

Uzay Erdoğan , Melihcan Savaşçı 

T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye  
✉ uzayerdogan@gmail.com

Derleme / Review

Geliş tarihi: 18.12.2023

Kabul tarihi: 31.01.2024

# Potansiyel Yeni Biyomalzemelerin Spinal Cerrahide Kullanılabilirliği, Biyomekanik Etkinlikleri ve Kullanım Potansiyelleri

## The Usability of Potential New Biomedical Materials in Spinal Surgery, Their Biomechanical Efficacy, and Utilization Potential

### Öz

Spinal cerrahide kullanılabilir biyomalzemeler, biyomekanik dayanıklılık ve terapötik etkinlik açısından gereksinimleri karşılmalıdır. Biyouyumluluk, malzemenin istenilen işlevi yerine getirirken olumsuz reaksiyonlara neden olmadan biyolojik sistemlerle etkileşimini tanımlar. Materyalin uyumluluğu, özelliklerine, biyolojik arayüze, anatomik konuma ve kullanım süresine bağlıdır.

Spinal implantlar için ideal malzeme, yüksek mekanik dayanıklılık göstermeli ve biyolojik sistemle uyumlu olmalıdır. Metal, seramik, polimer ve karbon bazlı yapılar genellikle kullanılır. Karbon fiber kompozitler (FK) özellikle biyouyumlu özelliklere sahiptir. Yüksek mukavemet, düşük yoğunluk ve elektriksel iletkenlik gibi avantajları bulunmaktadır.

Biyomalzemeler, spinal implantlarda kullanıma uygun mekanik özellikler sergilemelidir. Yüksek sertlik, çekme mukavemeti, elastik modül ve döngüsel yüklemelere dayanıklılık uzun vadeli başarı için önemlidir.

Karbon fiber kompozitler, kemik dokusuyla uyumlu, yüksek mukavemetli ve biyolojik etkileşimde potansiyel malzemelerdir. Grafen gibi malzemeler de kemik rejenerasyonunda umut verici potansiyele sahiptir. Ayrıca, 3D baskı teknolojisi kemik greftlerinin ve rejeneratif biyomalzemelerin üretiminde önemli bir rol oynamaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Biyomekanik, Biyomalzeme, İmplantlar

### ABSTRACT

Biomedical materials used in spinal surgery must meet specific requirements in terms of biomechanical strength and therapeutic effectiveness. Biocompatibility defines the interaction of a material with biological systems without causing adverse reactions while performing the desired function. This compatibility depends on the material's properties, biological interface, anatomical location, and duration of use.

An ideal material for spinal implants should exhibit high mechanical strength and compatibility with the biological system. These materials are generally classified as metal, ceramic, polymer, and carbon-based structures. Carbon fiber composites (CF) have been found to possess particularly biocompatible characteristics. They offer advantages such as high strength, low density, and electrical conductivity.

Biomedical materials must demonstrate suitable mechanical properties for use in spinal implants. Alongside high hardness, tensile strength, and elastic modulus, a material's durability against cyclic loading is crucial for long-term success.

Carbon fiber composites are potential materials compatible with bone tissue, displaying high strength and engaging in biological interactions. Materials like graphene also hold promising potential in bone regeneration. Additionally, 3D printing technology plays a significant role in the production of bone grafts and regenerative biomaterials.

**Keywords:** Biomechanic, Biomedical, Implants

## GİRİŞ

Biyomalzemeler, bir yaşam sistemi veya bileşenleri ile etkileşime girerek terapötik veya tanı prosedürünün seyrini yönlendirmek için tasarlanmış malzemelerdir. Biyouyumluluk, bir materyalin, yerel veya sistemik olumsuz tepki, tahriş, toksisite veya alıcıdaki herhangi bir diğer advers olay riskine neden olmadan öngörülen süre boyunca istenen işlevi yerine getirme yeteneğini tanımlayan özellikler kümesidir. Biyouyumluluk derecesi, malzeme özelliklerine, biyolojik sistemle arayüze, anatomik konum ve uygulama süresine veya maruz kalma süresine bağlıdır (44).

Biyomalzemeler, tıbbi bir amaç için biyolojik sistemlerle etkileşime girecek şekilde tasarlanmış, gelişen implant teknolojisine paralel olarak oldukça fazla araştırılan, üzerinde durulan ve üretilen malzemelerdir. İmplant uygulamalarında kullanılan biyomalzemeler; metaller, seramikler, polimerler ve bu malzemelerin kompozitleri olmak üzere dört ana gruba ayrılırlar. Bu malzemelerin yapısal özellikleri kullanım alanının belirlenmesine yardımcı olur (24).

### Spinal İmplant Olarak Kullanılabilecek Biyomalzemeler

Tedavi amaçlı kullanılacak biyomalzemenin çeşitli biyomekanik kuvvetlere dayanabilmesi için mükemmel mekanik özellikler, yani elastik modül, akma mukavemeti ve nihai gerilme mukavemeti sergilemesi beklenmektedir. Bu özellikler ortopedik sabitleme cihazlarında, kemik plakalarında, vidalarda, diş implantlarında ve kardiyovasküler stentler gibi yük taşımada önemli olduğu noktalarda ihtiyacı karşılamaktadır. Vücut içerisine yerleştirilen implant malzemesi, seçilen malzemenin mekanik ve biyolojik özellikleri açısından çeşitli zorluklarla karşılaşır. Eğer implant kemik ve implant arasındaki mekanik özelliklerin yetersiz veya uyumsuz olmasından dolayı kırılırsa buna biyomekanik uyumsuzluk denir. Bu nedenle biyomalzemelerde mekanik özelliklerin araştırılması oldukça önem arz eden bir konudur (15,19).

Mekanik özellikler o biyomalzemenin kullanım alanının belirlenmesini sağlar. En önemli mekanik özelliklerden bazıları sertlik, çekme mukavemeti, elastik modül ve uzamadır. Malzemenin tekrarlanan döngüsel yüklerle veya gerilimlere tepkisi, malzemenin yorulma mukavemeti ile belirlenir ve bu özellik, döngüsel yüklemeye maruz kalan implantın uzun vadeli başarısını belirler.

Spinal implant, yapısı ve işlevlerinde bozulma olan fonksiyonel segmental üniteyi sabitleme, hareketlerini izin verilen ölçüde kısıtlama, yükü azaltma, veya mekanik destek sağlamaya yönelik işlev gören metal, seramik, polimer, karbon, poliamid yapılar olarak tanımlanabilir. Spinal implant teknolojisi hızla gelişim göstermektedir. Kullanmakta olduğumuz klasik malzemeler artık yetersiz kalmaktadır.

**Fiber Kompozitler (FK):** Çok bileşenli kimyevi lif olarak tanımlanabilir. Üstün mikroyapılı özellikler, tane boyutlarının küçük oluşu ve küçük çapta üretilmeleri, boy/çap oranı artıktıkça matris malzeme tarafından elyaflara iletilen yük miktarının artması, elastisite modülünün çok yüksek olması, yüksek mekanik dirence sahip olmaları ve yorulma direncinin yüksek olması yüksek performanslı mühendislik malzemeleri olmalarını açıklar. Biyouyumlu ve biyo inert yapıdadırlar. Sıvı ortamlarda çözünme ve yüzeylerinin kaplanmaya ihtiyaç duymaması diğer özellikleridir.

Karbon fiber kompozitler; kompakt kemik yoğunluğuna kıyasla daha hafiftir (6). Klinik olarak hayvan araştırmaları ve laboratuvarlarda deneysel olarak tanınmış biyouyumlu özelliklere sahiptir (4,10,31). Bükülebilir, küçük çaplı, yüksek mukavemetli, karmaşık alanlara kalıplanabilir. Karbon fiberlerin düşük yoğunluğu ve yüksek mekanik özellikleri nedeni ile çelikten çok daha sert ve güçlü spesifik dayanımlara ve modüllere sahip olabilir ve iyi elektriksel iletkenlerdir (6). Karbon fiberler biyolojik olarak incelenmiş ve klinik olarak çok çeşitli uygulamalarda kullanılmıştır. Elektriksel iletkenlik açısından, biyolojik moleküllerin voltametrik olarak tanınması için karbon fiberler kullanılmıştır (42). Ayrıca nöral kayıt için karbon fiber elektrot kullanılmıştır (10). Karbon nanolifleri kardiyomyositlerin uyarılması için elektriksel iletim sağlayabilir (41) ve karbon nanolifleri bağımsız olarak kardiyomyositlerin çoğalmasını iyileştirir (40). Karbon fiberlerin hem yumuşak hem de sert dokularda yara iyileşme hızını artırdığı gösterilmiştir (10).

Karbon fiberler, daha iyi stres transferi ve doku oluşumunu arttıran elektriksel özellikler için kemiğe yakın bir yoğunluğa sahip yüksek mukavemetli biyomalzemelerin geliştirilmesinde birçok potansiyel avantaja sahiptir. Titanyum alaşımına kıyasla karbon fiber takviyeli kompozit anlamlı seviyelerde osteointegrasyonu uyardığı gösterilmiştir. Polimer kaplı elektriksel olarak iletken mikro-biyolojik yapılar olarak işlev gören karbon lifleri, zararlı elektron serbest radikallerini çevredeki implant yüzeyinden çıkarmak için biyouyumlu bir yarı antioksidan özellik sağlıyor gibi görünmektedir. Ayrıca, hipoksi dönemlerinde hücresel mitokondriyal elektron taşıma zincirinden üretilen fazla elektronları çıkararak karbon lifleri, serbest radikal kemotaktik etkilerle kemik hücresi gelişimini uyarır. Karbon fiber/implant kontakları, elektrokimyasal gradyanlar yoluyla negatif yük konsantrasyonunu daha düşük hale getirerek elektron biyolojik aşırı yüklerinin dışarıya yardımcı olabilir (5,6,15,30).

**SIS (Poly styrene-b-isoprene-b-styrene);** yüksek esnekliği, mükemmel biyouyumluluğu, kimyasal direnci ve biyouyumlu etkisi nedeniyle tıpta da kullanılmaktadır. Nanopartiküller, çok işlevli nanokompozitlerin sentezlenmesi için önemli ölçüde geliştirilmiş performansla sahip nanodolgu maddeleri olarak hizmet etmek üzere benzersiz özellikler sergiler. Nanomalzemeler mükemmel fiziksel, elektriksel, mekanik, optik ve termal özelliklerinden dolayı, daha geniş uygulamalar için bir yapı taşı olarak kabul edilmektedir karbon nanoparçacıkları fulleren C60 (C60), karbon nanotüpler (CNT), grafen nanoplateletleri (GNP) ve karbon siyahı gibi parçacıklar, yüksek performanslı polimer nanokompozitlerin üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır (13,14,20,35). SIS'in kapsamlı özelliklerini daha da geliştirmek için birçok nanokompozit bazlı SIS ve karbon nanopartikülleri rapor edilmiştir (1,28).

Karbon siyahının eklenmesi SIS'nin hareketliliğini geliştirebilir ve fulleren eklenmesi, elde edilen nanokompozitlerin azalmış sürtünme, sertleşmiş mekanik özellikler ve gelişmiş korozyon önleyici davranış sergilemiştir. GNP eklemek, korozyon direncini, çekme mukavemetini ve termal kararlılığı önemli ölçüde artırabilirken, CNT iletkenliği önemli ölçüde artırabilir (12,48). en yüksek korozyon direnci fulleren-C60 ile güçlendirilmiş kaplamalarda elde edilmiştir. Hem kısa hem de uzun vadeli durumlarda en düşük güçlendirme etkisi CNT kaplamada bulunmuştur. En yüksek çekme mukavemeti C60 kompozitte elde edilmiştir. Nano dolgu maddelerinin eklen-

mesi potansiyel olarak hem elektriksel davranışlarda hem de mekanik özelliklerde en yüksek iyileşmeye yol açacaktır (48).

**Fulleren (C60):** 60 atomlu karbon yapıda, güçlü antioksidan, antibakteriyel, antivirütik, nanopartiküldür. Yüksek mekanik dirence sahiptir. Ayrıca elektron paramanyetik rezonans spektroskopisi yoluyla güçlü radikal temizleme aktiviteleri gösterilmiştir. FT-C60'ın in vitro değerlendirilmesi, ihmal edilebilir sitotoksitesite ile makrofajlarda güçlü antienflamatuar etkileri olduğu gösterilmiştir. In vivo hayvan çalışmaları ayrıca, lomber radikulopati fare modelinde tek bir doz intravenöz TC-C60 enjeksiyonundan sonra ağrıda azalma olduğu tespit edilmiştir. Son olarak, histolojik analiz, anti-enflamatuar etkilerini doku düzeyinde desteklemiştir. Klinik öncesi araştırma, bu yeni nanomalzeme FT-C60'ın lomber radikulopatiyi sistemik ve hedefli bir şekilde tedavi etmek için büyük bilimsel vaatlere sahip olduğu görülmüştür (12,24,45).

**Grafen:** süper ince bir grafit tabakasıdır. Gelişmiş batarya ve transistörler, güneş hücreleri, ekranlar, sensörler ve kompozitlerdeki potansiyel uygulamalara ek olarak, grafenin kaplama malzemesi olarak ya da çeşitli kaplama teknolojilerinin performansını arttırmak için bir katkı maddesi olarak kullanımına büyük ilgi vardır. Özellikle, grafen bazlı korozyon koruma kaplamaları geliştirmek için çeşitli yaklaşımlar geliştirilmektedir. Kaplama teknolojilerinde, grafenin süperhidrofobikliği de çok önemli faydalar sağlayabilir. Korozyon ve diğer hasarlara karşı korunma için saf grafen veya polimer / grafen kompozit kaplamaların geliştirilmesine odaklanılmıştır. Yüksek mekanik direnç (çeliğin 16 katı), yüksek elektrik ve termal iletkenlik özelliklerine yüksek kemik arayüz entegrasyonuna sahiptir. Kemik füzyona izin veren nanopolar özelliktedir. Biyo inert ve biyouyumludur (33).

Yüksek mekanik özellikler ve biyoaktif yüzeyler elde etmek amacıyla, karbon fiber (CF) takviyeli polietereketon (CFR-PEEK) kompozitler geliştirildi. Ağırlıkça %1 grafen ile kaplandı. Elde edilen ürünün sitotoksitesite göstermediği ve yüzeyde kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinin (BMSC'ler) önemli ölçüde gelişmiş yapışmasını ve çoğalması ortaya koyduğu görüldü. Bu kanıtlara dayanarak, mekanik iyileştirme ve osteointegrasyonu teşvik etme gibi ikili işlevlere sahip CFR-PEEK kompozitleri, spinal cerrahi uygulamalarında implant olarak büyük potansiyele sahiptir (17).

**Molibden-Renyum (MoRe);** alaşımları, başlangıçta nükleer endüstri ve roket yanma odaları ve jet motorları için türbin kanatları gibi havacılık bileşenleri için yüksek sıcaklık ürünleri sağlamak amacıyla ısı kalkanları, ısıtma elemanları, termokupl kılıfı ve vakum fırın bileşenleri için geliştirilmiştir. Molibden-Renyum omurga cerrahisi için son derece arzu edilen kimyasal, mekanik ve biyouyumluluk özelliklerine sahip yeni bir metal alaşımıdır (18,39). MoRe, hem fizyolojik hem de inflammatuar ortamda metal iyonu salınım profili hem molibden hem de renyum için belirlenen izin verilen günlük değerlerinin oldukça altında bulunmuştur. Klinik öneme sahip Metallozis, omurga cerrahilerini yakından ilgilendiren bir konudur. Paslanmaz çelik, kobalt krom ve titanyum alaşımları, spinal füzyon uygulanan hastalarda yüksek düzeyde metal iyon salınımına neden olur. Her ne kadar bunun klinik önemi şüpheli kalsa da, bilinen metal toksisiteyi, in vitro sonuçlar ve klinik deneyim, uzun süreli maruz kalma durumunda potansiyel olarak zararlı etkiler endişesini arttırmaktadır. Üstün bir metal iyonu salınım profili sergileyen MoRe gibi bir metal alaşımı, Metal iyon salınımı, tıbbi implantların hastayla etkileşiminde

önemli bir olay olduğundan, hem stabil fizyolojik ortamlarda hem de inflammatuar ortamlarda spinal füzyon implantları için şu anda yaygın olarak kullanılan malzemelere değerli bir alternatif temsil etmektedir (18,39).

**Biyoaktif camlar:** osteogenezi ve anjiyogenez indüklediği gösterilmiştir ve bunlar klinik olarak kranioplasti implantlarında cam elyaf takviyeli kompozitin biyoaktif bir bileşeni olarak kullanılmıştır. İmplantta cam elyaf takviyeli kompozitin rolü, statik ve dinamik yüklemelere karşı anatomik şekil ve mekanik dayanıklılık sağlamaktır. Biyoaktif camlar ayrıca kemik iyileşmesinin ve in vivo büyümenin hızlanmasına olanak tanıyan osteostimülatif özelliklere de sahiptir (2). Kanla etkileşim, biyoaktif cam granüllerini uyarak osteogenezi ve vaskülarizasyona yol açan bir dizi yüzey reaksiyonunu tetikler. Cam fiberle güçlendirilmiş kompozitler kortikal kemikle aynı radyoopasite aralığına sahiptir. MRI uyumluluğu da kafesler için istenen özellikler arasındadır. Fiber Glass kafesin ağ benzeri üst ve alt yüzeyi nedeniyle kemik temas alanı geniş, yüzey basıncı küçük ve kafesin çökme riski azdır. Daha hızlı kemik kaynaması ve daha düşük çökme oranı gibi son teknoloji kafeslere kıyasla bazı ilerlemelere sahip olabilir (17). Çalışmalar biyoaktif camların, omurga füzyonu için otogreft ile birleştirildiğinde mükemmel sonuçlar verdiğini ileri sürmektedir. Bununla birlikte, biyoaktif camların tek başına kemik grefti ikamesi olarak etkinliğine ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır (3,9,34).

**3D baskı teknolojisi;** cerrahi planlamaya kılavuzluk ve kişiselleştirilmiş implant basımına ek olarak, bu teknoloji aynı zamanda osteogeneze iletken olan spesifik mikro ölçekli özelliklere sahip kompozit malzemeler üretmek için de kullanılabilir. Bu teknikler, hem in vitro hem de in vivo olarak anjiyogenez ve osteogeneze yardımcı olan osteokondüktif özelliklere sahip polimer bileşikler üretmek için kullanılmıştır (11,27). 3D baskılı Hidroksi Apatit ve demineralize kemik matrisin (DBM) kompozit iskelesini geliştirerek, hem in vitro hem de in vivo mükemmel osteojenik özellikler ortaya konulabilir (8). 3D baskı teknolojisi, malzemenin osteojenik potansiyelini en üst düzeye çıkarmak için malzeme gözenekliliğinin, mikro mimarisinin ve bileşiminin optimizasyonuna olanak sağlar (29). 3D baskı teknolojileri daha sağlam, yaygın ve uygun maliyetli hâle geldikçe, ameliyathanede kullanılabilen 3D baskılı sentetikler, omurga füzyonu da dahil olmak üzere çeşitli kemik grefti uygulamaları için bir gerçeklik hâline gelebilir.

### Rejeneratif Biyomalzemeler

İntervertebral disk (IVD) dejenerasyonu, bel ağrısının yaygın bir nedeni olup, aşılması gereken önemli bir konudur. Şu anda, dejenere IVD'lerin rejenerasyonu için klinik tedavi yoktur. Bununla birlikte, rejeneratif tıp ve doku mühendisliğindeki son gelişmeler, hücre bazlı ve/veya biyomalzeme bazlı IVD rejenerasyon tedavilerinin ümit verici potansiyelini göstermektedir. Bu tedaviler, IVD'si ara dejeneratif aşamada olan hastalar için, canlı hücrelerin sayısının azaldığı ve diskin yapısal bütünlüğünün çökmeye başladığı bir noktada etkinlik gösterebilir. IVD rejenerasyon terapisi için kullanılan biyomateriyaller, genellikle kök hücre bazlı tedaviler ve matris tabanlı tıp olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır. Kök hücre tabanlı tedaviler, progenitör hücrelerin genişletilmesi ve nakli ile disk rejenerasyonunu hedeflerken, matris tabanlı tıp yumuşak biyomalzemelerin dokuların mühendislikle yenilenmesine odaklanır (36,49).

Biyomateryal iskelelerin kullanımı, rejeneratif hücre kaynaklarının implantasyonu veya her ikisinin bir kombinasyonu gibi doku mühendisliği stratejileri, bir dizi altta yatan biyolojik nedeni hedefleme yeteneğine sahip olabilecekleri için çekicidir. Mekanik açıdan, yumuşak biyomateryaller, disk yüklerine dayanabilmeli ve IVD'nin biyomekanik fonksiyonunu ve omurga stabilitesini iyileştirebilmelidir. Çalışmalar, yumuşak biyomateryallerin, NP rejenerasyonu için sentetik ve doğal kaynaklı birçok materyal içerdiğini göstermektedir. Sentetik materyaller arasında Polilaktik Asit (PLA), Polietilen Glikol (PEG), Polikarbonat Üretan (PU) ve Poliepsilon Kaprolakton (PCL) gibi polimerler bulunur (21,22,51).

**Polilaktik asit (PLA):** PLA, disk rejenerasyonunda genellikle iskelet olarak veya implant formunda kullanılır. Bu malzeme, biyo bozunur özellikleri sayesinde implant olarak yerine yerleştirildikten sonra zamanla vücut tarafından parçalanabilir. Bu, disk rejenerasyonunu destekleyebilir ve hasarlı dokunun onarımına yardımcı olabilir.

**Polietilen glikol (PEG):** PEG, disk rejenerasyonunda hidrojel formunda kullanılabilir. Su tutma kapasiteleri sayesinde disk içerisinde hacim oluşturabilir ve disk yapılarının nem dengesini yeniden sağlayabilir.

**Polikarbon Üretan (PU) ve Poli Kaprolakton (PCL):** Disk rejenerasyonunda kullanılan dayanıklı bir malzemedir. Bu malzemeler, implant olarak disk bölgesine yerleştirilerek, hasarlı dokunun desteklenmesine ve onarımına yardımcı olabilir (20,46,47).

Doğal materyaller arasında ise alginate, agaroz, fibrin, hyaluronik asit, kollajen, kitosan ve karboksimetil selüloz gibi hidrojel yer almaktadır. Hidrojeller ve diğer doğal biyomalzemeler, NP rejenerasyonu için umut verici olabilir. Bunlar, hücre hayatta kalımını destekler, rezidüel NP disk hücrelerinin ve kök hücrelerin diferansiyasyonunu indükler ve ekstrasellüler matris üretimini teşvik edebilir. Bu hidrojeller dokulara uyma ve disk kusurlarının yerinde onarımına izin verme yeteneğine sahiptir. Hidrojellerin dokulara yapışma mekanizması, mekanik birbirine kilitleme, elektrostatik etkileşimler ve kimyasal etkileşimler yoluyla açıklanabilir (7,26,37,50).

Fibrin, kollajen hidrojel, aljinat, kitosan ve selüloz, IVD dejenerasyon özelliklerini iyileştirdiği ve ex vivo biyomekanik çalışmalarda biyomekanik yüklemekten sonra hidrojelleri tuttuğu gösterilmiştir. IVD doku onarımı üzerinde fibrin, kollajen bazlı hidrojeller, hyaluronik asit ve upal gibi hidrojellerle tedavi, disk yapısını koruduğu, NP dokusunu tuttuğu ve disk yaralanma kontrol gruplarındakine kıyasla daha az dejenerasyona neden olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, NP büyütme ve AF onarım için, hyaluronik asit jelinin kollajen jel veya fibrin jel ile foto çapraz bağlantı kombinasyonunun disektomi sonrası in vivo disk dejenerasyonunu önlediği bildirilmiştir (23,32,38,43).

Birçok in vivo çalışma, çeşitli yumuşak biyomalzemelerin, hasarlı veya dejeneratif IVD'lerde kalan disk hücrelerinin hayatta kalımını ve aktivasyonunu destekleyerek ve ekstrasellüler matris üretimini teşvik ederek disk dokusunu yeniden oluşturma potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir. Biyomalzemelerin, hasarlı disklerde çeşitli sitokinlerin ekspresyonunu etkileyerek disk onarımını indüklediği rapor edilmiştir. Disk rejenerasyonu için bu biyomalzemelerin kullanımı, klinik denemelerde de incelenmektedir (36).

Disektomi sonrası çıkarılan NP dokusunun yerine bugüne kadar uygun biyomalzeme geliştirilememiştir. Biyomateryal bazlı tedavi, in vivo stabilite, biyolojik olarak parçalanabilirlik ve immünojen olmamanın yanı sıra, biyoyoumluluk ve biyomekanik işlevlerde daha fazla iyileştirmeye ihtiyaç duymaktadır. İnsan deneylerinin sayısı hâlâ sınırlıdır ve daha fazla araştırma ve klinik çalışma gerekmektedir. Rejeneratif tıp ve doku mühendisliğindeki son teknolojik yeniliklerle, IVD rejenerasyon tedavisinin mevcut biyolojik, biyomekanik ve klinik sınırlamaların üstesinden gelmesi ve dejeneratif disk hastalığından muzdarip hastaların günlük aktivitelerinde ve yaşam kalitesinde önemli iyileşmeler sağlaması beklenmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Afzal A, Kausar A, Siddiq M: A Review highlight in gphysical prospects of styrenic polymer and styrenic block copolymer reinforced with carbon nanotube. Polym-Plast. Technol 56:573-593, 2016
2. Al-Harbi N, Mohammed H, Al-Hadeethi Y, Bakry AS, Umar A, Hussein MA, Abbassy MA, Vaidya KG, Berakdar GA, Mkawi EM, Nune M: Silica-based bioactive glasses and their applications in hard tissue regeneration: A review. Pharmaceuticals 14(2):75, 2021
3. Ameri E, Behtash H, Mobini B, Omid-Kashani F, Nojomi M: Bioactive glass versus autogenous iliac. Acta Medica Iranica 47(1):41-45, 2009
4. Antoniac I: Biologically Responsive Biomaterials for Tissue Engineering. NewYork: Springer, 2013:173-199
5. Bagheri ZS, Avval PT, Bougherara H, Aziz MSR, Schemitsch EH, Zdero R: Biomechanical analysis of a new carbon fiber/flax/epoxy bone fracture plate shows less stress shielding compared to a standard clinical metal plate. Transactions of the ASME. J Biomed Eng 136(9):091002, 2014
6. Balasubramanian M: Composite Materials and Processing. USA: CRC Press Taylor & Francis Group; Boca Raton, FL, 2014:31-82
7. DiStefano TJ, Shmukler JO, Danias G, Iatridis IJ: The functional role of interface tissue engineering in annulus fibrosus-repair: Bridging mechanisms of hydrogel integration with regenerative outcomes. ACS Biomater Sci Eng 6:6556-6586, 2020
8. Driscoll JA, Lubbe R, Jakus AE, Chang K, Haleem M, Yun C, Singh G, Schneider AD, Katchko KM, Soriano C, Newton M, Maerz T, Li X, Baker K, Hsu WK, Shah RN, Stock SR, Hsu EL: D-printed ceramic-demineralized bone matrix hyperelastic bone composite scaffolds for spinal fusion. Tissue Eng Part A 26(3-4):157-166, 2020
9. Frantzén J, Rantakokko J, Aro HT, Heinänen J, Kajander S, Gullichsen E, Kotilainen E, Lindfors NC: Instrumented spondylodesis in degenerative spondylolisthesis with bioactive glass and autologous bone: A prospective 11-year follow-up. J Spinal Disord Tech 24(7):455-461, 2011
10. Guitchounts G, Markowitz JE, Liberti WA, Gardner TJA: Carbon-fiber electrode array for long-term neural recording. J Neural Eng 10:046016, 2013
11. Hallman M, Driscoll JA, Lubbe R, Jeong S, Chang K, Haleem M, Jakus A, Pahapill R, Yun C, Shah R, Hsu WK, Stock SR, Hsu EL: Influence of geometry and architecture on the in vivo success of 3D-printed scaffolds for spinal fusion. Tissue Eng Part A 27:26-36, 2021

12. Han X, Zhou Z, Gao J, Zhao Y, Chen T: Effect of carbon nanoparticles morphology on the properties of poly(styrene-b-isoprene-b-styrene) elastomer composites. *Polymers* 15(22):4415, 2023
13. Han XB, Gao J, Chen ZY, Tang XQ, Zhao Y, Chen T: Correlation between microstructure and properties of graphene oxide/waterborne polyurethane composites investigated by positron annihilation spectroscopy. *RSC Adv* 10:32436-32442, 2020
14. Han XB, Gao J, Chen T, Qian L, Xiong H, Chen Z: Application progress of PALS in the correlation of structure and properties for graphene/polymer nanocomposites. *Nanomaterials* 12:4161, 2022
15. Holzapfel BM, Reichert JC, Schantz JT, Gbureck U, Rackwitz L, Nöth U, Jakob F, Rudert M, Groll J, Hutmacher DW: How smart do biomaterials need to be? A translational science and clinical point of view. *Adv Drug Deliv Rev* 65(4):581-603, 2013
16. Huang ZM, Fujihara K: Stiffness and strength design of composite bone plates. *Compos Sci Technol* 65:73-85, 2005
17. Luoma J, Saarenpää I, Rinne J, Frantzen J, Moritz N, Vallittu PK: Quasi-static loading of glass fiber-reinforced composite cervical fusion cage. *J Mech Behav Biomed Mater* Volume 136:105481, 2022
18. Mok JM, Poelstra K, Ammar K, McGirt M, Cormier J, Hart R, Bauman J, Cowart P, Sheth I, Singh P, Yadav J: Characterization of ion release from a novel biomaterial, Molybdenum-Rhenium, in physiologic environments. *Spine J* 23:900-911, 2023
19. Kaur M, Singh K: Review on titanium and titanium based alloys as biomaterials for orthopaedic applications. *Mater Sci Eng C* 102:844-862, 2019
20. Li YC, Huang XR, Zeng LJ, Li RF, Tian H, Fu X, Wang Y, Zhong WH: A review of the electrical and mechanical properties of carbon nanofiller-reinforced polymer composites. *J Mater Sci* 54:1036-1076, 2019
21. Liang CZ, Li H, Tao YQ, Peng LH, Gao JQ, Wu JJ, Li FC, Hua JM, Chen QX: Dual release of dexamethasone and TGF-beta3 from polymeric microspheres for stem cell matrix accumulation in a rat disc degeneration model. *Acta Biomater* 9:9423-9433, 2013
22. Lin CC, Anseth KS: PEG hydrogels for the controlled release of biomolecules in regenerative medicine. *Pharm Res* 26:631-643, 2009
23. Lin HA, Varma DM, Hom WW, Cruz MA, Nasser PR, Phelps RG, Iatridis JC, Nicoll SB: Injectable cellulose-based hydrogels as nucleus pulposus replacements: Assessment of in vitro structural stability, ex vivo herniation risk, and in vivo biocompatibility. *J Mech Behav Biomed Mater* 96:204-213, 2019
24. Liu Q, Jin L, Shen FH, Balian G, Li XJ: Fullerol nanoparticles suppress inflammatory response and adipogenesis of vertebral bone marrow stromal cells—a potential novel treatment for intervertebral disc degeneration. *Spine J* 13(11):1571-1580, 2013
25. Liu X, Holzwarth JM, Ma PX: Functionalized synthetic biodegradable polymer scaffolds for tissue engineering. *Macromol Biosci* 12:911-919, 2012
26. Long RG, Ferguson SJ, Benneker LM, Sakai D, Li Z, Pandit A, Grijpma DW, Eglin D, Zeiter S, Schmid T, Eberli U, Nehr-bass D, Di Pauli von Treuheim T, Alini M, Iatridis JC, Grad S: Morphological and biomechanical effects of annulus fibrosus injury and repair in an ovine cervical model. *JOR Spine* 3:e1074, 2020
27. Ma L, Wang X, Zhao N, Zhu Y, Qiu Z, Li Q, Zhou Y, Lin Z, Li X, Zeng X, Xia H, Zhong S, Zhang Y, Wang Y, Mao C: Integrating 3D printing and biomimetic mineralization for personalized enhanced osteogenesis, angiogenesis, and osteointegration. *ACS Appl Mater Interfaces* 10:42146-42154, 2018
28. Papageorgiou DG, Kinloch IA, Young RJ: Graphene/elastomer nanocomposites. *Carbon* 95:460-484, 2015
29. Plantz MA, Gerlach EB, Hsu WK: Synthetic bone graft materials in spine fusion: Current evidence and future trends. *Int J Spine Surg* 15(Suppl 1):104-112, 2021
30. Petersen R: Carbon fiber biocompatibility for implants. *Fibers (Basel)* 4(1):1, 2016
31. Petersen RC: Bisphenyl-polymer/carbon-fiber-reinforced composite compared to titanium alloy bone implant. *Int J Polym Sci* 2011:168924, 2011
32. Pirvu T, Blanquer SB, Benneker LM, Grijpma DW, Richards RG, Alini M, Eglin D, Grad S, Li Z: A combined biomaterial and cellular approach for annulus fibrosus rupture repair. *Biomaterials* 42:11-19, 2015
33. Qin W, Xing T, Tang B, Chen W: Mechanical properties and osteogenesis of CFR-PEEK composite with interface strengthening by graphene oxide for implant application. *J Mech Behav Biomed Mater* 148:106222, 2023
34. Rantakokko J, Frantzen JP, Heinänen J, Kajander S, Kotilainen E, Gullichsen E, Lindfors NC: Posterolateral spondylosis using bioactive glass S53P4 and autogenous bone in instrumented unstable lumbar spine burst fractures. A prospective 10-year follow-up study. *Scand J Surg* 101(1):66-71, 2012
35. Sang YN, Miao PP, Chen T, Zhao Y, Chen L, Tian Y, Han X, Gao J: Fabrication and evaluation of graphene oxide/hydroxypropyl cellulose/chitosan hybrid aerogel for 5-fluorouracil release. *Gels* 8:649, 2022
36. Schutgens EM, Tryfonidou MA, Smit TH, Oner FC, Krouwels A, Ito K, Creemers LB: Biomaterials for intervertebral disc regeneration: Past performance and possible future strategies. *Eur Cell Mater* 30:210-231, 2015
37. Slaughter BV, Khurshid SS, Fisher OZ, Khademhosseini A, Peppas NA: Hydrogels in regenerative medicine. *Adv Mater* 21:3307-3329, 2009
38. Sloan SR, Wipplinger C, Kirnaz S, Navarro-Ramirez R, Schmidt F, McCloskey D, Pannellini T, Schiavinato A, Härtl R, Bonassar LJ: Combined nucleus pulposus augmentation and annulus fibrosus repair prevents acute intervertebral disc degeneration after discectomy. *Sci Transl Med* 12(534):eaay2380, 2020
39. Standard specification for wrought Molybdenum-47. 5Rhenium alloy for surgical implants. ASTM International, West Conshohocken, ASTM Standard F3273-17. PA, 2017
40. Stout DA, Basu B, Webster TJ: Poly(lactic-co-glycolic acid): Carbon nanofiber composites for myocardial tissue engineering applications. *Acta Biomater* 7:3101-3112, 2011
41. Stout DA, Raimondo E, Webster TJ: Improved cardiomyocyte functions of carbon nanofiber cardiac patches. *Mater Res Soc Symp Proc* 1414: 763, 2012

42. Sugawara K, Yugami A, Kojima A: Voltammetric detection of biological molecules using chopped carbon fiber. *Jpn Soc Anal Chem* 26:1059-1063, 2010
43. Tsujimoto T, Sudo H, Todoh Yamada K, Iwasaki K, Ohnishi T, Hirohama N, Nonoyama T, Ukeba D, Ura K, Ito YM, Iwasaki N: An acellular bioresorbable ultra-purified alginate gel promotes intervertebral disc repair: A preclinical proof-of-concept study. *eBioMedicine* 37:521-534, 2018
44. Williams DF: On the nature of biomaterials. *Biomaterials* 30:5897-5909, 2009
45. Xiao L, Huang R, Zhang Y, Li T, Dai J, Nannapuneni N, Chastanet TR, Chen M, Shen FH, Jin L, Dorn HC, Li X: A new formyl peptide receptor-1 antagonist conjugated fullerene nanoparticle for targeted treatment of degenerative disc diseases. *ACS Appl Mater Interfaces* 11:38405-38416, 2019
46. Xin L, Xu W, Yu L, Fan S, Wang W, Yu F, Wang Z: Effects of annulus defects an dimplantation of poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA)/fibringel scaff old son nervesin growth in a rabbit model of annular injury disc degeneration. *J Orthop Surg Res* 12:73, 2017
47. Xin L, Zhang C, Zhong F, Fan S, Wang W, Wang Z: Minimal invasive annulotomy for induction of disc degeneration and implantation of poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) plugs for annular repair in a rabbit model. *Eur J Med Res* 21:7, 2016
48. Wang X, Tang F, Cao Q, Qi X, Pearson M, Li M, Pan H, Zhang Z, Lin Z: Comparative study of three carbon additives: Carbon nanotubes, graphene, and fullerene-C60, for synthesizing enhanced polymer nanocomposites. *Nanomaterials (Basel)* 10(5):838, 2020
49. Yamada K, Iwasaki N, Sudo H: Biomaterials and cell-based regenerative therapies for intervertebral disc degeneration with a focus on biological and biomechanical functional repair: Targeting treatments for disc herniation. *Cells* 11:602, 2022
50. Zhou Z, Zeiter S, Schmid T, Sakai D, Iatridis JC, Zhou G, Richards RG, Alini M, Grad S, Li Z: Effect of the CCL5-releasing fibrin gel for intervertebral disc regeneration. *Cartilage* 11:169-180, 2020
51. Zhu J: Bioactive modification of poly (ethylene glycol) hydrogels for tissue engineering. *Biomaterials* 31:4639-4656, 2010