

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF ve ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**SERBEST KALVARYAL PERİOST VE BİYOAKTİF CAM
KULLANILARAK NEO-OSSEÖZ FLEP PREFABRİKASYONU**

Dr. Ali ALİYEV

**UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır.**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gökhan TUNÇBİLEK**

**ANKARA
2014**

Bu çalışma, jürimiz tarafından Plastik Rekonstrüktif ve Estetik cerrahi Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gökhan TUNÇBİLEK

(Hacettepe Üniversitesi)

Üye: Prof. Dr. Figen ÖZGÜR

(Hacettepe Üniversitesi)

Üye: Doç. Dr. İbrahim VARGEL

(Hacettepe Üniversitesi)

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübeleri ile her zaman öğretici ve yol gösterici olan, tezimin yürütülmesi ve sonuçlandırılması boyunca hoşgörü, anlayış ve desteğini esirgemeyen değerli hocam **Prof. Dr. Gökhan TUNÇBİLEK**'e ve eğitim süreci boyunca bende emeği geçen bütün değerli hocalarıma,

Çalışmanın Histopatolojik analizini gerçekleştiren Prof. Dr. Petek KORKUSUZ ve Dr. Nilgün ÇABUŞ'a

Mikrotomografi analizini gerçekleştiren Prof. Dr. Hamdi ÇELİK ve Dr. Alper VATANSEVER'e

Çalışmam sırasında her türlü kolaylığı sağlayan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Laboratuvarı çalışanlarına,

Hayvan deneyleri boyunca beni yalnız bırakmayan, bilgi ve becerisi ile hep yanımda olan arkadaşım, eşkıdemlim Dr. Ömer EKİN'e,

Hayatımdaki her sevincimi, başarıyı, mutluluğumu borçlu olduğum Aileme ve desteğini benden esirgemeyen eşim Aslı DURMAZ'a

En içten teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

ÖZET

Kemik doku eksikliğine ve yetersizliğine bağlı oluşan kontür ve fonksiyon bozukluklarının rekonstrüksiyonu Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi'nin uğraştığı konuların başında gelir. Travma veya cerrahi sonrası hasara uğramış doku ve organların yerini almak üzere, rekonstrüktif cerrahide, otojen doku en iyi materyal olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte donör saha morbiditesi, ameliyat süresinin uzaması, şekillendirmede zorluk ve özellikle pediatrik yaş grubunda sınırlı donör alan olması otojen kemik grefti kullanımını sınırlamaktadır. Biyomateryaller kemik rekonstrüksiyon cerrahisinin vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. Kısa ameliyat süresi, kullanım kolaylığı ve yüksek direnç biyomateryallerin önemini artırmaktadır.

Çalışmamızın amacı öncelikle vücutta yeni bir kemik '*neo osseus*' doku oluşturmak ve oluşturmuş olduğumuz bu kemik dokuyu biyomateryal ile beraber kullanarak flebimize ekstra hacim ve direnç kazandırmaktır.

Çalışmada Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan temin edilen 32 adet 250-300 gr ağırlığında *Wistar Albino Rat* kullanıldı. Flep prefabrikasyonunda ise %53 silika dioksit, %23 sodyum oksit, %20 kalsiyum oksit ve %4 difosfopentaoksit yapıda olan BonAlive® (BonAlive Biomaterials, Turku, Finland) marka biyoaktif cam kullanıldı. Deney hayvanları sekizer hayvanlı 4 gruba ayrıldı. Grup 1 (FP) flep üzerine periost grubu, Grup 2 (FPB) flep üzerine periost ve biyoaktif cam grubu, Grup 3 (FB) flep üzerine biyoaktif cam grubu, Grup 4 (F) sadece flep grubu olarak tasarlandı.

Yapılan 3D radyomorfometrik analizler sonucu örneklerde kemik dansitesinde olan hacim tüm flep hacmine oranlanarak değerler alındı ve istatistiksel olarak FPB ile FB grupları arasında anlamlı fark bulunuldu. Histolojik incelemede özellikler lamellar kemik oluşumuna bakıldığında % 62,5 ile en yüksek oranın FP grubunda olduğu ve diğer gruplara kıyasla fark yarattığı görüldü. Histolojik skorlama dikkate alındığında istatistiksel olarak FP, FPB ve FB gruplarının kontrol grubuna istatistiksel olarak anlamlı fark yarattığı görüldü.

ABSTRACT

Reconstruction of the contour and functional deficiencies due to the absence of the bone tissue is among the most popular subjects Plastic Surgery deals with. In reconstructive surgery, autogeneous bone graft is considered as the best material to replace the damaged bone tissues after trauma or surgery. However, factors such as donor site morbidity, prolongation of operating time, difficulty in sculpting and the limited amount of donor tissue especially in pediatric population restrict the usage of autogenous bone grafts. Thus, biomaterials have become an integral part of the reconstructive surgery of the bone. Shorter operating time, ease of use and high resistance make biomaterials even more important.

The primary aim of our study is to form a new bone (neo-osseous) tissue in the body, and to give extra volume and resistance to our newly formed bone tissue by using the biomaterial.

In this study, 32 Wistar Albino Rats, supplied by the Hacettepe University Experimental Animals Unit, and which weigh 250-300 gr, were used. The biomaterial of choice to be used for the prefabrication of the flap was BonAlive® (BonAliveBiomaterials, Turku, Finland) bioactive glass, composed 53 % of silica dioxide, 23 % of sodium oxide, 20 % of calcium oxide and 4 % of diphosphopentaoxide. The subjects were allocated into 4 groups made of 8 subjects: Group 1 (FP) was the periosteum on the flap group, Group 2 (FPB) was the periosteum and bioactive glass on the flap group, Group 3 (FB) was the bioactive glass on the flap group, and Group 4 (F) was the flap-only group.

Using 3 dimensional radiomorphometric analyses, the volumes of the areas with bone density were compared to the total flap volume in the subjects. The difference between the FPB and FB groups was statistically significant. Histologic examination revealed that lamellar bone formation was highest in the FP group, with a percent of 62,5 %, significantly higher than other groups. Also, according to the histological scoring, FP, FPB and FB groups all had a statistically important higher score compared to the control group.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PREFABRİKASYONUNUN TARİHÇESİ	3
2.2. OTOJEN KEMİK	4
2.2.1. Kemik Histolojisi	4
2.2.1.1. Kemik Hücreleri	5
2.2.1.2. Kemik Tipleri	6
2.2.2. Kemik Oluşumu	6
2.2.3. Kemik Büyümesi ve Remodeling	8
2.2.4. Kemik Grefti İyileşmesi	8
2.3. ALLOPLASTİK MATERYALLER.....	12
2.3.1. Biyomateryallerin Olası Etkileri	14
2.3.2. Biyomateryallerin Uygulanması	15
2.3.3. İmplant Materyallerinin Sınıflandırılması.....	15
2.3.3.1. Metaller	16
2.3.3.2. Polimerler	18
2.3.3.3. Biyolojik Materyaller	23
2.3.3.4. Seramikler	24
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	30
3.1. Anestezi	31
3.3. Cerrahi	31
3.4. Cerrahi İşlem Sonrası.....	36
3.5. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi	37

3.5.1. Mikro-Bilgisayarlı Tomografi (μ -CT) ile Radyomorfometrik Analiz.....	37
3.5.2. Histolojik inceleme	40
3.6. İstatistiksel Analiz.....	41
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ	51
7. KAYNAKLAR	52

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No:
Tablo 1. İmplant materyellerinin sınıflandırılması.....	15
Tablo 2. Kemik dokunun tüm dokuya göre orantısal verileri	39
Tablo 3. Ektopik ossifikasyon için uygulanan semikantitatif histolojik skorlama sistemi görülmektedir	41
Tablo 4. İstatistiksel veriler	42

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa No:
Şekil 1. Biyoaktif cam partikülleri	26
Şekil 2. Vücut sıvısıyla etkileşime giren biyoaktif cam partikülü üzerinde hidroksikarbonat apatit (1 gün sonra)	27
Şekil 3. Üzeri tamamen hidroksikarbonat apatit ile kaplanmış biyoaktif cam partikülleri (1 hafta sonra).....	27
Şekil 4. Kemiğe bağlanmış ve yeni kemik oluşumunu sağlayan biyocam partikülleri	28
Şekil 5. Denek <i>prone</i> pozisyonun getirilerek cerrahi saha temizliği yapıldı.....	32
Şekil 6. Cilt flepleri kaldırılarak periosta ulaşıldı 1x2cm büyüklüğünde periost dokusu işaretlendi.....	32
Şekil 7. İşaretlenmiş periost dokusu kaldırıldı	33
Şekil 8. Denek <i>supine</i> pozisyona getirilerek kasık bölgesi temizlenerek hazırlandı.....	33
Şekil 9. Yüzeysel epigastrik arter ve ven bazlı adipofasyal flep disseke edilerek kaldırıldı	34
Şekil 10. Daha önce hazırlanmış olan periost kambiyum tarafı flebe gelecek şekilde greftlendi.....	34
Şekil 11. Flep katlanarak sütüre edildi	35
Şekil 12. Flep üzerine greftlenmiş periost üzerine konmuş biyoaktif cam	36
Şekil 13. Örnekler ayrı ayrı kodlandı	37
Şekil 14. Histolojik resim.....	44
Grafik 1. Mikro CT istatistiksel sonucu.....	40
Grafik 2. Histolojik skor istatistiksel sonucu.....	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kemik doku eksikliğine ve yetersizliğine bağlı oluşan kontür ve fonksiyon bozukluğunun rekonstrüksiyonu Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi'nin uğraştığı konuların başında gelir. Konjenital hastalıklar, travma, cerrahi girişimler, tümörler ve infeksiyonlar sonucu oluşan kemik doku eksikliği yerine koyabilmek için uzun yıllardır en iyi yöntem ve materyal araştırılmıştır. Kemik doku defektleri; konvansiyonel kemik greftleri, vaskülarize kemik greftleri ve alloplastik materyaller ile rekonstrükte edilebilir. Kemik defektlerini rekonstrükte etmek için kullanılan mevcut konvansiyonel ve vaskülarize kemik greftleri istenilen şekil, kalınlık ve oryantasyonda olmayabilir, her zaman işlevsel, estetik ve ideal sonuçları sağlayamayabilir. Özellikle baş boyun bölgesi gibi ince ayrıntıları olan bölgelerin rekonstrüksiyonunda sorunlar yaşanabilmektedir [1, 2].

Travma veya cerrahi sonrası hasara uğramış doku ve organların yerini almak üzere rekonstrüktif cerrahide otojen doku en iyi materyal olarak kabul edilmektedir. Son 50 yıl içinde metal alaşım endüstrisinde ve polimer madde kimyasındaki gelişmelere paralel olarak biyomateryallerin kullanımı da hızla artmış, alloplastik materyaller plastik cerrahların en dinamik ilgi alanlarından birini oluşturmaya başlamıştır [1].

Vaskülarize veya konvansiyonel kemik grefti gibi otojen dokuların yetersizliği ve uygunsuzluğu yanı sıra donör saha morbiditesi, ağrı, alıcı alanda kemik rezorbsiyonu, ameliyat süresinin uzaması, ek ameliyatlar gerektirmesi gibi dezavantajları nedeniyle günümüzde alloplastik materyallerin kullanımı artmıştır [1, 3].

Vücutta kemik yerine kullanılacak kemik yedeği (*bone substitute*) olarak bilinen alloplastik materyaller; biyoaktif cam, hidroksiapatit (HA), trikalsiyum fosfat, demineralize kemik, tip 1 kollajen ve metalik implantlardır. Kemik yedeği olarak kullanılacak, komşu kemiğin içine girmesine izin verecek ve hatta yavaş yavaş kendisi rezorbe olarak yerine oluşacak yeni kemik dokuya bırakabilecek materyaller geliştirmeye yönelik çalışmalar yapılmaktadır [4].

Serbest doku aktarımı ve flep prefabrikasyonu gibi rekonstrüktif cerrahinin sınırlarını genişleten ve cerrahlara pek çok yeni seçenek sunulmasını sağlayan yöntemlerin biyolojik materyallerle birlikte kullanılması da zor defektlerin cerrahisinde iyi bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır [1, 5].

Flep prefabrikasyonu, rekonstrüksiyon için istenen doku komponentlerinin bir araya getirilerek vücutta olmayan bir flebin hazırlanmasını tanımlar. Böylece seçilen herhangi bir bölgenin orijinal vasküler anatomisi nasıl olursa olsun, onu besleyecek vasküler bir taşıyıcı üzerinde prefabrike edilerek aktarılabilen bir flep haline getirilebilir. Vasküler taşıyıcı olarak kullanılan dokular kas, fasya bağırsak, omentum, arter, ven ve arteriovenöz fistüldür [1, 5, 6].

Yapılan tüm araştırmalar verici alanda en az morbidite oluşturacak şekilde defekte en uygun vasküler dokunun elde edilmesine yöneliktir. Her yöntemin avantajları yanısıra dezavantajları da bulunmaktadır.

Çalışmamızın amacı öncelikle vücutta yeni bir kemik '*neo osseus*' doku oluşturmak ve oluşturmuş olduğumuz bu kemik dokuyu biyomateryal ile beraber kullanarak flebimize ekstra hacim ve direnç kazandırmaktır. Oluşturacağımız bu kompleks yapıda olan flebin dış katmanı yeni oluşmuş kemik yani öz doku, iç katmanı ise bu flebe direnç ve hacim kazandıracak biyomateryal olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PREFABRİKASYONUNUN TARİHÇESİ

Flep prefabrikasyonunun, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi'ye girişi ile flep konusunda yeni bir çığır açılmıştır [6, 7]. Prefabrikasyonun tarihi 1930'lu yıllara dayanır. Beck ve Tichy, miyokardiyal perfüzyonu düzeltmek amacıyla sol ventriküle bir pektoral kas transferi yapmıştır. 1946'da Vinberg, internal mammarial arter transferi ile miyokardiyal perfüzyonu artırmaya çalışmışlardır [6].

Erol [8] 1976'da, bir damar üzerine deri grefti uygulayarak bir deri flebi prefabrike edebileceğini göstermiştir. 1981'de Yao [9], random patern bir deri flebini damar implantasyonu ile aksial paternli bir flebe çevirmiştir. Yao, ayrıca kompozit prefabrike bir flebin serbest flep olarak transferini de tanımlayan ilk kişi olmuştur [6].

Yao [9] 1982'de, ilk olarak prefabrikasyon terimini kullanmış ve vasküler indüksiyon tekniği ile bir deri flebi prefabrike edip, serbest flep olarak aktaran ilk kişi olmuştur. Baudet ve ark. [6] 1987'de transfer öncesi greftleme yaparak bir prefabrikasyon yapmışlar ve hazırladıkları flebi mikrovasküler olarak transfer etmişlerdir [2].

Kemik ve kıkırdak neovaskülarizasyonunda bir arter ve venin kullanımı 1987'de Stal ve ark. [10] tarafından rapor edilmiştir. deri ve deri fleplerinin karşılaştırmasını yaparak osteokutan flep prefabrikasyonu konusuna katkıda bulunmuştur. 1988'de Hirase ve ark. [11], duyu myokutanöz ve osteomyokutanöz serbest flep prefabrikasyonunu deneysel olarak göstermişlerdir.

Flep prefabrikasyonunda otojen kaynaklar kadar allojenik kaynaklar konusunda da çalışmalar yapılmıştır. Özcan ve ark. [12] 1991'de sıçanlarda allogreft fasyayı vasküler indüksiyon ile prefabrike ederek random fleplerin yaşayabilir kısmının artırılmasını amaçlamışlardır. Lee ve ark. [13] 2000 yılında demineralize allojenik kemiğin neo-osseöz flep prefabrikasyonunda kullanımı ile ilgili deneysel bir araştırma yapmıştır. Bu çalışmada bir rat modelinde otolog kemik greftleri ile demineralize allojenik kemik greftlerinin vaskülarizasyonu karşılaştırılmıştır.

Flep prefabrikasyonunda son gelişmeler ise doku mühendisliğinin Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi'ye girmesi ile ivme kazanmıştır. Doku mühendisliği ile doku üretimi ve doku transformasyonu mümkün olmuştur. Bu konudaki çalışmalar 1991 yılında Khouri ve ark. [14] tarafından başlatılmıştır. Flep prefabrikasyonunda doku mühendisliği kullanımı ile ilgili ilk çalışmalardan biri olan bu araştırma, aslında kemik içeren kompozit fleplerin prefabrikasyonuna da kaynaktır. Kim ve ark. [15] 1993'te vasküler bir pedikül çevresine osteoblast ve hücre bağlayıcı "*biodegradable*" polimer transplante ederek vaskülarize bir kemik flebi oluşturulabileceğini göstermiştir. 1997 yılında Casabona ve ark. [16], poröz hidroksiapatit seramik model ile kemik iliği hücreleri kullanarak vaskülarize kemik içeren kompozit flep prefabrikasyonu yapmıştır.

2.2. OTOJEN KEMİK

İlk kez 1921'de Walther tarafından tanımlanmıştır. Trepanasyon yapılan kemiğin yerine iadesinden sonra parsiyel bir iyileşme olduğunu görmüştür. Kemiğin tamamen iyileşmesini kemik rezorbsiyonu engellemiştir. 1885'de Macewen kraniyal defekte kemik parçalarıyla başarılı reimplantasyon bildirmiştir. Kranial defektlerin tamirinde kullanılan donör alanlar; tibia (1889), kranium (1890), kosta (1911), skapula (1912), iliak kemik (1914) ve sternum (1915)'dur. Birçok hekim, kraniyofasiyal rekonstrüksiyonda otojen kemiği biyomateryal seçenek olarak kullanmaktadır. Wolfe'a [17] göre otojen kemik grefti ile yapılan rekonstrüksiyonun en önemli sorunu rezorbsiyondur [18].

2.2.1. Kemik Histolojisi

Vücudun iskeletini oluşturan kemik yapı, önemli organları korur ve kan hücrelerini üreten kemik iliğine sahiptir. Kalsiyum, fosfat ve birçok iyonun deposudur, aynı zamanda regülasyonunda rol oynar. Bu fonksiyonlarına ek olarak kas kontraksiyonlarını vücut hareketlerine çeviren bir sistemdir. Kemik dokusu temel olarak, kalsifiye bir materyal olan kemik matriksi ile osteosit, osteoblast ve osteoklast adı verilen üç hücreden oluşur. Osteositlerin birbirileriyle ve kan damarları

ile olan bağlantıları kanalikül adı verilen ince silindirik boşluklar ile sağlanır. Tüm kemiklerin iç yüzeyi endosteum ve dış yüzeyi periosteum ile örtülüdür.

2.2.1.1. Kemik Hücreleri

Osteoblastlar: Osteoblastlar; Tip 1 kollajen, proteoglikan ve glukoproteinler gibi organik matriks elemanlarının sentezini yapar. İnorganik elemanların depolanması, yaşayan osteoblastlara bağlıdır. Osteoblastlar kemik dokusunun yüzeyinde yan yana bir epitel gibi dizilmiştir. Osteoblastlar kendilerini matriks ile çevreledikten sonra artık osteosit adını alırlar. Osteoblastlarda matriks sentezi hücre yüzeyinde olur ve bu oluşan yeni matriks tabakası daha önce oluşmuş kemik ile osteoblast tabakası arasındadır. Yeni oluşmuş matrikse kalsiyum tuzlarının çökmesi ile sonuçlanan bu olaya kemik mineralizasyonu adı verilir.

Osteositler: Osteositler, osteoblastların kemik matriks sentezi sonrası kademeli olarak dönüşüme uğraması ile oluşur. Osteositler, matriks lamellaları arasındaki laküنالarda yerleşmişlerdir. Osteositler, matriks, kan damarları ve birbirileri ile uzantıları vasıtasıyla temas halindedir ve kemik matriksin devamlılığında primer derecede önemli hücrelerdir. Osteositlerin ölmesi, kemik matriksin rezorbsiyonu ile sonuçlanır.

Osteoklastlar: Hareketli, büyük, çok uzantılı 5-50 nukleus içeren hücrelerdir. Kemik rezorbsiyon bölgelerinde “Howship Lakünaları” adı verilen alanlarda lokalizedir. Bu hücreler, monositlerin birleşmesi ile oluşurlar. Asit, kollajenaz ve birçok proteolitik enzim salgılayarak kemik rezorbsiyonunu sağlarlar.

Kemik Matriks: Organik ve inorganik komponentten oluşur. Kuru kemik matriksinin %50'sini inorganik komponent oluşturur. Kalsiyum ve fosfor çoğunluktadır, ancak bikarbonat, sitrat, magnezyum, potasyum ve sodyum da mevcuttur. Kalsiyum ve fosfor hidroksiapatit kristallerini oluşturur. Organik komponent, tip 1 kollojen ve zemin maddesinden oluşur. Kollajen liflerin hidroksiapatit ile ilişkisi, kemiğin sertlik ve direncini belirler.

Periosteum: Bir dış tabaka ve kambiyum adı verilen iç tabakadan oluşur. Dış tabaka kollajen lifler ve fibroblastlardan oluşmuştur. Periostun kollajen liflerinin

dalları kemik matriksi delerek kemiği periosta bağlar. İç tabaka daha çok hücreden yoğundur, bölünme ve osteoblasta farklılaşma potansiyeli olan hücrelerden oluşmuştur.

Endosteum: Kemiğin iç yüzeyindeki tüm kaviteleri kaplar ve tek tabaka yassı osteoprojenitör ve hematopoetik aktif hücre ve az miktarda konnektif bağ dokusundan oluşmuştur. Periost ve endosteumun görevi, kemik dokusunun beslenmesi, kemiğin onarımı ve büyümesi için yeni osteoblast sağlanmasıdır.

2.2.1.2. Kemik Tipleri

Kemikler, kortikal ve spongiöz tiplere ayrılır. Kortikal kemikler daha yoğun olduğu için mekanik strese karşı daha dayanıklıdır. Spongiöz kemiğin kaviteleri ve diafizdeki ilik kavitesi kemik iliği içerir. Mikroskopik olarak, primer yani immatür (woven) kemik ve sekonder yani matür (lamellöz) kemik olmak üzere iki çeşittir. Primer kemik, embriyolojik olarak gelişen ve kırık onarımı esnasında görülen ilk kemik dokusudur. Düzensiz dizilimli ince kollajen lifler karakteristiğidir. Primer kemik geçicidir ve yerini erişkinde sekonder kemiğe bırakır. Ancak kranial kemik suturalarına yakın yerde, diş soketlerinde ve bazı tendonların yapışma yerlerinde primer kemik olarak kalır. Sekonder kemik, vasküler kanalların çevresinde konsantrik ve birbirine paralel, lameller tarzındaki kollojen liflerin dizilimi şeklinde görülür. Kan damarları, sinir ve konnektif bağ dokuyu içeren kanalı çevreleyen tüm kompleks lameller dokuya osteon adı verilir. Kortikal kemikte lamellalar farklı tiplerde organize olmuşlardır. Kansellöz (spongiöz) kemikte ise osteon sistemi ince trabeküller nedeni ile gelişmemiştir. Bu kemikte beslenme çevredeki kan damarlarından difüzyonla sağlanır.

2.2.2. Kemik Oluşumu

Kemik iki şekilde oluşur:

- 1- İntramembranöz kemikleşme: Osteoblastlardan salgılanan matriksin direkt mineralizasyonu ile,

2- Endokondral kemikleşme: Daha önce oluşmuş olan kartilaj matriks üzerinde kemik matriksi birikmesi ile.

Her iki durumda da görülen ilk kemik dokusu primer kemiktir. Büyüme esnasında primer kemik ile birlikte rezorbsiyon alanları ve lamellalar şeklinde olan sekonder kemik yan yana görülebilir. Bu görünüm sadece büyüme döneminde değil erişkin hayatta da görülebilir.

Intramembranöz kemikleşme: Yassı kemiklerin kaynağıdır ve mezenkimal yoğunlaşma alanlarında meydana gelir. Bu kemikleşme tipi kısa kemiklerin büyümesinde ve uzun kemiklerin kalınlaşmasında da etkilidir. Mezenkimal yoğunlaşma alanlarında önce hücre grupları osteoblastlara dönüşür. Osteoblastlar yeni kemik matriksi salgılar ve bunu kalsifikasyon izler (kemikleşme merkezi). Çok sayıda kemikleşme merkezi dairesel olarak büyüyerek birbirleri ile birleşir. Yeni gelişen kemik adalarına spikül adı verilir. Spiküllerin birleşmesi ile spongiöz kemik oluşur. Spiküllerin arasındaki bağ doku, kan damarları ve mezenkimal hücreler ile dolar. Mezenkimal hücreler, daha sonra kemik iliğine dönüşür. Periost ve endosteum da mezenkimal dokudan gelişir.

Endokondral kemikleşme: Endokondral kemikleşme, oluşacak kemiğin küçük bir versiyonuna benzeyen hyalin kıkırdığın içinde meydana gelir. Bu tip kemikleşme uzun ve kısa kemiklerin oluşumundan sorumludur. Basit olarak iki fazda oluşur. İlk fazda; kemiğe model olacak kıkırdak dokusunu oluşturan kondrositlerde hipertrofi ve destrüksiyon vardır. Bunun sonucunda kalsifiye kartilaj septaları ile ayrılmış lakünalar oluşur. İkinci fazda; osteoprojenitör hücreler ve kan kapillerlerinden oluşan osteojenik kökler, destrüksiyona uğrayan kondrositlerden kalan boşlukları doldurur. Osteoprojenitör hücreler osteoblastlara dönüşür, kartilaj septayı kemik matriksle örter. Kartilaj septalar kemikleşme için destek teşkil ederler. Uzun kemikler silindirik bir shaftın (diafiz) iki ucundaki genişlemiş kartilaj (epifiz) modellerinden meydana gelir.

Embriyonik gelişimin geç dönemlerinde sekonder kemikleşme merkezi, epifizin ortasında oluşmaya başlar. Ancak tüm merkezler eş zamanlı oluşmaya başlamaz. Kemik doku epifizi doldurduğunda kartilaj sadece iki yerde kalır.

Artiküler kartilaj ve epifizyel plak: Epifizyel plak, epifiz ile diafiz arasındadır. Bu kırıldak plak, büyüme oldukça gelişir ve esas olarak diafizyel merkez tarafından kemikleştirilir.

2.2.3. Kemik Büyümesi ve Yeniden Şekillenme

Kemik büyümesi, daha önce oluşmuş kemiğin parsiyel olarak yıkımı ve yeni kemik sentezi ile olur. Fakat bu yapım ve yıkım sırasında kemik şeklinin sabit kalması sağlanır. Kranial kemiklerin gelişiminde kemik sentezi, suturalara ve kemiğin dış yüzüne yakın periostta olurken, rezorbsiyon kemiğin iç yüzlerinde olur.

Uzun kemiklerin büyümesi epifizyel plağın osteojenik aktivitesiyle olurken, kalınlaşması ise periosttan yeni kemik sentezi ile olur.

Kemik dokusu, vücutta skar dokusu gelişmeden rejenerasyon yapabilme yeteneğindedir [19]. Bir kemik kırıldığı zaman hasarlanan kan damarları o bölgede bir hematoma oluşturur, kemik matriks ve hücrelerde yıkım olur. Hematom, matriks ve yıkılan hücreler makrofajlar tarafından ortadan kaldırılır. Kırık uçlarına yakın periost ve endosteumdaki osteoprojenitör hücreler çoğalır. Konnektif bağdokuda oluşan kartilaj segmentlerinin endokondral kemikleşmesi ile primer kemik oluşur. Kırılan kemikte ayrıca intramembranöz kemikleşme de olur. Bu nedenle kırık alanlarında, kırıldak, endokondral kemikleşme ve intramembranöz kemikleşme alanları aynı anda görülebilir. Böyle oluşan primer kemik trabekülleri geçicidir ve kemik kallus adını alır. Kallus yani primer kemik dokusu rezorbe olur ve yerini sekonder kemiğe bırakır. Kemik iyileşmesi kansellöz ve kortikal kemikte farklılık gösterir.

2.2.4. Kemik Grefti İyileşmesi

Kemik içeren doku defektlerinin rekonstrüksiyonunda tedavi seçenekleri arasında konvansiyonel kemik greftleri, vasküler ya da nonvasküler kemik greftleri kullanılabilir. Konvansiyonel kemik greftleri, iyi vaskülarize yatak ve örtücü yumuşak doku içeren alıcı alana ihtiyaç duyarlar. Öncelikle baş-boyun rekonstrüksiyonu olmak üzere vücutta birçok yerde kemik greftleri kullanılmaktadır.

Konjenital malformasyonlar, travma ve kanser cerrahisi sonrasında osteosentezin yetersiz kaldığı durumlarda kemik greftleri uygulanacak tedavi seçeneklerinden biridir. Vaskülarize kemik greftlerinde osteosentez daha hızlıbaşlar ve rezorbsiyon daha azdır [20].

Kemik greftleri, membranöz ve endokondral kemik greftleri olarak iki tiptir. Tüm kemik greftleri belirli bir oranda rezorbsiyona uğrarlar. Mezenkimal greftler, endokondral greftlere oranla daha az rezorbsiyona uğrar. Mezenkimal greftlerde neovaskülarizasyon ve osteosenteze başlama daha hızlıdır. Kemik greftlerinde, stabilite ve hareketsizlik vaskülarizasyonu hızlandırır ve rezorbsiyonu azaltır.

Kemik greftleri alıcı alana iki şekilde yerleştirilir. Ya kemik defekti alanında iki taraftaki kemikle temasta olacak şekilde (*inlay*), ya da augmentasyon amaçlı kemik doku üzerine yerleştirilir (*onlay*) [20].

Osteogenez, etraftaki mezenkimal yumuşak dokuların veya kalmış kemik fragmanlarının katkısı ile oluşan bir hücrenel cevap veya alıcı alana yerleştirilen osteonlar yolu ile yeni kemik yapımıdır. Osteonların kaynağı osteoblastlardır. Osteogenesis, kansellöz greftlerde kortikal greftlere göre daha belirgindir. Vaskülarize kemik greftleri de osteogenesis ile iyileşir [19, 20].

Nonvaskülarize kemik greftlerinin alıcı alanda tutması bir takım mekanizmalar ile olur. Bunlar; osteoindüksiyon, osteokondüksiyon ve osteointegrasyondur.

Osteoindüksiyon, mezenkimal hücrelerin osteojenik hücrelere dönüşümünü ve sonuçta kemik oluşumu olarak tanımlanır. Osteoindüksiyon için öncesinde kemiğin demineralize olması gereklidir [19, 21]. Osteokondüksiyon ise kemik greftinin iskeletini kullanarak başlamış olan osteogenesisin devam etmesidir. Osteointegrasyon ise greft ile alıcı kemiğin tam bağlanmasını tanımlar. Kemik greftlerinde, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon ile yeni kemik oluşumu iki hafta içinde başlar. Osteogenesis hiçbir zaman bitmez. Kansellöz ve kortikal kemik greftlerinin histolojik özellikleri ilk 2 haftada aynıdır [20].

İlk safhada, greft etrafında yatakta oluşan pıhtılaşmış kan mevcuttur ve yataktan başlayan vaskülarizasyon greftin içine infiltre olmaya başlar[19]. İlk üç gün greft içindeki ilikte hücre nekrozu başlar. Dördüncü günde ilik nekrozu ilerler.

Kemik grefti etrafında kapillerler gelişir ve grefti saran granülasyon dokusu oluşur. Fibroblastlar, grefti saran fibröz kapsülden kemik iliğine doğru hareket ederler. Beşinci günden sonra greft etrafı tamamıyla alıcının inflamatuvar reaksiyonu ile çevrelenmiştir. Granülasyon dokusu kemik iliğini invaze etmiştir. İyi vaskularize ve fibröz bir matriks içeren ayrı bir fibroblast tabakası kemik greftini çevreler. Yedinci günde kemik greftinde daha büyük kemik gelişim odakları görülür [22]. İkinci haftada greft yatağı fibröz granülasyon dokusu ile çevrelenmiştir ve osteoklastik aktivite artmıştır [19].

Bu noktadan sonra kansellöz kemik iyileşmesi, kortikal kemik iyileşmesinden ayrılır. Kansellöz kemik iki günde tamamıyla damarlar ile çevrelenir ve revaskularizasyon iki haftada tamamlanır. Kansellöz kemik greftlerinde osteojenik hücreler öncelikle osteoblastlara dönüşürler ve önce kemik oluşumu başlar, bu oluşan kemik ölü kemik dokusunu çevreler. Daha sonra oluşan osteoklastik aktivite ile ölü kemik ortadan kaldırılır [6, 19].

Kortikal kemiğin revaskularizasyonu yavaştır ve genel olarak kortikal kemik greftleri altıncı günden sonra kan damarları tarafından penetre edilir. Tam revaskularizasyon ise ikinci ayda oluşur. Revaskularizasyon için önce osteoklastik aktivite ile boşluk oluşturulur, sonra bu boşluklara kan damarları girişi sağlanır [19]. Yeterli miktarda kemik boşluğu oluştuktan sonra rezorbsiyon durur ve ardından osteoblastik aktivite başlar. Kortikal kemik greftlerinin alıcı alana uyumu, yaşayabilirliği ve volüm korunması daha zayıftır. Kansellöz kemikler zaman içinde tamamıyla yeni kemik dokusuna dönüşürler, ancak kortikal greftler nekrotik ve canlı kemik dokusu karışımında kalır [2, 19].

Bir kemik greftinde kemik oluşumu için üç öge bulunmalıdır. Özel bir hücre, özel bir beslenme ve özel bir stimulus. Kemik greftinde osteogenez için özel olan hücreler mezenkimal kök hücreleridir. Bu hücrelerin başlıca dört kaynağı vardır: periost, intrakortikal alan, endosteum ve kemik iliğidir [6].

Bir kemik greftinin yaşamasında etkili faktörler vardır. Bunlar; donör alan, periost, greft oryantasyonu, kemik tipi ve greftin vasküler olup olmadığıdır [19].

Kemik greftleri, onlay olarak uygulandığı zaman kortikal tarafı yumuşak doku tarafına, kansellöz tarafı alıcı kemik tarafına yerleştirilirse viabilitesi daha iyi

olur. Ayrıca onlay kemik greftleri, periostal gelişim olan tarafa konulurlarsa daha iyi yaşarlar. Eğer kemik bir defektif alana yerleştiriliyorsa greftin kansellöz yüzü alıcının kansellöz yüzüne yerleştirilmelidir.

Tam kalınlıklı membranöz kemik kortikal olmasına rağmen, vaskülarizasyonu endokondral kemikten daha iyidir.

Kemik greftleri vasküler olarak alındığında, daha fazla osteositin yaşadığı ve greftin alıcı alana uyumunun daha hızlı olduğu gösterilmiştir [23].

Bir kemik greftinin daha iyi tutması için bazı önlemler göz önünde tutulmalıdır. Alıcı alan ile greft arasında boşluk, hematoma ya da nekrotik doku bırakılmamalıdır. Kansellöz greftlerin kalınlık limiti 5 mm tutulmalıdır. Kemik greftleri üst üste konarak greft kalınlığı arttırılmamalıdır. Otolog kemik greftleri yeni damar ve kemik oluşumu olan alanlara yerleştirilirse osteositlerin yaşamaları kolaylaşır. Fiziksel sınırlarda mekanik olarak kompresyona maruz kalan greftlerde yeni kemik oluşurken, mekanik olarak gerici kuvvete maruz kalan greftlerde ise yerini kemik olmayan dokuya bırakma eğilimi vardır [24].

Kemik grefti alıcı alana yerleştirildiği zaman kallus ve yeni kemik oluşumu, hem greft hem de alıcı alan hücreleri tarafından oluşturulur. İkinci safha olan vasküler invazyon ise alıcı alan tarafından yönetilir. İnvaze eden damarlar; üçüncü safhada önceki kemik matriksin kaldırılması, dördüncü safhada ise yeni kemik ile yer değiştirilmesi olaylarını sağlar [24].

Daha iyi greft beslenmesi için kemiğe kan akımı olması şarttır. Eğer kemik grefti vaskülarize olarak taşınırsa osteojenik yaşayan hücre oranı daha fazla olur ve bu kemik segmenti sanki bir segmental fraktür gibi davranır. Vaskülarize kemik greftlerinin yeni yere adaptasyonu daha hızlıdır. Bu greftlerin yaşamaları ve osteointegrasyonu alıcı alandan bağımsızdır [23].

Kemik defektlerinin rekonstrüksiyonunda bir diğer tedavi seçeneği de alloplastik materyallerdir. Bunlar da konvansiyonel kemik greftleri gibi iyi bir vaskülarize yatak ve örtücü yumuşak dokuya gereksinim duyarlar.

2.3. ALLOPLASTİK MATERYALLER

Çeşitli organları replase etmek, hacimlerini arttırmak veya bazı vücut fonksiyonlarını tamamlamak amacı ile kullanılan yabancı maddeler, alloplastik materyal (biyomateryal) olarak isimlendirilirler. Çoğu zaman vücutta kalıcı olarak kullanılan bu materyaller toksik ve kanserojen olmamalı, biyolojik uyum ve uygunluk göstermeli ve immünolojik olarak kabul görmelidir. Alloplastik materyaller geleneksel olarak “implant” olarak da isimlendirilirler [25].

Sentetik bir biyomateryalin olabildiğince inert olmasının yani çevre doku ile etkileşiminin az olmasının, canlı dokular ile uyumunu arttıracığı görüşü 1960’larda ağırlık kazanmıştır. Ancak 1980’lerde kontrollü bir metal-doku ilişkisinin, yani biyoaktivitenin canlı dokular ile uyumluluğu arttırdığı anlaşılmıştır. Biyokompatibilite, yani canlı dokular ile uyumluluk, bir materyelin özel bir uygulamada, bir konak cevabı ile birlikte işlev görme yeteneği olarak tanımlanmaktadır [4].

Biyo-uyumun pek çok araştırmacı tarafından kabul edilen tanımı; “materyalin, uygulandığı doku üzerinde beklenen biyolojik cevabı oluşturma yeteneği” şeklindedir [2, 26].

Yüzyıllardır cerrahlar, yabancı maddeleri vücut yaralanmalarını onarmak için kullanmışlardır. Başarıya ulaşan en erken girişimler, Lister’in 1880’lerin sonlarında aseptik tekniği tanımlamasının ardından görülmüştür. Metaller özellikle altın frontal kemik tamirinde kullanılmıştır. 1500’lerde yarı damak onarımında altın plaklar kullanılmıştır. Hansmann, 1886’da nikel ile kaplı çeliği internal fiksasyonda kullanmıştır [2, 4].

Gluck 1888’de, fildişinden yapılmış klempleri kullanmıştır. Jassinowsky 1889’da, günümüzde de hala kullanılan ipeği kullanmıştır. Gümüş bir çok cerrah tarafından çeşitli kaplamalarda kullanılmıştır. Meyer 1902’de, geniş hernileri kapatmak için gümüş teller kullanmıştır. Robb 1907’de, abdominal fasyayı kapatmak için gümüş tel kullanmıştır. Cushing 1911’de, serebral tümörlerin rezeksiyonu sırasında meydana gelen kanamayı durdurmak için gümüş bağlama klipsleri kullanmıştır. Muhtemelen en erken dökümanite edilmiş implant çalışması Levert’e aittir. 1829’da çeşitli metal iplikler kullanmıştır. Deneysel olarak altın, gümüş,

kurşun ve platin uygulamış ve köpeklerde en az iritan olanın platin olduğunu bulmuştur [2, 4].

Materyal oluşturulması ve ürün geliştirmedeki en önemli adımlar II. Dünya Savaşı sırasında ve sonrasında olmuştur. Yabancı implant materyali kullanımındaki büyük ilgiye rağmen sağlıklı bir şekilde alloplast kullanımı 1940'ların sonlarını bulmuştur [2, 4].

İlk olarak Scales 1953'de, kullanılacak ideal implantların özelliklerini şöyle sıralamıştır [4]:

1. Yumuşak dokular tarafından fiziksel olarak etkilenmemeli
2. Bir inflamatuvar veya yabancı cisim reaksiyonuna sebep olmamalı
3. Alerji veya hipersensitiviteye sebep olmamalı
4. Kimyasal olarak inert olmalı
5. Karsinojenik olmamalı
6. Yapısını ve devamlılığını koruyabilmeli (dayanıklı olmalı)
7. İstenilen şekil verilebilmeli
8. Sterilize edilebilmeli
9. Teratojenik olmamalı

Bunlara ek olarak implant materyeli radyolusen olmalı, BT, MR incelemelerini engellememeli ve hasta tarafından kabul edilebilir olmalıdır.

İnsan vücudunda biyomateryallerden beklenen işlevler şöyle gruplanabilir [4]:

1. Yük iletimi ve stres dağılımını sağlamak: Kas iskelet sisteminin bölümlerinin yerine geçmek ya da onları desteklemek amacıyla kullanılan implantlar genellikle bu amaçlıdır.
2. Eklem işlevlerini yerine getirmek
3. Kan akımını kontrol etmek: Yapay kalp kapakçıkları, damar protezleri bu gruptadır.
4. Diğer sıvı akışlarını sağlamak ve kontrol etmek: Şantlar ve idrar sondaları

5. Kanamayı engellemek: Damar klipleri ve spongostan gibi materyaller bu gruptadır.
6. Boşluk doldurmak: Diş dolgu materyalleri
7. Elektriksel uyarı oluşturmak ve uygulamak: Kalp pilleri, kırık tedavisinde kullanılan elektrodlar bu gruptadır.
8. Işık iletimini sağlamak: Kontakt lensler, intraoküler lensler
9. Ses iletimini sağlamak: Orta kulaktaki kemikler yerine kullanılan materyaller
10. Bazı ilaç ve maddelerin kontrollü uygulamasını sağlamak: Damar içi kateterler
11. Doku rejenerasyonuna rehberlik etmek: Sütür materyalleri, fasya defektleri tamirinde kullanılan meşler, silikon rodlar
12. Bazı fizyolojik olayları engellemek: Doğum kontrolü için kullanılan intrauterin araçlar

2.3.1. Biyomateryallerin Olası Etkileri

Biyomateryallerin konakçıda oluşturdukları etkiler dört ana gruba ayrılabilir [4]:

1. Biyotolere etki: Biyomateryal uygulandığı bölgede, sınırlı fibröz bir doku ile çevriliyorsa biyotolere etkiden söz edilir
2. Biyoinert etki: Çoğu zaman materyaller uygulandıkları dokuyu, dokularda kendilerinde uygulanan materyeli etkilemek çabasıdadır. Biyoinert etki, bu tür etkileşimin görülmediği materyal konakçı ilişkisine verilen addır. Bu tür etkide biyomateryal, uygulandığı dokuyla, arada sınırlı fibröz bir doku olmadan birleşir.
3. Biyoaktif etki: Biyomateryal, uygulandığı dokuda benzer hücrelerin oluşumunu aktive ediyorsa biyoaktif etkiden söz edilir.
4. Toksik etki: Biyomateryallerin, alerjik, immün, nonimmün, mutajenik, karsinojenik ve inflamatuvar etkileri olabilir.

2.3.2. Biyomateryallerin Uygulanması

Biyomateryal uygulamalarında antibiyotik kullanımı şiddetle önerilmektedir. Önerilen, ilk dozun ameliyattan önce verilmesidir. Çünkü antibiyotiklerin kemikte yeterli doza ulaşmalarında 15-60 dk gecikme olabilir. Ek intraoperatif dozlar her 4 saatte bir yapılmalıdır [4].

İmplantın sert-keskin köşe ve kenarları şekillendirilmelidir. Mümkün olduğunca cilt altında derine gömülmelidir. Üzerindeki dokunun gerilmemesine dikkat edilmelidir. İnsizyon implantın konduğu yerden mümkün olduğunca uzaktan yapılmalıdır. İmplantın üzerine pudra, tüycükler vs. yapışmasını engellemek için mümkün olduğunca bir alet yardımıyla tutulması gerekir. Yumuşak doku replasmanı için mümkün olduğunca sert materyal kullanılmamalıdır [4].

2.3.3. İmplant Materyallerinin Sınıflandırılması

Günümüzde kullanılan biyomateryallerin sınıflandırılması Tablo 1’de verilmiştir:

Tablo 1. İmplant materyellerinin sınıflandırılması [25]

<p>1. Metaller</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paslanmaz çelik • Kobalt-krom alaşımları (Vitalyum) • Titanyum • Altın 	<p>2. Polimerler</p> <p>Elastomerler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Silikon (Silastik®) • Poliüretan <p>Plastikler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poliamid (Naylon®) • Polietilen (Dacron®, Mersilen®) • Polipropilen (Prolene®) • Polivinileter (Ivalon®) <p>Fluorokarbonlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Politetrafluoroetilen (Teflon®, Goretex®) • Politetrafluoroetilen / karbon (Proplast®) <p>Yapıştırıcılar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sianoakrilat (doku yapıştırıcısı) • Polimetilmetakrilat (Cranioplast®) <p>Jeller</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hidroksietil Metakrilat (HEMA®) <p>Rezorbe olabilen polimerler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poliglikolik asit (Dexon®) • Poliglaktik asit (Vicryl®) • Polidiaksonon (PDS®)
<p>3. Biyolojik materyaller</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kollajen • Fibril • Hyaluranik Asit • Kartilaj 	
<p>4. Seramikler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hidroksiapatit • Trikalsium Fosfat • Karbon • Cam 	

2.3.3.1. Metaller

Metaller kırılmış ya da osteotomize edilmiş kemik fragmanlarını bir arada tutmak için yeterli dayanıklılığa sahiptirler. Bu amaçla tel, plak, vida, rod, çivi gibi biçimlerde kullanılırlar. Metallerden ayrıca eklem protezleri komponentlerinin yapımında da yararlanılır. Kırık tedavisinde kullanıldıklarında eğer korozyona yüksek direnci olan bir alaşım kullanıldıysa önemli bir sorun çıkmaz. Bu amaçla kullanımda esas sorun kemik kaynaması olduktan sonra ortaya çıkar. Eğer metal kemiğe bağlı olarak bırakılırsa iki problem meydana gelir [2, 3, 26].

a. Metallerin degradasyonu değişik korozyon mekanizmaları ile olur. Doku, birçok materyale olduğu gibi metale karşıda reaksiyon verir ve bunun sonunda korozyon ortaya çıkar. Korozyon ürünleri de doku için potansiyel irritan ya da toksik olarak davranır [2, 3, 26].

b. Kemik iyileşmesi süreci içinde istenen bir özellik olan fragmanları çok rijit bir halde bir arada tutulması, kaynama tamamlandıktan sonra bir dezavantaj haline gelir, çünkü kemiğin dinamik bir karakteri vardır, yapısının ideal durumda kalabilmesi için mekanik stres gerekir. Kemik doku sürekli olarak rezorbsiyon ve yeni kemik yapımının oluşturduğu bir denge ile *remodeling* olur. Eğer bir kemik normalden daha az bir strese maruz kalırsa denge bozulur ve kemik dokuda rezorbsiyon ön plana çıkar. Bu da kemiğin mineralizasyon safhasında kayıpla birlikte, artan bir poroziteye ve kemikte zayıflığa neden olur. Örneğin kemikle aynı kesit alanına sahip bir plak eğer kemiğin elastik modulusunun 10 katına sahip olan paslanmaz çelikten yapılmışsa yükün % 90'ı bu plak üzerinde aktarılır ve alttaki kemik porotik hale gelerek sonradan spontan refraktürler oluşabilir. Bundan dolayı iyileşmenin tamamlanması ile birlikte bu implantların vücuttan çıkarılması tercih edilir. Buna gerek kalmaması için iyileşmenin tamamlanmasından sonra biyodegradasyona uğrayarak vücut içinde eriyebilen değişik polimer ve kompozitler üzerinde çalışılmaktadır. Pratikte en fazla kullanılan metaller titanyum, paslanmaz çelik ve kobalt alaşımlarıdır [2, 3, 26].

2.3.3.1.1. Paslanmaz Çelik

Metal implantlar arasında ilk kullanıma giren paslanmaz çelik erozyon, biyokompatibilite ve yorgunluk ömrü gibi açılardan diğer alaşımların gerisindedir. Yüzeyinin poroz kaplanması olanağı günümüz şartlarında yoktur. Plak ve vida da kullanıldığında, çukurlaşma ve yarık korozyonuna yüksek oranda maruz kalır. Paslanmaz çelik, plaklar, vidalar, K-teli, kranial plaklar, dental implantlar, nöral elektrotlar, pacemakerlar, kardiyak valvler, sütür materyalleri, hemostatik klipler ve rodların yapımında kullanılmaktadır [2, 3, 26].

2.3.3.1.2. Kobalt-Krom Alaşımlar

Memeli organizmalarda esansiyel element olarak bulunan kobalt, doğada kobaltit ya da simaltit formda bulunur. Tıpta en yaygın kullanıma sahip materyallerdendir. Katıldığı alaşımın elastikiyet modülünü artırır. Alaşıma % 35-66 oranlarında ilave edilir. Alerjik yan etki insidansı % 1 kadar olup kadınlar daha duyarlıdır. Kobalt alaşımları korozyona paslanmaz çelikten daha dirençlidir. Yorgunluk dayanıklılık ve elastik modulları paslanmaz çelik ve titanyumdan daha yüksektir. Kobalt-krom-mobilden alaşımı vitilyum olarak da bilinir. BT ve MR incelemelerinde artefakta neden olurlar [2, 3, 26].

2.3.3.1.3. Titanyum Alaşımları

Katıldığı alaşımlara sertlik kazandıran hafif bir metaldir. *In vitro* korozyon direnci son derece iyidir. Korozyona olan direnci nedeniyle dokulara iyon salınımları hemen hemen hiç yoktur. Korozyona olan direncin saf titanyum yüzeylerde oluşan oksit tabakasından kaynaklandığı bilinmektedir. Bu aynı zamanda metale doku dostu bir özellik kazandırmaktadır. Titanyum dioksitten oluşan koruyucu yüzeyleri oldukça inerttir ve bu tabaka hasara uğradığında kolayca yeniden oluşabilir. Yüksek sürtünme katsayıları nedeniyle eklem yüzeyleri için ideal değildirler. Eklem yüzeyleri için kobalt-krom alaşımları ve seramikler daha uygundur. Titanyum alaşımları plaklar, vidalar, miniplaklar ve mikroplaklar gibi birçok rijit fiksasyon sisteminin üretiminde kullanılmaktadır. Bu implantlar kraniomaksillo fasiyal fiksasyonda kullanılmaktadır.

Bu alaşımlar BT ve MR incelemelerde artefakt olarak görülebilirler. Herhangi bir titanyum alerjisi, toksisitesi ya da tümörojenik etki rapor edilmemiştir [2, 3, 26].

2.3.3.1.4. Altın

Biyouyumluluğu en iyi metal alaşımlardan biridir. Romatoid artrit, diskoid lupus gibi sistemik hastalıkların tedavisinde, altın tiyoglukoz ya da altın tiyomalat preparatları şeklinde intravenöz kullanımları da mevcuttur. Saf altın yumuşak ve işlenebilir bir metaldir ve normal atmosferik şartlarda okside olmaz. Ancak güçlü oksidatif koşulların varlığında oksidasyon gerçekleşir. Korozyona yeterli direnç gösterebilmesi için bir altın alaşımının en az %75'nin altın oluşması gerekir. Altın dişhekimliği ve plastik cerrahide özellikle fasiyal paralizde st göz kapağına altın plak halinde implante edilerek göz kapağının kapanma defektlerinin tedavisinde kullanılmaktadır [2, 3, 26].

2.3.3.2. Polimerler

Polimerler içerinde karbon elementinin dağıldığı uzun organik molekül zincirleri tarafından oluşturulur. Kristal ya da kristal olmayan iki farklı kompozisyonda bulunabilirler. Kristal yapıda olanlar organik zclere daha dayanıklıdır ve gaz geçirgenliği daha azdır. Biyomateryal olarak genellikle stresin az olduğu yumuşak doku rekonstrüksiyonlarında kullanılırlar. Polimerleri diğer biyomateryallerden ayıran en önemli özellik mekanik performanslarıdır. Streslere dayanıklılıkları ve elastikiyet modülleri pek çok implant materyalinden düşüktür. Ancak elastikiyetleri özel kullanım alanlarına olanak sağlar [2, 3, 26].

2.3.3.2.1. Elastomerler

2.3.3.2.1.1. Silikon

Silikonlar ilk olarak 1943'te üretilmişlerdir. O tarihten bu yana insan hayatında neredeyse vazgeçilmez olmuşlardır [2-4].

Yapıyı polidimetilsiloksan ve silikonoksit polimerlerin terminal hidroksil grupları arasında çapraz bağlantılar oluşturur. Biyomateryal olarak kullanımı 1940lı yılların sonlarına denk düşer. Bugün mükemmel fiziksel özellikleri nedeniyle oldukça geniş kullanım alanları vardır. Esas yapı dimetilsiloksandır ancak az miktarda başka organik ve inorganik maddelerde kompozisyona eklenebilir. En önemli avantajları otoklavda sterilizasyona izin veren ısı dirençleri ve uzun raf ömürleridir. Biyolojik açıdan inert olması, oksidasyona uğramaması, sıvılardan etkilenmemesi ve fiziksel özelliklerini uzun süre korumaları diğer avantajlarıdır. Çok güçlü asidik yapılardan bile etkilenmezler. Bu yüzden silikonların biyoyoumları mükemmel yakındır. Toksik etkileri hemen hemen hiç yoktur. Pek çok polimerin aksine silikonlar trombojenik davranırlar ancak bunun asıl nedeni yapılarında bulunan silica dolduruculardır [2-4, 26].

Silikonun kimyasal ve fiziksel özellikleri aşağıdaki şekilde listelenebilir [2, 26].

- Termal ve oksidatif stabilite
- Düşük yüzey gerilimi
- Hidrofobik yapı
- Zamana dayanıklılık
- Çok yönlülük
- Yapışmazlık
- Minimal doku reaksiyonu
- Vücut tarafından değiştirilememe

Silikon implantlar birçok alanda kullanılmaktadır:

Temporomandibular eklem rehabilitasyonunda, orbital taban rekonstrüksiyonunda, malar augmentasyonda, maksiller ve zigomatik rekonstrüksiyonda, mandibuler kondil rekonstrüksiyonunda, kulak rekonstrüksiyonunda, çene rekonstrüksiyonunda, nazal augmentasyonunda, meme augmentasyonu ve rekonstrüksiyonunda, elin küçük eklem artroplastilerinde, ilk

basamak tendon rekonstrüksiyonunda, kranioplasti ve alın kontürü düzeltilmesinde, doku ekspansiyonunda ve skar revizyonlarında kullanılırlar [2, 26].

Silikon implantların dezavantajları şunlardır [2, 26]:

- Cerrahi girişim sırasında kranial kontura tam adaptasyon gösteremezler
- Silikonu uygun biçimde yontmak, pürüzlü keskin kenarlara sebep olabilir ve şekillendirme genellikle zordur
- Materyali defektin orijinal şekline uygun bükme olanağı yoktur, hemen eski halini yeniden alır.
- İmplantı stabilize etmek için genellikle çevre dokulara sütüre etmek gerekir.
- İmplant yer değiştirebileceği gibi çevresinde kapsül kontraktürü de gelişebilir.

2.3.3.2.1.2. Poliüretan

1900'lü yılların başında Almanya'da üretilmiştir. 1950'lerin ortalarında kemik replasmanında kullanılmışlardır. Polieter ve poliester olmak üzere iki formu vardır. Polieter formu neme daha az duyarlıyken, poliester formu likitlerden daha fazla etkilenir. Gene de su adsorbsiyonu açısından en uygun polimerik materyallerdendir [2, 4, 26].

2.3.3.2.2. Plastikler

2.3.3.2.2.1. Polyamid

Naylon olarak da bilinir. Genellikler monoflaman fazdadır. İmplantasyondan 2 hafta sonra tensil kuvvetinin yaklaşık %25'ni kaybeder. Naylon, sütür materyali olarak ve yumuşak dokuya yapışmasını sağlamak için silikon veya metal elektrotların kaplanmasında kullanılır [2, 4, 26].

2.3.3.2.2.2. Polietilen

Polietilen *inert* bir materyal olmakla birlikte biyokompatibilitesi yüksektir. *İn vivo* olarak çok az yapışma ve inflamatuvar cevap gösterir. Kimyasal rezistansı, tensil gücü yüksektir [2, 4, 14, 26].

2.3.3.2.2.3. Medpor®

Yüksek dansiteli poröz polietilen implanttır. Fasiyal augmentasyonda kullanılır. Polietilen reçine düz alifatik karbon zincirlerine sahiptir. Gözenekli polietilen implant degradasyonuna ait kanıt çok azdır. Fasiyal iskelet defektleri yerine kullanıldıklarında yumuşak doku ve kemiğin içine girmesine izin verir. Non antijenik, nonallerjenik, nonrezorbabl, oldukça stabil ve kolay fikse edilebilir bir implant materyalidir [2, 4, 14].

2.3.3.2.2.4. Polipropilen

Saflaştırılmış ve kurutulmuş bir polimerden kimyasal olarak elde edilmiş bir monoflamandır. Çok yüksek bir tensil kuvveti vardır ve bunu kaybetmez (*invivo* 2-6 yıl). Kullanılan en hafif, en dayanıklı ve en inert sütür materyalidir. Ayrıca cerrahi *mesh* olarak da kullanılmaktadır [2, 26].

2.3.3.2.3. Fluorokarbonlar

Kimyasal yıkılmaya dayanıklı materyallerdir, karın ve göğüs duvarı tamirinde kullanılmaktadır [2, 26].

2.3.3.2.3.1. Politetrafluoroetilen

İn vivo olarak polietilenden daha az yapışma ve inflamatuvar cevapla daha az reaksiyon verir. Politetrafluoroetilenin su almama özelliği onu yüksek derecede hemokompetibl kılar. Tromborezistan özelliği nedeniyle vasküler protezlerin yapımında kullanılır. Nonkarsinojeniktir, sterilize edilebilir ve hiçbir çözücüyle çözilemeyen kimyasal olarak inert bir maddedir [2, 26].

2.3.3.2.4. Yapıştırıcılar

2.3.3.2.4.1. Syanoakrilat (doku yapıştırıcısı)

Çabuk katılaşılan, biyoyıkımlı doku yapıştırıcılarıdır. Yara kenarlarını bir arada tutan yapışkanlar olarak veya açık yaralarda kan durdurucu bir ajan gibi etki edecek şekilde yapıştırıcı polimerik film tabaka yapmak üzere dokuyla temas ettiklerinde polimerize olurlar. Bunlarda problem idrardaki yıkım ürünlerinin toksisitesidir [2, 26].

2.3.3.2.4.2. Polimetilmetakrilat

Kendiliğinden donan akrilik bazlı bir reçine olan polimetilmetakrilat, eklem komponentlerini kemiğe bağlar, kraniyal veya fasiyal kemik desteği olarak kullanılabilir [14, 26].

2.3.3.2.4.3. Sert Doku Replasmanları

Sert doku replasmanları polimetilmetakrilat substratlarından oluşan polimerik bileşik, dış yüzeyden korumak için polihidroksietil ve kalsiyum hidroksit koruyucu kaplanmıştır [14].

2.3.3.2.5. Jeller

2.3.3.2.5.1. Hidroksimetil Metakrilat

Yegane hidrofilik akrilik polimer olan hidrojeller, bünyelerine su alarak, yumuşak kıvrılabilir jelle benzer yapılar oluşturur. Çoğu hidrpksimetil metakrilat'tan köken alır ve yumuşak kontakt lenslerin ve ilaçların dönem dönem salınımlarına izin veren yarı geçirgen membranlar, yara pansumanları ve dializ cihazlarının yapımında kullanılır [2, 26].

2.3.3.2.6. Rezorbe olabilen Polimerler

Biyolojik olarak yıkılabilen polimerler çeşitli uygulama alanları bulurlar: sütürler, temporal iskeletler, yapıştırıcılar ve implante edilebilen ilaç sistemleri gibi [2, 26].

2.3.3.2.6.1. Poliglikolik asit

Absorbe olan sentetik bir materyaldir. 60-90 günde absorbe olur, 30 günde tensil kuvvetinin tamamını kaybeder [2, 26].

2.3.3.2.6.2. Poliglaktik asit

%90 glikolid ve %10 laktit'ten oluşan sentetik, absorbe olabilen kopolimerdir. Dokuda daha rahat kayması ve daha iyi düğüm tutması için kalsiyum stearat ile kaplanmış formu da vardır. 60-90 günde absorbe olur ve tensil kuvvetini 30-32 günde kaybeder [2, 26].

2.3.3.2.6.3. Polidiaksonon

Uzun zincirli bir polidiaksonon homopolimeri olan bu madde vikril ve dekson gibi karbon, hidrojen ve oksijenden oluşur. 160-180 günde rezorbe olur ve tensil gücünü 50-60. günde kaybeder [2, 3, 26].

2.3.3.3. Biyolojik Materyaller

2.3.3.3.1. Kollajen

İnsanlarda kontur deformitelerinin düzeltilmesi için enjekte edilebilen biçimde insan ve sığır kollajeninin kullanılması ilk defa Knapp ve ark. tarafından 1977 de tarif edilmiştir [27]. Yüksek derecede saflaştırılmış formda enjekte edilebilen kollajen *Collagen Company* tarafından, sığır kollajeninden üretilmiştir [2, 26].

2.3.3.3.2. Hyaluronik asit

Bu preparatlar da, enjekte edilebilen kollajen preparatları gibi kullanılır. Yüzeysel olarak enjekte edilir. Özellikle dudak bölgesinde kullanılır. 6 ay sonra % 20-50 kadarı rezorbe olur [2, 26].

2.3.3.3.3. Fibrel

Jelatin toz ve epsilon aminokaproik asit karışımıdır. Deprese skarlar ve yüz kırışıklarının tedavisinde kullanılır [2, 26].

2.3.3.3.4. Kartilaj

Kartilaj, hacim doldurmak, yapısal destek olmak ve yeni bir yapı oluşturmak amacıyla nazal rekonstrüksiyon, kulak rekonstrüksiyonu ve augmentasyonunda sıkça kullanılır [2, 26].

2.3.3.4. Seramikler

Seramikler biyolojik açıdan oldukça uyumlu materyallerdir. Metalik ve metalik olmayan elementlerin iyonik ya da güçlü kovalent bağlarla birbirine tutundukları yapılardır. Genellikle kristalin ve nonkristalin formundadır. Metal tuzları şeklinde olanlara kalsiyum fosfat seramikleri örnek gösterilebilir.

2.3.3.4.1. Karbonlar

Sert *inert* materyallerdir. Streslere karşı dirençleri oldukça iyidir. Buna ek olarak korozyon ve kimyasal eriticilere son derece dirençlidirler. Kuvvetli karbon bağları büyük güç sağlar, halbuki tabakalar arasındaki zayıf bağlar kemiğe çok benzeyen elastikiyet gösterir. Bu elastikiyet metallere önemli derecede düşüktür. Bazı kalp kapakları silikon karışımı, sıcakta yumuşayabilen karbon disklerine veya kaplamalarına sahiptir ve bu maddelerin eskimeye dayanıklılıkları sayesinde materyalin 100 yılda sadece % 25'i aşır. Karbon lifleri günümüzde tendon tamiri

için halen araştırılmaktadır ve kompozit implantlar için başarıyla kullanılmaktadır [2, 26].

2.3.3.4.2. Hidroksiapatit

En çok kullanılan alloplastik materyallerden biridir. Biyomateryal olarak kullanımı ilk defa 1952 olmuştur. Hidroksiapatit, dişlerin ve kemiklerin mineral kısmının temel maddesidir. Kalsifiye iskeletin %70'ini oluşturur. Hegzagonal yapıda düzenlenmiş kalsiyum-fosfattan oluşur. Mükemmel doku uyumlu olup osteoaktif, radyolusen ve kullanıma hazırdır. Biyomateryalin osteoaktivite kabiliyeti osteoindüksiyon ya da osteokondüksiyon yardımıyla kemik oluşumunun yerini alabilmesidir. Seramik formu gözenekli bir materyaldir. İmplantla komşu kemik arasında kemik yapımını sağlar. Geleneksel olarak seramik forma uygundur ve bu formu rezorbe olmaz. Rezorbe olabilen ilk hidroksiapatit materyal 1985 te geliştirilmiştir. Başarılı uygulamaların en önemli nedeni büyük olasılıkla kemiğe olan benzerliğinden kaynaklanır. Kimyasal özellikleri içerdiği kalsiyum ve fosfor oranına göre değişir. Yapıştırıcı formu, çocukların ve yetişkinlerin kranioplastilerinde kullanılabilir [2, 3, 26].

2.3.3.4.3. Trikalsiyum fosfat

Hidroksiapatite çok benzeyen ancak kemiğin doğal komponenti olmayan bir materyaldir. Kısmen rezorbe olan ve greftin kemikle yer değiştirmesine izin veren biyolojik doldurucu olarak görev yapar. Kemik oluşumu için bir çatı oluşturur ve sonra yerini kemiğe bırakır. Kısa dönemli biyolojik bir dolgu maddesidir ve enkapsülasyon olmadan zamanla osteoklastlar tarafından rezorbe edilirler. Doku uyumları mükemmel yakındır. İnflamasyon ve yabancı cisim reaksiyonu oluşturmazlar [2, 26].

2.3.3.4.4. Cam

Bazı seramikler sadece kısa anatomik fazlarda düzenlenmişlerdir ve non-kristalin olarak bilinirler, bunlara en iyi örnek cam yapılarıdır. Eğer camlar kristalin

bir faz içerirlerse cam seramik olarak isimlendirilirler. Seramikler, oda ısısında kırılğan, plastisite özelliğinden yoksundur. Fakat deformasyona karşı dayanıklılıkları ve göreceli kompresif güçleri ile *bioinert* özellikleri ve yüksek doku uyumlulukları nedeniyle birçok implant seçeneği içinde oldukça caziptirler [2, 4, 14].

2.3.3.4.4.1. Biyoaktif cam

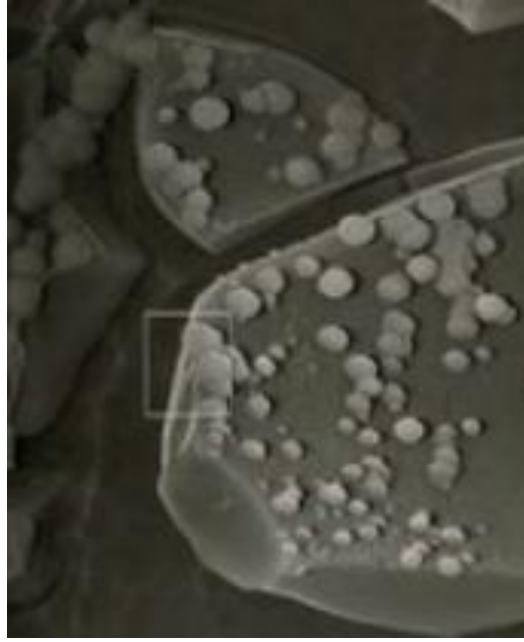
İlk 1969 yılında Larry Hench tarafından Florida Üniversitesi'nde geliştirilmiş. Bu zamana kadar mevcut olan ve *bionert* bilinen biyomateryaller (metaller, polimerler) vücutta fibröz enkapsülasyon oluşturma özelliğine sahip oldukları için ve dokularla bağ kuramadıkları için Professor Hench'i $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$ konfigürasyonlu parçalanabilir cam üzerinde çalışmaya itmiştir [28]. Artık 1971'de kemik dokusu ile kuvvetli bağ oluşturan 45S5 adı verilen ve 46.1 mol.% SiO_2 , 24.4 mol.% Na_2O , 26.9 mol.% CaO and 2.6 mol.% P_2O_5 yapıda olan biyocam literatüre tanıtılmıştır [29]. Daha sonra Bioglass® marka adı ile piyasaya sürülmüştür. Mikroskop altında düzgün yüzeyli kum tanelerini andırır, partikül büyüklüğü sıradan sofr tuzu kadardır (Şekil 1) [30].



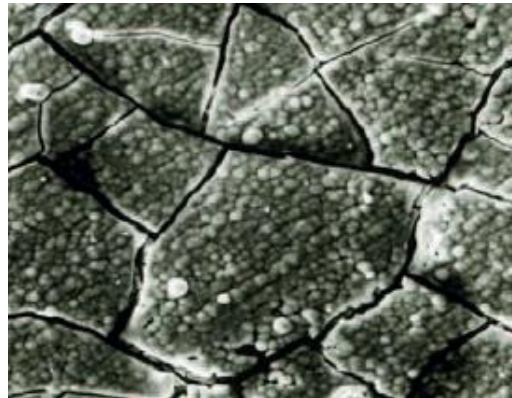
Şekil 1. Biyoaktif cam partikülleri

Biyoaktif cam dokuların rejenerasyon ve kendini iyileştirme yeteneklerini güçlendiren sentetik bir materyaldir. Defekt alanına konduğunda vücut sıvılarıyla arasında hemen kimyasal reaksiyon başlar ve yüzeyi organik moleküllere karşı çekici

hale gelir (Şekil 2). Değişikliğe uğramış biyoaktif cam partikülleri vücut sıvılarında bulunan doku rejenerasyonunu sağlayan proteinler gibi yapıtaşlarını hemen yüzeylerine çekmeye başlarlar. Devam eden kimyasal reaksiyonlar birkaç gün içinde biyoaktif cam yüzeyinde hidroksikarbonat apatit kristallerinden bir kafes oluşturur ve buraya vücudun yapıtaşları bağlanır, bu da doku büyümesi için bir zemin oluşturur (Şekil 3) [30].

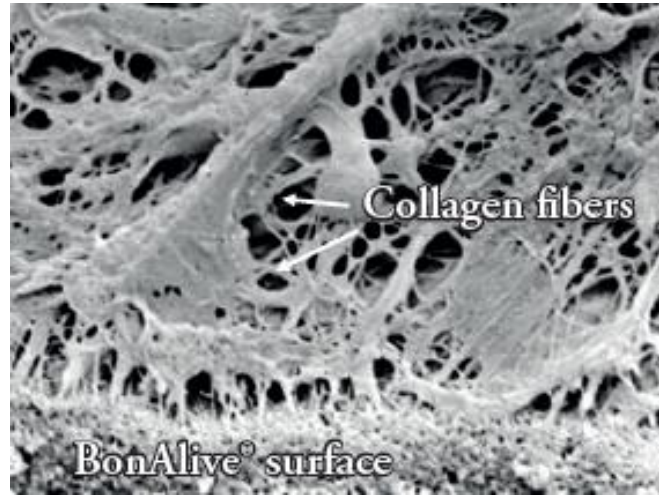


Şekil 2. Vücut sıvısıyla etkileşime giren biyoaktif cam partikülü üzerinde hidroksikarbonat apatit (1 gün sonra)



Şekil 3. Üzeri tamamen hidroksikarbonat apatit ile kaplanmış biyoaktif cam partikülleri (1 hafta sonra)

Materyalin içinde yeni kemik oluşumunu sağlayacak biyoaktiviteye sahip olduğu inanılır. Biyoaktivite bir materyalin spesifik biyolojik aktiviteyi indüklemesi olarak tariflenmiştir. Bu biyoaktivite serum fizyolojik ya da kan ile karıştırıldığında başlar (Şekil 4). Silikon - oksijen bağları kırılarak silisik asit çıkmasına neden olur. Bu da partikül yüzeyinde negatif yüklü jel oluşturur. Bu jel, cam partiküllerin kohesiv bir kütle içinde tutunmalarını sağlar. Birkaç saatte jel içinde oluşan kalsiyum-fosfat, kristalize olarak yeni bir apatit yüzey oluşturur. Yüzeyde oluşan bu apatit tabaka içine giren kollajen, mukopolisakkarit ve glikoproteinler burada direkt olarak bir kimyasal kemik oluşumunu sağlarlar. Apatit tabaka, erken kemik oluşumunu kolaylaştırır, osteoprogenitör hücrelerin oluşumunu ve *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β) aracılığıyla cam yüzeyden silikon serbestleşmesini sağlar. TGF- β , osteogenetik sitokin gibi davranır ve temas ettiği cam partiküller üzerinde hızlı bir kemik proliferasyonuna neden olur [4, 14, 30].



Şekil 4. Kemiğe bağlanmış ve yeni kemik oluşumunu sağlayan biyocam partikülleri

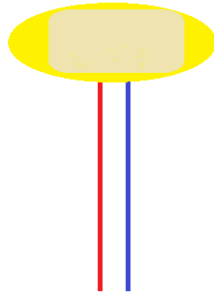
Birçok biyomateryal, *osteoconductive* (iletken) olarak iş görür ve bu ara yüzey üzerinde kemik hücrelerinin migrasyonunu sağlar. Ek olarak biyoaktif camlar *osteoproduktive* (üretici)'dir. Cerrahi girişim sonucu oluşan defektteki osteojenik kök hücreleri, bioaktif yüzeyde kolonize olurlar. Biyocam partikülleri 90-710 μ m arasındadır. Apatit jel tabakadan silika serbestleştikçe 150 μ m ve daha küçük biyocam partikülleri resorbe olur. Daha büyük biyoaktif cam partikülleri büyüyen kemik matriksi arasında kalır daha sonra osteoklastlar tarafından yıkılır. Ama

öncesinde onlar da kemik yapımına katılır. Bu biomateryalin bağlantıları normal kemik kadar ya da daha sağlamdır. Klinik ve deneysel çalışmalarda biyocamin makroporlar içerdiği seramik ve granüler formlarında kemiğin içine ilerlediği gösterilmiştir. Bu özelliklerinin yanında son çalışmalar antibakteriyel olduklarını göstermiştir. Yalnızca kemik dokuya değil aynı zamanda yumuşak dokuya da tutunabilmektedirler [4, 14, 30].

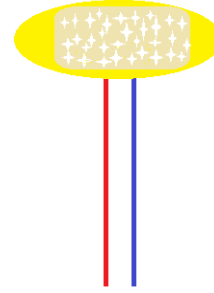
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi ABD’da planlanarak Deney Hayvanları Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışma Hacettepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulunda 20.12.2013 tarih ve 2013/69-07 karar numarası ile onaylandı . Çalışmada Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı’ndan temin edilen 32 adet 250-300 gr ağırlığında *Wistar Albino Rat* kullanıldı. Deney sonuçlarının değerlendirilmesinde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi ve Histoloji ABD’lerinin yardımı ve katkısı planlandı. Flep prefabrikasyonunda kullanılacak biyomateryal olarak biyoaktif cam kullanıldı ve %53 silika dioksit, %23 sodyum oksit, %20 kalsiyum oksit ve %4 difosfopentaoksit yapıda olan 2 cc BonAlive® (BonAlive Biomaterials, Turku, Finland) marka biyoaktif cam temin edildi.

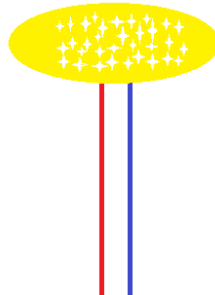
Deney hayvanları sekizer hayvanlı 4 gruba ayrıldı. Grup 1 flep üzerine periost grubu, Grup 2 flep üzerine periost ve biyoaktif cam grubu, Grup 3 flep üzerine biyoaktif cam grubu, Grup 4 sadece flep grubu olarak tasarlandı.



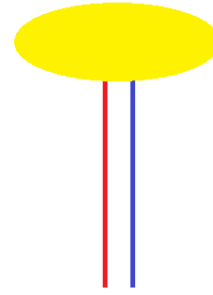
Grup 1: Flep + Periost (FP)



Grup 2: Flep + Periost + BoneAlive (FPB)



Grup 3: Flep + BoneAlive (FB)



Grup 4: Flep (F)

3.1. Anestezi

Tüm hayvanlarda anestezi indüksiyonu intraperitoneal Ketamin® (90mg/kg - Ketalar, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve Ksilazin® (10mg/kg - Rompun, Bayer, Türkiye) karışımı ile sağlandı. Anestezi derinliği, cilt veya parmak kıstırma testine ekstremitte çekme yanıtı ile değerlendirildi. Deney devam ederken sıçanın idrar ve dışkı çıkarması veya uyanması durumunda ek doz olarak 10mg/kg Ketamin® ve 2mg/kg Ksilazin® verilerek anestezinin devamı sağlandı.

3.3. Cerrahi

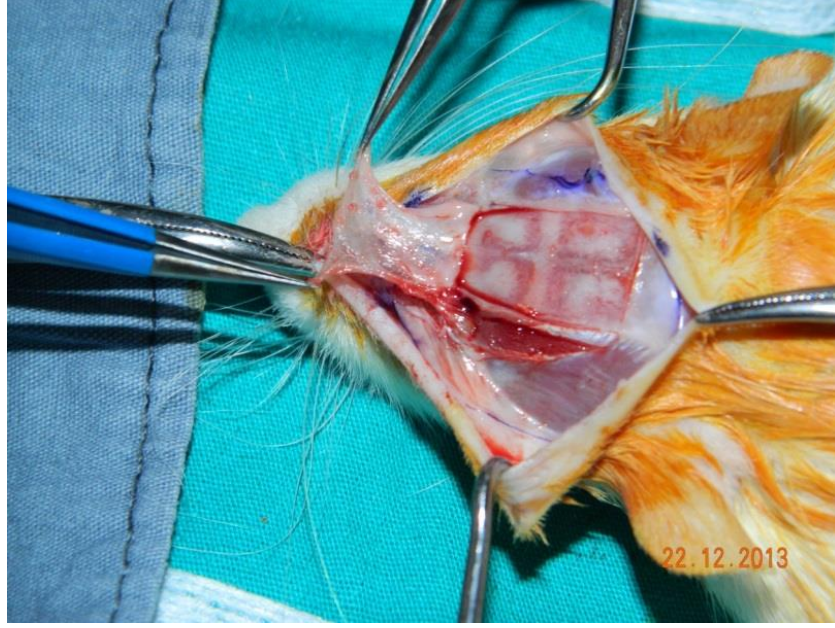
Grup 1 (FP): Anestezi indüksiyonu sonrası her bir denek önce *prone* pozisyonuna getirilerek kafasında cerrahi saha temizliği yapıldı (Şekil 5). Sagittal düzlemde insizyon yapılarak deri flepleri ve galea dokusu ekarte edildi, 1x2 cm büyüklüğünde periost dokusu disseke edilerek kaldırıldı ve % 0,9 SF solüsyonuna konularak muhafazaya alındı (Şekil 6,7). İnsizyon hattı 5/0 polipropilen suture ile onarılarak denek supin pozisyonuna getirildi. Sağ kasıkta cerrahi saha temizliği yapıldıktan sonra inguinal ligaman hizasında oblik insizyon yapıldı (Şekil 8). 1,5x2,5 cm büyüklüğünde yüzeysel epigastrik arter ve ven bazlı adipofasyal flap disseke edildi(Şekil 9). Daha önce elde ettiğimiz periost kambiyum tarafı flebe gelecek şekildi greftlenerek flep iki kat olacak şekildi katlandı ve 8/0 naylon suture ile suture edildi(Şekil 10). Prefabrike edilen flep kaldırıldığı sahaya yeniden *inset* edilerek insizyon hattı 5/0 polipropilen suture ile onarıldı (Şekil 12).



Şekil 5. Denek *prone* pozisyonun getirilerek cerrahi saha temizliği yapıldı.



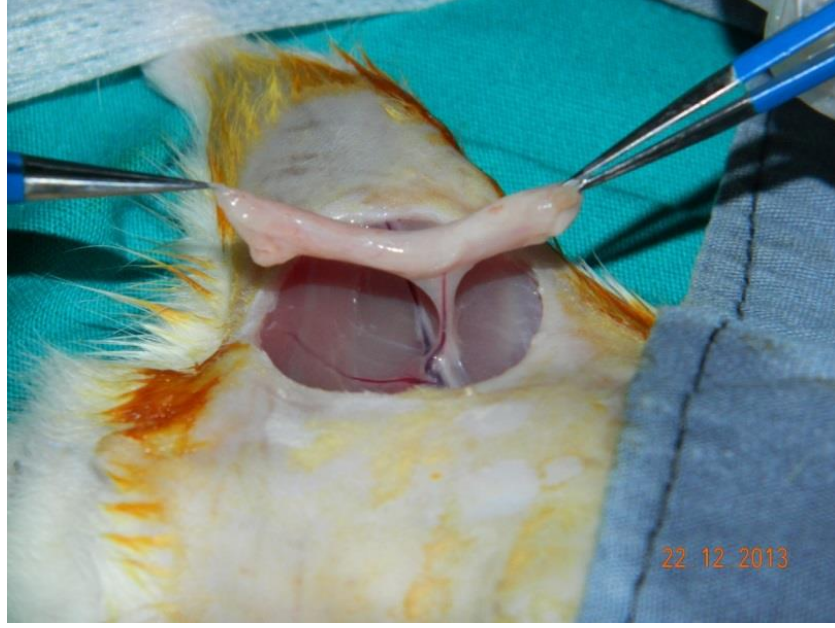
Şekil 6. Cilt flepleri kaldırılarak periosta ulaşıldı 1x2cm büyüklüğünde periost dokusu işaretlendi.



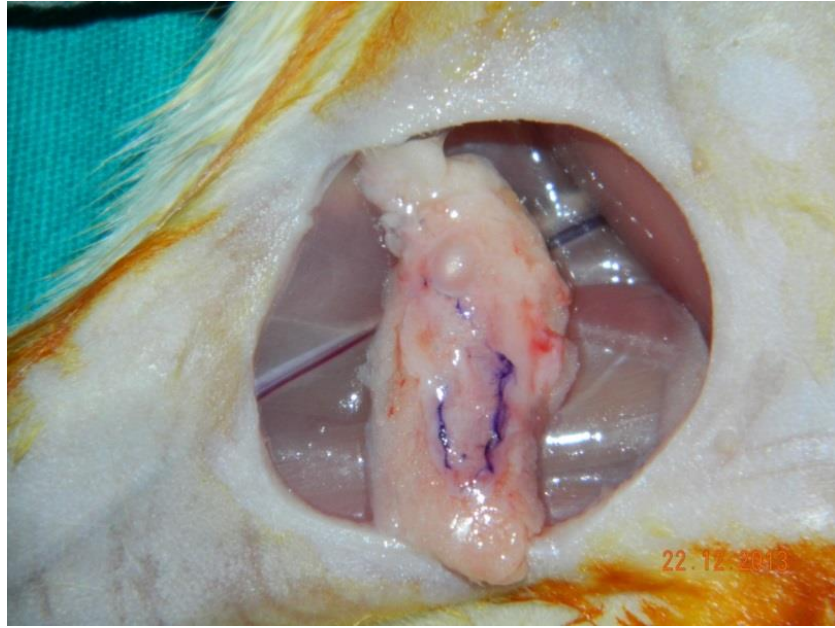
Şekil 7. İşaretlenmiş periost dokusu kaldırıldı.



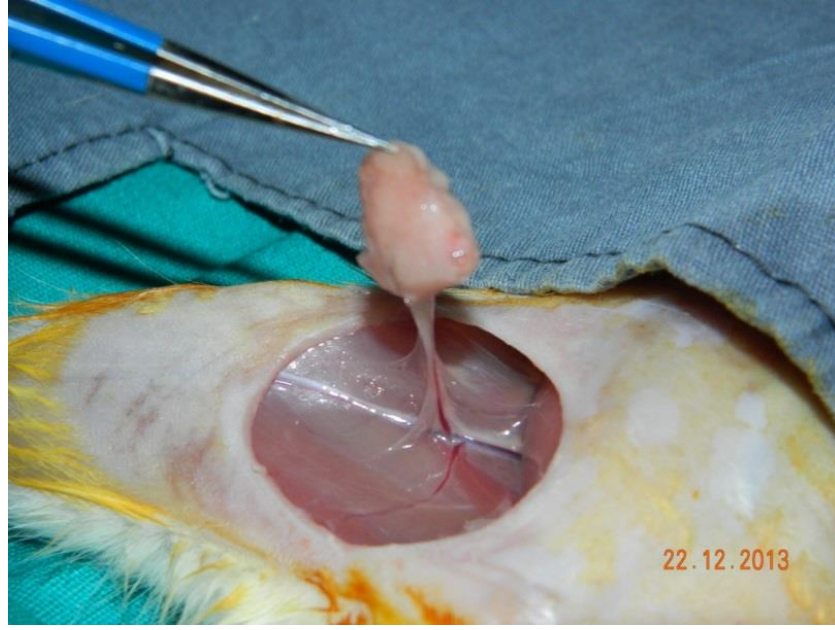
Şekil 8. Denek *supine* pozisyona getirilerek kasık bölgesi temizlenerek hazırlandı.



Şekil 9. Yüzeysel epigastrik arter ve ven bazlı adipofasyal flep disseke edilerek kaldırıldı.

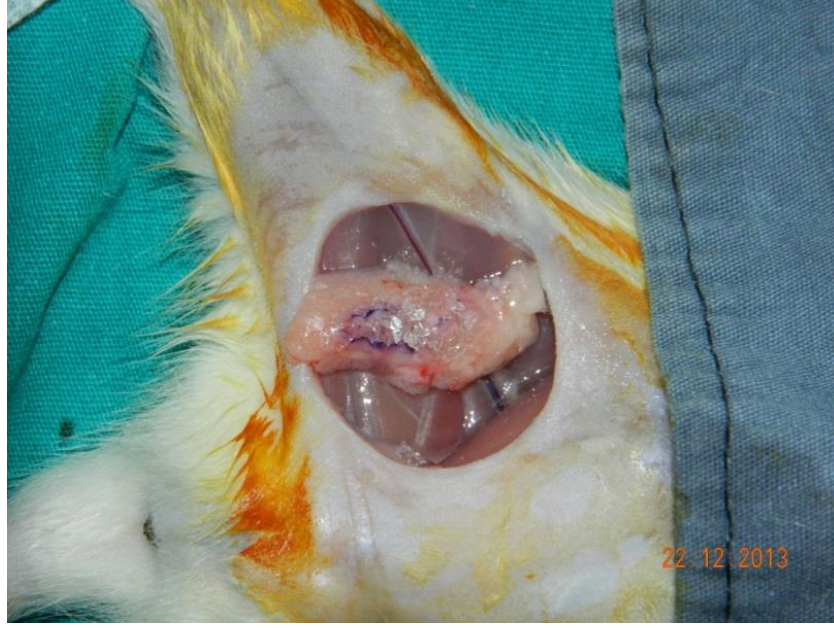


Şekil 10. Daha önce hazırlanmış olan periost kambiyum tarafı flebe gelecek şekilde greftlendi.



Şekil 11. Flep katlanarak suture edildi.

Grup 2 (FPB): Anestezi indüksiyonu sonrası her bir denek önce *prone* pozisyonuna getirilerek kafasında cerrahi saha temizliği yapıldı. Sagittal düzlemde insizyon yapılarak deri flepleri ve galea dokusu ekarte edildi, 1x2 cm büyüklüğünde periost dokusu disseke edilerek kaldırıldı ve % 0,9 SF solüsyonuna konularak muhafazaya alındı. İnsizyon hattı 5/0 polipropilen suture ile onarılarak denek *supine* pozisyonuna getirildi. Sağ kasıkta cerrahi saha temizliği yapıldıktan sonra inguinal ligaman hizasında oblik insizyon yapıldı. 1,5x2,5 cm büyüklüğünde yüzeysel epigastrik arter ve ven bazlı adipofasyal flep disseke edildi. Daha önce elde ettiğimiz periost kambiyum tarafı flebe gelecek şekildi greftlendi. Greftlenen bu periost üzerine 0,1 cc biyoaktif cam konularak flep iki kat olacak şekildi katlandı (Şekil 12) ve 8/0 naylon suture ile suture edildi. Prefabrike edilen flep kaldırıldığı sahaya yeniden *inset* edilerek insizyon hattı 5/0 polipropilen ile onarıldı.



Şekil 12. Flep üzerine greftlenmiş periost üzerine konmuş biyoaktif cam.

Grup 3 (FB): Anestezi indüksiyonu sonrası her bir denek *supine* pozisyonuna getirildi. Sağ kasıkta cerrahi saha temizliği yapıldıktan sonra inguinal ligaman hizasında oblik insizyon yapıldı. 1,5x2,5 cm büyüklüğünde yüzeysel epigastrik arter ve ven bazlı adipofasyal flep disseke edildi. Disseke edilen bu flep üzerine 0,1 cc biyoaktif cam konularak flep iki kat olacak şekilde katlandı ve 8/0 naylon iğne ile suture edildi. Prefabrike edilen flep kaldırıldığı sahaya yeniden inset edilerek insizyon hattı 5/0 polipropilen iğne ile onarıldı.

Grup 4 (F): Anestezi indüksiyonu sonrası her bir denek *supine* pozisyonuna getirildi. Sağ kasıkta cerrahi saha temizliği yapıldıktan sonra inguinal ligaman hizasında oblik insizyon yapıldı. 1,5x2,5 cm büyüklüğünde yüzeysel epigastrik arter ve ven bazlı adipofasyal flep disseke edildi. Disseke edilen bu flep iki kat olacak şekilde katlandı ve 8/0 naylon iğne ile suture edildi. Prefabrike edilen flep kaldırıldığı sahaya yeniden inset edilerek insizyon hattı 5/0 polipropilen iğne ile onarıldı.

3.4. Cerrahi İşlem Sonrası

Hayvanlar işlemi takiben kafeslerine alınarak cerrahi sonrası ağrı tedavisi amacıyla içme sularına 2mg/ml parasetamol eklendi. Hayvanlar deney süreci

boyunca ad libitum olarak standart yem ile beslendi; günlük olarak, genel durum, vücut ağırlığı, malnutrisyon, enfeksiyon bulguları yönünden değerlendirildi. Gruplarda deney sürecinin tamamlanmasının takiben deneyde kullanılan hayvanlara yüksek doz anestetik verilerek ötenazi uygulandı.

Her bir deneğin sağ kasık bölgesindeki daha önce insizyon yapılmış skarından yeniden insize edilerek prefabrike edilen flepler kaldırılarak serbestleştirildi ve formollü kaplara konuldu. Her örnek ayrı ayrı kodlandı (Şekil 13).



Şekil 13. Örnekler ayrı ayrı kodlandı

3.5. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

3.5.1. Mikro-Bilgisayarlı Tomografi (μ -CT) ile Radyomorfometrik Analiz

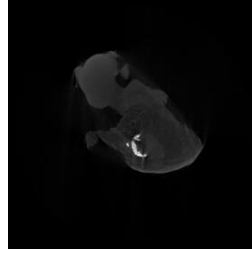
Tez çalışmasında elde edilen örnekler mikro-bilgisayarlı tomografi yöntemiyle taranmak üzere Hacettepe Üniversitesi Anatomi Anabilim Dalı'na teslim edildi. Tomografik radyograflar, mikro-bilgisayarlı tomografi cihazı (Skyscan[®] 1174, Belçika) kullanılarak tüm sakrifiye edilen fleplerden elde edilmiştir. Elde edilen radyograflar üzerinden Nrecon Software[®] (Skyscan 1174, Belçika) programı ile 21 μ m kalınlığında iki boyutlu kesitler alınmıştır. Şekillendirme öncesi ve sonrasında elde edilen bu mp formatındaki 2 boyutlu kesitler 3D-Doctor[®] (v.3.5 Able Software Corp; Lexington, MA) medikal analiz programına aktarılmıştır. 3D-Doctor[®] *volume render* ve *surface render* gibi işlemler deneğin 2 boyutlu kesit görüntülerinde gerçek zamanlı olarak elde eder. Elde edilen görüntülerin 3D *surface*

render kalibrasyonu yapılan kesitler üzerinde yapılmıştır. STL formatında kaydedilen görüntüler NURBS (*Non Uniform Rotional B Spline*) temelli Rhinoceros 3D® (Robert McNeel & Associates, Seattle, USA) analiz programına aktarılmıştır. 3 boyutlu görüntülerin uzaysal düzlemde orta hattın alınan kesitleri ve bu kesitler üzerinden yapılan analizleri oluşturulan bu STL formatı üzerinden yapılmıştır.

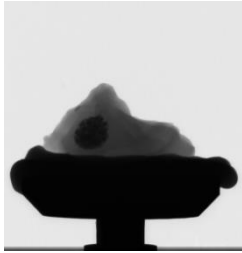
Örnek olarak her grubun 4cü deneğine ait görüntüler aşağıda verilmiştir;



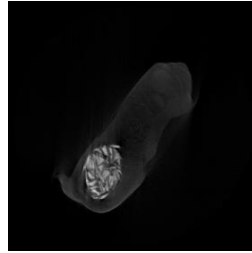
1.4 ham görüntü



1.4 işlenmiş görüntü



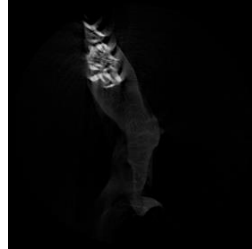
2.4 ham görüntü



2.4 işlenmiş görüntü



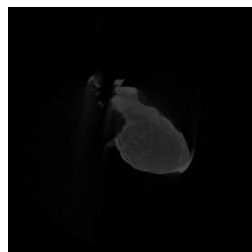
3.4 ham görüntü



3.4 işlenmiş görüntü



4.4 ham görüntü



4.4 3D işlenmiş görüntü

Mikro-bilgisayarlı tomografi ile çekilen 3D görüntü ve bunların radyomorfometrik ölçümleri doğrultusunda dördüncü (F) grupta kemik dokusuna

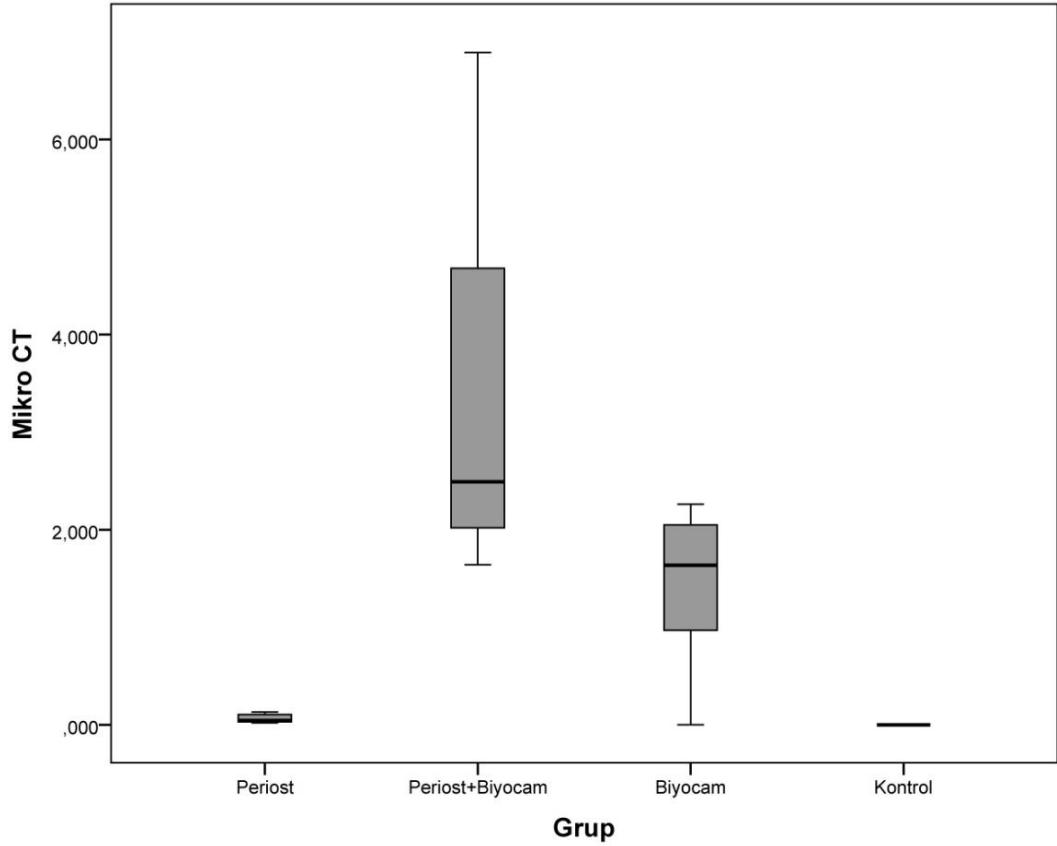
uyumlu doku saptanmamıştır. Yapılmış olan bu radyomorfometrik incelemeler sonucu kemik dansitesinde olan dokunun hacmi ve tüm flep hacmi rakamsal olarak saptanmış, kemik dansitesinde olan dokunun tüm flep hacmine olan oranı alınmış ve aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Kemik dokunun tüm dokuya göre orantısal verileri

	1. FP	2. FPB	3. FB	4. F
1	0,12	1,64	2,03	0,00
2	0,09	1,91	1,80	0,00
3	0,13	4,53	1,04	0,00
4	0,05	2,34	1,47	0,00
5	0,02	2,64	0,90	0,00
6	0,04	4,83	2,07	0,00
7	0,04	2,13	2,26	0,00
8	0,02	6,89	0,00	0,00

FP grubunda kemik dansitesinde olan doku oranı en yüksek 1.3 kodlu örnekte % 0.13, en düşük oran 1.5 ve 1.8 kodlu örneklerde % 0.2 olarak hesaplandı. Tüm FP grubu örneklerde kemik dansitesinde doku mevcudiyeti vardı. FPB grubunda en yüksek oran 2.8 kodlu örnek % 6.89 ile dikkati çekmektedir. FPB grubunda en düşük kemik dansitesinde doku oranı 2.1 kodlu örnek % 1.64'dir. FB grubunda en yüksek oran % 2.26 ile 3.7 kodlu örnektir. FB grubunda 3.8 kodlu örnek hiç kemik dansitesinde doku olmaması ile dikkat çekmektedir. Kontrol grubunun hiçbir örneğinde kemik dansitesinde doku mevcudiyeti bulunamadı. Teknik olarak FPB ve FB grubunda fazladan 0.1 cc biyoaktif cam konulmuş olması, bu iki grubun istatistiksel olarak karşılaştırılmasının doğru olacağını düşündürmektedir. Yapılan Kruskal-Wallis ve Pairwise Comparison testleri ile değerlendirilerek istatistiksel olarak FPB ile FB grupları arasında anlamlı fark bulunuldu (Grafik 1). Buna sebep olarak da FPB grubunda FB grubuna nazaran periostun biyocam granüllerini sardığını ve hacmi daha fazla koruduğunu düşünüyoruz.

Mikro CT



Grafik 1. Mikro CT istatistiksel sonucu

3.5.2. Histolojik inceleme

Kemik örnekleri %10'luk tamponlanmış nötral formalin çözeltilisinde tespit edildikten sonra mamografiye gönderildi. Mamografi dozunda radyolojik inceleme sonrası kalsifikasyon ve veya sert doku dansitesi saptanan dokular De Castro çözeltilisinde (kloral hidrat, nitrik asit, distile su) kontrollü olarak dekalsifiye edildi. Tüm örnekler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji ABD'da sabit vakumlu otomatik doku takip cihazı ile izlenerek parafine gömüldü. Üç-beş mikrometre kalınlığındaki seri kesitler hematoxilen eozin (HE) ile boyandı. Flap uygulanan alan, bilgisayar ve dijital kamera (Leica DFC 480, Westlar-Almanya) bağlantılı Leica® DMR (Westlar-Almanya) marka ışık mikroskopunda görüntüledikten sonra flap konan yağ dokusu alanı küçük büyütmede seri kesitlerde fibröz bağ dokusu, kıkırdak, kalsifiye kıkırdak, kalsifikasyon, osteoid, lamelli kemik ve kemik iliğini varlığı için tarandı. Ektopik osifikasyonun varlığı, literatürden

modifiye edilerek semikantitatif olarak skorlandı[31, 32]. Skorlama sistemi aşağıdaki tabloda özetlenmektedir (Tablo 3).

Tablo 3. Ektopik osifikasyon için uygulanan semikantitatif histolojik skorlama sistemi görülmektedir

Skor	
0	Yağ dokusu
1	Fibröz bağ dokusu veya kalsifikasyon
2	Fibröz bağ dokusu ve kırık dokusu
3	Fibröz bağ dokusu, kırık dokusu ve mineralize kırık ya da kemik dokusu
4	Fibröz bağ dokusu ve osteoid ya da örgü kemik
5	Fibröz bağ dokusu ve lamelli kemik veya lamelli kemikle kemik iliği

3.6. İstatistiksel Analiz

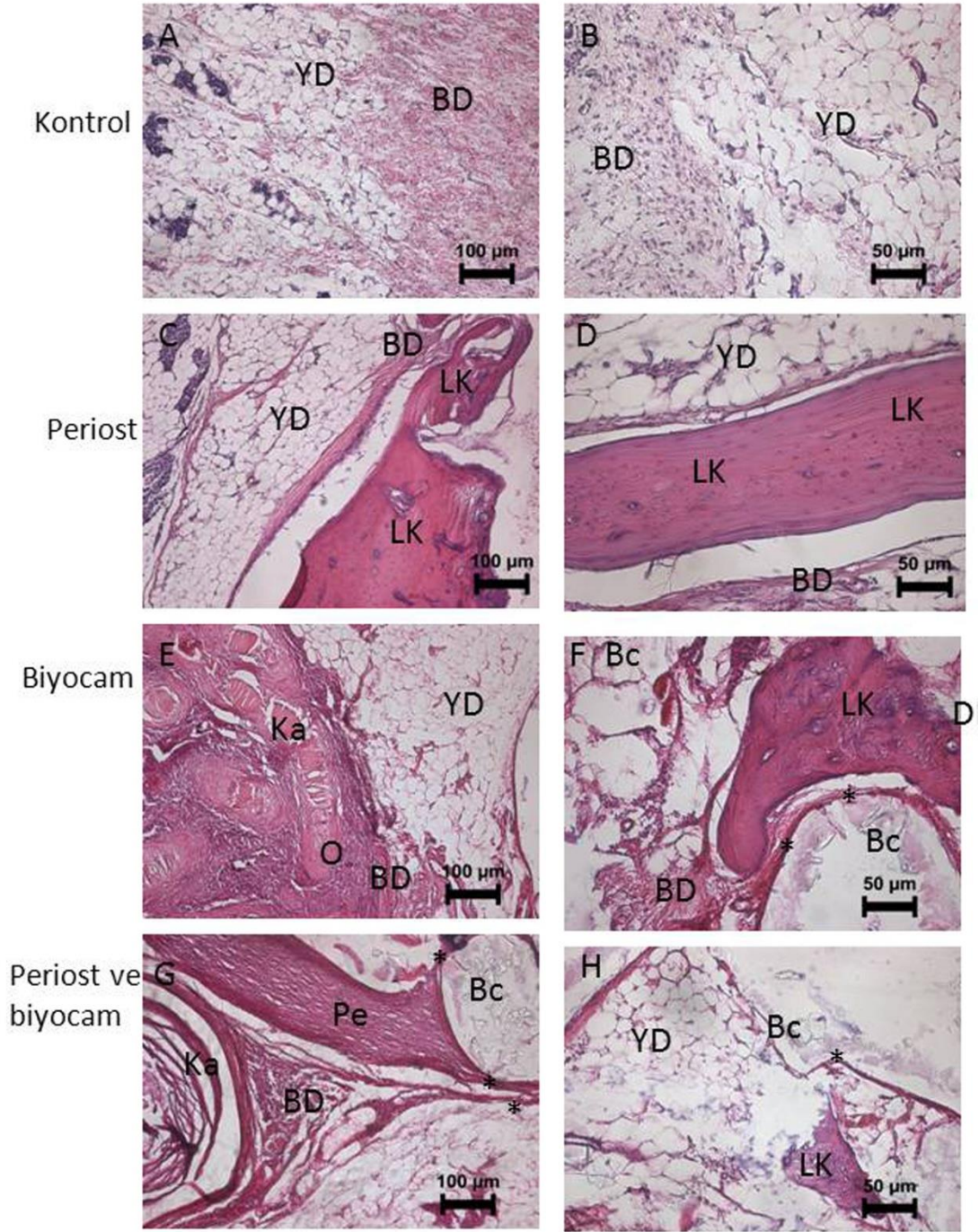
Bağımsız değişkenler gruplar, bağımlı değişkenler histolojik, ve radyolojik ölçümlerdir. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı ve varyansların homojenliği Shapiro-Wilk testiyle değerlendirildi. Tüm veriler parametrik olmayan testlerle (çoklu karşılaştırma için Kruskal Wallis, ikili karşılaştırma için Bonferoni düzeltmesiyle posthoc Mann Witney U testi) değerlendirildi. Spearman korelasyon testiyle radyolojik ve histolojik verilerin korelasyonu değerlendirildi. Tüm veriler ortanca, minimum ve maksimum değerleriyle temsil edildi. Fark, p 0.05'ten küçük olduğunda anlamlı olarak kabul edildi (Tablo 4).

Tablo 4. İstatistiksel veriler

			Statistics	
Grup			Histolojik Skor	Mikro CT
Periost	N	Valid	8	8
		Missing	0	0
	Mean		3,5000	,06375
	Median		5,0000	,04500
	Std. Deviation		2,07020	,043732
	Minimum		1,00	,020
	Maximum		5,00	,130
Periost+Biyocam	N	Valid	8	8
		Missing	0	0
	Mean		3,1250	3,36375
	Median		3,5000	2,49000
	Std. Deviation		1,88509	1,856386
	Minimum		1,00	1,640
	Maximum		5,00	6,890
Biyocam	N	Valid	8	8
		Missing	0	0
	Mean		2,2500	1,44625
	Median		1,0000	1,63500
	Std. Deviation		1,75255	,762776
	Minimum		1,00	,000
	Maximum		5,00	2,260
Kontrol	N	Valid	8	8
		Missing	0	0
	Mean		,3750	,00000
	Median		,0000	,00000
	Std. Deviation		,51755	,000000
	Minimum		,00	,000
	Maximum		1,00	,000

4. BULGULAR

Çalışmada incelenen deney ve kontrol grupları ektopik ossifikasyon için değerlendirildi. Kasık flebine greftlenen serbest kalvariyaal periostun tek başına uygulandığı grupta örneklerin % 62.5'inde olgun lamelli kemik oluşumuna neden olduğu izlendi. Tek başına uygulanan biyocam granülleri örneklerin % 25'inde henüz kalsifikasyon ve matürasyonunu tamamlamamış osteoid; %12.5'inde ise olgun lamelli kemik oluşumunu tetikledi. Diğer örneklerde fibröz bağ dokusu ya da kalsifikasyona yol açtı. Biyocam granülleri periostun içine konarak uygulandığında tek başına periostun etkisini arttırmadı. Biyocam ve periostun beraber uygulandığı grupta örneklerin % 12.5'inde henüz kalsifikasyon ve matürasyonunu tamamlamamış osteoid, %37.5'inde lamelli kemik oluşumu izlenirken, bir örnekte (% 12.5) kalsifiye kırık ve kemiğin varlığı dikkati çekti. Kontrol ve deney grupları karşılaştırıldığında tüm deney gruplarındaki ektopik ossifikasyon skorlarının kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek olduğu saptandı (sırasıyla periost, biyocam, biyocam ve periost için $p=0.002$, $p=0.007$, $p=0.002$). Deney grupları arasında anlamlı bir fark izlenmedi. Kontrol grubunda genellikle fibröz bağ dokusunun oluştuğu, bazen de yağ dokusunun karakterinin değişmeden korunduğu izlendi. Hiç bir grupta kemik iliği oluşumuna rastlanmadı (Şekil 14).



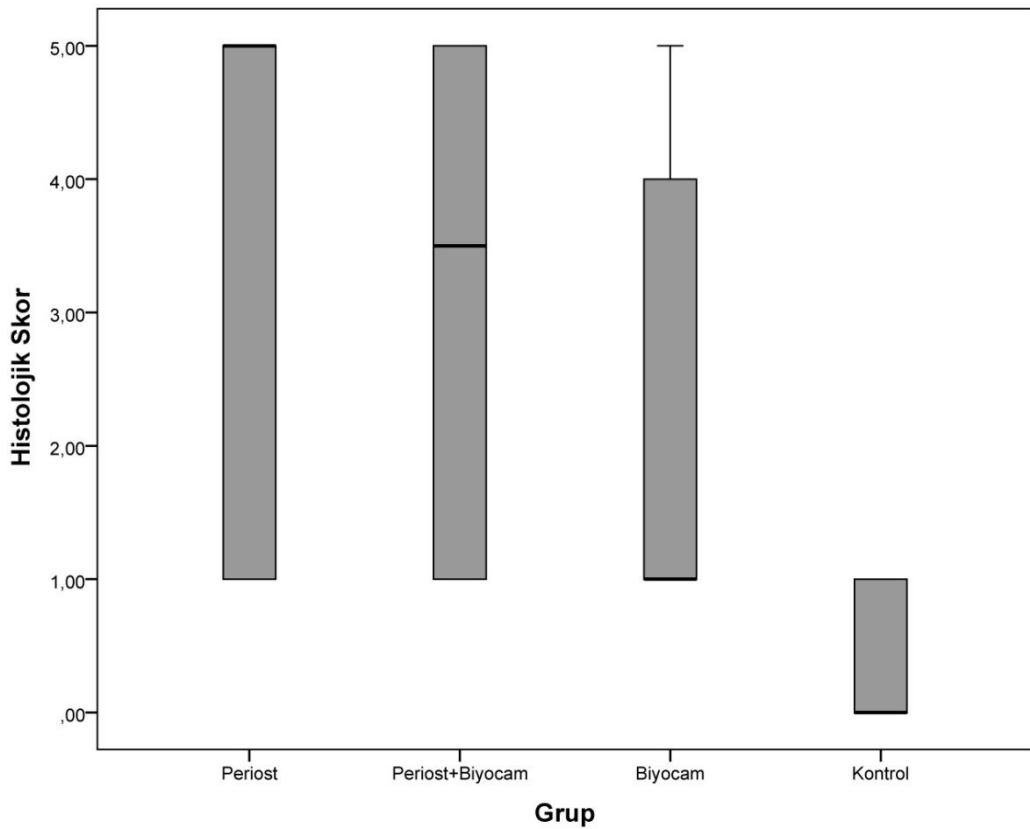
Şekil 14. Histolojik resim

Yukarıdaki ilk sıra kontrol, ikinci sıra periost, üçüncü sıra biyocam ve dördüncü sıra periost ile biyocamın beraber uygulandığı doku örneklerine ait, hematoxilen eozin ile boyalı, sağ kolonda küçük (x100), sol kolonda büyük (x200) büyütmede elde edilmiş mikrograflardır. Biyocam, periost ve periost ile biyocam uygulanan gruplarda flap alanındaki kemik oluşumu (C, D, F, H) izlenmektedir. Biyocam uygulanan gruplarda (E-H) biyomalzeme uygulanan alanlar takip sırasında eridiklerinden yerlerinde boşluklar kalmıştır. Biyocam partiküllerinin çevresinin ince fibröz bir kapsülle sarılı olduğuna dikkat ediniz. YD: Yağ dokusu, LK: Lamelli kemik, O: Osteoid, Pe: Periost, BD: Fibröz bağ dokusu, Ka: Kalsifikasyon, K1: Kıkırdak, KK1: Kalsifiye kıkırdak, Bc: Biyocam, Halih: Fibröz enkapsülasyon, HE: Hematoxilen eozin.

Biyoaktif cam uygulanan gruplarda, cam partiküllerinin, birkaç sıra iç biçimli fibroblasttan yapılmış ince bir kapsül ile sarılı olduğu izlendi (Şekil 14, Halih). Enkapsülasyon alanında çoğunlukla mononükleer lenfositler ve az sayıda makrofaja rastlandı. Ciddi yabancı cisim reaksiyonu, nekroz ya da dev hücre oluşumu görülmedi. Bu durum, biyocam partiküllerine karşı hafif derecede bir doku yanıtının varlığını gösterdi.

Histolojik skorlarla mikrotomografi skorları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Bunun nedeninin mikrotomografide biyomalzeme, periost ve fibröz doku dansitelerinin beraberce 3 boyutlu olarak toplam flap hacmine oranlanması olarak düşünüldü. Histolojik skorlamada ise doku dansiteleri sert ve yumuşak dokular olarak birbirinden ayrılarak not edildi. Gruplardaki denek sayılarının kısıtlılığı ve izlem süresinin kısalığı nedeniyle de gruplar arasında her zaman anlamlı farklılıklar izlenemediği düşünülmüştür. Tanımsal istatistikler grafik 2’de verilmiştir.

Histolojik Skor



Grafik 2. Histolojik skor istatistiksel sonucu

5. TARTIŞMA

Kemik biyolojisi ve biyomateryallerle yapılan çalışmalar kraniofasial ve maksillofasial cerrahi pratiğine yeni teknoloji ve yenilikler getirmektedir. Buna rağmen kemik defektlerinin onarımında otojen kemik grefti kullanımı rekonstrüksiyonda halen altın standarttır [33]. Bununla birlikte donör saha morbiditesi, ameliyat süresinin uzaması, şekillendirmede zorluk ve özellikle pediatrik yaş grubunda sınırlı donör alan olması otojen kemik grefti kullanımını sınırlamaktadır. Doğru endikasyon koymak ve otojen kemik grefti fizyolojisini iyi anlamak gerekmektedir [34].

Biyomateryaller kemik rekonstrüksiyon cerrahisinde gün geçtikçe önem kazanmaktadır. Kısa ameliyat süresi, kullanım kolaylığı ve yüksek direnç göstermeleri biyomateryallerin önemini artırmaktadır [35]. İyi bir biyomateryalin çevre doku ile biyouyumlu olması, hacim sağlaması, kolay şekillendirilebilmesi, travmaya dayanıklı olması, radyolüsent görüntü vermesi ve osteoaktif olması gereklidir [36].

Vücutta kemik yerine kullanılacak kemik yedeği (*bone substitute*) olarak bilinen alloplastik materyaller; hidroksiapatit, trikalsiyum fosfat, demineralize kemik, Tip 1 kollajen, metalik implantlar ve biyoaktif camdır. Kemik yedeği olarak kullanılacak, komşu kemiğin içine girmesine izin verecek ve hatta yavaş yavaş kendisi rezorbe olarak yeni kemik doku oluşturacak materyaller geliştirmeye yönelik çalışmalar yapılmaktadır [4]. Yapılmış *in vivo* çalışmalar biyoaktif camın diğer seramiklere nazaran kemiğe daha hızlı ve kuvvetli bağlandığını, *in vitro* çalışmalar ise oluşturdukları yıkım ürünleri ile *osteoprogenitor* hücrelerin genetik seviyede uyarıldıklarını göstermiştir [30].

İlk 1969 yılında Larry Hench tarafından Florida Üniversitesi'nde geliştirilen, 1971'de kemik dokusu ile kuvvetli bağ oluşturan 45S5 adı verilen ve 46.1 mol.% SiO₂, 24.4 mol.% Na₂O, 26.9 mol.% CaO and 2.6 mol.% P₂O₅ yapıda olan biyocam literatüre tanıtılmıştır [29]. Biyoaktif cam dokuların rejenerasyon ve kendini iyileştirme yeteneklerini güçlendiren sentetik bir materyaldir. Materyalin yeni kemik oluşumunu sağlayacak biyoaktiviteye sahip olduğu ve bunu 2 mekanizma ile

gerçekleştirdiği gösterilmiştir. Bunlardan birincisi biyoaktif camın vücut sıvıları ile temasa girdikten sonra yüzeyine hidrosikarbonat apatit tabaka oluşturduğu ve bu hidrosikarbonat apatit tabakanın hasara uğramış kemiğin kollajen lifleri ile etkileşime girdikten sonra yeni kemik oluşturduğu düşünülmektedir [33]. İkinci mekanizma ise biyoaktif camdan oluşan yıkım ürünlerinin direk olarak osteoprogenitor hücreler üzerine uyarıcı etki oluşturmasıdır [34]. Biyoaktif camlar *bioinert* materyaller olup klinikte yaygın kullanıma sahip olmakla beraber, daha önceki bir çalışmada biyoaktif camın alkali kapasitesi olduğu ve antimikrobiyel etkisi olduğu da gösterilmiştir [35].

Adolesan idiopatik skolyozlu 88 hasta üzerinde yapılan çalışmada kemik defektlerinin onarımında biyoaktif cam ve iliak otojen kemik grefti karşılaştırılmış, defekt alanına 40 hastada iliak otojen kemik grefti ve 48 hastada kanla karıştırılmış NovaBone® (LLC Alachua, Florida, USA) marka biyoaktif cam uygulanmış, 4 yıllık takipte otojen kemik grefti ile anlamlı fark görülmemiş, biyoaktif camın donör saha morbiditesi olmaması nedeniyle daha avantajlı onarım şekli olduğu düşünülmüştür [36].

Titanyumlu implant uygulaması öncesi maksiller sinüs tabanı augmentasyonunda BonAlive® (BonAlive Biomaterials, Turku, Finland) marka biyoaktif cam ile otojen kemik grefti karışımının sadece otojen kemik greftine kıyasla daha hızlı kemik dokusu oluşturduğu ve yeni oluşmuş olan olgun lamellar kemiğin daha kalın olduğu gösterilmiştir [37].

Bu konuda yapılan çalışmalarda doku mühendisliği ve flep prefabrikasyonu olmak üzere iki yaklaşım mevcuttur. Doku mühendisliği implantasyon için yeni doku oluşumunu sağlar, ancak bu dokular genellikle avaskülerdir. Flep prefabrikasyonu ise rekonstrüksiyon için istenen doku komponentlerinin bir araya getirilerek vücutta olmayan bir flebin hazırlanmasını tanımlar. Vaskülarize yeni doku oluşturmak için bu iki yöntemin bir arada kullanılması önerilmektedir [37, 38].

Prefabrikasyon için üç teknik bulunmaktadır; 1. Geciktirme (*delay*) veya doku genişletme, 2. Greftleme, 3. Vasküler indüksiyon [38]. Çalışmamızda biyomateryal ve öz dokuyu entegre bir şekilde kullanmakla beraber prefabrikasyonun üç tekniğinden ikisi olan greftleme ve vasküler indüksiyon beraber kullanılmaktadır.

Deneysel mikrocerrahi pratiğinde ratlarda çok sayıda flep tanımlanmış olup superfisyel epigastrik flep, latissimus dorsi flebi, pektoralis flebi, gastroknemius flebi ve omentum flepleri bunların arasında yer almaktadır [39]. Literatürde serbest periost grefti ile yeni kemik oluşturulması omentum flebi bazlı yapılmış ve periost greftinin 4. günde vaskülarize olduğu ve yeni kemik elemanları oluşturduğu gösterilmiş, periostun osteojenik aktivitesi kanıtlanmıştır [38]. Çalışmamızda rat yüzeyel epigastrik arter bazlı adipofasyal kasık flebini seçmemizin nedeni plastik cerrahi pratiğinde bu flebin güvenilir ve kullanışlı bir flep olmasıdır [39]. Konu yeni kemik oluşturulması olduğu için biyomateryal tercihimiz klinikte geniş kullanılan ve osteojenik aktivitesi ispatlanmış olan biyoaktif cam olmuştur [30].

Yapılan bir çalışmada kobalt-krom kalıp içine biyocam koyularak yüzeyel inferior epigastrik arter ve ven kullanılarak vasküler indüksiyon tekniği ile prefabrike edilmiştir. Çalışmada biyocamın kemikleşebildiği ve prefabrike olabildiği gösterilmiştir. Vasküler indüksiyon tekniği ile vaskülarize edilmiş biyocamın kemik doku rekonstrüksiyonunda kullanılabileceği ve bundan sonra yapılacak deneysel modellerde çalışılabileceği düşünülmüştür [2].

Osteojenik aktivitenin yanında biyoaktif camdan çıkan yıkım ürünlerinin fibroblastlar üzerine etki ederek *vascular endothelial growth factor (VEGF)* gen ekspresyonu ve protein üretimi yaptırarak anjiyojenetik etki oluşturduğu gösterilmiştir [40].

Literatüre bakıldığında daha önce biyoaktif cam kullanılarak yumuşak doku veya diseke edilmiş bir flep içerisinde prefabrike edilerek uygulandığı görülmemektedir. Bu nedenle daha sonra mikrocerrahi teknikle transplante edebileceğimiz bir flep içerisinde biyoaktif cam modeli planlanmıştır.

Bu çalışmada bekleme süresi literatürle uyumlu olarak 2 ay olarak belirlenmiştir. Deney sırasında deneklerde herhangi bir enfeksiyon durumu veya yabancı cisim reaksiyonu saptanmış, histolojik değerlendirmede de ciddi yabancı cisim reaksiyonu, nekroz ya da dev hücre oluşumu görülmemiştir. Değerlendirmelerde biyocam partiküllerine karşı hafif derecede bir doku yanıtının varlığı görülmüştür.

Yapılan 3D radyomorfometrik analizler sonucu örneklerde kemik dansitesinde olan hacim tüm flep hacmine oranlanarak değerler alınmış (Tablo 1). FPB ile FB grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunuldu (Grafik 1). Buna sebep olarak FPB grubunda FB grubuna nazaran periostun biyocam granüllerini sardığını ve hacmi daha fazla koruduğunu düşünüyoruz. Özellikle biyocam grubunda bir denekte granüllerin tamamen kaybolduğu ve mikro-bilgisayarlı tomografide hiç radyoopak görüntünün olmadığını farkettilik.

Histolojik incelemede FP grubunda sekiz örnekten beşinde, FPB grubunda sekiz örnekten üçünde, FB grubunda sekiz örnekten birinde olgun lamellar kemik oluştuğunu, kontrol grubunda hiç kemik dokusu oluşmadığını saptadık. Özellikler lamellar kemik oluşumuna bakıldığında % 62.5 ile en yüksek oranın FP grubunda olması ve diğer gruplara kıyasla fark yarattığını gördük. Bunun nedeninin FP grubunda greftlenen serbest kalvaryal periostun her iki tarafının da vasküler alana temas ederek daha erken vaskülarize olduğu ve daha etkin kemik ürettiğini düşünmekteyiz.

Histolojik skorlamayı dikkate alırsak istatistiksel olarak FP, FPB ve FB grupları kendi arasında anlamlı fark saptanmadığı, ama bu üç grubun da kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı fark yarattığını görüyoruz.

Mikro-bilgisayarlı görüntü ve histolojik skorlama arasında korelasyon olmadığını gördük. Özellikle radyomorfometrik analizde FPB grubunun FB grubuna anlamlı fark yaratması ama histolojik skorlamada aralarında anlamlı fark olmamasının nedenini radyomorfometrik analizde kalsifikasyonların kemik doku olarak görülmesi, histolojik incelemede ise olgun lamellar kemik ayırt edilmesinde olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızın histolojik değerlerini göz önüne alırsak süreyi uzattığımız takdirde daha iyi sonuçlar alacağımızı düşünüyoruz. Yapılan incelemede olgun lamellar kemik bulunamayan örneklerden FPB grubunda bir örnekte kıkırdak dokusu ve bir örnekte osteoid (örgü kemik) dokusu, FB grubunda iki örnekte osteoid (örgü kemik) bulunulmuştur.

Biyoaktif camın uzun vadede tamamen eriyerek yerine kemik dokusu bıraktığı konusunda ortaya konmuş net sonuçlar olmamakla beraber tavşan

paraspinal kaslarında implante edilen biyoaktif camın içeriğinde bulunan silikanın, 19 haftada, % 100 idrarla atıldığı gösterilmiş olup, 24 hafta boyunca herhangi bir silika konsantrasyon yüksekliği veya uzak organlarda depolanma gösterilmemiştir [41].

Kandan sonra en sık ikinci transplante edilen doku kemiktir. Otojen kemik donör sahalarının kısıtlılığı nedeniyle dünyada her yıl bir milyonu aşkın kemik defekti cerrahisinde sentetik alternatiflere ihtiyaç duyulmaktadır. Maksillofasial cerrahi, Diş Hekimliği ve Ortopedi pratiğinde yaygın kullanılan biyoaktif camın 15 cm³ hacmindeki defektlere kadar kullanımına dair çalışmalar vardır [36]. Osteojenik, anjiojenik ve antibakteriyel etkileri olan biyoaktif camın en büyük dezavantajı maliyet yüksekliği olmasıdır. Bu nedenle daha çok küçük defektlerde kullanımının uygun olacağını düşünüyoruz. Ayrıca detay gerektiren rekonstrüksiyonlarda, uygun hastalarda flep hacmini artırıcı bir etkisinin olması mümkün görülmektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada elde edilen veriler ışığında kemik periostunun güçlü osteojenik aktivitesi olduğunu, serbest greftlendiği takdirde bile tek başına yumuşak dokularda vaskülarize olup kemik üretebileceği, hacim ve direnç kazanmak için biyomateryaller ile kombine edilebileceği düşünülebilir. Özellikle biyoaktif camın *osteostimulative* ve antibakteriyel etkisi olması, *in vivo* hem sert dokular hem de yumuşak dokularla entegre olması nedeniyle daha kapsamlı ve uzun süreli araştırmalar yapılması için biyomateryaller içinde iyi bir seçenek olabileceği ümit düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Can, Z., et al., *Prefabrication of a high-density porous polyethylene implant using a vascular induction technique*. Ann Plast Surg, 1998. **41**(3): p. 264-9.
2. Baş S. *Vasküler İndüksiyon Tekniği ile Biyoaktif Cam İndüksiyonu*, Uzmanlık Tezi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi. 2007, Trakya Üniversitesi: Edirne.
3. Altıntaş M., *Alloplastik Materyaller ve Plastik Cerrahide Gelişimi*. Klinik Gelişim, 1994: p. 3408-12.
4. Atagi, Y., *Aloplastic Materials*. 2 ed. Plastic Surgery, ed. M. SJ. Vol. 1. 2006, Philadelphia: Saunders Elseviers. 745-69.
5. Ozdemir, *Three-dimensional orthotopic tissue reconstruction with a free prefabricated high-density porous polyethylene implant flap*. Ulus Travma Derg, 2004(10): p. 75-82.
6. Top, *Osteokütan Flep Prefabrikasyonu (Deneysel Çalışma, Tez)*. 2001, Dokuz Eylül Üniversitesi: İzmir.
7. Pribaz, J.J., N. Fine, and D.P. Orgill, *Flap prefabrication in the head and neck: a 10-year experience*. Plast Reconstr Surg, 1999. **103**(3): p. 808-20.
8. Erol O., *Transformation of a free skin graft into vascularized pedicle flap*. Plast Reconstr Surg, 1976. **58**(4): p. 470-7.
9. Yao, S.T., *Vascular implantation into skin flap: experimental study and clinical application: a preliminary report*. Plast Reconstr Surg, 1981. **68**(3): p. 404-10.
10. Stal, S., F.D. Parsa, and M. Spira, *Secondary island composite flap: an experimental study in ear reconstruction*. Ann Plast Surg, 1983. **11**(4): p. 321-7.
11. Hirase, Y., F.A. Valauri, and H.J. Buncke, *Prefabricated sensate myocutaneous and osteomyocutaneous free flaps: an experimental model. Preliminary report*. Plast Reconstr Surg, 1988. **82**(3): p. 440-6.
12. Ozcan, G., et al., *Augmentation of random-flap survival by implantation of vascularized fascia allografts and temporary immunosuppression: implications for flap fabrication*. Plast Reconstr Surg, 1997. **99**(6): p. 1666-74.
13. Lee, J.H., C.P. Cornelius, and N. Schwenzer, *Neo-osseous flaps using demineralized allogeneic bone in a rat model*. Ann Plast Surg, 2000. **44**(2): p. 195-204.
14. Khouri, R.K., J. Upton, and W.W. Shaw, *Prefabrication of composite free flaps through staged microvascular transfer: an experimental and clinical study*. Plast Reconstr Surg, 1991. **87**(1): p. 108-15.
15. Kim, W.S., et al., *Bone defect repair with tissue-engineered cartilage*. Plast Reconstr Surg, 1994. **94**(5): p. 580-4.
16. Casabona, F., et al., *Prefabricated engineered bone flaps: an experimental model of tissue reconstruction in plastic surgery*. Plast Reconstr Surg, 1998. **101**(3): p. 577-81.
17. Wolfe SA., *Frontal cranioplasty: risk factors and choice of cranial vault reconstructive material [discussion]*. Plast Reconstr Surg 1986. **97**: p. 1001-1013.
18. Cho, Y.R. and A.K. Gosain, *Biomaterials in craniofacial reconstruction*. Clin Plast Surg, 2004. **31**(3): p. 377-85, v.
19. DeLacure, M.D., *Physiology of bone healing and bone grafts*. Otolaryngol Clin North Am, 1994. **27**(5): p. 859-74.
20. Zins, J.E., et al., *The influence of the recipient site on bone grafts to the face*. Plast Reconstr Surg, 1984. **73**(3): p. 371-81.
21. Lane, J.M. and H.S. Sandhu, *Current approaches to experimental bone grafting*. Orthop Clin North Am, 1987. **18**(2): p. 213-25.

22. Burchardt H., *The biology of bone graft repair*. Clin Orthop Relat Res 1983. **174**: p. 28-42.
23. Berggren, A., et al., *Microvascular free bone transfer with revascularization of the medullary and periosteal circulation or the periosteal circulation alone. A comparative experimental study*. J Bone Joint Surg Am, 1982. **64**(1): p. 73-87.
24. Puckett, C.L., et al., *Bone formation by revascularized periosteal and bone grafts, compared with traditional bone grafts*. Plast Reconstr Surg, 1979. **64**(3): p. 361-5.
25. Altıntaş M., *Alloplastik Materyaller ve Plastik Cerrahide Kullanımı*. Klinik Gelişim, 1994. **3**: p. 3408-12.
26. Sütçü M., *Alloplastik materyaller*, in *Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi*. 2004, Meram Tıp Fakültesi: Konya. p. 211-244.
27. Knapp, T.R., E.N. Kaplan, and J.R. Daniels, *Injectable collagen for soft tissue augmentation*. Plast Reconstr Surg, 1977. **60**(3): p. 398-405.
28. Hench LL., *The story of Bioglass*. J Mater Sci – Mater Med, 2006(17): p. 967-78.
29. Hench LL, S.R., Allen WC, Greenlee TK, *Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials*. J Biomed Mater Res Symp, 1971(334): p. 117-41.
30. Jones, J.R., *Review of bioactive glass: from Hench to hybrids*. Acta Biomater, 2013. **9**(1): p. 4457-86.
31. Vehof, J.W., et al., *Histological characterization of the early stages of bone morphogenetic protein-induced osteogenesis*. J Biomed Mater Res, 2002. **61**(3): p. 440-9.
32. Livinston Arinze T, T.T., Mcalary J, Daculsi G, *A comparative study of biphasic calcium phosphate ceramics for human mesenchymal stem-cell-induced bone formation*. . Biomaterials, 2004. **26**: p. 3631-3638.
33. Hench LL, P.H., *Direct chemical bonding of bioactive glass-ceramic materials and bone*. J Biomed Mater Res Symp, 1973(4): p. 25-42.
34. Hench LL, P.J., *Third-generation biomedical materials*. Science, 2002(295): p. 1014-7.
35. Waltimo, T., et al., *Fine-tuning of bioactive glass for root canal disinfection*. J Dent Res, 2009. **88**(3): p. 235-8.
36. Ilharreborde, B., et al., *Bioactive glass as a bone substitute for spinal fusion in adolescent idiopathic scoliosis: a comparative study with iliac crest autograft*. J Pediatr Orthop, 2008. **28**(3): p. 347-51.
37. Turunen, T., et al., *Bioactive glass granules as a bone adjunctive material in maxillary sinus floor augmentation*. Clin Oral Implants Res, 2004. **15**(2): p. 135-41.
38. Nakazato, K., et al., *Free calvarial periosteum graft vascularized by an omental flap in a rat model*. Ann Plast Surg, 2011. **67**(6): p. 649-54.
39. McGregor, J.A. and I. Jackson, *The groin flap*. Br J Plast Surg, 1972. **25**: p. 3-16.
40. Day, R.M., *Bioactive glass stimulates the secretion of angiogenic growth factors and angiogenesis in vitro*. Tissue Eng, 2005. **11**(5-6): p. 768-77.
41. Lai, W., et al., *Excretion of resorption products from bioactive glass implanted in rabbit muscle*. J Biomed Mater Res A, 2005. **75**(2): p. 398-407.