

48988

T. C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN KAFATASI KEMİK  
DEFEKTLERİNE YERLEŞTİRİLEN DOĞAL MERCAN DENS VE  
PÖRÖZ HİDROKSİLAPATİTİN HİSTOPATOLOJİK VE  
RADYOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

**Dt. Ercan DURMUŞ**  
Ağız Diş Çene Hastalıkları ve  
Cerrahisi Anabilim Dalı

Danışman  
**Doç. Dr. İ. Sina UÇKAN**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM (SINIFLI)  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

KONYA - 1995

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
LİTERATÜR BİLGİ.....	3
MATERYAL ve METOT.....	19
BULGULAR.....	24
TARTIŞMA.....	52
SONUÇLAR.....	58
ÖZET.....	59
YABANCI DİLDE ÖZET.....	60
LİTERATÜR.....	61
ÖZGEÇMİŞ.....	75
TEŞEKKÜR.....	76

## GİRİŞ

Oral ve maksillofasiyal cerrahide kemik defektlerinin onarımında, osteotomi açıklıklarının kapatılmasında organik, sentetik kemik greft materyalleri ve implantlar kullanılmaktadır. Bu materyaller kemiğin modelasyon, remodelasyon veya iyileşmesine yardımcı olmakta, ayrıca patolojik, travmatik, fizyolojik nedenlerle oluşan kemik rezorbsiyon alanlarında kemik gelişimini uyarmak için kullanılmaktadır.

Greft ve implant materyallerinin, defektleri doldurma özellikleri yanında, dokuların biyomekanik ve fizyolojik fonksiyonlarını sağlamaları gerekmektedir.

Hızlı ve düzgün kemik iyileşmesi sağlaması, osteoindüktif olması, implant ve destek dişler için sağlam bir yapı oluşturması, immün reaksiyona neden olmaması ve organik yapıları birleştirmesi gibi özellikleri nedeniyle otojen kemik greftleri yaygın kullanım alanı bulmuştur. Ancak otojen kemik greftlerinin her zaman asıl operasyon bölgesinin dışında ek bir cerrahi işlem gerektirmesi, istenilen miktarlarda elde edilememesi, donör bölgenin potansiyel deformitesi, saklanabilmesindeki güçlük, uzun süre tespit gerektirmesi, rezorbsiyona uğraması gibi dezavantajları nedeniyle daha pratik ve etkili materyallerin araştırılması hız kazanmıştır.

Bu materyallerin başında, diş ve kemiklerin sert mineral yapısının büyük bir kısmını oluşturan kalsiyum fosfat  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  yapısında bir birleşim olan hidroksilapatit (HA), 1970'li yılların sonundan itibaren oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılmaya başlanmış ve son yıllarda kullanımı oldukça yaygınlaşmış bir biyomateryaldir. Kalsiyum fosfat seramikler yüksek basınç ve ısı altında sintirleme adı verilen komplike işlemlerden geçerek elde edilirler. Bu materyallerdeki poröz yapı naftalinin artırılması veya hidrojen

peroksidin ayrıştırılması ile elde edildiği gibi sığır veya insan kemiğinin deorganize edilmesiyle de elde edilmektedir. Poröz HA elde edilmesinde kullanılan diğer bir metot da deniz mercanının iskelet materyali olan Argonit ( $\text{Ca CO}_3$ )'in hidrotermal işlemle HA'e dönüştürülmesidir. Kalsiyum fosfat seramikler dışında bazı deniz intervertebralarının kalsiyum karbonat iskeleti de pöröz doğal mercan olarak kullanılmaktadır.

Son yıllarda kullanımı oldukça yaygınlaşan ve çok çeşitli olan bu biyomateryallerden hangisinin hangi cerrahi işlemde kullanılması gerektiği açık değildir.

Bu çalışmada, tavşan kafataslarında oluşturulan defektlere yerleştirilen sentetik dens HA, doğal olarak elde edilen pöröz sığır kaynaklı rezorbe olabilen HA ve kalsiyum karbonat yapısında olan doğal mercanın, kemik oluşumuna etkinliği kontrol defektleriyle karşılaştırılarak radyolojik ve histopatolojik olarak incelenmesi amacıyla planlanmıştır.

## LİTERATÜR BİLGİ

Kemik, yetişkin iskeletinin en önemli yapı taşını oluşturur ve insan vücudunun en sert dokularından birisidir. Yumuşak dokulardan meydana gelmiş yapıları destekler, kraniyum ve toraks boşluklarındaki hayati organları korur, kan hücrelerinin yapıldığı kemik iliğini barındırır. Ayrıca vücut sıvılarındaki kalsiyum, fosfat gibi diğer iyon konsantrasyonlarının da sabit kalabilmesi için, bu önemli iyonların kontrollü olarak serbest hale getirilebilmelerini veya depolanabilmelerini sağlar. Kemik özel bir bağ dokusudur ve üç ayrı hücre tipi taşır. Bunlar, hücreler matriksinin, lakuna, adı verilen kavitelerinde yerleşmiş olan osteositler, matriksin organik kısımlarının sentezini yapan osteoblastlar ve kemik dokusunun rezorbsiyonu, yeniden şekillenmesini sağlayan çok çekirdekli dev hücreler olan osteoklastlardır<sup>57</sup>.

Kemiğin dış ve iç yüzeyleri, hücrelerden ve bağ dokusundan oluşan tabakalarla örtülüdür. Dıştakine periosteum, içtekinde endosteum denir. Periostun dış tabakası kollajen lifler ve fibroblastlardan oluşmuştur. Demetler halinde periosteal kollajen liflerden oluşan Sharpey lifleri, matriks içine girerek periostu kemiğe bağlar. Hücreden daha zengin olan periostun iç tabakası, bölünüp farklılaşarak osteoblastları oluşturabilme potansiyeline sahip olan yassı hücrelerden zengindir. Endosteum, kemiğin içindeki bütün boşlukları örter ve tek katlı yassı osteoprogenitör hücreler ile çok az miktarda bağ dokusundan oluşur. Periosteum ve endosteumun temel işlevleri, kemik dokusunun beslenebilmesi, büyüebilmesi ve onarımı için gerekli olan yeni osteoblastları aralıksız olarak sağlamaktır<sup>98</sup>.

Kemik matriksinin %50 ağırlığını, inorganik maddeler, özellikle kalsiyum ve fosfat oluşturur. Ayrıca bikarbonat, sitrat, magnezyum, potasyum ve sodyum

da vardır. Röntgen ışınlarının kırılması yöntemi ile yapılan çalışmalarda, kalsiyum ve fosforun,  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$  yapısında birleşerek HA kristallerini meydana getirdiği görülmüştür. HA ile kollajen lifler arasındaki ilişki, kemiğin karakteristik sertliğinden ve dayanıklılığından sorumludur. Organik madde, Tip I kollajenden ve proteinler ile ilgili glukozaminoglikanları içeren amorf temel maddeden oluşur<sup>93</sup>.

Kemiğin mikroskopik incelemesinde, iki farklı kemik dokusu tipi olduğu görülmüştür. Primer, olgunlaşmamış veya kaba lifli kemik (woven bone) ve sekonder olgun veya lameller kemiktir. Primer kemik, embriyolojik gelişim sürecinde, kırık ve diğer onarımlarda ilk ortaya çıkan kemik türüdür. Sekonder kemiğin lameller halinde organize olmuş kollajen lif dağılımının aksine, primer kemik, rastgele ve değişik yönlere dağılmış ince kollajen lifleri ile tanınır. Primer kemik, yetişkinlerde yerini sekonder kemiğe bırakır. Kemik kesitleri incelendiğinde, kavitesiz yoğun alanların kompakt kemiği, birbirleri ile ilişkili çok sayıda kavitelerden oluşan alanların ise süngerimsi kemiği (cancellous, spongius) oluşturduğu görülmüştür<sup>57</sup>.

Kemik yapımına, kemikleşme veya ossifikasyon adı verilir ki; Bu da intramembranöz ve endokondral kemikleşme şeklinde iki yolla oluşur. Pek çok yassı kemiğin kaynaklandığı intramembranöz kemikleşmeye, mezenşimal doku yoğunlaşmaları içinde oluştuğundan, bu ad verilmiştir. Bunda kemiğin oluşacağı alanlardaki mezenşim hücreleri hızla bölünerek "osteoprogenitör" hücreye farklılaşırlar, daha sonra bölünerek osteoblastlara dönüşürler. Osteoblastlar, kemik dokusunu oluşturacak olan maddeleri sentezleyip dışarıya verirler. Bu arada, "osteoklastlar" oluşan kemiğin genişleyip kalınlaşmasını sağlamak amacıyla devreye girerler ve kemiği iç yüzeylerinden rezorbe ederler. Osteoblastlar ise kemiğin dış yüzeylerine ve kenar kısımlarına yeni yeni kemik lamelleri eklerler. Frontal ve parietal kemiklerin tamamı ile oksipital ve temporal kemikler, mandibula ve maksillanın bazı bölümleri intramembranöz

kemikleşme ile meydana gelir. İntramembranöz kemikleşmenin, kısa kemiklerin büyümesinde ve uzun kemiklerin kalınlaşmasında da rolü vardır<sup>79</sup>.

Endokondral kemikleşmede, meydana gelecek kemiğin şekli, yapısı hiyalin kıkırdak olan küçük bir model içinde oluşur. Temel olarak iki aşamadan meydana gelir. İlk aşama kemik modelin kondrositlerinin, hipertrofisi ve harabiyetidir. Geriye kalsifiye kıkırdak matriksi septalarının birbirinden ayırdığı genişlemiş lakunalar kalır. İkinci aşamada osteoprogenitör hücreler ve kan kapillerlerinden oluşan ostojenik tomurcuk, dejenere olmuş kıkırdak hücrelerinden geriye kalan alanlara girer. Osteoprogenitör hücreler, kıkırdağmsı septumun üstünü kemik matriksi ile kaplayan osteoblastlara dönüşür. Böylece kalsifiye kıkırdak dokusu septumları, başlayan ossifikasyona destek olur. Uzun ve kısa kemikler bu şekilde meydana gelir<sup>37</sup>.

Her iki tip kemikleşmede de kemikler son şekillerini alıncaya kadar bir yandan yeni kemik dokusu yapılırken diğer taraftan da yapılan kemiğin bir bölümü yıkılır. Kemikleşmeyi büyüme hormonu, paratiroid hormonu, kalsitonin ve cinsiyet hormonları kontrol eder<sup>79</sup>.

Kemik iyileşmesi, yaralanmayı takiben bölgenin kan pıhtısıyla dolması ile başlar. Yıkılan kemik matriksi, kan pıhtısı ve ölmüş hücreler makrofajlar tarafından ortadan kaldırılır. Periosteum ve endosteumdaki osteoprogenitör hücreler hızla proliferasyon olarak hücreden zengin bir bağ dokusu oluştururlar. Primer kemik, bağ dokusunda ortaya çıkan küçük kıkırdak parçacıkların endokondral kemikleşmesi yoluyla olur. Bölgedeki kıkırdak alanlar ile intramembranöz ve endokondral kemikleşmenin belirmesi aşağı yukarı aynı zamana rastlar. Önce primer kemiğin düzensiz dizilmiş trabekülleri birleşerek, kemik kallusunu oluşturur. Kallusun primer kemik dokusu zamanla rezorbe olur ve yerini sekonder kemiğe bırakır ve böylece kemiğin özgün yapısı yeniden oluşur<sup>57,98</sup>.

Kemik greft materyalleri, yeni kemik oluşturmada, osteogenezis, osteokondüksiyon ve osteoindüksiyon olmak üzere üç farklı şekilde etkilerini gösterirler. Osteogenezis, canlı osteoblastlar ve preosteoblastların göç ettikleri bölgede kemik oluşturabilmeleridir. Osteokondüksiyon mevcut kemikten kemik apozisyonuna izin veren, yeni kemik depozisyonu için damarların gelişmesinde bir iskelet görevi gören, sıklıkla inorganik bir materyalin etkisi ile oluşur. Osteoindüksiyon, farklılaşmamış mezenşimal hücrelerden osteoblastlara veya kondroblastlara dönüşümü başlatabilen ve kemik gelişimini arttıran veya kemik gelişiminin beklenmediği alanda kemik gelişimini sağlayan etkidir <sup>37,50,54</sup>.

Kemik, kendini rejenere etme ve yeniden şekillendirme yeteneğine sahip tek doku olmasına rağmen, konjenital yetersizlikler sonucu oluşan deformiteler, travma, neoplazm, enfeksiyon veya cerrahi işlemler sonucu oluşan büyük kemik defektleri, kendiliğinden iyileşmemektedir. Yetişkinlerde, yalnız küçük kemik defektleri kendiliğinden iyileşme özelliğine sahiptir <sup>67</sup>. Büyük kemik defektlerini tedavi etmek ve iyileşmeyi arttırmak için değişik greft ve implantlara ihtiyaç duyulmaktadır.

İlk suni implant materyali Paris alçısıdır <sup>2</sup>. Fakat sonraki raporlar bu materyalin hiçbir osteojenik aktivitesinin olmadığını göstermiştir <sup>105</sup>. Geçmiş yıllarda değişik sonuçlarla beraber, kraniyofasial ve maksillofasial cerrahide, kret augmentasyonunda, periodontal cerrahide; otojen kemik grefti, kırıldak dokusu, birçok alloplastlar (proplast, teflon, dacron gibi) kullanılmıştır <sup>9,24,63,95,114,117</sup>.

Günümüzde ise, birçok bilim adamı vücuttaki doğal yapıya benzeyen kimyasal yapıdaki implantları kullanmayı tercih etmektedir <sup>118</sup>.

İdeal bir sentetik greft materyali; doku dostu olmalı, toksik, immünolojik ve yabancı cisim reaksiyonu oluşturmamalı, ikinci bir cerrahi işleme gereksinim



duyulmadan sınırsız miktarda elde edilebilir olmalı ve uzun süre saklanabilmeli, kullanımı kolay olmalı, uygulama sırasında hastaya ve hekime güçlük yaratmamalı ve stabil olmalı, defekti tam olarak doldurabilmeli ve zaman içinde yerini yeni kemiğe bırakabilmeli, ekonomik olmalıdır.

Günümüzde, kemik greft materyalleri ; otojen kemik, allogreftler ve alloplastlar olmak üzere üç tiptir.

Otojen kemik greftleri pek çok durumda en etkin greft materyali olarak uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Glowacki ve Mulliken'in<sup>37</sup> yaptığı retrospektif araştırmada, ilk olarak 1682 yılında Meekren'in ilk kemik greftini bir Rus askerinin kafatası defektinin tamirinde başarı ile kullandığını açıklamıştır. Ancak, otojen kemik greftlerini elde etmenin bazı dezavantajları vardır. Örneğin, ikinci bir cerrahi alanın oluşturulması, donör sahanın potansiyel deformitesi , uzun süre tespit gerektirmesi ve istenilen miktarlarda elde edilememesi gibi. Ayrıca otojen kemik greftlerinin, %60-70 oranında rezorbe oldukları rapor edilmiştir<sup>3, 5, 23, 33, 68</sup>.

Bu problemlerden kaçınmak için değişik allojenik ve alloplastik greftler geliştirilmiştir.

Kemik allogreftleri aynı cins fakat farklı genotipte olan kişilerden alınır. Allogreftler kadavralardan elde edilir ve kemik bankalarında saklanır. Avantajları kolay elde edilebilmeleri, hastada donör sahanın eliminasyonu ve istenilen miktarlarda elde edilebilmeleridir<sup>14, 37</sup>. Kemik allogreftlerinin bu avantajları yanında, alıcı kimsenin sağlığı, osteojenik aktivitesinin düşük olması ve kemiğin kalitesini etkileyecek diğer problemlerin eliminasyonundaki zorluk gibi bazı dezavantajlarında bulunmaktadır<sup>77</sup>.

Günümüzde üç tip kemik allogrefti vardır. Donmuş kemik, dondurulmuş kurutulmuş kemik ve demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik. Allogreftler, greft içinde gelişen kan damarları yanında greft üzerindeki yumuşak

dokuda da farklılaşmamış mezenşimal hücrelerin etrafını çevirerek, osteoindüktif etkiyle kemik oluşumunu başlatabilirler <sup>77</sup>.

Isaksson ve ark. <sup>50</sup> demineralize kemiği tavşan kafatası defektlerine uygulamışlar ve demineralize kemiğin yeniden şekillenme aktivitesinin yaygın olduğunu ve defektlerin birçoğunda 4. hafta sonunda kemik iliği oluşumunun önemli derecede arttığını saptamışlardır .

Alloplastik materyaller ise kemik gelişimi için sentetik ve deorganize edilmiş biyoyumlu materyallerdir ve biyoinert veya biyoaktif olabilirler. İnert seramikler alıcı kemik ile bağlanmaz, ilişkileri kuvvet iletimine izin veren mekanik kontak şeklindedir. Biyoaktif seramikler, alloplastik kemik materyallerinin en geniş bölümünü oluşturur ve HA veya trikalsiyum fosfat (TCP) gibi, kalsiyum fosfat materyalleri de içine alır. Bu seramikler için kemik oluşum mekanizması, osteokondüksiyon şeklindedir. Biyoaktif kalsiyum fosfat seramiklerin alt grupları, sentetik TCP, dens HA'ler ve doğal orjinli olanlardan (mercan, deorganize sığır ve insan kemiği gibi) üretilenlerdir. Alıcı kemik ve greftlenen materyal arasındaki kimyasal temas, kemik aktivitesinin uyarılması ile gelişebilir. Biyoaktif seramiklerin partikül büyüklüğü, porözitesi, kimyasal yapısı ve kompozisyonunun, materyalin rezorbsiyon hızını büyük ölçüde etkilediği rapor edilmiştir <sup>54</sup>.

Kalsiyum fosfat seramiklerin uygulaması, ağır yük ilişkisi (dental implantların oklüzal yükleri alveoler kemiğe yaydıkları gibi) ve zayıf yük ilişkisi (kemik tarafından çevrili olan boşluk veya defektlerin doldurulması gibi) şeklinde olup yüksek derecede biyolojik uyumlu ve osteokondüktiftirler. Ancak bu materyalin en zayıf noktası, nispeten düşük ve tekrarlayan gerilme kuvvetine dayanıksız olmasıdır <sup>18</sup>.

Kalsiyum fosfat seramiklerden TCP'ta Ca fosfor oranı 3/2'dir<sup>77</sup>. TCP'ın kısa süreli biyolojik dolgu maddesi olduğu ve zaman içinde osteoklastlarca

rezorbe edildiği, herhangi bir enkapsülasyona uğramadan canlı kemik hücrelerince yerinin alındığı bildirilmektedir <sup>30, 35, 83, 109, 116</sup>. TCP ısıya ve sterilizasyona son derece duyarlı olduğundan, kimyasal yapısı etkilenebilir ve rezorbsiyon hızı gibi özellikleri değişebilir. Osteojenik veya osteoindüktif materyallerle kombine olarak da kullanılabilir <sup>106, 111</sup>.

Kalsiyum fosfat seramiklerden HA ise insan vücudunda, kalsifiye dokuların belli başlı inorganik bileşimi olup 10:6 oranında kalsiyum ve fosfor içerirler. Kristallografik yapıya benzer kemik mineral apatit sert dokunun implantasyonu yapıldığı zaman kemikle temasa geçer ve kemiğin büyümesine izin verir <sup>67</sup>. HA'in değişik tipleri fiziksel veya kimyasal özelliklerine göre incelenebilir. Fiziksel özellikleri ürünün formu veya yüzey alanı (blok, partikül), porözitesi (dens, makroporöz, mikroporöz), kristalitesi (kristal veya amorf) şeklindedir. Kimyasal özellikleri ise, kalsiyum fosfor oranı, elemental artıklar (karbonat gibi), HA'in iyonik elemanları ve çevredeki alanın pH'sı ile ilişkilidir. Bu özellikler, rezorbsiyon oranında ve HA materyalinin klinik uygulamalarında büyük rol oynar. Partikül boyutu büyüdükçe uygulandığı alanda materyal daha uzun süre kalacaktır. En uzun rezorbsiyon süreci dens HA tipi ile oluşur, çünkü osteoklastlar yalnızca yüzeyi etkiler, dens materyale penetre olamaz. Makropöröz HA (koralin HA gibi), tüm materyal hacminin %15'ini oluşturan 100 mikrometrelik porlar içerir. Mikropöröz HA genelde sıgır veya insan kemiğinden orjin alır. Porlar ve delikler, doku canlıyken kan damarlarının ve organik materyallerin bulunduğu yerlerdir <sup>77</sup>.

Kemik yapısının sağlığı HA'in rezorbsiyon hızını etkileyebilir. Kemik greftinin rezorbsiyonu hücrenel veya solüsyona bağlı olabilir. Hücreye bağlı rezorbsiyonda materyali rezorbe etmek için organizmanın canlı hücrelere ihtiyacı vardır <sup>54</sup>. Solüsyona bağlı rezorbsiyonda ise materyalin kimyasal bir ortamda çözünmesi söz konusudur. Kalsiyum karbonat biyoaktif seramiklerde solüsyona bağlı rezorbsiyon gerçekleşebilir. Koralin HA mikroporlar içer-

memesine rağmen, HA materyal içinde karbonatlar bulundurduğundan rezorbsiyonu hızlıdır <sup>42,46</sup>. Kemik greftinin yerleştirildiği ortamdaki pH da rezorbsiyonu etkiler. pH azalınca, canlı kemiğin HA komponenti ve fosfatlar solusyona bağlı olarak rezorbe olur. Asidik ortamda, kemik, dens HA, makropöröz HA, mikropöröz HA, kristal HA veya amorf HA' in hepsi iki haftalık dönemde rezorbe olur <sup>77</sup>.

Bu materyallerin temel yapısını teşkil eden yoğun kalsiyum fosfat materyallerin hazırlanmasında üç yöntem vardır. Birinci yöntem olan yüksek basınçlı toz sıkıştırma tekniğinde kalsiyum fosfat tozları sert bir yapı elde edilmesi amacıyla sıkıştırıldıktan sonra sinterlenir. İkinci yöntemde, ısı ve basıncın aynı anda uygulanması ile seramik tozlarının sıcak presleme yönteminde sıkıştırılmasıyla, yoğun seramik, tek aşamalı olarak elde edilmektedir. Üçüncü yöntemde ise, kalsiyum fosfat sulu solusyonda çökelti bu çökeltiye şekil verildikten sonra kurutulmasını takiben sinterlenerek yoğun seramik kütlesi elde edilmektedir. Bu materyallerdeki pöröz yapı naftalinin arıtılması veya hidrojen peroksidin ayrıştırılması ile elde edilir <sup>30,64</sup>. Pöröz HA elde edilmesinde kullanılan diğer bir yöntemde, deniz mercanının kalsiyum karbonat iskelet yapısının hidrotermal değişim reaksiyonu ile kalsiyum fosfata dönüştürülmesidir <sup>118</sup>.

Yukarda bahsedilen dens ve poröz HA materyalleri ile ilgili pek çok araştırma yapılmıştır.

Drobeck ve ark. <sup>26</sup> dens HA seramik partiküllerine karşı gelişen doku reaksiyonlarını histolojik olarak incelemek amacıyla bu materyali ratlara ve köpeklere, subkutan olarak yerleştirmişler ve 1, 6, 12 aylık histolojik incelemeler sonucunda partiküller etrafında kapsülasyon oluştuğunu ve enflamasyonun gözlenmediğini bildirmişlerdir . Başka bir araştırmada Misiek ve ark. <sup>78</sup> köpeklerde keskin kenarlı ve yuvarlak kenarlı dens HA seramik partiküllerini, bukkal yumuşak doku kesesi içine yerleştirmişler

ve bunların etrafında enflamasyon gözleendiğini, fakat yuvarlak kenarlı dens HA implantları uygulanan bölgede enflamasyonun daha çabuk iyileştiğini gözlemişlerdir .

Mandibuler kret yükseltmelerinde, dens HA seramik partiküllerinin, subperiosteal ve subraperiosteal yerleştirilmesi arasındaki farkı araştırmak amacıyla, Chang ve ark.<sup>17</sup> köpek mandibulalarında dens HA seramik partiküllerin doku uyumlu olduğunu, subperiosteal implantasyonun dekortikasyon işlemi yapılsa da yapılmassa da dental ve ortopedik yaklaşımların da kabul edilebilir olduğunu, subraperiosteal implantasyonun ise klinik kullanımda geçerli olmadığını rapor etmişlerdir.

Diş çekimini takiben, alveoler krette oluşan rezorbsiyonu önlemek amacıyla, Gunaer ve ark.<sup>40</sup> maymunlarda , alveoler sokete dens HA seramik partikülleri yerleştirmişler ve sonuçta, tüm implantlarda yeni kemik oluştuğunu ve alveoler krette rezorbsiyonun olmadığını gözlemişlerdir .

Pinholt ve ark.<sup>91</sup> köpeklerde alveoler kret yükseltmek için kullandıkları dens HA seramik partiküllerine üstünde tedavi edici dozdaki radyasyonun etkisini araştırmışlar, hayvanların hiçbirinde nekrotik kemik gözlenmediğini ve tedavi edici dozdaki radyasyonun, dens HA seramik partiküllerinin çözünürlülüğüne etkisi olmadığını rapor etmişlerdir .

Honig ve ark.<sup>47</sup> hayvan modelleri kullanarak, estetik olmayan fasiyal kontur tedavisi için dens HA seramik partiküllerini, subperiosteal ve epiperiosteal olarak yerleştirmişler, sonuçta tüm implantların irritasyon oluşturmaksızın iyileştiklerini, ancak epiperiosteal implantasyonun, subperiosteal implantasyona göre daha uygun olduğunu tespit etmişlerdir .

Alveoler yarıkların kemik grefti kullanılarak tedavi endikasyonları, dişlere kemik desteği oluşturmak, alveoler sırtı normal morfolojik sınırlarda onarmak, burun ve dudağa destek sağlamak ve oronasal fistülü yoketmektir.

Alveoler yarık tedavisinde standart greft materyali olarak, otojen kemik kullanılmaktadır. Otojen kemiğin bilinen dezavantajlarından dolayı Horswell ve ark.<sup>49</sup> dens HA seramik partiküllerin maymun modellerde alveoler yarık tamirinde histolojik ve klinik etkinliğini araştırmışlar ve bunun klinikte kullanılabilceğini göstermişlerdir .

Harvey ve ark.<sup>41</sup>, biyolojik ve histolojik uyumun iyi olması nedeniyle, yaygın olarak kullanılan dens HA partiküllerine Aviten gibi kollajen ilavesinin partiküllerin biyolojik yapısını değiştirip değiştirmeyeceğini, hayvan modelleri kullanarak araştırmışlar, sonuçta Aviten ilavesinin biyolojik yapıyı bozmadığı ve materyalin manüplasyonunu kolaylaştırdığını rapor etmişlerdir.

Başka bir araştırmada Najjar ve ark.<sup>81</sup> tavşanların mandibula ve tibiasında oluşturdukları defektlerde, dens HA seramik partiküllere, kalsiyum sülfatın ilave edilmesinin yeni kemik oluşumuna etkisini incelemişler ve bunun yeni kemik oluşumunu arttırdığını bildirmişlerdir.

Osteokondükiyonda yaşın etkisini belirlemek amacı ile Tatsuo ve ark.<sup>112</sup> değişik yaş gruplarındaki farelerde oluşturdukları defektlere dens HA seramik partikülleri yerleştirmişler ve gençlerde HA kullanımında, yeni kemik gelişiminin implantasyondan sonra aktif olduğunu ve iyi bir HA kemik teması sağlandığını, yaş arttıkça kemik oluşma kapasitesinin azaldığını ve HA kemik temasında problem yaratabileceğini rapor etmişlerdir .

Deneysel çalışmaların yanı sıra dens HA materyalleri, çeşitli araştırmacılar tarafından klinikte de kullanılmıştır.

Dens HA seramik partiküllerinin, kret yükseltmesinde kullanılabilceği, birçok araştırma sonucunda rapor edilmiştir<sup>13,21,29,65,76,104,110,121</sup>. Kent ve ark.<sup>64</sup> kret yükseltmesinde, dens HA seramik partikülleri kullanılmasıyla daha az vestibüloplasti gerektiğini ve protez rahatsızlıklarının azaldığını saptamışlardır.



Yine Kent ve ark.<sup>66</sup> başka bir çalışmalarında, fasiyal kontur defekti olan hastalarda, osteotomi alanlarının rekonstrüksiyonu için defektlere otojen kemikle birlikte, dens HA materyali veya sadece dens HA materyali yerleştirmişlerdir. Sonuçta, bu materyallerin potansiyel enfeksiyon, operasyon zamanı, relaps açısından olumlu olduğunu bulmuşlardır.

Zide ve ark.<sup>122</sup>, oro antral fistül kapatmada dens seramiğin blok formunu kullanmış ve 5 mm'den büyük kemik açıklıklarında, bu materyalin başarıyla uygulanabileceğini rapor etmişlerdir.

Bazı araştırmacılar, kalsiyum fosfat seramiklerin dens formları üzerinde yaptıkları çalışmalarda, bu materyalin kemiğe sıkıca tutunmadığını, mobilite nedeniyle başarısız sonuçlar elde edildiğini bildirmişlerdir. Bu nedenle ileri derecede kret rezorpsiyonu olan hastalarda, dens HA ile beraber otojen kemik greftlerinin kullanılması gerektiği birçok çalışmada rapor edilmiştir<sup>10,27,61,62</sup>. Cobb ve ark.<sup>19</sup> maymun mandibula defektlerinde, dens HA seramik partikülleri ve otojen kemik grefti kullanmışlar ve greft kombinasyonunda HA miktarı arttıkça kemikleşme oranının azaldığını ve HA'in azda olsa yabancı cisim reaksiyonu oluşturduğunu bildirmişlerdir .

Bell ve ark.<sup>7</sup> rat mandibulasında oluşturdukları kemik defektleri içine yerleştirdikleri dens HA ve TCP seramik partikülleri etrafında bir miktar kemik oluşmasına rağmen, defektlerin kemikle dolmadığını fibröz bağ dokusuyla kaplandığını gözlemişlerdir .

Donath ve ark.<sup>26</sup> patolojik mandibula fraktürü olan 35 yaşındaki bayan hastaya dens HA seramik partikülleri yerleştirmişler ve bir yıl sonunda aynı bölgede tekrar fraktür olduğundan bu bölgeyi rezeke etmişlerdir. Yumuşak doku ile beraber dens HA seramik partikülleri yerleştirilen bölgenin, histolojik olarak yapılan incelemesi sonucunda, osseintegrasyonun sadece kemiğe yakın bölgelerde olduğunu, partiküllerin birçoğunun bağ dokusu ile çevrelendiğini bulmuşlardır. Bu bulgular sonucunda, HA'in osteogenezise veya os-

teokondüksiyoona neden olup olmadığını tartışılır hale getirmişlerdir . Yine Beirne ve ark.<sup>6</sup> alveoler kret rezorbsiyonu olan hastalara uyguladıkları dens HA seramik partiküllerinden, belli aralıklarla aldıkları biyopsiler sonucunda, dev hücreli enflamatuar reaksiyon oluştuğunu ve partiküller etrafında fibröz doku geliştiğini saptamışlardır .

Dens HA'ler yanında, kalsiyum fosfat seramiklerden pöröz HA seramik materyalleri üzerinde de çalışmalar yapılmıştır <sup>16, 43, 46, 73, 97, 103</sup>.

Ohgushi ve ark.<sup>84</sup> rat femurunda oluşturdukları defektlere pöröz HA seramik partikülleri ve pöröz HA ile otojen süngerimsi kemik karışımı yerleştirmişler ve tüm gruplarda osseous veya osteokondral iyileşme gözlemişlerdir.

Flatley ve ark.<sup>32</sup> pöröz HA seramik partiküllerini, tavşanların vertebrasına yerleştirmişler, radyolojik ve histolojik değerlendirme sonucunda materyalin doku uyumlu olduğunu, kemik gelişimini arttırdığını ve uzun dönem sonucunda implantlarda rezorbsiyon olduğunu bildirmişlerdir.

Hoogendoorn ve ark.<sup>48</sup> pöröz HA seramik partiküllerini köpek femuruna yerleştirmişler, 1.5 aydan 2 aya ve 2 yıldan 3.5 yıla kadar incelemişler sonuçta, enflamasyona rastlamadıklarını materyalin kemik büyümesi için etkili bir iskelet oluşturduğunu ve uzun dönem boyunca biyolojik bozukluk oluşmadığını rapor etmişlerdir .

Kraniofasial ve maksillofacial deformitelerde osteotomiden sonra, osseoz segmentleri stabilize etmek ve iyileşmeyi artırmak için greftleme ihtiyacı duyulmaktadır. Klinge ve ark.<sup>67</sup> tavşan kafatasında oluşturdukları defektlerde, granül büyüklüğü farklı iki dens HA ve pöröz HA seramik partikülü kullanmışlar, 4. ve 14. haftalarda radyolojik ve histolojik değerlendirmeler sonucunda, tüm implantların etrafında uzun süreli kemik oluşumu gözlemelerine rağmen, pöröz HA seramik partikülleri etrafında



iyileşmenin daha iyi olduğunu, bu nedenle ortognatik cerrahide pöröz HA seramik materyalinin kullanılması gerektiğini bildirmişlerdir .

Holmes ve ark.<sup>44</sup> köpeklerde oluşturdukları kraniektomi defektine blok pöröz HA seramik ve otojen kemik grefti yerleştirmişler. 3, 6, 12, 24 ve 48 aylık dönemlerde dekalsifiye etmeden aldıkları kesitlerde, iki materyalin de yerinde kaldığını, HA yerleştirilen grupta, %39.3 HA seramik, %17.2 kemik gelişimi, %43.5 yumuşak doku gözlenmiştir. Kemik grefti yerleştirilen grupta ise %43.7 kemik, %51.3 yumuşak doku saptamışlardır. Bu sonuçlara dayanarak, pöröz HA seramiğin kemik greft materyali olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Finn ve ark.<sup>31</sup> köpeklerde çift taraflı mandibular posterior dişleri çekip, alveoler kemikte blok rezeksiyon yaptıktan 8 hafta sonra, bir tarafa otojen kemik grefti diğer tarafa da pöröz HA seramik partikülleri yerleştirmişler, histolojik incelemelerde pöröz HA seramik partikülleri için umut verici sonuçlar elde etmişlerdir. Gelecekte, otojen kemik greftlerinin rezorbe olmaları ve allogreftlerin ise enfekte olup alttaki kemikte rezorbsiyon oluşturmaları nedeniyle alloplastların daha kullanışlı olacağını bildirmişlerdir .

Piecuch ve ark.<sup>90</sup> köpeklerde, çift taraflı premolar dişleri çekip radikal alveolektomi yaparak oluşturulan kret defektine 8 hafta sonra subperiosteal olarak blok rezorbe HA seramik yerleştirmişlerdir. Histolojik incelemeler sonucunda, enflamasyonun yokluğu ve kemik dokusunun hızlı oluşması sebebiyle, subperiosteal kret yükseltmesinde bu materyalin kullanılabileceğini rapor etmişlerdir.

Grenga ve ark.<sup>38</sup> pöröz HA seramik partiküllerinin vaskülarizasyonunu belirlemek için, tavşanların nasal dorsumuna subperiosteal olarak implant partiküllerinin yerleştirmişler, sonuçta pöröz HA seramik partiküllerinde hızlı yumuşak doku uyumu ve 4. hafta sonunda bölgede tam bir damarsal gelişim gözlendiğini bildirmişlerdir.

Ragni ve ark.<sup>94</sup> deney hayvanlarının lumbar bölgesinde oluşturdukları defektlere allojenik demineralize kemik matriksi ile pöröz HA seramik partiküllerini birlikte yada ayrı ayrı yerleştirmişler ve sonuçta demineralize kemik ve pöröz HA'in uygulandığı grupta kemikleşmenin daha ileri olduğunu ve otogreftler yerine bu kombinasyonun daha etkili olabileceğini belirtmişlerdir.

Kalsiyum fosfat seramiklerden pöröz HA seramik, bazı araştırmacılar tarafından klinikte değişik alanlarda da kullanılmıştır. Örneğin Smiler ve ark.<sup>108</sup> sinüs yükseltme operasyonunda, sinüs tabanına pöröz HA seramik partikülleri yerleştirmişler sonuçta hiç bir koplikasyon oluşmadığını, daha sonra yerleştirilen dental implantlarla osseointegre olduğunu rapor etmişlerdir.

Kalsiyum fosfat seramiklerden, pöröz HA seramiklerin, yaygın olarak kullanılmasına rağmen, literatürde olumsuz sonuçlarından da bahsedilmektedir<sup>89</sup>.

Uchida ve ark.<sup>115</sup> üç değişik pöröz seramik materyalini, (Calcium alimunate, calcium HA ve TCP) iki farklı por çapında (150-210, 210-300 mikro mm.) tavşan ve ratların kafatasına açılan defektlere yerleştirmişler, sonuçta implantlar etrafında fibröz bağ dokusu ve implanta yakın bölgelerde nadir kemik dokusu oluştuğunu gözlemişlerdir.

Pinholt ve ark.<sup>92</sup> dört granüler formdaki HA'in (Alveograf, Calcitite dens formunda ve Interpore 200, Algipore pöröz formu) , cerrahiden 2 ay sonra alınan histolojik kesitlerde dört implant materyalinin etrafında da yeni kemik oluşumu olmadığını, implant etrafını fibröz bağ dokusunun çevrelediğini ve bol miktarda çok çekirdekl dev hücrelerin bulunduğunu göstermişlerdir.

Holmes ve ark.<sup>45</sup> pöröz HA seramik partiküllerini köpeklerin distal radius diyafizine, lumbar bölgelerine, tibial metafizial defektlerine yerleştirmişler, sonuçta pöröz HA seramik partiküllerinin mekanik özelliklerinin yeterli olmamasına rağmen, doku uyumlu olduklarını, ancak kemik oluşumu için stimulus oluşturmadıklarını bildirmişlerdir.

Kalsiyum fosfat yapısındaki kemik greftleri dışında, Fransa'da Ortopedik Arştırma Enstitüsü (IRO)'nde, 1977 yılında scleratin korallerinin doğal mineral iskeletinden elde edilen, kemik grefti haline dönüşebilen mercan türünü geliştirmişlerdir<sup>39</sup>.

Biocoral, doğal mercanlardan geliştirilmiş bir biyomateryal olup argonit gibi bir metastabil kristal kalsiyum karbonattan (%97) oluşur. Doğal koral iskeleti, çok sayıda kanalları ve iskelet oluşumu sırasında kalikoblastik epitelin içinde sıkıştığı boşlukları olan polikristalin seramiktir. Biocoral, insan kemiğinden iki açıdan farklıdır. Birincisi, mineraller kemik kompozisyonunun üçte ikisini oluşturur. Kalsiyum, iki farklı fosfat tuzu halinde bulunmaktadır. Bunlardan kristal özellikte olanı kompozisyonun %35'ini, amorf özellikte olanı ise %26'sını oluşturur. Karbonat tuzu kompozisyonun %5'ini oluşturur ve amorf özelliktedir. Biocoral ise kristal kalsiyum karbonattan oluşmaktadır. Bu kristal komponent, Biocoral'in kemiğe kusursuzca integre olmasını, rezorbe olmasını ve değişime uğrayabilmesini mümkün kılmaktadır<sup>99</sup>. İkinci farklılık, kemik komponentinin üçte birinin organik orjinli olmasına karşın, Biocoral çok az bir oranda amino asit içermektedir. Spesifik proteinlerin olmaması tüm immünolojik reaksiyon risklerini ortadan kaldırmaktadır<sup>39, 99</sup>.

Doğal mercanın insan kemiği ile benzerliği, özellikle kalsiyum ve eser elementler başta olmak üzere, mineral içeriğinin, kemiğin mineral içeriğine benzemesidir. Kemikte bulunan bazı eser elementler, Biocoralde de bulunmaktadır (Stronsiyum, Flor gibi). Bu elementler, mineralizasyon işleminde

kemik hücreleri içinde oluşan enzimatik olayların başlatılmasında önemli rol oynamaktadır <sup>96</sup>.

Doğal mercan ile yapılan çalışmalarda, dokuların hiçbirinde implanta bağlı immünolojik reaksiyon gözlenmediği rapor edilmiştir <sup>8, 12, 52, 86, 87</sup>. İntraosseoz ve subperiosteal yerleştirilen doğal mercan partiküllerinin düzenli bir biçimde rezorbe oldukları ve kemik tarafından simültane olarak değişime uğratıldıkları belirtilmiştir <sup>51, 86, 87</sup>.

Doğal mercan, değişik cerrahi alanlarda ; ortopedide <sup>72</sup>, maksillofacial cerrahide <sup>70</sup>, nöroşirürjide <sup>99</sup>, periodontolojide <sup>52</sup>, kraniofasiyal <sup>100</sup> ve plastik cerrahide <sup>71</sup> kullanılmıştır.

Ouhayoun ve ark. <sup>85</sup> diş çekimini takiben alveol boşluğuna doğal mercan yerleştirmişler, altı ay sonra bölgeden alınan biopsinin histopatolojik incelemesi sonucunda, doğal mercan partiküllerinin çoğunun rezorbe olduğunu ve kavitenin kemik dokusuyla dolu olduğunu, bunun yanında rezorbe olmayan partiküllerin çevresinde ince bir fibröz dokunun oluştuğunu bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar, diğer bir çalışmalarında, domuzlarda kemik içi defektlere yerleştirdikleri doğal mercan partiküllerinin 6 ay sonunda rezorbe olduğunu ve yeni kemikle kavitenin dolduğunu rapor etmişlerdir <sup>86</sup>.

Bu literatür bilgileri ışığında, kalsiyum fosfat seramiklerin ve doğal mercanın osteokondüksiyona neden olup olmadığı tartışması hala güncelliğini korumaktadır.

## MATERYAL VE METOT

Araştırma S.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi, Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalları ile S.Ü Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında ve Hayvancılık Araştırma Merkezi Laboratuvarında yürütüldü.

Hayvancılık Araştırma Merkezi Laboratuvarından temin edilen 3000-4000 gr. ağırlığında, her iki cinsten 5-6 aylık 12 adet Yeni Zelanda tavşanı kullanılmış ve rastgele seçimle 4'er hayvan içeren 3 grup oluşturulmuştur.

Çalışmada, implant materyali olarak sentetik dens HA\* (Osteograf-P, 250-420 mikron), doğal olarak elde edilen pöröz, sığır kaynaklı rezorbe olabilen HA\* (Osteograf-N, 250-420 mikron) ve skleraktin korallerinin doğal mineral iskeletinden elde edilen, kalsiyum karbonat partikülleri \*\*(Biocoral, 300-450 mikron) kullanıldı (Resim 1).

Deney hayvanlarının anestezisi 20 mg/kg Xylozine (Rhompun, Miles Laboratuvarı Inc. Shawnee, Ks) ve 10 mg/kg Ketamin hidroklorürün (Ketalar, Warner-Lambert) intramuskuler enjeksiyonu ile sağlandıktan sonra kafatasında frontal ve paryetal kemik bölgesi traş edilerek Polivinilpiralidon iyot (Batticon-Adeka İlaç San) ile silindi. Frontal ve paryetal kemiklerin ortasından sutura koronalise dik olacak şekilde 15 numaralı bistüri ile deri insizyonu yapıldı. Açığa çıkan kemik üzerinde 3.5 mm çapında, 2 mm derinlikte 4000 devir/dk hızla serum fizyolojikle soğutma yapılarak, frontal ve parietal kemikte ikişertane olmak üzere dört adet defekt oluşturuldu (Resim2). Sirküler kemik

\* Osteograf-N (Osteo-N) ve Osteograf-P (Osteo-P): Steri-Oss Inc 901 E Anaheim CA 92805.

\*\* Biocoral: Inoteb BP 26-56920 S. G France.



kaldırılırken, duramaterin ve onun kalvarial kemiğinin iç tabakası olan fibröz ataçmanın zarar görmemesine dikkat edildi <sup>67</sup>. Defektler yıkandıktan sonra dört defektin üçüne farklı türde implant materyalleri, taze kemik yarasını tam dolduracak şekilde yerleştirilirken geriye kalan defekt boş bırakıldı (Resim 3). Çalışma bölgesindeki son kontrollerden sonra, periost eski yerine getirilerek 5-0 polyglactin sutür (Vicryl, Ethicon Limited) ile, deri ise 3-0 ipek sutür ile primer olarak kapatıldı (Resim-4)



*Resim 1: Çalışmada kullanılan materyaller.*



*Resim 2: Tavşan kafatasında oluşturulan defekt bölgeleri.*



*Resim 3: Oluşturulan defekt bölgelerine, kemik greft materyallerinin yerleştirilmesi.*





*Resim 4: Operasyon alanının primer olarak kapatılması.*

Tavşanlar, kulaklarına takılan numaratorlerle birbirlerinden ayrı olacak şekilde özel kafeslerde barındırıldı ve takip süresince özel bir diyet uygulanmadı.

Deney hayvanları 3 gruba ayrılarak, 1. ayda, 3. ayda ve 6. ayda 4'er adet olmak üzere yüksek dozda Nembutal Sodium verilerek öldürüldü.

Uygulama sonunda bütünüyle çıkartılan kafatası kemiklerinin, önce 5x7 cm'lik Kodak Ektospeed İntraoral filmlerle, kontakt radyografileri alındı. Radyografileri takiben, defektlerin bulunduğu bölgelerin etrafında belli bir miktar sağlıklı kemik dokusu bırakacak şekilde küçültülerek %10'luk nötral formalin solusyonunda tespit edildi. Tespit işlemini takiben, %10'luk formik asitte dekalsifiye edildi. Dekalsifikasyonun tamamlanıp tamamlanmadığı, doku örneklerinden belli aralıklarla alınan radyografilerin incelenmesiyle



tespit edildi<sup>22</sup>. Dekalsifikasyonu tamamlanan doku örnekleri, histolojik takipleri yapılarak parafinde bloklandılar. Bloklardan alınan 10 mikrometre kalınlığındaki kesitler, hemotoksilen eozin, üçlü (triple) boyama ve Schmar'un micro-thionin kemik boyaması yöntemleriyle boyandı<sup>22</sup>. Hazırlanan preparatlar, Leitz Ortholux-II model, araştırma mikroskobunda incelenerek gerekli görülen bölgelerden fotoğraflar alındı.

Histopatolojik olarak her üç materyalin doku uyumluluğu, iltihabi ve yabancı cisim reaksiyonu yaratıp yaratmadığı, yeni kemik yapım alanları ve biyoresorbsiyon kriterleri göz önüne alındı.

Alınan kontakt radyograflar ise S.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Oral Diagnoz ve Radyoloji Bilim Dalında değerlendirildi. Her bir defektin radyografisi gözlemci tarafından bağımsız olarak değerlendirildi. Değerlendirmede, defekt bölgelerinin radyolusensitesi, implant ve çevre kemik arasındaki bileşim dikkate alındı.

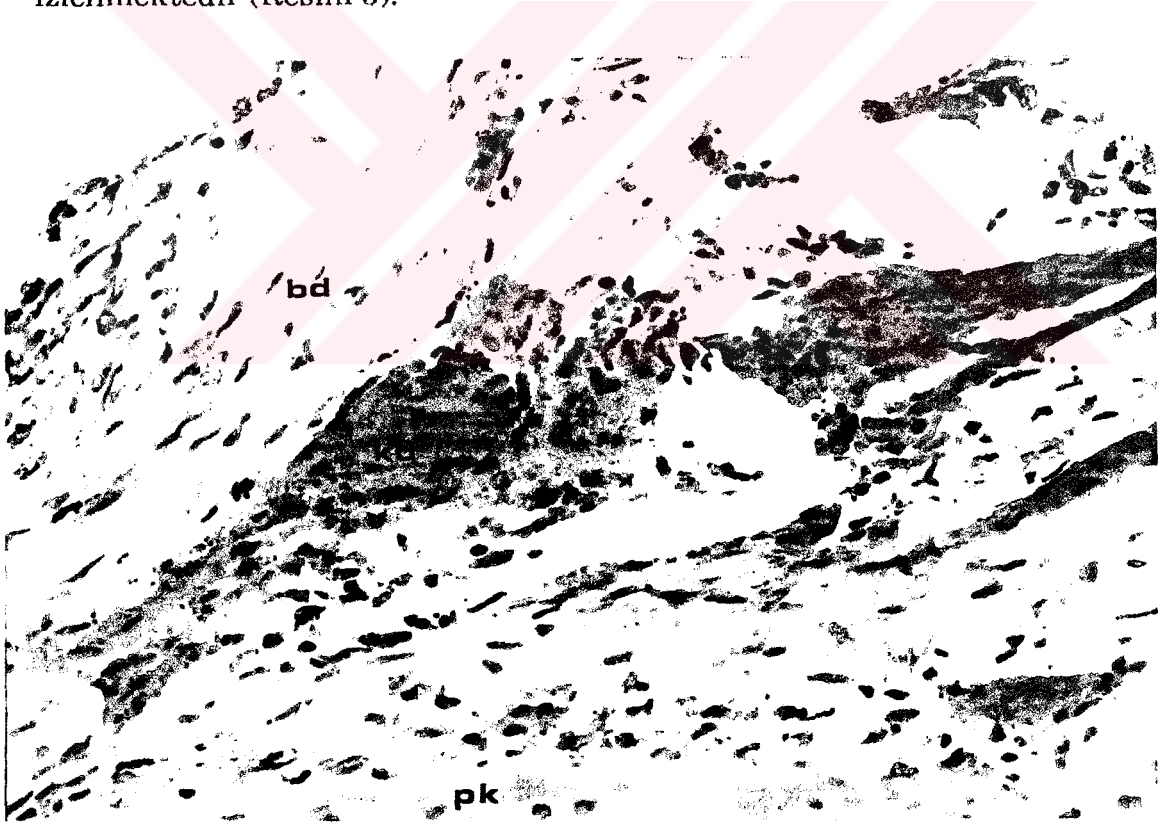
## BULGULAR

### Histopatolojik Bulgular

#### Kontrol grubu:

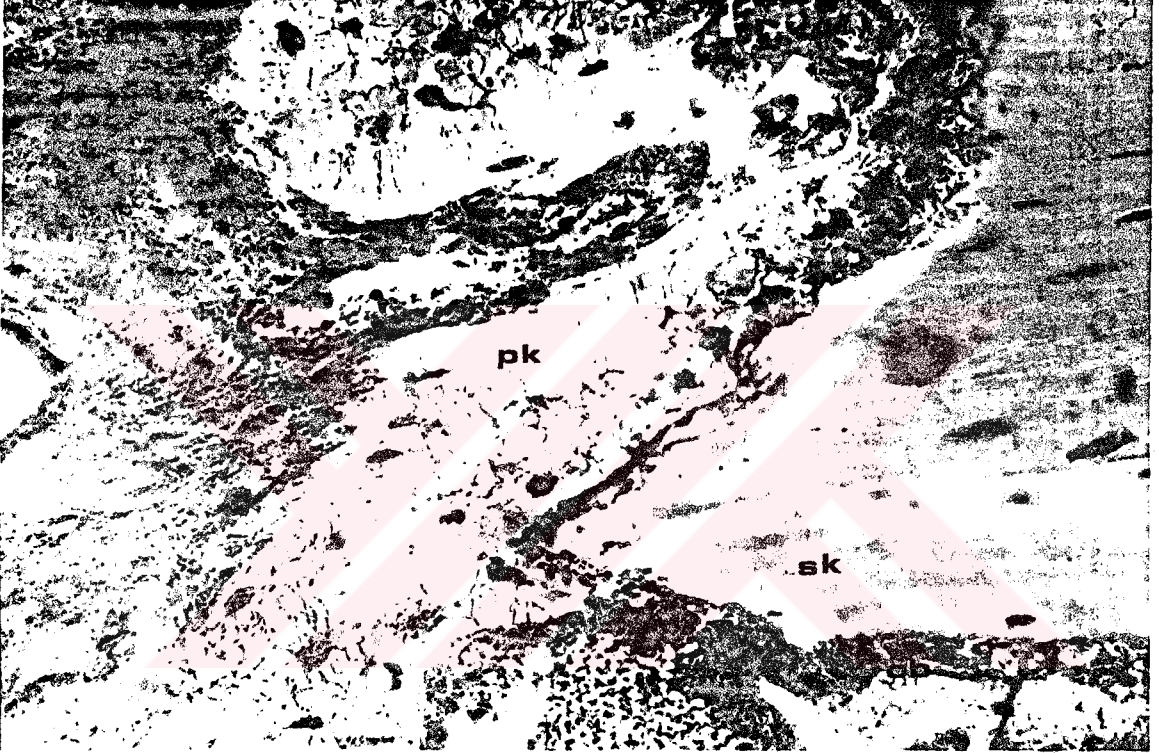
#### 1 Aylık:

İmplant materyali yerleştirilmeyen kontrol grubu defekt bölgesinde periostun defekt yüzeyini tamamen örttüğü ancak periostta defekt ortasına doğru belirgin bir çukurlaşma olduğu görülmektedir. Defekt bölgesinin, hücreler ve ipliklerden zengin, iyi vaskülarize olmuş bir bağ dokusu ile kaplandığı izlenmektedir (Resim 5).



*Resim 5: Kontrol grubu defekt bölgesinin bir aylık görünümü.  
Bölgenin hücreler ve ipliklerden zengin, iyi vaskülarize (kan damarları: kd) olmuş bir bağ dokusu (bd) ile kaplandığı görülmektedir. Defekt tabanının yüzeyini ise ince bir primer kemik dokusunun (pk) örttüğü izlenmektedir. (HXE, X 256).*

Defekt sınırlarında belirgin olan yeni kemik yapımı sonucu defekt yüzeyi ince primer kemik dokusuyla kaplanmaktadır (Resim 5, 6). Defekt sınırlarında şekillenen primer kemik dokusunun bağ dokusuna komşu olan sınırı ile komşu durumdaki sekonder kemik dokusu arasındaki sınır bölgesinde yer yer osteoblastlar gözlenmektedir (Resim6).



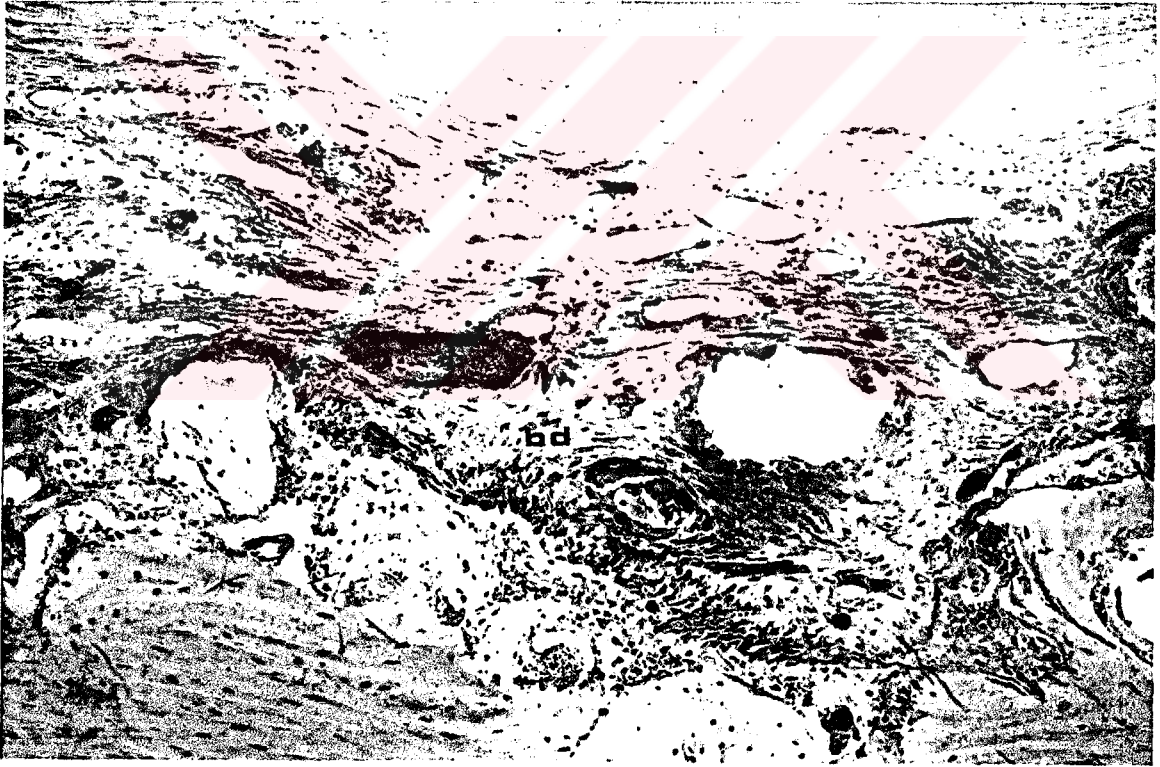
*Resim 6: Kontrol grubu defekt bölgesinin bir aylık görünümü.*

*Bölgenin yüzeysel sınırlarında yeni şekillenen primer kemik dokusunun (pk) bağ dokusuna komşu olan bölgesiyle, bu dokunun sekonder kemik dokusuyla (sk) arasındaki sınır bölgesinde yer yer osteoblastlar (ob) gözlenmektedir. (Nicoll'ün kemik boyaması, X 450).*

### **3 Aylık Kontrol:**

Bu dönemde kontrol grubunda, sadece defektin sınırlarında ve tabanında birinci ayda şekillenen kemiğin genişlemiş olduğu gözlenmektedir (Resim 7). Ancak bu dönemde de yeni oluşan kemik dokusunun lamelsiz, primer kemik doku yapısında olduğu ve bu dokunun bağ dokusuna bakan yüzünde ise yer yer osteoblastik aktiviteye rastlanılmaktadır (Resim 8).

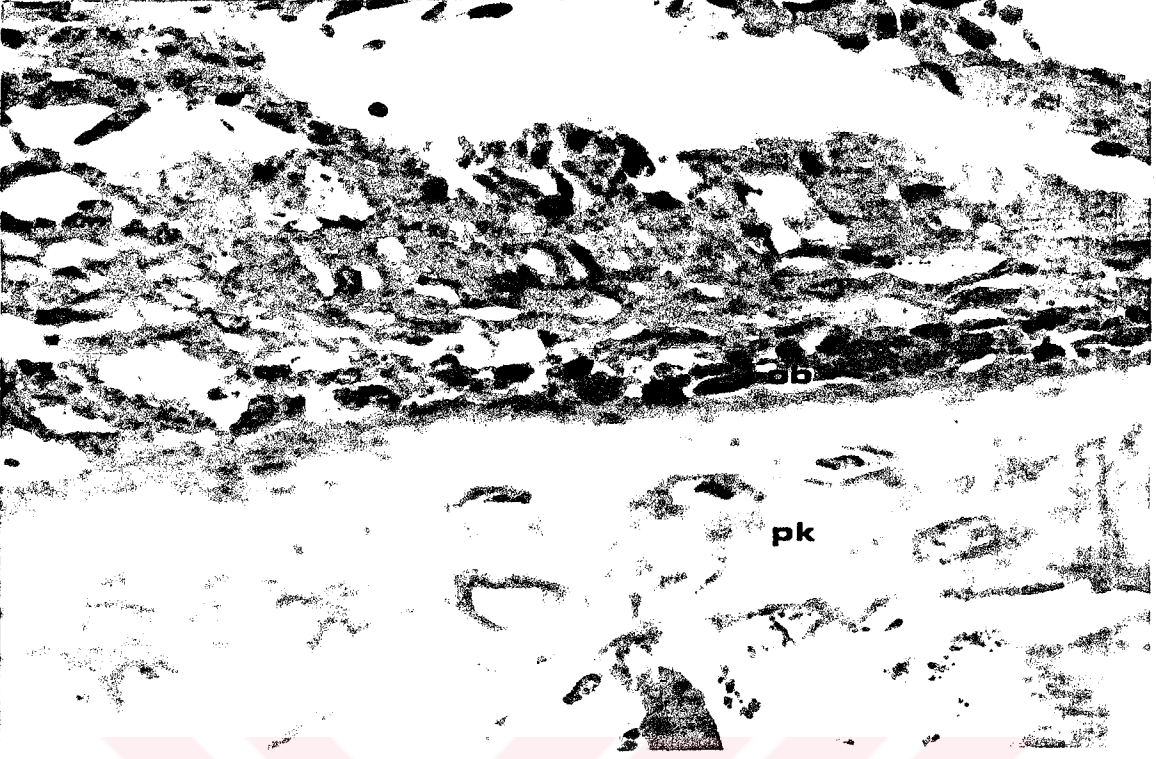
Düzensiz halde girintili çıkıntılı seyreden defekt yüzeyine komşu durumdaki bazı bağ doku bölümlerinde yağ hücresi toplulukları gözlenmektedir (Resim 9). Defekt bölgesinin tamamına yakın bölümünün, hücreden zengin bir bağ dokusu ile dolduğu görülmektedir. Bu bağ dokusu içinde yer yer geniş kan damarları ile yağ hücresi toplulukları dikkati çekmektedir. Kontrol grubu olgularının hiçbirinde defekt sınırından uzaktaki bağ dokusu içinde osteoblastik aktivite gözlenmemektedir. Bunun sonucu olarakta bu bölgeler içinde primer ve sekonder doku bölgelerine rastlanılmamaktadır (Resim 7).



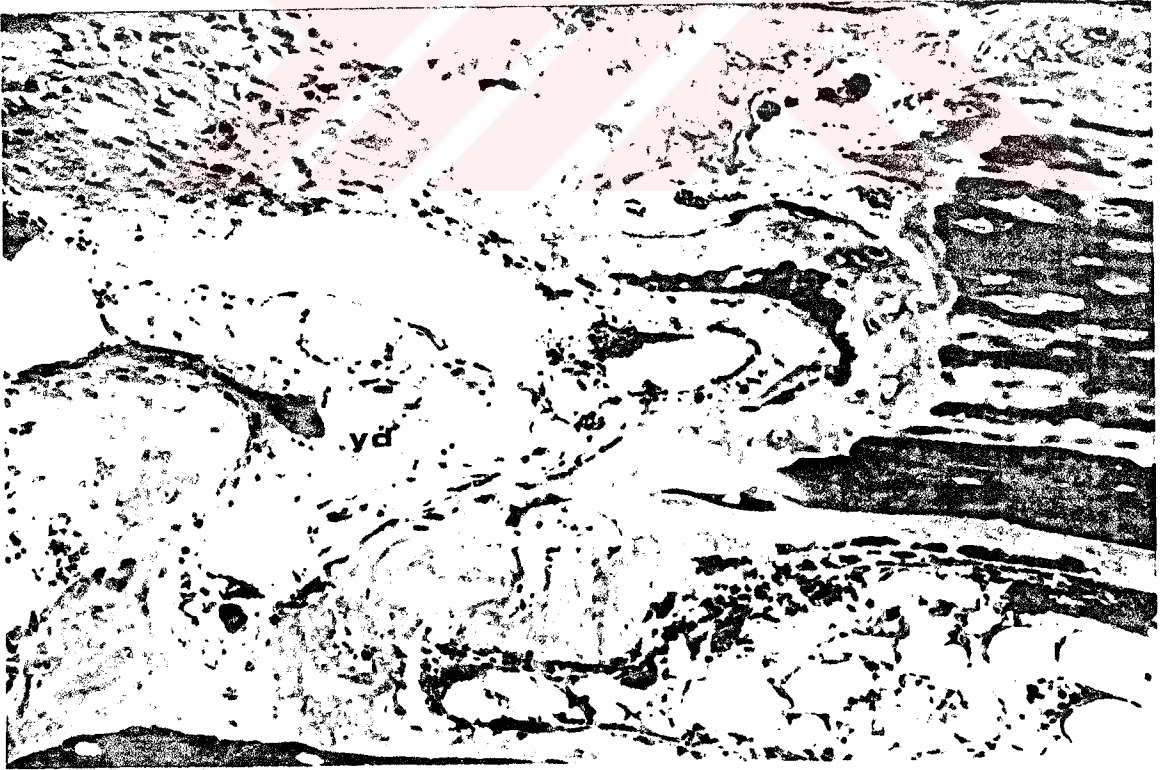
*Resim 7: Kontrol grubu defekt bölgesinin üç aylık görüntüsü.*

*Defektin sınırlarında ve tabanında şekillenen primer kemikleşme alanlarının genişlemiş olduğu gözlenmektedir. Defekt bölgesini tamamen kaplamış olan bağ dokusu (bd) içinde primer kemik dokusu alanlarına rastlanılmamaktadır. (Nicoll'ün kemik boyaması, X 126).*





*Resim 8: Kontrol grubu defekt bölgesinin üç aylık görünümü.  
Defekt sınırında gözlenen kemik dokusunun (pk), lamelsiz primer kemik dokusu yapısında olduğu görülmektedir. Bu dokunun bağ dokusuna bakan yüzünde yer yer osteoblastik (ob) aktiviteye rastlanılmaktadır. (Üçlü boyama, X 640).*

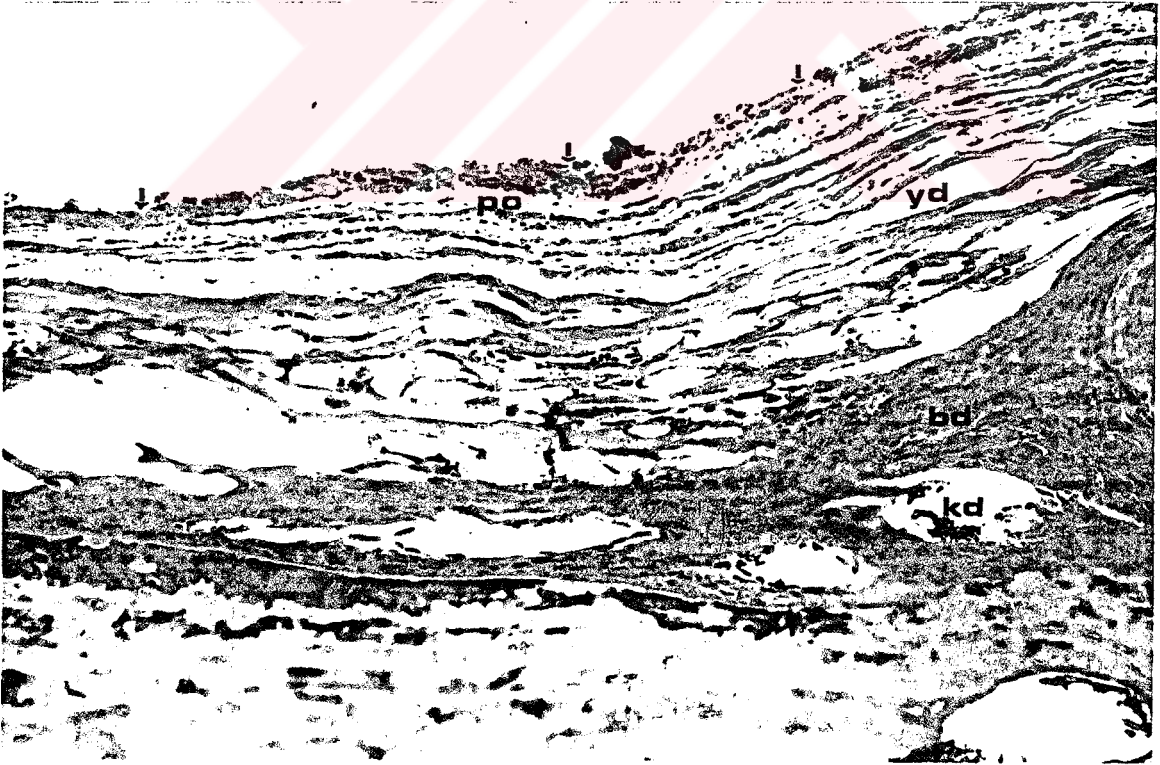


*Resim 9: Kontrol grubu defekt bölgesinin üç aylık görünümü.  
Girintili çıkıntılı haldeki defekt yüzeyine komşu durumdaki bazı bağ doku bölümlerinde yağ dokusu (yd) gözlenmektedir. (Üçlü boyama, X 230).*

### 6 Aylık Kontrol:

Kontrol grubu defektlerinde küçük büyütmelerde yapılan mikroskopik incelemelerde, defekt yüzeyini örten periostun defektin ortasına doğru belirgin bir şekilde çukurlaşmış olduğu dikkati çekmektedir (Resim 10). Defekt bölgesinin yüzeysel bölümlerinde bol miktarda yağ hücresi, tabanına yakın bölümlerinde ise içinde kan damarlarını bulunduran bağ dokusu ile tamamen dolu olduğu gözlenmektedir (Resim 10). Defekt bölgesini dolduran bu iplikten zengin bağ dokusu içinde, hiç bir doku örneğinde kemikleşme alanları yada trabekül bulunmamaktadır (Resim 10).

Defekt bölgesinin sınırları ve tabanında 3. ayda primer kemik dokusu halinde gözlenen kemik dokusu, bu dönemde tipik lamelli kemik dokusu yapısında gözlenmektedir (Resim 11). Bu doku lamelleri, komşu durumdaki asıl kemik dokusu lamellerinden farklı doğrultuda seyretmeleri nedeniyle kolayca ayırt edilebilmektedir (Resim 11).



*Resim 10: Kontrol grubu defekt bölgesinin altı aylık görünümü.*

*Defekt yüzeyini örten periostun (po), defektin ortasına doğru belirgin bir şekilde çukurlaştığı dikkati çekmektedir. Defekt bölgesinin yüzeysel bölümlerinde bol miktarda yağ dokusu (yd), tabana yakın bölümünde ise içinde kan damarlarını (kd) bulunduran bir bağ dokusu (bd) kaplamaktadır. (Üçlü boyama, X 184).*



*Resim 11: Kontrol grubu defekt bölgesinin altı aylık görünümü.  
Defekt sınırı ve tabanında tipik lamelli kemik dokusu (sekonder kemik dokusu: sk) gözlenmektedir. Yeni şekillenen kemik dokusundaki lamellerin (oklar), asıl kemik dokusu lamellerinden farklı doğrultuda olduğu izlenmektedir. (Nicoll'ün kemik boyaması, X 282).*

### **Osteo -N uygulanan deney grubu:**

#### **1 Aylık Osteo -N:**

Osteo-N partikülleri uygulanan deney grubunda, küçük büyütmelemlerle yapılan mikroskopik incelemelerde, oluşturulan defekt yüzeyinin periost ile düzgün bir şekilde örtülmüş olduğu ve çöküntü bulunmadığı gözlenmektedir (Resim 12). Bu grupta kemikleşmenin hem defektin sınırlarında ve hem de partiküller arası bölgelerde daha ileri seviyede şekillendiği görülmektedir. Oluşan yeni kemik dokusu yer yer lamelli tipte olup, bazı trabeküllerde Havers sistemlerinin şekillenmiş oldukları dikkati çekmektedir (Resim 13).

Bu dönemde Osteo-N partiküllerinde başlayan rezorpsiyonun yavaş olması nedeniyle dekalsifikasyon işlemi sonunda şekillenen çoğu partikül

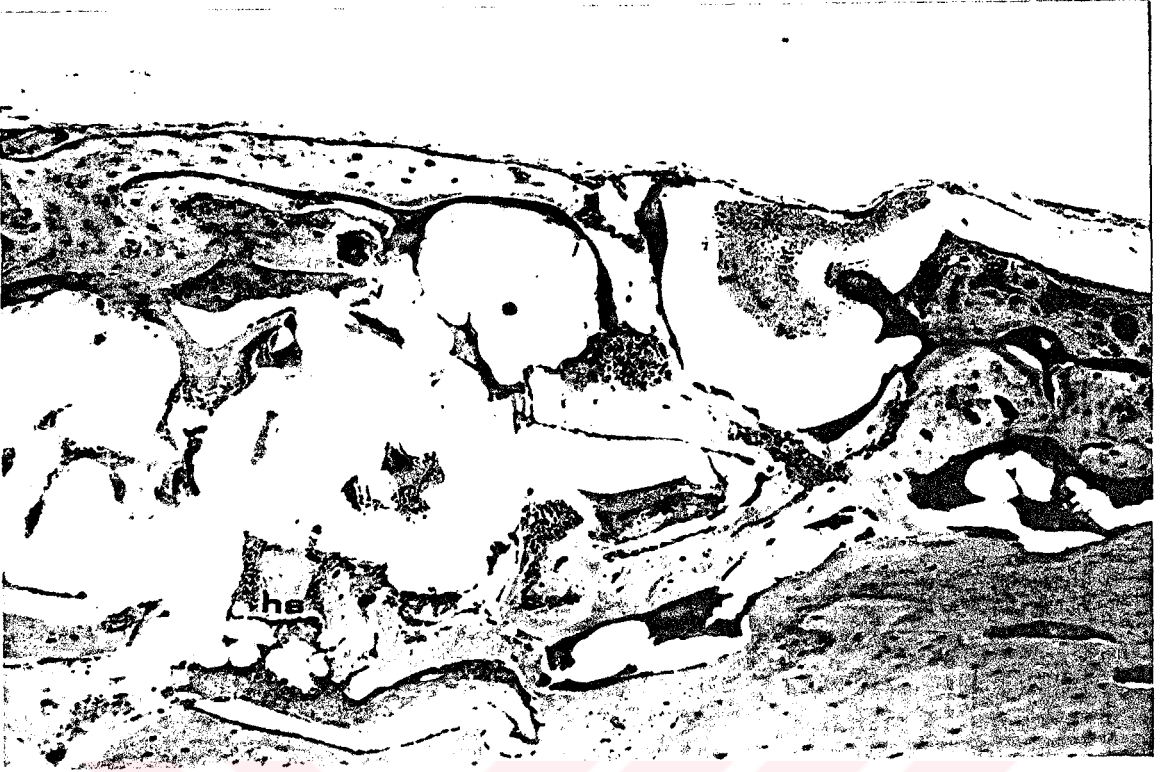


boşluğunda homojen opaktan, Osteo-N'in tipik yapısına kadar değişen görünümde greft kalıntılara rastlanılmaktadır (Resim 12). Yüksek büyütmelerde yapılan mikroskopik incelemelerde greft partiküllerinin hücreden zengin fibröz bağ dokusu ile çevrili oldukları ve bu bağ dokusununda küçük kan damarlarından zengin olduğu dikkati çekmektedir (Resim 14). Graft partiküllerinin rezorbe olan bölümlerinde yeni şekillenmiş osteositlerden oldukça zengin primer kemik dokusuna rastlanılmaktadır (Resim 14). Çoğu greft partikülü çevresinde güçlü bir osteoblastik aktivite ile yer yer osteoklastlara da rastlanılmaktadır (Resim 14).

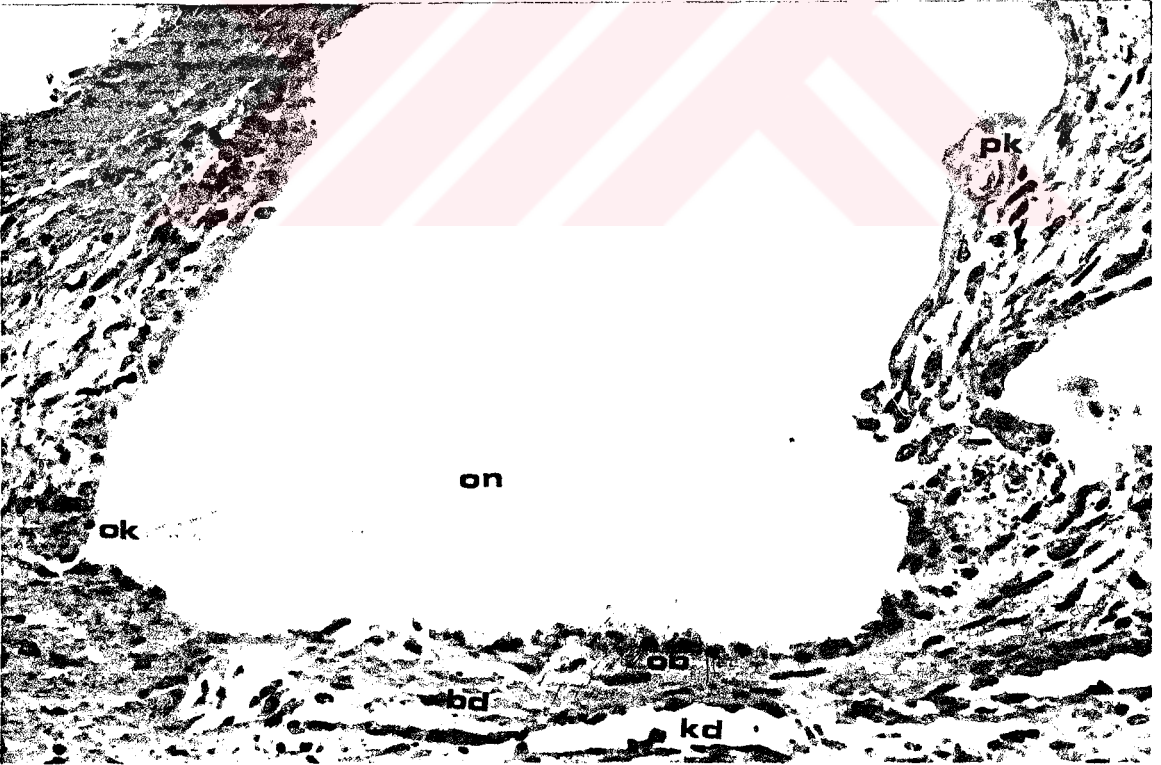


*Resim 12: Osteo-N partikülleri yerleştirilen defekt bölgesinin bir aylık görünümü. Bölgenin periostla (po) kesintisiz ve düzgün bir şekilde örtülmüş olduğu; defekt yüzeyinde çöküntü olmadığı gözlenmektedir. Bölgede, yerleştirilen Osteo-N partiküllerinin (on) tipik yapısı izlenmektedir. (Nicoll'ün kemik boyaması, X 51).*





*Resim 13: Osteo-N partikülleri yerleştirilen defekt bölgesinin bir aylık görünümü. Oluşan kemik dokusunun yer yer lamelli tipte olduğu ve bazı trabeküllerde Havers sistemlerinin (hs) şekillenmekte olduğu gözlenmektedir. (Nicoll'in kemik boyaması, X 100).*

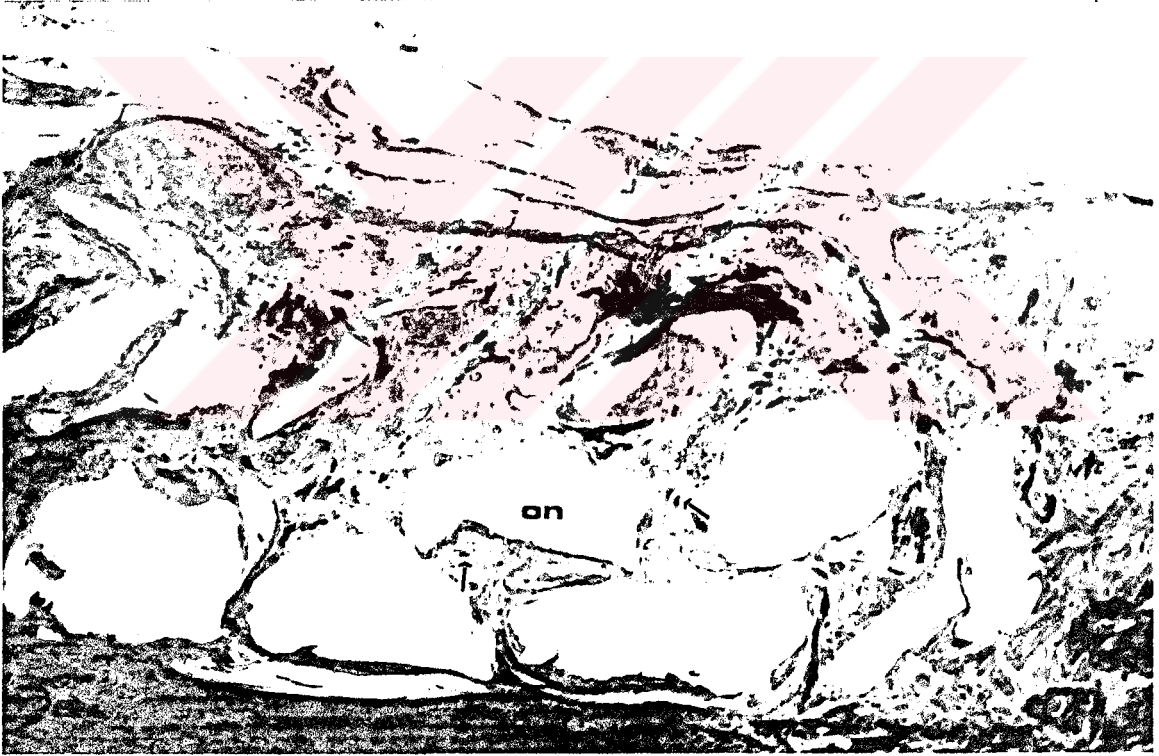


*Resim 14: Osteo-N partikülleri yerleştirilen defekt bölgesinin bir aylık görünümü. Osteo-N partiküllerinin (on) hücreden ve kan damarlarından (kd) zengin fibröz bağ dokusu (bd) ile çevrili olduğu gözlenmektedir. Greft partiküllerinin rezorbe olan bölümlerinde yeni şekillenmiş, osteositlerden oldukça zengin primer kemik dokusu (pk) izlenmektedir. Osteo-N partikülleri çevresinde güçlü bir osteoblastik (ob) aktivite ve yer yer osteoklastlarda (ok) görülmektedir. Üçlü boyama, X 440.*

### 3 Aylık Osteo-N:

Osteo-N uygulanan grupta bu dönemde greft partiküllerini saran bağ dokusunun azaldığı ve yeni şekillenen trabeküllerin greft partiküllerinin içine doğru ilerlediği görülmektedir. Bunun sonucu olarakta greft partikülleri düzensiz bir yapıda gözlenmektedir (Resim 15).

Bu dönemde greft partikülleri arasındaki kemik trabekülleri olgunlaşarak, lamelli kemik yapısı kazanmaktadır (Resim 16). Havers sistemlerine bu dönemde daha sıklıkla rastlanılmaktadır.



*Resim 15: Osteo-N partikülleri yerleştirilen defekt bölgesinin üç aylık görünümü. Kemik trabeküllerinin (oklar) Osteo-N (on) partiküllerinin içine doğru ilerlemesi nedeniyle, partiküllerin düzensiz bir şekil aldıkları gözlenmektedir. (Üçlü boyama, X 64).*



*Resim 16: Osteo-N partikülleri yerleştirilen defekt bölgesinin üç aylık görünümü. Osteo-N (on) partikülleri arasındaki kemik trabeküllerinin (oklar) olgunlaşarak lamelli kemik yapısı kazandığı gözlenmektedir. (Nicoll'ün kemik boyaması, X 205)*

### **6 Aylık Osteo-N:**

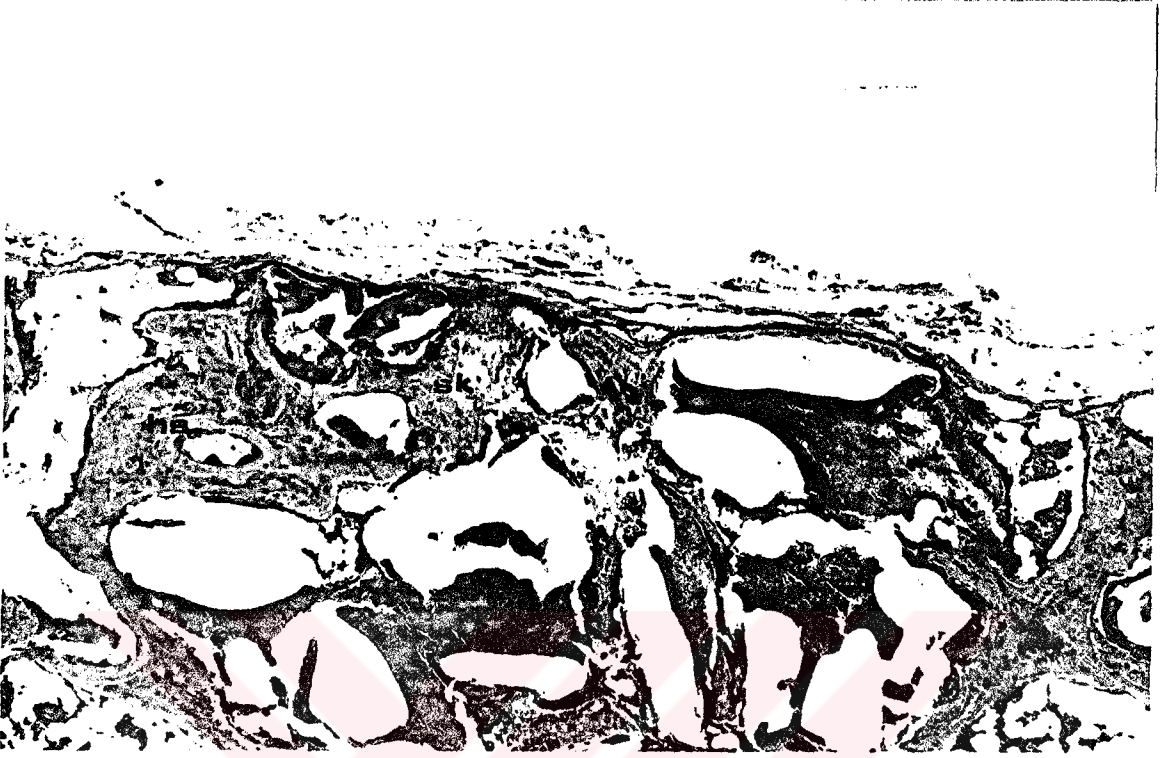
Osteo-N partikülleri uygulanan deney grubunda, defekt yüzeyleri bağ doku ipliklerinden zengin bir periostla örtülmüş olarak gözlenmektedir. Periostun greft partiküllerine bakan yüzünde yer yer yağ dokusu adacıklarına rastlanılmaktadır (Resim 17). Bu bölgeleri çevreleyen ince bağ doku bölmeleri büyük oranda rezorbe olan greft partiküllerinin boşlukları içine infiltre olmaktadır. Bazı partikül boşlukları ise yağ hücreleri ile birlikte myeloid doku ile doldurulmuştur (Resim 17). Defekt bölgesinde rezorbsiyonları tamamlanmamış durumdaki greft materyali partiküllerine de rastlanılmaktadır (Resim 17).

Yüksek büyütmelerde yapılan mikroskopik incelemelerde greft partikülleri çevresindeki bağ dokusu alanlarının, bu dönemde büyük oranda ortadan kalkmış olduğu ve çoğu bölgenin sekonder kemik dokusuna dönüşmüş olduğu gözlenmektedir (Resim 18). Graft partikülleri arasındaki trabeküller, defekt tabanındaki sekonder kemik dokusunun devamı halinde ve bir bütünlük oluşturmaktadır. Bu bölgelerde sıklıkla Havers kanallarına rastlanılmaktadır (Resim 18).



*Resim 17: Osteo-N partikülleri yerleştirilen defekt bölgesinin 6 aylık görünümü. Defekt yüzeyinin bağ doku ipliklerinden zengin ve düzgün seyreden bir periostla (po) örtülmüş olduğu gözlenmektedir. Rezorbsiyonları tamamlanan bazı partiküllerin boşluklarına yağ (yd) ve myeloid dokunun (md) difüze olduğu dikkati çekmektedir. (Üçlü boyama, X 80).*





*Resim 18: Osteo-N partikülleri yerleştirilen defekt bölgesinin 6 aylık görünümü. Osteo-N partikülleri arasında şekillenen yeni kemik dokusunun lamelli tipte, sekonder kemik dokusuna (sk) dönüşmüş olduğu görülmekte ve bu bölgelerde sıklıkla Havers kanalına (hs) rastlanmaktadır. (Nicoll'in kemik boyaması, X 80).*

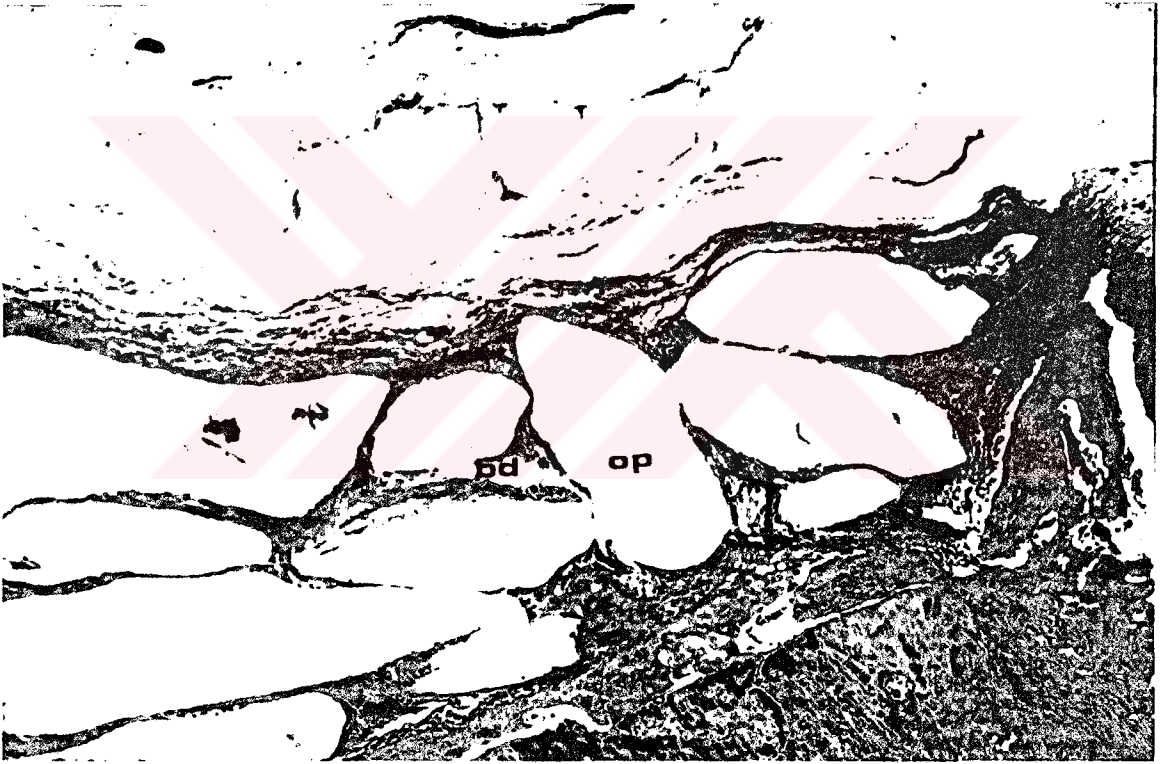
### **Osteo-P uygulanan deney grubu:**

#### **1 Aylık Osteo-P:**

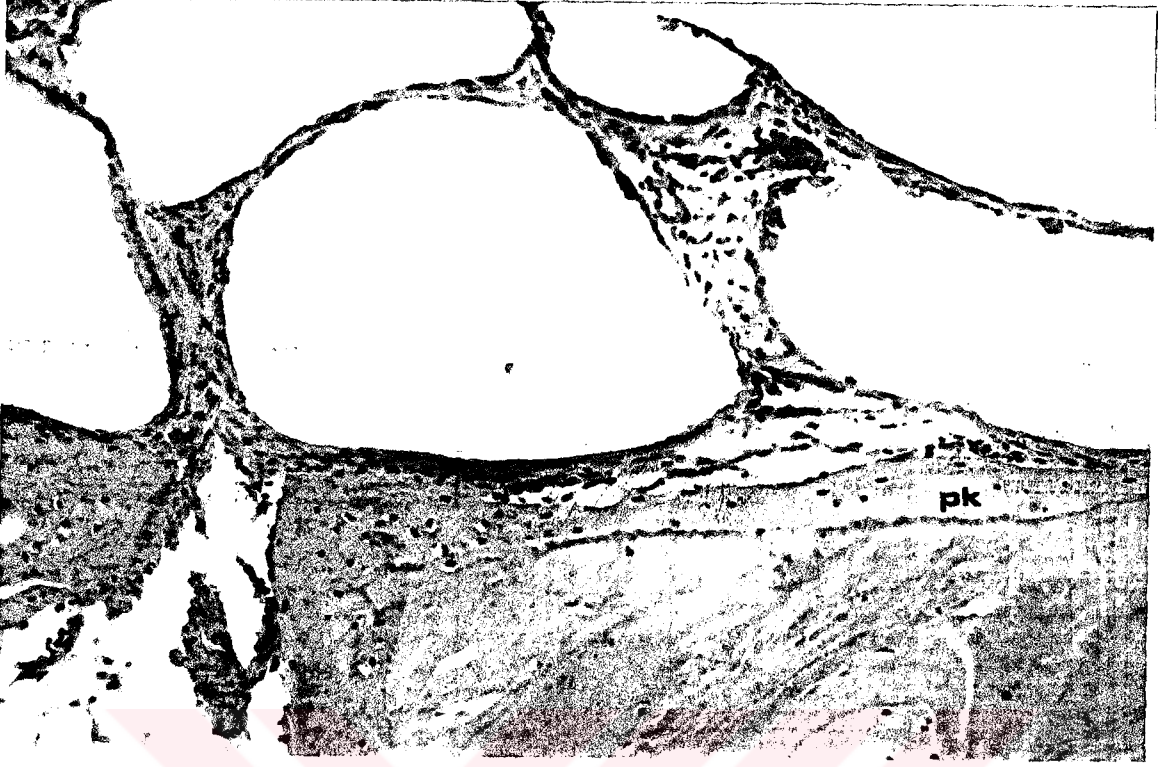
Osteo-P uygulanan deney grubunda defekt bölgesinde yapılan incelemede oluşturulan defekt yüzeyinin periost ile düzgün bir şekilde çöküntüsüz olarak örtülmüş olduğu dikkati çekmektedir. Osteo-P partikülleri ise bağ dokusu içinde, düzensiz boşluklar halinde izlenmektedir (Resim 19). Defekt bölgesinin periferinden başlayan kemik formasyonunun defekt tabanına doğru devam ederek tabanı tamamen kapladığı görülmektedir. Yeni oluşan kemik dokusu primer tipte olup, henüz lameller ve Havers sistemleri şekillenmemiştir (Resim 20). Osteo-P partiküllerinin etrafını ise kan damarları ve az sayıda

mononükleer hücre infiltrasyonunun gözleendiği fibröz bir bağ doku çevrelemektedir (Resim 21).

Yüksek büyütmelerde yapılan mikroskopik incelemelerde Osteo-P partikülleri çevresinde tek sıra halinde lokalize olmuş durumdaki osteoblastlar gözlenmektedir (Resim 22). Bazı Osteo-P partikülleri etrafında az sayıda, eozinofilik sitoplazmalı ve çok çekirdekli osteoklastlar görünmektedir (Resim 22).



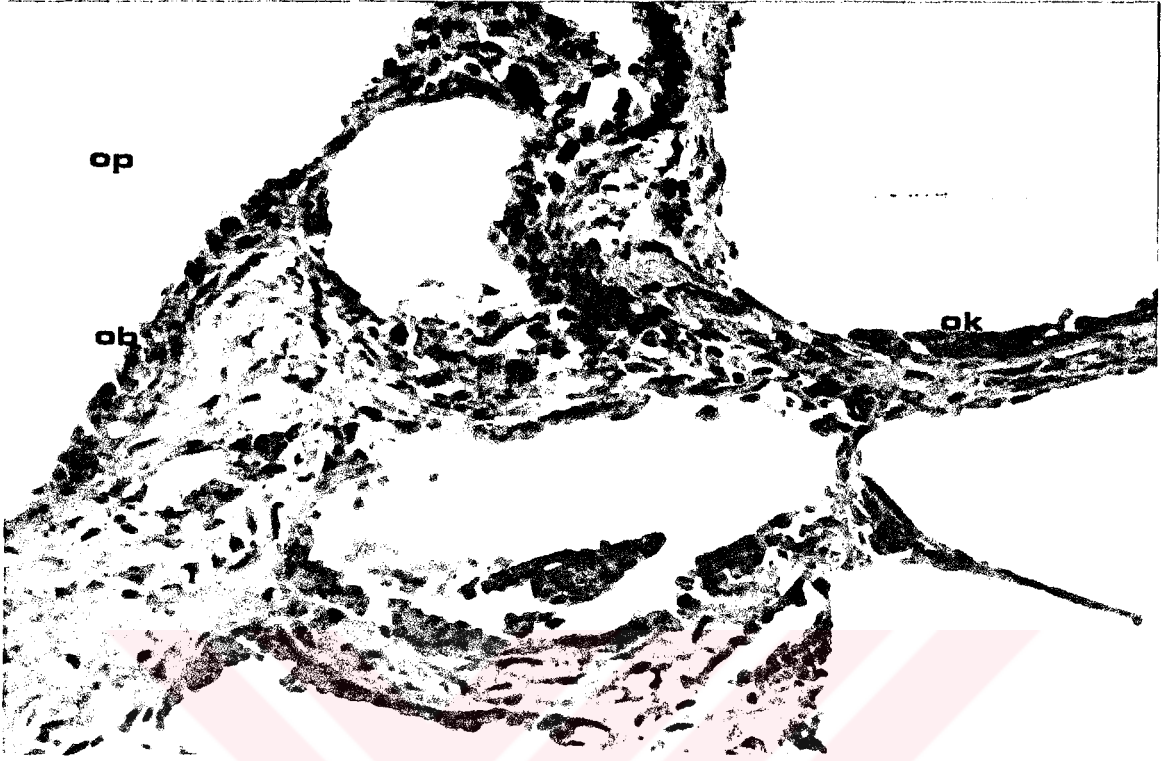
*Resim 19: Osteo-P partikülleri yerleştirilen defekt bölgesinin bir aylık görünümü. Bölgede Osteo-P partikülleri (op) bağ dokusu (bd) içinde düzensiz boşluklar halinde gözlenmektedir. (Üçlü boyama, X 65).*



*Resim 20: Osteo-P partikülleri yerleştirilen defekt bölgesinin bir aylık görünümü. Defekt bölgesinin tabanında şekillenen kemik dokusunun primer kemik dokusu (pk) tipinde olduğu gözlenmektedir. (Nicoll'ün kemik boyaması, X 207).*



*Resim 21: Osteo-P partikülleri yerleştirilen defekt bölgesinin bir aylık görünümü. Osteo-P partikülleri etrafında kan damarlarından (kd) zengin ve az sayıda mononükleer hücre infiltrasyonunun (oklar) bulunduğu fibröz bağ dokusunun (bd) çevrelediği gözlenmektedir. (Nicoll'ün kemik boyaması, X 100).*



*Resim 22: Osteo-P partikülleri yerleştirilen defekt bölgesinin bir aylık görünümü. Osteo-P (op) partikülleri etrafında tek sıra osteoblastlar (ob) ve bazı greft partikülleri etrafında az sayıda eozinofilik stoplazmalı ve çok çekirdekli osteoklastlar (ok) gözlenmektedir. (HXE, X 500).*

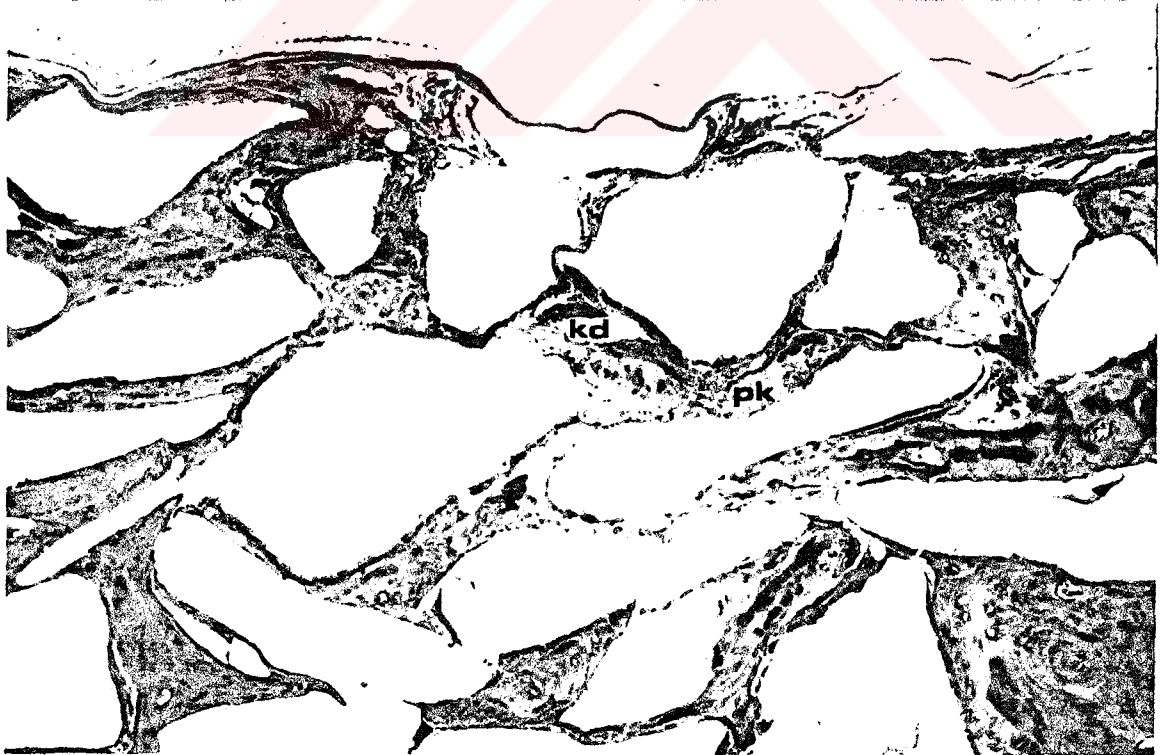
### **3 Aylık Osteo-P:**

Osteo-P uygulanan grupta bu dönemde defekt bölgesinin sınırlarındaki kemikleşmenin daha ileri seviyede olduğu ve bu bölgelerdeki kemik dokusunun kalınlaştığı gözlenmektedir (Resim 23). Defekt sınırındaki yeni şekillenmiş olan kemik dokuda Havers sistemleri gelişimlerini sürdürmektedir (Resim 23). Osteo-P partikülleri arasındaki bağ dokuda da primer kemik dokusu şekillenmesinin başladığı gözlenmektedir (Resim 24). Bu bölgede oluşan kemik dokusunda lameller yapı gözlenmemektedir. Trabeküller halindeki primer kemik doku alanları arasında kan damarları ve yer yer kollagen tip I ipliklerinden zengin bağ dokusu gözlenmektedir. Osteo-P partikülleri çevresinde bir ayılıktan zayıf olmakla birlikte, osteoblastik aktiviteye rastlanılmaktadır (Resim 25).

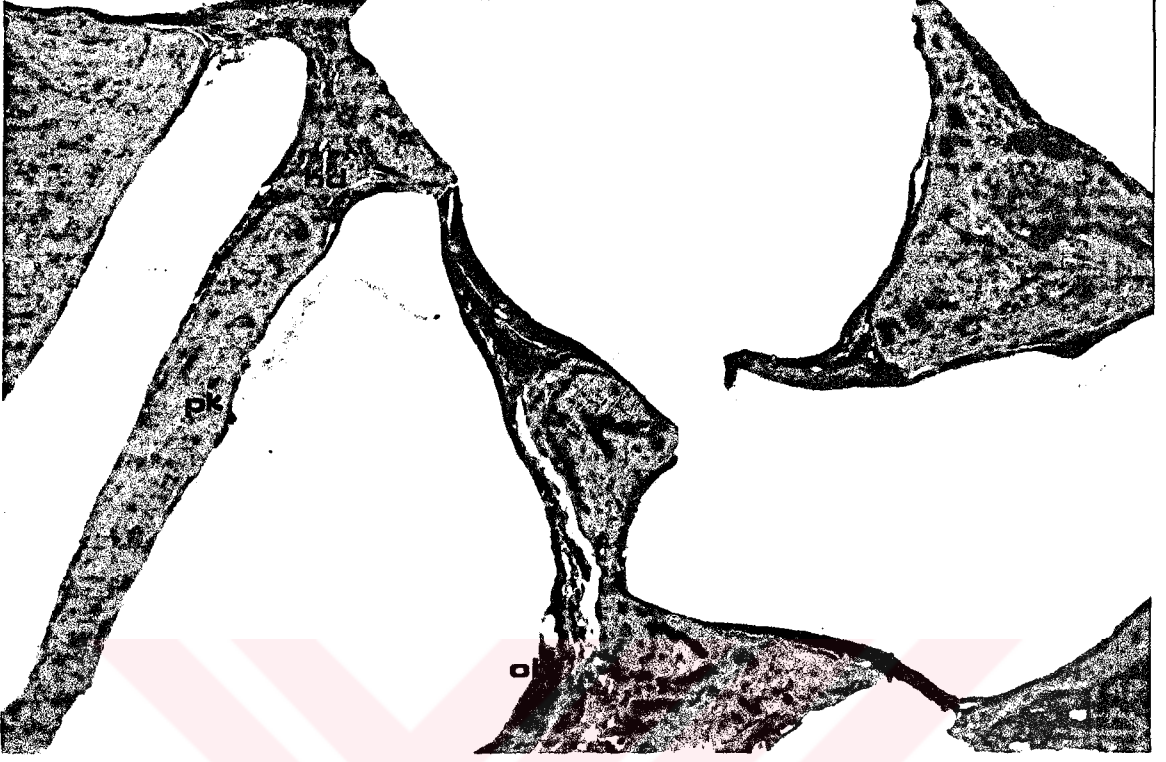




*Resim 23: Osteo-P partikülleri yerleştirilen defekt bölgesinin üç aylık görünümü. Defekt sınırlarındaki kemik formasyonunun daha ileri evrede olduğu, bu bölgelerdeki kemik dokusunun belirgin bir şekilde kalınlaştığı ve Osteo-P partikülleri (op) arasındaki bağ dokuda kemik şekillenmesinin başladığı gözlenmektedir. Yeni şekillenmiş olan kemik dokuda Havers sisteminin (hs) gelişimini sürdürdüğü görülmektedir. (Üçlü boyama, X230).*



*Resim 24: Osteo-P partikülleri yerleştirilen defekt bölgesinin üç aylık görünümü. Osteo-P partikülleri arasındaki bağ dokuda kemik şekillenmesinin başladığı (pk) ve bu bağ doku içinde kan damarlarının (kd) oldukça bol olduğu gözlenmektedir. (Üçlü boyama, X126).*



*Resim 25: Osteo-P partikülleri yerleştirilen defekt bölgesinin üç aylık görünümü. Osteo-P partikülleri etrafında bir aylıktan zayıf olmakla birlikte osteoblastik aktivite (ob) gözlenmektedir. Trabeküller halindeki primer kemik doku (pk) alanları arasında yer yer bağ doku ipliklerinden zengin sıkı bağ dokusu (bd) dikkati çekmektedir. (Üçlü boyama, X 320).*

### **6 Aylık Osteo-P:**

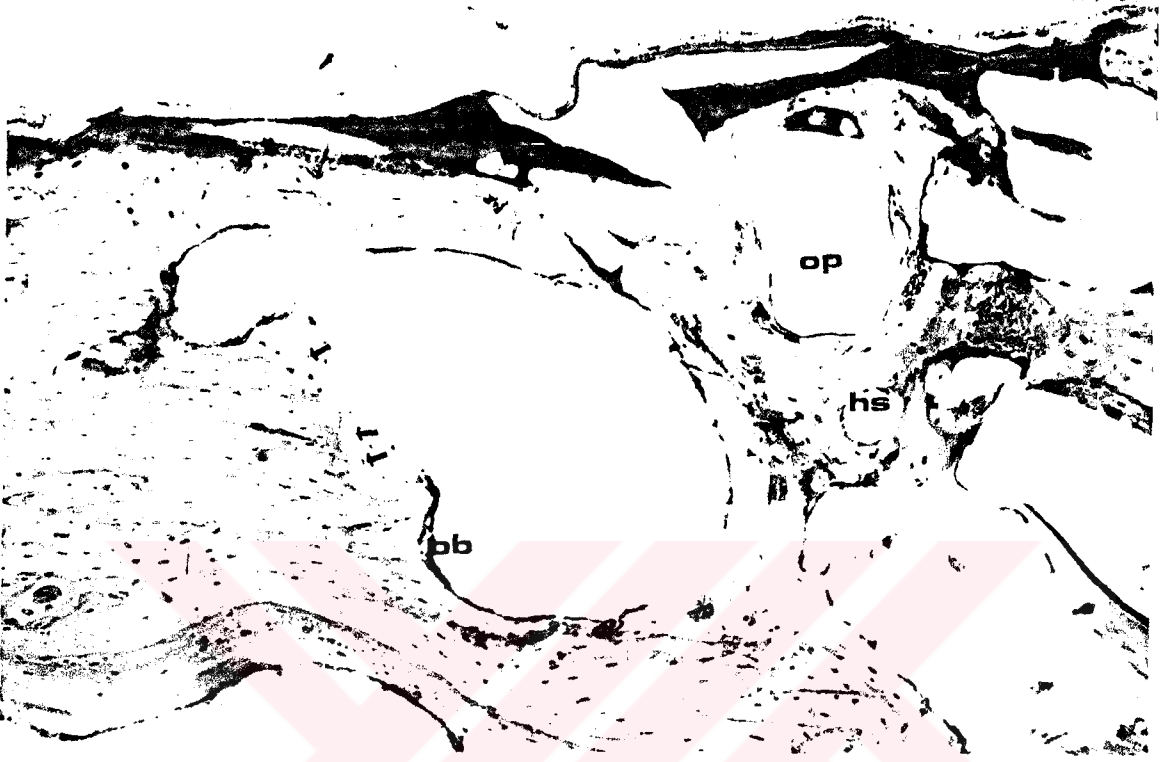
Bu dönemde Osteo-P uygulanan defekt bölgesinin yüzeyinin çöküntü oluşturmaksızın düzgün bir periostla örtülü olduğu gözlenmektedir. Defekt bölgesinin, periostun hemen altındaki yüzeysel bölgelerinde, kan damarlarına ve yer yer yağ hücresi topluluklarına da rastlanılmaktadır (Resim 26).

Üçüncü ayda Osteo-P partikülleri arasındaki bağ dokusu içinde adacıklar halinde başlayan kemik formasyonu ilerleyerek kemik trabeküllerini oluşturmaktadır. Oluşan bu trabeküller genellikle Havers sistemleri gelişmiş olan olgun kemik dokusu şeklinde gözlenmektedir (Resim 27). Trabeküller

arası bölgelerde yağ hücrelerini de içeren myeloid doku alanlarına rastlanılmaktadır (Resim 28). Bu dönemde de greft materyalleri etrafında tek sıra osteoblastlara rastlanılmaktadır (Resim 27). Defekt bölgesinde kemik dokusu içinde yeni oluşan kemik lamellerinin, defekt bölgesine komşu olan kemik dokusundaki lamellere dik doğrultuda seyrettikleri gözlenmektedir (Resim 27).



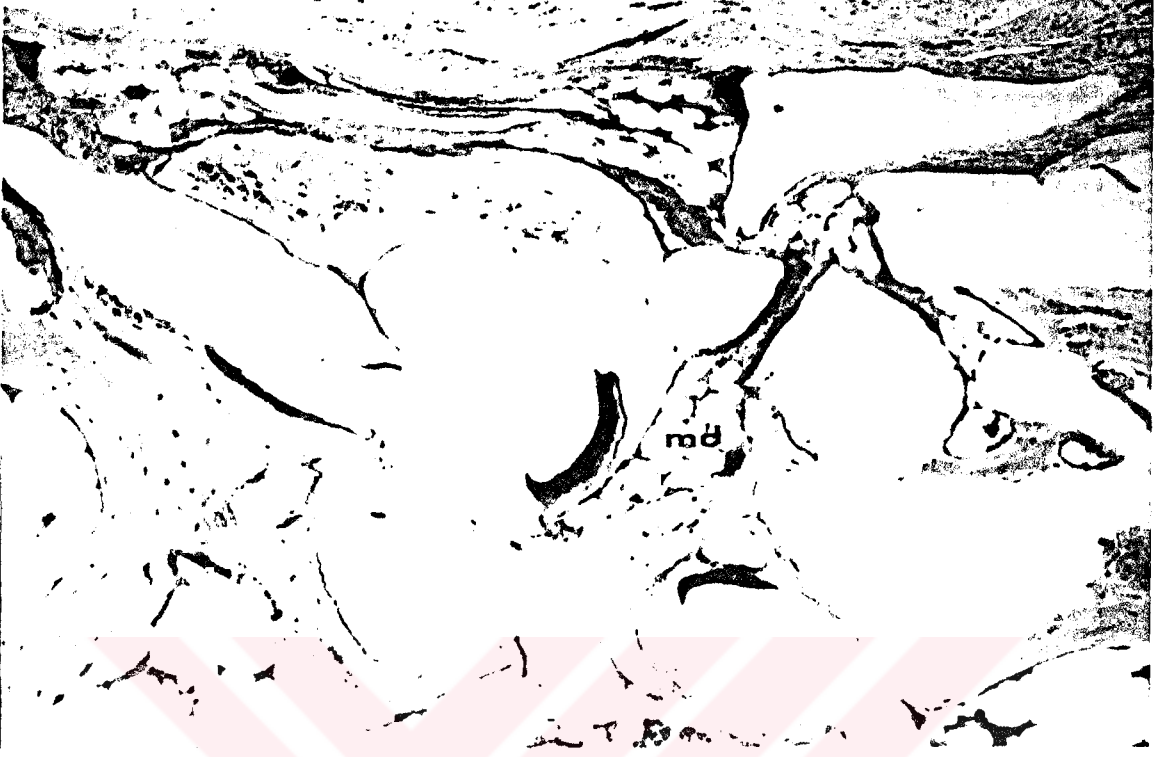
*Resim 26: Osteo-P partikülleri yerleştirilen defekt bölgesinin altı aylık görünümü. Defekt yüzeyinin çöküntü olmadan, düzgün bir periostla (po) örtülü olduğu görülmektedir. Periostun hemen altında kan damarlarına (kd) ve yer yer yağ hücrelerine (yd) rastlanılmaktadır. (Üçlü boyama, X 113).*



*Resim 27: Osteo-P partikülleri yerleştirilen defekt bölgesinin altı aylık görünümü.*

*Osteo-P partikülleri (op) arasında başlayan kemik formasyonunun genellikle Havers sistemleride (hs) gelişmiş, olgun kemik histolojisine sahip olduğu gözlenmektedir. Yeni oluşan kemik dokusundaki lamellerin (oklar) orjinal kemiktekilere hemen dik doğrultuda seyrettikleri dikkati çekmektedir. Graft partikülleri etrafında tek sıra halinde osteoblastlara (ob) rastlanılmaktadır. (Nicoll'ün kemik boyaması, X 113).*





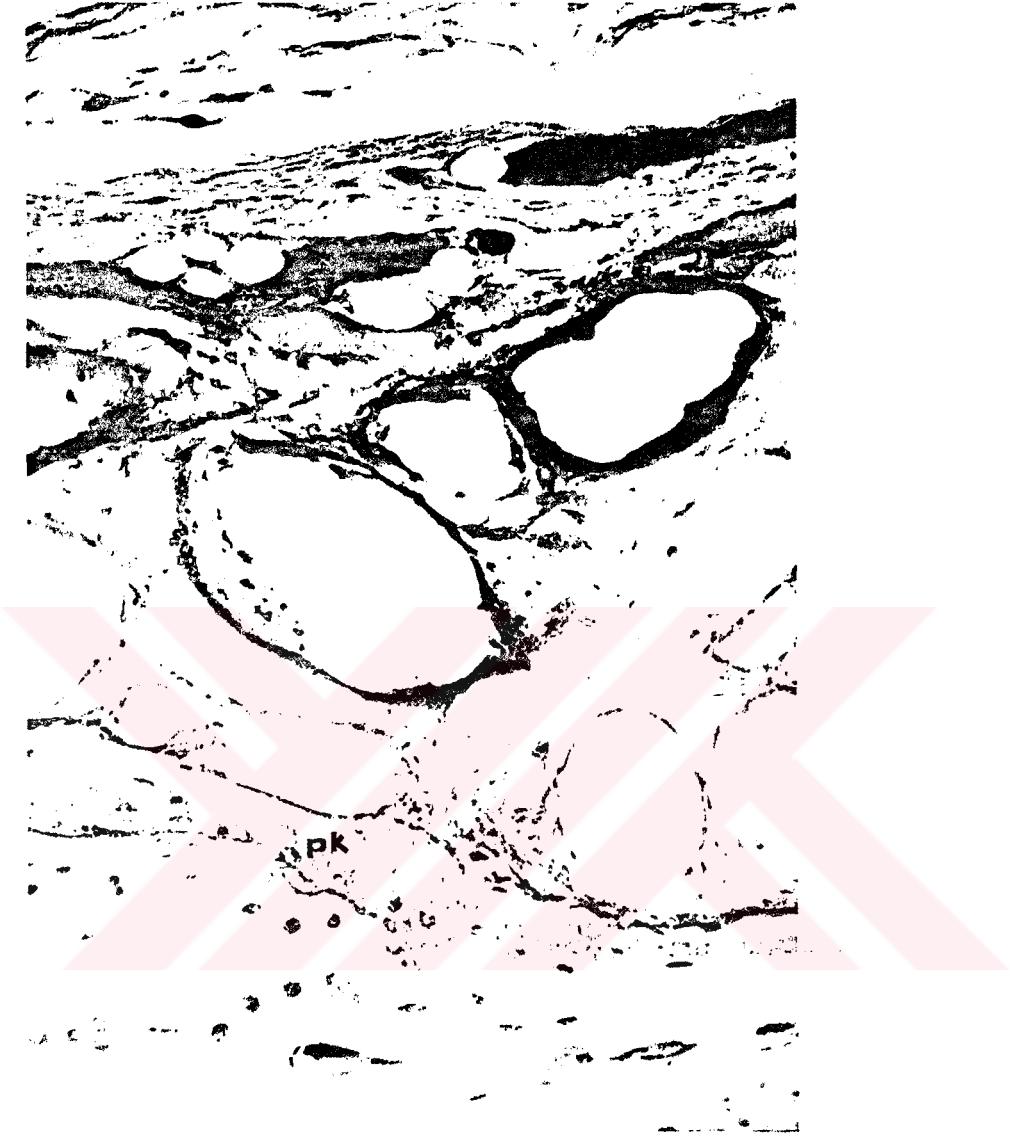
*Resim 28: Osteo-P partikülleri yerleştirilen defekt bölgesinin altı aylık görünümü. Trabeküller arası bölgelerde, yağ hücrelerini de içeren myeloid (md) doku alanlarına rastlanılmaktadır. (Nicoll'ün kemik boyaması, X 113).*

### **Biocoral uygulanan deney grubu:**

#### **1 Aylık Biocoral:**

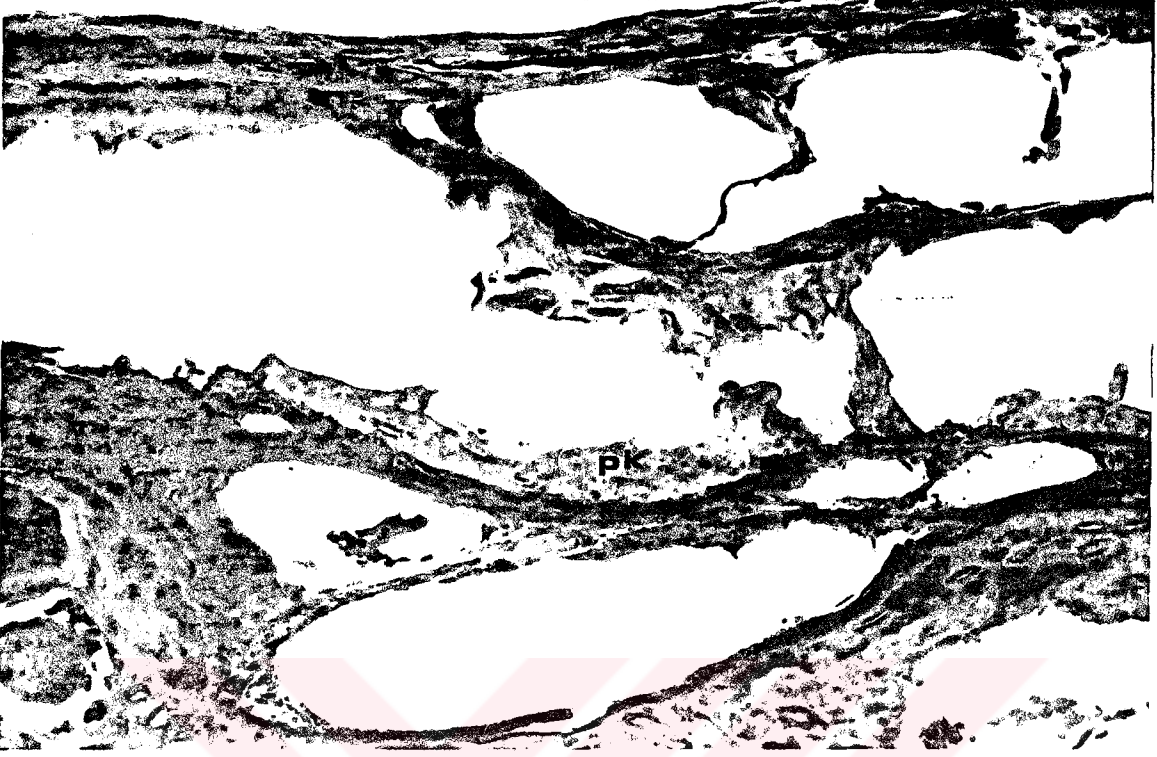
Biocoral uygulanan deney grubunda defekt tabanı yüzeyinin yeni şekillenmiş, hücreden zengin ve lamelsiz primer kemik dokusu ile tamamen kaplanmış olduğu gözlenmektedir (Resim 29). Graft partikülleri hücreden zengin bir bağ dokusu ile çevrelenmiş durumdadır (Resim 30). Biocoral partiküllerinde yer yer rezorbsiyonun başladığı ve bu yüzden partikül boşluğunun düzensiz bir hat şeklinde gözlendiği dikkati çekmektedir (Resim 30). Bu dönemde kemik dokusunun Biocoral partikülleri etrafında çepeçevre şekillenmeyip, belli bölgelerde oluşması dikkati çekmektedir. Osteoblastik aktivite bu grupta oldukça zayıf olarak gözlenmektedir.





*Resim 29: Biocoral partikülleri yerleştirilen defekt bölgesinin bir aylık görünümü:*

*Defekt tabanı yüzeyinin yeni şekillenmiş, hücreden zengin ve lamelsiz primer kemik dokusu (pk) ile kaplandığı gözlenmektedir. (Nicoll'ün kemik boyaması, X 230).*



*Resim 30: Biocoral partikülleri yerleştirilen defekt bölgesinin bir aylık görünümü.*

*Greft partiküllerinin hücreden zengin bir bağ dokusuyla (bd) çevrili olduğu ve greft materyalinin yer yer rezorbe olduğu ve bu bölgelerde primer kemik dokusunun (pk) şekillenmesi nedeniyle partikül sınırlarının düzensiz seyrettiği dikkati çekmektedir. (Üçlü boyama, X 360).*

### **3 Aylık Biocoral :**

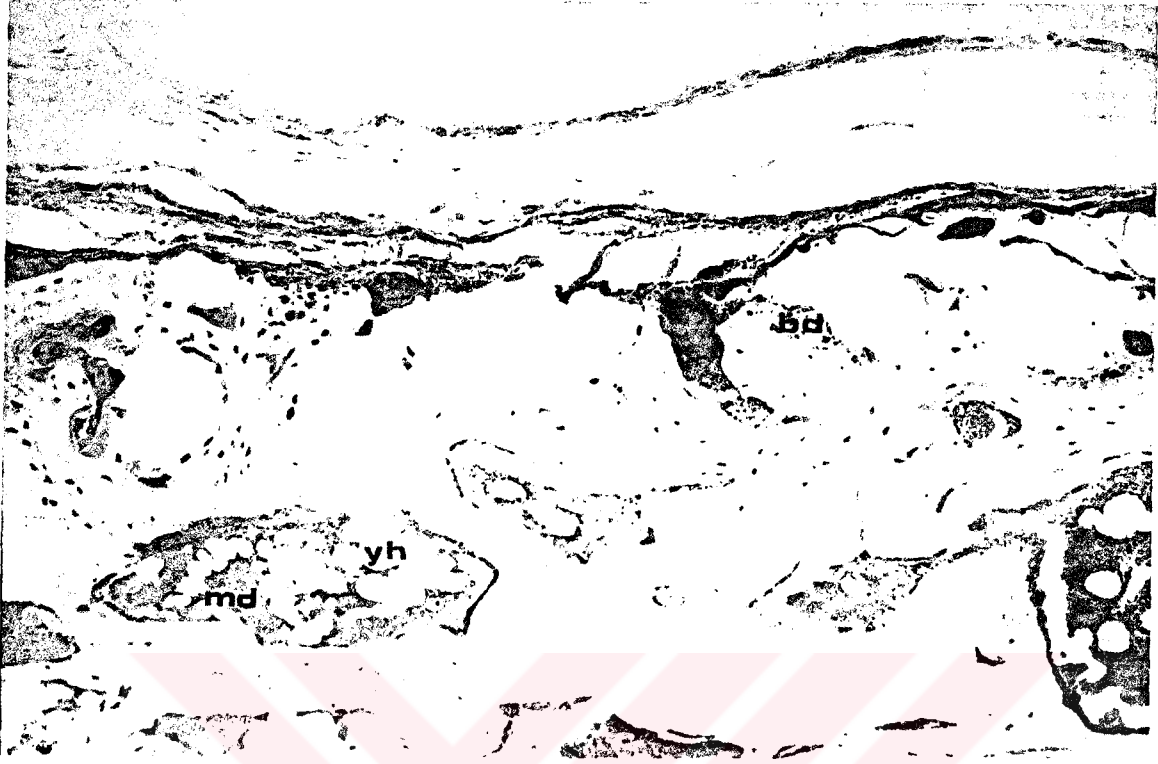
Bu dönemde Biocoral uygulanan deney grubunda, küçük büyütmede yapılan mikroskopik incelemelerde, defektin tabanından başlayan kemikleşmenin daha da ilerlediği ve bu bölgedeki kemik dokusunun sekonder kemik dokusuna dönüşmüş olduğu gözlenmektedir. Biocoral partikülleri etrafındaki kemik trabeküllerinin sekonder kemik dokusu yapısına sahip olduğu ve Havers sistemlerinin gelişmiş olduğu dikkati çekmektedir (Resim 31).

Defekt yüzeyine yakın bölgelerde ise iplikten zengin sıkı bağ dokusu periostun uzantısı olarak bölgedeki partiküller arasında seyretmektedir. Bu bağ dokusu içinde kan damarlarına ve bunların oluşturduğu vasküler ağa rastlanılmaktadır (Resim 31).

Bu dönemde de partiküller etrafındaki osteoblastik aktivitenin oldukça zayıf ve lokalize bir özellik gösterdiği ve rezorbsiyonları tamamlanmış olan bazı greft partikülü boşluklarında yağ hücrelerini de içeren kemik iliği dokusunun şekillendiği gözlenmektedir (Resim 32).



*Resim 31: Biocoral partikülleri yerleştirilen defekt bölgesinin üç aylık görünümü. Defekt tabanında başlayan kemikleşmenin daha da ilerlediği ve Biocoral partikülleri (bc) etrafındaki kemik dokusuyla birlikte sekonder kemik dokusuna dönüştüğü ve Havers sistemlerinin (hs) geliştiği gözlenmektedir. Periostun hemen altında kan damarlarından (kd) zengin bağ dokusu (bd) bölgesinin bulunduğu dikkati çekmektedir. (Nicoll'ün kemik boyaması, X 207).*



*Resim 32: Biocoral partikülleri yerleştirilen defekt bölgesinin üç aylık görünümü. Bazı Biocoral partiküllerinin boşluklarına bağ dokusunun (bd) nüfus ettiği ve buralarda yağ hücrelerini de (yh) içeren myeloid dokunun (md) şekillenmiş olduğu dikkati çekmektedir. (Nicoll'ün kemik boyaması, X 113).*

### **6 Aylık Biocoral :**

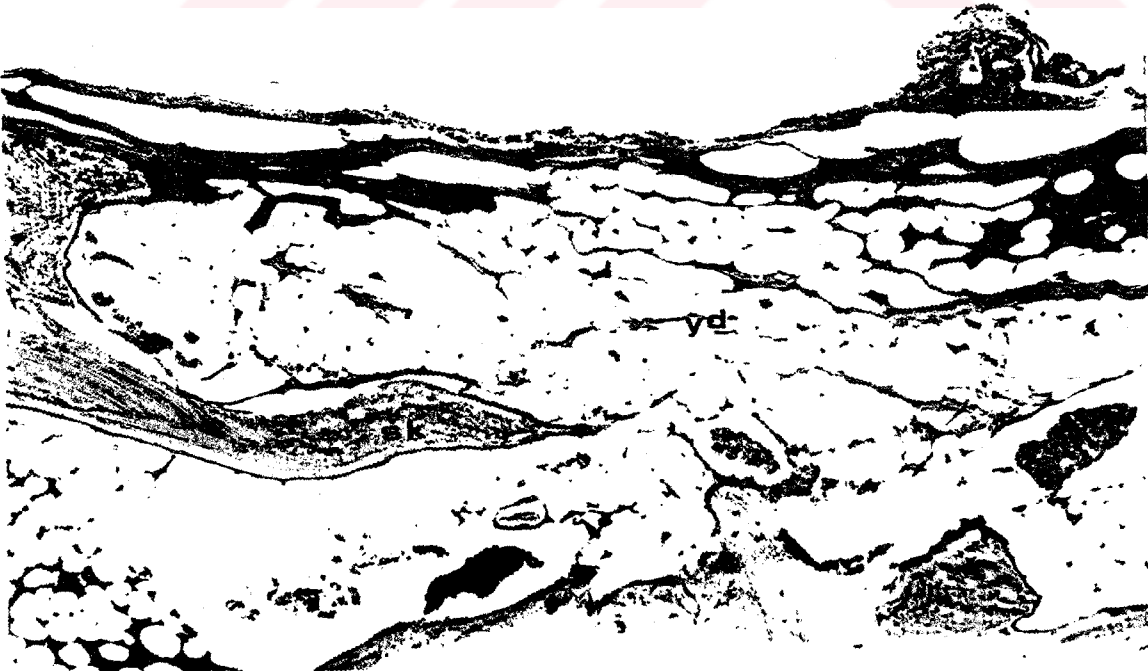
Bu dönemde Biocoral partikülleri yerleştirilen defekt yüzeyinin periost ile düzgün bir şekilde örtülü olduğu gözlenmektedir (Resim 33).

Küçük büyütmelerde yapılan mikroskopik incelemelerde periostun hemen altındaki geniş bir bölgenin yağ dokusu ile kaplı olduğu, bunun altında da düzensiz olarak yerleşmiş sekonder kemik yapısındaki kemik trabeküllerinin bulunduğu dikkati çekmektedir (Resim 34). Kemik trabekülleri ince bir ipliksel bağ doku ile çevrili olarak gözlenmektedir. Bağ dokusu, hem yüzeye yakın durumdaki yağ dokusu adacıklarının arasına, hem de rezorbsiyonlarını tamamlamış olan partiküller arasına ince bölmeler göndermektedir. Bu bağ dokusu bölmelerinin bazıları granüllerin rezorbsiyonları sonucu şekillenen boşluklara infiltre olmaktadır (Resim 33).



Resim 33: Biocoral partikülleri yerleştirilen defekt bölgesinin altı aylık görünümü.

Defekt yüzeyinin periost (po) ile düzgün bir şekilde örtülmüş olduğu görülmektedir. Bağ dokusunun (bd) hem yüzeye yakın durumdaki yağ dokusu (yd) adacıklarının arasına hem de rezorbsiyonunu tamamlamış olan Biocoral partiküllerinin boşluklarının içine ince bölmeler gönderdiği dikkati çekmektedir. (Üçlü boyama, X 204).



Resim 34: Biocoral partikülleri yerleştirilen defekt bölgesinin altı aylık görünümü.

Periostun hemen altındaki geniş bir bölgenin yağ dokusu (yd) ile kaplanmış olduğu gözlenmektedir. Bunun altında da düzensiz yapıda sekonder kemik dokusu (sk) yapısındaki kemik trabekülleri görülmektedir. (Nicoll'ün kemik boyaması, X 90).



### Radyografik Bulgular:

Kontrol grubundan, 1., 3. ve 6. aylarda alınan kontakt radyografilerde radyolusensitenin devam ettiği gözlenmekte ve komşu kemik dokusundan çok rahat ayırt edilebilmektedir. Biocoral partikülleri yerleştirilen defekt bölgelerinin ise birinci aydan itibaren kontrol örneklerine benzer radyopasitede oldukları ve partiküllerdeki izlenebilirliğin 3. aydan itibaren azaldığı görülmektedir. Osteo-N ve Osteo-P partikülleri yerleştirilen defekt bölgelerinin ise cerrahiden sonraki 1. ve 3. aylarda benzer radyopasitede olup Biocoralden daha radyopak olduğu dikkati çekmektedir. Bununla beraber 6. ayda, Osteo-N partiküllerinin, diğer greft partiküllerine göre defekt sınırlarıyla daha iyi birleştiği ve Osteo-P partiküllerine göre radyopaklığının giderek azaldığı gözlenmektedir (Resim 35,36,37).



*Resim 35: Birinci ayda alınan kontakt radyografi. Osteo N (On), Osteo-P (op), Biocoral (bc) ve Kontrol (kt).*



*Resim 36: Üçüncü ayda alınan kontakt radyografi.*



*Resim 37: Altıncı ayda alınan kontakt radyografisi.*



## TARTIŞMA

Oral ve maksillofasial cerrahide, kemik rejenerasyonunun sağlanması, osteotomi açıklıklarının kapatılması, alveoler kret yükseltmesi yapılması amacı ile değişik kemik greft materyalleri kullanılmaktadır <sup>5,16,34,36,43,61,66,73,95,103,106</sup>. Ancak, hangi greft materyallerinin hangi defektlerde kullanılması gerektiği tam olarak açık değildir. Bu çalışma 1, 3, 6 aylık periodlarda standart olarak oluşturulan kemik defektlerinin iyileşmesi sırasında rezorbe olan ve olmayan HA ile doğal mercanın etkinliklerini birbirleriyle ve kontrol örnekleriyle histopatolojik ve radyolojik olarak karşılaştırmak ve materyallerin kemikle yer değiştirme hız ve oranını saptamak amacıyla yapılmıştır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda çoğunlukla, tek bir materyalin aynı defektte kullanıldığı görülmektedir <sup>15,20,30,49</sup>. Farklı materyallerin aynı tür defektlerde karşılaştırmalı olarak araştırıldığı az sayıda kapsamlı hayvan çalışmasına rastlanılmıştır.

Ağız ve çeneler bölgesinde çeşitli nedenlerle madde kaybına uğrayan kemik dokusunun tamiri için, sıklıkla otojen kemik greftleri kullanılmaktadır <sup>3,9,117</sup>. Ancak, otojen kemik greftlerinin bilinen dezavantajları <sup>5,23,68,113</sup> nedeniyle, araştırmacılar başka materyaller bulmaya yönelmişlerdir.

Araştırmacılar, biyolojik özellikleri kemik dokusuna en uygun olan ve kemik rejenerasyonunu kolaylaştıran, sentetik kemik greft materyalleri üzerinde çalışmalarını yoğunlaştırmışlardır <sup>1,4,39,59,63,80,82,85,94,107,109</sup>. Sentetik kemik greft materyallerinden olan HA ve doğal mercan alveoler kret yükseltmesinde, kemik içi defektlerde, madde kaybı olan kırıklarda, fasiyal kemik defektlerinde, ortognatik cerrahide, maksiller sinüs tabanında kullanılmaktadır <sup>12,16,20,53,56,60,69,76,88,97,108,119</sup>. Kemik ve kemik dışı dokularda yapılan pek çok araştırmada, kalsiyum fosfat materyallerin ve doğal mercanın, inert, iltihaba neden olmayan, immün cevab oluşturmeyen doku uyumlu maddeler olup, kemik oluşumunu sağlamadığı, sadece kemik oluşumuna yol gösterici özelliği

olduğu bildirilmiştir <sup>42,54,55,87</sup>. Kalsiyum fosfat seramikler ve doğal mercan biyouyumlulukları yanında, kemik mineraline kimyasal ve fiziksel benzerlikleri nedeniyle de dikkati çekmektedir <sup>45,54,58,86,99</sup>. Bu çalışmada, tüm gruplarda yapılan histolojik incelemelerde, kemik greft materyallerine karşı birinci ayda gözlenen ılımlı enflamatuar cevabın üçüncü ayda tamamen kaybolduğu ve altı aylık dönemde kemik greft materyallerinin hiçbirine karşı alıcının ilgili dokularında herhangi bir nonspesifik iltihabi cevabın ve yabancı cisim reaksiyonunun oluşmadığı gözlenmiştir. Ayrıca, defekt bölgesini örten yumuşak dokuların diğer bölgelerden farklı görünümde olmaması, defekt bölgesine komşu kemikte rezorbsiyonun oluşmaması ve yeniden şekillenen kemiğin normal morfolojik görüntüde olması, dens ve prz HA ile doğal mercanın dokularla uyumlu olduğunu göstermektedir. Her üç kemik greft materyaline de doku cevabının iyi olması ve iltihabi cevabın oluşmaması bazı literatür bilgileriyle uyumlu <sup>48,49,75,112</sup> iken bazıları ile de <sup>19,92,115</sup> uyumsuzdur.

Tavşan kafatasında oluşturulan ve boş bırakılan defektlerde oldukça sınırlı bir kemik iyileşmesi olması, bu bölgenin sınırlı osteojenik potansiyelinin olduğunu gösterir. Bu çalışmada, frontal ve parietal kemiklerde az miktarda kemik iliği olduğundan, erişkin tavşan kafatası kullanılmıştır. Tavşan kafatası, biyomateryal çalışmaları için uygun bir bölgedir <sup>67,120</sup>.

Biyorezorbsiyon oranında, kalsiyum fosfat seramiklerin ve doğal mercanın yüzey yapıları önemli rol oynamaktadır <sup>54,77</sup>. HA prz formlarının, yeni oluşacak damar yapısına ve kemik büyümesine yardımcı olan porlara sahip olması rezorbsiyon hızlarını arttırmakta, bunun yanında rezorbe olan bölgelerde kemik depolanmasına yol açmaktadır <sup>28,42,44,48,74,90,103</sup>. Bu çalışmada da prz HA uygulanan defekt bölgelerindeki biyomateryalin birinci aydan itibaren düzenli olarak rezorbe olduğu ve partikül boşluklarına kemik depolandığı gözlenmiştir.



Kemik greft materyallerinde partikül büyüklüğü de kemikleşme oranında önemli rol oynamaktadır. Literatürde, bildirilen uygun por çapları 100-500 mikro m. arasında değişmektedir<sup>54,67</sup>. Bu çalışmada, 150-450 mikro m. por çapında ve kemik iyileşmesinin gözlenebilmesi amacıyla, partikül formunda, kemik greft materyali kullanılmıştır. Blok olarak kullanılan kemik greft materyallarının ise rejenere kemikle yer değiştirmedeği bilinmektedir<sup>43,46,101</sup>.

Birinci ayda, kontrol grubunda defekt bölgesindeki periostta belirgin bir çukurlaşma olduğu, bölgenin ipliksel ve hücreli elemanlardan zengin, iyi vaskülarize olmuş bağ dokusu ile dolduğu gözlenmektedir. Bu dönemde, osteoblastik aktiviteye sadece defekt sınırlarının belli bölgelerinde rastlanmış ve ossifikasyonun oldukça zayıf olduğu saptanmıştır. Defekt sınırlarında gözlenen bu bulgular, normal kemik iyileşmesinde tespit edilen bulgularla benzerdir<sup>57</sup>.

Osteo-N uygulanan grupta, 1. ayda, yeni oluşan kemik dokusunun yer yer lamelli tipte olduğu ve içinde Havers sistemlerinin gelişmeye başladığı, kemikleşmenin defekt sınırlarıyla birlikte partiküller arası bölgede de olduğu görülmektedir. Çoğu Osteo-N partikülü çevresinde yer yer osteoklastların gözlenmesi, kemikte yeniden şekillenme işleminin fizyolojik olarak devam ettiğini göstermektedir<sup>67</sup>. Finn ve ark.<sup>31</sup> Butts ve ark.<sup>15</sup> değişik dönemlerde, köpeklerde kret yükseltmesinde kullandıkları pöröz HA de 2. ve 3. haftada partiküller etrafında kemik yapımı olduğunu gözlemişlerdir. Benzer şekilde Najjar ve ark.<sup>81</sup>, tavşan mandibulası ve tibiasında pöröz HA kullanmışlar ve 3. haftada partiküller etrafında kemik oluşumunu saptamışlardır.

Çalışmada, Biocoral uygulanan defekt bölgelerinde, 1. ayda , yeni şekillenen kemik dokusuna, defekt yüzeyinde ve bazı partiküllerin iç yüzeyinde oldukça dar alanlarda primer kemik doku tipine rastlanmış ve bu dönemde en fazla Biocoral de rezorbsiyon gözlenmiştir. Guillemine ve ark.<sup>39</sup>, köpeklerde

oluşturdukları süngerimsi kemik defektlerine Biocoral yerleştirmiş ve 4. haftada partiküllerin iç yüzeylerinde primer kemikleşme alanları ile beraber partiküllerde rezorbsiyonun başladığını gözlemişlerdir. Bu çalışmadan elde edilen bulgular, Guillemine'in bulgularıyla benzerlik göstermektedir. Ancak, rezorbe olan Biocoral boşluklarının yeteri kadar kemikle dolmaması rezorbsiyon hızının oldukça fazla olmasıyla ilgili olabilir. Osteo-P uygulanan defekt bölgelerinde ise, 1. ayda ossifikasyonun sadece defekt sınırlarında oluşması ve partiküllerde rezorbsiyonun gözlenmemesi, Chang ve ark.'nın<sup>17</sup> dens HA partikülleri ile yaptıkları çalışmadan elde ettikleri bulguları desteklemektedir.

Üçüncü ayda, kontrol grubunda defekt bölgesinin yağ hücresi toplulukları ile yer yer geniş kan damarlarından zengin ipliksel bağ dokusu ile dolu olduğu gözlenmektedir. Defekt sınırındaki kemikleşmenin, bir aylık döneme göre biraz daha genişlemiş ve yine de primer kemik tipinde olduğu saptanmıştır.

Greft uygulanan defekt bölgelerinde ise greft sınırı boyunca gözlenen kemikleşmeye ek olarak, partiküller arası bölgede de greft materyaline bağlı olarak değişen derecelerde kemikleşme bölgelerine rastlanılmaktadır. Bu dönemde Osteo-N partikülleri arası bölgedeki kemik trabeküllerinin, lamelli kemik doku yapısına sahip olduğu izlenmiştir. Benzer şekilde, Flatley ve ark.'nın<sup>32</sup> pöröz HA kullanarak tavşanlarda yaptıkları araştırmanın 12 haftalık gözlemi sonucunda, implant partikülleri arasında yetişkin lameller tipte kemik formasyonuna ve yoğun osteoblastik aktiviteye rastlamaları bulgularımızı doğrular niteliktedir.

Çalışmada Osteo-P uygulanan defekt bölgelerinde, 3. ayda kemikleşmenin yeni başlamış ve primer kemik dokusu tipinde olduğu görülmektedir. Chang ve ark.<sup>17</sup> deney hayvanlarında kret yükseltmesinde kullandıkları dens HA partikülleri arasında 3. ayda yeni kemik alanları izlemeleri; Block ve ark. da<sup>11</sup> dens HA ile köpekler üzerinde yaptıkları çalışmada, partiküller arasında minimal kemik gelişimi gözlemlemeleri bu bulgularla uyumludur.

Biocoral uygulanan defekt bölgelerinde ise bu dönemde, periostun hemen altındaki bölge ve buraya yakın konumdaki partiküller arası bölgelerde, sıkı bağ dokusunun görülmesi ile birlikte, defekt sınırına yakın bölgedeki partiküller arasında lamelli kemik doku yapısında kemikleşmenin gözlenmesi, Ouhayoun ve ark.'nın<sup>86</sup> bulgularına benzerlik göstermektedir.

Altıncı ayda ise, kontrol grubunda defekt bölgesini örten periostun belirgin bir şekilde çukurlaştığı, bölgeyi yağ hücrelerinden zengin, vaskülarize, fibröz bağ dokusunun doldurduğu dikkati çekmektedir. Bu grupta, kemikleşme sadece defekt yüzeyi ile sınırlı kalmakta ve burada oluşan doku hasarı tamir edilmektedir. Her ne kadar yeni şekillenen bu kemik dokusu, lamelli yapıda ve Havers sistemlerini içermekteseyse de defekt sahasının ancak çok küçük bir kısmını kaplamaktadır. Flatley ve ark.<sup>32</sup>, tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmanın 6 aylık gözlemi sonucunda, kontrol grubunda defekt bölgesinde sadece fibröz dokunun oluştuğunu bulmaları, bu çalışmadan elde edilen bulguları doğrular niteliktedir.

Greft uygulanan defekt bölgelerinde ise, 6. ayda periostta çukurlaşma gözlenmemekte ve defekt bölgesi, greft partikülleri ve yeniden şekillenmiş olan sekonder kemik dokusu ile materyal tipine bağlı olarak değişen derecelerde doldurulmaktadır. Osteo-N ve Biocoral uygulanan defektlerde Biocoral grubunda daha ileri seviyede olmak üzere greft partiküllerinde rezorbsiyonun gerçekleşmesi Osteo-P'de ise bu dönemde rezorbsiyonun gerçekleşmemesi birçok literatür bulguları ile uygunluk göstermektedir<sup>17,39,49,61,64,87</sup>. Biocoral uygulanan defektlerde, yeniden şekillenen sekonder kemik dokusunun, periosta ulaşmadığı ve periostla bu bölge arasında yağ dokusu adacıklarından zengin geniş bir bağ dokusunun yer aldığı gözlenmektedir. Bu bulgular, Ouhayoun ve ark.'nın<sup>85,86,87</sup> sonuçlarına benzerlik göstermesine rağmen, yeni oluşan kemiğin defekt bölgesini doldurduğu sonucu ile çelişmektedir .

Histopatolojik bulguları destekleyebileceği ve değerlendirmelere yardımcı olabileceği düşüncesiyle, defekt bölgelerinin radyografileri de çalışma kapsamına alınmıştır.

Çalışmada 1, 3, 6 aylık dönemlerde alınan radyografilerde, Biocoral partiküllerinin yerleştirildiği defekt bölgesinin kademeli olarak radyolusensitesinin artması ve kontrol örnekleriyle benzer radyoopasite de olması, Guillemin ve ark.'nın<sup>39</sup> köpekler üzerinde yaptıkları çalışmadan elde ettikleri radyografik sonuçlara uygunluk göstermektedir. Bu da, Biocoral partiküllerinin erken rezorbe olmasına rağmen, kontrol örneklerinde olduğu gibi homojen kemik dokusu ile kaplanmadığını göstermektedir. Osteo-P ve Osteo-N partikülleri yerleştirilen defekt bölgelerinin ise kontrol örneklerine göre daha radyopak ve 3 aylık döneme kadar hemen hemen benzer radyopasitede olmaları, Klinge ve ark.'nın<sup>67</sup>, dens HA ve pöröz HA ile tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmadan elde ettikleri radyografik sonuçlara benzerdir. Altı aylık dönem sonunda alınan radyografide, Osteo-P partiküllerinin yerleştirildiği defekt bölgelerinin Osteo-N partiküllerinin yerleştirildiği defekt bölgelerine göre daha radyopak gözlenmesi, Osteo-P partiküllerinin hemen hemen hiç rezorbe olmadığını ortaya koymaktadır. Yine bu dönemdeki radyografilerde, Osteo-N partiküllerinin yerleştirildiği defekt bölgesinde daha belirgin olmak üzere, Osteo-P ve Osteo-N partikülleri yerleştirilen defekt bölgelerinin sınırlarındaki düzenliliğin kaybolup, bu sınırlar ile partiküller arasındaki radyolusent görüntünün azalması, bölgeye kemik infiltrasyonunun oluştuğunu göstermektedir. Bu gözlemler, pek çok araştırma sonuçları ile uygunluk göstermekte<sup>4,40,67,84,88,97,102</sup> ve histolojik olarak elde edilen bulguları destekler niteliktedir.

Bu sonuçlar gözönüne alındığında, üç biyomateryalde de kontrol örneklerine göre belirgin bir kemikleşme saptanmıştır. Ancak rezorbe olabilen HA, kemik iyileşmesinin erken başlaması, rezorbe olan partikül alanlarının ve rezorbsiyonları tamamlanmamış partiküller arası bölgelerin önemli ölçüde kemikle dolması sebebiyle, en uygun kemik dolgu materyali olarak belirlenmiştir.

## SONUÇLAR

Tavşan kafatasları üzerinde oluşturulan kemik defektlerinde, sentetik dens HA (Osteo-P), doğal olarak elde edilen pöröz sığır kaynaklı rezorbe olabilen HA (Osteo-N) ve doğal mercanın (Biocoral) yeni kemik yapımına etkileri, birbirleriyle ve kontrol örnekleriyle radyolojik ve histopatolojik yöntemlerle karşılaştırılmış; sonuçta:

Osteo-P, Osteo-N ve Biocoral'in çevre dokular ile uyumlu olduğu, herhangi bir enflamasyona ve yabancı cisim reaksiyonuna sebep olmadığı;

Bu materyallerin yerleştirildiği tavşan kafatası defektlerinin altı aylık gözlemi sonunda, kontrol örneklerine göre belirgin bir kemikleşme olduğu,

Biocoral partiküllerinin erken ve hızlı rezorbe olması nedeniyle, defekt bölgesinin yeteri kadar kemikle dolmadığı;

Osteo-P partikülleri yerleştirilen defekt bölgelerinin sınırlarında, erken dönemde başlayan kemikleşmeye rağmen, partiküller arasındaki kemikleşmenin geç başladığı ve ancak altı ay sonunda olgun lamelli kemik dokusu halini aldığı;

Osteo-N partikülleri yerleştirilen defekt bölgelerinin, Biocoral'den yavaş rezorbe olduğu, rezorbsiyon hızının kemikleşme hızıyla uyumlu olduğu, defekt sınırlarında ve partiküller arası bölgelerde kemikleşmenin başladığı, altı aylık dönem sonunda rezorbe olan partikül boşluklarının önemli ölçüde homojen kemik dokusuyla kaplandığı izlenmiştir.



## ÖZET

Bu çalışmada, kalsiyum fosfat seramiklerden dens HA (Osteograf-P) ve doğal olarak elde edilen poröz sığır kaynaklı rezorbe olabilen HA (Osteograf-N) ile doğal mercanın (Biocoral) kemik oluşumuna etkinliği histopatolojik ve radyolojik olarak birbirleriyle ve kontrol defektleriyle karşılaştırılarak incelenmiştir.

Bu amaçla, 12 adet Yeni Zelanda tavşanın, kafatasında frontal ve paryetal kemiklere 4'er adet standart kemik defektleri oluşturuldu. Bu defektlerden üçü, dens HA, poröz HA ve doğal mercan ile dolduruldu, kalan defekt kontrol grubu olarak bırakıldı. Birinci, 3. ve 6. aylarda 4'er tavşan histopatolojik ve radyolojik değerlendirilmeye alındı.

Her üç materyal etrafında da altı aylık dönem sonunda belli oranlarda kemikleşme saptandı. Ancak, en az kemikleşme Biocoral partikülleri etrafında oluşurken, en iyi kemikleşme Osteograf-N partikülleri etrafında gözlemlendi. Sonuçta Biocoral, Osteograf-N, Osteograf-P materyallerinin doku ile uyumlu oldukları ve kontrol örnekleriyle kıyaslandıklarında kemik iyileşmesini olumlu etkiledikleri gözlemlendi. Bu üç materyalden, özellikle rezorbe olan HA partiküllerinin, membranöz kemik defektlerinde iyileşmeyi arttırdığı ve hızlandırdığı gözlemlendi.

## SUMMARY

### **HISTOPATHOLOGIC AND RADIOLOGIC COMPARATIVE STUDY ON THE EFFICACY OF NATURAL CORAL DENS AND POROUS HYDROXYLAPATITE USED IN EXPERIMENTAL BONE DEFECTS.**

In this study, efficacy of the bone graft materials known as calcium phosphate ceramic, dense HA (Osteograf-P), bovine derived protein-free natural porous HA (Osteograf-N) and natural coral (Biocoral) were histopathologically and radiologically investigated and the comparisons between all test groups and the chosen control group were carried out.

Twelve New Zealand rabbits were used in this investigation and 4 standard skull defects were made in the frontal and parietal bones. Three of these defects were filled with dense HA, porous HA, natural coral and fourth one was left as the control group. In the sequence of 1., 3. and 6. month periods, 4 rabbits in each period were evaluated histopathologically and radiologically. At the end of 6 month period, all these three materials were surrounded by certain amounts of bone. However, the best osseofication were seen around Osteograf-N particules while the least were around Biocoral particules. As a consequence, compared with that control groups, it was found that Biocoral, Osteograf-N and Osteograf-P had a positive influence on bone healing and exhibited in good biocompatibility. It was determined in conclusion resorbable HA particules considerably increased the healing ratio in membranous bone defects.

## LİTERATÜR

- 1- Akbay, C., Yavuzylmaz, H., Suca, S., Nalbant, D., Nalbant, L. (1990): Hidroksilapatit İmplantlarda Kemik Dokusundaki Değişikliklerin Histolojik Araştırılması. G.Ü Dişhek. Fak. Derg. 7 (1): 47-61.
- 2- Alderman, N.E. (1969) : Sterile Plaster of Paris as an Implant in the Infrabony Environment : A Preliminary Study. J. Periodontol. 33 (10): 11-13.
- 3- Baker, R.D., Terry, B.C., Davis, H., Connole, P.W. (1979). Long-term Results of Alveoler Ridge Augmentation. J. Oral Surg. 37 : 486-489.
- 4- Bal, E., Şengün, O., Günhan, Ö. (1991) : Hidroksilopatitin Çene Kemigi Defekt İyileşmesindeki Etkinliğinin Araştırılması. G.Ü Dişhek. Fak. Derg. 8 (2) : 51-70.
- 5- Beirne, O.R. (1986) : Comparison of Complications After Bone Removal from Lateral and Medial Plates of the Anterior Ileum for Mandibular Augmentation. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 15: 269-272.
- 6- Beirne, O.R., Greenspan, J.S. (1985) : Histologic Evaluation of Tissue Response to Hydroxylapatite Implanted on Human Mandibles. J. Dent. Res. 64 (9) : 1152-1154.
- 7- Bell, R., Beirne, O.R. (1988) : Effect of Hydroxylapatite, Tricalcium Phosphate and Collagen on the Healing of Defects in the Rat Mandible. J. Oral Maxillofac. Surg. 46 : 589-594.
- 8- Bezins, T., Philippe, B. (1988) : Dysharmonies Volumiques Cranio-Faciales. Etude Clinique et Nouvelle Approche Therapeutique: Les "Onlays" Suous-Periostes Mal-Leables. Ann. Chir. Plast. Esthet. 33 (3): 47-54.

- 9- Bird, J.S., Kullbom, T.L., Quast, G.L. (1974) : Alveolar Ridge Augmentation With on Autogenous Cancellous Bone and Marrow Graft. *J. Oral Surg.* 32 : 773-776.
- 10- Block, M.S., Kent, J.H. (1984) : Long-term Radiographic Evaluation of Hydroxylapatite Augmented Mandibular Alveolar Ridges. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 42 : 793-796.
- 11- Block, M.S., Kent, J.N. (1985) : Healing of Mandibular Ridge Augmentations Using Hydroxylapatite with and without Autogenous Bone in Dogs. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 43 : 3-7.
- 12- Brasnu, D. Roux, F., Loty, B. Laccoureyre, H. (1988) : Le Corail : Un Nouveau Procédé de Reconstruction Craniofaciale. *Ann. Oto-Laryngol., Masson. Paris.* 105 : 431-433.
- 13- Brook, I.M., Lamb, D.J. (1991) : Management of the Atrophic Anterior Maxilla by Combined Hydroxylapatite Augmentation and Vestibuloplasty: A Pilot Study. *Br. J. Oral and Maxillofac. Surg.* 29 : 5-8.
- 14- Burchardt, H. (1983) : The Biology of Bone Graft Repair. *Clin. Orthop.* 174: 28-42.
- 15- Butts, T.E., Peterson, L.J., Allen, C.M. (1989) : Early Soft Tissue Ingrowth Into Porous Block Hydroxylapatite. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 47 : 475-479.
- 16- Byrd, H.S., Hobar, P.C., Shewmake, K. (1993) : Augmentation of the Craniofacial Skeleton with Porous Hydroxylapatite Granulas. *Plast. Reconst. Surg.* 91(1) : 15-22.
- 17- Chang, C.S., Matukas, V.J., Lemons, J.E. (1983) : Histologic Study of Hydroxylapatite as an Implant Material for Mandibular Augmentation. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 41 : 729-737.

- 18- Chow, L.C. (1988) : Calcium Phosphate Materials: Reactor Response. *Adv. Dent. Dent. Res.* 2(1) : 181-184.
- 19- Cobb, C.M., Eick, J.D., Barker, B.F., Mosby, E.L., Hiatt, W.R. (1990) : Restoration of Mandibular Continuity Defect Using Combinations of Hydroxylapatite and Autogenous Bone. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 48 : 268-275.
- 20- Corsair, A. (1990) : A Clinical Evaluation of Resorbable Hydroxylapatite for the Repair of Human Intra-Osseous Defect. *J. Oral Implantol.* 16(2) : 125-128.
- 21- Cranin, A.N., Satler, N., Ettinger, M. (1986) : Hydroxyapatite for Alveolar Ridge Augmentation: A Clinical Study. *J. Prosthet. Dent.* 56(5): 592-599.
- 22- Culling, C.F.A., Allison, R.T., Barr, W.T. (1985) : Cellular Pathology Technique 4th Ed., Butter Warth and Co Ltd., London.
- 23- Curtis, T.A., Ware, W.H. (1977) : Autogenous Bone Graft Procedures for Atrophic Edentulous Mandibles. *J. Prosthet. Dent.* 38(4) : 366-379.
- 24- Davis, W.H., Delo, I.R., Weiner, J.R., Terry, B. (1970) : Transoral Bone Graft for Atrophy of the Mandible. *J. Oral Surg.* 28: 760-765.
- 25- Donath, K., Rohrer, M.D., Mannagetta, J.B. (1987) : A Histologic Evaluation of a Mandibular Cross Section One Year After Augmentation with Hydroxylapatite Particles. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 63 : 651-655.
- 26- Drobeck, H.P., Rothstein, S.S. Gumaer, K.I., Sherer, A.D., Slighter, R.G. (1984): Histologic Observation of Soft Tissue Responses to Implanted, Multifaceted Particles and Discs of Hydroxylapatite. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 42 : 143-149.



- 27- Eick, J.D., Bear, L., Cobb, C.M., Mosby, E.L., Hiatt, W.R. (1990) : Mechanical Behavior of Mandibular Continuity Defects Reconstructed Using Combinations of Hydroxylapatite and Autogenous Bone. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 48 : 823-830.
- 28- El Deeb, M., Holmes, R.E. (1989) : Zygomatic and Mandibular Augmentation With Propolast and Porous Hydroxylapatite in Rhesus Monkeys. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 47 : 480-488.
- 29- Engelke, W.G.H., Engelke, H.D., Koeber, H.J. (1991) : Implant Position Following HA- Augmentation of the Mandible. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 20 : 277-279.
- 30- Ferraro, J.W. (1979) : Experimental Evaluation of Ceramic Calcium Phosphate as a Substitute for Bone Grafts. *Plast. Reconstr. Surg.* 63(5) : 634-640.
- 31- Finn, R.A., Bell, W.H., Brammer, J.A. (1980) : Interpositional "Grafting" with Autogenous Bone and Coralline Hydroxyapatite. *J. Maxillofac. Surg.* 8 : 217-227.
- 32- Flatley, T.J., Lynch, K.L., Benson, M. (1983) : Tissue Response to Implants of Calcium Phosphate Ceramic in the Rabbit Spine. *Clin. Orthop.* 179 : 246-252.
- 33- Fonseca, R.J., Clark, P.J., Burkes, J., Baker, R.D. (1980) : Revascularization and Healing of Onlay Particulate Autologous Bone Grafts in Primates. *J. Oral Surg.* 38 : 572-577.
- 34- Froum, S.J., Kushner, L., Scopp, I.W., Stahl, S.S. (1982) : Human Clinical and Histologic Responses to Durapatite Implants in Intraosseous Lesions. *J. Periodontol.* 53(12) : 719-725.
- 35- Froum, S., Stahl, S.S. (1987) : Human Intraosseous Healing Responses to the Placement of Tricalcium Phosphate Ceramic Implants. *J. Periodontol.* 58(2) : 103-109.

- 36- Geogiade, N.G., Hanker, J., Ruff, G., Levin, S. (1993) : The Use of Particulate Hydroxylapatite and Plaster of Paris in Aesthetic and Reconstructive Surgery. *Aesthetic Plast. Surg.* 17 : 85-92.
- 37- Glowacki, J., Mulliken, J.B. (1985) : Demineralized Bone Implants. *Clin. Plast. Surg.* 12(2) : 233-241.
- 38- Grenga, T.E., Zins, J.E., Bouer, T.W. (1989): The Rate of Vascularization of Corraline Hydroxylapatite. *Plast. Reconstr. Surg.* 84(2): 245-249.
- 39- Guillemin, G., Patat, J.L. (1987) : The Use of Coral as a Bone Graft Substitute. *J. Biomed. Mat.* 21: 557-567.
- 40- Gumaer, K.I., Salsbury, R.L., Sauerschell, R.J., Slighter, R.G., Drobeck, H.P. (1985) : Evaluation of Hydroxylapatite Root Implants in Baboons. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 43 : 73-79.
- 41- Harvey, W.K., Pincock, J.L., Matukas, V.J., Lemons, J.E. (1985) : Evaluation of a Subcutaneously Implanted Hydroxylapatite-Avitene Mixture in Rabbits. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 43 : 277-280.
- 42- Holmes, R.E. (1979) : Bone Regeneration Within a Coralline Hydroxylapatite Implant. *Plast. Reconstr. Surg.* 63(5) : 626-633.
- 43- Holmes, R.E., Hagler, H.K. (1987) : Porous Hydroxylapatite as a Bone Graft Substitute in Mandibuler Contour Augmentation. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 45 : 421-429.
- 44- Holmes, R.E., Hagler, H.K. (1988) : Porous Hydroxylapatite as a Bone Graft Substitute in Cranial Reconstruction: A Histometric Study. *Plast. Reconstr. Surg.* 81(5) : 662-671.
- 45- Holmes, R.E., Mooney, V., Bucholz, R., Tencer, A. (1984) : A Coralline Hydroxylapatite Bone Graft Substitute. *Clin. Orthop.* 188 : 252-262.

- 46- Holmes, R.E., Wardrop, R.W., Wolford, L.M. (1988) : Hydroxylapatite as a Bone Graft Substitute in Orthognathic Surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 46 : 661-671.
- 47- Honig, J.F., Merten, H.A. (1993) : Subperiosteal Versus Epiperiosteal Forehead Augmentation with Hydroxylapatite for Aesthetic Facial Contouring: Experimental Animal Investigation and Clinical Application. *Aesthetic. Plast. Surg.* 17 : 93-98.
- 48- Hoogendoorn, H.A., Renooij, W., Akkermans, L.M.A., Visser, W., Wittebol, P. (1984) : Long Term Study of Large Ceramic Implants (Porous Hydroxylapatite) in Dog Femora. *Clin. Orthop.* 187 : 281-288.
- 49- Horswell, B.B., El Deeb, M. (1989) : Nonporous Hydroxylapatite in the Repair of Alveolar Clefts in a Primate Model. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 47: 946-952.
- 50- Isaksson, S., Alberius, P. (1992) : Comparison of Regenerative Capacity Elicited by Demineralized Bone Matrix of Different Embryonic Origins. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 20 : 73-80.
- 51- Issahakian, S., Ouhayoun, J.P. (1988) : Evaluation Clinique et Histologique d'un Nouveau Materiau de Comblement: Le Corail Naturel. *J. Paradontol.* 8(3) : 251-259
- 52- Issahakian, S., Ouhayoun, J.P., Guillemin, G., Patat, J.L. (1987) : Le Corail Madreporaire. *L'information Dentaire.* 24: 2123-2132.
- 53- Issahakian, S., Ouhayoun, J.P., Guillemin, G., Patat, J.L. (1987) : Utilisation du Corail en Chirurgie Paradontale. *Calcified Tissues and Biomaterials. Les Publications de Biomat, Ed M.F. Harmand,* 357-360.
- 54- Jarcho, M. (1981) : Calcium Phosphate Ceramics as Hard Tissue Prosthetics. *Clin. Orthop.* 157 : 259-278.

- 55- Jarcho, M., O'Connor, J.R., Paris, D.A. (1977) : Ceramic Hydroxylapatite as a Plaque Growth and Drug Screening Substrate. *J. Dent Res.* 56(2) : 151-156.
- 56- Jardins, R.P. (1985) : Hydroxylapatite for Alveolar Ridge Augmentation: Indications and Problems. *J. Prosthet. Dent.* 54(3): 374-383.
- 57- Jungueria, L.C., Corneira, J., Kelley, R.O. (1989) : *Basic Histology*, 6th Ed., ISSN 0891-2106, Prentice Hall. International Inc. New Jersey USA.
- 58- Kasperk, C., Ewers, R., Simons, B., Kasperk, R. (1988) : Algae-Derived (Phycogene) Hydroxylapatite. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 17: 319-324
- 59- Kawamura, M., Iwata, H., Stato, K., Miura, T. (1987) : Chondroosteogenetic Response to Crude Bone Matrix Proteins Bound to Hydroxylapatite. *Clin. Orthop.* 217 : 281-292.
- 60- Kenney, E.B., Lekovic, V., Han, T., Carranza, F.A., Dimitrijevic, B. (1985): The Use of a Porous HA Implant in Periodontal Defects. *J. Periodontol.* 56(2): 82-88.
- 61- Kent, J.N. (1986) : Reconstruction of the Alveolar Ridge with Hydroxyapatite. *Dent. Clin. North. Am.* 30(2) : 231-257.
- 62- Kent, J.N., Finger, I.M., Quinn, J.H., Guerra, L.R. (1986) : Hydroxylapatite Alveolar Ridge Reconstruction. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 44: 37-49.
- 63- Kent, J.N., Homsy, C.A., Gross, B.D., Hinds, E. C. (1972) : Pilot Studies of a Porous Implant in Dentistry and Oral Surgery. *J. Oral Surg.* 30 : 608-615.
- 64- Kent, J.N., Quinn, J.H., Zide, M.F., Guerra, L.R., Boyne, P.J. (1983): Alveolar Ridge Augmentation Using Nonresorbable Hydroxylapatite with or without Autogenous Cancellous Bone. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 41 : 629-642.

- 65- Kent, J.N., Zide, M.F., Jarcho, M., Quinn, J.H., Finger, I.M., Rothstein, S.S. (1982) : Correction of Alveolar Ridge deficiencies with Nonresorbable Hydroxylapatite. *JADA*. 105 : 993-1001.
- 66- Kent, J.N., Zide, M.F., Kay, J.F., Jarcho, M. (1986) : Hydroxylapatite Blocks and Particles as Bone Graft Substitutes in Orthognathic and Reconstructive Surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 44 : 597-605.
- 67- Klinge, B., Alberius, P., Isaksson, S., Jonsson, J. (1992) : Osseous Response to Implanted Natural Bone Mineral and Synthetic Hydroxylapatite Ceramic in the Repair of Experimental Skull Bone Defects. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 50 : 241-249.
- 68- Körlof, B., Nylen, B., Rietz, K.A. (1973) : Bone Grafting of Skull Defects. *Plast. Reconstr. Surg.* 52(4) : 378-383.
- 69- Krejci, C.B., Bissada, N.F., Farah, C., Greenwell, H. (1987) : Clinical Evaluation of Porous and Nonporous Hydroxyapatite in the Treatment of Human Periodontal Bony Defects. *J. Periodontol.* 58(8) : 521-528.
- 70- Levet, Y., Guero, S., Guillemin, G., Jost, G. (1988) : Utilisation du Corail en Remplacement de Greffes Osseuses en Chirurgie Faciale, Quatre ans de Recul. *Ann. Chir. Plast. Esthet.* 33(3): 279-282.
- 71- Levet, Y., Jost, G. (1983) : Utilisation de Squelettes de Coraux Madreporaires en Chirurgie Reparatrice. *Ann. Chir. Plast. Esthet.* 28(2): 180-181.
- 72- Loty, B., Roux, F.X., George, B. (1987) : Utilisation du Corail en Chirurgie Osseuse: Applications Preliminaires et Resultats Apres Deux ans D'utilasation. *Calcified Tissues and Biomaterials, Biomat.*, 373-376, Bordeaux.
- 73- Lukash, F.H., Stephen, A.S. (1989) : Functional Mandibular Reconstruction: Prevention of the Oral Invalid. *Plast. Reconstr. Surg.* 84(2): 234-244.



- 74- Martin, R.B., Chapman, M.W., Holmes, R.E., Sartoris, D.J., Shors, E.C., Gordon, J.E., Heitter, D.O., Sharke, N.A., Zissimos, A.G. (1989): Effects of Bone Ingrowth on the Strength and Non-Invasive Assessment of a Coraline Hydroxylapatite Material. *Biomat.* 10 : 481-488.
- 75- Meffert, R.M., Thomas, J.R., Hamilton, K.M., Brownstein, C.N. (1985): Hydroxyapatite as an Alloplastic Graft in the Treatment of Human Periodontal Osseous Defects. *J. Periodontol.* 56(2): 63-72.
- 76- Mercier, P. (1988) : Ridge Reconstruction with Hydroxylapatite. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 65 : 505-510.
- 77- Misch, C.E., Dietsch, F. (1993) : Bone-Grafting Materials in Implant Dentistry. *Implant Dentist.* 2(3) : 158-167.
- 78- Misiek, D.J., Kent, J.N., Carr, R.F. (1984) : Soft Tissue Responses to Hydroxylapatite Particles of Different Shapes. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 42 : 150-160.
- 79- Müftüoğlu, S. (1993) : Kemik Nasıl Oluşur. *Bilim ve Teknik Derg.* 26(313): 907.
- 80- Nade, S., Armstrong, L., McCartney, E., Baggaley, B. (1983) : Osteogenesis After Bone and Bone Marrow Transplantation. *Clin. Orthop.* 181: 255-263.
- 81- Najjar, T.A., Lerdrit, W., Parsons, J.R. (1991) : Enhanced Osseointegration of Hydroxylapatite Implant Material. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 71(1) : 9-15.
- 82- Nalbant, D., Suca, S. (1990) : Hidroksilapatit İmplantlarda Yumuşak Doku Cevabının Histolojik İncelenmesi. *G.Ü. Dişhek. Fak. Derg.* 7(1) : 63-74.
- 83- Nery, E.B., Lynch, K.L., Hirthe, W.M., Mueller, K.H. (1975) : Bioceramic Impalnts in Surgically Produced Infrabony Defects. *J. Periodontol.* 46(6) : 328-347.

- 84- Ohgushi, H., Goldberg, V.M., Caplan, A.I. (1989) : Repair of Bone Defects with Marrow Cells and Porous Ceramic. *Acta Orthop. Scand.* 60(3) : 334-339.
- 85- Ouhayoun, J.P., Etienne, D. (1989) : Comblement Immédiat des Sites D'extraction en Omniprotique. *L'information Dentaire*, Janvier. 71(4) : 225-238.
- 86- Ouhayoun, J.P., Issahakian, S., Patat, J.L., Guillemin, G. Shabana, A.H.M., Sawaf, H.M., Forest, N. (1989) : Etude de la Dynamique de Réparation Osseuse Favorisée Par Trois Biomateriaux: Phosphate Tricalcique, Hydroxyapatite Pore Use et Corail Naturel, Implantées Dans le Mandibule du Porc Nain. *Colloque Inserm, Biomat, Bordeaux.* 177 : 345-350.
- 87- Ouhayoun, J.P., Issahakian, S., Patat, J.L., Guillemin, G., Shabana, A.H.M., Sawaf, H.M., Forest, N. (1989) : Histological Evaluation of Alloplastic Grafting Materials in an Animal Closed Model. *J. Dent. Res.* 68(4): Abstract No: 275.
- 88- Page, D.G., Laskin, D.M. (1987) : Tissue Response at the Bone-Implant Interface in a Hydroxylapatite Augmented Mandibular Ridge. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 45 : 356-358.
- 89- Piecuch, J.F., Fedorka, N.J. (1983) : Results of Soft-Tissue Surgery Over Implanted Replamineform Hydroxylapatite. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 41 : 801- 806.
- 90- Piecuch, J.F., Topazian, R.G., Skoly, S., Wolfe, S. (1983) : Experimental Ridge Augmentation with Porous Hydroxylapatite Implants. *J. Dent. Res.* 62(2) : 148- 154.
- 91- Pinholt, E.M., Kwon, P.H.J. (1992) : The Effect of Therapeutic Radiation on Canine Alveolar Ridges Augmented with Hydroxylapatite. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 50 : 250-254.

- 92- Pinholt, E.M., Rujter, I.E., Hoanaes, H.R., Bang, G. (1992) : Chemical, Physical and Histological Studies on Four Commercial Apatites Used for Alveolar Ridge Augmentation. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 50 : 859-867.
- 93- Posner, A.S. (1985) : The Mineral of Bone. *Clin. Orthop.* 200 : 87-99.
- 94- Ragni, P., Lindholm, T.S. (1991) : Interaction of Allogeneic Demineralized Bone Matrix and Porous Hydroxylapatite Bioceramics in Lumbar Interbody Fusion in Rabbits. *Clin. Orthop.* 272 : 292-299.
- 95- Ray, R.D., Holloway, J.A. (1957) : Bone Implants. *J. Bone and Joint Surgery.* 39(5) : 1119- 1128.
- 96- Robier, A., Geoffroy, P.H, Pandraud, L., Goga, D., Beutter, R. (1987) : Utilisation des Implants Coralliens en Chirurgie Oto-Rhino-Laryngologiques et Maxillo-Faciale. *Ann. Oto-Laryngolog (Masson), Paris.* 104(4): 303-306.
- 97- Rosen, H.M. (1989) : Porous, Block Hydroxylapatite as an Interpositional Bone Graft Substitute in Orthognathic Surgery. *Plast. Reconstr. Surg.* 83(6) : 985-990.
- 98- Ross, M.H., Reith, E.J. (1985) : Histology A Text and Atlas. Harper and Row, ISBN 0-06-350617-3, 138-171, Lippincott Comp. Newyork.
- 99- Roux, F.X., Brasnu, D., Loty, B., Gerge, B., Guillemin, G. (1988) : Madreporic Coral: A New Bone Graft Substitute for Cranial Surgery. *J. Neurosurg.* 69(4) : 510- 513.
- 100- Roux, F.X., Loty, B., Brasnu, D., Guillemin, G. (1988) : Reconstruction de Letage Anterieur de la Base du Crane a L'aide de Greftons de Corail. *Neurochirurgie.* 34 : 110-112.
- 101- Salyer, K.E., Hall, C.D. (1989) : Porous Hydroxyapatite As an onlay Bone Graft Substitute for Maxillofacial Surgery. *Plast. Reconstr. Surg.* 84(2) : 236-244.

- 102- Schaffer, A.B. (1993) : The Combined Use of Hydroxylapatite Segments and Granules for Alveolar Ridge Reconstruction. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 51 : 26-32.
- 103- Seibert, J., Nyvan, S. (1990) : Localized Ridge Augmentation in Dogs: A Pilot Study Using Membranes and Hydroxylapatite. *J. Periodontol.* 61(3) : 157-165.
- 104- Shafer, S.C., Parnell, A.G. (1984) : Hydroxylapatite Augmentation of the Mandible with Simultaneous Mucosal Graft Vestibuloplasty. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 42 : 749-750.
- 105- Shaffer, C.D., App, G.R. (1971) : The Use of Plaster of Paris in Treating Infrabony Periodontal Defects in Humans. *J. Periodontol.* 42(11): 685-690.
- 106- Shima, T., Keller, J.T., Alvira, M.M., Mayfield, F.H., Dunsker, S.B. (1979): Anterior Cervical Discectomy and Interbody Fusion. *J. Neurosurg.* 51 : 533-538.
- 107- Shirota, T., Ohno, K., Michi, K.I., Tachikowo, T. (1991) : An Experimental Study of Healing Around Hydroxylapatite Implants Installed with Autogenous Iliac Bone Grafts for Jaw Reconstruction. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 49 : 1310-1315.
- 108- Smiler, D.G., Holmes, R.E. (1986) : Sinus Lift procedure Using Porous Hydroxylapatite: A Preliminary Clinical Report. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Scientific Poster in New Orleans, LA on September.
- 109- Stahl, S.S., Froum, S. (1986) : Histological Evaluation of Human Intraosseous Healing Responses to the Placement of Tricalcium Phosphate Ceramic Implants. *J. Periodontol.* 57(4): 211-217.
- 110- Stoeltinga, P.J.W., Bljrdorp, P.A., Ross, R.R., Koomen, H.A., Huybers, T.J.M. (1986) : Augmentation of the Atrophic Mandible with Interposed Bone Grafts and Particulate Hydroxylapatite. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 44 : 353-360.

- 111- Strub, J.R., Goberthciel, T.W., Firestone, A.R. (1979) : Comparison of Tricalcium Phosphate and Frozen Allogenic Bone Implants in Man. *J. Periodontol.* 50(12) : 624-629.
- 112- Tatsuo, S., Kohsuke, O., Kanako, S., Ken-Ichi, M. (1993) : The Effect of Aging on the Healing of Hydroxylapatite Implants. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 49 : 551-56.
- 113- Terry, B.C., Albright, J.E., Boker, R.D. (1974) : Alveolar Ridge Augmentation in the Edentulous Maxilla with Use of Autogenous Ribs. *J. Oral Surg.* 32 : 429-433.
- 114- Topazian, R.G., Hammer, W.B., Boucher, L.J., Hulbert, S.F. (1971) : Use of Alloplastics for Ridge Augmentation. *J. Oral Surg.* 29: 792-798.
- 115- Uchida, A., Nade, S.M.L., McCartney, E.R., Ching, W. (1984) : The Use of Ceramics for Bone Replacement. *J. Bone Joint Surg.* 66B(2): 269-275.
- 116- Urist, M.R., Nilsson, O., Rasmussen, J., Hirota, W., Lovell, T., Schmalzreid, T., Finerman, G.A.M. (1987) : Bone Regeneration Under the Influence of a Bone Morphogenetic Protein Beta Tricalcium Phosphate Composite in Skull Trephine Defects in Dogs. *Clin. Orthop.* 214 : 295-304.
- 117- Wang, J.H., Waite, D.E., Steinhauser, E. (1976) : Ridge Augmentation: An Evaluation and Follow-Up Report. *J. Oral Surg.* 34 : 600-602.
- 118- White, E., Shors, E.C. (1986) : Biomaterial Aspects of Interpore-200 Porous Hydroxylapatite. *Dent. Clin. North Am.* 30(1) : 49-67.
- 119- Williams, C.W., Meyers, J.F., Robinson, R.R. (1991) : Hydroxylapatite Augmentation of the Anterior portion of the Maxilla with a Modified Transpositional Flap Technique. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 72 : 395-399.



- 120- Wittbjer, J., Palmer, B., Rohlin, M., Thorngren, T.G. (1983) : Osteogenetic Activity in Composite Grafts of Demineralized Compact Bone and Marrow. *Clin. Orthop.* 173 : 229-238.
- 121- Wittkempf, A.R.M. (1989) : Fibrin Glue as Cement for HA- Granules. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 17 : 179-181.
- 122- Zide, M.F., Karas, N.D. (1992) : Hydroxylapatite Block Closure of Oroantral Fistulas. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 50 : 71-75.



## ÖZGEÇMİŞ

1967 yılında Ankara'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Ankara'da tamamladım. Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesinden, 1989 yılında mezun oldum. 1990 yılında Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalında doktora eğitimime başladım. Halen aynı Anabilim Dal'ında doktora öğrencisi ve araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evliyim.



## TEŞEKKÜR

Çalışma boyunca ilgi ve yardımlarımdan ötürü S.Ü. Veteriner Fakóltesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Doç.Dr.İlhami ÇELİK'e ve teknik imkanlarımı kullandıran Hayvancılık Merkez Araştırma Enstitüsü Müdürü Dr. Ramazan KADAK'a teşekkür ederim.



T.C. YÜKSEKÖĞRETİM ENLİM  
DOKÜMANASYON MERKEZİ