

## Lomber Disk Herniasyonunda Neovaskülarizasyonla İlişkili Rezorbsiyon

### Mekanizmaları

#### *Resorption Mechanisms Related with Neo-Vascularization for the Lomber Disc Herniation*

Bünyamin Koç<sup>1</sup>, Barış Nacı<sup>2</sup>, Hatice Rana Erdem<sup>3</sup>

<sup>1</sup> İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Bolu

<sup>2</sup> Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara

<sup>3</sup> Sağlık Bakanlığı Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Kırşehir

#### Özet

Lomber disk herniasyonu (LDH) bel ağrısı ve siyatığın önemli bir nedenidir. LDH'nın magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile incelenmesi neo-vaskülarizasyonla ilişkili rezorbsiyon mekanizmasını ortaya çıkarmıştır. Aktive makrofajların disk dokusuyla etkileşimlerinin infamatuvar sitokinlerin üretimine yol açtığı gösterilmiştir. Buna ek olarak tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gibi infamatuvar sitokinler, vasküler endotelial growth faktör (VEGF) gibi anjiogenezi uyaran faktörlerin indüksiyonu için gereklidir. VEGF endotel hücrelerine özgü bir mitojendir ve yeni kan damarlarının oluşumunda esaslı bir rolü vardır. Yeni oluşmuş kan damarları ve makrofaj infiltrasyonu LDH rezorbsiyonu sırasında önemli bir rol oynarlar. Bu derlemede LDH'da rezorbsiyon mekanizmaları hakkındaki güncel bilgiler özetlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Hernie disk, bel ağrısı, vasküler endotelial growth faktör (VEGF), rehabilitasyon.

#### Abstract

Lomber disc herniation (LDH) is a major cause of low back pain and sciatica. MRI investigation of LDH has revealed a resorption mechanism related with neo-vascularization. It has shown that the interaction of activated macrophages with disc tissues leads to the generation of inflammatory cytokines. In addition, inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) is required for the induction of angiogenesis stimulating factors such as vascular endothelial growth factor (VEGF). VEGF is an endothelial cell-specific mitogen, and it has an essential role in the formation of new blood vessels. The newly formed vessels and infiltrating macrophages play an important role during LDH resorption. In this review, recent knowledge on the resorption mechanisms of LDH is summarized.

**Keywords:** Herniated disc, low back pain, vascular endothelial growth factor (VEGF), rehabilitation.

#### Giriş

Bel ağrısı oluşturduğu iş günü kaybı, sakatlık tazminatı, tanı ve tedavi maliyeti ile önemli bir sağlık problemidir. Akut, kronik veya tekrarlayan bel ağrısının yaygın bir nedeni olan lomber disk herniasyonu (LDH), intervertebral diskin lomber spinal sinir kökünü sıkıştırmasıyla ortaya çıkan bel ve bacak ağrısıyla karakterize bir klinik tablodur (1). Sanayileşmiş ülkelerde yaşayanların yaklaşık % 80'i, hayatlarında en az bir defa bel ağrısı çekerler (2). Özellikle gelişmiş toplumlarda bel ağrısı doktora başvuru nedenleri arasında nezdelen sonra ikinci sırayı alan bir şikayettir (3). Son yıllarda LDH vakalarında "Fonksiyonel Rehabilitasyon" programları ile tam iyileşmenin görüldüğü ve ekstrüde disklerde rezolüsyon kapasitesinin varlığını bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (4). Biz bu derlemede güncel literatür ışığında LDH'da rezorbsiyon mekanizmaları hakkındaki bilgileri özetlemeye çalıştık.

Hernie diskteki rezolüsyonun posterior longitudinal ligamentte (PLL) gerilim ile

retraksiyon, diskte dejenerasyon, makrofaj fagositozu ve immünolojik reaksiyon gibi mekanizmalara bağlı olarak meydana gelebileceği ifade edilmektedir (5). Doita ve ark. ekstrüde disk materyalinin epidural boşlukta meydana getirdiği yabancı cisim reaksiyonunun sonucu olarak otoimmün cevap geliştiğini, mononükleer hücre infiltrasyonu ile enflamasyon ve ardından neovaskülarizasyon, granülasyon dokusu ve fibrozis geliştiğini bildirmişlerdir (6). Benzer olarak Komori ve ark. da hernie disk (HD) fragmanının epidural vasküler bölgede enflamasyona yol açtığını ve disk materyali etrafında neovaskülarizasyon sonucu granülasyon dokusu ve sonunda makrofaj fagositozu oluştuğunu bildirmişler ve sonuç olarak HD kitlesinde küçülme ve bazen tam kaybolma olduğunu tespit etmişler ve subligamentöz herniasyonlarda ise diskte dejenerasyon geliştiğini bildirmişlerdir (4).

Hernie diskin rezorbsiyonunda anjiyogenezis önemli bir rol oynar. Cerrahi olarak eksizye

#### İletişim Bilgisi / Correspondence

Yard. Doç. Dr. Bünyamin Koç, İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Bolu

E-mail: bunyamin\_koc@yahoo.com.tr

Geliş tarihi / Received: 09.05.2014 Kabul tarihi / Accepted: 28.05.2014

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Yok / None

edilen disk materyallerinin invitro ortamda vasküler endotelial growt faktör (VEGF) ürettikleri, bu ortama makrofaj eklendiğinde VEGF miktarlarının arttığı, bu artışın yeni damar oluşumunu uyardığı ve bu etkinin VEGF'yi nötralize eden antikörlerle inhibe edildiği gösterilmiştir (7). Başka bir çalışmada diskte yeni damar oluşumlarının çevresinde makrofajların olduğu gösterilmiş ve makrofajlardan salınan matriks metalloproteinazların (MMP) disk rezorbsiyonunda etkili olduğu öne sürülmüştür (8).

Ikeda ve ark. transligamentöz ekstrüde disk materyallerinin kenarları boyunca makrofaj infiltrasyonunu göstermişlerdir. Ayrıca hernie olan diskin veya disk fragmanlarının PLL'nin altına lokalize olduğu durumlarda fagositik infiltrasyonun daha az olduğunu tespit etmişlerdir (9). Hernie olan diskin rezorbsiyon mekanizması tam olarak anlaşılacakla birlikte sekestre disk hernilerinin büyük bir oranda rezorbsiyona uğradığı gösterilmiştir. Disk rezorbsiyonunda vaskülarizasyonun önemli rol oynadığı düşünülmektedir (10).

Borota ve ark.'nın çalışması HD'nin etkin bir biçimde rezorbsiyonunun, diskin hernie olduğu lokal dokunun kan damarı üretilebilirliği ve HD'nin bu proliferasyonu uyarabilirliği ile ilişkili olduğunu göstermektedir (11). Wasserstrom ve ark. cerrahi olarak çıkarılmış intradural disk parçalarında duraya temas eden kısımlarının çok sayıda kan damarları ile çevrelendiğini göstermişlerdir (12).

Liu ve ark.'nın yaptığı bir hayvan çalışmasında, deney grubunda cerrahi olarak nukleus pulposus çıkarılarak epidural mesafeye yerleştirilmiş. 30 gün sonra bu materyalde immünohistokimyasal boyama ile tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve VEGF pozitif bulunmuş. Ayrıca T ve B lenfositleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde çok tespit edilmiş (13).

Orief ve arkadaşları yaptıkları çalışmanın sonucunda sekestre disk herniasyonunun gerileme potansiyeli olduğunu, bununda hem dehidratasyon hem de inflamasyon aracılı

rezorbsiyonla gerçekleştiğini bildirmişlerdir (14).

Hernie diskin histolojik incelemesinde, sağlıklı intervertebral diskte bulunmayan, granülasyon dokusunda belirgin makrofaj infiltrasyonu ve az miktarda T-lenfositlerin infiltrasyonu ile yeni oluşmuş damarlar gösterilmiştir. Epidural aralık yerleşimli HD'de, makrofajlar ve endotelial hücre spesifik markeri olan F VIII pozitif hücreler bol miktarda gösterilmiştir. Bu da HD rezorbsiyonunda neovaskülarizasyon olayının önemini açıklamaktadır (7).

Bu bilgilerin ışığında HD rezorbsiyonunda olası mekanizmalar; hernie disk fragmanlarının çevresinde lokal inflamatuvar reaksiyon, yeni kan damarlarının oluşumu, makrofajların migrasyonu ve sonuç olarak HD materyalinin fagositozu olarak özetlenebilir.

### **Matriks metalloproteinazlar**

Matriks metalloproteinazlar ekstrasellüler matriksin protein bileşenlerinin yıkımını katalize eden 20 den fazla çinko bağımlı enzimler grubudur (15). İnaktif formlarda sekrete edilirler ve substratlarını yıkabilmeleri için önce ekstrasellüler olarak aktive edilmelidirler (16). Bir serin proteaz olan plazmin, proenzim olan plazminojenden, ürokinaz-tip plazminojen aktivatörü (u-PA) ve doku-tip plazminojen aktivatörü (t-PA) tarafından oluşturulur. Plazmin ekstrasellüler olarak MMP'leri aktive eder. Plazminojen aktivatörleri içinde VEGF, plazminin kuvvetli bir indükleyicisidir (17). VEGF ürokinaz-tip plazminojen aktivatörünü (u-PA) indükleyerek plazminle birlikte, plazminle aktive olan MMP'lerin üretimine neden olur. Bu da MMP-3, MMP-9, MMP-12 ve MMP-13 gibi MMP'lerin aktivasyonu ile sonuçlanır (18). Böylece; VEGF ve MMP'ler arasındaki etkileşimler HD'deki neovaskülarizasyonu artırabilir (7). Cerrahi HD örneklerinde FVIII pozitif vasküler endotelial hücrelerin sık olarak gözlenmesi bu hipotezi desteklemektedir (19).

Birçok çalışmada HD dokusundaki disk hücrelerinin ve makrofajların, MMP'leri ürettikleri gösterilmiştir. MMP-3 ve MMP-7 agrekan ve kollajenin çekirdek proteinini yıkar (20). Haro ve ark. tarafından yapılan bir in vitro



çalışmada, kondrosit kültürüne makrofajlar eklendiğinde, HD'nin akut fazında açığa çıkan MMP-3 ve MMP-7'nin artışının kuvvetli bir şekilde uyarıldığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada disk yıkımı için MMP-3'ün gerekli olduğu sonucuna varılmıştır (21).

### **Vasküler endotelial growth faktör**

Vasküler endotelial growth faktör; 45 kDa ağırlığında heparin bağlayan, hemodimerik bir glikoproteindir ve bir endotelial hücre-spesifik mitojendir. VEGF anjioblastların farklılaşmalarını ve vasküler tübüllerin oluşumunu içerecek şekilde yeni kan damarlarının oluşumunda önemli bir rol oynar (22). Artmış VEGF ekspresyonu, tümörlerde, romatoid artrit ve diyabetik retinopatide olduğu gibi, uygun olmayan, VEGF ile indüklenen anjiogenezis ile sonuçlanabilir (23-26). Ayrıca insan HD dokularında VEGF ve VEGF reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (7).

Endotelial hücre spesifik mitojeni olan VEGF anjiogenezis önemli bir mediyatördür (22). Epitelial growth faktör (EGF) ve transforming growth faktör  $\beta$  (TGF- $\beta$ )' yı da içerecek şekilde, birçok sitokin ve büyüme faktörü VEGF mRNA'sının artışına neden olurlar. IL-1 $\alpha$  ve prostaglandin E2, kültüre edilmiş sinovyal fibroblastlarda VEGF üretimini uyarırlar. Bu da inflamatuvar mediyatörlerin, VEGF'in uyardığı inflamatuvar anjiogenezisteki rolünü destekler (27).

Vasküler endotelial growth faktör; endotelial migrasyon, lümen formasyonu ve yeni kan damarlarının formasyonunun stimülasyonu anjiogenezis başlatılmasında önemli bir rol oynar (22). VEGF aynı zamanda plazmin oluşturmak üzere plazminojen aktivatörlerini de indükler (17). Plazmin MMP'leri aktive eder, buda HD'nin rezorpsiyonu sırasında matriks yıkımı için gereklidir.

Vasküler endotelial growth faktörün kan hücreleri ve kondrositler üzerine regülatuar etkilerinin olduğu rapor edilmiştir. VEGF monosit kemotaksisi ve kapillerlerin invazyonu sırasında kartilaj döngüsünü kontrol eder (28,29). Disk kondrositlerinden salınan MMP-3, makrofaj infiltrasyonunu indükleyen

kemotaktik faktör oluşumunda rol oynar (21). VEGF indüksiyonuna bağlı MMP'lerin aktivasyonu HD dokularında makrofaj infiltrasyonu ile sonuçlanır (27).

### **Tümör nekrozis faktör- $\alpha$**

Makrofajlar ve intervertebral disk dokusu birlikte kültüre edildiğinde bir inflamatuvar sitokin olan TNF- $\alpha$ 'nın kuvvetli bir şekilde uyarıldığı gösterilmiştir (21). Bu sonuç TNF- $\alpha$ 'nın anjiogenezis potansiyel bir regülatörü olduğunu göstermektedir (30).

Western blot yöntemiyle yapılan bir çalışmada makrofaj ve intervertebral disk dokusunun birlikte kültüre edildiği ortamlarda VEGF üretiminin kuvvetli bir şekilde arttığı gösterilmiştir (31). Halbuki makrofaj ve disk hücrelerinin tek başlarına kültürlerinde VEGF proteini az miktarlarda üretilmektedir, makrofaj ve disk hücrelerinin birlikte kültüre edildiği ortamlarda bir çözünebilir faktörün VEGF üretimini uyarabildiğini desteklemektedir. VEGF, TNF- $\alpha$ 'ya bağlı bir yolak üzerinden indükleniyor gibi gözükmektedir, zira bu etki TNF- $\alpha$ 'yı nötralize eden antikorlar tarafından engellenmektedir (7). Aktive makrofajlardan salınan TNF- $\alpha$ , disk yıkımında gereklidir fakat yeterli değildir (31).

### **Sonuç**

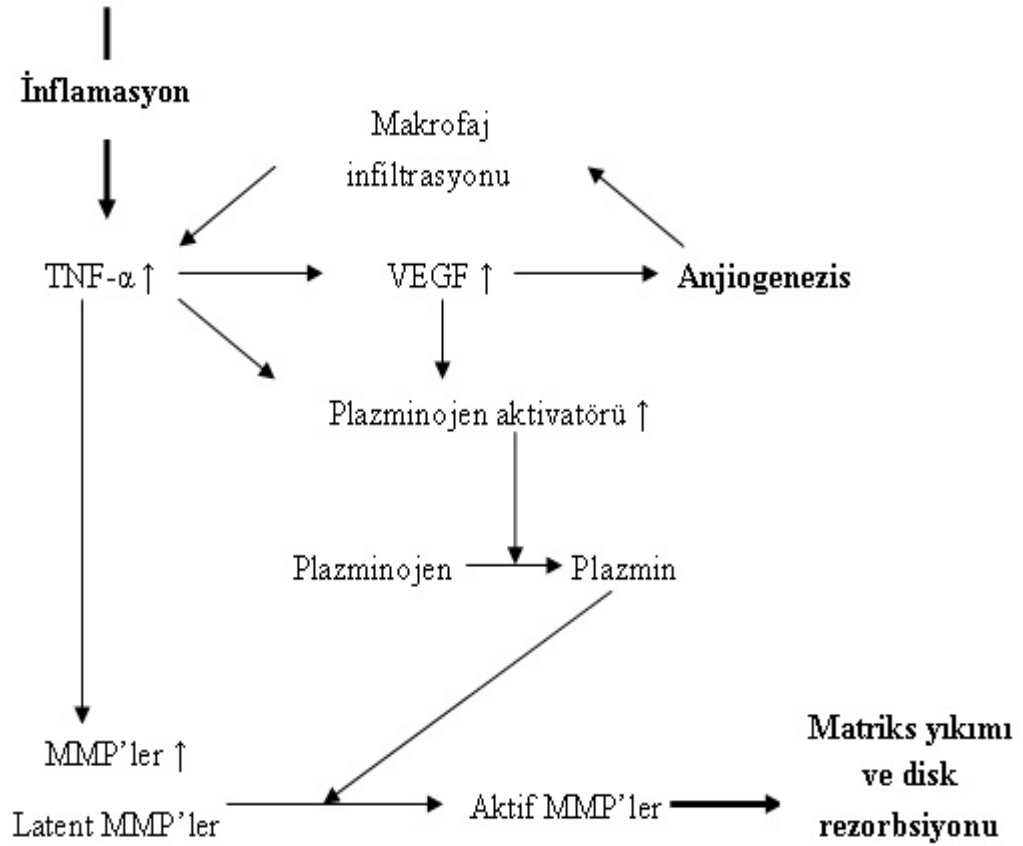
Neo-vaskülarizasyon kompleks bir olgudur. Endotelial hücre bölünmesini, vasküler bazal membran ve çevredeki ekstrasellüler matriks yıkımını ve endotelial hücre migrasyonunu içerir (22). VEGF'in anjiogenik etkisi, VEGF'e karşı nötralize edici antikorlar tarafından kuvvetli bir şekilde inhibe edilmektedir. Makrofaj ve disk dokusunun tek başlarına kültüre edildiği invitro ortamda anjiogenezis gözlenmemiştir. Bununla birlikte makrofaj ve disk dokusunun birlikte kültüre edildiği ortamda vasküler tübül formasyonları gözlemlenmiştir (7). Makrofajlar ve disk dokusunun etkileşimini takiben salınan TNF- $\alpha$ 'nın inflamasyonun başlatıcısı olduğu öne sürülmüştür. TNF- $\alpha$ , aynı zamanda HD rezorpsiyonunu kolaylaştıracak şekilde VEGF'le anjiogenezis, MMP'lerle de matriks yıkım kaskadını hızlandırmaktadır (32). VEGF



angiogenezis yanında monosit kemotaksisini de ilerletmektedir (29). Böylece; VEGF; HD dokusuna hem makrofaj infiltrasyonu hem de infiltre makrofajlar ve disk hücreleri arasındaki etkileşim sonucu gelişen angiogenezis ve HD rezorbsiyonundan sorumludur. Yukarıda adı geçen sitokinler ve bu sitokinlerle HD rezorbsiyonu arasındaki ilişki şekil 1'de gösterilmiştir.

Gelecekte konvansiyonel konservatif tedaviye dirençli LDH'lı olgularda, cerrahi öncesi rekombinant insan VEGF kullanımı veya HD'de VEGF üretimini uyarabilecek tedavi ajanları olası HD rezorbsiyonunu indüklemek için seçenek olabilir.

### Aktive makrofajlar ve disk kartilajı arasındaki etkileşim



**Şekil 1.** Hernie diskin rezorbsiyonunda etkili olabilecek hipotetik döngü: Akut hernie disk durumunda disk hücreleri ve aktive makrofajlar arasındaki etkileşim TNF-α'nın üretiminde artışa neden olur. TNF-α; MMP ve VEGF'yi uyarır. TNF-α aynı zamanda u-PA'yı da uyarır. VEGF u-PA aktivasyonu ve angiogenezisde rol oynar. u-PA (plazminojen aktivatörleri) plazminojenden plazmin oluşturur ve latent MMP'leri aktive ederek disk rezorbsiyonuna katkıda bulunur.

(Kato T, Haro H, Komori H, Shinomiya K. Sequential dynamics of inflammatory cytokine, angiogenesis inducing factor and matrix degrading enzymes during resorption of the herniated disc. J Orthop Res 2004;22(4):895-900'den değiştirilerek uyarlanmıştır).

## Kaynaklar

1. Müslümanoğlu L. Bel ağrısının nedenleri. Emel Ö. (ed). Bel ağrısı tanı ve tedavi. İstanbul: Nobel Kitabevi; 2002. s. 147-83.
2. Oğuz H. Bel ağrıları. Romatizmal Ağrılar, Konya: Atlas Tıp Kitabevi; 1992. p. 147.
3. Borenstein DG, Wiesel SW, Boden SD. Epidemiology of low back pain and sciatica, In: Borenstein DG, Wiesel SW, Boden SD. (eds). Low back pain, 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1988. p. 22-8.
4. Komori H, Shinomiya K, Nakai O, Yamaura I, Takeda S, Furuya K. The natural history of herniated nucleus pulposus with radiculopathy. Spine 1996; 21(2): 225-29.
5. Saal AJ, Herzog RJ. The natural history of lumbar intervertebral disc extrusions treated non-operatively. Spine 1990;15(7):683-86.
6. Doita M, Kamati T, Hamata T, Mizuno K. Immunohistologic study of the ruptured intervertebral disc of the lumbar spine. Spine 1996;21(2):235-41.
7. Haro H, Kato T, Komori H, Osada M, Shinomiya K. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced angiogenesis in herniated disc resorption. J Orthopaedic Research 2002;20(3):409-15.
8. Koike Y, Uziki M, Kokubun S, Sawai T. Angiogenesis and inflammatory cell infiltration in lumbar disc herniation. Spine 2003;28(17):1928-33.
9. Ikeda T, Nakamura T, Kikuchi T, Umeda S, Senda H, Takagi K. Pathomechanism of spontaneous regression of the herniated lumbar disc: histologic and immunohistochemical study. J Spinal Disord 1996;9(2):136-40.
10. Bozzao A, Gallucci M, Masciocchi C, Aprile I, Barile A, Passariello R. Lumbar disk herniation: MR imaging assessment of natural history in patients treated without surgery. Radiology 1992;185(1):135-41.
11. Borota L, Jonasson P, Agolli A. Spontaneous resorption of intradural lumbar disc fragments. Spine J 2008;8(2):397-403.
12. Wasserstrom R, Mamourian AC, Black JF, Lehman RA. Intradural lumbar disk fragment with ring enhancement on MR. Am J Neuroradiol 1993;14(2):401-4.
13. Liu JT, Jiang H, Wang YJ, Xu KL, Zhang ZG, Li HW. A study of a rat lumbar disc herniation model and the mechanism spontaneous of resorption. Zhongguo Gu Shang 2010;23(5):370-2.
14. Orief T, Orz Y, Attia W, Almusrea K. Spontaneous Resorption of Sequestered Intervertebral Disc Herniation. World Neurosurg. 2012;77(1):146-52.
15. Flannery CR. MMPs and ADAMTs: functional studies. Front Biosci 2006, 11:529-543.
16. Zucker S, Mirza H, Conner CE, Lorenz AF, Drews MH, Bahou WF, Jesty J. Vascular endothelial growth factor induces tissue factor and matrix metalloproteinase production in endothelial cells: conversion of prothrombin to thrombin results in progelatinase A activation and cell proliferation. Int J Cancer 1998;75(5):780-6.
17. Pepper MS, Ferrara N, Orci L, Montesano R. Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces plasminogen activators and plasminogen activator inhibitor-1 in microvascular endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun 1991;181(2):902-6.
18. Lijnen HR. Plasmin and matrix metalloproteinases in vascular remodeling. Thromb Haemost 2001;86(1):324-33.
19. Haro H, Shinomiya K, Komori H, Okawa A, Saito I, Miyasaka N, et al. Upregulated expression of chemokines in herniated nucleus pulposus resorption. Spine 1996;21(14):1647-52.
20. Kanemoto M, Hukuda S, Komiya Y, Katsuura A, Nishioka J. Immunohistochemical study of matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 human intervertebral discs. Spine 1996;21(1):1-8.
21. Haro H, Crawford HC, Fingleton B, MacDougall JR, Shinomiya K, Spengler DM, et al. Matrix metalloproteinase-3-dependent generation of a macrophage chemoattractant in a model of herniated disc resorption. J Clin Invest 2000;105(2):133-41.
22. Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. J Mol Med 1999;77(7):527-43.
23. Claffey KP, Robinson GS. Regulation of VEGF/VPF expression in tumor cells: consequences for tumor growth and metastasis. Cancer Metastasis Rev 1996;15(2):165-76.
24. Ikeda M, Hosoda Y, Hirose S, Okada Y, Ikeda E. Expression of vascular endothelial growth factor isoforms and their receptors Flt-1, KDR, and neuropilin-1 in synovial tissues of rheumatoid arthritis. J Pathol 2000;191(4):426-33.
25. Koch AE, Harlow LA, Haines GK, Amento EP, Unemori EN, Wong WL, Pope RM, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. A cytokine modulating endothelial function in rheumatoid arthritis. J Immunol 1994;152(8):4149-56.
26. Miller JW, Adamis AP, Aiello LP. Vascular endothelial growth factor in ocular neovascularization and proliferative diabetic retinopathy. Diabetes Metab Rev 1997;13(1):37-50.
27. Ben-Av P, Crofford LJ, Wilder RL, Hla T. Induction of vascular endothelial growth factor expression in synovial fibroblasts by prostaglandin E and interleukin-1: a potential mechanism for inflammatory angiogenesis. FEBS Lett 1995;372(1):83-7.



28. Clauss M, Gerlach M, Gerlach H, Brett J, Wang F, Familletti PC, et al. Vascular permeability factor: a tumor-derived polypeptide that induces endothelial cell and monocyte procoagulant activity, and promotes monocyte migration. *J Exp Med* 1990;172(6):1535-45.
29. Gerber HP, Vu TH, Ryan AM, Kowalski J, Werb Z, Ferrara N. VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation. *Nat Med* 1999;5(6):623-8.
30. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 1997;386(6626):671-4.
31. Olmarker K, Larsson K. Tumor necrosis factor alpha and nucleus-pulposus-induced nerve root injury. *Spine* 1998;23(23):2538-44.
32. Kato T, Haro H, Komori H, Shinomiya K. Sequential dynamics of inflammatory cytokine, angiogenesis inducing factor and matrix degrading enzymes during spontaneous resorption of the Herniated disc. *J Orthop Res* 2004;22(4):895.

