

**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**BENİGN KEMİK LEZYONLARININ GREFTLENMESİNDE
KULLANILAN FREZE-DRİED ALLOGREFTLER İLE
FRESH-FROZEN ALLOGREFTLERİN KLİNİK VE
RADYOLOJİK SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tefik YAPICI

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Nevzat DABAK

Samsun-2011

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca hoşgörü ve yardımlarını esirgemeyen, her şeyden önce insanlıkları, tecrübe, engin bilgi birikimi ve becerileriyle beni yetiştiren değerli hocalarım Prof. Dr. Birol GÜLMAN'a, Prof. Dr. Nedim KARAİSMAİLOĞLU'na, tez danışmanım Prof. Dr. Nevzat DABAK'a, Prof.Dr. Yılmaz TOMAK'a, Doç. Dr. Ahmet PİŞKİN'e, Yrd.Doç. Dr. Murat ERDOĞAN'a, gece gündüz demeden aynı yolda koştuğumuz değerli asistan kardeşlerime, poliklinik, servis ve ameliyathanede birlikte çalıştığımız personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

Teşekkür.....	I
İçindekiler.....	II
Tablo ve şekil listesi.....	III
Özet.....	IV
Abstract.....	VI
Giriş ve Amaç.....	1
Tarihçe.....	2
Genel Bilgiler.....	4
Materyal Metod.....	44
Bulgular.....	48
Tartışma.....	56
Sonuç.....	60
Kaynaklar.....	65

TABLO LİSTESİ

Tablo-1. Grup 1 ve Grup 2 hastaların yaş ve takip süreleri.....	48
Tablo-2. Cinsiyete göre dağılım.....	48
Tablo 3. Grup 1 ve Grup 2 hastaların tanılara göre dağılımı.....	49
Tablo 4. Grup 1 ve Grup 2 hastaların tutulan bölgelere göre dağılımı.....	49
Tablo 5. Grup 1 hastaların cinsiyete göre dağılımı.....	50
Tablo 6. Grup 1 hastaların tanılara göre dağılımı.....	51
Tablo 7. Grup 1 hastaların tutulan bölgelere göre dağılımı.....	51
Tablo 8. Grup 2 hastaların cinsiyete göre dağılımı.....	52
Tablo 9. Grup 2 hastaların tanılara göre dağılımı.....	53
Tablo 10. Grup 2 hastaların tutulan bölgelere göre dağılımı.....	52

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1. Kemik Histolojisi.....	4
Şekil-2. Kemiğin Kanlanması.....	10
Şekil-3. Image J Bilgisayar programı ile kistik alanların ölçümü.....	46
Şekil-4 hastaların kistik lezyonlarının ortalama dolu alan/rezidüel alan oranı.....	50
Şekil-5 Grup 1 de değerlendirilen hastaların kistik lezyonlarının ortalama dolu alan/rezidüel alan oranı.....	51
Şekil-6 Grup 1 hastaların rezidüel alan yüzdesine göre sıklığı.....	52
Şekil 7. Grup 2 de değerlendirilen hastaların kistik lezyonlarının ortalama dolu alan/rezidüel alan oranı.....	54
Şekil 8. Grup 2 hastaların rezidüel alan yüzdesine göre sıklığı.....	54

ÖZET

Ortopedik cerrahide greftler ençok kullanılan materyallerden biridir. Her yıl dünya üzerinde 2,2 milyon kemik greftlemesi işlemi uygulanmaktadır. Greftleme endikasyonları arasında kaynama gecikmesi, başarısız artroplastiler, omurga ve uzun kemik artrodezi, kemik tümörleri ve iskelet rekonstrüksiyonları, deformite ve instabilite için yapılan kompleks omurga rekonstrüksiyonları sayılabilir.

Genel anlamda hastanın iliyak kemiğinden alınan otogreft altın sıtandarttır. Otogreft almak her zaman mümkün değildir. Ayrıca otogreft alırken hastanın morbiditeside göz önüne alınmalıdır. Bundan dolayı otogreft kullanılmayan yerlerde allogreftler kullanıma sokulmuştur. Allogreftlerin de kullanımına bağı komplikasyonlar görülmesine rağmen günümüz teknolojisi ile bunlar minimuma indirilmiştir. Allogreftler elde edilmelerine göre çeşitlere ayrılmıştır.

Bizim bu çalışmada amacımız birçok ortopedi kliniğı tarafından sıkça kullanılan Freze-drying allogreftler ile Fresh-frozen allogreftlerin klinik ve radyolojik sonuçlarını karşılaştırıp, literatür eşliğinde her yönüyle tartışmaktır.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakóltesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2006 ve Kasım 2010 tarihleri arasında benign kistik lezyon tanısı alıp operasyon sırasında allogreft kullanılan 50 hasta klinik ve radyolojik olarak değerlendirildi. Bu hastaların 25 tanesinde kistik destrüktif lezyon nedeniyle Freze-Dried (cancellous-crushed , cancellous/cortical-crushed) allogreft kullanılmıştır. Bu hastalar Grup I olarak değerlendirildi. Benign kistik lezyon nedeniyle opere edilmiş diğer 25 hastada ise Fresh-Frozen allogreft kullanılmıştır. Bu hastalar ise Grup II olarak değerlendirildi.

Birinci grubu oluşturan benign kemik lezyonu tanılı hastaların toplamı 25 tir. Bunlardan 14 (%56)'ü erkek, 11 (%44)'i bayandır. ortalama takip süresi 22,7 (7-45) aydır.

İkinci grubu oluşturan benign kemik lezyonu tanılı hastaların toplamı 25 tir. Bunlardan 14 (%56)'ü bayan, 11 (%44)'i erkektir. Ortalama takip süresi 19,52 (8-48) aydır.

Benign kistik lezyon nedeniyle grefonaj uygulanan hastaların dahil edildiğı bu çalışmada, Freze-drying allogreft kullanılan olgular ile Fresh-frozen allogreft kullanılan olguların klinik ve radyolojik değerlendirilmesi yapıldı. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi.

Bu bilgiler ışığında, Kemik greftlemede altın standart olan otogreftlerin kullanılmadığı veya yetersiz kaldığı durumlarda freze-dried allogreftler işlenmiş halde olmaları, kullanıma hazır formda bulunmaları ve oda ısısında depolanabilmeleri nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. Fresh-frozen allogreftlerin ise vericinin serolojik-mikrobiyolojik tetkiklerinin eksiksiz yapılması ve greftin usulüne uygun alınıp saklanması koşulu ile kemik greftlemede alternatif bir kaynak olarak kullanılabileceği kanaatine varıldı.

ABSTRACT

Grafts in orthopedic surgery is one of the most-used materials. Each year 2.2 million bone grafting process is applied throughout the world. Indications for grafting are delayed union, failed arthroplasties, arthrodesis of the spine and long bones, bone tumors and skeletal reconstructions, reconstructions include spinal deformity and instability. In general, the patient's iliac bone is the gold standard autograft. It is not always possible to obtain autograft. In addition, autograft morbidity should be taken in to consideration. Therefore, allografts are used when it is not possible to get autografts. By the help of today's technology, the complications of allografts are minimized. Our aim in this study is to compare the clinical and radiological results of Fresh Frozen allografts and Freeze Drying allografts Which often used by many orthopedic clinics. In our study, we have compared the results of 50 patients with benign cystic lesion who are operated in which we have used allografts between January 2006 and November 2010. Group 1 patients consists of 25 patients (14 (56%) were male and 11 (44%) are female, mean follow-up period is 22.7 (7-45) months) with destructive cystic lesions. In this group we have used Freeze-Dried grafts. Group 2 patients consists of 25 patients (14 (56%) were female, 11 (44%) are male, mean follow-up period is 19.52 (8-48) months) with benign cystic lesions in which we have used fresh frozen allografts. We have compared clinical and radiological results of Group 1 and Group 2 patients and found no difference statistically. In light of this, when the use of autograft is not available or insufficient, we can use freeze-dried allografts and they are preferred because of their processed form, ready to use form and stored properly at room temperature. Besides of this, Fresh-frozen allografts can be used alternatively when the serological-microbiological examinations of the donor are done completely and stored properly.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kemik defektleri, tümöral hastalıklardan, ateşli silah yaralanmaları ve trafik kazaları gibi yüksek enerjili travmalara kadar geniş bir etyolojik yelpazeye sahip, sık karşılaşılan ve halen çözümü güç olan bir sorundur. Kemiğin anatomik bütünlüğü ve stabil fiksasyon başarılı rekonstrüksiyon için gereklidir. Ancak kemik kaynaması ve defektleri doldurmak için greftleme veya kemik transferi gerekebilir. Ortopedik cerrahın kemik replasmanı gereken durumlarda çeşitli seçenekleri vardır. Bunlar otojen ve allojenik kansellöz ve kortikal kemik, demineralize bone matriks, kalsium fosfat ve otojen kemik iliği başlıcalarıdır. Gelecekte ise büyüme faktörleri ve rekombinant kemik morfojenik protein önemli seçenekler olacaktır.

Kemik defektlerini tamir etmek için kullanılabilecek en etkili yöntem, defekti otojen kemikle doldurmaktır. Ancak otojen kemiğin defekti tamamen dolduracak miktarda sağlanamaması, morbiditesinin olması gibi dezavantajları vardır. Bu gibi durumlarda allogreftler önemli bir seçenektir.

Yüzyılı aşkın süredir kemik allogreftler iskelet sisteminin defektli kısımlarının rekonstrükte edilmesinde yada kemik oluşumunu artırmada başarıyla kullanılmaktadır. Allogreftler insanda kan ve kan ürünlerinden sonra transplante edilen en sık dokudur. Allogreftlerin, otogreft kullanılmasını takiben gelişebilecek morbiditenin ve donör bölge şikayetlerinin önlenmesi, ameliyat süresi, kan kaybının azaltılması, tek başına veya otogreftlerle birlikte kullanılması gibi avantajları mevcuttur. Bunların yanında hastalık nakil riski ve kaynama problemleri nedeniyle dezavantajları da mevcuttur.

Bu çalışmanın amacı kliniğimizde kistik lezyonların grefonajında sıklıkla kullanılan Freze-Dried (cancellous-crushed , cancellous/cortical-crushed) allogreft ve Fresh-Frozen allogreft uygulanmış olguların gözden geçirilmesi ve klinik ve radyolojik açıdan karşılaştırıp sonuçlarını literatür eşliğinde tartışmaktır.

2. TARİHÇE

20. yüzyılda tıp alanında en önemli gelişmelerden birisi de organ transplantasyonudur. Kemik, kandan sonra insan vücudunda en fazla transplante edilen dokudur (1).

Greft denemesi ilk defa alman cerrah Job Van Meekeren tarafından 1668 yılında yapılmıştır. Job Van Meekeren travmatik defekti olan asker kafatasına köpek kafatası kemiği uygulamış ve başarılı sonuç elde etmiştir.

1889 yılında Senn aseptik kemik kavitesinin doldurulmasında HCI ile dekalsifiye ettiği sığır kemiğini kullanmış, başarısız sonuçlar alınması üzerine bu uygulama terk edilmiştir (2).

1891 de Dr. Abel M. Phelps köpeklerden aldığı heterojen greftleri tibia psödoartrozu olan hastalara uygulamış ve deneyimlerini yayınlamıştır. 1895 yılında Landerer masere edilmiş köpek kemiği ile falanks diafizini replase etmiştir .

İlk defa otojen greft kullanılarak tek taraflı posteriyor lomber interbody fusion (PLİP) uygulaması 1943 te Clovvard tarafından yapılmıştır. 1945 te Clovvard, bilateral füzyon tekniğini geliştirmiştir. 1946 da otojen kemik iliği yerine kadavra kemiği kullanılmaya başlanmıştır.

1954 yılında İngilterede Williams; 1956 yılında Amerika Birleşik Devletlerinden Hurley, etilendiamin kullanarak deproteinize heteroloj kemiği üretmişler ve bunu “anorganik kemik” olarak adlandırarak deneysel ve klinik çalışmalarda kullanmışlardır.

Almanyada Maatz ve Bauermeister 1957 yılında, dana kemiğini %20`lik hidrojen peroksit ile deproteinize edip eter ile yağlarından arındırarak kullanmaya başlamıştır.

1962 yılında Bassett ve Creighton, heterojen kemiğin deterjan ve yağ solventleri ile muamelesinden sonra dondurulup kurutma (freze-drying) yöntemiyle saklanan “Boplant” ı üretmişlerdir. Cloward 1975’te kadavra kemiklerinin sterilizasyonunda gaz sterilizasyonunu ilk kez kullanmıştır. 1979 yılında kemik matriksi jelatininden osteoindüktif bir glikoprotein olan “bone morphogenetic protein”

izole edilmiş, bu buluş kemik iyileşmesi ve kemik greftlerine yeni bir bakış açısı getirmiştir. 1991 yılında allojen kemik kimyasal işlemlere tabi tutularak oda ısısında steril paketler halinde saklanacak şekilde “tutoplast spongiosa” adıyla üretilmiştir (2).

1940’lı yıllarda elektrikli derin dondurucuların gelişmesi ile büyük miktarlarda kemik greftlerinin daha uzun süre saklanabilme imkanı doğmuş ve canlı donörlerden kırık ameliyatları sırasında alınan femur başları bu yöntemle aynı hastanede kurulan kemik bankalarında muhafaza edilip kullanılmıştır.

1950-1951 yıllarında Kore savaşında, Amerikan ordusunda ileri derecede ekstremiteler yaralanması olan vakaların tedavisi için depolanmış vücut parçalarına askeri ihtiyaç olduğu görülerek ordu tarafından “Navy Tissue Bank” kurulmuştur. Zamanla sivil cerrahlarında ihtiyacını karşılamaya başlayan bu banka allogreftler için kısıtlı kadavra kapasitesi olmasına karşılık uzun yıllar ABD deki allogreft ihtiyacını karşılamıştır. Allogreft kullanım alanlarının artması ile daha fazla sayıda kadavra donöre ihtiyaç duyulmaya başlanmıştır. Allogreftlere artan talep üzerine organ bankaları doku bankalaması ile ilgilenmeye başlamışlardır.

1970’lerde akademik tıp merkezlerinde organlarını transplantasyon için bağışlamak isteyen böbrek donörleri ilçe ilgilenen ve transplantasyon işlemini organize eden organ alım organizasyonları (Organ Procurement Organizations [OPO]) kurulmaya başlanmıştır ve günümüzde Amerika Birleşik Devletleri’nde 63 OPO mevcuttur bu tür organizasyona gidilmesiyle donör sayısında zaman içerisinde artış gözlenmiştir (3).

Ülkemizde kemik greftleri ve kemik bankası üzerine ilk derleme 1955 yılında Kazım İsmail Gürkan ve Hayrullah Kocaoğlu tarafından yazılmıştır (4). 1962 yılında Rıdvan Ege yaptığı deneysel çalışmalarda taze ve -10 derecede dondurulmuş otogreft, allogreft, ksenogreftlerle vertebral füzyon yapmış ve sonuçlarını yayınlamıştır (5).

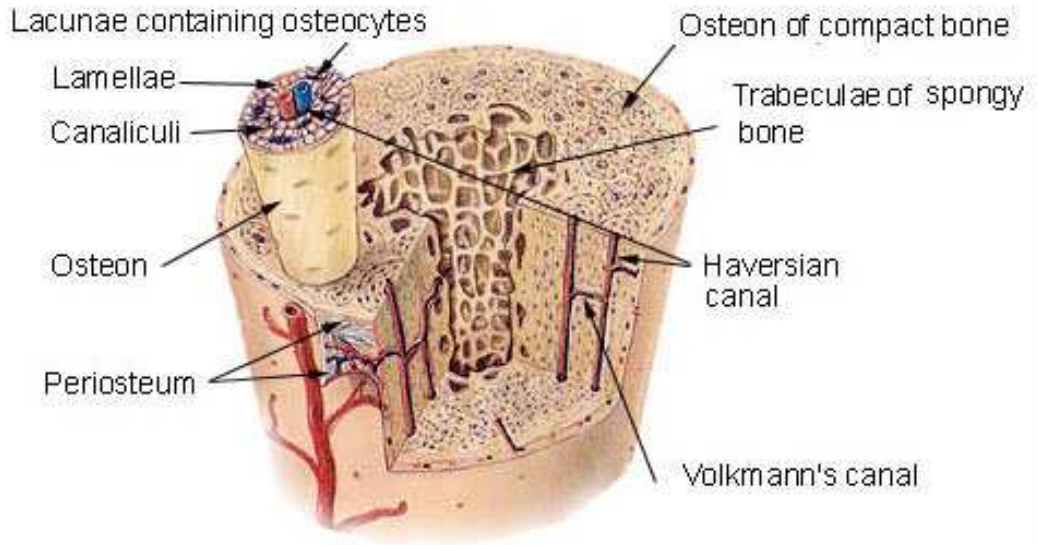
3. GENEL BİLGİLER

3.1. KEMİĞİN YAPISI

Kemik mineral ve kollajen içeren yapısıyla vücudun iskelet desteğini sağlayan tek tip hücreler ve zengin ara maddeden oluşan özel bir bağ dokusudur. Ağırlığının %65-70'ini inorganik %30-35'ini organik matriks oluşturur (6,7,8).

Kemik spongioz ve kortikal yapıdan oluşur. Spongioz kemik kemiğin iç kısmında yer alan birbirleriyle çaprazlaşarak stres çizgileri boyunca dizilen gevşek bir trabeküler ağdan oluşur. Kemiğin dış kısmında bulunan kortikal kemik ise aralarında zemin lamelleri bulunan havers sistemleri tarafından oluşturulmuştur. Zemin lamelleri kısmen rezorbe olmuş havers sistem artıklarıdır. Havers kanalları etrafında konsantrik olarak sıralanmış ardıl lameller vardır (6,7,8,9).

Compact Bone & Spongy (Cancellous Bone)



Şekil-1. Kemik Histolojisi

Havers sistemi kaniliküller aracılığıyla birbirleriyle ilişkilidir. Besleyici arterlerin geçtiği ve dal verdiği havers kanalları konsantrik lamellöz bir yapıyla çevrilidir. Lakünalarıysa osteosit içerirler. Volkman kanalları periostal, havers ve medüller kan damarlarını birleştirir (6,7,8).

Kemiğin dış kısmı, vasküler dokusu yoğun olan periost tarafından sarılır. Kemik medullası, spongios kemik boşlukları, ve havers kanalları ince hücresel bağ dokusu olan endosteumla içten kaplanır.

3.1.1 Kemik Hücreleri

Morfolojik yapılarına, yerleşimlerine, orjinlerine, fonksiyonlarına ve potansiyellerine bakılarak yapılan araştırmalar sonucunda kemiğin:

- a- Osteoblast
- b- Osteosit
- c- Osteoklast
- d- Kemik döşeme hücresi olmak üzere 4 grup hücre içerdiği gözlenmiştir (6,10).

a. Osteoblast

Periostun kambium tabakası ve endosteumda bulunan, lokal hareketli olmayan kemik matriks oluşumundan sorumlu, kemik yapıcı farklılaşmış bağ dokusu hücresidir. Pluripotansiyel mezenkimal hücrelerden geliştiği kabul edilmektedir (6,7,8,10).

Aktif fazda 20-30 mikron boyutlarında, küboid etrafı girintili çıkıntılı, stoplazmadan zengin, birbirlerine stoplazmik çıkıntılar aracılığıyla tutunan hücrelerdir. Eğer sık olarak yan yana bulunurlarsa, bu uzantıları göstermezler. Hücrenin bir tarafında çekirdek, diğer tarafında endoplazmik retikulum ve golgi cihazı bulunur. Çok fazla sayıda endoplazmik retikulum mevcuttur. İnaktif dönemde uzun yassı iğ şeklini alır. Aktivasyon döneminde boyut ve şekilleri değişerek hücresel elemanları çoğalır (6).

Osteoblastlar hem tip 1 kollajeni hemde başlangıçta mineralize olmamış kemiği (osteoid) oluşturan ara maddeyi salgılar ve matriks kalsifikasyonunda rol oynar.

Osteoblastlar uzunlamasına büyümenin yanı sıra enine büyümeyi de sağlar. Yeni oluşan tabaka ile daha önce oluşmuş tabaka arasında büyüme çizgisi denilen birleştirici bir sınır gözlenir (6).

b. Osteositler

Osteosit erişkin kemik hücresidir. Osteoblastların sentez edip salgıladığı kemiğin organik hücreler arası maddenin çevresinde birikmesi sonucu bu madde içerisinde hapis kalarak farklılaşmasıyla meydana gelirler (8).

Her osteosit hücrenin şeklini kalıp gibi saran bir boşluğa yani lakünaya yerleşmiştir. Osteositler matriks içerisinde düzenli olmayan 1 mikron çapında kıvrımlı

bir yapı gösteren kaniliküller içerisinde ince stoplazmik uzantıları aracılığıyla komşu lakünalarda bulunan hücrelerle bağlantı yaparlar (7,8).

Kemik matriksin devamlılığını ve matriks birikimini sağlar. Kan kalsiyumunun uygun seviyede kalmasına yardımcı olur (8).

c. Osteoklastlar

Osteoklastlar kemik ve mineralize kıkırdak dokusunu rezorbe eden ve kemiğin yeniden şekillenmesini sağlayan çeşitli büyüklük ve sayıda çekirdek içeren dev hücrelerdir. Kemik rezorpsiyonunun olduğu bölgelerde aktif olarak bulunurlar. Aktivasyonları sonucu Howship lakünası yada rezorpsiyon körfezi denilen kemik yüzeyindeki çukurlar oluşur. Ameboik hareketlidirler. Mitozla çoğalmazlar (8).

Osteoklastları ya monosit ve makrofajların direk birleşmesinden ya monosit, makrofajların oluşumunda öncü rol oynayan hücrelerden yada bağımsız başka bir kök hücreden geliştiği düşünülmektedir (10).

Osteoklastların postmitotik mononükleer prokürsör hücrelerin birleşmesinden kaynaklandığı görüşü en çok kabul edilen görüştür. Bu hücrelerin çok çekirdekli şekilleri tekrar eden DNA replikasyonları ve hücre bölünmesi olmaksızın çekirdek bölünmesiyle yada birçok öncü hücrenin füzyonuyla oluşur (8,10).

Kemikle komşu olan hücrenin bölümleri iki kısma ayrılır.

1. Fırçası kenar (ruffer border): Hücrelerin diğer kısımlarından daha koyu benekli olup rezorpsiyon bölümünde kemiğe bitişik parlak bant gibi görülür(7,8).
2. Berrak bölge (clear zone): fırçası kenarı kuşak gibi sarar. Sitoplazma çevresinde küçük bir halkaya benzer (7,8).

Osteoklastların görevi kemiğin mineral ve hücreler arası ara maddesini rezorbe etmektir. Kemik rezorpsiyonu fırçası kenarda ekzositoz ve endositoz mekanizmasıyla olur. Osteoklastlarda litik birçok enzim mevcuttur.

Paratroid hormon düzeyindeki artış kemik rezorpsiyonunu artırır ve osteoklastik aktivite üzerinde belirgin bir etkiye sahiptir. Kalsitonin ise osteoklastik aktiviteyi azaltarak kemik yıkımını dengeleyici rol oynar (8).

d. Kemik döşeme hücresi

Erişkin iskeletinde kemik yüzeyini örten ince, uzun hücrelerdir. Çok az organelleri vardır. İnaktiftirler, rezorpsiyona ve değişime uğramaksızın kemik yüzeyini örterler. Sıklıkla birbirleriyle birleşir ve yarık birleşme yerleriyle osteositlere yakındırlar. Potansiyel osteoblastların kaynağı oldukları, kemik ve diğer ekstraselüler sıvı kompartmanları arasında bariyer görevi gördükleri kabul edilmektedir (10,11).

3.1.2 Periost ve Endosteum

Periost parlak sarı renkli fibröz bir bağ dokusudur. Eklemler dışında kemiğin dış yüzeyini örter ve kemiğin  evre yumuşak dokularla ilişkisini sağlar. Periostun  evreye olan bağlılığı özellikle mukozaların doğrudan kemiğe yaslandığı yerlerde kuvvetlidir (7,8).

Periostun kollajen lifleri genellikle kemik yüzeyine paraleldir. Ligamanların ve tendonların kemiğe tutunma yerlerinde periostun karakteri değişir. Sharpey lifleri denen bu yapı, kalın kollajen lif kümelerinin doğrudan kemiğe tutunmasıyla oluşur ve periostun dairesel dış liflerine kadar uzanır. Bu liflerin görevi epifiz ile diafizin birleştiği, büyük kan damarlarının kemiğe girdiği, tendon ve kasların kemiğe yapıştığı yerlerde periostun kemiğe sıkıca bağlanması sağlamaktır (7,8).

Periost birbirleri ile sıkı ilişkide olan fakat, yapı bakımından farklı olan iki tabakadan oluşmuştur.

Dış tabaka (Stratum fibrosum); hücre ve damarlardan fakir olup, ince kollajen fibrillerinin oluşturduğu  rg den oluşur. Ekleme yakın bölgede perikondryum içersinde dağılır. Dış tabakada büyük damarlar vardır ve asıl mekanik tabakayı oluşturur.

İç tabaka (kambium tabakası); hücre ve damardan zengin olup, ince kollajen fibril demetlerinden oluşmuştur. Hücreden zengin iç tabaka osteoblastlar ve uyarıldığında osteoblastlara dönüşen fibroblastlardan ayırd edilemeyen hücreler içerir(8).

Endosteum sıklıkla bir hücre kalınlığında hücresel bağ dokusudur. Medulla boşluğunu, spongioz kemik trabek llerini ve havers kanallarını düşer. Endosteum kemik oluşumunu sağlayan ve rezorbe eden h relerle, uygun uyarılar altında bu hücrelere dönüşebilme yeteneğine sahip hücreler içerir. Endosteum osteojenik olmasının yanı sıra hematopoetik özelliğide vardır. Bu özellikleriyle kemiğin büyüme ve rejenerasyonunda görev alır (7,8).

3.1.3 Kemik matriksinin içeriği

Kemik matriksinin organik içeriği :

Organik matriksin en bol proteini Tip 1 kollajendir. Osteoblastlar tarafından sentezlenir. Az miktarda tip 2,3,5,10 kollajen bulunmakta ancak bunların daha çok damarsal ve kırıldak kökenli olduğu düşünülmektedir. Kemik matriksinin %90 kollajen %10 ise diğer proteinler tarafından oluşturulur (6,9,12,13).

Osteonektin, kemiğin en bol nonkollajenöz proteinidir. Osteoblastlar ve fibroblastlar tarafından sentezlenir.

Osteokalsin hem kemikte hemde plazmada bulunan kollajen olmayan proteindir. Plazma seviyesi kemik sentezinin artmasıyla yükselir. Plazma seviyesi osteoblastik aktivitenin göstergesidir. Osteokalsin sentezi K vitamini antagonistleri varlığında azalır (10).

Proteoglikan 1 ve 2 hem protein içeriği hemde kendine bağlanan kondrotin sülfat yan zincirinin bağlanma farklılıkları nedeniyle iki ayrı proteoglikandır. Kemik mineralizasyon bölgelerinde yoğunlaşarak kemiğin drencini artırır (10).

Siyalik asitten zengin iki protein siyaloprotein 1 ve 2 olarak isimlendirilir. Siyaloprotein 1 sadece kemikte bulunur ve hidroksiapatite sıkı bir biçimde bağlanır. Kemikte mineral ile hücreler arasında köprü olarak görev yaptığı düşünülmüş ve osteopontin olarakta isimlendirilmiştir.

Kemik morfonenik protein yeni kemik oluşumunu indükleyen iki fraksiyonda oluşmuş 38-kDa olan bir glikoproteindir. İlk kez Urist tarafından izole edilmiştir. Kemik dokusu yıkıldığında ortaya çıkmakta mezenkimal hücreleri etkileyerek osteoprogenitör hücreler olarak çoğalması için uyarıda bulunmaktadır. Kollajenaz enzimine duyarlıdır. Ayrıca kemik matriksinde kemik, trombosit, fibroblast büyüme faktörü kökenli altı adet büyüme faktörü izole edilmiştir (13,14,15,16).

Kemik Matriksin İnorganik içeriği:

Kemiğin kuru ağırlığının %65-70 inorganik mineraller, bunlarında %96 sını katı kalsiyum ve fosfat oluşturur (12).

Kemiğin inorganik bileşenleri amorf kalsiyum fosfat, hidroksiapatit kristalleridir. Kimyasal incelemelerde kalsiyum, fosfat, magnezyum, hidroksil, karbonat

ana iyonları saptanmıştır. Ayrıca kemikte eser miktarda magnezyum, potasyum, sodyum, çinko, manganez, molibden, flor bulunmaktadır.

Kemik amorf kalsiyum fosfatın olası formülü $\text{Ca HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ veya $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 3(\text{H}_2\text{O})$ şeklindedir (12).

Su

Hem intersitisyel, hemde hidroksiapatit kristalleri içerisinde bulunduğu gibi ekstraselüler olarak kemik içindeki boşluklarda, havers sistemi içerisinde besleyici kanallarda kollajen lifleri arasında ultramikroskopik kanallarda bulunur. Yaş ile birlikte kemik su miktarı azalır (6).

3.2. KEMİĞİN KANLANMASI

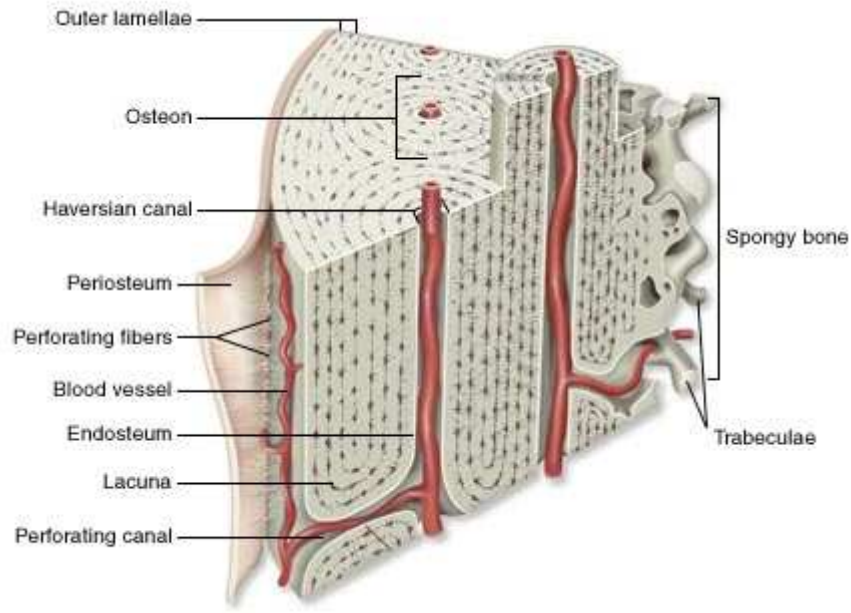
Kan dolaşımı kemik canlılığının devamı için gereklidir. Böylelikle osteogenezis yani kırık tamiri ve büyüme gerçekleşir. İnsanlarda iskelet sistemi kan akımının, kalp atım volümünün %5'i olduğu saptanmıştır. Kan akımının düzenlenmesinde nöral, hormonal, lokal ve sistemik faktörler etkili olmaktadır (17,18,19,20).

Kemiğin çeşitli bölümlerinde olan kan akımı oranlarında farklılıklar bulunur. Kemik kanlanma bölgeleri çokta aza doğru; inferiyor metafiz, kemik iliği, süperiyor metafiz, inferiyor epifiz ve korteks olarak sıralanır (18,21).

Tübüler kemiklerde kan akımı

1. Nutrisyen arterler
2. Metafiz arterler
3. Periostal arterler yoluyla olur. Kemik dolaşımının %70'i nutrisyen, %30'u epifizo-metafiz ve en düşük oranda periostal arterler aracılığıyla sağlanır (8,18,21,22).

Metafiz arterler metafizin kanlanmasını sağlarlar ve medüller arterle anastomoz yaparlar. Korteks kanlanmasının büyük bir kısmını endosteal sistem gerçekleştirir (8,21,23).



Şekil-2. Kemik Kanlanması

Periostal arterler, normal kemik kanlanmasının küçük bir bölümünü sağlarlar. Korteksin dış yüzeyinde yeni Havers sisteminin gelişmesi için gereklidir. Kaymış kırıkların iyileşme döneminin başlangıcında çevre yumuşak doku damarlarıyla desteklenen periostal damarlar, kan akımının büyük bir kısmını sağlar ve kırık bölgesinde yeni kapiller tomurcukların oluşmasına yardım eder (8,21,24,25,26).

Diafiz korteksi kan akım yönü endosteal sistemden periosteal sisteme doğrudur. Bu akım yönü kırık sonrası tersine döner (21,24,25).

Kemiği besleyen damarlar arasında anastomozlar vardır. Bunlar metafizer arterler arasında, periostal arteriyel sistemle medüller sistemler arasında anastomozlardır. Bu anastomozlar kırık sonrasında vasküler yapının yeniden düzenlenmesinde önemli rol oynarlar (8,21).

Kemik drenajı nutrisyen foraminalara, diafiz kemik dokusuna ve periostun dışına doğru giden damarlarla gerçekleşir. Bunlarda nutrisyen arterlerin venleri, kortikal venöz kanallar, periostal kapillerlerdir.

3.3.KALSİFİKASYON

Kemiğin mineralizasyonu hücre içi ve hücre dışı olmak üzere iki bölümde gerçekleşir. Birinci bölümde, osteoblastlar hakimdir. Kamik matriksin asıl komponenti oluşturulur. Osteoblastlar tarafından tip 1 kollajen sentez edilerek ekstraselüler kalsifikasyon bölgelerinde birikir (6,9,12).

Kolajen fibriller üst üste gelerek katlanırlar ve bir sarmal oluştururlar. Bu fibriller lameller içerisinde kendilerine yakın mineral lamellerine paralel olacak şekilde organize olurlar. Aralarında belli aralıklarla inorganik maddelerin yerleşmesi için boşluklar oluştururlar. Bu boşluklara hole zone adı verilir (6,9,12).

Proteoglikanlar birlikte bulundukları kollajen liflerine etki ederek formasyon hızını, mineral bölgesinin konsantrasyonunu, mineralizasyonun düzenlenmesini etkilerler (10).

İkinci bölümde ise, kalsifikasyon bölgelerine kalsiyum ve fosfatın depolanmasıyla çekirdek oluşur. Çekirdek bölgeden başlayarak minerallerin üst üste eklenmesiyle kalsifikasyon tamamlanır (9).

3.4. TERMİNOLOJİ

Kemik Greft Materyali:

Osteoindüktif , osteokondüktif ve osteojenik aktiviteyi sağlayarak kemik kaynama yanıtını artıran, tek başına veya diğer materyallerle implante edilen materyallere denir.

Kemik greftleri; otogreft, allogreft, ksenogreft, sentetik materyaller ve bunların kombinasyonları olarak gruplandırılır.

Otogreft: Bir canlının belli bir bölgesinden alınan greftin, aynı canlının başka bölgesine taşınması söz konusu ise o greft türüne otogreft (otolog veya otojen) denir.

Allogreft: Türleri aynı ama farklı bireylerden nakledilen kemik dokusuna denir. İkiz bireyler arasında yapılırsa izogreft adını alır.

Ksenogreft: Türü farklı canlılardan nakledilen kemik dokusudur.

Sentetik Materyaller:

Kullanımı giderek yaygınlaşan, osteokondüktif ve osteoindüktif özellikleri, mekanik dirençleri olan birçoğu protein growth faktör ve adezyon moleküllerinden ekstrakte veya sentez edilen materyallerdir.

Kemik Rejenerasyonu:

Üç temel mekanizma rol oynar

1. Osteogenezis
2. Osteoindüksiyon
3. Osteokondüksiyon

Osteogenezis:

Rejenerasyon sırasında kemik yapımından sorumlu diferansiye olmuş hücrelerin yeni kemik üretmesidir. Osteojenik hücreler; greft olarak kullanılan kemik veya alıcı kemik periostundan, intrakortikal elementlerden, endosteum ve kemik iliğinden kaynaklanabilir.

Başarılı kemik ve doku rejenerasyonu belirli bir bölgede yeterli sayıda kemik üreten hücre varlığına bağlıdır. Osteoprogenitör hücreler osteoblastlara dönüşerek kemik yapımını sağlarlar. Bu hücreler henüz spesifik bir doku hücresine farklılaşmamış bir grup olup, yaşamları boyunca çoğalabilme özelliğine sahiptir. Farklılaşmamış kök hücre klonları oluşturdukları gibi geçiş hücrelerinede farklılaşıp, gelişerek kemik, kıkırdak, ligaman, tendon ve yağ gibi bağ dokusu hücreleride oluşturabilirler. Osteoprogenitör hücrelerin periost ve peritrabeküler yumuşak doku dahil bir çok kaynağı olabilir; ama kemik iliği aspirasyonu ile elde edilen kök hücrelerin sayı ve kalite olarak biyosentetik greftlemeye en uygun materyal olduğu bilinmektedir.

Kemik iliğinden alınan plüripotent hücelere çeşitli isimler verilmiştir; stromal ilik hücresi, progenitör bağ dokusu hücresi ve mezenkimal kök hücresi.

Otojen kemikiliği, defekt bölgesinde woven kemik oluşturduğu, bu kemiğin gelişerek lameller kemiğe farklılaştığı ve hacimsel olarak şekillendiği gösterilmiştir.

Kemik greftinde kullanılacak taze kemik iliği osteoprogenitör hücrelerin tek kaynağıdır. Ponksiyonla alındığından açık bir cerrahi girişim gerektirmez, ek zaman ve masraf istemez ve in vitro kültür risklerini taşımaz. Ayrıca pelvise yapılan

ponksiyonun hiçbir ek morbiditesi yoktur. Kemik iliği asprasyonunun asıl dezavantajı progenitör hücrelerin intramedüller kan dolaşımı ile seyreltilmesi ve otojen kanselleöz greftte olan yoğunluğunun 1/2- 40'ına düşmesi ve yaşlılığa bağlı ilikteki kök hücre sayısının azalmasıdır. Bu oran bebeklerde 1/50,000 olup yaşlılarda 1/2,000,000'a seyrelmektedir. Nonunion tedavisinde progenitör hücrelerin sayısı ve konsantrasyonunun yüksek olması gerekmektedir (27,28,29,30,31).

Osteoindüksiyon:

Çevredeki mezenşimal hücrelerin uyarılarak kıkırdak ve kemik üreten hücrelere dönüşümlerinin sağlanmasıdır yani yeni kemik oluşumunun stümüle edilmesidir. Bu uyarıları yapan greft kaynaklı maddelere osteoindüktif maddeler denir.

Osteokondüksiyon:

Kemiği oluşturan komponentlerin; alıcı kemik yatağından greft içine ilerleyebilmesine , yeni oluşan kapiller damarlara , perivasküler doku ve osteoprogenitör hücrelere cansız bir iskelet vazifesi gören yapısal destek (çatı) oluşturmalarıdır.

Creeping substitution:

Kemik trasplantının vucutta önce nekroza uğradığı, daha sonra yeni yapılan kemik dokusu ile replase olduğu görülmüştür. Alıcı yatakta ilerleyen damarlarca oluşturulan kanallar yoluyla gelen hücreler tarafından gerçekleştirilen ve kemik trasplantının dinamik rekonstrüksiyonu ve iyileşme süreci olarak tanımlanan bu olaya Creeping substitution denir.

İnkorporasyon:

Nekrotik kemik dokusunun rezorbe olarak yerine yeni kemik dokusunun oluşması, greft ile alıcı yatak arasında başarılı bir kaynamanın gerçekleşmesi ve çevre yumuşak dokularla bütünlük gösteren canlı kemik dokusunun elde edilmesidir.

Gerftlerin Yerleşimine Göre:

1. Ortotopik Greft yerleşimi: Greft yerleşiminin anatomik olarak kendine özgü uygun sahaya konulmasıdır.
2. Heterotoropik Greft Yerleşimi: Greftin anatomik olarak farklı bir bölgeye yerleştirilmesine denir.

3.5.Greftlerin Fonksiyonları

Kas iskelet sistemi greftlerinin hem mekanik hemde biyolojik fonksiyonları vardır.

Biyomekanik Fonksiyonlar:

- Fiksasyon stabilitesi
- Greft ve alıcı yatak temas yüzeyleri arasındaki mekaniği
- Greftin biyomekanik özellikleri greft ile alıcı yatağın birlikte oluşturduğu yapıya uygulanan yüklerin cinsi
- Hastanın genel sağlık durumu
- Donör yaşı, cinsiyeti ve greftin alındığı bölgenin anatomik özellikleri
- Postoperatif rehabilitasyon gibi faktörlere bağlıdır

Uygulamalarda bir fonksiyon diğer birinden daha önemli hale gelmektedir. Örneğin bir revizyon kalça artroplastisinde büyük bir femoral greft mekanik destek için kullanılabilmekte iken, posteriyor spinal füzyon sırasında kısa dönemde hiçbir mekanik etkisi olmayan ancak kemik oluşumu için uyarıcı etkisi olan allojenik demineralize kemik matriksi (DBM) uygulaması daha ön plana çıkmaktadır. Çağu zaman bu iki fonksiyon sıkı bir şekilde birbirine bağlıdır. Başarılı sonuç için; elde edilme, kullanıma hazır hale getirme, saklanma yöntemlerinin greftin biyolojik ve biyomekanik özelliklerini nasıl etkilediği ve yerleştirileceği anatomik bölgenin özellikleri iyi bilinmelidir. Bir greftin biyolojik aktivitesi; kendi tabiyatında bulunan biyolojik elemanlarının (canlı hücreler ve ürünleri), kendini çevreleyen alıcı dokuları aktive edebilme kapasitelerinin ve alıcı dokunu büyümesine katkıda bulunabilme yeteneklerinin birleşmesi ile oluşur.

Yeni kemik oluşumu ya greft hücrelerinden yada alıcı kemik hücrelerinden köken alır. Kortikal ve kansellöz greftlerdeki yüzey hücreleri yeni kemik oluşturabilmektedir. Greft hücreleri ile oluşan bu erken dönem kemikleşme cerrahi sonrası ilk 4-8 hafta sırasındaki kalus oluşumu için önemlidir. Aktif olmayan hücreler veya aktif osteoblastlar tarafından kuşatılmış geniş yüzeye sahip kansellöz kemik, kortikal kemiğe nazaran daha fazla greft kökenli yeni kemik oluşturma potansiyeline sahiptir. Kemik greftinin osteogenezise kaynak yaratma fonksiyonlarından biride osteoindüksiyondur. Mineralize greftlerin osteoindüktivitesinin minimal olduğu düşünülmekle beraber , demineralize kemik matriksinin osteoindüktif kapasitesi

artık bilinmektedir. Kemik matriksi, kemik morfojenik proteinleri, transforming büyüme faktörü-B , insilin-like büyüme faktörü 1-2 , asidik ve bazik fibroblast büyüme faktörleri, plateled derived büyüme faktörü, interlökinler, granülosit koloni uyarıcı faktörleri ve granülosit makrofal koloni uyarıcı faktörleri içerir.

3.6.Kemik Greftlerinin Kullanım Endikasyonları

- Pseudoartrozlarda kaynamanın sağlanması
- Kaynama gecikmesi, kötü kaynama , taze kırık ve osteotomilerde kaynama sağlanması ve defektlerin doldurulması
- Eklem rekonsrüksiyonlarında destek sağlanması
- Eklemlerde körüleşme yolu ile artrodez sağlanması
- Kemiksel defektlerin doldurularak uzun kemiklerin devamlılığının sağlanması
- Kist , tümör ve diğer nedenlerle oluşan kemik kavitelerinin doldurulması

3.7.Kemik Greftlerinin Sınıflandırılması

A- Otogreft

- 1- Aspire kemik iliği
- 2- Spongioz kemik
- 3- Nonvasküler kortikkal kemik
- 4- Vaskülarize kemik

B- Allogreft

- 1- Greft anatomisine göre
 - a) Kortikal
 - b) Spongioz
 - c) Osteokondral
- 2- Elde edilme yöntemine göre
 - a) Fresh (taze)
 - b) Frozen (dondurulmuş)
 - c) Freez-dried (dondurulup kurutulmuş)
 - d) Demineralize
- 3- Sterilizasyon şekline göre
 - a) Steril olarak işlenmiş

- b) Radyasyon ile steril edilmiş
- c) Etilen oksit ile steril edilmiş

4- Üretilme şekline göre

- a) Toz
- b) Partikül
- c) Jel
- d) Pasta (putty)
- e) Cips
- f) Şerit veya blok
- g) Masif

C- Ksenogreftler

D- Sentetik Kemik Materyalleri

- 1- Osteokondüktif sement
- 2- Osteokondüktif osteoindüktif blok veya granüller
- 3- Proteinler
- 4- Kompozitler

Greftin İnkorperasyonu

Başarılı greft inkorperasyonu, greft ve alıcı yatak arasında başarılı bir kaynamanın gerçekleşmesi, transplante edilen dokunun inkorperasyon süreci boyunca ve sonrasında mekanik ve fonksiyonel olarak orijinal doku kadar iyi fonksiyon gösterebilmesi olarak tanımlanır. Transplante edilen allogreftin inkorperasyonu , kompleks bir süreçtir ve greftin biyolojik özelliklerine , alıcı yatağın bu özelliklere karşılık verebilme kapasitesine bağlı olduğu kadar fiksasyonun stabilitesiyle ve greftteki mekanik yüklenme ilede yakından alakalıdır. Kemik greftleri, normal kemik dokusu ile aynı mekanik uyarıların etkisi sonucunda remodele olur. Ayrıca greftin elde edilme yöntemi ve donörden alındığı andaki mekanik özellikler , prezervasyon işlemlerinin greftin biyolojik aktivasyonuna olan etkisi, mekanik instabilite, grefte karşı oluşan immünolojik yanıt ve çevre yumuşak dokunun biyolojik aktivasyonunu etkileyen lokal ve sistemik faktörler greftin inkorperasyonunda değişikliklere yol açar. Greftin

iyileşmesi normal kemik dokusunun iyileşme süreciyle aynı özelliklere sahiptir. Bu süreci etkileyen lokal ve sistemik faktörler şunlardır.

Lokal Faktörler:

Pozitif:

- Fizyolojik mekanik yüklenme
- Bone protein
- Büyüme faktörleri
- İyi vasküler beslenme
- Dekortike edilmiş geniş alıcı kemik yüzey alanı
- Mekanik stabilizasyon
- Elektrik stimülasyonu
- Ultrasound

Negatif:

- Bone wax uygulaması
- Lokal kemik hastalıkları
- Radyasyon
- Tümör/kemik iliğini infiltre eden hastalıklar
- Mekanik instabilite
- Yetersiz miktarda greft kullanımı
- İnternal fiksasyonun çok yer kaplaması

Sistemik Faktörler:

Pozitif:

- Anabolik steroidler
- Troid hormonları
- A ve D vitaminleri
- İnsülin
- Paratroid hormon
- Büyüme hormonu ve somatomedinler

- Kalsitonin

Negatif:

- Kortikosteroidler
- Osteoporoz
- Diabet
- D vitamini eksikliği
- Kemoterapotik ilaçlar
- Nonsteroid entienflamatuar ilaçlar
- Anemi
- Romatoid artrit
- Sepsis
- Malnutrisyon
- Sigara kullanımı
- Orak hücreli anemi
- Talasemi

3.7.1.Otogreftler

Otogreftler, kemik greftleri içerisinde füzyon bölgesine canlı osteojenik hücre sağlayan tek greft tipidir. Otogreftler, spongioz formunda daha fazla olmak üzere bol miktarda hematopoetik hücre, vasküler elementler ve kemik iliği içerir. Özellikle osteogenezin primer amaç olduğu durumlarda tercih edilmektedir. Çünkü otogreftlerde “creeping substitution” çok daha hızlı gelişir. Yeni kemik oluşumu ya greftin yaşayan hücrelerinin ya da alıcı hücrelerinin bağ dokusuna dönüşmesi ile gerçekleşir. Alıcıdan gelen hücreler ve kan damarları greftin çatısı üzerinde yeni kemiği yapar. Ayrıca otogreftlerin içerdikleri osteoblastlar , kemik iliği ve kan hücreleri osteojenik indüksiyon kapasiteleri ile osteogeneze katkıda bulunurlar. Diğer greft türlerinde ise bu hücreler gerek immün yanıtı uyardıklarından gerek saklama

koşullarında canlılıklarını yitirdiklerinden osteogeneze katkıda bulunmazlar. Ototogreftler içinde yer alan spongioz ve kompakt yapıli greftlerde remodeling tamamen farklı biçimde ve hızla gelişmektedir. Spongioz kemiğin açık ve boşluklu yapısı revaskülarizasyon fazında yeni oluşan damarların düfüzyonuna daha kolay izin verir ve mikroanostomozlar daha kolay gelişerek greftin kanlanması daha erken dönemde başlar. Ayrıca spongioz kemiğin geniş olan yüzey alanı çok daha fazla osteoprojenitör hücre içerdüğinden osteogenez ve sonrasında kallus oluşumu daha kolay olmaktadır. Kortikal kemikte ise greft damar invazyonuna bir bariyer oluşturur, vasküler penetrasyon ancak haversiyan kanallar aracılığı ile gelişir. Ototogreftlerin alındığı bölgede osteogenez açısından önemlidir, örneğin iliyak kanattan alınan greftler, aktif kırmızı kemik iliğı yani primitif retiküler hücreler, immatür hematopoetik hücreler gibi osteoprojenitör hücreler içerdüğinden nakledildiğı kemikle hızla bütünleşir ve kallus daha çabuk gelişir. Ancak yukarıdaki koşulların geçerli olması için öncelikle greftin makaslama kuvvetine maruz kalmaması, yani iyi tespit edilmiş olması gerekir. İyi tespit edilmiş ve iyi kanlanan bir zemine yerleştirilmiş greftin kaynaması sırasında ilk olarak, greftteki mikrokavitelere yeni damarlar ilerleyerek, greft içinde bir mezenşimal kök hücre havuzu oluşturduğu görülür. Bu hücreler osteojenik, kondrojenik yada fibrojenik hücre serisine farklılaşabilme yeteneğine sahiptirler. Bu farklılaşmanın yönünü lokal beslenme ve elektromekanik şartlar belirler. Yüksek oksijen düzeyi ve kompresyon mezenşimal kök hücrelerin osteoblast yönünde, düşük oksijen seviyesi ve kompresyon kondroblast yönünde, yüksek oksijen düzeyi ve gerilme kuvvetleri ise fibroblast oluşumu yönünde etkili olur (2,3,32,33,34,35).

İçerdiği hücrelerden bir kısmı transplantasyon sonrasında canlılığını koruyarak greft iyileşmesine ve yeni kemik oluşumuna doğrudan katkıda bulunduğundan yüksek osteojenik aktiviteye; yapısında bulunan bone morfojenik protein, osteonektin, fibronektin, osteokalsin gibi protein tabiatındaki maddelerin etkisi ile alıcı kemikteki osteoprojenitör hücrelerin kemik yapıcı hücrelere dönüşmesi ve böylece yeni kemik oluşumunun indüklenmesi ile iyi bir osteoindüktif etkiye ve ayrıca mineral ve kollojen içeriğıyle osteokondüktif kapasiteye sahiptir. Ototogreftlerde immünolojik uyumsuzluk problemleri söz konusu değildir. Tüm bu özellikleri ile otogreftler kemik greftleri içinde altın standartı oluşturur.

Otojen Kemik İliği :

Otojen kemik iliği osteoprojenitör hücreler tarafından oluşturulan zengin bir kaynaktır. Kemik iliği iliyak kanattan aspire edilip kırık bölgesine veya defekt alanına osteogenezisi sitümüle etmek için enjekte edilir.

Spongioz Otojen Greft :

Otojen kansellöz kemik kuvvetli osteojenik, kolay revaskülarize olabilen hızla uygulandığı sahaya adapte olabilen greft türüdür. Yapısal bir destek sağlamaz, ancak yeni kemik oluşumunu hızla sitümüle ettiği için erken dönemde kaynamanın oluşumuna neden olduğu söylenebilir. Otojen kansellöz kemiğin en büyük kaynağı iliyak kanatlardır. Bu tür greftlerin biyolojik aktiviteleri, histolojik uyumlulukları yanında, osteoblast ve öncü hücreleri ile çevrili geniş yüzey alanına sahip olmalarına ve tarabeküler yapılarına bağlıdır.

Her türlü greft uygulamasını takiben greft ve alıcı yatak bölgesinde birbirini takip eden ve çoğu zaman birbiriyle çakışan beş aşama meydana gelir.

- a. Hemoraji ve inflamasyon
- b. Doku revaskülarizasyonu
- c. Osteoindüksiyon
- d. Osteokondüksiyon
- e. Remodeling ve inkorporasyon

Hemoraji ve İnflamasyon:

Cerrahi girişimden hemen sonra başlar. Çoğu greft hücresi ölür, özellikle trabeküler kanüladaki osteositlerin bir bölümü kaybedilir. Ancak yüzey osteoblastları yaşar ve erken yerli kemik oluşumu başlatılır.

Doku Revaskülarizasyonu:

Kansellöz kemiğin porozlu yapısından dolayı, alıcı doku kan damarları, osteoblastlar ve osteoblast öncü hücreleri çevreden merkeze doğru, cerrahiden iki gün sonra infiltrasyona başlarlar. Osteoklast öncü hücreleri kandan kaynaklanırlar, dolayısıyla kan damarlarının oluşması greft rezorpsiyonunun başladığının göstergesidir.

Osteoindüksiyon:

Kansellöz greftin vaskülarizasyonu ilerledikçe osteoblastlar ölü trabeküllerin sınırlarını belirlerler ve buraya osteoid çökmesini sağlarlar.

Osteokondüksiyon:

Nekrotik kemik osteoklastlar tarafından rezorbe edilir ve yerine alıcı dokunun osteoblastları tarafından yeni kemik sentezlenir. Osteokondüksiyon ve erken remodeling kansellöz otogreftlerde birkaç ay sürebilmektedir.

Remodeling ve inkorperasyon:

Son basamak olarak greftin mekanik destek sağlayan biçimli bir yapıya integrasyonudur. Bu süreç genellikle cerrahiden bir yıl sonra tamamlanır.

Cerrahi işlemi takiben çok erken dönemde hemoraji ve inflamasyon gelişir. Özellikle trabekülerlaküna içerisindeki osteositler başta olmak üzere greft hücrelerinin bir çoğu ölür. Bu arada yüzeyde bulunan osteoblastlar canlılığını korumaya devam eder ve erken dönemde yeni kemik üretirler. Spongioz kemik tamamıyla poroz özellikte olduğundan dolayı cerrahiden sonra en erken ikinci günden itibaren alıcı yataktan grefte damar, osteoblast ve osteoblast prekürsörlerinin infiltrasyonu meydana gelir. Spongioz grefte vasküler invazyon devam ettikçe greft yüzeyinden yeni kemik oluşumu trabeküllere doğru uzanır. Spongioz greftin revaskülarizasyonunun tamamlanmasıyla mezenşimal kök hücreler osteojenik hücrelere diferansiye olmaya başlar. Bu osteojenik hücrelerin greft hücrelerinden mi oluştuğu veya greft ile indüksiyona uğrayan alıcı kemikteki hücrelermi olduğu hala tartışma konusudur. Bu her iki hücre tipinde osteojenik hücrelerin gelişmesinden sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Osteoblastlar ölü trabekül kenarlarını çevreler ve ölü kemik merkez kısmını çepeçevre saran bir osteoid tabakası oluşturur. Bu nedenle greft bölgesinde radyolojik olarak ilk radyodansite artışı görülür. Osteoklast prekürsörleri kan kaynaklıdır, bu yüzden damarların gelişip ilerlemesiyle birlikte greft rezorpsiyonu başlangıç safhası oluşur.

Bu dönemde osteoklastlar tarafından merkez kısımda kalan bu nekrotik kemik rezorbe edilir ve buna bağlı radyodansitede azalma meydana gelir. Spongioz greftlerde, ilave yeni kemik dokusu oluşumu ile ilk önceleri greftin mekanik

dayanıklılığı artsa bile nekrotik kemik bölgelerinin rezorbe edilmesiyle dayanıklılık tekrar normale döner. Daha sonraki dönemde osteoklastlar tarafından rezorbe edilen nekrotik kemik yerine osteoblastlar tarafından yapılan yeni kemik sentez edilerek doku onarım süreci tamamlanır. Doku onarımı ile beraber greft alıcı yatağa kaynarak inkorporasyon dönemi tamamlanmaktadır. Osteokondüksiyon dönemi ve erken remodeling dönemi spongios otogreftlerde birkaç ay sürer. Son dönem olan inkorporasyon aşamasında greft mekanik destek sağlayan verimli bir yapı kazanır. Tüm bu işlemler genelde cerrahiden sonra 6 ay ile 1 yıl içerisinde tamamlanmış olur (36,37,38,39,40,41,42).

Vaskülarize olmayan kortikal otogreftler:

Spongios greftlerin aksine kortikal greftler aylar süren osteoklast rezorpsiyonundan sonra revaskülarize olurlar. Kortikal greftler yapısal bir destek sağlarlar, bir dereceye kadar osteojeniktirler ve yavaş revaskülarize olurlar. Revaskülarizasyonun yavaş olması kortikal kemiğin yapısından dolayıdır. Vasküler penetrasyon, periferik osteoklastların hücumu yüzünden greft normal kemiğe nazaran daha zayıf hale gelir ve bu zayıflık greftin ölçülerine bağlı olarak aylar hatta yıllarca devam edebilir.

Kortikal greftler spongios greftlere göre daha düşük osteojenik aktiviteye sahip olmakla beraber daha fazla osteoindüktif kapasiteye sahiptir. Yavaş revaskülarize olur. Revaskülarizasyondaki bu gecikme kortikal kemiğin yapısından kaynaklanır. Greftin vasküler penetrasyonu, periferik osteoklastik rezorpsiyon ve volkman ve havers kanallarına vasküler invazyon sonucunda meydana gelir. Spongios greftlerin ölü trabeküllerde yeni kemik oluşumuna bağlı olarak ilk dönemleri radyodens olarak görülmesine karşılık kortikal otogreftler, osteoklastların alıcı yataktan damar invazyonu ile gelerek osteoblastlara göre daha baskın olmasından dolayı daha radyolüsent olarak görülür. Greft normal kemiğe göre daha zayıf duruma gelir. Bu güçsüzlük greftin büyüklüğüne göre birkaç ay hatta yıl boyunca devam edebilir. Kortikal greftlerin inkorporasyonu spongios greftlere göre çok daha uzun sürede tamamlanır. Hatta uzun süre boyunca büyük miktarda ölü kortikal kemik kalıcı olabilir.

İlk iki haftalık hemoraji ve inflamasyon dönemi spongios ve kortikal greftlerde aynıdır. İlk iki haftalık dönemlerden sonra kortikal greftlerin tamir süreci

spongioz greftlerden revaskülarizasyon oranı, creeping substitution tamir mekanizması ve tamir sürecinin tamamlanması açısından farklılıklar gösterir. En önemli farklılık greftin revaskülarizasyon sürecinde meydana gelir. Spongioz otogreftler iki gün içerisinde damarlarla kaplanıp iki hafta içerisinde tamamen revaskülarize olabilirken kortikal otogreftlerde genelde altıncı güne kadar damar penetrasyonu görülmez. Revaskülarizasyonun tamamlanması ise 1-2 ay içerisinde olur. Spongioz otogreftlere göre bu yaklaşık 2 misli gecikme kortikal kemiğin yapısından kaynaklanır, periferik revaskülarizasyon birkez tamamlandığında korteksin iç kısmının revaskülarizasyonu oldukça hızlı bir şekilde tamamlanır. Kortikal otogreftlerin spongioz otogreftlerden diğer bir farkı kortikal materyalin tamirinde ilk olarak osteoblastlardan ziyade osteoklastların daha aktif olmasıdır. Osteoklastların aktive olması ile ilk önce periferik kısmı sonra korteks iç kısmı rezorbe olur. Uygun boyutta bir kavite elde edildiğinde rezorpsiyon durur ve osteoblastlar oluşarak boşluk kalan kısımlar yeni kemik dokusu ile doldurulur. Kortikal greftlerde creeping substitution transvers olarak ve greftlenen segmentin uzun aksına paralel ilerler. Kortikal greftlerde ölü kemik dokusunun yerini yeni canlı kemik dokusunun doldurması 6 aydan 2 yıla kadar zaman alabildiği gibi, hiçbir zaman böyle bir değişiklik olmayabilir.

Spongioz allogreftlerin zaman içerisinde tamamen tamir olmasına rağmen kortikal otogreftler nekrotik kemik dokularının bir karışımı şeklinde kalmaya eğilimlidir. Kortikal greftlerde ilk başta osteoklastik aktivite osteoblastik aktiviteye göre daha baskın olduğundan kitle azalması, porozitede artma, radyodansitede azalma olur ve sonuçta greft mekanik olarak zayıflar. İlk 6 ayda greft dayanıklılığının %50 sini kaybeder, porozitede %15 oranında artma olur. Sonraki 6 ayda geriye kalan %50 dayanıklılık korunur. Bir iki yıl içerisinde yavaş yavaş dayanıklılık tekrar artmaya başlar ve sonunda nekrotik-canlı kemik dokusu karışımına sahip olan greft normal kemik dokusu dayanıklılığına ulaşır (30,43,44,45).

Vaskülarize Kortikal Otogreft:

Başarılı bir vasküler kortikal otogreft yapısal destek sağlar ve eğer stabil ise alıcı ve greft arasında kalan bölge çok çabuk iyileşir. Remodelingi normal kemik dokusuna benzer. Fonksiyonel vasküler beslenmesisağlanarak implante edildiğinden dolayı inkorperasyonu nonvaskülarize kortikal greftten farklılık gösterir. Damarlara

başarılı bir anastomoz yapıldığında greft sadece intraoperatif dönemde iskemiye maruz kalır ve transplantasyonu takiben osteositlerin %90 ı canlı kalır. Nonvaskülarize greftlerde görülen rezorpsiyon ve remodeling oluşmaz ve greft ile alıcı arasında kaynama çabuk oluşur. Graft, rezorpsiyon olmadığından zayıflamamasına rağmen stres altında kalarak hipertrofi gelişene kadar internal veya eksternal fiksasyonla desteklenmelidir.

Otogreftlerin Avantajları ve Dezavantajları:

Daha çok osteojenik kapasiteye sahiptir, immün yanıt oluşturmaz, ucuzdur, daha çabuk ve problemsiz kaynar. Bu avantajlara rağmen, alınması için ek bir insizyona gerek vardır, anestezi süresini uzatır. Bazı durumlarda greftin alındığı yerde zayıflık oluşturur, şekil ve miktar olarak yetersiz kalırlar. Donör saha morbiditelerinin %30 gibi yüksek oranlarda olduğu bildirilmektedir. Ayrıca enfeksiyon, hematoma, uzun süren ağrı, ameliyat süresinde uzama, ek kan kaybı, pelvik instabilite ve herni oluşması gibi komplikasyonlarda gözlemlenebilmektedir. Otogreftlerin bu dezavantajları nedeniyle allogreftler ve heterogreftler gibi greftlerin kullanılması önerilmektedir. Ancak bu greftlerin kullanımı kemik bankalarını düzenlenmesi, hastalık nakli, immünolojik ve ekonomik problemler gibi sorunları beraberinde getirmiştir.

İliyak kanattan greft alınmasını takiben gelişen komplikasyonlar:

Otojen kortikospongioz kemik en sık iliyak kanattan sağlanır ve osteojenik osteoindüktif ve osteo kondüktif özellikleri vardır.

Ortopedik cerrahide otojen kemik grefti kullanımı yaygındır. Ve iliyak kanat kolay ulaşılabilen ve bol miktarda otojen greft sağlayan bir kaynaktır. Postoperatif dönemde hastaların çoğunda donör saha ağrısı, primer operasyon bölgesinin ağrısından daha fazla olmaktadır. Bu ağrı birkaç hafta içinde kaybolduğu gibi kalıcıda olabilmekte bazen postoperatif dönemde primer cerrahi işlemde daha fazla morbiditeye sebep olarak hem hastaya hem cerraha problem yaratabilmektedir.

İliyak kanattan otogreft alınarak kullanılmasının majör ve minör komplikasyonları vardır.

Majör komplikasyonlar:

- Donör bölgede şiddetli ağrı
- Arter yaralanması (süperior gluteal arter)
- Kanama ve hematoma
- Vasküler anevrizma
- Sinir yaralanması (siyatik sinir)
- Derin enfeksiyon
- İliyak kanat kırığı
- Üreter yaralanması
- Abdominal içeriğin greft alınan bölgeye herniasyonu
- Periton perforasyonu
- Sakroiliyak eklem dislokasyonu
- Ameliyat süresinde uzama
- Artmış kan kaybı

Minör komplikasyonlar:

- Donör bölgede kronik ağrı
- Postop ağrı derecesinde artma
- Sinir yaralanmasına bağlı diestezi (lateral femoral kutanöz sinir)
- Yüzeyel enfeksiyon
- Kozmetik sorunlar
- Heterotropik kemik oluşumu

İliyak kanattan greft alınmasının en sık görülen komplikasyonu donör bölgede kronik ağrı, hipoestezi, dizestezi, hiperestezi gibi duysal sorunlardır. Majör komplikasyonlardan süperior gluteal arter yaralanmasına bağlı ciddi kanama gelişmesi yada anevrizma oluşumu, sakroiliyak eklem dislokasyonu, periton perforasyonu, yara enfeksiyonu, osteomyelit, yetersiz drenaja bağlı hematoma oluşumu, abdominal içeriğin greft alınan yerden herniasyonu, siyatik sinir yaralanması, üreter yaralanması gibi sorunlar daha nadir görülür ama ciddi sorunlar yaratır.

3.7.2.Allogreftler

Tümör rezeksiyonları, revizyon ameliyatları ve uzun posteriyor spinal füzyonlarda otogreftler yetersiz kalmış ve farklı kaynaklardan sağlanabilecek kemik greftlerine ihtiyaç duyulmuştur. Bu nedenle allogreftler kullanıma girmiştir.

Allogreftlerin yerleştirildikleri zemine uyumları otogreftlere göre daha farklıdır. Ayrıca greftin boyutu, grefte karşı immün yanıtın düzeyi ve saklanma koşullarıda otogreftlerden farklıdır. Allogreftlere karşı oluşan immün yanıt, greft içindeki osteojenik ve hematopoetik hücreler, lökositler, kan damarları, sinir ve bağ doku matrikslerindeki histokompatibilite antijenlerine alıcının duyarlanması sonucu gelişir. Bu yanıt sekonder karakterde bir immün yanıttır.

Allogreftte konak dokunu verdiği immün cevap neticesinde, hem damar invazyonu hemde damar çevresi yeni kemik oluşumu daha yavaş gerçekleşmektedir.

Otogreftlerin pek çok avantajlarının yanında, büyük kavite ve defektlerin doldurulmasında, fazla segmentli omurga deformitelerinin düzeltilmesinde, füzyon revizyon cerrahisinde miktar olarak yetersiz kalmaları, her zaman istenilen formda elde edilememeleri, greft alınması sırasında ikinci bir insizyona gereksinim gösterebilmeleri ve buna bağlı olarak gelişen donör saha komplikasyonları, ameliyat süresinde uzama ve kan kaybında artış gibi dez avantajları da vardır. Bunların içinde en önemlileri istenilen miktarda ve formda elde edilememeleridir, ki buda diğer greft tiplerinin kullanılmasını zorunlu kılmaktadır.

Allogreftler diğer otogreftlerin yerine en yaygın kullanılan greft tipidir. Yüksek osteokondüktif aktiviteye, oldukça zayıf osteoindüktif kapasiteye sahip olmalarına karşın canlı hücre içermediklerinden osteojenik özellikleri yoktur. Kırık, rezorpsiyon ve kaynamama gibi immünolojik komplikasyonları vardır (31,46,48).

Allogreftlerin biyomekanik özellikler greftin elde edilme yöntemine göre farklılıklar gösterir. Allogreftler immünolojik problemler ve bulaşıcı hastalıkların nakli nedeniyle taze olarak kullanılmamaktadır. Saklanmaları için kullanılan yöntemlerden freezing (dondurma), depolama ve nakilde zorluk arzederken aynı zamanda antijenite de tam olarak ortadan kaldırılmamaktadır. Freze- drying (dondurularak kurutma) yöntemi ise greftin biyomekanik ve biyolojik özelliklerinde önemli bir kayba neden olmaktadır.

Sterilizasyon yöntemlerinden biri olan radyasyonda greftte biyomekanik kayba neden olmaktadır. Allogreft inkorperasyonu otogreft inkorperasyonundan birkaç yönüyle karklılıklar gösterir. Hem vasküler penetrasyon hemde kemik oluşumu daha yavaş ve daha kısıtlıdır.

Allogreftlerin hazırlanması

Donör Seçimi:

Allogreft kemik hastalık taşımamalı, steril olmalı, biyolojik olarak transplantasyona uygun bir doku olmalıdır. Donörün uygun olup olmadığı medikal anamnezi ve laboratuvar testleri ile araştırılır. HIV, HBV, HCV, seksüel temasla geçen hastalıklar veya diğer sistemik viral ve bakteriyel hastalıkları taşıması açısından yüksek riskli kabul edilen yada otoimmün hastalık anamnezi olan donörler kullanılmaz. Malignite , metabolik kemik hastalığı, kronik steroid tedavisi, sistemik toksisite, nedeni bilinmeyen ölüm, etyolojisi bilinmeyen zararlı bir hastalığın potansiyel varlığı durumlarında kadavranın donör olarak kullanılması kontrendikedir. Donörün ölümünden sonra 24 saat içerisinde allogreft ameliyathane şartlarında alınır. Elde edilen allogreftlerden bakteriyolojik kültür alınır. Postmortem 24 saat içinde alınan kültürlerde mikroorganizma tespit edilirse donör kontamine kabul edilir ve greft atılır. Doku greftleri eksize edildikten sonra donör vucudu otopsiye gönderilir. Aynı şekilde otopsi sırasında daha önce şüphelenilmeyen bir hastalık görülürse donör elimine edilir.

Greftin işlenme yöntemlerinde amaç mümkün olduğunca gereksiz proteinlerin, hücre ve dokuların ortadan kaldırılması, donör antijenlerine karşı potansiyel immün sensitizasyonun ve bulaşıcı hastalık naklinin azaltılmasıdır.

Modern Greft İşleme Yöntemleri:

- 20 kGy altında düşük doz radyasyonla patojen olmayan yüzeyel bakterilerin ortadan kaldırılması
- Fiziksel debridmanla istenmeyen dokuların ortadan kaldırılması ve hücresel yüklenmenin azaltılması
- Ultrasonik ve pulsatil su ile yıkamayla arta kalan kan ve hücrelerin ortadan kaldırılması

- Etanol uygulanarak hücresel proteinlerin denatürasyonu ve bazı bakteri ve virüslerin öldürülmesi
- Antibiyotikli solüsyonda ıslatılıp bekletilerek geriye kalan diğer bakterilerin öldürülmesi

Graft Prezervasyonu:

Allogreftler taze olarak kullanılabilirler yada saklanmaları için bazı özel işlemlerden geçirilirler;

- a) Fresh
- b) Freezing
- c) Freze- drying
- d) Demineralizasyon

Fresh (taze): Herhangi bir prezervasyon işlemine tabi tutulmadan allograft uygulanır. Fresh allogreftler oldukça fazla antijeniktirler. Çok güçlü hücresel immün yanıt oluşturdıklarından greft inkorperasyonu engellenir. Hastalık taşıma riski yüksektir. Bu nedenle günümüzde kullanılmamaktadır.

Freezing (Dondurma): Proteolitik enzimler -10°C ile -20°C arasında inaktive olur. İşlenmiş olan greft -20°C ile likit nitrojen buharıyla -196°C arası ısıda dondurulur. -20°C de dondurulmuş greftler birkaç ay, -70°C de dondurulanlar ise 1 yıla kadar muhafaza edilebilir. Dondurma işlemi sırasında gliserol gibi ajanlarda kullanılarak kontrollü hızlı bir soğutma yapılabilir. Kullanılması sırasında solüsyonda bekletilmesine gerek yoktur. Freezing allogreftlerde immünolojik yanıt fresh allogreftlere göre daha düşük olur allogreftin inkorperasyon süresini uzatabilir. Graftin mekanik gücünde minimal bir etki oluşturur. Dondurma işlemi greft taze iken yapıldığında bu greftlere fresh-frozen greftlerde denir.

Freze-drying (Dondurup Kurutma): 1950'li yıllardan beri kullanılan bir yöntemdir. Graft ilk önce fresh-frozen greftlerde olduğu gibi dondurulur, daha sonra vakumlanır. Kuruma, kondansör ve greft arasındaki ısı farklılığı nedeniyle meydana gelir. Su içeriği %5'in altındadır. Vakumlu kutular içinde oda sıcaklığında muhafaza edilir. Soğutucu olmadan nakledilebilmesi büyük kullanım kolaylığı sağlar. Kullanılmadan önce salin solüsyonu ile ıslatılarak bekletilmesi gerekir. Ambalaj ömrü çok daha uzundur. İmmünitesi daha düşüktür. Graftin biyomekanik özelliklerinde

oldukça büyük değişiklikler oluşur. Freezing yöntemi ile karşılaştırıldığında allogreftin mekanik dayanıklılığı %50'ye varan oranda azalır. Bu dondurup kurutma işine liyofilizasyon denir.

Demineralizasyon: Kemosterilizasyon ve otoliz uygulanır. Kemiğin allojennik ve antijenik özelliği ekstrakte edilir. Enkondral kemik oluşumuna neden olan osteoindüktif özelliği vardır. Greftin yapısal direncini ve dayanıklılığını azaltır.

En yaygın prezervasyon şekli, genelde 70°C ye kadar soğutularak dondurma veya dondurup kurutma yöntemidir.

Greft Sterilizasyonu: Eğer doku donörden steril cerrahi teknikle ölümden sonra 2 saat içerisinde veya 4°C de bekletilmek şartıyla 24 saat içerisinde alınmış ve yine steril koşullarda işleme tabi tutulmuşsa sterilizasyon için ilave bir işleme gerek yoktur. Eğer doku kontamine olmuş ise veya steril şartlarda alınıp işleme tabi tutulmamışa prezervasyondan önce veya sonra terminal sterilizasyon uygulanmalıdır.

Sterilizasyonda iki yöntem vardır:

- Ethylene okside ve B-propiolactone
- Radyasyon

Etilen oksit: Gerftin mekanik özelliklerine minimal etkilidir. Fakat etilen oksit enstrümanlar için iyi bir yöntem iken, greftlerde sterilizasyon işlemi sonunda rezidü kalması nedeniyle inkorperasyonda gecikme veya zayıf inkorperasyon görüldüğü için füzyon sonuçları kötü yönde etkilenmektedir. Ayrıca deneysel çalışmalarda etilen oksit kullanılmış greftlerde osteoindüksiyon kapasitesinin hasara uğradığı görülmüştür. Tüm bu nedenlerden ötürü etilen oksit kas iskelet sistemi dokularının sterilizasyonunda önerilmemektedir.

Radyasyon: Yüksek enerjili katot ışını ve Kobalt 60 ile yapılır. Hem kemik sterilizasyonunu sağlamak hemde antijenik özelliği azaltmak için 2-3 mega rad kullanılır. Fibriler çerçeveyi bozup, kollojen çözülebilirliğini artırarak kemiğin mekaniksek özelliğini azaltır.

Viral kontaminasyonu ortadan kaldırmak için idealdir. Transplant antijenlerini de yıkar ama bunun yanında doz artımına bağlı olarak greftin biyomekanik özelliklerini değiştirir. Radyasyon ile sterilizasyon etkili bir yöntemdir. 20 kGy altında radyasyon

bakterileri öldürür. Virüs dozuna ise karar vermek zordur. Virüs olduğu düşünülen 30 kGy üzerindeki dozlar greftin materyal özelliklerini etkiler. Radyasyon, akut dönemde mezenşimal hücrelerin migrasyon, proliferasyon ve diferansiasyonuna direkt sitotoksik etki yaparak , anjiogenezisi inhibe ederek , kronik dönemde ise alıcı yatakta radyasyona bağlı osteonekroz ve hipovasküler skar dokusu gelişimine neden olarak füzyon oluşumuna negatif yönde etki yapar (2,3,49,50).

Patojenlerin öldürülmesinde teknik olarak başarılı olan bir diğer yöntem de otoklavizasyondur. Fakat kollojen depolimerasyonu ile greft denatürasyonuna neden olarak greftin sağlamlığını, dayanıklılığını azaltır. Graftin biyolojik potansiyelini de azalttığı için fonksiyonel olarak faydalı değildir. Otoklavize otogreftler sınırlı durumlarda tümör cerrahisinde kullanılmaktadır.

Prezervasyon Metodlarının Graftlerin Biyomekanik Özelliklerine Olan Etkileri:

Graftin maruz kalacağı kuvvetlere karşı koyabilmesi, donörden alındığı zamandaki orijinal özelliklerine ve daha önemlisi inkorporasyon ve remodeling özelliklerine bağlıdır. Kemik ilk elde edildiği andaki biyomekanik özellikleri donörün yaşına, cinsiyetine, fiziksel karakterine ve kemik alındığı bölgenin anatomik özelliklerine bağlıdır. 20-39 yaş arası kemik dokusunun en sağlam olduğu dönemdir. Yine de 70-79 yaş arası dönemde kemik maksimum dayanıklılığının % 75-80'i devam eder. Anatomik olarak farklı bölgelerden alınması, kemik dayanıklılığında yaklaşık olarak %20 oranında farklılık yaratabilir. Aynı anatomik bölgeye ait dayanıklılık aynı yaştaki, erkek ve kadın donör arasında %20 farklılık gösterebilir.

Graftlerin biyomekanik özellikleri, hazırlama, sterilizasyon ve saklama işlemlerinden etkilenir. Ayrıca inkorporasyon ve remodeling süreçleri de graftlerin özelliklerini etkiler.

-20°C'ye kadar dondurulması grefti fiziksel özelliklerinde çok az bir değişiklik yapar. Fakat dondurup kurutma yöntemi, greft materyal özelliklerini çok fazla etkileyebilir ve en azından dokunun dikkatli bir şekilde rehidratasyonunu gerektirir. Allogreftlerin torsiyon ve bükülme kuvvetlerine dayanıklılığında belirgin azalmaya neden olur. Fakat kompresyon ve gerilme kuvvetlerinde dayanıklılıkta çok ciddi

değişiklik olmaz. Kemik dondurulup kurutulduktan sonra rehidrate edilince, kompresyon kuvvetine dayanıklılığı aynı kalabilir. Fakat bu metodla elde edilen kemiğin bending kuvvetlerine dayanıklılığında %55 ile %90 arasında, torsiyon kuvvetlerine dayanıklılığında ise %39'luk bir azalma meydana gelir. Dondurulup kurutulmuş kemik rehidrate edildiğinde longitudinal mikroskopik ve makroskopik çatlakların olduğu görülmüştür. Buda kemiğin dayanıklılık gücündeki bu azalmanın nedenini açıklamaktadır. Bu mekanik limitlerin oluşmasına rağmen dondurulup kurutulmuş greftler klinik olarak uzun yıllardan beri kullanılmaktadır.

Greft implante edilmeden önce mutlaka steril edilmelidir. 3 megaradın altında gama radyasyon uygulaması kemiğin dayanıklılığında klinik olarak anlamlı bir değişiklik yapmaz. Fakat 3 megaradın üzerine çıkılması veya 3 megarad radyasyonla beraber kemiğin dondurulup kurutma yöntemi ile hazırlanması greft materyalinin dayanıklılığında azalmaya neden olur. 6 megaradlık ışınlama veya 3 megarad ışınlama ile beraber kurutulup dondurulma greftin torsiyon kuvvetlerine dayanıklılığında % 65 - 70 azalmaya neden olmaktadır (44,47,51,52).

Hastalık nakil riski:

Allogreft kullanımının en büyük dezavantajı hastalık nakil riskidir. Donörden alıcıya hastalık nakil riski greft kullanılmasında kaygı verici bir sorundur. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 150,000 adet kas iskelet sistemi allogreft materyali kullanılmaktadır. Allogreftler insanlardan elde edildiğinden hastalık bulaştırma riski taşımalarında bir olgudur. Allojenik dokularla olan hastalık geçişinin toplam riski vericinin ve transplante edilen dokunun testlerindeki dikkate bağlıdır. Kas-iskelet sistemi dokularıyla yapılan transplantasyonlarda hastalık geçişi bildirilmiş olmakla beraber, bu olguların zamanını ve içerisinde bulunduğu şartları göz önüne almak gereklidir. Çoğu olgu patojenin tanımlanamadığı veya donördeki patojenin test edilmesi için yeterli teknolojinin var olmadığı zaman diliminde oluşmuştur.

Bazı çalışmalarda HIV in kas-iskelet sistemi allogreftleri ile geçiş riskini ortaya koymaya çalışmışlardır. Kemik bankalarından kullanılan işlemlerden geçirilmiş, kuru dondurulmuş allogreftlerde riskin sifıra yakın olduğunu bulmuşlardır. İşlemlerden geçirilmeden dondurulmuş bir femur başı allogreftinin, bir ünite kan transfüzyonunun hastalık bulaştırma riskinden daha düşük risk taşıdığı söylenmektedir. Herhangi bir

işleme tabi tutulmamış kas-iskelet sistemi allogreftinin hastalık bulaştırma riski 1 milyonda 1 olarak kabul edilmektedir. Allojenik doku ile hastalık nakli riskinin artması, donör olarak kullanılan kişilerde yapılan testler ve hastalık açısından yapılan araştırmalarda güçlükler olmasına ve transplante edilen dokunun tipine bağlıdır.

Human immündeficiency virus (HIV) , hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV) bulaşıcı hastalıklar açısından araştırılması gereken temel patojenlerdir. Patojenin henüz tanımlanmadığı veya o zamanki teknolojinin patojenin donörde olduğunu tespit edemediği tarihlerde allogreftler ile viral hastalık nakli görülmüştür. Donörlerde viral hastalığı tespit etmekte karşılaşılan en önemli güçlüklerden biri hastalık taşıyan donörün viremi safhasının ilk döneminde olmasından ötürü immün cevabın düşük seviyede olması ve virüsün kan testleri ile tespit edilememesidir. Mesela anti-HBV veya HIV antikorlarının virüsün geçmesinden sonraki dönemde 4 haftaya kadar tespit edilmesi zordur. Fakat viral serolojik testlerin son yıllarda daha duyarlı hale getirilmesiyle bu tür sorunlar azaltılmıştır.

Allogreftler, American Association of tissue Banks (AATB) ve Food and Drug administration (FDA) standartlarını uygulayan doku bankalarından temin edilmektedir. Bu bankalarda donörlerin değerlendirilmesi çok ileri şartlarda ve titizlikle yapılmaktadır. Ayrıntılı sosyal ve medikal anamnez alındıktan sonra donörlerde HBV core antijeni, HBV yüzey antijeni, HIV 1-2 antikor, HIV p24 antijeni, sifiliz antikorları, HTLV 1 antikor ve sitomegalovirüs antikorları bakılmaktadır. Bazı bankalarda HIV 1 antikor için oldukça spesifik olan polimeraz zincir reaksiyon testi (PCR) kullanılmaktadır. Son zamanlarda HIV ve HCV için kullanılan “genome amplification test” lerinin spesifitesi PCR testinden daha fazladır. Bunun için doku bankalarında kemiğin kan ürünlerinden arındırılması amacıyla çeşitli yıkama metodları geliştirilmekte ve yıkama işlemini takiben alkol dışında kimyasal ajanlarla greft muamele edilmektedir.

Bu zamana kadar HIV enfeksiyonu olan 2 tane donörden yalnızca 4 hastaya fresh-frozen allogreft ile hastalık nakli görülmüştür. Freeze-dried allogreft ile hastalık transferi 2000 yılına kadar hiç görülmemiştir. Uygun koşullarda hazırlanmış allogreft kemik ile HIV geçme riski 1/1,600,000 oranındadır. Yapılan çalışmalarda dondurulup

kurutulmuş ve işlenmiş spongioz cips allogreftler ile hastalık nakli riskinin pratik olarak “0” olduğu bildirilmektedir.

Spongioz allogreftler:

Bu tür greftlerin mekanik desteği sınırlı olup, sadece osteokondüktif özellikleri vardır. Morselize allogreftler sıklıkla kuru dondurulmuş olarak saklanır. Morselize ve kansellöz allogreftlerin inkorporasyonunda aynı otogreftlerdeki basamaklar oluşur, ancak kansellöz allogreftler sadece osteokondüktiftir çünkü canlı hücreler yoktur. Osteoindüktif değildirler çünkü matriksleri mineralizedir. Mineralize olduklarında mekanik destek sağlarlar ve aynı sebepten kompresyona dirençlidirler.

Revaskülarizasyonu için rezorpsiyon gerekli olmadığından, inkorporasyon süreci boyunca kortikal greftlerin tersine mekanik dayanıklılığında azalma meydana gelmez. Poroz ve kafes şeklindeki yapısı , alıcı yataktan gelen damarların infiltrasyonuna oldukça kolaylık sağlar. İnkorporasyon fazları spongioz otogreftlerde olduğu gibi gerçekleşir. Spongioz cipsler daha kolay revaskülarize olduklarından, diğer allogreft tiplerine göre belirgin bir şekilde daha hızlı ve daha fazla miktarda inkorpore olurlar. Allogreft alıcı tarafından yavaş yavaş rezorbe edilir.

Allogreft osteojenik aktiviteye sahip olmamakla birlikte osteoindüktif proteinleri içerirler. Spongioz allogreftlerde bu özellik daha fazla olup kaynama daha hızlı sağlanmakta; fakat bununla birlikte greft temas yüzey yüzey genişliğinin artması dolayısıyla immün yanıt daha şiddetli ortaya çıkmaktadır.

Kortikospongioz ve Kortikal Allogreftler:

Osteokondüktif özellikleri ile yapısal destek sağlarlar. Kortikospongioz greftler iliyak kemik, distal femur ve proksimal tibiadan elde edilirler. Kortikal greftler uzun kemiklerin longitudinal kesilmesiyle elde edilirler. Kortikal allogreftler, distile su ile birkaç kez yıkama, etanol uygulanması ve sterilizasyon işlemlerinden sonra -70°C’de dondurulurlar.

Modern işlemlerden geçirilmiş olan allogreftler genellikle çok az miktarda protein ve birkaç hücre içerirler. Bu kemiğe yerleştirildiğinde, cerrahiden birkaç gün sonra travmaya bağlı, nonspesifik postoperatif inflamasyon başlar. Kortikal allogreftler

kan damarları tarafından penetre edilir ve yerini yavaş yavaş, yüzeysel ve sınırlı derecede alıcı kemiğe bırakır.

Derin dondurulmuş kemik materyal yapısını koruduğundan, buzlar çözünür çözünmez implante edilebilirler. Kurutup-dondurma mineralize kortikal kemiğin yapısını değiştirebilmekte ve kullanmadan önce rehidratasyona ihtiyaç göstermektedir.

Gerekli hazırlık işlemlerinden geçirildikten sonra genelde -70°C'ye kadar derin dondurma veya dondurulup kurutma yöntemlerinden biriyle uzun süre saklanacak hale getirilirler.

Kortikal allogreft uygulamasını takiben gelişen hemoraji ve inflamasyonun erken dönemi diğer greftlerde olduğu gibidir. Vasküler invazyon başlar ve enflamatuvar hücreler bölgeye gelir. Bu sürede alıcı, graft-derived hücrel antijenleriyle karşılaşır ve bunlara sensitizasyon geliştirir. Grefte karşı immün cevap gelişmesi, kortikal kemik dansitesinin fazla olması, stabilizasyonun iyi olmaması, kortikal greftlerin revaskülarizasyonu ve remodelinginde azalma meydana getirir. Bu nedenle kortikal allogreftlerde vasküler invazyon oldukça yavaş, yüzeysel ve kısıtlı olur. Çok uzun süreler sora bile greft uçlarında ve lateral yüzeylerde yalnızca 1-2 mm'lik allogreft inkorporasyonu revaskülarizasyonu ile olur. Vaskülarizasyonun olmaması, nekrotik greft dokusunun kalıcı olması nedeniyle başarılı bir şekilde inkorporasyonu tamamlamaması, greftlerde kırılma riskini %16 ile %50 arasına değişen oranlarda artırır. Kortikal allogreftler, başlangıçta daha dayanıksız olmalarına ve büyük oranda remodele olmamış nekrotik kemik içermelerine rağmen yeterli zamanın geçmesi, yük taşımaya başlanması ve stabil bir yapı oluşmasıyla biyomekanik olarak otogreftlere benzerlik gösterir.

Remodeling fazında greft ilk önce rezorpsiyon ve artmış porozite nedeniyle zayıflar. Yeni kemik oluşumunu takiben greft normal dayanıklılığını tekrar kazanır. Küçük segmentler halinde kortikal kemik, bir bütün şeklinde uzun kemiklerden daha iyi revaskülarize ve inkorpore olur. Allogrefte karşı oluşan immün yanıt, osteoklastları aktive ederek allogrefte matriks ve mineral kısmında rezorpsiyona neden olmaktadır. İmmün olarak allogrefte red gelişmesi kemiğe greft rezorpsiyonu, kırılma kaynamama şeklinde yansımaktadır.

Demineralize Kemik Matriksi (DBM):

Bugün “bone morphogenic proteins” (BMP) adını verdiğimiz büyüme faktörleri ilk kez DBM de ekstrakte edilmiş olup DBM’e biyolojik aktivitesini vermektedir. BMP’nin babası sayılan Urist 1965 yılında ilkkez DBM’i farelerin baldır kasına implante ederek ektopik kemik oluşumunu stümüle etmiştir. Bu deneyin sonucu Urist’in hipotezine göre DBM kemik oluşumunu başlatan bir bileşik içermektedir. Bu bileşik mezenkimal hücreleri kondroblast, osteoblast ve hematositoblastlara dönüştürerek encondral kemik oluşturmaktadır. Görüldüğü gibi DBM hem osteokondüktif hemde osteoindüktif özellik göstermektedir.

Demineralize kemik matriksi (DBM) hızla revaskülarize olur, yapısal bir destek sağlamaz ve ılımlı bir osteoindüksiyon sağlar. Allojenik DBM’in implantasyonu, trombosit agregasyonu, hematoma oluşumu ve polimorfonükleer lökositlerin migrasyonu ile karakterize inflamasyon hadiselerini takiben oluşur. Daha sonra fibroblast benzeri mezenşimal hücreler implante matriksle yakın temasa geçer. DBM ve mezenşimal hücreler arasındaki bu ilişki beşinci gün civarında hücrelerin kondrositlere farklılaşmasıyla sonuçlanır. Kondrositler daha sonrada mineralize olacak olan kırıkta matriksini oluşturur. On ila onikinci günlerde osteoblastik hücrelerin rehberliğinde vasküler invazyon gözlenir. Multinükleer dev hücreler görülür ve kondrositler dejenere olmaya başlar. Mineralize kırıkta yüzeyine yapışık yeni kemik oluşumu başlar. Zamanla remodeling devamıyla bütün DBM rezorbe olur ve yerini alıcı kemik dokusuna bırakır. DBM’in hazırlanışı sırasındaki uygulamalar onun osteoindüktif kapasitesi üzerine direkt etkilidir. Örneğin alınan kemik oda sıcaklığında 24 saatten fazla tutulması biyolojik olarak inaktif bir DBM elde edilmesine neden olabilmektedir.

Seyreltik hipoklorik asit ile kalsiyum hidroksiapatitin kemikten uzaklaştırılması sonucunda DBM elde edilir. Bu ürün kollojen, nonkollojen proteinler (osteokalsin, osteonektin, osteopontin vb.) ve birçok büyüme faktörü içerir. Bu büyüme faktörlerinin mitojenik, anjiyojenik, ve hücre değişimi (diferansiasyon) gibi farklı fonksiyonları vardır ki bunlar kemik kırıklarının iyileşmesi ve yeni kemik oluşumu için temel gereksinimlerdir. Birçok araştırmacı demineralize kemiğin osteoindüktif etkisini gerek hayvan gerek insan deneylerinde defalarca göstermiştir.

DBM kemik rejenerasyonu ve üremesini kolaylaştırmak ve stabilite sağlanmış kemik defektlerinin tamirinde kullanılmaktadır. Ayrıca kist ve kemik defektlerinin tamiri, kaynamama ve artrodezlerde kullanılan otojen kemik greftlerine karıştırılarak kullanılır. Diğer kemik greftlerine eklenerek kullanımda mümkündür. Bu ürünler ile gelişen kemik yapımının mekanik özelliklerinin otogreft ile karşılaştırılabilir olduğu bildirilmiştir.

Hayvan deneyleri DBM'in tek başına otojen kemik greftleriyle ve seramikler ile kullanıldığında osteoindüktif özelliğini göstermiştir. Ama son yıllarda yapılan bazı hayvan deneyleri, olumlu literatür bilgisine rağmen, DBM'in stabil bir spinal füzyon için o kadar da etkili olamayabileceğini bildirmiştir.

Klinik çalışmalarda DBM başarılı sonuçlar vermiştir. DBM'in tek başına ve otojen kemik iliği ile karıştırılarak parçalı kırıklarda, artrodez ve kemik defektlerinde kullanılmış ve otojen kemik iliği ile karıştırılan DBM'in iliyak kanat grefti kadar etkili olduğu gösterilmiştir.

DBM, Grafton (Osteotech, Shrewsbury, NJ) adıyla piyasada mevcuttur. Bu ürün üç ticari şekilde kullanılabilir: Jel (enjeksiyon) , putty (hamur kıvamında elyaf yapısında) ve flex olarak adlandırılan elastik tabaka. Hayvan deneylerinde Grafton'un tek başına ve otogreftler ile beraber kullanıldığında osteoindüktif özellikleri kanıtlanmıştır. DBM'in üretimi sırasında virüsleri inaktive ettiği gösterilmiştir. Kullanımdaki dezavantajı ise greftin yapısal kuvveti olmadığından yük taşıyan bölgelerde kullanılmamasıdır (28,37,53).

Diğer DBM ürünleri Opteform TM, Osteofil TM ve Dynagraft isimleri altında piyasaya verilmiştir. İlk iki ürün jetatin kollojen bir taşıyıcı içinde DBM içermektedir. Katı yapıda olup uygulama için şekillendirmeden önce ısıtılması gerekmektedir. Ayrıca ürünün nem miktarının sabit kalması gerektiğinden donmuş doku gibi saklanmalıdır. Dynagraft ürünlerinin jel ve putty şekli polimer bir taşıyıcı, matriks şekli (tabaka) ise kollojen bir taşıyıcı içinde DBM içermektedir.

Frozen Allogreftler:

Her ne kadar antijenitesi düşürülmüşse de hücresel yabancı cisim reaksiyonu devam eder, dondurulmuş kortikosponjioz allogreftler sitotoksik antikorlar oluşturur, revaskülarizasyonu en az 1 ay gecikir, dondurulma işlemi erken osteojenik cevabı engeller ve yeni kemik oluşumuna negatif yönde etki yapar.

Freeze-Dried Allogreftler:

İnkorperasyon otogreftlere göre daha geçtir. Greftin antijenitesi azalmıştır. Alıcı kemikte yeni kemik oluşumu ve kallus üretimi azalır. Revaskülarizasyon gecikir. Mikrokırıklara ve dehidratasyona bağlı olarak greftin biyolojik ve biyomekanik özellikleri değişir.

Günümüzde hem steril, kolay taşınıp kullanılabilen, hende uygulanan kimyasal işlemlerle kemiğin kollojen ve temel mineral yapısı bozulmadığı için alıcı kemiğe integrasyonu daha fazla olan allogreft kemik materyalleri Tutoplast®, Grafton®, Dynograft® gibi ticari isimlerle üretilmektedir. Ayrıca insan femurundan segment halinde kesilip üzerine yivler açılıp halka şeklinde üretilen “femoral ring allogreftler” hem kemik greft materyali hemde fiksasyon aracı olarak kullanılmaya başlanmıştır.

3.7.3. Ksenogreftler:

En fazla immün yanıt oluşturma potansiyeline sahip greft tipidir. Deproteinize edilmiş ksenogreftler daha az immün yanıt oluşturur. Fakat bu prosedür osteoindüktif matriks proteinlerini de yıkar. Ksenogreftler yüksek başarısızlık oranı ve konağın zayıf toleransından ötürü diğer alternatiflerin varlığında günümüzde tercih edilmemektedir.

3.7.4. Greft Türevi Materyaller:

Özellikle hücre biyolojisi, biyokimya, moleküler biyoloji ve biyomateryaller alanındaki gelişmeler sonucu. Ortopedi konusunda kemik biyolojisi, kırık kaynaması ve omurga füzyonlarının oluşum mekanizmaları daha iyi anlaşılır hale gelmiştir. Ancak şu unutulmamalıdır ki, tüm bu gelişmeler bu konulardaki pek çok problemi halen çözmeye yeterli görünmemektedir. Son zamanlarda ortopedi konusunda otojen greftin yerini tutabilecek pek çok yeni ürün piyasaya sürülsede, bunların önemli bir bölümünün

yerinde kullanımını destekleyecek yeterli veri ve geniş kapsamlı araştırma bulunmayışı bir sürpriz değildir.

Kemik rejenerasyonu ortopedik cerrahide en temel ve önemli amaçlardan biridir. Kemik doku mühendisliğinin tam amacı, istenilen anatomik bölgede kemik üretiminin sağlanmasıdır. Kırık iyileşmesinde, omurga füzyonlarında ve kemik defektlerini doldurmak için otojen kansellöz kemik grefti günümüzde altın standart olarak kabul edilmiştir. Bunun en büyük nedeni kemik iyileşmesine yardım eden asıl komponentleri sağlamasıdır. Bunlar:

- 1- Kemik iliğinde bulunan osteoprojenitör hücreler
- 2- Osteokondüktif hidroksiapatit kollojen matriks
- 3- BMP'lerin en önemli elemanı olduğu birçok osteoindüktif büyüme faktörleri olarak sayılabilir. Bu özelliğine rağmen otojen kansellöz kemik greftinin birçok dezavantajı vardır. Donör bölge ağrısı ve parestezisi, greft miktarının yetersizliği, %8-10'lara yaklaşan enfeksiyon riski otojen iliyak kemik grefti bedeli olarak karşımıza çıkan negatif faktörlerdir.

Otogreftlere alternatif olarak allogreftler ise biyolojik olarak zayıf özellikte olup enfeksiyon ve enflamasyon riskleri vardır. Gerek otogreft gerekse allogreftlerin bu negatif etkilerinin üstesinden gelmek için araştırmacılar otojen kemik greftinin özelliklerini taklit edebilecek sentetik kompozit greftler geliştirmeye başladılar.

İdeal bir sentetik greft, kemik yapıcı osteojenik hücrelere dönüşerek farklılaşabilecek progenitör (kök) hücreler, bu hücrelerin yerleşeceği ve gelişmesine uygun ortam sağlayacak osteokondüktif matriks yapı ve osteoprojenitör hücreleri etkileyerek kemik oluşturmalarını sağlayacak osteoindüktif proteinler içermelidir. Son yıllarda ticari olarak üretilen birçok kemik greft materyali piyasaya sunulmuştur. Ama bunların kullanımı ve etkinliği ile ilgili geniş kapsamlı çalışmalar bulunmamaktadır.

3.7.5. Osteokondüktif Matriksler:

Projenitör hücrelerin biyosentetik kemik greftlerine eklenmesi mutlaka gerekli olsada, bu hücrelerin tek başına kullanımı kemik doku mühendisliği için yeterli değildir. Kemik üretiminin en önemli ve mutlaka gerekli parametrelerinden biri osteogenez sırasında projenitör hücrelerin yerleşeceği osteokondüktif bir iletim ortamıdır.

Osteokondüktif matriksler greftleme alanında kemiğin iyileşmesini başlatacak olan hücrelerin yapışması, migrasyonu ve dağılımı için gerekli uygun ortamı sağlar. Yapısal iskeleti ve uygun ortamı sağlayan bu materyallerin aynı zamanda biyolojik olarak çözünebilir olması gereklidir. Genellikle taşıyıcı matriksler osteoprojenitör hücreleri kendilerine çekme, migrasyonlarını kolaylaştırma ve neovaskülarizasyon başlatma özelliğindedir. Son aşamada yeni kemik oluşumu başladıktan sonra taşıyıcının işlevi tamamlanır ve zararlı artıklar bırakmadan emilmesi beklenir.

Hücre-matriks kompozitlerinin osteoblastik projenitör hücrelerin transplantasyonu sırasında uygun bir taşıyıcı ve destek olduğu ayrıca hücrelerin yaşaması ve çoğalması üzerine etkinliği gösterilmiştir. Allogreft kemik dokusu en iyi taşıyıcı desteklerden biridir. Ama potansiyel enfeksiyon riski, immün reaksiyon riski ve yetersiz miktarda elde edilebilmesi nedeniyle, bunun yerine mineralize kollojen, kalsiyum fosfat seramikleri, hiyalüronik asit veya kollojen yapıda matriksler ve sentetik polimerler gibi taşıyıcılar geliştirilmektedir.

Yapılan çalışmalarda biyosentetik seramiklerin rekonstrüktif ortopedik girişimlerde başarılı bir osteokondüksiyon ortamı yarattığı gösterilmiştir (37,54).

Fonksiyonel açıdan bu materyalleri dört grupta inceleyebiliriz:

- 1- Yavaş emilen seramikler (hidroksiapatit)
- 2- Hızlı emilen seramikler (trikalsium fosfat, kalsiyum sülfat, biyoaktif cam)
- 3- Hidroksiapatit ve kalsium fosfat bileşikleri
- 4- Allogreft

Hidroksiapatit (HA):

Klasik olarak yavaş emilen kalsiyum fosfat seramiği hidroksiapatit olarak isimlendirilir. Yüksek derecede kristalize hidroksiapatit in vivo stabil bir bileşiktir ve yılda %5-15 hızıyla emilir. Önce hayvan modelleri ve sonra insanda yapılan deneylerde poroz hidroksiapatit implantların öncelikle fibrovasküler doku ile kaplandığını ve zamanla bu dokunun olgun lameller kemiğe dönüştüğü gösterilmiştir. Hidroksiapatitin osteokondüktif özellikleri bu implantların kemiğe sıkı yapışmasında ortam ve olanak sağlar, ayrıca hidroksiapatitin lokal büyüme faktörlerine, özellikle BMP'e karşı kuvvetli kimyasal bağlanma eğilimi olduğu Urist tarafından gösterilmiştir.

Koral HA, scleractinian genus goniopora nın bir türevidir. Bu mercan geniş por çapı ve 220-260 nm arası değişen bağlantıları ile kansellöz kemiğe çok benzer.

Bunun yanı sıra genus porites cinsi mercanın yapısı ise 200-250 µm arası por çapı ve bağlantıları ile intersitisyel kortikal kemiğe benzerlik gösterir. İmplantasyon sonrası kemiğin mercan poroz yapısı içine büyümesi sonucu implantın mekanik özellikleri üzerini kaplayan kemik yapıya bağlı olarak anlamlı şekilde kuvvetlenir. Bucholz ve ark. köpeklerde tibia metafiz defekti modelinde yaptıkları çalışmada, altı aylık takip sonrası, defekte uyguladıkları mercan implantların mekanik gücünün normal kanselloz kemiğin üç katı ve yine aynı modelde uygulanan kanselloz otogreftlerden %50 fazla olduğunu göstermişlerdir. Mercan HA'nın yavaş emilmesi birçok klinik uygulamada dezavantaj olarak görülmektedir. Emilim hızını artırmak için mercan implantların hazırlanmasında bazı değişiklikler yapılmıştır. Bu gelişmelerden biri HA'nın kalsiyum karbonat ile birleştirilmesidir. Bu kompozit bileşik kalsiyum karbonatın hidrotermal yolla kısmi olarak hidroksiapatite çevrilmesiyle elde edilir. Bu işlem sonucu üstte ince bir HA tabakasıyla kaplı bir kalsiyum karbonat ana yapısı ortaya çıkar. Sonuç olarak bu kompozit implantın erken dönemdeki biyolojik davranışı, saf bir mercan HA implantı gibidir. Birkaç ay sonra HA tabakası erir, kalsiyum karbonat yapı ortaya çıkar ve kısa zamanda rezorbe edilir. Bu emilebilir mercan türevi HA kalsiyum karbonat bileşiği trombositce zengin plazma konsantrasyonu ile beraber kullanılarak koyunlarda omurga füzyon modelinde denenmiştir. Sonuçlar açık olarak göstermiştir ki, büyüme faktörleri (özellikle TGF) içeren konsantrenin eklenmesiyle emilebilir mercan HA sentetik greftlerinde artan osteoblastik aktivite greftin daha derinine inmekte ve daha yoğun olmaktadır. Buda otojen tedavinin osteokondüktif seramiklerin biyoaktivitesini kuvvetlendirdiğinin açık kanıtıdır.

Yapılan tüm hayvan deneylerinde, mercan HA'nın otojen kemik greftiyle karşılaştırma sonuçları kötü olmasına karşın, tibia plato kırıklarında Bucholz ve ark. Mercan HA ile otojen kemik grefti arasında fonksiyonel açıdan bir fark olmadığını bildirmiştir. Kemik iliğinin poroz seramiklerin içinde iyi geliştiği ve hayvan deneylerinde mezenkimal kök hücrelerinin en iyi sonuçları hidroksiapatit seramik ile verdiği gösterilmiştir.

Son zamanlarda Avrupa'da bir başka HA ile şekil verilebilir kollojen sünger karışımı ürün piyasaya sürülmüştür. Burada amaç HA'nın osteokondüktif özelliği, mekanik sağlamlığıyla kollojenin şekil verilebilir ve eriyebilir olma özelliklerini taşıyan bir ürün elde edilmesidir. Bir randomize insan deneyinde, 50 lomber omurga füzyonunda %100 başarı sağlayan otogreftle karşı HA/kollojen greftinin kullanımıyla

%91 başarı sağlanmıştır. Ayrıca bazı hayvan deneylerinde, bu ürün otogreft ile karşılaştırıldığında radyolojik ve biyomekanik testlerde benzerlik göstermiştir.

Trikalsiyum Fosfat (TKF)

Kalsiyum fosfat seramiğin en bilinen bileşiği trikalsiyum fosfattır (TKF). TKF implantlar, TKF toz şeklinin naftalin gibi bir taşıyıcı ile sıkıştırılması ile üretilir. Daha sonra taşıyıcı olarak kullanılan naftalin ortamdan uzaklaştırılır ve poroz yapı ortaya çıkar. Bu üretim tarzı ile TKF implantlar HA'dan 10 ila 20 kat daha hızlı emilir. Buna rağmen bazı deneyler bu seramiğin segmentlerinin vucutta implantasyonundan 10 yıl sonra bile kaldığı gösterilmiştir. Ayrıca klasik deneylerde HA'in kompresif testlerde TKF'nin enjekte edilmeyen formundan daha kuvvetli olduğu gösterilmiştir. TKF'nin başarısı ile uygulandığı birçok kullanım alanı vardır. Kortikospongioz kemik ile karıştırılarak skolyoz ameliyatlarında, benign tümör eksizyonu ve travma sonrası defektleri doldurmak için kullanılmakta ve takipler olumlu sonuçlar göstermektedir.

Kalsiyum Sülfat Bileşikleri:

Kalsiyum sülfat greft materyalleri patent almış kristalin yapısıyla alfabemihidrat olarak tanımlanabilir. Bunlar osteokondüktif kemik doldurucuları olarak davranırlar. Yeni oluşan kemik modellerini rezorbe, anatomik ve yapısal özelliklerini restore ederler. Kalsiyum sülfat greft materyallerinin potansiyel kullanım alanları kemik kistlerini, kavitelerini, segmenter kemik defektlerini, otojen kemik grefti alınan bölgeleri doldurmak için ve spinal füzyonda kullanılabilir. Bu materyalin insanda kullanımı ile ilgili bilgiler şu sıralar fazla değildir. 1970'li yılların sonunda Peltier unikameral kemik kistinin kaviter defektini doldurmak için kalsiyum sülfat (alçı tozu) kullanımını bildirmiştir. 26 hastalık serisinde kalsiyum ile ilgili ciddi bir komplikasyon olmadığını ama iki hastada rekürrens geliştiğini bildirmiştir.

Biyoaktif camlar:

1999'dan beri silika bazlı yeni ürün Novabone Avrupa piyasasında olmasına rağmen literatürde insan deneyleri henüz yayınlanmamıştır. TKF ve %30 HA bileşigidir. Bu implantlar vucuda yerleştirildiğinde TKF süratle emilerek altındaki HA'yı ortaya çıkarır ve bu sabit ve uzun ömürlü iskelet yapı üstünde yeni kemik oluşumu sağlanmaya çalışır. Ponsuti ve Ark. skolyoz tanısıyla faset eklem füzyonu ve internal fiksasyon uyguladıkları 12 adölesan hastada HA/TKF blokları kullanmışlardır. Hastaların bazılarında otojen greft HA/TKF'ye karıştırılmıştır. 15 aylık klinik ve

radyolojik takip hastaların hepsinde füzyon geliştiğini göstermiş ve iki hastada yapılan biyopsilerle seramik porlara kemik üremesi histolojik olarak kanıtlanmıştır. Bu pilot çalışmanın ardından, otojen iliak kanat greftini HA/TKF + dekortikasyon ile karşılaştıran randomize bir çalışma yapılmış ve 58 hastanın hepsinde benzer iyi klinik radyolojik ve fonksiyonel sonuçlar elde edilmiştir. Buna ek olarak HA/TKF seramiğini otojen kemik iliği ile karıştırılarak travmatik uzun kemik kırıklarının tedavisinde kullanmıştır. İliak kanat otojen kemik greftine benzer füzyon ve fonksiyonel sonuçları daha düşük enfeksiyon oranlarıyla almışlardır.

3.7.6. Osteoindüktif Materyaller:

Osteoindüktif özellikler taşıyan kemik grefti ürünleri iki sınıfta incelenebilirler. Bunların birincisi demineralize kemik matriksi (DBM) ürünleridir. Son yıllarda rekombinant yolla sentetik olarak üretilmiş büyüme faktörleri de ikinci sınıfı oluşturur.

Bone Morphogenetic Proteinler (BMP):

Akut enflamasyon ve doku hasarı sonrası tüm tamir olayları gibi kırık iyileşmesi de kimyasal mediyatörler ile yönetilir. Kemik matriksinden kaynak alan birçok büyüme faktörleri kırık iyileşmesinde önemli roller oynamaktadır. Kırık kaynaması karışık bir işlemdir. Hücre farklılaşmasını ve yeni kemik oluşumunu yapım ve yıkım yönünde etkileyen birçok peptit yapının dengeli çalışmasını gerektirir. Bu mediatörler birçok farklı kaynaktan salgılanabilir ve birden fazla fonksiyonları olması yanında diğer organların rejenerasyonunu da etkiler.

- a- TGF- β (Transforming Growth Factor- β ailesi)
- b- a-FGF ve b-FGF (fibroblast Growth factor asidik ve bazik)
- c- PDGF (Platelet Derived Growth Factor)
- d- IGF 1-2 (İnsülin Like Growth Factor)

Normal koşullar altında bu faktörlerin tümü karmaşık bir sıra ile sağlanıp, beraber çalışarak kemik oluşumunu başlatır. Bu faktörler içinde en önemlileri kemik yapım ve tamirinde mihenk taşı rolünü üstlenen düşük molekül ağırlıklı BMP'ler dir. BMP'ler bölgesel osteoblast ailesinden projenitör hücreleri uyarak ve kemik kollojen sentezini artırarak encondral kemik üretimini başlatan düşük molekül ağırlıklı peptitlerdir. İlk kez Urist DBM' ten Guanidin HCl ile kolajen dışındaki proteinleri ekstrakte etmiş ve bu bileşiği klasik kromatografi yöntemleriyle daha da saflaştırarak

kemik üretme potansiyeli olan ve human bone morphogenetic protein diye isimlendirdiği bir karışım elde etmiştir.

Bone Morphogenetic Proteinlerin osteoindüktif özelliklerinin keşfedilmesinden sonra dikkatler bu proteinlerin embriyolojik gelişme ve doğum sonrası dönemde kemik tamirindeki rolleri üzerine odaklanmıştır. BMP'ler TGF- β ailesinden bir grup nonkollajenöz glikoproteinlerdir. Lokal olarak sentez edilirler etkilerini çoğunlukla otokrin ve parakrin mekanizmalarda gösterirler. On beş farklı insan BMP'i tanımlanmış ve genleri klonlanmıştır. Bunlar arasında klinik uygulamalarda en çok incelenen BMP-2 ve BMP-7 (osteojenik protein 1 veya OPA-1) dir (55).

BMP'lerin kemik tamirindeki önemleri birçok araştırmaya konu olmuştur. Cho ve ark. Sıçan kırık iyileşmesinde BMP'lerin zamana bağlı olarak ekspresyonunu tarif etmişler ve her bir BMP'in iyileşmenin farklı bir döneminde önemli rolü olabileceğini göstermişlerdir. BMP-2 kırktan 1 gün sonra maksimum ekspresyon gösterir, bu iyileşme basamaklarında erken cevap geni olarak rolünü düşündürmektedir. BMP-3,4,7 ve 8 ondört ile yirmibirinci günler arasında daha sınırlı bir ekspresyon gösterirler, bu dönemde kalsifiye kırıkdağın rezorpsiyonu ve osteoblastik hücre katılımı en aktiftir. BMP-5 ve 6 3.günden 21. Güne kadar düzenli olarak ekspresyon gösterirler (56).

4. MATERİYAL METOD

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2006 ve Kasım 2010 tarihleri arasında benign kistik lezyon tanısı alıp operasyon sırasında allogreft kullanılan 50 hasta klinik ve radyolojik olarak değerlendirildi. Hasta kayıtlarına; hasta dosyaları, hastane otomasyon sistemi, Patoloji Anabilim Dalı arşiv kayıtları taranarak ulaşıldı.

Operasyon sırasında otogreft ile yada başka türden allogreftlerle karıştırılarak greftleme yapılan hastalar, nüks gelişen ve bu nedenle tekrar opere edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bu hastaların 25 tanesinde kistik destrüktif lezyon nedeniyle Freze-Dried (cancellous-crushed , cancellous/cortical-crushed) allogreft kullanılmıştır. Bu hastalar Grup I olarak değerlendirildi.

Benign kistik lezyon nedeniyle opere edilmiş diğer 25 hastada ise Fresh-Frozen allogreft kullanılmıştır. Bu hastalar ise Grup II olarak değerlendirildi.

Çalışma grubuna aldığımız kistik lezyon tanısı alan hastalara uygulanan cerrahi teknik; kistik patolojinin olduğu bölge skop eşliğinde tespit edildikten sonra, yumuşak doku katları usulüne uygun geçilip kemik yapıya ulaşıldı. Kemik yapı oval biçimde drillenerek kapak kaldırıldı. Lezyonun içerisi kürete edilip patolojik materyaller çıkarıldı. Kistin distal ve proksimalinde medüller kanallar açıldı. Boşluklar tur motoru ile turlanıp kalabilecek son patolojik materyaller uzaklaştırıldı. Nüks olasılığı yüksek olabileceği öngörülen vakalarda bütün bunlara ek olarak criosurgery uygulandı. Alanın tamamen temizlendiğine kanaat getirildikten sonra bir kısım hastaya (Grup I) Freze-Dried (cancellous-crushed , cancellous/cortical-crushed) allogreft, bir kısmında (Grup II) Fresh-Frozen allogreft uygulandı. Kapak şeklinde kaldırılan kemik yapı da turlanıp patolojik materyaller uzaklaştırıldıktan sonra kistik yapının üzerine kapatıldı.

Fresh-Frozen allogreft kaynağı olarak, çoğunlukla femur baş-boyun kırığı nedeniyle hemiarthroplasti ve koksartroz nedeniyle total kalça artroplastisi yapılan, sistemik hastalığı bulunmayan hastalar potansiyel verici olarak kabul edildi. Bu hastaların yapılan artroplastisi nedeniyle sürekli poliklinik kontrolünde olmaları izlenimlerinde büyük kolaylık sağladı. Aktif ve geçirilmiş hertürlü kemik ve yumuşak

doku enfeksiyonu, sepsis, hertürlü sistemik enfeksiyon (tüberküloz, diabetes mellitus, malign hastalıklar, bağ dokusu hastalıkları, immün sistem hastalıkları, vs.) sürekli kortizon kullanımı, kronik alkolizm, psikotik hastalıklar verici seçiminde kontrendikasyon kriterleri olarak belirlendi. Tüm vericilerden allogreft kullanımı için izin belgesi alındı. Human immünoodeficiency virüs (HIV) antikoru, hepatitB yüzey antijeni (HbsAg) , antiHBs, antiHCV, veneral diseases research laboratory (VDRL) , ABO ve Rh tiplendirmesi testleri yapıldı. Akciğer grafileri dikkatle değeriendirildi.

Fresh-Frozen allogreft alınması ve saklanması: Greft olarak kullanılabilecek kemik parçası eksize edildikten sonra yumuşak dokularından arındırıldı. Greftten aerob ve anaerob kültür için birer küçük parça alındı. Allogreft serum fizyolojik ile irrigeli edildikten sonra iki adet steril poşete kondu ve iki adet steril yeşil örtü ile sarıldı. Paketlenmiş greft teknisyene verildi. Paketin üzerindeki etikete hasta adı, soyadı, dosya numarası, greft alınma tarihi, hastanın kan grubu, greft alındığı kemiğin ve bölgenin adı yazıldı. Teknisyen ve sorumlu doktor tarafından bilgi formu doldurulduktan sonra allogreft -85°C derin dondurucuya kondu. Allogreft bilgi formunun bir yüzüne donöre ait bilgiler, kan grubu, donörün serolojik ve mikrobiyolojik tetkikleri, allogreftte ait özellikler, allogreftten alınan kültür sonuçları, allogreftin alınma tarihi, ilk ve son kullanma tarihleri; diğeri yüzüne alıcıya ait bilgiler kaydedildi. Mikrobiyolojik, serolojik yada kültür sonuçlarından herhangi biri uygun olmadığında, allogreft derin dondurucudan ve allogreft bilgi formu klasörden çıkarıldı. Allogreft alınma tarihinden itibaren birinci ayın sonu ile 12. Ayın sonu arasında kalan sürede kullanılabilir olarak kabul edildi. Bir yılı aşkın süre saklanan allogreftler derin dondurucudan ve allogreft bilgi formu klasörden çıkarıldı.

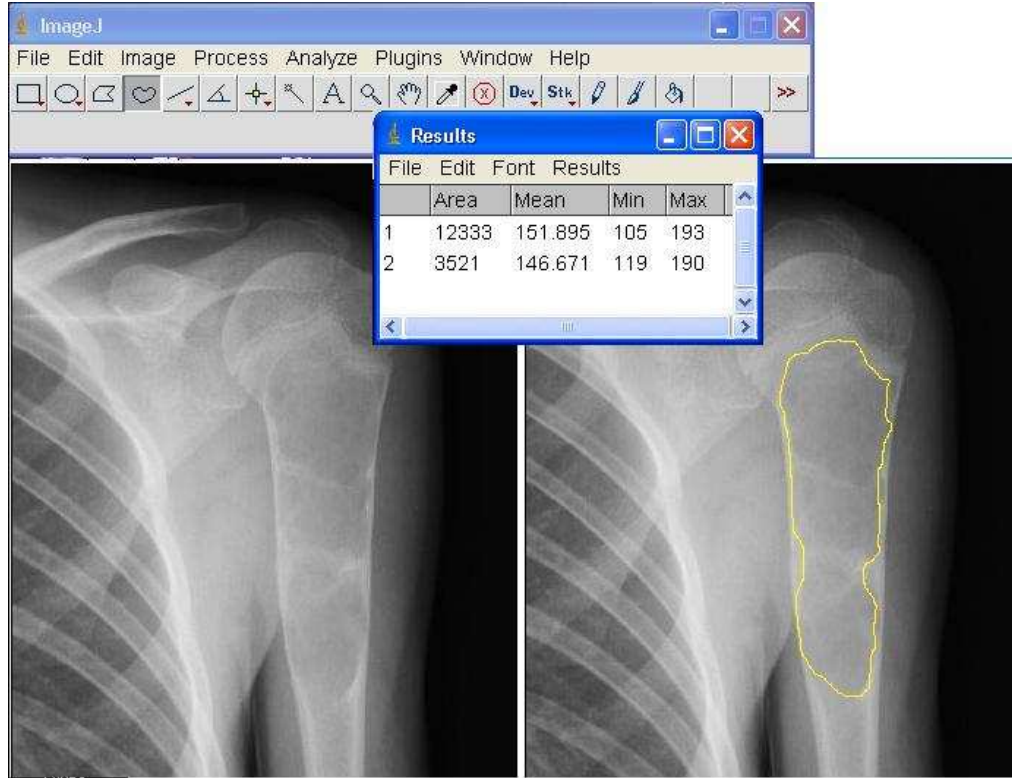
Alıcıya allogreft gerekli olduğunda, alıcı ve donör kan gruplarının aynı olması, allogreftin kullanılmasında serolojik-mikrobiyolojik tetkikler ve kullanım süresi yönünden sakınca olmaması koşulu ile allogreft derin dondurucudan alındı. Steril örtü ve plastik poşetten çıkarılıp serum fizyolojik dolu bir kaba konuldu. Kullanmadan önce aerob ve anaerob kültürler alındı. Allogreft derin dondurucudan alınmasından sonra bulaşma olma olasılığına karşı önlem alınması gerektiğinde antibiyograma göre antibiyotik başlanması amaçlandı. Allogreftler -85°C ısıya ayarlı derin dondurucuda saklandı. Derin dondurucu $\pm 12^{\circ}\text{C}$ 'lik ısı değışikliklerini sesli alarm uyarısıyla bildirecek şekilde programlanmıştı.

Kliniğimizde kullanılan derin dondurucu, Barka® Profiline marka ve ECC1085-4 model numaralı -18°C / -85°C soğutmalı sesli alarm sistemli bir makinedir.

Benign kistik lezyon nedeniyle opere edilmiş ve ortopedi polikliniğinde düzenli kontrollere gelen bu 50 hasta Haziran-Temmuz 2011 tarihinde son kontrollere davet edildi. Kontroller sırasında ön-arka ve yan grafiler çektirildi.

Grup I ve GrupII hastalar radyolojik ve klinik sonuçları itibariyle birbirleri ile karşılaştırıldı. Her bir hastanın preop kist hacminin son kontrolde ne oranda dolduğunun ve ne oranda rezidüel alan kaldığının değerlendirilmesi planlanarak preop ve takip sonrası grafiler beraber değerlendirildi.

Hastaların radyolojik değerlendirmesinde kullanılan direk grafiler dijital ortama alındı. Öncelikle her bir hastanın preop ön-arka ve yan grafilerdeki kistik lezyon alanları özel bir bilgisayar programı (Image-J) ile hesaplanarak sayısal veriler elde edildi. Daha sonra kontroller sırasında çekilen ön-arka ve yan grafilerdeki kalan rezidüel kistik (radyolusen) alanlar aynı program kullanılarak hesaplandı. Bu bilgisayar programı radyografilerin değerlendirilmesinde daha objektif sonuç elde edebilmek amacıyla kullanıldı.



Şekil-3. Image J Bilgisayar programı ile kistik alanların ölçümü

Elde edilen sayısal veriler ve oranlar ışığında grup I ve grupII hastalar arasında greft görünümü ve inkorperasyon potansiyeli değerlendirildi.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS (Ver. 15.0 for Windows) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Öncelikle verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine bakmak için normallik testi (Kolmogorov-Smirnov) yapıldı. $P:0,25$ ($P>0,05$) olduğundan normal dağılış gösterdiği tespit edildi. Bu yüzden bağımsız örneklem t testi (Independent sample t test) uygulandı.

5. BULGULAR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2006 ve Kasım 2010 tarihleri arasında benign kistik lezyon tanısı alıp operasyon sırasında allogreft kullanılan 50 hasta klinik ve radyolojik olarak değerlendirildi. Bu hastaların 25 tanesinde kistik destrüktif lezyon nedeniyle Freze-Dried (cancellous-crushed , cancellous/cortical-crushed) allogreft kullanılmıştır. Bu hastalar Grup I olarak değerlendirildi. Benign kistik lezyon nedeniyle opere edilmiş diğer 25 hastada ise Fresh-Frozen allogreft kullanılmıştır. Bu hastalar ise Grup II olarak değerlendirildi.

Bu olguların 25'i bayan 25'i erkektir. Ortalama yaş 21,18 (6-54) yıldır. (standart deviasyon 10,7) Ortalama takip süresi 21,14 (7-48) aydır. (standart deviasyon 11,41)

Tanı		N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Sdt. Sapma
Grup 1	Yaş (yıl)	25	6	54	23,2	13,2
	Takip süresi (ay)	25	7	45	22,7	11,3
Grup 2	Yaş (yıl)	25	11	40	19,12	7,31
	Takip süresi (ay)	25	8	48	19,52	11,46

Tablo-1. Grup 1 ve Grup 2 hastaların yaş ve takip süreleri

Erkek hastaların yaş ortalaması 22 (9-54) yıl (standart sapma 12,5), ortalama takip süresi 24,8 (7-48) ay (standart sapma 13,49); bayan hastaların yaş ortalaması 20,36 (6-43) yıl (standart sapma 8,8), ortalama takip süresi 17,4 (8-40) ay (standart sapma 7,4) olarak tespit edildi.

Cinsiyet		N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Sdt. Sapma
ERKEK	Yaş (yıl)	25	9	54	22	12,5
	Takip süresi (ay)	25	7	48	24,8	13,4
KADIN	Yaş (yıl)	25	6	43	20,36	8,8
	Takip süresi (ay)	25	8	40	17,4	7,4

Tablo-2. Cinsiyete göre dağılım

Hastaların 12 (%24) tanesinde soliter kemik kisti, 10 (%20)'unda enkondrom, 7 (%14) tanesinde anevrizmal kemik kisti, 6 (%12)'sında osteoid osteom, 5 (%10)'inde fibröz kortikal defekt, 3 (%6) tanesinde intra osseoz lipom, 3 (%6) tanesinde kondroblastom, 2 (%4) tanesinde nonossifiye fibrom, 1 (%2)'inde fibröz displazi, 1 (%2) tanesinde dev hücreli Tm. tanısı konulmuştu.

TANI		SIKLIK	%
GRUP 1 VE GRUP 2	Soliter Kemik Kisti	12	24
	Enkondrom	10	20
	Anevrizmal Kemik Kisti	7	14
	Osteoid Osteom	6	12
	Fibröz Kortikal Defekt	5	10
	İntra Osseoz Lipom	3	6
	Kondroblastom	3	6
	Nonossifiye Fibrom	2	4
	Fibröz displazi	1	2
	Dev Hücreli Tm	1	2

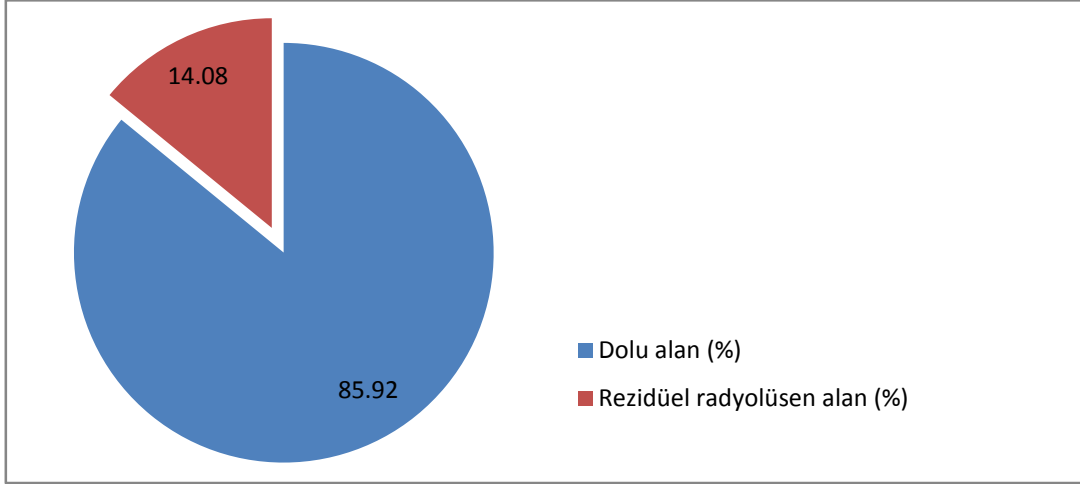
Tablo 3. Grup 1 ve Grup 2 hastaların tanılara göre dağılımı

Hastalardaki lezyonların 14 (%28) tanesi tibia'da, 12 (%24) tanesi humerus'ta, 9 (%18)'u femur'da, 9 (%18) tanesi el falanksında, 3 (%6) tanesi kalkaneus'ta, 1 (%2) tanesi pelvis'te, 1 (%2) tanesi radius'ta, 1 (%2) ulna'da bulunmaktadır.

LOKALİZASYON		SIKLIK	%
GRUP 1 VE GRUP 2	Tibia	14	28
	Humerus	12	24
	Femur	9	18
	El Falanks	9	18
	Kalkaneus	3	6
	Pelvis	1	2
	Radius	1	2
	Ulna	1	2

Tablo 4. Grup 1 ve Grup 2 hastaların tutulan bölgelere göre dağılımı

Her iki grup beraber ele alındığında allogreft (Freze-Dried + Fresh-Frozen) uygulanan 50 hastanın radyolojik değerlendirilmesinde elde edilen rezidüel alanların (radyolüsen bölgeler) yüzdeleri ortalama %14,08 (%0-50), (standart sap. 10,33) dir.



Şekil 4. Tüm hastaların kistik lezyonlarının ortalama dolu alan/rezidüel alan oranı

Çalışma gruplarına dahil ettiğimiz hastaların 6'sına greftleme öncesinde cryosurgery uygulanmıştır. Cryosurgery uygulanan hastaların takibinde, greftlenen alanın ortalama %14,5'lik kısmının radyolüsent kaldığı görülmüştür. Cryosurgery uygulanmayan hastalarda ise bu oran %14'tür.

Grup I Hastalar:

Birinci grubu oluşturan benign kemik lezyonu tanılı hastaların toplamı 25 tir. Bunlardan 14 (%56)'ü erkek, 11 (%44)'i bayandır. Grup 1 hastaların ortalama takip süresi 22,7 (7-45) ay (standart sapma 11,3) olarak tespit edildi.

TANI		Sıklık	%
Grup 1	Kadın	11	44
	Erkek	14	56
	Toplam	25	100

Tablo 5. Grup 1 hastaların cinsiyete göre dağılımı

8 hasta soliter kemik kisti (%32), 3 tanesi anevrizmal kemik kisti (%12), 3 tanesi intraosseöz lipom (%12), 3 tanesi osteoid osteom (%12), 2 tanesi enkondrom(%8), 2'si fibröz kortikal defekt (%8), 1 tanesi kondroblastom (%4),

1 tanesi nonossifiye fibrom (%4), 1 tanesi dev hücreli tümör (%4) tanısıyla ve 1 tanesi fibröz displazi (%4) tanısıyla kürete edilip, Freze-Dried (cancellous-crushed, cancellous/cortical-crushed) allogreft ile grefonaj uygulanmıştır.

Tanı	SKK	AKK	İOL	O.Os	Enk.	FKD	KB	NOF	DHT	FD	Toplam
Sıklık	8	3	3	3	2	2	1	1	1	1	25
%	32	12	12	12	8	8	4	4	4	4	100

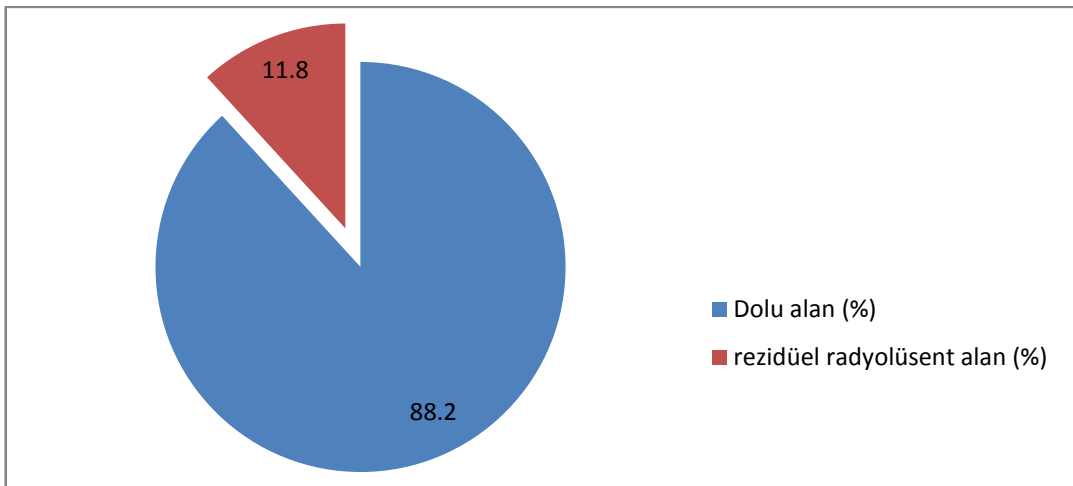
Tablo 6. Grup 1 hastaların tanılara göre dağılımı

Bu gruptaki kistik lezyonların 8 tanesi humerusta (%32), 6 tanesi tibiada (%24), 5 tanesi femurda (%20), 3 tanesi kalkaneusta (%12), 2'si falanksta (%8) ve 1 tanesi radiusta (%4) bulunmaktadır.

Lokalizasyon	Humerus	Tibia	femur	kalkaneus	falanks	radius	Toplam
sıklık	8	6	5	3	2	1	25
%	32	24	20	12	8	4	100

Tablo 7. Grup 1 hastaların tutulan bölgelere göre dağılımı

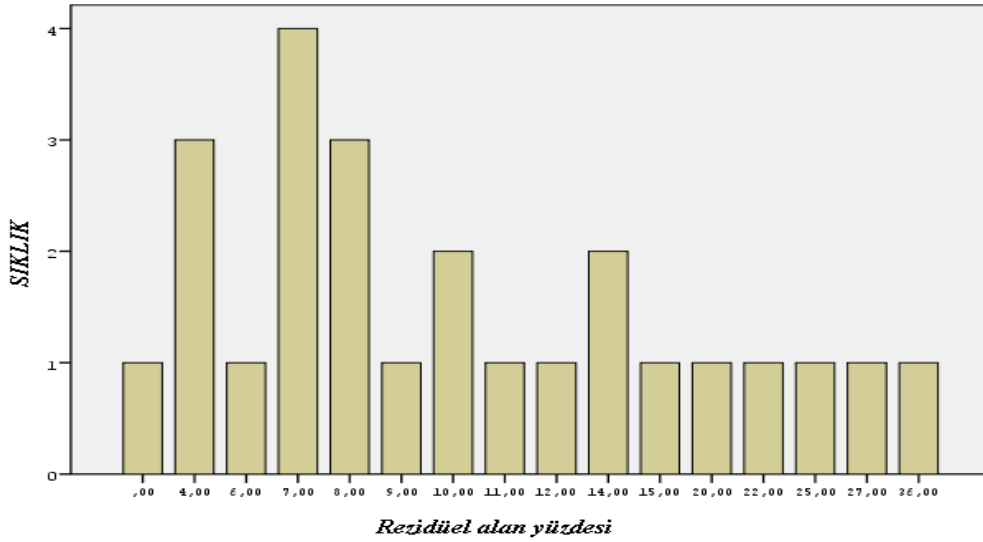
Bu grupta bulunan hastaların radyolojik değerlendirilmesinde elde edilen rezidüel alanların (radyolusen bölgeler) yüzdeleri ortalama %11,8 dir (%0-36), (standart sapma 8,38). Diğer bir deyişle bu gruptaki hastaların kistik lezyonlarının ortalama %88.2 oranında dolduğu belirlenmiştir.



Şekil 5. Grup 1 de değerlendirilen hastaların kistik lezyonlarının ortalama dolu alan/rezidüel alan oranı

Bu gruptaki hastalardan 2 tanesinde (%8) cryosurgery uygulanmıştır.

Grup 1 de değerlendirilen 25 hastadan, 3 tanesinde (%12) 2 haftadan daha kısa süren yüzeysel seröz akıntı gözlenmiştir. Hastaların hiç birinde sistemik komplikasyon gözlenmemiştir.



Şekil 6. Grup 1 hastaların rezidüel alan yüzdesine göre sıklığı (%11,8), (standart sapma 8,38).

Grup II Hastalar:

İkinci grubu oluşturan benign kemik lezyonu tanılı hastaların toplamı 25 tir. Bunlardan 14 (%56)'ü bayan, 11 (%44)'i erkektir.

TANI		Sıklık	%
Grup 1	Erkek	11	44
	Kadın	14	56
	Toplam	25	100

Tablo 8. Grup 2 hastaların cinsiyete göre dağılımı

Grup 2 hastaların ortalama takip süresi 19,52 (8-48) ay (standart sap.11,46) dır.

8 hastada Enkondrom (%32), 4 hastada Soliter kemik kisti (%16), 4 hastada Anevrizmal kemik kisti (%16), 3 hastada Fibroz kortikal defekt (%12), 3 hastada Osteoid osteom (%12), 2 hastada Kondroblastom (%8) ve 1 hastada Nonossifiye fibrom (%4) tanısıyla kürete edilip, Fresh-Frozen allogreft ile greftonaj uygulanmıştır.

Tanı	Enk.	SKK	AKK	FKD	O.Os	KB	NOF	Toplam
Sıklık	8	4	4	3	3	2	1	25
%	32	16	16	12	12	8	4	100

Tablo 9. Grup 2 hastaların tanılara göre dağılımı

Bu gruptaki kistik lezyonların 8 tanesi tibiada (%32), 7'si el falankslarında (%28), 4 tanesi humerusta (%16), 4'ü femurda (%16), 1 tanesi pelviste (%4) ve 1 tanesinde ulnada (%4) bulunmaktadır.

Lokalizasyon	Tibia	Falanks	Humerus	Femur	Pelvis	Ulna	Toplam
sıklık	8	7	4	4	1	1	25
%	32	28	16	16	4	4	100

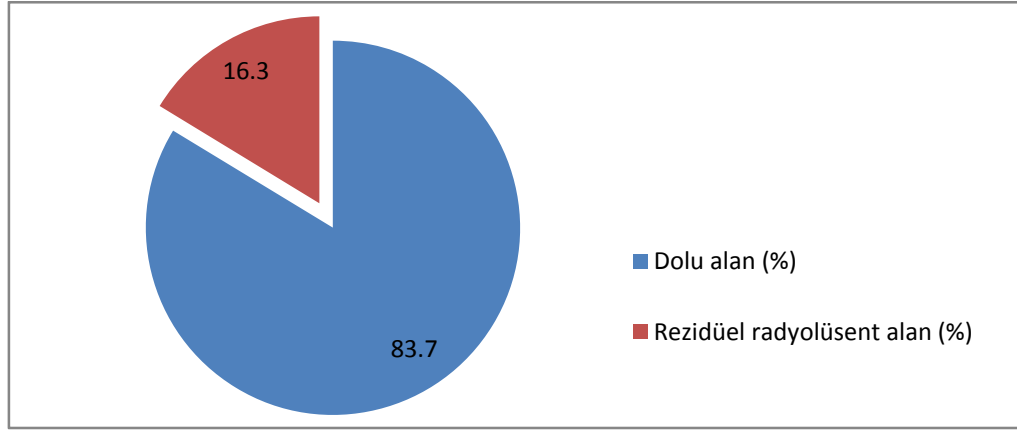
Tablo 10. Grup 2 hastaların tutulan bölgelere göre dağılımı

Bu gruptaki hastalardan 4 tanesinde (%16) cryosurgery uygulanmıştır.

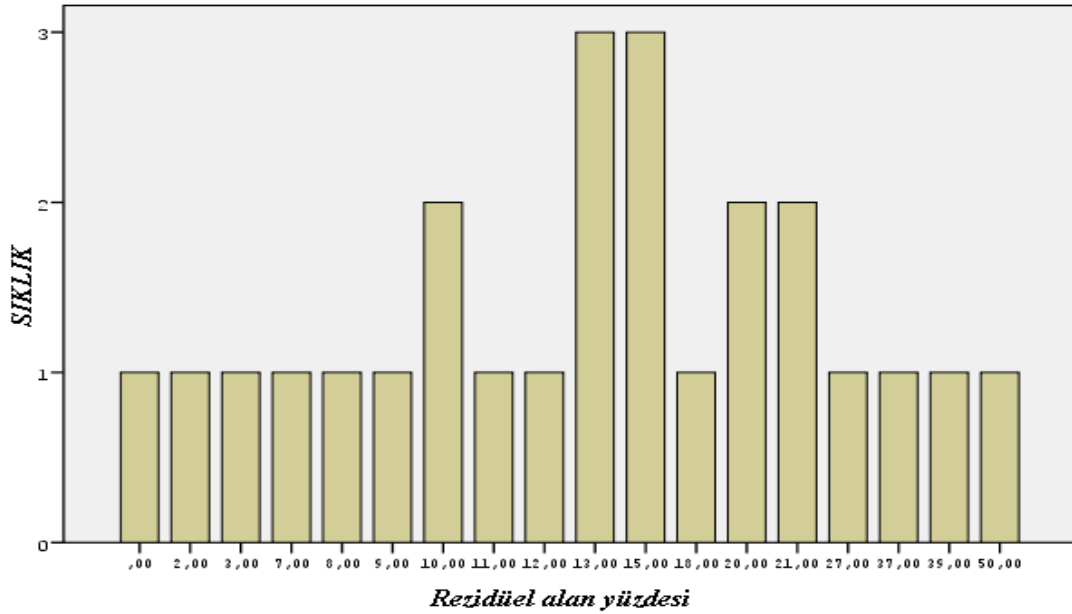
Grup 2 de değerlendirilen 25 hastadan, 4 tanesinde (%16) 2 haftadan daha kısa süren yüzeysel seröz akıntı gözlenmiştir. Hastaların hiç birinde sistemik komplikasyon gözlenmemiştir.

Bu grupta bulunan hastaların radyolojik değerlendirilmesinde elde edilen rezidüel alanların (radyolusen bölgeler) yüzdeleri ortalama %16,36 (%0-50), (standart

sapma 11,7) dır. Diğer bir deyişle bu gruptaki hastaların kistik lezyonlarının ortalama %83,7 oranında olduğu belirlenmiştir.



Şekil 7. Grup 2 de değerlendirilen hastaların kistik lezyonlarının ortalama dolu alan/rezidüel alan oranı



Şekil 8. Grup 2 hastaların rezidüel alan yüzdesine göre sıklığı (%16,3),(standart sap.11,7)

İki yönlü direk grafilere Image J programı kullanılarak elde edilen verilerin (rezidüel radyolüsen alan yüzdeleri) istatistiksel analizi SPSS (Ver. 15.0 for Windows) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Öncelikle verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine bakmak için normallik testi (Kolmogorov-Smirnov) yapıldı. $P:0,25$ ($P>0,05$) olduğundan normal dağılım gösterdiği tespit edildi. Bu yüzden bağımsız örneklem t testi (Independent sample t test) uygulandı. ($P:0,12$)

$P>0,05$ olduğu için grup 1 ve grup 2 hastalar arasında radyolojik rezidüel alan açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi.

6. TARTIŞMA

Otojen kemik greftleri yüksek osteojenik potansiyeli olması, immün reaksiyon oluşumu ya da hastalık bulaşması riski taşınamaması gibi avantajlara sahiptir. Gerçekçi bir yaklaşımla bakıldığında, fazla miktarda greftin gerekmediği ve özellikle osteojenik aktivitenin istendiği atrofik nonunion olgularında öncelikle tercih edilebilir. Otojen kemik greftini cerrah ancak kısıtlı hacim ve şekilde elde edebilmekte, bu aşamada cerrahi süresi uzamakta ve hastada ek kan kaybına neden olunmaktadır. Greft uygulanan hastaların zaten ciddi ameliyatlara geçirmelerinin yanı sıra otojen greft için ek morbidite riski yüklenmeleri yöntemin bir diğer dezavantajıdır.

Younger ve Chapman, 243 otojen kemik greftinin alındığı 239 hastada verici saha morbiditesini incelemişler ve majör komplikasyon (enfeksiyon, uzamış yara drenajı, büyük hematomlar, reoperasyon, altı aydan uzun süren ağrı, duyu kaybı) oranını %8.6; minör komplikasyon (yüzeyel enfeksiyon, minör yara sorunları, geçici duyu kaybı, geçici ya da hafif ağrı) oranını %20.6 saptamışlardır. Cerrahi için kullanılan kesi aynı zamanda greft almak için de kullanıldığında, majör komplikasyon oranını %20.6 bulmuşlardır. Bu komplikasyonlardan sakınmak için banka allogrefti ya da sentetik kemik grefti kullanımının etkili olabileceğini vurgulamışlardır. Tüm bu olumsuzluklar cerrahları, istediklerinde yeterli miktarda ve uygun şekilde bulabilecekleri güvenli seçenekler bulmaya yöneltmiştir. Kemik allogreftler, hayvan kaynaklı ksenogreftler, sentetik kemik materyaller (seramik ve hidroksiapatit kristalleri) otojen greft dışındaki temel kaynaklardır (61,62,63,64,65).

Çalışma grubuna aldığımız olgularda kistik lezyon geniş olduğu için veya hastanın ek donör alan morbiditesi ve kozmetik endişelerle otogreft kullanılmasını kabul etmemesi nedeniyle iliya kanat otogrefti kullanılmamıştır.

Osteokondüktif etkiye sahip sentetik kemik materyallerinin temel dezavantajları osteojenik ve osteoindüktif aktivitelerinin olmamasıdır. Koral greftler pahalı olmalarının yanında, ekstremitelerin segment kayıplı travmalarının veya tümöral rezeksiyonların rekonstrüktif girişimlerinde de kısıtlı kullanıma sahiptir (63,65,66).

Banka allogreftleri osteokondüksiyon, osteoindüksiyon ve rezorbsiyon kombinasyonu ile iyileşirler. Osteokondüksiyon, donörün canlılığı olmayan ve rezorbe olmuş kemiğine alıcıdan yeni kemik hücrelerinin yerleşmesine bağlı gelişen bir süreçtir. Osteoindüksiyon mezenkimal hücrelerin ve fibroblastların kemik yapan hücrelere dönüşmesi ile oluşur. Gross ve ark. proksimal femurun revizyon artroplastilerinde kullandıkları femoral

allogreftlerin, yapısal kemik kaybını rekonstrükte etmede solid bir fragman olarak oldukça güçlü destek sağladığını belirtmişler; allogreft kullanmanın en önemli yararının, osseöz yapının normal ya da normale yakın rekonstrüksiyonunda, orijinal dokunun özelliklerine olabildiğince yakın bir materyal kullanılması olduğunu vurgulamışlardır (64,67).

Çalışmamızda 25 hastada (grup 1) Freze-Dried (cancellous-crushed, cancellous/cortical-crushed) allogreft kullanılmış olup, ortalama 22.7 ay takip sonucunda yapılan radyolojik değerlendirmede kistik alanın ortalama %88,2 (rezidüel alan %11,8) oranında inkorpore olduğu görüldü. Grup 2 olarak değerlendirmeye alınan 25 hastada Fresh-Frozen allogreft kullanılmış ve ortalama 19,5 ay takip sonucunda kistik alanın ortalama %83,7 (rezidüel alan %16,3) oranında inkorpore olduğu görüldü. İki grubun İstatistiksel analizi yapıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

İstatistiksel olarak anlamlı olmasada Freze-Dried allogreft kullanılan hastalarda kistik kavitenin Fresh-Frozen allogreft kullanılanlara göre daha yüksek oranda dolduğu anlaşılmaktadır. Freze-Dried allogreftlerin işlenmiş olması ve bu grupta kullandığımız Freze-Dried allogreftlerin sıklıkla kortikospongioz yapıda olması nedeniyle radyografilerde daha sklerotik bir görünüm elde edilmiş olabilir. Freze-Dried allogreftin bu özellikleri daha az radyolüsent bölge gözlenmesine ve takiplerde kistin daha dolu görünmesine neden olmuş olabilir.

Çalışmaya dahil edilen 2 gruptan toplam 50 hastanın 6 tanesinde greftleme öncesi cryosurgery uygulanmıştır. Cryosurgery uygulanan hastaların takibinde, greftlenen alanın ortalama %14.5'lik kısmının radyolüsent kaldığı görülmüştür. Cryosurgery uygulanmayan hastalarda ise bu oran %14'tür. Bu sonuçla cryosurgery işleminin allogreft akıbetini anlamlı ölçüde etkilemediğini görülmüştür. Şüphesiz, cryosurgery işleminin kemik greftlemesinin başarısını ne yönde etkilediğini araştırmak için daha fazla sayıda olgunun dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatür incelendiğinde, elde edilen allogreftlerin derin dondurucuda saklanma ısıları -20°C ile -86°C arasında değişmektedir. Bizim derin dondurucumuz -85°C soğutmaya ayarlıdır. Tomford ve ark, kemik bankalarında allogreftleri -80 C'de sakladıklarını belirtmişler; insan dokusunun enzimatik yıkım olmaksızın bu ısıda uzun süre saklanabildiğini, dokuların derin dondurucuda makul bir masrafla korunabildiğini ve kemik allogreftlerin biyomekanik gücünün etkilenmediğini bildirmişlerdir. Biz, kemik bankamızda kullanılmak üzere bekletilen allogreftleri, antijenik özelliklerini en aza indirmek için derin dondurucuda bir ay beklettikten sonraki 11 ay içinde kullanıyoruz. Saklanma süreleri bir yılı aştığında ise,

olası bir otoliz sonucunda biyomekanik özelliğinin bozulacağını düşünerek atıyoruz. Russell ve ark. otoliz olasılığı olmaksızın allogreftlerin derin dondurucuda iki yılın üzerinde saklanabileceğini bildirmişlerdir. Kakaiya ve Jackson, bu süreyi 9 ay-3 yıl olarak vermişler, greftlerin büyük çoğunluğunun (%85) üç ay içinde kullanıldığını belirtmişlerdir (68,69,70).

Literatür incelendiğinde, elde edilen allogreft cips veya toz greft olarak hazırlanacaksa yaşın önemli olmadığı görülmektedir. Bu vericilerden elde edilen allogreftler kaviter yapıların doldurulmasında cips greft olarak kullanıldı (69,70).

Friedlaender, derin dondurulmuş allogreftlerin alıcı kemiğine kaynaşması işleminin histolojik olarak taze otogreftlerle neredeyse aynı olduğunu, fakat sürecin daha yavaş geliştiğini ve daha az kompleks olduğunu belirtmiştir (61).

Bizim çalışmamızda Grup 1 hastaların 3 tanesi ve grup 2 hastaların 4 tanesinde ortalama 2 haftadan az süren ve pansuman takibine olumlu cevap veren yüzeysel seröz akıntı gözlemlendi. Diğer hastalarda lokal herhangi bir komplikasyon görülmedi. Hiçbir olguda sistemik enfeksiyon ve immun reaksiyon belirtileri görülmedi.

Deijkers ve ark. kadavralardan sağladıkları allogreftlerin düşük patojeniteli mikroorganizmalarla bulaşma oranını %50, yüksek patojeniteli mikroorganizmalarla bulaşma oranını %3 olarak bildirmişlerdir. Bulaşmanın ana kaynağının eksojen olduğunu ve grefti alan cerrahi ekiple bu oranın doğrudan ilgili olduğunu; kontaminasyonun endojen kaynaklarının uygun verici seçimiyle kontrol edilebileceğini belirtmişlerdir (71).

Allogreft kullanımı sırasında vericiden alıcıya hastalık geçişi hem klinik ve sosyal yönden, hem de adli yönden oldukça ciddi bir durumdur. Bunun kontrolü titiz bir şekilde yapılmalıdır. Kontrol, kadavradan sağlanan greftler için sorundur. Bu hastalara ölmeden kısa süre önce kan ya da kristalloid transfüzyonları yapılabilmekte, bu durumda serolojinin pozitifleşmesi için yeterli süre olmamakta ya da dilüe damar içi volüm, serolojik tetkikleri etkileyebilmektedir. Bunlar canlıdan sağlanan allogreftler için nispeten daha az sorundur (67).

Kemik bankasının hastane koşullarında kurulması ve canlı vericilerden birincil ameliyatları nedeniyle çıkarılan ve normalde atılacak olan femur başı, osteotomi kamaları gibi vücut bölgelerinin allogreft olarak saklanması çeşitli avantajları vardır. Allogreftin alınması sırasında bulaşma olasılığı daha düşük olmakta, vericiden alıcıya hastalık geçişi donör yaşadığı için daha iyi kontrol edilebilmektedir. Ayrıca bankalama işlemleri oldukça kolay olmakta ve ucuza mal olmaktadır. Gerekli olduğunda greftin anında ve istenen miktarda sağlanabilmesi de cerraha ayrı bir kolaylık sağlamaktadır.

Kemik greftlemede altın standart olan otogreftlerin kullanılmadığı veya yetersiz kaldığı durumlarda freze-dried allogreftler işlenmiş halde olmaları, kullanıma hazır formda bulunmaları ve oda ısısında depolanabilmeleri nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. Fresh-frozen allogreftler ise vericinin serolojik-mikrobiyolojik tetkiklerinin eksiksiz yapılması ve greftin usulüne uygun alınıp saklanması koşulu ile kemik greftlemede alternatif bir kaynak olarak kullanılabilir.

7. SONUÇ

Spongioz otogreftler hızlı osteojenik potansiyele sahip oldukları için osteogenez düşünölen hastalarda tercih edilmelidir. Otogreftlerin elde edilmesi sırasında operasyon süresini uzatması, kanama miktarını artırıcı etkileri ve neden olabileceği donör saha morbidite problemleri göz önüne alındığında otogreft alınamayan olgularda allogreftler alternatiftir.

Ortopedik teknik ve deneyimler geliştikçe, gereksinimi karşılamakta yetersiz kalmaya başlayan otojen greftlerin yerine, tümör cerrahileri ya da ağır travmalar sonrasında çok daha fazla miktarda ve şekilde grefte gereksinim olmaktadır.

Allogreftlerin biyomekanik özellikler greftin elde edilme yöntemine göre farklılıklar gösterir. Saklanmaları için kullanılan yöntemlerden freezing (dondurma), depolama ve nakilde zorluk arzederken aynı zamanda antijeniteyide tam olarak ortadan kaldırmamaktadır. Freze-drying (dondurularak kurutma) yöntemi ise greftin biyomekanik ve biyolojik özelliklerinde önemli bir kayba neden olmaktadır.

Benign kistik lezyon nedeniyle grefonaj uygulanan hastaların dahil edildiği bu çalışmada, Freze-drying allogreft kullanılan olgular ile Fresh-frozen allogreft kullanılan olguların radyolojik değeriendirilmesi yapıldı. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi.

Bu bilgiler ışığında, Kemik greftlemesinde altın standart olan otogreftlerin kullanılamadığı veya yetersiz kaldığı durumlarda freze-dried allogreftler işlenmiş halde olmaları, kullanıma hazır formda bulunmaları ve oda ısısında depolanabilmeleri nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. Fresh-frozen allogreftlerin ise vericinin serolojik-mikrobiyolojik tetkiklerinin eksiksiz yapılması ve greftin usulüne uygun alınıp saklanması koşulu ile kemik greftlemesinde alternatif bir kaynak olarak kullanılabileceği kanaatine varıldı.

VAKA ÖRNEKLE

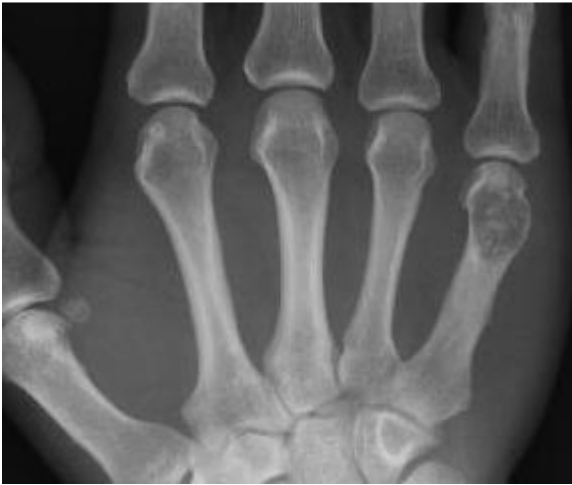


Preop

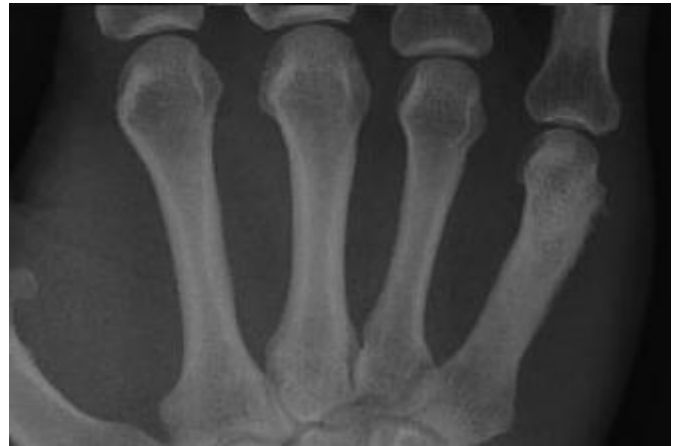


Postop 30. ay

Olgu 1: Grup 1 , 15 yaşında erkek hasta, freze-dried allogreft kullanılan soliter kemik kisti olgusu

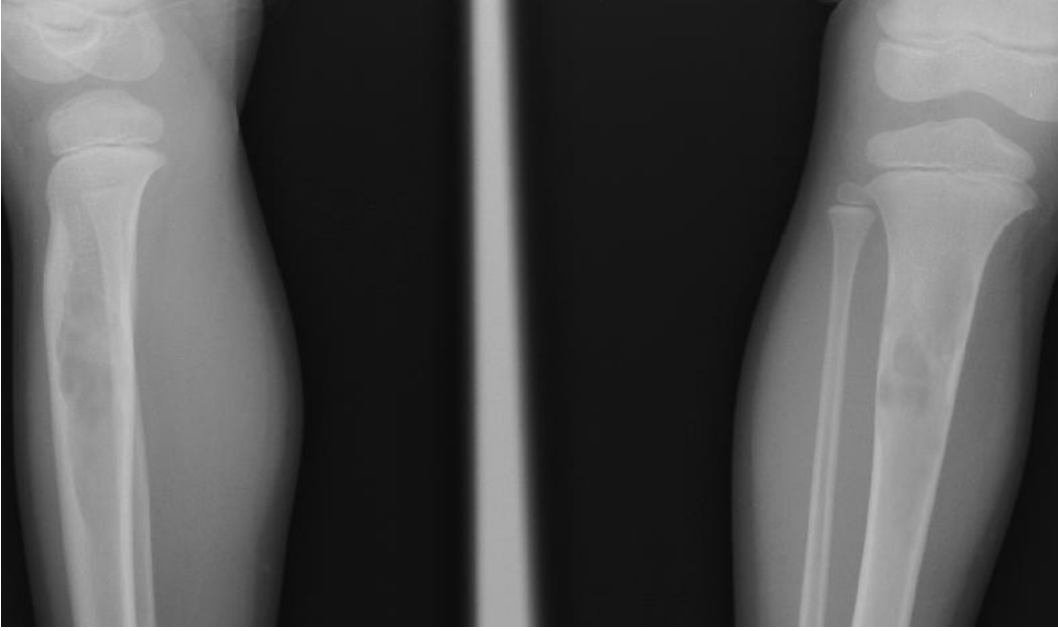


Preop

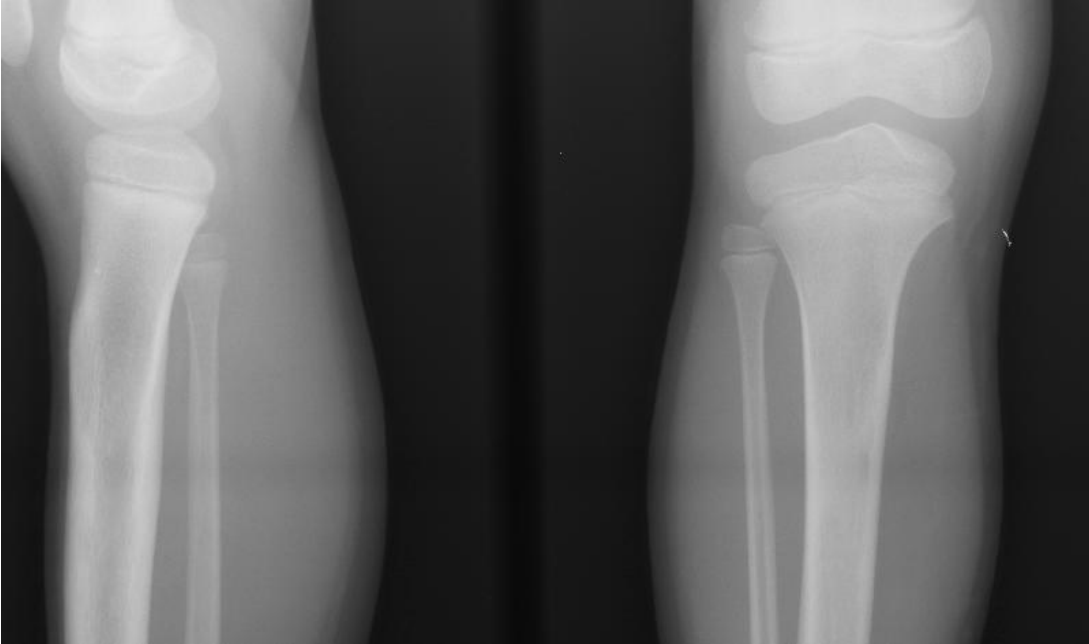


postop 10. ay

Olgu 2: Grup 2, 47 yaşında erkek hasta freze-dried allogreft kullanılan enkondrom olgusu.



preop



Postop 19. ay

Olgu 3: Grup 1, 6 yaşında bayan hasta, freze-dried allogreft kullanılan soliter kemik kisti olgusu.

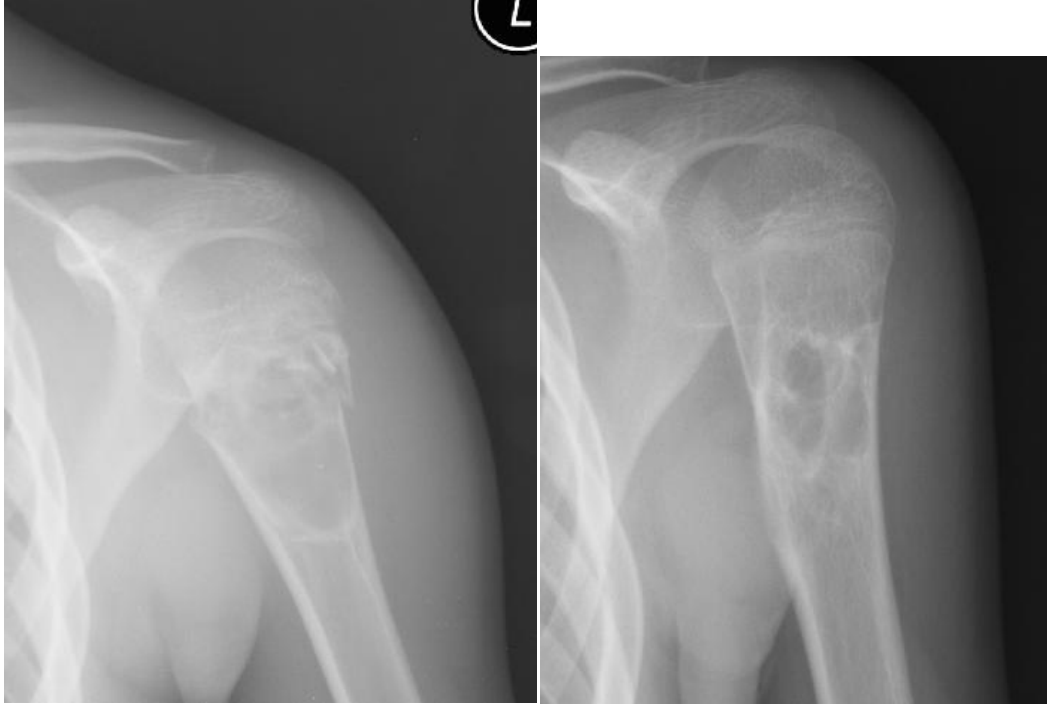


Preop grafiler



Postop 29. ay

Olgu 4: Grup 2, 24 yaşında erkek hasta Fresh-Frozen allogreft kullanılan olgu.



Preop

Postop 10. ay

Olgu 5: Grup 2, 11 yaşında erkek hasta Fresh-Frozen allogreft kullanılan soliter kemik kisti olgusu.

KAYNAKLAR :

1. Prolo DJ, Rodrigo JJ. Contemporary bone graft physiology and surgery. Clin. Orthop. 200:322-331, 1985
2. Bayram MD, Skolyoz cerrahisinde kullanılan otogreft ve allogreft kemik materyallerinin füzyon üzerine etkileri, Uzmanlık Tezi, İstanbul 2002.
3. Ş.Kabak MD., V.Kayar MD., Tavşanlarda posterolateral intertransvers spinal füzyon modelinde otogreft, allogreft ve allojen DBM kaynama potansiyellerinin karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, Kayseri 2002.
4. Gürkan Kİ, Kocaoğlu H. Kemik Bankası. İstanbul Üniversitesi Tıp.Fak.Mec. 18:462, 1995.
5. Ege R. 1-Kemik greftleri ve Kemik Bankası 2- Muhtelif kemik greftlerinin akıbeti ve bunların greft yatağı ile münasebetine ait tecrübeler. Ankara Üniv. Tıp.Fak.Mec. Vol 15 No 3 ek 1-63 1972
6. Duthie RB, Ferguson AB. The musculo-skeletal system In: Mercer's Orthopedic surgery, chapter 2, Ed. Edward Arnold, London, 8. Ed. 1983, pp 27-65.
7. Elias H, Pauly JE, Burns ER. Tissu squelettique. In Histology. Ed. Elias H, Pauly JE, Burns ER. Piccin Nuova Libreria S.P.A. Padova (Italie). 1984, pp 85-110.
8. Ross MH, Reith EJ, Romrell LJ. Bone histology. In: Histology a text and atlas. Chapter 8 Bone. Ed. Ross MH, Reith EJ, Romrell LJ. Williams & Wilkins, 2. Ed. Baltimore, 1989. pp 141-178
9. Kessel RG, Kardon RH. Tissue and organs. In: A text atlas of scanning, electron microscopy, chapter 3, skeletal tissue. Ed. WH. Freeman company, San Francisco, 1979, pp 19-34
10. Marc SC, Papoff SN. Bone cell biology: The regulation of development, structure and function in the skeleton. American J Anatomy 183: 1-44, 1988
11. Bab I, Howlett CR, Ashton BA, Owen ME. Ultrastructure of bone and cartilage forme in vivo in diffusion chambers. Clin Orthop. 187: 243-254, 1984.
12. Miller EJ, Martin GR. The collagen of bone. Clin. Orthop. 59: 195-232, 1968
13. Urist MR, Silverman BF. The bone induction principle. Clin Orthop. 53: 243-283, 1967.
14. Urist MR. Surface decalcified allogenic bone implants. Clin Orthop 56: 56:7-46, 1968.
15. Nilsson OS, Urist MR, Davson EG, et al. Bone repair induced by bone morphogenetic protein in ulnar defect in dogs. J bone Joint surg. 68-b: 635-642, 1986
16. Urist MR. Bone morphogenetic system in residues of bone matrix in the mouse. Clin Orthop. 91: 210-223, 1973.
17. Shin SS, Copp DH, Patterson FP. Measurement of the rate and distribution of the nutrient

- and other arterial blood supplying long bones of the rabbit. J bone Joint surg. 50-B: 178-183
1963
18. Ray RD. Circulation and the skeletal system. J bone Joint surg. 50-A: 764-765, 1968.
 19. Shim SS. Physiology of blood circulation of bone. J bone Joint surg. 50-A 812-824, 1968.
 20. Rand JA, Berquist TH. Fractures healing. In: Imaging Orthopedic trauma and surgery. Ed. Bequist TH. Philadelphia, W.B. Saunders company, 1986, pp. 51-90
 21. Kane WJ. Fundamental concepts in bone blood flow studies. J bone Joint surg. 50-A: 801-811, 1968.
 22. Holden CEA. The role of blood supply to soft tissue in the healing of diaphyseal fractures. J bone Joint surg 174: 69-86, 1983.
 23. Mankin HJ, Doppelt S, Tomfort W. Clinical experience with allograft implantation. Clin Orthop. 174: 69-86, 1983.
 24. Rhineland FW. The normal microcirculation of diaphyseal cortex and its response to fracture. J bone Joint surg. 50-A: 784-800. 1968.
 25. Strachan RK, McCarthy I, Fleming R, Hughes SPF. The role of the tibial nutrient arter. J bone Joint surg. 72-B: 391-394, 1990.
 26. Rhineland FW. The blood supply of the limb bone. In: Scientific foundation of orthopaedics and traumatology. 1980. Pp. 126-151.
 27. Stegemann P, Lorlo M, Soriano R, Bone L. Management protocol for unreamed interlocking tibial nails for open tibial fractures. J Ortop Trauma. 1995;9:117-20.
 28. Upton J, Glowacki J. Hand reconstruction with allograft demineralized bone : Twenty-six implants in twelve patients. J Hand Surg [AM]. 1992;17:704-13.
 29. Norian SRS. Orthopaedic and rehabilitation devices panel. Federal Drug Administration.
 30. Cook SD, Wolfe MW, Salkeld SL, Rueger DO. Effect of recombinant human osteogenic protein-1 on healing of segmental defects in non human primates. J Bone Joint Surg 1995;77A:734-750.
 31. Collins T: Acute and chronic inflammation. In Co-tran R, Kumar V, Collins T (eds.). Robbins Pathologic Basic of Disease. Philadelphia, WB Saunders 50-88, 1999.
 32. Lanyon LE: Control of bone architecture by functional load bearing. Bone Miner Res 1992;7:369-375
 33. Lee MY, Finn HA, Lazda VA, Thistlethwaite JR, Simon MA: Bone allografts are immunogenic and may preclude subsequent organ transplants. Clin Orthop 1997;340:215-219.
 34. Nelissen RGHH, Bauer TW, Weidenhielm LRA, LeGolian DP, Mikhail WEM: Revision hip arthroplasty with the use of cement and impaction grafting. J Bone Joint Surg. 1995;77A:412-422.

35. Wilkins RM, Stringer EA : Demineralized bone powder : Use in grafting space-occupying lesions of bone. *Int Orthop* 1994;2:71-78.
36. Mark D. Miller, MD. 85, 91, 20, 107, 20. Review of orthopaedics fourth edition 2004
37. E. Tomin MD, B. Beksaç MD, J. M. Lane MD, ABD'de Ortopedik girişimlerde otogreftlerin yerlerine kullanılan materyallere toplu bakış. *J. Of Arthroplasty and Artroskopik Surgery* Vol.13.No:2 114-129, 2002.
38. Duman H, Sengezer M, Cellkoz B, Turegun m, flsik S. Lower extremity salvage using a free flap associated with the ilizarov method in patients with massive combat injuries. *Ann Plast Surg*. 2001;46:108-12
39. Killian JT, Wilkinson L, White S, Brassard M. J. *Pediatr Orthop*. 1998 sep-oct;18(5):621-4.
40. Connolly JE, Guse R, Tiedman J, Dchne R: Autologous marrow injection as a substitute for operative grafting of tibia non-unions. *Clin Orthop* 1991;266:259-270.
41. Hooten Jr Jp, Engh CA, Heekin RD, Vinh TN: Structural bulk allografts in acetabular reconstruction. Analysis of two grafts retrieved at post-mortem. *J Bone Joint Surg* 1996;78B:270-275.
42. Virolainen P, Perala M, Vuorio E, Aro HT : Expression of matrix genes during incorporation of cancellous bone allografts and autografts. *Clin Orthop* 1995;317:263-272.
43. AATB information alert. McLean VA, American Association of Tissue Banks; 1993
44. Rougraff BT, Kling TJ. *J Bone Joint Surg. Am.* 2002 Jun;84-A (6):921-9.
45. Chapman MW, Bucholz R, Cornell C. Treatment of acute fractures with a collagen-calcium phosphate graft material. A randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am.* 1997;79:495-502.
46. Wilkins RM, Chimenti BT, Rifkin RM. *Orthopedics*. 2003 May;26 (5 Suppl):s549-54.
47. Wilkins RM, Kelly CM. *Orthopedics*. 2003 May;26 (5 Suppl):s567-72.
48. Cotran R, Kumar V, Collins T: Diseases of Immunity. In Cotran R, Kumar V, Collins T (eds). *Robbins Basis of Pathologic Diseases*. Philadelphia, Wb Saunders 1999;188-259.
49. Goodman SB, Bauer TW, Carter D, Casteleyn PP, Goldstein SA, Kyle RF, Larsson S, Stankewich Cj, Swiontkowski MF, Tencer AF, Yetkinler DN, Poser RD, Norian SRS cement augmentation in hip fracture treatment. Laboratory and initial clinical results. *Clin Orthop*. 1998;348:42-50.
50. Stevenson S, Horowitz M: The response to bone allografts. Current concepts review. *J Bone Joint Surg*. 1992;74A:939-949.
51. Muschler GF, Hyodo A, Manning T: Evaluation of human bone morphogenetic protein 2 in a canine fusion model. *Clin Orthop* 1994;308:229-240.
52. Stevenson S, Shaffer JW, Goldberg VM: The human response to vascular and non vascular allografts of bone. *Clin Orthop* 1996;323:86-95.
53. Tledeman JJ, Connolly JF, Strates BS, Lippiello L. Treatment of nonunion by percutaneous injection of bone marrow and demineralized bone matrix. An experimental study in dogs. *Clin*

- Orthop.1991;268:294-302.
54. Muschler GF,Lane JM:Spinal Fusion:Principles of Bone Fusion.In Rothman R (ed).The Spine.Ed 4.Philadelphia,WB Saunders Co 1998:1573-1589.
55. Urist MR. Bone formation by autoinduction 1965;150:893-899.
56. Cho TJ, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Differentiel temporal expression of members of the transforming growth factor β superfamiy during murine fracture healing. J bone miner Res. 2002;17:227-239.
57. Kenneth J.,Kavak MD.,Orthopaedic Knowledge Update,21-26 2002
58. Joseph A.Buck walter,MD.MS.Thomas A.Einhorn,MD shelden,R Simon MD,Orthopaedics Basic Science 2 end edition,288,399,406,571,568,569 2002.
59. Ş.Kabak MD.,V.Kayar MD.,Tavşanlarda posterolateral intertransvers spinal füzyon modelinde otograft,allograft ve allojen DBM kaynama potansiyellerinin karşılaştırılması,Uzmanlık Tezi,Kayseri 2002.
60. Frankenburg EP,Goldstein SA,Bauer TW,Harris SA,Poser RD:Biomechanical and
61. Freadlender GE. Bone Grafts. The basic science rationale for clinical applications. J. Bone joint surg. 1987;69;786-90.
62. Şener N, Özger H. Kemik greftleri ve kemik bankaları. Acta orthop. Trau. Turc. 1995;29:335-8.
63. Kış M, Akalın S, Benli T, Tüzüner M, Çıtak M, Özlü S. Kemik bankalama ve erken klinik deneyimlerimiz. Acta orthop. Trau. Turc. 1993;311:232-246
64. DeLacure MD. Physiology of bone healing and bone graft. Otolaryngol Clin. North Am. 1994;27:857-874.
65. Sönmez M. Durak K, Bilgin Ö. Kemik onarımında kemik iliği ve koral greft uygulamalarımızın sonuçları. Acta orthop. Trau. Turc. 1996;30:76-79.
66. Miller TA, Ishida K, Kobayashi M, Wollman JS, Turk AE, Holmes RE. The induction of bone by an osteogenetic protein and the conduction of bone by porous hydroxyapatite: a lobaratory study in the rabbit. Plast. Reconst. Surg. 1991;87:87-95.
67. Hardin CK. Banked bone . otolaryngol clin North Am. 1994;27:911-925.
68. Kakaiya RM, Jackson B. Regional programs for surgical bone banking. Clin Orthop. 1990;251:290-294
69. Russel G, Hu R, Raso VJ. Bone banking in Canada: a review. Can J surg. 1989;32:231-236.
70. Tomford WW, Mankin HJ, Freadlender GE, Doppelt SH, Gebhardt MC. Methods of banking bone and cartilage for allograft transplantation.orthop. Clin. North Am. 1987;18:241-247.
71. Deijkers RL, Bloem RM, Petit PL, Brand R, Vehmeyer SB, Veen MR. Contamination of bone allografts J Bone Joint Surg. 1997;79:161-166.