

ADÖLESAN İDİOPATİK SKOLYOZUN PATOGENEZİNDEKİ TEMEL TEORİLER

BASIC THEORIES IN THE PATHOGENESIS OF ADOLESCENT IDIOPATHIC SCOLIOSIS

H. Gökhan DEMİRKIRAN*, Kadir BÜYÜKDOĞAN*, Emre ACAROĞLU**

ÖZET:

Adölesan idiopatik skolyozun (AİS) doğal seyri ve tedavisi üzerine çok yol katedilmiş olsa da, oluşumuna neden olan faktörler henüz aydınlatılamamıştır. Birçok araştırma Adölesan idiopatik skolyozun etiyolojisinde nörolojik faktörler, paravertebral kas imbalansı, genetik faktörler, büyüme ve gelişmedeki dengesizlikler, melatonin ve kalmodulin metabolizmasındaki defektler üzerinde durmuştur, ancak bu konuda ortak bir görüş sağlanamamıştır. AİS hastalarında saptanan patolojilerin etiyolojiden sorumlu esas faktör mü olduğu, yoksa deformiteye sekonder gelişen adaptif değişiklikler mi olduğu ayrımı giderek zorlaşmaktadır. Günümüzde insan genom yapısı

üzerine olan araştırmalar hız kazanmıştır ve hücre içi biyokimyasal mekanizmalar daha detaylı analiz edilmektedir. Araştırmalar, AİS etiyolojisinde genetik faktörler ve melatonin, kalmodulin metabolizması üzerinde yoğunlaşmaktadır. Multifaktöryel ve karmaşık bir etiyopatogeneze sahip olan AIS'un oluşum ve progresyonundan sorumlu faktör veya faktörlerin aydınlatılması için daha çok araştırma yapılması gerekmektedir. Bu çalışmamızın hedefi AİS etiyopatogenezi üzerine yapılmış araştırmaların derlenmesi, geniş bir perspektiften bakma olanağı sağlamaktır.

Anahtar Kelimeler: Adölesan idiopatik skolyoz, etiyoloji, Melatonin, Kalmodulin.

Kanıt Düzeyi: Derleme, Düzey V

(*) Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara,
(**) Prof. Dr., Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanı, Ankara Omurga Merkezi, Ankara.

SUMMARY:

Besides considerable accomplishment has been achieved over natural history and treatment of adolescent idiopathic scoliosis, the factors responsible for curve initiation has not been identified yet. Reserchs for causative factors of AIS have focused on neurological factors, paravertebral muscle imbalance, genetic factors, disequilibrium in growth and development, defects in calmodulin and melatonin metabolism, however a consensus has not been provided. In AIS patients discrimination of pathologies whether they are secondary to deformity or causative factor have been increasingly

confusing. Researchs related to human genom and intracellular biochemical mechanisms are advancing at present time, and concentrating on genetic factors and melatonin, calmodulin metabolism. As adolescent idiopathic scoliosis has a multifactorial and complex etiopathogenesis, further studies are necessary to enlight factors responsible for initiation and progression of AIS. This review aims to summarize theories and provide a perspective over AIS etiopathogenezis.

Key words: *Adolescent idiopathic scoliosis, ethiology, melatonin, calmodulin.*

Level of evidence: *Review article, Level V*

GİRİŞ:

Adölesan çağın en sık deformitesi olan skolyozun doğal seyri ve tedavisi üzerine çok yol kat etmemize rağmen aynı başarı skolyozun oluşumu ve progresyonuna neden olan faktörlerin aydınlatılması konusunda henüz gösterilemedi. Bu deformiteye neden olabilecek nöromusküler, metabolik, konjenital, bağ dokusu hastalıkları ve osteokondrodistrofiler tanımlanmıştır.

İdiopatik skolyoz terimi etiyojisi bilinmeyen yapısal skolyozlara verilen tanımlamadır. İdiopatik skolyoz büyüme periyodu içerisinde herhangi bir dönemde başlayabilmektedir. İdiopatik skolyoz yapısal bir skolyoz olup bütün skolyozların % 80 'ini oluşturmaktadır⁸³. En sık rastlanan adölesan idiyopatik skolyoz, pubertenin belirmesinden önce ortaya çıkan, eğrilik yönünün genelde torakal bölgede sağa, lomber bölgede sola doğru olan tipte olup, kızlarda daha sık görülmektedir. Adölesan İdiopatik Skolyoz (AİS)'da laterale deviasyonla beraber transvers ve sağıtal düzlemlerde de deformiteler ortaya çıkmaktadır^{5,38}. Bu 3 boyutlu deformitenin doğal seyri ve tedavisi hakkında önemli aşamalar kaydedilmiş olmakla beraber etiopatogenezi hakkında ortak bir görüş veya kabul edilmiş bir teori yoktur.

Adölesan İdiopatik Skolyozun oluşum nedeni üzerine yapılan araştırmalar, bu deformitesinin karmaşık etiopatogeneze sahip olduğunu ortaya koymuştur. Propiyosepsiyon ve vibrasyon duyusu defektlerine neden olan beyin sapı veya posterior kolon hataları, melatonin ve kalmodulin sisteminin gelişimsel hataları, bağ dokusu ve vertebral kolonun yapısal eleman problemleri, genetik kalıtım, gelişimsel dengesizlik, paravertebral kas anormallikleri ve nörofizyolojik yatkınlık Adölesan İdiopatik Skolyozun oluşumuna neden gösterilen esas patolojilerdir. Multifaktöriyel bir etiopatogeneze sahip olduğu düşünülen AİS'da hangi

faktörlerin, bu deformiteye neden olan sorumlu patoloji, hangisinin bu deformiteye eşlik eden adaptif değişiklik olduğu ayrımı giderek zorlaşmaktadır. Etiyoloji ilgili teorilerin açıklaması gereken başlıca noktalar;

- kız çocuklarında neden daha fazla olduğu,
- büyüme ve büyüme hızı ile deformite arasındaki ilişki,
- aile bireyleri arasındaki ilişki,
- ilerleme karakterinin değişkenliği,
- eğrilik tiplerinin farklılığıdır.

Etiopatogeneze ilgili neredeyse kesin bildiklerimiz AİS'ların bazıları aileseldir, kız çocukları yaşlılarından daha uzun ve zayıftır, yaşlılarından kemik mineral yoğunlukları daha azdır ve menarş yaşlılarından daha geç olur. Bu bilgiler ışığında AİS etiopatogenezi hakkında temel teorileri inceledik.

GENETİK FAKTÖRLER:

Adölesan İdiopatik Skolyozun doğasında ailesel faktörler farklı klinik ve genetik çalışmalarda ortaya konmuştur. Ailesinde skolyozu olan hastalarda skolyoz prevalansı yüksek bulunmuştur. 15 derece üzerinde eğriliği olan hastaların kız kardeşlerinde idiyopatik skolyoz prevalansı % 27 olarak saptanmıştır³¹. Kessling tarafından yapılan meta-analizde dizigot ikizlerdeki skolyoz prevalansı % 36 iken, monozigot ikizlerde bu oran % 73'e çıkmaktadır³⁶. Monozigot ikizlerde çevresel faktörlere bağlı olarak hepsinde skolyoz gözlenmemektedir⁷⁸. Yapılan birçok çalışmada otozomal dominant, "X-linked" kalıtımın multifaktöriyel olduğu gösterilmiştir. Wynne-Davies, 114 Adölesan idiyopatik skolyoz hastasının üçüncü dereceye kadar olan akrabalarını incelemiş ve hastalığın herediter olduğunu, dominant veya multifaktöriyel genetik geçişe sahip olduğunu göstermiştir⁸⁵. Cowell ve

arkadaşları ise inkomplet geçiş gösteren “X-linked” kalıtım olduğunu destekler sonuçlar bildirmiştir²⁰. Fisher ve DeGeorge skolyoz hikâyesi olan ailelerin aile ağaçlarını incelediklerinde hastalığın tek bir gene bağlı geçiş gösteremeyeceğini bildirmişlerdir²⁶. Daha önce yapılmış çalışmaların sonuçlarına dayanarak AIS, kompleks yapıllı genetik bozukluk olarak kabul edilmektedir. Bir veya daha çok genetik lokusun ve bunların kompleks genetik etkileşimlerinin deformiteye neden olduğu düşünülmektedir.

İnsan genomu üzerine yapılan araştırmalar derinleştikçe, bu deformiteye neden olabilecek genler, kromozomlar üzerinde genetik işaretleyiciler ile taranmaya başlanmıştır. Araştırmalar farklı kromozomal lokusların skolyoza neden olabileceğini sonucuna ulaşmıştır. Wise 6 p, 10 q ve 18 q numaralı kromozomların skolyoz ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir⁸⁴. Chan araştırmasında, 19p13 genetik lokusunun AIS’e neden olabileceğini bildirmiştir¹². Alden yaptığı araştırmada Chan’ı ile benzer sonuçlar elde etmiştir⁴. Gurnet çalışmasında 18q lokusunun AIS ile bağlantılı olduğu sonucuna varmıştır³⁰.

Miller en az 10° lateral eğriliği bulunan büyük bir örnek grubunda (202 aile, 1198 hasta) gerçekleştirdiği genom taramasında, kalıtımın potansiyel modu ile ilgili tartışmaları göz önüne alarak, büyük örneklem nüfusunu otozomal dominant ve X’e bağlı dominant kalıtım potansiyel moduna göre sınıflandırılmıştır. X’e bağlı kalıtım modunu temsil eden ailelerin alt grubunda ilk araştırmalar X kromozomundaki Xq23-26 bölgelerinin deformitenin ekspresyonundan sorumlu olabileceğini belirtmiştir. Otozomal dominan kalıtımın modunu temsil eden ailelerde ise analizler, yüksek dereceli eğriliklerin oluşumunda kromozom 9 ve 16’daki bölgelerin sorumlu olabileceği yönünde sonuçlanmıştır. Detaylı

haritalama sonrasında kromozom 6, 9, 16 ve 17 deki bölgelerin primer olarak, kromozom 1, 3, 5,7, 8, 11, 12 ve 19 daki bölgelerin de ikinci dereceden deformite oluşumu ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir⁵³.

Araştırmacılar bu örnek grubunu sol torasik eğrilik, kifoskolyoz, ve eğri şiddeti gibi klinik kriterlere göre sınıflandırmaya devam etmiş, kromozom 5 ve 13’ün kifoskolyoz oluşumu ile bağlantılı olabileceğini bildirmiştir⁵⁴. Yakın zamanda araştırmalar skolyoz oluşumuna neden olabilecek genlerdeki tek nükleotid polimorfizm (SNP) üzerinde yoğunlaşmaya başlamıştır. Östrojen reseptör a (ERa)³⁵, östrojen reseptör b (ERb)⁹², triptofan hidroksilaz 1 (TPH-1)⁸¹, melatonin reseptör 1B (MTNR1B)⁶⁷, matrillin -1 (MATN1)⁵⁸ genlerindeki polimorfizmin skolyoz oluşumuna neden olabileceği belirtilmiştir. Bazı araştırmalarda ise İnsulin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1)’in ve östrojen reseptör genlerindeki polimorfizmin eğriliğin progresyonu ile ilişkili olduğunu belirtmiştir^{35,89}. Miller tarafından yapılan taramada ise Elastin ve Tip I Kollajen sentezinden sorumlu yapısal genlerde patoloji bulunamamıştır⁵⁵.

Tek genetik genom veya lokusun AIS’un etiolojisindeki esas patoloji olduğu fikri henüz kabul görmemiş olsa da, ailesel örneklerde 2.-3. derece akrabalarda skolyoz görülmesi, yapılan çalışmalarla birlikte multifaktöryel geçişi işaret etmektedir. Yine ikiz çalışmalarında, monozigot ikizlerde skolyoz prevalansının ve kliniğindeki farklılıkların, AIS’un genetik olarak yüksek çeşitliliğe sahip karmaşık yapısını desteklemektedir. Genomik profil çalışmalarının genel popülasyonda sık görülen genetik bozukluklara yatkınlık ve risk grubu belirlemesinde, bu tarama testlerinin klinik, analitik ve pratik geçerliliğe sahip olması gerekmektedir. Yani kullanılacak yöntemin yüksek doğrulukta hastalığı veya riskini belirleyebilmeli, günümüzde kullanılan risk

faktörlerinin yerini alabilmeli ve kabul edilmiş laboratuvar performansına sahip olmalıdır. Bu testler şimdiye kadar serviks kanseri veya Hodgkin lenfoma hastalarında başarılı bir şekilde kullanılmıştır.

AIS etiyolojisindeki genetik faktörlerin belirlenebilmesi için daha büyük örnek gruplarında genom çalışmaları yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Deformite oluşumundaki genetik etkilerin ve bu durumun neden olduğu klinik çeşitliliğinin daha iyi anlaşılması, daha spesifik prognoz tayinine ve seçici tedavi rejimlerinin geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

BAĞ DOKUSU VE OMURGANIN YAPISAL ELEMAN PROBLEMLERİ:

Kollojen ve elastik lifler vertebral kolonu destekleyen bağ dokusunun ana bileşenleridir. Skolyozda intervertebral diskler alışılmış anatominin dışında bir yapı sergilerler. Nükleus pulposus eğriliğin konveks tarafına doğru itilirken, anulus fibrosis eğriliğin konkav tarafına doğru uzamış ve komşu vertebral cisimler tarafından sıkıştırılmıştır⁵².

İdiopatik ve nöromusküler skolyozu olan hastalardan alınan disk örneklerinde azalmış glikozaminoglikan ve artmış kollojen içerikleri olduğu gösterilmiştir⁶⁴. Zaleske bu değişikliklerin idiyopatik skolyozun nedeninden çok skolyoza bağlı değişiklikler sonucu ortaya çıktığını savunmuştur⁹¹. Yu, çalışmasında idiyopatik ve nöromusküler skolyozu olan hastaların intervertebral disklerinde, anulus fibrosisdeki elastik lif yapısının seyreltiği ve yapısının bozulduğunu belirtmiştir⁹⁰.

İntervertebral disk patolojilerinin skolyozun etiyolojisindeki yeri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Deneysel skolyoz deformitesi elde etmek için hemilaminektomiler, kostaların çıkarılması, kostatransvers bağların çıkartılması gibi cerrahiler uygulanmaktadır⁵².

Omurga büyüdükçe bağ dokusu problemleri nedeni ile skolyoz gelişebileceğini düşünülmektedir. Miller, yapısal olarak glikoprotein olan fibrilin metabolizmasında eksikliğe bağlı skolyoz gelişebileceği ve bu eksikliğin fibrilin metabolizmasından sorumlu gende mutasyondan kaynaklanabileceğini bildirmiştir⁵⁶. Hung ve Cheung, osteopeniyi AIS'in ilerleme ve prognostik faktörü olarak analiz etmişlerdir. Bu çalışmada AIS olan hastalarda KMD oranı, kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Progresif eğriliği olan hastalarda KMD oranları daha da düşük bulunmuştur. Bu bulguların Vit D sentezindeki ve metabolizmasındaki bir defektten kaynaklandığı düşünülmüş, fakat ne bu metabolik yolda ne de gen lokuslarında herhangi bir defekt saptanmamıştır³⁴.

Dede, araştırmasında bipedal fareleri heparinize edip hayvanlarda osteoporoz oluşturmuş ve osteopeninin skolyoz oluşumundaki etkisini incelemiştir. Hayvanların pinealektomize olmamasına rağmen bipedal osteoporozik farelerde ve kontrol grubu arasında skolyoz insidansı ve eğriliğin derecesi arasında fark bulamamıştır. Bu durum osteopeninin skolyoz oluşumundaki tetikleyici faktör olma ihtimalini azaltmaktadır²².

PARAVERTEBRAL KAS ANORMALLİKLERİ:

Vertebral kolon, kas yapısından arındırılıp sadece ligamanet ve kemik yapıları ile stabilize edilirse sadece 2 kg aksiyel yükü taşıyabilir⁴⁶. Vertebral kolonu farklı boyutlarda destekleyen ve hareket kazandıran kas yapısının önemi nedeniyle birçok araştırmacı idiyopatik skolyoz gelişiminde paravertebral kaslarla ilişkisi olduğunu savunmuştur.

Spencer ve Eccles, adölesan idiyopatik skolyozda iki tip kas lifi belirlenmiştir; tip 1

(yavaş-twitch), tip 2 (hızlı-twitch). Araştırmacılar idiopatik skolyozda tip 2 liflerde sayıca azalma tesbit etmişlerdir ve bu durumu miyopatik süreç olarak yorumlamışlardır⁷⁵. Bylund araştırmasında eğriliğin konveks tarafındaki kaslarda Tip 1 ve 2 liflerde normal dağılım olduğunu, fakat eğriliğin konkav tarafında Tip 1 kas liflerinde azalma tespit etmiştir¹⁰.

Yarom ve Robin'in yaptığı çalışmada paravertebral kaslarda tübüler cisimlerde, kontraksiyon bantlarında ayrılma, bazı liflerde santral kor oluşumu, sarkomerlerde kısalma, myoflamanlarda dizilim bozukluklarıyla birlikte artmış hücre içi kalsiyum seviyeleri tespit etmiştir. Bu durumu kalsiyum pompasındaki defekte bağlı olabileceğini belirtmiştir⁸⁸. Sahgal araştırmasında eğriliğin konveks tarafındaki kaslarda kapiller damar sayısında artma ve subsarkolemmal glikojen ve lipid birikimi tespit etmiştir⁶⁹.

Gibson İdiopatik skolyozlu hastaların paravertebral kaslarındaki protein sentezini incelemiş; eğriliğin konkav tarafında, kas ribonukleik asit sentezinde konveks taraftan daha az bulmuştur ve bu azalmayı immobilizasyona bağlı kontraktilite azalması olarak yorumlamıştır²⁸. Paravertebral kaslardaki değişikliklerle beraber ligamentlerde ve intervertebral disklerde saptanan histolojik değişikliklerin, idiopatik skolyozun etiyopatogeneze den sorumlu esas faktör mü olduğu veya sekonder adaptif değişiklikler mi olduğu sorusu henüz cevaplandırılmamıştır.

NÖROLOJİK MEKANİZMALAR:

Merkezi sinir sisteminin değişik bölgelerinde meydana getirilen deneysel hasarlar deneklerde skolyoz oluşumuna neden olabilmektedir. Pincott, araştırmasında tek taraflı dorsal spinal sinirleri rezeke edilen primatlarda konveksitesi rezeksiyon alanına bakan skolyoz

oluşturmuşlardır⁶⁶. Yamada, çalışmasında bipedal ratların posterior hipotalamusunu ve beyin sapını destrükte ederek ratlarda skolyoz geliştirmişlerdir⁶⁶.

Farklı deneylerin benzer sonuçları doğrultusunda, AIS e neden olabilecek santral ve periferik nörolojik mekanizmalar incelenmiştir. İdiopatik skolyozu olan hastaların vibrasyon duyusu, periferik propiosepsiyon, görsel propiosepsiyon fonksiyonları değerlendirilmiş fakat çalışmalarda çok farklı sonuçlar elde edilmiştir⁵¹.

Sahlstrand, çalışmasında idiopatik skolyozu olan hastalarda vestibular disfonksiyonu araştırmış, sağlıklı bireylere göre daha fazla oranda vestibuler imbalans saptamıştır⁷⁰. Okülovestibular fonksiyon bozukluklarını destekleyen nistagmus bulgusu idiopatik skolyozlu hastalarda tesbit edilmiştir⁶⁶. Herman okülovestibular sistemdeki asimetriye bağlı aksiyel postürün yüksek kortikal propiosepsiyon ve duysal algıda eksikliğin skolyoza yol açabileceğini savunmuştur ve bu asimertinin dengenin yüksek kortikal kontrolünde aksaklıklar olabileceği bildirilmiştir³². Bütün bu çalışmalar ışığında refleks postural kontrol sisteminde meydana gelen disfonksiyonun skolyozda tetikleyici mekanizma olabileceği üzerinde durulmaktadır⁵¹.

Bazı araştırmalarda kısa spinal kordun idioptik skolyoza neden olabileceği belirtilmiştir. Porter çalışmasında kısa spinal kordun posterior elemanları gereceğini, fakat vertebral cisimlerin büyümeye devam etmesi ile vertebral kolonda eğilme ve rotasyon deformitesinin oluşacağını belirtmiştir⁶⁸. Karşılanmamış nöro-kemiksel gelişim olarak adlandırılan bu hipotez, AIS olan hastalarda mesane disfonksiyonu veya paralizisi oranlarının normal popülasyonla aynı olması, operasyon sonrasında nörolojik disfonksiyon oranlarının az olması nedeni ile henüz kabul görmemiştir.

Spinal kordun ve merkezi sinir sistemi patolojilerinin AIS etiolojisindeki yerinin aydınlatılması için daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

BÜYÜME VE GELİŞMENİN ROLÜ:

Adölesan çağıdaki büyüme ivmelenmesi ve skolyozu olan Adölesanların puberte sonunda daha uzun boylu olmaları nedeni ile büyüme hormonu-insülin benzeri büyüme hormonu sisteminin skolyoza neden olabileceği düşünülmüştür. Skogland araştırmasında büyüme hormon uyarımı yapan hormon seviyelerini idiopatik skolyozlularda yüksek bulunmuştur⁷⁴.

Sanders tarafından yapılan araştırmada skolyozu olan hastalarda artmış insülin benzeri büyüme hormonu -1 (IGF-1) seviyelerine rastlamıştır⁷². Misol ise glukoz tolerans testi ve insülin tarafından indüklenen hipoglisemi testlerinde skolyozlularda ve kontrol grubunda aynı seviyelerde büyüme hormonu saptamıştır⁵⁷.

Vertebral cisimlerin vertikal büyümesi Hueter –Volkman prensibi ile açıklanabilir. Epifizyel plaklardaki artmış kompresif kuvvetler büyümeyi yavaşlatırken, distraksiyon oluşturan kuvvetler büyümeyi hızlandırmaktadır^{33,79}. Büyüyen vertebral cisimlerin asimetric kuvvetlere maruz kalması ile skolyoz deformitesinin gelişeceği düşünülmüştür. Ancak eğriliğin konveks tarafında fizis hatlarına daha az basınç uygulandığı ve bu bölgenin daha hızlı büyüdüğü düşünülse de bu değişikliklerin skolyoza sekonder geliştiği sonucuna varılmıştır²⁴. Aynı şekilde skolyozlu hastaların hipokifozu olduğu bilinmektedir ve anterior büyüme plaklarının daha hızlı büyümesinden kaynaklandığı düşünülmektedir²⁴. Ayrıca başka bir çalışmada kızların omurga yükseklikleri erkeklerden daha yüksek olduğu ve yaşla bu farkın arttığı, büyük

açılı skolyoz hastalarının küçük açılılara göre daha uzun olduğu bulunmuştur⁷⁷. Adölesan çağıdaki büyüme ivmelenmesi ile beraber torasik kifoz bir miktar düzleşmekte ve büyüme tamamlandığında eski haline dönmektedir^{19,82}. Bu düzleşmenin, erkeklerde ve kızlarda matüriteden bağımsız olarak aynı zamanda meydana geldiği gözlenmiştir. Erkekler büyüme ivmelenmesine kızlardan daha geç zamanda, torasik kifozları tekrar oluştuktan sonra başlamaktadır. Kızlarda ise büyüme ivmelenmesi ve torasik kifozlarının düzleşmesi aynı zaman diliminde çatışmaktadır. Bu nedenle kızlarda torasik lordozun ve AIS oluşma riskinin erkeklerden daha fazla olduğu belirtilmiştir. AIS'lu hastaların büyüme ve gelişmelerinde anatomik ve fonksiyonel asimetri olması, çevresel faktörlerin gen yapısını etkilemesi ve tetikleme sonucu skolyoz gelişimi hipotezini desteklemektedir. AIS'lu hastalarda artmış sağ-sol ekstremite uzunluk asimetrisi, meme, yüz, diş, periapikal kosta, femur boyun açısı asimetrisi vardır^{21,62,71,73,76}.

Korovessis, ön göğüs duvarındaki asimetric kan akımının AIS'un oluşumunda tetikleyici faktör olduğunu belirtmiştir³⁹. Ayrıca propiosepsiyon ve kelimleri telaffuzlarında asimetri oluşu kortikal asimetriyi desteklemektedir. Artmış doğrusal asimetri ile büyüme hızındaki değişiklikler ile kısmi olarak stabilizasyonda bozukluk oluşur ve simetrisinin kaybıyla skolyoz gelişimi ve progresyonu gözlenir. Bu doğrusal asimetrisinin kızlarda daha fazla görünmesi AIS'un kızlarda daha fazla görünmesini desteklemektedir. Çocuğun büyüme hızı, matüritesi ve sorumlu genlerin aktivasyonu, skolyozun oluşumunu tetikleyen gelişimsel etioloji içinde yer almaktadır²⁹. Ancak her ne kadar büyümenin skolyozun oluşumu ve ilerlemesindeki etkileri kabul edilmiş olsa da büyümenin tek başına skolyoz oluşumuna neden olabileceğine dair kanıt yoktur.

MELATONIN ROLÜ:

Hayvan modellerinde pinealektomi, insandakine benzer skolyoz oluşturmak için kabul görmüş primer modeldir⁴⁷. Dubousset, deneysel tavuk modelinde diensefalon hasarı oluşturulan ve pinealektomi uygulanan tavuklarda, melatonin üretiminin azalması sonucu, %100 oranında, insandakine benzer vertebral rotasyonu ve rib hump-kaburga kamburu içeren skolyoz elde etmeyi başarmıştır²³.

Machida ve Dubousset, tavuklarda çıkartılan pineal bezin iskelet kasına reimplantasyonu sonrası veya melatonin replasmanı sonrası deneklerde skolyozun önlenileceğini bildirmiştir⁴⁷.

O'Kelly çalışmasında kuadripedal ratlara pinealektomi uygulamış, fakat skolyoz deformitesi oluşturmayı elde edememiştir⁶³. Machida araştırmasında, pinealektomi uygulanmış ratların sadece ön ayak amputasyonu sonucu bipedal mobilizasyona zorlanmış grubunda skolyoz gelişebileceğini göstermiştir⁵⁰. Aynı araştırmacılar genetik olarak melatonin yoksun C57B16 türündeki farelerde bu fareler önceki çalışmalarda olduğu gibi iki ayaklı yürümeye zorunlu hale getirildiklerinde skolyozun 100% oranında geliştiğini saptadılar⁴⁸. Machida araştırmasında pinealektomize tavuklarda melatonin öncülü olan seratonin uygulamasının tek başına deformiteyi önlemede etkili olmadığını, ancak kan beyin bariyerini geçebilen bir seratonin öncülü olan 5-hidroksi-triptofan (5HT)'in skolyotik deformitenin önlenmesinde etkili olabileceğini gösterdi⁴⁹.

Araştırmalar melatonin sentez mekanizmasının tavuklarda skolyoz oluşumundan sorumlu olabileceğini sonucuna varmaktadır ancak AIS etiolojisini açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Cheung bipedal

maymunlara pinealektomi uyguladıktan sonra, 28 ay boyunca düşük melatonin seviyeleri ile takip etmiş ancak skolyoz oluşturmayı başaramamıştır¹⁷. Tavuklarda elde edilen başarılı sonuçların, daha gelişmiş memelilerde elde edilememesi, melatonin reseptörlerinin tavuklarda daha geniş alana yayılmasına ve memelilerdekine göre farklı işlevlere sahip olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bagnall, çalışmasında AIS'u olan grubun gece ve gündüz serum melatonin seviyelerini kontrol grubu ile karşılaştırmış, ancak anlamlı fark bulamamıştır⁷. Fagan da benzer şekilde 24 saatlik melatonin üretiminde AIS ve kontrol grubu arasında fark bulamamıştır²⁵. Benzer çalışma sonuçları, araştırmaları skolyoz oluşumuna neden olabilecek melatonin sinyal yolağındaki patolojileri incelemeye yönlendirdi.

Moreau araştırmasında AIS hastalarının osteoblastlarında melatonin sinyal disfonksiyonu olduğunu belirtmiştir⁵⁹. Azzedine bu disfonksiyonun, melatonin reseptör alt grubu olan MT1 ve MT2 reseptörlerine bağlı G_i inhibitör proteinlerinin serin kalıntılarının artmış fosforilasyonundan kaynaklandığını göstermiştir⁶. Memelilerde 2 adet melatonin reseptörü tanımlanmıştır; melatonin reseptör 1A (MTNR1A) ve melatonin reseptör 1B(MTNR1B)⁸⁰. Qui çalışmalarında melatonin reseptör 1A (MTNR1A) polimorfizminin AIS oluşumu ile bağlantılı olmadığını, melatonin reseptör 1B (MTNR1B) polimorfizminin ise AIS oluşumuna yatkınlık yarattığı ancak eğriliğin derecesine etkisi olmadığını sonucuna ulaştı⁶⁷. AIS hastalarında kalıcı melatonin eksikliğini saptanmaması, skolyoz etiolojisindeki araştırmaları melatonin sinyal yollarına doğru kaydırmaktadır. Moldovan AIS hastalarının osteoblastlarında melatonin ve östrojen arasındaki fizyolojik dengeyi analiz etmiş, melatonin tarafından indüklenen artmış hücre içi cAMP seviyeleri ve 17-β-Östradiol arasındaki

etkileşimi açıklamıştır. Melatoninin, AIS hastalarındaki MT2 reseptörüne bağlı G_i protein disfonksiyonu daha önce belirtilmişti⁵⁹. Letellier ise sinyal yolağındaki bu disfonksiyonun fizyolojik miktarda 17-β-Östradiol tarafından düzeltilebileceğini göstermiştir⁴³. Östrojenin osteoblast metabolizması üzerindeki etkisi detaylı araştırılmıştır, ancak östrojen melatonin etkileşiminin ve AIS oluşumu ile bağlantısı henüz aydınlatılmamıştır.

TROMBOSİT ANORMALLİKLERİ, KALMODULİNİN ROLÜ:

Adölesan idiopatik skolozu olan hastalarda trombosit fonksiyon ve yapı anormallikleri birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir^{37,60}. İskelet kasında olduğu gibi aktin ve miyozin içeren ve bu sayede kontraksiyon yapabilen trombositler, aksiyel bağlantıları olmayan iskelet kası olarak değerlendirilmekte ve bu nedenle skolyozun neden olduğu adaptif değişikliklere maruz kalmadıkları düşünülmektedir. Yarom çalışmasında iskelet kaslarında ve trombositlerde artmış hücre içi kalsiyum ve fosfor seviyeleri tespit etmiştir. Ayrıca bu trombositlerin normalden daha büyük olduğunu gözlemiştir⁸⁷. Floman AIS hastalarının trombositlerinde azalmış agregasyon²⁷, Peleg ise bu trombositlerde anormal miyozin yapısı olduğunu bildirmiştir⁶⁵.

Muhlrad ve Yarom idiopatik skolyozlu hastalarda trombositlerin hücre içi kontraktıl proteinlerinden olan myosin adenosin trifosfataz aktivitesinde azalma bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar elektron mikroskopi çalışmalarında 3 tip trombosit tariflemiştir: retiküler, metallofilik ve solgun. Özellikle eğriliği büyük olan idiopatik skolyoz hastalarında metallofilik trombositleri daha fazla görmüşlerken, kontrol grubunda retiküler tipe daha fazla rastlamışlardır. Araştırmacılar bu

farkın zar geçirgenliğindeki farklılıktan kaynaklanabileceği düşünülmüştür⁶⁰.

Kalmodulin, sarkoplasmik retinakulumdan kalsiyum akışını ve aktin-miyozin arasındaki kontraksiyon aktivitesini düzenlemede görevli bir proteindir¹⁸. Kindsfater araştırmasında eğrilikleri ilerleme gösteren idiopatik skolyozlu hastalarda trombosit kalmodulin seviyelerini, stabil eğriliği olanlara göre yüksek bulmuştur³⁷.

Lowe benzer şekilde artmış trombosit kalmodulin seviyelerinin AIS progresyonu ile bağlantılı olabileceğini belirtmiştir⁴⁵. Kalmodulinin multifonksiyonel protein modulatörü olduğu melatonin'in kalmoduline bağlanarak hücresel düzeyde antagonist bir etki gösterdiği bildirilmiştir⁹. Bredoux çalışmasında osteoblast ve trombosit maturasyonunu belirten Ca+2ATPase ekspresyonunun skolyozda anormal olduğunu, skolyozda melatonin eksikliğinin megakaryosit parçalanmasını artırdığını göstermiştir⁹.

Machida idiopatik skolyozlu hastalarda artmış kalmodulin seviyesine ve klinik araştırmalarda ve hayvan deneylerinde gözlenen azalmış melatonin seviyesine dayanarak AIS etiolojisinde kalmodulin-melatonin ilişkisinin sorumlu olabileceğini belirtmiştir⁵¹.

Trombositlerin iskelet kasına benzer kontraktıl fonksiyonlarının kalmodulin üzerinden etkilenmesi, araştırmacıları paraspinal kas dengesizliklerinin AIS gelişimde temel patoloji olabileceği sonucuna ulaştırdı. Zhao araştırmasında AIS hastalarında eğriliğin konveks tarafındaki kaslarda kalmodulin ve nöral nitrik oksit sentaz (nNOS) seviyelerinde azalma saptamıştır⁹³. Acaroğlu ise, AIS olan hastalarında plazma kalmodulin ve melatonin seviyelerinde kontrol grubuna göre fark olmadığını, ancak eğriliğin konveks tarafındaki kaslarda daha yüksek miktarda kalmodulin



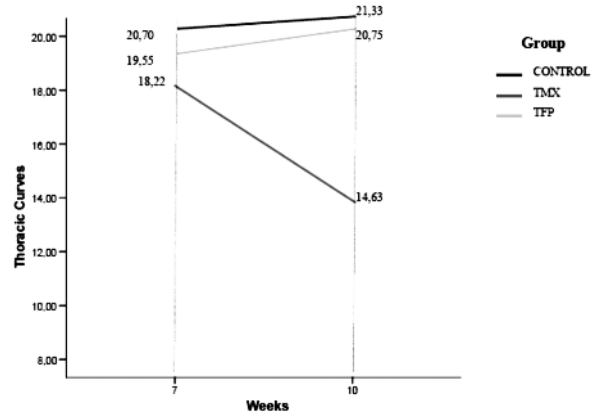
Şekil-1. Pinealektomize tavukta skolyoz

bulduğunu belirtmiştir¹. Araştırmalar kalmodulinin skolyoz oluşumunu tetikleyici faktör olmasa bile eğrilik progresyonunu kontrolünde kalmudolin dengesizliğinin faktör olabileceği üzerinde yoğunlaşmaktadır.

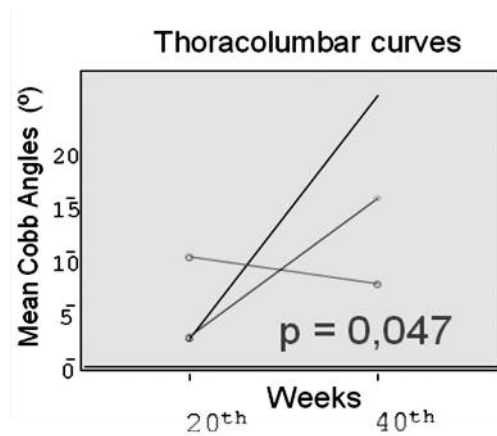
Biz bu hipotezi 2 farklı hayvan modellerindeki çalışmalarla- pinealektomize tavuk modellerinde ve C57B16 fare modeli, kalmodulin etkilerini 2 farklı CaM antagonisti farmakolojik ajan-tamoksifen (TMX) ve trifluoperazine (TFP) kullanarak antagonize etmeye çalışarak test ettik^{2,3}. Hipotezimiz gibi bu çalışmalar kalmodulin inhibitörlerinin pinealektomize tavuk modellerinde ve C57B16 fare modelinde skolyotik deformitenin oluşumunu engellemediğini göstermiştir (Şekil-1,2). Ama diğer taraftan tamoksifenin iki hayvan modelinde de deformite progresyonunu düşürdüğü gösterildi (Şekil-3,4). Bu gözlem kalmodulinin deformite progresyonunun



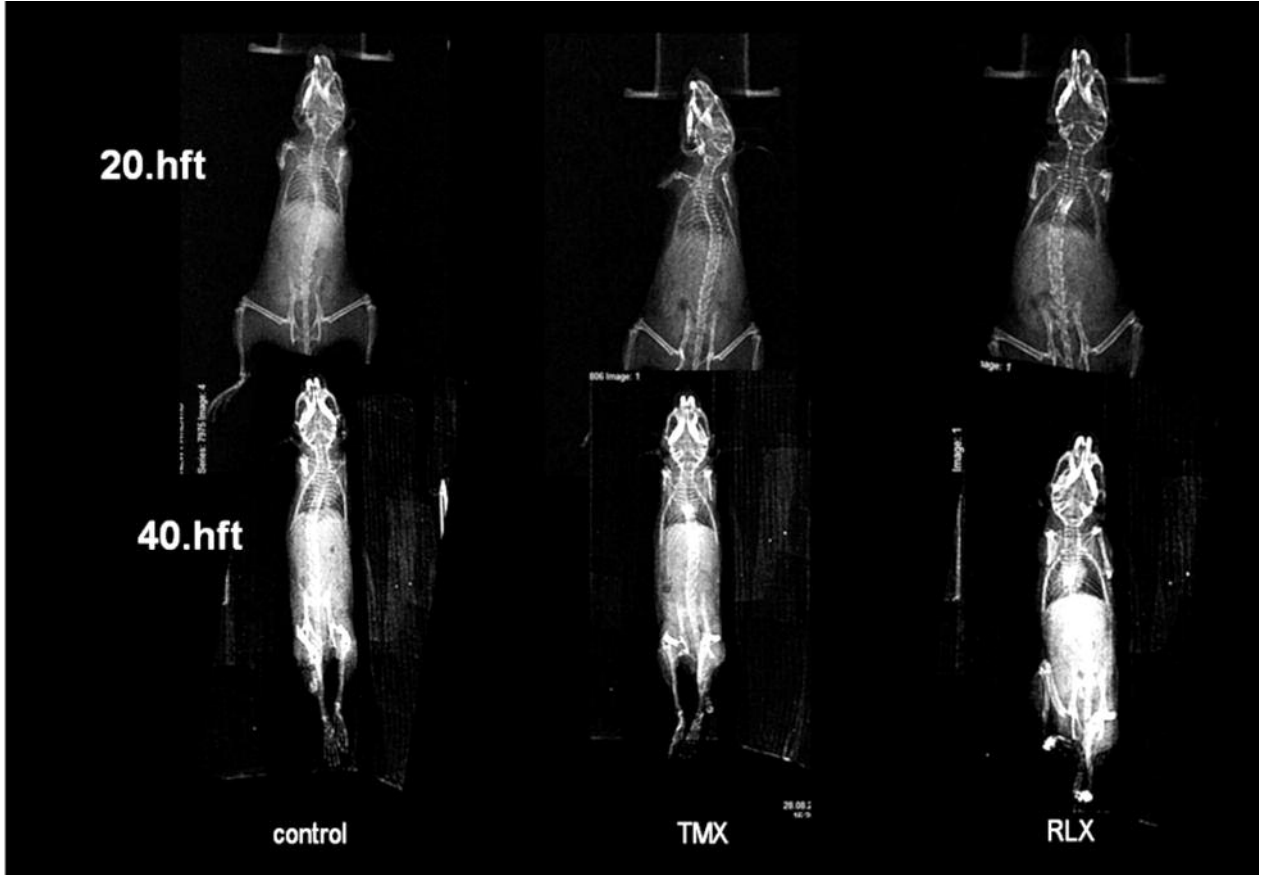
Şekil-2. Bipedal hale getirilmiş C57B16 farelerde skolyoz



Şekil-3. Tamoksifen (TMX) ve Trifluoperazini (TFP) ile tavuklarda torasik eğriliklerin değişimi, yeşil çizgi tamoksifen, bej çizgi trifluoperazini, mavi çizgi kontrol grubunu gösteriyor.



Şekil-4. Tamoksifen (TMX) ve Trifluoperazini (TFP) ile C57B16 farelerde eğriliklerin değişimi: yeşil çizgi tamoksifen, kırmızı çizgi Trifluoperazini, siyah çizgi kontrol grubunu gösteriyor.



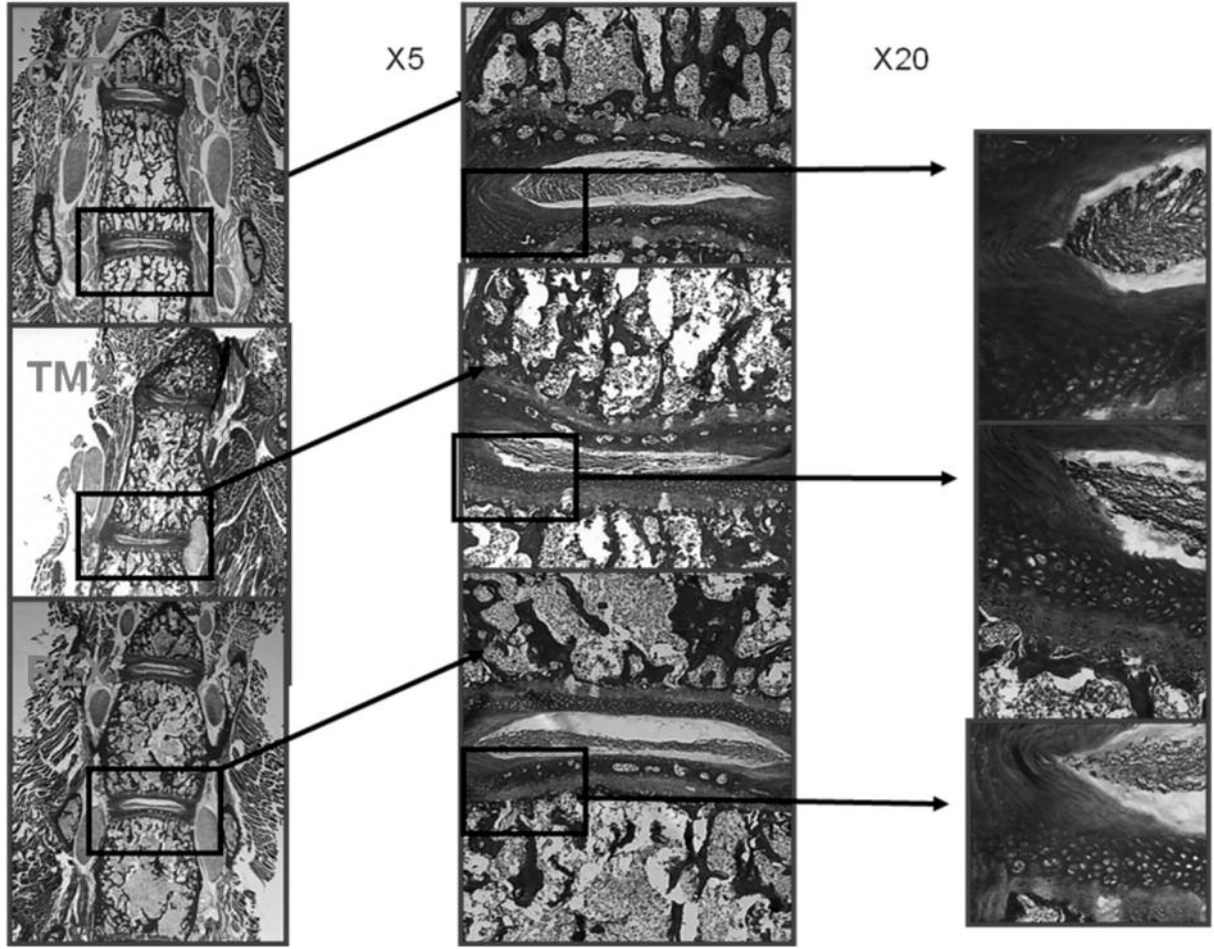
Şekil-5. Bipedal C57Bl6 farelerde Tamoksifen (TMX), Raloksifen (RLX) ve kontrol gruplarında 20. hafta ve 40. haftada radyografileri

üzerindeki etkisi ile ilgili hipotezimizi doğru olabileceğini gösteriyor. Bunun dışında tamoksifen trifluoperazine ile veya tek başına kontrol grubu hayvanlarına göre belirgin yüksek sayıda eğriliğin geri dönmesine sebep oldu. Tamoksifenin ve raloksifenin ilginç bir şekilde damarsal düz kaslarda tonusta negatif etkiye sahip olduğu gösterildi⁴⁴ ve hayvan modellerindeki deformitenin geri dönüşü etkisi temelde bu etkide olabilir. Ama tamoksifenin kalmodulin üzerindeki etkisi ile değil de özellikle östrojen ve diğer moleküller aracılığı ile değişik bir yoldan etki edebileceği vurgulanmalıdır. Yine bizim grubumuz tarafından yapılan raloksifen ve tamoksifen gibi iki seçici östrojen reseptör modülatörü ile bipedal hale getirilmiş C57Bl6 farelerde radyolojik, histomorfolojik

değerlendirmelerinde kontrol grubuna göre progresyonun daha az olduğu gösterildi (Şekil-5). Ayrıca histomorfolojik olarak disk aralıklarında ilaç kullanan grupta incelmeye olduğu gözlemlendi (Şekil-6) (demirkıran 2011, yayınlanmamış bilgi). Bu bilgiler ışığında bizim etiyopatogenez üzerine açıklamamız 2 ana başlıkta incelenebilir: osteoporoz ve iki ayaklılık,

VERTEBRAL KOLONUN BİR TARAFININ TRABEKÜLER OLUŞUMUNDA VEYA MİNERALİZASYONUNDA MEKANİK BAŞARISIZLIĞIN BİR SONUCU OLARAK AIS MODELİ:

Cheng ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalar ile AIS ile osteopeni arasındaki klinik



Şekil-6. Bipedal C57Bl6 farelerde Tamoksifen(TM), Raloksifen(RLX) ve kontrol gruplarında histomorfolojik görünümler

ilişki dikkat çekmeye başlamıştır¹³⁻¹⁶. Aynı grup osteopeniyi deformitenin ilerleme ve prognostik faktörü olarak da belirleyip analiz etmiştir. Bizim yayımlanmamış pilot çalışmamızda iki ayaklı skolyozlu C57Bl6 farelerinde daha az trabeküler yoğunluk tamoksifen alan gruba göre saptanmıştır. Bir başka çalışmada raloksifen skolyotik deformitenin geri döndürülmesinde C57Bl6 farelerde tamoksifen kadar efektif olabilir. Bu bilgiler ışığında biz osteopenin bipedal osteoporotik fare modellerinde skolyoz gelişiminde primer faktör olup olmayacağına dair bir çalışma yaptık. Bizim elde ettiğimiz sonuçlarda bu hayvanların pinealectomize

olmalarına rağmen kontrol grupta % 65 hayvan ve osteopenik hayvanların % 82'sinde ortalama sıra ile 5,7-14,3 ve 8,05-15,55 arasında ($p>0,05$) ölçülebilir skolyotik eğrilikler saptanmıştır, bu da hipotezimize zıt olarak osteoporozun muhtamelen primer faktör olmadığını göstermektedir²². Ancak, bu bulgular tamoksifen ve raloksifen gibi selektif östrojen reseptör modülatörlerinin (SERM) hayvan deneyleri modellerinde osteopeni ve skolyotik deformitenin tedavisinde etkili olabileceğini göstermektedir. Başka bir deyişle bu moleküllerin CaM antagonizması ile etki mekanizmasının kabulüyle başlayan çalışmada

gözlemlenen etkilerin östrojen reseptör modülasyonunun anahtar mekanizma olduğu düşünülebilir-özellikle raloksifenin anti-CaM özelliğinin olmadığı düşünülürse.

Bu gözlemler östrojen ve/veya östrojen reseptörlerinin AIS patogenezisinde kilit faktör olabileceğini göstermektedir. Bu varsayım klinik olarak da bu hastalıkta cinsiyet tutulum farkının olması ile de örtüşüyor. Ayrıca skolyozlu bireylerde osteopeni de bu şekilde açıklanabilir, menapoz sonrası saptanan osteopeniye benzer şekilde, Inoue ve bizim çalışmalarımızda insanlarda AIS ile bağlantılı şekilde östrojen reseptör gen polimorfizmi saptanmıştır³⁵.

Dr Moldovan'ın laboratuvarının çalışmaları kemik hücrelerinin fonksiyonları ve iletişimi üzerindeki etkileri ile AIS'da östrojenlerin kritik rol oynadığını göstermektedir^{42,43}. Bu çalışmaların sonuçları östrojenlerin AIS orijini olmamakla beraber osteoblast sinyal defektlerinde rol oynadığını göstermektedir. Bununla birlikte bu etkiler birçok çalışmada kanıtlanmıştır ve östrojen eksikliğinin osteoblast aktivitesini azalttığı genel anlamda kabul edilmiştir. Kemik rezorpsiyonu ve oluşumu arasındaki dengenin bu etkisi yukarıda tartışıldığı gibi osteopeniye yol açar.

ORTAK PAYDA: İKİ AYAKLILIK:

Klinik çalışmalar ve hayvan deney modelleri skolyoz oluşumunda ortak paydanın iki ayaklılık olabileceğini göstermektedir. Bugüne kadar dört ayaklı herhangi bir hayvanda veya hayvan deney modelinde skolyoz saptanmamıştır. Yukarıda bahsettiğimiz daha önceki çalışmamız da iki ayaklılığın skolyoz gelişiminde esas olduğunu göstermiştir²².

Castelein ve arkadaşları, 2005'te yaptıkları bir çalışma ile iki ayaklılık ve skolyoz gelişiminin arasındaki bağı ile ilgili bir olası açıklama

yaptılar¹¹. Bu araştırmacılar spinal kordta dört ayaklılarda olan tamamen fleksör momentlerin etkisinin ayakta duran insanlarda ağırlıklı olarak ekstansöre kaydığını ileri sürmüşlerdir^{11,40,41}. Bu ekstansör momentler, faset eklemleri serbest bırakarak, 2 üstüste vertebra arasında arkaya translasyona belirgin karşı koymazken öne translasyona belirgin karşı koymaktadır. Bu instabilite da ilgili fonksiyonel birimlerde instabiliteye yol açarak rotasyonel deformiteye oluşturup skolyoz oluşumunu tetikleyebilir⁴⁰. Bu teori ayrıca insanlarla aynı postural dik duruşa sahip olmayan diğer iki ayaklı primat türlerinde insanlara özgü olan AIS görülmemesini açıklar görünmektedir. Aslında insanlar dışında sadece bir tane muhtamelen MSS enfeksiyonuna sekonder nöromusküler orijinli skolyozu olan bir orangutanın olgu sunumu mevcuttur⁶¹. Bu yüzden postural faktörler ile birlikte metabolik ve/veya hormonal faktörleri analiz etmek çok önemlidir ki bu durumların yokluğunda deformite gelişmez.

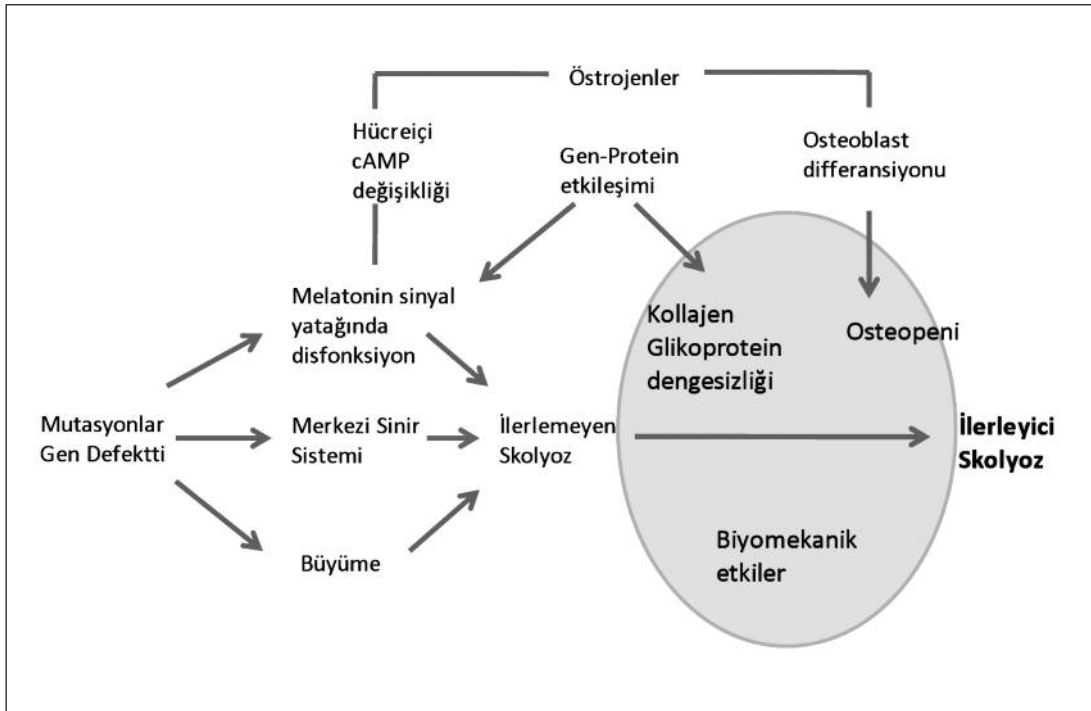
SONUÇ:

Adölesan çağın en sık deformite nedeni olan idiopatik skolyozun etiyojisi, yapılan tüm çalışmalara rağmen hala gizemini korumaktadır. Suçlanan mekanizmaların deformiteyi oluşturan esas patolojiler mi yoksa adaptif değişiklikler mi olduğu ayrımı henüz cevaplanmamıştır. Genetik ve moleküler araştırmaların hızlandığı çağımızda araştırmalar AIS'un etiopatogenezinde büyüme çağındaki dengesizlikler ve ailesel yatkınlık üzerinde yoğunlaşmaktadır. AIS tedavisinde kahramanca cerrahiler yapıyor, doğal seyri hakkında bildiklerimiz olsa da kimin skolyozu olacağını, skolyozu olan hastalardan kimin ilerleyeceğini bilmiyor ve doğal seyrini değiştirmede yetersiz kalıyoruz. Melatonin ve kalmudolinin deformitenin progresyonu üzerindeki etkileri, farklı moleküler

mekanizmaların skolyoz oluşumunda yer alabileceğine işaret etmektedir. Adölesan idiopatik skolyoz etiyojisi patolojiler topluluğu (Şekil-7) olsa da günümüzde AIS'un değişken penetrasyona sahip multijenik dominant geçişli bir hastalık olduğu görüşü hâkimiyetini korumaktadır.

KAYNAKLAR:

1. Acaroglu E, Akel I, Alanay A, Yazici 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): E659-663.
2. Akel I, Demirkıran G, Alanay A, Karahan S, Marcucio R, Acaroglu R. The effect of calmodulin antagonists on scoliosis: bipedal C57BL/6 mice model. *Eur Spine J* 2009; 18: 499–505.
3. Akel I, Kocak O, Bozkurt G, Alanay A, Marcucio R, Acaroglu E. The effect of calmodulin antagonists on experimental scoliosis: a pinealectomized chicken model. *Spine* 2009; 34(6): 533-538.
4. Alden KJ, Marosy B, Nzegwu N, Justice CM, Wilson Alexander F, Miller Nancy H. Idiopathic scoliosis: identification of candidate regions on chromosome 19p13. *Spine* 2006; 31(16): 1815–1811.
5. Asher MA, Burton DC. A theory of idiopathic scoliosis deformity evolution as imperfect torsions. *Clin Orthop* 1999; 364: 11-25.
6. Azeddine B, Letellier K, Wang DS, Moldovan F, Moreau A. Molecular determinants of melatonin signaling dysfunction in adolescent idiopathic scoliosis. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 462: 45–52.
7. Bagnall KM, Raso VJ, Hill DL, Moreau M, Mahood JK, Jiang H, Russell G, Bering M, Buzzell GR. Melatonin levels in idiopathic scoliosis. Diurnal and nocturnal serum melatonin levels in girls with adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 1996; 21: 1974–1978.
8. Bredoux R, Corvazier E, Dally S, Chaabane C, Bobe R, Raies A, Moreau A, Enouf J. Human



Şekil-7. İdiopatik skolyoz etyolojisindeki faktörlerin ilişkisi

- platelet Ca²⁺-ATPases: new markers of cell differentiation as illustrated in idiopathic scoliosis. *Platelets* 2006; 17: 421-433.
9. Brezeniski A. Melatonin in humans. *New Engl J Med* 1997; 336: 186–195.
 10. Bylund P, Jansson E, Dahlberg E, Eriksson E. Muscle fiber types in thoracic erector spinae muscles . Fiber types in idiopathic and other forms of scoliosis. *Clin Orthop* 1992; 214: 222-228.
 11. Castelein RM, van Dieën JH, Smit TH. The role of dorsal shear forces in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis--a hypothesis. *Med Hypotheses* 2005; 65: 501-508.
 12. Chan V, Fong GCY, Luk KDK, Yip B, Lee MK, Wong MS, Lu DD, Chan TK. (2002) A genetic locus for adolescent AIS linked to chromosome 19p13.3. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 401–406.
 13. Cheng JC, Guo X, Sher AH. Persistent osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis. A longitudinal follow up study. *Spine* 1999; 24: 1218-1222
 14. Cheng JC, Guo X. Osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis. A primary problem or secondary to the spinal deformity? *Spine* 1997; 22: 1716-1721.
 15. Cheng JC, Qin L, Cheung CS, Sher AH, Lee KM, Ng SW, Guo X. Generalized low areal and volumetric bone mineral density in adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1587-1595
 16. Cheng JC, Tang SP, Guo X, Chan CW, Qin L. Osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis: a histomorphometric study. *Spine* 2001; 26: E19-23
 17. 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.
 18. Cheung WY. Calmodulin plays a pivotal role in cellular regulation. *Science* 1980; 207: 19-27.
 19. Cil A, Yazici M, Uzumcugil A, Kandemir U, Alanay A, Alanay Y, Acaroglu RE, Surat A. The evolution of sagittal segmental alignment of the spine during childhood. *Spine* 2005; 30: 93–100.
 20. Cowell HR, Hall JN, MacEwen GD. Genetic aspects of idiopathic scoliosis. *Clin Orthop* 1972; 86: 121–31
 21. Dangerfield PH, Cole AA, Kirby AS, Pratt RK, Webb JK, Moulton A. Patterns of extra-spinal left-right skeletal asymmetries in adolescent girls with lower spine scoliosis: relative lengthening of the ilium on the curve concavity & of right lower limb segments. *Stud Health Technol Inform* 2006; 123: 57–65.
 22. Dede O, Akel I, Demirkiran G, Yalcin N, Marcucio R, Acaroglu E. Is decreased bone mineral density associated with development of scoliosis? A bipedal osteopenic rat model. *Scoliosis* 2011; 6: 24.
 23. Dubousset J, Queneau P, Thillard MJ. Experimental scoliosis induced by pineal and diencephalic lesions in young chickens: Its relation with clinical findings. *Orthop Trans* 1983; 7: 7-12.
 24. Enneking WF, Harrington P. Pathological changes in scoliosis. *J Bone Joint Surg* 1969; 51-A: 165–184.
 25. Fagan AB, Kennaway DJ, Sutherland AD. Total 24-hour melatonin secretion in adolescent idiopathic scoliosis: a case–control study. *Spine* 1998; 23(1): 41–46.
 26. Fisher RL, DeGeorge FV. Idiopathic scoliosis: An investigation of genetic and environmental factors. *J Bone Joint Surg* 1967; 49-A: 1005–1006.
 27. Floman Y, Liebergall M, Robin GC, Eldor A. Abnormalities of aggregation, tromboxane A2 synthesis, and C14 serotonin release in platelets of patients with idiopathic scoliosis. *Spine* 1983; 8: 236-241.
 28. Gibson JN, McMaster MJ, Scrimgeour CM, Stoward PJ, Rennie MJ. Rates of muscle protein synthesis in paraspinal muscles: literal disparity in children with idiopathic scoliosis. *Clin Sci* 1988; 75: 79-83.

29. Goldberg CJ, Fogarty EE, Moore DP, Dowling FE. Scoliosis and developmental theory: adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 1997; 22: 2228-2237.
30. Gurnett CA, Alaei F, Bowcock A, Kruse L, Lenke LG, Bridwell KH, Kuklo T, Luhmann SJ, Dobbs MB. Genetic linkage localizes an adolescent idiopathic scoliosis and pectus excavatum gene to chromosome 18 q. *Spine* 2009; 34: E94-E100.
31. Harrington PR. The etiology of idiopathic scoliosis. *Clin Orthop* 1977; 126: 17-25.
32. Herman RM. Postural and ocular motor control in patients with idiopathic scoliosis. In: Jacobs RE, ed. *Pathogenesis of scoliosis*. Chicago, IL: Scoliosis Research Society, 1982; 193-201
33. Hueter C. Anatomische Studien an den Extremitätengelenken Neugeborener und Erwachsener. *Virchows Archiv Path Anat Physiol* 1862; 25: 572-599.
34. Hung VW, Qin L, Cheung CS, Lam TP, Ng BK, Tse YK, Guo X, Lee KM, Cheng JC. Osteopenia: a new prognostic factor of curve progression in adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg* 2005; 87-A: 2709-2716.
35. Inoue M, Minami S, Nakata Y, Kitahara H, Otsuka Y, Isobe K, Takaso M, Tokunaga M, Nishikawa S, Maruta T, Moriya H. Association between estrogen receptor gene polymorphisms and curve severity of idiopathic scoliosis. *Spine* 2002; 27: 2357-2362.
36. Kesling KL, Reinker KA. Scoliosis in twins: a meta-analysis of the literature and report of six cases. *Spine* 1997; 22: 2009-2014.
37. Kindsfater 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.
38. King HA, Moe JH, Bradford DS, Winter RB. The selection of fusion levels in thoracic idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg* 1983; 65-A: 1302-1313.
39. Korovessis P, Iliopoulos P, Misiris A, Koureas G. Colour Doppler ultrasonography for evaluation of anterior chest blood supply: the possible role of arterial blood supply to the costosternal junction in the aetiology of idiopathic scoliosis in female adolescents. *Eur Spine J* 2004; 13: 44-48.
40. Kouwenhoven JW, Castelein RM. The pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis: review of the literature. *Spine* 2008; 33: 2898-2908.
41. Kouwenhoven JW, Smit TH, van der Veen AJ, Kingma I, van Dieën JH, Castelein RM. Effects of dorsal versus ventral shear loads on the rotational stability of the thoracic spine: a biomechanical porcine and human cadaveric study. *Spine* 2007; 32: 2545-2550.
42. Leboeuf D, Letellier K, Alos N, Edery P, Moldovan F. Do estrogens impact adolescent idiopathic scoliosis? *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20: 147-152.
43. Letellier K, Azeddine B, Parent S, Labelle H, Rompré PH, Moreau A, Moldovan F. Estrogen cross-talk with the melatonin signaling pathway in human osteoblasts derived from adolescent idiopathic scoliosis patients. *Journal of Pineal Research* 2008; 45(4): 383-393.
44. Leung FP, Tsang SY, Wong CM, Yung LM, Chan YC, Leung HS, Yao X, Huang Y. Raloxifene, tamoxifen and vascular tone. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34: 809-813.
45. Lowe T, Lawellin D, Smith D, Price C, Maher T, Merola A, O'Brien M. Platelet calmodulin levels in adolescent idiopathic scoliosis : do the levels correlate with curve progression and severity? *Spine* 2002; 27: 768-775.
46. Lucas DB, Bresler B. Stability of the ligamentous spine. Vol 40. San Francisco, CA: University of California, Biomechanics Laboratory; 1961.
47. Machida M, Dubousset J, Imamura Y, Iwaya T, Yamada T, Kimura J, Toriyama S. Pathogenesis of idiopathic scoliosis: SEPs in chicken with experimentally induced scoliosis and in patients with idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop* 1994; 14: 329-335.
48. Machida M, Dubousset J, Yamada T, Kimura J, Saito M, Shiraishi T, Yamagishi M. Experimental

- scoliosis in melatonin-deficient C57BL/6J mice without pinealectomy. *J Pineal Res* 2006; 41(1): 1-7.
49. Machida M, Miyashita Y, Murai I, Dubousset J, Yamada T, Kimura J. Role of serotonin for scoliotic deformity in pinealectomized chicken. *Spine* 1997; 22: 1297-1301.
 50. Machida M, Saito S, Dubousset J, Yamada T, Kimura J, Shibasaki K. Pathological mechanism of idiopathic scoliosis: experimental scoliosis in pinealectomized rats. *Eur Spine J* 2005; 14: 843-848.
 51. Machida M. Cause of idiopathic scoliosis. *Spine* 1999; 24: 2576-2583.
 52. Michelsson JE. The development of spinal deformity in experimental scoliosis. *Acta Orthop Scand* 1965; suppl. 81: 1-91.
 53. Miller NH, Justice CM, Marosy B, Doheny KF, Pugh E, Zhang J, Dietz HC, Wilson AF. Identification of candidate regions for familial idiopathic scoliosis. *Spine* 2005; 30: 1181-1187.
 54. Miller NH, Marosy B, Justice C, Novak S, Tang E, Boyce O, Pettengil J, Doheny K, Pugh E, Wilson AF. Genetic loci for kyphoscoliosis on chromosome 5p13, 13q13.3, and 13q32. *Am J Med Genet* 2006; 140: 1059-1068.
 55. Miller NH, Mims B, Child A, Milewicz 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.
 56. Miller NH, 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.
 57. Misol S, Ponseti IV, Samaan N, Bradbury JT. Growth hormone blood levels in patients with AIS. *Clin Orthop* 1971; 81: 122-125.
 58. Montanaro L, Parisini P, Greggi T, Di Silvestre M, Campoccia D, Rizzi S, Arciola CR. Evidence of a linkage between matrilin-1 gene (MATN1) and idiopathic scoliosis. *Scoliosis* 2006; 1: 21.
 59. Moreau A, Wang DS, Forget S, Azeddine B, Angeloni D, Fraschini F, Labelle H, Poitras B, Rivard Gh, Grimard G. Melatonin signaling dysfunction in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 2004; 29: 1772-1781.
 60. Muhlrad A, Yarom R. Contractile protein on platelets from patients with idiopathic scoliosis. *Haemostasis* 1982; 11: 154-160.
 61. Naique SB, Porter R, Cunningham AA, Hughes SP, Sanghera B, Amis AA. Scoliosis in an Orangutan. *Spine* 2003; 28: E143-145.
 62. Normelli H, Sevastik JA, Ljung G, Jönsson-Söderström AM. The symmetry of the breasts in normal and scoliotic girls. *Spine* 1986; 11(7): 749-752.
 63. O'Kelly C, Wang X, Raso J, Moreau M, Mahood J, Zhao J, Bagnall K. The production of scoliosis following pinealectomy in young chickens, rats and hamsters. *Spine* 1999; 24: 35-43
 64. Pedrini VA, Ponseti IV, Dohrman SC. Glycosaminoglycans of intervertebral disc in idiopathic scoliosis. *J Lab Clin Med* 1973; 82: 938-950.
 65. 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: 260-265.
 66. Pincott JR, Davies JS, Taffs LF. Scoliosis caused by section of dorsal spinal nerve roots. *J Bone Joint Surg* 1984;66-B: 27-29.
 67. Qiu XU, Tang NLS, Yeung HY, Lee KM, Hung VWY, Ng WK, Suk Ling Ma, Kwok RHK, Lin Qin, Yong Qiu, Cheng JCY. Melatonin receptor 1B (MTNR1B) gene polymorphism is associated with the occurrence of adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 2007; 32(16): 1748-1753.
 68. Porter RW. Idiopathic scoliosis: the relation between the vertebral canal and the vertebral bodies. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Jun 1;25(11):1360-6.
 69. Sahgal V, Shah A, Flanagan N, Schafer M, Kane W, Subrami V, Singh H. Morphologic and

- morphometric studies of muscles in idiopathic scoliosis. *Acta Orthop Scand* 1983; 54: 242-251.
70. Sahlstrand T, Petruson B, Nachemson A. An electronystagmographic study of the vestibular function in patients with idiopathic scoliosis. 11th Annual Meeting of the Scoliosis Research Society, 1976; Ottawa, Ontario.
 71. Saji MJ, Upadhyay SS, Leong JC. Increased femoral neck-shaft angles in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 1995; 20(3): 303-311.
 72. Sanders JO, Browne RH, Cooney TE, Finegold DN, McConnell SJ, Margraf SA. Correlates of the peak height velocity in girls with idiopathic scoliosis. *Spine* 2006; 31: 2289-2295.
 73. Shapiro IJ. Relation between vertical facial asymmetry and postural changes of the spine and ancillary muscles. *Optom Vis Sci* 1994; 71(8): 529-538.
 74. Skogland LB, Miller JAA. Growth related hormones in idiopathic scoliosis. *Acta Orthop Scand* 1980; 51: 779-789.
 75. Spencer GS, Eccles MJ. Spinal muscle in scoliosis part 2. the proportion and size of type 1 and type 2 skeletal muscle fibers measured using a computer-controlled microscope. *J Neurol Sci* 1976; 30: 143-154.
 76. Sun X, Qiu Y, Zhu Z, Zhu F, Wang B, Yu Y, Qian B. Variations of the position of the cerebellar tonsil in idiopathic scoliotic adolescents with a Cobb angle >40 degrees: a magnetic resonance imaging study. *Spine* 2007; 32: 1680-1686.
 77. Trontelj JV, Pecak F, Dimitrijevic MR. Segmental neurophysiological mechanism in scoliosis. *J Bone Joint Surg* 1979; 61-B: 79-90.
 78. Van Rhijin LW, Jansen JPE, Plasmans CMT, Veraat EEMJB. Curve Characteristics in monozygotic twins with adolescent idiopathic scoliosis. *Acta Orthop Scand* 2001; 72(6): 621-625.
 79. Volkmann R. Verletzungen und Krankheiten der Bewegungsorgane. Pitha-Billroth, Handbuch der allgemeinen und speciellen Chirurgie Bd II Teil II. Stuttgart: Ferdinand Enke; 1882.
 80. von Gall C, Stehle JH, Weaver DR. Mammalian melatonin receptors: molecular biology and signal transduction. *Cell Tissue Res* 2002; 309: 151-162.
 81. 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: 2199-2203.
 82. Willner S, Johnson B. Thoracic kyphosis and lumbar lordosis during the growth period in children. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72: 873-878.
 83. Winter RB. Classification and terminology. Winter RB, Bredford DS, Lonstein JH, Ogilvie JW. *MOE'S Textbook of Scoliosis and Other Spinal Deformities*. 3rd Ed, Philadelphia: W.B Saunders Company, 1995; pp: 39-43.
 84. Wise CA, Barnes R, Gillum J, Herring JA, Bowcock AM, Lovett M. Localization of susceptibility to familial AIS. *Spine* 2000; 25: 2372-2380.
 85. Wynne-Davies R. Familial (idiopathic) scoliosis. A family survey. *J Bone Joint Surg* 1968; 50-B: 24-30.
 86. Yamada K, Yamamoto H, Nakagawa Y, et al. Etiology of idiopathic scoliosis. *Clin Orthop* 1984; 184: 50-57.
 87. Yarom R, Meyer S, More R, Robin GC. Metal impregnation abnormalities in platelets of patients with idiopathic scoliosis. *Haemostasis* 1982; 12: 282-288.
 88. Yarom R, Robin GC. Studies on spinal and peripheral muscles from patients with scoliosis. *Spine* 1979; 4: 12-21.
 89. Yeung H, Tang N, Lee K, 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.
 90. Yu J, Fairbank JC, Roberts S, et al. The elastic fiber network of the annulus fibrosus of the normal

- and scoliotic human intervertebral disc. *Spine* 2005; 30: 1815–1820.
91. Zaleske DJ, Ehrlich MG, Hall JE. Association of glycosaminoglycan depletion and degradative enzyme activity in scoliosis. *Clin Orthop* 1980; 148: 177–181.
92. 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: 760–764.
93. Zhao Y, Qiu GX Expression of calmodulin and nNOS in the paraspinal muscles in idiopathic Scoliosis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2004; 84: 1358-1361.

