

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

99118

**KÖPEKLERDE DENEYSEL MADDİ KAYIPLI
FEMUR KIRIKLARINDA KORAL VE SPONGİYÖZ
OTOGREF UYGULAMALARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

DOKTORA TEZİ

Ali Said DURMUŞ

F.Ü. VETERİNER FAKÜLTESİ
CERRAHİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Emine ÜNSALDI

99118

ELAZIĞ - 2000

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İÇİNDEKİLER	i
1. ÖNSÖZ	iii
2. GİRİŞ	1
2.1. Tarihçe	1
2.2. Kemik Dokusu	2
2.2.1. Kompakt Kemik	3
2.2.2. Spongiyöz Kemik	4
2.2.3. Kemik Hücreleri	4
2.2.3.1. Osteoblast	4
2.2.3.2. Osteosit	5
2.2.3.3. Osteoklast	5
2.2.4. Kemik Zarları	5
2.2.4.1. Periosteum (Periost)	5
2.2.4.2. Endosteum (Endost)	6
2.3. Kemikleşme (Ossifikasyon)	6
2.3.1. İntramembranöz Ossifikasyon	6
2.3.2. Endokondral Ossifikasyon	6
2.4. Gref Terminolojisi	8
2.4.1. Alındıkları Canlıya (Bireye) Göre Sınıflandırma	9
2.4.1.1. Ototref (Otojen gref, Otolog gref)	9
2.4.1.2. Allogref (Allojen gref, Homogref)	9
2.4.1.3. İso gref	9
2.4.1.4. Syngenesiogref	9
2.4.1.5. Ksenogref (Ksenojen gref, Heterogref)	9
2.4.2. Alındıkları Bölgeye Göre Sınıflandırma	10
2.4.2.1. Kortikal (Kompakt) Kemik Grefi	10
2.4.2.2. Spongiyöz (Kansellöz) Kemik Grefi	10
2.4.2.3. Kortikokansellöz Kemik Grefi	10
2.4.2.4. Osteokondral Kemik Grefi	10
2.4.2.5. Kompozit Kemik Grefi	10
2.4.3. Alınma Zamanına Göre Sınıflandırma	11
2.4.3.1. Taze Kemik Grefleri	11
2.4.3.2. Konserve Kemik Grefleri	11
2.4.4. Alınan Greflerin Yapısına Göre Sınıflandırma	11
2.4.4.1. Masif (Solid) Kemik Grefi	11
2.4.4.2. Çubuk Kemik Grefi	11
2.4.4.3. Yonga Kemik Grefi	11
2.4.4.4. Öğütülmüş Kemik Grefi	12
2.4.5. Uygulama Yöntemlerine Göre Sınıflandırma	12
2.4.5.1. On-lay Kemik Grefi	12
2.4.5.2. İn-lay Kemik Grefi	12
2.4.5.3. Kaydırma İn-lay Kemik Grefi	12
2.5. Kemik Greflerinin Fonksiyonları	12
2.5.1. Osteogenezis	12
2.5.2. Osteoindüksiyon	13
2.5.3. Osteokondüksiyon	14
2.6. Kemik Greflerinin Kullanım Alanları	14
2.6.1. Delayed Union, Nonunion veya Psödoartroz	15
2.6.2. Artrodez	15

2.6.3.	Enfeksiyon (Osteomyelitis)	15
2.6.4.	Kemik Defektleri	16
2.7.	Kemik Greflerinin Birleşmesi (İnkorporasyonu) ve Biyolojisi	16
2.8.	Koral (Deniz Mercanı)	18
2.9.	Spongiyöz Otogref	20
2.9.1.	Spongiyöz Kemik Grefi Alma Yöntemleri	21
2.9.1.1.	Humerusun Tuberculum majusundan Spongiyöz Kemik Grefi Alınması	21
2.9.1.2.	Femurun Trochanter majorundan Spongiyöz Kemik Grefi Alınması	22
2.9.1.3.	Tibianın Proksimal Metafizinden Spongiyöz Kemik Grefi Alınması	22
2.9.1.4.	Crista iliaca' dan Spongiyöz Kemik Grefi Alınması	22
3.	MATERYAL VE METOT	23
3.1.	Materyal.....	23
3.2.	Metot	23
3.2.1.	Tibia' nın Proksimal Metafizinden Spongiyöz Kemik Grefi Alınması.....	24
3.2.2.	Femur' un Açığa Çıkarılması ve Diyafizer Ostektomi Yapılması	24
3.2.3.	Koral İmplant ve Spongiyöz Otogref Uygulamaları	25
3.2.4.	Operasyon Sonu Uygulamalar	25
4.	BULGULAR	27
4.1.	Greflere Ait Bulgular	27
4.1.1.	Koral İmplantlara Ait Bulgular	27
4.1.2.	Spongiyöz Otogreflere Ait Bulgular	27
4.2.	Klinik Kontrol Bulguları	28
4.2.1.	Koral İmplant Uygulanan Olguların Klinik Kontrol Bulguları	28
4.2.2.	Spongiyöz Otogref Uygulanan Olguların Klinik Kontrol Bulguları	29
4.3.	Radyografik Kontrol Bulguları	30
4.3.1.	Koral İmplant Uygulanan Olguların Radyografik Görünümü	30
4.3.2.	Spongiyöz Otogref Uygulanan Olguların Radyografik Görünümü	31
4.4.	Makroskopik ve Histopatolojik Kontrol Bulguları	32
4.4.1.	Makroskopik Kontrol Bulguları	32
4.4.1.1.	Koral İmplant Uygulanan Olguların Makroskopik Görünümü	32
4.4.1.2.	Spongiyöz Otogref Uygulanan Olguların Makroskopik Görünümü	32
4.4.2.	Histopatolojik Kontrol Bulguları	33
4.4.2.1.	Koral İmplant Uygulanan Olguların Histopatolojik Görünümü	33
4.4.2.2.	Spongiyöz Otogref Uygulanan Olguların Histopatolojik Görünümü	34
5.	TARTIŞMA VE SONUÇ	37
6.	ÖZET	51
7.	SUMMARY	52
8.	KAYNAKLAR	53
9.	ÖZGEÇMİŞ	64
10.	TEŞEKKÜR	65
11.	RESİMLER	66

1. ÖNSÖZ

Evcil hayvanların özellikle ekstremite kemiklerinde; trafik kazaları, yüksekten düşme, ateşli silah yaralanmaları gibi travmalar sonucunda çok parçalı, maddi kayıplı kırıklar oluşabilmektedir. Bunlardan başka kemik kisti ve kemik tümörü olgularında; sağaltım amacıyla gerçekleştirilen rezeksiyon ve osteomyelitisin sağaltımı sırasında yapılan küretaj nedeniyle oluşan kemik defektleri ile sık sık karşılaşmaktadır. Bu tür olgular iyi sağaltılmadığında; kallus gecikmesi, nonunion veya psödoartroz gelişebilmekte ya da ilgili ekstremitede kemik kaybına bağlı olarak kısalık gözlenebilmektedir.

Bu tür sorunlar ve çözüm arama çabaları kemik grefi uygulamaları üzerindeki çalışmaların hız kazanmasına yol açmıştır.

Kemik grefi uygulamaları içerisinde otogref, allogref ve ksenogrefler kullanım alanı bulabilmektedir. Otogref kullanımında elde edilen grefin yetersiz kalması, gref alınan bölgede oluşan komplikasyonlar, operasyon ve anestezi süresinin uzaması gibi dezavantajlarla sık olarak karşılaşmaktadır. Allogreflerin kullanımında ise rejeksiyon ve hastalık transferi gibi önemli komplikasyonlarla karşılaşmaktadır. Ksenogref uygulamalarında da rejeksiyon olasılığının yüksek olduğu bildirilmektedir.

Kemik defektlerinin yeniden normal yapılarına kazandırmada kullanılacak olan ideal implant ekonomik olmalı ve gref elde etmek için ikinci şirurjikal işleme gereksinim duyulmamalıdır. Aynı zamanda dokularla uyumlu olmalı, hastalık transferine neden olmamalı, rejeksiyona uğramamalı ve yeni kemik oluşumuna katkıda bulunurken vücut tarafından rezorbe edilebilmelidir,

Araştırmacılar, poröz yapıda olan ve doğal bir kaynaktan gelen deniz mercanının (koral) kemik grefi yerine kullanılabileceğini düşünmüşler ve çalışmalarını bu yönde hızlandırmışlardır. Koralin birbiriyle bağlantılı poröz ve kemiğe çok benzeyen kimyasal yapısıyla kemik greflerine ilginç bir alternatif olabileceği bildirilmiştir.

Koral kullanılarak gerek doğal yapıda, gerekse hidroksiapatit formunda hazırlanmış farklı boyut ve şekillerde (blok ve granüller halinde) ticari preparatlar ortopedik şirurjinin kullanımına sunulmuştur. Ancak bu preparatların oldukça pahalı oluşu korali daha ekonomik şekilde veteriner ortopedi alanında kullanıma sunma arayışlarına girmemize neden olmuştur. Bu amaçla hemen her yerde kolaylıkla bulunabilen, ticari preparatlarla ölçülemeyecek derecede ekonomik olan ve doğal deniz mercanından hazırlanan implantların kemik defektlerinde kullanılması düşünülmüştür.

Çalışmada kullanılacak köpeklerin 2 ana gruba ayrılması ve grupların birinde koral implant, diğer grupta ise spongyöz otogref kullanılması düşünülmüştür. Her iki gruptaki köpeklerin 1, 2, 3 ve 6 ay süreyle klinik ve radyolojik kontrolleri yapılarak bu süre sonunda ötenazi edilmeleri, makroskopik ve histopatolojik incelemelerinin de gerçekleştirilerek elde edilecek bulgulara göre gruplar arasında karşılaştırma yapılması planlanmıştır.

Bu amaçla köpeklerde, femurdaki deneysel maddi kayıplı diyafizer defektlerin, spongyöz otogref ve kendi hazırladığımız doğal koral ile doldurularak, hangi gref materyalinin daha olumlu sonuç vereceği ve klinik pratikte hangisinin daha kullanışlı olacağının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Deneysel olarak yapılması planlanan bu çalışmadan elde edilecek verilerin daha sonra gerçekleştirilecek klinik çalışmalara yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Kemiklerde oluşan defektleri doldurmada ve iskelet rekonstrüksiyonunda, ekonomik, kolay uygulanabilen ve doğal deniz mercanından elde edilen koral implant uygulamalarının spongyöz otogref uygulamalarıyla karşılaştırılması amacıyla “ Köpeklerde Deneysel Maddi Kayıplı Femur Kırıklarında Koral ve Spongyöz Otogref Uygulamalarının Karşılaştırılması” konusunun doktora çalışması olarak gerçekleştirilmesi uygun görülmüştür.

2. GİRİŞ

2.1. Tarihçe

İlk kemik grefi uygulamasının 1682 yılında, köpek kafatasından alınan fragmentlerin bir insanın kafatasındaki defektlerin onarımında kullanılmasıyla gerçekleştirildiği bildirilmiştir (2,28,31).

Araştırmacılar (2,22,54), ilk başarılı kemik grefi uygulamasının 1809 ve 1810 yıllarında hayvanların kraniyumlarında gerçekleştirildiğini ve 1881 yılında bir çocuğun humerusunda osteomyelitis nedeniyle oluşan büyük bir defekte allogref uygulamasının Macewen tarafından yapıldığını bildirmişlerdir. Yine bazı araştırmacılar (21,23,88), 1889 yılında parietal bir defektin onarımında kemik ve periost grefinin kullanıldığını, kostaların kemik grefi olarak 1915 yılında Kappis tarafından, 1917 yılında ise Brown tarafından kullanıldığını belirtmişlerdir. Aynı araştırmacılar, kranioplasti için iliumdan alınan kemik grefinin kullanımının ise 1914 yılında Manekir' le başladığını, İkinci Dünya Savaşı boyunca yaralı askerlere otogref, allogref ve ksenogref olarak çok sık uygulandığını vurgulamışlardır.

Gref olarak çok sayıda farklı materyal kullanılmıştır. Bunlardan bazıları kollagen, metal, metal alaşım, seramik, cam, karbon kökenli materyaller, polimerler ve diğer metal bileşimlerini içermektedir. Seramikler inert ve güçlü olduğu için ümit verici bulunmuştur, ancak seramiklerin birbirleriyle ilişkili por yapısı ile yeterli por hacmi içermemesinin sorun oluşturduğu bildirilmiştir (31,47,52,61,74,88). Paris alçısı, poliurethane ve idrar kesesi epitelyumu gibi yabancı materyaller osteogenezisi stimüle etmek amacıyla kullanılmıştır (21). Akrilikler de kranioplasti için yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Ancak akrilik uygulaması sırasında oluşan ısının olumsuz etki gösterdiği ve başarısızlık oranının yüksek olduğu bildirilmektedir. Metal implantlar çok güçlü olmalarına rağmen ısı değişimlerini hızlı bir şekilde transfer etmekte ve kronik ağrı oluşturabilmektedir. Kranial defektlerin

rekonstrüksiyonunda kullanılan metal implantların bu sorunu oluşturduğu bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntülemesiyle saptanmıştır (88).

Günümüzde kemik greft uygulaması rutin şekilde kullanılmaktadır ve kan hariç diğer organ ve dokulardan daha fazla uygulama alanı bulmaktadır (54).

2.2. Kemik Dokusu

Kemik dokusu, organizmada gerçek anlamda destek görevi yapan dokudur. Kemikler iskelet kaslarına bağlanma yerleri sağlayarak, pasif hareket sistemini oluştururlar (71).

Kemikler organizmanın kalsiyum depolarıdır. Kemiklerde, hücreler arası madde kalsiyum tuzları ile doymuş durumdadır. Bu nedenle kemik dokusu, dokuların en sert olanıdır. Sert olmasına rağmen, kıkırdak dokusundan farklı olarak damar içerir. Bunun dışında, kan hücrelerini yapan kırmızı kemik iliğini barındırırlar (20,71).

Kemik dokusunun, embriyonal dönemde ilk şekillenen olgunlaşmamış kemikler ve daha sonra bunların yerlerini alan olgunlaşmış kemikler olmak üzere iki türü vardır. Olgunlaşmış kemiklerde ara madde lamelli bir yapı gösterir. Bunlara kemik lamelleri denir. Kemik lamellerinin esas maddesini çok yoğun olan asit mukopolisakkaritler oluştururlar. Homojen olan bu madde içinde bol miktarda kollajen iplik bulunur. Bir lameldeki birbirine paralel olan kollajen iplikler, komşu lameldekine çapraz yönde seyredirler. Homojen madde içinde ve kollajen ipliklerin üzerlerinde kalsiyum tuzları (kalsiyum fosfat ve karbonatlar), ayrıca az miktarda sodyum, magnezyum ve demir tuzları da bulunur (4).

Olgun kemiklerin spongiyöz kemik ve kompakt kemik olmak üzere iki türü vardır (4).

Kısa ve uzun kemiklerin metafiz ve epifiz kısımlarının iç yüzleri spongiyöz kemikten, bütün kemiklerin dış yüzleri ile kısa ve uzun kemiklerin diyafizleri ise kompakt kemikten yapılmıştır (4).

2.2.1. Kompakt Kemik

Kompakt kemikler, özellikle uzun kemiklerin diyafizinin çevresinde yoğun bir kısım oluşturur. Uzun bir kemiğin kanalını kalın bir tabaka halinde sınırlandırır. Kemik uçlarına (epifiz' e) doğru incelerek uzar ve bu bölgelerde daha ince bir tabaka halinde bulunur. Yassı kemiklerin ise dış yüzlerini oluşturur (4).

Kompakt kemikte gözle görülen boşluk bulunmaz. Bunun yerine kan damarlarını taşıyan mikroskobik kanallar vardır (4).

Kompakt kemik dokusu mikroskobik olarak incelendiğinde, Havers ve Volkmann kanalları olmak üzere iki çeşit kanal sistemi ile donanmış olduğu görülür. Havers kanalları kompakt kemiğin uzun eksenine paralel yönde ve aralıklarla yerleşmişlerdir. Volkmann kanalları ise Havers kanallarını birbirine bağlayan yan kollarıdır. Kemik yüzeylerindeki foramen nutritium' dan giren kan damarları ve sinirler Volkmann kanallarından geçerek daha derinlerdeki Havers kanallarına girerler. Böylelikle kompakt kemiğin bütün kısımlarını geçerek ilik boşluğuna da ulaşırlar. Kanallardaki kan damarları ince bir bağ dokusu ile çevrilmiştir (20,71).

Kanalların aralarını ve çevrelerini dolduran lameller, bunların içerdikleri osteositler, kanallardaki damarlardan çıkan besin maddelerinin diffüzyonu yolu ile beslenirler. Kemik dokusunun hücreler arası maddesi geçirgen olmadığı için besin maddeleri hücreden hücreye kanaliküliler içindeki sitoplazma uzantıları ile geçerler (71).

Kompakt kemikte, kemik lamelleri 3 ayrı şekilde yerleşmişlerdir. Bir bölümü, Havers kanalları çevresinde iç içe halkalar şeklinde yer alırlar. Bu tür lamellere spesiyal lameller denir. Ortadaki bir Havers kanalı ile bunun

etrafındaki spesiyal lameller topluluğu Havers Sistemi veya Osteon olarak adlandırılır. Kompakt kemikte dokunun çoğunluğu osteonlardan oluşmuştur. Osteonların ara alanlarını, interstisyel lameller doldurur. Bunlar değişik yönde seyrederler. Kompakt kemiklerin iç ve dış yüzlerini iç içe daireler şeklinde çevreleyerek kuşatan üçüncü tür lamellere ise sirkumferansiyel lameller denir. Dış yüzeydeki sirkumferansiyel lameller, iç sirkumferansiyel lamellerden sayıca daha fazladır (71).

2.2.2. Spongiyöz Kemik

Spongiyöz kemikler, uzun kemiklerin epifizer ve metafizer bölgelerinde, kompakt kemiğin iç yüzünde görülür. Yassı kemiklerin ise iki kompakt tabakası arasında yer alır. Spongiyöz kemik dokusu birbiriyle anastomozlaşan ince trabeküllerden oluşmuştur. Spongiyöz kemiklerdeki trabeküllerde kemik lamelleri paralel seyirlidir. Trabeküllerin aralarında, kemik iliği ile dolu, düzensiz şekilli boşluklar vardır. Bunların içinde damar bulunmaz, besin maddelerini aralarında bulunan kemik iliğindeki kan damarlarından alırlar, Havers sistemine sahip değildirler (4,20,93).

2.2.3. Kemik Hücreleri

Kemik dokuda 3 çeşit hücre vardır. Bunlar osteoblast, osteosit ve osteoklasttır.

2.2.3.1. Osteoblast

Osteoblastlar, daha çok kemikleşme bölgelerinde, trabeküller üzerinde diziler halinde bulunan ve kemik yapımında görevli olan büyük çekirdekli hücrelerdir. Bu hücrelerin sitoplazması ribozomal RNA' dan zengindir. Osteoblastlarda glikojen ve özellikle alkalın fosfataz bol miktarda bulunur. RNA ve fosfatazların aynı hücrede bulunmaları, osteoblastların kemik dokudaki protein sentezi ile ilgili olduğunu gösterir. Aktif olan osteoblastlar kalsiyum ve fosfat iyonlarından kalsiyum fosfat yapılabilmesi için gerekli bir enzim olan alkalın fosfatazı kapsarlar. Osteoblastlar hücre fonksiyonunu bitirip

osteoid substans ile tamamen sarıldıktan sonra, sitoplazmadaki RNA miktarı düşer ve hücre bazofil karakterini giderek kaybeder. Bu durumda osteoblastlar osteosite dönüşmeye başlar (20,71,93).

2.2.3.2. Osteosit

Osteositler, lakun olarak adlandırılan ve kendi şekillerine uygun küçük boşluklar içinde bulunurlar. Lakunlar sitoplazmik uzantıları kapsayan kanaliküli isimli küçük tüp sistemi yoluyla diğer lakunlarla bağlantı kurarlar. Osteositler, lakunların şekline uydukları için yassı şekillidir, ince stoplazmik uzantıları vardır ve yeni sitoplazma uzantıları verebilirler. Havers ve Volkmann kanallarındaki kan damarlarından çıkan besin maddelerinin alışverişini sitoplazmik uzantılarıyla düzenlerler (71,93).

2.2.3.3. Osteoklast

Osteoklastlar, çok çekirdekli büyük hücrelerdir. Genellikle bir takım sitoplazma uzantıları bulundururlar ve kenarları girintili çıkıntılıdır. Bu hücreler kemik iliğinin stroma hücrelerinden farklılaşırlar. Ayrıca osteoblastlar da birbirleriyle birleşip kaynaşmak suretiyle, osteoklastları oluşturabilirler (4).

Osteoklastlar, gelişmekte olan kemiklerde proliferasyon bölgelerinde bol miktarda bulunurlar. Esas görevleri, kemik rezorpsiyonunu veya yıkımını sağlamaktır (4,93).

2.2.4. Kemik Zarları

Kemiklerin iç ve dış yüzleri birer zarla örtülüdür. Dış yüzdeki periosteum (periost), iç yüzdeki ise endosteum (endost)' dur (71).

2.2.4.1. Periosteum (Periost)

Periosteum iki katmandan oluşmuştur. Birinci katman damar ve sinirden zengin olan adventitia, ikinci katman ise elastik ipliklerden oluşmuş fibro elastika' dır. Periosteum kemiğin beslenmesinde ve rejenerasyonunda önemli role sahiptir (71).

2.2.4.2. Endosteum (Endost)

Endosteum, periosteuma oranla daha incedir ve tamamen hücreli zardır. Kemik dokusunu kemik iliğinden ayırır (4).

2.3. Kemikleşme (Ossifikasyon)

Kemikleşme, intramembranöz ve endokondral kemikleşme olmak üzere iki yolla oluşur.

2.3.1. İntramembranöz Ossifikasyon

Bu tür kemikleşmenin oluşacağı bölgelerde önce mezenşim hücrelerinden fibroblastlar farklılaşır ve bu hücreler kollagen iplikler yaparak, membran biçiminde bağdoku alanları oluştururlar. Bundan sonra etraftaki mezenşim hücreleri, kemik hücrelerinin ana hücresi olan osteojenik hücrelere farklılaşırlar. Bu osteojenik hücreler osteoblastlara dönüşürler. Osteoblastlar asit mukopolisakkarit salgırlar. Bu madde içine etraftaki kan damarlarından çıkan inorganik maddeler (kalsiyum tuzları vb.) gelip yerleşince küçük bir kemik trabekülü şekillenmiş olur. Yaptıkları maddenin içinde kalan osteoblastlar da osteosite dönüşürler. Bu oluşum sırasında osteoblastların sitoplazma uzantıları etrafında kanalikuli ossei' ler şekillenir. Açıklanan bu yolla çok sayıda kemik trabekülleri şekillenir. Bu ilk trabeküller, olgunlaşmamış kemik türündedirler. Bu kemik trabeküllerinin yüzeylerini osteoblastlar istila ederek üst üste lameller halinde kemik dokusu yaparlar. Trabeküllerin uç kısımlarına yerleşen osteoblastlar, kemiklerin uzamına büyümelerini, yan yüzlere yerleşenler de kalınlaşmalarını sağlarlar. Trabeküller uzayıp kalınlaştıkça birbirleriyle kaynaşıp anastomozlaşırlar. Aralarda kalan boşluklarda da kemik iliği şekillenir (20,71,93).

2.3.2. Endokondral Ossifikasyon

Kemiklerin oluşacağı yerlerde önce hiyalin kıkırdaktan bir model oluşur. Kıkırdak modelin diyafizinin iç kısmında bulunan kıkırdak hücreleri büyüyüp olgunlaşarak alkalın fosfataz enzimi salgılamaya başlarlar. Bu

durumdaki kondrositler, etraftakinden daha iri ve açık renktedirler. Hücrelerden ara maddeye geçen fosfataz enzimi, buralara diffüzyonla perikondriumdan gelen kalsiyum ve fosfat iyonlarından kalsiyum fosfat şekillenmesine aracılık eder. Ara madde kireçleşince kıkırdak içine besin maddeleri giremez, irileşen ve ard arda dizilen kondrositler ölürler. Böylelikle kıkırdağın diyafizinin iç kısmında anastomozlaşan boşluklar ve bunların aralarında da yine anastomozlaşan ve kireçleşmiş kıkırdak ara maddesinden ibaret olan ince trabeküller meydana gelir. Bu olaylar sırasında, perikondriumun iç katında bulunan farklılaşmamış hücrelerden (mezenşim hücreleri) osteojenik hücreler şekillenir. Bu hücrelerle, kan damarları diyafizden kıkırdağın içine girerek boşluklara yayılırlar. Osteojenik hücrelerden osteoblastlar farklılaşır ve bu hücreler kıkırdak trabekülleri üzerine tek bir sıra halinde dizilerek kemik yapımına başlarlar. Böylece ilk kemik trabekülleri oluşur (4,71,93).

Diyafizin içinde kemikleşme başlamadan önce, dış yüzünde, buradaki osteojenik hücrelerden osteoblastlar farklılaşır ve bu hücreler kemik yapımına başlarlar. Böylelikle diyafizin orta yerinde, kıkırdak etrafında, çepeçevre bir kemik manşet (halka) oluşur. Bundan sonra yüzeydeki kemik manşet iki yanda epifizlere doğru genişlerken, içteki kemikleşme alanı da, kıkırdak yıkımı, kemik yapımı sonucu, iki tarafa doğru yayılmaya başlar. Ancak yüzeydeki manşetin uzama hızı, içteki kemikleşmenin hızından daha yüksektir. İçteki kemikleşen kısımlar ince trabeküller halinde oldukları için dayanıksızdırlar; dıştaki kemik manşet, içi oyuklaşan kıkırdak modelin kırılmasını önler (71,93).

İçteki ve dıştaki kemikleşme olayları uçlara doğru ilerlerken, bir taraftan da epifiz bölgelerindeki kıkırdak hücreleri bölünüp çoğalarak kıkırdak modelin uzamasını sağlarlar (4,71).

Yüzeydeki kemikleşme ile hem uzama sağlanır, hem de gittikçe yeni yeni kemik lamelleri eklenerek kemik manşet kalınlık kazanır. Bundan sonra artık içteki trabeküllere ihtiyaç kalmaz. Bu trabeküller, osteojenik hücrelerden oluşan osteoklastlar tarafından eritilirler ve yerlerinde ilik boşluğu açılmış olur.

Kan damarlarının etrafındaki bağ dokusunda bulunan farklılaşmamış hücreler, kan hücreleri yönünde farklılaşırlar ve boşluk kemik iliği ile dolar (71,93).

Endokondral kemikleşme epifiz sınırına ulaşıncaya, bu sefer kırıkdağın epifizleri içinde kemikleşme alanları belirir. Bundan sonra eski ve yeni kemikleşme bölgeleri arasında sadece kırıkdağ bir halka kalır. Bu halkaya epifizeal disk denir (4,71,93).

Kemikleşme sona erinceye kadar epifizeal diskteki kırıkdağ hücreleri diyafiz yönüne doğru bölünüp çoğalarak devamlı şekilde kırıkdağ dokusu yaparlar. Bu kırıkdağ dokusu da, açıklanan yolla devamlı olarak yerini kemik dokusuna bırakır. En sonunda epifizeal disk te kemikleşir (4,71).

2.4. Gref Terminolojisi

Gref (Transplant, İmplant)

Nakledilen doku veya organa verilen addır. Gref canlı hücreleri içerebilmekte, yeni yerinde yaşamaya ve büyümeye devam edebilmektedir (1,2).

Transplantasyon

Bir doku veya organın yerinden alınarak değişik bir yere aktarılması işlemidir (11).

Verici (Donör)

Transplantasyon için gereken doku veya organı veren bireye denir (26).

Alıcı (Resipient)

Vericiden alınan organ veya dokunun implante edileceği bireye denir (26).

Kemik grefleri şu şekilde sınıflandırılabilir;

2.4.1. Alındıkları Canlıya (Bireye) Göre Sınıflandırma

2.4.1.1. Otogref (Otojen gref, Otolog gref)

Bir bireyden alınan ve aynı bireyin başka bir bölgesine transfer edilen greflere otogref adı verilir. Otogref uygulaması, veteriner ortopedide çok yaygın olarak kullanılan bir gref uygulama yöntemidir (2,21,84,85,93).

Otogrefler iyileşmede maksimum stimülasyonu sağlarlar, ancak operasyon ve anestezi süresinin uzaması operatif riskin artışına neden olur (9).

2.4.1.2. Allogref (Allojen gref, Homogref)

Aynı türde olan, ancak genetik olarak birbirleriyle ilişkisi olmayan bireyler arasında kullanılan greflerdir (21,84,85,93).

Allogref uygulamasının avantajı; hastanın gref elde etmek için gerçekleştirilen ikinci bir operasyondan korunması, gref uygulaması için çeşitli çap ve boyutlarda hazır olarak bulundurulabilmesidir. Allogrefler, verici bireylerden aseptik koşullar altında alınabilirler. Bu grefler uygun koşullarda, elde edilişinden itibaren 6 ile 12 ay arasında saklanabilirler (16,93).

2.4.1.3. İsoğref

Genetik olarak tek zigottan üretilerek ayrılan iki birey arasında uygulanan greftir. İkizler arasında uygulanan grefler isogreflere örnektir (2,21,47).

2.4.1.4. Syngenesiogref

Kan bağı olan bireyler arasında kullanılan greftir (2).

2.4.1.5. Ksenogref (Ksenojen gref, Heterogref)

Farklı türlere ait bireyler arasında kullanılan greftir. İnsana implante edilen hayvan dokuları ve koral ksenogreflere örnek olarak verilebilir (2,21,47).

2.4.2. Alındıkları Bölgeye Göre Sınıflandırma

2.4.2.1. Kortikal (Kompakt) Kemik Grefi

Kemiklerin kortikal kısımlarından elde edilen greferdir (2,84,85).

Kortikal otogref ve allogrelerin kosta ve tibianın diyafizinden elde edilebileceği bildirilmiştir (93).

Kortikal kemik greferi kırık bölgesinin stabilizasyonunu sağlar ve yapı iskelesi gibi kullanılır. Büyük kemik defektlerinin rekonstrüksiyonunda, kortikal kemik greferinin tam segmenti otogref veya allogref olarak veteriner ortopedide uygulama alanı bulmuştur (16,22,93).

Daha önceden elde edilerek hazırlanan ve uygun koşullarda saklanan kortikal allogreler gereksinim duyulduğu olgularda kullanılabilir (16,22). Kortikal allogreler osteogenezis için canlı hücreler sağlamazlar. Bununla beraber osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon yeteneğine sahiptirler (2).

2.4.2.2. Spongiyöz (Kansellöz) Kemik Grefi

Uzun kemiklerin epifizer ve metafizer bölgelerinde, kompakt kemiğin iç yüzündeki, yassı kemiklerin ise iki kompakt tabakası arasındaki spongiyöz kemik dokusunun kazınmasından elde edilen greferdir (2,9,16,21,93).

2.4.2.3. Kortikokansellöz Kemik Grefi

Kortikal ve spongiyöz kemiklerin her ikisini de içeren greferdir (85).

2.4.2.4. Osteokondral Kemik Grefi

Hem kemik hem de eklem kıkırdağını içeren greferdir (85).

2.4.2.5. Kompozit Kemik Grefi

Konserve allogrelere, taze spongiyöz kemik veya kemik iliği eklenmesiyle oluşan greferdir (85).

2.4.3. Alınma Zamanına Göre Sınıflandırma

2.4.3.1. Taze Kemik Grefleri

Operasyon sırasında alınan ve hemen kullanılan kemik grefleridir. Kırık olgusunun durumuna göre, uzun kemiklerden birinin, özellikle tibia' nın diyafiz bölgesinden Skryker' ın çift lamalı testeresi ile alınan taze kemik grefi, aynı bireyin başka bir kemiğine ait fragmentlerin fikzasyonunda kullanılabilir (4,12).

2.4.3.2. Konserve Kemik Grefleri

Verici bireylerden alınıp çeşitli konservasyon yöntemlerinden biri ile saklanan ve daha sonra kullanılan kemik grefleridir. Günümüzde, konserve kemik grefleri uygulamalarından oldukça sık yararlanılmaktadır. Daha önceden uygun verici bireylerden alınan kortikal veya spongiyöz kemik parçaları, değişik yöntemler (Örneğin, Lyophilasatio-cryodessication veya silico-dessication gibi) kullanılarak saklanabilmektedir. Gereksinim duyulduğunda, kullanılacak hayvan ve kırık olgusuna göre allogref veya heterogref özelliğindeki bu kemik parçaları konserve kemik grefi olarak kullanılabilir (4,12,96).

2.4.4. Alınan Greflerin Yapısına Göre Sınıflandırma

2.4.4.1. Masif (Solid) Kemik Grefi

Kemiğin bütün kalınlığı ile kullanıldığı gref şeklidir (26). Uygun uzunluk ve çapta hazırlanan bu tip kemik grefleri, daha çok maddi kayıplı kırıklarda, düzeltilen kemik uçları arasına yerleştirilerek kullanılır. İmmobilizasyon, plak veya eksternal fikzasyon uygulamasıyla sağlanır (2,9)

2.4.4.2. Çubuk Kemik Grefi

Kemikten çubuk veya şerit halinde alınan greftir (26).

2.4.4.3. Yonga Kemik Grefi

Küçük parçacıklar halinde alınan kemik grefleridir (26).

2.4.4.4. Öğütülmüş Kemik Grefi

Kemiğin öğütülerek un haline getirilmesiyle elde edilen greftir (26).

2.4.5. Uygulama Yöntemlerine Göre Sınıflandırma

2.4.5.1. On-lay Kemik Grefi

Ekstremitedeki uzun kemiklerin kırık olgularında; taze kortikal otogrefler veya konserve kortikal allogrefler, kırık hattını üstten köprü oluşturacak şekilde, kırık kemiğin kortikal yüzeyine konularak serklaj veya vidalama ile tesbit edilebilmektedir. (4,9,26).

2.4.5.2. İn-lay Kemik Grefi

Bu işlem uzun kemiklerin diyafizer kırıklarında uygulama alanı bulur. Önce her iki fragmentin korteksinde bir gref yatağı hazırlanır. Taze otogref veya konserve allogrefler, önceden açılan bu gref yatağına uyabilecek ölçülerde hazırlanarak, doğrudan doğruya bu korteks yatağına gömülerek yerleştirilir (4).

2.4.5.3. Kaydırma İn-lay Kemik Grefi

Bu tip kemik grefleri artrodezlerde sık olarak kullanılır. Kemik genişliğinin yaklaşık 2/3' si birbirine paralel kesilir. Kesilen kemik, bitişik segmentleri köprüleyecek şekilde, daha önceden hazırlanan gref yatağına kaydırılarak yerleştirilir. Fiksasyon kaynama gerçekleşinceye kadar sürdürülür (9).

2.5. Kemik Greflerinin Fonksiyonları

Kemik grefleri, osteogenezis, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon olmak üzere 3 ana fonksiyon için kullanılır (2,9,16,54).

2.5.1. Osteogenezis

Osteogenezis, greftteki hücresel elementlerin, transplantasyon sonrasında yaşamını devam ettirebilmesi ve transplante edildiği bölgede aktif olarak yeni kemik oluşumunu sağlamasıdır (2).

Greftteki canlılığını sürdüren yüzey hücreleri, osteojenik hücrelere farklılaşma yeteneğindedirler. Bu mezenşimal hücreler (osteoprogenitor hücreler), kemik oluşumunu hızlandırır. Taze kortikal veya spongiyöz greflerin yüzey hücreleri, dikkatli uygulama sonucunda yaşayabilir ve yeni kemik oluşturabilirler (21,23,29). Greftteki osteojenik hücrelerin canlılığı, transferden sonra direkt olarak beslenmesine bağlıdır (2,21).

Spongiyöz kemik greflerinin yüzey genişliği, hacimlerine oranla daha büyüktür. Bu nedenle spongiyöz kemik greflerinin osteogenezise daha fazla katkıda bulunduğu bildirilmektedir (1,2,21). Spongiyöz kemik grefinin açık yapısı, diffüzyona ve sirkülator damarlarla revaskularizasyona olanak sağlar. Ancak bu grefin dezavantajı 0.7 mm'den küçük spongiyöz kemik parçacıklarının yabancı cisim etkisi görerek ortadan kaldırılması, osteogenezisi stimüle edememesi ve yeni kemiği oluşturamamasıdır (1,2,16,22).

Kortikal kemik, spongiyöz kemiğe göre daha yoğundur. Revaskularizasyon için patika yolu gibi sadece Havers kanallarının bulunması diffüzyonu engelleyici bir etki göstermektedir. Kortikal kemik osteogenezise spongiyöz kemikten daha az katkıda bulunur (1,2,16,22).

2.5.2. Osteoindüksiyon

Osteoindüksiyon, osteojenik aktiviteyi stimüle etmektir. Osteoindüksiyonun gerçekleşmesi için bir parça kemiğe veya osteojenik hücrelere ve osteogenezis için uygun bir ortama gereksinim duyulur (1,2). Bu stimülasyon greftteki hücre kalıntılarında daha çok kemik morfojenik proteinlerinden sağlanmaktadır (16,21,22,47). Kemik morfojenik proteini (Bone Morphogenetic Protein, BMP) olarak adlandırılan bu proteinler hidrofobik ve türe özgü olmayan bir glikoproteindir (84).

Taze spongiyöz otoplastik aktiviteye sahip hücreler içermesi ve greft matriksinin osteoindüktif özellikleri nedeniyle kırık iyileşmesini

hızlandırmaktadır. Kemik grefleri uygun şekilde kullanılırlarsa, yeni kemiğin oluşumuna katkıda bulunurlar (16,21,85,94).

2.5.3. Osteokondüksiyon

Osteokondüksiyon; kapillar damarların ve osteojenik hücrelere farklılaşan mezenşimal hücrelerin gref içerisine yayılmasıdır (9,11,16,22). Kemik grefi, kan damarlarının invazyonu, yeni oluşan kemik dokusunun şekillenebilmesi ve alıcı yatağından yeni kemik oluşumu için destek sağlar (1,2). Kemik greflerinin bu yapısal desteği, transplantasyon bölgesindeki vasküler reaksiyonun ve gref içindeki revaskülarizasyonun oluşumu için önemlidir (85,90,94).

Transplantasyon sonrasında, osteoklastlar, gref içerisinde tüneller açarlar. Oluşan tüneller kapillar damarlarla vaskülarize edilir ve yeni kemik lamelleriyle doldurulur. Creeping substitution olarak tanımlanan bu süreç, transplante edilen kemik ortadan tamamen kaldırılıncaya kadar devam eder. Optimum koşullar altında bile bu proses çok yavaştır ve kitleli implantların kullanıldığı durumlarda aylarca sürebilir (1,2,11).

2.6. Kemik Greflerinin Kullanım Alanları

Uzun kemiklerin parçalı diyafizer kırıkları ve çeşitli nedenlerden oluşan kemik defektleri veteriner ortopedinin önemli bir sorunudur. Kemik grefi uygulamaları kemik defektlerinin onarımında sık başvurulan yöntemlerdendir (55,89).

İdeal bir gref, dokularla tamamen uyumlu ve biyolojik olarak inert olmalı, kolay bulunmalı, güçlü olmalı, kolayca şekillendirilebilmeli ve çeşitli defektlere adapte edilebilmelidir. Hastanın dokusu tarafından kabul edilip birleşebilmeli, yerine geçtiği alıcı kemiğinde ayrışabilen bir yapı kazanmalı, enfeksiyon oluşturmamalı ve enfeksiyon oluşumunu kolaylaştırmamalıdır. Yüksek oranda permeabilitesi ve poröz yapısı olmalı, por yapısı birbirleriyle ilişkili olmalıdır (27,31,46,52,60,88).

Ortopedik cerrahi uygulamalarında kemik grefleri; çok parçalı kırıklar, psödoartrozis, kaynama yokluğu ve geç kaynamanın bulunduğu olgularda kemik kaynamasına yardım etmek ve zarar görmüş eklemlerin füzyonunu sağlamak için kullanılmaktadır. Ortopedik cerrahide kemik greflerinden kemik tümörlerinin, kemik kistlerinin sağaltım amacıyla rezeksiyonu ve kronik enfeksiyon veya yaralanma sonucunda oluşan kemik defektlerinin doldurulmasında da yararlanılmaktadır (2,9,16,21,22,85,93).

2.6.1. Delayed Union, Nonunion veya Psödoartroz

Kemik grefi uygulamaları, kallus gecikmesi veya kaynama yokluğu olgularında kullanılan sağaltım seçeneklerindedir (2,16,24,29,81,93). Kemik uçları operatif olarak düzeltilir. Kemik uçları arasındaki sklerotik yumuşak doku kaldırıldıktan sonra bölge kemik grefleriyle doldurulup rijit olarak tespit edilir (9,16,81,93).

2.6.2. Artrodez

Eklem dejenerasyonları, eklem kırıkları, ekleme yakın çeşitli malunion, eklem içi ağrılı malunion veya nonunion, medikal sağaltıma yanıt vermeyen ağrılı artrit, çeşitli büyüme deformiteleri, periferik sinir yaralanmalarıyla sonuçlanan karpal ve tarsal eklemlerdeki fonksiyon kayıplarında etkilenen eklemlerin artrodezi gerekir (23,30,40,53). Operatif yöntemde eklem kırıkdağı tamamen kaldırılır, bölgeye kemik grefi uygulanarak, rijit fikzasyon gerçekleştirilir (9,16,19,39,84).

2.6.3. Enfeksiyon (Osteomyelitis)

Osteomyelitisli kemikte lizis ve rezorpsiyon nedeniyle defektler oluşur. Bu gibi olgularda oluşan defektin büyüklüğü, sağaltım amacıyla gerçekleştirilen küretaj, sekestektomi ve rezeksiyon sonucunda artar (9,35,51). Küretaj ve sekestektomi gerçekleştirildikten sonra kemik grefi uygulaması yapılır (1,9,16).

2.6.4. Kemik Defektleri

Küçük avasküler fragmentlerin rezorbe edildiği çok parçalı kırıklar, kemik kistleri, ekzostozların ve kemiğin benign tümörlerinin eksizyonu sonucunda geniş kemik defektleri oluşur (1,2,21,35). Kemik grefleri, bu defektlerin doldurulmasında kullanılmaktadır (2,13,16,21,44,54).

2.7. Kemik Greflerinin Birleşmesi (İnkorporasyonu) ve Biyolojisi

Kemik grefi uygulamalarında, alıcı dokunun gref ile birleşmesi bir dizi olay sonucunda gerçekleşir. Bu olay “inkorporasyon” olarak tanımlanır. Spongios ve kortikal kemiğin, alıcı organizmanın kemiği ile birleşme mekanizmaları bazı bölümlerde birbirinden ayrılrsa da oldukça benzerdir. Bu olay aynı şekilde otogref ve allogreflerde de farklıdır. Bu farklılık osteojenik hücrelere farklılaşan mezenşimal hücrelerin proliferatif kapasitesi, osteoindüksiyon, osteokondüksiyon ve grefin biyomekanik özellikleri ile ilgilidir. Kemik grefi ile alıcı kemiğinin birleşmesi, alıcının iskelet sistemi metabolizması ve yaşı ile de ilgilidir (11).

Spongios otogref uygulaması sonrasında özellikle trabeküler boşluklarda bulunan gref hücrelerinin çoğu ölür, ancak yüzey hücreleri canlılığını devam ettirerek yeni kemiği oluştururlar. Spongios kemiğin vaskülarizasyonu uygun koşullarda 2 gün içinde gerçekleşebilir ve osteoblastlar grefi kuşatırlar. Vaskülarizasyon, grefin rezorpsiyonunun ilerlemesine neden olur. Nekrotik materyal, enflamasyon ve vaskülarizasyonu takiben zamanla makrofajlar tarafından kaldırılırlar. Greften köken alan kemik morfojenik proteini gibi faktörler, gref uygulamasını izleyen ilk birkaç hafta aktiftir ve osteojenik hücrelere farklılaşan mezenşimal hücrelerin grefe girmesine neden olur. Grefe giren bu hücreler, osteoblastlara dönüşerek yeni kemik yapımına başlarlar (11,84,85).

Spongios kemik grefinin mekanik gücü, yeni kemik oluşumuyla birlikte artar. Daha sonra grefteki nekrotik kemik odakları, osteoklastlar

tarafından rezorbe edilir ve grefin mekanik kuvveti normal sınırlar içerisinde döner. Zaman içerisinde spongiyöz otogref tamamen rezorbe olarak canlı kemik ile yer değiştirir (11,84).

Gref ile alıcı kemiğin birleşmesindeki aşamalarda, kortikal ve spongiyöz otogrefler arasındaki en belirgin farklılık revaskülarizasyondadır ve kortikal greflerde revaskülarizasyon daha geçtir. Bu gecikme kortikal kemiğin yapısından ve spongiyöz kemikte ucuca anastomoz yapan endosteal hücrelerin kortikal kemikte daha kısıtlı olmasından kaynaklanmaktadır (11).

Kortikal ve spongiyöz otogrefler arasındaki ikinci önemli histolojik farklılık, kortikal greflerdeki osteoklastik aktivitenin, osteoblastik aktiviteye oranla daha önce ve daha hızlı olmasıdır. Kortikal grefler önce normalden daha zayıf bir hal alır. Bu zayıflık, grefin büyüklüğüne bağlı olarak aylar, hatta yıllarca sürebilir. Gref uygulaması sonrası, osteoblastik ve osteoklastik aktivite arasındaki fark yaklaşık birinci yılda normale dönmektedir (11).

Otogreflerle allogrefler arasındaki en önemli farklılık, gref ile alıcı kemik birleşmesinin allogreflerde daha yavaş gerçekleşmesidir. Taze allogreflerde bazı hücreler canlılığını koruyarak ilk iki haftada yeni kemik oluşumunu başlatırlar, fakat ikinci haftanın sonunda alıcının immun mekanizmaları aktive olur ve grefi mononükleer hücreler sarar. Bu immunolojik yanıt gref ile alıcı kemik birleşmesinin en önemli aşaması olan osteoindüktif fazı geciktirir. Vaskülarizasyon başlangıçta oldukça hızlı olsa da bu damarlar enflamatuar hücrelerle süratle sarılarak tıkanır. Böylece dejenerasyon başlar ve grefte giderek artan bir nekroz oluşur (11,85).

Vaskülarize kemik greflerinde, osteositlerin %90'ından fazlası yaşayabilmektedir. Gref ve alıcı kemik kaynaması hızlı bir şekilde gerçekleşmektedir (85).

2.8. Koral (Deniz Mercanı)

Araştırmacılar tarafından kemik grefi yerine kullanılabilen, biyolojik olarak inert, şekil ve hacim olarak kolay adapte edilebilen, alıcı kemiğine rahatça yerleşebilen ve doku içerisinde zamanla ayrışan bir madde aranırken koral benzeri implantlar keşfedilmiştir (33,52,56,57,58,80,83).

Koral, deniz tabanında koral poliplerince oluşturulmaktadır. Bütün bir koloni iskeletine Korallum, bir polip'e ait iskelete de Korallit adı verilir. Kolonilerde, korallitler kanallarla birbirine bağlanırlar. Koral polipleri, iskelet matriksini oluşturmak ve kalsifiye etmek için deniz suyunda bulunan kalsiyum ve karbonat iyonlarını absorbe eder (28,65,73,74,76,77,86). Tek bir polip, okyanus tabanına oturur ve kalsiyum karbonat iskeleti biriktirmeye başlar. Bu birikim arttıkça polip yukarı doğru itilir. Bütün bu iskelet kısımları, canlı poliplerin kalıpları halinde kalır. İskeletteki porların birleşme yerleri, her bir polipin birbirleriyle ilişkisine izin verir (28,72,82,91).

Deniz mercanlarının farklı formlarının insan ve hayvan spongyöz kemiğine benzer şekilde birbirleriyle ilişkili por yapılarına sahip oldukları saptanmıştır (10,30,47,66,67,80,91).

Koral implant osteokondüktif özelliği nedeniyle bir yapı iskelesi görevi yapar. Koral implant, enkapsülasyonu azaltır, implant içine dokuların invazyonuna izin verir, implante edildiğinde fibrovasküler doku ve lamellar kemikten koralin içerisine doğru ilerleme görülür. Koralin bu özel yapısı, porlarının birbirleriyle olan bağlantısı, vücut dokularıyla bağlantı kurması, invazyona izin vermesi ve invaze olan dokular için gerekli olan minimum vasküler desteği sağlaması bakımından önemlidir (6,27,31,47,63,80,88).

Korallerin por çapları değişik farklı türleri bulunmaktadır. Por çapı 10 μm ' den daha az olan koral yapıları hücrelerin invazyonunu engeller, 10-50 μm arasında olanlar ise fibrovasküler invazyonu stimüle eder. Por çapı 50-150 μm olan koral implant uygulaması kemik oluşumuyla sonuçlanır. 150 μm ' den

daha büyük por çapına sahip olan koraller ise mineralize kemiğin invazyonunu kolaylaştırır. Porların hacmi, bütün implanta kan sirkülasyonunun doğrudan yapılmasına izin verir (67,91).

Koral, kemik doku ile kimyasal kompozisyon açısından karşılaştırıldığında; özellikle kalsiyum ve eser elementler başta olmak üzere mineral içeriğinin, kemiğin mineral içeriğine benzediği saptanmıştır. Koral iskeletinin bileşimi %99 inorganik, %1 oranında ise organik materyalleri içermektedir (3,30,37,47,72,83,91). Koralde bulunan bazı eser elementler kemikte de bulunmaktadır. Bu elementler, mineralizasyon olgusunda, kemik hücreleri içinde oluşan enzimatik olayların başlatılmasında önemli rol oynamaktadır (17,28,47,66,67,79,83).

Doğal koral iskeleti, %99 oranında kalsiyum karbonatın bir formu olan aragonitten kuruludur (27,30,38,52,74,83). Replamineform (replicated lifeform) olarak isimlendirilen bir yöntemle, kalsiyum karbonat (Koral iskeleti), fosfatla hidrotermal değişim reaksiyonuna girerek kalsiyum hidroksiapatit'e (calcium hydroxyapatite - calcium hydroxylapatite - $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$) dönüştürülebilir. Oluşan materyal deniz mercanının tam kopyasıdır ve korallin hidroksiapatit, replamineform hidroksiapatit veya poröz hidroksiapatit olarak adlandırılmaktadır. Hidroksiapatit aynı zamanda kemik ve dişlerden doğal olarak ta elde edilebilir (8,14,18,49,62,64,70).

İnsan ve hayvan vücuduyla geçimli ideal bir implant materyali olan koral; periodontik, ortognatik, kraniofasial, oral ve ortopedik şirurjide çeşitli uygulama alanları bulmuştur (34,50,61,66,74,78,88). Korallerin gerek kalsiyum karbonat (aragonit) yapısı ve gerekse yapay olarak hidrotermal değişim reaksiyonuyla oluşturulan hidroksiapatit yapıları (korallin hidroksiapatit) kemik grefleri yerine kullanılmıştır (27,28,33,46,67,68,69).

Kemik gref materyali olarak kullanılan hidroksiapatit, bazı kalsiyum fosfatlar (trikalsiyum fosfat, TCP) ve çeşitli biyoaktif camlar yapay olarak ta elde edilebilmektedir (5,15,25,42,95). Yapay olarak elde edilen kemik gref

materyallerinin poröz yapısı ve bu yapının birbirleriyle olan bağlantıları çok zor oluşturulabilmektedir (27,32,36,42,47,95). Hidroksiapatit ve trikalsiyum fosfat gibi seramikler tek başına olduğu gibi karışım halinde de kullanılabilir (5,42,95).

Kemiği oluşturan hücrelerin koral implant içerisine tam olarak penetrasyonu, porların hacimleri ve porlar arası bağlantı bulunmasından kaynaklanır. Koral, kemik dokuya yerleştirildiğinde kemik formasyonunu iletir ve kemikle çeşitli oranlarda bağlantı kurar. İmplant, implantasyondan sonra 3 ay içinde %50-88 oranında lamellar kemikle dolarak, kemik dokuyla sıkı bir şekilde bağlanır (17,28,91,92). Kemik hücrelerinin penetrasyonu tam olarak 6 ayda tamamlanır. Araştırmalar (28,31,33,46,52,91), implantasyonda kullanılmadan önce gevrek karakterde olan koral implant içerisine implantasyon sonrası kemik hücrelerinin penetrasyonu tamamlandığında, implantın normal kemik kadar güçlü olduğunu göstermiştir.

Koral implant, doku içerisinde yıkılabilir bir yapıdadır. Osteoklastlar, koralı progresif olarak yıkmaları. Koralin rezorpsiyonu, osteoklastlarda karbonik anhidrazla olmaktadır. Koral implanttaki kalsiyum iyonları serbestleşir, presipite olur ve yeni kemikle birleşir (27,28,45,47,67,91). Buna rağmen koral implant, implantasyondan 2 yıl sonra bile görülebilmektedir (17).

2.9. Spongiyöz Otogref

Spongiyöz otogref uygulaması; bir bireyin verici bölgesinden alınan spongiyöz kemiğin aynı bireydeki alıcı bölgesine transferidir (2,21,84,85,93).

Alınan spongiyöz gref, uygulanacağı bölgeye direkt olarak transfer edilebilir veya kısa bir süre için kanla veya laktatlı ringer solusyonuyla ıslatılmış gazlı bezde saklanabilir. Gref bölgeye yerleştirildikten sonra yumuşak dokular stabilizasyona yardım edecek şekilde kapatılır (2,9,16,48,85,93).

Spongiyöz otogrefin avantajı biyolojik bir materyal olması ve gref bölgesinde tamamen kabul edilebilmesidir (7,88). Taze spongiyöz otogref mekanik destek sağlamaz. Fakat kemik onarımında aktif rol oynar. Spongiyöz kemik poröz yapısıyla ilgili olarak, iyileşmenin stimülasyonunda, kemik greflerinin diğer tiplerine (kortikal, kortikokansellöz gibi) nazaran üstündür ve iyileşme süreci çok hızlı şekillenir (16,54,89).

Otogref kullanımının dezavantajı, gref elde etmek için ikinci şirurjikal işlem gerektirmesidir. Buna bağlı olarak operasyon ve anestezi süresi uzamaktadır. Özellikle büyük kemik defektlerinin onarımında fazla miktarda kemik grefine gereksinim duyulmaktadır. Spongiyöz gref elde etmek için crista iliaca, humerus ve tibianın proksimal metafizi önerilmektedir. Grefin alınması sonrasında, gref alınan bölgede kozmetik deformasyonlar, kırık, ağrı ve enfeksiyon görülebilmektedir. Spongiyöz otogreflerin çoğunlukla küçük parçalar halinde ve az miktarda elde edilebildiği, küçük parçacıklar halinde alınan kemik grefinin maddi kayıplı kırıklarda kemikte oluşan defekti tam olarak dolduramadığı, gref rezorpsiyonu ve gref sahasında nonunion oluşabildiği bildirilmektedir (7,47,74,75,88).

2.9.1. Spongiyöz Kemik Grefi Alma Yöntemleri

Spongiyöz kemik grefi elde edilebilmesi için uygun yerler humerus, femur ve tibianın proksimal metafizi ve crista iliaca' dır. Operatif yaklaşım için verici bölge hazırlanır. Gref aseptik ortamda özenli bir şekilde elde edilir (16,85,93).

2.9.1.1. Humerusun Tuberculum majusundan Spongiyöz Kemik Grefi Alınması

Tuberculum majus üzerinde, m. deltoideus' un akromial kısmının kranial, m. infraspinatus ve m. teres' in distal kısmında 2-3 cm' lik kranialateral deri ensizyonu yapılır. M. brachiocephalicus' un posterior kenarı kraniale doğru çekilir. Periostal yüzey açığa çıkarılır. Kemik korteksi trepan

veya dril yardımıyla delinir. Spongiyöz kemik küret aracılığıyla dışarıya alınır. Dokular rutin olarak kapatılır (2,21,84,87).

2.9.1.2. Femurun Trochanter majorundan Spongiyöz Kemik Grefi Alınması

Trochanter major üzerinde 2-3 cm' lik deri ensizyonu yapıldıktan sonra subkutan dokular kesilir. M. biceps femoris' in anterior kenarı posteriora doğru çekilir. Açığa çıkarılan kemik korteksi, pin veya trepan kullanılarak delinir. Spongiyöz kemik, küret yardımıyla dışarı alındıktan sonra dokular rutin şekilde kapatılır (9,21,87).

2.9.1.3. Tibianın Proksimal Metafizinden Spongiyöz Kemik Grefi Alınması

Tibianın medial yüzeyini örten deri, tuberositas tibia seviyesinden crista tibialis distal sınırına kadar ensize edilir. Periosta 2-3 cm' lik ensizyon yapılır. Periost elevatör yardımıyla kaldırılır. Kemik korteksi, pin veya drille delinir ve küret aracılığıyla spongiyöz kemik grefi dışarıya alınır. Periost, subkutan doku ve deri rutin olarak kapatılır (21,41,43,59).

2.9.1.4. Crista iliaca' dan Spongiyöz Kemik Grefi Alınması

Hayvan laterale veya sternumu üzerine gelecek pozisyonda yatırılır. Deri ensizyonuna, crista iliaca üzerinde kranial olarak başlanır ve kalça eklemi yakınına kadar kaudal olarak devam ettirilir. Subkutan dokular, gluteal fascia ve yağ dokuları crista iliaca' yı açığa çıkarmak için aynı hat üzerinde ensize edilir. Crista iliaca' nın lateral kenarındaki m. gluteus medius' un periostal orijinine ensizyon yapılarak kas serbestleştirilir. Periost ensize edilip elevatörle kaldırıldıktan sonra kemik korteksine pin veya dril ucuyla küçük bir pencere açılır. Spongiyöz kemik, küret yardımıyla dışarıya alınır. Operasyon yarası rutin şekilde kapatılır (9,21,59,84).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı Kliniğinde gerçekleştirildi.

Deneme materyalini değişik ırk, yaş ve cinsiyette, ağırlıkları 14 ile 27 kg arasında değişen, sağlıklı 16 adet köpek oluşturdu. Köpekler çalışmaya alınmadan önce koruyucu kuduz aşıları, endo ve ektoparaziter ilaç uygulamaları gerçekleştirildi.

Toplam 16 adet olgudan 8 tanesinde implant materyali olarak doğal deniz mercanı (Koral) (Resim 1,2), diğer 8 tanesinde ise spongyöz otogref kullanıldı.

Operasyonlar için yumuşak doku operasyon seti, ortopedi seti, nötralizasyon plakları, 4.5 mm çaplı korteks vidaları, değişik çapta dril uçları, serklaj teli ve küret kullanıldı.

Operasyon bölgesinin kapatılmasında kaslar için 2/0 numara krome katgüt, deri için ise 1 numara ipek iplik kullanıldı.

3.2. Metot

Çalışmada kullanılan koral, distile suyla yıkanarak üzerinde bulunabilecek kirlerinden temizlendikten sonra birkaç gün güneşte kurutuldu. Mikroyapısına dikkat edilmeksizin, 1 cm uzunluğunda ve femur çapına uygun şekilde kesilip biçimlendirildi. Orta kısmına longitudinal olarak 1.5 mm çapında bir delik açıldı.

Biçimlendirilmiş olan koraller, tek tek paketlenildikten sonra (Resim 3), Sezyum 397 Kaynak Cihazında 30 KGy dozundaki gamma ışınlarıyla sterilize edildi.

Rutin operasyon hazırlıklarından sonra hayvan, operasyon masası üzerine çalışılacak bacak üste gelecek şekilde yan yatırılarak tesbit edildi.

Anestezi, 1.5 ml/10 kg dozunda Rompun'un (Bayer, Xylazine hydrochloride 23.32 mg/ml) intramusküler enjeksiyonundan 10 dakika sonra, 15 mg/kg dozunda intramusküler Ketalar (Parke- Davis, Ketamin hydrochlorur 50 mg/ml) enjeksiyonu ile gerçekleştirildi.

Bu çalışmada, spongyöz kemik grefi tibia' nın proksimal metafizinden elde edildi.

Operasyonlar sırasında asepsi ve antisepsi kurallarına çok titiz bir şekilde uyuldu.

1,2,3,4,5,6,7 ve 8 numaralı olgulara koral implant, 9,10,11,12,13,14,15 ve 16 numaralı olgulara ise spongyöz otogref uygulamaları gerçekleştirildi.

3.2.1. Tibia' nın Proksimal Metafizinden Spongyöz Kemik Grefi Alınması

Spongyöz otogref elde etmek için, gref uygulanacak femur' un bulunduğu bacaktaki tibia seçildi. Deri ensizyonu, tuberositas tibia düzeyinden crista tibialis'in distal sınırına kadar sürdürüldü. Deri ve subkutan doku ekarte edildikten sonra periost 2-3 cm uzunluğunda bir ensizyon yapılarak kaldırıldı. Kemik korteksi 5 numara Steinman pin yardımıyla delindi. Spongyöz kemik grefi, kortekste açılan pencereden sokulan bir küret yardımıyla dışarıya alındı (Resim 4). Operasyon yarası rutin şekilde kapatıldı.

3.2.2. Femur' un Açığa Çıkarılması ve Diyafizer Ostektomi Yapılması

Deri ensizyonu, trochanter major düzeyinden başlayıp patella düzeyine kadar uzanan, kemik diyafizinin kranialateral kenarı boyunca yapıldı (Resim 5,6). Subkutan yağ dokusu ve superfisial fascia, deri ensizyonu altından aynı şekilde ensize edildi. Fascia lata'nın ensizyonu, m. biceps femoris aponevrozunun kranial kenarı boyunca, deriye yapılan ensizyon hattında gerçekleştirildi. Fascia lata' nın hemen altındaki m. biceps femoris kaudale, vastus lateralis ise kraniale çekilerek femur' un diyafizi açığa çıkarıldı

(Resim 7). Femur' un kaudaline yapışmış olan adduktor kaslar ostektomi bölgesinden subperiostal olarak ayrıldı. Kemik diyafizinden 1 cm uzunluğunda bir bölüm Gigli tel testeresi ile kesilerek (Resim 8), diyafizer segmental defekt oluşturuldu. Ostektomi sırasında meydana gelecek ısı nedeniyle, kemik dokusunda oluşabilecek nekroza karşı, bölgenin sürekli olarak soğuk serum fizyolojik ile irrigasyonu yapıldı.

3.2.3. Koral İmplant ve Spongiyöz Otogref Uygulamaları

Kırık fragmentlerini sabitleştirmek için nötralizasyon plağı ve 4.5 mm çapında korteks vidaları kullanıldı. Nötralizasyon plağının femura tam olarak adapte olabilmesi için plağa uygun şekilde eğim verildi. Plak, femur' daki kırık açıklığı korunacak şekilde, kemik tutucular aracılığı ile kemiğe tesbit edildikten sonra, vidaların yerleştirilebilmesi için proksimal ve distal fragmentlere matkapla 3' er adet 3.2 mm çaplı vida delikleri açıldı. Bu deliklere tap ile vida yuvası açıldıktan sonra vidalar yerleştirilerek sıkıldı (Resim 9). Kırık açıklığı bu şekilde korunan fragmentlerin arası (Resim 10), 8 köpekte kırık uçlarıyla yüzyüze gelmesine dikkat edilerek blok şeklindeki koral implant ile, 8 köpekte ise, tibia' nın proksimal metafizinden hemen alınan spongiyöz otogrefle dolduruldu (Resim 11,12,13).

Koral implant uygulanan bütün olgularda, implantlar serklaj teli ile sirküler tarzda bağlanarak plağa tutturuldu.

Operasyon yarası bilinen rutin cerrahi kurallarla kapatıldı (Resim 14).

3. 2.4. Operasyon Sonu Uygulamalar

Lokal olarak 1.000.000 IU kristal penisilin, parenteral olarak ta 5 gün süreyle 800.000 IU prokain penisilin uygulandı.

Operasyon sonrası gref uygulanan bacak, kalça ekleminden itibaren PVC destekli bandaja alındı.

Denemeye tabi tutulan köpekler 1, 2, 3 ve 6 ay süreyle gözlemlendi. Radyografik kontrolleri anteroposterior pozisyonda, operasyondan hemen sonra ve 15 gün aralıklarla gerçekleştirildi.

Deri dikişleri operasyon sonrası 15. günde alınarak PVC destekli bandaj yenilendi. PVC destekli bandaj 4 hafta süreyle uygulandı. Bandajlar, bütün olgularda postoperatif dördüncü haftanın sonunda çıkartılarak bacakları serbest bırakıldı.

1., 2., 3. ve 6. aylarda koral implant ve spongiyöz otogref uygulanan her iki gruptan 2' şer köpek (1. ayın sonunda 1,2,9 ve 10 numaralı, 2. ayın sonunda 3,4,11 ve 12 numaralı, 3. ayın sonunda 5,6,13 ve 14 numaralı, 6. ayın sonunda ise 7,8,15 ve 16 numaralı olgular) ötenazi edilerek implantların uygulandığı femurları alındı. Alınan femurlardan gref uygulanan bölgeyi içerecek şekilde yaklaşık 1.5 cm uzunluğunda bir segment çıkarılarak histopatolojik kontroller için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına gönderildi.

Patoloji laboratuvarına gönderilen kemik materyalleri, 24 saat süreyle %10' luk formalinde tesbit edildikten sonra, 15 ml Nitrik asit + 10 ml %10' luk formalin, distile su ile 100 ml' ye tamamlanarak elde edilen dekalsifikasyon sıvısına konuldu. Dekalsifikasyon olup olmadığı sık aralıklarla kontrol edildi ve dekalsifikasyonun olduğu kemikler çıkarılarak akan musluk suyunda yıkandı. Daha sonra kasetlere alınan materyaller doku takip cihazına (Shandon, Citadel 1000) konularak rutin takibe alındı. Takip sonrası kasetlerden çıkarılan materyaller parafinle bloklandı ve kızaklı mikrotomla (Reichert-Jung, Histoslid 2000) kesildi. Lamlar üzerine alınan kesitler, parafinin giderilmesi için ksilolden ve ardından %70 ile absölu arasında değişen alkol serilerinden geçirildi. Parafini giderilen bütün kesitlere Hematoksilen ve Eosin boyası yapılarak ışık mikroskobunda (Olympus BX 50) değerlendirildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmadaki bulgular; greflere ait bulgular, operasyon sırasındaki gözlemlere ait bulgular, klinik kontrol bulguları, radyografik kontrol bulguları, makroskopik ve histopatolojik kontrol bulguları olmak üzere 5 bölüm altında incelendi.

4.1. Greflere Ait Bulgular

4.1.1. Koral İmplantlara Ait Bulgular

Yaptırılan incelemelerde implant olarak kullanılan doğal koralin, Madreporaria takımına ait Madracis sp. olduğu belirlendi. Koral örneklerin por çaplarının 400-800 µm arasında olduğu saptandı. Koral örneklerin yapılan analizlerinde, %98 oranında inorganik ve %2 oranında organik maddeye rastlanırken, protein varlığı belirlenemedi.

Koral örneklerin XRD (X-ray diffraction) analizlerinde örneklerin aragonit (Kalsiyum karbonat - CaCO₃) yapısında olduğu belirlendi.

Koral blokları, dental frez kullanılarak çok kısa bir süre içerisinde ve kolaylıkla şekillendirildi.

Hazırlanan korallerden alınan örneklerin bakteriyoloji laboratuvarında sterilizasyon kontrolü yaptırıldı ve sterilizasyonun gerçekleştiği saptandı.

4.1.2. Spongiyöz Otogreflere Ait Bulgular

Femurda oluşturulan 1 cm' lik diyafizer segmental defekti doldurmak için alınan spongiyöz otogref miktarı genellikle yeterli oldu. Ancak alınan gref parçalarının genellikle küçük ve parçalı oldukları gözlemlendi.

Koral implant uygulamalarında, operasyon süresinin spongiyöz otogref uygulamalarına göre daha kısa olduğu belirlendi.

4.2. Klinik Kontrol Bulguları

Operasyon sonrası, anesteziden uyanan hayvanların hepsi, operasyon uygulanan bacaklarını bandaj desteğiyle hafifçe kullanarak yürümeye başladılar.

Deneme hayvanlarının ilgili bacakları 4 hafta boyunca PVC destekli bandajda tutulduğu için, bu süre içerisinde olguların bacak fonksiyonları 2 hafta aralıklarla yapılan bandaj değişimlerinde gözlenebildi.

Olgularla ilgili özet bilgiler tablo 1 ve tablo 2' de verilmiştir.

4.2.1. Koral İmplant Uygulanan Olguların Klinik Kontrol Bulguları (1,2,3,4,5,6,7 ve 8 numaralı olgular)

Koral implant uygulanan olguların yapılan incelemelerinde, operasyonu izleyen 15. günün sonunda, 7 numaralı olgunun ayağını yere hafifçe bastığı gözlenirken, diğer olguların ise ayaklarını yere basmadıkları ve bacaklarını sürekli olarak askıda tuttıkları gözlemlendi.

1. ayın sonundaki değerlendirmelerde, 7 numaralı olgunun ayağını normal, 5 numaralı olgunun ise normale yakın kullandığı gözlemlendi. Koral implant uygulanan diğer olguların hafiften ileri dereceye kadar değişen derecelerde topalladıkları gözlemlendi. (1 aylık gözlem süresi sonunda 1 ve 2 numaralı olgular ötenazi edildiler).

2 aylık değerlendirmelerde, 5, 7 ve 8 numaralı olguların bacaklarını normal olarak kullandıkları, koral implant uygulanan 3,4 ve 6 numaralı olguların ise hafiften ileri dereceye kadar değişen şekilde topalladıkları saptandı. (2 aylık gözlem süresi sonunda 3 ve 4 numaralı olgular ötenazi edildiler).

3 aylık süreyi dolduran 5, 7 ve 8 numaralı olgular bacaklarını normal olarak kullanabilirken, 6 numaralı olguda çok hafif bir topallık belirlendi. (3 aylık gözlem süresi sonunda 5 ve 6 numaralı olgular ötenazi edildiler).

4, 5 ve 6 aylık değerlendirmelerde 7 ve 8 numaralı olgular bacaklarını normal olarak kullanabiliyorlardı. (6 aylık gözlem süresi sonunda 7 ve 8 numaralı olgular ötenazi edildiler).

4.2.2. Spongiyöz Ototref Uygulanan Olguların Klinik Kontrol Bulguları (9,10,11,12,13,14,15 ve 16 numaralı olgular)

Postoperatif 15. gündeki değerlendirmelerde, spongiyöz ototref uygulanan bütün olguların ayaklarını yere basamadıkları ve askıda tuttıkları gözlemlendi.

1 aylık süre sonunda, spongiyöz ototref uygulanan bütün olgularda hafiften ileri dereceye kadar değişen topallıklar gözlemlendi. (1 aylık gözlem süresi sonunda 9 ve 10 numaralı olgular ötenazi edildiler).

2 aylık değerlendirmede, 16 numaralı olgu bacağını normale yakın olarak kullanırken, diğer olgularda ise hafiften ileri dereceye kadar değişen derecelerde topallık saptandı. (2 aylık gözlem süresi sonunda 11 ve 12 numaralı olgular ötenazi edildiler).

3. ayın sonundaki değerlendirmelerde, 16 numaralı olgunun yürüyüşü normaldi. 13, 14 ve 15 numaralı olguların ise hafif dereceli topalladıkları gözlemlendi. (3 aylık gözlem süresi sonunda 13 ve 14 numaralı olgular ötenazi edildiler).

4 ve 5 aylık değerlendirmelerde, 16 numaralı olgu tamamen normal yürüyordu. 15 numaralı olgunun ise çok hafif topalladığı belirlendi.

6 aylık değerlendirmelerde ise, 15 ve 16 numaralı her iki olgunun yürüyüşleri normaldi. (6 aylık gözlem süresi sonunda 15 ve 16 numaralı olgular ötenazi edildiler).

Bütün bu klinik gözlemlerin sonunda, koral implant uygulanan olguların ilgili ayaklarını spongiyöz ototref uygulanan olgulara göre daha erken yere basmaya ve vücut ağırlıklarını ilgili bacaklarına daha erken yüklemeye başladıkları saptandı.

9,13 ve 14 numaralı olgularda, spongiyöz otogref alınan tibianın proksimal metafizer bölgesinde ödem ve serum birikimi saptanırken, diğer olgularda operasyon yaralarına ilişkin bir komplikasyon belirlenmedi.

4.3. Radyografik Kontrol Bulguları

Bu çalışmada operasyona alınan olguların, operasyondan hemen sonra ve bu süreci izleyen her 15 günde bir defa olmak üzere anteroposterior pozisyonda radyografileri alındı. Elde edilen sonuçlar, kullanılan gref materyallerine göre 2 grup altında değerlendirildi.

4.3.1. Koral İmplant Uygulanan Olguların Radyografik Görünümü

Operasyondan hemen sonra alınan radyografilerde, bütün olgularda femur diyafizindeki defekte yerleştirilen koral blok belirgindi. Koralin iskelet yapısı (intrinsik koral yapısı) açıkça gözlenebiliyordu. Koral implantın ve kırık fragment uçlarının bütün olgularda yüzyüze geldiği belirlendi (Resim 15).

Bir aylık süre sonunda, bütün olgularda, koral implantların uçlarından itibaren başlayan bir rezorpsiyon gözlenirken, koralin iskelet yapısının belirlenebildiği dikkati çekti (Resim 16).

Olguların iki aylık süre sonunda yapılan radyografik incelemelerinde, koral implantın iskelet yapısının yer yer belirgin olduğu, ancak implantın rezorpsiyonunun giderek arttığı ve implantın yoğunluğunun implantasyonun hemen sonrasına göre azaldığı saptandı (Resim 17).

Üç aylık süreyi tamamlayan olgularda, koralin rezorpsiyonunun başlangıçtan itibaren daha ilerleyici bir şekilde arttığı, implanttaki yoğunluğun giderek azaldığı ve medullar kanalın sahip olduğu azalan radyolusent bir kontrast yapısına ulaştığı gözlemlendi (Resim 18).

Dört ve beş aylık süre sonunda, koral implantın yoğunluğunun azaldığı ve koralin iskelet yapısının belirlenemediği saptandı (Resim 19,20).

Altı aylık süreyi tamamlayan 7 ve 8 numaralı olgularda, bu süre sonunda koral implantın yoğunluğunun oldukça azaldığı, ancak implantın tamamen rezorbe edilmediği gözlemlendi (Resim 21).

Bu bulguların sonucunda, koral implant uygulanan olgularda rezorpsiyonun 1. aydan itibaren başladığı ve progresif olarak devam ettiği gözlemlendi. Koral implantın radyodens yoğunluğunun zaman geçtikçe azaldığı ve azalan radyolusent kontrasta dönüştüğü gözlemlenirken, hiçbir olguda tam rezorpsiyon saptanmadı.

Koral implant uygulanan olguların hiçbirinde implantlarda yer değiştirme, çatlak ve kırık gözlemlenmedi. Ancak koral implant uygulanan olguların alınan radyografilerinde implantların orta kısımlarına longitudinal olarak açılan deliklere denk gelen kısımların, implantın diğer kısımlarına göre radyolusent bir görünüm verdiği belirlendi.

4.3.2. Spongiyöz Ototref Uygulanan Olguların Radyografik Görünümü

Olguların operasyondan hemen sonra alınan radyografilerinde, femur diyafizindeki defekte yerleştirilen spongiyöz otogrefin medullar kanaldaki gibi azalan radyolusent bir kontrastta olduğu açıkça gözlemlendi (Resim 22).

Bir aylık süre sonunda, olgularda kallus oluşumunun başladığı belirlendi. Kırık fragmentleri belirgin bir şekilde görülmüyordu (Resim 23).

İki ve üç aylık süreyi tamamlayan olgularda, zaman içerisinde kemik defektine yerleştirilen spongiyöz otogrefin yoğunluğunda artış gözlemlendi. Bu süreçte kallus oluşumunun rahatlıkla görüldüğü dikkati çekti (Resim 24, 25).

Dört aylık süre sonunda, 15 ve 16 numaralı olgularda, kemik defektinin doldurulduğu, bölgenin radyodens bir kontrasta ulaştığı, ancak medullar kanalın oluşmadığı gözlemlendi (Resim 26).

Beş aylık süre sonunda, 16 numaralı olguda kemik bütünlüğü sağlandı. Medullar kanal oluşmaya başladı, ancak tamamlanmadı. Segmental defekt

bölgesinde korteksin şekillenmeye başladığı dikkati çekti (Resim 27). 15 numaralı olguda ise kallus oluşumunda artış gözlemlendi ancak tamamlanmadı ve medullar kanal oluşmadı.

Altı aylık süre sonunda, 16 numaralı olguda kemik bütünlüğü sağlanarak normal kemik dansitesine ulaştı. Yeni oluşan korteks segmental defekt bölgesinde normale oranla daha kalındı (Resim 28). 15 numaralı olguda ise greft bölgesinde kemik bütünlüğü sağlandı, ancak greft bölgesinin kalınlığı, kemiğin normal çapına ulaşmadı.

4.4. Makroskopik ve Histopatolojik Kontrol Bulguları

4.4.1. Makroskopik Kontrol Bulguları

4.4.1.1. Koral İmplant Uygulanan Olguların Makroskopik Görünümü

1., 2. ve 3. ayını tamamlayan bütün olguların (1,2,3,4,5 ve 6 numaralı olgular) ötenaziden sonra alınan femurlarının makroskopik incelemelerinde, koral implantların zamanla orantılı olarak giderek artan bir şekilde rezorbe edilerek küçüldüğü saptandı. Plakalar çıkarıldıktan sonra, 1., 2. ve 3. ayını tamamlayan bu olguların hiçbirinde çok düzgün bir kallus şekillenmesinin yeterince sağlanamadığı gözlemlendi.

Altı ayın sonunda 7 ve 8 numaralı olgularda, ötenaziden sonra yapılan makroskopik kontrollerde koral implantlar oldukça azaldı, ancak yine de makroskopik olarak çok küçük bir alanda gözlemlenebildi. Her iki olguda da birleşmenin sağlandığı belirlendi (Resim 29).

4.4.1.2. Spongiöz Otogref Uygulanan Olguların Makroskopik Görünümü

1., 2. ve 3. ayını tamamlayan bütün olguların (9,10,11,12,13 ve 14 numaralı olgular) ötenaziden sonra alınan femurlarının makroskopik incelemelerinde, oluşturulan defektler zamanla dolduruldu, ancak bu olguların hiçbirinde defektler tamamen kapanmadı ve birleşme yeterince sağlanamadı.

6. ayını tamamlayan 15 ve 16 numaralı olgularda, kallus oluşumu sağlandı. 15 numaralı olguda, defekt bölgesi dolduruldu, ancak kemik bu bölgede normal kalınlığına erişemedi. 16 numaralı olguda ise, defekt tamamen kapandı, defekt bölgesi normal kemik kalınlığına ulaştı. 15 ve 16 numaralı her iki olguda da kemik bütünlüğü sağlandı, distal ve proksimal fragmentler birbiri ile sıkı kaynamış olduğu ve kallus şekillendiği görüldü (Resim 30).

Koral implant ve spongiyöz otogref uygulanan her iki grupta da, çalışmanın yapıldığı üniversitede Instron cihazının bulunmaması nedeniyle biyomekanik testler gerçekleştirilemedi.

4.4.2. Histopatolojik Kontrol Bulguları

4.4.2.1. Koral İmplant Uygulanan Olguların Histopatolojik Görünümü

Bir aylık olgularda (1 ve 2 numaralı olgular), koral implant ile olgun kemik alanları yanı sıra, enflamatuar reaksiyon ve fibrözis gelişimi belirgindi. Koral implantların çevresinde küçük odaklar halinde yeni kemik oluşumunun başladığı gözlemlendi (Resim 31).

İki aylık olgularda (3 ve 4 numaralı olgular), koral implant artığı ve çevresinde yeni oluşmuş kemik dokusu ile geniş enflamatuar reaksiyon ve fibrözis alanları bulunuyordu (Resim 32).

Üç aylık olgularda (5 ve 6 numaralı olgular), koral implant artığı ve çevresinde yeni oluşmuş kemik dokusu ile geniş fibrozis alanları ve arada enflamatuar reaksiyon odakları görüldü. Yeni oluşmuş kemik alanlarının genişlemiş olduğu ve periferik alanlarda olgunlaşmaya başladığı, ayrıca kemik iliği alanlarının oluştuğu saptandı (Resim 33).

Altı aylık olgularda (7 ve 8 numaralı olgular), koral implant artığının çok azalmasıyla birlikte bulunduğu belirlendi. Geniş alanlar halinde, yeni oluşmuş kemik dokusu ve ilik dokusu da içeren olgunlaşmış kemik alanları ile

az miktarda fibröz doku ve minimal enflamatuar odakların bulunduğu görüldü (Resim 34).

4.4.2.2. Spongiyöz Otogref Uygulanan Olguların Histopatolojik Görünümü

1 aylık olgularda (9 ve 10 numaralı olgular), gref çevresinde enflamatuar reaksiyon ve geniş fibröz alanları ile bu alanlara komşu yeni kemik oluşumu belirlendi (Resim 35).

2 aylık olgularda (11 ve 12 numaralı olgular), geniş fibrozis alanlarının bulunduğu, enflamatuar reaksiyonun azaldığı ve yeni kemik oluşumunun arttığı dikkati çekti (Resim 36).

3 aylık olgularda (13 ve 14 numaralı olgular), fibröz alanlarının azaldığı, enflamatuar reaksiyonun minimal olduğu, yeni oluşan kemik dokusunun her iki uçtan ilerleyerek yer yer birleştiği gözlemlendi. Çoğu alanda aralarında çok az fibrözis bulundu ve bu fibrözis alanı içerisinde küçük sekestre kemik parçacıklarına rastlandı (Resim 37).

6 aylık olgularda (15 ve 16 numaralı olgular), yeni oluşan kemik dokusu hemen tümüyle olgun kemik görünümünde idi ve kemik iliği dokusu oluşmuştu. Fibrözis ve enflamatuar reaksiyonun hemen tümüyle ortadan kalktığı gözlemlendi (Resim 38).

Koral implant ve spongiyöz otogref uygulanan olgulardan elde edilen histopatolojik bulguların sonucunda, koral implantların yabancı cisim reaksiyonu oluşturmadığı, koral implantların geçen zamanla ilişkili olarak giderek artan bir rezorpsiyonun olduğu, rezorpsiyonun 1 aylık gruplardan itibaren görülmeye başladığı saptandı. Koralin, yeni kemik oluşumunu sağladığı belirlenirken, spongiyöz otogrefe göre daha yoğun nötrofil ve mononükleer hücre reaksiyonu ve daha bol fibröz doku oluşturduğu gözlemlendi. Ayrıca koral implant uygulanan olgularda kemikleşmenin daha yavaş ve daha uzun süreli olduğu saptandı.

Tablo 1. Koral İmplant Uygulanan Olgular

Olgu No	Olgunun			Olguyu İzleme Süresi (Ay)	Topallık (Yok: -, Hafif: +, Orta: ++, İleri: +++)	Komplikasyon	Sonuç	
	İrk	Cinsiyet	Yaşı					
1	Melez Yerli	Erkek	1	14	1	++	Yok	Kısmi Rezorpsiyon
2	Melez Kurt	Dişi	1.5	18	1	+	Yok	Kısmi Rezorpsiyon
3	Melez Yerli	Dişi	1	15	2	+++	Yok	Kısmi Rezorpsiyon
4	Melez Yerli	Dişi	2	16	2	++	Yok	Kısmi Rezorpsiyon
5	Melez Kurt	Dişi	2	14	3	-	Yok	Kısmi Rezorpsiyon
6	Melez Kurt	Erkek	2	19	3	+	Yok	Kısmi Rezorpsiyon
7	Melez Yerli	Dişi	2	17	6	-	Yok	Kısmi Rezorpsiyon
8	Melez Yerli	Erkek	1.5	27	6	-	Yok	Kısmi Rezorpsiyon

Tablo 2. Spongiyöz Otogref Uygulanan Olgular

Olgu No	Olgunun			Olguyu İzleme Süresi (Ay)	Topallık (Yok: -, Hafif: +, Orta: ++, İleri: +++)	Komplikasyon	Sonuç		
	İrk	Cinsiyet	Yaşı						
9	Melez Yerli	Dişi	2	18	1	+++	Gref Alınan Bölgede Ödem ve Serum Birikimi Yok	Kallus Tamamlanmadı	
10	Melez Yerli	Erkek	2	14	1	+++		Kallus Tamamlanmadı	
11	Melez Kurt	Dişi	1.5	16	2	++		Kallus Tamamlanmadı	
12	Melez Yerli	Dişi	1	22	2	+		Kallus Tamamlanmadı	
13	Melez Yerli	Erkek	1	17	3	+		Gref Alınan Bölgede Ödem ve Serum Birikimi Yok	Kallus Tamamlanmadı
14	Melez Kurt	Dişi	1.5	22	3	+		Gref Alınan Bölgede Ödem ve Serum Birikimi Yok	Kallus Tamamlanmadı
15	Melez Yerli	Erkek	1.5	19	6	-		Yok	Tam Kaynama
16	Melez Kurt	Dişi	2	14	6	-		Yok	Tam Kaynama

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Veteriner ortopedinin önemli bir sorunu olan kemik defektleri, psödoartroz ve iyileşmeyen kırıklar gibi olguların sağaltımları üzerinde bir çok çalışma yapılmıştır. Bu sorunların önüne geçebilmek için otogrefler sıklıkla kullanılmıştır (13,24,35,39,40,44,51). Otogreflere alternatif olarak allogref uygulamaları da gerçekleştirilmiştir (12,48,96). Kullanılan bu kemik greflerinin osteogenezis, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon olmak üzere 3 ana fonksiyonundan yararlanması amaçlanmaktadır (16,22,53,84,85). Ancak otogreflerin alındığı yerde oluşabilen komplikasyonlar, anestezi süresinin uzaması veya alınan grefin yetersiz olması, hastayı olumsuz yönde etkilemektedir. Allogreflerde ise grefin reddi ve hastalık transferi söz konusu olabilmektedir. Bu tür olumsuz durumları ortadan kaldırmak için, kemik greflerinin yerini alabilecek koral benzeri implantların kullanımı ile ilgili çalışmalara ağırlık verilmeye başlanmıştır (3,6,25,60,61,70,78).

Birçok araştırmacı (27,34,37,67,68,79), Madreporaria takımına ait korallerden elde edilen gref materyallerini, kemik defektlerini doldurmak için kullanmışlardır.

Bu çalışmada kullanılan ve Madreporaria takımına ait Madracis sp. olduğu saptanan doğal deniz mereanın (koral), kemik defektlerinde implant olarak kullanılmaya uygun koral genusuna ait olduğu belirlendi.

Bucholz ve ark. (10), koralin longitudinal porları ve birbirleriyle ilişkili deliklerinin, uzun mesafede dahi kan akışını engellemediğini bildirmektedirler. Araştırmacılar (28,31,58,68,91), mineralize kemiğin oluşumu için, implant olarak kullanılacak koralin por çaplarının en az 150 µm kadar olması gerektiğini, por çapı 50-100 µm' den daha küçük olanlara göre, por çapı 200-400 µm olan implantlarda, kemik invazyonu ve implant rezorpsiyonunun daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Lateral ve longitudinal olarak birbirleriyle ilişkili por yapısına sahip olan koralin por yapısının spongiyöz kemiğin por

yapısına benzediği, osteon formasyonu ve fibrovasküler büyüme için bu yapının olumlu etkisinin bulunduğu bildirilmiştir (67,92). Gref uygulamalarında kullanılan ve yapay olarak elde edilen seramiklerde de porozitenin mutlaka oluşturulması gerektiği bildirilmektedir (42).

Bu çalışmada kullanılan koralin por çapının 400-800 µm arasında olduğu, literatür bilgilere göre bu por çaplarına sahip koralin kemik grefi olarak kullanılmaya uygun olduğu saptanmıştır.

Kalsiyum karbonattan (CaCO₃) oluşan deniz mercanlarının, aragonit kristal yapısında olduğu ve kemik grefi yerine kullanıldığı bildirilmiştir (27,28,67,68,69).

Bu çalışmada kullanılan doğal koral' in kristal yapısının, yaptırılan XRD (X-ray diffraction) analizinde, aragonitten oluştuğu ve bu bulgunun literatür verileriyle uyumlu olduğu belirlendi.

Koralin mineral içeriğinin, kemiğin mineral içeriğine çok benzediği ve %99 inorganik, %1 oranında da organik maddeden oluştuğu bildirilmektedir (30,34,79,80,82).

Bu çalışmada kullanılan koral örneklerinin yapılan analizlerinde, %98 oranında inorganik madde, %2 oranında ise organik madde bulunurken, protein varlığı belirlenemedi. Elde edilen bu veriler, literatür bilgilerle benzerlik göstermektedir.

Koralin, dental frez ve skalpelle çeşitli boy ve hacimlerde, istenilen şekillerde kolayca kesilebileceği ve implantın dış hatlarının tam ve doğru bir şekilde düzenlenebileceği bildirilmektedir (45,46,69,79,91). Bazı araştırmacılar (27,28), kemik grefi yerine kullanılacak koralin, makroskopik kirlerinden temizlendikten sonra, elmas takımlarla yüksek devirli tornada şekillendirilerek kullanıma hazırlanabileceğini belirtmişlerdir.

Koral implantların, gamma ışınlarıyla sterilize edilebileceği gibi otoklavda da sterilize edilebileceği ve implantın poröz yapısının sterilizasyonu kolaylaştırmaya yardımcı olduğu bildirilmektedir (28,46,62,63, 64,65,68).

Bu çalışmada, distile suyla yıkanan koral olası kirlerinden temizlendikten sonra birkaç gün güneşte kurutuldu. Dental frez yardımıyla koral implantın çalışmada kullanılacak biçime getirilmesi kısa bir zaman aldı. Hazırlanan koral implant blokları gamma sterilizasyon yöntemiyle (30 KGy dozunda) sterilize edildi. Koral implant örneklerinden yaptırılan sterilizasyon kontrollerinde, sterilizasyonun gerçekleştiği ve belirtilen dozdaki gamma sterilizasyon yönteminin bu uygulama için uygun olduğu kanısına varıldı.

Spongiyöz otogrefin, femur ve tibianın proksimal metafizi, humerusun tuberkulum majoru ve crista iliaca' dan alınabileceği bildirilmiştir (18,29,53,55,81,87).

Tibia' dan spongiyöz otogref alınabilmesi için, tibianın proksimal medial yüzünde 2-3 cm' lik deri ensizyonu yapılır. Kemik açığa çıkarıldıktan sonra kortekse delik açılır. Spongiyöz kemik, küret aracılığıyla bu delikten dışarıya alınır. Femur' un açığa çıkarılmasında ise deri ensizyonu trochanter major' dan başlayıp patella düzeyine kadar iner. Fascia lata' nın aynı şekilde ensizyonundan sonra, m. biceps femoris ve vastus lateralis arasından femur diyafizi açığa çıkarılır. Elektrikli testere veya Gigli' nin tel testeresiyle ostektomi gerçekleştirilir (9,43,59,93,94).

Bu çalışmada, gerek tibiadan spongiyöz otogref alırken, gerekse femurun açığa çıkarılması sırasında belirtilen tekniklere uygun yöntemler izlendi ve herhangi bir komplikasyonla karşılaşılmadı. Spongiyöz otogref elde etmek için femurda defekt oluşturulan bacaktaki tibia seçildi. Böylece tek PVC destekli bandaj uygulayarak, gref uygulanan femur korunurken, tibianın gref alınan bölgesindeki olası kırılmalarında önüne geçilmiştir.

Bazı araştırmacılar (30,72,89,90), parçalı kırıkların sağaltımında fikzasyon için 6 delikli nötralizasyon plağı kullanmışlardır. Vidalardan 3 tanesini kırık açıklığının proksimaline, diğer 3 tanesini ise distaline yerleştirmişlerdir.

Bu çalışmada, 6 delikli nötralizasyon plağı ve 6 adet 4.5 mm' lik kortikal vida kullanıldı. Vidaların 3 tanesi proksimal, 3 tanesi ise distal fragmente yerleştirildi. Böylece kırık açıklığını koruyacak fikzasyonun iyi şekilde sağlandığı düşünölmektedir.

Light ve Kanat (47), korallin hidroksiapatit implantasyonunda kemik hücrelerinin implant boyunca iletimi için, implantın kemik doku ile tam olarak yüzyüze gelmesinin gerekli olduğunu belirtmişlerdir. Özsoy (49), hidroksiapatit implantın periost üzerine konulmamasının gerektiğini, aksi takdirde implantın kemikle bağlantı kuramayacağını bildirmektedir.

Sartoris ve ark. (74), genel anestezi ve steril teknikler altında 20-40 kg' lık 8 yetişkin köpekte tibianın proksimal metafizinde oluşturdukları unilaterale 1 cm³ boyutlarındaki defektleri, mikroyapısal yönelimine dikkat etmeksizin 1 cm³'lük koral implantla doldurmuşlardır.

Bu çalışmada, mikroyapısına dikkat edilmeksizin biçimlendirilen doğal koral blokları, implant uygulamasından hemen önce paketinden steril bir şekilde çıkarıldı. Koral blok, femur diyafizindeki segmental defekt içerisine, kemik ile yüzyüze gelmesine ve kemik ile arasında boşluk kalmamasına dikkat edilerek yerleştirildi. Böylelikle implantasyonun kuralına uygun şekilde gerçekleştirilmesi amaçlandı.

Yassı ve uzun kemiklerden elde edilen spongiyöz otogreflerin, çoğunlukla az miktarda ve küçük parçacıklar halinde alınabildiği bildirilmektedir. Büyük miktarlara gereksinim duyulduğunda, alınan grefin yetersiz kaldığı belirtilmiştir (1,2,46). 0.7 mm' den küçük spongiyöz kemik

parçacıklarının, yabancı cisim gibi algılanarak, çevredeki hücreler tarafından ortadan kaldırıldığı ve osteogenezisi stimüle edemediği bildirilmektedir (1,2).

Bu çalışmada, tibianın proksimal metafizinden alınan spongiyöz otogrefler, genellikle küçük ve parçalı olmalarına rağmen, femurda oluşturulan defektleri doldurmada yeterli oldu ve gref almak için başka verici bölgelere gereksinim duyulmadı.

Spongiyöz otogrefin daha fazla yarar sağlayabilmesi ve canlı osteojenik hücrelerin transferi için, grefin besinsel desteğinin en kısa sürede yeniden sağlanmasının gerekli olduğu bildirilmiştir (9,21,23). Yapılan bir çalışmada (94), tibianın proksimal metafiz kısmından ve ala ossis iliumdan alınan spongiyöz otogrefin hemen alıcı bölge içine implante edildiği bildirilmiştir.

Bu çalışmada, alınan spongiyöz otogref bekletilmeden femurdaki segmental defekt bölgesine uygulandı. Böylece gref için uygun ortamın ve gerekli besinsel desteğin en kısa sürede yeniden sağlandığı düşünülmektedir.

Bazı araştırmacılar (12,47,72,75,88), otogref uygulanan operasyonlarda, ikinci şirurjikal işlem nedeniyle operasyon süresinin uzadığını, buna bağlı olarak anestezi zamanının arttığını bildirmişlerdir. Anestezi süresinin uzamasının hasta üzerinde risk oluşturabileceği savunulmaktadır.

Bu çalışmada, koral implant uygulamalarının, spongiyöz otogref uygulamalarına oranla daha kısa bir zaman gerektirdiği ve bununla ilgili olarak anestezide kalma süresinin azaldığı saptandı. Koral implant uygulamalarında operasyonun daha kısa süre gerektirmesi, bir avantaj olarak değerlendirildi.

Walter ve ark. (89), yaptıkları bir çalışmada, spongiyöz otogref kullanmışlar ve operasyon sonrası 7. haftada, köpeklerden birinde hafif intermittans topallık bulunduğunu, operasyon sonrası 12. ayda, köpeğin klinik olarak normal olduğunu belirtmişlerdir.

Kemik gref yerine geçen koralin, diyafizer defektlerin stabilizasyonunu sağlamada otogreflerden daha fazla avantaj sağladığı, vücut ağırlığını kaldırmaya daha önce başlamada olumlu rolünün bulunduğu bildirilmektedir (75,86). Sartoris ve ark. (72), koralin büyük yapısal desteğinden dolayı tercih edilebileceğini savunmuşlardır.

Bu çalışmada, operasyon sonrası uygulanan PVC destekli bandaj nedeniyle, her iki grupta da ilk dört haftalık süre içerisinde, topallık objektif olarak ancak 15 gün aralıklarla yapılan bandaj değişimleri sırasında değerlendirilebildi. Her iki gruptaki hayvanların anesteziden uyandıktan sonra ayağa kalkarak gezinmeye başladıkları, ancak gözlem süresi içerisinde koral implant uygulanan olguların, genellikle ilgili bacaklarını spongiyöz otogref uygulanan gruptaki olgulara göre daha önce ve daha iyi şekilde kullandıkları gözlemlendi. Bu bulgular, blok şeklinde kullanılan koral implantın, spongiyöz otogrefe göre daha fazla yapısal destek sağladığını ve vücut ağırlığının daha önce yüklenmesinde yararlı olduğunu düşündürmektedir.

Kemik defektlerinde koral implant kullanılan bütün olgularda şirurjikal yaraların postoperatif olarak komplikasyonsuz bir şekilde iyileştiği bildirilmiştir (10,30,34,57,65,66,75).

Spongiyöz otogref alınan verici bölgede kırık oluşabildiği, gref alınan bölgede ağrı, enfeksiyon ve ödem gibi komplikasyonların (7,41,47,54,75,81,83), özellikle bacaklarda beslenme bozukluklarının gözlenebileceği bildirilmektedir (12).

Bu çalışmadaki bütün olgularda, operasyon yaraları komplikasyonsuz olarak iyileşirken, 9, 13 ve 14 numaralı olgularda, spongiyöz otogref alınan bölgede, ödem ve serum birikimi olduğu ve bunun spongiyöz otogref uygulamaları için bir dezavantaj olduğu düşünülmektedir.

Araştırmacılar (72,73,74,75,76,77), korallin hidroksiapatit implant yerleştirilen olgularda, implantasyondan hemen sonra alınan radyografilerde,

implantların iskelet yapılarının açıkça belirlenebildiğini bildirmişlerdir. Operasyon sonrası implantın ilerleyici rezorpsiyonuyla birlikte iskelet yapısının, zamanla belirginliğini kaybettiğini belirtmişlerdir. Kemik hücrelerinin, implant porları içinde ilerleyici şekilde invaze olduğunu vurgulamışlardır.

Birçok araştırmacı (17,57,58,67,88), koral implantların iyi tolere edildiğini ve rezorbe olduğunu, ancak büyük koral parçalarının partiküler olanlardan daha uzun zamanda rezorbe edilebildiğini öne sürmüşlerdir.

Guillemin ve ark. (27,28), uzun kemiklerdeki defektlerde, Holmes ve Hagler ise (32), köpeklerin kranium defektlerinde yaptıkları çalışmalarda koral implant preparatlarını kullanmışlar ve radyografik kontrollerde implantların zamanla rezorbe edildiğini, defektin yeni şekillenen kemikle doldurulduğunu, ancak mineralize koral artıklarının 18 aya kadar görülebileceğini bildirmişlerdir.

Bu çalışmada, koral implant uygulanan olguların implantasyondan hemen sonra alınan radyografilerinde, implantların iskelet yapıları açıkça gözlenirken, bu yapılarının (intrinsik koral yapılarının) zamanla kaybolduğu saptandı. Radyografilerde koral implantların sahip olduğu yoğunluğun zaman geçtikçe azaldığı gözlemlendi. Ancak hiçbir olguda normal kemik kontrastının oluşmadığı gözlemlendi. İzleme süresi içerisinde koral implantların rezorpsiyonunun tamamlanmaması, kullanılan implantların büyük ve tek blok şeklinde olmasına bağlandı.

Kemik defektine uygun olarak, önceden hazırlanan tıpa veya blok şeklindeki koral implantların, defektlere kolayca adapte edilebileceği bildirilmektedir. İmplantın postoperatif olarak serbest kalmasından sakınılması ve büyük koral implantlarının çevreye birkaç ligatürle tutturulması önerilmekle birlikte, ligatür yardımı olmadan da implantın yerine yerleştirilebileceği bildirilmiştir. Fibrovasküler dokunun implantı hızla invaze etmesinin, implantın yerinden çıkmasını önleyici bir etki yaptığı ileri sürülmektedir. Yine

de, istenirse implantın tel veya iplikle tutturulabileceği belirtilmektedir (27,30,67,88).

Bu çalışmada, serklaj teli yardımıyla plağa tutturulan koral implantların hiçbirinin yerinden ayrılmadığı gözlemlendi. İmplantın yerinden çıkmamasında, uygulanan serklaj teli önemli rol oynadığı için fibröz doku invazyonunun bu olayda ne kadar etkili olduğu belirlenemedi.

Bazı araştırmacılar (72,74,88), koralin, kemik defektlerinin şirurjikal sağıaltımlarında başarıyla kullanıldığını, olumsuz reaksiyonların ve implant kırıklarının gözlenmediğini belirtirken, Cook ve ark. (14), yaptıkları bir çalışmada koral ile onarılan vertebra defektlerinde olguların bazılarında implantların kırıldığını bildirmişlerdir.

Bu çalışmada, olguların hiçbirinde, koral implantlarda kırılma veya çatlamalara rastlanmadı. Plaka fikzasyonunun iyi olması ve koral implantın kuvvetli yapıya sahip oluşunun çatlama ve kırılmaları engellediği kanısına varıldı.

Hazırlanan koral implantların orta kısımlarına longitudinal olarak 1.5 mm çapında delik açıldığı için implantların bu kısımları diğer kısımlarına göre radyolusent bir görünüm vermektedir. Zaman geçtikçe bu kısımların rezorpsiyon nedeniyle daha da azalan radyolusent kontrasta dönüştüğü ve implantlarda kırılma veya çatlama görüntüsü ile karışabileceği saptanmıştır. Dolayısıyla radyografik değerlendirmelerde yanlışlıklara neden olunmaması için bu konuya dikkat edilmesinin gerekli olduğu belirlenmiştir.

Wilson ve ark. (94), yaptıkları çalışmada, spongiyöz otogref uygulamasından 8 hafta sonra, greft bölgesinin kenarı boyunca yeni korteksin şekillendiğini, birleşmenin greften alınan spongiyöz kemik ve alıcı bölgedeki korteks arasında başladığını ileri sürmüşlerdir. Sartoris ve ark. (75), spongiyöz otogref uyguladıkları operasyonlarda, 3 ay sonra yeterli kaynamanın oluştuğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada, 48 ay inceledikleri bir olgudaki

yeni oluşan korteksin, normal kortekse göre daha kalın (yaklaşık olarak iki katı) olduğunu, diğer bir örneğin yeni oluşan korteksinin ise normal kalınlıkta olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmada, spongiyöz otogref uygulanan 8 köpekte kırık açıklığındaki kallus oluşumu zamanla arttı, ancak 1., 2. ve 3. aylarda hiçbir olguda tam bir birleşme sağlanamadı. Altı ay gözlenen olguların her ikisinde de kemik bütünlüğü sağlandı. Altı aylık sürecin sonunda yapılan radyografik incelemede, olguların birinde medullar kanalın şekillenmeye başladığı ve gref bölgesinde oluşan yeni korteksin, normal korteksten daha kalın bir yapıya sahip olduğu saptandı.

Koral implant ve spongiyöz otogref uygulanan olguların radyografik kontrol bulgularına göre, gref uygulanan bölgedeki yeni kemik oluşumunun, her iki grupta da zamanla artan bir şekilde devam ettiği belirlendi.

Souyris ve ark. (82,83), mandibulada koral implant uygulayıp 6 ay sonra ötenazi ettikleri olgularda, defektlerin tamamen onarıldığını, kemikle koral implantların sınırlarının ayrılmasının klinik olarak mümkün olmadığını ve birleşmenin gerçekleştiğini belirtmişlerdir. Holmes (31), benzer konuda yaptığı çalışmada, köpeklerin ötenazi edildikten sonra yapılan mandibular inspeksiyonlarında, gingivanın bütün implantların üzerini kapattığını ve fikzasyonun sağlandığını bildirmektedir.

Bu çalışmada, koral implant ve spongiyöz otogref uygulanan her iki gruptaki olguların gref uygulanan femurlarının makroskopik incelemelerinde, birleşmenin sağlanması genel olarak aynı süre içerisinde gerçekleşmiştir.

Makroskopik bulgular değerlendirilirken, yeni oluşan kemiğin sağlam ve sert olduğu yüzde değerlerinin tespiti için, kemiklerin Instron cihazı ile biyomekanik testlere tabi tutulmasıyla daha objektif bulgular elde edilebilirdi. Ancak çalışmanın gerçekleştirildiği üniversitede Instron cihazının bulunmaması bu testlerin gerçekleştirilememesine neden olmuştur.

Koral' in insan ve hayvanlarda hiçbir yan etki yapmadığı, herhangi yangısel bir reaksiyon oluşturmadığı veya yabancı cisim dev hücrelerinin görülmesine neden olmadığı, koral implant uygulanan hastalardan hiçbirinde rejeksiyon belirtilerinin görülmediği bildirilmektedir (31,50,56,67,72). Koral' in nontoksik ve tamamen dokularla uyumlu bir materyal olduğu, alıcının hücrelerinin tam olarak implant içerisine girip organize olduğu ve normal fizyolojik düzenin devam ettiği belirtilmiştir (5,8,15,37,62).

Koral kullanımının, kemik kavitelerinin doldurulmasında güvenilir olduğu bildirilmiştir. Koral kullanılan nasal deformiteli iki olguda (83), ve köpeklerde subkutan olarak korallin hidroksiapatit kullanılan olgularda (56), implantların çok iyi tolere edildiği belirtilmiştir. Doğal koral' in maksilla gibi ince kemiklerde de kullanılabilceği bildirilmiştir (5,15).

Bu çalışmada, histopatolojik incelemelerde koral implant uygulanan olguların hiçbirinde rejeksiyona ilişkin belirti saptanmadı. Bu sonuç, çalışmada kullanılan doğal koralin dokularla uyumlu olduğunu ve kemik grefi yerine kullanılabilceğini kanıtlamaktadır.

Doğal koralin (27,28,67), ve korallin hidroksiapatit parçacıklarının (32,58), köpeklerin kemiklerine implante edildiğinde hücrenel aktiviteyle rezorbe edildiği ve yerlerine konan yeni kemik formasyonunun zamanla arttığı bildirilmiştir. Guillemin ve ark. (27), koral implantasyonundan sonra ilk olarak kan damarları ve kemik iliğinden gelen elementlerin eşlik ettiği granülasyon dokusunun koralı invaze ettiğini, koralin daha sonra, koral uçlarıyla temasta bulunan osteoklastlar tarafından ilerleyici bir şekilde rezorbe edildiğini ve aynı zamanda boş bölgelerin osteoblastik aktiviteyle yeni kemikle doldurulduğunu bildirmişlerdir. Light ve Kanat (47), koralin yıkımlanmasının kemik yıkımından daha yavaş olduğunu ve implantasyondan yıllar sonra bile radyografik, makroskobik ve mikroskobik kontrollerinde implantın izlerine rastlanmakta olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmada, histopatolojik incelemelerde koral implantın zamanla artan bir şekilde rezorbe edildiği görüldü. Bütün olgularda koral artıklarının görüldüğü, implant içerisinde, yeni kemik oluşumunun zamanla arttığı saptandı. Bu bulgular, doğal koral' in vücut içerisinde ayrışabilir bir yapıda olduğunu göstermektedir.

Koral implantların, üç boyutlu yapılarından dolayı alıcı kemik içerisinde kullanıldığında, kemik hücrelerinin invazyonunu stimüle ettiği bildirilmiştir (28,32,33,34,72).

Korallin doğal osteokondüktif bir materyal olduğu ve implantasyonun erken evrelerinde koral implantın kenarlarında alıcı kemik dokusundan kaynaklanan direkt osteoblastik aktivitenin başladığı bildirilmektedir (17,27,36,80).

White ve Shors (91), korallin hidroksiapatit implantta, fibrovasküler doku proliferasyonunun, implantasyon sonrası 1-2 hafta içerisinde görüldüğünü, olgun lamellar kemiğin 3-6 ay içinde oluştuğunu bildirmişlerdir. Fibrovasküler dokunun kemiğe transformasyonunun çevreden merkeze doğru oluştuğu, ilk olarak implant yüzeyindeki hücrelerin kemiğe dönüştüğü, yeni oluşan kemiğin por merkezine doğru ilerlediği bildirilmiştir (32,33,34,58,88). Koral implant örneklerinde yeni kemik oluştuğu ve implantın bir tarafından diğer tarafına uzandığı bildirilmektedir (28).

Araştırmacılar (30,31), köpeklerin mandibulalarındaki defektlere yerleştirilen korallin hidroksiapatit implantın zamanla artan bir şekilde yeni kemik dokusuyla doldurulduğunu, 2., 4. ve 6. aylarda implant sahasının zaman içerisinde %11, %46 ve %88 oranında rejenere kemikle doldurulduğunu gözlemlemişlerdir. Rejenere kemiğin 6. ayda lamellar tipe dönüştüğünü, 12 aylık örneklerde implant yapısının önemli oranda azaldığını bildirmişlerdir.

Sartoris ve ark. (72), köpeklerde kemik rejenerasyonunda, koral implantların otogreflerden daha avantajlı olduğunu ancak herhangi bir osteojenik stimülasyon sağlamadığını bildirmişlerdir.

Korallin hidroksiapatit implant içindeki kemik, implantın osteokondüktif özelliğinin bir kanıtıdır. Koral kemiğe yakın olarak yerleştirildiğinde, kemik hücrelerinin poröz yapı içine invaze olduğu belirtilmiştir (91).

Bu çalışmada, koral implant içerisindeki yeni kemik oluşumunun ilk 1 aylık gruplardan başlayarak görülmesi, zaman içerisinde giderek artması ve koralin yeni kemik oluşumunu sağlaması, doğal koralin osteokondüktif özelliğinin bulunduğunu desteklemektedir.

Ripamonti (64), koralin yumuşak doku içine yerleştirildiğinde osteoindüktif olduğunu savunmaktadır. Yang ve ark. (95), hidroksiapatit/trikalsiyum fosfat seramiklerini, değişik hayvanlarda intramusküler ve subkutan olarak yerleştirmişler ve 60-90. günlerde implantlarda kemik formasyonunu gözlediklerini bildirmişlerdir.

Bu çalışmada, koral implant yumuşak doku içerisine yerleştirilmediğinden, koralin bu doku içerisinde nasıl bir etki gösterdiği saptanamamıştır.

Spongyöz otogrefin, osteogenezis' e aktif olarak yardım etme yeteneğine sahip olduğu ve kullanımından başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir (4,11,48,54). Wilson ve ark. (94), spongyöz otogreflerin, kemik defektlerine yerleştirildiğinde; gref bölgesine vasküler granülasyon dokusunun 1 haftada invaze olduğunu, yeni kemiğin gelişmesiyle, lokal kan birikiminin ve yoğun vaskülarizasyonun azaldığını, 12 haftada, defekt onarımının yaklaşık olarak tamamlandığını bildirmişlerdir.

Bu çalışmada, spongyöz otogref uygulanan olgularda yeni kemik oluşumunun 1. aydan itibaren başladığı, 2 aylık olgularda arttığı, 3 aylık

olgularda oluşan yeni kemik dokusunun karşılıklı olarak yer yer birleştiği gözlemlendi. 6 aylık olgularda, oluşan bu yeni kemik dokusunun, olgun kemik dokusu görünümünde olduğu saptandı. Bu bulgular, spongiyöz otogrefin yeni kemik oluşumunu sağladığını göstermektedir.

Doğal koral implantasyonu ile gerçekleştirilen kranial rekonstrüksiyonlarda serebrospinal sıvı sızıntısının gözlenmediği ve operasyondan 1 yıl sonra sonuçların tamamen olumlu olduğu savunulmuştur (67).

Souyris ve ark. (82,83), çeşitli denemelere rağmen otogrefin ideal bir greft materyali olduğunu, koral implantasyonunun kemik greft uygulamasına bir alternatif olmadığını, fakat iyi bir tamamlayıcı olduğunu bildirmişlerdir. Birçok araştırmacı ise (19,27,28,38,67), koralin doğal, mineral, rezorbe edilebilir ve osteokondüktif bir materyal olduğunu otogref, allogref veya ksenogreflere ilginç bir alternatif olarak gösterilebileceğini ileri sürmüşlerdir.

Koral' in, allogref ve otogreflere göre farklı avantajları bulunduğu, greft elde etmek için ikinci bir operasyona gerek olmadığı ve implant, inert tabiatlı olduğundan yabancı cisim reaksiyonu oluşturmadığı bildirilmiştir. Ayrıca koralin kesilebilir yapıda olduğu, aynı zamanda doku sıvı ve hücrelerinin implant içerisine yerleştiğinde gücünün 3-4 kez arttığı ve dayanıklı bir materyal olduğu belirtilmiştir (31,45,46,47,50,52,72).

Bu çalışmada kullanılan koral implant, doğal deniz mercanı ile hazırlandı. Piyasada satılmakta olan ticari koral implant preparatlarının oldukça pahalı olduğu göz önünde bulundurulursa, bu preparatların veteriner klinik pratiğinde kullanılmasının ekonomik olmayacağı açıkça anlaşılmaktadır. Bu çalışmadaki gibi elde edilerek kullanılan doğal koral implantların ekonomik olduğu ve yaygın bir şekilde kullanılabileceği düşünülmektedir.

Doğal koral, kolay bulunabilir ve kolay şekillendirilebilir. Dokularla uyumludur, rejeksiyon oluşturmaz, vücut içerisinde ayrışabilir, rezorbe

edilebilir yapıda ve osteokondüktif bir materyaldir. Operasyon süresinin, spongiyöz otogref uygulamasına oranla daha kısa olması ve daha kısa anestezi süresine gereksinim duyulması gibi avantajlara sahiptir.

Spongiyöz otogrefler immünolojik reaksiyon oluşturmazlar. Kolay vaskülarize edilirler. Elde edilmeleri kolaydır, ancak yeterli miktarda elde edilemeyebilir ve gref alınan bölgede komplikasyonlarla karşılaşılabilir.

Sonuç olarak, köpeklerde ekstremitte kemiklerindeki defektlerde; spongiyöz otogref iyi bir gref materyali olarak kullanılabilir. Koralin ise, yeterli miktarda spongiyöz otogref alınamayan küçük hayvanlarda ve spongiyöz otogrefin yetersiz kaldığı durumlarda kullanılabileceği kanısına varılmıştır.



6. ÖZET

Maddi kayıplı femur kırıklarında koral ve spongiyöz otogref uygulamalarının karşılaştırılması amacıyla deneysel olarak gerçekleştirilen bu çalışmada, değişik ırk, yaş, cinsiyet ve ağırlıkta 16 adet köpek kullanıldı.

Köpekler eşit olarak 2 gruba ayrıldı. Femur diyafizlerinde 1 cm uzunluğunda blok halinde bir boşluk oluşturuldu. Oluşturulan boşluklar; bir grupta doğal koral implantla, diğer grupta ise spongiyöz otogrefle dolduruldu.

1, 2, 3, 6. aylarda klinik ve radyografik kontroller yapıldı ve her iki gruptan ikişer köpek ötenazi edildi. Gref uygulanan bölgelerin histopatolojik kontrolleri yapıldı.

Operasyon süresi; koral implant uygulamalarında, spongiyöz otogref uygulamalarına göre daha kısaydı. Genel olarak koral implant uygulanan olguların spongiyöz otogref uygulanan olgulardan daha önce yürüdükleri gözlemlendi.

Koral implantlarda progresif rezorpsiyon ve yeni kemik oluşumu 1. aydan itibaren başladı. İmplantların rezorpsiyonu zaman içerisinde devam etti, ancak 6 aylık gözlem süresi sonunda olguların hiçbirinde tam rezorpsiyon gözlenmedi. Bununla birlikte red olayına da rastlanmadı.

Spongiyöz otogref uygulanan olgularda 1. ayda başlayan yeni kemik oluşumu zamanla arttı. Altı aylık gözlem süresi sonunda defektler tamamen dolduruldu ve kemik bütünlüğü sağlandı.

Sonuç olarak; spongiyöz otogref iyi bir gref materyalidir. Koral implant uygulamaları ise gref materyalini elde etmek için ikinci şirurjikal işlem gerektirmez. Ekonomiktir, elde edilmesi ve şekillendirilmesi kolaydır. Rejeksiyon oluşturmaz. Dokularla uyumludur ve rezorbe edilebilir. Doğal koral implantları spongiyöz otogrefin yetersiz kaldığı durumlarda kullanılabilir.

7. SUMMARY

This experimentally designed study was carried out to compare coral and cancellous autograft applications in femoral fractures with large bone defect in 16 dogs of different breed, age, sex and weight.

The dogs were divided equally into two groups. Segmental defect at the length of 1 cm was constituted in femur diaphysis. Segmental defects were filled with natural coral graft in one group and cancellous bone graft in another.

Clinical and radiographical evaluations were performed in the 1st, 2nd, 3rd and 6th month. Two dogs in each group were euthanized. Histopathological examination was performed in graft applied regions.

Operation time in coral implant applications were shorter than those in cancellous graft applications. The coral implant applied cases generally walked earlier than the cancellous graft applied cases.

Progressive resorption and new bone formation began in coral implants from the 1st month. Implants resorption continued in the course of time but complete resorption was not observed in any cases at the end of 6 month period. However, rejection was not observed in any cases.

New bone formation which started in the 1st month increased with time in cancellous bone graft applied cases. The defects were filled fully and bone unity was obtained at the end of 6 month period.

In conclusion, cancellous autograft is a good graft material. On the other hand, coral implantation does not require a second operation to obtain graft material. The application is economical, easy to obtain and to take shape. It does not cause rejection. It is compatible with tissues and can be resorbed. Natural coral implants can be used in insufficient cancellous autograft cases.

8. KAYNAKLAR

1. **Alexander, J.W.** (1983). *Use of Combination of Cortical Bone Allografts and Cancellous Bone Autografts to Replace Massive Bone Loss in Fresh Fractures and Selected Nonunions.* J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 19, 671-678.
2. **Alexander, J.W.** (1987). *Bone Grafting.* Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Prac.), 17, (4), 811-819.
3. **Arnaud, E., Morieux, C., Wybier, M. and de Vernejoul, M.C.** (1994). *Osteogenese Induite par l'association: Facteur de Croissance, Colle Fibrinogeneque et Corail; vers un Substitut de la Greffe Osseuse Autologue. Etude Experimentale Chez le Lapin.* Ann. Chir. Plast. Esthet., 39, (4), 491-498.
4. **Aslanbey, D.** (1996). *Veteriner Ortopedi ve Travmatoloji.* 3. Baskı, Medisan Yayınevi, Ankara. VIII + 341.
5. **Aslanbey, D., Bilgili, H., Dağlı, A.Ş. ve Seçkin, S.** (1998). *Kemik Defektlerinin Coral İmplantasyonu İle Onarımı Üzerine Radyolojik ve Histopatolojik Çalışma: Köpek Maksillasında Deneysel Çalışma.* 6. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi, Tebliğler, 126-127, 25-28 Haziran 1998, Elazığ.
6. **Begley, C.T., Doherty, M.J., Mollan, R.A. and Wilson, D.J.** (1995). *Comparative Study of the Osteoinductive Properties of Bioceramic, Coral and Processed Bone Graft Substitutes.* Biomaterials., 16, (15), 1181-1185.
7. **Belcher, D.C. and Janes, J.M.** (1975). *Tibial Donor Site Morbidity- 500 Consecutive Cases with Long Term Follow-up.* J. Bone-Joint Surg., 57-A, 1032.
8. **Breton, P. and Freidel, M.** (1993). *Hydroxyapatite en Chirurgie Orthognathique. Experimentation Animale et Applications Cliniques.* Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac., 94, (2), 115-119.

9. **Brinker, W.O., Piermattei, D.L. and Flo, G.L.** (1983). *Handbook of Small Animal Orthopaedic and Fracture Treatment.* W.B. Saunders Com., Philadelphia, VI + 435.
10. **Bucholz, R.W., Carlton, A. and Holmes, R.E.** (1987). *Hydroxyapatite and Tricalcium Phosphate Bone Graft Substitutes.* Orthop. Clin. North Am., 18, (2), 323-334.
11. **Burchardt, H.** (1983). *The Biology of Bone Graft Repair.* Clin. Orthop. Rel. Res., 174, 28-42.
12. **Candaş, A.** (1983). *Silico-dessication Yöntemi İle Konserve Edilen Kemik Homogreflerin Köpeklerde Eksperimental Uygulamaları Üzerinde Çalışmalar.* A.Ü. Vet. Fak. Derg., 30, (1), 63-81.
13. **Clark, D.M.** (1987). *Treatment of Open Communitated Intraarticular Fractures of the Proximal Ulna in Dogs.* J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 23, 331-336.
14. **Cook, S.D., Reynolds, M.C., Whitecloud, T.S., Routman, A.S., Harding, A.F., Kay, J.F. and Jarcho, M.** (1986). *Evaluation of Hydroxylapatite Graft Materials in Canine Cervical Spine Fusions.* Spine, 11, 305-309.
15. **Dağlı, A.Ş., Akalın, Y., Bilgili, H., Seçkin, S. and Ensari, S.** (1997). *Correction of Saddle Nose Deformities by Coral Implantation.* Eur. Arch. Otorhinolaryngol., 254, (6), 274-276.
16. **Denny, H.R.** (1980). *A Guide to Canine Orthopaedic Surgery.* First Ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, VII + 184.
17. **Ducheyne, P.** (1994). *Bioactive Ceramics.* J. Bone-Joint Surg., 76-B, 861-862.
18. **Elsinger, E.C. and Leal, L.** (1996). *Coralline Hydroxyapatite Bone Graft Substitutes.* J. Foot Ankle Surg., 35, (5), 396-399.

19. **Emery, S.E., Fuller, D.A. and Stevenson, S.** (1996). *Ceramic Anterior Spinal Fusion. Biologic and Biomechanical Comparison in a Canine Model.* Spine, 21, (23), 2713-2719.
20. **Erkoçak, A.** (1983). *Genel Histoloji.* 4. Baskı. Okan Dağıtımçılık Yayıncılık Ltd. Şti., İstanbul.
21. **Fox, S.M.** (1984). *Cancellous Bone Grafting in the Dog: An Overview.* J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 20, 840-848.
22. **Friedlander, G.E.** (1987). *Current Concepts Review Bone Grafts, The Basic Science Rationale for Clinical Applications.* J. Bone-Joint Surg., 69-A, (5), 786-790.
23. **Gamberdalla, P.G.** (1979). *Bone Grafts in Small Animal Orthopaedics: a review.* Comp. Contin. Educ. Pract. Vet., 1, (8), 596-602.
24. **Gershuni, D.H. and Pinsker, R.** (1982). *Bone Grafting for Nonunion of Fractures of the Tibia: A Critical Review.* J. Trauma, 22, (1), 43-49.
25. **Gouin, F., Delecrin, J., Passuti, N., Touchais, S., Poirier, P. and Bainvel, J.V.** (1995). *Complements Osseux par Ceramique Phosphocalcique Biphasée Macroporeuse. A Propose de 23 cas.* Rev. Chir. Orthop. Reparatrice Appar. Mot., 81, (1), 59-65.
26. **Görgül, O.S.** (1982). *Ayak Hastalıkları ve Ortopedi (Ders Notları).* Bursa. 96-100.
27. **Guillemin, G., Meunier, A., Dallant, P., Christel, P., Pouliquen, J.C. and Sedel, L.** (1989). *Comparison of Coral Resorption and Bone Apposition with Two Natural Corals of Different Porosities.* J. Biomed. Mater. Res., 23, 765-779.
28. **Guillemin, G., Patat, L., Fournie, Y. and Chetail, M.** (1987). *The Use of Coral as a Bone Graft Substitute.* J. Biomed. Mater. Res., 21: 557-567.
29. **Heppenstal, R.B.** (1984). *The Present Role of Bone Graft Surgery in Treating Nonunion.* Orthop. Clin. North Am. 15, (1), 113-123.

30. **Holmes, R. E., Mooney, V., Bucholz, R. and Tencer, A.** (1984). *A Coralline Hydroxyapatite Bone Graft Substitute (Preliminary Report)*. Clin. Orthop. Rel. Res., 188, 256-262.
31. **Holmes, R.E.** (1979). *Bone Regeneration Within a Coralline Hydroxyapatite Implant*, Plast. Reconstr. Surg., 63, (5), 626-633.
32. **Holmes, R.E. and Hagler, H.K.** (1988). *Porous Hydroxyapatite as a Bone Graft Substitute in Cranial Reconstruction: A Histometric Study*. Plast. Reconst. Surg., 81, (5), 662-671.
33. **Holmes, R.E. and Salyer, K.E.** (1978). *Bone Regeneration in a Coralline Hydroxyapatite Implant*. Surgical Forum., 24, 611-612.
34. **Holmes, R.E., Bucholz, R.W. and Mooney, V.** (1986). *Porous Hydroxyapatite as a Bone-Graft Substitute in Metaphyseal Defects. A Histometric Study*. J. Bone-Joint Surg., 68- A, (6), 904-911.
35. **Hulse, D.A.** (1980). *Patophysiology of Autogenous Cancellous Bone Grafts*. Comp. Contin. Educ. Pract. Vet., 11, (2), 136-142.
36. **Ineoue, O., Ibaraki, K., Shimabukuro, H. and Shingaki, Y.** (1993). *Packing with High- Porosity Hydroxyapatite Cubes Alone for the Treatment of Simple Bone Cyst*. Clin. Orthop., 293, 287-292.
37. **Issahakian, S., Ouhayoun, J.P., Guillemin, G. and Patat, J.L.** (1987). *Le Corail Madreporaire*. L' Information Dentaire., 24, 2123-2132.
38. **Jahn, A.F.** (1992) *Experimental Applications of Porous (Coralline) Hydroxylapatite in Middle Ear and Mastoid Reconstruction*. Laryngoscope, 102, (3), 289-299.
39. **Johnson, K.A.** (1980). *Carpal Arthrodesis in Dogs*. Aust. Vet. J., 56, 565-573.

40. **Johnson, K.A.** (1981). *A Radiographic Study of the Effects of Autologous Cancellous Bone Grafts on Bone Healing After Carpal Arthrodesis in Dog.* Vet. Radiol., 22, (4), 177-183.
41. **Johnson, K.A.** (1988). *Histologic Features of the Healing Bone Graft Donor Sites in Dogs.* Am.J. Vet. Res., 49, (6), 885-888.
42. **Koç, N. ve Timuçin, M.** (1999). *Tıp Seramikleri.* Artroplasti Artroskopik Cerrahi, 10, (1), 104-109.
43. **Leighton, R.L. and Jones, K.** (1987). *A Compendium of Small Animal Surgery.* Iowa State University Press, Iowa.
44. **Lesser, A.S.** (1986). *Cancellous Bone Grafting at Plate Removal to Counteract Stress Protection,* J. Am. Vet. Med. Assoc., 189, (6), 686-699.
45. **Levet, Y. and Jost, G.** (1983). *Utilisation De Squelettes De Coraux Madreporaires En Chirurgie Reparatrice.* Ann. Chir. Plast. Esthet., 28, (2), 180-181.
46. **Levet, Y., Guero, S., Guillemin, G. and Jost, G.** (1988). *Utilisation du Corail en Remplacement des Greffes Osseuses en Chirurgie Faciale.* Ann. Chir. Plast. Esthet., 33, (3), 279-282.
47. **Light, M. and Kanat, I.O.** (1991). *The Possible Use of Coralline Hydroxyapatite as a Bone Implant.* J. Foot Surg., 30, (5), 472-476.
48. **Özba, B.** (1993). *Köpeklerde Femur' un Diyafizer Maddi Kayıplı Kırıklarında Oto ve Allo Spongiyöz Kemik Grefi Üzerinde Deneysel Çalışmalar.* Doktora Tezi, A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ankara, i + 69.
49. **Özsoy, S.** (1996). *Bioseramikler: Hydroxyapatit, Biocam.* Veteriner Cerrahi Dergisi, 2, (1), 50-53.
50. **Papacharalambous, S.K. and Anastasoff, K.I.** (1993). *Natural Coral Skeleton Used as Onlay for Contour Augmentation of the Face. A Priliminary Report.* Int. J. Oral Maxillofac. Surg., 22, (5), 260-264.

51. **Parker, R.B.** (1987). *Treatment of Post-Traumatic Osteomyelitis*. Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.), 17, (4), 841-856.
52. **Patat, J.I. and Guillemin, G.** (1989). *Le Corail Naturel Utilize Comme Biomateriau de Substitution a la Greffe Osseuse*. Ann. Chir. Plast. Esthet., 34, (3), 221-225.
53. **Penwick, R.C.** (1987). *Arthrodesis*. Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.), 17, (4), 821-840.
54. **Penwick, R.C., Moiser, D.A. and Clark, D.M.** (1991). *Healing of Canine Autogenous Cancellous Bone Graft Donor Sites*. Vet. Surg., 20, (4), 229-234.
55. **Phillips, J.H., Forrest, C.R. and Gruss, J.S.** (1992). *Current Concepts in the Use of Bone Grafts in Facial Fractures*. Clin. Plast. Surg., 19, (1), 41-58.
56. **Piecuch, J.F.** (1982). *Extrasketal Implantation of a Porous Hydroxyapatite Ceramic*. J. Dent. Res., 61, 1458-1460.
57. **Piecuch, J.F. and Fedorka, N.J.** (1983). *Results of Soft-Tissue Surgery Over Implanted Replamineform Hydroxyapatite*. J. Oral Maxillofac. Surg., 41, 801-806.
58. **Piecuch, J.F., Topazian, R.G., Skoly, S. and Wolfe, S.** (1983). *Experimental Ridge Augmentation with Porous Hydroxyapatite Implants*. J. Dent. Res., 62, (2), 148-154.
59. **Piermattei, D.L. and Greeley, R.G.** (1979). *An Atlas of Surgical Approaches to the Bones of the Dog and Cat*. WB Saunders Company, Philadelphia. XII + 202.
60. **Pouliguen, J.C., Noat, M., Guillemin, G. and Patat, J.L.** (1990). *Coral as a Substitute for Bone in Pediatric Orthopedics*. Ann. Pediat., 37, (1), 59-61.

61. **Pouliguen, J.C., Noat, M., Verneret, C., Guillemin, G. and Patat, J.L.** (1989). *Le Corail Substitue a L' apport Osseux Dans L'arthrodese Vertebrale Posterieure Chez L'Enfant.* Rev. Chir. Orthop., 75, (6), 360-369.
62. **Ripamonti, U.** (1991). *The Morphogenesis of Bone in Replicas of Porous Hydroxyapatite Obtained from Conversion of Calcium Carbonate Exoskeletons of Coral.* J.Bone-Joint Surg., 73-A, (5), 692-703.
63. **Ripamonti, U.** (1992). *Calvarial Reconstruction in Baboons with Porous Hydroxyapatite.* J. Craniofac. Surg., 3, (3), 149-159.
64. **Ripamonti, U.** (1996). *Osteoinduction in Porous Hydroxyapatite Implanted in Heterotopic Sites of Different Animal Models.* Biomaterials, 17, (1), 31-35.
65. **Robier, A., Geofroy, P., Pandraud, L., Goga, D. and Beutter, P.** (1987). *Utilisation Des Implants Coralliens En Chirurgie Oto-Rhino-Laryngologique Et Maxillo-Faciale.* Ann. Oto-Laryng., 104, (4), 303-306.
66. **Rosen, H.M.** (1989). *Porous, Block Hydroxyapatite as an Interpositional Bone Graft Substitute in Orthognathic Surgery.* Plast. Reconst. Surg., 83, (6), 985-990.
67. **Roux, F.X., Brasnu, D., Loty, B., George, B. and Guillemin, G.** (1988). *Madreporic Coral: A New Bone Graft Substitute for Cranial Surgery.* J. Neurosurg., 69, (4), 510-513.
68. **Roux, F.X., Brasnu, D., Menard, M., Devaux, B., Nohra, G. and Loty, B.** (1995). *Madreporic Coral for Cranial Base Reconsruction. 8 years Experience.* Acta Neurochir. Wien., 133, (3-4), 201-205.
69. **Roux,FX., Loty, B., Brasnu, D. and Guillemin, G.** (1988). *Reconstruction De L'Etage Anterieur De La Base Du Crane A l'aide De Greffons De Corail.* Neurochir., 34, (2), 110-112.

70. **Roy, D.M. and Linnehan, S.K.** (1974). *Hydroxyapatite Formed from Coral Skeletal Carbonate by Hydrothermal Exchange*. *Nature*, 247, 220-222.
71. **Sağlam, M.** (1984). *Genel Histoloji*. 2. Baskı. Ogun Kardeşler Matbaacılık Sanayii, Ankara.
72. **Sartoris, D.J., Gershuni, D.H., Akeson, W.H., Holmes, R.E. and Resnick, D.** (1986). *Coralline Hydroxyapatite Bone Graft Substitutes: Preliminary Report of Radiographic Evaluation 1*. *Radiol.*, 159, (1), 133-137.
73. **Sartoris, D.J., Holmes, R.E. and Resnick, D.** (1992). *Coralline Hydroxyapatite Bone Graft Substitutes: Radiographic Evaluation*. *J. Foot Surg.*, 31, (3), 301-313.
74. **Sartoris, D.J., Holmes, R.E., Bucholz, R.W., Mooney, V. and Resnick, D.** (1986). *Coralline Hydroxyapatite Bone-Graft Substitutes in a Canine Metaphyseal Defect Model Radiographic-Histometric Correlation*. *Invest. Radiol.*, 21, (11), 851-857.
75. **Sartoris, D.J., Holmes, R.E., Bucholz, R.W., Mooney, V. and Resnick, D.** (1987). *Coralline Hydroxyapatite Bone-Graft Substitutes in a Canine Diaphyseal Defect Model Radiographic-Histometric Correlation*. *Invest. Radiol.*, 22, (7), 590-596.
76. **Sartoris, D.J., Holmes, R.E., Bucholz, RW. and Resnick, D.** (1986). *Coralline Hydroxyapatite Bone-Graft Substitutes in a Canine Diaphyseal Defect Model: Radiographic Features of Failed and Successful Union*. *Skeletal Radiol.*, 15, (8), 642-647.
77. **Sartoris, D.J., Holmes, R.E., Tencer, A.F., Mooney, V. and Resnick, D.** (1986). *Coralline Hydroxyapatite Bone-Graft Substitutes in a Canine Metaphyseal Defect Model: Radiographic-Biomechanical Correlation*. *Skeletal Radiol.*, 15, (8), 635-641.

78. **Serteyn, D., Buchet, M., Szoke, M., Caudron, I. and Mottart, E.** (1991). *Traitment Chirurgical D' un Cas D'instabilite Des Vertebres Cervicales Chez un Cheval au Moyen de Blocs Poreux D' Hydroxyapatite de Calcium.* Ann. Med. Vet., 135, (6), 449-456.
79. **Servera, C.L., Souyris, F., Payrot, C. and Jammet, P.** (1987). *Le Corail Dans Les Lesions Infra-Osseuses. Bilan Apres 7 ans D' Utilisation.* Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac. , 88, (5), 326-333.
80. **Souhrada, L.** (1989). *Sea to Surgery. Coral may be Clinically Useful.* Hospitals, 20, (12), 38.
81. **Souter, W.A.** (1969). *Autogenous Cancellous Strip Grafts in the Treatment of Delayed Union of Long Bone Fractures.* J. Bone-Joint Surg., 51-B, (1), 63-75.
82. **Souyris, F., Chevalier, J.P., Payrot, C.L., Pellequer, C.L., Gary-Bobo, A. and Merlier, C.** (1984). *Bilan Apres Quatre Ans D' Experimentation Du Corail Au Titre D' Implant Osseux.* Ann. Chir. Plast. Esthet., 29, (3), 256-260.
83. **Souyris, F., Pellequer, C., Payrot, C. and Servera, C.** (1985). *Coral, a New Biomedical Material. Experimental and First Clinical Investigations on Madreporaria.* J. Max.- fac. Surg., 13, 64-69.
84. **Stevenson, S.** (1990). *Bone Grafting*, 836-844. Ed. Bojrab, M.J., In: "Current Techniques in Small Animal Surgery". Third Ed., Lea and Febiger, Philadelphia.
85. **Stevenson, S.** (1993). *Bone Grafting*, 1694-1703. Ed. Slatter, D., In: "Textbook of Small Animal Surgery " Second Ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia.
86. **Tencer, A.F., Mooney, V., Brown, K.L. and Silva, A.P.** (1985). *Compressive Properties of Polymer Coated Synthetic Hydroxyapatite for Bone Grafting.* J. Biomed. Mat. Res., 19, (8), 957-969.

87. **Trevor, P.B., Smith, M.M., Stevenson, S. and Carrig, C.B.** (1992). *Evaluation of the Proximal Portion of the Femur as an Autogenous Cancellous Bone Donor Site in Dogs*. *Am. J. Vet. Res.*, 53, (9), 1599-1603.
88. **Waite, P.D., Morawetz, R.B., Zeiger, H.E. and Pincock, J.L.** (1989). *Reconstruction of Cranial Defects with Porous Hydroxylapatite Blocks*. *Neurosurg.*, 25 (2), 214-217.
89. **Walter, M.C., Lenehan, T.M., Smith, G.K., Matthiesen, D.T. and Newton, C.D.** (1986). *Treatment of Severely Communitated Diaphyseal Fractures in the Dog, Using Standart Bone Plates and Autogenous Cancellous Bone Graft to Span Fracture Gaps: 11 Cases (1979-1983)*. *JAVMA*, 189, (4), 457-462.
90. **Weiland, A.J., Phillips, T.W. and Randolph, M.A.** (1984). *Bone Grafts: A Radiologic, and Biomechanical Model Comparing Autografts, Allografts, and Free Vascularized Bone Grafts*. *Plast. Reconstr. Surg.*, 74, (3), 368-379.
91. **White, E and Shors, E.C.** (1986). *Biomaterial Aspects of Interpore-200 Porous Hydroxyapatite*. *Dent. Clin. North Am.*, 30, (1), 49- 67.
92. **White, R.A., Weber, J.N. and White, E.W.** (1972). *Replamineform: A New Process for Preparing Porous Ceramic, Metal and Polymer Prosthetic Materials*. *Science*, 176, 922-924.
93. **Whittick, W.G.** (1974). *Canine Orthopedics*. Lea and Febiger, Philadelphia, XIII + 481.
94. **Wilson, J.W., Rhinelander, F.W. and Stewart, C.L.** (1985). *Vascularization of Cancellous Chip Bone Grafts*. *Am. J. Vet. Res.*, 46, (8), 1691-1699.
95. **Yang, Z., Yuan, H., Tong, W., Zou, P., Chen, W. and Zhang, X.** (1996). *Osteogenesis in Extraskelentially Implanted Porous Calcium Phosphate*

Ceramics: Variability Among Different Kinds of Animals. Biomaterials, 17, (22), 2131-2137.

96. **Yanık, K.** (1986). *Köpeklerde Konserve Allojenik Kortikal Kemik Greflerinin Kullanımı ve Klinik-Radyolojik Evolusyonların İncelenmesi Bakımından Deneysel Uygulamalar.* Türkiye 1. Veteriner Cerrahi Kongresi, Tebliğler, 50-59, 26-27 Haziran 1986, Bursa.



9. ÖZGEÇMİŞ

1967 yılında Elazığ' da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Ankara' da tamamladım. 1985 yılında Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesini kazandım, 1990 yılında mezun oldum. 1991-1992 yılları arasında askerlik hizmetimi yedek subay olarak tamamladım. 1993 yılında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı'nda doktora yapmaya başladım. 1994 yılında araştırma görevlisi olarak atandım. Halen aynı yerde görevime devam etmekteyim. Evli ve iki çocuk babasıyım.



10. TEŞEKKÜR

Doktora tez çalışmamın gerçekleştirilmesinde yardım ve ilgilerini gördüğüm başta danışman hocam Sayın Doç.Dr. Emine ÜNSALDI olmak üzere, çalışmalarım ile ilgili yardımlarını esirgemeyen Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç.Dr. Erhan SERİN'e, Sayın Yrd.Doç.Dr. Erhan YILMAZ'a, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Sayın Prof.Dr. M. Reşat ÖZERCAN'a, Sayın Yrd.Doç.Dr. İbrahim H. ÖZERCAN'a, çalışmalarım ile yakından ilgilenen Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim üye ve yardımcılarına, ayrıca çalışmamın ekip çalışması gerektiren aşamalarında yardımlarını gördüğüm Sayın Araş. Gör. Mustafa KÖM'e teşekkürü bir borç bilirim.

11. RESİMLER



Resim 1. Koral implant olarak kullanılan Madracis sp.



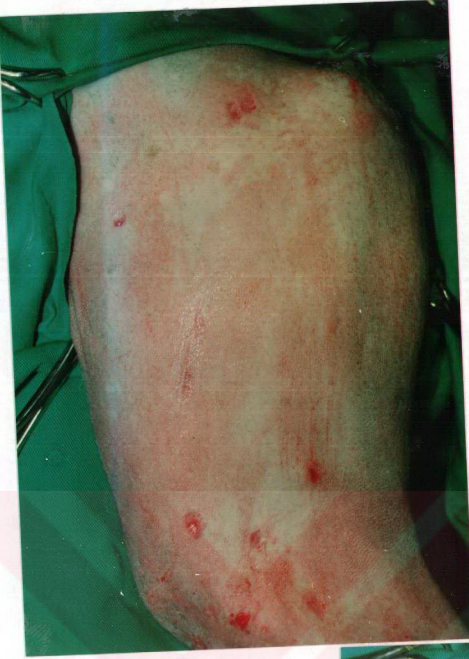
Resim 2. Koralden alınmış bir parçanın görünümü.



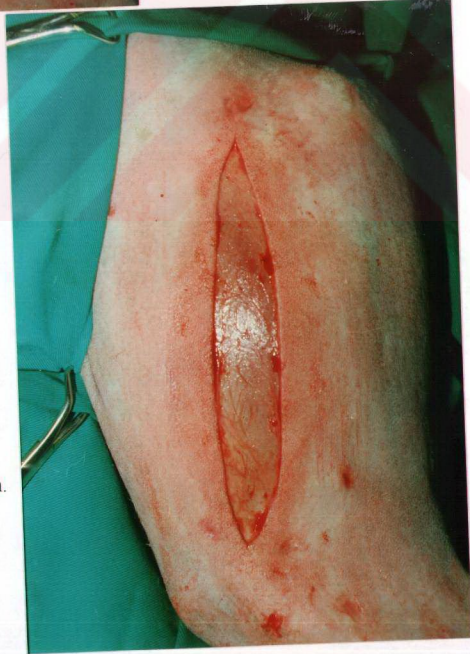
Resim 3. Operasyonda kullanılacak şekilde biçimlendirilmiş koral bloklar.



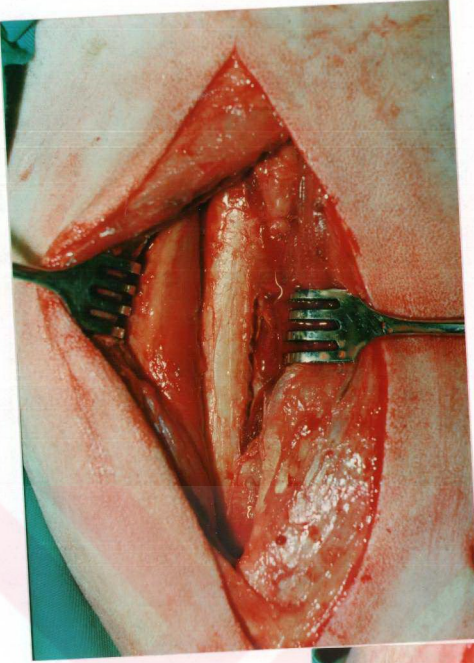
Resim 4. Tibianın proksimal metafizinden spongiyöz otogref alınması.



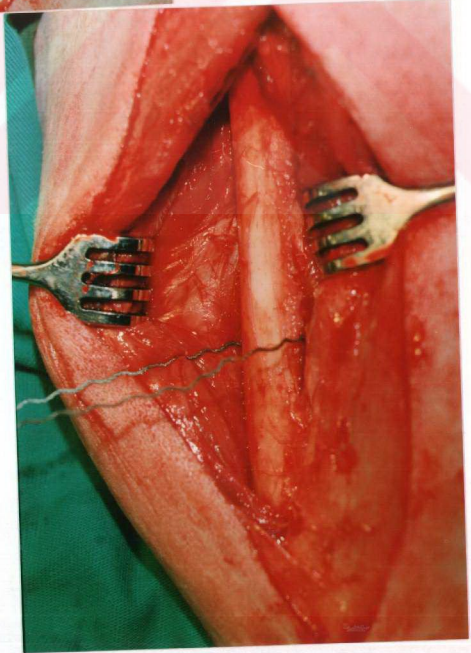
Resim 5. Operasyon bölgesinin hazırlanması.



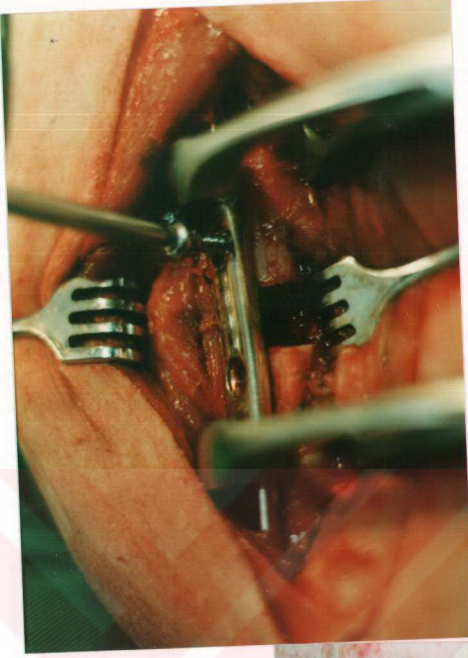
Resim 6. Deriye yapılan ensizyon.



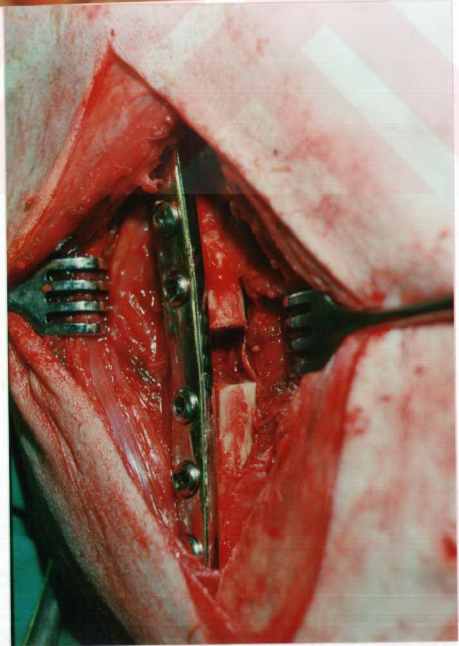
Resim 7. Femur diyafizinin
açığa çıkarılması.



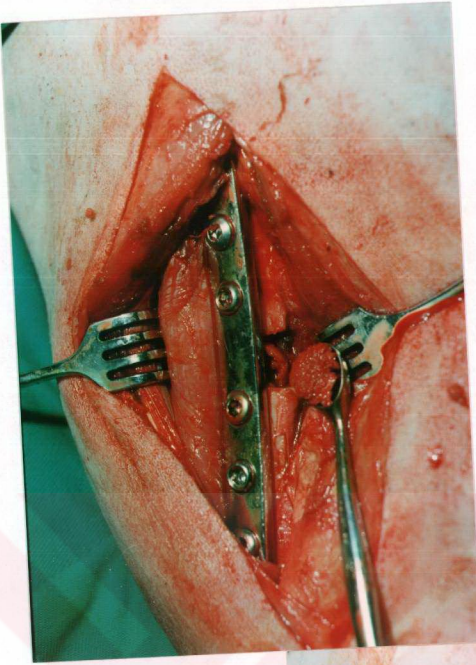
Resim 8. Femurda diyafizer
ostektomi yapılması.



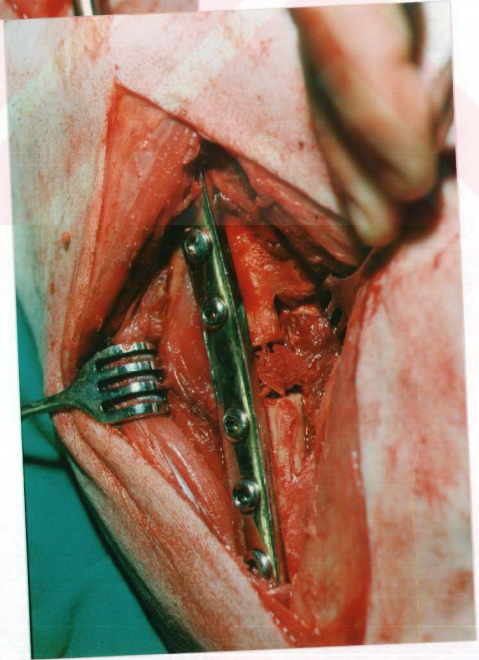
Resim 9. Plağın femura yerleştirilmesi.



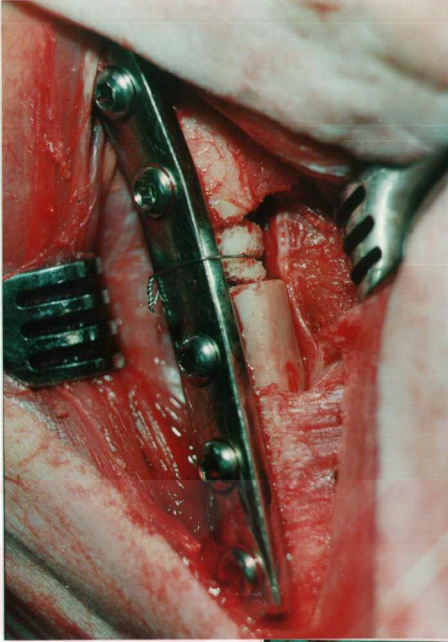
Resim 10. Plağın femura yerleştirilmesinden sonra aradaki defektin görünümü.



Resim 11. Spongiyöz otogrefin defekte yerleştirilmesi.



Resim 12. Spongiyöz otogrefin defekte yerleştirilmiş görünümü.



Resim 13. Koral implantın defekte yerleştirilmiş görünümü.



Resim 14. Deri ensizyon yarasının basit ayrı dikişlerle kapatılmış görünümü.



Resim 15. Koral implant uygulanan 7 numaralı olgunun operasyondan sonraki radyografik görünümü.



Resim 16. 7 numaralı olgunun 30. gündeki radyografik görünümü.



Resim 17. 7 numaralı olgunun 60. gündeki radyografik görünümü.



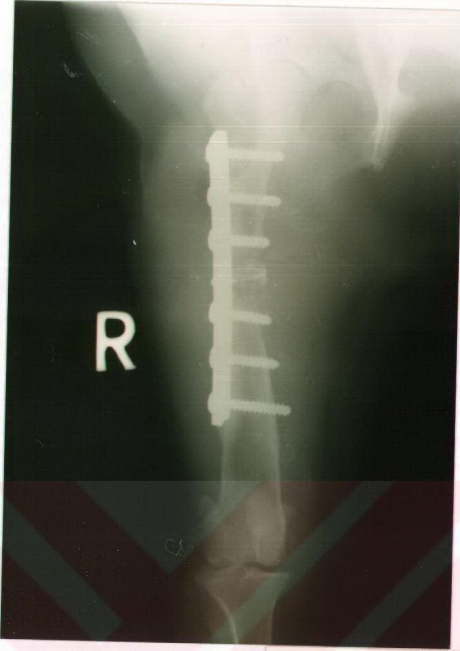
Resim 18. 7 numaralı olgunun 90. gündeki radyografik görünümü.



Resim 19. 7 numaralı olgunun 120. gündeki radyografik görünümü.



Resim 20. 7 numaralı olgunun 150. gündeki radyografik görünümü.



Resim 21. 7 numaralı olgunun 180. gündeki radyografik görünümü.



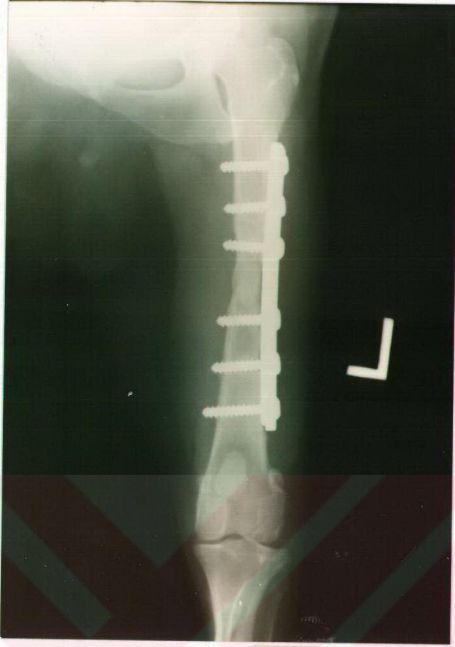
Resim 22. Spongiyöz otogref uygulanan 16 numaralı olgunun operasyondan sonraki radyografik görünümü.



Resim 23. 16 numaralı olgunun 30. gündeki radyografik görünümü.



Resim 24. 16 numaralı olgunun 60. gündeki radyografik görünümü.



Resim 25. 16 numaralı olgunun 90. gündeki radyografik görünümü.



Resim 26. 16 numaralı olgunun 120. gündeki radyografik görünümü.



Resim 27. 16 numaralı olgunun 150. günündeki radyografik görünümü.



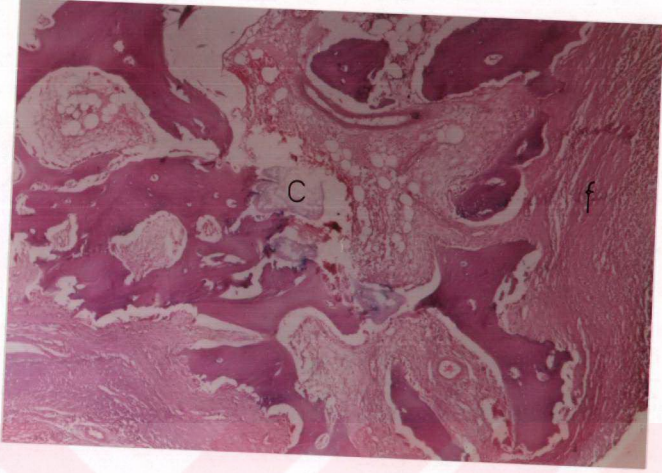
Resim 28. 16 numaralı olgunun 180. günündeki radyografik görünümü.



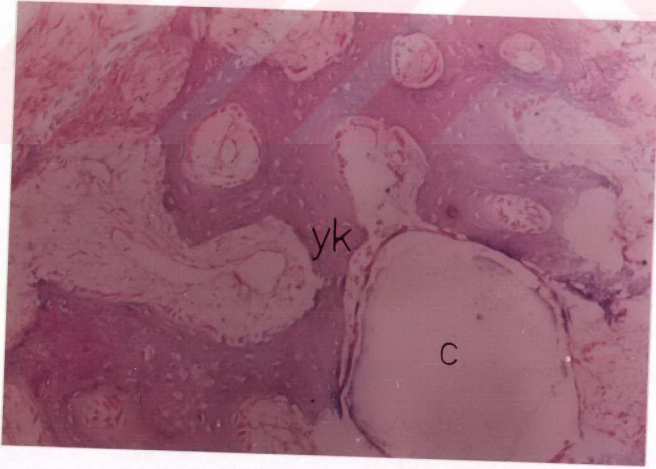
Resim 29. Korall implant uygulanan 7 numaralı olgunun femurunun 180 gün sonraki makroskopik görünümü.



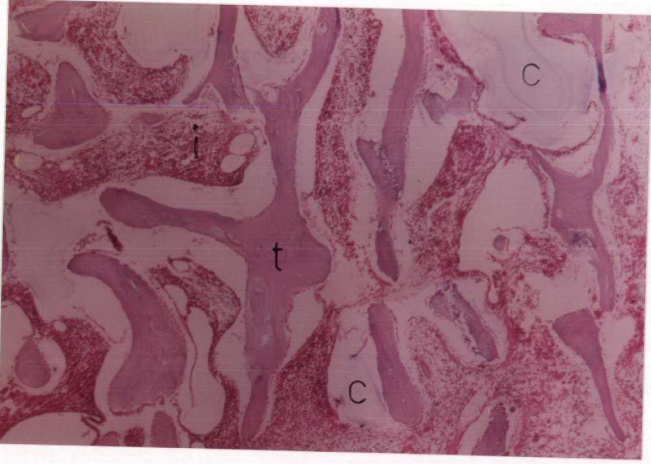
Resim 30. Spongiyöz otogref uygulanan 16 numaralı olgunun femurunun 180 gün sonraki makroskopik görünümü.



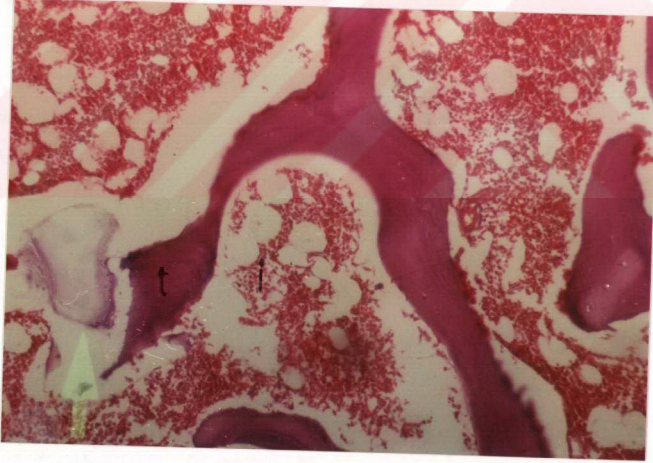
Resim 31. Koral implant uygulamasının 30 gün sonraki histopatolojik görünümü. Koral implant artığı (c), ve reaktif kemik alanlarının iç içe olduğu ve arada geniş fibrozis alanlarının (f) bulunduğu gözlenmektedir (HE x40).



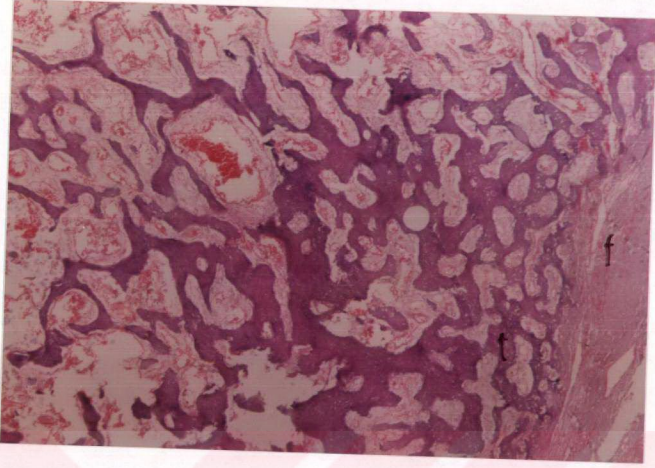
Resim 32. Koral implant uygulamasının 60 gün sonraki histopatolojik görünümü. Yeni oluşmuş kemikle (yk), birlikte koral implant artığı (c), gözlenmektedir (HE x40).



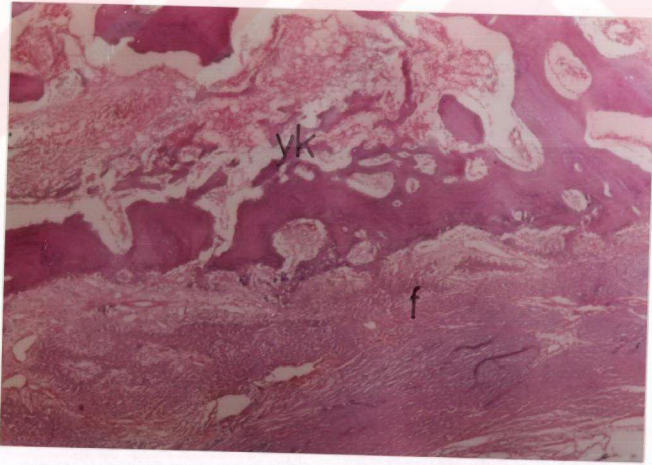
Resim 33. Korall implant uygulamasının 90 gün sonraki histopatolojik görünümü. Korall artığının (c), varlığını devam ettirdiği, kemik trabeküllerinin (t), olgunlaşmaya başladığı ve arada kemik iliği (i), alanlarının oluştuğu görülmektedir (HE x 40).



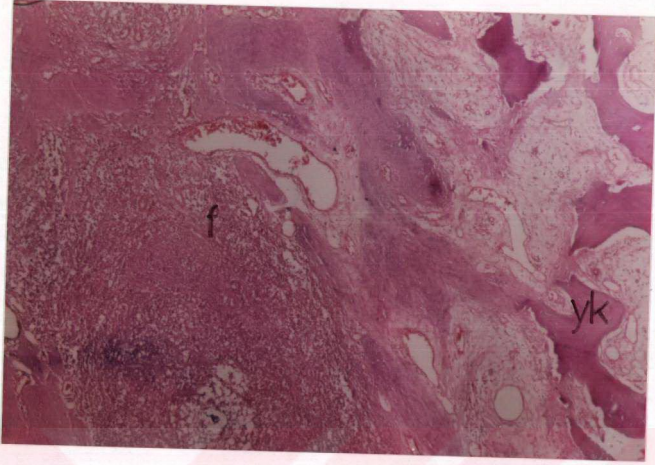
Resim 34. Korall implant uygulamasının 180 gün sonraki histopatolojik görünümü. Küçük korall artığı (ok), ile birlikte kemik trabeküllerinde (t), olgunlaşma ve arada kemik iliği alanları (i), görülmektedir (HE x 100).



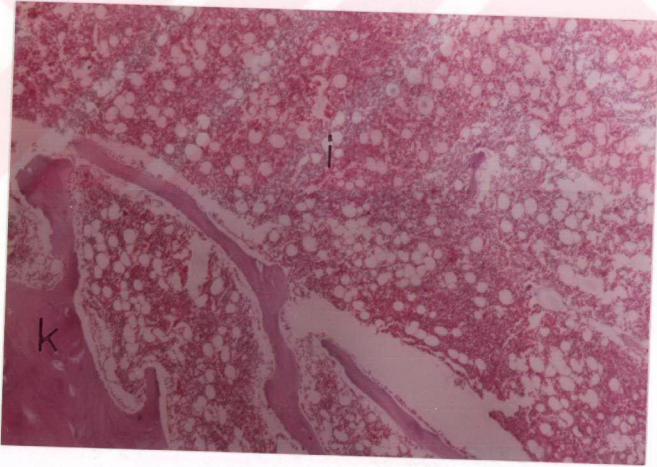
Resim 35. Spongiyöz otogref uygulamasının 30 gün sonraki histopatolojik görünümü. Özellikle perifer bölgede fibröz doku (f), ve bu dokuya komşu yeni oluşmuş kemik trabekülleri (t), gözlenmektedir (HE x 100).



Resim 36. Spongiyöz otogref uygulamasının 60 gün sonraki histopatolojik görünümü. Fibröz doku (f), ve yeni kemik (yk), oluşumu gözlenmektedir (HE x 40).



Resim 37. Spongiyöz otogref uygulamasının 90 gün sonraki histopatolojik görünümü. Birleşmek üzere olan ve iki uçtan gelişen yeni kemik (yk), ve aralarındaki az miktardaki fibröz doku (f), gözlenmektedir (HE x 40).



Resim 38. Spongiyöz otogref uygulamasının 180 gün sonraki histopatolojik görünümü. Olgun kemik (k), ve trabeküller arasında gelişen geniş kemik iliği alanları (i), gözlenmektedir (HE x 40).