

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

22604

DEMİNERALİZE KEMİK TOZU VE DOĞAL KORAL İMPLANTLARIN  
KEMİK İÇİ KAVİTELERDE OSTEOGENEZİS ÜZERİNE  
ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ

Dt. Gülten KAVAK

DOKTORA YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. Hakan US

DİYARBAKIR, 1992

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ



**Çalışmamızda büyük yardımlarını esirgemeyen Sayın Dr. Sedat BARAN'a  
ve Sayın Uzman Dr. Atiye VURAL'a teşekkür ederim.**

## İÇİNDEKİLER

I-	GİRİŞ	1
II-	GENEL BİLGİLER	3
III-	GEREÇ VE YÖNTEM	16
IV-	BULGULAR	22
V-	TARTIŞMA	29
VI-	SONUÇ	37
VII-	ÖZET	38
VIII-	SUMMARY	39
IX-	KAYNAKLAR	40
X-	ÖZGEÇMİŞ	54

## GİRİŞ

Oral ve maksillofasiyal cerrahide kemikte yapılan cerrahi işlemler önemli derecede yer tutar. Kistik veya tümöral oluşumların cerrahi tedavisi sonrasında, ortognatik cerrahi girişimler sonrasında yada kemikte madde kaybına neden olan travmalar sonucunda çeşitli büyüklükte kemik defektleri ortaya çıkabilmektedir. Bu kemik defektlerin bir kısmı kemiğin kendini tamir edebilme yeteneği ile onarılırken bir kısım büyük defektler çeşitli greft ve implant materyallerine gereksinim göstermektedir.

Greft ve implant materyallerinin defektleri doldurma özellikleri yanında fazla miktarda onarımın gerektiği geniş kemik defektlerinde çevre dokuyu stimüle ederek kemik doku oluşturma özellikleri üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.

Kemik dokusu içine yerleştirilebilecek uygun materyalin bulunması amacı ile sentetik greft materyali olan hidroksilapatitin kullanılması gündeme gelmiştir. Ancak hidroksilapatitin osteoindüktif özelliğinin olmaması geniş kemik defektlerinin onarımında bu materyali yetersiz kılmıştır. Kemik defektlerinin onarımında trikalsiyum fosfat, glikozamin glikan, kollagen implant materyalleride kullanılmıştır.

Otojen kemik greftleri; osteoindüktif kapasitesinin olması, immün reaksiyon oluşturmaması gibi avantajlara sahip olmakla beraber rezorbsiyona uğrama, uzun süre tespit gerektirme, ikinci bir cerrahi işleme olan ihtiyaç ve istenilen miktarda elde edilememe gibi dezavantajlara da sahiptir. Bu dezavantajlar allojenik demineralize kemiğin kullanımını gündeme getirmiştir.

Demineralize kemik tozunun yanısıra, son yıllarda doğal korallerden elde edilen biyomateryaller kemik defektlerinin onarımında tıp ve dişhekimliğinin çeşitli alanlarında başarı ile kullanılmaktadır.

Çalışmamızda kemik içi kavitelere uygulanan demineralize kemik tozu ile doğal koral implantların osteogenezis üzerine etkilerinin yanısıra yabancı doku reaksiyonu, infeksiyon ve fibröz enkapsülasyon açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.



## GENEL BİLGİ

Kemik, kendini yenileme ve yeniden şekillendirme yeteneğine sahip olan tek dokudur. Osteoklastlar kemiği bir yandan yok ederken osteoblastlar kemik doku oluştururlar. Kemikteki bu rezorbsiyon ve formasyon olayları yaşam boyu dengeli olarak devam eder<sup>51,73</sup>.

Kemik; kemik hücreleri, organik matriks ve inorganik tuzlardan oluşur. Organik kısım kemiğin % 35'ini oluşturur ve bununda çoğunluğu kollajen liflerdir, bu kemiğin dayanıklılığını ve esnekliğini sağlar. Bu kollajen lifleri birleştiren madde ise glikosaminglikanlardan oluşur. Kemiğin yapısındaki inorganik tuzların % 85'lik kısmını kalsiyum fosfat oluşturur. Kollajen lifler içindeki kemik kristalleri hidroksilapatit formundaki kalsiyum fosfatlardır. Bunlar kemiğin %60'ını oluşturur<sup>46</sup>.

Kemik gelişimi intramembranöz ve endokondral olmak üzere iki tiptir. İntramembranöz tipte kemik, içinde bulunduğu membranlardan oluşur. Parietal, frontal, oksipital kemiklerin gelişimi bu tiptir. Endokondral kemikleşmede membranöz matriks önce kıkırdığa dönüşür, bu kıkırdak yapı daha sonra yerini kemiğe bırakır. Vücuttaki uzun kemiklerin gelişimi endokondral tip kemikleşme ile olur. Her iki tipte de oluşan kemik doku geçici bir dokudur, bu geçici kemik doku ileride matür lameller kemik ile yer değiştirir<sup>46</sup>.

Kemik dokuda çeşitli gelişim anomalileri, patolojiler, travmalar veya cerrahi işlemler nedeni ile defektler oluşabilmektedir. Bunların bir kısmı kemiğin kendini rejenere etme yeteneği ile onarılırken bir kısmının ise çeşitli materyaller ile doldurulması gerekli olmaktadır<sup>15,51</sup>.

Kemik defektlerinin doldurulmasında greft veya implant türü materyaller kullanılır. Bununla beraber ideal bir materyal henüz bulunmamıştır<sup>19</sup>. Greft terimi canlı dokuların, implant terimi ise cansız dokuların transplantasyonu için kullanılır<sup>44</sup>.

Kemik defektlerinin doldurulmasında kullanılan greft ve implant materyallerinde aranan başlıca özellikler, tek bir cerrahi işlemle istenilen miktarda elde edilebilmesi, antijenik özelliğinin olmaması, revaskülarizasyonu, osteoindüksiyonu, osteogenezisi kolaylaştırması, defekte stabilite ve destek sağlaması ve uzun süre saklanabilmesidir<sup>9,68</sup>.

Greftler immünolojik orjinlerine göre şu şekilde sınıflandırılır<sup>44</sup> .:

- 1 - Otojen greftler.
- 2 - Allojenik greftler.
- 3 - Izojen greftler.
- 4 - Xenojen greftler.

Osteojenik hücrelerin transferi nedeni ile otojen kemik greftleri genellikle başarılı sonuçlar verir. Fakat sponjiyöz kısmın miktar olarak sınırlı olması, şekil verme güçlüğü dezavantajdır. Kortikal otogreftlerde ise stabilitenin hemen sağlanması avantajına karşın, çok az hücrenin canlı kalması dezavantajdır<sup>53</sup>. Ayrıca anestezi süresinin uzaması, kan kaybı, donör bölgede morbititenin ortaya çıkması, ikinci bir cerrahi işlem gerektirmesi otojen greftler için dezavantajdır <sup>21,53</sup>.

Allojenik greftler ise dört kategoride incelenir, <sup>51</sup>.

- 1 - Donmuş kemik.
- 2 - Donmuş kurutulmuş kemik.
- 3 - Demineralize kemik.
- 4 - Demineralize donmuş kurutulmuş kemik.

Dondurma ve dondurup kurutma gibi teknikler allojenik greftlerdeki immün reaksiyonları ve doku reddini azaltmak için kullanılmaktadır. Bu işlemlerle osteoindüktif proteinler de korunmuş olur<sup>53</sup>.

Demineralize kemik ilk kez Senn tarafından köpeklerin kranial defektlerinde demineralize sığır tibiası uygulanması ile kullanılmıştır <sup>32</sup>. Demineralize kemik ile ilgili çalışmalar 1960' lı yılların başında tekrar hız kazanmış hem deneysel hem de klinik olarak başarılı sonuçlar elde edilmiştir<sup>17,21,26,34,35,36,48,50,57,70,81</sup>.

Otojen kemik greftlerinin ve allojenik greftlerin çoğu rezorbe olarak kemik yatağının hücreleri ile yer değiştirir. Bu olaya osteokondüksiyon adı verilir <sup>6,34</sup>. Oral ve maksillofasiyal cerrahide kemikteki kist, tümör gibi patolojilerin neden olduğu boşlukların, çekim boşluğu ve periodontal defektlerin restorasyonunun sağlanması amacıyla greft ve implant materyallerinin uygulanmasında osteokondüksiyon olayından yararlanır<sup>51</sup>.

Demineralize kemik implantlarının, farklılaşmamış mezenşimal hücrelerin kondroblastlara ve osteoblastlara dönüşmesini



stimüle ederek kemik oluşumunu indüklediği olaya osteoindüksiyon denilmektedir<sup>70,81</sup>. Geniş kemik defektlerinin onarılması gerektiği durumlarda fazla kemik oluşumuna gereksinim duyulduğundan çevre dokular kemik oluşturmak için indüklenmelidir.

Osteoindüksiyon teorisi Urist<sup>81</sup>, tarafından demineralize uzun kemik fragmanlarının subkütan bölgeye uygulanarak osteogenezisi stimüle ettiğinin ortaya konması ile gelişmiştir. Urist<sup>81</sup>, tavşan, rat, fare ve kobaylarda demineralize kemiği kas içine uygulayarak 8-16. haftalarda konnektif doku hücrelerinden kemik oluştuğunu gözlemiştir. Uygulanan demineralize kemik matriksi farklılaşmamış mezenşimal hücrelerin kırıkta ve kemiğe dönüşümünü stimüle ederek endokondral kemikleşmenin oluşumunu sağlamaktadır<sup>81</sup>.

Demineralize kemiğin indüktörü hakkında çeşitli görüşler vardır. Urist ve arkadaşları<sup>82,84,85</sup>, indüktörün kemik morfojenik proteini dedikleri bir protein olduğunu ileri sürmüşlerdir. Demineralize kemik matriksinden izole edilen proteinlerden moleküler ağırlığı 50 Kd'dan düşük olanlar biyolojik olarak aktiftir<sup>15</sup>.

Demineralizasyon, kemik matriksinde bulunan osteoindüktif proteinleri açığa çıkararak bunların osteogeneziste rol oynamalarını sağlar<sup>34,35</sup>. Demineralize olmamış kemikte proteinlerin etkisi kemik mineralleri tarafından engellenir<sup>84</sup>. Demineralizasyon işlemi ayrıca antijeniteyi azaltmak için de gereklidir<sup>15</sup>.

Dokuların osteoindüktif stimulusa karşı cevabında büyük farklılıklar vardır<sup>9</sup>. Urist ve arkadaşları<sup>83</sup>, dekalsifiye kemiği kas, tendon, subkütan doku, akciğer ve perikardiyuma implante ettiklerinde fazla, buna karşılık testis, pankreas ve overe implante ettiklerinde az, lenf nodülü, karaciğer, dalak ve böbreğe implante ettiklerinde ise hiç kemik indüksiyonu gözlememişlerdir.

Gray<sup>25</sup>, demineralize kaburga implantları ile tavşanlarda yaptığı çalışmada kas içine yerleştirilen implantların % 81' inde indüksiyon oluştuğunu, böbrekte ise hiç indüksiyon oluşmadığını gözlemiştir.

Reddi ve Huggins<sup>70</sup>, demineralize rat parietal kemiklerini ratların subkütan bölgelerine implante etmişler, 7-8. günlerde kırıkdağın oluştuğunu, 18. günde kondrolizis ile kırıkdağın kaybolarak 18 - 21. günlerde kemiğin görüldüğünü bildirmişlerdir.

Alpaslan<sup>1</sup>, tavşanlarda fasyadan hazırlanan tüp içine çeşitli implant materyallerini uygulamış, 6 aylık süre sonunda demineralize kemik tozu uygulanan grupta kemik formasyonunun artarak devam ettiğini, ancak bazı alanlarda halen hücresiz yapıda demineralize kemik tozu partiküllerinin mevcut olduğunu tespit etmiştir.

Tuli ve Singh<sup>80</sup>, tavşanların ulnalarından çıkarılan segmental kemik yerine demineralize kemik matriksi uygulamışlar, 12 hafta sonra hayvanların %81'inde yeni kemik oluşumu olduğunu ve açıklığın tamamen kapandığını rapor etmişlerdir.

Ratların kranial defektlerine demineralize ve demineralize edilmemiş kemik yerleştirilerek yapılan bir çalışmada demineralize kemik tozu ile saptanabilir derecede endokondral kemik oluşumu gözlenirken demineralize edilmemiş kemik greftlerinde zayıf ve saptanamayacak düzeyde kemik iyileşmesi saptanmışlardır<sup>54</sup>.

Rat ramuslarındaki defektlerde yapılan bir çalışmada da demineralize kemik tozunun uygulandığı grupta liyofilize kemik parçaları ve demineralize edilmemiş kemik tozu uygulanan gruplara göre daha hızlı kemik iyileşmesinin olduğu saptanmıştır. Bu materyalin daha güçlü osteojenik stimulusa sahip olduğu bildirilmiştir<sup>42</sup>.

Einhorn ve arkadaşları<sup>17</sup>, rat femurlarından blok şeklinde kemik çıkararak demineralize kemik matriksi yerleştirmişler ve 12. haftada iyileşme gözlemişlerdir. Yeni oluşan kemiğin normal kemik sertliğinde olduğunu, bükülme ve direncinin ise normal kemiğinkinin % 35'ine ulaştığını rapor etmişlerdir.

Hosny ve arkadaşları<sup>34</sup>, maymunlarda subkütan dokuya yerleştirilen demineralize kemik tozunun kemik oluşumunu indüklediğini göstermişlerdir.

Gepstein ve arkadaşları<sup>21</sup>, ratlarda total kemik uzunluğunun % 50'sini kapsayan diafizal defektlerinde demineralize kemik tozu uygulamışlar ve tüm ratlarda defekt boyunca yeni kemik oluşumu gözlemişlerdir. Otojen kemik parçalarının uygulandığı grupta ise greftin rezorbe olduğunu saptanmışlardır. Maksimum kemik oluşumunun

demineralize kemik tozu implantasyonundan sonraki 15-21. günlerde gerçekleştiğini, 35. günde defektin tamamen kapandığını bildirmişlerdir.

Guglielmotti ve arkadaşları<sup>26</sup>, 20 ratın alt molar dişlerini çekip, çekim boşluklarına demineralize kemik tozu uygulamışlar, osteogenezisin aktivasyonu, demineralize kemik tozunun reddi ve infeksiyon açısından bulguları değerlendirmişlerdir. Demineralize kemik tozunun stimule ettiği osteogenezis ile normal iyileşme olayında gözlenen osteogenezis arasında uyum olduğunu, infeksiyon gözlenmediğini saptamışlardır.

Son yıllarda dişhekimliği ve tıbbın çeşitli alanlarında doğal koralardan elde edilen implant materyalleri de yaygın olarak kullanılmaktadır. Koral implantlar aragonit gibi metastabil kristal kalsiyum karbonattan oluşur<sup>66,76,79</sup>.

Korallerin poröz yapısı kemiğin yapısı ile karşılaştırılabilir. Kemik dokusu içine implante edildiğinde hacim, porların organizasyonu ve düzenliliği, vaskülarizasyonu takiben implant içine kan hücrelerinin ve ekstrasöz edilmiş kemik iliği hücrelerinin hızlı ve tam penetrasyonuna izin verir. Koral yapısı, kemik ile biyomateryalin yer değiştirmesine uygun bir yüzey alanına sahiptir<sup>10,27,28,29,30,69</sup>.

Koral implantlarla sağlıklı insan kemiği arasında kimyasal kompozisyon açısından iki önemli fark vardır. Birincisi, mineraller kemiğin 2/3'sini oluşturur. Kalsiyum iki farklı fosfat tuzu halinde bulunur. Bunlardan kristal özellikte olanı kompozisyonun % 35'ini, amorf özellikte olanı ise % 26'sını oluşturur. Karbonat tuzu kompozisyonun % 5 'ni

oluşturur ve amorf özelliklidir. Koral implantlar ise kristal kalsiyum karbonattan oluşmaktadır. Bu kristal komponent kemiğe integre olmasını, rezorbe olmasını ve değişime uğrayabilmesini sağlar 7,11,12,16,22,33,45,59,63,64,71,72,76,78. İkincisi ise kemik komponentinin 1/3'ünün organik orjinli olmasına karşın koral implantlar çok az oranda aminoasit içerir. Spesifik proteinlerin olmaması immünolojik reaksiyon risklerini ortadan kaldırmaktadır 13,14,63.

Koral implantlarla kemik arasında kimyasal olarak benzerlikler vardır. Özellikle kalsiyum ve eser elementler başta olmak üzere koral implantların mineral içeriği kemiğin mineral içeriğine benzemektedir. Koral implantlar içinde bulunan bazı eser elementler kemikte de bulunmaktadır. Bu elementler mineralizasyon olayında kemik hücreleri içinde oluşan enzimatik olayların başlatılmasında önemli rol oynar, stronsiyum, kemiğin kristal komponentinin oluşumunda ve gelişiminde rol oynar, kalsifikasyon mekanizmasını korur ve mineralizasyonu artırır. Flor ise sellüler osteoblast prekürsörlerinin proliferasyonu üzerine direkt etki ederek kemik oluşumunu artırır<sup>45</sup>.

Koral implantlar dişhekimiği ve tıbbın çeşitli alanlarında kullanılmıştır. Ortopedik cerrahi<sup>49,71</sup>, maksillofasiyal cerrahi<sup>54</sup>, beyin cerrahisi<sup>49,71</sup>, plastik cerrahi<sup>47</sup>, KBB cerrahisi<sup>71</sup> ve periodontal cerrahide<sup>41,69</sup> başarılı sonuçlar alınmıştır.

Koral implantlarla kemik içinde yapılan çalışmalarda başlangıçtaki geçici enflamasyon reaksiyonlarının ötesinde akut veya kronik enflamasyon reaksiyonlarına, nötrofillerde enfeksiyonel reaksiyonlara, red reaksiyonlara ve fibroz enkapsülasyonlara

rastlanılmamıştır. Ayrıca implanta bağlı immünolojik reaksiyonlar gözlenmemiştir<sup>27,28,29,31,37,40,59,60,61</sup>.

Koral implantlar yumuşak dokularda istenmeyen kalsifikasyonlara neden olmaz ve çok küçük fragmanlar dahi rezorbe olur. Buna karşılık intraosseöz ve subperiostal uygulamalar sonrası düzenli bir rezorpsiyon ve kemik tarafından değişime uğratıldığı tespit edilmiştir<sup>27,30,31,37,38,58,60,61</sup>.

Koral implant uygulanmasını takiben rezorpsiyon ve kalsifikasyonun gelişimi histolojik olarak beş aşamada gerçekleşir<sup>27,29</sup>:

- 1- Koralin kan hücreleri ve ekstravaze kemik iliği ile dolması.
- 2- Vaskülarizasyon.
- 3- Koralin osteoklast hücrelerince rezorpsiyonu.
- 4- Osteoblastik katılım ve beraberinde gelişen rezorpsiyon ile kemik oluşumu.
- 5- Değiştirilen kemiğin oluşturulması için metabolizmanın yeni oluşan dokuyu taklit etmesi.

Olayın sonunda koral implantlar tamamen rezorbe edilmiş olur ve başlangıçta koralin yapısını taklit eden yeni oluşmuş kemik dokusu haversian yapısının meydana getirilmesinde model oluşturur<sup>27,29</sup>.

Özellikle köpek ve domuz modellerinde yürütülen histolojik çalışmalar rezorpsiyona uğrayan koral yapısının komşuluğunda çok sayıda osteoklast bulunduğunu göstermiştir<sup>29,31</sup>. Osteoklastlarda karbonik anhidraz enzimi bulunduğu gözlenmiştir<sup>16,20,74</sup>.

Koral implantların uygulanmasını takiben yeni oluşan kemik ile eskisinin karşılaştırılmasında atomik absorpsiyon<sup>10</sup>, elektronik mikroprob<sup>10</sup>, X ışını spektroskopisi<sup>4</sup>, nötron radyoaktivasyon analizi<sup>8</sup> metodları uygulanmıştır. Tüm bu metodlarla özellikle fosfor-kalsiyum oranı başta olmak üzere stronsiyum, magnezyum, flor, sodyum, demir, bakır, çinko gibi elementler incelenmiştir. Koral implantların yerleşim ve büyüklüğüne bağlı olarak birkaç haftadan birkaç aya kadar değişen sürelerde mineral stabilizasyonunun gerçekleştiği tespit edilmiştir<sup>4,10,38,58</sup>. Koral implantasyonundan 3 hafta sonra yeni oluşan kemik, bileşimini tamamlamamış fetal kemik özelliklerini kazanmaktadır<sup>5,10</sup>.

Chiroff ve arkadaşları<sup>11, 12</sup> silindir tip koral implantı köpeklerde femoral kondil içine yerleştirmişler ve implantların 1 yıl sonunda tamamen rezorbe olduğunu bildirmişlerdir. Histolojik olarak koralin tamamen ortadan kalktığını ve yerini yeni kemiğin aldığını saptamışlardır.

Souyris ve arkadaşları<sup>77</sup>, domuz ve şempanzelerde mandibulada kemik kavite içine koral implantlar uygulamışlar, koralin tamamen rezorbe olduğunu ve yerini sağlıklı kemiğin aldığını bildirmişlerdir.

Ouhayoun ve arkadaşları<sup>61</sup>, 6 minyatür domuz mandibulasına trikalsiyum fosfat, poröz hidroksilapatit ve koral implantlar uygulamışlar ve 1, 3, 6. aylarda histolojik olarak incelemişlerdir. Sonuçta koral implantların en fazla osteojenik potansiyele sahip olduğunu saptamışlardır. Aynı araştırmacılar minyatür domuz mandibulasında

yaptıkları başka bir çalışmada koral implantlarda granüller çevresinde 1. ayda kemik oluşumunun görüldüğünü, 6. ayda ise kemik oluşumunun tamamlandığını rapor etmişlerdir<sup>60</sup>.

Loty ve arkadaşları<sup>49</sup>, 68 hastada trefin deliğini kapamada 150 adet, 13 hastada iliyak krest rekonstrüksiyonu için olmak üzere toplam 163 koral implant uygulamışlardır. Çalışmaları sonunda koral implantlar çevresinde infeksiyon olayı saptamamışlardır. Yalnızca az sayıda olguda implantla ilgisi olmayan lokal enflamatuvar reaksiyon gözlemişlerdir.

Patel ve arkadaşları<sup>67</sup>, insanda 3 koral implant olgusu rapor etmişlerdir. Kompound bir tibia fraktürünü koral implant kullanarak eksternal fiksasyonla tedavi etmişler ve iki ay sonunda iyileşme olduğunu saptamışlardır. Bir femur kırığını dekortikasyon ve koral implantla tedavi edip yine iki ay sonunda iyileşme olduğunu gözlemişlerdir. Bir diğer olguda ise 7.5 mm.lik kemik kaybının olduğu femur kırığında osteomusküler dekortikasyon ve koral uygulamışlar, dört ay içinde iyileşme olduğunu tespit etmişlerdir.

Roux ve arkadaşları<sup>71</sup>, spinal bölgeye koral implant uyguladıkları 64 hastada küçük implantlarda büyük oranda rezorpsiyon gözlemişlerdir. 1 yıl sonunda olguların % 50'sinde koralin tamamen rezorbe olduğunu % 50'sinde ise kısmi bir rezorpsiyon saptamışlardır. Koral implantların iyi tolere edildiğini ve infeksiyonun hiç bir olguda ortaya çıkmadığını bildirmişlerdir.



Levet ve arkadaşları<sup>47</sup>, insanda parietal ve frontal kemiklerde 4, maksillada 8, mandibula simfizde 1, orbita tabanında 2 hastaya koral implant uygulamışlar ve tüm hastalarda başarılı sonuçlar elde etmişlerdir. Osteotomi sonrası en iyi sonuçların koral implantların küçük boyutlarda uygulandığı durumlarda elde edildiğini gözlemişlerdir.

Brasnu ve arkadaşları<sup>2</sup>, 22 hastada kraniofasiyal rekonstrüksiyonda koral implantlar uygulamışlar, 1 hastada implant materyalinin reddini saptamışlar ve bundan yetersiz fiksasyon işlemini sorumlu tutmuşlardır, 21 hastada ise en geç 8-9. ayda rezorpsiyonun tamamlanıp, implant yerinde tamamen kemik dokusunun oluştuğunu bildirmişlerdir.

Issahakian ve arkadaşları<sup>40</sup>, 12 hastada 15 periodontal kemik defektine koral partikülleri yerleştirip klinik ve histolojik olarak incelemişlerdir. Sonuç olarak cep derinliğinde önemli azalma ve ataçman oluşumunda belirgin artış saptamışlardır. Histolojik olarak 18 ay sonunda önemli miktarda yeni kemik oluşumu olduğunu rapor etmişlerdir.

Issahakian ve Ouhayoun<sup>41</sup>, 11 yetişkin hastada 12 kemik içi cebe koral mikrogranülleri yerleştirmişler, 12 ay sonunda cep derinliğinde istatistiksel olarak önemli bir azalma, ataçman oluşumunda yine istatistiksel olarak önemli bir artış saptamışlardır. 8. ve 18. aylarda aldıkları biyopsilerde koral partikülleri çevresinde farklı safhalarda kemik oluşumu olduğunu gözlemişlerdir.

Son yıllarda tıp ve dişhekimliği alanında sentetik greft materyalleri kullanarak da kemik onarımı yaygın olarak kullanılmaktadır.

Kalsiyum fosfat bileşikleri fiziksel ve kimyasal olarak kemik minerallerine benzemeleri ve biyolojik uyumlarının iyi olmaları nedeni sık tercih edilen materyallerdendir<sup>42,43</sup>. Oral ve maksillofasiyal cerrahide pek çok amaçla kullanılan poröz hidroksilapatitin kemik formasyonu üzerine etkisi de birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir<sup>3,18,43,52,55,57,65</sup>.



## GEREÇ VE YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yapılan çalışmamızda ağırlıkları 200-240 gram arasında değişen, her iki cinsten, 3 aylık 28 adet Wistar Albino rat seçilmiştir.

Çalışmamızda 250-500 mikron partikül büyüklüğünde demineralize kemik tozu (Dembone, Oraltronics, Germany) ve 1000 mikron'luk granüler koral implantlar (Biocoral, Inoteb, France) kullanılmıştır. İmplant materyalleri 3.5 miligramlık bölümlere ayrılarak deney süresince 4°C de saklandı.

Uygulamanın yapılacağı deneklerin anestesizi 0.1 ml. Xylozin Hydrochlorid (Rompun, Bayer, Türkiye) ve 0.2 ml. Ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) intramusküler injeksiyonu ile sağlandı. Sağ bacağın iç yüzü traş edildikten sonra %10 Povidone-Iodine solusyonu (Betadine, Kansuk, Türkiye) ile silindi (Resim 2). Femurun her iki ucu palpe edilerek femura paralel 1 cm. lik deri insizyonu 15 numara bistürü ile yapıldı. Bunu takiben künt disseksiyon ile femur açığa çıkarıldı (Resim 3). Femur üzerine 0.14 numara rond frez (Komet, Germany) kullanılarak 10 mm. uzunluğunda, 3 mm. derinliğinde ve 2 mm. genişliğinde kavite serum fizyolojik irrigasyonu altında açıldı (Resim 4). 14 ratta kavite içine demineralize kemik tozu, diğer 14 ratta ise koral implant yerleştirildi (Resim 5). İmplant materyallerinin yerleştirilmesi tamamlandıktan sonra operasyon bölgeleri 3.0 katgüt (Doğsan, Türkiye) ve 3.0 ipek (Mersilk, Ethicon, Germany) sutürler kullanarak kapatıldı (Resim 6).

Operasyon sonrası deney hayvanları birbirlerinin operasyon bölgelerine zarar vermemeleri için numaralandırılmış ayrı ayrı kafeslerde barındırıldı. Çalışma süresince hayvanlara özel bir diyet ve medikal tedavi uygulanmadı.

Her iki gruptaki deney hayvanlarının yarısı 3 hafta sonunda geriye kalanlar ise 6 haftanın sonunda aşırı doz Urethane (Merck, Germany) injeksiyonu ile öldürüldü. Daha önce tarif edildiği şekilde femur açığa çıkarıldıktan sonra femur çıkarıldı (Resim 7).

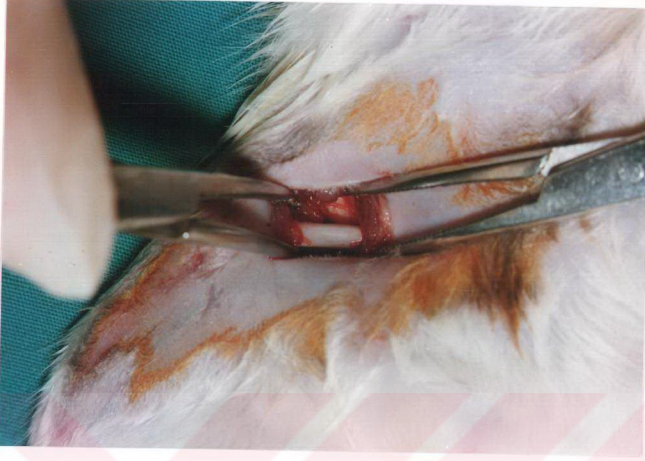
Elde edilen örnekler %10'luk formalinde fikse edildi. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda rutin histopatolojik takibe alınarak formik asitte dekalsifiye edilip parafine gömüldüler. Parafin bloklardan 3 mikron kalınlığında seri kesitler alınarak preparatlar hematoksilin-eozin ile boyandı ve ışık mikroskobu altında incelendi. Bu histopatolojik incelemede yabancı cisim reaksiyonu enflamasyon, kemik oluşumu, gelişen fibröz doku şekli ve biyorezorpsiyon kriterleri dikkate alındı.



Resim 1 : Çalışmada kullanılan implant materyalleri.



Resim 2 : Operasyon bölgesinin dezenfeksiyonu.



Resim 3 : İnsizyon ve disseksiyon sonrası femurun açığa çıkarılması.



Resim 4 : Femur üzerine kavitenin açılması.



Resim 5 : Kavite içine implant materyalinin yerleştirilmiş görünümü.



Resim 6 : Operasyon bölgesinin kapatılmış görünümü.



Resim 7 : Çalışmanın yapıldığı femurun çıkarılmış görünümü.



## BULGULAR

Klinik olarak koral implant uygulanan bir örnekte gelişen infeksiyon dışında tüm implantasyon bölgelerinin normal olarak iyileştiği görüldü.

3 ve 6 haftalık dönemlerde yapılan çalışmada dönemler arasında reaksiyon niteliğinde çok önemli değişiklikler saptanmadı. Fakat histopatolojik seviyede objektif verilerle değerlendirilebilecek önemli farklılıklar bulunmuştur. Çalışma grubu implantları iki grupta değerlendirilmiştir.

1- Demineralize kemik tozu implantlar.

2- Granül koral implantlar.

Demineralize kemik tozu implantları.

3 haftalık dönemde kompakt kemik lamelleri yanında oldukça hipersellüler alan içinde fibröz kapsül tarafından çevrilmiş homojen eozinofilik boyanan demineralize kemik tozu görülmektedir. Kapsül çevresinde fibroblast benzeri hücreler, ekstrasvaze eritrositler vardır. Çok az sayıda çok çekirdekli dev hücreleri örneklerin bir kısmında gözlenmiştir. Eozinofilik partiküllerin içinde küçük haversian yapılar benzer boşluklar az sayıda örnekte görülmüştür. Bu grupta genel olarak osteoblastik ve osteoklastik aktivite gözlenmemiştir (Resim 8,9).

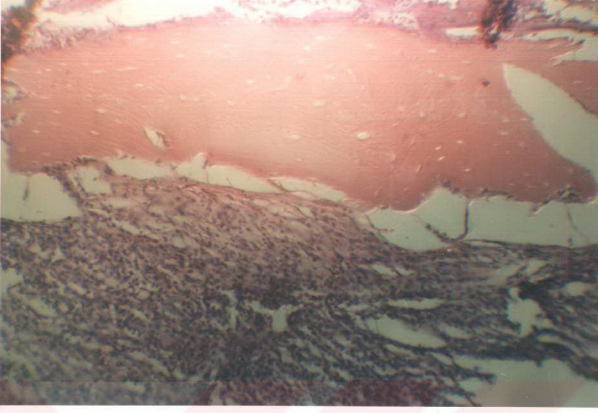
6 haftalık dönemde demineralize kemik tozu ile gelişen kondroid ve osteoid doku miktarı artmıştır. Çok az miktarda demineralize kemik tozu fibröz bantla çevrili iken önemli kısmında bazofilik matriks içinde kondroblastlar ve yeni oluşmuş kemik dokusu ile çevrilidir. Bu

dokular aracılığı ile demineralize kemik tozu partikülleri birbirlerine ve kenardaki kompakt kemiğe birleşmiş durumdadır. Bazı partiküller arasında kemik iliği izlenmiştir. Yeni oluşan kemik etrafında osteoblastlar görülmektedir. Genel olarak bu grupta yüksek osteoblastik aktivite tespit edilmiştir (Resim 10,11,12).

#### Granül koral implantlar.

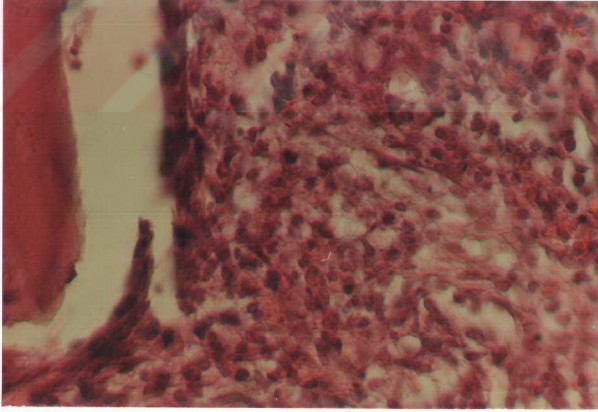
3 haftalık dönemdeki kesitlerde bir kenarda kompakt kemik diğer kenarda ise lameller kemik şeklinde görülen koraller izlenmiştir. Koralin yapısındaki porlar tamamen kemik iliği ve kan hücreleri ile dolmuştur. Arada küçük kapiller damarlar vardır. Çok az sayıda osteoklast ve bol osteoblast mevcuttur. Fibröz enkapsülasyon görülmemiştir. Genel olarak bu grupta yüksek osteoblastik aktivite tespit edilmiştir (Resim 13, 14).

6 haftalık dönemde kompakt kemik dokusu ve koralle birlikte buna bitişik yeni kemik dokusu alanları gözlenmiştir. Koralin poröz yapısını oluşturan bantların kalınlaştığı, yeni gelişen kemik dokusu ile örtüldüğü görülmüştür. Yeni oluşan kemik dokusunda haversian yapı oluşmaya başlamıştır. Koral yüzeyinde bol osteoblastik aktive mevcuttur. Osteoklastik aktivite daha da azalmıştır. Kemik trabeküllerinin arası tamamen kemik iliği tarafından doldurulmuştur. Fibröz enkapsülasyon görülmemiştir. Bu grupta genel olarak çok yüksek osteoblastik aktivite tespit edilmiştir (Resim 15.16.17).



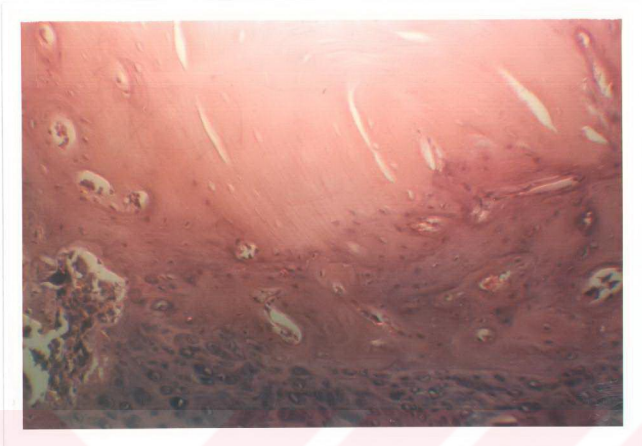
Resim 8 : Demineralize kemik tozu implantının 3 haftalık histopatolojik görünümü.

Fibröz kapsül tarafından çevrilmiş homojen eozinofilik boyanmış demineralize kemik tozu partikülü görülmektedir. Kapsül çevresinde fibroblastlar, oval-yuvarlak hücreler, ekstravaze olmuş eritrositler görülmektedir (H-E.X63).



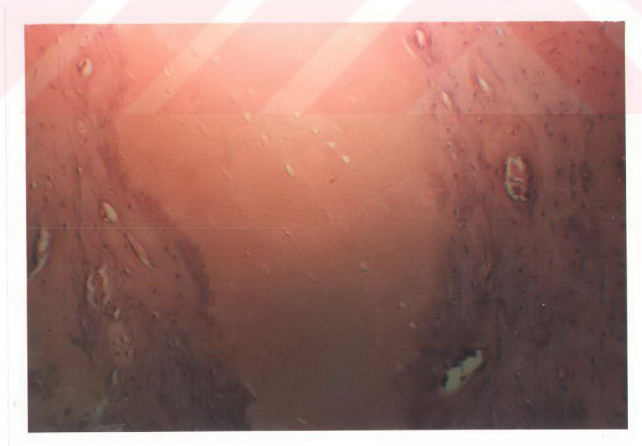
Resim 9 : Demineralize kemik tozu implantının 3 haftalık histopatolojik görünümü.

Fibröz kapsül tarafında çevrilmiş homojen eozinofilik boyanmış demineralize kemik tozu partikül görülmektedir. Kapsül çevresinde fibroblastlar, oval-yuvarlak hücreler, ekstravaze olmuş eritrositler görülmektedir (H-E.X252).



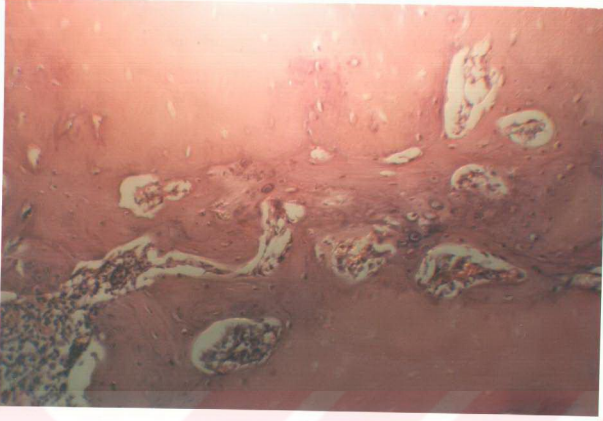
Resim 10 : Demineralize kemik tozu implantının 6 haftalık histopatolojik görünümü.

Üstte homojen eozinofilik boyanan demineralize kemik tozu partikülü ile buna bitişik osteoid doku, en alta da aşağıya doğru gittikçe differansiyasyonu azalan kondroid doku görülmektedir. Sol alt köşede kemik iliği görülmektedir (H-E.X252).



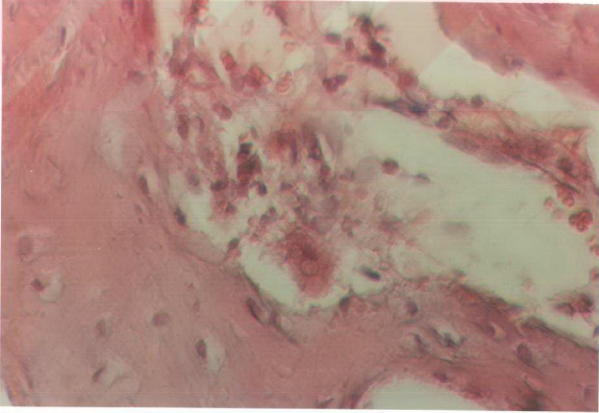
Resim 11 : Demineralize kemik tozu implantının 6 haftalık histopatolojik görünümü.

Ortada homojen eozinofilik boyanan demineralize kemik tozu partikülü görülmektedir. Buna bitişik osteoid doku ve bu dokunun dışında yer yer kondroid doku görülmektedir (H-E.X252).



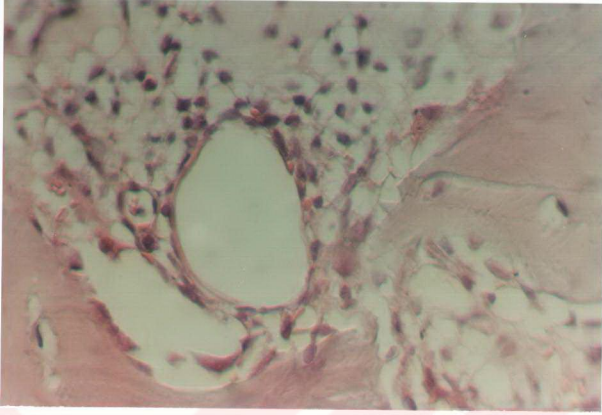
Resim 12 : Demineralize kemik tozu implantının 6 haftalık histopatolojik görünümü.

Üstte homojen eozinofilik boyanan demineralize kemik tozu partikülü görülmektedir. Bununla direkt temasta osteoid ve kondroid doku ile bunların arasına giren kemik iliği görülmektedir (H-E.X63).



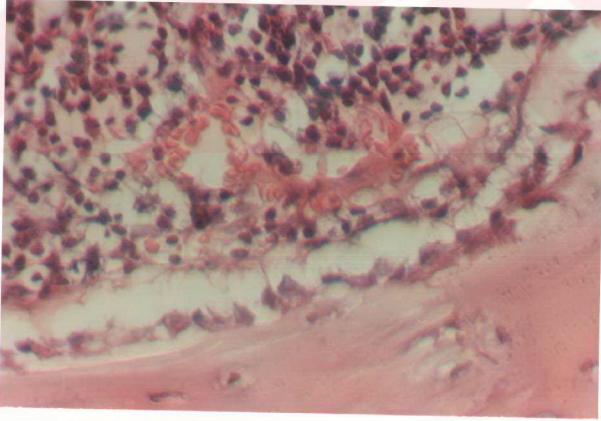
Resim 13 : Granül koral implantının 3 haftalık histopatolojik görünümü.

Sol köşede demineralize koral görülmektedir. Ortada koral porunu dolduran kemik iliği hücreleri ve korale bitişik osteoklast görülmektedir (H-E.X252).



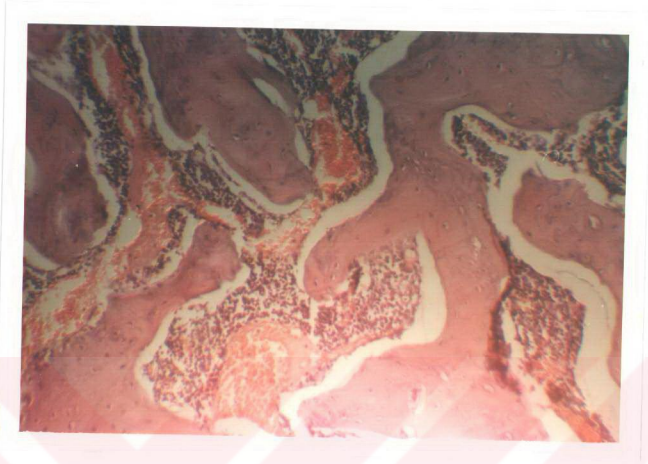
Resim 14 : Granül koral implantının 3 haftalık histopatolojik görünümü.

Sağ yan ve sol köşede demineralize koral görülmektedir. Koral kenarında hafif osteoblastik aktivite izlenmektedir. Ortada koral porunu dolduran kemik iliği hücreleri ve kapiller damar izlenmektedir (H-E.X252).



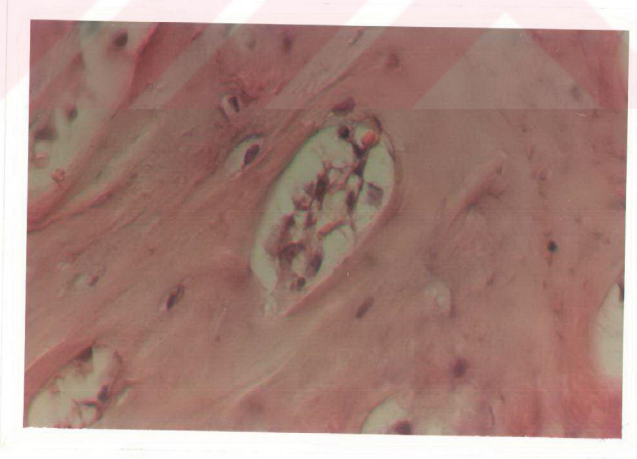
Resim 15 : Granül koral implantının 6 haftalık histopatolojik görünümü.

Altta ve sol köşede lameller kemik şekli almış, etrafı osteoblastlarla çevrili koral görülmektedir. Üsste kan damarları içeren kemik iliği hücreleri görülmektedir (H-E.X252).



Resim 16 : Granül koral implantının 6 haftalık histopatolojik görünümü.

Lameller kemik trabekülleri şekline almış, tabakalaşma gösteren koraller arasında kemik iliği oluşumu görülmektedir (H-E.X63).



Resim 17 : Granül koral implantının 6 haftalık histopatolojik görünümü.

Yeni oluşan kemik dokusu içinde Hawers kanallarının oluşumu görülmektedir (H-E.X252).

## TARTIŞMA

Oral ve maksillofasiyal cerrahide çeşitli nedenlerle ortaya çıkan geniş kemik defektlerinin onarımında otojen kemik greftleri en sık kullanılan yöntemlerdendir. Bununla beraber istenilen miktarda elde edilememesi, şekil verme zorluğunun olması, ikinci bir cerrahi işlemin gerekli olması gibi dezavantajları vardır. Greftin alınımı için ikinci bir cerrahi işleme ihtiyaç olması kanama, infeksiyon gibi riskleride beraberinde getirmektedir. Otojen kemik greftlerinin bu olumsuz yanları araştırmacıları başka materyaller bulmaya yöneltmiştir<sup>15,21</sup>.

Otojen kemik greftlerine alternatif olarak allojenik kemik greftleri, doğal koralardan elde edilen greft materyalleri, özellikle kalsiyum fosfat grubu sentetik materyallerden hidroksilapatit kullanımı gündeme gelmiştir. Kullanılacak greft materyalinin seçiminde antijenitesinin olmaması, kolay elde edilebilir ve saklanabilir olması, çevre dokuyu yeni kemik oluşturmak üzere indüklemesi, biyolojik ve histolojik uyumunun iyi olması özellikleri aranmalıdır. Demineralize kemik matriksi tüm bu özelliklere sahip bir materyaldir. Differansiye olmamış mezenşimal hücrelerin kondroblastlara ve osteoblastlara dönüşümünü stimüle eder ve böylece yeni kemik oluşumunu indükler<sup>70,81</sup>. Demineralize kemik yeni kemik oluşumu için dondurulmuş allojenik kemikten daha güçlü bir indüktördür ve otojen süngerimsi kemik kadar etkilidir<sup>24,56,57</sup>.

Koral implantlar da yine istenilen özelliklerde bir materyaldir. Mineral içeriği bakımından kemikle büyük benzerlikler gösterir, immünolojik reaksiyonlara neden olmaz<sup>27,29,40,45,61</sup>,



intraosseöz ve subperiosteal uygulamalar sonrası düzenli rezorpsiyon ve değişime uğrama özelliği vardır <sup>27,37,60,62</sup>.

Bu bilgiler gözönünde tutularak çalışmamızda demineralize kemik tozu ve doğal korallerden elde edilmiş hazır implant materyallerinin osteogenezis üzerine etkileri incelenmiştir.

Yeni kemik oluşumunun belirlenmesi amacı ile yapılan çalışmalarda implantasyon bölgesi olarak subkutan doku<sup>70</sup>, kas içi<sup>25</sup>, kemik içi<sup>17,21,26,42,80</sup> gibi bölgeler seçilmiştir. Çalışmamızda kullanılan koral implantların yumuşak doku içinde kalsifikasyonlara neden olmama özelliğinden dolayı implantasyon bölgesi olarak deney hayvanı seçtiğimiz ratların femurlarına açılan kemik kavitelerden yararlanılmıştır.

Kemiğin demineralizasyonu için çeşitli asitler denenmiş, laktik asit ve asetik asitin osteoindüktif aktivite üzerinde zararlı etkileri olduğu saptanmış, bu amaçla etilendiamintetraasetik asit ve hidroklorik asitin kullanılabileceği bildirilmiştir<sup>32</sup>. Ancak etilendiamintetraasetik asit PH 7.2 de kemik morfogenetik proteinazları aktive etmekte, bazı proteinleri denatüre edip bazılarını yok etmektedir. En iyi sonucun hidroklorik asit ile elde edilebileceği bildirilmiştir<sup>1,32</sup>. Bu nedenle çalışmamızda demineralizasyon işlemi hidroklorik asit ile gerçekleştirilmiştir demineralize kemik tozu materyali kullanılmıştır.

Demineralize kemik tozunun osteoindüktif etkisi materyalin elde edildiği iskelet kısımlarına göre farklılıklar gösterir. Humerus, femur, tibia ve fibula gibi diafizal kemiklerin çok fazla, kalvarial kemik, skapula ve pelvisin çok az osteoindüktif etkisinin olduğu, hatta hiç olmadığı Urist

ve arkadaşları<sup>82</sup> tarafından ortaya konulmuştur. Demineralize kemik implantlarının kullanıldığı pek çok çalışmada uzun kemiklerden yararlanıldığı görülmektedir<sup>1,17,19,26,34,35,36,48,50,57,75,80,81</sup>. Çalışmamızda da kullanılan demineralize kemik tozu materyal diafizal kemiklerden elde edilmiştir.

Yeni kemik yapımının incelendiği deneysel çalışmalarda kullanılan deney hayvanlarının yaşı önemlidir. Genç hayvanlarda yeni kemik yapımı daha hızlı olmaktadır. Ratlarda ilk 3 aya kadar yeni kemik yapımının hızlı olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur<sup>23,35,39</sup>. Bu bilgiler göz önüne alınarak çalışmamızda 3 aylık ratlar kullanılmıştır.

Demineralize kemik tozunun partikül büyüklüğünün de yeni kemik oluşumunda önemli rol oynadığı bilinmektedir. 44-77 milimikron partikül büyüklüğündeki demineralize kemiğin çok az, 420-850 milimikron büyüklüğündeki demineralize kemik partiküllerinin ise mükemmel osteoindüktif etki gösterdiği ortaya konulmuştur<sup>32,70</sup>. Demineralize kemik tozu ile yapılan çalışmaların çoğunda 75-500 mili mikron partikül büyüklüğündeki tozların kullanıldığı dikkati çekmektedir<sup>1,3,21,26,34,35,65,70</sup>. Bizim çalışmamızda da literatür bilgileriyle uyumlu olarak 250-500 milimikron partikül büyüklüğündeki kemik tozları kullanılmıştır.

Literatürde demineralize kemik tozu implantlar kullanılarak yapılan çalışmalarda iyileşmenin olduğu döneme ait süreler değişiklik göstermektedir. Kıkırdak ve kemik oluşum sürelerinin farklı olmasında değişik deney hayvanlarının kullanılmasına bağlı olarak türe bağlı farklılıkların yanısıra demineralizasyon sürelerindeki farklılıklarda rol

oynayabilir. Ayrıca kullanılan implant materyallerinin şekil ve büyüklüğüne bağlı olarak da iyileşme dönemleri arasında farklılıklar olmaktadır <sup>1,3,34,65</sup>.

Einhorn ve arkadaşları<sup>17</sup>, rat femurlarında blok şeklinde çıkardıkları kemik yerine demineralize kemik uygulayıp 12 haftada iyileşme saptamışlardır. Gepstein ve arkadaşları<sup>21</sup>, ratlarda diafizal defektlere demineralize kemik tozu uygulayıp 15-24. günlerde kemik oluşumunun gerçekleştiğini, 35. günde ise defektin tamamen kapandığını bildirmişlerdir. Guglielmotti ve arkadaşları<sup>26</sup>, ratlarda molar dişlerin çekim boşluklarına demineralize kemik tozu uygulamışlar, 14. günde normal iyileşme ile uyumlu osteogenezis saptamışlardır. Sonis ve arkadaşları<sup>75</sup> insanlarda periodontal defektlerde demineralize kemik tozu uygulamışlar, 4. ayda cep derinliğinde ve mobilitede azalma gözlemişlerdir. Çalışmamızda demineralize kemik tozu uygulanan grupta 3. haftada osteoblastik aktivite görülmezken 6 hafta da önemli bir osteoblastik aktivite saptanmıştır.

Kemik metabolizması ve gelişimi oldukça yavaş seyreden bir olay olduğundan çevre dokularda oluşan değişikliklerden, özellikle iltihabi olaylardan etkilenebilmektedir. Kullanılan implant materyalinin şekli bu olayda önemli rol oynayabilir<sup>1,18</sup>. İmplant şeklinin yuvarlak yapıda olduğu durumlarda iyileşmenin daha hızlı ve sorunsuz olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda da koral implantlarla alınan sonuçların belirgin ölçüde üstün çıkmasının bir nedeninde bu olabilir. Demineralize kemik tozu partiküllerinin şekil olarak düzensiz olması buna karşılık koral

implantların yuvarlak ve düzenli poröz bir yapı göstermesi bu farkın açıklanmasında yardımcı olabilir.

Osteoindüktif bir materyal olan demineralize kemik tozu implantlarla, osteokondüktif bir materyal olan koral implantlar arasında önemli bir farkda birincisinde iyileşme döneminde farklılaşmamış mezenşimal hücreleri kondroblastlara ve osteoblastlara dönüşür<sup>70,81</sup>. Yani önce bir kırık doku oluşumu vardır. Koral implantlar ise rezorbe olarak kemik yatağının hücreleri ile yer değiştirir<sup>6,34</sup>. Bu durum her iki materyalin neden olduğu yeni kemik oluşum sürelerinin farklılıklarını açıklamada yardımcı olabilir. Çalışmamızda koral implantlarda çok hızlı bir rezorpsiyon ve yeni kemik oluşumu gözlenirken, kondroid doku oluşumu gözlenmemiştir. Oysa demineralize kemik tozu implantlarda özellikle erken dönemde kondroid doku oluşumu gözlenmiştir.

Demineralize kemik tozu implantlar kullanılarak yapılan çalışmalarda demineralize kemik tozu partiküllerinin çevresinde özellikle erken dönemlerde fibröz enkapsülasyonlar görülebilmektedir<sup>1,12,18,23,28,33,60,68</sup>. Oysa granüler koral implantlarda fibroz enkapsülasyon olayı görülmez<sup>27,28,29,31,37,40,59,60,61</sup>. Çalışmamızda da demineralize kemik tozu partiküllerinin çevresinde özellikle 3. haftada daha çok 6. haftada ise çok az oranda fibröz doku bandı görülmüştür. Buna karşılık granüler koral implantlarda gerek erken gerekse geç dönemde fibröz doku bandına hiç rastlanılmamıştır. Bu olay da iki materyal arasında yeni kemik oluşum sürelerinin açıklanmasında anlamlıdır.

Osteoindüktif materyaller farklılaşmamış mezenşimal hücreleri stimüle ederek yeni kemik oluşumuna neden oldukları için mezenşimal dokunun bulunduğu tüm yumuşak dokularda kemik oluşumunu stimüle ederler<sup>25,70,80,83</sup>. Buna karşılık koral implantlar yumuşak dokularda istenilmeyen kalsifikasyonlara neden olmadığı, küçük fragmanların dahi rezorbe olduğu tespit edilmiştir<sup>27,30,31,37,38,58,60,61</sup>. Çalışmamızda da femur içine demineralize kemik tozu implantların yerleştirilmesi sırasında yumuşak doku içine kaçan çok az miktardaki materyalin dahi bu bölgede kalsifikasyonlara neden olduğu görülmüştür. Buna karşılık granüler koral implantlarda bu tür bir olay gözlenmemiştir. Bu da cerrahi işlemler sırasında koral implantların tercih edilmesinde ayrıca bir faktör olarak düşünülebilir.

Levet ve arkadaşları<sup>56</sup>, parietal, frontal kemiklerde, maksillada, mandibulada ve orbita tabanında çeşitli büyüklüklerde koral implantlar uygulamışlar ve en iyi sonuçların en küçük boyutta olan implantlarda görüldüğünü bildirmişlerdir. Çalışmamızda kullanılan koral implantların çapı 1000 milimikron'dur. Bundan daha küçük çapta korallerin kullanılması durumunda elde ettiğimizden daha hızlı bir kemik onarımı beklenebilir.

Çalışmamızda kullanılan koral ve demineralize kemik materyallerin yanısıra günümüzde çeşitli sentetik materyaller tek başlarına ya da kullandığımız materyallerle karıştırılarak da uygulanabilmektedir.

Sentetik materyallerden en sık kullanılan kalsiyum fosfat grubundan olan hidroksilapatittir. Hidroksilapatitin poröz ve dens olmak

üzere iki tipi vardır. Poröz hidroksil apatitde postoperatif erken dönemde porların içine doğru mezenşimal doku büyümesi olur ve ancak 6. aydan sonra ossifikasyon görülmeye başlanır<sup>1,58</sup>. Dens hidroksilapatitde ayrıca implantlar etrafında fibröz enkapsülasyon meydana gelmektedir<sup>18</sup>, implant materyali olarak kullanılan hidroksilapatit yeni kemik oluşumunda bir iskelet görevi üstlenir, bunun dışında osteoindüktif bir özelliği yoktur<sup>1,8,58</sup>. Ayrıca granüler hidroksilapatit implantların uygulama güçlüğü ve uygulandığı bölgede dağılma problemi vardır. Bu nedenle bu tip implantların bir kollajen ile birlikte uygulanması gündeme gelmiştir<sup>1,18,46,58</sup>.

Kollajenin ayrıca kemik rejenerasyonunda önemli rol oynayan biyolojik fonksiyonları vardır. Bunların başlıcaları; hücrelerin adezyonunu ve proliferasyonunu sağlar, hücrelerin oryantasyonunu ve proliferasyonunu regüle eder, belirli tipteki kollajenin belirli tipteki hücrelerle özel bir etkileşimi vardır. Hidroksilapatit/kollajen implantlarında kollajen canlı organizmanın plazması ile birleşerek fibrinogenezisi arttırmaktadır<sup>1,46</sup>.

Hidroksilapatit/kollajen implantlarda kemik yapımı yalnız hidroksilapatit implantlara göre daha hızlı olmaktadır ve iltihabi hücre infiltrasyonu olmamaktadır<sup>1,46</sup>.

Son yıllarda bazı üretici firmalar hidroksilapatit/kollajen implantlara glikosaminglikanları da eklemiştir<sup>46</sup>. Glikozaminglikanlardan olan kondroitin sülfat en sık bulunandır. Kıkırdak için yapısal bir destek oluşturur. Endokondral kalsifikasyon olayında da mineralizasyon başlayana kadar geçen devrede glikosaminglikan

miktarında artış olmaktadır<sup>1,14</sup>. Tüm bu özellikleri nedeni ile kondroitin sülfat, hidroksilapatit/kollajen implantlara ilave edilmiştir. Kondroitin sülfat ilavesinin mineralizasyonu arttıracığı düşünülmektedir<sup>1,46</sup>. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda kondroitin sülfat ilavesi sonunda kemik yapımında önemli bir değişiklik olmadığı saptanmıştır<sup>1,18,46,58</sup>.

Bu literatür bilgileri gözönüne alındığında gerek demineralize kemik tozu gerekse koral implantlar yeni kemik yapımına ihtiyaç duyulan durumlarda bugün için ideal implant materyalleri olarak görülmektedir. Çalışmamızda bu durum özellikle koral implantlar için çarpıcıdır.

Ayrıca bu materyaller serum fizyolojik veya kan ile karıştırıldığında uygulanması kolay olmakla ve implante edildiği bölgelerde dağılmadan kalabilmektedir. İlave olarak kollajen taşıyıcıya ihtiyaç göstermemektedir.

## SONUÇ

Çalışmamızda demineralize kemik tozu ve granül koral implant materyallerinin kemik kavite içinde yeni kemik oluşumu üzerine etkileri araştırılmıştır.

Bu çalışmada :

1. Demineralize kemik tozunun kemik kavite içinde 3 haftalık dönemde osteoindüktif etkisinin olmadığı,
2. Demineralize kemik tozunun 6 haftalık dönemde yüksek oranda osteoindüktif etki göstererek yeni kemik oluşumunda rol oynadığı,
3. Granül koral implantların 3 haftalık dönemde yüksek oranda yeni kemik oluşumunda etkili olduğu,
4. Granül koral implantların 6 haftalık dönemde çok yüksek miktarlarda yeni kemik oluşumunda rol oynadığı,
5. Gerek kısa dönemde gerekse uzun dönemlerde, osteokondüktif bir materyal olan koral implantların osteoindüktif bir materyal olan demineralize kemik tozu implantlara göre yeni kemik oluşumunda daha etkili olduğu,
6. Her iki materyalinde yabancı cisim ve iltihabi reaksiyona neden olmayan, güvenle kullanılabilecek materyaller olduğu,
7. Granül koral implantların özellikle kemik yapımı ve yeniden şekillenmesinin sınırlı olduğu olgularda daha da tercih edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.



## Ö Z E T

Bu alışma demineralize kemik tozu ve granül koral implantların yeni kemik oluşumu üzerine etkilerinin araştırılması ve birbirlerine göre kıyaslanması amacı ile yapılmıştır.

Araştırmada 28 adet Wistar Albino cinsi rat kullanılmıştır. 14 ratta femura açılan kemik kavite içine demineralize kemik tozu, diğer 14 ratta ise granül koral implantlar uygulanmıştır. 3 ve 6 haftalık dönemlerde, femur çıkarılarak histopatolojik incelemeye alınmıştır.

Demineralize kemik tozunun 3 haftalık dönemlerde kemik oluşumunu indklemediği, 6 haftalık dönemde ise yüksek osteoindüktif etki gösterdiği tespit edilmiştir. Bununla beraber koral implantların gerek 3 haftalık, gerekse 6 haftalık dönemde kemik oluşumu üzerine etkisinin çok çok daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

## S U M M A R Y

This study was performed to investigate and compare the effects of demineralized bone powder and granular coral implants on the new bone formation.

28 Wistar Albino rats were used for this study. Demineralized bone powder was applied in the bone cavities prepared on the femur in 14 rats and granular coral implants were applied for the other 14 rats.

Animals were sacrificed at 3 and 6 weeks, femurs were removed and examined histopathologically.

It was observed that the demineralized bone powder didn't induce bone formation at 3 weeks period but showed highly osteoinductive effect at 6 weeks period. However the effects of coral implants on bone formation both at 3 weeks and 6 weeks period were much more higher than the demineralized bone powder.

## KAYNAKLAR

1-ALPASLAN, C. : Demineralize Kemik Tozu, Demineralize Kemik Tozu/Hidroksilapatit, Hidroksilapatit / Kollagen / Glikosaminoglikan İmplantlarının Osteoindüktif Etkisinin Deneysel Olarak İncelenmesi, Doktora Tezi, Ankara, 1991.

2-BRASNU, D., ROUX, F., LODY, B., LACCOUREYNE, H. : Le Corail, Un Nouveau Proce'de'de Reconstruction Cranio-Faciale, Ann, Oto-Laryngol., 105, 431-433, 1988.

3-BLOCK, M.S., KENT, J.N., ARDİN, R.C., DOVENPORT, W.: Mandibular Augmentation in Dogs with Hydroxylapatite Combined with Demineralized Bone, J. Oral Maxillofac. Surg., 45, 414-420, 1987.

4-BOISVERT, S. : Caracterisation de l'os Neoforme' dans les Implants Coralliens. Rapport d'etude, Ecole Polytechnique, Departement de Genie Metallurgique, Montre'al, Canada, Avril, 1987.

5-BOYDE, A. : Scanning Electron Microscope Studies of Bone. In Biochemistry and Physiology of Bone, 2nd ed, G.HBOURNE ed., Acad. Press, N.Y., Londres, 1, 259-310.

6-BOYNE, P.J.: Designs and Methods, J. Oral Implant., 12 (3), 333-337, 1986.

7-CAMERON, D.A. : The Ultrastructure of Bone. In Biochemistry and Physiology of Bone, 2nd ed, G. HBOURNE ed., Acad. Press N.Y., Londres. 1, 191-236.

8-CATALAR : Offrandes de la mer. Flammarion, Paris, 1986.

9-CHALMERS, J., GRAY, D.H., RUSH, J. : Observations on the Induction of Bone in Soft Tissues, J. Bone and Joint Surg., 57 (1), 36-45, 1975.

10-CHARRIER, P. : Etude de Biomateriaux Utilisables en Chirurgie Orthope'dique et Reparatrice : Structure et Chimie du Squelette de Madreporaine Implante' dans les os de Chiens. Leur Resorption et la Neoformation Osseuse.

Rapport D'etude Pour le C.N.E.X.O., Institut de Recherches Orthopediques, Hopital R. Poincare', Garches, France, Sep, 1981.

11-CHIROFF, R. T., WHITE, E.W., WEBER, J.N., ROY, D.M. : Tissue Ingrowth of Replamineform Implants. J Biomed Mat Res, 6, 29-45, 1975.

12-CHIROFF, R.T., WHITE, R.A., WHITE, E.W., WEBER, J.N., ROY, D.M. : The Restoration of Articular Surfaces Overlying Replamineform Porous Implants. J Biomed Mat Res, 11, 165-178, 1977.

13-CUIF, J.P. : Phases Organiques et Cristallogone'se dans les Biomineralisations Carbonatees. Aspects de la Recherche, Laboratoire de Petrologie Sedimentaire et Paleontologie, Centre Scientifique D'Orsay. Publication C.N.R.S., 33-38, 1988.

14-CUIF, J.P., DAUPHIN, Y., GAUTRET, P., RAGUIDAU, A. : Interets D'une Procedure D'extraction et de Fractionnement Chromatographique de la Composante Organique des Tests Carbonates Actuels et Fossiles. Bull Soc Geol France, (8) t.V, 3, 569-575, 1989.

15-DEATHERAGE, J.R., MATUKAS, V.J., MILLER, E.J. : A Review of Matrix-Induced Osteogenesis with Special Refence to its Potential Use in Cranio-Facial Surgery, J. Oral Maxillofac. Surg., 17, 395-399, 1988.

16-DRIESENS, F.C.M. : Composition Chimique de l'os. Bulletin de la Socie'te' de Chimie Belge, Ref 89, 603, 1980.

17-EINHORN, T.A., LANE, J.M., BURSTEIN, A.H., KOPMAN, C.R., VIGORITA, V.J. : The Healing of Segmental Bone Defects Induced by Demineralized Bone Matrix, J. Bone and Joint Surg., 66 (2), 274-279, 1984.

18-EL DEEB, M. HOLMES, R.E. : Tissue Response to Facial Contour Augmentation with Dense and Porous Hydroxylapatite in Rhesus Monkeys, J. Oral Maxillofac. Surg., 47, 1282-1289, 1989.

19-EL DEEB, M., HOSNY, M., SHARAWY, M.: Osteogenesis in Composite Grafts of Allogenic Demineralized Bone Powder and Porous Hydroxylapatite, *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 47, 50-56, 57, 1989.

20-GAY, C.V., MULLER, W.J. : Carbonic Anhydrase and Osteoclast : Localization by Labeled Inhibitor Autoradiography. *Science*, 183, 432-434, 1984.

21-GEPSTEIN, R., WEISS, R.E., SABA, K., HALLEL, T. : Bridging Large Defects in Bone by Demineralized Bone Matrix in the Form of a Powder, *J. Bone and Joint Surg.*, 69 (7), 984-994, 1987.

22-GLIMCHER, M.J. : Composition, Structure and Organization of Bone and Other Mineralized Tissues and the Mechanisms of Calcification. *Handbook of Physiology and Endocrinology VII*, Williams and Wilkins, Baltimore, 25-116, 1976.

23-GLOWACKI, J., KABAN, L.B., MURRAY, J.E., FOLKMAN, J., MULLIKEN, J.B. : Application of the Biological Principle of Induced Osteogenesis for Craniofacial Defects, *Lancet*, 1(8227), 959-962, 1981.

24-GLODHABER, P. : Osteogenegic Induction Across Millipore Filters in Vivo, *Science*, 133, 2065-2066, 1961.

25-GRAY, D.H., SPEAK, K.S. : The Control of Bone Induction in Soft Tissues, *Clin. Orthop. Rel. Res.*, 143, 245-250, 1979.

26-GUGLIELMOTTI, M.B., ALANSO, C., ITOIZ, M.E., CABRINI, R.L. : Increased Osteogenesis in Alveolar Wound Healing Elicited by Demineralized Bone Powder, J. Oral Maxillofac. Surg., 48, 487-490, 1990.

27-GUILLEMIN, G. : Contribution a Le'tude du Devenir d'un Fragment de Squelette de Corail Madreporaire ou de sa Replique en Hydroxyapatite, Apres Implantation dans la Diaphyse des os Longs Chez le Chien. These de Doctorat D'Universite, Specialite Sciences, Universite Paris, VII, Paris France, 1981.

28-GUILLEMIN, G. : Etude Comparative de L'evolution de Differents Carbonates de Calcium Apres Implantation en Tissu Osseux. Rapport Scientifique C.N.R.S., AIP n°6931/n° 110, 1987.

29-GUILLEMIN, G., FOURNIE, J., PATAT, J.L., CHETAIL, M. : Contribution A'l'e'tude du Devenir d'un Fragment de Squelette de Corail Madre'poraire Implante dans la Diaphyse des os Longs Chez le Chien. CR Acad Sci Paris, 293, serie 111, 371-376, 1981.

30-GUILLEMIN, G., MEUNIER, A., DALLANT, P., CHRISTEL, P., POULIQUEN, J.C., SEDEL, L. : Comparison of Coral Resorption and Bone Apposition with Two Natural Corals of Different Porosities. J Biomedical Mat Res, 23, 765-779, 1989.

31-GUILLEMIN, G., PATAT, J.L., FOURNIE, J., CHETAIL, M. : The Use of Coral as a Bone Graft Substitute. J. Biomedical Mat Res, 21, 557-567, 1987.

32-HARAKAS, N.K. : Demineralized Bone-Matrix-Induced Osteogenesis, Clin. Orthop. Rel. Res., 188, 239-251, 1984.

33-HOLMES, R.E. : Bone Regeneration within a Coralline Hydroxyapatite Implant. Plast Reconstr Surg., 63, 626-633, 1979.

34-HOSNY, M., SHARAWY, M. : Osteoinduction in Rhesus Monkeys Using Demineralized Bone Powder Allografts, J. Oral Maxillofac. Surg., 43, 837-844, 1985.

35-HOSNY, M., SHARAWY, M. : Osteoinduction in Young and Old Rats Using Demineralized Bone Powder Allografts, J. Oral Maxillofac. Surg., 43, 925-931, 1985.

36-HOSNY, M., ARCIDI, C., SHARAWY, M.: Effects of Preservation on the Osteoinductive Capacity of Demineralized Bone Powder Allografts, J. Oral Maxillofac. Surg., 45, 1051-1054, 1987.

37-HOTT, M., MARIE, P., GUILLEMIN, G., PATAT, J.L. : Osteoformation Induite par l'implantation de Corail dans l'os Cortical de Rat. Colloque Inserm, Publication de Biomat, Bordeaux, France, 177, 311-318, 1988.



38-IRRIGARAY, J.L., OUDADESSE, H., BLONDIAUX, G., COLLANGETTES, D., BOUCHOUCHA, S., CAPELANI, J.C. : A Study of Atomic Elements Diffusion in Coral After Implantation "in Vivo". Calcified Tissues and Biomaterials, Biomat, Bordeaux, France, 241-248, 1987.

39-IRVING, J.T., LE BOLT, S.A., SCHEINER, E.L. : Ectopic Bone Formation and Aging, Clin. Orthop. Rel. Res., 154, 249-253, 1981.

40-ISSAHAKIAN, S., OUHAYOUN, J.P., SHABANA, H., SAWAF, H. : Evaluation of a New Biomaterial in Periodontal Defects : Natural Coral. Journal Dental Research, 68, n°4, Abstract n° 274, 1989.

41-ISSAHAKIAN, S., OUHAYOUN, J.P. : Evaluation Clinique et Histologique d'un Nouveau Matériau de Comblement : Le Corail Naturel. J. Parodontol, 8, n°3, 251 a'259, 1988.

42-JARCHO, M. : Calcium Phosphate Ceramics as Hard Tissue Prosthetics, Clin. Orthop. Rel. Res., 157, 259-278, 1981.

43-JARCHO, M. : Biomaterial Aspects of Calcium Phosphates Properties and Applications, Dent. Clin. North Am., 30 (1), 25-47, 1986.

44-KRUGER, G.O. : Textbook of Oral and Maxillofacial Surgery, 6. Ed., C.V. Mosby Company, St. Louis, 296-297, 1984.

45-KUNTZ, D., MARIE, P., MIRAVET, L. : Histologie de L'os Normal. Encyclopedie med chir, Paris, Appareil Locomoteur, 14 002-10 4, 1981.

46-LEESON, T.S., LEESON, C.R., PAPARO, A.A. : Text/Atlas of Histology, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 23-194, 1988.

47-LEVET, Y., GUERO, S., GUILLEMIN, G., JOST, G. : Utilisation du Corail en Remplacement de Greffes Osseuses en Chirurgie Faciale, Quatre ans de Recul. Annales de Chirurgie Plastique et Esthetique, XXXIII, n°3, 279-282, 1988.

48-LINDHOLM, T.S., NILSSON, C.S., LINDHOLM, T.C. : Extraskkeletal and Intraskkeletal New Bone Formation Induced by Demineralized Bone Matrix Combined with Bone Marrow Cells, Clin. Orthop. Rel. Res., 171, 251-256, 1982.

49-LOTY, B., ROUX, F.X., GEORGE, B. : Utilisation du Corail en Chirurgie Osseuse : Applications Preliminaires et Resultats Apres Deux ans D'utilisation. Calcified Tissues and Biomaterials, Biomat, Bordeaux, 373-376, 1987.

50-MARINAK, K.W., MELLONIG, J.T., TOWLE, H.J. : The Osteogenic Potential of Two Human Demineralized Bone Preparations Using a Xenogeneic Model, J. Periodontol., 60 (1), 12-18, 1989.

51-MASTERS, D.H. : Implants : Bone and Bone Substitutes, CDA Journal, 16 (1), 56-65, 1988.

52-Mc COY, J.P., SCHADE, W.J., SIEGELE, R.J., WALDINGER, T.P., VANDERVEEN, E.E., SWANSON, N.A. : Characterization of the Humoral Immune Response to Bovine Collagen Implants, Arch. Dermatol., 121, 990-994, 1985.

53-MOORE, J.C. MATUKAS, V.J., DEATHERAGE, J.R., MILLER, E.J. : Craniofacial Osseous Restoration with Osteoinductive Proteins in a Collagenous Delivery System, Int. J. Oral Maxillofac. Surg., 19, 172-176, 1990.

54-MULLIKEN, J.B., GLOWACKI, J. : Induced Osteogenesis for Repair and Construction in the Craniofacial Region, Plast. Reconstr. Surg., 65 (5), 553-560, 1980.

55-NAGASE, M., CHEN, R., ASADA, Y., NAKAJIMA, T. : Radiographic and Microscopic Evaluation of Subperiosteally Implanted Blocks of Hydroxylapatite Gelatin Mixture in Rabbits, J. Oral Maxillofac. Surg., 47, 40-45, 1989.

56-OIKARINEN, J., KORHONEN, L.K. : The Bone Inductive Capacity of Various Bone Transplanting Materials Used for Treatment of Experimental Bone Defects, Clin. Orthop. Rel. Res., 140, 208-215, 1979.

57-OIKARINEN, J. : Experimental Spinal Fusion With Decalcified Bone Matrix and Deep Frozen Allogenic Bone in Rabbits, Clin. Orthop. Rel. Res., 162, 210-218, 1982.

58-OUHADESSE, H. : Etude des Phenomenes Physiques dans la Transformation du Corail Implante "in Vivo". These de Doctorat D'universite, Specialite Physique Nucleaire, Universite' Clermont II, France, 1989.

59-OUHAYOUN, J.P. ISSAHAKIAN, S., PATAT, J.L., GUILLEMIN, G., SHABANA, A.H.M. SAWAF, H.M., FOREST, N. : Etude de la Dynamique de Re'paration Osseuse Favorise'e par Trois Biomateriaux: Phosphate Tricalcique, Hydroxyapatite Poreuse et Corail Naturel, Implante's dans le Mandibule du Poronain. Colleege Inserm, Biomat, Badeaux, 177, 345-350, 1989.

60-OUHAYOUN, J.P., ISSAHAKIAN, S., PATAT, J.L., GUILLEMIN, G., SHABANA, A.H.M. SAWAF, H.M., FOREST, N. : Histological Evaluation of Alloplastic Grafting Materials in an Animal Closed Model. J. Dent. Res., 68, n"4, Abstract n"275, 1989.

61-OUHAYOUN, J.P., ISSAHAKIAN, S., PATAT, J.L., GUILLEMIN, G., SAWAF, H.M. SHABANA, A.H.M., FOREST, N. : Influence of Biomaterials on the Healing Pattern of Bony Defects in Miniature Pig Mandible. J. Dent. Res., 68, Special Issue Abstract n"1244, 1989.

62-PATEL, A., HONNART, F., GUILLEMIN, G., PATAT, J.L., CHETAIL, M., FOURNIE, J. : Colonisation Osseuse de Materiaux Mineraux. Chirurgie, 106, 199-205, 1980.

63-PEPIN, G. : Etude de la Composition Chimique des Coraux. Influence de la Preparation et des Traitements. Definition des Teneurs Garanties. Rapport D'etude, Expertise Analytique, Toxicologique, INOTEB, 1986.

64-PEPIN, G. : Etude Comparative de la Composition Chimique de Coraux Provenant de Differentes Regions du Globe. Rapport D'etude, Expertise Analytique, Toxicologique, INOTEB, 1987.

65-PETTIS, G.Y., KABAN, L.B., GLOWACKI, J. : Tissue Response to Composite Ceramic Hydroxyapatite/Demineralized Bone Implants, J. Oral Maxillofac. Surg., 48, 1068-1074, 1990.

66-PICHON, M. : Organic Production and Calcification in Some Coral Reefs of French Polynesia. Proc V th Inter Coral Reef Congress, Tahiti, 6, 173-177.

67-PIECUCH, J.F., TOPAZIAN, R.G., SKOLY, S. : Experimental Ridge Augmentation with Porous Hydroxylapatite Implants, J. Dent. Res., 62, 148, 1983.

68-PIECUCH, J.F., PONICHTERA, A., NIKOUKARI, H. : Longterm Evaluation of Porous Hydroxyapatite Blocks for Alveolar Ridge Augmentation, *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 19, 147-150, 1990.

69-PIRONIN, F. : Les Matériaux de Comblement en Chirurgie Osseuse Parodontale et le Corail Madreporaire. *These de Doctorat en Chirurgie Dentaire, Université Clermont I, France, 1989.*

70-REDDI, A.H., HUGGINS, C. : Biochemical Sequences in the Transformation of Normal Fibroblast in Adolescent Rats, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 69, 1601-1605, 1972.

71-ROUX, F.X., BRASNU, D., LOTY, B., GEORGE, B., GUILLEMIN, G. : Madreporic Coral : A New Bone Graft Substitute for Cranial Surgery. *J. Neuro-Surg.*, 69, 4, 510-513, 1988.

72-ROY, D.M., LINNEHAN, S.K. : Hydroxyapatite Formed from Coral Skeletal Carbonate by Hydrothermal Exchange. *Nature*, 247, n°5438, 220-222, 1974.

73-SEYEDIN, S.M. : Osteoinduction : A Report on the Discovery and Research of Unique Protein Growth Factors Mediating Bone Development, *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 68 (4), 527-530, 1989.

74-SIMASAKI, M., YAGI, T. : Histochemistry of Carbonic Anhydrase with Special Reference to the Osteoclast. Dent Bull Osaka Univ, 1, 89-98, 1960.

75-SONIS, S.T., KABAN, L.B., GLOWACKI, J. : Clinical Trial of Demineralized Bone Powder in the Treatment of Periodontal Defects, J. Oral Med., 38 (3), 117-122, 1983.

76-SOURNIA, A. : Calcification et Production Organique des Recifs Coralliens. Oceanis, 8, Fasc 14, 319-328, 1982.

77-SOUYRIS, F., CHEVALIER, J.P., PAYROT, C., PELEQUER, C., GARY-BOBO, A., MERLIER, C. : Bilan Apres 4 ans D' experimentation du Corail au Titre D'implants Osseux. Annales de Chirurgie Plastique et Esthetique, 29 (3), 256-260, 1984.

78-TEOT, L. : Le Tissu Osseux. Collection Biologique de L'appareil Locomoteur, Sauramps Medical, VIGOT, 1988.

79-THOMASSIN, B.A. : Les Recifs Coralliens. Le Courrier du CNRS, 46 (Planete Ocean), 44-49, Juillet 1982.

80-TULI, S.M., SINGH, A.D. : The Osteoinductive Property of Decalcified Bone Matrix, J. Bone and Joint Surg., 66 (1), 116-123, 1978.

81-URIST, M.R. : Bone : Formation by Autoinduction, *Science*, 150, 839-899, 1965.

82-URIST, M.R., SILVERMAN, B.F., BURING, K., DUBUC, F.L., ROSENBERG, J.M. : The Bone Induction Principle, *Clin. Orthop. Rel. Res.*, 53, 243-283, 1967.

83-URIST, M.R., HAY, P.H., DUBUC, F., BURING, K. : Osteogenetic Competence, *Clin. Orthop. Rel. Res.*, 64, 194-220, 1969.

84-URIST, M.R., STRATES, B.S. : Bone Formation in Implants of Partially and Wholly Demineralized, *Clin. Orthop. Rel. Res.*, 71, 271-278, 1970.

85-URIST, M.R., DELANGE, R.J., FINERMAN, G.A.M. : Bone Cell Differentiation and Growth Factors, *Science*, 220, 680-685, 1983.



## ÖZGEÇMİŞ

20.7.1962 yılında Diyarbakır'da doğdum. 1973 yılında Mehmetçik İlkokul'unu; 1981 yılında Anadolu Lisesini Diyarbakır'da bitirdim. 1982 yılında Gazi Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi'ne girdim. 1988 yılında bu okuldan mezun oldum. 14 Kasım 1988 yılında Dicle Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız-Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak işe başladım. Eylül 1989 yılında doktora öğrencisi olarak lisans üstü eğitime devam ettim. 18.6.1991 tarihinde yeterlilik sınavını verdim. Halen aynı anabilim dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.