

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**KIRIK İYİLEŞMESİNDE OTOJEN KEMİK GREFTİ İLE  
XENOGREFTLERİN KARŞILAŞTIRILMASI  
( DENEYSEL ÇALIŞMA )**

Uzmanlık Tezi  
Dr. Selim Kamil BARLAS

Tez Danışmanı: Prof. Dr. M. Akif GÜLEÇ

Gaziantep - 2000

## İÇİNDEKİLER

<u>Konu</u>	<u>Sayfa No</u>
İÇİNDEKİLER .....	ii
TEŞEKKÜR .....	iii
GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
MATERYAL ve METOD .....	18
BULGULAR .....	32
TARTIŞMA .....	48
SONUÇ .....	54
ÖZET .....	55
İNGİLİZCE ÖZET .....	56
KAYNAKLAR .....	57

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanmasında büyük emeği geçen değerli hocalarım Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. M. Akif GÜLEÇ, öğretim üyeleri Yrd. Doç. Dr. Orhan BÜYÜKBEBECİ ve Yrd. Doç. Dr. H. Günhan KARAKURUM'a bizleri yetiştirmekte gösterdikleri yakın ilgi ve kıymetli desteklerinden dolayı sonsuz saygı, minnet ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca bu tezin hazırlanması emekleri geçen Doç. Dr. Kemal BAKIR, Doç. Dr. Bülent GÖNÜL, Doç. Dr. Cengiz DOĞAN, Yrd. Doç. Dr. Akif ŞİRİKÇİ, eşim Nuray BARLAS, babam Hamdi Sait BARLAS, annem Özaltun BARLAS, Sn. Bill WEISS, bölümdeki asistan arkadaşlarım ve teknisyenimiz Hifzullah GÜZEL'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

## GİRİŞ ve AMAÇ

Kemik greftlemesi değişik amaç ve uygulamalarıyla yaklaşık olarak üçyüz yıldan beri bilinmektedir.

Kemik greftleri, kemiğin osteojenik potansiyelini artırmak ve yapısal bütünlüğünün restorasyonunu sağlamak için ortopedik cerrahinin vazgeçilmez silahlarından birisidir.

Geçmişten günümüze kadar kemik grefti veya greft benzeri madde olarak bir çok organik veya inorganik maddeler kullanılmıştır. Genel bilgiler ışığında bireyin kendisinden alınan otogreft kemik, kemik greftleri için altın standart olarak kabul edilmekteyken, teknoloji ve tıbbın ilerlemesi ile otogreft alımının bir takım komplikasyonlarından kurtulmak için hala değişik greftler geliştirilmektedir. Xenogreftler de bunlardan birisidir. Günümüzde geliştirilen sığır kaynaklı xenogreftler yaygın olarak kullanılmakta ve özellikle otojen kemik iliği ile birlikte kullanıldığında otogreftler kadar etkili olduğu belirtilmektedir.

Sığır kaynaklı kemik greftleri ile ilgili literatürü araştırdığımızda histolojik ve radyolojik olarak çalışmalara rastlarken, otogreftler kadar etkili olduğu söylenen ve ekonomiye yüksek maddi yük getiren bu greftler hakkında yapılmış karşılaştırmalı bir biyomekanik çalışma bulamadık.

Bu çalışmadaki amacımız, uzun kemik diafiz kırıklarında kaynama süreci içerisinde ( remodelling olmadan) kansellöz otojen grefti ve buna alternatif olarak geliştirilen otojen kemik iliği emdirilmiş sığır kaynaklı xenogreft ile oluşan yeni kemikleri biyomekanik dayanıklılık yönünden karşılaştırmaktır. Bu amaçla deneysel olarak köpek fibulalarında oluşturulan standart bir kırık modelinde otojen kemik iliği emdirilmiş sığır kaynaklı xenogreft ( Unilab Surgibone® ) ve otojen kansellöz kemik grefti histolojik, radyolojik ve biyomekanik yönden



karşılaştırılacaktır. Çalışmanın sonuçlarına göre otojen kemik iliği emdirilmiş sığır kaynaklı xenogreft kullanılan hastaların otogreft kullanılan hastalara göre ne kadar erken veya ne kadar geç yük verebilecekleri tahmin edilebilecek ve bu hastalarda gelişebilecek refraktürlerin ve iş gücü kaybının önüne geçilebilecektir. Yine kırık kaynamasındaki birbirlerine üstünlükleri anlaşılacak ve greft kullanımı ile ilgili tercihlerimiz buna göre yönlendirilecektir.

## GENEL BİLGİLER

Değişik şekil ve uygulamalarıyla kemik greftleri kas-iskelet sistemindeki rekonstrüktif yaklaşımların en erken gelişmelerinden birisidir ve halen sıkça kullanılmaktadır. Çok eski tıbbi kayıtlarda greft uygulamalarından bahsedilmekte ve hatta birkaç yüzyıl önceki dini sanatta bu uygulamalar resimlendirilmiştir ( 1 ). 19.yy başlarında ve ortalarında periost ve kemiğin biyolojik potansiyeline önemli bir ilgi oluştu. 1809' da Merrem hayvan kafataslarında kemik transplantı ile yaptıkları çalışmalarda başarılı sonuçlar elde etmiştir. Ollier, periostla çevrili taze kemik dokusunun canlı kaldığı sonucuna varmıştır ( 2 ).

Kemik greftlemesiyle ilgili güvenilir ilk uygulamalar Macewen'in 1881' de genç bir çocuğun humerus diafizinin rekonstrüksiyonunu bildirmesiyle başlamıştır. Macewen greft ne kadar küçükse proliferasyonun o kadar geniş olacağını belirtmiştir ( 1, 2 ). Yine uygun teknikle yerleştirilen greftin canlılığının ve osteogenezis özelliğinin bulunduğu bildirilmiştir ( 2 ).

Kemik greftlerinin, kemiğin yapısal bütünlüğünün restorasyonunu sağlamasının yanısıra osteojenik potansiyeli artırması, bu materyelin kullanımıyla ilgili son zamanlarda artan popülarite ve güvenin temellerini oluşturmuştur.

1910 yılında Kausch, kemik greftleri ile ilgili değişik uygulamaları içeren bir tablo hazırlamıştır ( 2 ).

1. Pediküllü yumuşak doku ile birlikte periost kaplı kemik flebi
2. Serbest transplante periost kaplı otoplastik kemik.
3. Serbest transplante edilen periost kaplı homoplastik kemik
4. Taze kaynamış kemik

5. Taze korunmuş kemik
6. Steril ortamda alınan kadavra veya fetal kemik
7. Kaynamış kadavra veya fetal kemik
8. Fildişi
9. Metal gibi yabancı maddeler
10. Kaynamış veya taze hayvan kemiği

Kemik greftleri kas-iskelet sistemi hastalıklarında, kırıklarda, nonunionlarda kırık iyileşmesini sağlamak, iyileşmenin yavaş olduğu olgularda hızlandırmak, iskelet sistemi defektlerinde rekonstrüksiyonu sağlamak, onkolojik cerrahide kemik kayıplarını yerine koymak, büyüme defektlerini gidermek, artrit sonrası artrodezi stimüle etmek amacıyla kullanılmaktadırlar ( 1, 2, 3, 4, 5 ).

*Otogreft*, aynı bireyin farklı bir yerinden alınan grefttir. *Allogreft* ( homoplastic greft ) aynı türün farklı bireylerinden elde edilen grefttir. Otojen greft kadar olmasa da başarıyla kullanılabilir. Allogreftin alınması sıklıkla zordur ve hastalık bulaştırma riski taşır. Allogreft uygulamasında fibröz enkapsülasyon otoplastiye göre çok daha sık gelişir. Bu durum uygun beslenmeyi engelleyerek rejeneratif süreç sırasında yeni kemik oluşumunu yavaşlatırken, dejenerasyonun hızlanmasına neden olur. *Heterojen greftler* ( Xenogreft ) farklı türden elde edilen greftlerdir. Bunlar yabancı cisim gibi davranırlar. Enfeksiyon gelişmezse enkapsüle hale gelir veya kaybolurlar. İçinde buldukları dokunun proliferasyonu ve migrasyonu yavaşça yeri doldurulur. Bu süreç kemikte aylar alır. Histolojik olarak greft kısmen veya tam absorpsiyona uğramasına rağmen klinik olarak başarı sağlanır ve greft osteokondüktif bir kafes görevi görür. *Sentetik greftler*; osteoindüktif proteinler ve/veya osteoprogenitor hücreler eklenebilen osteokondüktif matriks içerirler ( 2, 7 ).

Mekanik yük, enfeksiyon varlığı, greftin uygulandığı bölgenin kan akımı gibi çevresel faktörler greftin geleceğini tayin ederler. Greftde ne kadar hücrenin erken ve yeterli beslenme alarak canlı kalacağı, ne kadarının öleceği ve ne kadarının osteokondüktif özellik taşıyacağı önceden belirlenemez ( 2, 6 ).

Kas-iskelet doku greftleri sıklıkla hem mekanik hem de biyolojik özellikleri bakımından kullanılır. Klinik sonuçlar bakımından bu iki özellikten birisi diğerinin önüne geçebilir ve daha önemli olabilir ( 7 ).

Greft, izole halde biyolojik aktivite gösteremez. Hücrelerin sinyallere cevap vermesi ve kanlanması çevre dokuya bağımlıdır. Greft bölgesinin mekanik çevresi de önemlidir. Kemik ve yumuşak doku greftleri mekanik yüke cevap olarak remodeling'e ( yeniden yapılanma ) uğrar. Aşırı, yetersiz veya uygunsuz yükler greftin başarısızlığına neden olabilir ( 6, 7 ).

### **Greft İnkorporasyonu**

Herhangi bir greft cerrahi olarak implante edildiğinde greft bölgesinde hemoraji, inflamasyon, dokunun revaskülarizasyonu, yerine koyma ve remodelling siklusu meydana gelir ( 7 ).

Genelde kemik grefti ve komşu kemik arası kaynama hızı ve oranını greftin kendi özelliklerinden ziyade iki fiziksel faktör belirler. Bunlar; greft ile alıcı kemik yapısının stabilitesi ve alıcı kemik ile greft arası ilişkidir. Hayvan modellerinde, greftin otojen, allogreft, taze veya donmuş olmasına bakmaksızın alıcı kemik-greft ortak yüzeyleri sıkıca yüzyüze ise ve iyi stabil edildiyse bütün ortak yüzeyler iyileşmektedir ( 7, 8 ). Stabil fakat alıcı kemik-greft ilişkisinin iyi olmadığı durumlarda bütün ortak yüzeyler iyileşmez ve greftin biyolojik özellikleri burada belirgin bir etkiye sahip değildir ( 7, 9 ). Greftlenen bölge stabilitesi yeterli olmadığında çoğu kez kaynama görülmez. Aynı modelde, greft bölgesinin azalan stabilitesi ile birlikte kaynama maturitesi ve oranında da azalma dikkat çeker ( 7, 10 ). Greft inkorporasyon parametreleri üzerinde greft stabilitesinin önemi deneysel ( 7, 11 ) ve klinik olarak gösterilmiştir ve bu durum göz ardı edilmemelidir ( 7, 12, 13 ).

Başarılı greft inkorporasyonu, transplante dokunun orijinal doku gibi fonksiyon görebilme yeteneği olarak tarif edilebilir ( 7 ).

### **Greft inkorporasyonunun biyolojisi:**

Diğer dokulardan farklı olarak kemik dokusu skar dokusu yerine rejenerasyon ve replasmanla iyileşir. Greft inkorporasyonu intakt kemiğin hemostazi ile başlayan kemik rejenerasyonunun biyolojik spektrumunun bir sonucudur. Kemik devamlılığının ve tamirinin ana fizyolojik bulgusu remodelling siklusudur. Bu olayların sirküler dizilimi aktivasyon fazı, ardından rezorbsiyon fazı ve daha sonra yeni kemik oluşumu ile karakterizedir ( 1 ).

### **Remodelling siklusu:**

Aktivasyon fazı ile ilgili olaylar hakkında fazla bir bilgi yoktur. Fakat lokal faktörler ve sistemik etkilerin her ikisi de kemik remodelling'ini başlatabilir. Humoral kontrol ve fiziksel değişiklikler bu aktiviteyi indükleyebilir.

Rezorbsiyon; trabeküler yüzeyde osteoklastların görülmesiyle karakterizedir. Daha önce oluşan matriks ve mineralin bir kısmı ortadan kaldırılmakta ve sorumlu hücre popülasyonunun kaybolması bunu izlemektedir.

Yeni kemik oluşumu genellikle rezorbsiyon fazından sonra osteoblastların kemik yüzeyinde osteoid doku depolamasıyla meydana gelir. Bu matriks daha sonra mineralize olur.

Sistemik etkilerin yanısıra hücre ve matriksdeki lokal humoral faktörler de remodelling'i stimüle eder veya osteogenezise mitojen etki gibi davranırlar.

Kemiği etkileyen büyüme ve farklılaşma faktörleri; prostaglandinler, osteokalsin, kemik kaynaklı büyüme faktörü ( bone derived growth factor), kemik morfojenik protein ( bone morphogenic protein ), trombosit kaynaklı büyüme faktörü ( platelet derived growth factor ) ve diğerleridir. Bunların greft inkorporasyonundaki rolleri açık değildir ( 1 ).

Rezorbsiyon ve yeni kemik formasyonu senkronize olduğunda kemik kütlesi sabit kalır. Tamir bir çok iskelet sistemi bozukluğunda olduğu gibi bu iki olayı birbirinden

ayırır. Kemik greft inkorperasyonu da bu olaya iyi bir örnektir. Greft inkorperasyonu moleküler seviyede anlaşılammışsa da doku seviyesinde kantitatif ve kalitatif olarak nispeten önceden tahmin edilebilmektedir ( 1 ).

### **Greft inkorperasyonunun histolojisi**

Taze, vaskülerize olmayan otojen kansellöz ve kortikal greftlerin inkorperasyonu da aynı olayları içerir. İmplant edilen kemiğin etrafında hematoma oluşur ve kortikal veya trabeküler yüzeyde sadece birkaç hücre difüzyonla canlı kalır. Greftin nekrozu lokal inflamatuvar cevabı stimüle eder ve birkaç gün içinde çevre fibrovasküler bir stromaya dönüşür. Bu konnektif doku grefte alıcıdan sağlanan kan damarları ve osteojenik öncü hücreleri taşır. Greftin inkorperasyona sağladığı majör katkılar osteoindüksiyon ve osteokondüksiyondur. Yine az miktarda fakat önemli ölçüde difüzyonla canlı kalmış hücre bulundurabilir ( 1 ).

Osteokondüksiyon, greftin yapı iskelesine veya kafese benzer bir yapı sağlayarak yeni kemiğin üzerinde depolanması ile karakterizedir. Burada greft pasif durumda kalır. Osteoindüksiyon, greften sağlanan faktörlerin aktif olarak alıcı osteojenik aktivite ile greft bölgesine yayılmayı uyardıkları zaman oluşur.

Kemik tamirinde vasküler tomurcukların yayılmasına ihtiyaç vardır. Bu kortikal kemikte önceden varolan haversian veya volkman kanalları ile olur. Bu kanallar yeni damarlanmaya eşlik eden osteoklastik aktivite ile genişletilir. Yine greft etrafında önemli bir rezorbsiyon gelişir. Bu olayın sonucunda greft porozitesinde önemli bir artış ve kütlede azalma meydana gelir. Bu yüzden greft yeterli fiksasyon yardımı olmadan yüke maruz bırakılmamalıdır. Aylar süren bir dönemi içeren rezorptif aktivite sonrası, yeni kemik oluşumu daha önemli bir hale gelir ve artarak net kemik kütlelerine ulaşır. Gerçekte büyük kortikal greftlerin inkorperasyonu kısmen tamamlanır. Ancak bu, biyolojik ve biyomekanik amaçların başarısını etkilemez ( 1 ).

Kansellöz kemik greftleri hız ve tamir tamamlanması bakımından kortikal kemik greftlerinden farklılık gösterir. Kansellöz kemiğin porlu yapısı, daha çabuk revaskülarizasyon ve tama yakın veya tam inkorperasyon ile sonuçlanır. Genel kabul

edilen bir görüşe göre rezorpsiyon aktivitesinden önce, kortikal greftlerin aksine, yeni kemik oluşumu vardır ( 1, 14 ). Ancak kemik hemostazı ve tamiri ile ilgili bilgilerimize göre rezorptif faz osteoblastik aktiviteden önce olup yeni kemik oluşumu için uyarı veya tetik mekanizması görevi görür. Kansellöz kemiklerde bu rezorpsiyon fazının kantitatif olarak küçük ve geçici olduğu ve bugüne kadar gözden kaçmış olabileceği söylenmektedir ( 1 ).

### **Hastalık transmisyon riski**

Vireminin başlangıç döneminde potansiyel doku donörlerinde hastalık tespit etmek zordur. Çünkü virüs veya antikor seviyesi kan testleriyle tespit edilecek düzeyde değildir ( 4, 5, 7 ). Bugün kullanılan polimeraz zincir reaksiyon metoduyla  $10^6$  infekte olmayan hücrede 1 infekte hücreyi tespit etmek mümkündür ( 7 ).

Son gelişen bu metodlarla işlenmiş, donmuş, donarak kurutulmuş allogreftler için hastalık transmisyon riski sıfır olarak kabul edilir. İşlenmemiş greftler için bu oran 1/1.000.000 olarak bildirilmektedir ( 4, 5, 7, 15 ).

### **İmmünojenite**

İskelet-kas doku allogreftleri ve parankimal organ allogreftleri alıcı dokuları benzer şekilde sensitize ederler. Fakat doku reddi mekanizmasında ve sonuçlarında önemli farklılıklar vardır. Non-vaskülerize kas iskelet greftleri, vasküler bir ağ içermezler. Bunlar sıklıkla parankimal organlarda doku reddi mekanizmasının hedefidir.

Kas-iskelet greftlerinde doku reddini tespit etmek, miktarını tayin etmek parankimal organ greftlerinde olduğu gibi kolay değildir ( 7 ).

### **Kemik greft fonksiyonları**

Kemik greftleri travma veya debridman sonrası gelişen geniş defektlerde ağırlık taşıyan boşluk doldurucu olarak görev yapabilirler. Ek olarak kortikal kemik strutları özel durumlarda hem kırık stabilizasyonu hem de destek amacıyla kullanılabilir. Bu

greftler her zaman kortikal veya kortikokansellöz greftlerdir. Mekanik destek sağlamanın yanısıra yeni host kemik büyümesi için kafes veya iskele gibi fonksiyon gösterirler ( 1, 2, 3, 4, 5, 7 ).

### **Kemik Greftleri ve Greft benzeri Maddeler**

#### **Otojen Kemik Grefti:**

İdeal bir kemik grefti veya greft benzerlerinin üç elementi sağlması gerekir, bunlar:

- Kemik dokunun içine doğru büyümesini sağlayacak bir osteokondüktif matris
- Kemik iyileşme sürecinin çeşitli bölümlerini indükleyecek kimyasal veya fiziksel bileşenleri sağlayacak osteoindüktif faktörler
- Kemik rejenerasyonunun farklı bölümlerini yürütmek için farklılaşacak osteojenik hücreler

Altın standart olarak adlandırılan otojen kemik grefti yukarıda sayılan bu üç elementi de tek başına içerir ( 2, 3, 4, 5, 7, 16 ).

- İçerisindeki hidroksiapatit ve kollajen, osteokondüktif bir etki gösterir. Kavite içerisindeki stromal hücreler osteojenik potansiyel taşırlar.
- Kansellöz kemik ve komşu hematoma bir grup büyüme faktörlerini içerirler. Bunlar; morfojenik proteinler ( Bone Morphogenetic Protein = BMP ) ve dönüştüren büyüme faktörü-  $\beta$  ( Transforming Growth Factor- $\beta$  = TGF- $\beta$  ) dir.

Otojen kansellöz kemik grefti bu üç elementi de bulundururken otojen kortikal kemik daha sınırlı olarak bulundurur. Kortikal kemik hücrelerinin % 5'e yakını ancak canlı greftleme yapabilir. Kortikal greftin avantajı yapısından dolayı kompresif kuvvete karşı koyabilmesi, mekanik destek sağlmasıdır. Otojen greftlerin osteokondüktif, osteoindüktif ve osteojenik özellikleri yanında, histolojik uygunluk, hastalık taşınamama, kemik oluşumunda yer alan canlı osteoblast bulundurma özellikleri de vardır ( 4, 5 ).



Otojen kemik greftlerinin bazı eksiklikleri ve potansiyel komplikasyonları vardır. Bunlar; greft miktarının sınırlı olması, donör saha morbiditesi (%25'e varan enfeksiyon ve ağrı), artmış anestezi süresi ve artmış kan kaybıdır ( 4, 5, 16, 17 ).

Otojen kansellöz kemik grefti tarafından başlatılan kemik rejenerasyonu 3 ana basamakta gerçekleşir . İlk olarak; otogreftin kemik iliği kavitesindeki ve alıcı ( host ) yataktaki undifferansiye osteoprogenitor hücreler toplanır. Daha sonra bu hücreler osteoblast ve kondrositleri oluşturmak üzere farklılaşırlar. Son olarak osteoprogenitor hücrelerin üzerinde yeni kemik üretebilecekleri basit yapı iskeleti oluşturulur. Yeni kemik Wolf kanununa göre stress çizgileri doğrultusunda remodelinge uğrar ( 4, 5, 18, 19, 20 ).

Osteoindüksiyon, kemik matriksi tarafından sağlanan büyüme faktörleri tarafından yürütülür. Bunların en önemlisi olan kemik morfojenik proteinler ( BMP ), endokral kemik oluşumunu başlatan düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Tahminen osteoblast çizgisinin lokal progenitor hücrelerini stimüle ederek kemik kollajen sentezini artırır. BMP farklılaşan kök hücreler tarafından üretilmektedir. TGF- $\beta$ , homoloji dizilimiyle BMP ile yakın ilişki halindedir. Trombositler tarafından salındıktan sonra greft hematomunda bulunur ve mezenşimal hücreler tarafından da sentez edilir. TGF- $\beta$  hücre proliferasyonunu ve matriks oluşumunu uyarır. Greftleme sürecindeki diğer büyüme faktörleri; Fibroblast Büyüme Faktörü, yara iyileşmesi ve neovaskülarizasyonu hızlandıran anjiojenik faktör ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü ( Platelet derived growth factor= PDGF ) dür. PDGF ilk olarak kan trombositlerinden elde edilmiş ancak son zamanlarda kemik de içinde olmak üzere diğer dokular tarafından da sentezlendiği görülmüştür. İnsüline benzer büyüme faktörü ve mikroglobülin- $\beta$  kemik iyileşmesinde önemli diğer büyüme faktörlerine örneklerdir ( 4, 5 )

Kansellöz kemik başlangıçta zayıf bir yapıya sahipken kemik ögumentasyonu ve daha önce varolan kemikle kaynamaya sekonder olarak bu zayıflık hızla değişir. Kemik direnci kemik kütlesi biriktikçe ve remodellinge uğradıkça artar. Kortikal kemikte resorptif faz 18 aydan fazla sürer ve kemik destek ( strut ) bu dönemde dayanıklılığının yaklaşık 1/3 ünü kaybeder.

Serbest vaskularize kortikal greft olarak en sık fibula kullanılır. Bunun yanında kostalar ve iliak crest de kullanılabilir. Kemik arteriel ve venöz anastomozları sayesinde önemli bir hücre nekrozuna gitmeyip canlı kalır ve nonvaskularize kortikal greftlerin bazı problemlerinden kaçınılmış olur. Biomekanik çalışmalarla vaskularize kortikal greftlerin nonvaskularize kortikal greftlere göre bükülme ( torque ), eğilme ( bending ), gerilme ( tension ) güçlerine yaklaşık 6 ay daha erken ulaştığı gösterilmiştir ( 4, 5, 16 ). Donör bölge morbiditesi, artmış cerrahi zaman, daha fazla donör saha gerektirmesi dezavantajları arasındadır ( 4, 5, 21, 22 ). Segmental defekt 12 cm.den fazla olduğunda vaskularize kortikal greftlerin nonvaskularize greftlere üstünlüğü tartışılmaz. Bu mesafe için nonvaskularize greftlerde literatürde bildirilen stres kırık oranları %50 civarında iken vaskularize greftlerde bu oran %25 den azdır ( 4, 5 ).

### **Allogreftler**

Steril olarak alınan allogreftler taze, donmuş ve dondurularak kurutulmuş olarak kullanılabilirler. Taze allogreftlerde koruma gerekmez, ancak greftin transferi sınırlı bir zaman içinde olması gerektiğinden donör hastalığı yönünden test için çok kısa bir zaman kalır. Ek olarak taze allogreftler yoğun bir immun cevabı ortaya çıkarırlar. Taze allogreftlerin kullanımı eklem yüzeyinin yeniden yapılandırılmasıyla ( resurfacing ) sınırlıdır ( 4, 5 ).

Allogreftlerin çok büyük bir kısmı günümüzde donmuş veya dondurularak kurutulmuş şekildedir. Donmuş allogreftler, enzimler tarafından parçalanmayı önlemek ve biomekanik özelliklerini değiştirmeden immunitisini azaltmak amacıyla -60°C'de dondurularak sağlanır. Freeze-drying dokular vakum paketlenildikten sonra donmuş dokudan suyun çıkarılmasıyla sağlanır ve oda sıcaklığında 5 sene saklanabilir. Bu allogreftler daha az immunojenite özelliğine sahip olup, biyokimyasal ve osteokondüktif özellikleri değişmez. Bu işlemler sırasında osteoprogenitor hücreler parçalanırken osteokondüktif özellikler korunur. Greftte bulunan sınırlı osteoindüktif madde ise kısmen korunabilir ( 4, 5 ).

Bazı klinisyenler allogreft kemiğin osteoindüksiyonunu artırmak için otojen doku ile karıştırmayı ve / veya osteoprogenitor hücreleri yeniden eklemek için kemik iliği ile karıştırmayı önerirler. Ancak bunun etkinliği ile ilgili yeterli bilgiler yoktur ( 4, 5 ).

Allogreftler uzun kemik diafiz defeklerinin rekonstrüksiyonu için araya konan bir segment gibi kullanılabilirler. Artroplasti sırasında asetabular, femoral ve tibial defeklerin replasmanı için geniş segmentler planlanabilir ( 4, 5 ).

Geniş allogreftler yapısal olarak kullanıldığında non-union ( %10 ), kırık ( %5-15 ) ve enfeksiyon ( %10-15 ) gibi komplikasyonlarla karşılaşılabilir ( 4, 5, 23, 24 ).

Parçalanmış allogreft, otolog kemik greftinin osteoprogenitor hücrelerini ve osteoindüksiyonunu kısıtlar ve yaygın olarak defektlerin doldurulmasında, otojen greftin genişletilmesinde kullanılırlar. Ana kaygılardan birisi allogreft kemiğin hastalık taşıma riski olup, bunlar arasında en göze çarpanı hepatit ve AIDS'dir. Son zamanlarda yapılan iyi bir donör tarama ve doku testi teknikleri hastalık taşıma riskini önemli ölçüde azaltmıştır. AATB ( American Association of Tissue Banks ) 3 milyon doku transplantasyonunda donör doku ile ilgili sadece 2 AIDS transmisyon vakası bildirmiştir. Bu iki vaka da işlenmemiş taze donmuş allograft uygulanan vakalardı.

Allogreftlerden HIV enfeksiyonu bulaşma riski 1/1.000.000 dan az olarak bildirilmektedir ( 4, 5 ).

### **Demineralize Kemik Matrisi (DBM):**

Demineralize kemik matrisi kemiğin mineral kısmının tamamen çıkarılmasıdır. Bu işlem kemiğin asit ekstraksiyonu ile yapılarak, non-kollajen proteinler, büyüme faktörleri ve kollajen korunur. Yapısal dayanıklılığı olmayıp, artmış osteoindüktif kapasitesi mevcuttur. Demineralize kemik matrisi ve BMP daha çok kemik grup rejenerasyonunu ilerletmek için iyi desteklenmiş, stabil kemik defeklerinde kullanılmaktadır ( 4, 5 ).

### **Kemik İliği:**

Kemik iliğinin osteojenik özelliği ilk kez, 1869'da Boujon tarafından bulunmuştur. Kemik iliği gençlerde 50.000 çekirdekli hücrede bir osteoprogenitor hücre içerirken bu oran yaşlılarda 1/ 2.000.000'a düşer. Yine bu oran bazı konsantrasyon teknikleri ile artırılabilir. Burwell, Salama ve Weismann kemik iliğini klinik uygulamalarda tek başına veya inorganik matriks kombinasyonu ile kullanmışlardır ( 4, 5, 25, 26 ).

Kemik iliği, taze femoral defekte yerleştirildiğinde ve yeterli miktarda verildiğinde otojen kemik grefti ile karşılaştırılabilir oranda kaynama sağlar. Burada oluşan kemiğin biomekanik özellikleri de otojen kemik grefti ile karşılaştırılabilir düzeydedir ( 4 ).

Kemik iliği perkutan olarak femoral nonunionlara enjekte edildiğinde önemli bir kemik formasyonu gelişmektedir.

Kemik iliği, sentetik greft ve allogreftlerin ögrentasyonunda kullanılabilir gibi aşırı irigasyon sonrası daha normal bir kemik hematomu sağlanması için de kullanılabilir ( 4, 5 ).

### **Xenogreft**

1950'li yıllarda heterolog greft başarılı olarak kullanılmaya kadar cerrahlar dış kaynaklı bir kemik greftinin arayışı içindeydiler. İnsanda ilk hayvan kemik grefti kullanımını 1668 yılında Van Meekeren tarafından uygulandı ( 27 ).

Heterolog kemik greftlerinin kullanımı 1950 lerde başladı. Heterolog madde olan buzağı kemiği kullanıldı. Ancak orta derecede başarılıydı ve küçük miktarlarda kullanıldı ( 27 ).

1960 larda Unilab şirketi orijinal buzağı-kemik işlemlerini ele alarak geliştirdi. Daha fazla mekanik dayanıklılık sağlamak amacıyla erişkin sığır kemikleri kullanıldı. Bunlar işlenerek şekillendirildi; kompresyon, sterilite ve pirojenite testlerinden geçirildi ( 27 ).

Unilab Surgibone® ( Kiel kemik greftleri ) kemik greftleri, erişkin sığır kemiklerinden elde edilir. Kimyasal kompozisyonu hidroksiapatittir. Greftler süngerimsi

yapıda olup %20-29 protein ihtiva eder. Granül maddelerden sıkıştırılarak değil, orijinal kemiklerden istenen şekillerde makine ile işlenerek elde edilir. Bu greftlerin hepsi kimyasal olarak temizdirler ve sitotoksik veya sistemik etkiler oluşturmazlar. Biyolojik olarak uygunluk gösterir ve kolaylıkla vaskülerize olurlar. Aynı zamanda hepatit ve AIDS gibi bilinen virüslerin geçişine neden olmazlar ( 27 ).

### **Biyosentetik Greft Materyalleri:**

Seramikler osteokondüktif kemik matriksi gibi kullanılan yegane materyallerdir. Son zamanlarda araştırma halinde olan kalsiyum fosfat seramikleri; hidroksiapatit, trikalsiyum fosfat karışımı veya her ikisinin birleşimi şeklindedir. Ticari olarak poroz implantlar, non- poroz özellikte implantlar veya porlu granül partikülleri halinde üretilmektedir. Kalsiyum fosfat seramiklerinin çoğu yüksek ısıda yüksek basınçla sıkıştırma tekniği sürecine maruz bırakılır. Replamineform isimli diğer bir seramik modeli, deniz mercan türlerinden hidrotermal değişim metodları ile üretilir. Mercan türü kalsiyum fosfat implantlarının por yapısı büyük oranda organizedir ve insan kansellöz kemiğine benzer.

Sentetik seramikler değişik boyutlarda porlara sahip olmakla birlikte porlar arası ilişkiler zayıftır. Bundan dolayı greft olarak kullanıldıklarında inkorporasyon için sentetik seramiğin resorbe olması gerekir. Mercandan elde edilen seramikler bu durumun dışında kalır. Çünkü bunlarda porlar arası çok iyi ilişki ağı vardır ( 4, 5 ).

Seramiğin kimyasal kompozisyonu rezorbsiyon hızını etkiler. Trikalsiyum fosfat, hidroksiapatitden 10-20 kez hızlı biyolojik rezorbsiyona uğrar.

Seramikler çok zayıftır ve gerilme direnci azdır. Porlu kalsiyum-fosfat materyallerinin mekanik özellikleri ancak inkorpere olup remodellinge uğradıkları zaman kansellöz kemikle aynı mekanik özelliklere ulaşır. Bu nedenle seramikler yükleyici kuvvetlerden inkorporasyon meydana gelinceye kadar korunmalıdır ( 4, 5 ).

Seramiklerin inflamasyon, yabancı cisim reaksiyonu vb. erken yan etkileri yoktur.

Deneysel hayvan modeli çalışmaları ile otojen kemik grefti performansının yalnız seramik implantları ile karşılaştırıldığında daha üstün olduğu sonucuna varılmıştır.

Klinik olarak seramiklerle ilk başarılı sonuçlar dişçilikte ve rekonstrüktif kraniofasiyal cerrahide bildirilmiştir. Bucholz ve ark., belirli uygulamalarda özellikle de tibia plato kırıklarında otojen greft ve mercan hidroksiapatit seramiklerinin benzer etkinliği olduğunu göstermişlerdir. Her ikisi arasında fonksiyonel sonuç olarak bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir ( 4, 5 ).

Seramiklerin kaviterde hacim restore etmek için dolgu olarak kullanıldıklarında önemli bir özelliği osteokondüktif hidroksiapatitin kemiğe iyi bağlanmasıdır. Kemik seramiklerin tek başlarına osteoindüktif özelliği yoktur. Seramik ve kemik iliği bileşimi ile hayvanlarda başarılı sonuçlar bildirilmiş olmakla beraber henüz insanlarda kullanımıyla ilgili sonuçlar bildirilmemiştir ( 4, 5 ).

Sonuç olarak seramikler kemik greft genişleticisi ve/veya doldurma materyali olarak kullanılabilir ( 4, 5 ).

#### **Kompozit Greftler:**

Deantijenize edilmiş sığır kollajeni fibrilleri, %65 hidroksiapatit ve %35 trikalsiyum fosfat seramiği karışımıdır. Karışımın osteoindüktif özelliği olmayıp, kemik iliği eklenmesiyle osteoprogenitör hücrelerle sınırlı miktarda PDGF ve TGF gibi büyüme faktörleri sağlanır. Kalsiyum fosfat %70 poroziteye sahip granüller içerir. Porların çapları 500µ - 1000µ arası değişir. Kollajen sığır dermisinden elde edilir ve %95 tip 1, %5 tip 3 kollajen içerir ( 4, 5 ). Cornell ve ark., randomize prospektif multi merkezli bir çalışmada akut uzun kemik kırıklarında kompozit greft ve kansellöz iliak kemik greftini karşılaştırmışlardır. Kemik iliği eklenmiş kompozit greftler, fonksiyonel sonuçlar ve radyolojik görünümler açısından iliak kemik greftinden önemli farklılık göstermemiştir ( 29, 30 ).

Otogreftlere göre kompozit greftlerin kullanılması sırasında daha az cerrahi süre gerekir.

### **Osteoindüktif Büyüme Faktörleri:**

Büyüme faktörleri kırık iyileşmesini artırmak için kullanılmakta olup bunlar bir çok lokal ve sistemik düzenleyici faktörlerle kompleks bir ilişki halindedir.

Lokal mediatörlerin bu karmaşık ilişkileri, primitif undifferansiye mezenşimal hücrelerin kırık bölgesine migrasyonuna, proliferasyonuna ve farklılaşmasına neden olur. Bu lokal mediatörler çevre ile birlikte tamir hücrelerinin oluşturacağı matriksin tipini belirleyecek genetik kodu etkiler. Sellüler proliferasyon, kondrogenesis ve osteogenesis hakkında bilgilerimiz arttıkça bazı mediatörler kırık iyileşmesinde predominant olarak öne çıkmaktadır. Bu faktörlerin bir kısmı; asidik ve bazik fibroblast büyüme faktörü, PDGF, TGF- $\beta$  ve BMP'dir.

Bone morfojenik proteinler kırık iyileşmesi sırasında osteojenik farklılaşmada önemli bir regülatör olarak görünmektedir. Rekombinant DNA teknolojisi ile BMP yi geniş miktarlarda elde etmek mümkündür ( 4, 5 ).

### **Kemik Biyomekaniği**

Kemiğin doğrudan biyomekanik testlere tabii tutulması mekanik bütünlüğü konusunda daha ayrıntılı bilgi verir. Tüm özelleşmiş alanlarda olduğu gibi biyomekaniğin de kendine özgü teknik ve terimleri vardır.

Kemik biyomekaniğinin iki ana kavramı vardır. Bunlar stres ve strain terimleridir. Stres, birim alana uygulanan kuvvettir. Strain, uzunluktaki değişim oranı veya relatif deformasyondur.

Uygulanan yük ve bu yüke cevap olarak gelişen deformasyon arasındaki ilişki yük-deformasyon eğrisi olarak adlandırılır. Yük-deformasyon eğrisi, elastik deformasyon bölgesi ve plastik deformasyon bölgesi olmak üzere iki bölge ile tarif edilir. Elastik deformasyon bölgesinde kemik bir yayı taklit eder, yani artan yüklerle beraber deformasyon da doğrusal olarak artar ve yük kalkınca eski şekline döner ( 31 ).

"Breaking strength" kemiğin gerçek kırıldığı noktadaki strestir. Strength kemiğin intrinsik bir özelliğidir, şekline ve boyutuna bağlı değildir.

**Bending testleri:** küçük kemiklerin mekanik özelliklerini ölçmede faydalı testlerdir. Bu kemikler için germe ve kompresyon testlerini uygulamak çok zordur. Bending testinde kemik kırılıncaya kadar bending kuvvetine maruz bırakılır. Bending'e bağlı stres, beam-bending formülünden hesaplanabilir. Bending kemiğin bir yüzünde kompresif etkiye neden olurken diğer yüzünde tensil strese neden olur. Kemik tension esnasında kompresyondan daha zayıftır, bunun için sıklıkla kırılma kemiğin tensil strese maruz kalan kısmında olur ( 31 ).

Cross-sectional inertia moment (enine kesitsel eylemsizlik momenti) (I) bending stres'i hesaplayabilmek için gereklidir. Inertia moment materyalin verilen bir aks etrafında dağılımının ölçüsüdür.

Enine kesitsel moment, kesitten geçen herhangi bir aks için hesaplanabilir. Ancak bending testi için kesitin kütle merkezini içine alan bending aksına göre hesaplanmalıdır. Bu aks nötral aks olarak adlandırılır ve bending kuvveti sırasında tensil veya kompresif streslere maruz kalmaz. Kemik kesiti için enine kesitsel eylemsizlik momenti digitalize edici bir sistem veya nokta sayma tekniği ile hesaplanabilir ( 31 ).



## MATERYAL ve METOD

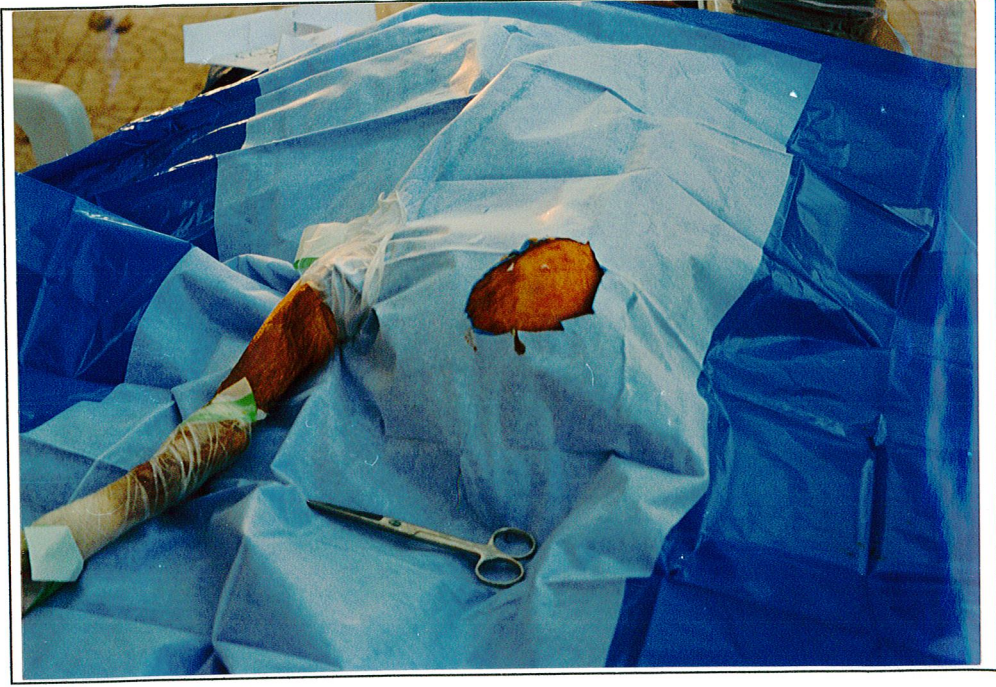
Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvan Laboratuvarı ve Mühendislik Fakültesi Makine Bölümü Mekanik Laboratuvarında Ağustos 1999 - Kasım 1999 tarihleri arasında yapılmıştır.

Kansellöz otogreft ve xenogreft uygulanan uzun kemik diafiz kırıklarının iyileşme sonrası biyomekanik karşılaştırılması yapıldı. Yaptığımız deneylerde 18 adet ve yaş ortalamaları 14 ay ( 12 - 16 ay arası ) olan köpekler kullanıldı. Köpeklerin 6 tanesi dişi, 12 tanesi erkekti. Deneyde kullanılan hayvanlar kuru temiz bir ortamda, açık havada yaşatılmış, pişmiş kemik, pişmiş et ve bunların suyuna ekmek konarak beslenmişlerdir. Hayvanlar deneye başlamadan önce, yeni ortamlarına uyum sağlamaları için bir hafta süre ile izlenmiş ve hasta olanlar veteriner hekim tarafından ayrı bir ortamda tedavi edildikten sonra tekrar eski ortamlarına konulmuştur. 6 dişi köpek pilot çalışmada kullanıldı. Diğer kalan 12 erkek köpek ile çalışma yapıldı.

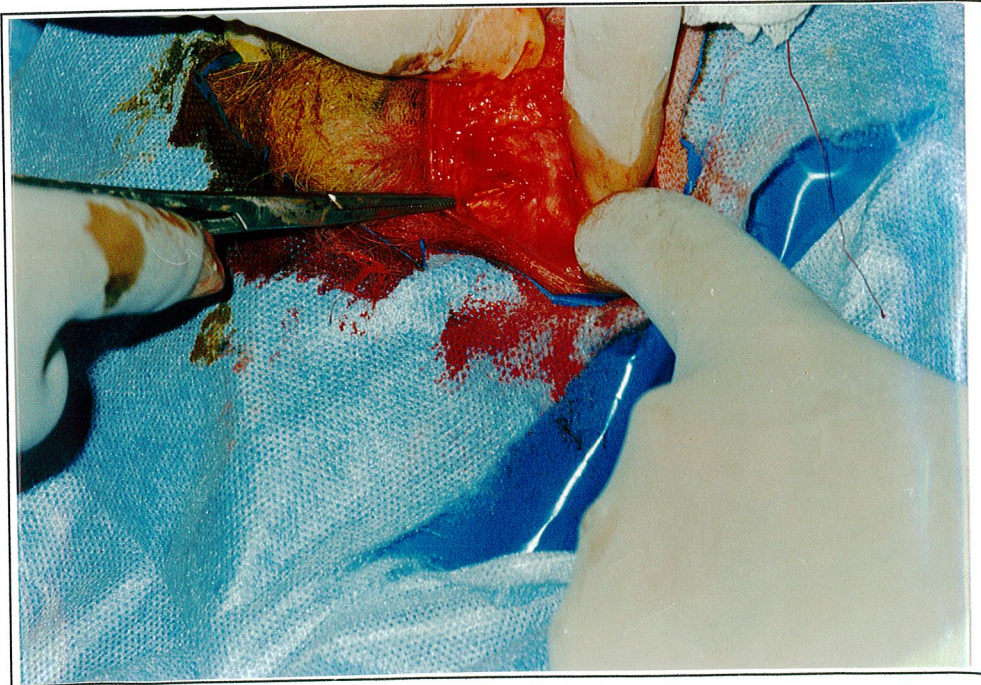
Denek olarak kullanılacak köpeklerin anatomileri ve eksperimental uygunlukları incelenerek, kırık oluşturulduktan sonra immobilizasyon gerektirmediği için fibulalarının kullanılması kararlaştırıldı. Bu deney daha önce tavşan tibialarında yapılmaya çalışıldı, ancak karşılaştırma grubu olarak aynı hayvanın her iki tibiaları kullanıldığından ve tibialar immobilizasyon gerektirdiğinden hayvanlar aşırı immobilizasyona dayanamadılar.

Köpeklerin anestezisi, 0.2cc/kg %7,5 lik Xylazin HCl ( Rompun® ) ve 50 mg/kg ketamin hydrochlorid (Ketalar®) karışımlarının intramuskuler olarak uygulanması ile sağlandı. İdame anestezik dozlarında xylazine HCl aynı dozda uygulanırken ketamin hydrochlorid başlangıç dozunun yarısı olarak devam edildi. Ayrıca solunum depresyonu ve salgıların aşırı salınımını önlemek amacıyla her hayvana 0,5cc atropin subkutan olarak başlangıçta yapıldı.

Köpekler uyutulduktan sonra her iki kruris bölgeleri ve otogreft alınacak iliak kanat bölgeleri traşlanarak kıllardan temizlendi. Sağ iliak kanat ve kruris'in betadin ile saha temizliği yapıldıktan sonra steril şekilde örtüldü ( resim 1 ). İlk önce sağ posterior iliak kanat üzerine yaklaşık 5 cm. lik cilt-ciltaltı insizyonla girildi. Fasya ve krest üzeri bistüri ile geçilerek krest osteotom yardımıyla ayrıldı ( resim 2, 3 ). Yeterli miktarda greft küret yardımıyla alındıktan ( resim 4 )sonra bir enjektör yardımıyla 0,5 cc. kemik iliği alınarak yara 3/0 ipek ile kapatıldı. Daha önce steril bir şekilde paketlenmiş xenogreft ( resim 5 ), alınan kemik iliği emdirildi ( resim 6 ). Bu arada greftler nemli spançların içinde muhafaza edildi. Sağ kruriste diz eklem aralığı ve lateral malleol tipi arası steril bir cetvel yardımıyla ölçüldükten sonra fibula 1/3 proksimal ve 1/3 orta birleşim yeri ortada kalacak şekilde lateralden yaklaşık 5 cm.lik cilt insizyonu yapıldı. Cilt, ciltaltı ve fasya geçildikten sonra fibulaya künt diseksiyonla anatomik planlara sadık kalınarak ulaşıldı. Fibula periostu sıyrıldı ve kobra ekartörler yerleştirildi. Fibula başından lateral malleol tipine kadar olan mesafe steril cetvel ile ölçülerek ( resim 7 ) 1/3 proksimal ve 1/3 orta birleşim yerine steril cilt işaretleyici kalem ile işaret konuldu. Daha sonra işaret konulan yer ortada kalacak şekilde fibula üzerinde 3 mm.lik bir segment işaretlendi. Segmentin her iki tarafına distaline ve proksimaline 1,7 cm uzaklıklara fibuladan tibiaya doğru fiksasyon amaçlı 1,5 mm.lik kirschner teli konularak fibula tibiaya fikse edildi. Daha sonra gigli testeresi ile işaretli bölge osteotomize edildi ( resim 8, 9 ). Bu sayede fibulada 1,5 mm.lik gap elde edildi ( resim 10 ). Kemik makası yardımıyla osteotomi bölgesi uçları, daha önce işaretlenen 3 mm.lik segment her defasında araya 3 mm.lik kirschner teli sokulup kontrol edildikten sonra tam kirschner telinin kalınlığının gireceği mesafe sağlanıncaya kadar çok ince yontularak alındı. Böylece fibuladan çıkarılan segment bütün denekler için standardize edildi. Köpeklerin 6 tanesinin, sağ fibulasının osteotomize edilip 3 mm. lik gap oluşturulan bölgesine hassas terazi ile tartılan, defekti dolduracak kadar otogreft, diğer 6 tanesininkine kemik iliği emdirilmiş xenogreft konuldu ( resim 11 ). Daha sonra osteotomi hattının distaline fiksasyon amaçlı konmuş olan kirschner teli çıkarıldı. Proksimaldeki kirschner teli yerinde bırakıldı. Daha önce deneysel model oluşturulmak için opere edilen köpeklerde osteotomi sonrası fibulanın distal

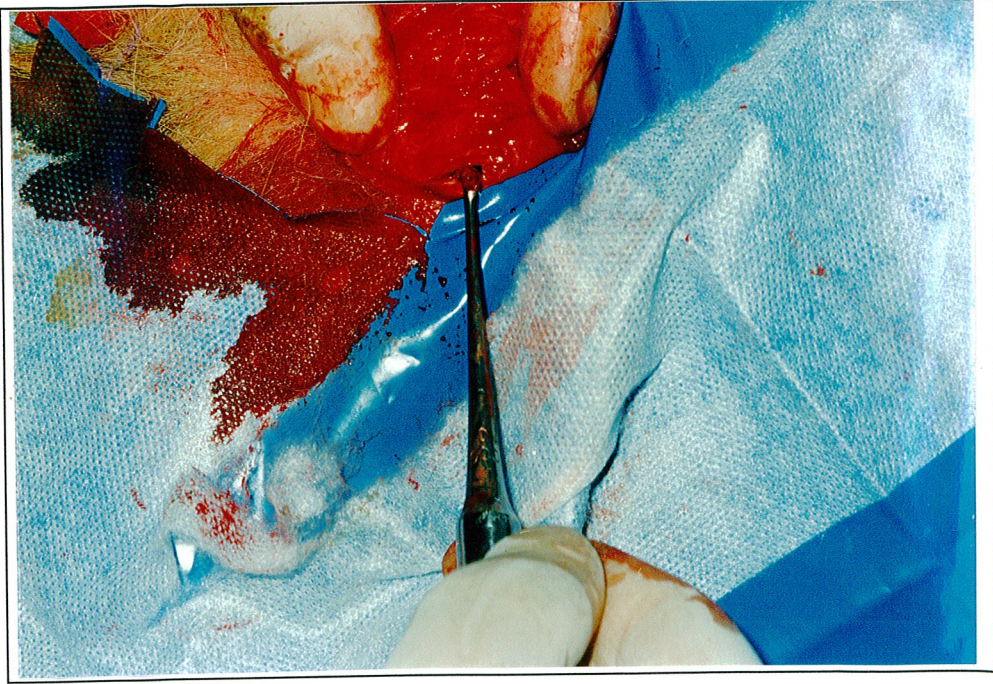


**Resim 1:** Deneğin steril şekilde örtülmüş hali

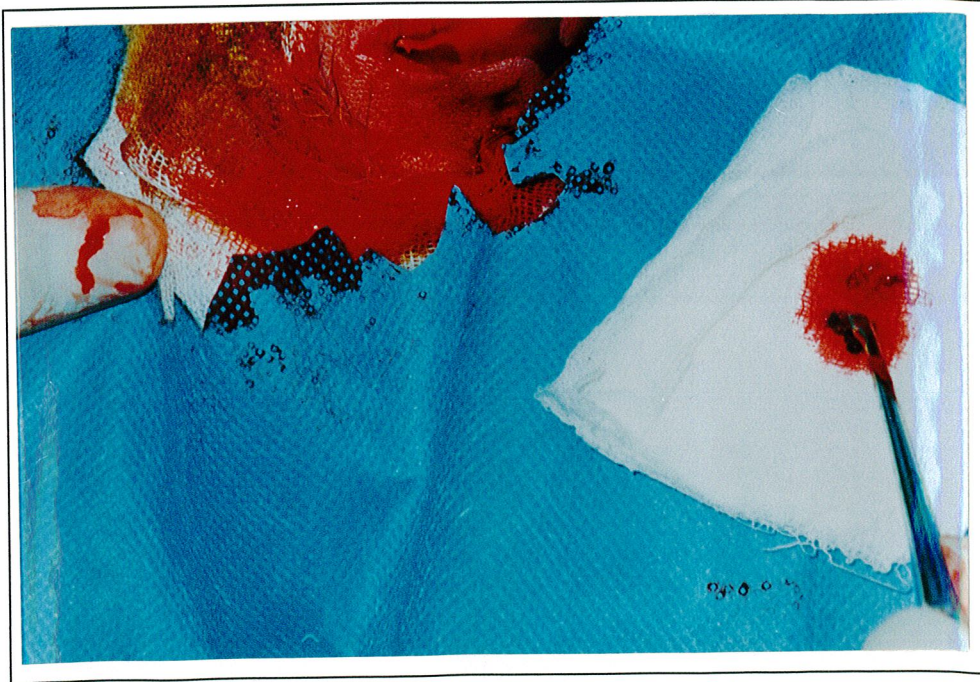


**Resim 2:** İliak kanatın ortaya konması





**Resim 3:** İliak kanatın osteotom yardımıyla ayrılmış hali

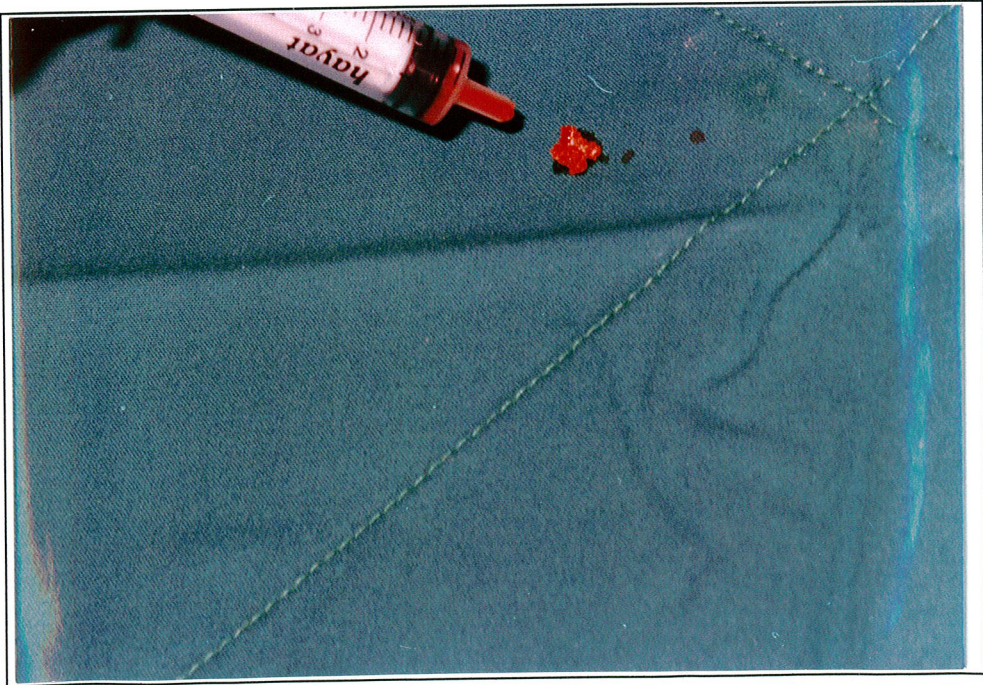


**Resim 4:** İliak kanattan otogreft alımı



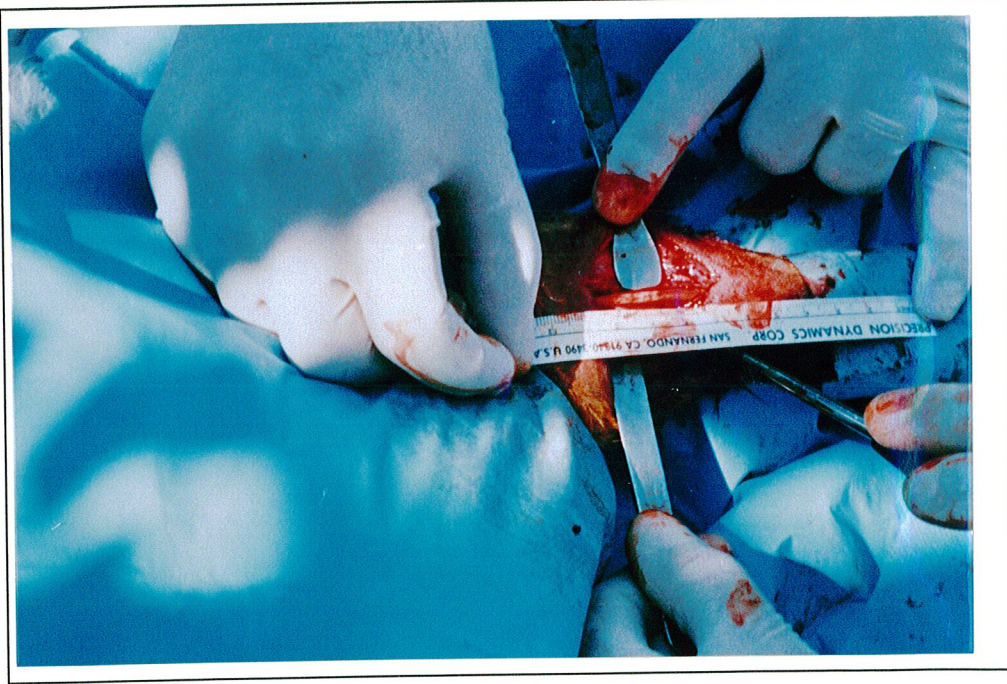


**Resim 5:** Xenogreftin steril olarak paketlenmiş hali



**Resim 6:** Xenogreftte otojen kemik iliği emdirilmesi



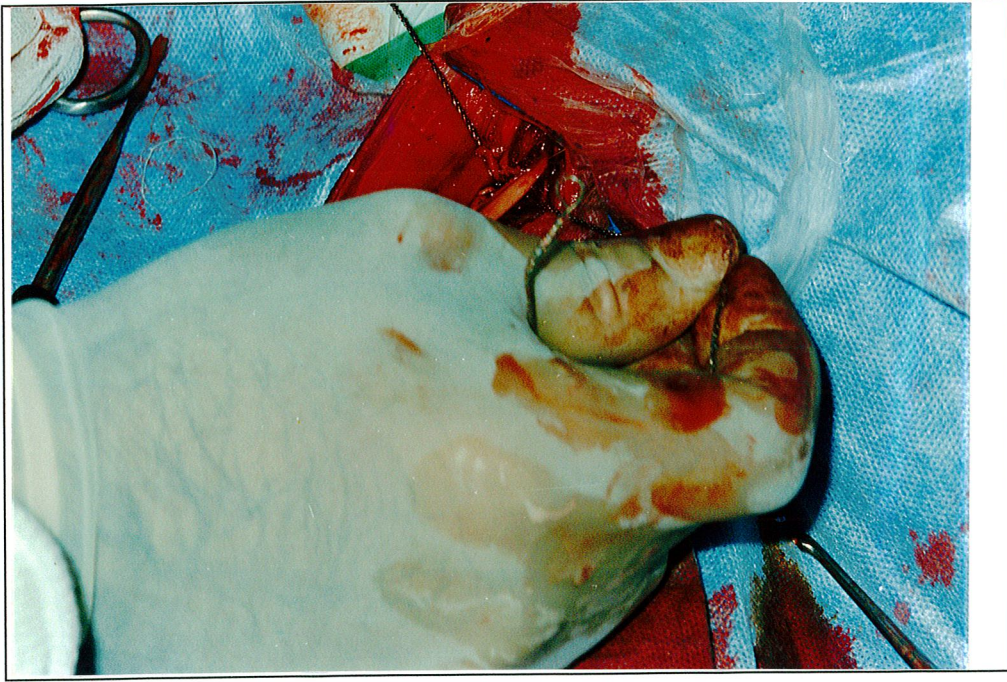


**Resim 7:** Fibula 1/3 proksimal - 1/3 orta birleşim yerinin steril cetvel ile ölçülmesi

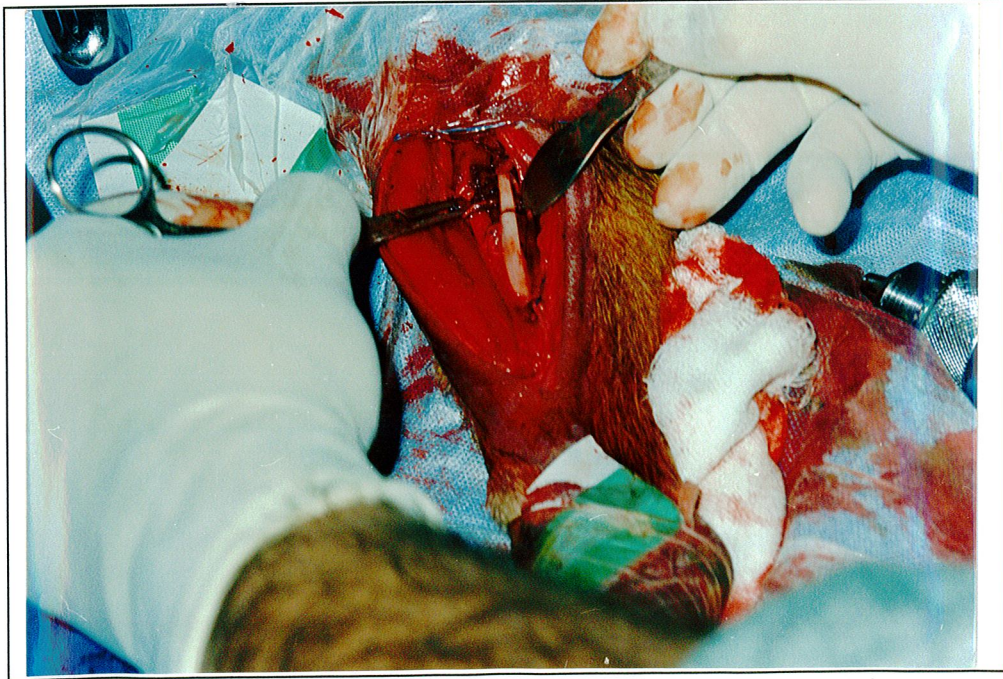


**Resim 8:** Steril cilt işaretleyici kalem ile 3 mm.lik segmentin işaretlenmesi





**Resim 9:** Gigli testeresi ile işaretli segmentin osteotomisi



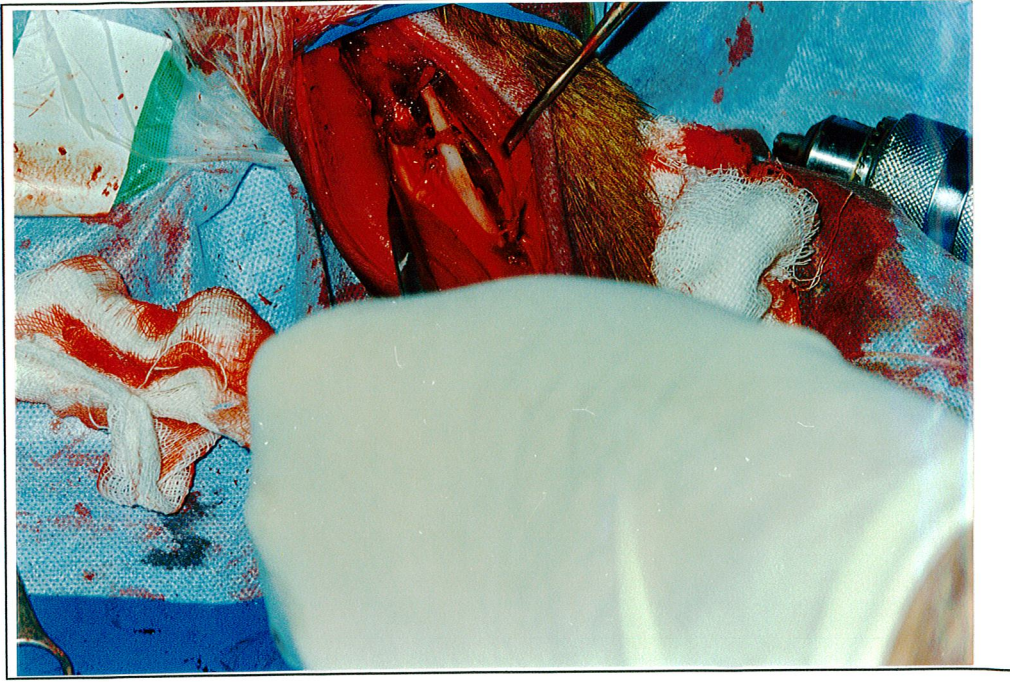
**Resim 10:** Gigli testeresi ile osteotomi sonrası 1,5 mm.lik gap elde edilmesi

kısının stabil olduğu fiksasyona ihtiyaç göstermediği, ancak proksimal fragmanın unstabil olduğu ve fiksasyona ihtiyaç gösterdiği görüldü. Katlar usulüne uygun kapatıldı. Yara bölgeleri steril pansumanla kapatıldıktan sonra hayvanlar sağ yanına yatırılarak sol kruris bölgesi traşlanıp betadinle temizlendikten sonra steril olarak örtüldü. Sağ krurise uygulanan işlemler aynı sol tarafa da uygulandı. 3 mm.lik gap bölgesi sağlandıktan sonra sağ taraftaki gap bölgesine otogreft konulan köpeklerin sol taraflarına hassas terazi ile tartılan aynı ağırlıkta kemik iliği emdirilmiş xenogreft; sağ tarafına xenogreft uygulanan köpeklerin sol tarafına hassas terazi ile tartılan aynı ağırlıkta otogreft konuldu. Distaldeki kirschnerler çekilerek katlar usulüne uygun olarak kapatıldı. Böylece karşılaştırılan gruplar aynı köpeğin sağ ve sol tibiaları eşit standardize edilmiş işlemlere tabii tutulduğundan kırık iyileşmesinde rol oynayan hastaya bağlı değişiklikler ( yaş, hormonal etkiler, enfeksiyon, diet, vb. ) ekarte edilmeye çalışıldı. Hayvanlara ilk 1 hafta günlük, ikinci hafta iki günde bir pansuman yapıldı.

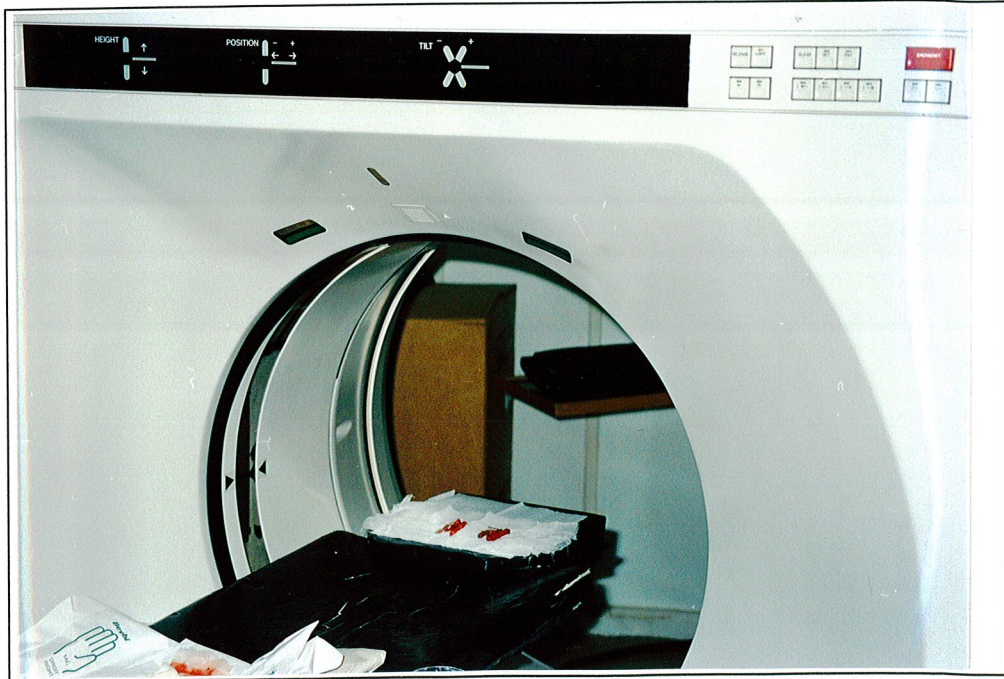
Köpekler 4., 6., 7.ve 8. haftalarda, xylazine HCl 0,2 cc/kg + ketamin hydrochloride 50 mg/kg karışımı intramuskuler uygulanarak AP X-ray ler çekildi. Grafler bir radyolog ve başka bir ortopedist tarafından değerlendirildi. Her iki tarafta kaynamanın tamamlandığına karar verildikten sonra hayvanlar yine xylazine HCL + ketamin anestezisi ile uyutularak fibulalarının greft konulan bölgeleri ortada olacak şekilde 3,2 santimetrelilik bölgeleri operasyonla çıkarıldı. Çıkarılan kemik segmentleri nemli bir spancın içine konularak, daha sonra inertia momenti hesaplamak için kullanılan bilgisayar programına aktarılmak üzere, ilk 1 saat içinde greft konulan bölgelerinden geçen tomografik kesitleri alındıktan ( resim 12 ) sonra mekanik testler yapıldı.

Mekanik testler için  $\pm 200$  gr hassasiyetli Monsanto Tensometer marka elektrik motorlu germe cihazının üç nokta bending aparatları takılarak en düşük devirde bending testleri yapıldı. Bu cihaz sabit bir hızda artan oranda kuvvet uygulayan elektrik motorlu bir bölüm, uygulanan kuvveti gösteren civalı ikinci bir bölüm, yük-uzama ( stres-strain ) eğrilerini kaydeden üçüncü bir bölüm ve kuvvetin test edilecek materyale aktarıldığı dördüncü bir bölüm olmak üzere dört bölümden oluyor ( resim 13, 14, 15 ). Kemikler cihazın üç nokta bending aparatına



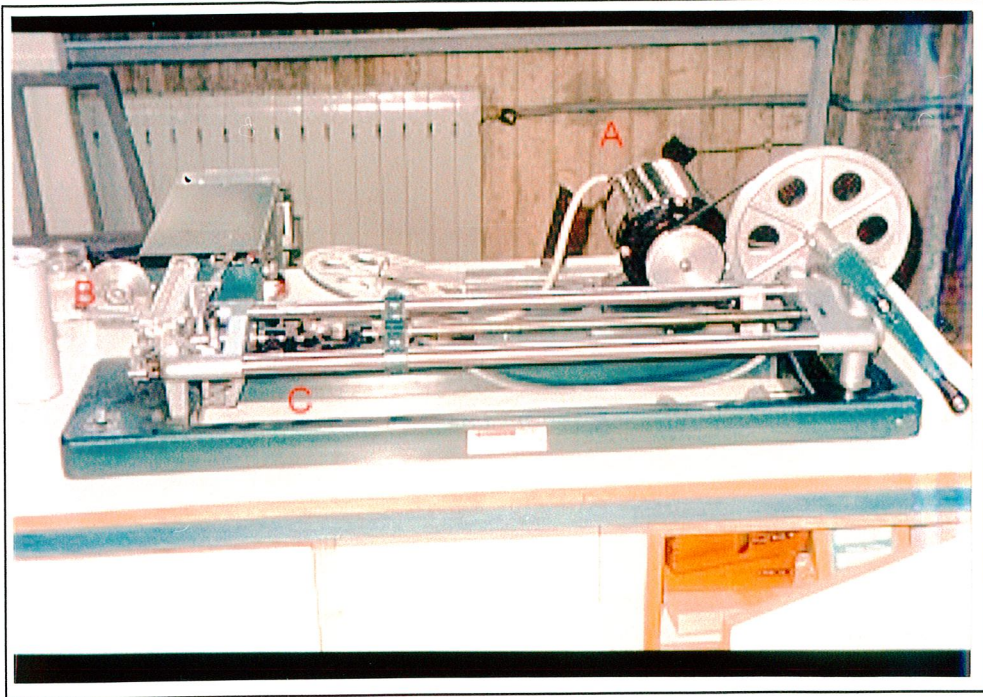


**Resim 11:** 3 mm.lik gap sağlandıktan sonra gap in tartılan greft ile doldurulmuş hali

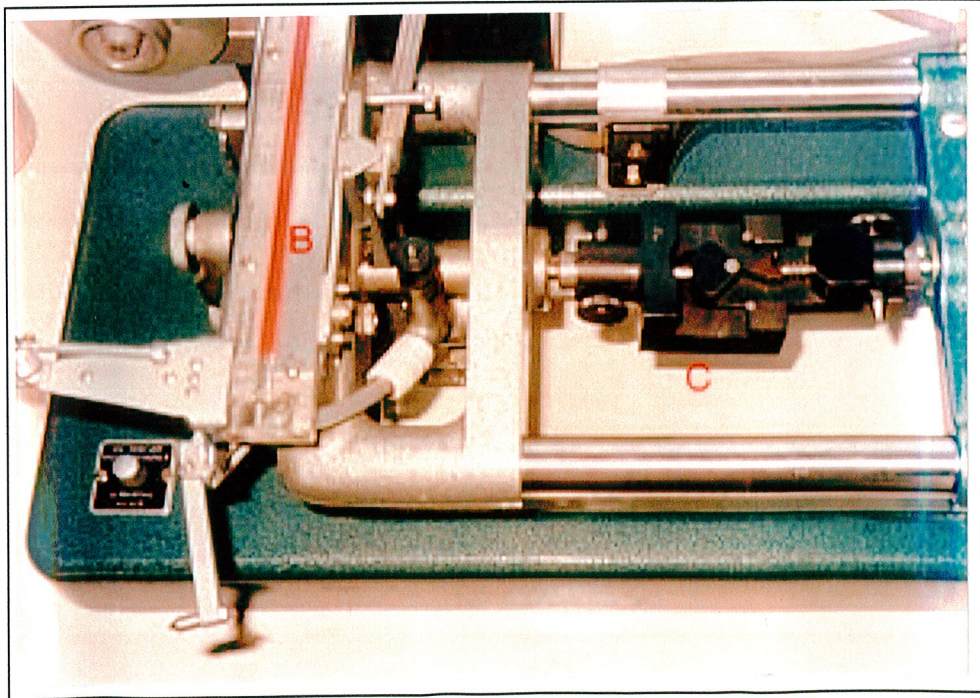


**Resim 12:** Radyolojik kaynama sonrası çıkarılan fibula segmentlerinin tomografik kesitleri alınırken





**Resim 23:** Monsanto Tensometer cihazı A; elektrik motorlu kısım B; uygulanan kuvveti gösteren civalı kısım C; kuvvetin test edilecek materyale aktarıldığı kısım



**Resim 14:** Monsanto Tensometer B; uygulanan kuvveti gösteren civalı kısım C; kuvvetin materyale aktarıldığı kısım

düzgün yüzeyleri destek bölgelerine gelecek şekilde yerleştirildi ( resim 16 ). Kuvvet kemiklerin konveks yüzünden uygulandı ( resim 17 ).

Mekanik testler yapıldıktan sonra kemikler tespit için 24 saat %70'lik alkolde bırakıldı. Tespit sonrası kırık alanlardan transverse kesitler alınarak doku takip cihazında 12 saat süreyle işleminden geçirildi. Parafin bloklara gömülen dokulardan mikrotomla 5µ kalınlığında kesitler alınarak Hemotoksilen-Eozinle boyandı.

Stres kuvveti Turner'ın formülü kullanılarak hesaplandı. Üç nokta bending için stres aşağıdaki formülle hesaplandı.

$$\sigma = F.L .c / 4 . I$$

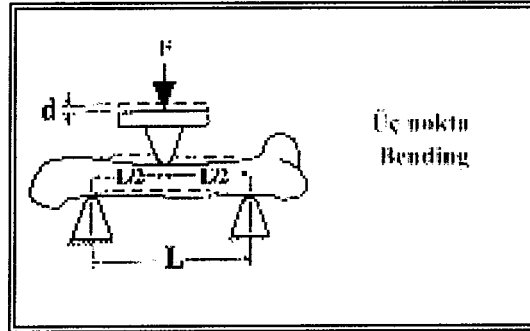
Formülde;

I: inertia moment

c: cismin merkezinden uzaklık

L: destekler arası mesafe

F: uygulanan kuvvet



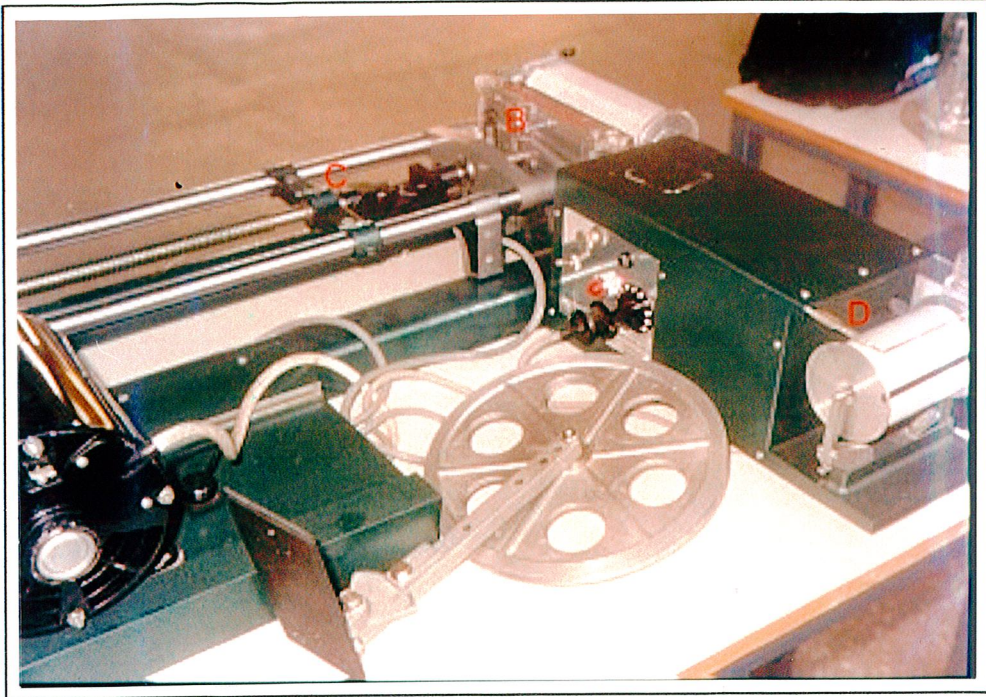
Şekil 1: Üç nokta Bending testinin Şematize görünümü

Stres kuvvetini hesaplamak için gerekli inertia moment (eylemsizlik momenti) Weiss'in Macintosh bilgisayarlar için yazmış olduğu Area Properties 3.4 programı ile hesaplandı. Burada tomografik olarak alınmış olan enine kesitler ( resim 18 ) scanner yardımıyla bilgisayar ortamına alındıktan sonra kesit alanı siyah ile taranarak Area Properties 3.4 programına tabii tutuldu. Bu program enine kesitsel

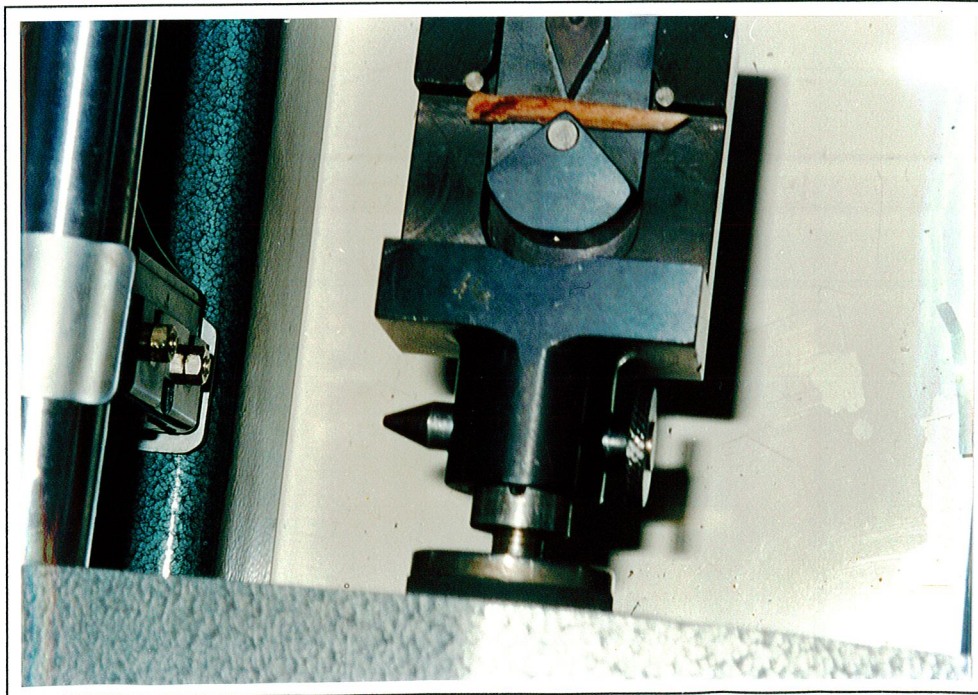
eylemsizlik momenti yanı sıra ( cross-sectional inertia moment= $I$  ), cismin merkezinden uzaklığı ( stress formülünde  $c$  olarak gösterilen ) da hesapladı. Elde edilen sonuçlar formülde yerine konularak her bir kemik için kırılma direnci ( breaking strength ) hesaplandı.

Kırılma stres değerleri otolog ve xenogreftler için tablo haline getirilerek bilgisayar ortamında Med Calc istatistik programında Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı.



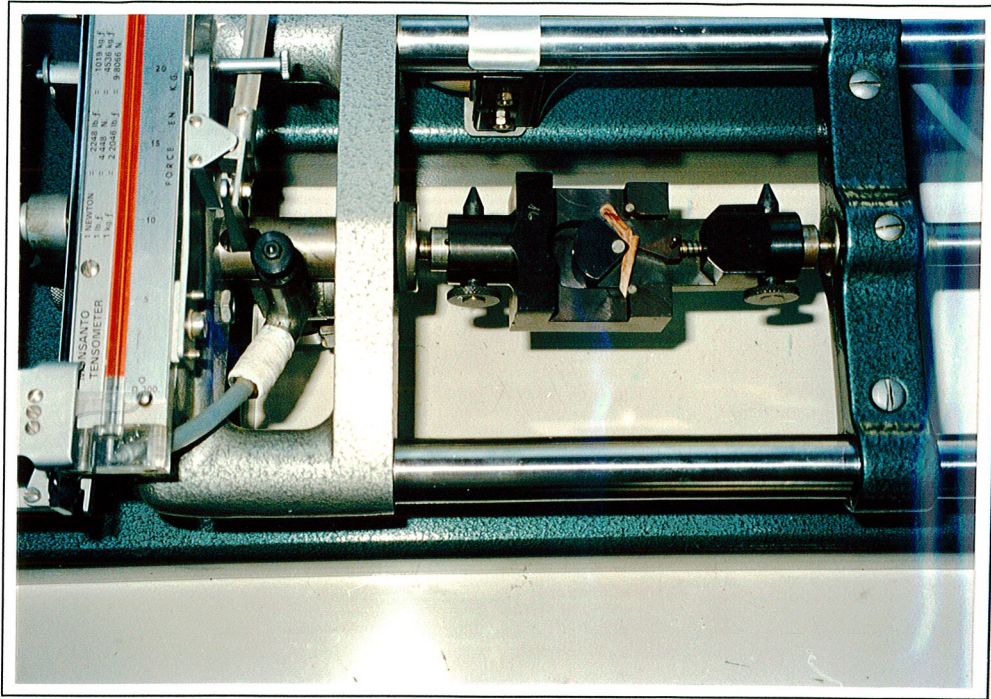


**Resim 15:** Monsanto Tensometer B; uygulanan kuvveti gösteren civalı kısım C; kuvvetin materyale aktarıldığı kısım D; yük-uzama eğrilerini kaydeden bölüm

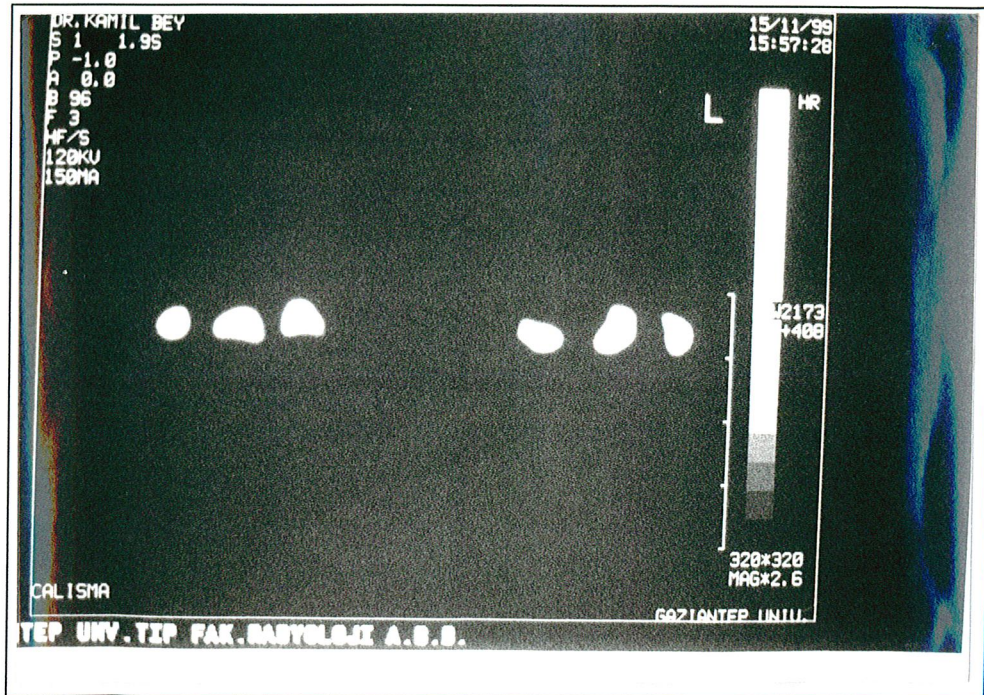


**Resim 16:** Kemikler aparata düzgün yüzeyleri destek noktalarına gelecek şekilde yerleştirildi





**Resim 17:** Kemiklerin konveks yüzünden kuvvet uygulandıktan sonra kemiğin kırılmış hali



**Resim 18:** Fibular segmentlerin tomografik olarak alınan enine kesitlerinden bir kısmı

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 12 köpeğin altı tanesinin sağ, altı tanesinin sol fibulalarına otogreft ( Grup 1 ) uygulanırken altı tanesinin sol diğer altı tanesinin sağ fibulalarına kemik iliği emdirilmiş Xenograft ( Unilab Surgibone® ) ( Grup 2 ) uygulandı.

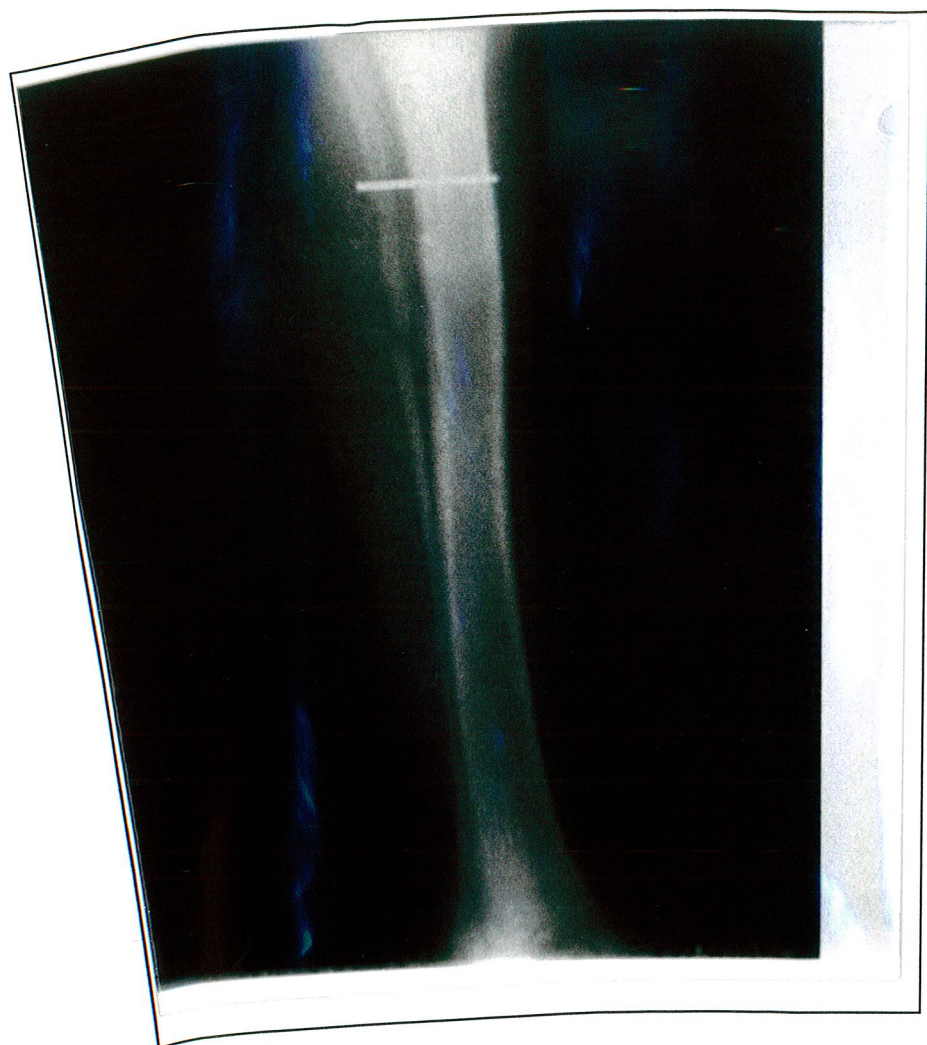
Radyolojik olarak 4, 6, 7 ve 8. haftalarda AP radyografileri alınan köpekler sakrifiye edilmeden Rompun® + Ketalar® anestezisi ile uyutulduktan sonra greftlenen bölgeler ortada kalacak şekilde fibulalarından 3,2 cm.lik segmentler çıkarıldı.

Dört, 6, 7, 8. haftalarda alınan AP radyografilerde otogreft konulan fibulalar ve otojen kemik iliği emdirilmiş Unilab Surgibone® konulan fibulalar arasında radyolojik kaynama bakımından bir fark bulunamadı ( resim 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 ). Dördüncü haftada çekilen grafide her iki tarafta da kaynama görülmekte ancak osteotomi hatları henüz belirgin olarak izlenmekte iken, 6. haftada çekilen grafilerde kaynama daha belirginleşmiş ve osteotomi hatları silikleşmeye başlamış olarak görüldü. Kaynama bütün köpeklerde radyografik olarak 8. haftada osteotomi hatlarının tamamen kaybolması ve yeni kemik oluşumu ile tamamlanmıştı.

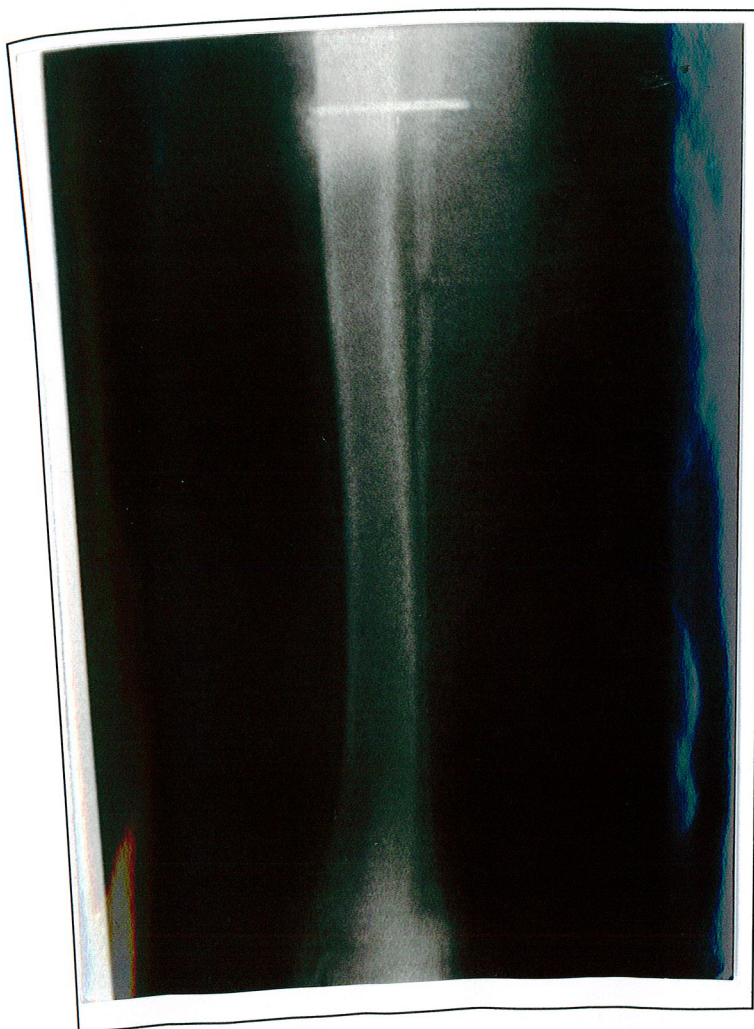
Tomografik olarak greftleme bölgesinden kesitleri alınan kemikler üç nokta bending testine tabii tutuldu. Burada kemiklerin kırıldıklarında uygulanmış olan kuvvetler tablo ve grafik halinde verildi (tablo 1, Şekil 2).

Mekanik deneye tabii tutulup kırılan kemiklerin her iki kemik uçlarından alınan kemik parçaları histolojik inceleme için işlendi. Histolojik inceleme sonucu bütün preparatlarda aynı görünüm vardı. Hem otogreft hem de xenogreft uygulanan deneklerde osteosit içeren kemik trabekülleri arasında küçük odaklar halinde fibröz doku ve seyrek inflamatuvar hücrelerin yanı sıra bazı alanlarda kemik iliği dokusu





**Resim 19:** 3 nolu deneğin sağ krurisinin 4. haftadaki grafisi ( xenogreft )



**Resim 20:** 3 nolu deneğin sol krurisinin 4. haftadaki grafisi. ( otogreft )



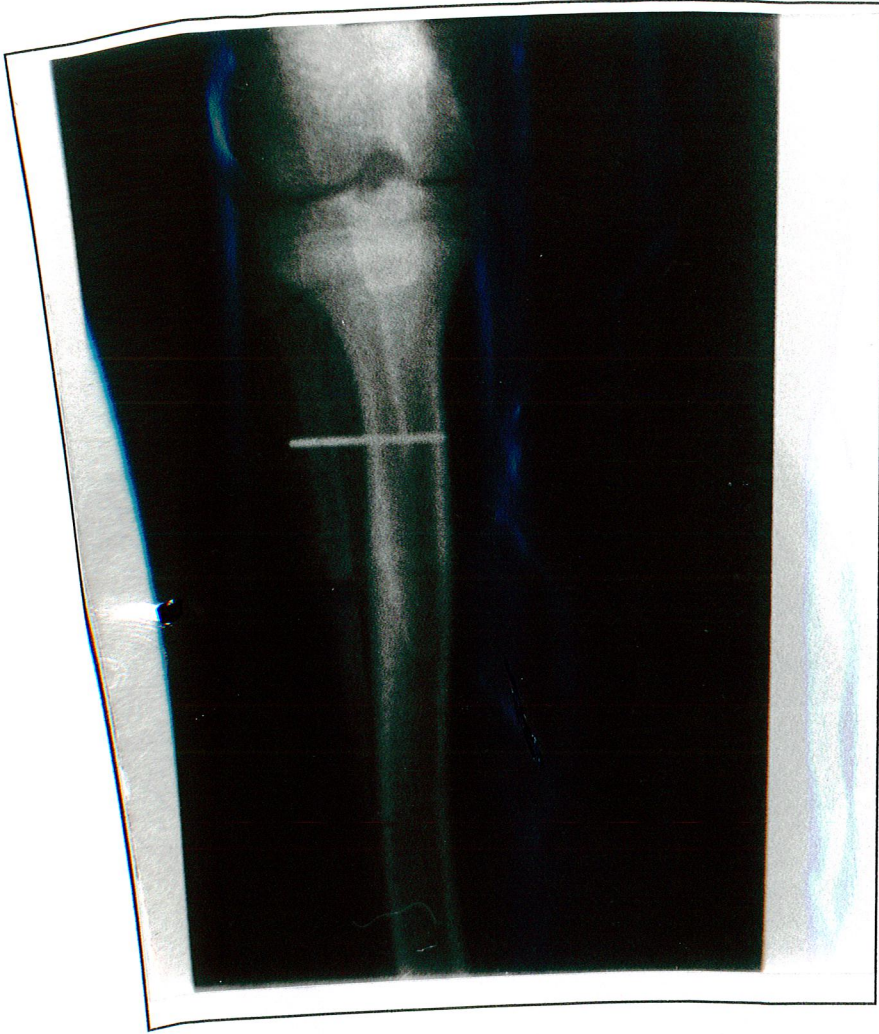


**Resim 21:** 3 nolu  
deneğin sağ krurisinin  
8. haftadaki grafisi  
( xenograft )



**Resim 22:** 3 nolu  
deneğin sol krurisinin  
8. haftadaki grafisi  
( otograft )





**Resim 23:** 6 nolu deneğin sağ krurisinin 4. haftadaki AP grafisi ( otogreft )

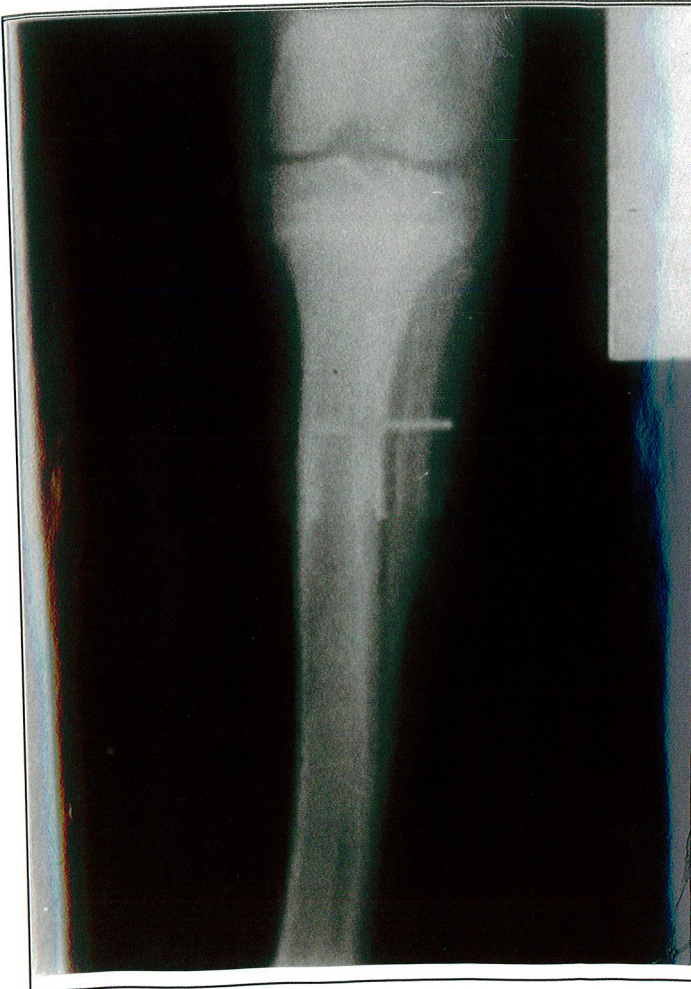


**Resim 24:** 6 nolu deneğin sol krurisinin 4. haftadaki AP grafisi (xenogreft )





**Resim 25:** 6 nolu  
deneğin sağ  
krurisinin  
8.haftadaki AP  
grafisi ( otogreft )



**Resim 26:** 6 nolu  
deneğin sol krurisinin  
8.haftadaki AP grafisi  
( xenogreft )





**Resim 27:** 7 nolu deneğin sağ krurisinin 4. haftadaki AP grafisi (otogreft )



**Resim 28:** 7 nolu deneğin sol krurisinin 4. haftadaki AP grafisi ( xenogreft )





**Resim 29:** 7 nolu deneğin sağ krurisinin 8. haftadaki AP grafisi ( otogreft )

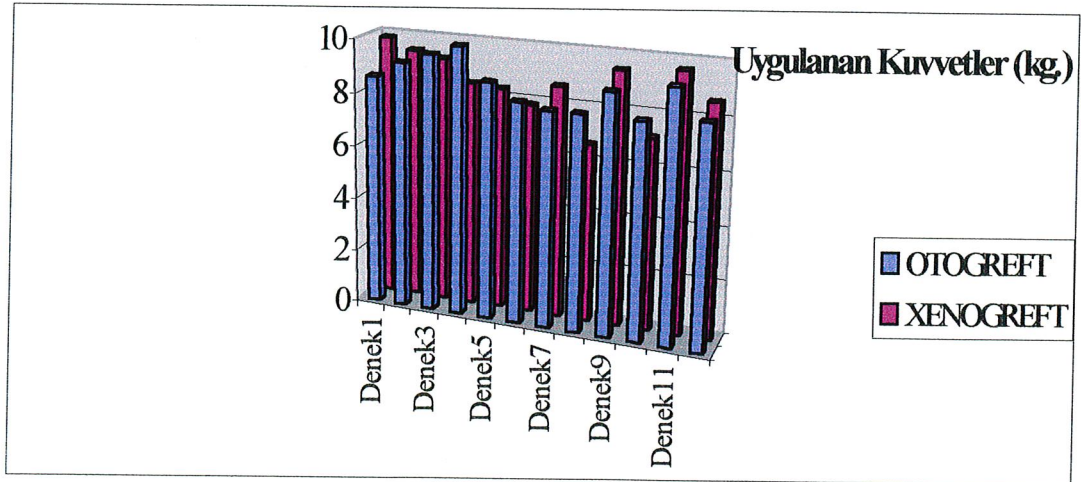


**Resim 30:** 7 nolu deneğin sol krurisinin 8. haftadaki AP grafisi ( xenogreft )



	<b>OTOGREFT</b>	<b>XENOGREFT</b>
Denek1	8,6	9,8
Denek2	9,2	9,4
Denek3	9,6	9,2
Denek4	10	8,4
Denek5	8,8	8,3
Denek6	8,2	7,8
Denek7	8	8,6
Denek8	8	6,6
Denek9	8,9	9,4
Denek10	8	7,1
Denek11	9,3	9,6
Denek12	8,2	8,6

**Tablo 1:** Kırılma direnci ölçümü sırasında uygulanan kuvvetler kg. olarak



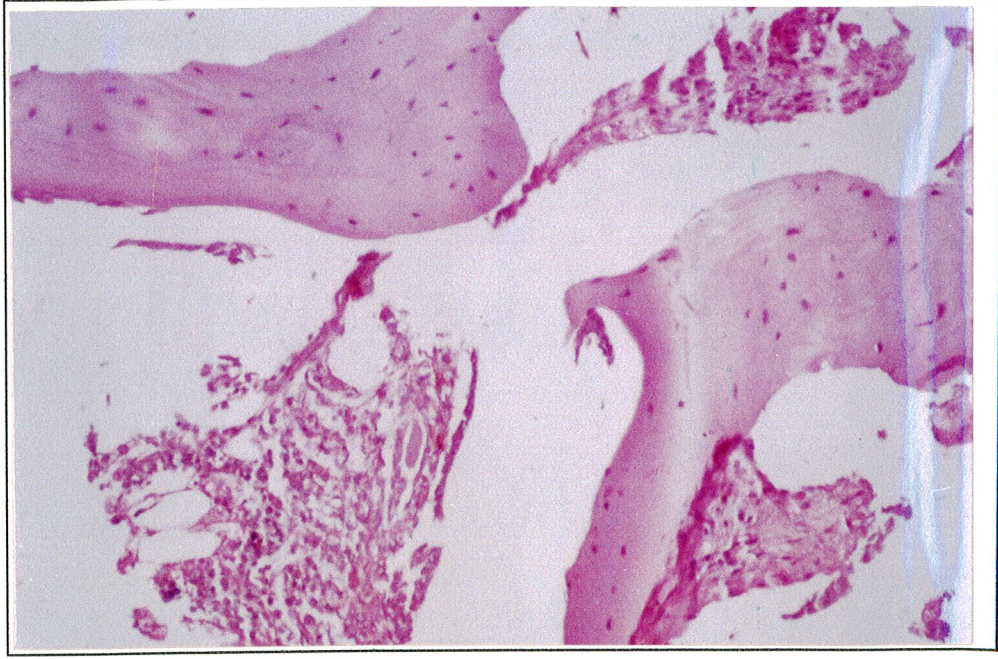
**Şekil 2:** Kırılma direnci sırasında uygulanan kuvvetlerin deneklere ve kullanılan greftlere göre grafik olarak gösterimi

izlendi. İncelenen kesitlerde histolojik olarak bir farklılığa rastlanılmadı. ( resim 31, 32, 33, 34, 35 )

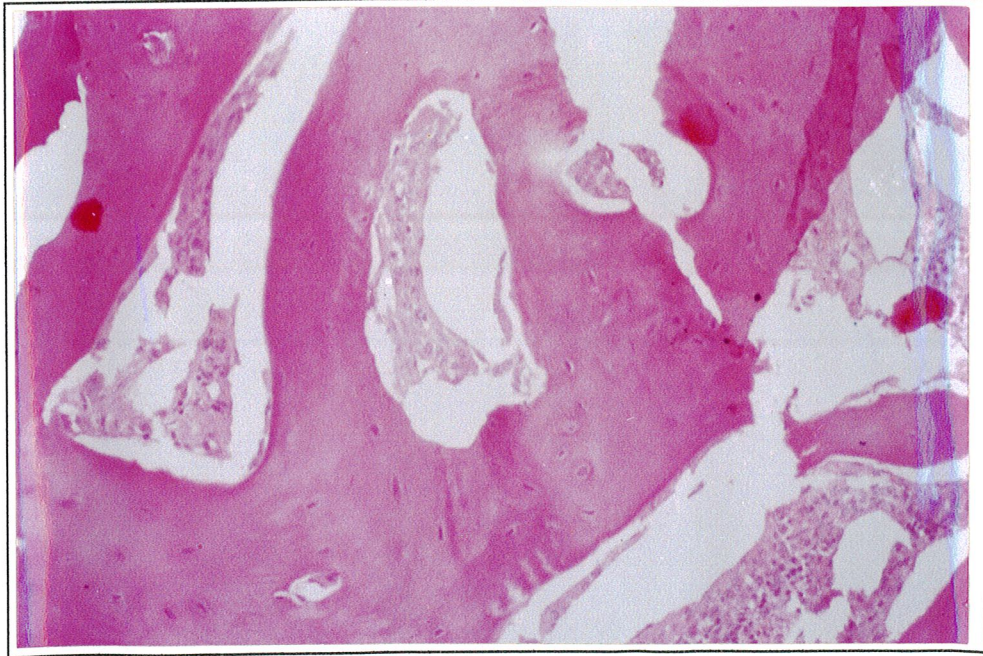
Daha önce tomografik olarak alınan kesitler scanner yardımıyla bilgisayar ortamına geçirildi ve cross sectional inertia moment'i hesaplamak için Area Properties 3.4 programına alındı. Bu programdan elde edilen inertia moment değerleri ( tablo 2, şekil 3 ) ve kütle merkezi uzaklık değerleri ( c ) ( tablo 3, şekil 4 ) tablo ve grafikler halinde verildi. Ayrıca Area Properties 3.4 programının örnek bir çıktı sayfası da gösterildi. ( şekil 5 ).

Elde edilen inertia moment ve kütle merkezi uzaklık değerleri Turner'ın makalesinde belirttiği üç nokta bending testi için stres formülünde yerine konulup hesaplandığında elde edilen Breaking strength ( kırılma direnci ) değerleri de tablo ve grafik halinde gösterildi. (tablo 4, şekil 6 ). Bu sonuçlar MedCalc bilgisayar istatistik programında Wilcoxon testi ile karşılaştırıldığında  $p > 0.05$  bulundu. İki grubun radyolojik olarak kaynama tamamlandığında karşılaştırılan breaking strength değerleri arasında istatistiksel olarak bir fark saptanamadı.



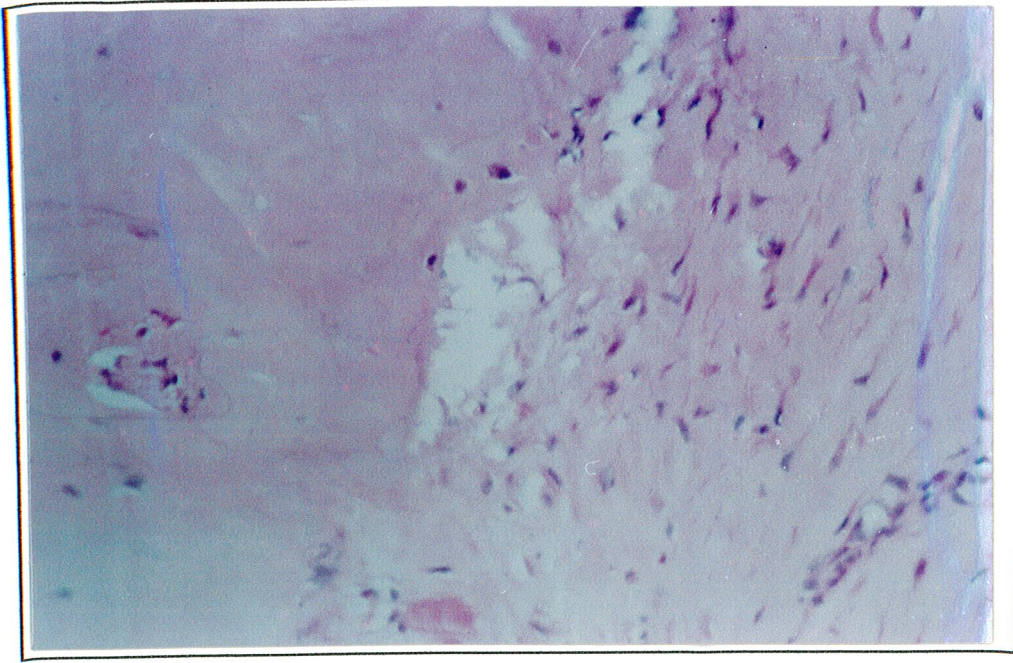


**Resim 31:** Otogreft kullanılan kullanılan deneğin histopatolojik görünümü; HE x 100, , kemik trabekülleri arasında fibröz doku ve seyrek inflamatuvar hücreler

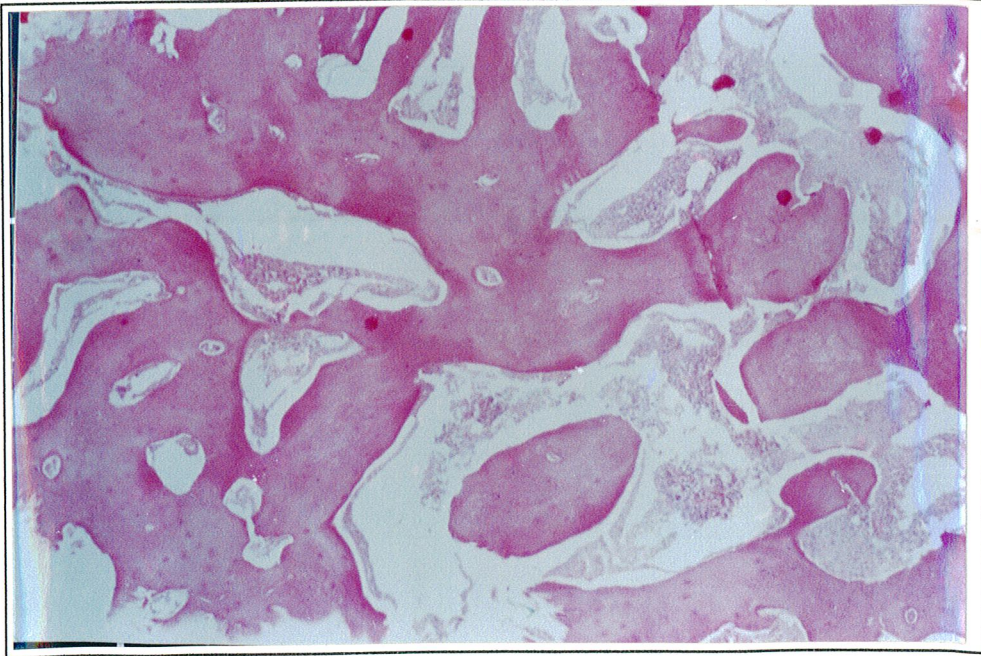


**Resim 32:** Xenogreft kullanılan deneğin histopatolojik görünümü ; HE x 100, kemik trabekülleri arasında fibröz doku ve seyrek inflamatuvar hücreler

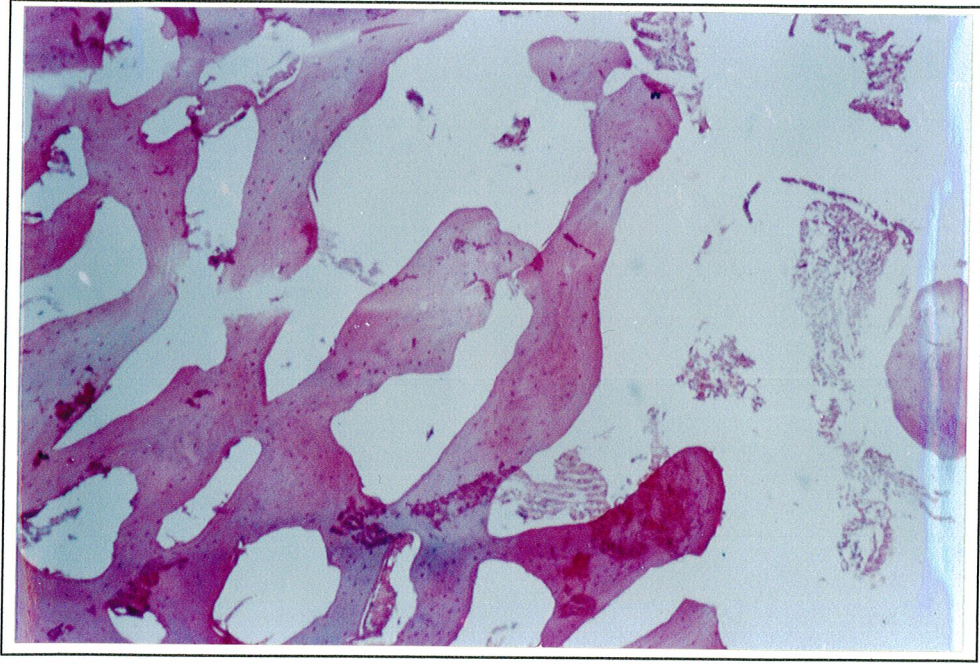




**Resim 33 :** Xenogreft kullanılan tarafta yeni oluşmuş kemik dokusu yanısıra gözlenen fibröz doku. HE X200.



**Resim 34:** Kemik trabekülleri arasında yeni oluşan kemik iliği dokusunun yanısıra izlenen fibröz doku ve seyrek inflamatuvar hücreler. Xenogreft kullanılan taraf, HE X 40.

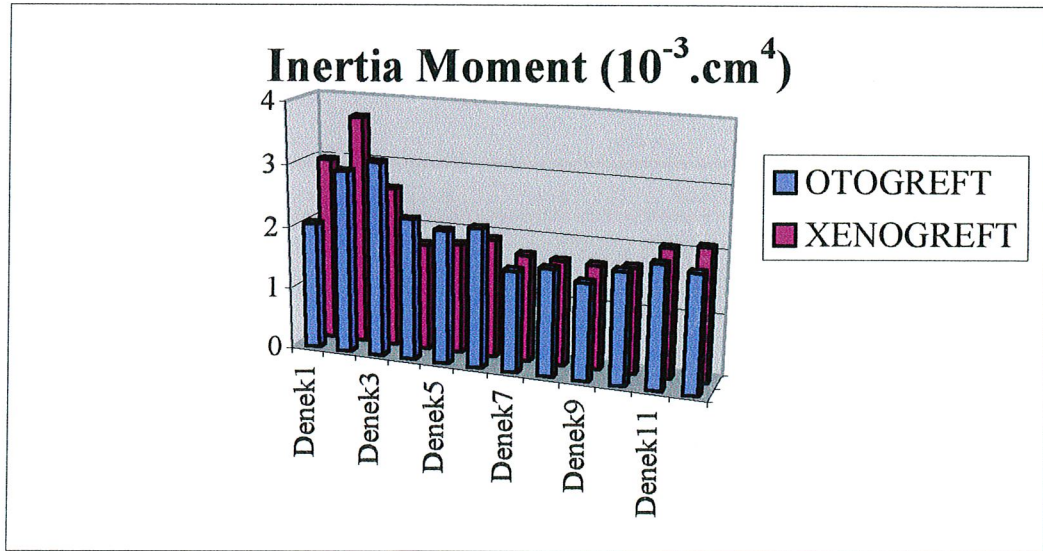


**Resim 35:** Kemik trabekülleri arasında yeni oluşan kemik iliği dokusunun gözlenmesi. Otogreft kullanılan taraf, HE X 40.



	<i>OTOGREFT</i>	<i>XENOGREFT</i>
Denek1	2,044	2,969
Denek2	2,934	3,692
Denek3	3,121	2,58
Denek4	2,265	1,721
Denek5	2,14	1,779
Denek6	2,227	1,906
Denek7	1,609	1,711
Denek8	1,705	1,68
Denek9	1,548	1,66
Denek10	1,784	1,695
Denek11	1,954	2,048
Denek12	1,87	2,108

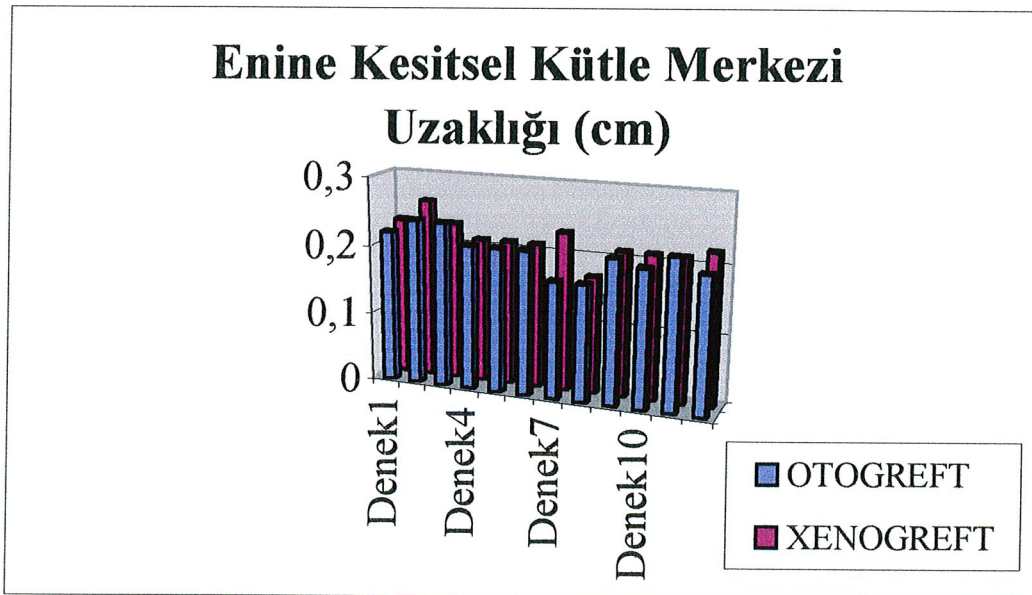
**Tablo 2:** Kırılma direnci ölçümü sırasında greft uygulanan bölgelere göre deneklerin cross-sectional inertia moment değerleri  $10^{-3} \cdot \text{cm}^4$  olarak



**Şekil 3:** Cross-sectional inertia moment değerlerinin grafik olarak gösterimi

	OTOGREFT	XENOGREFT
Denek1	0,22	0,23
Denek2	0,24	0,26
Denek3	0,24	0,23
Denek4	0,21	0,21
Denek5	0,21	0,21
Denek6	0,21	0,21
Denek7	0,17	0,23
Denek8	0,17	0,17
Denek9	0,21	0,21
Denek10	0,2	0,21
Denek11	0,22	0,21
Denek12	0,2	0,22

**Tablo 3:** Deneye tabi tutulan kemik fragmanlarının kullanılan greft materyali ve deneklere göre kesitsel kütle merkezi uzaklıkları cm. olarak



**Şekil 4:** Kesitsel kütle merkezi uzaklıklarının grafik olarak gösterilmesi

Height.....=	0.49 cm.
Width.....=	0.71 cm.
Depth.....=	1.00 cm.
Material...=	OTHER
Cross area.=	0.24 cm.^2
Volume.....=	0.24 cm.^3
Weight.....=	0.00 lbs.
Perimeter..=	1.99 cm.
Surf.area..=	2.46 cm.^2
x.Centroid.=	0.37 cm.
y.Centroid.=	0.23 cm.
I_xcg.....=	2.969e-03 cm.^4
I_ycg.....=	7.521e-03 cm.^4
J_cg.polar.=	0.01 cm.^4
P_xygc.....=	-5.797e-04 cm.^4
k_xcg.....=	0.11 cm.
k_ycg.....=	0.18 cm.
k_cg.polar.=	0.21 cm.



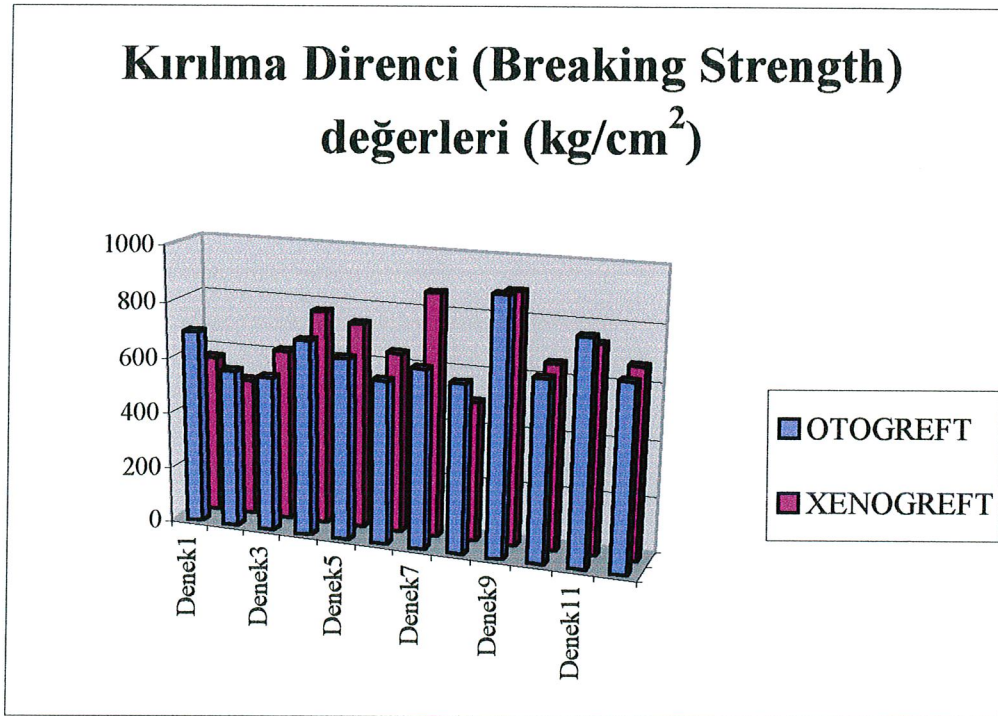
Şekil 5: 1 nolu deneğin Xenogreft kullanılan tarafının Area Properties 3.4 program çıktısı.  
 y.Centroid ; cismin enine kesitsel kütle merkezi uzaklığı  
 I\_xcg; enine kesitsel İnertia Moment değeri

← İle gösterilen şekil tomografik olarak alınan fibula kesitinin bilgisayar ortamında siyaha boyanarak Area Properties 3.4 programına tutulan hali



	<b>OTOGREFT</b>	<b>XENOGREFT</b>
Denek1	693,25	569
Denek2	564	496,25
Denek3	554	615
Denek4	695,75	769,75
Denek5	647	737
Denek6	580	644,5
Denek7	634	867
Denek8	598,25	497,25
Denek9	907,5	891,75
Denek10	640	657
Denek11	789,25	737
Denek12	655	672,5

**Tablo 4:** Kemik fragmanlarının kullanılan greft materyali ve deneklere göre  $\text{kg/cm}^2$  cinsinden kırılma direnç ( breaking strength ) değerleri



**Şekil 6:** Kırılma direnci değerlerinin grafiksel gösterimi

## TARTIŞMA

Bu çalışmada amacımız greftlemede altın standart olarak belirtilen otogreftlerin çeşitli komplikasyonları ve dezavantajları yanında bir çok alternatiften biri olan ve hatta daha üstün özelliği olduğu söylenen Xenograft'in (Unilab Surgibone®'un ) kaynama süreci içinde ve radyolojik olarak kaynamanın olduğuna kanaat getirdiğimizde, biyomekanik olarak otogreftle karşılaştırılmasıydı. Böylece Unilab Surgibone® kullanılan hastaların otogreft kullanılanlara göre daha erken mi, yoksa daha geç mi yük vermeye başlayacakları anlaşılacak ve hastalar oluşabilecek refraktürden korunabileceklerdi. Yine çalışma sırasında başvuru histolojik ve biyomekanik incelemelerle otogreft ve Unilab Surgibone® kullanılan hastalarda gelişen kaynamaların birbirine üstünlükleri araştırıldı. Literatürde histolojik araştırmalara rastlanırken kaynama sırasında gelişen kemikle ilgili biyomekanik bir çalışma bulunamadı ( 32, 33, 34 ).

Kansellöz otogreftler bir greftin taşınması gereken üç özelliği de taşırlar. Bunlar osteokondüktif, osteoindüktif ve osteojenik özellikleridir. Bu özelliklerinin yanı sıra hastaya ek bir hastalık taşıma ( transmisyon ) riskinin olmaması, daima cerrahın elinin altında hazır olması ve ek maliyet getirmemesi avantajlarıdır.

Otogreftler en sık ilium kemiğinden alınır. Fibula, tibia, kostalar diğer greft alınan bölgelerdir. Az miktarda greft gerektiğinde lokal olarak operasyon bölgesine yakın yerlerden de greft alınabilir (radius distali gibi ). Altın standart olarak tanımlanmasına rağmen otogreft elde edilmesinin bir takım kısıtlama ve komplikasyonları vardır ( 3 ).

Yük taşıyan tibia gibi bir kemikten greft alındığında;

- Normal olan bir ekstremitte yapılan cerrahi ile tehlikeye atılmış olur

- Greft alınması cerrahi süreyi uzatırken orta büyüklükteki bir cerrahi müdahale büyük bir müdahale haline gelir
- İyileşme uzar, ambulasyon tibiadaki defek kısmen iyileşene kadar gecikir
- Ekstremiteler 6 - 12 ay boyunca greft alınan zayıflamış bölgeden gelişebilecek kırıkların önlenmesi için korunmalıdır.

Otogreft alınmasının bir diğer dezavantajı greft kaynaklarının sınırlı olmasıdır. Büyük kavite ve defekleri doldurmak için yeterli greft sağlanamayabilir ( 4, 5, 16, 30 ).

Yine operasyon esnasında greft gerektiğinde greft alınacak bölge uygunsuz olarak ve sterilizasyon şartlarına uymadan örtülebilir. Bu donör saha enfeksiyon riskinin artmasına neden olur ( 30 ).

Greft alınan bölgede ağrı olması ve hatta bu ağrının zaman zaman asıl operasyon ağrısının önüne geçmesi, operasyon bölgesindeki ağrının geçtikten sonra bile greft bölgesinde ağrının devam edebilmesi otogreft alınmasının diğer dezavantajları arasındadır.

Greft alımı ile hastaya ikinci bir operasyon yapılmakta ve yara oluşturulmaktadır. Bu yara iyileşmesi ile ilgili kozmetik problemler kimi hastalar için önem teşkil etmektedir.

Greft alımıyla ilgili morbidite genellikle küçük gibi görünür. İliak kemik ve kostaların greft olarak kullanıldığı bir grup hastalar üzerinde yapılan bir araştırmada greft alımı için iliak kemik üzerine yapılan insizyonda %21 oranında yara problemi geliştiği görülmüştür. Aynı hastaların 6 hafta gibi bir süre iliak krestdeki akut ağrıdan yakındığı ve bu hastaların %10'unun iki yıldan fazla süre ile donör bölgesindeki kronik ağrıdan yakındıkları tespit edilmiştir. Aynı hasta grubunun %8'inde lateral femoral kutanöz sinir dermatomunda kalıcı duyu kaybı veya hiperestezi olduğu görülmüştür ( 17 ).

İliak krestlerden geniş bikortikal greft alımı sonucu iliumdaki defeklerden herni vakaları bildirilmiştir ( 17, 35 ).



İliak kemikten greft alımı sırasında sakroiliak eklem zedelenmesinden dolayı pelvik instabilite ve maralgia paresthetica diğer bildirilen komplikasyonlar arasındadır ( 17, 36 ).

Younger ve Chapman 1989 yılında yayınladıkları, greft alınan hastaların greft donör bölgelerinde gelişen komplikasyonları erken ve geç komplikasyonlar diye ikiye ayırdıktan sonra bunları da kendi içlerinde majör ve minör komplikasyonlar diye ayırmışlar. Erken komplikasyonlar perioperatif periyotta gelişen, hastanın hastanede bulunduğu dönemi içeren, komplikasyonlardır. Major komplikasyonlar hastanede kalış süresini uzatan, ek cerrahi gerektiren, kalıcı hasara neden olan komplikasyonlardır. Minör komplikasyonlar, lokal yara bakımı gibi minör tedavilere cevap veren, tedavisiz iyileşen ve kalıcı hasar bırakmayan komplikasyonlardır ( tablo 5 ). 239 hastalık serilerinde majör komplikasyon oranlarını %8,6 minör komplikasyon oranlarını %20,6 olarak bulmuşlar ( 17 ).

Bizim çalışmamızdaki deneklerin hiçbirinde donör saha morbiditesi ile ilgili problem yaşanmadı. Cerrahi prensiplere sadık kalındığında, sterilizasyon şartlarına uyulduğunda ve postoperatif iyi bir yara bakımı yapıldığında bunlardan mümkün olduğunca kaçınılacağına inanıyoruz.

Otogreft kullanmakla cerrahi süremiz Unilab Surgibone® kullanılan tarafa göre yaklaşık olarak 20-25 dakika kadar uzadı. Tabii olarak ikinci bir insizyon yapılarak operasyon bölgesi açılması kanama miktarımızda da artışa neden oldu. Yine operasyon süresinin uzaması deneklerin aldığı anestezi miktarının da artmasına sebep oldu. Bunlar otogreft kullanılan taraf için kaçınılmaz dezavantajlardı.

Salama ve Weismann 28 hastalık serilerinde otojen kemik iliği emdirilmiş Kiel kemik ( başka bir ticari firma tarafından da üretilen aynı materyalle karıştırılmaması için daha sonra adı Unilab Surgibone® olarak değiştirilmiş ) ile yaptıkları çalışmayı yayınladılar. Enfeksiyon gelişen 1 hasta haricinde diğer vakalarda başarılı sonuçlar bildirdiler. Serilerinde benign kemik lezyonu, psödoartroz, travmatik kemik defekti olan, artrodez gerektiren vakalar vardı. Bu hastalar altı aydan uzun süre izlendi ( 26 ).

Erken komplikasyonlar	Geç komplikasyonlar
<p>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Derin enfeksiyon</li> <li>▪ Uzamış yara drenajı</li> <li>▪ Geniş hematom</li> <li>▪ Reoperasyon</li> </ul> <p>Minör</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hematom</li> <li>▪ Yara drenajı</li> <li>▪ Aşırı ağrı</li> <li>▪ Geçici duyu kaybı</li> </ul>	<p>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Duyu kaybı</li> <li>▪ Kronik aşırı ağrı</li> <li>▪ Kronik enfeksiyon</li> <li>▪ Aşırı skar dokusu</li> <li>▪ Geniş kemik defekleri</li> </ul> <p>Minör</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kronik hafif ağrı</li> <li>▪ Yüzeysel enfeksiyon</li> <li>▪ Gecikmiş yara iyileşmesi</li> <li>▪ Minör yara problemleri</li> </ul>

**Tablo 5 : Kemik grefti donör bölge komplikasyonlarının sınıflaması**

1956 yılında Kienholz ve Kemkes kiel kemiğin antijenik olmadığını iddia ettiler. Kramer, Killey ve Wright 1968 yılında yuvarlak hücre infiltrasyonu ile karakterize ( lenfosit, plazma hücreleri ) bir miktar rezidüel antijenitenin olabileceğini bildirdiler ( 37 ).

Elves ve Salama kiel kemiğin düşük antijeniteye sahip olduğunu gösterdiler. Bu çalışmada direk hemaglünitasyon, kompleman fiksasyon, lenfositotoksik antikor düzeyi ve hematolojik cevaplar değerlendirildi ( 37, 38 ).

Kiel kemiğin neden çok zayıf antijenik olduğu açık değildir. Bunun kemiğin hazırlanması sırasındaki bir veya birkaç sürece ya da sterilizasyon için kullanılan gama radyasyona bağlı olabileceği düşünülmektedir. Yine çocukluk döneminden beri alınan süt ve et proteinleri ile kazanılmış bir immün tolerans olabileceği söylenmektedir ( 37 ).

Yaptığımız çalışmada deneklerde operasyon sırasında Unilab Surgibone®'un konulması sırasında veya daha sonrasında allerjik reaksiyonu düşündürecek bulgulara rastlanılmadı. Yine deney sonunda alınan histolojik kesitlerde allerjik reaksiyonu düşündürecek bir bulgu olmadığı gibi, histolojik görünümle otogreft konulan tarafla da bir farklılık göstermedi. Bu bulgular literatürde de bahsedildiği gibi Unilab Surgibone®'un antijenik olmadığı veya çok az antijenik olduğunu desteklemekteydi.

Salama, Burwell ve Dickson tarafından kiel kemiğin kemik iliği hücrelerinde osteogenezisi kolaylaştırdığı gösterilmiştir ( 25 ).

Kiel kemik kullanımının açık bir kontrendikasyonu bildirilmemiştir. Ancak iki benzer fakat zayıf antijen içerdiğinden at serumuna allerjisi olanlarda kontrendike olduğu söylenmektedir ( 33 ).

Unilab Surgibone® 'un aşırı allerjik reaksiyon hikayesi olanlarda kontrendike olduğu söylenmektedir. Yine psikolojik instabilitesi olan, uygulamaya yeterli istek ve motivasyonu göstermeyen hastalarda kullanılmaması gerektiğinden bahsedilir ( 34 ).

Jackson büyük defeklerde kiel kemiği otojen kemik parçaları ile karıştırıp kullanmayı önermektedir. Bu durumda kiel greftleri kafes görevi görmekte ve özellikle çocuklar göz önüne alındığında otogreft ihtiyacını azaltmaktadır ( 33 ).

Taheri, 263 hastalık C5-C6, C6-C7 seviyeli servikal füzyon serisinde kullanılan Kiel kemiği greftini klinik ve radyolojik değerlendirmeler sonucu başarılı bulmuştur. Greft etrafında görülen halo'nun (erken postoperatif dönemde AP grafilerde) kaybolmasını greft füzyonunun belirtisi olarak kullanmıştır ( 39 ).

Ramani ve ark. 73 servikal disk aralığında lipofilize Kiel kemik kullanmış ve hastalarını radyolojik ve klinik olarak 2 ile 5 yıl arası izlemişlerdir. Klinik olarak sonuçları başarılı olmasına rağmen gerçek bir radyolojik kaynama gösterememişlerdir. Tahari'nin bahsettiği erken postoperatif dönemdeki halo AP radyografilerde kaybolmasına rağmen çekilen tomografilerde bu halonun varlığı halen devam ediyordu ( 40 ).

McMurray lomber ve torasik vertebralarına girişim yaptığı 7 vakalık serisinde lipofilize Kiel kemik grefti kullanmış ve bütün hastalarına ikinci bir operasyonla otogreftleme yapmak zorunda kaldığını bildirmiş ve Kiel kemik greftinin, iliak kemikten alınan otogreftin büyük kaviteleri doldurmak için yetersiz kaldığı durumlar haricinde ortopedik uygulamalarda kullanılmaması gerektiği sonucuna varmıştır ( 33 ).

Plenk ve ark. Kiel kemik greftinin tek başına veya antibiyotik emdirilerek kullanıldığında fibröz enkapsülasyona neden olarak yeni kemik oluşumunu engellediği, otolog kemik iliği emdirilip kullanıldığında yeni kemik oluşumu sağladığını bildirdiler. Otolog kemik iliği emdirilmiş Kiel kemik greftinin kontrol kemik gruplarına göre yeni kemik oluşumu bakımından daha üstün olduğu, greftin emdirildiği kemik iliği miktarı ile indüklenen kemik oluşumunun da ilişki içinde olduğu sonucuna varmışlardır ( 32 ).

Biz de çalışmamızda otolog kemik iliği emdirilmiş Unilab Surgibone® kullandık. Bu da Plenk, Holman ve ark.nın bahsettiği gibi otolog kemik iliği emdirilmiş Kiel kemik greftinin yeni kemik oluşumunu sağlıyor tezini desteklemektedir.

Seber ve ark. yaptıkları çalışmalarla kronik osteomyelitli hastalarda ölü dokuların debridmanını takiben gelişen kavitelerin gentamisin emdirilmiş xenograftle (Unilab Surgibone® ) doldurulmasıyla başarılı sonuçlar bildirdiler ( 41 ).

Vich yaptığı deneysel çalışmalar sonucunda keçi servikal vertebralarında otogreftin %92 füzyon oranına karşılık Unilab Surgibone®'un %80 füzyonu olmasına rağmen histolojik ve radyolojik olarak performansta Unilab Surgibone®'un otogreft ve allogreftte göre daha üstün olduğunu bildirdi ( 34 ).

Histolojik kesitlerimizde otolog kemik grefti kullanılan tarafla Unilab Surgibone® kullanılan taraf arasında bir fark görülmemesi ve biyomekanik deney sonucunda da istatistiksel olarak bir fark çıkmaması sonucu Unilab Surgibone®'un performans olarak otogreften bir farkı olmadığı kanaatine vardık.



## SONUÇLAR

Uzun kemik diafiz kırıklarında otojen kansellöz kemik grefti ve otojen kemik iliği emdirilmiş sığır kaynaklı xenogrefti karşılaştırdığımız bu çalışma sonucunda:

Radyolojik olarak her iki greft konulan taraflar da aynı sürede kaynadılar.

Histolojik inceleme sonucunda da otojen kemik grefti ve otojen kemik iliği emdirilmiş xenogreft kullanılan taraflar arasında bir fark görülemedi.

Her iki kemik grefti ile gelişen kemiklerin radyolojik olarak kaynama tamamlandığında mekanik dayanıklılığının istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucunda da anlamlı bir fark bulunamadı.

Bu sonuçlar ve daha önce yapılan çalışmalar ışığında kemik iliği emdirilmiş sığır kaynaklı xenogreftin kırık kaynamasında greftlemenin altın standardı olarak belirtilen kansellöz kemik greftleri yerine kullanılabilen uygun bir greft materyali olduğu ve kemik iliği emdirilmiş sığır kaynaklı xenogreft kullanılan hastaların da otogreft kullanılan hastalar için uygulanan yük verme süreleri içinde yük verdirilebileceği sonucuna vardık. Ancak bu çalışmanın daha geniş serilerde ve değişik greft kullanım alanları için uygulanması gerektiğini düşünüyoruz. Yine xenogreft kullanılırken hastaya getireceği maliyet ve otojen kemik grefti alınmasının yaratabileceği komplikasyonlar karşılaştırılarak karar verilmelidir.

## ÖZET

Günümüzde kemik greftleri ortopedik cerrahinin değişik alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Greftlemede altın standart olarak bilinen otolog kemik greftlerinin sınırlı miktarda temini ve donör saha morbiditesi dahil olmak üzere çeşitli eksiklik ve komplikasyonları yüzünden alternatif greft materyalleri sıkça kullanılmaktadır. Xenogreftler ( heterojen ) de bunlardan biridir.

Bu çalışmadaki amacımız uzun kemik diafiz kırıklarında kansellöz otogreft ile otojen kemik iliği ilave edilmiş sığır kaynaklı xenogrefti ( Unilab Surgibone® ) kaynama süreci içerisinde biyomekanik dayanıklılık yönünden karşılaştırmaktır.

Çalışma 18 adet ve yaş ortalamaları 14 ay ( 12 – 16 ay ) olan köpekler üzerinde ve genel anestezi ile yapıldı. Xenogreft için Unilab Surgibone® marka greftler kullanıldı. Otojen greftler iliak kanatlardan temin edildi ve fibulalarında standart kırık modeli oluşturulmaya çalışıldı. Radyolojik olarak kırık kaynamasına kanaat getirildikten sonra fibulalardan çıkarılan segmentler biyomekanik teste tabii tutuldu ve kırık bölgesinden histolojik araştırmalar için kesitler alındı. Her iki kemik grefti ile oluşan yeni kemiklerin mekanik dayanıklılığının istatistiksel karşılaştırılması sonucu anlamlı bir fark bulunamadı (  $p>0.05$  ).

Bu çalışmamızın sonucunda uzun kemik diafiz kırıklarında kemik iliği emdirilmiş xenogreftler ve otojen kansellöz kemik greftleri ile elde edilen yeni kemik dokusunun kırılma direnci değerlerinin benzer olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Bu yüzden xenogreft kullanılan hastaların otojen kansellöz kemik greftlerinde olduğu gibi güvenilir olarak kaynama süreci sonunda yük vermeye uygun olabileceği kanısına varıldı.

## SUMMARY

Bone grafts are frequently used in the different fields of orthopaedic surgery nowadays. However, because autogenous grafting which is known as gold standard for grafting is associated with several shortcomings and complications, including limited quantities of bone for harvest and donor-site morbidity, bone graft substitutes have been used in a wide range of orthopaedic pathologic condition. Xenografts (heterografts) are one of these alternatives.

In this study we aim to compare cancellous autograft with xenografts of bovine origin enriched with autogen bone marrow regarding the biomechanical endurance within the duration of the fracture union.

The study was performed on eighteen dogs with a mean age of 14 months ( range 12 to 16 months ) and all of the operations were performed under general anesthesia. Unilab Surgibone® grafts were used for xenografts. Autogen grafts were used from iliac crests and standard fractures were tried to be formed on fibulas. After being convinced of the fracture union radiologically, the segments which were derived from fibulas were tested by using a biomechanic test and some parts were taken out from the fractured area for histological examination. A meaningful difference could not be found after statistical comparison of mechanical strength of the new bones which were formed by the two bone grafts (  $p > 0.05$  ).

At the end of this study we conclude that the breaking strength of the new bone tissue formed at long bone diaphysis fracture sites obtained from xenografts enriched with bone marrow or autogen cancellous bone grafts are similar and there is no meaningful statistical difference between them. If you carry out the results of this study to the clinical practice, it will be assumed that weight bearing can be permitted at the same time for both groups.

## KAYNAKLAR

1. Friedlaender GE: Current concepts review; Bone grafts; The basic science rationale for clinical applications. J Bone Joint Surg 69-A ( 5 ): 786-790, 1987.
2. Albee FH: The classic; Bone-graft surgery. Clin Orthop 324: 5-12, 1996.
3. Crenshaw AH Jr.: Surgical techniques and approaches; Bone grafting. Campell's Operative Orthopaedics, St. Louis, Mosby -Year Book, Inc., 9<sup>th</sup> ed. 1998, pp 40-47.
4. Lane JM, Bostrom MPG: Bone grafting and new composite biosynthetic graft materials. American Academy of Orthopaedic Surgeons Instructional Course Lectures. 47: 525-534, 1998.
5. Gazdag AR, Lane JM, Glaser D, Forster RA: Alternatives to autogenous bone graft; Efficacy and indications. Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. 3 ( 1 ):1-8, 1995.
6. Stevenson S: Enhancement of fracture healing with autogenous and allogenic bone grafts. Clin Orthop 355: 239-246, 1998.
7. Stevenson S: Biology of bone grafts. Orthop Clin North Am 30 ( 4 ): 543-552, 1999.
8. Stevenson S, Li XQ, Martin B: The fate of cancellous and cortical bone after transplantation of fresh and frozen tissue-antigen matched and mismatched osteochondral allografts in dogs. J Bone Joint Surg 73-A: 1143-1156, 1991.
9. Stevenson S, Li XQ, Davy DT: Critical biological determinants of nonvascularized cortical bone graft incorporation; Quantifying a complex process and structure. J Bone Joint Surg 79: 1-16, 1997.



10. Feighan JE, Stevenson S, Emery S: Biological and biomechanical evaluation of posterior lumbar fusion in the rabbit; The effect of fixation rigidity. *Spine*. 20: 1561-1567, 1995.
11. Lin KY, Barlett SP, Yaremchuk MJ: The effect of rigid fixation on the survival of onlay bone grafts; An experimental study. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 86: 449-456, 1990.
12. Emerson R, Head W, Berklacich F: Non-cemented acetabular revision arthroplasty using allograft bone. *Clin Orthop* 249: 30-43, 1989.
13. Vander Griend RA: The effect of internal fixation on the healing of large allografts. *J Bone Joint Surg* 76-A: 657-663, 1994.
14. Heiple KG, Chase SW, Herndon CH: A comparative study of the healing process following different types of bone transplantation. *J Bone Joint Surg* 45-A: 1593-1616, 1963.
15. Buck BE, Malinin TI, Brown MD : Bone transplantation and human immunodeficiency virus; An estimate of risk of acquired immunodeficiency syndrome ( AIDS ). *Clin Orthop* 240: 129-136, 1989.
16. Aronson J, Cornell CN: Bone healing and grafting. In Callaghan J J , Harner CD, Koval KJ, Rosier RN( Ed ): *Orthopaedic Knowledge Update 6*, American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1999, pp 25-37.
17. Younger EM, Chapman MW: Morbidity at bone graft donor sites. *J Orthop Trauma* 3: 192-195, 1989.
18. Buchardt H: The biology of bone graft repair. *Clin Orthop* 174: 28-42, 1983.
19. Buchardt H, Busbee GA, Enneking WF: Repair of experimental autologous grafts of cortical bone. *J Bone Joint Surg [Am]* 57-A: 814-819, 1975.
20. Enneking WF, Eady JL, Buchardt H: Autogenous cortical bone grafts in the reconstruction of segmental skeletal defects. *J Bone Joint Surg [Am]* 62-A: 1039-1058, 1980.

21. Han CS, Wood MB, Bishop AT: Vascularized bone transfer. *J Bone Joint Surg [Am]* 74-A: 1441-1449, 1992.
22. Lee EH, Goh JC, Helm R: Donor site morbidity following resection of the fibula. *J Bone Joint Surg [Br]* 72-B: 129-131, 1990.
23. Berrey BH Jr., Lord CF, Gebhardt MC: Fractures of allografts; Frequency, treatment and end-results. *J Bone Joint Surg [Am]* 72-A: 825-833, 1990.
24. Tomford WW, Thongphasuk J, Mankin HJ: Frozen musculoskeletal allografts; A study of the clinical incidence and causes of infection associated with their use. *J Bone Joint Surg [Am]* 72-A: 1137-1143, 1990.
25. Salama R, Burwell RD, Dickson IR: Recombined grafts of bone and marrow; The beneficial effect upon osteogenesis of the impregnating xenograft bone with autologous red marrow. *J Bone Joint Surg [Br]* 55-B: 402-417, 1973.
26. Salama R, Weissman SL: The clinical use of combined xenografts of bone and autologous red marrow; A preliminary report. *J Bone Joint Surg [Br]* 60-B: 111-115, 1978.
27. Unilab Surgibone® katalogu, Unilab Surgibone®, Inc., Mississauga, Ontario, Canada
28. Shaffer JW, Field GA, Goldberg VM: Fate of vascularized and non-vascularized autografts. *Clin Orthop* 197: 32-33, 1985.
29. Chapman MW, Bucholz R, Cornell C: Treatment of acute fractures with a collagen-calcium phosphate graft material; A randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg [Am]* 79-A: 495-502, 1997.
30. Cornell C, Lane JM, Chapman M: Multicenter trial of collagraft as bone graft substitute. *J Orthop Trauma*. 5: 1-8, 1991.
31. Turner CH, Burr DB: Basic biomechanical measurements of bone; A tutorial. *Bone*. 14: 595-608, 1993.

32. Plenk H, Holmann K, Wilfort K: Experimental bridging of osseous defects in rats by the implantation of Kiel bone containing fresh autologous marrow. *J Bone Joint Surg [Br]* 54-B: 735-743, 1972.
33. McMurray GN: The evaluation of Kiel bone in spinal fusions. *J Bone Joint Surg [Br]* 64-B: 101-104, 1982.
34. Vich JMO: Histologic behavior of implants of bovine bone origin. Unilab Surgibone® katalogu, Department of Experimental Surgery of the Clinica Puerta de Hierro, Madrid, Spain.
35. Reid RL: Hernia through an iliac bone graft donor site. *J Bone Joint Surg [Am]* 50-A: 757, 1968.
36. Coventry MB, Tapper MB: Pelvic instability- a consequence of removing iliac bone for grafting. *J Bone Joint Surg [Am]* 54-A: 83, 1972.
37. Salama R, Gazit E: The antigenicity of kiel bone in the human host. *J Bone Joint Surg [Br]* 60-B: 262-265, 1978.
38. Elves MW, Salama R: A study of the development of cytotoxic antibodies produced in recipients of xenografts ( heterografts ) of iliac bone. *J Bone Joint Surg [Br]* 56-B: 331-339, 1974.
39. Tahari ZE, Gueramy M: Experience with calf bone in cervical interbody fusion. *J Neurosurg.* 36: 67-71, 1972.
40. Ramani PS, Kalbag RM, Sengupta RP: Cervical interbody fusion with Kiel bone. *British Journal of Surgery.* 62: 147-150, 1975.
41. Seber S, Günal İ, Göktürk E: Antibiotic impregnated xenografts in the treatment of chronic osteomyelitic cavities. *International Orthopaedics ( SICOT ).* 22: 197-199, 1998.