

# Omurga Cerrahisinde Greft Kullanımına Genel Bakış

Zafer Orkun TOKTAŞ<sup>1</sup>, Deniz KONYA<sup>2</sup>, Serdar ÖZGEN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Tatvan Devlet Hastanesi, Beyin Cerrahisi Bölümü, Bitlis

<sup>2</sup> Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>3</sup> Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul

✓ **Amaç:** Bu çalışmanın amacı, omurga cerrahisinde sıklıkla kullanılan greft maddeleri hakkında bilgi vermek, greft seçiminde dikkat edilmesi gereken noktaları okuyucuya iletmektir.

**Yöntem:** Çalışma bir literatür incelemesidir. Omurga cerrahisinde greft kullanımı ve elde edilen sonuçlar hakkında geniş bir literatür taraması yapılmıştır. Bilimsel kanıt düzeyi I ve II olan çalışmalar (randomize-kontrollü çalışmalar veya bu tip çalışmaların sistematik meta-analizleri, prospektif, kontrollü kohort çalışmaları) değerlendirmeye alınmıştır.

**Bulgular:** Omurga cerrahisinde kullanılan greftler; otogreft, allogreft ve sentetik maddeler olarak 3 grupta incelenebilir. Özellikle sentetik greft materyalleri son yıllarda hızla gelişmektedir. Çeşitliliği giderek artan allogreftler ve sentetik greftler karşısında, otogreftlerin halen en başarılı füzyon oranını sağlamakta olduğu görülmüştür. Kemik oluşturu protein gibi bazı sentetik maddelerin, lokal ödem ve doku reaksiyonları oluşturdukları görülmüştür. Birçok araştırmacı, sentetik maddeler veya allogreftlerin tek başlarına yeterli füzyon sağlayamadığını vurgulamıştır. Füzyon başarısına etki eden faktörler belirtilmiştir.

**Sonuç:** Bilimsel kanıt düzeyi açısından bakıldığında, araştırmamız otolog grefte üstünlüğü kanıtlanmış bir materyal olmadığını göstermiştir. Allogreftler veya sentetik greftlerin çoğaltıcı olarak kullanılması uygun olacaktır. Otogreft mümkün olan her durumda kullanılmalıdır. Ek olarak osteoindüktif büyüme faktörleri kullanılmalıdır. Kemik oluşturu protein ve benzeri proteinlerin doku ödemi etkisi olduğundan anterior servikal cerrahide kullanımı kısıtlanmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Omurga cerrahisi, greft

*J Nervous Sys Surgery 2009; 2(3):131-137*

## A General Perspective on Use Of Grafts In Spine Surgery

✓ **Objective:** This study aims to provide information about graft materials frequently used in spine surgery and to underline the points of knowledge essential in choosing the right grafts.

**Methods:** This review study was based on a literature search for studies featuring the use of graft materials in spine surgery. Studies with scientific evidence level I or II were interpreted (randomized-controlled trials or systematical meta-analyses of those, cohort studies with control groups)

**Results:** The graft materials used in spine surgery can be divided into three groups: autografts, allografts and synthetic materials. Recent years have shown considerable development especially in the field of synthetic grafts. Despite the diversity of newly emerging graft forms, autografts still seem uppermost in fusion success. Some synthetic materials such as bone morphogenic protein are associated with local edema and tissue reactions. Many studies have concluded that allografts or synthetic materials alone cannot provide sufficient fusion. Factors contributing to fusion success were underlined.

**Conclusion:** Our study has shown that no other graft material is superior to autografts in means of scientific evidence. Allografts and synthetic materials are recommended as an augmentation of fusion. Autografts must be used whenever possible. Osteoinductive growth factors might be added to autografts to improve fusion. The use of bone morphogenic protein and its kindreds should be limited in anterior cervical fusion due to local reactions.

**Key words:** Spine surgery, graft

*J Nervous Sys Surgery 2009; 2(3):131-137*

**B**u derleme makalede, spinal cerrahide kullanılan greft tiplerinin daha iyi tanıtılması ve greft kullanımına bağlı olası sorunlar hakkında okuyucunun bilgilendirilmesi amaçlanmıştır.

Spinal cerrahide füzyon, sıklıkla gereksinim duyulan bir araçtır. Vertebra kırıkları, instabilite, spinal onkoloji ve bazı herniasyon olgularında, füzyon için kullanılan greftler sıklıkla enstrüman sistemine eşlik eder. Günümüzde birçok ticari formda ve değişik moleküler yapıda greft materyali bulmak olasıdır. Sürekli ilerleyen teknikler ve gelişen teknoloji, füzyon yöntemlerini de çeşitlendirmektedir<sup>(6,16,21)</sup>. Greft kullanımıyla elde edilen birikime paralel olarak greft ile ilgili morbidite ve komplikasyonlar da daha iyi anlaşılmaktadır.

Greft kullanımındaki esas amaç füzyonu sağlamak olduğuna göre; füzyonun gerçekleşmesi (psödoartroz), istenmeyen bir sonuçtur. Psödo-artroz oluşumunda etkin faktörler çeşitlidir<sup>(15)</sup>. Bunlar arasında hastaya ait faktörler (sigara, diyabet, osteoporoz vb.) kadar cerrahi kurgu hatası veya uygun greftin seçilmemesi de rol oynayabilir. Psödoartroz oranı literatürde % 10-20 arasında bildirilmektedir<sup>(32)</sup>. Psödoartrozu önlemek için füzyon materyallerinin etkin ve doğru kullanımı gereklidir.

Cerrahi yönetime uygun grefti kullanmak için materyallerin iyi tanınması gereklidir. Greft, moleküler ve makroskopik yapısına göre değişik şekillerde kullanılabilir. Örneğin, bazı greft tipleri, solid yapıda ve istenen şekil ve boyutta bulunabildiğinden, vertebra gövdeleri arasına yerleştirilerek enstrüman sisteminin bir parçası olarak da görev yaparlar. İdeal bir greftten beklenen özellikler: yeni kemik oluşumu sırasında hücresel gelişime zemin hazırlaması (osteojenik), osteoblast oluşumunu hızlandıran faktörlere sahip olması (osteoinduktif), kemik yapıyla temas halinde olması ve yapısal destek oluşturması (osteokondüktif) olarak sayılabilir.

Materyalin kolay elde edilmesi ve/veya cerrahide kullanım kolaylığı da tercih nedeni olabilir.

## YÖNTEM

Bu çalışmada, Pubmed ve Medline veritabanları taranmış ve buradan elde edilen bilgiler sunulmuştur. Uygun tıbbi konu başlıkları (MeSH) kullanılarak arama yapılmıştır. Tüm makaleler bilimsel kanıt düzeyi açısından incelenmiş (Tablo 1) ve kanıt düzeyi 1 ve 2 olan yayınlara yer verilmiştir. Randomize-kontrollü çalışmalar veya bu tip çalışmaların sistematik meta-analizleri, prospektif, kontrollü kohort çalışmaları değerlendirilmiştir.

**Tablo 1. Literatür taraması sonucu elde edilen makalelerin bilimsel kanıt düzeyine göre sınıflandırılmasında kullanılan kriterler<sup>(19,42)</sup>.**

### Bilimsel kanıt Makalenin özellikleri düzeyi (BKD)

I	Randomize-kontrollü çalışmalar veya bu tip çalışmaların sistematik meta-analizleri
II	Prospektif, kontrollü kohort çalışmaları
III	Olgu-kontrol ve retrospektif kohort çalışmaları
IV	Olgu serileri
V	Tecrübeli uzman görüşleri

## Omurga Cerrahisinde Kullanılan Greft Tipleri

Kemik füzyon için kullanılan greft materyalleri temel olarak 3 gruba ayrılır:

1. Otagreft (iliak krest, lokal drilleme ile elde edilen kemik tozları, laminektomi materyalleri)
2. Allogreft (kadavra kaynaklı fibula, femur, cips vb.)
3. Sentetik maddeler (demineralize kemik matriksi, polietereterketon PEEK, kemik oluşturucu protein BMP, titanyum vb. metalik kafesler, seramik bileşenleri)

Bu materyallerden günümüzde en sık kullanılan bazılarının özellikleri aşağıda belirtilmektedir.

## Kemik Oluşturucu Protein (BMP)

Bu moleküllerin kemik oluşumunu hızlandırdığı, ilk olarak 1965 yılında Marshal Urist tarafından gösterilmiştir<sup>(38)</sup>. Bu maddenin kemik oluşumunu aktive eden özelliği, kemik füzyon amaçlı olarak kullanımını yaygınlaştırmıştır. BMP'ler osteojenik progenitör hücrelerin yüzeyinde bulunan reseptörlere bağlanarak intraselüler sinyallere yol açar ve endokondral kemikleşmeyi tetikler. BMP'nin uygulandığı doku bölgesinden difüzyonla dağılmasını önlemek için bir matriks yapı içinde eriyik olarak bulunması gereklidir. BMP'lerin doğal yoldan elde edilmesi oldukça karmaşık bir işlemdir. Bu nedenle maliyeti de yüksektir<sup>(37)</sup>. Son yıllarda BMP eldesi, moleküler teknikler kullanılarak rekombinant BMP oluşturma yönünde ilerlemektedir.

Amerikan Gıda ve İlaç Birliği (FDA) tarafından onaylandıktan sonra bu madde hakkında ilk yayınlardan itibaren olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Hızla popülerite kazanan bu materyaller hakkında zamanla geniş literatür birikimi oluşmuştur<sup>(8,9)</sup>. Prospektif randomize kontrollü bir çalışmada (bilimsel kanıt düzeyi 1) tek seviye posterior lomber fiksasyonda kullanılan BMP-hidroksiapatit karışımının, otolog iliak kreste oranla daha yüksek oranda füzyon sağladığı gösterilmiştir<sup>(13)</sup>. Slosar ve ark. bilimsel kanıt düzeyi 2 olan çalışmada anterior lomber füzyon cerrahisinde, rekombinant BMP ile füzyonun çok başarılı olduğunu rapor etmiştir<sup>(36)</sup>. Bu materyalin bir diğer özelliği, füzyona giden süreçte etraf kemik dokuda geçici rezorpsiyon ve hasar oluşturmamasıdır. Bu olayın nedeninin BMP'nin kemik yapım-yıkım sürecini değiştirmesi olduğu öne sürülmektedir<sup>(27)</sup>.

Son yıllarda BMP'nin rekombinant yolla elde edilen iki tipi: rhBMP-2 ve rhBMP-7 giderek yaygınlaşmaktadır<sup>(3)</sup>. Bu maddelerin etki mekanizması ve oluşturdukları lokal reaksiyonlar BMP ile çok benzerdir. Cerrahide kullanılacak

ideal dozları henüz tam olarak belirleyen yayın bulunmamaktadır.

## Otolog Greft

Kemik otogreftleri, aranan özellikler olan osteojenik, osteoindüktif ve osteojenik olmaları açısından tüm greft tipleri arasında altın standarttır. Doku reaksiyonları oluşturmazlar ve bu nedenle füzyon başarısı yüksektir.

İliak krestten veya laminektomi ile alınan otolog kemik grefti, hastanın kendi dokusu olması ve diğer greft tiplerinin üretiminde gereken karmaşık çalışmaları ve maliyeti gerektirmemesi nedeniyle nedeniyle ilk bakışta çok albenili görünmektedir. Fakat bu materyalin iyi bilinen bazı dezavantajları vardır. Örneğin, greftin alındığı bölgede oluşabilecek infeksiyon ve özellikle ağrı, kullanımı kısıtlamaktadır<sup>(35,40)</sup>. Ayrıca iliak krest, sınırlı bir greft kaynağıdır ve daha çok greft alınması, morbiditeyi arttırmaktadır.

## Kemik Allogreftleri

Allogreftler, kadavradan elde edilen ve sonrasında sterilizasyon ve deimmünizasyona tâbi tutulan greftlerdir. Allogreftler temel olarak osteoindüktiftir. Kemik oluşumunu sağlayacak hücreler içermezler çünkü allogreft hazırlama işlemleri sırasında tüm canlı hücreler yok olmaktadır. Birçok asepsi önlemine rağmen, allogreftlerin hepatit veya HIV gibi virüsleri aktarma riski söz konusudur.

Allogreft kullanımıyla elde edilen füzyon oranları hakkında kanıt düzeyi 2 ve üstü olan makale sınırlıdır. Jorgenson ve ark. prospektif bir çalışmayla, posterior lomber füzyon cerrahisinde, allogreftin otogreftte göre daha az füzyon sağladığını ortaya koymuş ve bu nedenle allogreftin posterior lomber füzyonda tek başına kullanılmamasını önermiştir<sup>(22)</sup>. Bu görüşü destekleyen başka çalışmalar da mevcuttur<sup>(1)</sup>. Anterior torakolomber fiksasyon gibi biyodinamik olarak

daha güçlü yapılarda % 98'e varan oranda füzyon bildirilmiştir<sup>(30)</sup>. Skolyoz cerrahisi gibi fazla miktarda greft gerektiren durumlarda allogreft kullanımını öneren yazılar vardır fakat bu yayınların hiçbirinin bilimsel kanıt düzeyi 3'ü geçmemektedir. Anterior girişimlerde, kortikal allogreftlerin yapısal destek olarak disk uzaklığına veya korpektomi yerine konması da önemli bir avantajdır. Anterior servikal girişimler buna iyi bir örnektir. Anterior servikal girişimlerde otogreft ile allogreftin füzyon oranlarını karşılaştıran kanıt düzeyi yüksek tek makale Bishop ve ark.'na aittir<sup>(4)</sup>. Bu çalışmada tek seviye ve çoklu seviye anterior servikal cerrahide, disk yüksekliğinin korunması ve füzyon oranlarında otogreftin allogreftte üstün olduğu ortaya konmuştur.

### Seramik Bileşenleri

Yapısında geniş porlar bulunduran seramik maddeler spinal cerrahide füzyon amaçlı kullanılmaktadır<sup>(11)</sup>. Hayvan deneyleriyle osteokondüktif özellikleri kanıtlandıktan sonra spinal cerrahide kullanım alanı bulmuşlardır. Bu maddeler sentetik olduklarından sınırsız bir greft kaynağı sağlarlar. En çok kullanılan bileşenler, hidroksiapatit ve trikalsiyum fosfat gibi kalsiyum içerenlerdir. Bu maddelerin kolay sterilizasyon ve ucuzluk gibi avantajları vardır.

Seramik greftler, canlı hücre veya protein matris içermediklerinden, dokuyla entegre olabilmeleri için kan veya progenitör hücrelerle temas etmeleri gereklidir. Korovessis ve ark. tarafından bu durum yüksek güvenilirlikli (BKD I) bir çalışmayla ispatlanmıştır<sup>(24)</sup>. Buna göre, seramik bileşenler kullanıldığında, kemiğin dekortike edilmesi kesinlikle gerekli bir aşamadır. Bir diğer ciddi çalışmada, disk aralığı gibi iyi kanlanmayan bölgelerde seramik bileşenlerin kullanımının yanlış olduğu ortaya konmuştur<sup>(12)</sup>. Bunun yerine, skolyoz cerrahisi gibi geniş açılışlarda, kemik grefti arttırmak için kullanımı önerilmektedir<sup>(31)</sup>. Son yıllarda seramik bileşen-

lerinin füzyon etkisini arttırmak için osteojenik maddelerle birleştirilmesi giderek yaygınlaşmaktadır.

### Demineralize Kemik Matris (DBM)

Bu tip greftler, kemiğin asitle işlenerek mineralerin uzaklaştırılması sonucu elde edilir. Geride kalan madde tip I kollajen, büyüme faktörleri ve non-kollajenik proteinlerdir. Dolayısıyla DBM, yapısal destek sağlamamakla birlikte osteoindüktif özellik gösterir. DBM'lerin bu özelliğinin, içeriğindeki BMP oranıyla ilişkili olduğu sonradan anlaşılmıştır<sup>(25)</sup>. Piyasada çok çeşitli ticari formlarda DBM preparatı bulunmaktadır.

DBM'in posterior spinal girişimlerde kullanımı ile ilgili kanıt düzeyi yüksek iki makale mevcuttur. 2007 yılında yayınlanan kanıt düzeyi 2 olan prospektif çalışmada, DBM ile kemik iliği karışımının, otogreft ile benzer oranda füzyon sağladığı rapor edilmiştir<sup>(39)</sup>. 2004 yılında yapılan çok merkezli prospektif çalışmada ise DBM ile iliak krest otogreftinin füzyon oranı açısından pek farklı olmadığı öne sürülmüştür<sup>(10)</sup>. Her iki makalede de sonuç bölümünde DBM'in tek başına kullanılması yerine greft miktarını arttırıcı olarak kullanımı önerilmektedir.

Anterior servikal füzyonda, DBM kullanımını değerlendiren kanıt düzeyi 1 çalışmada, DBM + allogreft karışımının otogreftte göre daha çok greft çökmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>(2)</sup>.

### Greft kullanımıyla ilgili sorunlar

#### İnfeksiyon

Spinal greftleme sonrasında infeksiyon sıklığını araştıran bir çalışmada, otogreft, ultraviyole ışına tabi tutulmuş allogreft ve ışına tâbi tutulmamış allogreftler karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak, ışınlanmış allogreftin % 1.7, ışınlanmayan allogreftin % 3.2 ve otogreftin % 4.3 oranında kültüre edilebilen mikroorganizmalarla enfekte olduğu

belirtilmiştir <sup>(29)</sup>. İnfeksiyon oluşumunda ameliyathane şartları ve sterilizasyon kalitesinin çok önemli bir faktör olduğu unutulmamalıdır.

Greftin markası, menşei veya moleküler kompozisyonu ile infeksiyon düzeyleri arasında bir korelasyonu inceleyen çalışma saptanamamıştır. Fakat özellikle allogreftlerin canlı dokulardan elde edildiği unutulmamalı ve bu malzemelerde yasal uygunluk, son kullanım tarihi, ambalajın bütünlüğü gibi konulara önem verilmelidir.

### Doku reaksiyonları

BMP'nin doğal yolla elde edilen veya rekombinant olan tipiyle (BMP-2) ile oluşan komplikasyonlar arasında lokal ödem oluşumu, anterior servikal servikal cerrahi sonrası retrofaringeal dokularda ödem ve solunum obstrüksiyonu, yutma güçlüğü gibi komplikasyonlar bildirilmiştir <sup>(26)</sup>. Bu komplikasyon hakkında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi bir uyarı yayınlamıştır (<http://www.fda.gov/cdrh/safety/070108-rhbm.html>).

BMP'nin sonradan piyasaya çıkan bir tipi olan BMP-2 ile yapılan bir çalışmada, posterior interbody füzyon cerrahisinde bu madde kullanıldığında, otolog kemik grefte göre 8 kat fazla radikülopati bildirilmiştir <sup>(33)</sup>.

### Otogreft alınmasına bağlı sorunlar

İliak krestten kemik grefti alınmasına bağlı olarak oluşan ağrılı tablo (donör bölge morbiditesi) ve burada oluşan infeksiyon sorun oluşturmaktadır. Greft alınan iliak krestlerde % 25-60 arası ağrı bildirilmektedir <sup>(14,40)</sup>. Bilimsel kanıt düzeyi III olan bir araştırmada, servikal füzyon için iliak otogreft alınmış 105 hastanın % 34'ünde taburcu sonrası iliak kanatta ağrı olduğu rapor edilmiştir <sup>(20)</sup>. Bir diğer çalışmada, donör bölge ağrısının 1 yıl sonunda % 6'ya kadar gerilediği ve olguların hiçbirinde kalıcı olmadığı belirtilmektedir <sup>(34)</sup>.

### Heterotopik kemik oluşumu

BMP ile belirtilmiştir <sup>(28)</sup>. Yine aynı maddenin çevre dokularda uygunsuz veya aşırı kemik oluşumuna yol açabileceğine yönelik kanıtlar vardır <sup>(26)</sup>.

### Psödoartroz

Her ne kadar greft kullanılmadaki amaç füzyon şansını arttırmak olsa da herhangi bir greft tipinin psödoartrozu kesin olarak önlediği kanıtlanamamıştır. Posterior lomber interbody füzyonda, insan kaynaklı allogreft kullanıldığı halde % 40'a kadar varan oranda psödoartroz riski olduğu öne sürülmüştür <sup>(7)</sup>.

### TARTIŞMA

Omurga cerrahisinde greft kullanılmadaki amaç füzyon elde etmektir. Fakat greftlerin başarılı bir füzyon sağlaması, birçok faktöre bağlıdır. Farklı omurga hastalıkları, farklı cerrahi yaklaşımlar ve hastaya ait farklı risk faktörleri var olduğundan, sonuçların da değişken olması beklenebilir. Zamanla gelişen cerrahi tekniklerin kullanımıyla daha iyi sonuçlar elde edildiği düşünülmektedir fakat literatürde bu henüz gösterilememiştir <sup>(5)</sup>.

Füzyon oluşumunda enstrümantasyonun vazgeçilmez bir yeri vardır. Enstrüman yokluğunda füzyon oranında önemli düşüş olmaktadır <sup>(18)</sup>. Dahası, anterior-posterior kombine sistemlerin yalnızca posterior sistemlere göre aynı greft materyaliyle daha fazla füzyon sağladığı gösterilmiştir <sup>(23)</sup>. Bu bilgi, greft materyallerinin etkin biçimde iş görmesi için fiksasyonun önemini anımsatmaktadır. Hangi hallerde füzyon yapılacağı halen bir tartışma konusudur. "Dinamik sistemler mi, füzyon mu uygun" sorusunun yanıtı, çalışmamızın alanı dışındadır. Fakat mevcut bilgilerimizle "füzyon hedefleniyorsa greft kullanılmalıdır" tezini savunmaktayız.

Doğru greft tipinin seçilmesi için bilgi birikimi gereklidir. Ototogreftin allogreftte üstünlüğü birçok ciddi yayında belirtilmiş ve bu yayınları derleyen meta-analizler tarafından da bu görüş desteklenmiştir (17). Ototogreft ile allogreft arasında etkinlik açısından fark olmadığını öne süren yayınlar da vardır (41). Bilimsel kanıt düzeyi açısından bakıldığında, otogreftin üstünlüğünü savunan yayınların belirgin biçimde öne çıktığı görülmektedir. Burada donör bölge morbiditesi ve bazı durumlarda hastanın tercihi karar vermede önemli olabilir.

BMP'nin yapısal özellikleri ve etkileri yukarıda anlatılmıştır. Burada değinilmesi gereken bir nokta, anterior servikal girişimlerde BMP'nin kullanımınıdır. Kemik oluşturmadaki etkinliğine rağmen, BMP'nin cerrahi alanda yol açtığı doku ödemi ve enflamasyon unutulmamalıdır. Cerrahi alanda BMP uygulanan hastaların birçoğunda bu maddeye karşı antikor gelişmektedir (28). Anterior servikal disk cerrahisinde özefagus, trakea ve major boyun damarları yakın komşuluk arzettiğinden BMP kullanımının riskli olduğu öne sürülebilir.

Füzyon cerrahisi uygulamaları geliştikçe, greft materyalleri de evrimleşmeye ve artarak kullanılmaya devam edecektir. Özellikle gen mühendisliğindeki ilerlemeler sayesinde, yeni osteoindüktif proteinler ve matriks bileşenleri kullanıma sunulacaktır. Gen terapileriyle kemik oluşumu sağlama yönünde çalışmalar, omurga cerrahisinde kemik biyolojisinin önemi gibi yeni kavramlar giderek vazgeçilmez bir yer alacaktır.

## SONUÇ

Başarılı bir spinal füzyon elde etmek için, greft materyallerinin iyi tanınması gereklidir. Araştırmamız, otolog greftte belirgin üstünlüğü bilimsel kanıtlanmış bir materyal olmadığını göstermiştir ve bu nedenle otogreft kullanımını mümkün olan her durumda önermekteyiz. Ototogreftin

yetersiz olduğu durumlarda, allogreftler veya sentetik greftlerin çoğaltıcı olarak kullanılması uygun olacaktır. Ototogreftin yokluğunda, allogreft veya sentetik greftlere ek olarak kemik indüksiyonu sağlayan BMP veya büyüme faktörleri kullanılmalıdır. BMP gibi bazı proteinlerin doku ödemi etkisi olduğundan anterior servikal bölgede dikkatle kullanılmalıdırlar.

## KAYNAKLAR

1. **An HS, Lynch K, Toth J.** Prospective comparison of autograft vs. allograft for adult posterolateral lumbar spine fusion: differences among freeze-dried, frozen, and mixed grafts. *J Spinal Disord* 1995; 8:131-5.
2. **An HS, Simpson JM, Glover JM, Stephany J.** Comparison between allograft plus demineralized bone matrix versus autograft in anterior cervical fusion. A prospective multicenter study. *Spine* 1995; 20:2211-6.
3. **Benglis D, Wang MY, Levi AD.** A comprehensive review of the safety profile of bone morphogenetic protein in spine surgery. *Neurosurgery* 2008; 62(5 Suppl 2).
4. **Bishop RC, Moore KA, Hadley MN.** Anterior cervical interbody fusion using autogeneic and allogeneic bone graft substrate: a prospective comparative analysis. *J Neurosurg* 1996; 85:206-10.
5. **Bono CM, Lee CK.** Critical analysis of trends in fusion for degenerative disc disease over the past 20 years: influence of technique on fusion rate and clinical outcome. *Spine* 2004; 29:455-63.
6. **Brandoff JF, Silber JS, Vaccaro AR.** Contemporary alternatives to synthetic bone grafts for spine surgery. *Am J Orthop* 2008; 37(8):410-4.
7. **Brantigan JW.** Pseudarthrosis rate after allograft posterior lumbar interbody fusion with pedicle screw and plate fixation. *Spine* 1994; 19:1271-80.
8. **Burkus JK, Gornet MF, Dickman CA, Zdeblick TA.** Anterior lumbar interbody fusion using rhBMP-2 with tapered interbody cages. *J Spinal Disord Tech* 2002; 15:337-49.
9. **Burkus JK, Gornet MF, Schuler TC, et al.** Six-year outcomes of anterior lumbar interbody arthrodesis with use of interbody fusion cages and recombinant human bone morphogenetic protein-2. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91:1181-9.
10. **Cammisa FP Jr, Lowery G, Garfin SR, Geisler FH, Klara PM, McGuire RA et al.** Two-year fusion rate equivalency between Grafton DBM gel and autograft in posterolateral spine fusion: a prospective controlled trial employing a side-by-side comparison in the same patient. *Spine* 2004; 29:660-6.
11. **Cavagna R, Daculsi G, Bouler J.** Macroporous calcium phosphate ceramic: A Prospective study of 106 cases in lumbar spinal fusion. *J Long-Term Eff Med Implants* 1999; 9:403-12.
12. **Chen WJ, Tsai TT, Chen LH, Niu CC, Lai PL, Fu TS et al.** The fusion rate of calcium sulfate with local autograft bone compared with autologous iliac bone

- graft for instrumented short-segment spinal fusion. *Spine* 2005; 30:2293-7.
13. **Dimar JR, Glassman SD, Burkus KJ, Carreon LY.** Clinical outcomes and fusion success at 2 years of single-level instrumented posterolateral fusions with recombinant human bone morphogenetic protein-2/ compression resistant matrix versus iliac crest bone graft. *Spine* 2006; 31:2534-9.
  14. **Ebraheim NA, Elgafy H, Xu R.** Bone-graft harvesting from iliac and fibular donor sites: techniques and complications. *J Am Acad Orthop Surg* 2001; 9:210-8.
  15. **Ekman P, Möller H, Hedlund R.** Predictive factors for the outcome of fusion in adult isthmic spondylolisthesis. *Spine* 2009; 15; 34(11):1204-10.
  16. **Epstein NE.** Efficacy of different bone volume expanders for augmenting lumbar fusions. *Surg Neurol.* 2008 Jan;69(1):16-9; discussion 19.
  17. **Floyd T, Ohnmeiss D.** A meta-analysis of autograft versus allograft in anterior cervical fusion. *Eur Spine J* 2000; 9:398-403.
  18. **Grubb SA, Lipscomb HJ.** Results of lumbosacral fusion for degenerative disc disease with and without instrumentation. *Spine* 1992; 17:349-55.
  19. **Haines SJ.** Evidence-based neurosurgery. *Neurosurgery.* 2003; 52(1):36-47.
  20. **Heary RF, Schlenk RP, Sacchieri TA, Barone D, Brotea C.** Persistent iliac crest donor site pain: independent outcome assessment. *Neurosurgery* 2002; 50:510-7.
  21. **Helm GA, Dayoub H, Jane JA Jr.** Bone graft substitutes for the promotion of spinal arthrodesis. *Neurosurg Focus.* 2001; Apr 15;10(4):E4.
  22. **Jorgenson SS, Lowe TG, France J, Sabin J.** A prospective analysis of autograft versus allograft in posterolateral lumbar fusion in the same patient. A minimum of 1-year follow-up in 144 patients. *Spine* 1994; 19:2048-53.
  23. **Kim SS, Denis F, Lonstein JE, et al.** Factors affecting fusion rate in adult spondylolisthesis. *Spine* 1990; 15:979-84.
  24. **Korovessis P, Koureas G, Zacharatos S, Papazisis Z, Lambiris E.** Correlative radiological, self-assessment and clinical analysis of evolution in instrumented dorsal and lateral fusion for degenerative lumbar spine disease. Autograft versus coralline hydroxyapatite. *Eur Spine J* 2005; 14:630-8.
  25. **Lee YP, Jo M, Luna M, Chien B, Lieberman JR, Wang JC.** The efficacy of different commercially available demineralized bone matrix substances in an athymic rat model. *J Spinal Disord Tech* 2005; 18:439-44.
  26. **Lee RS, White AP, Grauer JN.** The safety and utility of bone morphogenetic protein in anterior and posterior cervical-spine fusions. *Curr Opin Orthop* 2007; 18:270-5.
  27. **McClellan JW, Mulconrey DS, Forbes RJ, Fullmer N.** Vertebral bone resorption after transforaminal lumbar interbody fusion with bone morphogenetic protein (rhBMP-2). *J Spinal Disord Tech* 2006; 19:483-6.
  28. **McKay B, Sandhu HS.** Use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in spinal fusion applications. *Spine* 2002; 27:S66-85.
  29. **Mikhael MM, Huddleston PM, Nassr A.** Postoperative culture positive surgical site infections after the use of irradiated allograft, nonirradiated allograft, or autograft for spinal fusion. *Spine* 2009; 15; 34(22):2466-8.
  30. **Molinari RW, Bridwell KH, Klepps SJ et al.** Minimum 5-year follow-up of anterior column structural allograft in the thoracic and lumbar spine. *Spine* 1999; 24:967-72.
  31. **Muschik M, Ludwig R, Halbhubner S, Bursche K Stoll.** Beta-tricalcium phosphate as a bone substitute for dorsal spinal fusion in adolescent idiopathic scoliosis: preliminary results of a prospective clinical study. *Eur Spine J* 2001; 10(Suppl 2):178-S184.
  32. **Raizman NM, O'Brien JR, Poehling-Monaghan KL, Yu WD.** Pseudarthrosis of the spine. *J Am Acad Orthop Surg.* 2009; 17(8):494-503.
  33. **Sanfilippo J, Albert TJ.** Increased incidence of radiculitis with BMP-2 use in TLIF: Proceedings of the American Academy of Orthopaedic Surgeons Annual Meeting, March 5-9, 2008, San Francisco, CA.
  34. **Shamsaldin M, Mouchaty H, Desogus N, Costagliola C, Di Lorenzo N.** Evaluation of donor site pain after anterior iliac crest harvesting for cervical fusion: a prospective study on 50 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148:1071-4.
  35. **Silber JS, Anderson DG, Daffner SD, Brislin BT, Leland JM, Hilibrand AS, et al.** Donor site morbidity after anterior iliac crest bone harvest for single-level anterior cervical discectomy and fusion. *Spine* 2003; 28:134-9.
  36. **Slosar PJ, Josey R, Reynolds J.** Accelerating lumbar fusions by combining rhBMP-2 with allograft bone: a prospective analysis of interbody fusion rates and clinical outcomes. *Spine J* 2007; 7:301-7.
  37. **Urist MR, Strates BS.** Bone formation in implants of partially and wholly demineralized bone matrix. Including observations on acetone-fixed intra and extracellular proteins. *Clin Orthop Relat Res* 1970; 71:271-8.
  38. **Urist MR.** Bone: formation by autoinduction. *Science* 1965; 150:893-9.
  39. **Vaccaro AR, Stubbs HA, Block JE.** Demineralized bone matrix composite grafting for posterolateral spinal fusion. *Orthopedics* 2007; 30:567-70.
  40. **White AP.** Lumbar spinal fusion rates as influenced by bone grafts and bone graft alternatives: a critical appraisal of common clinical and radiographic comparative methodologies. *Spine J* 2009; 9(11):916-8.
  41. **Wimmer C, Krismer M, Gluch H, et al.** Autogenic versus allogenic bone grafts in anterior lumbar interbody fusion. *Clin Orthop* 1999; 360:122-6.
  42. **Wupperman R, Davis R, Obremskey WT.** Level of evidence in Spine compared to other orthopedic journals. *Spine* 2007; 32:388-93.