue.

Keywords: Bone graft, Cell transplantation, Exosome, Intervertebral disc degeneration, Mesenchymal stem cells, Spinal fusion

GİRİŞ

İntervertebral disk (IVD) rejenerasyonu (IVDR), tipik olarak omurgadaki hasarlı disk dokusunun onarılması veya değiştirilmesi sürecini ifade eder. Rejenerasyon yöntemleri, disk replasmanı veya spinal füzyon gibi cerrahi prosedürleri veya doku onarımını teşvik etmek için kök hücreleri veya büyüme faktörlerini kullanan farmakobiyolojik/rejeneratif tıp teknikleri gibi cerrahi olmayan yaklaşımları içerebilir. Rejenerasyona yönelik araştırmalarda ana hedef interlökin (IL)-1 beta, tümör nekroze edici faktör alfa (TNF- α), NOD-, LRR- ve pirin alanı içeren protein 3 (NLRP3) enflamasyon ve nükleer faktör kapp-B (NF κ B) gibi proenflamatuvar/enflamatuvar sitokinleri veya mediatörleri baskılayarak makrofaj aktivasyonuna engel olmak ve katabolik döngüyü durdurmaktır. IVDR'nda tüm bu hedefe ek olarak; nükleus pulposus (NP) dejenerasyonu ile birlikte seyreden matris metalloproteinaz (MMP) ve pros-

toglandin sentezindeki artışın baskılanması istenir. Ayrıca hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 alfa (HIF-1 α)'nın dengesini korumak ve hücre proliferasyonunu indüklemek amaçlanır (12-16).

Rejenerasyonu amaçlayan yeni araştırmalarda, medikal ve cerrahi tedavi modaliteleri dışında hücre sinyal transdüksiyonu, hücre transplantasyonu ve farmakogen tedavisi ön sıralarda yerini almış durumdadır. Elbette spesifik yaklaşım, patolojiye, olgunun klinik bulgularına ve hastanın ihtiyaçlarına bağlıdır.

Kök hücreler bilindiği üzere, vücutta çeşitli tipte uzmanlaşmış hücrelere dönüşme potansiyeline sahip, farklılaşmamış hücrelerdir. Mezenkimal kök hücre (MSC)'ler ilk olarak kanda farklılaşabilen öncü hücreler olarak keşfedilmiştir. Erişkin kök hücre olan (MSC)'ler bağ dokuda yer almakla birlikte stroma

hücresinin temelini oluşturan hücrelerdir ve yer aldıkları dokudan, hasarlı olan dokuya transfer olarak doku tamirini gerçekleştirirler. Bu özellikleri nedeniyle rejeneratif tıpta önemli yer tutmakta olup, hastalıkların tedavisi, doku onarımı, farmakogen tedavisi ve gelişimsel moleküler biyoloji araştırmaları gibi uygulamalar için kullanılabilirler. Kök hücreler; kemik iliği, umbilikal kordon kanı ve embriyonik doku dahil olmak üzere çeşitli dokularda bulunabilir. Farklı hücre tiplerine farklılaşma konusundaki benzersiz yetenekleri, onları tıbbi ve bilimsel amaçlar için değerli kılmaktadır (17).

Dejeneratif IVD'nin yenilenmesi için kök hücrelerin kullanılması, devam eden bir araştırma alanıdır ve ümit vericidir. Ancak, henüz yaygın olarak yerleşmiş bir tedavi yöntemi değildir.

İntervertebral disk dejenerasyonu (IVDD) karmaşık bir konudur ve kök hücre tedavisi potansiyel bir tedavi seçeneği olarak araştırılırken, etkinliğinin ve güvenliğinin hâlâ net olarak aydınlatılmadığını anlamak çok önemlidir. Bilim insanları hâlâ kök hücrelerin, özellikle de MSC'lerin, doku yenilenmesini teşvik etmek ve IVD'deki dejeneratif süreci yavaşlatmak veya potansiyel olarak tersine çevirmek için, nasıl kullanılabileceğini araştırmaktadırlar.

Bu yaklaşımların uygulanabilirliğini ve güvenliğini değerlendirmek için, klinik denemelerin ve prelinik deneylerin devam etmekte olduğu unutulmamalıdır. Her ne kadar MSC'ler hafif düzeydeki dejeneratif diski deneysel ve klinik çalışmalarda etkili bir şekilde yenilese de altta yatan birçok sorunun daha fazla araştırılması gerektiği bildirilmektedir (6).

Altta yatan sorunlar ile ilgili güncel bir derlemede (7); otolog veya allojenik MSC'lerin bağışıklık reddi ve osteofit oluşumu başta olmak üzere, doğru ve doğru miktardaki hücre kaynağının ve hasarlı dokuda optimal bir şekilde dağıtma yönteminin tanımlanabilmesi, nakledilen hücrelerin IVD'nin avasküler ortamında hayata tutunarak mikroçevre ile uyum sağlamanın zorlukları gibi birçok olumsuz faktörden bahsedilmektedir. Bu yüzden MSC bazlı araştırmalara alternatif olarak, mezenkimal stromal hücreden türetilmiş eksozomların veya ekstrevezikül (EV)'lerin, bu zorlukların üstesinden gelebilecek hücresiz tedavi sağlayabileceği öne sürülmektedir (7).

İnsan mezenkimal kök hücrelerinden (hMSC'ler) elde edilen EV'lerin, hücreler arası iletişimin araçları olduğu bilinmektedir ve birçok hastalıkta olası terapötik ajanlar olarak önerilmiştir.

Literatürde konuya ilişkin bir çalışmada (5); bel ağrısının, batı nüfusunun %85'inden fazlasını etkileyerek, yüksek sosyoekonomik sonuçlara neden olduğundan, yeni ve muhtemelen minimal invazif tedavi alternatiflerinin araştırılmasına yönelik bir talep olduğu vurgulanmaktadır. hMSC'den türetilmiş küçük EV'lerin (sEV'ler), dejeneratif diskleri ve kronik bel ağrısı olan hastalardan izole edilen dejenere disk hücreleri (DC'ler) üzerindeki etkisinin, üç boyutlu *in-vitro* modelde araştırıldığı bu çalışmada, hMSC'lerden elde edilen sEV'lerle tedavinin, bu hasta grubundaki dejenere DC'lerde, kontrol grubuna oranla hücre proliferasyonunda %50'den fazla artışa ve hücre apoptozda azalmaya yol açtığı raporlanmıştır. sEV ile tedavi edilen DC peletlerinde ekstraselüler matriks (ECM) üretiminin de üç kattan fazla arttığı bildirilmektedir (5). Ayrıca sEV tedavisinin, DC'lerde matriks metalloproteinaz (MMP)-1 salgılanmasını da baskıladığı bilgisine yer verilmiştir. hMS-

C'den türetilen sEV'ler, dejenere IVD dokusundan elde edilen DC'lerde hücre canlılığını arttırdığı ve kondrojenizi hızlandırdığı kaydedilmesi üzerine bu bulguların, omurganın dejeneratif bozuklukları için geliştirilecek yeni doku rejenerasyonu tedavi stratejilerinin yolunu açacağına altı çizilmiştir (5).

Geleceğe yönelik kavramlardan, dejeneratif disklerin tedavisinde kök hücrelerin uygulanmasını gözden geçiren bir çalışmada (11); rejeneratif yeteneği son derece zayıf olan IVD'nin mekanizması hakkındaki farkındalığın artması, hücresel ve moleküler biyoloji, farmakogen ve malzeme mühendisliği alanlarının hızla gelişmesiyle birlikte, IVDD'nin ilerlemesini yavaşlatmak veya tersine çevirmek için kök hücre ve doku mühendisliği teknolojisinin kullanılması mümkün hâle gelebileceği gibi bir yorumda bulunulmuştur.

Konservatif tedavi yaklaşımları başarısız olsa bile, "IVDD'nin tetiklediği bel ağrısı için mevcut tedavi stratejisinin, altın standart olan omurga füzyonu" olduğu bahsine yer verilen bir çalışmada (3); invaziv ve yıkıcı doğası nedeniyle, IVD ile ilgili araştırmaların odağının daha çok hücre bazlı terapötik yaklaşımlara doğru kaydığı belirtilmektedir. İnsan vücudunun fizyolojik rejenerasyon sistemini taklit ederek dejeneratif süreci azaltmayı, hatta tersine çevirmeyi amaçlayan bu tür araştırmalarda, progenitor ve/veya kök hücrelerin uygulanması ve özellikle mezenkimal stromal hücrelerin verilmesi, dejenere/hasarlı IVD'yi iyileştirme konusunda önemli bir potansiyel ortaya çıkardığı fikrini öne sürmüşlerdir. Geçmiş yıllar boyunca birçok araştırma grubunun, mezenkimal stromal hücreleri mümkün olduğunca verimli ve sürdürülebilir bir şekilde kullanmanın yollarını bulmak için çaba harcadığını bildirmişlerdir (3).

Endojen kök hücrelerin varlığını tartışmak; MSCnin, özellikle de IVD'nin biyolojik özelliklerinde, mikro ortamın etkilerini gözden geçirmek; IVD greft ikamelerinin fizibilitesini ve potansiyellerini araştırmak ve *in-vivo* IVDD için MSC transplantasyonunun kullanımındaki son teknolojiyi ve bunların klinik uygulamalarını detaylandırmayı hedefleyen bir derlemede oldukça önemli konular tartışılmıştır. Bunlar; kök hücrelerin, hayatta kalmaları, çoğalmaları ve işlevleri için hayati önem taşıyan dinamik fiziksel ve kimyasal sinyaller sağlayan doğal mikro ortamlarında bulunduğu ve MSC'lerin uzun vadeli hayatta kalması, işlevi ve kaderinin, nakledildiği mikro ortama bağlı olduğu bahsidir.

Nakledilen MSC'ler ve endojen disk hücreleri, dejenere diskteki karmaşık mikro ortamdaki, biyokimyasal ve biyofiziksel bileşenlerdeki değişikliklerden önemli ölçüde etkilenmektedir. Bu noktada MSC'lerin ve endojen disk hücrelerinin dejeneratif diskin zorlu mikro ortamında nasıl hayatta kaldığını ve geliştiğini anlamanın önemini birkez daha vurgulamak gerekmektedir. Doku mühendisliği ile elde edilen, kök hücreleri ve bu hücrelerin doğal mikro ortamlarını içeren materyallerin IVD implantasyonunun her ne kadar iyi klinik etkileri olsa bile, MSC'ler için eksiksiz ve dinamik bir mikro ortam sağlayamayacağı unutulmaması gereken bir diğer konudur.

IVD greft materyallerinin en iyi tasarlanmış MSC mikro ortamını sağlamak için daha fazla geliştirilmesi gerekeceği şüphesizdir. Ek olarak kök hücre nişlerinin içindeki IVD progenitor hücreleri, IVDR için popüler aşu hücreleri olarak kabul edilse bile, dejeneratif omurga koşullarında gerçek IVD progenitor hücrelerinin var olup olmadığının hâlâ belirsiz olduğu unutulmamalıdır.

Gomez-Ruiz ve ark.'ları (4); trikalsiyum fosfat gömülü otolog MSC'lerin, lomber posterolateral artrodezde kullanımının güvenli ve potansiyel olarak 10 yıl boyunca uzun vadeli faydalar sağlayacağını iddia ettikleri araştırmalarında, olguların (n=11) tamamında prosedürün güvenli olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca MSC'lerin uygulanmasıyla ilgili herhangi bir tümör, enfeksiyon, enflamatuvar reaksiyon veya heterotopik ossifikasyon kanıtı olmadığından bahsederek, klinik etkinlik açısından, bel ağrısı ve radiküler ağrıyı, Görsel Analog Skala ve Owestry Engellilik İndeksi ile değerlendirmeye almışlardır (4). MSC uygulamaları öncesine kıyasla, Görsel Analog Skala ve Owestry Engellilik İndeksi sonuçlarının önemli ölçüde düşüş gösterdiğini raporlamışlardır. Ek olarak, tüm olgularda spinal füzyonun zamanla sağlandığını radyolojik değerlendirmeler sonrası tespit ettiklerini ve son olarak da olguların yaşam kalitesinin önemli ölçüde iyileştiğini vurgulamışlardır (4). Ancak bu çalışmanın tam metni incelendiğinde araştırmanın editöre mektup olduğu görülmektedir.

Bhujel ve arkadaşları (1); fizyopatolojik olarak görülen IVDD'nin; yaşlanma, mekanik travma, yaşam tarzı faktörleri ve bazı genetik anormalliklerin sonucu olarak ortaya çıkan, NP kaybına, ECM içeriğinde negatif değişikliğe, aşırı oksidatif strese ve IVD'de enflamasyona yol açacağından bahsetmişlerdir. Farmakolojik ve cerrahi müdahaleler, IVDD tedavisi için bir nimet olarak kabul edilse bile bu stratejilerin etkinliğinin sınırlı olduğunu bildirdikleri çalışmalarında, MSC'lerin, son zamanlarda parakrin etkileri, dejenere hücrelerin restorasyonu ve disk hücrelerine farklılaşma kapasiteleri nedeniyle IVDD için olası umut verici bir rejeneratif tedavi olarak ortaya çıktığını belirtmişlerdir.

Son çalışmaların MSC'lerin pleiotropik etkisinin farklılaşma kapasitesiyle ilgili olmadığını, çözünebilir parakrin faktörlerin salgılanmasıyla aracılık ettiğini gösterdiğini ve ilk çalışmaların ise MSC'den türetilen eksozomların, hücre proliferasyonunu, doku rejenerasyonunu, enflamatuvar yanıtın modülasyonunu ve azaltılmış apoptozu teşvik ederek, IVDD'yi tedavi etmek için terapötik potansiyele sahip olduğunu raporlamışlardır (1).

Benzer şekilde son yıllarda MSC'lerin, farklılaşma potansiyelleri, immün düzenleyici yetenekleri ve uygun bir ortamda kültürlenme ve düzenlenme yetenekleri nedeniyle IVDD tedavisi için önemli bir ilgi gördüğünün altını çizerek, MSC'lerin pleiotropik etkilerinin, çözünebilir parakrin faktörlerin üretimi tarafından düzenlendiğini gösterdiğini belirten Lu ve arkadaşları (9); IVDD'de, MSC'den türetilen eksozomların terapötik rolünü ve bunun altında yatan mekanizmanın yanı sıra eksozomlar için gelecekteki olası gelişmeleri vurgulamışlardır.

Choi ve arkadaşları (2); *Wharton Jelly* (Wharton jölesinden)'den türetilmiş mezenkimal stromal hücre (WJ-MSC)'ler ile yüklenen hiyalüronan-metilselüloz (HAMC) hidrojelinin etkinliğini, *in-vitro* ve sıçan koksigeal IVDD modelinde *in-vivo*, olarak araştırmışlardır. Dişi *Sprague-Dawley* sıçanları, tek bir intradiskal enjeksiyonuna tabi tutulacak şekilde -fosfat tamponlu salin (PBS) aracı, -HAMC, -WJ-MSC'ler (2×10^4 hücre) ve -WJ-MSC'ler yüklü HAMC (WJ-MSC'ler/HAMC) dört gruba randomize etmişlerdir. Radyolojik ve histolojik analiz için, uygulamadan altı hafta sonra sıçanları sakrifiye ederek, koksigeal diskleri rezeke etmişlerdir. HAMC'deki kapsüllemenin, WJ-MSC'lerin disk onarımı için canlılığını artırdığını vurgulamışlardır (2). HAMC jelinin *in-vitro* olarak önemli hücre canlı-

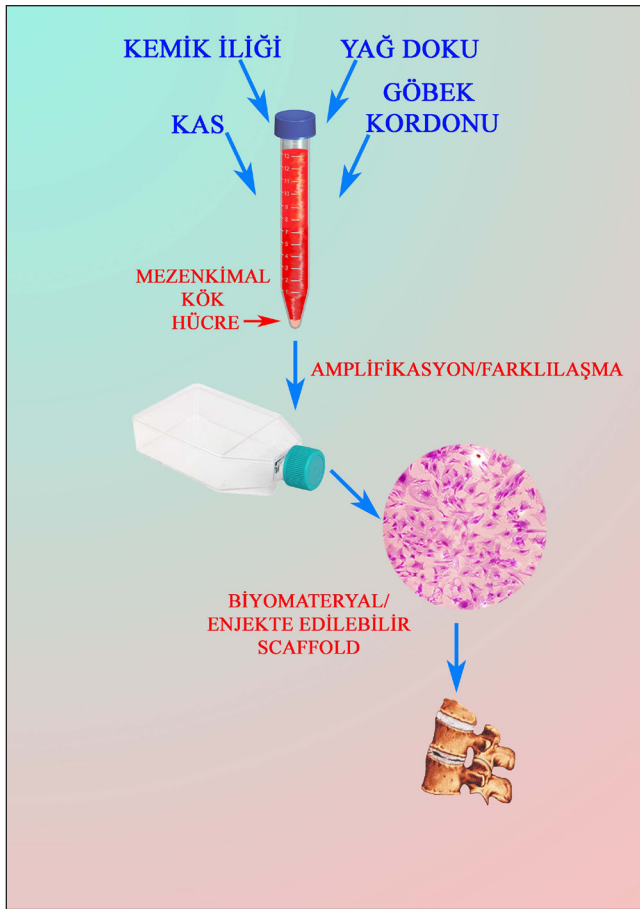
lığını koruduğu bulgusuna ek olarak, WJ-MSC'lerin kombine HAMC implantasyonunun, muhtemelen NP hücrelerinin canlılığını artırarak ve ECM hasarını azaltarak, tek başına WJ-MSC'lere kıyasla dejeneratif disk onarımını önemli ölçüde desteklediğini vurgulamışlardır. WJ-MSC'ler yüklü HAMC'nin IVD onarımını tek başına hücre enjeksiyonundan daha etkili bir şekilde desteklediğini, IVDD'yi durdurmak veya IVDR'yi teşvik etmek amacı ile hücre iletişimi için HAMC'nin potansiyel klinik kullanımını desteklediğinin altını çizerek, aslında ilaç taşıma sistemlerinin kök hücre uygulamalarında da önemini bir kez daha vurgulamışlardır (2).

Kemik iliğinden (BM-MSC'ler), yağ dokusundan (AD-MSC'ler) ve umbilikal kordondan (UC-MSC'ler) izole edilen MSC'ler, kırık dokusu ile IVD'nin onarımında kullanım için önemli ve umut vaat ettiğinin bildirildiği derlemede (10); biyolojik MSC'leri ve kondroprogenitor hücreleri tartışmışlardır. Özellikle umbilikal kordon/Wharton jölesinden türetilmiş MSC'lere odaklanan bu derlemede, eklem kırığı ve IVDR için biyomimetik *scaffold* (çatı ağ, doku iskelesi) ve biyomateryalleri araştırmışlardır. Araştırma sonuçlarında ise MSC'lerin dejenere eklemlere ve omurgaya daha sonra implantasyonu için, izole edilmesi, çoğaltılması, farklılaştırılması ve ön koşullandırılmasıyla ilgili hâlâ birçok teknik zorluklar olduğundan bahsetmişlerdir. Biyomateryalleri ve kondrositleri, kondroprogenitorleri ve MSC'leri içeren hücre temelli tedavileri birleştirme olasılığı, disiplinler arası yaklaşımların yakın gelecekte eklem ve omurga gibi kas-iskelet sistemi dokularının yenilenmesinde önemli ilerlemelere yol açacağı yönünde iyimser bir görüş öne sürmüşlerdir (10).

Özetle, kendini yenileme ve çeşitli hücre tiplerine farklılaşma yeteneğine sahip MSC'lerin, gelecekte doku iyileşmesi ve rejeneratif tıpta anahtar rol oynayan çok soylu hücreler olacağı aşikâr olmakla birlikte, bu tür hücrelerin iyileşme süreci sırasında periferik dolaşım yoluyla hasarlı dokulara migrasyonu ya da hedeflendirilebilmesi (Şekil 1) ön şarttır. Çünkü bir tedavide başarılı olabilmenin ana stratejilerinden birisinin, uygulanan farmako/biyolojik ajanın, farmakolojik seviyelerini, terapötik seviyelerde tutmak ve belirli bir hücreyi veya dokuyu hedeflemekten geçmektedir (8).

Sonuç olarak, her ne kadar birçok araştırmada, MSC uygulamasının mucizevi bir tedavi yöntemi gibi gösterilmiş olsa bile, bu çalışmaların kanıt değerinin yüksek olmadığı akıldan çıkartılmamalıdır. Daha da önemlisi, MSC'ler ya da eksozomların;

- ✓ Hangi patolojide/hangi tanıda, hangi etki mekanizması ile tedaviyi gerçekleştirdiği,
- ✓ Hangi yöntem ile hazırlanıp, ne kadar doz/intervallerde ve hangi içerikte uygulanacağı,
- ✓ Tedavinin zamanlaması ve kaç kür olması gerekeceği,
- ✓ Hasarlı olan bölgeye, mm²'ye kaç ml içerisinde ve kaç hücre ekilmesi gerektiği,
- ✓ Bu hücrelerin doğrudan değil bir ilaç taşıma sistemi ile uygulanması ancak hangi ilaç taşıma sisteminin kullanılacağı,
- ✓ Hücrelerin üretilirken tek tabaka hâlinde mi yoksa üç boyutlu reaktörlerde mi üretilmesinin gerektiği,



Şekil 1: Mezenkimal kök hücrelerin üretimi ve uygulanmasının şematize edilmesi.

- ✓ Üretimi aşamasında ya da sonrasında, uygulama öncesinde hücrelerin diferansiyasyon, dediferansiyasyon/re-diferansiyasyonun nerede sonlanacağı,

gibi birçok ciddi ve hayati öneme haiz problemlerin ve yarıtsız soruların aşılardan, bu yöntemlerin bilimsel bir tedavi yöntemiymiş gibi ya da kanıtlanmış gibi gösterilmesi maalesef henüz mümkün değildir.

KAYNAKLAR

1. Bhujel B, Shin HE, Choi DJ, Han I: Mesenchymal stem cell-derived exosomes and intervertebral disc regeneration: Review. *Int J Mol Sci* 23:7306, 2022
2. Choi UY, Joshi HP, Payne S, Kim KT, Kyung JW, Choi H, Cooke MJ, Kwon SY, Roh EJ, Sohn S, Shoichet MS, Han I: An Injectable Hyaluronan-Methylcellulose (HAMC) hydrogel combined with wharton's jelly-derived mesenchymal stromal cells (WJ-MSCs) promotes degenerative disc repair. *Int J Mol Sci* 21:7391, 2020
3. Croft AS, Illien-Jünger S, Grad S, Guerrero J, Wangler S, Gantenbein B: The application of mesenchymal stromal cells and their homing capabilities to regenerate the intervertebral disc. *Int J Mol Sci* 22:3519, 2021
4. Gomez-Ruiz V, Blanco JF, Villarón EM, Fidalgo H, López-Parra M, Sánchez-Guijo F: Autologous mesenchymal stem cell transplantation for spinal fusion: 10 years follow-up of a phase I/II clinical trial. *Stem Cell Res Ther* 14:78, 2023

5. Hingert D, Ekström K, Aldridge J, Crescitelli R, Brisby H: Extracellular vesicles from human mesenchymal stem cells expedite chondrogenesis in 3D human degenerative disc cell cultures. *Stem Cell Res Ther* 11(1):323, 2020 Erratum in: *Stem Cell Res Ther* 11:443, 2020
6. Huang YC, Leung VY, Lu WW, Luk KD: The effects of micro-environment in mesenchymal stem cell-based regeneration of intervertebral disc. *Spine J* 13:352-362, 2013
7. Kaptanoglu E: Can stem cell applications play a role in the regenerative process in degenerated intervertebral disc tissue? *Spinal Bülten* 95:44-48, 2022
8. Komur B, Akyuva Y, Karaslan N, Isyar M, Gumustas SA, Yilmaz I, Akkaya S, Sirin DY, Mutlu CA, Batmaz AG, Guler O, Mahirogullari M: Can a biodegradable implanted bilayered drug delivery system loaded with BMP-2/BMP-12 take an effective role in the biological repair process of bone-tendon injuries? A preliminary report. *J Pharm (Cairo)* 2017: 7457865, 2017
9. Lu L, Xu A, Gao F, Tian C, Wang H, Zhang J, Xie Y, Liu P, Liu S, Yang C, Ye Z, Wu X: Mesenchymal stem cell-derived exosomes as a novel strategy for the treatment of intervertebral disc degeneration. *Front Cell Dev Biol* 9:770510, 2022
10. Richardson SM, Kalamegam G, Pushparaj PN, Matta C, Memic A, Khademhosseini A, Mobasher R, Poletti FL, Hoyland JA, Mobasher A: Mesenchymal stem cells in regenerative medicine: Focus on articular cartilage and intervertebral disc regeneration. *Methods* 99:69-80, 2016
11. Xie G, Lu F, Yang H: Current research status and progress of stem cells therapy for degenerative intervertebral disc regeneration. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi* 31: 1419-1422, 2014
12. Yilmaz I, Akalan H, Karaarslan N, Yasar Sirin D, Kaplan N, Dogan M, Ozbek H, Ates O: Can transcription factors in the intervertebral disc of lopinavir/ritonavir prevent degeneration in the nucleus pulposus by mediating the regulation of inflammation through signaling pathways? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 26:6845-6855, 2022
13. Yilmaz I, Akalan H, Oznam K, Karaarslan N, Yasar Sirin D, Ozbek H: Does oseltamivir protect human chondrocyte and nucleus pulposus cells from degeneration by inhibiting senescence and proinflammation mediated by the NLRP3 inflammasome and NF- κ B? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 26: 4816-4827, 2022
14. Yilmaz I, Akalan H, Yasar Sirin D, Karaarslan N, Kaplan N, Ozbek H: Effects of an acetylcholinesterase inhibitor and an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist on inflammation and degeneration of the nucleus pulposus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 26:4409-4419, 2022
15. Yilmaz I, Akalan H, Yasar Sirin D, Karaarslan N, Ozbek H, Ates O: Is favipiravir a potential therapeutic agent in the treatment of intervertebral disc degeneration by suppressing autophagy and apoptosis? *Turk Neurosurg* 32:680-687, 2022
16. Yilmaz I, Karaarslan N: Examining the effects of HMG-CoA reductase inhibitors on anabolic and catabolic signaling pathway proteins associated with degenerative disc disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 26:2990-3000, 2022
17. Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z: Stem cells: Past, present, and future. *Stem Cell Res Ther* 10:68, 2019