

Kalsiyum hidroksiapatit seramiklerin ortopedide kullanımı*

Feza Korkusuz⁽¹⁾, Petek Korkusuz⁽²⁾

Günümüz ortopedisinin en önemli arayışlarından birisi kemiğin yerini tutabilecek, güvenilir ve ekonomik bir malzeme üretebilmektir. Bu malzemenin biyolojik olarak uyumlu ve mekanik özelliklerinin kemiğe yakın olması gereklidir. Yapılan çalışmalar, kalsiyum hidroksiapatit seramiklerin (CHA) osteokondüktif özellik taşıdığı ve organizmada yapay kemik olarak kullanılabilirliğini göstermiştir. CHA seramikler kemiğin yerini tutabilecek malzeme olmanın yanısıra, kontrollü ilaç salım sistemi ve protezlerde yüzey kaplaması olarak da kullanım alanı bulmaktadır. Bu yazıda kalsiyum hidroksiapatit seramikler üzerinde gerçekleştirilen bir dizi araştırmanın sonuçları sunulmuştur. Tavşan kemiklerine CHA implantasyonunu izleyen dönemde gelişen seramik-kemik etki leşimi, radyolojik, histopatolojik, scan electron microscopic (SEM) yöntemlerin yanısıra, ⁹⁹Tc kemik sintigrafisi, dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) ve biyomekanik yöntemlerle incelenmiştir. CHA implantasyonunun olası yan etkileri araştırılmış ve bu seramiklerin kemikle uyumlu oldukları saptanmıştır. Çalışmada ayrıca kemik rejenerasyonu, kırık iyileşmesi ve biyoimplant uyumu arasındaki ortak özellikler irdelenmiş; kemiğin mineral komponenti ve kalsifikasyon mekanizması ile ilgili son görüşlere yer verilmiştir. Gelecekte kemiğin yerini tutacak implantların osteoindüktif özelliklerinin artırılması ve mekanik özelliklerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: Biyoaktif seramikler, kalsiyum hidroksiapatit, biyolojik uyumluluk

Calcium hydroxyapatite ceramics in orthopedic surgery

Replacement of bone by a bioactive implant is one of the main research topics of today's orthopedics. A bioactive implant should be reliable, economic and biologically compatible. Its mechanical properties must be in accordance with the implanted bone. Calcium hydroxyapatite (CHA) ceramics are effectively used as replacement materials of bone. These ceramics are mostly applied on prostheses as a surface coating. They also serve as presented in this study. Following the implantation of CHA ceramics into the long bones of rabbits the implantation site is assessed by radiography, histopathology and scan electron microscopy. Furthermore, ⁹⁹Tc bone scintigraphy, dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) and biomechanical methods are used for the evaluation of biocompatibility. The possible side effects of CHA implantation is questioned and the results of this study indicate that these ceramics are effective when used as bone substitutes. The relation between bone regeneration, fracture healing and bioimplant augmentation is discussed and recent information on the mineral phase of bone and its calcification mechanisms are presented. Optimal implants that may replace bone in the future should be osteoinductive and their mechanical properties should be improved.

Keywords: Bioactive ceramics, calcium hydroxyapatite, biological compatibility

Kemik, inorganik bir çatı ve bu çatıyı destekleyen ve düzenleyen bir inorganik matriksten oluşur. Kemiğin inorganik çatısı temel olarak kalsiyum ve fosfattan ibarettir. Kalsiyum ve fosfat mercan gibi değişik canlıların yapısında bulunabileceği gibi, kimyasal yolla da sentezlenebilir. Kimyasal yolla sentezlenen seramik, kalsiyum hidroksiapatit, kalsiyum fosfat veya her iki kristalin değişik oranlarda bileşiği şeklinde olabilir (42). Kemiğin yerini tutacak uygun malzeme arayışı eskilere dayanmaktadır.

Eski Mısır mumyaları incelendiğinde, ağızlarında seramik suni dişlerin varlığına rastlanmıştır. Seramiklerin biyoimplant olarak kullanıldığı ilk yayınlar incelendiğinde, Dresden'in kaynamayı hızlandırmak amacıyla alçıyı kırık bölgesine implante ettiğini görmekteyiz. Albee ve Morrison, 1920'de kalsiyum fosfat bileşiğini kemik boşluklarının doldurulmasında kullanmışlardır (1).

Janikowski ve McGee 1969 yılında biyoaktif seramikleri diş protezi olarak uygulamışlardır (23). Günümüzde bilinen anlamıyla uygulanan ilk apatit seramik Bhaskar ve ark. tarafından 1971 yılında yine diş he-

kimliğinde kullanılmıştır(3). Günümüz ortopedisinde kemiğin yerini tutacak uygun implant arayışı yoğun bir şekilde sürmektedir. Yapılan araştırmaların çokluğu, bu arayışta ortak bir noktaya varılmadığını göstermektedir (4).

Tüm bu çalışmaların yanısıra biyoaktif seramikler, implantların biyolojik tesbitini arttırmada yüzey kaplaması (39), tümör cerrahisinde rezeksiyonu takiben sentetik kemik olarak (44), kontrollü ilaç salınımında depo amacıyla (24, 38) ve kemik çimentosunun biyolojik tesbitini arttırmada (37) gittikçe artan bir şekilde kullanılmaktadır (Tablo 1).

Otojen kemik greftleri

Biyoimplantlarla ilgili konunun daha iyi anlaşılabilmesi için gerekli terminoloji tablo 2'de verilmiştir. Bilindiği gibi kemiğin yerini en iyi tutan doku, yine kemiğin kendisidir. Otojen kemik greftleri osteoindüktif ve osteokondüktif etkileri nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Osteoindüktif özellikleri otojen kemik greftlerini diğer tüm greftlerden üstün kılmaktadır. Greft alınan bölgede yara komplikasyonlarının gelişmesi, ameliyat süresinin uzaması ve çoğu zaman ye-

(1) Ortaođu Teknik Üniversitesi, Sağlık ve Rehberlik Merkezi, Doç. Dr.

(2) Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,

* 2. Ulusal Biyomedikal Bilim ve Teknoloji Sempozyumu, 21-23 Eylül 1995, ODTÜ, Ankara ve 15. Akif Şakir Şakar Günleri, 18-19 Nisan 1996, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul'da kısmen tebliğ edilmiştir.

Implantların biyolojik tesbitinde yüzey kaplaması
Tümör cerrahisinde suni kemik
Kontrollü ilaç salınım sistemi
Kemik çimentosunun yapısında biyolojik tesbit aracı

Tablo 1: Ortopedide kalsiyum hidroksiapatit kullanılan alanlar

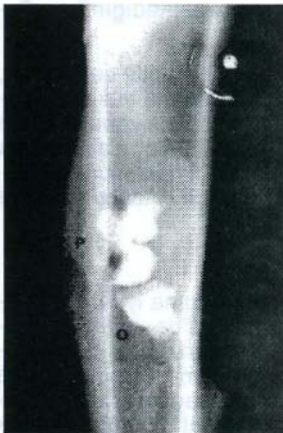
Osteoindüksiyon:	Bir malzemenin uygulandığı bölgede aktif ol mayan hücrelerin değişerek çoğalması ve kemiğe dönmesine verilen addır. Diğer bir de işle, malzeme kemik dışı bir bölgeye yerleşti rildiğinde (örneğin periton) o bölgede kemik oluşmasına neden olur.
Osteokondüksiyon:	Bir malzeme kemik içine yerleştirildiğinde ke mikte var olan hücrelerin malzeme içindeki boşluklara ilerlemesine verilen addır. Böyle bir malzeme kemiğe uygulandığında kemik yapı mını olumlu yönde etkilemekte ancak kemik dı şı bölgede en fazla bağ dokusunun gelişimine neden olmaktadır.
Biyokompatibilite:	Uygulanan malzemenin vücut ile uyumlu olma sına verilen addır.
Biyodegradasyon:	Malzemenin zaman içerisinde vücut sıvılarında çözünebilir olmasına verilen addır.
Biyoresorpsiyon:	Vücudun uygulanan malzemeyi zaman içerisinde de çözebilme yeteneğidir.
Osteogenez:	Osteoblastların mineralize dokuyu oluşturması na verilen addır.
Porozite:	Herhangi bir kesit alanında malzeme içeren alan veya hacime verilen addır.
Elastik modulus:	Malzemenin belirli bir yük altındaki gerilme özelliğini belirleyen vazgeçilmez temel özelliği dir.

Tablo 2: Biyolojik implant terminolojisi

terli oranda greft elde edilememesi ise otojen greftle rin dezavantajlarıdır.

Biyoalternatif greftler

Otojen kemik grefti dışında kalan malzemelerin yarar ve zararları birbirine yakındır (Tablo 3). Greft amacıyla kullanılacak materyalin kolay elde edilmesi ve ekonomik olması zorunludur. Transplantasyonu sı rasında hepatit B ve C virusları, AIDS virusu ve he nüz tanımlanmamış diğer mikroorganizmaların bulaş ması olasılığı nedeniyle allogreftlerin kullanımı sınırlı kalmaktadır (17). Otojen ve allojen greftler ile ilgili yu karıda belirtilen özellikler göz önüne alındığında, os teokondüktif özelliğe sahip biyoseramiklerin önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır (11).



Şekil 1: Kalsiyum hidroksiapatit (CHA) implantasyonunu takiben 6. haftada periosteal kat dokusu (P) ve CHA seramiğinin bitişiğindeki alanda lokal osteoporozla uyumlu (O) radyolojik bulgu görülmektedir



Şekil 2: 99 Tc ile gerçekleştirilen sintigrafik çalışmada metafizin hemen altındaki CHA implante edilen bölgede (ok) osteoblastik aktivite ile uyumlu kemik tutulumu saptanmıştır

Materyal	Osteo-kondüksiyon	Osteo-İndüksiyon	Osteopro-genitör H.	İmmünite	Donör Bölge Komp.	Mekanik Dayanıklılık
* Kansellöz Olojen greft	++++	++	+++	-	+	-
Kortikal Olojen greft	+	+/-	+/-	-	+	++
Taze allogreft	+	+/-	-	++	-	++
Donmuş allogreft	+	+/-	-	+	-	++
Donmuş-kurutulmuş allogreft	+	+/-	-	+/-	-	+
Seramikler	+	-	-	-	-	+/-
Demineralize kemik matrisi	+	-	-	-	-	-
Kemik iliği Partiküle seramik + kemik iliği	++	+/-	++	-	-	-

Tablo 3: Kemik grefti alternatifleri ve özellikleri*

* Gazdağ AR ve ark. (1995) Alternatives to autogenous bone graft: efficacy and indications (17) adlı makaleden uyar lanmıştır

Kemik rejenerasyonu, kırık iyileşmesi ve biyo-implant uyumu

Biyoimplant uygulanması, kırık iyileşme süreciyle benzer sistemik ve lokal mekanizmaları uyarır (5, 6, 7, 12, 13, 15, 16, 22, 30, 32, 35, 36). Yaygın kullanım alanı bulan osteokondüktif materyaller; kalsiyum kö- kenli seramik gerftler, kalsiyumla birlikte kollajen içeren kompozitler, biyoaktif camlar ve sentetik polimer- lerdir. Buna karşılık transforming growth factor B, bo- ne morphogenic protein, α ve β fibroblast growth fac- tor'ler ve platelet-derived growth factor osteoindüktif maddeler arasında sayılır. Tüm bu maddelerin kemik dokusuyla nasıl etkileştikleri, hangi dozlarda işlev gösterdikleri ve hangi hücre içi mekanizmaları uyar dıkları üzerinde yoğun olarak çalışılan konulardır.

Protez yüzey kaplaması ve biyoaktif seramik- ler

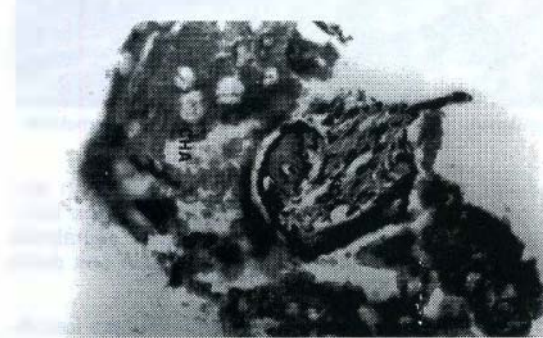
1994 yılında National Institute of Health (NIH) ta- rafından total kalça replasmanı ile ilgili olarak yayınlan an ve ortak görüş bildiren kitapçıkta, çimentosuz protezlerde tesbitin yüzeydeki gözenekli yapıya kemiğin ilerlemesiyle gerçekleştiği bildirilmiştir (43). Diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında, özellikle femoral komponentin çimentosuz uygulanması başarılı bulun- muştur. Tesbiti arttırmak ve kemik yapıcı hücrelerin implantın içerisine ilerlemesini sağlamak amacıyla, kalsiyum fosfat seramiklerle yüzey kaplaması yoluna gidilmektedir.

Uzun takiplerde yüzey kaplamasının yorgunluğa dayanamayacağı ve biyodegradasyona bağlı sorunlar- ın ortaya çıkabileceği öne sürülmüşse de; kaplamalı protezlerin de en az diğer protezler kadar başarılı ol- dukları bildirilmiştir. Kemik rezorpsiyonu, osteoliz ve buna bağlı kemik yıkımı çimentosuz protezlerin başlı- ca sorunlarıdır. Çimentosuz protezlerde dengesiz yük dağılımına bağlı adaptif kemik değişiklikleri gözlene- bilir. Bu tip komplikasyonlardan, femoral stemin katılı- ğı ve elastisitesi sorumludur. Stemin proksimal ucun- nun biyoaktif malzemeyle kaplanması benzer komplikasyonları önleyebileceği görüşü yaygındır.

Gelecekteki araştırmalar; implantın ömrünü uzata- cak materyallerin geliştirilmesi, yüzey kaplamasının daha etkili hale getirilmesi ve implant ile kemik ara- sındaki biyolojik bağlanmayı artırma yönündedir (43). Protezlerde yüzey kaplaması olarak kullanılan hidroksiyapatit seramiklerle ilgili tartışılan konulardan birisi de, gözenek büyüklüğüdür. Yapılan araştırmalar gö- zenek büyüklüğüyle biyolojik tesbitin doğru, mekanik dayanıklılığın ise ters orantılı olduğunu göstermiştir (29). Kemik yapıcı hücrelerin implantın içerisine ra-

İnceleme yöntemi	Bulgular
Konvansiyonel radyografi	İmplantasyonu takiben 6. haftada başlayan ve 6. aya kadar devam eden lokal osteoporoz ile uyumlu bulgular
Histoloji	1. İmplantasyonun birinci haftasında başlayan ve altıncı aya kadar artarak devam eden yeni kemik oluşumu 2. Kemik iliğinde enflamasyon 3. Osteoklastik aktivite
SEM	İmplant ve kortikal kemik arasında sıkı bağlanma
99Tc kemik sintigrafisi	Osteoblastik aktivitede artış
DEXA	İmplant bitişik alanlarda normal kemik mineral yoğunluğu
Kompresyon deneyleri	CHA implante edilmiş kemikle defekt oluşturulan karşı taraf kontrol kemikle eş dayanıklılığı; yetmezlik anında farklı kırık formasyonu
Eğilme deneyleri	CHA implante edilen kemikler kontrollere oranla anlamlı olarak daha dayanıklı

Tablo 4: Kalsiyum hidroksiapatit seramik uygulanmasının kemikteki etkileri



Şekil 3: Kalsiyum hidroksiapatit (CHA) komşuluğunda implanttan başlayarak perifere doğru ilerlemiş yeni kemik oluşumu (YK) ve osteoblastik aktivite dikkati çekmektedir. HEx40

hatça ilerleyebileceği ve mekanik dayanıklılığın kabul edilebilir düzeyde olduğu gözenek büyüklüğü 200-500 mikrometre'dir.

Biyoseramiklerde aranan önemli özelliklerden diğeri de, gözeneklerin birbirleriyle bağlantılı olmalarıdır. Kaplama kalınlığı optimal 50 mikrometre olarak önerilmekle birlikte (46) gözenek büyüklüğüne bağlı olarak; farklı firmalar tarafından uygulanan kaplamaların farklı mekanik özellikler gösterebileceği bilinmektedir (10). Son yıllarda gerçekleştirilen klinik çalışmalarda ortak görüş; hidroksiapatit kaplı protezlerin en az çimentosuz diğer protezler kadar başarılı sonuçlar verdiği, diğer çimentosuz protezlerde görülen uyluk ağrısına rastlanmadığı ve kemikle CHA kaplamanın uyumlu olduğu yönündedir (8, 9, 18).

Kalsiyum hidroksiapatit seramikler ve kontrolü ilaç salınım sistemleri

Kalsiyum hidroksiapatit (CHA) kompozitler birbirleriyle bağlantılı gözenek yapıları ve biyolojik uyumları nedeniyle kemik tümörleri (44, 45) ve osteomyelitin (24, 38) tedavisinde kontrollü ilaç salınım sistemleri olarak kullanım alanı bulmuşlardır. Antibiyotik salınım sistemi, geliştirilen deneysel osteomyelit modelinde (25) denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır.



Şekil 4: Yeni yapılanan kemiğe komşu alanlarda belirgin osteoblastik aktivite (oklar) izlenmektedir. HEx40

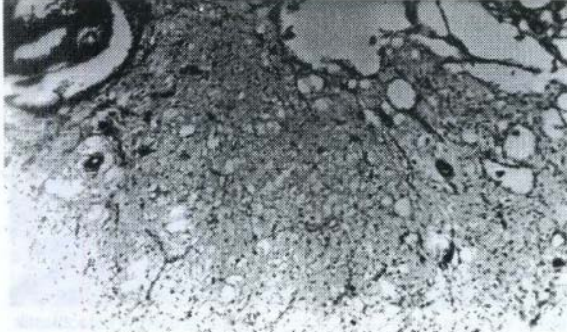
CHA seramiklerin ilaç salınım sistemi olarak kullanılmasının avantajı, arzulanan dozlarda uzun süreli lokal ilaç salınımını gerçekleştirmeleri, biyolojik olarak uyumlu olmaları ve osteokondüktif özellikleri nedeniyle tedavi bitiminde ikinci bir ameliyata gerek kalmaksızın dokuda bırakılabilmeleridir (2).

CHA seramikler kemikte lokal poroza yol açar mı?

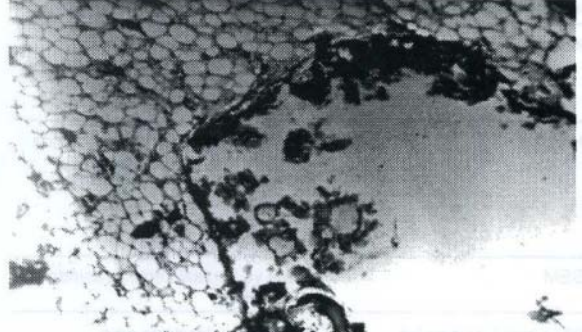
İlaç salınım sistemi olarak CHA seramik kullanılan bazı deneklerin radyografilerinde seramiğin çevresinde lokal osteoporozun görülmesi bu seramiklerin biyolojik uyumluluğu ile ilgili bilgilerimizi yeniden gözden geçirme gereğini doğurmuştur. CHA seramiklerin uzun kemiğe implantasyonunu takiben lokal olarak osteoporozu yol açıp açmadıklarını deneysel bir çalışmayla irdelenmiştir (26). Tavşan tibiasına yerleştirilen gözenekli CHA seramikler altı ay süresince radyoloji, sintigrafi, histoloji ve taramalı elektron mikroskopi (SEM) ile incelenmiştir. Bu çalışmada, radyolojide özellikle seramik implantasyonunu izleyen 6. haftada başlayan ve 6. aya kadar devam eden, seramiğe bitişik alanlarda lokal osteoporoz ile uyumlu bulgulara rastlanmıştır (Şekil 1). 99Tc ile gerçekleştirilen sintigrafik çalışmada CHA implante edilen alanda implantasyonun 6. haftasında osteoblastik aktivitede artış görülmektedir (Şekil 2). Histopatolojik incelemede dört önemli bulguya rastlanmıştır.

Bu bulgular; a. CHA implantasyonunu takiben 1. haftada başlayan ve implant çevresinde giderek artan osteoblastik aktivite artışı (Şekil 3), b. Haftada başlayan ve 6. haftaya kadar devam eden osteoklastik aktivitenin varlığı (Şekil 4), c. Bazı spesimenlerde kemik iliğinde enflamasyon (Şekil 5) ve d. Enflamasyonu takip eden kemik iliği deplesyonu (Şekil 6) şeklindedir. Histolojik verilerin aksine, SEM'de kemik ile seramiğin birbirine çok iyi bağlandığını (Şekil 7a ve Şekil 7b) izlenmiştir. Elde edilen verilerin kendi içerisinde gelişikili olması deneyin bir basamak daha ileri taşınmasını ve lokal osteoporozun kantitatif olarak değerlendirilmesi gereğini ortaya koymuştur. Bu amaçla eş koşullarda gerçekleştirilen ikinci grup deneylerde CHA implante edilen alanın mineral yoğunluğu dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) ile değerlendirilmiştir. DEXA bulgularının yanısıra kemiklerin dayanıklılığı mekanik yöntemlerle incelenmiştir.

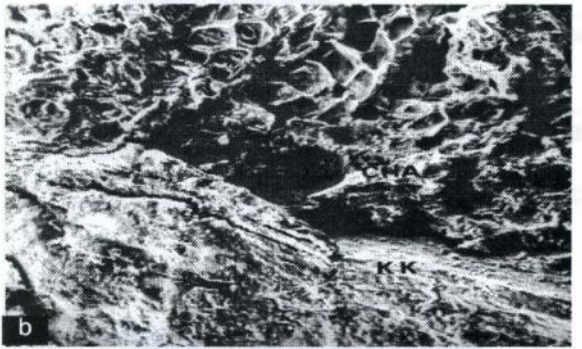
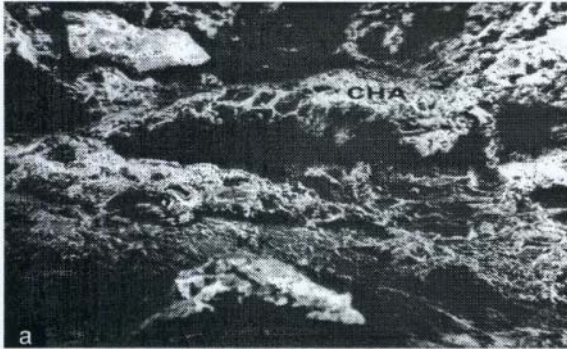
Elde edilen veriler, implant uygulanan alanda mineral yoğunluğun belirgin olarak arttığını göstermiştir ve implanta bitişik alanlarda belirgin bir mineral kaybına rastlanmamıştır (27). Kompresyon ve eğilme deneyleri CHA implantasyonunun kemiğin dayanıklılığını arttırdığını göstermektedir (Tablo 4). Ülke dışından



Şekil 5: Kemik iliğinde yaygın atipik inflamasyon izlenmektedir. HEX4



Şekil 6: Şekil 4'teki atipik inflamasyonun yerini kemik iliği depresyonuna bıraktığı dikkati çekmektedir



Şekil 7 a, b: Her iki elektronmikrograftla kalsiyum hidroksiapatit (CHA) ve kortikal kemiğin (KK) birbirlerine kuvvetle bağlandıkları izlenmektedir. 7a: 2800 ve 7 b: 3600

getirilerek gerçekleştirilen deneylerin yanısıra Ortadoğu Teknik Üniversitesi, Metalurji Mühendisliği Seramik Laboratuvarında üretilen CHA seramiklerin biyolojik uyumluluğu da araştırılmıştır (21). Köpeklerin çene kemiğine implante edilen yerli üretim CHA seramikler de en az yurt dışından ithal edilenler kadar uyumlu bulunmuş ve dokuda yabancı sisim reaksiyonuna yol açmadıkları belirlenmiştir. Çene kemiğinin kortikal yapısı nedeniyle intramedüller alanda izlenen enflamasyon ve kemik iliği depresyonuna bu çalışmada rastlanmamıştır.

Tüm bu veriler CHA seramiklerle ilgili iki temel konuyu gündeme getirmektedir. Bunlardan birincisi, CHA seramik implantasyonunun yol açtığı immunolojik olayların irdelenmesi gereğidir. Kemik iliği enflamasyonu ve bunu takip eden depresyonunun nedeninin bilinmesi zorunludur. İkincisiyse, tüm radyolojik bulgulara rağmen, CHA seramiklerin osteoporoza yol açmadığı, aksine implante edilen kemiğin dayanıklılığını arttırdığı yönündedir. Soballe ve ark. hidroksiapatit kaplamaya yük bindirilmesini takiben implant çevresindeki fibröz dokunun kemikleştiğini göstermiştir (40). Soballe'nin bu çalışması görüşümüzü desteklemektedir. Bu bulgular çimentosuz uygulamayı takiben radyografide protez çevresinde izlenen radyolusen alanın gevşeme ile ne oranda ilişkili olduğu sorusunu yeniden gündeme getirmektedir.

Kemiğin mineral komponenti ve kalsifikasyon mekanizması ile ilgili son görüşler

Kemik oluşumunda saptanabilen en erken katı faz yeterli kristalizasyon gösteremeyen ve karbonat içeren apatittir (19). Kristalizasyon kollajen dokusu üzerinde gerçekleşir ve fibriller zaman içerisinde kemik yapısına dönüşür. Kemiğin mekanik dayanıklılığı

kendisini oluşturan apatit kristalin ve kollajenin ayrı ayrı gösterdiği mekanik dayanıklılıktan oldukça farklı ve fazladır. Yeni kemik oluşumu gözlenen sahalarda olmakla birlikte kemikleşme beklenenden çok daha farklı bir yol izlemektedir.

Osteoblast içerisinde gözlenen kalsiyum kemikleşmeyi tetiklemekte ancak kollajen üzerinde kalsiyum birikmesi suyun buza dönüşmesine benzer bir mekanizmayı izlemektedir (19). Mevcut osteoblastların kemikleşmeyi nasıl başlattığı tam olarak açıklık kazanmamıştır. Yaygın olarak kabul edilen diğer bir görüş kemikleşmenin osteoklastik aktiviteyle başladığıdır. Kemikleşmeyi başlatan etken ne olursa olsun geliştirilecek biyoimplantların osteoindüktif özellik taşımaları ve biyomekanik yönden torsiyonel ve makaslama yüklerine karşı dayanıklı olabilmeleri için kollajenin varlığı zorunludur. Kollajende nükleasyonu başlatan ve nükleasyonun yerini belirleyen yapıların serin ve treonin fosfat adlı fosfoproteinler olduğu bildirilmektedir.

Sonuçlar ve geleceğin araştırma konuları

Biyoseramiklerle ilgili çalışmalara duysız kalmak doğru değildir. Maruyama CHA içeren bir implant üretmiş ve bunu protezlerin kemiğe bağlanmasını arttırmada kullanmıştır (31). Frayssinet ve ark. CHA ile kemik hücrelerini doku kültürü ortamında birleştirmiş ve bu kompozisyona biyoreaktör adını vermişlerdir (14). Tek başına CHA implante edilen kemiğe oranla biyoreaktör uygulanan kemiklerde iyileşmenin daha hızlı gerçekleştiği gözlenmiştir. CHA ile kemik iliği hücrelerinin birarada kullanılması fikri eskiye dayanmaktadır (20, 33, 34).

Bu yöntemle seramiğe osteoindüktif özellik kazandırılmakta ve ortama osteoprogenitör hücre trans-

plante edilebilmektedir. Kurushima ve ark. otojen peristla hidroksapatiti birleştirerek yumuşak dokuya implante ettiklerinde implantın osteoindüktif özellik kazandığını bildirmişlerdir (28). Diğer bir yöntem de kollajen ile seramiğin birleştirilmesi ve özellikle torsiyonel yükler altında seramiğin mekanik özelliklerinin artırılmasıdır. CHA ile bone morphogenic protein'in birarada kullanılması güncel konulardandır (41). Tüm bu çalışmalarda hedef biyolojik uyumlu implantlara yönelmek ve gelecekte metal implantlar yerine eriyebilen, mekanik olarak dayanıklı ve yerini zaman içerisinde normal dokuya bırakan implantlar üretebilmektir.

Kaynaklar

- Albee FH, Morrison HF: Studies in bone growth: an experimental attempt to produce pseudoarthrosis. *Ann Surg* 71: 32-38, 1920.
- Bajpai PK, Benghuzzi HA: Ceramic systems for long-term delivery of chemicals and biologicals. *J Biomed Mat Res* 22: 1245-1266, 1988.
- Bhaskar SN, Brady JM, Getter L, Grower MF, Driskell T: Biodegradable ceramic implants in bone. *Oral Surg* 32: 336-346, 1971.
- Brand RA, Davy DT, Sandell LJ: Selection of abstracts for annual meeting. *Orthopaedic Research Society Newsletters* 7: 6-7, 1995
- Brighton CT, Friedlander GE, Lane JM: Bone Formation and Repair. *American Academy of Orthopaedic Surgeons*, Rosemont, IL, 1994.
- Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R: Bone Biology. Part 1. *J Bone Joint Surg* 77-A: 1256-1275, 1995.
- Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R: Bone Biology. Part 2. *J Bone Joint Surg* 77-A: 1276-1289, 1995.
- Capello WN: Hydroxyapatite in total hip arthroplasty: five year clinical experience. *Orthopedics* 17: 781-792, 1994.
- Ciccotti MG, Rothman RH, Hozaek WJ, Moriturty Y: Clinical and roentgenographic evaluation of hydroxyapatite-augmented and non-augmented porous total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 9: 631-639, 1994.
- Dalton JE, Cook SD: In vivo mechanical and histological characteristics of HA coated implants vary with coating vendor. *J Biomed Mat Res* 29: 239-245, 1995.
- Ducheyne P: Bioactive ceramics (Editorial) *J Bone Joint Surg* 76-B: 861-862, 1994.
- Einhorn TA: The biology of fracture healing. The 3rd Conference of the International Society for Fracture Repair ISFR-92, *Abstract Book* pp. 1-15
- Einhorn TA: Enhancement of fracture-healing. *J Bone Joint Surg* 77-A: 940-956, 1995.
- Frayssinet P, Primout I, Rouqiet N, Autefage A, Guilhem A, Bonneville P: Bone cell grafts in bioreactor: a study of feasibility of bone cell autograft in large defects. *J Mat Sci* 2: 217-221, 1991.
- Frost HM: The biology of fracture healing. Part 1. *Clin Orthop and Rel Res* 248: 283-293, 1989.
- Frost HM: The biology of fracture healing. Part 2. *Clin Orthop and Rel Res* 248: 294-309, 1989.
- Gazdag AR, Lane JM, Glaser D, Froster RA: Alternatives to autogenous bone graft: efficacy and indications. *J Am Acad Orthop Surg* 3:1-8, 1995.
- Geesink RG, Hoefnagels NH: Six year results of hydroxyapatite-coated total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 77-B: 534-547, 1995.
- Glimcher MJ: The nature of the mineral component of bone and the mechanism of calcification. Griffin PP (ed): *American Academy of Orthopaedic Surgeons Instructional Course Lectures XXXVI*. Park Ridge, IL, *American Academy of Orthopaedic Surgeons* pp 49-69, 1987.
- Goshima J, Goldberg, VM, Caplan AI: The origin of bone formed in composite grafts of porous calcium phosphate ceramic loaded with marrow cells. *Clin Orthop Rel Res* 269: 274-283, 1991.
- Gürmeriç A, Korkusuz P, Kökden M, Çakar N, Araz K: Hidroksiapatit'in kemikleşme üzerine etkisinin deneysel olarak incelenmesi. 2. *Ulusal Biyomedikal Bilim ve Teknoloji Sempozyumu*, 21-23 Eylül 1995.
- Hult A: Current concepts of fracture healing. *Clin Orthop Rel Res* 249: 265-284, 1989.
- Janikowski T, McGee TD: Artificial teeth for permanent implantation. *Proc Iowa Acad Sci* 76: 113-118, 1969.
- Korkusuz F, Uchida A, Shinto Y, Araki N, Inoue K, Ono K: Experimental implantrelated osteomyelitis treated by antibiotic-calcium hydroxyapatite ceramic composites. *J Bone Joint Surg* 75-B: 111-114, 1993.
- Korkusuz F, Uchida A, Shinto Y, Inoue K, Ona K: Biomaterial centred chronic osteomyelitis. *Türk Tıp Araştırma Dergisi* 10: 268-292, 1992.
- Korkusuz F, Ataoğlu Ö, Korkusuz Z: The effects of porous calcium hydroxyapatite ceramics on bone healing. *Presented at SICOT 93*, 19th World Congress, Seoul, Korea 28 August-3 September 1993.
- Korkusuz F, Karamete K, İrfanoğlu B, Yetkin H, Hastings GW, Aktaş N: Do porous calcium hydroxyapatite ceramics cause porosis in bone? A bone densitometry and biomechanical study on cortical bones of rabbits. *Biomaterials* 16: 537-543, 1995.
- Kurushima K, Kurita H, Takeuchi H, Hirano M, Klein CP, Groot K: Osteogenesis in muscle with composite graft of hydroxyapatite and autogenous calvarial periosteum: a preliminary report. *Biomaterials* 16: 119-123, 1995.
- Kühne JH, Bartl R, Frisch B, Hammer C, Jansson V, Zimmer M: Bone formation in coralline hydroxyapatite. *Acta Orthop Scand* 65: 246-252, 1994.
- Lane JM: Fracture Healing. *Churchill Livingstone*, New York, 1987.
- Maruyama M: Hydroxyapatite clay used to fill the gap between implant and bone. *J Bone Joint Surg* 77-B: 213-218, 1995.
- Mundy GR: Bone Remodeling and Its Disorders. *Martin Dunitz Ltd*, London, 1995.
- Ohgushi H, Goldberg VM, Caplan AI: Repair of bone defects with marrow cells and porous ceramic. *Acta Orthop Scand* 60: 334-339, 1989.
- Ohgushi H, Okumura M: Osteogenic capacity of rat and human marrow cells in porous ceramics. *Acta Orthop Scand* 61: 431-434, 1990.
- Raisz LG, Kream BE: Regulation of bone formation. Part 1. *New Eng J Med* 309: 29-35, 1983.
- Raisz LG, Kream BE: Regulation of bone formation. Part 2. *New Eng J Med* 309: 83-89, 1983.
- Saito M, Maruoka A, Mori T, Sugano N, Hino K: Experimental studies on a new bioactive bone cement: hydroxyapatite composite resin. *Biomaterials* 15: 156-160, 1994.
- Shinto Y, Uchida A, Korkusuz F, Araki N, Ona K: Calcium hydroxyapatite ceramic used as a delivery system for antibiotics. *J Bone Joint Surg* 74-B: 600-604, 1992.
- Soballe K: Hydroxyapatite ceramic coating for bone implant fixation. *Acta Orthop Scand* 65 (S-255): 1-58, 1993.
- Soballe K, Hansen ES, Brockstedt-Rasmussen H, Burger C: Hydroxyapatite coating converts fibrous tissue to bone around loaded implants. *J Bone Joint Surg* 75-B: 270-278, 1993.
- Takaoka K, Nakahara H, Yoshikawa H, Masahara K, Tsuda T, Ono K: Ectopic bone induction on and in porous hydroxyapatite combined with collagen and bone morphogenic protein. *Clin Orthop Rel Res* 234: 250-254, 1988.
- Taş AC, Korkusuz F, Timuçin M, Aktaş N: An investigation of the chemical synthesis and high-temperature sintering behaviour of calcium hydroxyapatite and tricalcium phosphate bioceramics. *J Mat Sci Mat Med* (In press).
- Total Hip Replacement. *NIH Consensus Statement* 12: 1-31, 1994.
- Uchida A, Araki N, Shinto Y, Yoshikawa H, Ono K, Kurisaki E: The use of calcium hydroxyapatite ceramic in bone tumor surgery. *J Bone Joint Surg* 72-B: 298-302, 1990.
- Uchida A, Shinto Y, Araki N, Ono K: Slow release of anticancer drugs from porous calcium hydroxyapatite ceramic. *J Orthop Res* 10: 440-445, 1992.
- Ukegawa Y: Pull-out strength and bone tissue reaction of plasma-sprayed hydroxyapatite coatings with different thicknesses of substrates. *J Jap Orthop Ass* 66: 688-702, 1992.

Yazışma adresi:
Doç. Dr. Feza Korkusuz
Ortadoğu Teknik Üniversitesi,
Sağlık ve Rehberlik Merkezi,
06531 Ankara