



İDOPATİK SKOLYOZ ETİOLOJİSİNDE SON GELİŞMELER RECENT ADVANCES IN ETIOLOGY OF IDIOPATHIC SCOLIOSIS

İ. Teoman BENLİ*, M. Tibet ALTUĞ**

ÖZET:

İdiopatik skolyoz, temel olarak omurganın yana doğru eğrilikleri olarak tanımlansa da, son 30 yıldır elde edilen verilere göre hastalık, sagittal planda fizyolojik eğriliklerde bozulma ve eğriliğin tepe noktasında aksiyel planda rotasyonla karakterize 3 planlı bir omurga deformitesidir. Tarihsel olarak hastalık çok eski zamanlardan beri bilinmekte olup, nedenleri üzerinde çoğu bir kanıtı dayanmayan teoriler ileri sürülmüştür. Yapılan ilk çalışmalar multifaktoriyel genetik geçişi destekler görünmektedir. Buna karşın son yıllarda üzerinde durulan en önemli teori, bağ dokusu, nörolojik ve nöroendokrin bozuklukların varlığıdır. Pineal bezin disfonksiyonu son yıllarda üzerinde durulan önemli bir nedendir. Pineal bezi çıkarılan tavuklarda skolyoz geliştiğinin saptandığı deneysel çalışmalara dayanılarak düşük melatoninin omurga gelişiminde bir bozukluk sonucu skolyoza neden olduğu ileri sürülmüştür. Platelet fonksiyon bozukluğu ve kalmodulin isimli reseptör proteininin kas kontraktıl proteinleri düzenleyici etkisinin paravertebral adelelerdeki yetersiz etkisinin hastalığa neden olduğu görüşü de son yıllarda yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Diğer taraftan,

idiopatik skolyozlu hastalarda santral sinir sistemi ve serebellar bozukluklar ile vibrasyon, proprioseptif bazı deri duylarda azalma gösterilmiştir. Son 5 yıldır genetik çalışmalarda çok önemli gelişmeler sağlanmıştır. Hastalığın bir çok genotipik polimorfizm ile ilişkisi gösterilmiş ve idiopatik skolyozun dominant herediter geçişli, değişken penetransa sahip bir genetik hastalık olduğu neredeyse kanıtlanmıştır. Bununla beraber; 1., 5., 6., 7., 8., 9., 12., 13., 14., 15. ve 17. kromozomlardaki gen defektlerinin hastalığın nedeni için aday genler olarak belirlenmiştir. Bu gün genetik çalışmalarla progresyon ile ilişkili polimorfik tarama testleri gündemdedir. Yakın gelecekte, seçici dölleme ile skolyoz insidansı giderek azalacağını, progresyon gösterecek eğrilikler önceden saptanarak daha ciddi cerrahi tedavilere gerek kalmadan tedavi edilebileceğini ve belki de hastalığı oluşturan gen defektlerinin tamamen çözülmesi ile hastalığın engellendiği veya yavaşlatıldığı medikal tedavilerin bulunabileceğini düşünmek hayal olmaktan çıkmış gibi görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: İdiopatik skolyoz, etioloji, etiopatogenez, genetik

Kanıt Düzeyi: Derleme, Düzey V

(*) Prof. Dr., Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanı, Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü Direktörü, Hisar İntercontinental Hospital, İstanbul.
(**) Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanı, Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, Hisar İntercontinental Hospital, İstanbul.

Yazışma Adresi: İ. Teoman Benli, Hisar İntercontinental Hospital, Alemdağ Caddesi, Siteyolu Sokak, No: 7, Ümraniye, İstanbul.

Tel.: 0 216 524 13 00

Cell: 0 532 205 49 34

e-posta: cuktu@ada.net.tr

SUMMARY:

Although idiopathic scoliosis is basically defined as lateral deviation of vertebral column, regarding the data acquired during last 30 years, it is defined as a three dimensional deformity characterized by deformation of physiologic curves in the sagittal plane and axial rotation of the apex. Historically, the disease has been defined long time ago, but most of the theories about the etiology were not proved. First studies have been supported multifactorial genetic transition. On the contrary the most respected theory of the last years was existence soft tissue abnormality, neurologic and neuroendocrine disorders. Low melatonin level has been proposed as a reason for disorder in spinal column development causing scoliosis, relying upon the studies showing the development of scoliosis in the chickens with pinealectomy. The argument of platelet dysfunction and insufficient effect of calmodulin, a receptor protein, regulating the contractile proteins of paravertebral muscles as a cause of idiopathic scoliosis, has been based upon the studies of last years. On the other hand, CNS and cerebellar disorders and

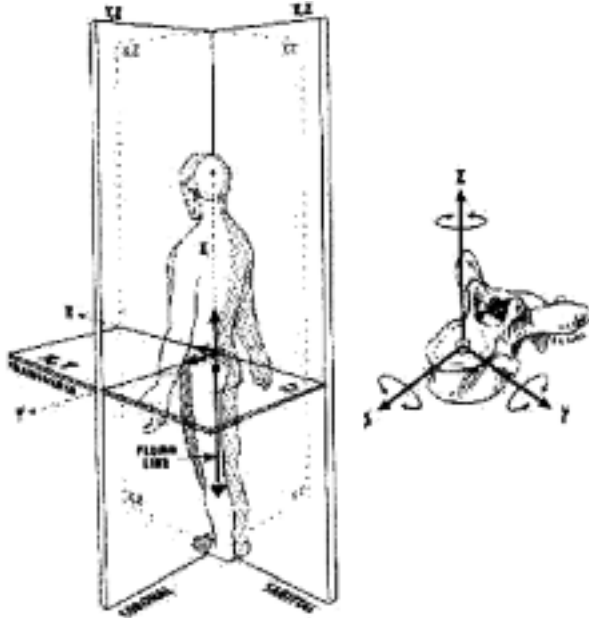
diminution in some deep senses like vibration and proprioception have been shown in idiopathic scoliosis patients. Important developments in genetic studies took place in last 5 years. The disease has been shown to be related with many genotypic polymorphisms and idiopathic scoliosis almost has been proved to be a genetic disorder of having dominant inheritance and heterogenic penetrans. Nevertheless, the gene defects in the 1st, 5th, 6th, 7th, 8th, 9th, 12th, 13th, 14th, 15th and 17th chromosomes are defined as candidate genes for the etiology of the disease. Today, the interest is on the genetic researches focusing on polymorphic screening tests related with progression. It seems that; in the near future, with the help of selective fertilization, the decrease in the incidence of scoliosis, early diagnosis and easier treatment of progressive curves and may be, after understanding the causing gene defect completely, the medical treatments for prevention or slowing down the disease will not be a dream.

Key words: Idiopathic scoliosis, etiology, etiopathogenesis, genetics

Level of evidence: Review article, Level V.

GİRİŞ:

Son 3 dekattır görüntüleme yöntemlerindeki büyük gelişmeler, omurganın biyomekaniği, anatomik ve fizyopatolojik özellikleri hakkında sahip olduğumuz bilgileri artırmış ve Hipokrat'tan beri bilinen idiopatik skolyozun tanı ve tedavisinde önemli bir atılım yaşanmasına yol açmıştır⁽⁷⁵⁾. Cotrel ve Dubousset, eğriliğin üç planlı karakteristik özelliklerini tanımlamışlar, hastalığın omurganın sadece yana doğru bir eğrilikten ibaret olmadığını, beraberinde sagittal fizyolojik konturlarda bozulma apikal omurgada rotasyonel bir deformite ile birlikte olduğunu göstermişlerdir⁽²⁶⁾ (Şekil-1).



Şekil-1. İdiopatik skolyoz 1980'lerden sonra 3 planlı bir deformite olarak tanımlanmaya başlamıştır.

Hipokrat döneminden bu yana üzerinde en çok durulan en eski teori yanlış duruş ve aşırı yük taşıma olmuştur (Şekil-2). Postüral eğrilikler, alt ekstremité eşitsizliği, gelişimsel kalça çıkığı gibi gerçek sebepler dışında, kötü duruş alışkanlığı (öğrenci pozisyonu) veya histeroid tipte olabilir. Postüral eğrilikler, hastanın kendi isteği ile ya da muayene eden tarafından

düzeltilbilir ve hasta tarafından düzeltilmiş pozisyonda tutulabilir. Gerçi postüral eğrilikler seneler içinde yapısal eğriliklere dönüşebilir, ancak yine de idiopatik skolyozdan farklı anti-te oldukları kesin olarak bilinmektedir. Bu nedenle toplumdaki kötü duruş veya ağır çanta taşımak gibi nedenlerin idiopatik skolyozu yol açtığına dair inanışlar tamamen yanlıştır^(16,46,53,116).



Şekil-2. Hipokrat zamanında idiopatik skolyozun, kötü duruş alışkanlığına bağlı geliştiğine inanılıyordu. Şekilde hipokratın "Scammon" adını verdiği ve idiopatik skolyoz tedavisinde kullandığı cihaz görülmektedir.

Son 50 yıldır idiopatik skolyozun etiyolojisi üzerine araştırmalar yoğunlaşmıştır^(46,53,116). Kötü duruş teorisi yerini primer germ defekti veya büyüme bozuklukları teorisine bırakmıştır.

tır ⁽⁷⁵⁾. Büyüme eğriliğinin progresyonu ve patoanatomik değişikliklerin yapısal hale gelmesini sağlasa da temel olarak etiyojik faktör olarak rol oynamamaktadır ⁽⁵⁰⁾. Daha sonra yapılan araştırmalar, merkezi sinir sistemindeki bir bozukluk, bağ dokusu anormallikleri ve genetik geçiş üzerinde yoğunlaşmıştır ^(16,75,116). Son 20 yıldır biyokimyasal etkenler ve beslenmenin yarattığı yapısal defektler veya endokrin bozuklukların hastalığa yol açtığına dair çalışmalar da yayınlanmıştır ⁽⁵⁰⁾.

PARAVERTEBRAL KAS DENGESİZLİĞİ VE OMURGANIN ASİMETRİK BÜYÜMESİ:

Polio sekeli hastalarda paravertebral adale felçlerine bağlı gelişen skolyoz paterni, idiopatik skolyozun sebebinde paravertebral kaslardaki felç veya dengesizliğin rol oynamayıp oynamadığı sorusunu gündeme getirmiştir. Yapılan araştırmalar paravertebral kas kitlesinin özellikle apikal vertebra civarında konkav tarafta kitlesel olarak daha fazla, konveks tarafta daha az görülmesi teoriyi destekler görünmüştür. Bu durumun özellikle Heuter-Walkman kanununa göre, kas uyarısından yoksun kemikte gelişme bozukluğu olacağı öngörüsü ile omurga cisimlerinde bir tarafta az diğer tarafta çok büyüme ile kamalaşma sonucu skolyotik eğriliğinin ortaya çıktığı ileri sürülmüştür ⁽⁶³⁾. Daha sonra yapılan bir çok çalışmada kas kitleleri arasında belirgin fark olsa da fonksiyonel olarak her iki taraftaki kaslar arasında bir fark olmadığı elektrofizyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Kas dengesizliğinin sebeplerinden biri olan histolojik ve biyokimyasal yapısı ile ilgili görüşler bağ dokusu bozuklukları bölümünde ileride ayrıca üzerinde durulacaktır. Zoabli ve arkadaşları, 2007'de yayınladıkları çalışmada, konkav taraftaki kas kitlesinin konveks tarafa nazaran hafifçe fazla olduğunu, ancak fonksiyonel bir farkları olmadığını göstermişler, oluşan değişimin, eğriliğe sekonder geliştiğini ileri sürmüşlerdir ⁽¹³⁰⁾.

OSTEOPOROZ VE VERTEBRAL KAMALAŞMA:

İdiopatik skolyozda apikal bölgede konkav tarafta osteoporoz, konveks tarafta skleroz görülmesi, temelde kemik mineral metabolizması bozukluğu ile ortaya çıkan bir sorun olduğu ve vertebral cisimlerdeki ezilme ve çökme sonucu gelişen bir kamalaşmanın skolyoza yol açtığı düşünülmüştür ⁽⁶³⁾. Yapılan dansitometri çalışmalarında ve vertebral cisimler alınan örneklerin histopatolojik incelemelerinde, osteoporozun kesin olarak eğriliğe sekonder geliştiği gösterilmiştir ^(50,63,75). Diğer taraftan yüklenme ile konkav tarafta, konveks tarafa nazaran büyümede vertebral cisimlerdeki asimetrinin geliştiği, bu nedenle kamalaşmanın eğriliğe sekonder olarak zamanla oluştuğu düşünülmüştür ⁽⁶³⁾. Szalay ve arkadaşlarının 2007'de yayınladıkları, 49 adölesan idiopatik skolyoz hastasını içeren çalışmada, BMD taramalarında hiçbir hastada osteoporoz olmadığı belirlenmiştir ⁽¹⁰⁸⁾.

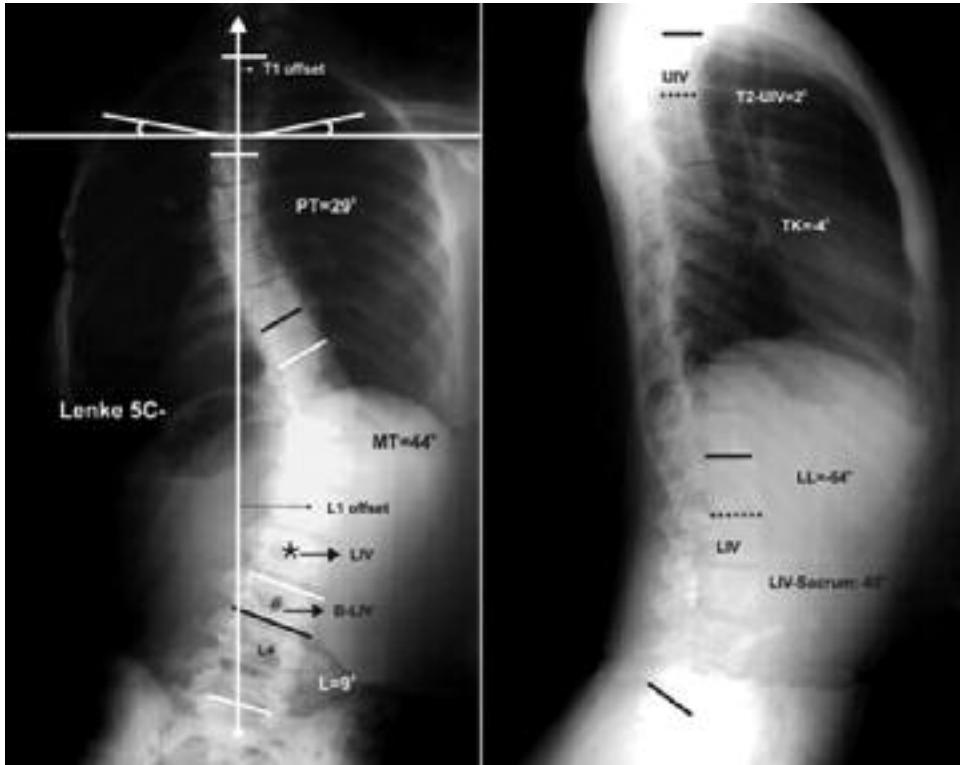
APİKAL ROTASYON, SAGİTTAL KON-TURLARIN YAPISAL BOZUKLUĞU VE ANORMAL BİYOMEKANİK YÜKLENME:

İdiopatik skolyozda apikal bölgede en fazla, eğriliğin uç vertebralarına doğru azalan bir rotasyonel deformite olduğu belirlenmiştir ⁽¹⁾. Uzun yıllardır bu apikal rotasyonun vertebrada anormal bir torsiyonel etki ile skolyoza yol açtığı düşünülmüştür ^(17,31). Normelli ve arkadaşları da sağ torasik skolyozlu hastalarda soldaki kaburgaların sağa nazaran daha uzun olduklarını göstermişlerdir ⁽⁷⁷⁾. Sevastik ve arkadaşları torakal bölgede sağa doğru olan bir torsiyonun zamanla idiopatik skolyoza yol açtığını, bunda sol taraftaki pediküllerin ve kaburgaların anormal büyümesinin yani daha uzun olmalarının da etkili olduğunu rapor etmişlerdir ⁽¹⁰⁰⁻¹⁰¹⁾. Ne var ki, apikal bölgede rotasyona yol açan veya rotasyonu başlatan nedenin ne olduğu konusu hep karanlık kalmıştır. 1980'li

yıllarda modern enstrümantasyon sistemlerinin öncüsü Cotrel-Dubousset enstrümantasyon sistemi de bu nedenle derotasyon manevrasını temel düzeltici manevra olarak seçmiştir ⁽²⁶⁾. Buna karşın derotasyonel etkinin normal vertebral alanlara aktarılması sonucu dekompenzasyon ve imbalans sorunları olduğu da belirlenmiştir ⁽³⁹⁾. Bu nedenle, idiopati skolyozu patogenezinde olduğu söylenen bir torsiyonun tüm vertebral kolonu etkilemesi beklenirken, sadece bir bölgeyi etkilemesi akılda soru işaretleri doğurmaktadır. Daha açık kabul edilen görüş, apikal bölgedeki rotasyonun eğriliğe sekonder geliştiğidir.

Stagnara, torakal bölgedeki yapısal konturlara göre normal bireyleri gruplara ayırmıştır. Buna göre torakal bölgedeki fizyolojik kifozda azalma ve lordotik parenin skolyoza yol açtığını ileri sürmüştür ⁽⁵⁰⁾ (Şekil-3). Cotrel ve Dubousset, bu görüşü destekler nitelikte veri-

ler elde etmişlerdir. İdiopatik skolyozlu hastaların apikal rotasyon miktarınca döndürülerek çekilen sagittal grafilerde hastaların hemen hepsinin torakal bölgesinde hipokifoz veya lordoz olduğu saptanmıştır ⁽²⁶⁾. Carpintero ve arkadaşları, bu asimetric lordoz ve rotasyonun skolyoza yol açtığını tavşanlarda deneysel bir çalışmayla da göstermişlerdir ⁽¹⁷⁾. Braun ve arkadaşları 2006 yılında deneysel olarak torakal bölgeleri bir gerdirici yardımıyla asimetric kuvvet uygulanan keçilerin % 91'inde skolyoz oluştuğunu saptamışlar, sagittal konturlara etki eden bu asimetric gerdirme işleminin insanda benzer etkiler yaratabileceğini ileri sürmüşlerdir ⁽¹²⁾. Bu veriler patogeneze ışık tutmakla birlikte asıl etiyolojik faktörün yani yapısal lordoza neden olan etmenin ne olduğuna dair bir veri bulunmamaktadır. Bu durumun ispatlanmamakla birlikte, genetik geçişli olduğu üzerinde durulmaktadır.



Şekil-3. Stagnara, torakal bölgedeki yapısal konturlara göre normal bireyleri gruplara ayırmıştır. Buna göre torakal bölgedeki fizyolojik kifozda azalma ve lordotik parenin skolyoza yol açtığını ileri sürmüştür

BAĞ DOKUSU ANORMALLİKLERİ:

Bağ dokusu hastalıklarında skolyozun eşlik etmesi, acaba idiopatik skolyozun da temelinde bir bağ dokusu bozukluğu olup olmadığını düşündürmüştür. Marfand hastalığı veya diğer osteokondrodiziplazilerde ve proteoglikan metabolizması enzim defektlerinde (polimukosakkoridozlar) gibi hastalıklarda kural dışı ve heterojen (torakal, torakolumbar ve lumbal) eğrilik tiplerinin görülmesi araştırmacıları, başlıca kemik yapı, paravertebral adaleler ve bağlar, intervertebral disklerin histokimyasal, ultrastrüktürel ve biyokimyasal yapılarını incelemeye yöneltmiştir.

Oegema ve arkadaşları, Pedrini ve arkadaşları idiopatik skolyozlu hastaların intervertebral disklerinden aldıkları örneklerde proteoglikan düzeylerini araştırmışlar ve normal kişilerin disk kontentiyle karşılaştırmışlardır^(80,83). Belirlenen kollojen yapısındaki farkların idiopatik skolyozun etiolojisinde rol oynadığı ileri sürülmüş olsa da, bu görüş genel kabul bulmamış, Tip I ve Tip II kollojen oranlarındaki değişikliğin ikincil olarak geliştiği düşünülmüştür. Esas önemli olanın kollojen kodlamasındaki farklı gelişimin olduğu, bu durumun hastalığın kökeninde yer alabileceği bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. He ve arkadaşları ise annulus fibroziste Tip I ve II kollajenin, idiopatik skolyozlu hastalarda asimetric dağılımı söz konusu olduğunu, bunun idiopatik skolyozun etiolojisinde rol oynayabileceğini, daha da önemlisi, eğriliğin progresyonundan sorumlu önemli bir faktör olduğunu ileri sürmüşlerdir⁽⁴⁷⁾.

Zaleske, intervertebral diskteki heksozamin içeriğini araştırmış ve idiopatik skolyozlu hastalarda % 25 daha düşük olduğunu saptamıştır. Zaleske, bu durumun nedenden çok bir sonuç olduğunu ileri sürmüştür⁽¹²⁷⁾. Oegema ve arkadaşları, serebral palsili ve idiopatik skolyozlu ve normal bireylerdeki intervertebral disk proteoglikan düzeyleri araştırmışlar, serebral palsili ve idiopatik skolyozlu hastalar-

da proteoglikan düzeyleri benzerken, bu iki grubun da kontrollere nazaran belirgin daha fazla olduğunu belirlemişler, bu nedenle diskteki bu biyokimyasal değişikliğin sekonder olduğunu düşünmüşlerdir⁽⁸⁰⁾.

Skolyotik hastalarda diğer bağ dokusu elemanları da incelenmiştir. Ligamentum flavum yapısında, lif yoğunluğunun azaldığı, düzensiz bir dağılıma sahip olduğu gösterilmiştir. Hadley-Miller ve arkadaşlarının saptadığı bu bulgunun idiopatik skolyoz etiolojisinde bir role sahip olduğu ileri sürülmüş olsa da, biyomekanik olarak ligamentum flavumun omurga dengesinde çık önemli bir rolü olmaması bu teorinin doğruluğu hakkında şüpheler doğurmuştur⁽⁴⁵⁾. Bununla beraber genel olarak omurgadaki fibrille fibröz sistemin elastik yapılarındaki bozukluğun veya değişikliğin hastalığı oluşturduğu yolunda birkaç çalışma daha yapılmıştır⁽⁷¹⁾.

İdiopatik skolyoz hastalarında paravertebral kaslarla ilgili yapılan histokimyasal ve elektromyografik çalışmalarda da bazı anormallikler saptanmıştır^(52,62,98,105,128). Bylund ve arkadaşları, idiopatik ve diğer tip skolyoz tiplerinde torasik erekör kasın fibrin tiplerinin farklı olduğunu saptamışlardır⁽¹⁵⁾. Ford ve arkadaşları, paraspinal kaslarda kas içciklerinin yapısında idiopatik skolyozdaki göz ardı edilemez değişikliklerin neden veya sonuç olabileceğini ileri sürmüşlerdir⁽⁴⁰⁾. Gibson ve arkadaşları da idiopatik skolyozlu hastalarda paraspinal kaslarda kas protein sentezi oranının nispeten düşük olduğunu göstermişlerdir⁽⁴³⁾. Low ve arkadaşları ise idiopatik skolyozlu hastalarda paravertebral adalelerdeki sinir fibrilleri ve kas içciklerinin ultrastrüktürel yapısında farklılık olduğunu belirlemişlerdir⁽⁶²⁾.

Saatok ve arkadaşları, idiopatik skolyozlu hastalarda eğriliğin konveks tarafında protein ve DNA konsantrasyonunun daha yüksek olduğunu, erekör spina kasının iki tarafta farklı gelişim gösterdiğini, ancak bu durumun

sebebi mi sonuç mu olabileceği konusunda bir yorum yapılamayacağını bildirmişlerdir ⁽⁹⁵⁾. Gibson ve arkadaşları, idiopatik skolyozlu hastalarda eğriliğin üst ve alt bölgesi arasında protein sentezi ve RNA aktivasyonu açısından fark olmadığını, ancak apikal bölgede konveks tarafta konkav tarafa nazaran daha fazla protein sentezinin olduğunu, kas kontraktil aktivitesinin artmış olduğunu gösterdiler ⁽⁴³⁾.

Hsu ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada paravertebral kaslardaki çoğu değişikliğin hastalığın progresyonu ve ciddiyeti ile korele olarak ortaya çıktığını, neden değil bir sonuç olduğunu saptamışlardır ⁽⁵²⁾.

Yoram ve Robin idiopatik skolyozlu hastalarda paravertebral kasların kalsiyum konteninde artma olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu bulgunun kasların hücre membranlarındaki kalsiyum pompalarının bozukluğuna yol açtığını ve idiopatik skolyozun etiolojisinde bu durumun rol oynadığını ileri sürmüşlerdir ⁽¹²⁴⁻¹²⁵⁾.

Hamilelikte, bebeğin anne karnındaki duruşunun anne kalp sesleri ile ilgili olarak, yapısal bir değişikliğe yol açtığı konusunda hipotetik görüşler de vardır. Berman ve arkadaşları, hamile olan idiopatik skolyoz hastalarında progresyon saptamışlar, gebelikte östrojenik etki ile oluşan ligamentöz laksitenin bunun sebebi olabileceğini düşünmüşler ve böyle bir etki yaratan durumun omurga eğriliklerinin oluşmasında da etkin olabileceğini iddia etmişlerdir ⁽¹⁰⁾.

Xu ve arkadaşları, idiopatik skolyozlu hastaların vertebral son plaklarından aldıkları örneklerde transforme edici büyüme faktörü beta 1 (TGFbeta1) ve temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ile proteoglikan kor protein düzeylerini araştırmışlardır. TGFbeta1 ve bFGF düzeylerinin konkav tarafta belirgin olarak yüksek olduğunu kor proteinlerinin ise düşük olduğunu, bu durumun idiopatik skolyoz etiolojisinde neden veya eğriliğe sekonder gelişebileceğini ileri sürmüşlerdir ⁽¹¹⁰⁾.

NÖROLOJİK FONKSİYON BOZUKLUĞU:

Nörolojik fonksiyonlarda bozukluk olduğuna dair görüşler çok eskilere dayanmaktadır. Santral sinir sisteminin (serebral palsi vb.) ve medulla spinalisin (polio vb.) hastalıklarında skolyozu görülmesi, idiopatik skolyozun da nöromusküler bir kökeni olduğunu düşündürmüş, fakat yapılan erken çalışmalarda bu konuda belirgin bir kanıt elde edilememiştir. Patognomonik nörolojik bir test olmadığı gibi elektrofizyolojik çalışmalarda da negatif sonuçlar elde edilmiştir. Ancak, son yıllarda üzerinde en çok araştırma yapılan etiolojik model de nörolojik fonksiyonlardaki anormallikler olmuştur ^(50,75).

Vestibüler, oküler ve propriyoseptif sistem bozuklukları, beyin korteksi, beyin sapı ve omuriliğin proksimali ve arka kolonun tutulumu ile birlikte olan denge sorunlarının hastalığın etiolojisinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür ^(7,11,18,42,44,54,61,78,102,115,117,121). 1978 yılında Sahlstrand ve arkadaşları, adölesan idiopatik skolyozlu hastalarda, elektronistagmografik değerlendirme ile labirentin fonksiyonlarını inceledikleri çalışmalarında gövde dengesinin sağlanmasında anormallik olduğunu belirlemişlerdir ⁽¹⁰²⁾. Herman ve arkadaşları, idiopatik skolyozda Vestibüler sistem bozukluğu olduğunu kuvvetle ileri sürmüşlerdir ⁽⁴⁸⁾. Samberg ve arkadaşları, elektrostagmografi ile değerlendirdikleri 41 idiopatik skolyozda vestibular son organ bozukluğu olduğunu saptamışlardır ⁽⁹⁹⁾. 1984'de Yamada ve arkadaşları, 150 hastalık idiopatik skolyoz serilerinde optokinetik nistagmus ve diğer bazı testlerle denge fonksiyonlarını değerlendirmişler, % 79 hastada testlerin bozuk olduğunu saptamışlardır. Bu değer, kontrol grubunda elde edilen % 5'lik bozuk test oranına göre oldukça anlamlı bulunmuştur ⁽¹²¹⁾.

2009 yılında Lambert ve arkadaşları, lavral dönemde vestibüler sistemleri çıkartılan Xenopus kurbağalarının erişkin yaşta skolyotik

deformitelerinin geliştiğini, radyografi ve mikrokompüterize tomografi ile saptadıklarını yayınlamışlar ve bu durumun insan idiyatik skolyoz etiolojisinde bir model olabileceğini ileri sürmüşlerdir ⁽⁵⁸⁾.

İdiyatik skolyoz hastalarında vibrasyon duyusunda da belirgin azalma ve sağ-sol arası asimetri olduğu gösterilmiştir ^(70,117). Byl ve Gray, kompleks denge reaksiyonu ile ilgili farklı duysal durumlarda idiyatik skolyozu olan ve olmayanlar arasında belirgin fark olduğunu göstermişlerdir ⁽¹⁴⁾. Maguire ve arkadaşları, idiyatik skolyozu olan hastaların cerrahileri sırasında yaptıkları elektrofizyolojik incelemelerde uzamış refleks aktiviteleri gösteren anormal bir merkezi süreç olduğunu saptamışlar, bu durumun hastalığın sebebi olabileceğini ileri sürmüşlerdir ⁽⁶⁸⁾. Barrack ve arkadaşları ise, idiyatik skolyozlu hastaların proprioseptif duyularında belirgin azalma olduğunu saptamışlardır ⁽⁸⁾. Bu bulgular omuriliğin arka kolon fonksiyonlarındaki anormalliğin etiolojide rolü olduğunu destekler niteliktedir ⁽⁵⁰⁾. Ancak Melnes ve arkadaşları, bu görüşün karşısındadırlar, yaptıkları çalışmalarda idiyatik skolyozlu hastalarda vibrasyon duyusunun normal kişilerden farklı olmadığını göstermişlerdir ⁽⁶⁸⁾.

Pes Kavus ve diğer bazı ayak deformiteleri de yürüyüşü ve dengeyi olumsuz etkilemektedirler. Diğer taraftan pes kavusun nöromusküler hastalıklarla birlikte görülme sıklığı oldukça yüksektir ^(18,50). Ancak buna karşın pes kavus ile idiyatik skolyozun birlikte görülme sıklığı beklenenden düşüktür.

Herman ve arkadaşları, idiyatik skolyozlu hastalarda merkezi sinir sisteminden kaynaklanan bir motor kontrol problemi olduğunu bildirmişlerdir ⁽⁴⁹⁾. İdiyatik skolyozlu hastalarda beynin tümünün organizasyonunun asimetrik olduğu ve bunun da motor ve duyu yollarında bozuklukların nedeni olduğu da ileri sürülmüştür ⁽⁴⁴⁾. Lee ve arkadaşlarının, 2009 yılında yaptıkları PET-CT çalışmalarında, nöral meta-

bolizma açısından normal hastalarla idiyatik skolyoz hastaları arasında hiçbir fark olmadığı ve idiyatik skolyoz hastalarında beyin fonksiyonlarının normal olduğu belirlenmiştir ⁽⁵⁹⁾.

Repko ve arkadaşları, 2008 yılında yayınladıkları elektronmikroskopi çalışmalarında, idiyatik skolyoz hastalarında otonom sinir sisteminde miyelin kılıflarında ve akson fibrillerinde kontrollere nazaran önemli morfolojik değişiklikler olduğunu rapor etmişlerdir ⁽⁹³⁾.

Sun ve arkadaşları, Chu ve arkadaşları idiyatik skolyozlu hastaların MR incelemelerinde serebellar tonsillerin normale göre foramen magnumun daha geniş olması nedeniyle normal kişilere göre daha aşağıda yer aldığını, bunun etiolojide bir yeri olabileceğini ileri sürmüşlerdir ^(24,107).

NÖROENDOKRİN FONKSİYON BOZUKLUĞU:

İdiyatik skolyozlu hasta ve ebeveynlerinin normal yaşlılarına göre daha uzun boylu olmaları, büyüme hormonunun etiolojide rol oynadığı fikrini doğurmuştur ⁽⁷⁵⁾. Skogland'ın prospektif çalışmasında testosterol düzeyinde artış, büyüme hormon salınımı konusunda aşırı duyarlık olduğu belirlenmiştir ⁽¹⁰³⁾. Misol ve arkadaşları, 15 hastalık prospektif çalışmalarında serum büyüme hormon düzeylerinde normallere nazaran idiyatik skolyoz hastalarında bir fark olmadığını saptamışlardır ⁽⁷⁴⁾. Willner ve arkadaşları, skolyotik hastalarda serum somatomedin düzeylerinin kontrollere nazaran daha yüksek olduğunu gözlemişlerdir ⁽¹¹³⁾. Diğer taraftan, Skogland ve arkadaşları, somatomedin düzeylerinde bir fark bulamamışlar ve etiolojide rolü konusunda soru işaretini olduğunu ileri sürmüşlerdir ⁽¹⁰⁴⁾. Spencer ve Zorab, 52 idiyatik skolyoz ve 20 sağlıklı kontrol hastasında yaptıkları çalışmada, yaş ve cinsiyete göre serum somatomedin düzeyleri arasında bir fark olmadığını göstermişlerdir ⁽¹⁰⁶⁾.

İdiopatik skolyozda son yıllarda üzerinde durulan diğer önemli teori omurga gelişimindeki Pineal bezden salgılanan melatoninin düzenleyici rolündeki bozukluklardır. Pineal bezden salınan bu nörohormon, diurnal ritme sahiptir ⁽⁵⁰⁾. Pineal bezi çıkartılan tavuklarda skolyoz geliştiği saptanmış, bunun sebebinin vibrasyon duyusunda azalma ile paravertebral kaslardaki asimetric büyüme olduğu ileri sürülmüştür ^(34-35,65-67). İdiopatik skolyozlu hastalarda yapılan çalışmalarda melatonin seviyesinin kontrol grubuna nazaran düşük olduğu belirlenmiştir ⁽⁶⁷⁾. Bagnall ve arkadaşları, idio-patik skolyozlu hastalarda hem diurnal hem de nokturnal melatonin düzeylerinin normale göre oldukça düşük olduğunu saptamışlardır ⁽⁶⁾. Ancak Hilibrand ve arkadaşları, bu verilerin aksini göstermişler ve melatoninin skolyoz oluşumunda bir etkisi olmadığını ileri sürmüşlerdir ⁽⁵¹⁾.

Sadat-Ali ve arkadaşları idio-patik skolyoz hastalarında serum melatonin seviyelerinin düşük olduğunu ve bu düşüklüğünün eğriliğin Cobb açısı ile negatif korelasyon gösterdiğini rapor etmişlerdir ⁽⁹⁷⁾. Wu ve arkadaşları 2006 yılında ve Qiu ve arkadaşları, 2007 yılında yayınladıkları çalışmada, melatonin reseptör subgrupları MT1 ve MT2'nin paravertebral kaslarda, kontrol grubunda simetrik bir yayılım görülürken, idio-patik skolyoz hastasında asimetric bir yayılım gösterdiğini saptamışlardır. MT2 mRNA dağılımı konkav tarafta daha fazla iken MT1 mRNA dağılımının eğrilik şiddetinden bağımsız olarak benzer olduğu belirlenmiş, bilateral bu asimetrinin yüksek ihtimalle, hastalığa sekonder geliştiğini ileri sürmüşlerdir ^(85,119). Diğer taraftan, 2009 yılında yapılan bir çalışmada, Fagan ve arkadaşları, pinealektomi için tavukların uygun bir model olmadığını, çünkü tavuk omurgalarında disk olmasına rağmen snoviyal intervertebral eklemler içerdiğini belirlemişlerdir ⁽³⁷⁾. Cheung ve arkadaşları, 18 maymunda uyguladıkları pinealektomi sonrası, 29 ayda melatonin seviyelerinin düştüğünü ancak

hiçbir maymun da skolyoz gelişmediğini saptamışlar, bu nedenle daha alt sınıf hayvan modellerinin insan için uygun olmadığını ileri sürmüşlerdir ⁽²²⁾.

Raczkowski 2007 yılında idio-patik skolyozlu kız hastalarda yaptığı çalışmada, estrodiol düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında benzer olduğunu, ancak testosteron düzeylerinin yüksek olduğunu, testosteron düzeyinin değerlendirilmesinin progresyonun belirlenmesinde yardımcı bir yöntem olacağını ileri sürmüşlerdir ⁽⁹¹⁾.

PLATELET FONKSİYON BOZUKLUĞU:

İdiopatik skolyozlu hastalarda trombosit yapısı ve fonksiyonlarında anormallik saptanmıştır ^(38,56,60,76,84,96). Kalmodulin, trombositlerde ve adalelerde bulunan kalsiyum bağlayan bir reseptör proteini olup, kontraktıl protein sistemi aktin-miyozini düzenler. Eğer bir kasılma bozuk ise hem trombositler, hem de kaslar olumsuz etkilenir ⁽⁷⁶⁾. Özellikle rijit ve progresif eğriliklerde kalmodulin düzeyleri önemli ölçüde yüksek bulunmuştur ⁽⁵⁶⁾. Acaroğlu ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınladıkları çalışmada, 29 idio-patik skolyoz hastasında paravertebral ve platelet örneklerinde melatonin ve kalmodulin düzeyleri araştırılmıştır. Kalmodulinin konveks tarafta yüksek, konkav tarafta düşük olacak şekilde apikal bölgede asimetri gösterdiğini, plateletlerde ise ne kalmodulinin ne melatoninin kontrollere göre farklı düzeyde olmadığını saptamışlardır ⁽²⁾. Kalmodulin yüksekliğinin etiopatogenezdeki rolü tam olarak bilinmemektedir. Ancak progresyonda etkili olduğu düşünülmektedir. Kindsfather ve arkadaşlarına göre, kalmodulin eğriliğin progresyonunun gösterilmesinde en iyi prediktördür ⁽⁵⁶⁾. Lowe ve arkadaşlarına göre kalmodulin platelet aktivasyonunu göstermektedir, Acaroğlu ve arkadaşlarının da saptadığı gibi eğriliğin apikal bölgesinde asimetric bir dağılım göstermektedir. Bu durumun nede-

ni veya bu yüksekliğin etki mekanizması tam olarak günümüzde açıklığa kavuşturulmamıştır ⁽⁶⁴⁾. Konunun aydınlatılması için daha bir çok araştırmaya ihtiyaç olduğu açıktır.

GENETİK:

Kardeşlerde ve 1. derece yakın akrabalar da da hastalığın saptanması, Beals, Cowell ve arkadaşları, Dickson ve Harrington gibi yazarlara idiopatik skolyoz etiolojisinde genetik faktörlerin rol oynadığını düşündürmüştür ^(9,28,33,46). Bu çalışmaların tamamı kişisel gözlemlere dayalı olup, kanıt düzeyleri düşük klinik çalışmalardır. Ailesel geçişi destekleyen bir diğer bulgu, skolyotik hastaların uzun boylu ebeveynlerin uzun boylu çocuklarında idiopatik skolyoz görülmesidir ^(4,20).

Reisenborough ve Wynne-Davies, Boston, Massachusetts'teki birkaç ailede hastalığın görülmesine dayanarak herediter bir geçişin hastalık için mümkün olabileceğini ileri sürmüşlerdir ⁽⁹⁴⁾. Wynne-Davies'in daha önce yaptığı epidemiyolojik çalışmalarda hastalığın 1. Derece akrabalarda % 6.9, 2. Derece akrabalarda % 3.7 ve 3. Derece akrabalarda % 1.6 görülme oranı saptamışken (118), bu çalışmada sırasıyla % 11.1, % 2.4 ve % 1.4 insidans olduğu belirtilmiş ve bu durum, dominant veya multifaktoriyel bir geçişin söz konusu olduğunu düşündürmüştür ⁽⁹⁴⁾. Cowell ve arkadaşları, 110 idiopatik skolyozlu hastanın 590 ebeveyninde ve ikizinde yaptıkları çalışmada sporadik insidansın % 20 olduğunu bulmuşlardır ⁽²⁷⁾. 2007 yılında Weiss, idiopatik skolyozlu ikizler üzerinde yaptığı çalışmada, insidansı % 75 bulmuş, ikizlerin bazılarında eğrilik şiddeti ve progresyon paternlerinin tamamen aynı olduğunu, buna karşın muhtemelen fenotipik farklılıklar nedeniyle bir kısmında ise farklı progresyon paternlerine sahip olduğunu saptamıştır ⁽¹¹²⁾. Diğer taraftan Andersen ve arkadaşları, 1931 ile 1982 yılları arasında Danimarka ikiz kayıtları girmiş 46418 ikizden

adresine ulaşılan 34944 çifte anket yollamışlar ve 23204 çiftten yanıt almışlar, 220 kişide skolyoz tespit etmişlerdir. Prevalansın % 1.05 olduğunu, konkandansın ise 0.13 olduğunu belirlemişlerdir ⁽³⁾.

Lowe ve arkadaşları son çalışmalarında, genetik geçişin mendelian kurallarına uyan, ancak heterojenik penetrans içeren tek bir gen bozukluğu olduğunu ileri sürmüşlerdir ⁽⁶²⁾. Ogilvie ve arkadaşları da, 2006 yılında, 145 hastalık serilerinde, % 97'sinin ailesel olduğunu, en azından bir majör genin hastalıkta rol oynaması gerektiğini belirtmişlerdir ⁽⁸¹⁾.

Kesling ve Reinker, literatürdeki vakaları gözden geçirdikleri meta analiz çalışmalarında 6 ikizde de idiopatik skolyoz olduğunu rapor etmişlerdir ⁽⁵⁵⁾. Bu çalışmada monozigot ikizlerde, dizigot ikizlere nazaran eğriliklerin paterninin, ciddiyetlerinin ve progresyon paternlerinin daha uyumlu olduğu da ileri sürülmüştür ⁽⁵⁵⁾.

DeGeorge ve Fisher, idiopatik skolyozda, genetik bir predispozisyonun varlığından söz edilebileceğin, ancak hastalığa mekanik etkilerle çevresel faktörlerin yol açtığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada predispozisyon yaratan en önemli etmenlerden birinin ileri anne yaşı (30-39 yaş) olduğu ileri sürülmüştür ⁽³²⁾.

Burwell ve arkadaşları, organ asimetrisi olan hastalarında skolyoz eşlik ettiğini gözlemleyerek, hastalık genetik kökeni olan bir asimmetrik gelişim hastalığı olduğunu ileri sürmüşlerdir ⁽¹³⁾.

Son 10 yıldır, idiopatik skolyoza yol açabilecek spesifik bir genin var olup olmadığı konusundaki araştırmalar yoğunlaşmıştır. Bu yeni çalışmalar, adolesan skolyozun otozomal dominant geçişi ile birlikte ailelerin genomik DNA'larını analiz etmek için genetik bağlantıları araştırmaktadır. Şüphe edilen gen bozuklukları nesiller boyu takip edilerek, ilgili bozukluktan sorumlu olup olmadığı izlenmektedir ^(23,73114,122-123). Ogilvie ve arkadaşları, pedigrig çalışmalarında % 97 hastanın ailesel olduğunu

nu en azından bir genin idiopatik skolyozla ilgili olabileceğini ileri sürmüşlerdir ⁽⁸¹⁾.

Miller ve arkadaşları, omurga yapısındaki bağ dokusu lifleri ve kollojen yapısını oluşturan genlerdeki bir bozukluğun ailesel adölesan idiopatik skolyozla yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir ⁽⁷¹⁾.

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), kemik gelişiminde önemli bir role sahiptir. 2006 yılında Yeung ve arkadaşları, 506 idiopatik skolyoz ve 227 normal kontrol grubunda yaptıkları çalışmada, IGF-1 genotipi ile hastalığın ilişkili olmadığını ancak, polimorfizm olan hastalarda eğrilik şiddetinin ve progresyonunun daha fazla olduğunu saptamışlar, bunu omurgadaki hızlı büyümenin etkilediğini ileri sürmüşlerdir ⁽¹²⁶⁾.

Qiu ve arkadaşları, melatoninin etiolojideki rolü üzerindeki çalışmaları temel alarak melatonin reseptör 1B (MTNR1B) genini araştırmışlardır. Yapılan çalışmada, idiopatik skolyozlu hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında genotipik ve allelik sıklık benzer bulduklarını rapor etmişlerdir. Belki melatonin düzenleyici başka bir gen defekti söz konusu olabileceğini, ancak melatonin reseptör geninde belli bir mutasyona rastlamadıklarını bildirmişlerdir ⁽⁸⁵⁾. Ancak reseptör genindeki polimorfizmin idiopatik skolyozla ilişkili olduğunu, ancak eğriliğin şiddeti ile bir korelasyon göstermediğini ileri sürmüşlerdir ⁽⁸⁶⁾. 2008 yılında aynı araştırmacılar, bu kez MTNR1A geninin polimorfizminin idiopatik skolyozla ilişkisini araştırmışlar ve hastalığın oluşumunda ve şiddeti ile ilişkili olmadığını belirlemişlerdir ⁽⁸⁹⁾.

Qiu ve arkadaşları, 2007 yılında büyüme hormonu reseptörleri ile idiopatik skolyoz arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. 505 idiopatik skolyozlu kız çocuğunda yapılan çalışmada 5 tip polimorfizm taranmış ve kontrolle aynı genotipik ve allelik sıklık olduğunu göstermişlerdir ⁽⁸⁷⁾. Aynı araştırmacılar leptin düzeyleri ile de bir genetik ilişki olmadığını saptamışlardır ⁽⁸⁸⁾. Qiu

ve arkadaşları aynı yıl, daha önce adölesan idiopatik skolyozla ilişkili olabileceği belirtilen 19. kromozomdaki 19p13.3 lokalizasyondaki dipeptidpeptidaz 9 (DPP9) geninin de hastalığın oluşumu ve progresyonu ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir ⁽⁹⁰⁾.

Miller ve arkadaşları tarafından 2006 yılında, kifoskolyoz olan 7 ailenin 53 bireyinin 5, 13, 17 ve 22. kromozomlarda yapılan genomik tarama çalışmasında, 13. kromozomda 5 aday gen bulunmuştur ⁽⁷²⁾.

Wu ve arkadaşları, 202 idiopatik skolyozlu hasta ve 174 sağlıklı kontrolde yaptıkları çalışmada XX genotipik estrogen reseptör geni polimorfizminin kontrollere göre idiopatik skolyozlu hastalarda belirgin yüksek olduğunu, bu genotipe sahip hastalarda boyun 160 cm. , Cobb açılarının ise 40°'den fazla olduğunu rapor etmişlerdir ⁽¹²⁰⁾. Japonya'da estrogen reseptör Alfa geninin Pvull ve Xbal polimorfizminin idiopatik skolyozla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Tang ve arkadaşları ise aksine bu iki polimorfizmin daha geniş bir seride yaptıkları çalışmada idiopatik skolyozla ilişkili olmadığını ileri sürmüşlerdir ⁽¹⁰⁹⁾. 2009 yılında Esposito ve arkadaşları, idiopatik skolyozlu hastalarda, estrogen reseptör geninde hastalıkla ilişkili 4 adet polimorfizm saptamışlardır ⁽³⁶⁾. Zhang ve arkadaşları, 218 idiopatik skolyozlu hastada yaptıkları çalışmada, estrogen reseptör geni Beta geninin exon OK polimorfizminin hastalıktan şüphe edilmesi için uygun bir indikatör olduğunu, ayrıca bu polimorfizmin hastanın boyu ve eğriliğin şiddetiyle ilişkili olduğunu belirlemişlerdir ⁽¹²⁹⁾.

Gao ve arkadaşları, göz, kalp defektleri, koana atrezisi, gelişme geriliği, genital veya üriner anomaliler ve sağırlıkla giden CHARGE sendromu ile ilişkili 8q12 kromozomunda bulunan kromodomain heliks DNA bağlayıcı protein-7 (CHD-7) polimorfizmi ile idiopatik skolyozun ilişkisini araştırmışlar, hastalığın erken dönem tespitinde önemli bir indikatör olduğunu

nu saptamışlardır ⁽⁴¹⁾. Kulkami ve arkadaşları, hirsütizm, öğrenme zorluğu, gelişme geriliği ve CHARGE sendromu ile ilişkisi daha önce gösterilen CHD2 haployetmezliği, farelerde embriyonik dönemde oluşturulmuş ve bu farelerde lordoskolyoz ve gelişme geriliği olduğu belirlenmiştir ⁽⁵⁷⁾.

Auilisa ve arkadaşları ise disk dejenerasyonu ile ilgili matriks metaloproteinaz (MMPs) ve interlökin 6 (IL6) gen polimorfizm idiopatik skolyozun genetik predispozisyonunun saptanmasında önemli olduğunu bildirmişlerdir ⁽⁵⁾. Wang ve arkadaşları 2008 yılında yayınladıkları, triptofan hidrosilaz 1 (TPH1) ve arilalkilamin N-asetiltransferaz (AANAT) polimorfizmi ile idiopatik skolyozla ilişkisini araştıran çalışmalarında, melatonin sentez bozukluğu ve idiopatik skolyozla kesin ilişki olduğunu belirlemişlerdir ⁽¹¹¹⁾. Chen ve arkadaşları, daha önce mutant farelerde skolyozla ilişkisi gösterilen ekstrasellüler matriksin düzenlenmesinde rol oynayan matrilin-1 geninin üzerinde yer alan tagSNP rs1149048 polimorfizminin hastalığın tespitinde ve progresyonun belirlenmesinde kullanılabileceğini rapor etmişlerdir ⁽²¹⁾. Marosy ve arkadaşları ise 15q25-26 kromozomunda bulunan aggrecan gen polimorfizminin de idiopatik skolyozla ilişkisi saptamışlardır ⁽⁶⁹⁾.

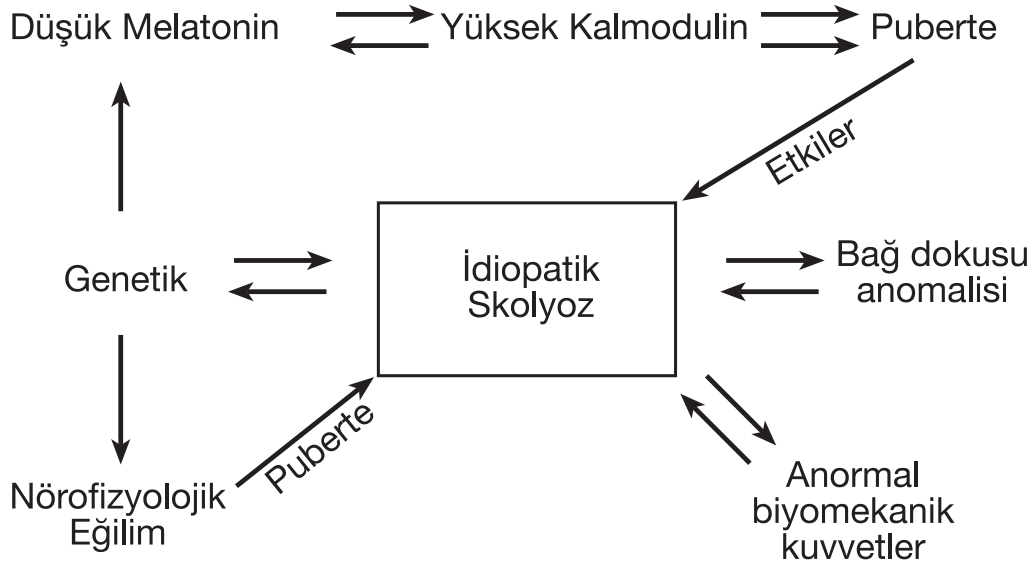
Ocaka ve arkadaşları, İngiliz toplumunda, 9 kromozomun q kolunda 31.2-34.2 aralığında ve 17. kromozom q kolu 25.3-qtel arasında gen defektinin idiopatik skolyozla ilişkili olduğunu saptamışlardır ⁽⁷⁹⁾. Day ve arkadaşları, Turner sendromu ile ilişkili X eşey genindeki kısa boy geni (SHOX)'nin uzun boy ve konjenital skolyozla ilişkili olduğunu göstermişlerdir ⁽³⁰⁾. Raggio ve arkadaşları, daha önceden idiopatik skolyozla ilişkili olduğu belirlenen 1,6,7,8 ve 14. kromozomlara ilaveten 12. kromozom da da bir lokus olduğunu belirlemişlerdir ⁽⁹²⁾. Clough ve arkadaşları, 2010 yılında yayınlanan, 1198 üyesi olan 202 skolyoz saptanan

ailede yaptıkları çalışmalarında 17. kromozomda tespit edilen lokusun hastalığın etilojisinde önemli rol oynadığını ileri sürmüşlerdir ⁽²⁵⁾. Sonuç olarak idiopatik skolyozla ilişkili olarak bir çok polimorfizm değerlendirilmiş, bunların hastalığın tespitinde ve progresyonunun belirlenmesinde kullanılabileceği gösterilmiştir. Son 5 yılda, 1., 5., 6., 7., 8., 9., 12., 13.,14., 15. ve 17. kromozomlarda idiopatik skolyozla kesin ilişkisi gösterilen gen defektleri saptanmıştır.

Ogilvie göre 2010 yılı Şubat ayında yayınladığı "idiopatik skolyoz ve genetik testle" isimli derleme yazısında artık idiopatik skolyozun bu gün için genetik bir hastalık olduğunun belirlendiğini bu nedenle hastalığa adölesan idiopatik skolyoz yerine "ailesel skolyoz" demenin daha uygun olacağını belirtmektedir. Hastalığın ilerleyip ilerlemeyeceğini bazı genetik testlerle yukarıda da zikredilen indikatörlere bakılarak belirlenebileceğini, tedavi algoritmasının buna göre yönlendirilebileceğini ileri sürmektedir. Son yıllarda artık gelişmiş ülkelerde ciddi eğrilik sayının neredeyse hiç görülmediğini, ciddi eğriliklerin cerrahi tedavilerinin hala ancak geri kalmış ülkelerde yapıldığını ifade etmektedir ⁽⁸²⁾.

SONUÇ:

Bu güne kadar, skolyozla birlikte seyreden patolojilerin bir benzerinin idiopatik skolyozda da yol açmış olabileceği fikri yaygın olarak kabul bulmuş ve bu yöndeki araştırmalar yoğunlaşmıştır. Lowe ve Peters, idiopatik skolyozda rol oynayan farklı mekanizmaları şematize etmiştir (Şekil-4) ⁽⁶³⁾. Vibrasyon gibi derin duylarda azalma giden nörolojik bozukluklar, yüksek ihtimalle hastalığa sekonder gelişen ancak etiopatogenezde de etkisi olduğu düşünülen bağ dokusu bozuklukları, pineal bez malfonksiyonu ve melatonin düşüklüğü, plate-



Şekil-4. Lowe ve Peters, idiyopatik skolyozda rol oynayan farklı mekanizmaları şematize etmiştir

let ve kas kasılma fonksiyonları ile ilişkili kamodilinin paravertebral kaslardaki olumsuz etkisi idiyopatik skolyoz etiolojisinde rol oynadığı konusunda bir çok çalışma vardır. Son 5 yıldır hastalığın genetik kökeni üzerinde çalışmalar yoğunlaşmış, genotipik bazı polimorfizmlerin hastalığın tespiti ve progresyonunun belirlenmesindeki önemine dair sağlam kanıtlar elde edilmiştir. Bununla beraber; 1.,5., 6.,7.,8.,9., 12., 13., 14., 15. ve 17. kromozomlardaki gen defektlerinin hastalığın nedeni için aday genler olarak belirlenmiştir. Bu gün genetik çalışmalarla progresyon ile ilişkili polimorfik tarama testleri gündemdedir. Yakın gelecekte, seçici dölleme ile skolyoz insidansı giderek azalacağını, progresyon gösterecek eğrilikler önceden saptanarak daha ciddi cerrahi tedavilere gerek kalmadan tedavi edilebileceğini ve belki de hastalığı oluşturan gen defektlerinin tamamen çözülmesi ile hastalığın engellendiği veya yavaşlatıldığı medikal tedavilerin bulunabileceğini düşünmek hayal olmaktan çıkmış gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Aaro S, Dahlborn M. Vertebral rotation: estimation rotation and spinal and rib cage deformity in scoliosis by computerized tomography. *Spine* 1981; 6(5): 460-467.
2. Acaroglu E, Akel I, Alanay A, Yazıcı M, Marcucio R. Comparison of the melatonin and calmodulin in paravertebral muscle and platelets of patients with or without adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 2009; 34(18): E659-E663.
3. Andersan MO, Thomsen K, Kyvik KO. Adolescent idiopathic scoliosis in twins: a population-based survey. *Spine* 2007; 32(8): 927-930.
4. Archer E, Dickson RA. Stature and idiopathic scoliosis: a prospective study. *J Bone Joint Surg* 1985; 67-B: 185-188.
5. Aulisa L, Papaleo P, Pola E, Angelini F, Asulisa AG, Tamburreli FC, Pola P, Logroscino CA. Association between IL-6 AND MMP-3 gene polymorphisms and adolescent idiopathic scoliosis: a case – control study. *Spine* 2007; 32 (24): 2700-2702.
6. Bagnall KM, Raso VJ, Hill DL, Moreau M, Mahood JK, Jiang H, Russell G, Bering M, Buzzell GR. Melatonin levels in idiopathic scoliosis: diurnal ant nocturnal serum melatonin levels in girls with adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 1996; 21(17): 1974-1978

7. Barrack RI, Wyatt MP, Whitecloud TS, Burke SW, Roberts JM, Brinker MR. Vibratory hypersensitivity in idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop* 1988; 8(4): 389-395.
8. Barrack RL, Whitecloud TS III, Burke SW, Cook SD, Harding AF. Proprioception in idiopathic scoliosis. *Spine* 1984; 9(7): 676-680.
9. Beals RK. Nasologic and genetic aspects of scoliosis. *Clin Orthop* 1978; 93: 23-32.
10. Berman AT, Cohen DL, Schwenter EP. The effect of pregnancy on idiopathic scoliosis: a preliminary report on eight cases and review of the literature. *Spine* 1982; 7(1): 76-77.
11. Braun JT, Ogilvie JW, Akyuz E, Brodke DS, Bachus KN. Creation of an experimental idiopathic-type scoliosis in an immature goat model using a flexible posterior asymmetric tether. *Spine* 2006; 31(13): 1410-1414.
12. Brinker MR, Willis JK, Cook SD, Whitecloud TS 3rd, Bennett JT, Barrack RL, Ellman MG. Neurologic testing with somatosensory evoked potentials in idiopathic scoliosis. *Spine* 1992; 17(3): 277-279.
13. Burwell RG, Dangerfield PH, Freeman BJ, Aujla RK, Cole AA, Kirby AS, Pratt RK, Webb JK, Moulton A. Etiologic theories of idiopathic scoliosis: the breaking of bilateral symmetry in relation to left-right asymmetry of internal organs, right thoracic adolescent idiopathic scoliosis (AIS) and vertebrate evolution. *Stud Health Technol Inform* 2006; 123: 385-390.
14. Byle NN, Gray JM. Complex balance reactions in different sensory conditions adolescents with and without idiopathic scoliosis. *J Orthop Res* 1993; 11: 215-227.
15. Bylund P, Jansson E, Dahlberg E, Ericksson E. Muscle fiber types in thoracic erector spinae muscles fiber types in idiopathic and other forms of scoliosis. *Clin Orthop Rel Res* 1987; 214: 222-228.
16. Byrd JA. Current theories on the etiology of idiopathic scoliosis. *Clin Orthop* 1988; 229: 114-120.
17. Carpintero P, Entrenas R, Gonzales I, Garcia E, Mesa M. The relationship between pes cavus and idiopathic scoliosis. *Spine* 1994; 19(11): 1260-1263.
18. Carpintero P, Mesa M, Garcia J; Carpintero A. Scoliosis induced by asymmetric lordosis and rotation: an experimental study. *Spine* 1987; 22: 2202-2206.
19. Carr AJ, Jefferson RJ, Turner-Smith AD. Family stature in idiopathic scoliosis. *Spine* 1993; 18: 20-23.
20. Carr AJ, Ogilvie DJ, Wordsworth BP, Priestly LM, Smith R, Sykes B. Segregation of structural collagen genes in adolescent idiopathic scoliosis. *Clin Orthop* 1992; 247: 305-310.
21. Chen Z, Tang NL, Cao X, Qiao D, Yi L, Cheng JC, Qiu Y. Promoter polymorphism of matrilin-1 gene predisposes to adolescent idiopathic scoliosis in a Chinese population. *Eur J Hum Genet* 2009; 17(4): 525-532.
22. Cheung KM, Wang T, Poon AM, Carl A, Tranmer B, Hu Y, Luk KD, Leong JC. The effect of pinealectomy on scoliosis development in young nonhuman primates. *Spine* 2005; 30(18): 2009-2013.
23. Cheung KM, Wang T, Qiu GX, Luk KD. Recent advances in the aetiology of adolescent idiopathic scoliosis. *Int Orthop* 2008; 32(6): 729-734.
24. Chu WC, Man GC, Lam WW, Yeung BH, Chau WW, Ng BK, Lam TP, Lee KM, Cheng JG. A detailed morphologic and functional magnetic resonance imaging study of the craniocervical junction in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 2007; 32(15): 1667-1674.
25. Clough M, Justice CM, Marosy B, Miller NH. Males with familial idiopathic scoliosis: a distinct phenotypic subgroup. *Spine* 2010; 35(2): 162-168.
26. Cotrel Y, Dubousset J. CD Instrumentation in Spinal Surgery. Principles, Technicals, Mistakes and Traps. Sauramps Medical, Montpellier, 1992.
27. Cowell HR, Hall JN, MacEwen GD. Genetic aspects of idiopathic scoliosis. *Clin Orthop* 1972; 86: 121-131.
28. Cowell HR, Hall JN, MacEwen GD. Genetic aspects of idiopathic scoliosis. *Clin Orthop Rel Res* 1972; 86: 121-131.
29. Czeizel A, Bellyei A, Barta O, Magda T, Molnar L. Genetics of adolescent idiopathic scoliosis. *J Med Genet* 1978; 15: 424-427.

30. Day G, Szvetko A, Griffiths L, McPhee IB, Tuffley J, LaBrom R, Askin G, Woodland P, McClosky E, Torode I, Tomlinson F. SHOX gene is expressed in vertebral body growth plates in idiopathic and congenital scoliosis: implication for the etiology of scoliosis in Turner syndrome. *J Orthop Res* 2009; 27(6): 807-813.
31. Deacon P, Flood BM, Dickson RA. Idiopathic scoliosis in three dimensions: a radiographic and morphometric analysis. *J Bone Joint Surg* 1984; 66-B (4): 509-512.
32. DeGeorge FV, Fisher RL. Idiopathic scoliosis: genetic and environmental aspects. *J Med Genet* 1967; 4: 251-257.
33. Dickson RA. The etiology and pathogenesis of idiopathic scoliosis. *Acta Orthop Belgica* 1992; 58(Suppl.): 21-25.
34. Dubousset J, Machida M. Melatonin: a possible role in the pathogenesis of human idiopathic scoliosis. In: Proceedings of the 10th International Philip Zarab Symposium on Scoliosis, abstract 3.19, Oxford University Press, Oxford, 1998.
35. Dubousset J, Queneau P, Thillard MJ. Experimental scoliosis induced by pineal and dienchalic lesions in young chickens. Its relation with clinical findings in idiopathic scoliosis. *Orthop Trans* 1983; 7: 7-10.
36. Esposito T, Uccello R, Caliendo R, Di Martino GF, Groni Carnevale UA, Cuomo S, Ronca D, Varriale B. Estrogen receptor polymorphism, estrogen content and idiopathic scoliosis in human: a possible genetic linkage. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009; 116(1-2): 56-60.
37. Fagan AB, Kennaway DJ, Oakley AP. Pinealectomy in the chicken: a good model of scoliosis? *Eur Spine J* 2009; 18(8): 1154-1159.
38. Floman Y, Liebergall M, Robin GC, Eldor A. Abnormalities of aggregation tromboxane A2 synthesis and 14c serotonin release in platelets of patients with idiopathic scoliosis. *Spine* 1983; 8(3): 236-241.
39. Ford DM, Bagnall KM, Clements CA, McFadden KD. Muscle spindles in the paraspinal musculature of patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 1988; 13: 461-465.
40. Freeman BL III. Scoliosis and kyphosis. In: Canale ST (Ed.), *Campbell's Operative Orthopaedics*, 3rd Ed., Mosby, St. Louis, 2003, pp: 1757-1779.
41. Gao X, Gordon D, Zhang D, Browne R, Helms C, Gillum J, Weber S, Devroy S, Swanney S, Dobbs M, Morcuende J, Sheffield V, Lovett M, Bowcock A, Herring J, Wise C. CHD7 gene polymorphisms are associated with susceptibility to idiopathic scoliosis. *Am J Hum Genet* 2007; 80 (5): 957-965.
42. Giakas G, Baltzopoulos V, Dangerfield DH, Dorgan JC, Dalmira S. Comparison of gait patterns between healthy and scoliotic patients using time and frequency domain analysis of ground reaction forces. *Spine* 1996; 21(19): 2235-2242.
43. Gibson JN, McmMaster MJ, Scrimgeour CM, Stoward PJ, Rennie MJ. Rates of muscle protein synthesis in paraspinal muscles: lateral disparity in children with idiopathic scoliosis. *Clin Sci* 1988; 75:79-83.
44. Goldberg CJ, Dowling FE, Fogarty EE, Moore DP. Adolescent idiopathic scoliosis and cerebral asymmetry: an examination of a transspinal perceptual system. *Spine* 1995; 20(15): 1685-1691.
45. Hardley-Miller N, Mims B, Milewicz DM. The potential role of the elastic fiber system in adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg* 1994; 76-A: 1193-1206.
46. Harrington PR. The etiology of idiopathic scoliosis. *Clin Orthop* 1977; 126: 17-25.
47. He Y, Qiu Y, Zhu Z. Quantitative analysis of type I and II collagen in the disc annulus in adolescent idiopathic scoliosis. *Stud Health Technol Inform* 2006; 123-128.
48. Herman R, Maulucci R, Stuyck J. Vestibular functioning in idiopathic scoliosis. *Orthop Trans* 1979; 3: 218-222.
49. Herman R, Mixon J, Fisher A, Maulucci R, Shikata J. Idiopathic scoliosis and the central nervous system: a motor control problem. *Spine* 1985; 10: 1-14.
50. Herring JA (Ed.). *Tachdjian's Pediatric Orthopaedics*, 3rd Ed., WB Saunders Company, Philadelphia, 2002, pp; 218-219.

51. Hilibrand AS, Blakemore LC, Loder RT, Greenfield ML, Farley FA, Hensinger RN, Hariharan M. The role of melatonin in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 1996; 21(10): 1140-1146.
52. Hsu JD, Slager UT, Swank SM, Robinson MH. Idiopathic scoliosis: a clinical morphometric, and histopathological correlation. *J Pediatr Orthop* 1988; 8: 147-152.
53. James JI. The etiology of scoliosis. *J Bone Joint Surg* 1970; 52-B (3): 410-419.
54. Keesen W, Crowe A, Hearn M. Proprioceptive accuracy in idiopathic scoliosis. *Spine* 1992; 17: 149-155.
55. Kesling KL, Reinker KA. Scoliosis in twins: a meta-analysis of the literature and report of six cases. *Spine* 1997; 22: 2009-2015.
56. Kindsfather K, Lowe T, Lawellin D, Weinstein D, Akmakjian J. Levels of platelet calmodulin for the prediction of progression and severity of adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg* 1994; 76-A: 1186-1192.
57. Kulkarni S, Nagarajan P, Wall J, Donavan DJ, Donnell RL, Ligon AH, Venkatachalam S, Quade BJ. Disruption of chromodomain helicase DNA binding protein 2 (CHD2) causes scoliosis. *Am J Med Genet* 2008; 146-A (9): 1117-1127.
58. Lambert FM, Malinvaud D, Glaunes J, Bergot C, Strake H, Vidal PP. Vestibular asymmetry as the cause of idiopathic scoliosis: a possible answer from *Xenopus*. *J Neurosci* 2009; 29(40): 12477-12483.
59. Lee JS, Kim SJ, Suh KT, Kim IJ, Kim YK. Adolescent idiopathic scoliosis may not be associated with brain abnormalities. *Acta Radiol* 2009; 20(8): 941-946.
60. Liebergall M, Floman Y, Eldor A. Functional, biomechanical, and structural anomalies in platelets of patients with idiopathic scoliosis. *J Spinal Disord* 1989; 2(2): 126-130.
61. Linstrom J, Freiberg S, Linstrom L, Shalstrand T. Postural control in siblings to scoliosis patients and scoliosis patients. *Spine* 1988; 13(9): 1070-1074.
62. Low WD, Chew EC, Kung LS, Hsu LCS, Leong JCY. Ultrastructures of nerve fibers and muscle spindles in adolescent idiopathic scoliosis. *Clin Orthop* 1983; 174: 217-221.
63. Lowe TG, Burwell RG, Dangerfield PH. Platelet calmodulin levels in adolescent idiopathic scoliosis (AIS): can they predict curve progression and severity. Summary of an electronic focus group debate of the IBSE. *Eur Spine J* 2004; 13(3): 257-265.
64. Lowe TG, Edgar M, Margulies JY, Miller NH, Raso VJ, Reinker KA, Rivard CH. Etiology of idiopathic scoliosis: current trend in research. *J Bone Joint Surg* 2000; 82-A: 1157-1168.
65. Machida M, Dubousset J, Imamura Y, Iwaya T, Yamada T, Kimura J. Role of melatonin deficiency in the development of scoliosis in pinealectomized chickens. *J Bone Joint Surg* 1995; 77-B(1): 134-138.
66. Machida M, Dubousset J, Imamura Y, Miyashita Y, Yamada T, Kimura J. Melatonin: a possible role in pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 1996; 21 (10): 1147-1152.
67. Machida M, Dubousset, Imamura Y, Iwaya T, Yamada T, Kimura J. An experimental study in chicken for the pathogenesis of idiopathic scoliosis. *Spine* 1993, 18(12): 1609-1615.
68. Maguire J, Madigan R, Wallace S, Leppanen R, Draper V. Intraoperative long-latency reflex activity in idiopathic scoliosis demonstrates abnormal central processing: a possible cause for idiopathic scoliosis. *Spine* 1993; 18: 1621-1626.
69. Marosy B, Justice CM, Nzegwu N, Kumar G, Wilson AF, Miller NH. Lack of association between the aggrecan gene and familial idiopathic scoliosis. *Spine* 2006; 31(13): 1420-1424.
70. McInnes E, Hill DL, Raso VS, Chetner B, Greenhill BJ, Moreau MJ. Vibratory response in adolescent who have idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg* 1991; 73-A: 1208-1212.
71. Miller NH, Marosy B, Justice CM, Novak SM, Tang EY, Boyce P, Pettengil J, Doherty KF, Pugh EW, Wilson AF. Linkage analysis of genetic loci for kyphoscoliosis on chromosomes 5p13, 13q13.3, and 13p32. *Am J Med Genet A* 2006; 140(10): 1059-1068.

72. Miller NH, Mims B, Child A, Milewich DM, Sponseller P, Blanton SH. Genetic analysis of structural elastic fiber and collagen genes in familial adolescent idiopathic scoliosis. *J Orthop Res* 1996; 14: 994-999.
73. Miller NH. Genetics of familial idiopathic scoliosis. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 462: 6-10.
74. Misol S, Ponsetti IV, Samaan N, Bradbury JT. Growth hormone blood levels in patients with idiopathic scoliosis. *Clin Orthop Rel Res* 1971; 81: 122-125.
75. Moe JH, Byrd JA. Idiopathic scoliosis. In: Bradford DS, Lonstein JE, Moe JH, Ogilvie JW, Winter RB (Eds.). *Moe's Textbook of Scoliosis and Other Spinal Deformities*. 2nd Ed., WB Saunders Company, Philadelphia, 1987, pp: 191-193.
76. Muhlrad A, Yarom R. Contractile protein on platelets from patients with idiopathic scoliosis. *Haemostasis* 1982; 11: 154-160.
77. Normalli H, Sevastik J, Akrivos J. The length and ash weight of the ribs of normal and scoliotic persons. *Spine* 1985; 10: 590-592.
78. O'Beirne J, Goldberg C, Dowling FE, Fogerty EE. Equilibrial dysfunction in scoliosis- cause or effect? *J Spinal Disorder* 1989; 2: 184-189.
79. Ocaka L, Zhao C, Reed JA, Ebenezer ND, Brice G, Morley T, Mehta M, O'Dowd J, Weber JL, Hardcastle AJ, Child AH. Assignment of two loci for autosomal dominant adolescent idiopathic scoliosis to chromosomes 9q31.2 and 17q25.3-qtel. *J Med Genet* 2008; 45(2): 87-92.
80. Oegema TR, Bradford DS, Cooper KM, Hunter RE. Comparison of biochemistry of proteoglycans isolated from normal, idiopathic scoliotic and cerebral palsy spine. *Spine* 1983; 8: 378-384.
81. Ogilvie J. Adolescent idiopathic scoliosis and genetic testing. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22(1): 67-70.
82. Ogilvie JW, Braun V, Nelson L, Meade M, Ward K. The search for idiopathic scoliosis genes. *Spine* 2006; 31 (6): 679-681.
83. Pedrini VA, Ponseti IV, Dohrman SC. Glycosaminoglycans of intervertebral disc in idiopathic scoliosis. *J Lab Clin Med* 1973; 82: 938-950.
84. Peleg I, Eldor A, Kahane I, Muhlrad A, Liebergall M, Floman Y. Altered structural and functional properties of myosins from platelets of idiopathic scoliosis patients. *J Orthop Res* 1989; 7(2): 260-265.
85. Qiu XS, Tang NL, Yeung HY, Lee KM, Hung VW, Ng BK, Ma SL, Kwok RH, Qiu Y, Cheng JC. Melatonin receptor 1B(MTNR1B) gene polymorphism is associated with the occurrence of adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 2007; 32(16): 1748-1753.
86. Qiu XS, Tang NL, Yeung HY, Qin L, Lee KM, Cheng JC. The role of melatonin receptor 1B gene (MTNR1B) in adolescent idiopathic scoliosis: a genetic association study. *Stud Health Technol Inform* 2006; 123: 3-8.
87. Qiu XS, Tang NL, Yeung HY, Cheng JC, Qiu Y. Lack of association between the promoter polymorphism of the MTNR1A gene and adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 2008, 33(29): 2204-2207.
88. Qiu XS, Tang NL, Yeung HY, Qiu Y, Cheng JC. Association study between adolescent idiopathic scoliosis and the DPP9 gene which is located in the candidate region identified by linkage analysis. *Postgrad Med J* 2008; 84 (995): 498-501. Raczkowski JW. The concentrations of testosterone and estradiol in girls with adolescent idiopathic scoliosis. *Neuro Endocrinol Lett* 2007; 28(3): 302-304.
89. Qiu XS, Tang NL, Yeung HY, Qiu Y, Cheng JC. Genetic association study of growth hormone receptor and idiopathic scoliosis. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 462: 53-58.
90. Qiu Y, Sun X, Qiu X, Li W, Zhu Z, Zhu F, Wang B, Yu Y, Qian B. Decreased circulating leptin level and its association with body and bone mass in girls with adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 2007; 32(24): 2703-2710.
91. Raczkowski JW. The concentration of testosterone and estradiol in girls with adolescent idiopathic scoliosis. *Neuro Endocrinol Lett* 2007; 28(3): 302-304.
92. Raggio CL, Giampietro PF, Dobrin S, Zhao C, Dorshorst D, Ghebranious N, Weber JL, Blank RD. A novel locus for adolescent idiopathic scoliosis on chromosome 12p. *J Orthop Res* 2009; 27(10):1366-1372.

- 93.Repko M, Horky D, Krbec M, Chaloupku R, Brichtova E, Lauschova I. The role of the autonomic nervous system in the etiology of idiopathic scoliosis: prospective electron microscopic and morphometric study. *Childs Nerv Syst* 2008; 24(6): 731-734.
- 94.Riseborough EJ, Wynne-Davies R. A genetic survey of idiopathic scoliosis in Boston, Massachusetts. *J Bone Joint Surg* 1973; 55-A: 974-982.
- 95.Saatok T, Dahlberg E, Bylund P, Eriksson E, Gustafsson JA. Steroid hormone receptor, protein and DNA in erector spinae muscle from scoliotic patients. *Clin Orthop Rel Res* 1984; 183: 197-207.
- 96.Sabato S, Rotman A, Robin GC, Floman Y. Platelet aggregation abnormalities in idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop* 1985; 5(5): 558-563.
- 97.Sadat-Ali M, al-Haddan I, al-Othman A. Adolescent idiopathic scoliosis. Is low melatonin a cause? *Joint Bone Spine* 2000; 67(1): 62-64.
- 98.Sahgal V, Shah A, Flanagan N, Schafer M, Kane W, Subrami V, Singh H. Morphometric studies of muscle in idiopathic scoliosis. *Acta Orthop Scand* 1983; 54: 242-251.
99. Samberg LC, Benitez JT, Leisz MC, Mulowka SM. Study of vestibular function as a prognostic aid in adolescent idiopathic scoliosis. Presented at the 19th Annual Meeting of the Scoliosis Research Society, Orlando, Florida, 1984.
- 100.Scogland LB, Miller JA, Shuttner A, Fryklund L. Serum somatomedine A and non-diazable urinary hydroxypoline in girls with idiopathic scoliosis. *Acta Orthop Scand* 1981; 52: 307-313.
- 101.Sevastik B, Xiong B, Sevastik J, Hedlund R, Suliman L. Vertebral rotation and pedicle length asymetry in the normal adult spine. *Eur Spine J* 1995; 4: 95-97.
- 102.Sevastik J, Agadir M, Sevastik B. Effect of rib elongation on the spine. I. Distortion of the vertebral alignment in the rabbit. *Spine* 1990; 15: 822-825.
- 103.Shalstrand T, Ortangren R, Nachemson A. Postural equilibrium in adolescent idiopathic scoliosis. *Acta Orthop Scand* 1978; 49(4): 354-365.
- 104.Skogland LB, Miller JA. Growth related hormones in idiopathic scoliosis: an endocrine basis for accelerated growth. *Acta ortop Scand* 1980; 51(5): 779-780.
- 105.Spencer GS, Zorab PA. Plasma somatomedin activity in normal and scoliotic children. *Pediatr Res* 1977; 11(8): 883-885.
- 106.Spencer GS, Zorab PA. Spinal muscles in scoliosis. Part I. Histology and histochemistry. *J Neurol Sci* 1976; 30(1): 137-142.
- 107.Sun X, Qiu Y, Zhu F, Wang B, Yu Y, Qian B. Variations of the position of the cerebellar tonsil in idiopathic scoliotic adolescents with a angle >40 degrees: a magnetic resonance imaging study. *Spine* 2007; 32(15): 1680-1686.
- 108.Szalay EA, Bosch P, Schwend RM, Buggie B, Tandberg D, Sherman F. Adolescent with idiopathic scoliosis are not osteoporotic. *Spine* 2008; 33(7): 802-806.
- 109.Tang NL, Yeung HY, Lee KM, Hung VW, Cheung CS, Ng BK, Kwiok R, Guo X, Qin L, Ching JC. A relook into the association of the estrogen receptor [alpha] gene (Pvull, Xball) and adolescent idiopathic scoliosis:a study of 540 Chinese cases. *Spine* 2006;31(21): 2463-2468.
- 110.Wang H, Wu Z, Zhuang Q, Fei Q, Zhang J, Liu Y, Wang Y, Ding Y, Qiu G. Association study of tryptophan hydroxylase 1 and arylalkylamine N-acetyltransferase polymorphisms with adolescent idiopathic scoliosis in Han Chinese. *Spine* 2008; 33 (20): 2199-2203.
- 111.Weiss HR. Idiopathic scoliosis: how much of a genetic disorder? Report of five pairs of monozygotic twins. *Dev Neurorehabil* 2007; 10(1): 67-73.
- 112.Willner S, Nilsson KO, Kastrup K, Bergstrand CG. Growth hormone and somatomedine A in girls with adolescent idiopathic scoliosis. *Acta Pediatr Scand* 1976; 65: 547-552.
- 113.Wise CA, Gao X, Shoemaker S, Gordon D, Herring JA. Understanding genetic factors in idiopathic scoliosis, a complex disease of childhood. *Curr Genomics* 2008; 9(1): 51-59.
- 114.Woods LA, Haller RJ, Hansen PD, Fukumoto DE, Herman RM. Decreased incidence of scoliosis in hearing-impaired children implications for a neurologic basis for idiopathic scoliosis. *Spine* 1995; 20(7): 776-780, discussion 781.

115. Worthington V, Shambough P. Nutrition as an environmental factor in the etiology of idiopathic scoliosis. *J Manipulative Physiol Ther* 1993; 16(3): 169-173.
116. Wu J, Qiu Y, Zhang L, Sun Q, Qiu X, He Y. Association of estrogen receptor gene polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 2006; 31 (10): 1131-1136.
117. Wu L, Qiu Y, Wang B, Yu Y, Zhu Z. Asymmetric expression of melatonin receptor mRNA in bilateral paravertebral muscles in adolescent idiopathic scoliosis. *Stud Health Technol Inform* 2006; 123: 129-134.
118. Wyatt MP, Barrack RL, Mubarak SJ, Whitecloud TS, Burke SW. Vibratory response in idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg* 1986; 68-B (5): 714-718.
119. Wynne-Davies R. Familial (idiopathic) scoliosis: a family survey. *J Bone Joint Surg* 1968; 50-B(1): 4-30.
120. Xu H, Qiu G, Wu Z, Wang Y, Zhang J, Liu Y, Yang X. Expression of transforming growth factor and core protein of proteoglycan in human vertebral cartilaginous endplate of adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 2005; 30(17): 1973-1978.
121. Yamada K, Yamamoto H, Nakagawa Y, Tezuka A, Kawata S. Etiology of idiopathic scoliosis. *Clin Orthop* 1984; 184: 50-57.
122. Yang Y, Wu Z, Zhao T, Wang H, Zhao D, Zhang J, Wang Y, Ding Y, Qiu G. Adolescent idiopathic scoliosis and single-nucleotide polymorphism of the growth hormone receptor and IGF-1 genes. *Orthopaedics* 2009; 32(6): 411-418.
123. Yang Y, Wise CA, Gordon D, Finch SJ. A family-based likelihood ratio test for four general pedigree structures that allows for genotyping error and missing data. *Hum Hered* 2008;66 (2): 99-110.
124. Yarom R, Blatt J, Gorodetsky R, Rubin GC. Microanalysis and x-ray fluorescence spectrometry of platelets in disease with elevated muscle calcium. *Eur J Clin Invest* 1980; 10: 143-147.
125. Yarom R, Rubin GC. Studies on spinal and peripheral muscles from patients with scoliosis. *Spine* 1979; 4: 12-21.
126. Yeung HY, Tang NL, Lee KM, Ng BK, Hung VW, Kwok R, Guo X, Qin L, Cheng JC. Genetic association study of insulin-like growth factor-I (IGF-I) gene with curve severity and osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis. *Stud Health Technol Inform* 2006; 123: 18-24.
127. Zaleske DJ, Ehrlich MG, Hall JE. Association of glycosaminoglycan depletion and degradative enzyme activity in scoliosis. *Clin Orthop Rel Res* 1980; 148: 177-181.
128. Zetterberg C, Anianson A, Grimby G. Morphology of the paravertebral muscles in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 1983; 8(5): 457-462.
129. Zhang HQ, Lu SJ, Tang MX, Chen LQ, Liu SH, Guo CF, Wang XY, Chen J, Xie L. Association of estrogen receptor beta gene polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 2009; 34(8): 760-764.
130. Zoabli G, Mathieu PA, Aubin CE. Back muscle biometry in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine J* 2007; 7(3): 338-344.

