

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Algoloji Polikliniğine Başvuran, Lomber Siyah Diski Olan Hastalara Uygulanan İntradiskal GelStix™'nin, Hastaların Klinik Belirtilerine Olan Etkilerinin Retrospektif İncelenmesi

Patients with Lumbar Black Disk Who Applied Intradiscal GelStix™ that Retrospective Analysis of the Effects to the Clinical Symptoms of the Patient Referred to Algology Policlinic in Bağcılar Training and Research Hospital

Abdulkadir YEKTAŞ^a

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 30.01.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 13.03.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Abdulkadir YEKTAŞ
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
Akyektas722000@yahoo.co.uk

ÖZET Amaç: Hidrojel, içsel hidrofilikliğinden dolayı kendi ağırlığına göre daha geniş miktarda suyu absorbe edebilir. Bu eğilimin sonucu olarak suyun büyük miktarını içine çekebilir. Hidrojel düşük volümde, dehidrate durumda ve kollapse biçimde vücuda implante edilebilir ve in vivo vücut sıvısının tam absorpsiyonuyla genişledikten sonra çok daha büyük volüm içeren farklı bir şekil aldığı farz edilir. Çoğu hidrojeller değişik kimyasallar temel alınarak geliştirilebilir, fakat hidrolize poliakrilnitril (HPAN) çok geniş bir şekilde çalışılmış ve kontakt lensler, ilaç salınım sistemleri, jinekolojik ve ortopedik implantlar da kullanılmıştır. Siyah diskli olan hastalarda, intradiskal GelStix™ (HPAN) uygulamasının kısa ve uzun dönem disk yükseklikleri, vizüel analog skala (VAS) ve kısa form-36 değerlerine etkisini incelemektedir. **Gereç ve Yöntemler:** Klinik ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularıyla siyah disk tanısı alan 22 hastaya 25 adet GelStix™ uygulandı. Tüm veriler retrospektif olarak incelendi. GelStix™ intradiskal girişim sonrası uygulandı. İntradiskal girişim floroskopi eşliğinde yapıldı. Lateral görünümde floroskopiyle cambın üçgeni belirginleştirildi. Cambın üçgeninin tepesinden iğneyle disk içine girildi. A-P görünümde iğnenin pozisyonu doğrulandı. Hastaların işlem öncesi ve sonrası disk yükseklikleri, VAS ve kısa form-36 değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. **Bulgular:** Hastaların işlem öncesi MRG siyah disk yükseklikleri, işlem sonrası disk yüksekliklerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi. İşlem öncesi VAS değerleri, işlem sonrası 1. saat 6, 12 ve 24. ay VAS değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi. **Sonuç:** GelStix™ siyah disk yüksekliklerini artırmakta, hastaların bel ve bacak VAS değerlerini düşürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nörodegeneratif hastalıklar; vertebral arası disk

ABSTRACT Objective: Hydrogels are able to absorb large quantities of water relative to their initial weight because of their intrinsic hydrophilicity. As a result of this propensity to imbibe large quantities of water, the material can be implanted into the body in a collapsed, low volume, dehydrated state and then expanded in vivo through absorption of body fluids to assume a different shape comprising a much greater volume. Although many hydrogels have been developed based on various chemistries, hydrolyzed polyacrylonitrile (HPAN) has been extensively studied and used in the formulation of contact lenses, drug delivery, gynaecological and orthopaedic implants. Patients with black disc who applied intradiscal GelStix™ which to examine the effect to disc height, value-added service (VAS) score, short form-36 score in the short and long term. **Material and Methods:** 25 Gelsitix™ applied to 22 patients with clinic and magnetic resonance imaging (MRI) finding. All the data were analyzed retrospectively. Gelsitix™ was applied after intradiscal intervention. Cambın triangle showed in lateral view with fluoroscopy. Punched into the disc with needle at the apex of cambın triangle. Needle position confirmed in A-P view. Before and after treatment of patients with disc height, VAS score and short form-36 score were compared statistically. **Results:** Before the procedure black disc height in the MRI of the patient was significantly lower than after procedure disc height. Before procedure VAS score was significantly higher than after procedure 1. hour, 6, 12 and 24. month VAS score. **Conclusion:** Gelsitix™ increases the black disc height. GelStix™ reduces the low back and legs of the patient VAS scores.

Keywords: Neurodegenerative diseases; intervertebral disc

Hidrojel, içsel hidrofiliklikleri nedeni ile relatif olarak kendi başlangıç ağırlıklarının çok üstünde suyun geniş miktarını absorbe edebilmektedir. Bu materyal kollaps, düşük volümlü, dehidrate durumda vücuda implante edilebilmekte, suyun büyük miktarını emme eğiliminden dolayı, çok daha büyük bir volüm içeren farklı bir şekil alarak in vivo vücut sıvılarını içine alarak genişlemektedir. Şişmiş polimerlerin kütlesi tarafından oluşturulduğu düşünülen vücut sıvıları ve temel olarak su ile şişen obje, yüksek bir şekilde biyouyumludur ve implantasyon sonrası minimal inflamasyon oluşturmaktadır.

Çoğu hidrojel değişik kimyasallar temelinde geliştirilmesine rağmen, hidrolize edilmiş poliakrilonitril [hydrolyzed polyacrylonitrile (HPAN)]; kontakt lenslerin formülünde, ilaç dağıtımında, jinekolojik ve ortopedik implantlarda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.^{1,2} Termoplastik hidrojellerin bu grubu, akrilik multi-blok kopolimer temellidir. Amorf hidrofilik su bağlayan kısımlar ve hidrofobik nitril fonksiyonel gruplarının ayrılma fazı üzerindeki ürünler kristal demetlerdir. Hidrojeller hiçbir monomer, çapraz bağ, katalizör ya da diğer toksik rezidüeli basit bir kimyasal reaksiyonla oluşmazlar.³

HPAN blok kopolimerin avantajlı özellikleri biyouyumluluk ve biyodayanıklılık içermesidir. HPAN vitreus, kırıldak ve intervertebral disk nükleus pulposusu gibi dokularla karşılaştırılabilir benzerlikte gerim direnci ve elastikiyet de göstermektedir. Hidrojin elastisitesi, su içeriği ve kimyasal ayarlama tarafından kontrol edilebilmekte ve bu materyaller adı geçen dokuların replasmanı gibi değişik uygulamalarda kullanılabilir.

Hidrojin şekil hafıza özelliği, kullanıldığı durumlardaki hidrojin boyutları çok önemlidir, bu durum, tedavi seçenekleri sağlayarak eşsiz bir katkı sağlamaktadır. Bu özellikleri minimal invaziv omurga cerrahisinde özellikle iyi oluşturulmuş bir endikasyondur, implantasyon üzerinde farklı fonksiyonel şekli ve daha geniş bir yere verilen belli bir şekilde yapılandırılmış hidrojin giriş şekli minimize edilmiştir. Bu örneklerde çok az doku hasarıyla yerleştirilmesi, minimize edilme-

siyle kolaylaştırılmış yerleştirilmesi ve yerleştirme sonrası tam hidrate olmuş şekli bir interspinöz boşluk ya da nükleus güçlendirme implantı gibi fonksiyonlarla implante edilmesine izin vermektedir.

Kliniğe giriş öncesinde hidrojel implantların, in vitro geniş bir birikim ve in vivo hayvan testleriyle fonksiyonel özellikleri ve güvenilirliği değerlendirilmiştir.⁴ İn vitro ve hayvan testleri yapılmıştır; ancak irritasyon, sistemik toksisite, genotoksisite, akut ve kronik toksisite ve intramusküler implantasyon testleri sınırsızdır.⁴ Tüm testler akredite bir laboratuvarı iyi laboratuvar pratikleri kullanılarak uygulanmıştır.⁴

Bel ağrısı, çalışma kaybının 2. en sık sayıdaki nedenidir ve yaş aralığı 20-50 yıl olan grupta küresel yaygınlığı %60-80 arasındadır. Bu ağrı genelde kesilmekte, fakat kronikleşebilmektedir. Kronik bel ağrısının en yaygın nedeni dejeneratif disk hastalığı (DDH)'dir ve bundan da çevresel ve genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır.^{5,6} Diskin dejenerasyon sürecinde, disk içi P_H azalması ve Tip 2 kollajen formasyonunun bozulması ve nükleusta azalmış su içeriğinin yol açtığı disk perfüzyonunun bozulması etkilidir. Bu durum Tip 1 kollajenin azalmış formasyonu ile izlenmektedir. Disk içeriği daha güçlü ve infleksibl olmakta ve anulusta yeni damarlanmalarla yeni innervasyonlar meydana gelmektedir.⁷

Tedavi seçenekleri konservatif ve cerrahi içermektedir. DDH'nin patofizyolojisindeki artan bilgi, dejeneratif süreçlere pozitif bir şekilde etki edebilen bazı minimal invaziv perkütan uygulamaların gelişimiyle hızlanmıştır. Hidrojel implantın uygulanması popüler olan disk boşluğundaki suyun miktarını artırmaktadır.⁸⁻¹⁰

Bu çalışmada, DDH olan hastalarda intradiskal Gelstix™ (HPAN) (Replication Medical, inc Cranbury-New Jersey, USA) uygulamasının, hastaların işlem yapılan siyah disk yüksekliklerinin vizüel analog skala (VAS) ve kısa forma-36 [short form-36 (SF-36)] değerlerine kısa ve uzun dönem etkilerini incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, bel ağrısı olan ve palpasyonla bel ağrısı artan; oturma, ayakta durma, itme, çekme, eğilme

ve burkulmayla kötüleşen, ancak yatmayla yatışan ağrısı olan, lomber siyah diskin bulunduğu seviyeye uyan hafif radiküler ağrısı olan ve bu ağrı nedeni ile algoloji polikliniğine başvuran, yazılı aydınlatılmış hasta onamları alındıktan sonra, lomber siyah diskin bulunduğu seviyelere 3 hastada birden fazla seviyeye uygulandı. perkütan GelStix™ HPAN uygulanan 22 hastanın retrospektif olarak incelenmesiyle gerçekleştirildi. Çalışma, Helsinki Deklarasyonu 2008 Prensipleri'ne uygun olarak yapıldı. Çalışma verileri, Ocak 2012-Ocak 2016 tarihleri arasında lomber disk aralıklarına GelStix™ uygulanan 22 hasta incelenerek elde edildi.

Perkütan GelStix™ uygulaması: GelStix™ uygulanacak tüm hastalara işlem uygulanmadan önce GelStix™ uygulaması ve komplikasyonları hakkında bilgi verildi. Hastalar VAS değerlendirilmesi ve SF-36 uygulaması hakkında da bilgilendirildi. Hastaların yaş, boy, kilo, cinsiyet bilgileri, semptom süreleri, nörolojik muayene bulguları, siyah diskin bulunduğu seviye, klinik ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgusuyla, VAS kullanılarak bel ve siyah diskin bulunduğu seviyeye uyan radikülopatik ağrı değerlendirilmesi, SF-36 değerlendirmeleri ve oluşan komplikasyonlar kaydedildi. Klinik bulguları olan hastalarda yapılan MRG'de sagittal T1A, T2A ve aksiyel T2A uygun seviyede intervertebral disk sinyallerinde kayıp siyah disk görülen ve yapılan ölçümde disk yüksekliği 10 mm'nin altında olan ve radikülopatiyeye neden olabilecek "bulging", protrüzyon, anüler yırtık değerlendirildi (Resim 1), aynı değerlendirme işlem yapıldıktan 1 ay sonra tekrarlandı (Resim 2). Diskografide hastaya GelStix™ uygulaması öncesi disk içine girilerek 1 mL kontrast enjeksiyonu yapılarak ağrı yanıtı değerlendirildi.

Çalışmaya dâhil edilmeme kriterleri:

1. MRG'de anüler yırtık bulgusu olması,
2. MRG'de disk yüksekliğinin 10 mm ve üzerinde veya 3 mm altında olması,
3. Daha önceden lomber cerrahi geçirilmiş olması,
4. Diskografide 1 mL kontrast enjeksiyonuyla ağrı olması veya disk dışına kontrast taşması,



RESİM 1: Perkütan intradiskal girişimde iğnenin lateral olarak floroskopik görüntüsü.



RESİM 2: Perkütan intradiskal girişimde iğnenin postero-anterior olarak floroskopik görüntüsü.

5. İntraspinal disk kökenli olmayan bel ve bacak ağrıları, intraspinal tümörler, epidural apse ve hematomlar, sinir enfeksiyonu, Faset sendromu, spondilolistezis

6. Ekstraspinal disk kökenli olmayan bel ve bacak ağrıları, pelvis ve femur tümörleri, sakroiliak disfonksiyon, Piriformis sendromu, sakroileit ve seronegatif spondiloartropatiler, siyatik sinir dışı pelviste tuzak nöropatiler, miyofasiyal ağrı sendromları, trokanterik bursit, kalça osteoartriti, peroneal sinir sıkışması ve meralgia parestetika,

7. Beden kitle indeksinin 35 kg/m²'nin üzerinde olması,

8. İmplantasyon alanında veya sistemik enfeksiyon olmasıdır.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

1. "American Society of Anesthesiologists (ASA I-III)" grubunda olması,

2. Yaş aralığının 40-85 yıl olması,

3. Siyah disk ve bu seviyeye uyan "bulging", protrüzyon olması,

4. Disk yüksekliğinin 10 mm'nin altında olması,

5. Diskografide 1 mL kontrast enjeksiyonuyla ağrı olması ve disk dışına kontrast taşması izlenmemesi,

6. En az 3-6 ay ağrı çekilmiş olması ve medikal, fizik tedavi davranışsal yöntemler, psikososyal düzenlemeler ve egzersiz programları gibi medikal ve konservatif tedavi yöntemlerine yanıt verilmemiş olması, VAS skorlarının 5 ve üstü olması,

7. Hastaların L₁, L₂, L₃, L₄, L₅, S₁ sinir köklerine uyan alanlarda duyu muayenesi yapıldı ve L₁, L₂, L₃, L₄, L₅, S₁ sinir köküne uyan bölgelerde tutulum muayenesi yapılarak ağrı olup olmadığına bakıldı. Klinik muayenede en az bir veya daha fazla sinir kökü tutulumunun radyolojik bulgularla uyumlu olarak saptanmış olması ve şikâyetlerin radikulopatiyle uyumlu olması,

8. Bel ağrısı bacak ağrısından şiddetli olan La-seque, Braggard, femoral sinir germe testi, Naffziger testi, Cram testinin pozitif olmasıdır.

Çalışmaya başlamadan önce hastaların kullandığı nonsteroid antiinflatuar, salisilik asit ve benzeri tüm kanama pıhtılaşma bozukluğuna yol açabilecek ilaçlar uygun sürelerde kesildi ve analjezikleri kesilen hastalara tramadol+parasetamol kombinasyonu başlandı. İşlem sonrası tüm analjezikler kesildi ve uygun zamanda kanama pıhtılaşma bozukluğuna yol açan ilaçlar tekrar başlandı. Preoperatif bel ve bacak VAS değerleri ve SF-36 değerleri kaydedildi. Yine preoperatif siyah disk yüksekliği kaydedildi.

Uygulama öncesi hastaların rutin kan tetkikleri teyit edildi ve uygulama günü standart açlık protokolüne göre işleme kabul edildiler. Hastalar işlem günü ameliyathaneye alındı, intravenöz (IV) damar yolu açıldı ve izotonik sodyum klorür solüsyonu takıldı. İşlemden 1 saat önce 1 g sefazol IV yoldan puşe edildi. Hastalar, ameliyat masasına yüzükoyun yatar pozisyonda alındı ve bel bölgesini düzleştirmek için batın altına uygun yükseklikte jel rulo kondu. Bütün uygulamalar steril koşullarda, lokal anestezi ve C-kollu floroskopi eşliğinde yapıldı. Hastalara uygun dozda kademeli doz artırılarak midazolam ve fentanil ile hafif sedo-analjezi uygulandı.

CERRAHİ PROSEDÜR

1. Hastada radiküler ağrıya neden olan siyah diskin olduğu seviye floroskopi altında işaretlendi.

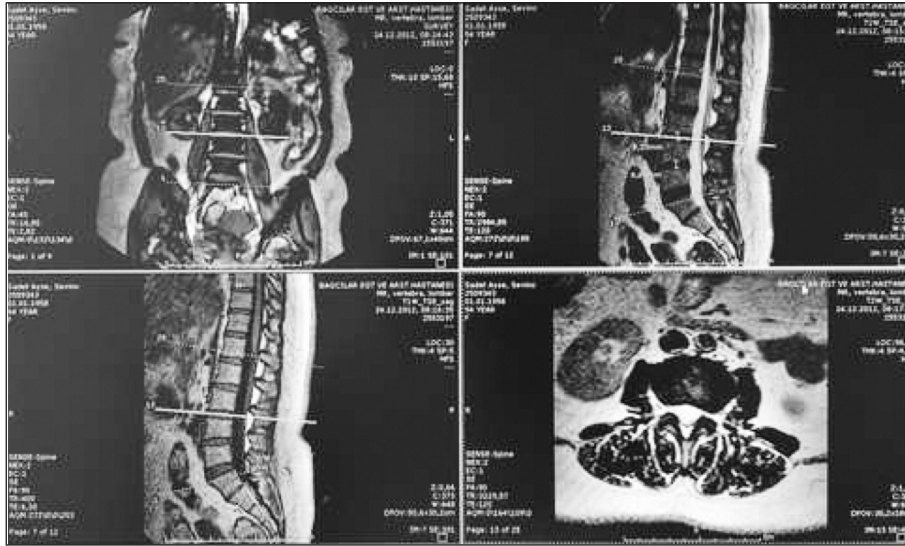
2. Floroskopiye uygun açıda kaudal ya da kranial eğim verilerek önce "end-plate"ler paralel hâle getirildi ve lateral açıyla cambın üçgeni belirginleştirildi. Girişim yeri floroskopide steril metal çubukla işaretlendi. Lokal anesteziyle %2'lik lidokain 5 mL cilt, cilt altı infiltrasyon anestezi yapıldı.

3. 16 G uygulama iğnesiyle cambın üçgeni tepesine yakın yerden diske yaklaşıldı ve dâhili 22 G iğne kullanılarak standart diskografi prosedürü uygulandı.

4. Siyah diske diskografi yapılarak ağrı yanıtı alındığında diskografi iğnesi çıkarıldı ve uygulama iğnesi ilerletilerek diskin merkezine ulaşıldı. Floroskopide lateral ve postero-anterior pozisyonlarda iğnenin disk merkezinde olduğu doğrulandı (Resim 3, 4).

5. Önceden yüklü implant tutucusundan temiz koruyucu başlık çıkarıldı, implant tutucusu uygulama iğnesinin yakın ucu üzerine tutturuldu.

6. Stile, implantın HPAN tamamen uygulama iğnesine ittirilmesi amacıyla itildi. Bu işlem 3 implant için de uygulandı ve implantlar verilmeden 2. ve 3. implanttan önce iğne uçları hafif hareketlerle oynatıldı. İmplant tutucu çıkarıldı. İğne içinden stile ilerletilerek implant tamamen nükleus içine ilerletildi. Bu işlem her implant sonrası tekrarlandı. İm-



RESİM 3: İşlem öncesi MRG disk yüksekliği.



RESİM 4: İşlem sonrası MRG disk yüksekliği.

plant sonrası 0,5 mL serum fizyolojik iğne aracılığıyla disk içine verildi.

7. İşlem sonrası iğne çekildi ve steril bandajla girişim yeri kapatıldı.

Hastalar işlem sonrası postoperatif bakım odasına alındı. Altı saat izlem altında tutulan hastalar nörolojik muayeneleri yapıldıktan sonra taburcu edildi. Hastaların bel ve bacak VAS değerleri işlem sonrası 1. saat, 6, 12 ve 24. aylarda kaydedildi. Postoperatif 24. ayda SF-36 değerleri kaydedildi. Hastaların VAS değerleri 4 ve altında ise işlemin

başarılı olduğu değerlendirildi. Hastaların preoperatif bel ve bacak VAS değerleri 1. saat, 6, 12 ve 24. ay VAS değerleriyle karşılaştırılarak işlemin etkinliği değerlendirildi. Aynı zamanda preoperatif SF-36 değerleri postoperatif SF-36 değerleriyle karşılaştırılarak işlemin, hastaların fiziksel fonksiyon, emosyonel rol güçlüğü, enerji/canlılık/validite, ruhsal sağlık, sosyal işlevsellik, ağrı ve genel sağlık algısı değerlerine etkisi incelendi. İşlem sonrası 1. ayda hastalara MRG çekilerek işlem yapılan siyah diskin yüksekliği tekrar ölçüldü (Resim 4). Uygulanan implantın siyah diskin yüksekliğinde

artış yapıp yapmadığı preoperatif değerleriyle karşılaştırılarak değerlendirildi. Hastalarda oluşan tüm komplikasyonlar kaydedildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada tüm istatistiksel hesaplamalar bilgisayar ortamında SPSS versiyon 11.5 for Windows paket programı yardımıyla değerlendirildi. İşlem öncesi ve sonrası disk yükseklikleri parametrik testlerden One-Sample t-test ile karşılaştırıldı, veriler ortalama±standart sapma olarak verildi. İşlem öncesi bel ve bacak VAS değerleri, işlem sonrası 1. saat, 6, 12 ve 24. ay bel ve bacak VAS değerleriyle, işlem öncesi ve 24. ay SF-36 fiziksel fonksiyon, emosyonel rol güçlüğü, enerji/canlılık/validite, ruhsal sağlık, sosyal işlevsellik, ağrı ve genel sağlık algısı değerleri nonparametrik testlerden Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı, veriler medyan minimum-maksimum olarak verildi. Tüm veriler için $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta gruplarına ait yaş, kilo, boy, cinsiyet, bel-bacak ağrı sayısı Tablo 1'de görülmektedir.

Siyah diske yapılan perkütan HPAN uygulaması öncesi ve sonrası disk yüksekliklerinin karşılaştırılması Tablo 2'de görülmektedir.

TABLO 1: Hastaların demografik verileri (ortalama±SD)

	ort.	SS
Yaş (yıl)	51,52	± 14,01
Boy (cm)	173,72	± 8,23
Kilo (kg)	78,24	± 10,44
Cinsiyet (bay/bayan)	9/13	
Bel/bacak ağrısı	22/22	

TABLO 2: İşlem öncesi ve sonrası disk yükseklikleri (ortalama±SD).

	ort.	SS
İşlem öncesi disk yüksekliği (mm) (n=25)	7,87	±1,28
İşlem sonrası disk yüksekliği (mm) (n=25)	9,14	±1,45
p	< 0,001*	

$p<0,001^*$ İşlem öncesi ve sonrası disk yükseklikleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

İşlem öncesi ve işlem sonrası disk yükseklikleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve işlem sonrası disk yüksekliği, işlem öncesi disk yüksekliğine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. ($p<0,001$) (Tablo 2).

İşlem öncesi bel VAS değerleri ile işlem sonrası bel VAS değerlerinin karşılaştırılması Tablo 3'te görülmektedir.

İşlem öncesi bel VAS değerleri, işlem sonrası 1. saat bel VAS değerleriyle karşılaştırıldı ve işlem sonrası 1. saat bel VAS değerleri işlem öncesi bel VAS değerlerine göre anlamlı düşük idi ($p<0,001$).

İşlem öncesi bel VAS değerleri, işlem sonrası 6. ay bel VAS değerleriyle karşılaştırıldı ve işlem sonrası 6. ay bel VAS değerleri işlem öncesi bel VAS değerlerine göre anlamlı düşük idi ($p<0,001$).

İşlem öncesi bel VAS değerleri, işlem sonrası 12. ay bel VAS değerleriyle karşılaştırıldı ve işlem sonrası 24. ay bel VAS değerleri işlem öncesi bel VAS değerlerine göre anlamlı düşük idi ($p<0,001$).

İşlem öncesi bel VAS değerleri, işlem sonrası 24. ay bel VAS değerleriyle karşılaştırıldı ve işlem sonrası 24. ay bel VAS değerleri işlem öncesi bel VAS değerlerine göre anlamlı düşük idi ($p<0,001$).

İşlem öncesi bacak VAS değerlerinin, işlem sonrası bacak VAS değerleriyle karşılaştırılması Tablo 4'te görülmektedir.

TABLO 3: İşlem öncesi bel VAS değerleriyle, işlem sonrası 1. saat, 6, 12 ve 24. ay bel VAS değerlerinin karşılaştırılması (medyan-min-maks).

	İşlem öncesi Bel VAS	İşlem sonrası 1. saat bel VAS	p
Medyan (min-maks)	8 (5-10)	3 (2-6)	<0,001*
		İşlem sonrası 6. ay bel VAS	
Medyan (min-maks)	8 (5-10)	3 (3-5)	<0,001*
		İşlem sonrası 12. ay bel VAS	
Medyan (min-maks)	8 (5-10)	3 (3-5)	<0,001*
		İşlem sonrası 24. ay bel VAS	
Medyan (min-maks)	8 (5-10)	4 (4-5)	<0,001*

$p<0,001^*$ İşlem öncesi bel VAS değerleri, işlem sonrası 1. saat, 6, 12 ve 24. ay bel VAS değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı.

TABLO 4: İşlem öncesi bacak VAS değerleriyle işlem sonrası 1. saat, 6, 12 ve 24. ay bacak VAS değerlerinin karşılaştırılması (medyan-min-maks).

	İşlem öncesi Bacak VAS	İşlem sonrası 1. saat bacak VAS	p
Medyan (min-maks)	6 (5-10)	2 (2-6)	<0,001*
		İşlem sonrası 6. ay bacak VAS	
Medyan (min-maks)	6 (5-10)	2 (3-5)	<0,001*
		İşlem sonrası 12. ay bacak VAS	
Medyan (min-maks)	6 (5-10)	3 (3-5)	<0,001*
		İşlem sonrası 24. ay bacak VAS	
Medyan (min-maks)	6 (5-10)	4 (4-5)	<0,001*

p<0,001* İşlem öncesi bacak VAS değerleri işlem sonrası 1. saat, 6, 12 ve 24. ay bacak vizüel analog skala değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. VAS: Vizüel analog skala.

İşlem öncesi bacak VAS değerleri, işlem sonrası 1. saat bacak VAS değerleriyle karşılaştırıldı ve işlem sonrası 1. saat bacak VAS değerleri işlem öncesi bacak VAS değerlerine göre anlamlı düşük idi (p<0,001).

İşlem öncesi bacak VAS değerleri, işlem sonrası 6. ay bacak VAS değerleriyle karşılaştırıldı ve

işlem sonrası 6. ay bacak VAS değerleri işlem öncesi bacak VAS değerlerine göre anlamlı düşük idi (p<0,001).

İşlem öncesi bacak VAS değerleri işlem sonrası 12. ay bacak VAS değerleriyle karşılaştırıldı ve işlem sonrası 12. ay bacak VAS değerleri işlem öncesi bacak VAS değerlerine göre anlamlı düşük idi (p<0,001).

İşlem öncesi bacak VAS değerleri, işlem sonrası 24. ay bacak VAS değerleriyle karşılaştırıldı ve işlem sonrası 24. ay bacak VAS değerleri işlem öncesi bacak VAS değerlerine göre anlamlı düşük idi (p<0,001).

İşlem öncesi SF-36 değerlerinin, işlem sonrası 24. ay SF-36 değerleriyle karşılaştırılması Tablo 5'te görülmektedir.

İşlem öncesi fiziksel fonksiyon değerleri, işlem sonrası 24. ay fiziksel fonksiyon değerleriyle karşılaştırıldı ve işlem sonrası fiziksel fonksiyon değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p<0,001).

İşlem öncesi fiziksel rol güçlüğü değerleri, işlem sonrası fiziksel rol güçlüğü değerleriyle karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadı (p=0,782).

TABLO 5: İşlem öncesi kısa form-36 değerleriyle işlem sonrası 24. ay kısa form-36 değerlerinin karşılaştırılması (medyan-min-maks).

	Fiziksel fonksiyon değerleri	24. ay fiziksel fonksiyon değerleri	P
Medyan (Min-Maks)	43,33 (34,21-60,80)	58,33 (34,21-72,41)	<0,001*
	Fiziksel rol güçlüğü değerleri	24. ay fiziksel rol güçlüğü değerleri	
Medyan (Min-Maks)	0 (0-12,5)	0 (0-25)	0,782
	Emosyonel rol güçlüğü değerleri	24. ay emosyonel rol güçlüğü	
Medyan (Min-Maks)	0 (0-16,60)	16,16 (0-33)	0,007*
	Enerji/canlılık/validite değerleri	24. ay enerji/canlılık/validite değerleri	
Medyan (Min-Maks)	0 (0-10)	20 (0-45)	<0,001*
	Ruhsal sağlık değerleri	24. ay ruhsal sağlık değerleri	
Medyan (Min-Maks)	0 (0-51)	20 (0-88)	0,001*
	Sosyal işlevsellik değerleri	24. ay sosyal işlevsellik değerleri	
Medyan (Min-Maks)	50 (50-87,5)	75 (50-100)	<0,001*
	Ağrı değerleri	24. ay ağrı değerleri	
Medyan (Min-Maks)	35 (35-70)	45 (20-70)	0,095
	Genel sağlık algısı	24. ay genel sağlık algısı	
	30 (0-45)	30 (0-45)	0,677

* İstatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı.

İşlem öncesi emosyonel rol güçlüğü değerleri, işlem sonrası emosyonel rol güçlüğü değerleriyle karşılaştırıldı ve işlem sonrası emosyonel rol güçlüğü değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ($p=0,007$).

İşlem öncesi enerji/canlılık/validite değerleri, işlem sonrası enerji/canlılık/validite değerleriyle karşılaştırıldı ve işlem sonrası enerji/canlılık/validite değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ($p<0,001$).

İşlem öncesi ruhsal sağlık değerleri, işlem sonrası ruhsal sağlık değerleriyle karşılaştırıldığında işlem sonrası ruhsal sağlık değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ($p<0,001$).

İşlem öncesi sosyal işlevsellik değerleri, işlem sonrası sosyal işlevsellik değerleriyle karşılaştırıldı ve işlem sonrası sosyal işlevsellik değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$).

İşlem öncesi ağrı değerleri, işlem sonrası ağrı değerleriyle karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,095$).

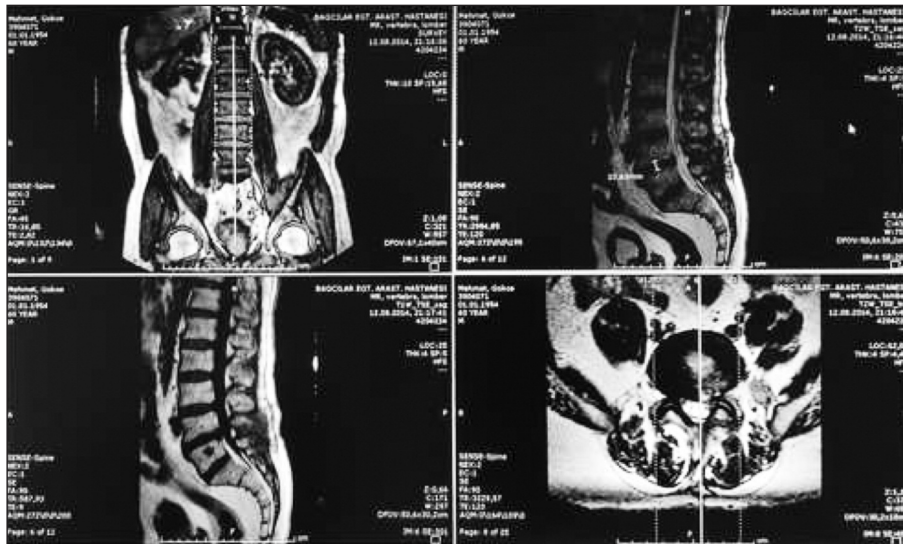
İşlem öncesi genel sağlık algısı, işlem sonrası genel sağlık algısıyla karşılaştırıldı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0,677$).

Bir hastada 1. saat VAS değeri 5'in altına düşmedi ve bu hastaya 1 ay boyunca analjezik tedavi

uygulandı. Bir ay sonunda VAS değerleri 5'in altına düştü analjezik tedavi kesildi. Bir hastada 9 ay sonunda ağrılarının artması üzerine çekilen MRG'de protrüsyonun büyüdüğü görüldü ve diskektomi uygulandı (Resim 5, 6). Bir hastanın, 30. ayda geçirdiği vajinal total abdominal histerektomi + bilateral salpingooforektomi (TAH+BSO) operasyonu sonrası ağrılarının tekrar artması sonucu çekilen kontrol MRG'de siyah diskte epidurale uzanan fragman saptandı (Resim 7). Diskektomi uygulanan hasta çalışma dışı bırakıldı.

TARTIŞMA

DDH en yaygın spinal patolojilerden biridir. Erişkinlerde %10-15'in üzerinde görülmektedir. Biyokimyasal ve biyomekanik faktörler DDH ilerlemesine katkıda bulunmaktadır.⁴ Dejenerasyon, biyomekanik değişiklikler ve ağrı semptomları, volüm azalması, hücresel aktivitedeki değişimler ve disk dehidratasyonuna yol açan nükleus pulposusun su bağlama kapasitesinde azalmayla ilgilidir.⁴ Hastalar başlangıçta antiinflamatuvar tedavi, fizik tedavi gibi cerrahi olmayan ağrı yönetimi teknikleriyle tedavi edilmekte, ancak bu tedaviler sıklıkla sadece geçici rahatlama sağlamaktadır.⁴ Cerrahi olmayan teknikler yetersiz kaldığı zaman hastalara sıklıkla füzyon ya da total disk artroplastisi tavsiye edilmektedir. Bu yöntemlerin her ikisi de yüksek



RESİM 5: İşlem sonrası MRG görünümü.



RESİM 6: İşlem sonrası 9. ayda VAS değerleri arttığındaki MRG görünümü.

bir şekilde invaziv cerrahidir ve morbiditeyle anlamlı bir şekilde ilişkilidir.⁴ Açıkça invaziv cerrahi müdahale ve konservatif bakım arasında günümüzde var olan boşluğu dolduracak anlamlı bir solüsyon gerekmektedir.⁴ Biz de bu çalışmada, hidrojel HPAN GelStix™'nin bu boşluğu doldurabilecek etkinlikte olup olmayacağını görmek istedik.

Lomber DDH; serbest parçalı ya da serbest parçasız disk ekstrüzyonu, disk protrüzyonu santral, parasantral, foramen içi ya da uzak lateral ve iç disk yırtılmasını içeren bozuklukların biriyle klinik olarak ortaya çıkmaktadır. Bunlardan açık disk yırtığı, monoradikülopati ya da Kauda ekuina sendromuna sebep olduğu için iyi bilinen bir durumdur. Tedavi yöntemlerinin seçiminde küçük görüş farklılıkları olsa da klinik tanı ve yönetiminde herhangi bir tartışma hemen hemen yok gibidir. Belde baskın aksiyel ağrısı olan, ancak bacak ağrısı olmayan ya da çok az olan hastaların cerrahi girişim için iyi aday olmadığı düşünülmekte idi. Lomber diskografi tekniğindeki gelişmeler, MRG'de çözünürlüğünün iyileşmesi, lomber diske önden daha yeni yaklaşımların gelişmesi açık ya da laparoskopik, bone morfogenetik proteinin kullanımı, lumbosakral füzyon cerrahisi sonuçlarının iyice irdelenmesi ve intervertebral diskteki ağrı kaynağının anatomik, fizyolojik, biyokimyasal özelliklerinin daha iyi anlaşılması gibi birçok alanda ilerlemeler olmuştur.



RESİM 7: İşlem sonrası 30. ayda epidural disk fragmanı.

Bu ilerlemeler diskojenik ağrının anlaşılmasında hızlı gelişmeye yardım etmiştir.

Baskın aksiyel bel ve hafif bacak ağrısı olan siyah disk hastalarında ağrının nedeni yeterince anlaşılammıştır. Ağrı kaynağının yerini saptamak ve anlamak, cerrahi tedaviyi planlamak, ağrı kaynağını yok etmek çok önemlidir. Lokal anestezik enjeksiyonu sonrası lomber laminektomi yapılan öncü çalışmalarda Kuslich ve Yoshizawa, ağrıya en duyarlı yapının anulus fibroz olduğunu bildirmişlerdir.^{11,12}

Cerrahi olarak çıkarılan diskte ve kadavra diskinde yapılan histopatolojik çalışmalar anulusun zengin sinirlenimini göstermiştir. Sinir sonlanmaları ya somatik ya da otonomik olabilmektedir.¹³⁻¹⁵ Patolojik diskte normal disktenden daha etkin

filizlenen sinir sonlanmalarının olduğunu görmek şaşırtıcıdır.¹⁶ Posterior lomber “interbody” füzyon sırasında alınan diskte yapılan histopatolojik incelemede, ağırlı diskin belirgin histolojik özelliği, yırtık boyunca nükleus pulposus anulus fibrozun dış kısmına damarlanmış granülasyon dokusu şeridi oluşumudur. Granülasyon dokusu boyunca nükleus pulposusa ve anulus fibrozun içine sinir büyümesi gözlemlenmiştir. Bu ağırlı diskin arka bölümündeki yırtık boyunca yaygın sinirlenim, granülasyon şeridinin diskojenik ağrıdan ve diskoğrafideki ağrıdan sorumlu olabileceğini akla getirmektedir.¹⁷ Guyer ve ark., çıkarılmış diskte anulus fibrozun damar endotelinde substans-P’yi tanımlamışlardır. Bu gözlemler iyi planlanmış cerrahi bir işlemin önemli bölümünün tüm anüler ağrı siniri sonlanmalarını yok edecek tam disk eksizyonu olacağını göstermektedir. Ancak, mükemmel bir ameliyat ağrı kaynağı olan disk kadar hareketi de yok edecektir. Bu nedenle, hareketi koruyarak ağrı kaynağını yok etmek düşüncesiyle disk protezleri kullanıma girmiştir.¹⁸

Disk protezlerinin mekanik olarak sadece hareketi koruması yetersizdir. Aynı zamanda kimyasal olarak da ağrı nedenlerini ortadan kaldırmalı, disk içi su miktarını artırmalı ve disk yüksekliklerini artırarak eklem hareket açıklığı [Range of Motion (ROM)]’nın açılarını artırmalıdır. Hidrojel HPAN GelStix™ ile yaptığımız çalışmada, hastaların işlem öncesi siyah diskin yükseklikleri işlem sonrası 1. aydaki yükseklikleriyle karşılaştırılmış ve işlem sonrası disk yüksekliklerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu görülmüştür. Bu durum hem “root”lara olan disk basısını azaltarak bacak VAS değerlerinin düşmesine hem de ROM açılarını artırarak SF-36 değerlerinin düzelmesine neden olmuş olabilir.

Son zamanlarda birçok hidrojel ya da disk içi su ve hücre miktarını artırmak için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları; NuCore® (protein polimer hidrojel) (Spine Wave, Inc., Shelton, CT, USA), HA-pNIPAM (hyaluronan greftlenmiş poly (N-isopropylacrylamide hidrojel) (Laboratuvar ortamında oluşturuluyor) domuz nucleus pulposus temelli hyaluronik acid (Laboratuvar ortamında oluşturuluyor), Hidrojel/disc

hücre solution (20 mg/ml, Visiol, TRB Chemedica AG, Munchen, Germany), NOVOCARTTM Disc plus (otolog disk kondrosit transplantasyonu için bir otolog hücre içeriği) (Synlab MVZ, Leinfelden-Echterdingen, Germany), Polyethilenglycol-Laminin-111 (AR-G2, TA Instruments, New Castle, DE), İnsan göbek kordonu dokusu (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA), Photocrosslinkable hyaluronik asit hidrojelleri içinde nükleus pulposus hücreleri (Sigma Aldrich; St. Louis, MO, USA), Platelet-zengin plazma (Laboratuvar ortamında uygulanıyor), Tiyolle modifiye edilmiş hyaluronan ve elastin-benzeri polipeptit (Laboratuvar ortamında uygulanıyor), İnsan mezenşimal stem hücreleri (Laboratuvar ortamında uygulanıyor), Novel poly N-acetyl glucosamine (Laboratuvar ortamında uygulanıyor), Hidrojel (HPAN) (Gelstix™)’dir.^{4,9,19-29}

Hidrojel HPAN GelStix™ implantların spinal uygulanması için yapılan birçok in vivo ve in vitro çalışma göstermiştir ki hidrojel implantlar; DDH prognozunu pozitif olarak etkilemiş, disk içindeki suyun miktarını, disk içi P_H’yı, lomber ROM açılarını artırmış ve güvenli şekilde uygulanabilmiştir.^{4,7,9,10,30-32} Bacak VAS değerleri “root”lara olan basının azalması sonucu düşerken bel VAS değerleri ise disk içi P_H’nin yükselmesine, su içeriğinin artmasına ve uzun dönemde inflamasyonun azalmasına bağlı olabilmektedir.

Çalışmamızda da DDH prognozu pozitif olarak etkilenmiş ve bu durum VAS ve SF-36 değerleriyle kalitatif olarak gösterilmiştir. İşlem öncesi bel ve bacak VAS değerleri, işlem sonrası bel ve bacak VAS değerleriyle karşılaştırılmış ve işlem sonrası 1. saat, 6, 12 ve 24. ay bel ve bacak VAS değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Aynı zamanda, SF-36 alt başlıklarından fiziksel fonksiyon değerleri, emosyonel rol güçlüğü, enerji/canlılık/validite, ruhsal sağlık ve sosyal işlevsellik değerleri işlem öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme göstermiştir. Bu durum hastaların hareketliliğinin ve canlılığının artarak genel anksiyetelerinin azalmasından kaynaklanıyor olabilir. Ancak, SF-36 alt başlıklarından olan fiziksel rol güçlüğü, ağrı ve genel sağlık algısı değerleri ise işlem öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu değerlerin değişmeme nedeni,

hastanın hastalığı nedeni ile duyduğu yeniden kö-tüleşme anksiyetesinin yaşamını hâlen etkiliyor ol-ması olabilir. Özellikle 24. ay bel ve bacak VAS değerleri işlem öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olmasına rağmen SF-36 ağrı değerleri-nin işlem öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyor olmasının nedeni, VAS sor-gulamasında anlık ağrı değerleri sorgulanır iken, SF-36'da ağrı değerlendirme sorularının hastanın yaşadığı süreçlerdeki zaman dilimlerini değerlen-diriyor olmasından kaynaklanıyor olabilir.

GelStix™ nükleus "augmentation" implant, DDH ve yaşlanmayla ilgili bel ağrılarının tedavi-sinde çığır açıcı bir yaklaşım sağlamıştır. GelStix™ implant tıbbi endüstrinin tescilli polimerinin çoğaltılmış bileşimidir.⁴ Ürün pazara sunulduktan sonraki 20 hastalık bir çalışmada, DDH'ye sahip ta-nımlanmış hastalarla oluşan 5 hastalık bir alt grupta, GelStix™ bel ağrısını azalttığı için potansiyel bir ge-lişim başlatılmıştır.⁴ Bu 5 hastadan 4'ünde Oswestry dizabilite indeksi (ODİ) ve VAS değerleriyle bel ağ-rılarının kalitatif olarak anlamlı şekilde azaldığı gös-terilmiştir.⁴ Beş hastanın 2'sinde ODİ ve VAS bel ağrı değerleri düzelmeye kanıtlandığı gibi, bel ağ-rısında anlamlı azalma gösterilmiş ve işlem sonrası 6 aydan daha uzun bir süre bu devam etmiştir. Bu başlangıç vakaları göstermiştir ki GelStix™ endi-kasyonlu kullanıldığı zaman yan etki ya da komp-likasyon rapor edilmemesiyle güvenli bir şekilde kullanılabilir.⁴ Spinal stenozlu 20 hastanın 9 unda VAS ve ODİ değerleriyle ilişkilendirildiği zaman, bacak ve bel ağrısı her ikisinde uzamış ve dramatik bir azalma göstermiştir.⁴ Çalışmamızın kısa dönem bulguları yapılan bu çalışma ile uyum-ludur; VAS değerleri istatistiksel olarak anlamlı azalmıştır, uzun dönemde ise, SF-36 alt başlıklarından fiziksel fonksiyon, emosyonel rol güçlüğü, enerji/canlılık/ validite, ruhsal sağlık ve sosyal iş-levsellik değerleri işlem öncesine göre izlemin 24. ayında hâlâ işlem öncesi değerlere göre istatistik-sel olarak anlamlı yüksekti. Yirmi dördüncü aydaki bel ve bacak VAS değerleri de yine işlem öncesi bel ve bacak VAS değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük idi.

İki hastada işlem sonrası komplikasyon geliş-miş ve 1 hasta da 9. ayda bacak VAS değerleri yük-selmiş ve çekilen kontrol MRG'de protrüsyon büyüyerek "root"a bası artmıştır. Bu hastada dis-kektomi gerekmiş ve protrüsyon açıldığında içeri-sinde hidrojel materyali görülmüştür. İkinci hastanın işlem sonrası 29. ayda yapılan TAH+BSO operasyonu sonrası, bacak VAS değerleri artmış, çekilen kontrol MRG'de disk fragmanının epidural aralıkta olduğu ve "root"a bası yaptığı görülmüştür. Durdag ve ark.nın çalışmasında, intervertebral diske GelStix™ yerleştirme sonrası epidural frag-mantasyon gelişen bir hasta bildirilmiştir.³³

Limitasyon: Çalışmamız retrospektif kontrol-süz ve randomize olmayan bir çalışmadır. Ayrıca, canlı insanda yapılan çalışmamızda, GelStix™ uygulanan hasta disklerinin histopatolojik inceleme-sini yapmamızın mümkün değildir. İncelemele-rimiz sadece MRG ile yapılmıştır. GelStix™'nin hastalara olan etkinliği ise SF-36 ve VAS değerle-riyle incelenmiştir. GelStix™'nin siyah diskteki et-kilerinin histopatolojik olarak incelenmesi için daha fazla hayvan ve kadavra çalışması yapılması gerekmektedir.

SONUÇ

GelStix™'nin siyah diske uygulanması disk yük-sekliğini artırmakta, işlem sonrası süreçteki anlık VAS değerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşürmektedir. SF-36 alt başlıklarından fiziksel fonksiyon, emosyonel rol güçlüğü, enerji/canlılık/ validite, ruhsal sağlık ve sosyal işlevsellik değerle-rini istatistiksel olarak anlamlı iyileştirmekte, ancak fiziksel rol güçlüğü, ağrı ve genel sağlık algısı değerleri ise işlem öncesi değerlerden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir.

Çıkar Çatışması

Yazar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildir-memiştir.

Yazar Katkıları

Bu çalışmanın tasarısı, literatür taraması, istatistikleri, pratik uygulaması ve yazılması Abdulkadir Yektaş'a aittir.

KAYNAKLAR

1. Ray CD. The PDN prosthetic disc-nucleus device. *Eur Spine J* 2002;11 Suppl 2:S137-42.
2. Klara PM, Ray CD. Artificial nucleus replacement: clinical experience. *Spine (Phila Pa 1976)* 2002;27(12):1374-7.
3. Hermenau S, Prewett A, Ramachandran R. The biochemistry of spinal implants; short and long term considerations. In: Yue JJ, Guyer RD, Johnson JP, Khoo L, Hochschuler S, eds. *The Comprehensive Treatment of the Aging Spine*. 1st ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2011. p.459-65.
4. Yue JJ, Morgenstern R, Morgenstern C, Laurysen C. Shape memory hydrogels-A novel material for treating age-related degenerative conditions of spine. *Eur Musculoskelet Rev* 2011;6(3):184-8.
5. Ma JF, Zang LN, Xi YM, Yang WJ, Zou D. Mir-125a Rs12976445 Polymorphism is Associated with the Apoptosis Status of Nucleus Pulposus Cells and the Risk of Intervertebral Disk Degeneration. *Cell Physiol Biochem* 2016;38(1):295-305.
6. Kahveci R, Ergünger MF, Günaydin A, Temiz A. Alkaptonuric patient presenting with "black" disc: a case report. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2013;47(2):134-8.
7. Benz K, Stippich C, Fischer L, Möhl K, Weber K, Lang J, et al. Intervertebral disc cell-and hydrogel-supported and spontaneous intervertebral disc repair in nucleotomized sheep. *Eur Spine J* 2012;21(9):1758-68.
8. Collin EC, Grad S, Zeugolis DI, Vinatier CS, Clouet JR, Guicheux JJ, et al. An injectable vehicle for nucleus pulposus cell-based therapy. *Biomaterials* 2011;32(11):2862-70.
9. Goropalli D, Seth A, Voumakis J, Whyne C, Akens M, Zhang A, et al. Evaluation of a novel poly N-acetyl glucosamine (pGlcNAc) hydrogel for treatment of the degenerating intervertebral disc. *Life Sci* 2012;91(25-26):1328-35.
10. Kranenburg HJ, Meij BP, Onis D, van der Veen AJ, Saralidze K, Smolders LA, et al. Design, synthesis, imaging, and biomechanics of softness-gradient hydrogel nucleus pulposus prosthesis in a canine lumbar spine model. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2012;100(8):2148-55.
11. Kuslich SD, Ulstrom CL, Griffith SL, Ahern JW, Dowdle JD. The bagby and Kuslich method of lumbar interbody fusion. History, techniques, and 2-year follow-up results of a United States prospective, multicenter trial. *Spine (Phila Pa 1976)* 1998;23(11):1267-78.
12. Yoshizawa H, O'Brien JP, Smith WT, Trumper M. The neuropathology of intervertebral discs removed for low-back pain. *J Pathol* 1980; 132(2):95-104.
13. Jaffray D, O'Brien JP. Isolated intervertebral disk resorption. A source of mechanical and inflammatory back pain? *Spine (Phila Pa 1976)* 1986;11(4):397-401.
14. Palmgren T, Grönblad M, Virri J, Seitsalo S, Ruuskanen M, Karaharju E. Immunohistochemical demonstration of sensory and autonomic nerve terminals in herniated lumbar disc tissue. *Spine (Phila Pa 1976)* 1996;21(11): 1301-6.
15. Suseki K, Takahashi Y, Takahashi K, Chiba T, Yamagata M, Moriya H. Sensory nerve fibers from lumbar intervertebral discs pass through rami communicantes. A possible pathway for discogenic low back pain. *J Bone Joint Surg Br* 1998;80(4):737-42.
16. Coppes MH, Marani E, Thomeer RT, Groen GJ. Innervation of "painful" lumbar discs. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997;22(20):2342-9.
17. Peng B, Wu W, Hou S, Li P, Zhang C, Yang Y. The pathogenesis of discogenic low back pain. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87(1):62-7.
18. Guyer RD, McAfee PC, Hochschuler SH, Blumenthal SL, Fedder IL, Ohnmeiss DD, et al. Prospective randomized study of the Charite artificial disc: data from two investigational centers. *Spine J* 2004;4(6 Suppl): 252S-9S.
19. Berlemann U, Schwarzenbach O. An injectable nucleus replacement as an adjunct to microdiscectomy: 2 year follow-up in a pilot clinical study. *Eur Spine J* 2009;18(11): 1706-12.
20. Peroglio M, Grad S, Mortisen D, Sprecher CM, Illien-Jünger S, Alini M, et al. Injectable thermoreversible hyaluronan-based hydrogels for nucleus pulposus cell encapsulation. *Eur Spine J* 2012;21 Suppl 6:S839-49.
21. Omlor GW, Nerlich AG, Lorenz H, Bruckner T, Richter W, Pfeiffer M, et al. Injection of a polymerized hyaluronic acid/collogen hydrogel matrix in an in vivo porcine disc degeneration model. *Eur Spine J* 2012;21(9): 1700-8.
22. Benz K, Stippich C, Fischer L, Möhl K, Weber K, Lang J, et al. Intervertebral disc cell- and hydrogel-supported and spontaneous intervertebral disc repair in nucleotomized sheep. *Eur Spine J* 2012;21(9): 1758-68.
23. Tschugg A, Diepers M, Simone S, Michnacs F, Quirbach S, Strowitzki M, et al. A prospective randomized multicenter phase I/II clinical trial to evaluate safety and efficacy of NOVOCART disc plus autologous disc chondrocyte transplantation in the treatment of nucleotomized and degenerative lumbar disks to avoid secondary disease: safety results of Phase I-a short report. *Neurosurg Rev* 2017;40(1):155-62.
24. Francisco AT, Mancino RJ, Bowles RD, Brunger JM, Tainter DM, Chen YT, et al. Injectable laminin-functionalized hydrogel for nucleus pulposus regeneration. *Biomaterials* 2013;34(30):7381-8.
25. Leckie SK, Sowa GA, Bechara BP, Hartman RA, Coelho JP, Witt WT, et al. Injection of human umbilical tissue-derived cells into the nucleus pulposus alters the course of intervertebral disc degeneration in vivo. *Spine J* 2013;13(3):263-72.
26. Kim DH, Martin JT, Elliott DM, Smith LJ, Mauck RL. Phenotypic stability, matrix elaboration and functional maturation of nucleus pulposus cells encapsulated in photocrosslinkable hyaluronic acid hydrogels. *Acta Biomater* 2015;12:21-9.
27. Gullung GB, Woodall JW, Tucci MA, James J, Black DA, McGuire RA. Platelet-rich plasma effects on degenerative disc disease: analysis of histology and imaging in an animal model. *Evid Based Spine Care J* 2011;2(4): 13-8.
28. Leckie AE, Akens MK, Woodhouse KA, Yee AJ, Whyne CM. Evaluation of thiol- modified hyaluronan and elastin-like polypeptide composite augmentation in early-stage disc degeneration: comparing 2 minimally invasive techniques. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012; 37(20):E1296-303.
29. Henriksson HB, Svanvik T, Jonsson M, Hagman M, Horn M, Lindahl A, et al. Transplantation of human mesenchymal stem cells into intervertebral discs in a xenogeneic porcine model. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34(2):141-8.
30. Benz K, Stippich C, Osswald C, Gaissmaier C, Lambert N, Badke A, et al. Rheological and biological properties of a hydrogel support for cells intended for intervertebral disc repair. *BMC Musculoskelet Disord* 2012; 13:54.

31. Malhotra NR, Han WM, Beckstein J, Cloyd J, Chen W, Elliott DM. An injectable nucleus pulposus implant restores compressive range of motion in the ovine disc. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012;37(18):E1099-105.
32. Nakashima S, Matsuyama Y, Takahashi K, Satoh T, Koie H, Kanayama K, et al. Regeneration of intervertebral disc by the intradiscal application of cross-linked hyaluronate hydrogel and cross-linked chondroitin sulfate hydrogel in a rabbit model of intervertebral disc injury. *Biomed Mater Eng* 2009;19(4):421-9.
33. Durdag E, Ayden O, Albayrak S, Atci IB, Armagan E. Fragmentation to epidural space: first documented complication of Gelstix(TM.). *Turk Neurosurg* 2014;24(4):602-5.