

T.C.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

BEYİN ve SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TAVŞAN VERTEBRASINDA ANTERİOR İNTERBODY CAGE
VE BORON UYGULAMASININ KEMİK FÜZYONU VE FÜZYON
KALİTESİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. DR. SERHAT KORKMAZ

DANIŞMAN:

YRD. DOÇ.DR. SELİM KARABEKİR

AFYONKARAHİSAR 2011

Tez Başlığı : Tavşan vertebrasında anterior interbody cage ve boron uygulamasının kemik füzyonu ve füzyon kalitesine etkisi
Tezi Hazırlayan : Dr. Serhat KORKMAZ
Tez Kabul Tarihi :
Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Selim KARABEKİR

İç bu çalışma jürimiz tarafından BEYİN ve SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Doç. Dr. Olcay ESER

Üye

Yrd. Doç. Dr. Selim KARABEKİR

Üye

Yrd. Doç. Dr. Adem ASLAN

ONAY

DEKAN V.

Prof. Dr. Necat İMİRZALIOğLU

TEŞEKKÜR

Beyin ve Sinir Cerrahisi uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve tecrübeleriyle bana destek ve yol gösterici olan hocalarım Doç. Dr. Olcay Eser' e, Yrd. Doç. Dr. Selim Karabekir'e, Yrd. Doç. Dr. Adem Aslan'a ve Doç. Dr. Murat Coşar' a

Tez çalışmamın planlama ve uygulaması süresinde yardımlarını esirgemeyen, bilgiye ve kaynaklara ulaşmamda teşvik edici, yol gösterici olan tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Selim Karabekir'e, histopatolojik incelemeleri gerçekleştiren Prof. Dr. Fatma Aktepe' ye, tezle ilgili her aşamada yardımını esirgemeyen Doç. Dr. Fatih Birdane' ye ve Arş. Grv. Mustafa Kabu' ya ve tezde kullanılan cagelerin teminini sağlayan Prof. Dr. Selçuk Palaoğlu' na

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım değerli Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı araştırma görevlisi meslektaşlarıma

Zorlu asistanlık sürecinde yardımını ve sevgisini esirgemeyen anne ve babama, biricik eşim Derya ve son bir yılda hayatımıza neşe katan oğlum Mete'ye sonsuz teşekkürlerimle

İÇİNDEKİLER

I.	GİRİŞ ve AMAÇ	1
II.	GENEL BİLGİLER	2
	2.1 VERTEBRA ANATOMİSİ	2
	2.2 VERTEBRANIN BÖLGESEL ÖZELLİKLERİ	3
	2.2.1 SERVİKAL VERTEBRA	3
	2.2.2 TORAKAL VERTEBRA	4
	2.2.3 LOMBER VERTEBRA	5
	2.3 FASET EKLEMLER	6
	2.4 İNTERVERTEBRAL DİSK ANATOMİSİ	6
	2.6 COLUMNA VERTEBRALİSİN BİYOMEKANİĞİ	8
	2.7 KEMİK FÜZYONU	9
	2.8 KEMİK	9
	2.9 KEMİK OLUŞUMU (OSTEOGENEZ)	10
	2.10 KEMİK HÜCRELERİ	11
	2.10.1 OSTEOPROGENİTÖR HÜCRELER	11
	2.10.2 OSTEOLASTLAR	11
	2.10.3 OSTEOSİTLER	12
	2.10.4 OSTEOKLASTLAR	12
	2.11 PERİOST ve ENDOSTEUM	13
	2.12 KEMİK MATRİKSİ	13
	2.12.1 ORGANİK MATRİKS	14
	2.12.2 İNORGANİK MATRİKS	14
	2.13 KEMİK İYİLEŞMESİ	14
	2.14 CERRAHİ FÜZYON	15
	2.15 GREFT MATERYALLERİNİN ÖZELLİKLERİ	16
	2.15.1 OTOJEN SPONGİÖZ (CANCELLOUS) KEMİK GREFTİ	17
	2.15.2 OTOJEN KORTİKAL KEMİK GREFTLERİ	17
	2.15.3 VASKÜLARİZE OTOJEN GREFTLER	18
	2.15.4 ALLOGREFTLER	18
	2.16 KEMİK GREFTLERİNİN SINIFLANDIRILMASI	18
	2.17 HİDROKSİ APATİT	21

2.18 BOR	23
2.19 BORUN KİMYASAL ÖZELLİKLERİ	24
2.20 BORUN METABOLİZMASI	24
2.20.1 EMİLİMİ	24
2.20.2 DOKULARDAKİ DAĞILIMI	25
2.20.3 METABOLİZMA	25
2.20.4 BORUN VÜCUTTAN ATILMASI	26
2.21 BOR TOKSİKASYONU	26
2.22 ANTERİOR LOMBER İNTERBODY FÜZYON (ALİF)	26
2.23 GENEL OLARAK ALİF' İN AVANTAJLARI	27
2.24 ENDİKASYONLARI	28
2.25 İNTERBODY GREFTLER	29
2.26 İNTERBODY KAFES (CAGE)	29
2.26.1 HORIZONTAL SİLİNDİR KAFESLER	29
2.26.2 SİLİNDİRİK (DİŞLİ) KAFESLER	30
2.26.3 VERTİKAL YÜZÜK KAFESLER	30
2.26.4 AÇIK KUTU KAFESLER	30
2.27 KAFES MATERYALLERİ	31
2.27.1 METALLER	31
2.27.2 KARBON FİBERLER	31
III. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1 DENEKLER VE MATERYALLER	33
3.2 YÖNTEM	33
IV. BULGULAR ve SONUÇLAR	34
4.1 RADYOLOJİK İNCELEME	35
4.2 PATOLOJİK İNCELEME	39
V. TARTIŞMA	44
VI. SONUÇ	47
VII. ÖZET	48
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	49
IX. KAYNAKLAR	50

TABLULAR

Tablo 1: Kontrol grubunun tomografi ölçüm sonuçları	36
Tablo 2: Bor grubunun tomografi ölçüm sonuçları	36
Tablo 3: HA grubunun tomografi ölçüm sonuçları	37
Tablo 4: HA – Bor değerlerinin istatistiki karşılaştırılması	37
Tablo 5: Kontrol-HA değerlerinin istatistiki karşılaştırılması	38
Tablo 6: Kontrol-Bor değerlerinin istatistiki karşılaştırılması	38
Tablo 7: Kontrol grubunun patoloji sonuçları	41
Tablo 8: Bor grubunun patoloji sonuçları	41
Tablo 9: HA grubunun patoloji sonuçları	41
Tablo 10: Grupların osteoklast skor yüzdeleri	42
Tablo 11: Grupların osteoblast skor yüzdeleri	42

ŞEKİLLER

- Şekil 1:** Servikal vertebra anatomisi; a) 4. Servikal vertebra aksiyel kesit, **4**
b) Servikal 1 ve 2'nin üstten görünümü ve ilişkisi
- Şekil 2:** Torakal vertebra anatomisi a) Torakal vertebra (sagittal görünüm) **5**
b) Torakal vertebra (aksiyel görünüm)
- Şekil 3:** a) Lomber vertebra (sagittal görünüm) b) Lomber vertebra **5**
(aksiyel görünüm)
- Şekil 4:** a) İntervertebral disk (aksiyel görünüm), b) İntervertebral disk **7**
(sagittal görünüm)
- Şekil 5:** Horizontal silindir kemik greft ile vidalanma şeklinde yerleştirilir. **30**
- Şekil 6:** Anterior yaklaşımla ve geniş anüler pencere ile kalın duvarlı **30**
vertikal kafes konulması gösterilmiştir.
- Şekil 7:** Açık kutu kafesler genellikle posterior yaklaşımla yerleştirilir ve bazı **31**
olgularda tamamlayıcı fiksasyon yöntemleri gerektirebilir.

RESİMLER

- Resim 1:** Peroperatif cage'in intervertebral alana yerleştirilmiş görüntüsü. **34**
Halka içerisinde cage görülüyor.
- Resim 2:** Kontrol grubu deneğin aksiyel tomografi görüntüsü. **35**
Siyah çizgi ile kallus sınırları gösteriyor
- Resim 3:** Bor grubu deneğin aksiyel tomografi görünümü. **35**
Oklarla boy ve kalınlığın hesaplandığı ölçümler görülüyor.
- Resim 4:** HA grubu deneğin aksiyel tomografi görünümü. **36**
Yuvarlaklar içerisinde cage'in pin artefaktı görülüyor
- Resim 5:** Kontrol grubuna ait bir kesitte skor 0 olarak derecelendirilmiş, **39**
çoğu kemik trabekülünde osteoblast/osteoklast yok (H&E, x100)
- Resim 6:** Skor 1 olarak derecelendirilmiş, çoğu kemik trabekülünde kemik **39**
yüzeyinin %5' inden azını çevreleyen osteoblast/osteoklast (H&E, x200)
(Siyah ok osteoblast, beyaz ok osteoklast)
- Resim 7:** Skor 3 olarak derecelendirilmiş, çoğu kemik trabekülünde kemik **40**
yüzeyinin %25-50'sini çevreleyen osteoblast/osteoklast (H&E, x200) (Siyah ok
osteoblast, beyaz ok osteoklast)

GRAFİKLER

Grafik 1: Materyallerin esneklik karşılaştırması	32
Grafik 2: Grupların osteoklast skor yüzdeleri	42
Grafik 3: Grupların osteoklast skor yüzdeleri	43

KISALTMALAR

ALL: Anterior longitudinal ligament

PLL: Posterior longitudinal ligament

HA: Hidrosi Apatit

IGF: İnsulin like growth factor

TGF: Transforming growth factor

PDGF: Platelet-derived growth factor

DOPC: Determined osteogenic precursor cells

IOPC: Inducible osteogenic precursor cells

Ca: Kalsiyum

P: Fosfor

Mg: Magnezyum

BMP: Bone matrix protein

B: Boron

K: Potasyum

NAD: Nikotin amid adenin dinükleotit

NADP: Nikotin amid adenin dinükleotit fosfat

LD50: Lethal doz %50

ALİF: Anterior lomber interbody füzyon

PLİF: Posterior lomber interbody füzyon

TLİF: Transforaminal lomber interbody füzyon

PEEK: Poly ethilen ether ketone

SPSS: Statistical package for social science

GPA: Gigapaskal Basınç ölçüsü (10^9 paskal , 1 paskal= 1N/m^2)

C: Servikal vertebra

I. GİRİŞ ve AMAÇ

Columna vertabralisin travma, enfeksiyon, kırıklar, tümör rezeksiyonu, konjenital anaomali gibi nedenlerle oluşan defektlerin tedavisi günümüz geniş olanaklarına rağmen beyin cerrahlarının ana problemlerinden birini oluşturmaya devam etmektedir. Spinal hastalıkların tedavisinde segmental füzyon günümüzde sık kullanılan bir yöntemdir. Anterior interbody cage ve füzyon, çoğu spinal hastalıkta yaygın kullanılan bir yöntemdir. Çeşitli biyomateryaller interbody füzyonda kemik greftler ile birlikte kullanılmıştır. Bu konuda otolog kemik greftleri altın standart olarak kabul edilmiş ve sık olarak kullanılmıştır. Otolog kemik alımında ek kesi, operasyonun uzaması, postoperatif ağrı ve enfeksiyon gibi morbiditeyi artıran durumlar oluşabilir. Bu gibi durumlardan dolayı otolog kemik grefti yerine sentetik kemik greftleri kullanımı hedeflenmiştir (1). Albee ve Hibbs tarafından uygulanan sentetik kemik greft ile füzyon uygulamaları daha sonra giderek artan sıklıkta uygulanmış ve %5-35 arasında değişen psödoartroz oranları bildirilmiştir (58). Psödoartroz gelişen hastalarda spinal kolonun şeklinin bozulması, instabilite, ağrı ve potansiyel nörolojik defisit gibi sorunlar ortaya çıkabilmektedir (59-60). Lomber spinal füzyon, semptomatik spinal stabilite, spinal stenoz, spondilolistezis gibi dejeneratif omurga hastalıklarında yaklaşık 70 yıldan beri kullanılmaktadır (89). Dejeneratif omurganın tedavisinde füzyon cerrahisi altın standarttır. Bununla beraber spinal füzyon diğer bazı problemlere sahiptir. Yıllar içinde komşu segment hastalığı, dönör yeri rahatsızlıkları, yetersiz füzyon ve cerrahinin getirdiği morbidite önemli problemler olarak ortaya çıktı (90). Şu ana kadar çeşitli kemik greftleri denenmiş fakat henüz mükemmel greft materyali bulunamamıştır.

Bu çalışmamızda amacımız interbody cage ve Boron elementi kullanılarak füzyonda kemik kallus oluşmasını sağlamaktır. Kemik metabolizmasında etkili olduğu düşünülen Boron'un füzyon yöntemleri arasına girmesi planlanmaktadır.

II. GENEL BİLGİLER

2.1 VERTEBRA ANATOMİSİ

Columna vertebralis vertebra denilen irregüler yapıdaki kemiklerden oluşur. Her bir vertebra birbirinden fibrokartilaj yapıdaki intervertebral disk ile ayrılır. Vertebra spinal kordu çevreler ve korur; kafaya destek olur ve harekete izin verir, tüm vücudun yükünü taşıyan ve fizyolojik hareketlerine olanak tanıyan, bir biyomekanik destek yapı oluşturur. Göğüs kafesiyle eklem yapar ve göğüs kasları yapışır. İntervertebral disk esnektir ve vertikal güçleri absorbe eder.

Columna vertebralis ve spinal kord sinir sisteminin spinal kolonunu oluşturur. Columna vertebralisun dört fonksiyonu bulunur; (2,3,4)

- 1) Baş ve üst ekstremitelerin hareketine destek sağlar,
- 2) Ayakta durmayı sağlar,
- 3) Çeşitli kasların, kostaların ve iç organların yapışmasına olanak verir,
- 4) Spinal kordun korunması ve spinal sinirlerin çıkışına izin verir.

Her vertebra bölgesinde kemikler birbirine benzer. Tipik bir vertebra önde üst ve alt diske komşu korpus yani gövde yapısı içerir. Vertebral arkus, korpusa arkadan yapışır ve iki adet pedikül ve iki adet lamina arkusta bulunur. Vertebral arkus ve korpus vertebral foramene şekil verir ve spinal kordun geçişine olanak tanır (2,4,7).

Vertebral arkusta; bir adet spinöz çıkıntı, iki adet superior artiküler çıkıntı, iki adet inferior artiküler çıkıntı ve iki adet transvers çıkıntı. Spinöz ve transvers çıkıntılar kasların yapışmasını sağlar. Superior ve inferior artiküler çıkıntılar ise dönme hareketini sınırlandırır. Spinöz çıkıntılar arkustan geriye ve arkaya doğru çıkarlar. Transvers çıkıntılar vertebranın her iki yanından lamina ve pedikülün birleştiği yerden yana doğru açılır. Superior artiküler çıkıntı inferior artiküler çıkıntı ile yapışarak vertebra hareketini sınırlar (2,4,7).

Columna vertebralis tipik olarak 33 kemikten oluşur. Bazı kemiklerde füzyon gelişmiştir. Columna vertebralis'te 7 servikal, 12 torakal, 5 lomber, 5 sakral kemik füzyona uğrayıp sakrumu oluşturur ve 3-5 koksijial kemik bulunur. Bu vertebrada 24 hareketli parça bulunur. Vertebra intervertebral disk ile ayrılır ve bağ doku ile sarılır. Bu yapısal elementler sadece komşu vertebra hareketini sınırlar fakat tüm vertebranın hareketini etkiler.

Vertebralar arasındaki açıklık intervertebral foramen olarak adlandırılır ve spinal sinirlerin geçişine izin verir (3,5,6).

Omurga koronal planda düz olmasına rağmen sagittal planda bazı fizyolojik eğrilikler gösterir:

1. Servikal lordoz
2. Torakal kifoz
3. Lomber lordoz
4. Sakral kifoz

Doğumda lomber omurgada kifoz vardır, ancak 5. aydan 13. aya kadar kifoz kaybolur ve 3. yaştan itibaren 10 yaşına kadar yavaş yavaş lordoz gelişir (9,10,11,12). Gebelik ve çocukluk çağındaki lordoz, fizyolojik lordozdur (85).

2.2 VERTEBRANIN BÖLGESEL ÖZELLİKLERİ

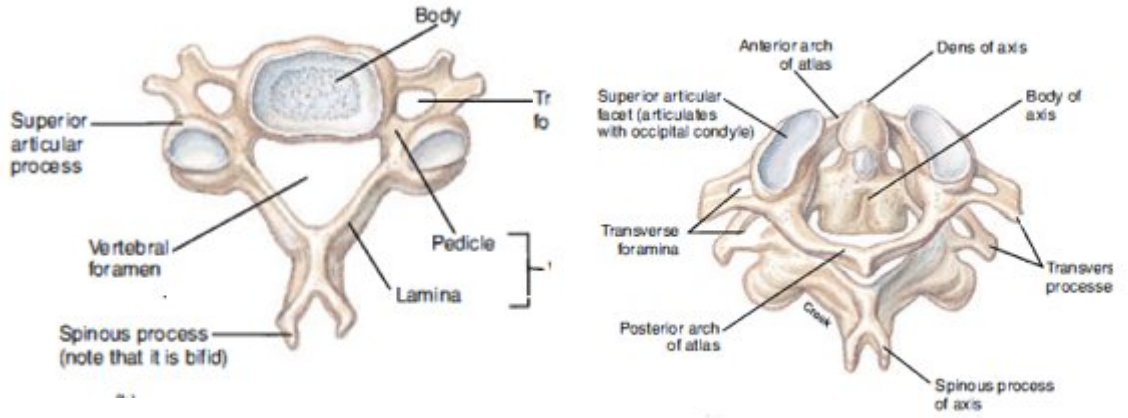
2.2.1 SERVİKAL VERTEBRA

7 servikal vertebra baş ve boyun hareketleri için destek oluşturur. Servikal vertebralar transvers proseslerinde bir foramen bulunması (foramen transversarium) ile torakal ve lomber vertebralardan ayırt edilebilir, bu 2 ile 6. vertebralardaki foramenin içinden vertebral arter, venöz pleksus ve sempatik pleksus geçer. Servikal vertebraların korpusları küçük, vertebral foramenleri geniş ve üçgen şeklindedir. Pedikülleri küçük, laminaları uzun ve incedir. Pedikül genişliği C7'den C3'e doğru daralır. Genellikle C4 ve C5'de daha incedir. Spinöz çıkıntıları 7. servikal vertebra hariç kısa ve bifid şeklindedir (2,11,17,18).

Birinci servikal vertebraya “Atlas” adı verilmiştir. Vertebra cismi ve gerçek bir spinöz çıkıntısı yoktur. Korpus yerine ağırlık taşıma görevini massa lateralis denilen yapılar üstlenir. Lateral mass'ın alt ve üst yüzeylerinde eklem yüzleri vardır. Üstte yer alan eklem yüzeyi oksipital kondillerle, altta yer alan eklem yüzeyi ise ikinci servikal vertebra ile eklem yapar (10,11,17) (şekil 1).

İkinci servikal vertebraya “Aksis” de denilmektedir. Diğer servikal vertebraların tüm özelliklerini gösterir. Ancak en belirgin özelliği cisimden yukarıya doğru uzanan bir çıkıntı olmasıdır. Bu çıkıntıya “Dens (processus odontoideus)” denir (2,10,11) (şekil 1).

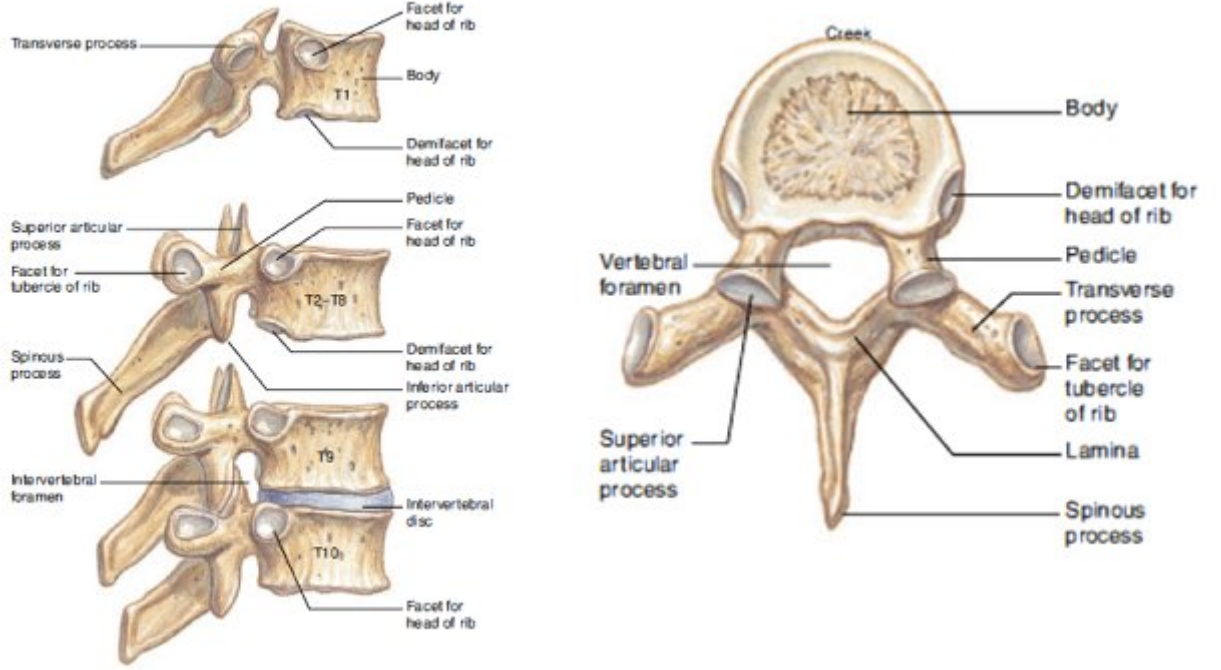
Vertebra prominens (C7), spinöz prosesi en uzun ve çatalsız vertebradır. Spinöz prosesi oldukça kalın ve horizontal olarak uzanır. Buraya ligamentum nuchae ve sırtın derin ve yüzeysel kasları yapışır. Transvers prosesleri oldukça geniştir (2,7,17).



Şekil 1: Servikal vertebra anatomisi; a) 4. Servikal vertebra aksiyel kesit, b) Servikal 1 ve 2'nin üstten görünümü ve ilişkisi

2.2.2 TORAKAL VERTEBRA

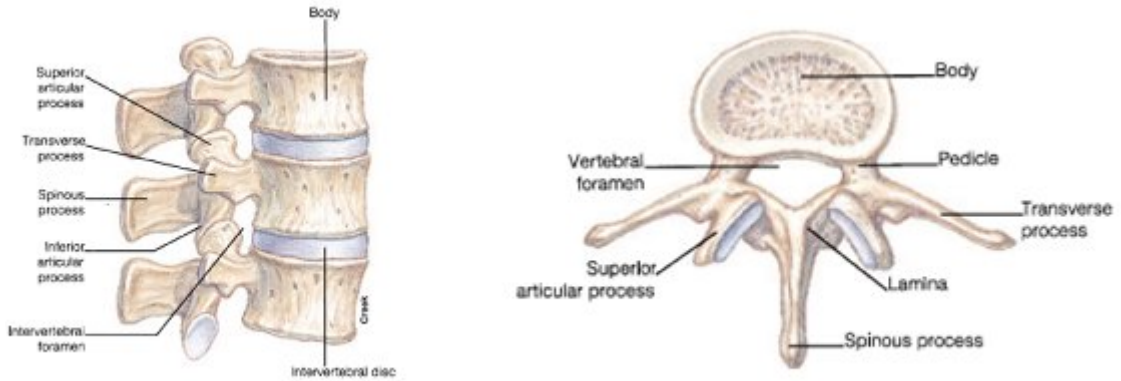
12 torakal vertebra kostalarla göğüs kafesinin arkasında eklem yapar. Torakal vertebra servikal vertebralardan geniştir ve yukarıdan (T1) aşağıya (T12) doğru genişler. Her torakal vertebra uzun, aşağıya doğru eğik ve kostalarla eklem yapan fasetlere sahiptir. Korpusların yan taraflarında, üst ve alt kısımlarının arkalarına yakın olmak üzere kostalarla eklemleşen iki adet eklem yüzeyi vardır ki bunlara fovea kostalis superior ve inferior denir. İlk 10 torakal vertebra, transvers çıkıntılarının ön yüzlerinde, her biri bir kosta tüberküllerine karşılık gelen eklem yüzeyi taşımaktadır. Fovea kostalis transversalis denilen bu eklem yüzeyleri 11. ve 12. torakal vertebrada bulunmaz (2,7,8) (şekil 2).



Şekil 2: Torakal vertebra anatomisi a) Torakal vertebra (sagittal görünüm) b) Torakal vertebra (aksiyel görünüm)

2.2.3 LOMBER VERTEBRA

Beş adet lomber vertebra iri ve kalın korpusları ve dörtgen şekilli spinöz çıkıntıları ile kolayca diğer vertebralardan ayrılır. Spinöz çıkıntılarına güçlü sırt kasları yapışır. Spinöz çıkıntılar kısa ve kalındır. Faset eklemler yukarı doğru uzanır. Transvers çıkıntılar ince, geniş ve torakal vertebralara göre daha küçüktür. Pediküller daha kalındır. Gövdeleri yana doğru ön-arka çapından geniş ve ön tarafları hafif incedir. Faset yüzeyleri derindir. Foramenleri üçgen yapılıdır (2,7,8) (şekil 3).



Şekil 3: a) Lomber vertebra (sagittal görünüm) b) Lomber vertebra (aksiyel görünüm)

2.3 FASET EKLEMLER

Her vertebrada iki adet superior ve iki adet inferior faset eklem yüzeyi bulunur. Her faset yüzeyi komşu vertebra faseti ile eklem yapar. Kartilaj eklem yüzeyinin sinoviyumu, kapsüler ligamentleri ve sinirleri vardır. Faset eklemler ve disk üçlü kompleks şekilde hareketi kontrol eder. Lomber bölgede faset açısı vertikal ve 45° yana yatıktır (2,7,8).

2.4 İNTERVERTEBRAL DİSK ANATOMİSİ

İntervertebral disk yapısı arasında yer aldıkları vertebra korpuslarına uyar. Disklerin kalınlıkları seviyelere göre değişir ve hatta aynı diskin farklı bölgeleri farklı kalınlıkta olabilir. Servikal ve lomber bölgelerde önde kalın, arkada incedir. Bu yapı lomber bölgedeki anterior konveksitenin arttırılmasına katkıda bulunur. Torakal bölgedeki kalınlığı eşittir. Bu bölgedeki anterior konkavite vertebra korpusları tarafından sağlanır. Diskin üst ve alt yüzeyini hyalin kıkırdak kaplar. Dış kısımları vaskülerizedir ve çevre damarlardan beslenir. Ancak iç kısımları avaskülerdir, trabeküler kemikten difüzyon yoluyla beslenir. Disklerin iç ve dış kısımlarının hasara karşı reaksiyonları farklıdır. Diskler dışta laminalı anulus fibrosus ve içte nükleus pulposus'tan oluşmuştur. Anulus fibrosus, vertebra korpuslarının kenarlarına, anterior longitudinal ligament (ALL) ve posterior longitudinal ligament'e (PLL) yapışır. Nükleus pulposus ise eklem kıkırdağı olan hyalin plaklara yapışır. Nükleus pulposus diskin %30-50'sini kaplar. Nükleus pulposus içerisinde proteoglikan jel, gevşek kollagen lifler, su (doğumda %90 oranında olup giderek azalır), kondrosit benzeri hücreler (matriks üretir, çevre değişikliklere duyarlıdır) bulunur. Nükleus pulposus aksiyel yöndeki güçleri absorbe eder sıkıştırılması halinde yüksekliğini kaybeder. Columna vertebralis'in fleksiyon, ekstansiyon ve lateral fleksiyon hareketleri sırasında sıvı ile doldurulmuş bir top gibi reaksiyon verir. Oksipital kemik ile atlas ve atlas ile aksis arasında bulunmaz (2,4,10,13).

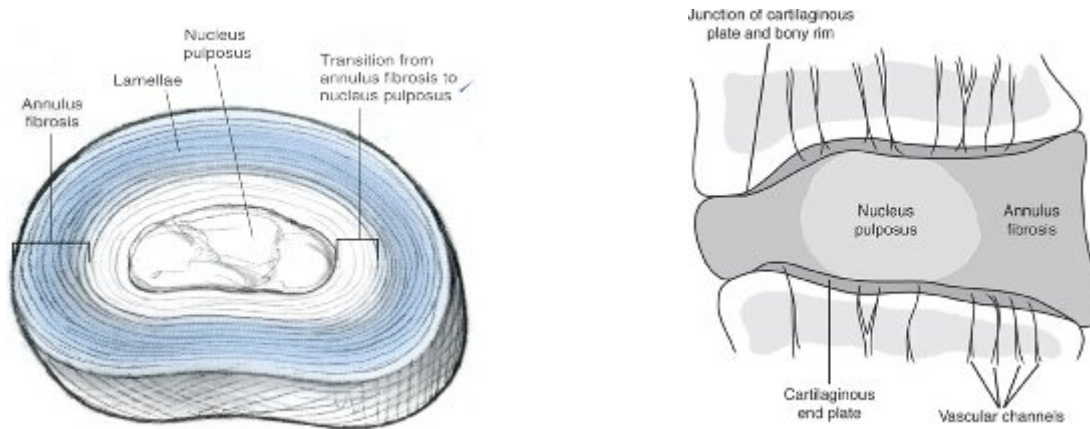
İntervertebral diskteki nükleus pulposus % 88 oranında su içerir ve transparan, damarları ve sinirleri olmayan bir jöle benzeri yapıdadır. Matriksinde mukopolisakkaridler bulunur. Aksiyel basınç altında sıvı benzeri bir tepki gösterir. Anulus fibrosis konsantrik liflerden oluşur, bu lifler periferde daha vertikal yöndedir (2,13). İki vertebra endplati arasında sıkışıp kalmış olan nükleus pulposus kabaca içi su dolu bir keseye benzetilebilir. Bu eklem 3 türde harekete izin verir (3,7,13).

1. Bükülme (fleksiyon, ekstansiyon, lateral fleksiyon.)
2. Dönme (rotasyon)
3. Kayma (translasyon)

Birbiriyle eklemleşen iki vertebrada çok az bir miktarda olan bu hareketler aynı anda birçok vertebra katılımı ile büyük boyutlara ulaşmaktadır.

Ayakta durma sırasında nükleus pulposus'a uygulanan aksiyel güçten dolayı, nükleus'un jelatinöz matriksinden bu kıkırdağa su geçer. Gün boyunca bu güçler sürekli olduğundan, gün sonunda nükleus belirgin ölçüde küçülür. Normal bir erişkinde disk mesafelerindeki toplam küçülme 2 cm. kadardır. Gece yatar pozisyonda omurga üzerindeki aksiyel basınç ortadan kalktığı için nükleus suyu yeniden emer şişer. Yaşlanma ile birlikte nükleusun su emme kapasitesi azalır, böylece boyu kısalmır ve omurganın fleksibilitesi azalır (3,7).

Ayakta iken diskin üzerine etkileyen kuvvet üst gövde ağırlığı ve paravertebral kas tonusunun toplamıdır. Sağlıklı bir disk bu kuvvetler karşısında 1,4 mm genişlerken, hastalıklı bir disk 2 mm' den fazla genişleme gösterir. Diskteki bu değişim uzun sürede artiküler çıkıntıların yaptıkları eklemeleri de etkileyerek osteoartroza neden olur. Diskin en kalın olduğu yer 9 mm ile lomber bölgedir, torakal bölgede 5mm kalınlığındadır ve en ince olduğu yerde yani servikal bölgede kalınlığı 3 mm'dir. Omurga hareketleri açısından en önemlisi bu kalınlıkların korpus gövdesine olan oranlarıdır. Oran arttıkça hareketlilik de artmaktadır. Bu oranlar sırası ile, torakal bölümde 1/5, lomber bölgede 1/3 ve servikal bölgede 1/5'tir. Nükleus pulposus'un omur gövdesine göre ön arka plandaki pozisyonu da tam olarak orta hatta değildir ve omurganın her bölümünde farklıdır (13,14,20).



Şekil 4: a) İntervertebral disk (aksiyel görünüm), b) İntervertebral disk (sagittal görünüm)

2.6 COLUMNA VERTEBRALISİN BİYOMEKANİĞİ

Fizyolojik servikal lordoz, torakal kifoz ve lomber lordoz eğrilikleri aksiyel kompresyon güçlerine karşı dayanıklılığı arttırmaktadır.

Her bir vertebra korpusu taşıdığı yük miktarı nedeni ile farklı geometrik yapı gösterir. Bu nedenle kitleleri servikaldan lomber bölgeye doğru giderek artar. Vertebra korpusu yaklaşık olarak yumurta şeklinde bir kemik olup, süngersi medullayı çevreleyen yoğun kemiksi korteksten oluşmuştur. Dıştaki bu korteks şeridi epifiz plaklarından gelişerek 14-15 yaşlarında korpus vertebra çevresinde bir kuşak gibi birleşir. Korpus merkezindeki süngersi trabeküler kemik yapı 3 değişik yönde kuvvet çizgileri gösterir. Bunlar longitudinal, yukarı iç bükey ve aşağı iç bükeydir. İç bükey çizgiler gövdenin önünden arkaya spinöz ve artiküler çıkıntılara doğru uzanmaktadır. Bu iç bükey çizgilerin korpus merkezinde çaprazlaşarak ön tarafta bir kama oluşturmaları, kama şeklindeki vertebra korpusu kompresyon kırıklarının nedenini açıklamaktadır (3,7,14,15).

Servikal vertebra 1500 Newton yük taşıırken kütleleri ve büyüklükleri daha fazla olan lomber vertebra 8000 Newton'luk bir yüke dayanabilir. Her bir vertebra korpusunun taşıdığı yükün bir kısmını kortikal kısım, bir kısmını ise spongios kısım kaldırır. 40 yaşın altındaki yetişkinlerde yükün taşıma oranı; kortikal kemikte %45, spongios kemikte %55'tir. 40 yaş üzerinde, özellikle rölatif olarak kemik kayıplarından sonra (osteoporoz) bu oran %35 spongios kemik, %65 kortikal kemik olarak yer değiştirir (6,13,15).

Omurganın hareketleri sırasında nükleus disk içerisinde yer ve şekil değiştirir. Aksiyel bir çekilmede disk içerisinde negatif bir basınç oluşur ve nükleus yuvarlaklaşır; aksiyel bir basınç uygulanmasında ise çevredeki disk bağlarını dışarıya iterek gerer. Anterior, posterior ve lateral fleksiyon hareketlerinde, nükleus, disk içerisinde eğilmenin aksi yönünde yer değiştirir ve yer değiştirdiği yöndeki disk bağları gerilir. Aksiyel rotasyon hareketinde nükleus yer değiştirmez ama çevresindeki anulusda yer alan oblik bağlar açılarını değiştirerek gerilir (13,14,15).

Lateral fleksiyon sırasında omur gövdeleri kontrateral olarak rotasyon yapar. Omurga'da fleksiyon, ekstansiyon ve lateral fleksiyon hareket dereceleri radyografik olarak belirlenebilir.

Omurganın toplam fleksiyon ve ekstansiyonu sagittal planda gerçekleşir ve toplam olarak 250 derecedir. Bunun 140 derecesi fleksiyondur: Servikal'de 40°, torakal'de 40° ve lomber bölgede 60° olarak gerçekleşir. 110 derecesi ekstansiyon olup: Servikal'de 50°, torakal'de 25° ve lomber'de 35° olarak gerçekleşir. Lateral fleksiyon toplamda 75-85 derecedir. Servikal'de 35-45°, torakal'de 25° ve lomber bölgede 20° olarak saptanır. Aksiyel rotasyonu röntgen veya bilgisayarlı tomografi ile görüntülemek ve ölçmek zordur. Servikal aksiyel rotasyon 45-50 derece, torakal'de 35 derece, lomber bölgede ise 5 derece kadardır. Toplam omurga rotasyonu ise 90 derecedir (3,14,15).

Ligamentler ise genellikle columna vertebralisun fizyolojik sınırlar içerisinde hareket etmesini sağlarlar. Örneğin ligamentum flavum oldukça fleksibl bir yapıdadır, fizyolojik sınırlar içinde omurganın hareketlerine engel olmaz, ancak, belirli bir sınırı geçen harekete kuvvetle karşı koyar. Ligamentlerin bu yapısı, columna vertebralisun fizyolojik hareketlerinin yapılmasını, travmalarda ise enerjiyi absorbe ederek spinal kordu korumasını sağlar (3,7,13).

2.7 KEMİK FÜZYONU

Dejeneratif omurgada organizmanın doğal yaklaşımı füzyon oluşturmaktır. Bu ilke doğrultusunda hareketli bir sistem olan omurganın hastalıklarında genelde omurganın artrodezi planlanır. Her ne kadar cerrahide mümkün oldukça hareketin korunmasına çalışılmasına rağmen, uzun dönemde füzyon gelişebilir. Füzyon planlanan hastalarda füzyon oluşmaması veya yetersiz oluşması hedeflenen tedavinin başarısız olmasına sebep olur.

Kemik füzyonu normal kemik iyileşmesinden daha kompleks bir olaydır. Birden fazla kemik ve eklem olayın içinde yer alır. Kemik füzyonunda kemik ve eklemler stabil şekilde birbirine kaynamalıdır. Füzyonda kemik iyileşmesini yönlendiren kemik greftler kullanılır.

2.8 KEMİK

Vücudun temel destek organıdır. Başta kalsiyum olmak üzere mineral deposu olarak işlev görür. Kaslar ve bağların yapışması için yüzey oluştururken vital organları koruyan bariyer görevi görür.

Kemik dokusu, tübüler ve yassı kemikler olmak üzere iki ana yapısal gruba ayrılır. Tübüler kemiklerin normal yük taşıma ve hareket fonksiyonunu sağlama görevi vardır. Tübüler kemikler merkez (diyafiz) ve kemiğin ucu (epifiz) ya da diğer sekonder ossifikasyon

merkezlerini içerir. Diyafiz ve epifizin birleşme noktası majör büyüme alanıdır ve buraya epifiziyal plak denir. Burası normal longitudinal gelişmenin olduğu yerdir. Yassı kemiklerin epifizleri yoktur (21,23).

Kemiğin dış tabakası periost adı verilen fibröz bir kılıfla örtülüdür. Bu tabaka kambiyum denilen dış fibröz tabaka ve iç fibröz tabaka olarak ikiye bölünür ve burası yeni kemik hücrelerinin kaynağıdır (21,23).

Kemiğin iç tabakası kemik iliği kavitesi endosteum denen fibröz bir tabakayla kaplıdır. Endosteumdaki haversiyen sistemi ya da osteonlar, eski kemikteki kemik yapımı fonksiyonunu üstlenen ve yoğunlaştırılmış kemik tabakalarından meydana gelen merkezi haversian kanallarından oluşur. Etrafı saran lamellerin içerisinde lakünler vardır. Bu lakünlerin içerisinde de diğer kanalcıklarla veya haversiyen damarlarıyla iletişimi sağlayan ve osteosit içeren sitoplazmik bir yapı mevcuttur. Osteonların büyüklükleri haversiyen kanallarının sağladığı beslenme ile sınırlıdır ve kemik hücreleri genellikle kapillerden 0.1 mm den daha uzakta yaşayamazlar (21,23,24).

Kemik matriksi son derece karmaşık bir kollajen protein lif ağından ve bu ağa çökelmiş durumda bulunan kalsiyum fosfat (%85), kalsiyum karbonat (%10), kalsiyum florid ve magnezyum florid (%5) gibi mineral tuzlardan oluşur. Kemikteki mineraller genellikle Hidroksi apatit $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ formundadır. Hidroksi apatit kristallerinin kollajen liflerle olan birleşmeleri kemiğe özgün sertlik ve dayanıklılığını kazandırır (24,25).

2.9 KEMİK OLUŞUMU (OSTEOGENEZ)

Kemik dokusu önceden o bölgede bulunan bir çeşit bağ dokusunun farklılaşması sonucu gelişir. Embriyonel dönemde iki tip osteogenez tanımlanmıştır. Kemik oluşumu doğrudan bağ dokusunda gerçekleşiyorsa buna intramembranöz kemikleşme, önceden bulunan kıkırdak içinde gerçekleşiyorsa da endokondral kemikleşme adı verilir.

Frontal, temporal, pariyetal, oksipital kemikler gibi kraniyumun yassı kemikleri ile mandibula ve maksillanın bazı kısımları intramembranöz kemikleşme ile gelişirken; kraniyumun alt kısmı, omurga, pelvis ve ekstremitelerdeki kemiklerde endokondral kemikleşme gerçekleşir (21,23,25).

2.10 KEMİK HÜCRELERİ

Kemiğin hücresel komponentleri osteojenik prekürsor hücreler, osteoblastlar, osteoklastlar, osteositler ve kemik iliğinin hematopoietik elemanlarından oluşur (21,23).

2.10.1 OSTEOPROGENİTÖR HÜCRELER

Osteoprogenitör hücreler rezorbe olmayan tüm kemik yüzeylerinde mevcuttur. İkincil (sekonder) kemiğin dış yüzünü örten periostun derin tabakası ile internal meduller yüzeyleri örten endosteum tabakasında, ayrıca bu kemiklerin içerdikleri Havers ile Volkmann kanallarının örtüsünde ve büyüyen kemiklerin metafizindeki kıkırdak matriksin trabeküllerinde bulunurlar. İnaktif durumda bulduklarında morfolojik olarak tanımlanmaları güçtür. Ancak kemik onarımı gibi kemik yapımının uyarıldığı durumlarda hem sayıca artmaları hem de kemik yapıcı hücelere dönüşmeleriyle ayırt edilebilirler (21,23,24).

Kemiğin normal büyümesi sırasında aktif olan bu hücreler erişkinlerde inaktif durumdadır. Ancak kemik yaralanması gibi durumlarda aktive edilerek mitozla çoğalırlar ve çoğalan bu hücrelerin bir bölümü kemiği oluşturan osteoblastlara dönüşür. Kemik yapımı (Osteogenez) durduğunda da osteoblastlar osteoprogenitör hücelere dönüşebilir (24).

2.10.2 OSTEOBLASTLAR

Olgun, metabolik olarak aktif, kemik oluşturan hücrelerdir. Kemik oluşumunda ve hücreler arası iletişimde görev alan, kendilerinin ve diğer kemik iliği hücrelerinin salgıladıkları sitokinler, büyüme faktörleri ve hormonlarının işlev görmesinden sorumludur. Kemiğe güç ve dayanıklılığını kazandıran “osteoit” adlı organik matriksi salgırlar. Kalsifikasyonla ilgileri olduğu düşünülmektedir. Sentez durumunda olup olmamalarına göre morfolojik görünümleri değişir. Kemikleşme bölgelerinde ve gelişmekte olan kemiklerin periostunun kemiğe temas eden derin bölgelerinde bulunurlar (21,24).

Yüksek seviyede alkalin fosfataz aktivitesi göstermeleri nedeniyle kemik matriksinde kalsiyum depolanmasını osteoblastların düzenlediği düşünülmektedir. Osteoblastlar kemik matriksinin organik kısmını salgırlar. Kollajen fibrilleri, proteoglikanlar, glikozaminoglikan ve glikoproteinleri içeren bu organik maddeye osteoit adı verilir. Osteoblastlar salgıladıkları bu

osteoit içerisinde gömülü kalır. Yeni aktif kemik oluşumu durduğunda osteoblastların aktiviteleri önce yavaşlar, sonra durur. Fosfataz tepkimesi de hızlı biçimde düşen hücreler sonunda osteosit haline geçer. Osteoblastlar bölünme göstermezler (23,24).

Osteoblastlar Tip I (%90) ve Tip V kollajen salgılamalarının yanı sıra kemik mineralizasyonu için önemli olan kollajen yapıda olmayan proteinler ve sitokinler de salgılar. Büyüme faktörlerini içeren bu faktörler, hücre metabolizmasını da düzenler. Sitokinlerin çeşitliliği ve sayısı ise osteoblast ve osteojenik prekürsörlerinin fizyolojik durumlarına göre değişkenlik gösterir. Kemik hücreleri ve prekürsörlerinin artışı büyüme faktörleri ile etkileşimleriyle yakından ilişkilidir. Osteoblastların salgıladığı büyüme faktörlerinden IGF-I, TGF-13 ve PDGF-13'ün kemik oluşumunu belirgin şekilde hızlandırdığı görülmüştür. Oluşumdan çok rezorbsiyonunun desteklediği fizyolojik koşullarda osteoblastlar; lenfokinler ve prostoglandinler tarafından, osteoklastların rezorbsiyon aktivitesini arttırmak üzere uyarılabilir (24,25).

2.10.3 OSTEOSİTLER

Kalsiyum tuzlarının birikmesiyle sertleşen kemik matriksi içerisinde hapsolmuş osteoblastlara osteosit denir. Diğer bir deyişle, osteositler olgunlaşmış kemikteki esas hücrelerdir. Şekil olarak içinde hapsoldükleri lakün adı verilen boşluklara uyan osteositler sitoplazmik uzantılara sahiptir ve kanalikuli adı verilen küçük kanalcıklar sayesinde diğer osteositlerle ve kan damarlarıyla ilişkidir. Bu durum, kemiğin kalsifiye olmuş matriksi içerisinde gömülü kalmış olan bu hücrelerin kan yoluyla gelen hormonlarla nasıl uyarılabildiğini ve bunlara hücrelerin nasıl yanıt verdiğini açıklamaktadır.

Bu hücreler hücre dışı kalsiyum ve fosfor seviyelerinin kontrolüne katkıda buldukları gibi, hücreler arası etkileşim sayesinde lokal uyarılara yanıt olarak gelişen adaptif yeniden şekillendirme (remodeling) olayında da rol oynar (21,23,24).

2.10.4 OSTEOKLASTLAR

Hormonal ve hücrel mekanizmalar tarafından kontrol edilen, kemik rezorbe edici, çok çekirdekli dev hücrelerdir. Bu hücreler, çıplak kemik yüzeyine yapışarak salgıladıkları hidrolitik enzimler ile kemiğin inorganik ve organik matriksini ve kalsifiye kıkırdağı eriten “kesici koniler” adlı grupları oluşturarak fonksiyon görür.

Osteoklastlar, osteoblastlarla birlikte mekanik streslere bağlı olarak kemiğin yeniden şekillenmesine, plastik etkinliğini en iyi şekilde gerçekleştirmesine olanak verir. Kemiğin yeniden biçimlenme sürecinde sert dokuların çözünp çevre dokularca emilmesinden sorumludurlar. Kalsiyumun kemik dokusundan kana salınmasında aktif rol oynarak, kalsiyum derişiminin homeostatik düzenlemesine yardımcı olurlar (21,23,24).

2.11 PERİOST ve ENDOSTEUM

Kemiğin iç ve dış yüzeyleri, periost ve endosteum olarak adlandırılan, tabakalar halinde, kemik yapımını sağlayan hücreler ve bağ dokusu ile örtülüdür.

Periost, kollajen lif fibroblastlardan oluşan dış tabakaya sahiptir. Periostun kollajen lif demetlerinden oluşan, Sharpey lifleri, matriks içine girerek periostu kemiğe bağlar. Periostun içte yeralan, hücreden daha zengin tabakası, fibroblastlara benzeyen, bulunup farklılaşarak osteoblastları oluşturma potansiyeline sahip, osteoprogenitor hücrelerden oluşmaktadır. Osteoprogenitor hücreler kemik büyümesinde ve onarımında önemli rol oynar (21,23,24).

Endosteum kemik içindeki tam boşlukları astar şeklinde kaplar ve tek tabaka halinde yassılaşmış osteoprogenitor hücreler ile çok az miktardaki bağ dokusundan oluşur.

Periost ve endosteumun, kemik dokusunun beslenmesi ve devamlı olarak yeni osteoblast gereksinimini karşılaması, kemik büyümesi ve onarımı için katkı sağlaması ana işlevleridir (21,23,24).

2.12 KEMİK MATRİKSİ

Kemik matriksi olarak adlandırılan hücreler arası doku, organik ve inorganik yapılardan meydana gelmektedir. Kemik matriksinin %10-29'unu su oluşturur. Kurutulmuş haldeki kemik ağırlılığının ise %60-70'ini inorganik maddeler yani kemik tuzları, %30-40'ını da organik yapılar oluşturmaktadır. Tüm vücut proteinlerinin üçte birini teşkil eden ve bağ dokusunun ana bileşeni olan kollajen, kemik organik matriksinin de %90-96'sını oluşturmaktadır (21,24,25).

2.12.1 ORGANİK MATRİKS

Osteoblastlar tarafından salgılanan mineralize olmamış organik matrikse “osteoid” adı verilir. Osteoidlerin %10’u “zemin maddesi” olarak adlandırılan nonkollajenöz proteinler, glikoproteinler, proteoglikanlar, peptitler, karbonhidratlar ve lipidlerden, %90’ı ise Tip-I kollajen oluşmaktadır (24,25,26).

2.12.2 İNORGANİK MATRİKS

Kemiğin inorganik içeriği başlıca kalsiyum fosfat ve kalsiyum karbonattan, az miktarda da magnezyum, florid ve sodyumdan oluşur. Bu mineral kristalleri, osteoidlerdeki kollajen liflerinin çevresine düzgün bir biçimde çökelen hidroksi apatiti (HA) meydana getirir. Osteoidlerin ilk kalsifikasyonları genellikle ilk birkaç gün içindeki sekresyon sırasında gerçekleşir; ancak tamamlanması birkaç aylık süreyi kapsar (24,25,26).

2.13 KEMİK İYİLEŞMESİ

Kemiğin iyileşme potansiyeli bir dizi biyokimyasal, biyomekanik, hücresel, hormonal ve patolojik mekanizmalardan etkilenir. Sürekli olarak birbirini takip eden depozisyon, rezorpsiyon ve yeniden biçimlendirme olayları iyileşme sürecini oluşturur.

Kemik greftlerinin kemik dokusuyla bütünleşme süreci de uzun kemik kırıklarının iyileşmesine benzer. Dokunun orijinal fiziksel ve mekanik özelliklerinin geri kazandırıldığı iyileşme sürecini etkileyen bir dizi sistemik ve lokal faktör söz konusudur. Kemik iyileşmesi üç safhada gerçekleşir (25,26,27):

1. İnflamatuar safha (Hematom oluşumu 1-4 gün)
2. Onarım safhası (Kallus formasyonu, 2-40 gün)
3. Organizasyon safhası (Yeniden şekillenme, 25-100 gün)

Kemik dokusunda bir defekt meydana geldiği zaman, çevredeki yumuşak dokuda ve kemik içinde hemoraji meydana gelir. Defekt bölgesi kanla dolar, bu kanın pıhtılaşması ile kemik iyileşmesi başlamış sayılır. İnflamasyon sahasında, çevre damarların hasarına bağlı olarak defekt bölgesi hipoksik ve asidik pH'a sahip olur. Lizozomal enzimler salgılanır ve osteojenik aktivite bozularak doku nekrozu meydana gelir. Defekt bölgesi mast hücreleri,

polimorfonükleer lökositler, makrofajlar bakımından zengindir. Ayrıca yara iyileşmesinde salgılanan bazı mediyatörler reparatif hücre çoğalmasını uyarır. Ortama osteoblastlar, endotelyal hücreler ve kondroblastlar dağılır. Mast hücreleri, bazı makrofajlar ve reparatif hücreler, kaynağını çevre dokudan alır. Polimorfonükleer lökositler ise kan dokusundan köken alır. Yine bu safhada, osteoklastlar ve makrofajlar kırık bölgesindeki nekrotik kemik ile doku kalıntılarını yok eder (25,26,27,28).

İnflamasyon safhasından sonra organizasyon safhası başlar. Bu safhada periost ve endosteumdan hematoma içine kapillerler ve mezenkimal hücreler girer. Böylece granülasyon dokusu (yumuşak kallus) oluşumu başlar. Tam olan kırıklarda parçaların stabilizasyonu bu doku tarafından sağlanır. Yumuşak kallus; kollajen ve glikoproteinlerden oluşan matriks içine gömülmüş fibroblast, kondroblast ve gelişen kapiller damarları kapsar. Yumuşak kallus eksternal ve internal kallus olmak üzere iki kısımda incelenir. Eksternal kallus, periostun osteojenik tabakası içindeki osteoblastların proliferasyonundan meydana gelir. İnternal kallus ise endosteal hücrelerden meydana gelir. Bu dönem organizasyon dönemi olarak adlandırılır (21,22,25).

Defekt oluşumundan itibaren ilk üç ile dört hafta içinde bu olaylar sonuçlanır ve sert kallus, yani rejenerasyon dönemi başlar. İnternal ve eksternal kalluslar örgüsel kemiğe dönüşür bu aşamada artık düzensiz kemik yapımı başlamıştır. Hücre sayısındaki artış ve damarlanma devam eder, dönem ilerledikçe devaskularizasyon osteoblastlar osteoid maddeyi üretirlerken ortamın pH'ı yükselmeye başlar. Bu yükselmeyi takip eden onuncu günden itibaren osteoblastlar alkalik fosfataz üretir ve osteoid madde üzerine kireç çökelti oluşur (17,21,22,25).

2.14 CERRAHİ FÜZYON

Füzyon cerrahisinde eklemi stabilize etmek ve segmentin hareketini tamamen veya kısmen engellemek hedeflenir. Diskle ilgili problemlerde diskin bir parçası çıkartılır ve cage veya kemik greft ile hem füzyon hem de yükseklik kaybının düzeltilmesi planlanır.

Cerrah tarafından uygun olarak hazırlanmış greft bölgesi, otojenik hücreler ve osteoindüktif proteinler için bir rezervuar olacak, aynı zamanda osteokondüktif bir yüzey hazırlayacaktır. Sonuçta, cerrahi prosedürün amacı, hücresel ve mekanik hasarı minimumda tutmak, bu sayede osteoprogenitor hücrelerin ve osteoindüktif matriks proteinlerinin bulunabilirliğini maksimize etmektir. Bunun için, greftin konulacağı bölgenin uygun biçimde

dekortike edilmesi gereklidir. Dekortikasyon için küret, motorlu veya motorsuz el drili, osteotom gibi araçlar kullanılabilir. Motorlu drillerin kullanımında nekroz oluşturma riski söz konusudur, ancak gelişmiş modellerde bulunan devamlı irrigasyon ve kısa temas süreleri bu riski azaltmaktadır. Dekortikasyon işlemi sonunda, grefte temas eden spongios kemiğin yüzeyinin geniş olması ve bu sayede daha fazla sayıda osteojenik hücrenin füzyon bölgesinde bulunabilmesi füzyonun başarılı olabilme oranını yükseltebilecektir. Ek olarak, daha iyi mekanik temas ile greftin daha sağlam oturabilmesi sağlanacak, stabilizasyon daha iyi oranda gerçekleşecektir. Bu özellikler füzyonun daha zor olabileceği allogreftte ve posterior greftleme sırasında göz önünde bulundurulmalıdır (17,28,29).

Füzyon bölgesi, osteojenik hücrelerin potansiyel olarak kaynağıdır. Kemik yapabilen bu hücreler iki grup altında toplanabilir (29).

a. Kesin osteojenik prekürsör hücreler [Determined osteogenic precursor cells (DOPC)]

b. Dönüştürülebilir osteojenik prekürsör hücreler [Inducible osteogenic precursor cells (IOPC)]

DOPC, tipik kök hücreleri (stem cells) gibi davranır, bölünerek çoğalır ve diferansiye olur, ancak yalnızca kemik yüzeyinde ve kemik iliğinde bulunur. IOP ise osteoindüktif bir ajan (Örn. bone morphogenic protein) varlığında faaliyet gösterir. Bu hücreler kemik iliğinde, konnektif dokuda ve kan dolaşımında bulunur. Greft bölgesinin dekortikasyonu ile bu büyük sayıdaki kök hücreler, aktif kemik yapıcı hücrelere dönüşür (18,29).

2.15 GREFT MATERYALLERİNİN ÖZELLİKLERİ

Kullanılacak kemik greft, kemik rejenerasyonunu hızlandırabilir, arttırabilir veya yavaşlatabilir. İdeal greft materyali, osteojenik (I), osteoindüktif (II), ve osteokondüktif (III) olmalıdır. Bir kemik greftin osteojenik (I) özelliği yapısındaki hücre potansiyelden ileri gelir. Bu hücreler, canlı osteoprogenitor ve osteoblastlardır. Osteoindüktif (II) potansiyel, matriks proteinlerden [Özellikle Bone matriks protein (BMP)], büyüme faktörlerinden ve diğer parakrin stimulan (canlı hücrelerden açığa çıkan faktörlerden) kaynaklanır. Osteokondüktif (III) özellik ise, greft materyalinde, üzerinde yeni kemik yapının oluşacağı üç boyutlu ağı yapıdır (34,37).

2.15.1 OTOJEN SPONGİOZ (CANCELLOUS) KEMİK GREFTİ

Araştırmalara göre, spinal füzyonda en başarılı kemik greftleme materyali otolog spongioz kemik greftleridir. Canlı kemik hücreleri, kemik matriksi proteinlerinin bulunuşu ve üç boyutlu kollajen-mineral bir yapı oluşturması ile bu greft osteojenik, osteoindüktif, ve osteokondüktif özelliklerin tümünü içerir. Bu özelliklere ek olarak, spongioz kemik greftlerinde, yüzeylerin birbirlerine sıkıca yapışması nedeniyle bağlanma denilen bir özellik ortaya çıkar. Bu başarılı sonuçlara rağmen, bu greftlerin de dezavantajları vardır. Bunlar, greft alım sırasında operasyon süresinin uzaması, oto greft alınması ile ilgili komplikasyon risklerinin morbiditeyi arttırması ve spongioz kemiğin mekanik yönden zayıf olmasıdır (32,36,37).

2.15.2 OTOJEN KORTİKAL KEMİK GREFTLERİ

Bu greftlerin sonuçları spongioz greftlere oranla daha başarısızdır. Bunun birçok nedeni vardır. Daha az sayıda osteoblast ve osteosit içerirler, ayrıca bu az sayıda hücrelerin spongioz greftteki hücelere göre canlı kalabilme şansları daha azdır. Buna ek olarak kemik iliği hücrelerinin olmayışı, osteojenik kapasitenin azlığına neden olur. Kortikal kemik kullanımında diğer bir limit, her ağırlık ünitesi başına düşen yüzey alanının azlığıdır. Bu yüzden, osteokondüktif potansiyel düşmektedir. Ayrıca kortikal kemik yeni damar (angiogenesis) ve yeni kemik (remodelling) oluşumuna karşı bir bariyer gibi davranır. Bütün bu faktörler kemik iyileşmesinde, füzyon oluşumunda ve optimal mekanik kuvvetin gelişmesinde kritik rol oynar. Kortikal kemik greftinin, spongioz kemik grefte yegane avantajı, kullanım anından itibaren mekanik olarak daha güçlü olmasıdır. Bu özellik, örneğin anterior vertebra gövdesi ve interbody füzyon gibi durumlarda önem kazanabilir (17,35,37).

Kortikal kemiğin greft materyalinin yapısının zamanla canlı ve yeni kemikle yer değiştirmesi ile canlı kemik haline gelebilmesi için, osteoklastların içinde tünel açmaları gereklidir. Bu süreç 1,5-2 yıl gibi bir sürede tamamlanır ki bu süre içerisinde greftin mekanik gücü eksik olacaktır (35).

2.15.3 VASKÜLARİZE OTOJEN GREFTLER

Bu greftle sıklıkla kas iskelet sistemi rekonstrüktif çalışmalarda kullanılmaktadır. Bu tür greftlerin birçok avantajları bulunur ancak operasyon zamanının oldukça uzaması, teknik zorluklar, morbiditenin fazlılığı nedeniyle özel mikro cerrahi uzmanlarına ihtiyaç duyulması, vücudun her bölgesinde uygulanamaması gibi nedenlerden dolayı kullanımını sınırlıdır (33,34,35,37).

2.15.4 ALLOGREFTLER

En önemli avantajı donor bölge morbiditesinin önlenmesidir. Kadavra allogreftleri, ikincil ameliyat bölgesinin olmaması, ideal boyutlarda greft kullanımı, ideal tipte (kortikal/spongioz) greft kullanımı gibi avantajları mevcuttur. Buna rağmen, allogreftler teorik olarak hastalıkları taşıyabilir ve immun cevap oluşturabilirler. Allogreftte bulunan bazı bileşiklerin, hormonal ve hücrel yanıt oluşturabilme potansiyeli vardır. Bunlar hematopoetik hücreler ve osteositlerdir (33,34,37).

2.16 KEMİK GREFTLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Kemik greft materyalleri otogreftler, allogreftler, ksenogreftler ve alloplastik materyaller olarak sınıflandırılır (31,34,36,37).

Otogreftler: Aynı bireyde bir bölgeden alınıp başka bir bölgeye nakledilen greftlerdir.

Allogreftler (Homogreftler): Aynı cinsteki bir organdan alınarak başka bir bireye nakledilen greftlerdir.

Zenogreftler (Heterogreftler): Farklı cinsler arasında nakledilen greftlerdir.

Alloplastik materyaller: Sentetik veya kimyasal olarak elde edilmiş kemik bileşenleridir.

Bu materyallerin farklı araştırma grupları tarafından farklı sınıflandırmaları yapılmıştır. Bauer ve Müschler (2003) kemik greft materyallerini kompozisyonlarına göre şu şekilde sınıflandırmışlardır: (34)

A. Otojen Kemik Greftleri

- a. Aspire edilmiş kemik iliği ya da işlenmiş, kemik oluşturabilme yeteneğindeki hücreler
- b. Süngerimsi kemik

- c. Non-vaskularize kortikal kemik
- d. Vaskularize kemik

B. Allogreftler

1. Greft anatomisine göre

- a. Kortikal
- b. Süngerimsi
- c. Osteokondral

2. Greftin işlenişine göre

- a. Taze
- b. Dondurulmuş
- c. Dondurulmuş-kurutulmuş
- d. Demineralize edilmiş

3. Greftin sterilizasyonuna göre

- a. Steril şekilde işlenmiş
- b. Radyasyona maruz bırakılmış
- c. Etilen dioksit uygulanmış

4. Kullanım formuna göre (paketlenmiş üründe)

- a. Toz halinde
- b. Partiküller halinde
- c. Jel
- d. Macun kıvamlı
- e. Şerit ya da blok halinde

5. Sentetik İskeletsel Materyaller

- a. Osteokondüktif blok ya da granüller
- b. Osteokondüktif simanlar
- c. Osteokondüktif proteinler
- d. Kompozitler

Kemik greftlerinin günümüzde kabul gören bir diğer sınıflandırması da şu şekildedir (37,86,87):

A. Kemik Kaynaklı Greft Materyalleri

a. Otojen Kemik Greftleri

- a. Kortikal kemik
- b. Süngerimsi kemik
- c. Kortikal ve süngerimsi kemik

b. Homojen kemik greftleri

- a. İzogreftler
 - 1. Taze süngerimsi kemik iliği
- b. Allogreftler
 - 1. Taze dondurulmuş kemik
 - 2. Dondurulmuş-kurutulmuş kemik

c. Heterojen kemik greftleri

- a. Demineralize edilmiş kemik
- b. Proteini çıkarılmış kemik

B. Kemik Kaynaklı Olmayan (Alloplastik) Greft Materyalleri

- a. Doku Kaynaklılar
- b. Metaller
- c. Jelatin Film
- d. Polimerler
 - 1. Polimetilmetakrilat
 - 2. Proplast
 - 3. Polyalioksanone
 - 4. Poliamide Meş
 - 5. Polyglactin 910
 - 6. Sert doku replasmanı (HTR)
 - 7. Polietilenler
 - 8. Polipropilen
 - 9. Silikonlar
 - 10. Politetrafluoroetilen (Teflon)
- e. Kalsiyum Sülfat
- f. Kalsiyum Karbonat
- g. Kalsiyum Fosfatlar
 - 1. Rezorbe olanlar
 - a. Trikalsiyum Fosfat
 - b. Hidroksiapatit

2. Rezorbe olmayanlar

2.17 HİDROKSİ APATİT (HA)

Klasik olarak yavaş emilen kalsiyum fosfat seramiği HA olarak isimlendirilir. Yüksek derecede kristalize HA, in vivo stabil bir bileşiktir ve yılda %5-15 oranında emilir (33).

HA'in kimyasal formülü $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ olup, kalsiyum fosfat oranı (Ca/P) 1,67'dir. Bu oran kemiğin kalsiyum fosfat oranına çok yakın değerdedir. Bu nedenle iyi bir alloplastik greft maddesi olduğu düşünülmektedir (29,31,33).

Hayvan modelleri ve sonrasında yapılan insan deneylerinde poröz HA implantların öncelikle fibrovasküler doku ile kaplandığı ve zamanla bu dokunun olgun lameller kemiğe dönüştüğü gösterilmiştir. HA'in osteokondüktif özellikleri bu implantların kemiğe sıkı yapışmasına da ortam ve olanak sağlar. Ayrıca HA'in lokal büyüme faktörlerine, özellikle BMP'lere karşı kuvvetli kimyasal bağlanma eğilimi olduğu da çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (30,32,33).

Kortikal kemik hacminin % 65'ini içeren HA, doğada mercan iskeleti kalıntıları arasında büyük tabakalar halinde bulunur. Mercan kaynaklı HA, Scleractinian genus goniopora'nın bir türevidir. Bu mercan geniş por çapı ve 220-260 nm arası değişen bağlantıları ile süngerimsi kemiğe çok benzer. Bunun yanı sıra Genus porites cinsi mercanın yapısı, 200-250 µm por çapı ve 190 µm bağlantıları ile interstisyel kortikal kemiğe oldukça benzerlik gösterir (30,31,32).

Mercan kaynaklı HA'in yavaş emilmesi birçok klinik uygulamada dezavantaj olarak görülmektedir. Emilim hızını artırmak için mercan kaynaklı implantların hazırlanmasında bazı değişiklikler yapılmıştır. Geliştirme amacı taşıyan bu değişikliklerden biri, HA'nın kalsiyum karbonat ile birleştirilmesidir. Bu kompozit bileşik, kalsiyum karbonatın hidrotermal yolla kısmi olarak HA'ya çevrilmesiyle elde edilir. Bu işlem sonucu üstü ince bir HA tabakasıyla kaplı bir kalsiyum karbonat ana yapısı ortaya çıkar. Sonuç olarak bu kompozit implantın erken dönemdeki biyolojik davranışı, saf mercan kaynaklı bir HA implantı gibidir. Birkaç ay sonra HA tabakası erir, kalsiyum karbonat yapı açığa çıkar ve kısa zamanda rezorbe edilir. Bu emilebilir mercan türevi HA kalsiyum karbonat bileşiği Plateletten zengin plazma (PRP) konsantrasyonu ile beraber kullanılarak koyunlarda omurga füzyon modelinde denenmiştir. Sonuçlar açık olarak göstermiştir ki büyüme faktörleri, özellikle TGF-a içeren konsantrasyonun eklenmesiyle, emilebilir mercan HA sentetik greftlerinde artan osteoblastik aktivite greftin

daha derinine inmekte ve daha yoğun olmaktadır. Bu da otojen tedavinin osteokondüktif seramiklerin bioaktivitesini kuvvetlendirdiğinin açık kanıtıdır (29).

HA, tribazik kalsiyum fosfattan hazırlanır. Sinterizasyonla tribazik kalsiyum fosfattan HA oluşur. HA' in içinde yaklaşık %10 ve daha düşük oranlarda trikalsiyum fosfat ve %2'den de az oranda tetrakalsiyum fosfat bulunmaktadır (21,25,29).

Son 20 yıl içerisinde otojen kemik greftlerine alternatif olarak sığır kaynaklı HA kemik greft materyallerinin kullanımı da oldukça popülerlik kazanmıştır. HA, kemiğin en temel ve doğal inorganik yapı taşıdır. Kemik grefti olarak kullanıldığı durumlarda yüksek derecede biyouyumluluk gösterdiği ve çevre dokularla iyi bir bağlanma gerçekleştirdiği bilinmektedir (30,31,32).

Kullanılan HA greft materyalinin fiziksel ve kimyasal özellikleri, greft materyalinin rezorpsiyon oranını ve klinik kullanım alanlarını belirler. Örneğin greftin büyük boyutlu partiküllerden oluşması, daha geç rezorbe olmasını sağlar. Materyalin pürüzlülüğü arttıkça, yeni kemik oluşumu için daha fazla destek sağlanır ve greft daha kolay rezorbe olur. Kristalize yapıdaki greftler ise daha geç rezorbe olmaktadır. Bu sebeple, amorf yapıdaki greft materyalleri kristalize yapıda olanlara göre daha çabuk rezorbe olmaktadır. Katı, yoğun HA blokları sıkıştırıcı kuvvetlere karşı yüksek dayanıklılık göstermekle birlikte kırılığandır, dolayısıyla kuvvete maruz kalacak bölgelerde kullanımlarının uygun olmadığı düşünülmektedir. Gözenekli yapıdaki greft materyallerinin genel bir dezavantajı ise gözenek sayısındaki artışla birlikte greftin dayanıklılığının azalmasıdır (30,33).

HA'ler kullanım açısından toz, granül veya partikül ve blok şeklinde bulunur. Toz şeklinde olanlar genelde laboratuvar araştırmaları için kullanılır (32,33).

HA grefti kemik içi defektlerine yerleştirildiği zaman doku dengesini bozmaksızın mineralizasyon olayını gerçekleştirmektedir. Bu nedenle bu tür greft materyallerine "biyolojik olarak aktif maddeler" denilir. Kemik içine yerleştirilen HA çevre dokulara zarar vermeden kemikle doğrudan mekanik birleşme sağlarken, doku içinde uzun süreli değişikliğe uğramaktadır. Kemikle aynı olan kimyasal ve kristal yapısı sayesinde kemiğe devamlı olarak kalsiyum fosfat iyonlarının geçişini sağlar. Bu yüzden kemik metabolizmasına aktif olarak katılırlar. Özellikle hem kemikte hem de greftte bulunan apatit yapısı sayesinde yeni oluşan kemikle gerçek bir bağlantı oluşturabilmektedirler. HA ile kemik arasında bir psödomembran oluşmadan meydana gelen bu bağlantı "bağlantı osteogenezisi" veya "osteointegrasyon" şeklinde tanımlanmaktadır (32,33).

Kemik gelişmesinde ve mineralizasyonunda hiçbir olumsuz etkisi olmayan HA, biyoyumluluğu yüksek bir materyaldir. Ancak osteojenik özelliği bulunmayıp, osteokondüktif özelliğiyle kemik oluşumuna yardımcı olur (30,32,33).

2.18 BOR

Bor, periyodik tabloda “B” simgesiyle gösterilen, metalle ametal arası yarı iletken özelliklere sahip bir elementtir. Başka elementlerle bileşikler halinde bulunur. Tabiatta yaklaşık 230 çeşit bor minerali vardır. Oksijenle bağ yapmaya yatkın olması sebebiyle pek çok değişik bor-oksijen bileşimi bulunmaktadır. Bor-oksijen bileşimlerinin genel adı borattır (41).

Dünya bor rezervlerinin %64’ü Türkiye’de, %11’i Rusya’da ve %9’u ABD’de bulunmaktadır.

Vücutta özel fizyolojik fonksiyonları veya metabolik bir görevi olan elementler esansiyel elementler olarak bilinir. Bu elementler besinlerde bulunmadıkları takdirde hayvanlarda bazı hastalıklar meydana gelir. Bu elementler besinlerine ilave edildiğinde hastalıkların meydana gelmesi önlenir veya oluştuğunda ise tedavi edilir. Bazı elementlerin ihtiyaç duyulan miktarları çok az olup, pratik şartlarda hastalık görülmez. Bu hastalıklar, özel şartlarda deneme hayvanlarında veya laboratuvar hayvanlarında gösterilebilir (40,41,43,52).

Bununla beraber borun fizyolojik miktarları, vücutta hayati fonksiyonların yerine getirilmesinde görev yapan bir çok bileşiğin (makro elementler, trigliserit ve glukoz gibi enerji substratları, amino asitler ve proteinler gibi nitrojenli bileşikler ve östrojen) vücutta kullanımı ve metabolizmasını etkileyebilmektedir. Bu yüzden bor, beyin, iskelet ve bağışıklık sistemi gibi çeşitli vücut sistemlerinin fonksiyonlarını ve kompozisyonlarını genellikle faydalı yönde etkileyebilir. Ayrıca borun idrar yoluyla hızla vücuttan atılması, yumuşak dokularda depo edilmemesi ve sağlıklı fertlerin kanlarında konsantrasyonunun nispeten dar sınırlar içinde tutulması, vücutta bor için bir homeostatik mekanizmanın bulunabileceğini göstermektedir (40,41,43,52).

Bununla beraber hayvanlarda bor yetersizliği konusunda yapılan çalışmaların çoğunda, besinlerdeki bor seviyesinde oluşan değişikliklere hayvanların tepkilerini artırmak için Ca, Mg, K, kolekalsiferol yetersizliği gibi stres faktörleri kullanılmıştır. Dolayısıyla bor yetersizliğine tepki, besinlerdeki Ca, P, Mg, K ve kolekalsiferol gibi madde içeriği değişikliklerine bağlı olarak farklılık göstermektedir (38,40,42).

Değişikliğin şiddeti ve tabiatı, besinin tabiatına göre değişmekte ise de, bulguların çoğu bor yetersizliğinin Ca metabolizmasını, beyin fonksiyonlarını, enerji metabolizmasını bozduğunu, sıçanlarda bağışıklık fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilediğini ve oluşan artrit şiddetini artırdığını göstermiştir. Bor günümüzde insan ve hayvanlarda biyokimyasal fonksiyonu tespit edilmemiş olması sebebiyle kesin olarak esansiyel bir element olarak görülmemekte ise de, yukarıda bahsedilen sebeplerden dolayı en azından insanlar ve hayvanlar için pek çok yönden faydalı bir element olduğu söylenebilir (38,40,41,52).

2.19 BORUN KİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Periyodik cetvelde 5. element olan bor aynı zamanda bu cetvelin III A grubunun metal olmayan tek elementidir. Elektrik yükü +3 olan bor, metaller ve ametaller arası özelliklere sahiptir. Doğada serbest bir element olarak değil, bileşikleri şeklinde bulunur. Kimyasal sembolü B, atom numarası 5 olan borun, kütle numaraları 10 ve 11 olan iki kararlı izotopu vardır. Bor madeni ilk bakışta beyaz bir kaya şeklinde olup, çok sert ve ısıya dayanıklıdır (38).

Bor hidroksil grubu içeren organik bileşiklerle kompleks oluşturur ve 2'den fazla hidroksil ihtiva eden bileşiklerle daha kuvvetli reaksiyona girer. Bu yüzden bor, biyolojik olarak önemli bileşiklerle (polisakkaritler, piridoksin, riboflavin, dehidroaskorbik asit ve piridin nükleotidleri) reaksiyona girer. Nikotinamid adenin dinükleotit (NAD⁺) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP) bileşikleri enerji metabolizmasında aktif olan bileşiklerdir. Bor bu bileşikleri bağlayarak bazı metabolik olayları etkiler. Bor ayrıca birçok diğer metaboliklerle reaksiyona girebilir ve bu yüzden, insan ve hayvanlarda mineral ve enerji metabolizmasını değiştirme kabiliyetine sahip olabilir (38,40,41).

2.20 BORUN METABOLİZMASI

2.20.1 EMİLİMİ

Bor sindirim kanalından hızlı bir şekilde emilmekte olup, tüketilen miktarın önemli bir kısmı idrarla atılır. Ağız yoluyla alınan borun %90'dan fazlası sindirim kanalından 3 saat içinde emilirken ve 24 saat içinde emilim tamamen gerçekleşir (40,41,44,52).

2.20.2 DOKULARDAKİ DAĞILIMI

Borik asit ve boratlar vücutta çözünmemiş borik asit şeklinde bulunur. Vücuda alınan bor bu formda vücut dokularında depolanır. Borun birçok yumuşak dokunun kuru maddesindeki miktarı 0,5-1,5 mg/kg arasında değişirken, kemiklerdeki miktarı birkaç misli daha fazladır. Tüketilen bor miktarı arttıkça konsantrasyonunda artmaktadır. Besinlere bor ilavesi, yağ doku ve bilhassa testislerin bor seviyesini çok fazla etkilemezken; karaciğer, böbrekler, kas gibi yumuşak dokuların ve plazmanın bor seviyesini arttırmaktadır. Fakat en yüksek artış kemik dokuda olmaktadır. Bor, tırnak, saç ve dişlerde de yüksek seviyelerde bulunmaktadır. Yağ doku dışındaki diğer yumuşak dokularda ve plazmadaki bor seviyesi, tüketimi takiben artarak 3-4 gün içinde sabit duruma gelmektedir. Kandaki miktarı 0,03 ile 0,4 mg/kg olup, 1,2 mg/kg'a kadar çıkabilmektedir. Bu seviye bor tüketimine bağlı olarak değişebilmektedir. Borun kemiklerdeki konsantrasyonu, plazmadaki konsantrasyonundan 2-3 kat daha fazla olmaktadır (40,42,44,52).

2.20.3 METABOLİZMA

Daha önceden de ifade edildiği gibi bor, esansiyelliği şüpheli bir iz element olup, bu element içeriği yüzünden yetersiz diyetlerle beslenmiş insan ve hayvanlarda kalsiyum, magnezyum gibi hayati fonksiyonları etkileyen makromineraleri ve onların hücre içi metabolizmalarını etkileyen öneme sahiptir. Anorganik borat bileşikleri vücutta borik asit şeklinde bulunur. Borik asit idrarda tespit edilmiş tek bor bileşiği olup, mükerrer çalışmalar sonucunda tüketilen borun %90'dan fazlasının idrarla atıldığı ortaya konmuştur. Ancak borik asidin vücutta parçalandığını gösteren bir bulgu elde edilememiştir. "Bor-oksijen" bağını kırmak için fazla miktarda enerjiye ihtiyaç olduğundan, metabolizmanın bu parçalanma için uygun olmayabileceği belirtilmiştir. Borik asit çeşitli moleküllerle kompleksler teşkil edebilir ve hidroksil, amino ve tiol gruplarına karşı afinitesi yüksektir. Kompleks oluşumu, bileşiklerin konsantrasyonlarına bağlıdır (40,42,47).

Borun kemik metabolizmasına, kalsiyum ve fosforun idrarla atılmasını engelleyerek etki ettiği düşünülmektedir. D vitamini eksikliğinde bor verildiğinde, Ca ve P emilimini artmaktadır. Bor kemikte plazma miktarının 4 katına kadar birikebilir ve bor alımı kesilse bile uzun süre kemikte bağlı kaldığı bilinmektedir (40,42).

2.20.4 BORUN VÜCUTTAN ATILMASI

İnsan ve ratlarda yapılan çalışmalar, ağız yoluyla verilen borik asit dozunun %90'dan daha fazlasının, muameleden kısa bir süre sonra değişmeden idrar yoluyla atıldığını göstermiştir. Vücutta böbrekler bor dengesini ayarlamakta ve borun vücuttan atılmasında ana ve en önemli yolak oluşturmaktadır. Ağız yoluyla alınan borun yaklaşık %93'ünün 96 saat içinde vücuttan idrar yoluyla atıldığı bildirilmiştir (40,42,47).

2.21 BOR TOKSİKASYONU

Boraks 0,5 g/kg/gün'ü aşan dozlarda hayvanlarda için toksiktir. Borik asit veya boratın oral lethal doz (LD₅₀) değerleri köpek, kedi ve tavşanlar için 250-350 mg/kg'dır. Tavşanlara 800 mg/kg/gün dozunda 4 gün süreyle verildiğinde anoreksi, kilo kaybı ve ishal gözlenmiş; 850 ve 1000 mg/kg/gün dozunda 4 gün süreyle verildiğinde ise tavşanların tamamı ölmüştür. Köpeklerde, subkutan morfinle kombine edilerek oral borik asidin verilmesiyle (0,2- 2,0 g/kg) toksikasyon oluşturulmuş; kusma, muköz membranlarda siyanoz, mor-kırmızı deri rengi, kaslarda sertleşme, konvülsiyonlar ve şok benzeri semptomlara rastlanmıştır. Oral borik asit verilen köpek, rat ve farelerin başlıca böbrek ve sinir sistemi dokularında mikroskopik değişiklikler meydana geldiği gösterilmiştir. Glomerüllerde kapiller permabilite değişiklikleri ve tübüllerde hücresel vakuolizasyonla birlikte lümeninde hücre döküntülerini de içeren bozukluklara rastlanmıştır. Medulla spinalis'de mikroglia ve beyin korteksindeki gri maddede artış meydana gelebilmektedir (48,52).

2.22 ANTERİOR LOMBER İNTERBODY FÜZYON (ALİF)

Bu teknik, ilk defa 1930 yılında Capaner tarafından lomber spondilolistezis olgularında kullanılmıştır. Daha sonra ALİF tekniği dejeneratif disk hastalığını da kapsayan geniş bir endikasyon grubu için yaygın olarak kullanılmıştır. 1980'lerde diskin internal hasarlanması olan dejeneratif disk hastalığı tanımlanmış ve buna bağlı olarak disk kökenli ağrı (diskojenik ağrı) olabileceği savı ortaya atılmıştır. Ağrı kaynağı olduğu düşünülen diskin total olarak çıkarılması, disk ve foramen yüksekliğinin restore edilmesi, disk dejenerasyonuna bağlı anormal segmental hareketi ortadan kaldırmak için ALİF işlemi önerilmiş ve bu yöntem klinik kullanım alanına girmiştir (49).

İnterbody füzyonun iki amacı ağrı tedavisi ve bitişik semptomatik vertebra füzyonudur. Diskle ilgili bir ağrı olduğunda semptomu neden olan doku çıkartılmalıdır. Fakat çıkartılan doku, disk boşluğunda çökmeye sebep olabilir ve foramende daralma ile faset birleşmesinde değişim nedeniyle sinir basısı oluşabilir (49).

Kemik greft disk boşluğunda genişlemeye ve bitişik vertebraların füzyonuna yardımcı olur. Stabilizasyon mekanik stimülasyona ve çökmeye bağlı oluşabilecek semptomları önleyebilir. Foramen yüksekliğini arttırabilir. Stabilizasyon psödoartit, spondilolistezis, spinal instabilite ve postlaminektomi sendromlarında önemlidir (49).

2.23 ALİF' İN AVANTAJLARI

Dbu teknik, disk dokusuna anteriordan tam girişim olanığı sağlar. Disk aralığının direkt görüş altında olması istendiği şekilde manipüle edilebilme şansı; ALİF' in posterior lomber interbody füzyon (PLİF) veya transforaminal lomber interbody füzyon (TLİF) tekniklerinden üstünlüğüdür (49,52). ALİF'in genel avantajları;

a) Geniş füzyon yüzeyi sağlar; Direkt görüş altında sağlanan tam disk rezeksiyonu ile teorik olarak daha geniş füzyon alanı oluşturur.

b) Yük taşıma kapasitesini arttırır. Aksiyel yüklenmede anterior kolon yükün %80'ini taşırken, posterior kolon sadece %20'sini taşır. ALİF tekniğinin en önemli avantajı disk aralığının direkt olarak ortaya koyulabilmesi ve anterior kolonun istenildiği gibi restore edilmesini sağlayabilmesidir.

c) Disk yüksekliğini, dolayısıyla foramen yüksekliğini restore eder. Disk yüksekliğini restore etmek spinal kanal hacmi %20, nöral foramen alanını %40 oranlarında arttırır. Böylece sinir kökü ve dural sakın dekompresyonuna ciddi oranda katkıda bulunur.

d) Ağrılı spinal segmenti immobilize eder. İnstabilite füzyon cerrahisinin en önemli endikasyonlarından birisidir. ALİF tekniği ile disk ve foramen yüksekliklerini restore edilirken, aynı zamanda anında stabilizasyon sağlanır. Bu durumda instabiliteye bağlı oluşan ağrı tedavisi de gerçekleşmiş olur. ALİF cerrahisi bazı durumlarda posterior stabilizasyon cerrahisi (transpedikuler vidalama gibi) ile birlikte yapılırken, bazı durumlarda tek başına stabilizasyonu sağlamakta yeterli olur. Tek başına kullanıldığı durumlarda posterior açılış gerektirmemesi nedeniyle posterior kas, ligament ve kemik yapılar korunmuş olur.

e) Spinal balansı restore eder. Spinal balansın bozulması omurgadaki yük dağılımını değiştirebileceği için önemli ağrı kaynaklarından birisidir. ALİF ile disk yüksekliği restore

edilirken özellikle kullanılan greftin lordotik şekli ile sagittal balans tekrar kurulabilir. Balansın tekrar sağlanması İnstabilite yanında balans bozukluğuna bağlı gelişen ağrının tedavisine ciddi katkıda bulunur.

f) Kısa segment füzyon olanağı sağlar; Aksiyel yükün büyük çoğunluğunu anterior kolon tek başına taşıdığı için sadece hasarlı aralıkta yapılacak olan füzyon girişimi yeterli olur. Anterior füzyon anterior kolonda kompresyon yüklerini taşır. Daha geniş füzyon alanını kompresyon kuvveti altında sağladığı için Wolf Yasasına göre füzyon oranının artmasını sağlar. Biyomekanik olarak fizyolojik desteği daha çok olduğu için posterolateral spinal füzyona göre üstündür. Posterolateral spinal füzyon daha çok oranda gerilme kuvvetlerine maruz kalır. Bu yüzden özellikle anterior kolonun yük taşıma kapasitesi göz önüne alınarak, posterior füzyon girişimlerinde uzun segment stabilizasyon ve füzyon gerekir (49,52).

Disk dokusuna anteriordan tam girişim sağlar ve böylece disk aralığının direkt görüş altında olması istenildiği gibi manipüle edilebilir. Geniş füzyon yüzeyi sağlayarak direkt görüş altında sağlanan tam disk rezeksiyonu ile teorik olarak daha geniş füzyon alanı sağlar. Yük taşıma kapasitesini artırır ve aksiyel yüklenmede anterior kolon yükün %80'ini taşıırken, posterior kolon sadece %20'sini taşır (56, 57). Disk yüksekliğini, dolayısıyla foramen yüksekliğini restore eder; Disk yüksekliğini restore etmek spinal kanal hacimi %20, nöral foramen alanını %40 artırır (55). Böylece sinir doku ve dural sakın dekompresyonuna ciddi oranda katkıda bulunur. Ağrılı spinal segmenti immobilize eder. ALİF tekniği ile disk yüksekliği ve foramen yüksekliği restore edilirken, aynı zamanda anında stabilizasyon imkanı sağlanmış olur (57). Spinal balansı restore eder. Spinal balansın bozulması omurgadaki yük dağılımını değiştirebileceği için önemli ağrı kaynaklarından biridir. ALİF ile disk yüksekliği restore edilirken özellikle kullanılan greftin lordotik şekli ile sagittal balans tekrar kurulabilir. Balansın tekrar sağlanması instabilite yanında balans bozukluğuna bağlı gelişen ağrının tedavisine ciddi katkıda bulunur (57). Kısa segment füzyon olanağı sağlar. Aksiyel yükün büyük çoğunluğunu tek başına anterior kolon taşıdığı için sadece hastalıklı aralıkta yapılacak olan füzyon girişimi yeterli olur. Anterior füzyon anterior kolonda kompresyon yüklerini taşır (57).

2.24 ENDİKASYONLARI

Spinal kolona anteriordan yaklaşımı gerektiren ALİF öğrenme periyodu kısa olan, sanıldığı aksine komplikasyon oranları yüksek olmayan bir cerrahi girişimdir. Ön kolon

desteğinin sağlanması amacıyla ve füzyon gerektiren çoğu spinal patolojide rahatlıkla kullanılabilir. En yaygın endikasyonları şunlardır (49,50,51):

- Dejeneratif disk hastalığı
- Dejeneratif spondilolistezis
- İstmik spondilolistesiz
- Spinal stenoz (instabilite varlığında)
- Başarısız bel cerrahisi sonrası
- Diğer füzyon girişimleri sonrası psödoartroz
- Spondilodiskitis

2.25 İNTERBODY GREFTLER

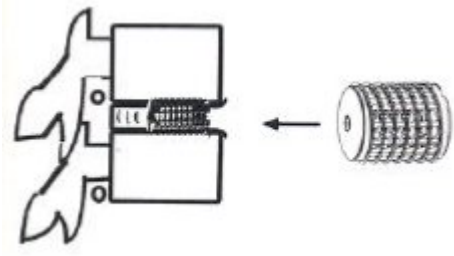
Disk mesafesine greft konularak füzyon ve mesafenin yüksekliğinin devamlılığı sağlanmaya çalışılır. Cloward prosedürü ile füzyon hariç, belirgin değişiklik saptanmaz. Cloward, iliak kanattan alınan trikortikal kemik kullanmıştır. Allogreftler biyouyumluluk ve kemik iyileşmesi açısından avantajlıdır. Fakat donör bölgesinde ağrı ve osteoporotik hastalarda füzyonda başarısızlık ihtimali vardır. Allogreftlerin bir dezavantajı da üzerinde uygulanan gücü yeterince taşıyamamaları ve kemik iyileşmesi düzeyinin değişkenliğidir (49,50,51).

2.26 İNTERBODY KAFES (CAGE)

Kafes teknolojisi spinal füzyonu büyük ölçüde değiştirmiş ve interbody füzyonun kullanımını arttırmıştır. Kafesler allogreftlerin sağlayamadığı mekanik desteği sağlamıştır. Kafeslerin günümüzde çeşitli şekilleri vardır ve gelecekte de şekilleri şüphesiz değişim gösterecektir.

2.26.1 HORIZONTAL SİLİNDİR KAFESLER

İnterbody füzyonda tıpa tekniği ile üretilmişlerdir. 1983 yılında insanlarda kullanılmaya başlanmıştır (50,51) (şekil 5)



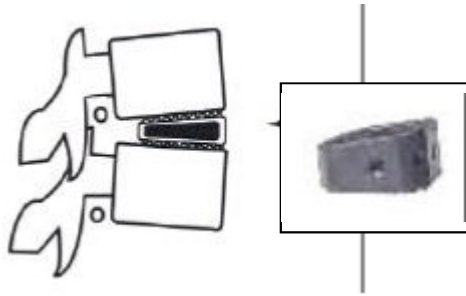
Şekil 5: Horizontal silindir kemik greft ile vidalanma şeklinde yerleştirilir.

2.26.2 SİLİNDİRİK (DİŞLİ) KAFESLER

Bu kafesler, çift olarak kullanılır ve paralel olarak antero-posterior yönde yerleştirilirler. Yerleştirilmeden önce kemik endplate'ler, genişleticiler ile hazırlanır. Kemik endplate'nin bir kısmı alınır ve kansellöz kemik yatağı ile iyi bir yüzey oluşturur. Silindirik kafeslerin sorunu en az iki kafes kullanılması gerekliliğidir. İntervertebral mesafe anatomisi kafeslerin yüksekliğini sınırlamaktadır (50,51).

2.26.3 VERTİKAL YÜZÜK KAFESLER

Bu kafesler femoral kortikal yüzüklere benzer. Özellikle anterior kolonun tümörlerinde kullanılır. Total anterior diskektomi, endplate'in kartilajının eksizyonu ve kemik endplate'in kazınması gerekmektedir (şekil 6)(50,51).

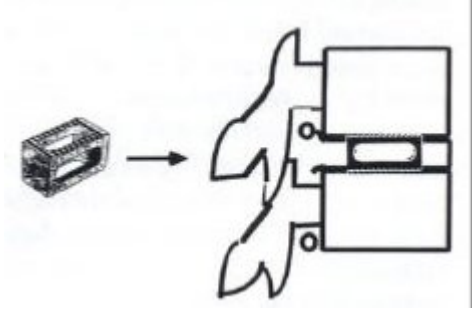


Şekil 6: Anterior yaklaşımla ve geniş anüler pencere ile kalın duvarlı vertikal kafes konulması gösterilmiştir.

2.26.4 AÇIK KUTU KAFESLER

1991 yılında Brantigan ve Steffee tarafından dizayn edilen karbon fiber PLIF (posterior lomber interbody fusion) kafesler günümüzde halen kullanılmaktadır. Trikortikal

greftlere benzer yapıdadır. Kemik endplate parsiyel alınır ve kemik ile implant arasında yüzey oluşturulur. Kemik greft, füzyon gerçekleşinceye kadar stabiliteyi daha iyi oranda sağlamaktadır (şekil 7) (50,51).



Şekil 7: Açık kutu kafesler genellikle posterior yaklaşımla yerleştirilir ve bazı olgularda tamamlayıcı fiksasyon yöntemleri gerektirebilir.

2.27 KAFES MATERYALLERİ

Değişik materyaller kullanılan kafesler de metal ve fiber tipler olmak üzere iki grupta sınıflandırılabilir:

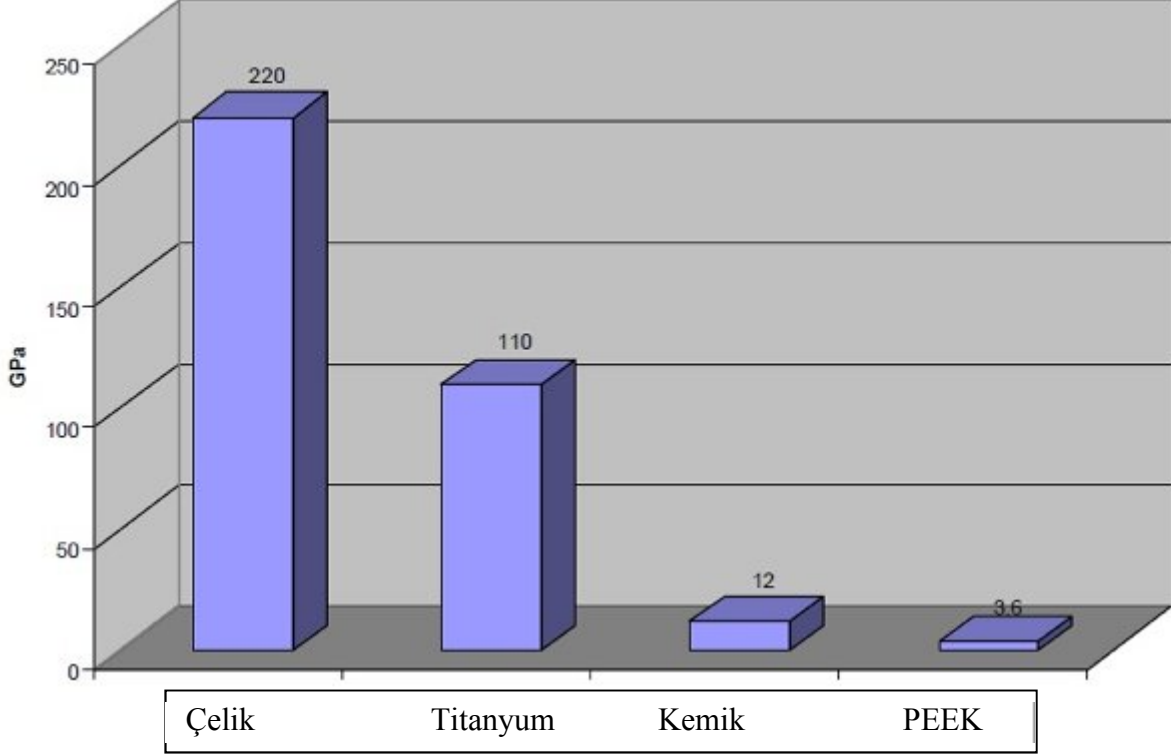
2.27.1 METALLER

Genelde kullanılan metaller titanyum ve çeliktir. Burada kemik rezorbsiyonu nedeniyle çökme öncesinde artodezin sağlanacağı düşünülmektedir. Gecikmiş veya yetersiz füzyon sonucu sistem, kemik içine çökebilir ve intervertebral disk mesafesinde yükseklik kaybına neden olabilir. Diğer dezavantajı ise radyolojik olarak füzyonun gösterilmesini engelleyebilmeleridir. Çünkü grafilerde metal artefaktı oluştururlar (51).

2.27.2 KARBON FİBERLER

Metallerle karşılaştırıldıklarında önemli avantajları radyolojik olarak füzyonun değerlendirilmesine olanak tanımlarıdır. Dezavantajları fiber yapının kırılma olmasıdır. Biyolojik olarak fiber doku artrit benzeri tablo oluşturabilir. PEEK (poly ethylene ether ketone) gibi bileşikler serbest fiber oluşumunu azaltmaktadır. Avantaj ve ana kullanımın nedenlerinden biri elastikiyetlerinin [3.6 Gigapaskal (Gpa)] kemiğe daha yakın olmasıdır

(kortikal kemik yaklaşık 12GPa). Kemik ve kafesin arasındaki doğru yük paylaşımı füzyon ihtimalini artırır(88) (tablo 1).



Grafik 1: Materyallerin esneklik karşılaştırması (88)

III GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 DENEKLER VE MATERYALLER

Çalışmada 2,5-3 kg vücut ağırlıklı, 18 adet erkek Yeni Zelanda cinsi tavşan kullanıldı. Hayvanlar ısı, ışık ve hava kontrollü ortamda tekli kafeslerde tutuldu, standart yem ve çeşme suyu ile iki hafta süreyle beslendi. Çalışmada denekler üç gruba ayrıldı.

Grup I İnterbody cage (kontrol grubu) (n=6)

Grup II İnterbody cage ve Bor [Etibor-48, Boraks Pentahidrat Toz, (Na₂B₄O₇.5H₂O)] (n=6)

Grup III İnterbody cage ve Hidroksiapatit (HA ProOsteon 500, İnterpare Technicare) grupları oluşturuldu (n=6).

3.2 YÖNTEM

Çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezinde yapıldı. Deneklere 100 mg/kg intramusküler Ketalar flakon enjeksiyonu ile genel anestezi uygulandı. Sol yan yatırılan deneklere cerrahi temizlik sonrası Flank insizyonu yapıldı. Retroperitoneal alandan lomber 5-6 mesafesine ulaşıldı. Anterior diskektomiye takiben kontrol grubuna yalnızca PEEK (poly ethylene ether ketone) cage (Grup I), Bor grubuna PEEK cage ve 50 mg/kg boraks pentahidrat (Grup II), HA grubuna PEEK cage ve 50 mg/kg toz ProOsteon (Grup III) konularak anterior lomber interbody füzyon (ALİF) yapıldı (Resim 1).

Daha önce bor omurgaya lokal uygulanmadığından 2, 5 ve 10 hidroksil gruplu bor materyallerinin suda ne kadar çözüldüklerine in vivo olarak bakıldı. 2 hidroksil gruplu bor bileşiğinin hızla ve tamamen çözüldüğü, 10 hidroksil gruplu bor bileşiğinin çözülmediği ve 5 hidroksil gruplu bor bileşiğinin suda yavaş olarak çözüldüğü ve konsantre solüsyon olarak kaldığı görüldü. Bu özelliğinden dolayı 5 hidroksil gruplu boraks pentahidrat bileşiği kullanıldı. Dozlama yapılacak kadar denek bulunmadığından toksik etki oluşturmayacak en yüksek dozda bor kullanıldı (48,52). Tüm gruplara vertikal PEEK İnterbody cage kullanıldı. Cage boyutları 3x4x2 mm boyutlarında idi.

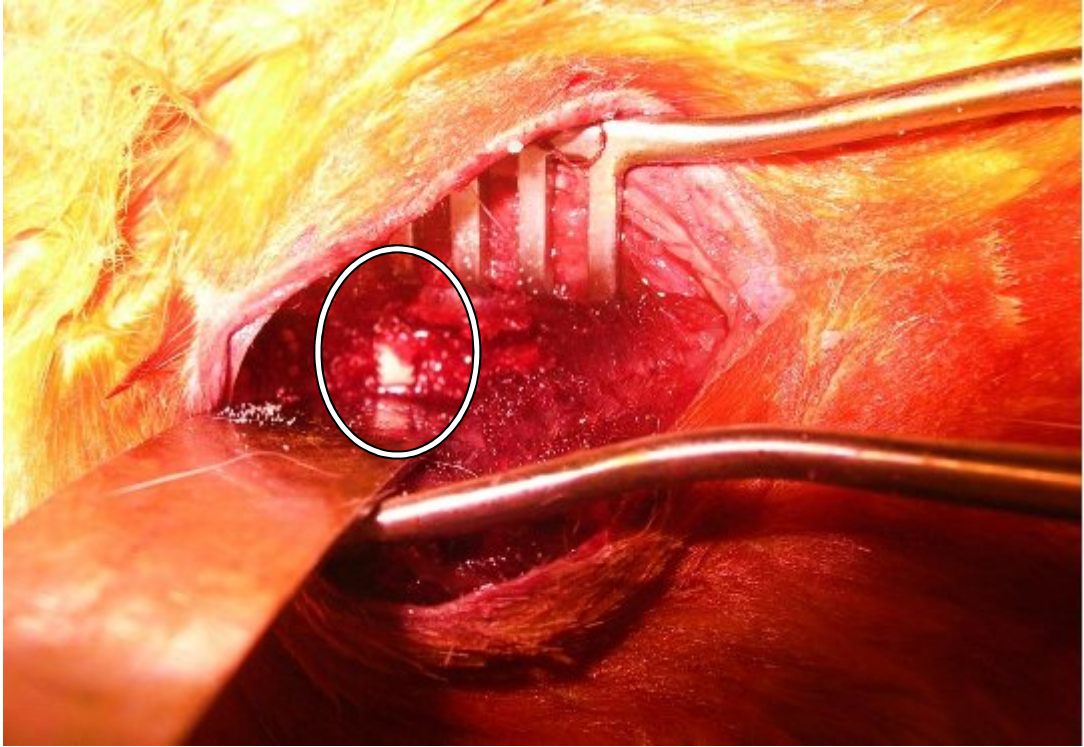
Postoperatif dönemde denekler standart yem ve çeşme suyu verilerek altı hafta gözlemlendi. 6 hafta sonra hayvanlara lomber tomografi çekildi. Daha sonra sakrifiye edilen

hayvanların diskektomi yapılan ve cage yerleştirilen mesafenin alt ve üst vertebralari çıkartıldı ve patoloji için ayrıldı.

Araştırmamızda borun toksik özellikleri değerlendirilmedi.

Patoloji tarafından bir gece tamponlu % 10'luk formaldehit ile tespit edildikten sonra rutin takibe alınan örnek dokulardan hazırlanan kesitler hematoksilin-eozin ile boyanarak ışık mikroskopu ile histopatolojik olarak incelendi.

Tüm analizler bilgisayarla SPSS for Windows version 11.5 paket programı (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc, Cgicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Student T ve Mann-Whitney yöntemleriyle değerlendirildi.



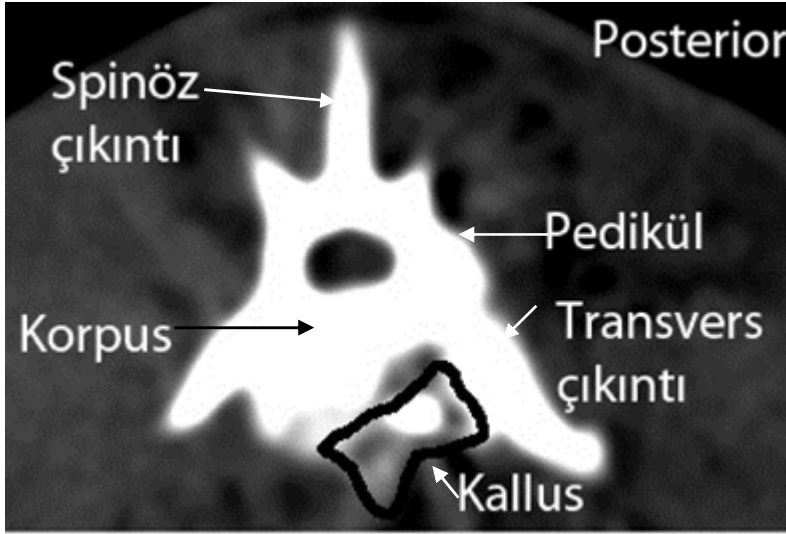
Resim 1: Peroperatif cage'in intervertebral alana yerleştirilmiş görüntüsü. Halka içerisinde cage görülüyor.

IV. BULGULAR ve SONUÇLAR

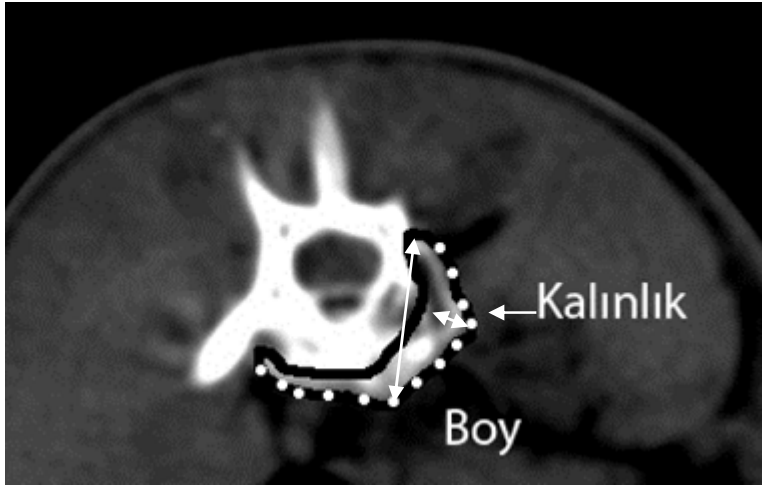
18 deneğe cerrahi girişim yapıldı. Hayvanların 6'sına cage, 6'sına cage ve bor kalan 6'sına cage ve hidroksiaptit konularak ALİF yapıldı. Kontrol grubunda bir denekte postoperatif sol bacakta geçici parezi görüldü. Bor grubunda iki hayvanın yara yeri açıldı ve debride edildi.

4.1 RADYOLOJİK İNCELEME

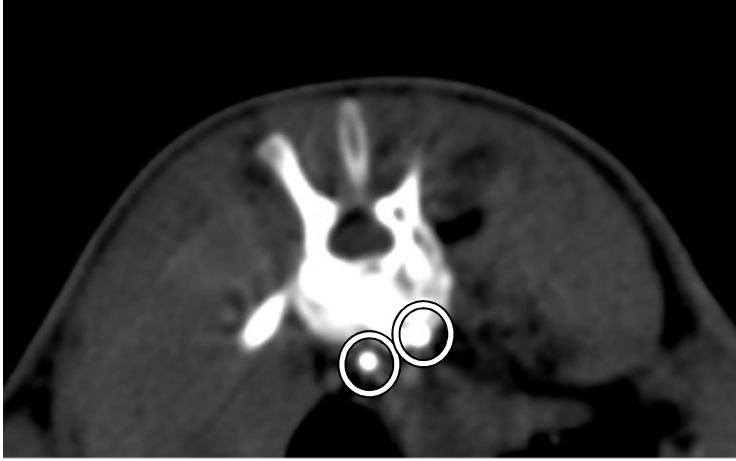
Tüm hayvanlara ketalar İM ile anestezi yapıldı ve Philips Brilliance 4 sıralı mutislace tomografi cihazı ile tomografi çekildi. 1 mm kesitler alındı. Tüm deneklerde kemik kallus oluştuğu görüldü ve boyutları hesaplandı. Bor grubunda kallus içinde septa gibi görünüm veren dansite değişiklikleri görüldü. (Resim 2,3,4)



Resim 2: Kontrol grubu deneğin aksiyel tomografi görüntüsü. Siyah çizgi ile kallus sınırları gösteriyor



Resim 3: Bor grubu deneğin aksiyel tomografi görünümü. Oklarla boy ve kalınlığın hesaplandığı ölçümler görülüyor.



Resim 4: HA grubu deneğin aksiyel tomografi görünümü. Yuvarlaklar içerisinde cage'in pin artefaktı görülüyor.

	Kalınlık	Boy	Uzunluk
Kontrol 1	3,8	9,7	7
Kontrol 2	3,72	9,65	7
Kontrol 3	4,01	9,58	8
Kontrol 4	3,86	9,45	8
Kontrol 5	4,1	9,62	8
Kontrol 6	4,28	10,26	8

Tablo 1: Kontrol grubunun tomografi ölçüm sonuçları

	Kalınlık	Boy	Uzunluk
Bor 1	3,4	10,4	11
Bor 2	3,5	10,1	10
Bor 3	3,8	10,5	10
Bor 4	3,78	10,4	11
Bor 5	3,58	10,2	10
Bor 6	3,68	10,6	10

Tablo 2: Bor grubunun tomografi ölçüm sonuçları

	Kalınlık	Boy	Uzunluk
HA 1	5,2	7,33	9
HA 2	4,2	9,24	8
HA 3	4,8	9,16	8
HA 4	4,95	9,65	9
HA 5	5,24	10,32	9
HA 6	5,18	10,02	8

Tablo 3: HA grubunun tomografi ölçüm sonuçları

Tomografi aksiyel görüntülerde kesitlerdeki en büyük kalınlık ve boy değerleri hesaplandı. Uzunluk için kallus görünen kesit sayısı alındı. Kesit aralığı 1 mm idi.

Radyolojik veriler student T ve Levene's varyans yöntemleriyle değerlendirildi. (Tablo 4, tablo 5, tablo 6)

HA-Bor	Varyans	T	P
Kalınlık	0,161	7,503	0,00
Boy	0,84	-2,465	0,033
Uzunluk	0,448	-5,966	0,00

Tablo 4: HA – Bor değerlerinin istatistiki karşılaştırılması

HA- Bor değerlerinin analizinde ilk satırlarda yer alan varyans standart sapmalara bakılırsa 0,161 – 0,84 – 0,448 değerlerinin tamamı kritik değer olan 0,05 ten büyük olduğundan varyanslar eşit kabul edilir. Eşit varyans da Kalınlık ve uzunluk için bulunan t değerine karşılık gelen p değeri 0,00'dır. Yani kritik değerden küçüktür. HA ve Bor grupları arasında kalınlık ve uzunluk açısından anlamlı fark vardır. Ayrıca boy için de $p = 0,033 < p_{kritik} = 0,05$ olduğundan boy için de anlamlı fark vardır.

Kontrol-HA	Varyans	T	P
Kalınlık	0,297	-5,296	0,00
Boy	0,113	,948	0,366
Uzunluk	0,448	-2,712	0,022

Tablo 5: Kontrol-HA değerlerinin istatistiki karşılaştırılması

Kontrol-HA değerlerinin analizinde ilk satırlarda yer alan varyans standart sapmalara bakılırsa 0,297 – 0,113– 0,448 değerlerinin tamamı kritik değer olan 0,05 ten büyük olduğundan varyanslar eşit kabul edilir. Eşit varyans da Kalınlık ve uzunluk için bulunan t değerine karşılık gelen p değeri sırasıyla 0,00 ve $0,022 < p_{kritik}=0,05$. Yani kritik değerden küçüktür. HA ve kontrol grupları arasında kalınlık ve uzunluk açısından anlamlı fark vardır. Ancak boy istatistiği olan p değeri $0,366 > p_{kritik}=0,05$ olduğundan istatistiksel olarak grupların boy değerleri arasında anlamlı fark yoktur.

Kontrol-Bor	varyans	T	P
Kalınlık	0,453	3,161	0,01
Boy	0,676	-4,755	0,01
Uzunluk	1	-8,944	0,00

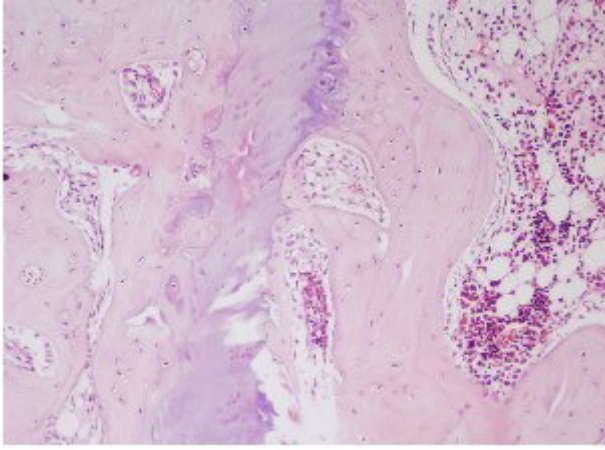
Tablo 6: Kontrol-Bor değerlerinin istatistiki karşılaştırılması

Kontrol- Bor değerlerinin analizinde ilk satırlarda yer alan varyans standart sapmalara bakılırsa 0,453 – 0,676 – 1 değerlerinin tamamı kritik değer olan 0,05 ten büyük olduğundan varyanslar eşit kabul edilir. Eşit varyans da Kalınlık ve uzunluk için bulunan t değerine karşılık gelen p değeri sırasıyla 0,010 0,01 ve $0,00 < p_{kritik}=0,05$. Yani kritik değerden

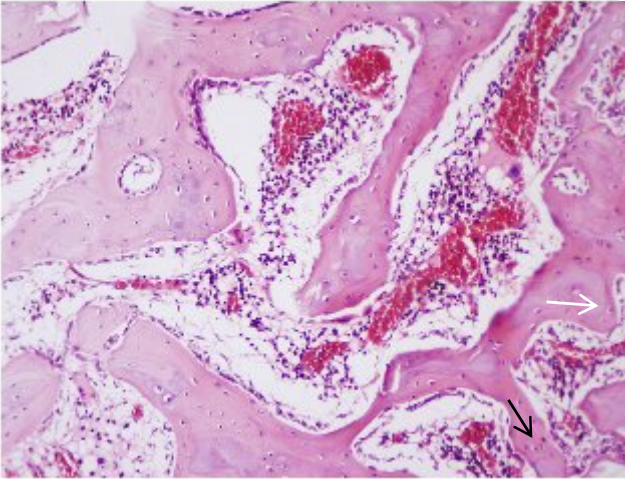
küçüktür. Bor ve kontrol grupları arasında kalınlık, boy ve uzunluk açısından anlamlı fark vardır.

4.2 PATOLOJİK İNCELEME

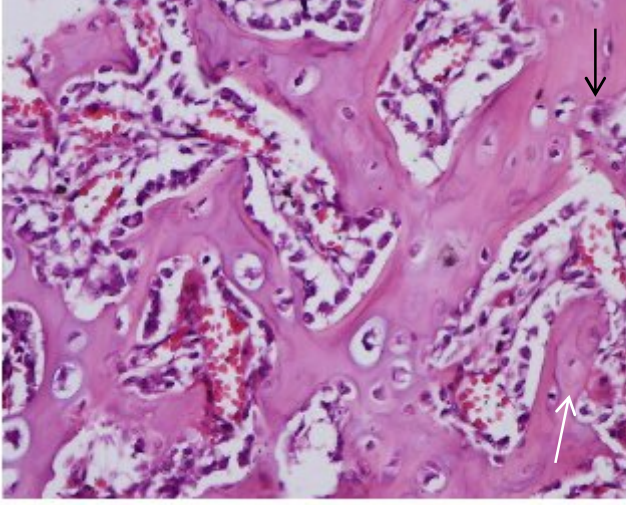
Makroskopik olarak tüm gruplarda kallus görülmesine karşın Bor ve HA gruplarında geniş kallus görüldü. Bor grubunun kallusları çevre yumuşak dokuya yapışık. Bir gece tamponlu % 10'luk formaldehit ile tespit edildikten sonra rutin takibe alınan örnek dokulardan hazırlanan kesitler hematoksilin-eozin ile boyanarak ışık mikroskopu ile histopatolojik olarak incelendi. (Resim 5,6,7)



Resim 5: Kontrol grubuna ait bir kesitte skor 0 olarak derecelendirilmiş, çoğu kemik trabekülünde osteoblast/osteoklast yok (H&E, x100)



Resim 6: Skor 1 olarak derecelendirilmiş, çoğu kemik trabekülünde kemik yüzeyinin %5'inden azını çevreleyen osteoblast/osteoklast (H&E, x200) Siyah ok osteoblast, beyaz ok osteoklast



Resim 7: Skor 3 olarak derecelendirilmiş, çoğu kemik trabekülünde kemik yüzeyinin %25-50'sini çevreleyen osteoblast/osteoklast (H&E, x200) Siyah ok osteoblast, beyaz ok osteoklast

Örneklere osteoblast - osteoklast değerlendirme skalası ile değerlendirme yapıldı. Kesitlerdeki osteoklastik aktivite ve osteoblastik aktivite şiddetinin değerlendirilmesinde skorlama şu şekilde yapılmıştır (84). Osteoblast skorunda ki çeşitlilik cerrahi tekniğe ve biyolojik varyasyonlara bağlı olabileceği düşünüldü (84).

Osteoblast skoru:

0. Çoğu kemik trabekülünde osteoblast yok
1. Çoğu kemik trabekülünde kemik yüzeyinin %5'inden azını çevreleyen osteoblast
2. Çoğu kemik trabekülünde kemik yüzeyinin %5-25'ini çevreleyen osteoblast
3. Çoğu kemik trabekülünde kemik yüzeyinin %25-50'sini çevreleyen osteoblast
4. Çoğu kemik trabekülünde kemik yüzeyinin %50'sinden fazlasını çevreleyen osteoblast

Osteoklast skoru:

0. Çoğu kemik trabekülünde osteoklast yok
1. Çoğu kemik trabekülünde kemik yüzeyinin %5'inden azını çevreleyen osteoklast
2. Çoğu kemik trabekülünde kemik yüzeyinin %5-25'ini çevreleyen osteoklast
3. Çoğu kemik trabekülünde kemik yüzeyinin %25-50'sini çevreleyen osteoklast
4. Çoğu kemik trabekülünde kemik yüzeyinin %50'sinden fazlasını çevreleyen osteoklast

Kontrol grubu	Osteoklast skoru	Osteoblastik aktivite
Kontrol 1	0	0
Kontrol 2	0	0
Kontrol 3	0	0
Kontrol 4	0	1
Kontrol 5	1	1
Kontrol 6	1	1

Tablo 7: Kontrol grubunun patoloji sonuçları

Bor grubu	Osteoklast skoru	Osteoblastik aktivite
Bor 1	1	1
Bor 2	1	2
Bor 3	1	2
Bor 4	2	2
Bor 5	1	1
Bor 6	1	1

Tablo 8: Bor grubunun patoloji sonuçları

HA grubu	Osteoklast skoru	Osteoblastik aktivite
HA 1	2	2
HA 2	1	1
HA 3	1	1
HA 4	2	3
HA 5	2	3
HA 6	1	1

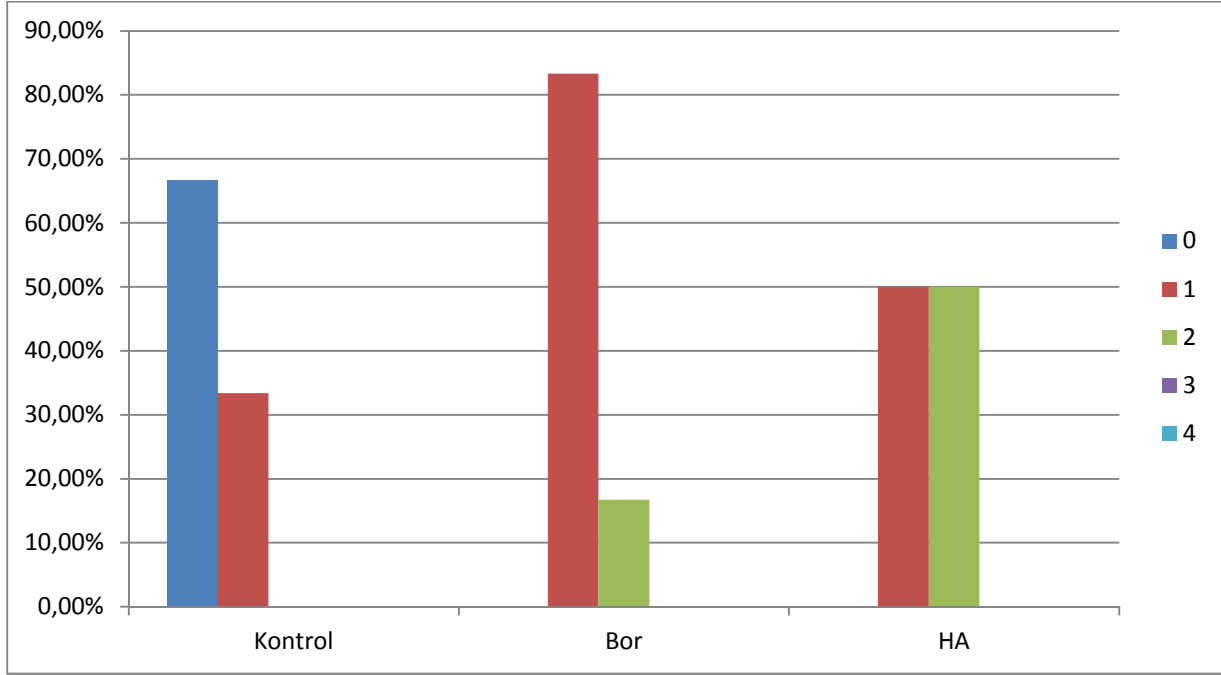
Tablo 9: HA grubunun patoloji sonuçları

Patolojik veriler incelendiğinde kontrol grubunun osteoklast skorlamasında 0 puan %66,6, 1 puan % 33,4, osteoblast skorunun 0 puan % 50, 1 puan % 50 olduğu görülmüştür. Bor grubun osteoklast skorlamasında 1 puan % 83,3, 2 puan %16,6, osteoblast skorunun 1

puan % 50, 2 puan %50 olduğu görülmüştür. HA grubunda osteoklast skorunun 1 puan %50, 2 puan % 50 olduğu, osteoblast skorunun 1 puan % 50, 2 puan % 16,6 ve 3 puan % 33,4 olduğu görülmüştür. HA grubunda daha Bor ve kontrol grubuna göre daha yüksek osteoblast ve osteoklast skoru olduğu görülmüştür. Bor grubunda kontrol grubuna göre yüksek HA grubuna göre daha düşük osteoblast ve osteoklast skoru olduğu görülmüştür.

Osteoklast Skoru	0	1	2	3	4
Kontrol	% 66,6	% 33,4	0	0	0
Bor	0	% 83,3	% 16,7	0	0
HA	0	% 50	% 50	0	0

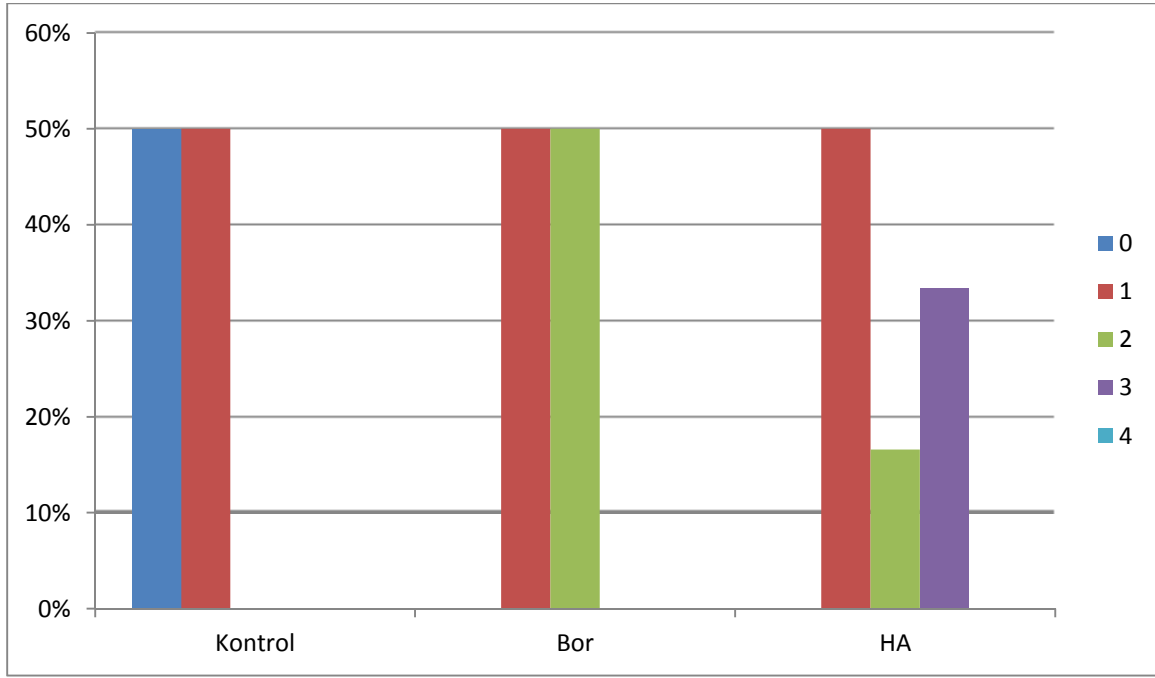
Tablo 10: Grupların osteoklast skor yüzdeleri



Grafik 2: Grupların osteoklast skor yüzdeleri

Osteoblast skoru	0	1	2	3	4
Kontrol	% 50	% 50	0	0	0
Bor	0	% 50	% 50	0	0
HA	0	% 50	% 16,6	% 33,4	0

Tablo 11: Grupların osteoblast skor yüzdeleri



Grafik 3: Grupların osteoklast skor yüzdeleri

V. TARTIŞMA

Anterior lomber interbody füzyon (ALİF) dejeneratif disk hernilerinde kullanılan önemli cerrahi prosedürlerden biridir. Özellikle lomber intervertebral foraminal stenozun sebep olduğu patolojilerde, ALİF'in intervertebral foraminal mesafeyi yükselttiği ve spinal kökü çıkışta dekomprese ettiği rapor edilmiştir (54). Geleneksel ALİF cerrahisinde anterior yolla disk boşaltıldıktan sonra greft materyali mesafeye yerleştirilir (54). Disk mesafesine yerleştirilen kafes ile disk mesafesinin yüksekliğinin füzyon oluşana kadar korunması planlanmaktadır.

ALİF'de çok çeşitli greft materyalleri kullanılmıştır. Otolog kemik greftleri füzyonda yaygın olarak kullanılır, ama istenmeyen rezorbsiyonlar görülebilir. Döner alanda komplikasyonlar gelişebilir (61). Otolog greft alınan bölgelerde % 8-25 arasında değişen oranda infeksiyon, ağrı, hemoraji ve sinir zedelenmesi gibi komplikasyonlar bildirilmiştir (62,63).

1999 yılında ABD'de yapılan maliyet çalışmalarında iliak kemikten greft alınması sonucu oluşan donör bölgesinin iyileşmesinin maliyetinin 5000 doların üzerinde olduğu hesaplanmıştır. Amerika'da yılda ortalama 500 bin greft alınmakta ve diğer ülkelerde de bunun iki katı kadar operasyon gerçekleştirilmektedir. Otolog greft alımı maliyetinin yüksekliği ve döner bölge morbitidesi sebeplerinden dolayı yeni greft materyalleri araştırılmaktadır (62,63).

Çok çeşitli biyomateryaller otolog kemik grefti yerine kullanılmıştır. Kalsiyum fosfat seramik greftleri önceki çalışmalarda ve operasyonlarda sık kullanılmaktadır. Kemik defektlerine konulan hidroksiaptit (HA) inflamatuvar yanıt oluşturmaz ve resorbe olmaz. HA konulan bölgede fizyolojik şekillenmeye izin verir ve kemik büyümesine etkisi olmaz (61).

HA'in mineralizasyonun kemik metabolizmasını, total protein ve kollajen sentezini arttırdığı görülmüştür. Dalkız ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada HA, biyoaktif cam ve kalsiyum hidroksit kullanmış ve kafes materyallerin hepsindeki kavitelelerin osteid tabaka ile kaplandığı, defektlerin yeni kemik dokusu ile dolduğu ve kemik iyileşmesinin yeterli olduğu tespit edilmiştir (64). HA'in kemik defektlerinin onarımında yüksek oranda etkili olduğu gösterilmiştir (64).

Macneil ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada biyoaktif cam seramik, HA ve kalsiyum sülfat materyallerinin kemik iyileşmesi üzerine etkileri çalışılmıştır. Araştırmada biyoaktif cam seramik ile HA arasında fark bulunamamışken, kalsiyum sülfat'ın bu materyallere göre daha iyi sonuç verdiği görülmüştür (65). Hing ve ark.'ları tavşan

femurlarında HA ile kansellöz kemik parçacıklarını karşılaştırarak, kafesleri oluşturdukları defekt içine yerleştirmiş ve sonuçta HA'ın kısmi oranda rezorbe olduğu ve etrafının kemik dokuyla çevrildiği bildirilmiştir (66). Thalgott ve ark.'larının yapmış olduğu retrospektif çalışmada, 20 bel ağrısı nedeniyle opere edilmiş hasta incelenmiş ve anteriordan HA blok ve transpediküler ve translaminar faset fiksasyon ve otogreft kullanılan hastalar çalışma grubuna alınmış. 3 yıllık radyolojik takipte disk mesafelerinde %93,8 solid artrodez (32 seviyenin 30'unda) ve hastaların %90'ında (20 hastanın 18'inde) füzyon izlenmiştir (67). Thalgott ve ark.'larının bildirdiği 50 olguluk bir diğer çalışmada; titanyum cage ile HA ve demineralize kemik kullanılarak ALİF ve posterior füzyon yapılmıştır. Sonuçta anterior ve posterior füzyon oranı %96 olarak bildirilmiştir (68).

Bizim çalışmamızda da HA greft ve diskus intervertebralis çevresinde kallus ve füzyon oluşmasını sağladığı saptandı. Greft doldurularak yerleştirilen kafesin çevresinde kemik doku oluştuğu görüldü. Bor ve kontrol grubuna göre daha kalın bir kallus oluşumu gözlemlendi. Osteoblastik ve osteoklastik aktiviteyi kontrol grubuna göre daha fazla arttırdığı saptandı.

Boron vücutta çözünmemiş borik asit şeklinde bulunur. Vücuda alınan bor bu formda vücut dokularında depolanır. Borun bir çok yumuşak dokunun kuru maddesindeki miktarı 0.5-1.5 mg/kg arasında değişirken kemiklerdeki miktarı birkaç misli daha fazladır. Tüketilen bor miktarı arttıkça konsantrasyonunda artmaktadır (71).

Besinlere bor ilavesi, yağ doku ve bilhassa testislerin bor seviyesini fazla etkilemezken, karaciğer, böbrekler, kas gibi yumuşak dokuların ve plazmanın bor seviyesini arttırmıştır, fakat en yüksek artış kemik dokuda olmaktadır. Bor, tırnak, saç ve dişlerde de yüksek seviyelerde bulunmaktadır (71).

Gorustovich ve ark.'larının 30 adet fare üzerinde mandibula defekti oluşturularak yaptığı çalışmada, denekler bordan eksik, bor takviyeli ve karışık yem verilerek 3 gruba ayrılmış ve 9 hafta sonra sakrifiye edilerek kemik morfolojisi mikroskopik ve makroskopik incelenmiştir. Kemik defektine bor diyetinin etkisinin olmadığı gözlenmiş (69), bordan fakir diyet alan grupta ise ostegenik aktivenin diğer gruplara göre daha az oranda olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada alveolar kemik yapımının ve şekillendirmenin daha yavaş olduğu bildirilmiştir.

Nielsen ve ark.'larının farelerde yaptığı çalışmada oral yolla yağ ve bor konsantreleri verilen hayvanların kemik yapısındaki değişiklikler izlenmiştir. Borondan fakir diyetle beslenen grupta total ağırlık ve femurun boron konsantrasyonu azalmış olarak bulunmuştur.

Bor eksikliğinde femur gücü ve dayanıklılığının azaldığı bildirilmiştir (70). Femur kalsiyum konsantrasyonunun bordan etkilenmediği ancak bakır, demir ve magnezyum incelendiğinde ise bor grubunda artış bulunduğu saptanmıştır (70). Aynı çalışmada vertebrada trabeküler yapı da incelenmiş. Borondan fakir diyetle beslenen gruba göre bor verilen grupta daha kalın ve güçlü trabeküler yapı izlenmiş (70).

Ku ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada boron verilen deneklerde seçilmiş dokulardaki bor seviyelerine bakılmıştır. 7 gün bor verildikten sonra sakrifiye edilen hayvanlarda kemikte bor seviyesinin arttığı görülmüştür. (40-50 microgram/gr/gün). Plasma seviyesinde 2-3 katına ulaştığı tespit edilmiştir (72).

Nielsen ve ark.'larının insanlar üzerinde yaptığı çalışmada menopoza dönemi sonrası kadınlara 119 gün boyunca bor seviyesi düşük bir diyet uygulanmış ve takiben 48 gün boyunca 3 mg/gün seviyesinde boru oral yolla vermişler. Bu dönemde kadınların 7'si magnezyumla yeterli diyetle beslenirken, diğer beş kadın magnezyum seviyesi düşük bir diyetle beslenmiştir. Bor verilen bütün kadınlarda idrarla atılan magnezyum, kalsiyum ve fosfor seviyesi azalmış ve bu azalma magnezyum seviyesi düşük diyetle beslenen kadınlarda daha belirgin oranda saptanmıştır (73).

Hunt ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada ise postmenopozal dönemde magnezyum seviyesi düşük diyetle beslenen kadınlarda günlük olarak 3 mg oral bor verilmesiyle, idrarla atılan kalsiyum seviyesinin azaldığı bildirilmiştir (74). Meacham ve ark.'larının sonuçlarına göre 18-25 yaşındaki sağlıklı kadınlarda 3 mg/gün bor tüketimi, kalsiyum, magnezyum ve fosforun idrarla atılan miktarlarını etkilememiştir (75). Hunt, kolekalsiferol veya magnezyumca yetersiz civciv besinlerine 3 mg/kg seviyesinde bor ilave edildiğinde civcivlerde plazma kalsiyum ve magnezyum seviyesinin arttığını bildirmiştir (76). Nielsen ve Shuler ise bor seviyesi düşük diyetlerle beslenmiş ratlarda plazma alkalen fosfataz aktivitesinin yükseldiğini ve femur kalsiyum seviyesinin ise azaldığını bildirmiştir (77).

Nötral pH'da bor reversibl olarak fakat yüksek afiniteyle hidroksil gruplarına bağlanabilir (78). HA, hidroksil grupları açısından zengindir (79).

Chapin ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada deneklere diyetle boron verilmiş ve kemikte yüksek oranda boron depolandığı görülmüştür. Deney; bor verilmesi kesildikten sonra 32. haftaya kadar uzatıldığı halde, kemikte bor oranının plazma oranına oranla daha yüksek olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada vertebra ve kemiklerin dayanıklılık testleri yapılmış ve bor verilen gruplarda kemik dayanıklılığının arttığı gösterilmiştir. Çalışmada serum fosfor, magnezyum ve az miktarda total kalsiyum seviyesinin azaldığı saptanmıştır.

Chapin, bu minerallerin sindirim sisteminden emilen miktarlarının azalmasının, atılan miktarlarının artması veya bu minerallerin kemik dokuya geçen miktarlarının artması sonucunda olabileceğini bildirmiştir (80).

Bock ve ark.'larının çalışmasında borondan fakir diyetle beslenen deneklerde idrarla atılan kalsiyum ve magnezyumun arttığı saptanmıştır (81).

Meacham ve ark.'larının yaptığı bir insan çalışmasında boron grubunda kemik mineral dansitesinde hafifçe artış göstermiştir. Boron grubunda fosfor, magnezyum ve boronun idrarla atılması artmıştır (82). Armstrong ve ark.'larının yaptığı çalışmada bor verilen grupta kemiğin mekanik ölçümlerinin arttığı gösterilmiştir. Yüklenme ve gerilme testlerinde femurun dayanıklılığının arttığı görülmüştür (83).

Demirörs'ün (2005) tez çalışmasında bor verilen deneklerin 20. haftada kemikte boron seviyesi önemli derecede artmış olarak bildirmiştir. 42 haftalık deneklerde kemik kesme gücünü arttırmıştır. Bu kemik kırılmalarına olan direncin arttığını gösterir (53).

Çalışmamızda Bor grubunda HA grubu kadar kalın bir kallus formasyonu oluşmasa da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir kallus dokusu oluştuğu saptandı. Oluşan kallus içerisinde osteoblast ve osteoklast aktiviteleri görüldü.

VI. SONUÇ

Çalışmamızda borun oral etkisi değil, lokalize olarak füzyona etkisi değerlendirildi. Sistemik olarak kullanıldığında kemik metabolizmasını etkilediği gösterilen borun lokal olarak kullanımında etkisinin füzyon üzerinde olumlu olmasına karşın hidroksil grubu açısından zengin HA kadar etkili olmadığı gözlemlendi.

Boron füzyon üzerine etkisi olumlu olmasına karşın denek sayımızın minimumda tutulması ve lokal kullanımda bor dozlama çalışmalarının da füzyon üzerine etkilerinin araştırılması için daha fazla sayıda ve geniş serili çalışmalar yapılmasının yarar sağlayacağı kanaatindeyiz.

VII. ÖZET

Diskektomi yapılan olgularda, gelişebilecek olan disk mesafesinde ve foraminal mesafede daralma gibi komplikasyonları engellemek üzere disk mesafesine cage ve füzyon materyalleri konulması önerilmektedir. Anterior interbody füzyon cerrahisinde öncelikli olarak otojen kemik greftleri kullanılması önerilmektedir. Otojen kemik greftlerinin alınma bölgesinde ağrı, enfeksiyon gibi komplikasyonları önlemek için sentetik greft kullanılabilir. Günümüzde sentetik greft teknolojileriyle ilgili araştırmalar devam etmektedir. Bu çalışmamızda kemik ve kalsiyum metabolizmasına etkili olduğu gösterilmiş olan borun lokal olarak intervertebral disk mesafesine uygulandığında füzyona etkisini araştırıldı. Hidroksi apatit ve borun karşılaştırıldığı bu çalışmada radyolojik olarak tüm deneklerde kallus oluşmuştur. Bor ve Hidroksi apatitin aynı ölçülerde kallus oluşturduğu gösterilmiştir. Patolojik olarak ise Hidroksi apatit kadar olmasa da kontrol grubundan daha iyi oranda füzyon oluşturduğu görülmüştür. Osteoblastik aktivite en çok Hidroksi apatit grubunda görülmüştür.

VIII. SUMMARY

In discectomy performed cases, its recommended to replace the disc space with cage and fusion materials, to prevent complications such as disc and foraminal space narrowing. During anterior interbody fusion surgery, autogenous bone graft usage is recommended primarily. Due to pain and infection complications of autogenous bone grafts, synthetic graft can be an alternative in some cases. Current studies on graft technologies are in progress. In our study we evaluated the bone fusion effect of boron which has been shown to be effective on bone and calcium metabolism when applied locally on the bone. In this study where the effects of boron and hydroxy apatite were compared, callus was developed radiologically on all subjects. It is shown that boron and hydroxy apatite caused same size of callus formation. In pathologic examination the fusion was not as good as hydroxy apatite but better than control group. Osteoblastic activity was best shown in hydroxy apatite group.

IX. KAYNAKLAR

1. Burchard H. Biology of bone transplantasyon. Clin Orthop North Am. 1978; 2: 187-196.
2. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 1. Cilt. Ankara: Güneş Kitapevi 1995; 74-81.
3. Karataş M. Lomber omurganın fiziksel özellikleri ve fonksiyonel biyomekaniği. Güneş Kitapevi 2000; 459-475.
4. White AA, Panjabi MM, editors. Clinical biomechanics of the spine. 2. Edition. JB Lippincott Company 1990; 1-83.
5. Calliet R, Tuna N çev. Ed. Bel ağrısı sendromları. 4. Baskı. Nobel Tıp Kitapevi 1997; 132-149.
6. Buyruk, H.M: İnsan omurgasının biyomekaniği. Omurilik ve Omurga Cerrahisi: 1.84.9: 54-61, 1998.
7. Williams PL, Bannister LH, Berry MM editors. Gray's Anatomy. 38. Ed. Churchill Livinstone 1995; 510-536.
8. Vollmer DG, Banister WM. Thoracolumbar spinal anatomy. Neurosurg. Clin. Of North. Am 1997; 8(4):443-453.
9. Dimeglio A: Growth of the spine before age 5 years. J. Pediatr Orthop. 1993; (PartB) 1: 102-107.
10. Moore KL. Clinically oriented anatomy. The back. Satterfield TS, 3. Ed, Williams & Wilkins 1992; 323-382 .
11. AN HS: Anatomy of the spine. Principles and techniques of spine surgery. Williams & Wilkins 1998; 1-30.
12. Dubousset J, Katti E, Seringe R: Epiphysiodesis of the spine in young children for congenital spinal deformitions. J Pediatr orthop Part B, 1992; vol: 2 s: 123-129.
13. Andrew P. Dooris: Effect of Implanted Artificial Discs on the Lumbar Spine – An Experimental and Analytical Investigation (PhD Dissertation), 2010.
14. Goel, V.K., Y.E. Kim, and T.M. Lim, An analytical investigation into the biomechanics of spinal instrumentation. Spine. 1988; 13: 1003-1010.
15. Goel, V.K., J.N. Weinstein, and A.G. Patwardhan, Biomechanics of the intact ligamentous spine, in Biomechanics of the Spine: Clinical and Surgical Perspective, V.K. Goel and J.N. Weinstein, Editors. CRC Press: Boca Raton 1990; s. 97-156.

16. Naderi S. Omurga Biyomekaniği – Servikal Omurlar, Kranyoservikal Bileşke. Zileli M, Özer AF (Editörler). Omurilik ve Omurga Cerrahisi. Cilt 1, 2. Baskı. İzmir 2002; s.161-9.
17. Ege R. Vertebra kırıkları ve çıkıkları. Travmatoloji. Cilt 2. 5. Baskı. Ankara: Bizim Büro Basımevi 2002; 1254-8.
18. Çavdar S. Omurga ve Omurilik Anatomisi ve Embriyolojisi. Zileli M, Özer F.(Editörler). Omurilik ve Omurga Cerrahisi. Cilt 1, 2. İzmir 2002; s. 15-42.
19. Farfan, H.F., et al., The effects of torsion on the lumbar intervertebral joints. J Bone Joint Surgery. 1970; 52A: 468.
20. Adams, M.A., W.C. Hutton, and J.R.R. Stott, The resistance to flexion of the lumbar intervertebral joint. Spine. 1980; 5: 245.
21. Akay TM. Genel Histoloji. Genişletilmiş ve düzeltilmiş 3. Baskı, Yücel Ofset; 1997.
22. Aytekin Y, Solakoğlu S. Temel Histoloji. 10. Baskı. Nobel Tıp Kitapevi 2003; 41-56.
23. Baron R. Anatomy and ultrastructure of bone, in Primer on metabolic bone disease and disorder of mineral metabolism. 4. Ed. Williams&Wilkins 1999.
24. Casswe- Bette M, Murray AB, Closs EI. Bone formation by osteoblast-like cells in a three-dimensional cell culture. Calcif Tissue Int Jan 1990; 46(1):46-56 .
25. Tanrikulu ŞH. Demineralize sığır kemiği grefti (BBP) ile B-trikalsiyum fosfat kemik greftinin (fortos Resorb) osteoblast hücre kültürü üzerine etkilerinin in vitro incelenmesi 2006 .
26. Tosyalı L. Servikal disk hernilerinde anterior yaklaşımda otogreft ve allogreftle yapılan füzyonların karşılaştırılması, 1998.
27. Nilsson OS, Urist MR, Davson EG. Bone repair induced by bone morphogenetic protein in lunar defects in Dogs. J Bone joint Surg. 1986; 68-B: 635-642.
28. Kurtuluş A. Kemik greftlerinin revaskularizasyonu. Uzmanlık tezi, 1998.
29. Motamedi M, Kaseb MH, Raji M. Percutaneous bone marrow grafting of fracture An experimental study in rabbits. Acta Medica Iranica 2003; 41(1) : 20-28.
30. Jarcho M. Calcium Phosphate ceramics as hard tissue prosthetics. Clin. Orthop Rel Res 1998; 157: 259-278.
31. Shalaby, S.W., Salz, U.: Polymers for Dental and Orthopedic Applications, CRC Press, 2007.
32. Palacci, P., Ericsson, I.: Esthetic Implant Dentistry: Soft and Hard Tissue Management. Quintessence Pub, 2nd ed, 2001.

33. Lynch, S.E., Genco, R.J., Marx, R.E.: Tissue Engineering: Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics. Quintessence Pub, 1999.
34. Bauer TW, Muschler GF. Bone Graft Material. An Overview of the Basic Science. Clin Orthop Relat Res 2003; 371:10-27.
35. Kalfas IH. Principles of Bone Healing. Neurosurg Focus 2001;10(4):1-4.
36. Genco RJ, Goldman HM, Cohen DM. Contemporary Periodontics. The C.V. Mosby Company; 1990.
37. Rosen SPL, Reynolds AM, Bowers MG. The Treatment of Intrabony Defects With Bone Grafts. Periodontol 2000; 22:88-103.
38. Oganov A.R., Solozhenko V.L. Boron: a hunt for superhard polymorphs. J. Superhard Materials 2009; 31, 285-291.
39. Taşman U, Coşkun B, Dağdeviren A, Bulut , Kseoğlu O. The comparison of Histological Effects of Porous Hydroxyapatite and Hydroxyapatite/Collagen Combination on Short Term Bone Healing Prz Hidroksiapatit İle Hidroksiapatit/Kollajen Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi 2006; Cilt: 30, Sayı: 3, s: 65-73.
40. Eren M. Bor'un Biyolojik nemi ve metabolizma üzerine etkileri Erciyes niv. Vet. Fak. Derg. 2004; 1(1) 55-59.
41. Armstrong TA, Flowers WL, Spears JW. Long-term effects of boron supplementation on reproductive characteristics and bone mechanical properties in gilts J Anim Sci 2002; 80:154-161.
42. Chapin Re, Ku Ww, Kenney Ma, The Effects of Dietary Boron on Bone Strength in Rats fundamental and applied toxicology 1997; 35, 205-215.
43. Becker RO, Sprado JA, Berg EW The trace elements of human bone J Bone Joint Surg Am. 1968; 50:326-334.
44. Nielsen HF, Hunt CD, MULLEN L. Effect of dietary boron on mineral, estrogen, and testosterone metabolism in postmenopausal women FasebJ. 1978; 394-397.
45. ılбір H, Karaca İ, Sabuncuoğlu B. Demineralize kemik tozunun kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerinin deneysel olarak incelenmesi Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi 1999; Cilt 2, Sayı 2.
46. Kkden A, Türker M. Oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılan kemik greftleri ve biyomateryaller Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi 1999; Cilt 2, Sayı 2.

47. Becker RO, Spadaro JA, Berg EW. The Trace Elements of Human Bone. *J Bone Joint Surg Am.* 1968; 50:326-334.
48. Toxicological Review of boron And Compounds www.Epa.Gov/İris June 2004.
49. Bobby B.K. Tay and Sigurd Berven: Indications, Techniques, and Complications of Lumbar Interbody Fusion, *Seminars in Neurology* 2002; Volume 22, Number 2.
50. Thomas Steffen, Anthony Tsantrizos, Irmgard Fruth, Max Aebi: Cages: designs and concepts. *Eur Spine J* 2000; 9 (Suppl 1) :S89–S94.
51. Bradley K. Weiner, Robert D. Fraser: Spine update: lumbar interbody fusion cages. *The Spine*, 1998; Vol. 23, s 634-640.
52. Andrew P. Dooris: Effect of Implanted Artificial Discs on the Lumbar Spine – An Experimental and Analytical Investigation (PhD Dissertation), 2005.
53. Demirörs G. Yumurtacı piliçlerde yumurtlama öncesi dönemde farklı seviyelerde kalsiyum ve bor içeren rasyonların büyüme, kemik mineralizasyonu, bazı serum parametreler ve yumurtlama dönem performans ve yumurta kabuk kalitesine etkileri. *Uzmanlık Tezi*, 2007.
54. Chul-Bum Cho, Kyeong-Sik Ryu, Chun-Kun Park. Anterior Lumbar Interbody Fusion with Stand-Alone Interbody Cage in Treatment of Lumbar Intervertebral Foraminal Stenosis : Comparative Study of Two Different Types of Cages. *J Korean Neurosurg Soc* 2010; 47 : 352-357.
55. Cheung KM, Zhang YG, Lu DS, Luk KD, Leong JC: Reduction of disc space distraction after lumbar interbody fusion with autologous iliac crest graft. *Spine* 2003; 28: 1385-1389.
56. Duffield C, Donoghue J, Pelletier D, Adams A: Longitudinal element size effect on load sharing, internal loads, and fatigue life of tri-level spinal implant constructs. *Spine* 1993; 18: 1695-1703.
57. Çaylı SR. Minimal Invaziv Anterior Interbody Füzyon. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 2009, Cilt: 19, Sayı: 3, 216-222.
58. Karaismailoğlu Tn , Tomak Y, Andaç A, Ergün E. Posterior spinal füzyon oluşturmada otogreft, koral greft ve ksenogreft etkinliklerinin karşılaştırılması *Acta Orthop Traumatol Turc* 2002; 36:147-154.
59. Tay BK, Le AX, Heilman M, Lotz J, Bradford DS. Use of a collagen-hydroxyapatite matrix in spinal fusion. A rabbit model. *Spine* 1998; 23:2276-81.

60. Steffen T, Marchesi D, Aebi M. Posterolateral and anterior interbody spinal fusion models in the sheep. *Clin Orthop* 2000; (371):28-37.
61. Taşman U, Coşkun B, Dağdeviren A, Bulut ÖE. The Comparison of Histological Effects of Porous Hydroxyapatite and Hydroxyapatite/Collagen Combination on Short Term Bone Healing Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi 2006; Cilt: 30, Sayı: 3, Sayfa: 65-73.
62. Khan SN, Tomin E, Lane JM,. Clinical applications of bone graft substitutes. *Orthop Clin North Am* 2000; 31: 389-398.
63. Shors EC. Coralline bone graft substitutes. *Orthop Clin North Am*; 30:599-613, 1999.
64. Dalkız M, Özcan A, Yapar M. Effects of Different Biomaterials on Bone Defects, *Implant Dentistry* 2000; 9:226–235.
65. Macneil SR, Cobb CM, Rapley JW, Glaros AG. In vivo comparison of synthetic osseous graft materials: A preliminary study. *J Clin Periodontol* 1999;26:239-245.
66. Hing KA, Best SM, Taner KE, Bonfield W. Mediation of bone ingrowth in porous hydroxyapatite bone graft substitutes *J Biomed Mater Res* 2004; 68a:187-200.
67. Thalgott JS, Klezl Z, Timlin M, Giuffre J. Anterior Lumbar Interbody Fusion with Processed Sea Coral (Coralline Hydroxyapatite) as Part of a Circumferential Fusion Spine: 2002; Volume 27 - Issue 24 - pp E518-E525 Clinical Case Series.
68. Thalgott JS, Giuffre JM, Klezl Z. Anterior lumbar interbody fusion with titanium mesh cages, coralline hydroxyapatite, and demineralized bone matrix as part of a circumferential fusion. *The Spine Jour.* 2002; Volume 2, Issue 1, Pages 63-69.
69. Gorustovich AA, Steimetz T, Nielsen FH. A histomorphometric study of alveolar bone modelling and remodelling in mice fed a boron-deficient diet *bio archives of oral biology* 2008; 677 – 682.
70. Nielsen FH, Stoecker BJ, Penland JG. Boron as a dietary factor for bone microarchitecture and central nervous system function. *Advances in plant and animal boron nutrition*, 2007; part 2 277-290.
71. Mineral tolerance of domestic animals. *National Academy of Sciences*, 1980; 71-84.
72. Ku W.W., Chapin R.E., Moseman R.F. Tissue disposition of boron in male Fischer rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1991; 111:145-151.
73. Nielsen F.H., Hunt C.D., Mullen, C.M. Effect of dietary boron on minerals, estrogen, and testosterone metabolism in post – menopausal women. *Faseb J.*, 1987; 1:394-397.

74. Hunt C.D., Herbel S.L., Nielsen F.H. Metabolic responses of postmenopausal women to supplemental dietary boron and aluminum during usual and low magnesium intake: boron, calcium and magnesium absorption and retention and blood mineral concentrations. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997;65:803-81.
75. Meacham S.L., Taper L.J., Volpe, S.L. Effect of boron supplementation on blood and urinary calcium, magnesium and phosphorus, and urinary boron in athletic and sedentary women. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995; 61:341-345.
76. Hunt, C.D. Dietary boron modified the effects of magnesium and molybdenum on mineral metabolism in the cholecalciferol-deficient chick. *Biol. Trace Elem. Res.* 1989; 22:201-220.
77. Nielsen F.H. and Shuler T.R. Studies of the interaction between boron and calcium, and its modification by magnesium and potassium, in rats: Effects on growth, blood variables and bone mineral composition. *Biol. Trace Elem. Res.* 1992; 35: 225-237.
78. Woods WG. An Introduction to Boron: History, Sources, Uses, and Chemistry *Environmental Health Perspectives* 1994;102, Supplement 7, November.
79. Posner A.S. The crystal chemistry of bone mineral *Physiol. Rev.* 1969;49: 760-792.
80. Chapin RE., Ku WW, Kenney MA, The Effects of Dietary Boron on Bone Strength in Rats fundamental and applied toxicology 1997; 35, 205-215.
81. Bock M.A., Povey M., Ortiz, M. Fecal and urinary excretion of calcium (Ca), magnesium (Mg) and manganese (Mn) in female rats fed high and low levels of calcium and boron (B). *Fasebj.* 1990; 4:A520.
82. Meacham SL, Taper LJ, Volpe SL. Effects of Boron supplementation on Bone Mineral Density and Dietary, Blood, and Urinary Calcium, Phosphorus, Magnesium, and Boron in Female Athletes *Environ Health Perspect* 1994;102(Suppl 7):79-82.
83. Armstrong T. A., Flowers W.L., Spears J. W. Long-term effects of boron supplementation on reproductive characteristics and bone mechanical properties in gilts *J Anim Sci.* 2002; 80:154-161.
84. Bolon B, Campagnuolo G, Feige U. Duration of bone protection afforded by a single injection of recombinant osteoprotegerin (OPG) in male Lewis rats with adjuvant arthritis. *Cell Mol Life Sci,* 2002; 59: 1569-76.
85. Taner D. Fonksiyonel anatomi, 2005.
86. Carranza FA, Newman MG. *Clinical Periodontology.* 8th edition ed. W.B. Saunders Company; 1996.

87. Genco RJ, Goldman HM, Cohen DM. Contemporary Periodontics. The C.V. Mosby Company; 1990.
88. Vadapalli S. Stability imparted by a posterior lumbar interbody fusion cage following surgery- A biomechanical evaluation Thesis 2004.
89. Özkara E, Arslantaş A: Transforaminal Lomber İnterbody Füzyon-TLİF Türk Nöroşirürji Dergisi, ,2009; Cilt: 19, Sayı: 3, 223-226.
90. Kaner T, et al: New Classification of Dynamic Stabilization Devices, Turkish Neurosurgery 2010;Vol: 20, No: 2, 205-215.