

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ-DİŞ-ÇENE HASTALIKLARI
VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**KALSİYUM SÜLFAT PARTİKÜLLERİ İLE
β-TRİKALSİYUM FOSFAT/ HİDROKSİAPATİT GRANÜLLERİNİN
KEMİK İÇİ KAVİTELERİNDE OSTEOGENEZİS ÜZERİNE OLAN
ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

(DOKTORA TEZİ)

HAZIRLAYAN: Dt. S. Serhat ATILGAN

**DOKTORA DANIŞMANI
Prof. Dr. Belgin GÖRGÜN**

**DİYARBAKIR
2006**

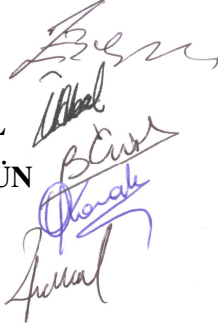
T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜ
DİYARBAKIR

“KALSİYUMSÜLFAT PARTİKÜLLERİ İLE β -TRİKALSİYUM FOSFAT/HİDROKSİAPATİT GRANÜLLERİNİN KEMİK İÇİ KAVİTELERİNDE OSTEOGENEZİS ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI” isimli bu tez 09.06.2006 tarihinde tarafımızdan değerlendirilerek başarılı bulunmuştur.

Hazırlayan: **Dt. Serahim Serhat ATILGAN**
Tez Danışmanı: **Prof. Dr. Belgin GÖRGÜN**

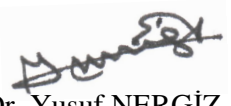
Jüri Üyeleri

Başkan : **Prof. Dr. Behçet EROL**
Üye : **Prof. Dr. K. Ümit AKAL**
Üye : **Prof. Dr. Belgin GÖRGÜN**
Üye : **Prof. Dr. Gülten ÜNLÜ**
Üye : **Prof. Dr. Remzi NİGİZ**



Yukarıdaki imzalar tasdik olunur.

13.../06/...2006


Prof. Dr. Yusuf NERGİZ

Dicle Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışması **Dicle Üniversitesi Araştırma Proje Koordinatörlüğü** tarafından desteklenmiştir (Proje no: DÜAPK-04-DH-67).

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimimde cerrahi branşımı tercih etmemde büyük katkıları olan ve bu uzmanlık eğitimim süresince derin bilgilerinden istifade ettiğim, alçak gönüllü, hiç bitmeyen çalışma azmi ve her türlü desteği ile sürekli yanımda olan değerli hocam Prof. Dr. Behçet EROL'a, eğitimimde yardımını esirgemeyen, tezimin yapılmasında çok emekler sarf eden değerli hocam Prof. Dr. Belgin GÖRGÜN'e, çalışmamın patoloji kısmında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Nihal KILINÇ'a, bölümümdeki diğer hocalarıma ve birçok paylaşımında bulunduğum tüm asistan arkadaşlarıma, desteğini her zaman arkamda hissettiğim ailem ve sevgili eşim Dr. Zuhal ATILGAN' a çok teşekkür ederim.

Serahim Serhat ATILGAN

Diyarbakır-2006

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	III
TABLO LİSTESİ	III
RESİMLER	IV
KISALTMALAR.....	V
ÖZET	1
SUMMARY	2
GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
GENEL BİLGİLER	4
GEREÇ VE YÖNTEM	19
BULGULAR.....	26
TARTIŞMA.....	33
SONUÇLAR	43
KAYNAKLAR	45
ÖZGEÇMİŞ.....	53

TABLO LİSTESİ

Tablo-1: İstatistiksel analiz için kullanılan histopatolojik puanlandırma tablosu

Tablo-2: Histopatolojik değerlendirmelerde kullanılan kriterlerin tablosu

Tablo-3: Medikal grade kalsiyum sülfat hemihidrat partikülleri uygulanan grubun kemik iyileşme skorları

Tablo-4: β -trikalsiyum fosfat/hidroksiapatit granülleri uygulanan grubun kemik iyileşme skorları

Tablo-5: Mann-Whitney-U testi sonuçları

RESİMLER

- Resim-1:** β -trikalsiyum fosfat/ Hidroksiapatit granülleri içeren greft materyali.
- Resim-2:** Medikal grade kalsiyum sülfat hemihidrat partikülleri içeren greft materyali.
- Resim-3:** Deney hayvanlarının anestezisinde kullanılan anesteziik maddeler.
- Resim-4:** Cerrahi prensiplere uygun olarak hazırlanmış operasyon bölgesi.
- Resim-5:** Künt diseksiyon ile femurun operasyon için hazır hale getirilmesi.
- Resim-6:** Rond frez ile prepare edilen, kemik greftinin yerleşeceği kemik defekti
- Resim-7:** Kalsiyum sülfat içerikli greft materyalinin kaviteye yerleştirilmesi.
- Resim-8:** β -trikalsiyum fosfat/Hidroksiapatit granülleri içeren greft materyalinin kaviteye yerleştirilmesi.
- Resim-9:** Bölgenin suture edilmiş postoperatif görüntüsü.
- Resim-10:** Sakrifiye edilen ratların çıkartılan femuru.
- Resim-11:** Grup I'in 10. gündeki histopatolojik görünümü.
- Resim-12:** Grup I'in 21. gündeki histopatolojik görünümü.
- Resim-13:** Grup I'in 30. gündeki histopatolojik görünümü.
- Resim-14:** Grup I'in 60. gündeki histopatolojik görünümü.
- Resim-15:** Grup II'nin 10. gündeki histopatolojik görünümü.
- Resim-16:** Grup II'nin 21. gündeki histopatolojik görünümü.
- Resim-17:** Grup II'nin 30. gündeki histopatolojik görünümü.
- Resim-18:** Grup II'nin 60. gündeki histopatolojik görünümü.

KISALTMALAR

MGKS = Medikal grade kalsiyum sülfat

HA = Hidroksiapatit

β - TCP = Beta-trikalsiyum fosfat

β - TCP/HA = Beta-trikalsiyum fosfat ve Hidroksiapatit karışımı

ÖZET

**KALSİYUM SÜLFAT PARTİKÜLLERİ İLE
β-TRİKALSİYUM FOSFAT/ HİDROKSİAPATİT GRANÜLLERİNİN
KEMİK İÇİ KAVİTELERİNDE OSTEOGENEZİS ÜZERİNE OLAN
ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

Dt. S. Serhat ATILGAN

Bu tez çalışmasındaki amacımız, son yıllarda kullanıma giren alloplastlardan kemik içi kavitelerde uygulanan medikal grade kalsiyum sülfat partikülleri ile β-trikalsiyum fosfat/ hidroksiapatit granüllerinin osteogenezis üzerine olan etkileriyle beraber, yabancı doku reaksiyonu, enfeksiyon, fibröz enkapsülasyon, fiziksel ataçman, greftte rezorbsiyon ve biokompatibilite yönleriyle karşılaştırılmasıdır.

Araştırmamız 5 aylık 40 adet dişi Wistar Albino cinsi rat üzerinde yapılmıştır. Deney hayvanlarının anestezisi, 0.1 ml Xylozin Hydrochlorid (Rompun^R, Bayer, Türkiye) ve 0.2 ml Ketamin' in (Ketalar^R, Eczacıbaşı, Türkiye) intramusküler enjeksiyonu ile sağlandı. Ratların sağ arka bacağına iç yüzü traşlandıktan sonra antiseptik solüsyon ile silindi. Femurları insizyon yapılarak açığa çıkartıldı ve kemikte 10 mm uzunluğunda defekt oluşturuldu. Çalışmaya dâhil edilen 40 rat iki gruba ayrıldı. İlk gruptaki deney hayvanlarına medikal grade kalsiyum sülfat partikülleri (SurgiPlaster^R, Bio-Lok International Company), 2. gruptaki deney hayvanlarına ise β-trikalsiyum fosfat/ hidroksiapatit granülleri (Camceram^R, Cam Implants by an osteotech, Inc. Company) implante edildi. Postoperatif 10., 21., 30. ve 60. günlerde ratların femurları sakrifiye edilerek, histopatolojik incelemeye alındı. Histopatolojik kesitler incelenerek elde edilen osteogenezis değerleri, Mann-Whitney-U testi ile istatistiksel olarak analiz edildi.

Sonuçta; her iki materyalin birbirine benzer düzeyde enflamasyona ve fibrotik yanıtı neden olduğu, dokuyla uyumlarının (biyouyumluluk) mükemmel olduğu ve yabancı cisim reaksiyonuna neden olmadıkları saptandı. Kemik üzerine olan etkileri incelendiğinde ise; her iki grupta da 21. günden sonra osteogenezis görülürken, kalsiyum sülfatın daha hızlı bir şekilde osteogenezisi gerçekleştirdiği, ancak oluşan yeni kemik hacminin ise β-trikalsiyum fosfat/ hidroksiapatit kadar ideal olmadığı belirlendi. İstatistiksel anlamda ise gruplar arasında önemli bir farkın olmadığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: Medikal grade kalsiyum sülfat granülleri, β-trikalsiyum fosfat, hidroksiapatit granülleri, osteogenezis, kemik defektleri, deneysel.

SUMMARY

THE EXPERIMENTAL COMPARISON OF EFFECTS ON THE OSTEOGENESIS OF CALCIUM SULFATE'S PARTICULES AND β -TRICALCIUM PHOSPHATE/HYDROXYAPATITE'S GRANULAR IN BONE CAVITIES

Dt. S. Serhat ATILGAN

This thesis study was carried out to investigate the effect of medical grade calcium sulfate and β -tricalcium phosphate/hydroxyapatite on new bone formation. Additionally, this study compared these materials for infection, resorption, biocompatibility, immune reaction, fibrotic encapsulation, foreign body reaction, physical attachment.

Forty female Wistar Albino rats of 5 months were used for this study. Anesthesia of the rats provided with intramuscular Xylozin Hydrochlorid (Rompun^R, Bayer, Türkiye) and Ketamin (Ketalar^R, Eczacıbaşı, Türkiye). The right legs of the rats were shaved and cleaned with antiseptic solution. The right femurs of the rats surgically exposed and defects were prepared about 10 mm in bone. Forty rats included into study were divided into 2 groups. Medical grade calcium sulfate particles (SurgiPlaster^R, Bio-Lok International Company) was applied to the rats in group I and β -tricalcium phosphate/hydroxyapatite granular (Camceram^R, Cam Implants by an osteotech, Inc. Company) to those rats in group II. At the postoperative periods of 10., 21., 30., 60. days, femurs were sacrificed and investigated histopathologically. Mann-Whitney-U statistic test applied to the data obtained in the result of histopathologic survey of specimens.

In conclusion, it was determined that both materials resulted in fibrous tissue and inflammation to similar response that their biocompatibilities were so good and they did not cause foreign body reaction. Osteogenesis also was observed in two groups after 21st day. The effects of calcium sulfate on bone formation were faster than β -tricalcium phosphate/hydroxyapatite. In calcium sulfate's group, osteogenesis was not completed as much as β -tricalcium phosphate/hydroxyapatite's group. No significant differences were statistically observed between two groups.

Key Words: Medical grade calcium sulfate particles, β -tricalcium phosphate/hydroxyapatite granular, osteogenesis, bone defects, experimental.

GİRİŞ VE AMAC

İskelet sisteminin diğer bölgelerinde olduğu gibi, oral ve maksillofasiyal bölgenin travmatik, dejeneratif, enfeksiyöz, kistik ve neoplastik lezyonlarının oluşturduğu akkiz ve konjenital kemik deformitelerinin rekonstrüksiyonunda kemik greftlerine gereksinim duyulmaktadır. Canlı organizmalarda bu etkenler sonucu meydana gelen eksikliğin giderilmesinde ve fonksiyona dönebilmesinde ya da bu eksikliğin organizma tarafından düzenli ve hızlı bir şekilde tamamlanmasına yardımcı olan tüm maddelere “*biyomateryal*” denilmektedir.

Deformitelerin rekonstrüksiyonunda; osteoindüktif, osteokondüktif potansiyele ve osteojenik hücrelere sahip olan otojen kemik greftleri öncelikle tercih edilmekle beraber, bu greftlerin ikinci bir cerrahi işleme ihtiyaç göstermesi, donör bölgede morbidite oluşturması ve istenilen miktarda elde edilememesi gibi bazı dezavantajları vardır. Otojen kemik greftlerinin bu dezavantajlarından dolayı allogreftler, ksenogreftler ve sentetik materyallerin kullanımı gündeme gelmiştir. Bu greft materyallerinin her birinin sterilizasyon ve işleme yöntemlerine bağlı olarak bir takım avantaj ve dezavantajları vardır.

Kemik defektlerinin doldurulmasında kullanılan greft ve implant materyallerinde aranan başlıca özellikler; antijenik özelliğin olmaması, enfeksiyona direnç, minimum postoperatif komplikasyon riski, revaskülarizasyon, osteoindüksiyon, osteokondüksiyon ve osteogenezisi kolaylaştırması, defekte stabilite sağlaması, kolayca şekil verilebilmesi, radyolüsent bir görünüm vermesi ve uzun süre saklanabilmesidir.

Kemik greftlerine alternatif olarak geliştirilen alloplastik materyallerin kullanımı, son yıllarda oldukça artmıştır. Bu materyallerin kullanım amacı, kemiğin implant içine doğru gelişimine izin veren bir matriks oluşumunu sağlamaktır.

Bu bilgilerin ışığında tez çalışmamızda, son yıllarda oral ve maksillofasiyal cerrahi alanda kullanıma giren medikal grade kalsiyum sülfat partikülleri ile β -trikalsiyum fosfat/hidroksiapatit granüllerinin osteogenezis üzerine olan etkilerinin deneysel ve istatistiksel olarak karşılaştırılması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

Oral ve maksillofasiyal cerrahide akkiz veya konjenital nedenlerle oluşan kemik defektlerinin rekonstrüksiyonu klinisyenler için zor bir tablodur. Çünkü rekonstrüksiyonda amaç, sadece yer doldurma değildir. Rekonstrüksiyonda kullanılan greftler estetik, fasiyal kontur ve fonksiyonu da yerine koyabilmelidir (1).

Bu amaçla kemik defektlerinin yukarıda bahsedilen özelliklerde rekonstrüksiyonu için greft veya implant türü materyaller kullanılmakla birlikte, ideal bir materyal henüz bulunamamıştır (2). Ancak, ideal olmamasına karşın günümüzde bu materyallerin kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır (3). Kemik defekti meydana geldiğinde, bu defekt bölgesi spontan iyileşmeye bırakılırsa, bölgenin hızla bağ dokusu ile dolması sonucu kemik iyileşmesi olumsuz yönde etkilenmekte ve yeni kemik oluşumu engellenmektedir. İskeletsel bir defektin rekonstrüksiyonunda asıl amaçlanan, defektin doğal kemikle veya zamanla yerini doğal kemiğe bırakacak olan greftlerle onarılmasıdır (4).

İlk kemik greftinin 1682' de Meek' ren tarafından kullanıldığı ve Meek' renin bir askerin kafa defektini köpek kafatası kemiği ile başarılı şekilde tedavi ettiği bildirilmiştir. İlk otojen kemik greftini ise 1821' de Phillippe von Walther kullanmıştır. Bu girişimlerden sonra greft çeşitliliği de kullanımın artmasına paralel olarak yaygınlaşmıştır (5).

Genel bir tanımla, canlı organizmadaki herhangi bir etken sonucu meydana gelen eksikliğin giderilmesine ve fonksiyona dönebilmesine ya da bu eksikliğin organizma tarafından düzenli ve hızlı bir şekilde tamamlanmasına yardımcı olan tüm maddelere **biyomateryal** denilmektedir. Bu tanım ayrıca, biyolojik sistemler ile etkileşim gerçekleştiren medikal bir ürün içindeki cansız bir materyal olarak da anlaşılabilir (6). Kemik, biyomateryal amacıyla kullanılan doku tipleri içerisinde en genel kullanımı olan dokudur (4,7).

Kemik dokusu yerine kullanılan biyomateryaller, kemik yapısına yakın görünümde olmaktadırlar. Bu amaçla, doğal kemik yapının iyi bilinmesi öncelik arz eder. Kemik dokusu makroskobik olarak, **kompakt** (kortikal) kemik ve **spongios** (kansellöz) kemik olmak üzere iki farklı yapıdan oluşmaktadır. Mikroskobik incelemede ise, kemiğin hücreler ve hücreler arasında yer alan kemik matriksinden oluştuğu görülür. Kemik özel bir bağ dokusu olup, 5 tür hücre içermektedir (8).

1- HÜCRELER;

Osteoblastlar:

Osteoblastlar, kemik matriksinin organik bileşenlerinin sentezinden sorumludur. Kemik yüzeylerinde epitelyum hücrelerini andıran şekilde yanyana dizilirler. Osteoblastlar, yeni sentez edilmiş matriks ile sarıldığında “*osteosit*” adını alırlar. Hücrenin ve sitoplazmik uzantıların etrafında matriksin oluşması, laküna ve kanalları belirgin hale getirir. Osteoblastlar ile daha önce meydana gelmiş kemik matriksi arasında “*osteoid*” adını alan yeni, ancak henüz kalsifiye olmamış matriks oluşur. Bu olaya “*kemik apozisyonu*” denir (8-10).

Osteositler:

Osteoblastlardan köken alan osteositler, matriks lamelleri arasında bulunan lakünalar içinde yerleşmişlerdir. Her lakünada sadece bir osteosit vardır. Komşu osteositler sitoplazmik uzantılarının birbirleri arasında yaptıkları birleşimler ile alışverişte bulunurlar. Osteositler osteoblastlara nazaran elips şeklindedirler. Kemik matriksinin devamlılığı için aktif rol alırlar (8-10).

Osteoprogenitor hücreler:

Bu hücreler periosteumun iç hücre katmanına, havers kanallarına ve endosteuma yerleşmişlerdir. Embriyonal olarak mezenşimden gelişirler. Mitozla çoğalarak osteoblastlara farklılaşırlar. Osteoprogenitor hücreler iğ şeklinde ve oval çekirdeklidir. Bu hücreler, kemik büyümesinde aktif rol alırlar (9).

Osteoklastlar:

Osteoklastlar çok büyük ve oldukça dallanmış hücrelerdir. Bu hücreler kemik rezorbsiyonunun başladığı bölgelerde enzimatik olarak açılmış howship lakünasında bulunurlar. Osteoklastlar, kökenini kandan alan monositlerin birleşmesi sonucu oluşturdukları mononükleer fagositik sistemin içinde yer almaktadırlar. Kemik rezorbsiyonu sırasında meydana gelen artıkların ortadan kaldırılmasında aktif rol alırlar (8-10).

Kemik Sınır Hücreleri:

Kemikte inaktif bölgelerde bulunan yassı epitelyum hücrelerine benzer hücrelerdir. Osteoprogenitor hücrelerin farklılaşmasında rol alırlar (6,8,9).

2-KEMİK MATRİKSİ;

Hücreler arası doku; organik ve inorganik yapılardan oluşur. Kemik matriksinin %10-29'unu su, %60-70'ini inorganik yapı ve %30-40'ını da organik yapı oluşturur. Organik yapının %90-96'sı, bağ dokusunun da ana bileşeni kollajendir (6,8,9). İnorganik maddeler

kemik kuru ağırlığının %50'sini oluşturur. İçeriğinde özellikle kalsiyum ve fosfat bol miktarda mevcut olup, ayrıca bikarbonat, sitrat, magnezyum, potasyum ve sodyum da içerir (8).

Kemik Onarımı:

Kemik dokusunda bir defekt meydana geldiği zaman, defekt bölgesindeki matriks rezorbe olur ve buradaki kemik hücreleri ölür. Zarar gören vasküler yapılardan lokal olarak kanama olur ve kanamayı fibrin oluşumu takip eder. Bu aşamadan sonra gelişen vaskülarizasyon ve inflamasyon cevaplarını takiben defekt bölgesine; mast hücreleri, polimorfonükleer lökositler ve makrofajlar geçer. Bu süreç yaklaşık 10 gün sürer. Periost ve endosteumdaki kemik dokusundan hematoma içine kapillerler ve mezenkim hücreleri infiltrasyon olur. Yumuşak kallus olarak adlandırılan bu safhada, fibroblastlar, kondroblastlar ve osteoblastlar aktive olarak periost düzeyindeki yapılarda kendini tamir olayını başlatır. İntramembranöz ve endokondral kemikleşmenin görülmesiyle de “*primer kallus*” oluşur. Kemik onarımı sırasında üzerine etki eden kuvvetler kallusun yeniden şekillenmesine yardımcı eder. Kallusun primer kemik dokusu zamanla rezorbe olur ve yerini sekonder kemiğe bırakır (8,11-14).

KEMİK GREFT MATERYALLERİNİN KLASİFİKASYONU

Kemik greft materyalleri temel olarak, şu şekilde sınıflandırılır (15):

- 1- Otogreftler
- 2- Allogreftler
- 3- Ksenogreftler
- 4- Kemik esaslı olmayan sentetik biyomateryaller (alloplastlar).

Yapılan daha detaylı bir sınıflama ise şöyledir (15,16):

1-Otogreftler (otojen kemik grefti)

- a. Kortikal kemik
- b. Kansellöz kemik
- c. Kortiko-kansellöz kemik

2-Allogreftler

- a. Taze dondurulmuş kemik
- b. Dondurulmuş kurutulmuş kemik
- c. Demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik

İzogreft: Taze kansellöz kemik iliği

3-Ksenogreftler (Heterojen kemik grefti)

- a. Demineralize edilmiş kemik
- b. Proteini çıkarılmış kemik

4- Biyomateryaller (alloplastlar) (15-16)

I. Doku kaynaklılar

- a. Dentin
- b. Sement
- c. Kıkırdak
- d. Sklera
- e. Duramater vs.

II. Metaller

III. Jelatin film

IV. Polimerler

- | | |
|------------------------|-----------------------------------|
| a. Polimetilmetakrilat | f. Sert doku replasmanı |
| b. Proplast | g. Polietilenler |
| c. Polyalioksanone | h. Polipropilen |
| d. Poliamide Metch | ı. Silikonlar |
| e. Polyglactin 910 | j. Politetrafluoroetilen (Teflon) |

V. Kalsiyum Sülfat

VI. Kalsiyum Karbonat

VII. Kalsiyum Fosfatlar

- a. Rezorbe olanlar
- b. Rezorbe olmayanlar

Bu sınıflamayla birlikte defektlerin doldurulmasında kullanılan implant ve greft materyallerinde istenilen özellikler ise (17-21);

- Antijenik özelliğinin olmaması,
- Osteoindüktif özelliğinin olması,
- Osteokondüktif özelliğinin olması,
- Osteogenezisi kolaylaştırması,
- Tek aşamalı cerrahi işlemle yerleştirilebilmeli,
- İstenilen miktarda elde edilebilmeli,
- Revaskülarize olmalı,
- Kolay şekil almalı,
- Termal olarak non-kondüktif olmalı,
- Radyolusent bir görünüm vermeli,
- Uzun süre saklanabilmeli ve
- Defekte stabilite ve destek sağlayabilmelidir.

Bu özelliklerdeki kemik greftlerinin kullanılması ile oluşan yeni kemik, 4 temel mekanizma ile şekillenir.

Osteointegrasyon: Osteointegrasyon, kemik grefti ile kemik yüzeyi arasında fibrotik bir tabaka olmadan kimyasal bir bağın meydana gelmesidir. Arada oluşan fibrotik doku, enkapsülasyon cevabını başlatıp greftin başarısını düşürmektedir.

Osteokondüksiyon: Greft materyali rezorbe olarak, yeni kemik oluşumunda çatı görevi üstlenmesi ve bu rezorbsiyon aşamasında defekt kenarında yeni kemiğin şekillenmesidir. Yani greft materyali defekte fiziksel destek sağlarken, aynı zamanda tamir sürecini yönlendiren bir matriks oluşturmaktadır.

Osteoindüksiyon: Greft materyalinin uyarısı ile çevre dokulardaki kök hücrelerin değişerek, osteogenezisi başlatmasıdır. Osteoindüktif etki sadece kök hücrelerini etkilemeyip, bununla beraber kemik yenilenmesinin ve onarımının değişik aşamalarını stimüle eden faktörleri de içermektedir.

Osteogenezis: Greft materyali içinde var olan osteoblastik hücreler ile yeni kemiğin şekillenmesidir. Greftin içinde hazır olarak bulunan osteoblast ve diğer kemik hücrelerinin yeni kemik yapımına katılmasıdır. Sıklıkla otogreftlerde bulunan bir özelliktir (1,5,22,23).

OTOGREFTLER (otojen kemik grefti);

Otogreft, greftin aynı bireyden alınıp yine aynı bireyde kullanılması durumudur. Diğer bir deyişle hem alıcının hem de donörün aynı kişi olmasıdır (16). Greft tipleri arasında sadece otogreftler, yukarıda bahsedilen dört temel özelliği taşımaktadırlar. Otojen kemik greftinde transplantasyon sonrası az miktarda canlı matür osteoblast kalmasına karşın, yeterli sayıdaki kök hücrelerinden matür osteoblastlar gelişebilmektedir (23,24). Otogreftin diğer bir avantajı, herhangi bir yabancı cisim reaksiyonu oluşturmamasıdır. Aynı şekilde enfeksiyona gösterilen direnç ve hastalık transferinin söz konusu olmaması da diğer greftlerle karşılaştırıldığında üstün bir özellik olarak göze çarpmaktadır (1). İnsanda otojen greft kaynağı olarak, en sık iliak kemik, fibula, kalvarial kemik ve kostalar kullanılmaktadır. Bu kaynakların yanısıra mandibulanın korpus ve simfizisi, maksillanın tüberi sınırlı miktarda da olsa kullanılabilir (19,25-28).

Otojen kemik grefti, intramembranöz orjinli (kalvarial kemik, mandibula) veya endokondral orjinli (iliak, kostalar) olabilir. İntramembranöz tipteki kemik grefti ile defekt direkt olarak kemikle iyileşir. Endokondral tipteki kemik greftinde ise, defekt kartilaj-formasyon fazı aracılığıyla iyileşir (25). İntramembranöz kemik endokondral kemikten daha önce revaskülarize olur, rezorpsiyonu ise daha yavaştır (29-31).

İliak kemikten elde edilen kansellöz kemik, birçok çalışmada kullanılmış olup başarılı bulunmuştur. Bu tipteki greft materyali yapısal bir bütünlük göstermese de, bölgede bulunan kemik dokusu ile osteointegre olur ve hızlı bir iyileşme gösterir (26,32).

Otojen kemik greftleri bu avantajlara karşın bazı dezavantajları da içermektedir. Greftin sınırlı miktarda elde edilmesi, donör alan morbiditesi, ağrı, operasyon süresinin ve dolayısıyla anestezi süresinin artması, intraoperatif kan kaybına neden olması, rezorbe olmaları, ikinci bir cerrahi operasyon gerektirmesi gibi dezavantajlarından dolayı alternatif greft materyallerine ihtiyaç duyulmuştur (27,32,33).

ALLOGREFT

Otojen kemiğe alternatif olarak düşünülen allogreftler, aynı tür içinde bir bireyden alınıp diğer bir bireye greftin implante edilmesi anlamını taşır (16,20,28). Allogreft, osteojenik hücre içermemesi dışında otogreftler ile aynı özellikleri taşımaktadır. Osteoindüktif özellikleri ise, demineralizasyon işlemleri sonucu oldukça azalmaktadır (1,20,28).

Allogreftlerin avantajları arasında; donör alan cerrahisi ve morbiditesinin olmayışı, geniş kemik defektindeki başarı oranının % 60-90 arasında olması, intraoperatif kan kaybının ve postoperatif ağrının olmaması sayılabilir (1,20,28).

Bununla birlikte allogreftlerin dezavantajları da bulunmaktadır. Bakteriyel enfeksiyon, viral hastalıkların taşınması (hepatitler, HIV), donörden donöre değişen kemik kalitesi, ucuz olmaması, yabancı cisim reaksiyon potansiyeli dezavantajlarından bazılarıdır. Postoperatif dönemde ise allogreftte kırılma, kaynaşma olmaması ve enfeksiyon gibi komplikasyonlar rapor edilmiştir (28,34).

Allogreftteki bu dezavantajları azaltmak ve yabancı cisim reaksiyonunu indirmek için canlı hücreler uzaklaştırılır. Bu prosedür ile allogreftlerde canlı hücre olmamasından dolayı osteojenik özellikler de zayıflar. Osteojenik özelliklerin durumu, greftin işleme metodu ile direkt ilişkilidir (16). Taze dondurulmuş kemik sadece dondurma işleminden geçmekte ve osteoindüktif proteinleri yapısında bulundurmaktadır (35). Dondurulmuş kurutulmuş greftler ise, greftin önce dondurma sonra vakum içinde mevcut buzun direkt olarak buharlaştırılmasıyla elde edilir. Bu işlem ile, greft içindeki hücreler öldürülüp immün reaksiyon riski azaltılmaktadır. Demineralize dondurulmuş kurutulmuş greftte ise, greft önce kuvvetli asit banyosundan geçirilir. Sonra etanol ve kloroform uygulanır ve yağlar eritilir. Bu işlemler ile proteinlerin % 90'ı yok edilir. Yoğun bir şekilde yıkandıktan sonra dondurulup kurutulur. Bu işlem sonunda kemikte kalan proteinlerden biri, kemik şekillendirici proteindir (BMP) (36). Klinik uygulamalarda değişen düzeylerde başarı elde edilmesi, demineralizasyon ve sterilizasyon işlemlerinde osteoindüktif proteinlerin korunması ile ilişkilidir (35).

Bazı araştırmacılar, allogreftin zayıflayan osteojenik özelliğini arttırabilmek için otojen greftler ile karıştırmayı önermişlerdir (32). Hastalık transfer riski ve zayıflayan osteojenik özellikten dolayı allogreftlere de alternatif greftler aranmıştır.

KSENOGREFTLER (Heterojen kemik grefti)

Bir türden elde edilmiş greftin farklı bir türe implante edilmesidir. Ksenogreftler, antijenlerinin insan türünden farklı olmasından dolayı yabancı cisim reaksiyonuna neden olurlar. Bu reaksiyonu azaltmak için uygulanan agresif yöntemlerden dolayı, osteojenik kapasiteleri de düşük seviyelerde kalmaktadır. Bu nedenlerden dolayı kullanımı oldukça kısıtlıdır (16).

ALLOPLASTLAR(Sentetik Materyaller)

Otogreftlerin sınırlı miktarda elde edilmesi, allogreft ve ksenogreftlerin hastalık transfer riski gibi istenmeyen özelliklerinden dolayı, günümüzde araştırmacılar sentetik yolla üretilmiş greft materyallerine yönelmişler ve birçok sentetik materyal kemik defektlerinde kullanılmak üzere üretilmişlerdir. Bu konuda birçok materyalin bulunması, bu materyallerin iyi bir şekilde araştırılmasını zorunlu kılar. Alloplastlar, son yıllarda maksillofasiyal iskeletin onarımında kullanılan gerekli bir materyal haline gelmiştir (6,37). İdeal bir alloplast şu özellikleri taşımalıdır:

- Sitotoksik, karsinojen, iritan olmamalı, alerji yapmamalı, spesifik ve non-spesifik immün sistem mekanizmalarını harekete geçirmemeli
- Mekanik basınçlarla fiziksel değişikliklere uğramamalı, kırılma ve bükülmeye karşı dirençli olmalı
- Değişik sistemlerle bozulmadan steril edilebilmeli
- Uygulandıktan sonra özelliklerinde ve yapısında herhangi bir değişiklik olmamalı
- Kullanımı ve depolanması kolay olmalı
- Enfeksiyona dirençli olmalı
- Ucuz ve elde edilmesi kolay olmalı
- Osteokondüktif ve osteoindüktif özellikte olmalı
- Minimal düzeyde fibrotik reaksiyon göstermeli
- Kolayca şekillendirilmeli
- Hidrofilik yapıda olmalı ve
- İmplant edildiği dokuya fiziksel olarak benzemelidir (1,38-41).

Otojen kemik greftleriyle karşılaştırıldığında, alloplastik implantların bazı avantajları göze çarpmaktadır. En göze çarpan avantajı, donör sahaya ihtiyaç duyulmamasıdır. Ek bir operasyon alanı ve ilave anestezi süresi oluşmaz. Ayrıca istenilen miktarda ve büyüklükte elde edilebilmektedirler (14,40,42).

Alloplastların çoğu sadece osteointegrasyon ve osteoindüksiyon özelliklerini taşımaktadır. Bazen yabancı cisim ve enflamasyon reaksiyonuna da neden olabilmektedirler. Enflamasyon alanında greftin rezorbe olması ihtimali, dezavantajlarından (40).

Alloplastik materyallerin başarı veya başarısızlığı birçok etkene bağlıdır. Örneğin; kimyasal birleşimi, biyostabilitesi, fiziksel formu, mekanik özellikleri, implant yapılacak olan saha gibi. Vücutta genel olarak bulunan maddelerin, alloplastların kimyasal yapısında bulunması implantın başarı oranını artırır. İskelet sistemi primer olarak kalsiyum, yumuşak

dokularda da hidrokarbondan oluşur. Genelde alloplastlar bu iki yapının temel taşı olan karbon ve kalsiyumdan elde edilmişlerdir (40).

Periyodik tabloda karbonun atom numarası 6'dır. Çevresindeki kimyasal ve fiziksel özellikleri bakımından en uygun madde ise silikondur. Atom numarası 14 ve periyodik tabloda karbonun tam altında yer alır ve yumuşak doku augmentasyonunda implantın uygun manüplasyonuna izin verir. Kalsiyumun atom numarası 20 olup, çevresindeki en uygun element ise hemen altındaki atom numarası 22 olan titanyumdur. İskelet sistemi titanyumun implant olarak kullanımına izin verir. Bu iki elementin karbon ve kalsiyum ile benzerliğinden dolayı yabancı cisim reaksiyonu gerçekleşmemektedir. Buna göre biyouyumlu implant olarak en sık kullanılan maddelerin, silikon ve titanyumdan oluşması gerekmektedir. Genel olarak alloplast materyallerin elemental özellikleri kalsiyum ve karbona yaklaştıkça, uzun dönem başarısı artmaktadır (40).

İmplantın fiziksel özellikleri değerlendirildiğinde, iki özelliği çok önemlidir. Birincisi porozitedir. Eğer porlar $50\mu\text{m}$ 'den daha küçükse porların arasına doğru istenilen doku büyümesi gerçekleşmez. Eğer porun boyutları $1\mu\text{m}$ 'dan daha genişse porlar arasına rahatlıkla bakteriler yerleşir ve bakteriyel migrasyondan bahsedilir. Porların büyüklüğü aynı zamanda dokunun içten büyümesini de arttırmalıdır. (40,43).

Eğer implantın porları $1-50\mu\text{m}$ arasında ise ve bakterilerle kontamine olmuşsa fagositik hücreler bölgeye göç edebilir. $50\mu\text{m}$ 'den daha küçük porlara doğru fagositik hücreler göç edemez ve bakterilerden de temizleyemezler, bölgede enfeksiyon gelişir. Porun boyutları $50\mu\text{m}$ 'den daha büyük olduklarında doku içine büyümesi ve makrofaj permeabilitesi de artar. Dolayısıyla $50\mu\text{m}$ 'den büyük porlu implantlarda enfeksiyon riski azalır. Bununla birlikte uygun lokal koşullar mevcutsa, herhangi bir implantta por büyüklüğüne bağlı kalmaksızın kronik enfeksiyon da gelişebilir (40).

Greftin başarısı için önemli olan diğer özellik, fiziksel formudur. Bu nitelik, maddenin biyouyumunu etkiler. Partiküllerin taşıdığı riskin minimal olduğu biyomateryallerin seçimi, çok önemlidir. Doku makrofajları, partiküllerinin çapı $60\mu\text{m}$ 'dan daha büyük olan materyallerin fagositozunu yapamaz. Partikül büyüklüğü $20-60\mu\text{m}$ arasında olan partiküllerin fagosite edilmesi, makrofajların ölümüne ve intrasellüler enzim salınımına neden olur. Bu sitokin salınımına, lokal enflamatuar cevaba ve diğer makrofajların bölgeye kemotaksisine neden olur. Ayrıca, alloplast partiküllerinin de içinde olduğu debridleri fagosite eder. Bu döngü, kronik enflamatuar yanıt artana kadar devam eder (40).

Greft bölgesindeki mekanik çevre ve revaskülarizasyonda hücre farklılaşmasında büyük bir öneme sahiptir. Eğer kemik grefti yeterli mekanik stabiliteyi sağlayamazsa, greft ve alıcı arasında granülasyon dokusu ve fibrozis gelişecektir (16).

Greft ile alıcı bölge arasındaki kaynaşma miktarı ve seviyesi alıcının doku kalitesi ile de yakından ilişkilidir. Greft bölgesinin vaskülarizasyonu ve bu bölgeye kök ve endotel hücrelerinin migrasyonu da başarı için önemlidir. Bir defekt bölgesindeki yoğun miktarda skar, kötü vaskülarizasyon, defektin geniş olması, öncesinde geçirilmiş veya devam eden enfeksiyon, suprese immün sistem ve bölgeye uygulanmış radyoterapi gibi faktörler kök hücre sayısının azalmasına neden olur, bu da dolayısıyla başarıyı olumsuz yönde etkiler (16).

Bu bilgiler ışığında yukarıda sayılan tüm özellikleri taşıyan sentetik bir materyal bulunmamaktadır.

Oral ve maksillofasiyal bölgede kullanılan metaller genelde titanyum, titanyum-alüminyum-vanadyum alaşımını içermektedir. Saf titanyum, hava veya sıvı dokular ile temas ettiğinde minimal korozyon ve düşük yoğunlukta da yüksek dayanıklılık gösterir. Alüminyum materyalin dayanıklılığını artırırken, vanadyum korozyonu önler (44). Son yıllarda titanyum yüzeyi çeşitli maddelerle kaplanarak yüzey alanı genişletilmeye çalışılmış ve bu şekilde daha iyi iyileşme sağlanmak istenmiştir. Bu amaçla titanyum, titanyum plazma sprey, hidroksiapatit, lazer ve asit kullanılmıştır (38). Metaller tamamen biyouyumlu ve osteointegrasyona hazır olmalarına karşın, intraoperatif şekillendirme zorluğu ve belirli anatomik ihtiyaçlara göre fabrikasyon üretilmesi kullanımını kısıtlamıştır (6,14,40).

Başka bir sentetik materyal grubu olan polimerler grubuna; polimetilmetakrilat, polietilen, polisülfon gibi materyaller girmektedir. Önceleri polimerler yük taşıyan metalik implantlarda, güç absorbe etme özelliğinden dolayı kullanılmıştır. Bununla birlikte kret augmentasyonunda klinik araştırmalarına konu olmuşlardır. Yapılan çalışmalarda polimerler, iyileşme ve kemik gelişmesini motive edebilen potansiyel ortaya koydukları ileri sürmüşlerdir (45).

Ancak son araştırmalarda polimerlerin çiğneme kuvvetini istenilen düzeyde karşılayamadıkları, bu nedenle preprotetik cerrahide kullanımının kontrendike olduğu, plastik ve rekonstrüktif cerrahide ise kuvvetin gelmediği non-fonksiyonel alanlarda sınırlı kullanılması gerektiği rapor edilmiştir (46).

Bu gruptaki diğer sentetik materyal ise, *kalsiyum sülfat*lardır. Kalsiyum sülfat alçıtaşı mineralinden elde edilmekte olup, ilk kez 10. yüzyılda Araplarda kırık tedavisinde kullanılmıştır (47). Peltier ve arkadaşları çalışmalarında, kalsiyum sülfatın ilk kez 1852' de alçı ile birlikte bandajlanabilir bir formda kullanıldığını ve daha sonra 1892' de % 5'lik fenol

solüsyonu ile birlikte osteomyelit tedavisinde kemik içi defeklere uygulandığını bildirmişlerdir (48). Kalsiyum sülfat, osteokondüktif bir etki göstererek defektin içinden vasküler yapıların ve bunlarla ilişkili olan fibrojenik ve osteojenik hücrelerin büyümesine olanak sağlar. Bu özelliğin gerçekleşebilmesi için önemli nokta ise, kalsiyum sülfatın periosteum veya endosteum ile örtülü olmasıdır (49). Kalsiyum sülfatın hızlı bir şekilde rezorbsiyona uğraması osteomyelit tedavisinde bir avantaj olabilmektedir. Aynı zamanda kalsiyum sülfat içine antibiyotik eklenmesi, özellikle osteomyelit tedavisinde ikinci bir operasyon ihtiyacını azaltmaktadır. Günümüzde tobramisin ile karıştırılmış medikal grade kalsiyum sülfat ticari olarak mevcuttur (Osteoset: Wright Medical Technology, Arlington, TN, USA). Kalsiyum sülfat sıkıştırıcı kuvvetlere karşı spongiöz kemikten daha fazla direnç gösterirken, gerilme kuvvetlerine karşı da spongiöz kemiğe benzer oranlarda az bir direnç göstermektedir. Bununla birlikte kalsiyum sülfat defekte yerleştirilirken mutlak kuru bir ortamda hazırlanıp implante edilmelidir, aksi takdirde kırılmaya eğilim gösterir (1).

Ortopedide ve maksillofasial cerrahide, yaklaşık 30 yıldır kullanılmakta olan kalsiyum sülfat, osteokondüktif bir ajandır (50). Defekte yerleştirildiğinde kemik boşluklarını doldurarak fibröz doku oluşmasını engeller ve iyileşmeyi hızlandırır. Kalsiyum sülfat rezorbe olduğu zaman fibrovasküler dokular yerini alır ve neovaskülarizasyona izin verir (50-52). Kalsiyum sülfatın osteokondüktif olarak bilinmesine karşın, araştırmacılar osteoindüktif özelliğini de rapor etmişlerdir. Kalsiyum sülfat, ortam pH'nın düşmesi durumunda demineralize olmaktadır. Bu demineralizasyon ise, iyileşme prosesini stimüle eden osteoindüktif moleküllerin salınımına izin vermektedir (53).

Bu çalışmamızda kullandığımız sentetik greftlerden biri **medikal grade kalsiyum sülfat hemihidratı. (MGKS)** (Surgiplaster^R). Kalsiyum sülfat 110 yılı aşkın zamandır kemik rejenerasyonu amaçlı, birçok deneysel ve klinik çalışmalarında kullanılmaktadır. Medikal grade kalsiyum sülfat hemihidrat vücuda implante edildiğinde tamamen rezorbe olur ve arkasında kemik rejenerasyonunu gerçekleştiren bir çatı bırakır. Bu materyal; osteojenik olmayan hücreleri inhibe ederek tümüyle rezorbe olur ve osteokondüktiftir. Şekillendirmesi ve yerleştirmesi kolaydır, pahalı değildir. Kalsiyum sülfat hemihidratın kullanılabileceği durumlar şunlardır. Oral cerrahide diş çekimi sonrası uygulanarak alveoler kemiğin formunu koruması sağlanır. Yine intraosöz defektlerde, apikal rezeksiyonda, kök perforasyonunda ve implantolojide (sinüs kaldırılmasında, dehisens ve fenestrasyonlarda) kullanılması endikedir (54). Kalsiyum sülfat oral cerrahinin yanısıra; kraniofasial cerrahide, distal radiusta, uzun kemik defektlerinde, spinal füzyonda, osteokondral defektlerde ve benign kemik lezyonlarında da uygulanabilmektedir (53).

İmplant edilen materyal kadar kemik defektinin büyüklüğü, şekli, konumu da greftin başarısını etkilemektedir. Murashima ve arkadaşları, yaptıkları deneysel çalışmada köpeklerin mandibular molar dişlerine açtıkları değişik tip defektlere kalsiyum sülfat yerleştirmişler ve kalsiyum sülfatı bukkal duvardan lingual duvara kadar hazırladıkları kemik defektinde daha başarılı bulurken, gingival sulkus ile ilişkili defektlerde başarısının düştüğünü saptamışlardır (55).

Araştırmacılar greftin başarısını arttırmak için, çoğu zaman bir başka greftle veya büyüme indükleyen maddelerle kombine ederek kullanmışlardır. Bu amaçla Cortellini ve arkadaşları, defektin içine fibrotik doku büyümesini engellemek için kalsiyum sülfatı kollojen membran ile kombine ederek kullanmışlardır. Bariyer yerleştirmedikleri gruba göre daha başarılı sonuçlar elde etmişlerdir (56-59). Başka çalışmalarda da muhtelif araştırmacılar; bu grefti antibiyotikler, büyüme faktörleri ve kemik morfogenetik faktörleri (Bone Morphogenetic Factors- BMP) ile kombine etmişlerdir (53).

İmplantolojide, sinüsün kaldırılması veya oral cerrahide sinüsplastisi operasyonu bazen klinisyenleri zorlamaktadır. Defektin büyüklüğü, sinüsün alveoler krete yaklaşması ve sinüzitis bu tabloyu daha dramatik hale getirebilir ve greft kullanılması kaçınılmaz hale gelebilir. Pecora ve arkadaşları, sinüs augmentasyonunda kalsiyum sülfatı kullanmışlar ve greft materyali olarak kalsiyum sülfatın sinüs augmentasyonunda kullanılabilir bir madde olduğunu rapor etmişlerdir (60). Bu konuda yapılmış başka bir çalışma ise, Leonardis ve arkadaşlarının sinüs augmentasyonunda kalsiyum sülfatı kullandıkları araştırma olup, bu çalışma sonunda kalsiyum sülfatı efektif bulduklarını rapor etmişlerdir. Ayrıca kalsiyum sülfatın diğer greft materyalleri ile veya antibiyotiklerle kombine kullanılabilirliğini ve daha çok araştırma yapılmasını da önermişlerdir (61).

Kalsiyum fosfat ailesi, sentetik kemik greftleri içinde hem osteointegrasyon hem de osteokondüksiyon özelliği olan sentetik bir materyal grubudur. Osteointegrasyon, kemik greftinin implantasyonundan hemen sonra oluşmaya başlayan hidroksiapatit (HA) tabakasının formasyonu ile oluşur. HA tabakasının oluşması için, implanttan ve defektin etrafındaki kemikten kaynaklanan Ca^{+2} ve PO_4^{-2} iyonlarına gereksinim vardır. Bu greft materyali biyouyumlulukta mükemmeldir. Rapor edilmiş hiçbir sistemik toksisite veya yabancı cisim reaksiyonu bulunmamaktadır (62). Kalsiyum fosfat seramikler, biyouyumluluk özelliklerine göre sınıflandırılmıştır. β -trikalsiyum fosfat (β TCP) ve HA kemik dokusunun inorganik komponentine benzeyen ve çeşitli nedenlerle yok olmuş kemiğin telafisine yeni bir boyut getiren kristal yapıdaki biyomateryallerdir (63).

βTCP, kemik grefti olarak bilinen en eski kalsiyum fosfat içeriğidir. 1920 yılında Albee ve Morrison, segmental kemik defektine ***βTCP*** enjekte edildiğinde, kemik oranının arttığını rapor etmişlerdir (64). ***βTCP*** granüler veya blok tarzında, solid veya porlu yapıda hazırlanmışlardır. Yapısal olarak porlu ***βTCP***' in sıkıştırma ve gerilme kuvvetlerine direnci spongiöz kemik ile hemen hemen aynıdır (65). Diğer kalsiyum fosfat preparatları gibi ***βTCP*** da kırılğan olup gerilme ve kopmaya karşı zayıfken, sıkıştıran kuvvetlere karşı dirençlidir (66). Genelde ***βTCP*** 'ın granüler formu kullanılmaktadır. Poröz granuler formun, erken dönemde fibrovasküler yapıların greftin içine doğru büyümesiyle stabilizasyon sağlanır. Bu özellik nedeniyle poröz form solid granüler forma nazaran daha az oranda migrasyona uğramaktadır (67). ***βTCP*** 6-18 ay sürecinde çözülme yoluyla rezorbe olmaktadır. Ancak ***βTCP*** ile kemiğin yer değiştirmesi, aynı süreç içinde gerçekleşmez. Dolayısıyla defekt bölgesinde daima rezorbe olan ***βTCP*** miktarından daha az miktarda kemik bulunmaktadır. Bu sebeple, ***βTCP***' in klinik kullanım sıklığı, diğer rezorbe olan kemik greftleriyle benzer sayılır (68).

βTCP'ın porlu yapısı spongiöz kemiğin trabeküler yapısını taklit etmektedir. Bu greftin yapısındaki küçük porlar; kemik şekillendiren hücrelerin, besinlerin, büyüme faktörlerinin, kapiller damarların ve rezorbsiyon yapan fagositik hücrelerin araya girmesine izin verir. Daha büyük porlar vaskülarizasyonu ve içten büyüme teşvik eder. ***βTCP***, osteokondüksiyon için optimum büyüklükte porları (150-500µm) içermektedir ve partikülleri, remodeling fazında (yeniden şekillenme) osteoklastların içeri girebilmesi için ortalama 100 nm çapında üretilmiştir. Aynı zamanda bu seramik yapı, intraoperatif dönemde rahatlıkla şekillendirilebilmeye olanak verir. Tüm seramik yapıdaki materyaller gibi ***βTCP***' da osteoindüktif özellik göstermemektedir (32,69,70).

1970'lerde üretilen diğer bir kalsiyum fosfat preparatı ise, ***Hidroksiapatit*** (HA)dir. Kemiğin temel elementi olan HA, $C_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ formülasyonundadır. Sentetik HA seramik veya non-seramik formda, porlu veya solid tarzda, blok veya granül şeklinde bulunur. Granül formu periodontal kemik defektlerinde, blok formu ise alveoler kret augmentasyonunda kullanılmaktadır (63). HA, kristal forma girmesi için 700-1300 °C arasında ısıtılmaktadır. Seramik HA preparatları, invivo ortamlarda rezorbsiyona oldukça dirençli olup, yılda ortalama kütlelerinin % 1-2'si rezorbe olmaktadır (22). Buna karşın, seramik olmayan HA invivo ortamda kolayca rezorbsiyona uğramaktadır. Sentetik HA sıkıştırıcı kuvvetlere karşı dirençliyken, gerilme ve kopmaya karşı dirençsizdir ve HA kırılğan olup, ani kuvvette fraktür gelişme riski artmaktadır. Sentetik HA' in solid blok formunu şekillendirmek oldukça zordur. Fibroösoz büyüme için vermezken, elastisite

modülü kemikten daha yüksektir. Metal implantların osteointegrasyonunu arttırmak için, yüzeyleri sentetik HA ile kaplanmaktadır (71-73). HA' in porlu granüler yapısı, kemik defektlerini doldurmak için tek başına kullanılabilirdiği gibi, diğer kemik greftleri ile beraber de kullanılabilir (74).

HA çoğu klinik kullanımlarda başarılı sonuçlar vermiş olmasına karşın, rezorbsiyon hızının yeni kemik oluşum hızı ile kıyaslandığında daha yavaş olduğu rapor edilmiştir. Rezorbsiyonu yavaş olduğu için de invivo ortamda çok uzun süre kalmaktadır. Bu da bazı komplikasyonlara yol açabilmektedir (63).

Son yıllarda HA' in fonksiyonunu ve rezorbsiyon oranını arttırmak için, diğer maddelerle kombinasyonu veya modifikasyonu gündeme gelmiştir (16). Bu amaçla HA ile TCP kombine edilmiş ve bifazik kalsiyum fosfat elde edilmiştir.

Bu deneysel çalışmamızda, bifazik kalsiyum fosfat olan β TCP/HA (Camceram^R) materyalini kullandık. Greft materyalinin % 60'ı HA içerirken, % 40'ı da β TCP' tan oluşmaktaydı. İçeriğinde bulunan HA %100 kristal yapıda iken, TCP ise tamamıyla beta trikalsiyumdan oluşmaktaydı. β TCP/HA osteokondüktif özelliktedir ve yapısındaki 100-500 μ m çapındaki porlar ile kemik büyümesini teşvik etmektedir. β TCP/HA biyolojik olarak rezorbe olup, kemiğin optimal büyüme ve şekillenmesini gerçekleştirir. Bu içerik doğal kemiğe yakın özellikte olduğu için, biyoyumluluğu iyi derecededir. Greft materyali tek başına kullanılabilirdiği gibi, otogreftlerle veya kemik iliği ile kombine şekilde de kullanılabilir (75).

β TCP/HA ile yapılmış bir çalışmada, skolyozlu 12 pediatrik hastaya β TCP/HA ve otogreft ile birlikte internal fiksasyon ve füzyon uygulanmıştır. Hem β TCP/HA uygulanan grupta hem de otogreft ile kombine edilen grupta 15 aylık takiplerin sonunda başarılı sonuçlar elde edilmiştir (76). Bucholz tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, metafizal defekti olan 40 hastaya interporözlü HA ve otogreft uygulanmış olup, çalışma sonunda iki grup arasında hiçbir radyolojik ve klinik farklılığın olmadığı rapor edilmiştir (77).

Daculsi ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada, bu greft materyali insanlardaki ve köpeklerdeki uzun kemik defektlerine yerleştirilmiş ve 2., 4., 8. ve 18. haftalarda kontrol edilmiştir. Sonuç olarak β TCP/HA'ın yeni kemik formasyonuna neden olduğu bulunmuştur (78).

Heise ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; skolyozlu, soliter kemik kistli, tümörlü hastalardan 3 grup oluşturulmuş ve 1.gruba bifazik kalsiyum fosfat, 2. gruba otogreft ile kombinasyonu ve 3. gruba ise sadece otogreft yerleştirilmiştir. Çalışmalarında, kalsiyum

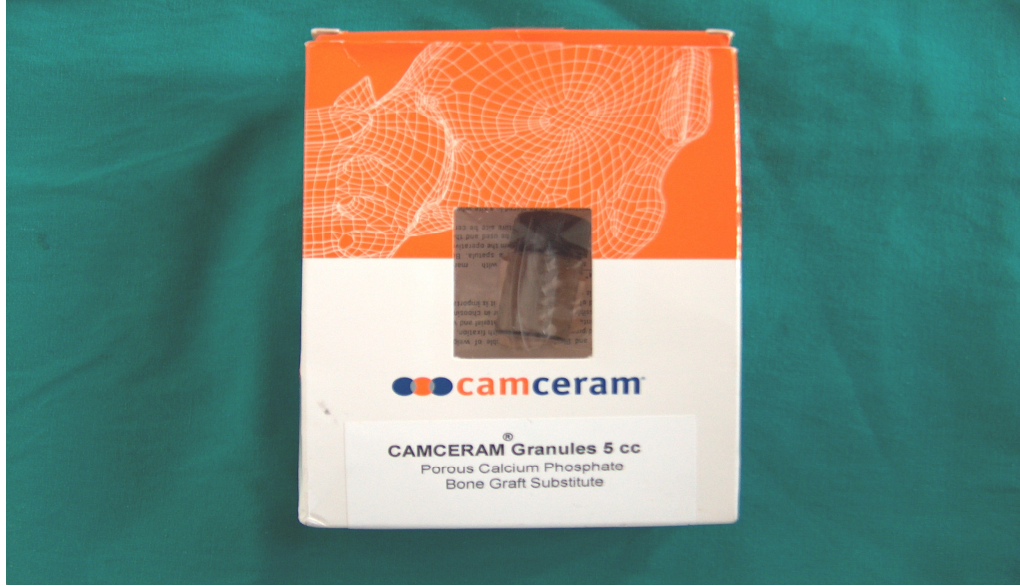
fosfat grubunun greft gerektiren hastalarda tek başına güvenle kullanılabileceğini rapor etmişlerdir (79).

Muschik ve arkadaşları dorsal spinal füzyonda oluşan skolyozlu hastalara β TCP ve otogreft uygulamışlar ve β TCP'in bu olgular için oldukça iyi bir kemik grefti olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca klinik ve radyolojik bulguların ışığında, β TCP ve otogreftin birbirine yakın oranda füzyon gerçekleştirdiğini saptamışlardır (80).

GEREÇ VE YÖNTEM

Tez çalışmamız; Dicle Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kuruluna proje olarak sunulmuş olup, etik kurul onayı alınmıştır. Deney hayvanı olarak, 200–240 gram ağırlığında 4 aylık Wistar Albino tipi 40 adet dişi rat kullanılmıştır. Operasyonlar Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi Deney Hayvanları Ameliyathanesinde, histopatolojik incelemeler ise Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında yapılmıştır.

Çalışmamızda, medikal grade kalsiyum sülfat hemihidrat partikülleri (SurgiPlaster^R, Bio-Lok International Company) ile β -trikalsiyum fosfat/hidroksiapatit granülleri (Camceram^R, Cam Implants by an Osteotech, Inc. Company) kullanılmıştır (Resim-1,2).



Resim-1: β -Trikalsiyum fosfat/ Hidroksiapatit granülleri içeren greft materyali.



Resim-2: Medikal grade kalsiyum sülfat hemihidrat partikülleri içeren greft materyali

Deney hayvanlarının anestezisi, 0.1 ml Xylozin Hydrochlorid (Rompun^R, Bayer, Türkiye) ve 0.2 ml Ketamin' in (Ketalar^R, Eczacıbaşı, Türkiye) intramusküler enjeksiyonu ile sağlandı (Resim-3).

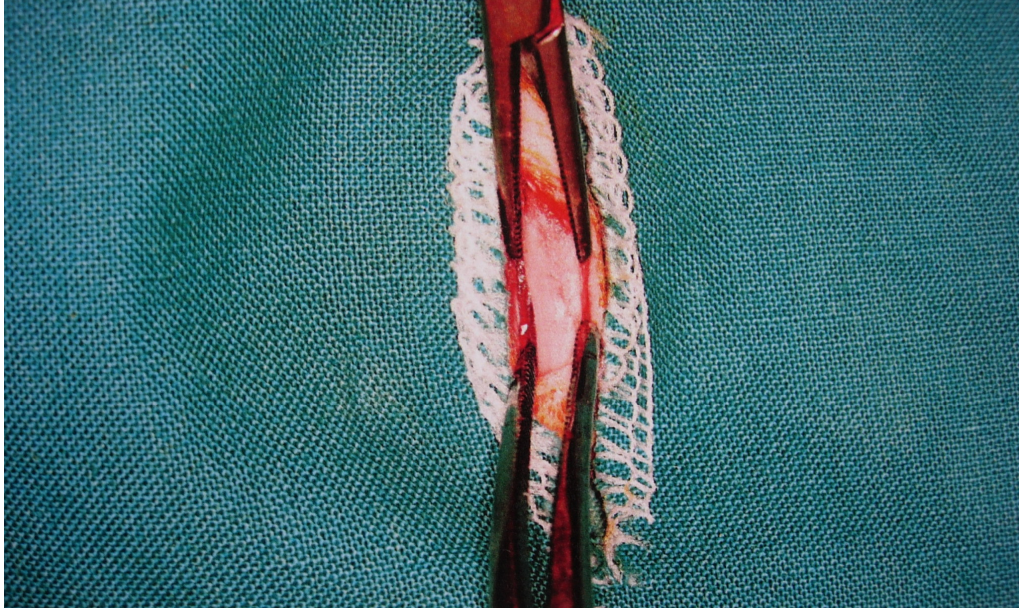


Resim-3: Deney hayvanlarının anestezisinde kullanılan anestezik maddeler

Ratların sağ arka bacağıının iç yüzü traşlandıktan sonra antiseptik solüsyon (Betadine, Kansuk, Türkiye) ile silindi. Femurun her iki ucu palpe edilerek 15 numaralı bistüri ile femura paralel 1 cm uzunluğunda cilt insizyonu yapıldı. Künt diseksiyon ile femur açığa çıkartıldı (Resim-4,5).

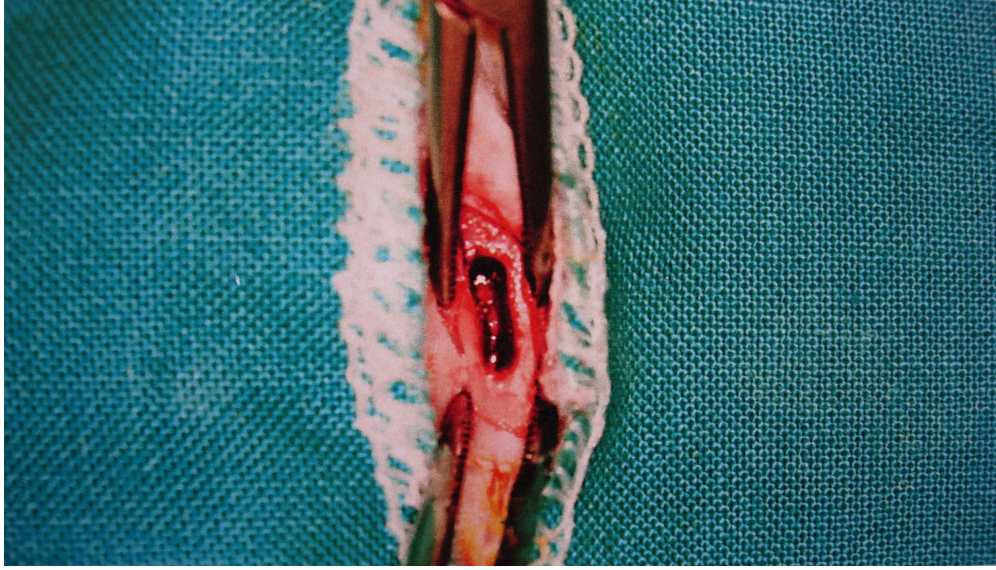


Resim-4: Cerrahi prensiplere uygun olarak hazırlanmış operasyon bölgesi.



Resim-5: Künt diseksiyon ile femurun operasyon için hazır hale getirilmesi.

Femur üzerinde; serum fizyolojik irrigasyonu altında 0.14 numara rond frezle (Komet, Germany), 10 mm uzunluğunda, 3 mm derinliğinde ve 2 mm genişliğinde kemik kavitesi açıldı (Resim-6).

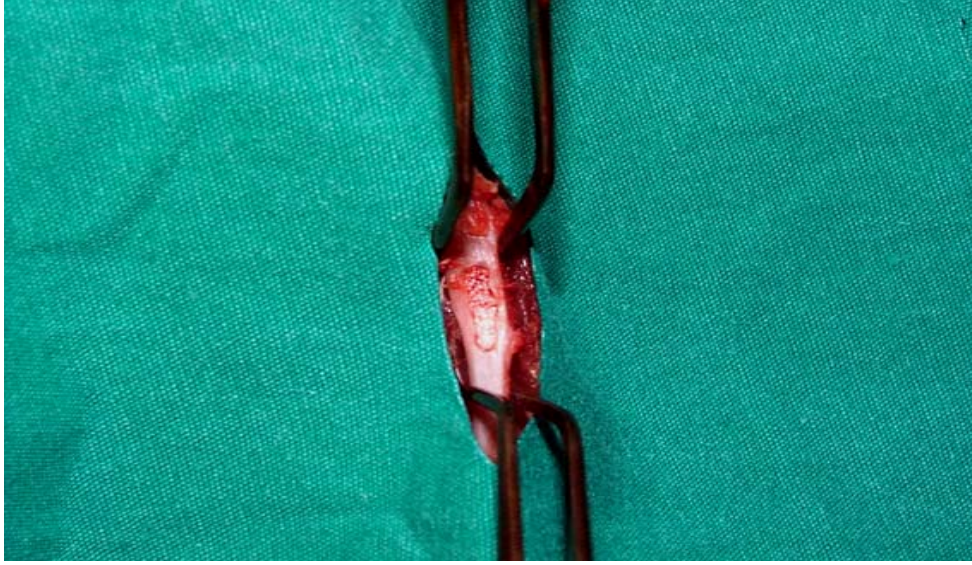


Resim-6: Rond frez ile prepare edilen, kemik greftinin yerleşeceği kemik defekti

İlk gruptaki 20 adet deney hayvanına medikal grade kalsiyum sülfat partikülleri (SurgiPlaster^R, Bio-Lok International Company), 2. gruptaki 20 adet deney hayvanına ise β -Trikalsiyum fosfat/Hidroksiapatit granülleri (Camceram^R, Cam Implants by an Osteotech, Inc. Company) uygulandı (Resim-7,8).



Resim-7: Kalsiyum sülfat içerikli greft materyalinin kaviteye yerleştirilmesi.



Resim-8: β -trikalsiyum fosfat/ Hidroksiapatit granülleri içeren greft materyalinin kaviteye yerleştirilmesi.

Sonra periost ve cilt altı dokuları 3.0 poliglalin suture (Vicryl, Ethicon Limited, Belgium) ile, cilt ise 3.0 ipek suture (Boz, Türkiye) ile primer olarak kapatıldı (Resim-9).



Resim-9: Bölgenin suture edilmiş postoperatif görüntüsü.

Proflaksi amaçlı her ratın sağ gluteal kası içerisine operasyondan hemen sonra tek doz antibiyotik enjeksiyonu (gentamicin 0.05 ml/kg) ve 7 gün boyunca deneklerin operasyon bölgesine antiseptik solüsyon uygulandı. Deney hayvanlarının birbirine zarar vermelerini önlemek amacıyla ayrı kafeslerde barındırıldı.

Her iki deney grubundan 5'er adet alınarak postoperatif 10.gün, 21.gün, 30.gün ve 60.gün takipleri sonunda, aşırı doz sodyum thiopentone'un (Pental Sodyum, İ.E. Ulugay İlaç San. T.A.Ş.) intraperitoneal enjeksiyonu ile denekler sakrifiye edilerek, femurları çıkarıldı (Resim-10).



Resim-10: Sakrifiye edilen ratların çıkartılan femuru.

Elde edilen örnekler %10' luk nötral formalin ile fiske edildikten sonra D.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarında histopatolojik incelemeye alındı. Kemik segmentleri %5'lik formik asitte dekalsifiye edildikten sonra, kademeli alkollerden geçirilerek parafin bloklara gömüldüler. Blokların ilgili defekt bölgesinden 5-6µm kalınlığında kesitler alınıp, hemotoksilen-eosin solüsyonu ile boyanarak preparatlar elde edildi. Preparatlar çalışma hakkında bilgi sahibi olmayan bir patolog tarafından ışık mikroskobu altında incelendi ve skorlandırıldı (Tablo-1). Bu histopatolojik incelemede; osteoblastik aktivite, yabancı doku reaksiyonu, enfeksiyon, osteogenezis, fibrotik doku büyümesi, fiziksel ataçman, biyouyumluluk ve greftte rezorbsiyon kriterleri gözden geçirildi (Tablo-2). Elde edilen değerler Mann-Whitney-U testi ile istatistiksel olarak analiz edildi.

Tablo-1:İstatistiksel analiz için kullanılan histopatolojik puanlandırma tablosu

Osteogenezis yok	1
Osteogenezis zayıf	2
Osteogenezis orta	3
Osteogenezis iyi	4
Osteogenezis mükemmel	5

Tablo 2:Histopatolojik değerlendirmelerde kullanılan kriterlerin tablosu

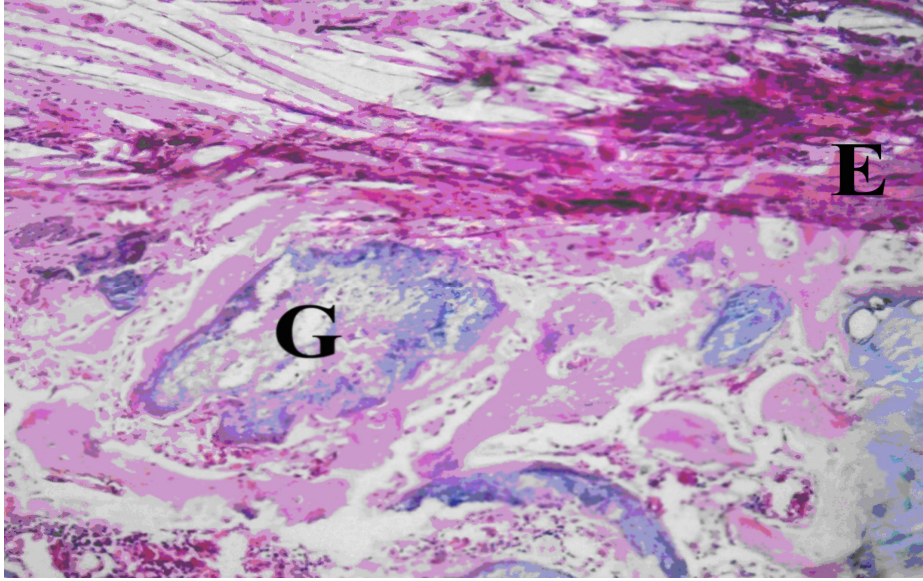
	10.gün	21.gün	30.gün	60.gün
Osteoblastik aktivite				
Yabancı doku reaksiyonu				
Enfeksiyon				
Osteogenezis				
Fibröz doku büyümesi				
Fiziksel ataçman				
Biokompatibilite				
Greftte rezorbsiyon				

BULGULAR

Klinik olarak her iki gruptaki tüm operasyon bölgelerinin normal iyileştiği görüldü ve postoperatif dönemde herhangi bir komplikasyonla karşılaşılmadı.

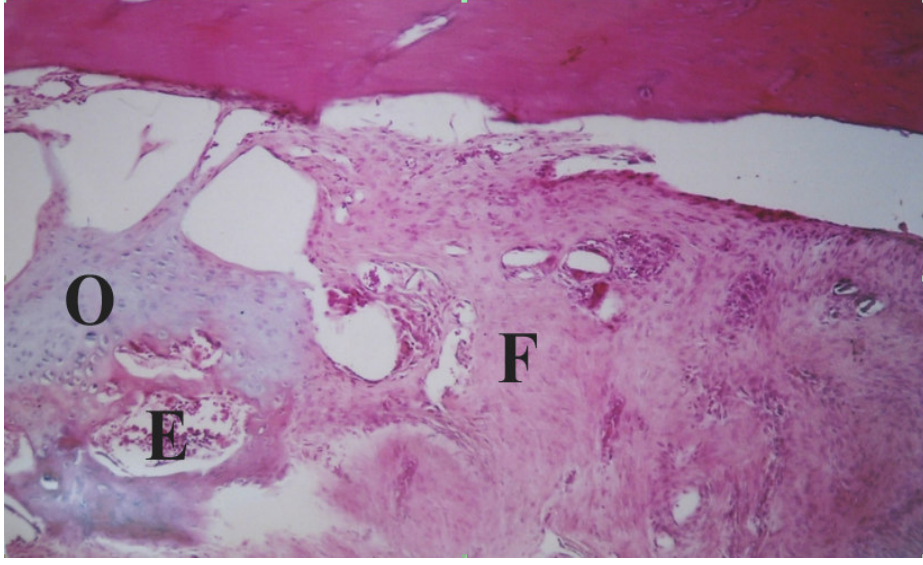
A-MEDİKAL GRADE KALSİYUM SÜLFAT HEMİHİDRAT GRUBU (GRUP I):

10. gün bulguları: Onuncu günde greft materyali etrafında; doğal enflamatuar değişiklikler, mezenşimal hücre ve kapillerli granülasyon doku migrasyonu izlendi. Yabancı cisim reaksiyonunun ve greft rezorbsiyonunun olmadığı görüldü. Bu dönemde alınan örneklerde greftlerin çevresinde osteogenezisin varlığı mevcut değildi (Resim-11).



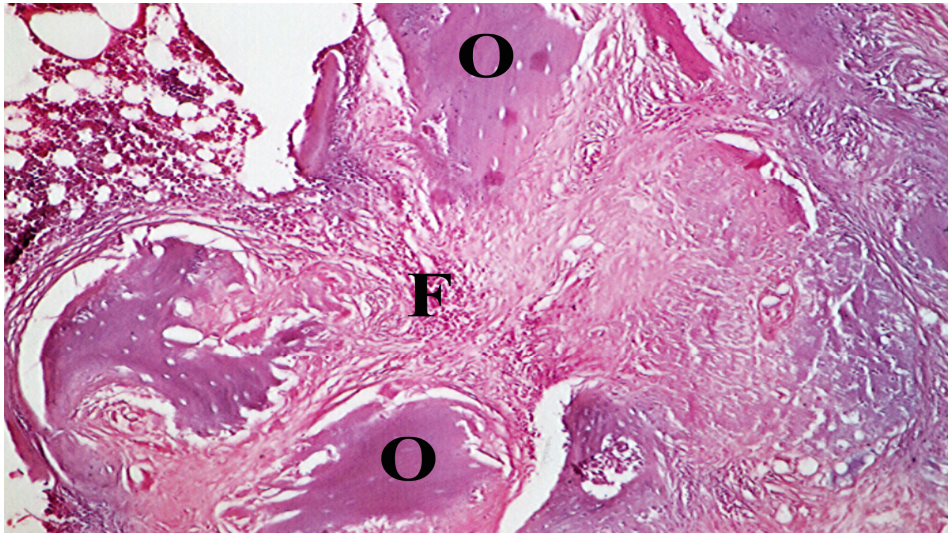
Resim- 11:Grup I'in 10. gündeki histopatolojik görünümü [Greft materyali (G), greft materyali etrafında enflamatuar (E) değişiklikler (HEX100)].

21. gün bulguları: Üçüncü haftada genel olarak, zayıf bir osteogenezis potansiyelinin olduğu izlendi. Bununla birlikte fiziksel ataçman, fibröz dokular tarafından çevrilmiş greft materyali ile fibroblast benzeri hücreler görüldü ve bu dokuların iyi vaskülarize olduğu saptandı. Bu dönemde alınan örneklerde; yeni kemik oluşumunun ve greftte rezorbsiyonun başladığı, enflamasyonun giderek azaldığı, biyouyumluluğun iyi olduğu ve yabancı cisim reaksiyonunun ise olmadığı tespit edildi (Resim-12).



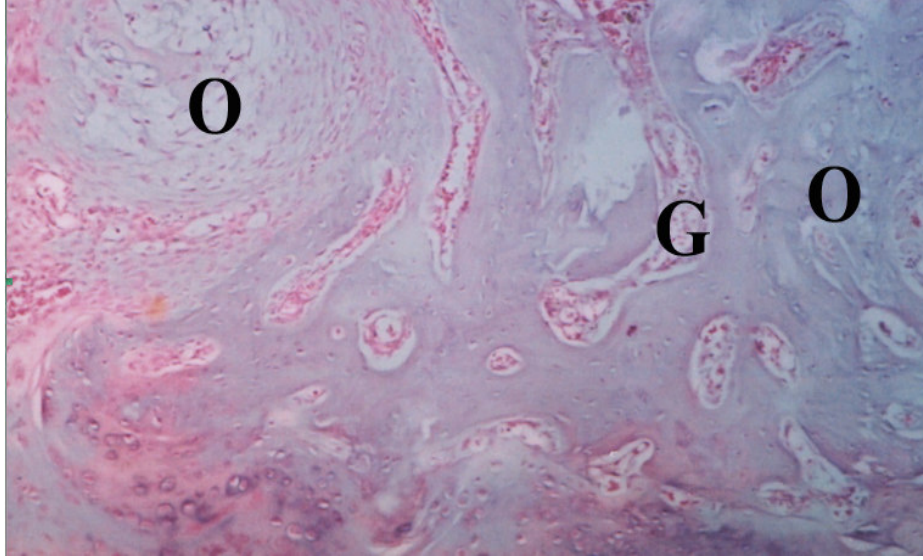
Resim- 12: Grup I'in 21. gündeki histopatolojik görünümü [Greft materyalinin rezorbsiyonu ile etrafında başlayan osteojenik odak (O), azalmış olan enflamasyon (E), fibröz doku gelişimi (F) (HEX100)].

30. gün bulguları: Greft materyalinin yerleştirildiği defektlerde, greft rezorbsiyonunun ve etrafında osteogenezisin 21. gün bulgularına göre daha da arttığı görüldü. Yabancı cisim reaksiyonunun mevcut olmadığı ve greftin biyouyumluluğunun çok iyi olduğu izlendi. Genel olarak, bu dönemde yeni oluşan kemik yüksek osteoblastik aktivite göstermekle birlikte, fibröz doku ve enflamasyonun ise azalarak yerini greft partikülleri etrafında yeni kemik trabeküllerine bıraktığı gözlemlendi (Resim-13).



Resim- 13: Grup I'in 30. gündeki histopatolojik görünümü [Fibröz doku (F), osteogenezis oluşması (O) (HEX100)].

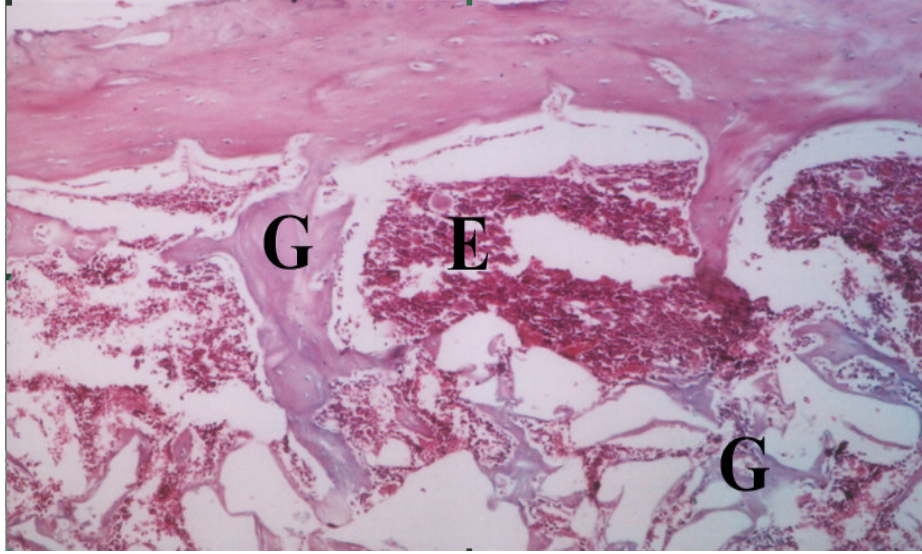
60. gün bulguları: Bu dönemde defektin çoğu kısmının yeni kemik tarafından doldurulduğu görüldü. Medikal grade kalsiyum sülfat'ın büyük kısmının rezorbe olduğu, geri kalan küçük kısmının ise trabeküller arası alana dağıldığı ve çoğunlukla yeni kemiğe dahil olduğu izlendi. Bu dönemde defekt bölgesinde osteogenezisin çok iyi olduğu ve fiziksel ataçmanlarla greftlerin birbirleriyle ve kenardaki kompakt kemikle birleşmiş olduğu tespit edildi. Genel olarak bu dönemde, yeni oluşan kemik ve kemik iliği ile yüksek osteoblastik aktivite izlenmiştir (Resim- 14).



Resim- 14: Grup I'in 60. gündeki histopatolojik görünümü [Graft materyalinin (G) rezorbsiyonunun arttığı görünürken, etrafında osteoid odakların geliştiği (O) izlenmektedir (HEX100)].

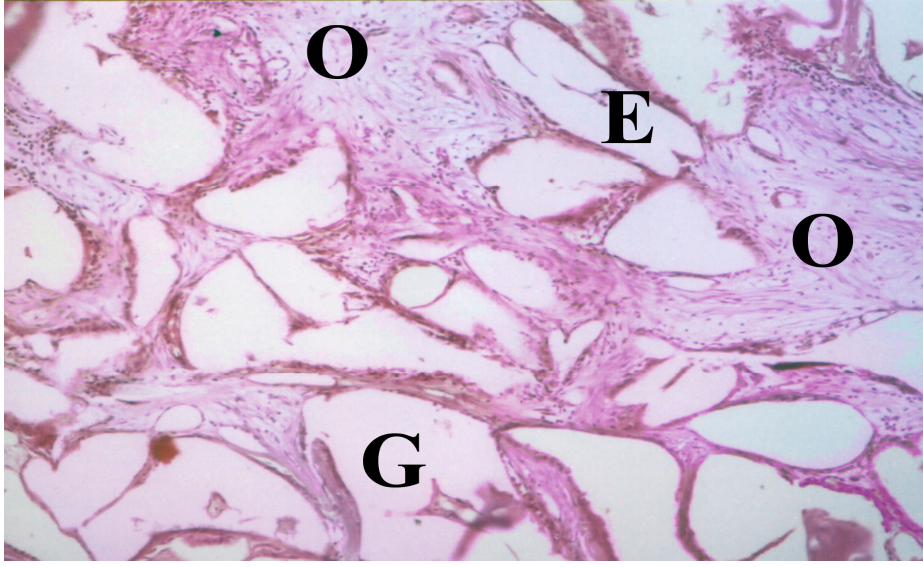
B- β -TRİKALSİYUM FOSFAT/ HİDROKSİAPATİT UYGULANAN GRUP (GRUP 2):

10. gün bulguları: Onuncu günde β -TCP/HA materyali etrafında doğal enflamatuvar değişiklikler, poröz kısımların kenarında mezenşimal hücreler ve kapillerli gevşek granülasyon dokusu izlendi. Alınan örneklerde yabancı cisim reaksiyonu ve greft rezorbsiyonu görülmedi. Graft materyalinin fiziksel ataçmanı ve dokuya uyumu mükemmeldi. Bu dönemde greftlerin poröz kısımlarında osteogenezis henüz mevcut değildi (Resim- 15).



Resim- 15: Grup II'nin 10. gündeki histopatolojik görünümü [Graft materyali (G), enflamasyon (E) (HEX40)].

21. gün bulguları: Üçüncü haftada osteogenezis potansiyelinin ve fiziksel ataçmanın, medikal grade kalsiyum sülfat grubuna göre daha zayıf olduğu tespit edildi. Ayrıca bu dönemde fibröz doku gelişiminin ve vaskülarizasyonun orta derecede olduğu, enflamasyonun azaldığı, yeni kemik odaklarının oluşmaya başladığı ve yabancı cisim reaksiyonunun ise görülmediği tespit edildi. Graftlerin bazı kısımlarında çok hafif düzeyde yüzeysel rezorbsiyon izlenirken, biyouyumluluğun ise mükemmel olduğu belirlendi (Resim-16).



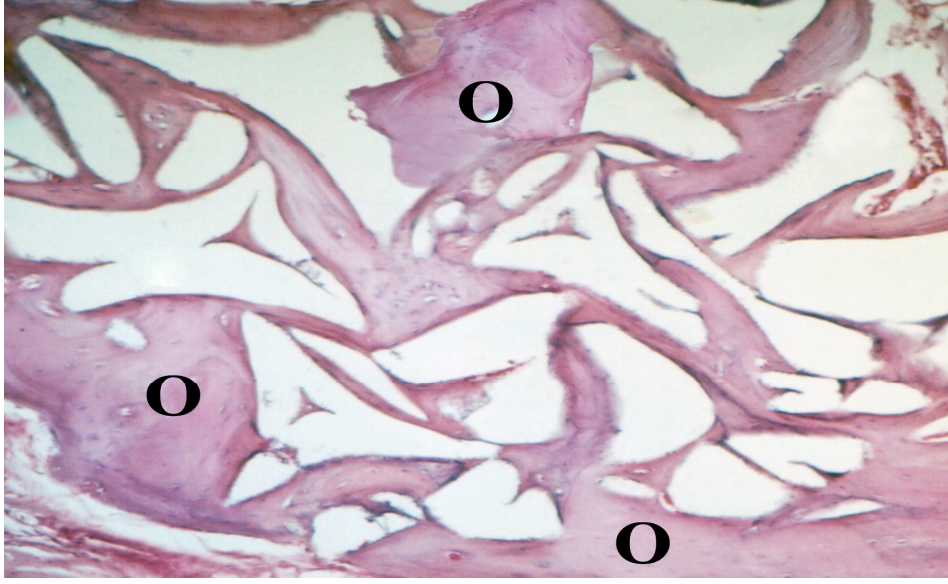
Resim- 16: Grup II'nin 21. gündeki histopatolojik görünümü [Graft materyali (G), enflamasyon (E), yeni oluşan kemik (O) (HEX100)].

30. gün bulguları: Bu dönemde greftler arasında osteogenezisin orta düzeyde olduğu ve yeni oluşan kemiğin çoğunun greftin çatı tipindeki yapısının merkezinde lokalize olduğu izlendi. Greftte rezorbsiyonun çok az olduğu, orta düzeyde osteoblastik aktivitenin başladığı, greftlerin birbirleriyle ve kompakt kemikle olan ataçman bağlantısının arttığı belirlendi (Resim- 17).



Resim- 17: Grup II'nin 30.gündeki histopatolojik görünümü [Rezorbsiyon ve osteogenezisin (O) histopatolojik görünümü (HEX100)].

60. gün bulguları: 60. günde kemik defektinde osteogenezisin iyi olduğu ve diğer grup ile karşılaştırıldığında yaklaşık olarak aynı seviyede meydana geldiği görüldü. Grefte çok az oranda rezorbsiyon görülürken, aynı zamanda greftin bir kısmı yeni oluşan kemik yapısına dâhil olmuştu (Resim-18).



Resim-18:Grup II'nin 60. gündeki histopatolojik görünümü [Fiziksel ataçman, osteogenezis(O) ve rezorbsiyonun histopatolojik görünümü (HEX100)].

Grup I ve grup II'nin 10. gün, 21. gün, 30. gün ve 60. gündeki kemik iyileşme skorları bir tablo oluşturularak değerlendirildi (Tablo-3,4).

Tablo 3: Medikal Grade Kalsiyum Sülfat Hemihidrat partikülleri kullanılan grubun kemik iyileşme skorları (Grup 1)

	10. gün	21.gün	30.gün	60.gün
Denek-1	1	2	3	4
Denek-2	2	3	4	4
Denek-3	2	3	4	5
Denek-4	1	2	3	4
Denek-5	1	2	4	4

Tablo 4:β-trikalsiyum Fosfat/Hidroksiapatit granülleri kullanılan grubun kemik iyileşme skorları (Grup 2)

	10. gün	21.gün	30.gün	60.gün
Denek-1	1	2	3	5
Denek-2	1	2	4	4
Denek-3	2	2	3	4
Denek-4	1	2	3	3
Denek-5	1	2	3	4

Kemik iyileşme skorları yönünden istatistiksel olarak farkın hangi gruplar arasında olduğunu tespit etmek için, veriler Mann-Whitney U testi yapılarak değerlendirildi (Tablo-5).

Tablo-5: Mann-Whitney U Testi Sonuçları

Mann-Whitney U	1.grup Median	2.grup Median	U	P
10. gün	1,00	1,00	10	0,513 (NS)
21. gün	3,00	2,00	7,5	0,314 (NS)
30. gün	4,00	3,00	7,5	0,221 (NS)
60. gün	4,00	4,00	10,5	0,606 (NS)

Değişkenler kesikli olması nedeniyle istatistiksel değerlendirmede, Mann-Whitney U testi tercih edilmiş olup, analizlerde çift yönlü hipotez ve $P < 0,05$ önerlilik düzeyi dikkate alınmıştır. İstatiksel değerlendirmede SPSS 12.0 paket programı kullanıldı.

Yapılan analizler sonucunda 10., 21., 30. ve 60. günlerde osteogenezis değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olmadığı sonucuna varılmıştır.

TARTIŞMA

Akkiz veya konjenital nedenlerle oluşmuş kemik defektlerinde ve dentofasiyal deformiteler nedeniyle gerçekleştirilen osteotomi alanlarında sıklıkla kemik grefti endikasyonu oluşmaktadır. Bu tip defekt alanları spontan iyileşmeye bırakılırsa, fibrotik yapının migrasyonunu takiben bölgede matür fibröz doku oluşumu başlar. Bu tip gerçekleşen bir fibrotik iyileşmeyle birlikte klinik olarak kaynamama (non-union) ve enkapsülasyon gibi komplikasyonlar da oluşabilmektedir. İşte bu komplikasyonlardan kaçınmak için, kemik hücrelerinin bölgede rejenerasyonunu sağlamak amacıyla defektlerin greft materyalleri ile rekonstrüksiyonuna ihtiyaç vardır (81-83).

Bu görüş doğrultusunda Walsh ve arkadaşları, kemik defektlerinin iyileşmesini sağlamak için kullanılan kemik greftlerinin önemini vurgulamışlar ve yaptıkları deneysel çalışmada, koyunların femurunda oluşturdukları defekt alanlarının birine otogreft implante ederken, diğer defekti spontan iyileşmeye bırakmışlardır. Spontan iyileşmeye bırakılan defekt alanının 12 hafta sonunda yapılan tomografik incelemesinde, kemikleşmenin gerçekleşmediği ve defektin fibrotik olarak iyileştiği gözlenmiştir. Otojen greft uygulanan bölgenin tomografik incelemesinde ise, defekt etrafında sağlıklı kansellöz kemiğe benzer kemik dokusunun oluştuğunu belirtmişlerdir (53).

Defektlerin greftlerle rekonstrüksiyonun önemini vurgulamak amacıyla bizim kliniğimizde de deneysel araştırmalar planlanmış ve yapılmıştır. Bu araştırmalardan bazıları şöyledir: Gülsün ve arkadaşları sentetik kemik alloplastı ile ksenojenik kemik greftinin osteogenezis üzerine etkilerini deneysel olarak araştırdıkları çalışmalarında, greft uyguladıkları kaviterlerde kontrol grubuna göre daha başarılı bir osteogenezisin gerçekleştiğini saptamışlardır. Ayrıca sentetik kemik alloplastlarının daha biokompatibl özellikte olduğunu bildirerek, bu materyallerin kraniomaksillofasiyal cerrahinin çoğu alanında kullanımları açısından çalışmaların devam etmesi gerektiğini vurgulamışlardır (20).

Tanrıkulu ve arkadaşları ise yaptıkları deneysel çalışmalarında, kemik içi defektlerde allojenik kemik grefti ve membran kombinasyonunu kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Rekonstrükte edilen defektlerde tama yakın bir kemik iyileşmesi görülürken, boş bırakılan defektlerin büyük kısmında ise fibrotik iyileşme görüldüğünü rapor etmişlerdir (84).

Kavak ve arkadaşları ise iki sentetik greft materyalini karşılaştırdıkları çalışmalarında, geniş kemik içi defektlerinde tam bir osteogenezis oluşumu için defektin greft materyalleri ile rekonstrükte edilmesinin gerektiğini bildirmişlerdir (85).

Kliniğimizde yapılan deneysel bir tez çalışmasında da demineralize kemik matris partikülleri içeren kalsiyum sülfat esaslı putty ile β -trikalsiyum fosfat granüllerinin kemik içi kaviteelerde iyileşme üzerine etkileri histopatolojik olarak karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada araştırmacılar iki greft materyali arasında istatistiksel olarak fark olmadığını bildirirken, defektlerin greftle rekonstrüksiyonunun önemini rapor etmişlerdir (86).

Akal ve arkadaşlarının yaptığı klinik çalışmada ise, kemik defektinin oluşmasını takiben defekt bölgesinin spontan iyileşmeye bırakılmasıyla bölgenin hızla bağ dokusu ile dolması sonucu, kemik iyileşmesinin olumsuz yönde etkileneceği bildirilmiştir (4,35).

Dalkiz ve arkadaşları, değişik biyomateryallerin osteogenezis üzerine etkilerini araştırdıkları deneysel çalışmalarında, ratlarda oluşturdukları kemik defektlerine değişik greft materyalleri uygularken bazılarını da kontrol grubu olarak boş bırakmışlardır. 60. gün sonunda histolojik kesitler elde edilerek gruplar arasında karşılaştırma yapılmıştır. Sonuç olarak, kemik grefti yerleştirilen gruplarda belli oranda osteogenezis izlenirken, kontrol grubunda ise kemik iyileşmesinin oldukça zayıf olduğu ve kısmen fibrotik olarak iyileştiği rapor edilmiştir (87).

Yukarıdaki çalışmaların yanısıra bu konuda yapılmış birçok araştırmada, greft ile rekonstrükte edilmeyen defektlerde bölgeye bağ dokusu hücrelerinin göç edip fibrotik iyileşme prosedürünü aktif hale getirdiği rapor edilmiştir. Kemik iyileşme prosedürünün bağ dokusuna göre yavaş olması ve osteoblastlar oluşuncaya kadar defektin bağ dokusu ile dolması osteogenezisi olumsuz yönde etkilemektedir. Böyle bir durum sonucu oluşan fibrotik dokunun ise kemik dokusu gibi fonksiyon göstermeyip, kuvvetlere karşı dirençli olmaması en büyük dezavantajdır. Kemik dokusu gibi yapısal olarak sağlam olmayan fibrotik dokunun, defekt alanının fonksiyonunu yerine koymaması; psödoartroz, enkapsülasyon, kaynamama (non-union) gibi olası problemleri de gündeme getirmektedir (83).

Bununla birlikte kemik defektlerine yerleştirilen greft materyalinin, implante edildiği dokuya uyum göstermesi ve aynı zamanda yeni doku oluşumuna katkıda bulunması, yani ideal greft özelliklerini taşıması tartışmaların değişmeyen başka bir noktası olmuştur (81-83). İdeal kemik greftini bulmak amacıyla birçok madde denenmiş ve halen denenmekte olup, istenilen özellikleri % 100 sağlayan greft materyali henüz bulunamamıştır. Bu duruma karşın kemik en çok transplante edilen dokudur. Her yıl dünya çapında 2,2 milyondan daha fazla kemik grefti kullanılmaktadır (88). Bu prosedürler içinde en çok tercih edilen greft, otojen kemik grefti olarak göze çarpmaktadır. 1996 yılında Amerika' da kullanılan greftlerin % 60'ı otojen greft iken, % 34'ü allogreft ve % 7'si de diğer materyallerden oluşmaktaydı (89). Otojen kemik; osteokondüksiyon, osteoindüksiyon için gerekli olan kemik mineralleri,

kollajen, büyüme faktörleri ve osteoprogenitör hücreleri içerir. Kemik kalitesi ve miktarı yönüyle en sık tercih edilen otojen greft, iliak kemik greftidir. Bununla birlikte; ikinci bir operasyon bölgesi gerektirmesi, operasyonun süresinin uzaması, sınırlı miktarda elde edilmesi, donör alan morbiditesi ve komplikasyonları, ilave kan kaybı gibi dezavantajlarından dolayı otojen grefte alternatifler aranmıştır (90).

Yakın zamanlarda otogreftte alternatif olarak en sık allogreftler tercih edilmekteydi. Ancak mevcut hastalık transfer riski, yabancı cisim reaksiyonu gibi riskleri ortadan kaldırmak için uygulanan işlemlerin osteojenik özellikleri zayıflatmasından dolayı allogreftlerin kullanımı da kısıtlanmıştır (91,92).

Alternatif bulma amacıyla yapılan son yıllardaki araştırmalarda, sentetik materyallerde büyük gelişmeler yaşanmıştır. Bu araştırmaların öncesinde sentetik materyaller, otogreft ve allogreftlere göre çok sık tercih edilmemekteydi. Dünya çapında tüm greftler içinde sentetik greft kullanımı sadece %10 oranıyla sınırlıydı (88). Bu sınırlı kullanımlarının nedeni; tahmin edilemeyen rezorbsiyon süreleri, şekillendirmedeki zorluk, yabancı cisim reaksiyonu ile yetersiz yapılmış klinik ve deneysel çalışmalardı. Bu komplikasyonlar, mevcut sentetik materyallerin modifiye edilmesi, yeni sentetik materyallerin elde edilmesi ve bu konuda yapılan araştırmaların sayısının artması ile oldukça azalmıştır. Sentetik materyaller ile ilgili çalışmalar arttıkça, otogreftlere ve allogreftlere olan üstünlükleri ortaya çıkmış ve kullanımları yaygınlaşmıştır (93,94).

Tüm bu araştırmaların amacı; yabancı cisim reaksiyonu oluşturmayan, osteokondüktif ve osteoindüktif özellikler taşıyan, hızlı bir şekilde osteogenezis gerçekleştiren, implante edildiği bölgeye yapısal destek verebilen ve görevinin bitiminde rezorbe olabilme gibi özellikleri taşıyan ideal kemik greftine ulaşmaktır. Fakat günümüzde, tüm bu özellikleri taşıyan ideal kemik greft materyali henüz bulunmamaktadır.

Bu grupta yer alan ve diğer materyallere alternatif olarak üretilen Kalsiyum Sülfat içerikli greftler, 100 yılı aşkın süredir kullanımı nedeniyle kendini kanıtlamış bir sentetik materyaldir (1,50). Çalışmamızda kullandığımız kalsiyum sülfat içeriği, *medikal grade kalsiyum sülfat hemihidrat* (SurgiPlaster^R, Bio-Lok International Company). “**Paris Alçısı**” olarak da bilinen kalsiyum sülfat, alçı taşından (gypsum) elde edilmekte olup, **CaSO₄2(H₂O)** formülasyonundadır. Primer olarak kalsiyum sülfat, defektin morfolojik konturunu restore edip, fibröz doku büyümesini önlemek için hafif asidik ortam yaratır ve rezorbe olup çözünürken yerini yeni oluşan kemiğe bırakır. Kalsiyum sülfatın rezorbsiyon oranı, yabancı maddelerin kontaminasyonu ve materyalin kristal yapısı gibi faktörlere bağlıdır. Kristalin yapısı ve alfa-hemihidratın kullanımından kaynaklanan geniş partikül

dağılımı rezorbsiyonu yönlendirerek osteogenezisi kontrol eder. Fowler çalışmasında; kalsiyum sülfatın Dreesman ve Peltier tarafından kullanıldığını ve kemik grefti olarak rahatlıkla kullanılabilceği rapor etmiştir (48,95). Peltier ve arkadaşları ile Turner ve arkadaşları ise, kalsiyum sülfatın osteojenik hücrelerin ve kan damarlarının büyümesine izin veren osteokondüktif bir materyal olduğunu ve kalsiyum sülfatın çözünürken oluşan boşlukta yeni kemik geliştiğini rapor etmişlerdir (48,69). Peltier ve Jones yaptıkları bir çalışmada, kalsiyum sülfatın defekte tamamen rezorbe olduğunu, yeni kemik oluşumunun kısa bir sürede gerçekleştiğini ve bu materyalin çeşitli kemik defektlerinde güvenli bir şekilde kullanılabilceğini rapor etmişlerdir (96). Bununla birlikte kalsiyum sülfatın bu başarısına karşın, daha sonraki çalışmalarda farklı sonuçlarla karşılaşmıştır. Bu farklılığın nedeni, kalsiyum sülfat kristallerinin tek formda ve saf olmaması ile açıklanmıştır. Son yıllarda kalsiyum sülfat geliştirilerek cerrahi uygulamalar için daha kullanışlı hale getirilmiştir. Günümüzde medikal grade kalsiyum sülfat, değişik tip kemik defektlerinde sıklıkla kullanılabilir. Radyo-opakt olması nedeniyle de rezorbsiyonu radyolojik olarak takip edilebilmektedir (47).

Mirzayan ve arkadaşları, çalışmalarına benign kemik lezyonu tanısı konup, opere edilmesi gereken 13 hastayı dâhil etmişlerdir. Lezyonların eksizyonu sonrasında, kemik grefti uygulamasına ihtiyaç duyulmuş ve defekte kalsiyum sülfat grefti implante edilmiştir. Bu çalışmada kalsiyum sülfat, kemiğin yapısal bütünlüğünü sağlamasının yanısıra üç duvarlı kavitelelerin rekonstrüksiyonu amacıyla kullanılmıştır. Kalsiyum sülfatın rezorbsiyonu ve kemik iyileşmesi radyolojik olarak değerlendirilmiş olup, defekt kemikle tam dolana kadar takibe devam edilmiştir. Takipler sonunda tüm defektlerin iyileştiği, kalsiyum sülfatın rezorbe olduğu ve bu rezorbsiyonun ilk olarak kemiğe yakın olan greftten başlayıp merkeze doğru ilerlediği gözlemlenmiştir. İyileşme süreci ortalama 13.4 hafta olarak tespit edilmiş ve medikal grade kalsiyum sülfatın yapısal destek gerektirmeyen kemik defektlerinde etkin olduğu vurgulanmıştır (47).

Bizim çalışmamızdaki histopatolojik incelemelerde de kalsiyum sülfatın periferden santrale doğru rezorbe olduğu saptanmıştır. Ayrıca oluşturulan tüm üç duvarlı defektlerin iyileştiği görülürken, kalsiyum sülfatın özellikle bu tip defektlerde daha başarılı olduğu kanısına varılmıştır.

Pecora ve arkadaşları ile De Leonadis ve arkadaşları çalışmalarında kalsiyum sülfatı, maksiller sinüs augmentasyonunda kullanmışlardır. Operasyon sonrası hastalarının 9 aylık radyolojik takipleri sonucunda, kalsiyum sülfatın sinüs augmentasyonunda kullanılabilir bir

madde olduğunu ve tüm özelliklerinin anlaşılması için diğer greft materyalleri ile karşılaştırılması gerektiğini bildirmişlerdir (60,61).

Ruhaimi isimli araştırmacı ise kalsiyum sülfat ile yaptığı deneysel çalışmasında, kalsiyum sülfatı diğer greft materyalleri ile ¼ oranında karıştırmış ve sonuç olarak kalsiyum sülfatın osteogenezisi kolaylaştırdığını ve kombinasyon içinde yer alan kalsiyum sülfatın kemik ile greft arasındaki fiziksel ataçmanı arttırdığını rapor etmiştir (97).

Murashima ve arkadaşları ise değişik şekildeki kemik defektlerinde kalsiyum sülfatın etkinliğini araştırdıkları deneysel çalışmalarında, apikal rezeksiyonu takiben üç değişik şekilde kemik kavitesi oluşturmuş ve bu kavitelere kalsiyum sülfat yerleştirmişlerdir. 1.tip defekt gingival sulkusla birleşen tipte, 2.tip defekt iki kökü de içine alan geniş tipte, 3.tip ise bukkal duvardan lingual duvara kadar olmak üzere planlanmış olup, sonuç olarak kalsiyum sülfatın Tip 2 ve Tip 3 kemik defektinde kemik rejenerasyonu açısından başarılı olduğunu, ancak Tip 1’de osteogenezisin düşük seviyede kaldığını rapor etmişlerdir (55).

Walsh ve arkadaşları, deneysel çalışmalarında kalsiyum sülfatı tek başına ve otogreftlerle kombine ederek kullanmışlardır. 12 hafta sonunda otogreft kombinasyonunun osteogenezis açısından daha üstün olduğunu, tek başına kalsiyum sülfatın kullanıldığı grupta ise osteogenezis oranının düşük seviyelerde kaldığını saptamışlar ve kalsiyum sülfatın kombine kullanımını tavsiye etmişlerdir (53).

Daha önceleri kalsiyum sülfatın implante edildiği kemikte, osteokondüktif etki ile fibröz doku büyümesini engelleyip osteogenezisi kolaylaştırdığı ve zamanla rezorbe olurken yerini fibrovasküler dokulara bırakıp yeni kemik oluşturduğu biliniyordu (48,98,99). Günümüzde ise kalsiyum sülfat ile ilgili yapılan bir deneysel çalışmada, bu materyalin osteoindüktif olabileceği de gösterilmiştir. Araştırmacılar, bu osteoindüktif özelliğin lokal pH’ın düşmesine bağlı oluşan kemik demineralizasyonu ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Kemikteki bu demineralizasyonun, iyileşmeyi stimüle eden kemik matriksindeki osteoindüktif moleküllerin salınımına izin verdiği ileri sürülmüştür (76).

Strocchi ve arkadaşları ise çalışmalarında, kalsiyum sülfatın iyi tolere edilebilen, biyouyumlu, osteokondüktif ve otojen grefte alternatif olabilecek bir materyal olduğunu bildirmişlerdir. Kemik formasyonu ve takiben devamlılığı için vasküler yapıların çok önemli olduğu vurgulanan çalışmada 1. grupta membranlı kalsiyum sülfat, 2. grupta sadece kalsiyum sülfat ve 3. grupta ise otojen kemik kullanılmıştır. Histopatolojik olarak en yoğun vasküler yapılar 1. grupta gözlenirken, onu 2. grup izlemiştir. Bu sonuçlar, kalsiyum sülfatın osteogenezise, vasküler yapılar üzerindeki pozitif etkisiyle katıldığını göstermektedir (100).

Kim ve arkadaşları yaptıkları klinik çalışmalarında, kemik içi defekti olan 40 hastadan iki grup oluşturup, 1.gruba demineralize kemik matriksi ve kalsiyum sülfat grefti ile beraber kalsiyum sülfat bariyer kombinasyonu kullanırken, 2.gruba da sadece gingival flep cerrahisi uygulamışlardır. Sonuçta uyguladıkları kombinasyonun, bu tip defektlerde osteogenezis üzerine pozitif etkileri olduğunu ve gingival flep cerrahisine göre nispeten olumlu sonuç verdiğini rapor etmişlerdir (101).

Yaptığımız çalışma sonunda elde ettiğimiz bulgular ve edindiğimiz klinik tecrübeler ışığında, kalsiyum sülfatın doku ile uyumlu olduğu ve hızlı bir şekilde osteogenezisi başlattığı kanısına vardık. Bununla birlikte kalsiyum sülfat yabancı cisim reaksiyonuna neden olmazken, kemikle arasında iyi derecede bir fiziksel ataçman oluşturabilmektedir. Hızlı bir şekilde rezorbsiyona uğramakta olup, osteokondüktif özelliğindedir. Kalsiyum sülfata kolaylıkla şekil verilmesine karşın, su ile temasında kırılabilir olmaktadır. Bunun için uygulandığı bölgenin özellikle greft materyali sertleşene kadar kuru kalmasında fayda vardır.

Bazı araştırmacıların lokal pH'ın düşmesine bağlı osteoindüktif özelliğinin ortaya çıkmasını rapor etmelerine karşın, bu konuda daha çok araştırma yapılması gerekmektedir. Kalsiyum sülfat çok hızlı bir şekilde osteogenezisi başlatırken, diğer greftlerle karşılaştırıldığında oluşan yeni kemik hacmi bakımından bazı farklılıklar da göze çarpmaktadır. Rezorbsiyon süresinin biraz daha geniş zamana yayılmasıyla oluşan yeni kemik miktarında olumlu yönde bir artış sağlanacağını düşünülürken, özellikle dezavantajları açısından diğer greft materyalleri veya indüktif faktörlerle kombinasyonunun daha olumlu sonuç vereceği düşüncesindeyiz. Bu özellikler göz önüne alındığında kalsiyum sülfatın oral ve maksillofasiyal cerrahide rekonstrüksiyon amaçlı bir greft materyali olarak kullanılabilmesi sonucuna varılmıştır.

İdeal greft materyaline ulaşma çabaları, sentetik greft materyalleri grubu içinde yer alan **Hidroksiapatit ve β -trikalsiyum fosfat** üzerinde çalışmalar yapılmasına neden olmuştur. Bu iki materyalin her biri tek başına greft materyali olarak kullanılmasına karşın, çalışmamızda ikisinin karışımı yani ***β -trikalsiyum fosfat/Hidroksiapatit*** materyali kullanılmıştır (Camceram^R, Cam Implants by an Osteotech, Inc. Company). Karışımın % 40' ını oluşturan β -trikalsiyum fosfat 1920' li yıllardan beri kemik grefti olarak kullanılmaktadır (1). β -TCP' in porlu yapısı kemiğin trabeküler yapısını taklit eder tarzda olup, porlar birbiriyle bağlantılıdır. Porların arası yeni kemik gelişimini stimüle edecek boyutta olup, bu porların büyüklüğü 1-1000 μ m arasında değişmektedir. Çalışmamızda kullandığımız β -TCP porları 100-500 μ m arasındadır. Bu por büyüklüğü optimal sellüler penetrasyonu ve vaskülarizasyonu desteklerken, implantın kemiğe entegrasyonunu güçlendirmektedir (70,75).

Bu doğrultuda Gazdag ve arkadaşları, seramik yapı içindeki porların, osteokondüksiyon için optimum 100-500 µm büyüklüğünde olması gerektiğini rapor etmişlerdir (32). β -TCP defekte yerleştirme sırasında istenildiği gibi manüple edilebilir. Bu tür manüplasyonlar porların yapısında bir değişikliğe yol açmamaktadır. Tüm seramik greftlerde olduğu gibi β -TCP' ında osteoindüktif özelliği yoktur. β -TCP, basınç kuvvetine spongiöz kemiğe göre daha dayanıklı iken, gerilme kuvvetine karşı verdiği cevap ise spongiöz kemik ile yaklaşık olarak aynıdır (1).

Çalışmamızda kullanılan materyalin % 60'ını oluşturan HA ise $C_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ formülasyonda olup, 1970' li yıllardan beri birçok oral ve maksillofasiyal uygulamalarda greft materyali olarak kullanılmıştır. HA sistemik toksisiteye neden olmayıp, aynı zamanda alerjik ve karsinojenik değildir. Kırılgan yapısı nedeniyle günümüzde daha çok aktif kuvvet gelmeyen defekt bölgelerinde tercih edilmektedir. Mükemmel derecedeki biyouyumluluğu ile dikkat çeken HA, defekt içinde kemiğe bitişik yerleştirildiği zaman arada fibrotik doku oluşmaksızın yeni gelişen kemik yapısı içinde kalır (60,102).

Daculsi ve arkadaşları, HA ve β -TCP kombinasyonundan oluşan bifazik kalsiyum fosfatı, yaptıkları klinik ve deneysel çalışmada kullanmışlardır (78). Bu çalışmanın klinik aşamasında kemik içinde benign tümörü bulunan 4 hastada, tümörün çıkartılmasını takiben oluşan kaviteye bifazik kalsiyum fosfat yerleştirmişlerdir. Çalışmanın deneysel kısmında ise 7 köpek üzerinde 40 adet femoral defekt oluşturulup, bu defektlerin 4 tanesi kontrol grubu için boş bırakılırken, diğerleri greft materyalleri ile doldurulmuştur. Araştırmanın klinik aşamasının 6. ve 9. hafta sonrasındaki histopatolojik incelemesinde, yeni kemik formasyonu ile birlikte iyi derecede vaskülarizasyon ve birçok osteosit gözlemlenirken, radyolojik incelemede ise, yeni kemik formasyonu izlenmiştir. Köpeklerden alınan kesitlerin incelemesinde, greft yerleştirilen defektlerde 6 hafta sonra implantın kortikal kısmında osteogenezis alanları saptanmış olup, beraberinde vasküler yapılar ve osteositler izlenmiştir. Kontrol amaçlı boş bırakılan defektlerde ise yeni kemik oluşumu 6. haftanın sonunda göze çarparken, 9 hafta sonunda defektin sadece bir kısmının kemik ile dolduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak yapılan klinik, radyolojik ve biyolojik değerlendirmelerin ışığında, araştırmacılar patolojik kemik defektlerinde uygulanmak üzere bifazik kalsiyum fosfatın osteogenezisi sağlamak için uygun olduğunu rapor etmişlerdir (78).

Biz de çalışmamızda ratlarda oluşturduğumuz patolojik femoral defektlerinde β -trikalsiyum fosfat/Hidroksiapatiti osteogenezis açısından başarılı bulurken tecrübelerimiz sonucunda bu maddenin klinik olarak da kullanımının uygun olabileceği kanısına vardık.

β -TCP tek başına kullanıldığında, HA'ye göre daha kolay rezorbe olup, daha çabuk ortamdan elimine edilmektedir. Araştırmalarda, β -TCP ve HA kombinasyonundan oluşan bifazik kalsiyum fosfatın ise, periodontal defektlerin tamirinde her iki seramik materyalden de daha etkili olduğu bildirilmiştir (103,104). Daculsi ve arkadaşları, farklı β -TCP/HA oranlarını (15/85, 35/65, 85/15) karşılaştırdıkları deneysel çalışmalarında, bu farklı oranların greft materyalinin sadece çözünme süresine etkili olduğunu rapor etmişlerdir. Bu oranda, artan β -TCP daha hızlı bir çözülme oluştururken, artan HA oranı ise daha geç gerçekleşen rezorbsiyon zamanını göstermektedir. (105).

Passuti ve arkadaşları yaptıkları pediatrik bir çalışmada, şiddetli skolyozu bulunan 12 hastaya β -TCP/HA karışımını ve bu greftin otojen greft kombinasyonunu uygulayıp, internal fiksasyon ve füzyon gerçekleştirmişlerdir. Ortalama 15 aylık takibin sonunda hem otogreft kombinasyonu uygulanan grupta, hem de β -TCP/HA uygulanan grupta tüm hastalarda başarılı bir füzyon elde ettiklerini rapor etmişlerdir (106). Bucholz ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, 40 olgu serisinde metafizial defektlerde HA ve kansellöz otogrefti uygulanmış ve takiplerinde osteogenezis açısından radyolojik ve klinik bir farklılık saptanmadığı bildirilmiştir (77).

Gosain ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada, 10 adet yetişkin koyunda fasiyal kontür augmentasyonunda; otojen kalvarial kemik, HA ve β -TCP/HA (40/60) karışımı kullanmışlardır. Sonuçta otojen kemik greftinin 1 yıla yakın dönemde önemli oranda rezorbe olarak fasiyal konturun bozulmasına yol açtığını, HA ve β -TCP seramiklerinin ise oldukça sınırlı düzeyde rezorbsiyon göstererek görevlerini tam anlamıyla yaptıklarını rapor etmişlerdir (107).

Grimes ve arkadaşları, çalışmalarına 2 yıl boyunca kliniklerine başvuran benign tümör, düşük evreli kondrosarkomlar ve tümör benzeri lezyonları olan 30 hastayı dahil etmişlerdir. Bu hastaların lezyonlarını çıkardıktan sonra defekt bölgesine bifazik kalsiyum fosfat (β -TCP/HA) içeriğini uygulamışlar ve hastaların yaklaşık 2 yıllık takibi sonunda, bu hastaların sadece 6'sında komplikasyon görüldüğünü ve bu komplikasyonların greft materyalleri ile ilişkili olmadığını rapor etmişlerdir. Çalışmaya dâhil edilen hastaların 28'i ise günlük aktivitelerine tam anlamıyla geri dönmüşlerdir. Grimes ve arkadaşları, ayrıca bu greft materyalinin kolay şekil verilebilen karakterde olduğunu ve cerrahi olarak uygulanmasının da çok kolay olduğunu vurgulamışlardır. Bifazik kalsiyum fosfatı kemik grefti olarak tümör benzeri lezyonların eksizyonu sonrası uygulamasını otojen greft uygulamasına göre daha etkili bulduklarını belirten araştırmacılar, komplikasyon oranını da otojen greftlerin komplikasyonuna göre oldukça düşük bulmuşlardır (108).

Xie ve arkadaşları ise, 1993–2002 yılları arasında β -TCP/HA ile spinal füzyon uyguladıkları 20 hastadan, yaklaşık 24 ay sonra biyopsi almışlardır. Radyografik ve histopatolojik değerlendirmeler sonucunda, tüm vakalarda füzyonun başarı ile tamamlandığını, β -TCP/HA'in osteogenezis kapasitesini otogreft kadar etkili bulduklarını ve bu karışımın geç dönemde rezorbsiyona uğrayarak sağlam bir yapı gösterdiğini rapor etmişlerdir (109).

Nelson ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada, köpeklerin mandibularına uyguladıkları bilateral osteotomi sonrası bir tarafa otojen greft yerleştirirken, diğer tarafa da kalsiyum fosfat içerikli sentetik greft materyali uygulamışlardır. Operasyondan 4 ay sonra osteotomi alanlarından elde edilen kesitler elektron mikroskobunda histomorfometrik olarak incelenmiştir. Histolojik olarak; kalsiyum fosfat içerikli greft materyali etrafında iyi derecede vaskülarizasyon, hücre artışı ve az miktarda zayıf bağ dokusunun oluştuğunu saptamışlardır. Diğer tarafa yerleştirilen otogreft etrafında ise, daha az miktarlarda vaskülarizasyon ve hücre artışı gözlemlenmiştir. Bununla birlikte hem otogreft etrafında hem de kalsiyum fosfat içerikli greft etrafında inflamasyonla başlayan yabancı cisim reaksiyonuna rastlanmamıştır. Ayrıca implant materyalinin otogreftte göre daha sıkı şekilde kemiğe kaynaştığı ve daha fazla miktarda yeni kemik formasyonu içerdiğini belirtmişlerdir. Tüm bu özelliklere ek olarak, kalsiyum fosfat içerikli biyomateryallerin laboratuvar şartlarında; hacminin, şeklinin, por büyüklüğünün istenilen oranda ayarlanmasının diğer greftlere göre çok büyük bir avantaj olduğunu bildirmişlerdir. Sonuç olarak kemik defektinin şekline, lokalizasyonuna, miktarına uygun şekilde üretilen kalsiyum fosfat içerikli greftlerin, defekt rekonstrüksiyonunda önemli bir aşama kaydettiğini rapor etmişlerdir (110).

Bloemers ve arkadaşları, travma sonucu oluşan kemik defektlerinde kalsiyum fosfat içerikli greftlerin kullanımını araştırdıkları çalışmalarında, bir çok greft materyalinin bu konuda denendiğini vurgularken, kalsiyum fosfatın yüksek biyoyumluluğu ve başarılı osteogenezisi ile tercih edilen en önemli greft grubu olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, bu tip greft kullanımının otogreft komplikasyonlarını tamamen ortadan kaldırdığını ve bu greft materyallerine büyüme faktörleri eklenmesi durumunda ise, daha başarılı osteogenezis sağlanabileceğini rapor etmişlerdir (111).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, kemik defektlerinde kullanılmak üzere hazırlanan sentetik greft materyallerinin ya kendileri içinde ya da otojen greft veya büyüme faktörleri ile kombinasyonunun kullanılmasını önermektedir. Bu kombinasyonların amacı; greft materyallerinin tek başına kullanıldıklarında ortaya çıkan dezavantajlarının, kombinasyonda kullanılan diğer greft materyali tarafından tolere edilip ideal grefte ulaşma isteğidir.

Çalışmamızda kullandığımız β -TCP/HA materyali de bu amaca uygun üretilmiş bir kombinasyondur. Bu karışımda kullanılan her iki greft materyali de daha önce tek başlarına defalarca kullanılmış olup, olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Ancak özellikle β -TCP' in yerleştirildiği defektte kırılma özelliği göstermesi, kuvvetlere karşı koyamaması ve HA'in de rezorbe olmayıp uzun zaman defekt bölgesinde kalması çeşitli komplikasyonlara neden olmuştur. Bu komplikasyonları ortadan kaldırmak için, iki greft materyali bir araya getirilip kombine edilmiş ve kemik defektlerinde kullanılmaya başlanmıştır (1,28).

Bu bilgiler doğrultusunda ve deneysel çalışmamız sonucunda; β -TCP/HA karışımının doku ile mükemmel derecede uyumlu olduğu ve istenilen miktarda osteogenezis oluşturduğu görüldü. Hiçbir denekte β -TCP/HA' e karşı yabancı cisim reaksiyonu gözlenmezken, histopatolojik kesitlerde kemikle greft materyali arasında oldukça iyi derecede fiziksel ataçman olduğu saptandı. Osteokondüktif özellik gösteren β -TCP/HA' in rezorbsiyonu oldukça sınırlı düzeyde kalırken, defektin içindeki bazı bölgelerin direkt kemik yapısı içine katıldığı gözlemlendi. Defekte yerleştirilmesi diğer greft materyaline göre daha kolay gerçekleşirken, klinik olarak da diğer materyale göre daha kolay şekil verilebilmekteydi. Sonuç olarak, β -TCP/HA'in greft materyali olarak oral ve maksillofasiyal cerrahide rahatlıkla kullanılabilmesi kanısına varıldı.

SONUÇLAR

Son yıllarda oral ve maksillofasial cerrahi alanında kullanıma giren Medikal Grade Kalsiyum Sülfat partikülleri ile β -Trikalsiyum fosfat/Hidroksiapatit granüllerinin osteogenezis üzerine olan etkilerinin deneysel ve istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucunda;

- 1) Aralarında çok belirgin bir farklılık olmamakla birlikte **osteogenezisi gerçekleştirme zamanı ile rezorbsiyon süreleri** birbirlerinden farklıydı. Kalsiyum sülfat partikülleri daha hızlı osteogenezisi başlatıp daha çabuk rezorbe olurken, β -TCP/HA granülleri uygulanan defektlerde ise osteogenezis daha geç başlayıp rezorbsiyon da daha geç dönemde gerçekleşmekteydi.
- 2) Her iki greft materyalinde **yabancı cisim reaksiyonu** ve **enfeksiyon** görülmezken, yara iyileşmesi prosedürü boyunca hemen hemen **aynı düzeyde enflamasyon** izlendi.
- 3) Doku uyumluluklarında problem gözükmezken, β -TCP/HA'in kalsiyum sülfata göre daha **biokompatibl** olduğu saptandı.
- 4) **Kemik üzerine olan etkileri incelendiğinde ise;** her iki grupta da 21. günden sonra osteogenezis görülürken, kalsiyum sülfatın daha hızlı bir şekilde osteogenezisi gerçekleştirdiği, ancak oluşan yeni kemik hacminin β -trikalsiyum fosfat/ hidroksiapatit kadar ideal olmadığı belirlendi. İstatistiksel anlamda ise osteogenezis yönünden gruplar arasında önemli bir farkın olmadığı görüldü.
- 5) Her iki greft materyalinin defekte bölgesindeki sağlıklı kemikle aralarında oluşturdukları **fiziksel ataçmanda** problem saptanmadı. Bununla birlikte β -TCP/HA kullanılan gruptaki deneklerde daha güçlü bir fiziksel ataçman izlendi.
- 6) Her iki grupta kullanılan greft materyalleri, **fibrotik dokunun** defekt bölgesine doğru ilerlemesine engel olurken, mikroskopik incelemede ihmal edilebilecek seviyede fibrotik büyüme belirlendi.
- 7) Her iki greft materyali de oluşturulan **üç duvarlı defektlerde** mükemmel yakın sonuç vermiştir.

Bu bulguların ışığında; medikal grade kalsiyum sülfat hemihidrat partikülleri ile β -TCP/HA granüllerinin üç duvarlı defektlerde 10. güne kadar benzer iyileşme süreçleri geçirdiği, daha sonraki günlerde kalsiyum sülfatın hızla çözünüp osteogenezisi hızlı bir şekilde başlattığı ve β -TCP/HA' in ise yeni oluşan kemik hacmi açısından daha ideal olduğu kanısına varıldı. İstatistiksel anlamda ise, her iki grup arasında osteogenezis açısından anlamlı bir farkın olmadığı ve bu sentetik greft materyallerinin diğer greft materyalleri ile kombinasyonunun yeni deneysel ve klinik çalışmalarla desteklenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Moore WR, Grave SE, Bain GI. Synthetic bone graft substitutes. Australian and New Zealand Journal of Surgery 2001;71:354-61.
2. El Deep M, Hosny M, Sharawy M. Osteogenesis in composite grafts of allogenic demineralized bone powder and porous hydroxylapatite. J Oral Maxillofac Surg 1989; 47: 50-7.
3. Kelly CM, Wilkins RM, Gitelis S, Hartjen C, Watson JT, Kim PT. The use of a surgical grade calcium sulfate as a bone graft substitute. Clinical Orthopaedics and Related Research. 2001;382:42-50.
4. Akal ÜK, Cehiz T, Şahin M. İki farklı greft materyali ve kollajen membranın kıyaslanması: Klinik ve densitometrik çalışma. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Dergisi. 2002;6:35-46.
5. Glowacki J, Mulliken JB. Demineralized bone implants. Clinics in Plastic Surgery. 1985;12:233-41.
6. Tuksan C, Yalırık M. Oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılan biyomateryaller. İstanbul. İ.Ü. Basın ve Yayınevi Müd; 2002.
7. Stevenson S. Biology of bone grafts. Orthop Clin North Am. 1999;30:543-50.
8. Junqueira LC, Carneiro J, Kelly RO. Basic histology. Çev: Aytekin Y. İstanbul. Barış Kitapevi;1998:132-146.
9. Erdoğan D, Hatiboğlu M, Görgün M, Ilgaz C. Genel histoloji. Ankara, Hatiboğlu Yayınevi;1999:107-17.
10. Clara M, Maskar Ü. Histoloji. İstanbul, Sermet Matbaası;1961:274-306.
11. Guyton AC. Textbook of medical physiology. Philadelphia, London, Toronto, WB Saunders Co;1976:1058-60.
12. Henno S, Lambotte JC, Glez D, Guigand M, Lancien G, Cathelineau G. Characterisation and quantification of angiogenesis in beta-tricalcium phosphate implants by immunohistochemistry and transmission electron microscopy. Biomaterials. 2003;24:3173-81
13. Erol B. Çene ve yüz bölgesi fraktürleri. D.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi 5. sınıf ders notları. Diyarbakır.2004
14. Ellis III E. Surgical reconstruction of defects of jaws. In Peterson LJ, eds. Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery. St. Louis. Cv Mosby;1998:680-4.

15. Constantino PD, Freidman CD. Soft tissue augmentation and replacement in the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am.*1994;27:1-12.
16. Bauer TW, Muschler GF. Bone graft materials. *Clinical Orthopedics and Related Research.* 2000;371:10-27
17. Chalmes J, Gray DH, Rush J. Observation on the induction of bone in soft tissue: *J Bone and Joint Surgery.*1975;57:36-45.
18. Piecuch JF, Ponichtera A, Nikoukari H. Long-term evaluation of porous hydroxylapatite blocks for alveolar ridge augmentation. *Int J Oral and Maxillofacial Surg.* 1990;19:147-150.
19. Solheim E, Pinholt EM, Bang G, Sudmann E. Regeneration of calvarial defects by a composite of bioerodible polyorthoester demineralized bone in rats. *J Neurosurg.* 1992;76:275-9
20. Gülsün B, Erol B, Yılmaz F, Atay Ç. Sentetik bir kemik alloplastı ile ksenojenik kemik greftinin osteogenezis üzerine olan etkilerinin deneysel olarak araştırılması. *Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Dergisi.*1997;1:1-12.
21. Boyne PJ. Designs and methods. *J Oral Implants.*1986;12:333-7.
22. Constantino PD, Freidman CD. Synthetic bone graft substitutes. *Otolaryngol Clin North Am.*1994;27:1037-73.
23. Cypher TJ, Grossman JP. Biological principles of bone graft healing. *J Foot Ankle Surg.*1996;35: 413-7.
24. Triffitt JT. The stem cell of the osteoblast. **In:** Bilizekian J, Raisz L, Rodou G (eds) *Principles of bone biology.* San Diego, CA. Academic,1996;39-50.
25. Rabie ABM, Chay SH, Wong AMK. Healing of autogenous bone in the presence and absence of homologous demineralized intramembranous bone. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 2000;117:288-97.
26. Stevenson S. Enhancement of fracture healing with autogenous and allogenic bone grafts. *Clinical Orthopedics and Related Research.*1998;355:239-46.
27. Gunzburg RG, Szpalski M. Use of a novel beta-tricalcium phosphate-based bone void filler as a graft extender in spinal fusion surgeries. *Orthopedics.* 2002;25:591-5.
28. Betz RR. Limitations of autograft and allograft. New synthetic solutions. *Orthopedics.* 2002;25:561-70.
29. Rabie AB, Chow KM, Wong RW. Demineralized intramembranous bone matrix augments the healing of endochondral bone graft. *Int J Adult Orthod Ortognath Surg.* 1999;14:185-97.

30. Burchardt H. Biology of bone graft repair. Clin Orthop 1983;174:28-42
31. Seiler JG, Johnson J. Iliac crest autogenous bone grafting: donor site complications. J South Orthop Assoc.2000;9:91-7.
32. Gazdag AR, Lane JM, Glaser D, Forster RA. Alternatives to autogenous bone graft: efficacy and indications. J Am Acad Orthop Surg.1995;3:1-8.
33. Bernard GW. Healing and repair of osseous defect. Dent Clin North Am.1991;35:469-77.
34. Simonds RJ, Holmberg SD, Hurwitz RL, Coleman TR, Bottenfield S, Conley LJ, Kohlenberg SH, Castro KG, Dahan BA, Schable CA. Transmission of human immunodeficiency virus type 1 from a sero-negative organ and tissue donor. N. Engl. J. Med.1992;326:726-32.
35. Akal ÜK, Cambazoğlu M. Kistektomi, kronik enfeksiyon bölgelerinin küretajı ve apikal rezeksiyon operasyonu sonucunda oluşan kemik defektlerinde solventlerle dehidrate edilmiş spongioz kemik çipslerinin kullanılması. A Ü Diş Hek Fak Derg. 1995;22:103-8.
36. Amler MH. Osteogenic potential of nonvital and synthetic implant materials. J Periodontol.1987;58:758-63.
37. Sanan A, Haines SJ. Repeating holes in the head: A history of cranioplasty. Neurosurgery.1997;40:588-603.
38. Türker M, Yücetaş Ş. Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi. Ankara. Atlas Kitapçılık; 1997:429-30.
39. Güven O, Keskin A. Preprotetik cerrahi. Irmak matbaa, Ankara, 1996; 104-108.
40. Bloomquist DS, Turvey TA. Modern practice in orthognatic and reconstructive surgery. In Fonseca Volume 2, Philadelphia, London. WB Saunders Company; 2000:513-21.
41. Szpalski M, Gunzburg RG. Applications of calcium phosphate-based cancellous bone void fillers in trauma surgery. Orthopedics. 2003;25:601-9.
42. Khan SN, Tomin E, Lanr JM. Clinical applications of bone graft substitutes. Orthop Clin North Am.2000;31:389-96.
43. Hinz P, Wolf E, Schwengiser G, Hartelt E, Ekkernkamp A. A new resorbable bone void filler in trauma: Early clinical experience and histologic evaluation. Orthopedics. 2002;25:597-600.

44. Smith RA. Long-term complications of osseointegrated implants. **In** Kaban LB, Pogrel MA, Perrot DH. Complications in oral and maxillofacial surgery. Philadelphia, London, Montreal, Sydney, Tokyo. WB Saunders Company; 1997:319-59.
45. Anne EM, Robert EB, Perolof KG, Joseph RN. Biomaterials: selection, evaluation and preparation. **In** Charles A. Babbush (ed): Dental Implants. Philadelphia, London, Montreal, Sydney, Tokyo. WB saunders company; 1991:31-42.
46. Ortolani E, Nazzicone M, Fratto G. Evaluation of biocompatible osteoconductive polymer activity and biocompatibility for minor oral surgery in animals and humans. *J Int Med Res.*1991;19:237-41.
47. Mirzayan R, Panossian V, Avedian R, Forrester DM, Menendez LR. The use of calcium sulfate in the treatment of benign bone lesions. *J Bone Joint Surg.* 2001;83: 355-8.
48. Peltier LF, Bickel EY. The use of plaster of Paris to fill defects in bone. *Ann Surg.* 1957;146:61.
49. Coetzee AS. Regeneration of bone in the presence of calcium sulfate. *Arch Otolaryngol.*1980;106:405-9.
50. Dreesman H. Ueber knochrnplobierung. *Beitr Klin Chir.*1892;9:804-10.
51. Gitelis S, Piasecki P, Turner Y, Haggard W, Charters J, Urban R. Use of calcium sulfate-based bone graft substitute for benign bone lesions. *Orthopedics.* 2001;24:162-6.
52. Tay BK, Patel VV, Bradford DS. Calcium sulfate and calcium phosphate based bone substitutes: Mimicry of the mineral phase of bone.1999;30:615-23.
53. Walsh WR, Morberg P, Yu Y, Yang JI, Haggard W, Sheath PC, Svehla M, Bruce WJ. Response of a calcium sulfate bone graft substitute in a confined cancellous defect. *Clin Orthopedic.* 1995;406:228-36.
54. Electronic References (2002). Orthogen corp. Erişim 20.03.2005, <http://www.orthogencorp.com/pages/886-728>.
55. Murashima Y, Yoshikawa G, Wadachi R, Sawada N, Suda H. Calcium sulfate as a bone substitute for various osseous defects in conjunction with apicectomy. *Int Endodontic J.* 2002;36:768-74.
56. Cortellini P, Pniurato G, Tonetti M. Periodontal regeneration of human intrabony defects. Re-entry procedures and bone measurement. *J Periodontol.*1993;64:261-68.
57. Tonetti M, Pniurato G, Cortellini P. Periodontal regeneration of human intrabony defects: diagnostic strategies to detect bone gain.III. *J Periodontol.*1993;64:269-77.

58. Tonetti M, Pniprato G, Cortellini P. Periodontal regeneration of human intrabony defects.IV. determinants of healing response. *J Periodontol.*1993;4 934-40.
59. Cortellini P, Pniprato G, Tonetti M. Periodontal regeneration of human intrabony defects. V. Effects of oral hygiene on long term stability. *J Periodontol.*1994;21:606-10.
60. Pecora GE, De Leonardis D, Della Rocca C, Cornelini R, Cortesini C. Short term healing following the use of calcium sulfate as a grafting material for sinus augmentation: A clinical report. *Int J Oral and Maxillofac Imp.*1998;13:866-73
61. De Leonardis D, Pecora GE. Augmentation of the maxillary sinus with calcium sulfate: one-year clinical report from a prospective longitudinal study. *Int J Oral and Maxillofac Imp.*1999;14:869-78.
62. Hollinger JO, Battistone GC. Biodegradable bone repair materials. *Clin Orthop.*1986; 207: 209-305.
63. Ylinen P, Suuronen R, Taurio R, Tormala P, Rokanken P. Use of hydroxylapatite/ polymer-composite in facial bone augmentation. An experimental study. *Int J Oral and Maxillofac Surg.* 2002;31:405-9.
64. Albee FH, Morrison HF. Studies in bone growth, triple calcium phosphate as a stimulus to osteogenesis. *Ann Surg.*1920;71:32.
65. Jarho M. Calcium phosphate ceramics as hard tissue prosthetics. *Clin Orthop.*1981; 157:259.
66. Geesink RGT, Degroot K. Bonding of bone to apatite coated implants. *J Bone Joint Surg.*1988;70:17.
67. Byrd HS, Hobar PC. Augmentation of craniofacial skeleton with porous hydroxylapatite granules. *Reconst. Surg.*1993;91:15-22.
68. Hollinger JO, Brekke J. Role of bone substitutes. *Clin Orthop.*1996;324:55-65.
69. Turner TM, Urban RM, Gitelis S, Haggard W, Richelsoph K. Resorption evaluation of a large bolus of a calcium sulfate in a canine medullary defect. *Orthopedics.* 2003;26: 577-9.
70. Erbe EM. Attributes of vitoss synthetic cancellous bone void filler, an ultraporous beta-tricalcium phosphate saccfold (abstract) Presented at: Int Workshop on Bone Substitutes; October 8-10. 2000
71. Havelin LI, Engeseater LB, Furnes O, Lie SA, Vollset SE. The Norwegian arthroplasty register: 11 years and 73000 arthroplasties. *Acta Orthop Sacnd.* 2000;71: 337-53.

72. Bellemans J. Osteointegration in porous coated knee arthroplasty. The influence of component coating type sheep. *Acta Orthop Scand.*1999; 288:1-35.
73. Strnad Z, Strnad J, Povysil C, Urban K. Effect of plasma sprayed hydroxyapatite coating on osteoconductivity of commercially pure titanium implants. *Int J Oral and Maxillofac Impl.* 2000;15:483-90.
74. Oonishi H, Kushitani S, Yasukawa E, Iwaki H, Hench LL, Wilson J, Tsuji E, Sugishara T. Particulate bioglass compared with hydroxyapatite as a bone graft substitute. *Clin Orthop.*1997;334:316-25.
75. Electronic References (2004). Cam implants bv. Erişim 20.03.2005, <http://www.camimplants.nl/noframes/sp>.
76. Borelli J, William DP, William MR. Treatment of nonunions and osseous defects with bone graft and calcium sulfate. *Clin Orthop and Rel Research.* 2003;411:245-54.
77. Bucholz RW, Carlton A, Holmes R. Interporous hydroxyapatite as a bone graft substitute in tibial plateau fractures. *Clin Orthop.*1989;240:53-62.
78. Daculsi G, Passuti N, Martin S, Deudon C, Legeros RZ, Raheer S. Macroporous calcium phosphate ceramic for long bone surgery in humans and dog. Clinical and histological study. *J Biomedical Materials Research.*1990;24:379-96.
79. Heise U, Osborn JF, Duwe F. Hydroxyapatite ceramic as a bone substitute. *Int orthopedics.*1990;14:329-38.
80. Muschik M, Ludwig R, Halbhubner S, Bursche K, Stoll T. Beta-tricalcium phosphate as a bone substitute for dorsal spinal fusion in adolescent idiopathic scoliosis: preliminary results of a prospective clinical study. *Eur Spine J.* 2001;10:178-84.
81. Sandber E, Dahlin C, Linde A. Bone regeneration by the osteopromotion technique using bioabsorbable membranes: An experimental study in rats. *J Oral Maxillofac Surg.*1993;51:1106-14.
82. Zellin G, Linde AG, Linde A. Healing of mandibular defects with different biodegradable and non-biodegradable membranes: An experimental study in rats. *Biomaterials.*1995;16:601-9.
83. Mundell RD, Money MP, Siegel MI, Losken A. Osseous guided tissue regeneration using a collagen barrier membrane. *J Oral Maxillofac Surg.*1993;51:1004-12.
84. Tanrikulu R, Erol B, Büyükbayram H. Kemik defektlerinin rejenerasyonunda yalnızca allojenik kemik greftinin ve kollajen membran ile birlikte kullanımının deneysel olarak araştırılması. *Türkiye Klinikleri Diş Hekimliği Bilimleri Dergisi.* 2001;7:65-70.

85. Kavak G, Vural A, Us H. A histopathological comparison of the effects of demineralized bone-powder and natural coral implants on osteogenesis. *Tr J of Medical Sciences*. 1994;21:191-5.
86. Öz D. Demineralize kemik matriks partikülleri içeren kalsiyum sülfat esaslı putty ile β -trikalsiyum fosfat granüllerinin kemik içi kavitelerde iyileşme üzerine etkilerinin histopatolojik olarak karşılaştırılması, Doktora Tezi, Dicle Üni., Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diyarbakır, 2005.
87. Dalkiz M, Özcan A, Yapar M, Gökay N, Yüncü M. Evaluation of the effects of different biomaterials on bone defects. *Implant Dent*. 2000;9:226-35.
88. Lewandrowski KU, Gresser JD, Wise DL, Trantol DJ. Bioresorbable bone graft substitutes of different osteoconductivities: a histologic evaluation of osteointegration of poly-based cement implants in rats. *Biomaterials*. 2000;21:757-64.
89. Boyce T, Edward J, Scarborough N. Allograft bone: The influence of processing on safety and performance. *Orthop Clin North Am*. 1999;30:571-81.
90. Hu RW, Bohlman HH. Fracture at the iliac bone graft harvest site after fusion of the spine. *Clin Orthop*. 1994;309:208-13.
91. Brom MJ, Banta JV, Renshaw TS. Spinal fusion augmented by Luque-rod segmental instrumentation for neuromuscular scoliosis. *J Bone Joint Surg Am*. 1989;71:32-44.
92. Henman P, Finlayson D. Ordering allograft by weight: Suggestions for the efficient use of frozen bone-graft for impaction grafting. *J Arthroplasty*. 2000;15:368-71.
93. Bostman O, Pihlajamäki H. Clinical biocompatibility of biodegradable orthopaedic implants for internal fixation: A review. *Biomaterials*. 2000;21:2615-21.
94. Cornell CN. Osteoconductive materials and their role as substitutes for autogenous bone grafts. *Orthop Clin North Am*. 1999;30:591-8.
95. Fowler BL, Dall BE, Rowe DE. Complications associated with harvesting autogenous iliac bone. *Am J Orthop*. 1995;24:895-903.
96. Peltier LF, Jones RH. Treatment of unicameral bone cysts by curettage and packing with plaster-of-Paris pellets. *J Bone Joint Surg Am*. 1978;60:820-2.
97. Ruhaimi KA. Effect of adding resorbable calcium sulfate to grafting materials on early bone regeneration in osseous defects in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2000;6:859-64.
98. Huff W, Grisoni B. Mechanical integrity of rat bone after autograft and calcium sulfate graft. *Proceedings Of The Fifth World Biomaterials Congress*. May 28-june 2. Toronto. Ontario. Canada 52-53. 1996.

99. Sidqui M, Colin P, Vitte C, Forest N. Osteoblast adherence and resorption activity of isolated osteoclasts on calcium sulfate hemihydrate. *Biomaterials*.1997;16:1327-32.
100. Strocchi R, Orsini C, Lezzi G, Scarano A, Rubini C, Pecora G, Piattelli A. Bone regeneration with calcium sulfate: Evidence for increased angiogenesis in rabbits. *J Oral Implant*. 2002;28:273-8.
101. Kim CH, Kim HY, Chai KS. Effect of a calcium sulfate implant with calcium sulfate barrier on periodontal healing in 3-wall intrabony defects in dogs. *J Periodontol*. 1998;69:982-8.
102. Najjar AT, Lerdrit W, Parsons JR. Enhanced osseointegration of hydroxylapatite implant material. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*.1991;71:9-15.
103. Foitzik C, Darmstadt HS. Pure-phase β -tricalcium phosphate for bone substitution in periodontal disease. *Quintessence*.1999;50:1049-58.
104. Tarcy BM, Doremus RH. Direct electron microscopy studies of the bone hydroxylapatite interface. *J Biomed Mater Res*.1984;18:719.
105. Daculsi G, Legreos RZ, Nery E. Transformation of biphasic calcium phosphate cermics in vivo: ultrastructural and physicochemical characterization. *J Biomed Mater Res*.1989;23:883-94.
106. Passuti N, Daculsi G, Roger JM, Martin S, Bainvel JV. Macroporous calcium phosphate ceramic performance in human spine fusion. *Clin Orthop*. 1989;248:169-76.
107. Gosain AK, Riordan PA, Song L, Amarante MT, Kalantarian B, Nagy PG, Wilson CR, Toth JM, McIntyre BL. A 1-Year Study of Hydroxyapatite-Derived Biomaterials in an Adult Sheep Model: III. Comparison with Autogenous Bone Graft for Facial Augmentation. *Plas. Reconstr Surg*. 2005;116:1044-52.
108. Grimes JS, Bocklage TJ, Pitcher JD. Collagen and biphasic calcium phosphate bone graft in large osseous defects. *Orthopedics*. 2006;29:145-9.
109. Xie Y, Chopin D, Morin C, Hardouin P, Zhu Z, Tang J, Lu J. Evaluation of the osteogenesis and biodegradation of porous biphasic ceramic in the human spine. *Biomaterials*. 2006;27:2761-7.
110. Nelson RS, Wolford LM, Lagow RJ, Capano PJ, Dawis WL. Evaluation of new high-performance calcium polyphosphate bioceramics as bone graft materials. *J Oral Maxillofac Surg*. 1993;51:1363-71.

- 111.** Bloemers FW, Pakta P, Bakker HJ, Wippermann BW, Harmann HJ. The use of calcium phosphates as a bone substitute material in trauma surgery. *Osteosynthesis and Trauma Care.* 2002;10:33-7.

ÖZGEÇMİŞ

30.06.1977 tarihinde Adana'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Adana' da tamamladım. 1995 yılında Çukurova Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesini kazandım ve 2000 yılında mezun olarak, 2001 yılı eylül ayında Dicle Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız-Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'nda doktora eğitimime başladım. Halen aynı bölümde doktora eğitimimi sürdürmekteyim ve evliyim.