

¹ Erkam KÖMÜRÇÜ

² Mustafa Erkan İNANMAZ

³ Cengiz IŞIK

⁴ Burak AKAN

⁵ Kamil Çağrı KÖSE

¹ Çanakkale Onsekiz
Mart Üniversitesi Tıp Fak
Ortopedi ve Travmatoloji A.D.

² Sakarya Üniversitesi Tıp
Fakültesi Tıp Fak Ortopedi
ve Travmatoloji A.D.

³ Bolu Abant İzzet
Baysal Üniversitesi Tıp
Fakültesi Tıp Fak Ortopedi
ve Travmatoloji A.D.

⁴ Ufuk Üniv Tıp Fak Ortopedi
ve Travmatoloji A.D.

⁵ Sakarya Üniversitesi Tıp
Fak Ortopedi ve Travmatoloji
A.D.

Submitted/Başvuru tarihi:
16.09.2009

Accepted/Kabul tarihi:
14.06.2011

Registration/Kayıt no:
09 09 68

Corresponding Address
/Yazışma Adresi:

Dr. Kamil Çağrı KÖSE

Sakarya Üniversitesi Tıp
Fakültesi Ortopedi ve
Travmatoloji A.D. Sakarya

E-posta: kacako@hotmail.com

© 2011 Düzce Medical Journal
e-ISSN 1307- 671X
www.tipdergi.duzce.edu.tr
duzcetipdergisi@duzce.edu.tr

Kemik Yerine Geçen Biyomateryaller 2. Kısım: Hayvansal ve Sentetik Greftler

Biomaterials As Bone Replacements, Part 2: Synthetic grafts and Xenografts

ÖZET

Kemik greftleri Ortopedi, Beyin cerrahisi, Plastik cerrahi gibi branşlarda kaynamanın artırılması, doku boşluklarının doldurulması, kemik eksikliklerinde yapısal güç sağlanması amacı ile giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Günümüzde kullanılan greftler insan kaynaklı, hayvan kaynaklı ve sentetik greftler olarak çeşitlenmektedir. Okuyacağınız bu derlemede hayvansal ve sentetik kaynaklı kemik greftlerini ve bunların başlıca kullanım alanlarını sunmaya çalıştık.

Anahtar kelimeler: kemik grefti, otogreft, allogreft, xenogreft, biyomateryal

ABSTRACT

Bone grafts are used in an increasing frequency in orthopedic surgery, neurosurgery and plastic surgery to increase bone union and to fill bone defects and to obtain structural stiffness in bone deficiencies. The grafts used today are of human, animal and synthetic origin. In this review, we are presenting the bone grafts of animal and synthetic origin with an emphasis on their areas of usage.

Key words: bone graft, autograft, allograft, xenograft, biomaterial

GİRİŞ

Otolog greft materyallerinin yüksek osteojenik kapasitelerinin olması, immunolojik olarak sorun yaratmamaları, özellikle hepatit B ve AIDS gibi viral ve enfeksiyöz hastalıkları taşıma risklerinin olmaması, diğer greft materyallerine karşı üstünlüğünü ortaya koymakla birlikte, aşırı derecedeki kemik dokusu kayıplarında yetersiz kalması ve verici alanda ikinci bir defekte neden olması gibi dezavantajları, bu greft materyallerinin kullanımını sınırlandırmıştır. Otogreftlerin yerine kullanılabilir çok sayıda allojenik ve xenojenik kemik greft materyalinin değişik yöntemler kullanılarak hazırlanmasıyla da, şiddetli immunolojik cevap gösteren ksenogreftler dışında, doğal greft materyallerinin pek çok çeşidi için tıbbın farklı dallarında kullanım alanı bulmuştur. Sentetik greftler üzerinde araştırmalar yoğunlaşmıştır (1).

Heterogreftler: Ksenogreft (Xenograft) olarak da adlandırılırlar. Değişik türlerden (hayvanlardan) elde edilen greft materyalleridir. Günümüzde kullanılmakta olan iki tip heterogreft vardır.

a. Sığır kaynaklı hidroksiapatitler

b. Mercan kaynaklı kalsiyum karbonatlar

Sığır Kaynaklı Hidroksiapatitler: Sığır kemiklerinin proteinlerinin tam olarak uzaklaştırılması ile elde edilirler. Doğal sığır kemiğinin organik bileşenleri tümüyle ortadan kaldırılır. Geri kalan inorganik bölüm, poröz hidroksiapatit partikülleridir ve yapısal olarak insan süngersi kemiğine benzer. Alıcı doku tarafından iyi tolere edilirler. iyileşmeye osteokondüktif katkı gösterirler (1, 2).

Seramikler: Seramikler, bileşiminde farklı elementlerin yer aldığı metal olmayan inorganik materyallerdir. İçeriğindeki materyaller su ve organik bir bağlayıcı ile bir araya getirilip karıştırılarak elde edilirler. Daha sonra istenen şeklin verilmesi için kalıplar içerisine basınçla yerleştirilirler. Suyun kaybolması için kurutulurlar. Isıtılarak bağlayıcı materyalin uzaklaşması

sağlanır. Yakma veya katılaştırma işlemi ile oldukça yüksek ısılarda kalan materyalin yoğun olarak elde edilmesi sağlanır. Seramiğin mikroyapısı; uygulanan ısı işlem, ulaşılan en yüksek sıcaklık ve ısı aşamalarının süresi ile belirlenir (3, 4).

Seramiklere biyolojik cevap: Hematom oluşumu, inflamasyon (yangı), neovaskülarizasyon (yeni damarlanma), osteoklastik rezorpsiyon, yeni kemik oluşumudur. Seramik bozunurken çevreleyen doku bunun yerini alır. Fibröz doku kapsülü (kılıfı) nadiren oluşur. Seramik ve kemik yüzeyler arasında bağlantılar meydana gelir. Kan hücreleri ve osteoblastlar seramiğe karşı tepki geliştiren ilk hücrelerdir. Monositler ile seramik arasındaki etkileşim sonucu kemik oluşumu ve/veya rezorpsiyonunda (eritme-emiliminde) etkili sitokinlerin ve proteazların oluşumu ve salgılanması uyarılır. Makrofajlar seramik ekimi sonrası oluşan istilanın ana hücreleridir. H+ sentezler ve seramiğin eritilmesine neden olurlar (3, 4).

Ortopedide kullanılan seramikler ise implante edildiği kemik dokunun cevabına göre; biyoaktif seramikler, inert (hareketsiz-atıl) seramikler olarak iki gruptadır (3, 4).

Biyoaktif seramikler; biyolojik olarak kemiğe bağlanabilme özelliği olan seramiklerdir. Yüksek oranda oksidasyonlarına bağlı olarak mükemmel biyouyumludurlar. Bu gruptaki seramikler kemik grefti yerine ya da implant yüzeylerini kaplamada kullanılırlar (3, 4).

Biyoaktif seramikler temelde osteokondüktiftirler, ancak taşıyıcı olarak (hücre veya büyüme faktörleri vb. için) kullanılırlarsa kemik uyarıcı özellik de kazanırlar. Kemik hücresi, büyüme faktörleri, ilaçlar-antibiyotik, antikanser ilaçlar için taşıyıcı olarak kullanılabilirler (4, 5).

Biyoaktif seramikler, Kalsiyum fosfat ailesi seramikler (Hidroksiapatit ve Trikalsiyum fosfat), biyoaktif camlar (cam iyonomerler), biyoaktif kemik çimentoları olarak alt guruplar halinde incelenebilirler (3). Biyoaktif seramikler hızlı emilenler, yavaş emilenler ve enjekte edilebilir seramikler olarak da guruplandırılabilir (5, 6).

Kalsiyum fosfat ailesi seramikler, a). Hidroksiapatit (HA) $\{Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2\}$ yapısındadır. Kalsiyum/Fosfat oranı 1.67'dir.}, b). Trikalsiyumfosfat (TCP) $\{Ca_3(PO_4)_2\}$ yapısındadır. Kalsiyum/Fosfat oranı 1.5'dir.} olarak 2 çeşittir.

HA'nin mekanik özellikleri TCP'dan daha üstündür. Bükülme ve burulma kuvvetleri HA de kırık oluşturabilir. TCP ve HA bozunma zamanları üretim şekli, por hacmi, porozite (gözeneklilik miktarı), kompozisyon ve katılma sıcaklıklarından etkilenir. TCP yaklaşık olarak yılda %35, HA ise yılda %1-3

oranında bozunur. Trikalsiyum fosfat hidroksiapatitten daha hızlı bozunurken ve her iki materyal de yük binmeyen alanlarda kullanılırlar (5, 6).

Hidroksiapatit Yapısında Seramikler

İnterporoz Hidroksiapatit (Pro-Osteon, Interpore Cross International, Irvine, CA): Mercan temelli kemik yerine geçen osteokondüktif bir materyaldir. Güney Pasifik kıyılarındaki mercanların kalsiyum karbonattan oluşan dış iskelet kısımlarının hidrotermal kimyasal değişimle kristal yapısında hidroksiapatite dönüşümü ile elde edilir. Oluşturulan kimyasal tepkimeyle tüm organik materyal arındırılır ancak mikroyapı korunur. Böylece kemik rejenerasyonu için mükemmel bir scaffold (yapı iskelesi) haline gelir (7).

Shores ve Holmes insanlarda bu materyalin ekimi sonrası 14. haftada aldıkları biyopsi örneklerinde; oluşan yeni kemiğin normal özelliklerde olduğunu ve inflamasyon bulgusunun olmadığını göstermişlerdir. Ekim bölgesinde %38 yeni kemik, %31 implant, %30 yumuşak doku saptanmıştır. İmplant yüzeyinin %56'sı kemikle kaplanırken, implant bozunma hızı saptanamamıştır (7).

Tibia plato kırıkları ve radius distal uç kırıklarında metafizi desteklemek amacı ile kullanıldığı klinik çalışmalarda otogreft eşdeğer etkinliği gösterilmiş. Uzun takiplerde dahi radyolojik olarak eritilmediği saptanmıştır. FDA tarafından omurgada artrodezde kullanımına izin verilmemiştir. Sadece akut travmatik metafizyel kemik defektlerinin doldurulması için kullanımına izin verilmiştir. Mekanik özellikleri zayıftır. Bugün için rijid enstrümantasyonla beraber uygulanan posterior omurga füzyonunda otolog greftle beraber hacim genişletici olarak kullanılabilceği düşünülüyor. Endikasyonları genel olarak omurgada füzyon, iliak kanattan greft alınan bölgenin doldurulması, geç kaynama, kaynamama, kemik kist ve tümörleri, revizyon artroplastilerdir (8).

Rezorbe olabilir interporoz hidroksiapatit (Pro-Osteon 500R, Interpore International Irvine, CA):

Termokimyasal tepki mercanın iç kısmındaki coral (koral) karbonat hidroksiapatite dönüşmeden durdurulur. Böylece mercanın sadece 4 mikrometrelik dış kısmı hidroksiapatite dönüşür, iç kısmı korunur. Bu materyalin özelliği koral karbonatın osteoblastlar tarafından 6 ay içinde çok hızlı bir şekilde absorbe edilebilmesidir. Sonuçta mekanik özelliklerde değişiklik oluşturulmadan kemiğin tama yakın yeniden oluşumu görülebilir.

Metafizdeki kemik defektlerinin tamirinde, uzun kemik kist ve tümör defektlerinin doldurulması için uygulanması endikedir. Metafizdeki kırık defektlerinde kırık oluşumunu takiben bir ay içinde kullanılması gerekir (9, 10).

Hidroksiapatit yapısında seramiklerin dezavantajları; küçük gerim kuvvetleri karşısında kırılındır. Gözenekler içine kemik büyümesi oluştuktan sonra mekanik özellikleri ancak güçlü hale gelir. Rijit internal tespit yöntemleri ile desteklenmesi gerekmektedir (9, 10).

Trikalsiyum Fosfat Yapısında Seramikler: $Ca_3(PO_4)_2$ yapısındadır. α -crystalline ve β -crystalline formları vardır. β -TCP daha stabildir. Kalsiyum-fosfat atomik oranı 1.5'dur. Bozunumu hem çözünme hem de osteoklastik rezorpsiyon yolu ile olmaktadır (9, 11).

Beta Trikalsiyum Fosfat (Vitoss, Orthovita, PA): FDA tarafından 2000 yılında onaylanmıştır. Travmatik ya da cerrahi olarak oluşturulmuş ekstremiteler, pelvis ve omurgadaki defektler için kullanımına izin verilmiştir. %90 gözenekli bir çatı içinde 70-100 nm. büyüklüğünde küçük beta-TCP kristallerinden oluşur. Gözenekler arasında tam bir bağlantı mevcuttur. Makroporlular osteokondüksiyonla yeni kemik oluşumu sağlarken daha küçük porlular buna izin vermez fakat sıvı akımı ve matriks boyunca difüzyona zemin hazırlar ve matriks içindeki hücrelerin metabolik aktiviteleri böylece desteklenir. Porozite ve nanokristalin yapı implantasyondan sonra ve remodeling boyunca çözünme ve rezorpsiyonu daha kolay hale getirir. HA'e benzer şekilde iskelet yapısı doğal trabeküler kemiğe benzer. Yüklenmeye uygun değildir ve destekleyici bir tespite ihtiyaç duyar (12).

Klinik kullanımı, izlenimlere göre endikasyonları; kalkaneus kırıkları, tibial plato, humerus ve distal radius kırıkları, tibia kama osteotomileri, diz protezleri, asetabuler revizyonlar, iliak krest verici sahanın doldurulması, anterior ve posterolateral omurga füzyonudur.

Tek başına, kemik iliği ile beraber veya greft hacim genişleticisi olarak kullanılabilir. Şu ana kadar yan etki veya yetmezlik gözlenmemiştir. FDA'e göre kemik yapıda stabiliteyi bozmayan aralık ya da boşlukların doldurulmasında kullanılabilir. Yüzey yapısı ve gözenekliliği kemik iliği veya diğer hücrelerin taşınmasına olanak sağlar. Biyolojik ve farmakolojik ajanların taşınması için de kullanılabilir (9, 11).

Collagraft (Zimmer Co., Warsaw, IN): Bir kompozittir. Gözenekli kalsiyum fosfat granülleri ve sıgırdan elde edilmiş fibriler kollajen içerir. Kullanımı sırasında kemik iliği aspirasyon materyali ilave edilir. Macun veya şerit halinde kullanılabilir. Yapısal gücü yoktur. İnternal tespitle beraber kullanılması önerilir. TCP hızla rezorbe olurken radyolojik-histolojik olarak yıllar sonra dahi implant görünür haldedir ki bu materyale ait ana problemdir.

Hayvan deneylerinde segmental kemik defektlerinin iyileşmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Kullanım yerleri; hacim genişletici olarak omurga füzyonlarında ve uzun kemik defektlerinde kullanılması önerilmektedir. FDA 30 cm³'ün altında travmatik (metafiz ve diyafize ait) kemik defektlerinde kullanılmasına izin vermektedir (9).

Kalsiyum Sülfat (Osteoset, Wright M., TN): 4.8 mm- 3 mm. çapta sert pellet şeklinde bir materyaldir. Tüm eser elementler uzaklaştırılmıştır. Uniform alfa-kristalin yapısındadır. İn vivo emilim hızı tahmin edilebilmektedir. Etki mekanizması tam bilinmiyor (13).

Bone Plast (Interpore Cross Int.,CA): Kalsiyum sülfat yapısındadır. Kemik hücreleri kültüründe osteoblastların kalsiyum sülfat yüzeyine tutunduğu osteoklastların ise mineral yapıyı rezorbe ettiği gözlenmiştir. İn vivo olarak da $CaSO_4$ 'ın rezorpsiyon ve hızlı bozunumundan aynı mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Klinik deneyimlere göre travmatik kemik defektleri, onkolojik cerrahi, revizyon artroplastileri, omurga füzyonunda kullanılmaktadır (13).

Kelly ve ark. 109 hastanın yer aldığı çok merkezli çalışmada 3-4 cm³'lük uzun kemik defektlerinde bu materyali tek başına, otogreftle, allogreftle veya kemik iliği ile karıştırarak kullanmışlardır. 6 aya kadar %100'ü emilmiştir. Defektlerin %94'ü kemikle dolmuştur (14).

Gitelis ve ark. (13) 23 hastada kemik kisti veya benign tümörler nedeni ile opere edilen ortalama 23 cm³'lük defektlerde Osteoset ± DBM (demineralize bone matrix) kullanmışlardır. Defektlerin hepsi dolmuştur. DBM ilavesi ile bir fark görülmemiştir. 2. yılda %94 kemik dokusu ile tamir gerçekleşmiştir.

Blahe ve ark. (15) revizyon kalça ve diz artroplastilerinde implant çevresi defektleri doldurmada kullanmışlardır. Allogreftlere eş değer sonuçlar alınmıştır.

Endikasyonları; uzun kemik, pelvis ve omurgadaki boşluklarda kullanımı onaylanmıştır. Daha çok eklem çevresi defektlerde kullanılmaktadır.

CaSO₄ putty+DBM (Allomatrix, Wright M): Omurga füzyonunda greft hacim genişletici olarak kullanılmaktadır. Üzerinde yoğun araştırmalar sürdürülüyor.

McKee ve ark. enfekte non-union ve kemik defektlerinde 24 hastada antibiyotikler için dağıtıcı olarak $CaSO_4$ kullanmışlardır. 23/24 enfeksiyon eradike edilmiştir. 10/16 non-unionda kaynama elde edilmiştir. $CaSO_4$ yavaş yavaş rezorbe olurken antibiyotiklerin açığa çıkması lokal olarak antibiyotiğin uzun süre etkin olarak kalmasını temin etmektedir (16).

Özet olarak; kalsiyum fosfat ve kalsiyum sülfat içeren seramik materyaller güvenli, efektif, biyolojik olarak uyumlu materyallerdir. Otojen kemik dokusuna adjuvan özellikleri ile pek çok klinik problemde kullanılabilirler. Zayıf ve kırılabilir materyal özellikleri en zayıf noktalarıdır. Mekanik ve biyolojik özelliklerinin güçlendirilmesi gelecek için en büyük hedeflerdir (17).

İnert (hareketsiz-atıl) seramiklerin ise biyoaktiviteleri yoktur. Vücutta sadece minör fibröz bir tepkiyle karşılaşılır. Tribolojik özellikleri, aşınmaya karşı dirençleri nedeni ile total eklem replasmanlarında kullanılmaktadırlar. Bu seramikler, sliding seramikler, alumina seramikler, zirconia seramikler, mixed oxide seramikler'den oluşur (3, 17).

Mercan Kemik Greftleri: Kemiğin %70'i kalsiyumdur. Bunun da çoğu kalsiyum fosfat olup zayıf kristalize hidroksiapatit formundadır. Diğer kalsiyum formu kalsiyum karbonat olup, her iki form da biyoaktif ve kondüktiftir. Mercan greftler iki şekilde elde edilir. İlkinde direkt kalsiyum karbonat, kalsiyum hidroksiapatite çevrilir. Mercan greftler ortopedik, kraniofasyal, oral cerrahi, periodontal kemik defektlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Mercanlar yumuşak ve sert formlarda bulunur (6, 8). Sert mercanlar kemik implantı için tek uygun mercan tipidir. Çok çeşitleri olup, hibrit mercan ürünü de yapılmıştır. Kalsiyum fosfat ve kalsiyum karbonattan oluşmaktadır. İmplant çoğunlukla poroz kalsiyum karbonattan oluşurken tüm iç ve dış yüzeyler çoğunlukla hidroksiapatit olan ince kalsiyum fosfat tabakasıyla kaplıdır. Bu kalınlık değiştirilerek değişik reabsorbsiyon hızları olan ayrı bir grup oluşturulabilir (18, 8).

İn Vivo Özellikler: Kemik ve yumuşak doku istilası, hemen fibrodamsal doku akınıyla başlar ve akın hızı por büyüklüğüne, hacmine, implantın lokalizasyonuna bağlıdır. İlk başta kan pıhtısı oluşup, bunun erimesiyle yeniden oluşan olan dokuların çoğalması başlar. Bu çoğu implant için 3 hafta alır. İstilanın ilk safalarında makrofajlar önemli rol oynarlar. Fakat yangı hücreleri yoktur ya da geçici olarak bulunurlar. Hem doğal mercan hem de mercan hidroksiapatit için biyoyougun ve enfeksiyona rezistan denilebilir. Kemiğin implanta büyüüp tutunması için üç kriter tutturulmalıdır. Buna osteokondüksiyon triadı da denir. Bunlar, yakınlık, canlılık ve stabiledir. Yakınlıkla implantın direkt kemiği karşılaşması kastedilmektedir. İki arasında mesafe 1mm'den fazla olmamalıdır. İki arasında temas alanı arttıkça osteokondüktivite artar. Kemiğin canlılığını azaltan durumlar da osteokondüktiviteyi azaltır. Stabiledir de çok önemli olup, yeni oluşan kemiğin korunması için mikrohareket lazımsa da

makrohareketler osteokondüksiyonu azaltır. Kemik oluşumu doğrudan implantın yüzeyinde olur. Nadiren poroz yapı içerisinde kondroblastlar görünür. Bu yüzden osteokondral kemik oluşumundan ziyade membranöz kemik oluşumu önemlidir. Bu olayların moleküler veya hücresel mekanizması tam anlaşılmamış olup kemik hücrelerinin kaynağı bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda biyoaktivitenin ve osteokondüksiyonun hem kalsiyum karbonat hem de hidroksiapatitte de görüldüğü söylenece de diğer çalışmalarda biyoaktivitenin hidroksiapatit'de fazlaca görüldüğü söylenmektedir (4, 8, 18).

Bazı çalışmalarda porozite arttıkça daha fazla kemik oluşumu olduğu belirtilmiştir. Bu durum, artmış uygun boşlukla veya implant tarafından daha az yük taşınmasıyla açıklanır. Biyomekanik özellikler düşünülürse daha düşük porozitesi olan greftler kullanılmalıdır. Porozite dışında kemik oluşumunu etkileyen diğer bir faktör de implanta yüklenen mekanik yükün miktarıdır.

Mercan greftler biyoyougun ve osteokondüktiftirler, tam kaynamayı uygun zaman diliminde sağlarlar. Oniki ayın sonunda normal kortikal kemiğin özelliklerinin %50'si kazanılmaktadır (4).

Hibrid kalsiyum karbonattan ve hidroksiapatitten oluşan mercan greftte iç ve dış bütün yüzeylerde oluşan hidroksi tabakası karbonatı çevreler ve daha yavaş rezorbe olur (5, 18).

Biyoaktif Camlar: Bioglass 45S5 en bilinen örneğidir. %45 SiO₂, %24.5 CaO, %6 P₂O₅, %24.5 Na₂O içerir. Kemiğe bağlanma mekanizması bir seri tepki sonrası cam yüzeyinde oluşan hidroksikarbonat apatit tabaka ile oluşur. Bunun için kritik aşama gözenekli silika jel tabakanın oluşumudur. HA ile karşılaştırıldığında çok fazla miktarda kemik oluşumu elde edilir. Mekanik özellikleri zayıf olduğundan yüklenme bölgelerinde kullanılmaz (19). İliak kanatta boşluk doldurucu (spacer) olarak, vertebra protezi, omuzla ilgili ameliyatlarda shelf (raf) olarak klinik kullanıma sunulmuştur. SiO₂-CaO-P₂O₅ biyoaktif jel-cam, apatite wollastonite cam seramik CaO SiO₂ biyoaktif cam olarak kullanılmaktadır (3, 20).

Enjekte edilebilir seramik sementler (Biyoaktif kemik çimentoları): PMMA'la oluşan komplikasyonları ortadan kaldırmak ve protezlerin fiksasyonunu arttırmak için geliştirilmiştir. Çimento-kemik arasında HA oluşarak etkinlik elde edilir. Kalsiyum fosfat temelinde, cam-seramik temelinde geliştirilen tipleri vardır (12, 19).

Kalsiyum fosfat temelindeki biyoaktif kemik çimentoları

BoneSource (Howmedica-Osteonics, NJ)

Alpha-BSM (ETEX Co, MA): Dikey yüklenme

gücü az ve daha hızlı emilen bir materyaldir. Alfa TCP, dibazik dikalsiyum fosfat ve tetrakalsiyum fosfat karıştırılarak bir sıvı-macun elde edilir. Aşamalı olarak bu katılaştır ve kristal hale dönüşür. Aşırı ısı oluşturmaz. Sertleşmiş materyalin ilk dikey yüklenme direnci süngersi kemiğe eşdeğerdir. İlk haftalarda damarsal akın ve osteoklastik aktivite başlar. Çimento yüzeyinde yeni kemik oluşumu görülür. PMMA'la oluşan komplikasyonları ortadan kaldırmak ve protezlerin tespitini arttırmak için geliştirilmiştir. Klinikte kullanım alanları; distal radius kırıkları, tibia plato kırıkları, kalkaneus kırıkları, femur boyun kırıklarında ilave destek olarak, omurga çökme kırıkları, pedikül vidalarının tespit gücünü erken dönemde arttırmak için, metafizyel kemik defektlerini doldurmak ve osteoporotik kemiklerde metal implantların gücüne destek olmak için kullanılmaktadırlar (21, 22).

Norian SRS (Norian Co., CA): Toz halinde alfa-TCP, monokalsiyum fosfat monohidrat, kalsiyum karbonattan oluşan bileşimle sodyum fosfat solüsyonu karıştırılır. Macun kıvamında bir materyal elde edilir. Bu materyal yüklenme olmayan bölgeye enjekte edilir ya da elde şekillendirilir. 10 dakika içinde kullanılır hale gelir. HA'e göre kristal özelliği ve tanecik büyüklüğü küçüktür. Bu nedenle osteoklastik absorpsiyonu daha kolaydır. Jupiter ve ark. 5 instabil radius distal uç kırığında perkütan enjekte etmişler ve mükemmel sonuç elde etmişlerdir (23). Kopylov ve ark. 40 hastada yeniden ayrılmış radius distal uç kırığında eksternal fiksator ile Norian SRS'i karşılaştırmışlar ve eksternal fiksatöre göre daha iyi klinik sonuçlar elde etmişlerdir. Ancak her 2 metodla da tam bir stabilizasyon elde edilememiştir. Radyolojik olarak zamanla tekrar çıkık görülmüştür (24).

Goodman ve ark. çok merkezli bir çalışmada kalça kırıklarında Norian SRS kullanmışlardır. 52 ayrılmış femur boyun kırığında kanüllü vidaların tüneline materyal yerleştirilmiştir. 9 hastada non-union ve tespit kaybı nedeni ile total kalça artroplastisi uygulanmıştır. Aynı merkezde DHS ile intertrokanterik kırık tespitinde kullanılmıştır. 39 hastada intertrokanterik ve posteromedial defekt bölgesine yerleştirilmiş ve 6 ayda tüm kırıklar kaynamıştır (19).

Biyoaktif sementlerin dezavantajları ise; klinik çalışmalar yeterli değildir. Kompresif güçlere dayanıklılığı iyi, fakat makaslama ve gerilmeye karşı dayanıksız materyallerdir. Bu nedenle kalkaneus ve tibia plato kırıklarında daha başarılı olabileceği düşünülürken, kalça kırıklarında yetersiz kalmaktadır. Ayrıca osteojenik ve kemik uyarıcı özellikler gerektiğinde ve mekanik stabilite için kortikal kemik

gerektiğinde otojen greftleme yerine tercih edilemez (12).

Yararları ise; daha hızlı, agresif rehabilitasyona izin verir. Daha erken tam yük vermeye olanak sağlarlar (12).

Kollajenin osteokondüktif madde olarak kullanımı: Tip 1 kollajen lifsi yapıda ve kemiğin hücre dışı aramaddesinde en çok bulunan proteindir. Mineral depozisyonu için uygun bir yapısı vardır. Sadece yüzeyinde mineral depozisyonu için kısımlar bulundurmamakla kalmaz mineralizasyonu başlatan ve kontrol eden kollajen olmayan proteinlere de bağlanır. Örneğin osteonektin, kollajenle bileşik oluşturduğunda kristal depozisyonunu teşvik eder. Asit fosfolipit bileşikler matrikse hidroksiapatit depozisyonunu sağlar. Kollajen yapısal destek sağlarken kristal oluşumunun öncül kimyasal olaylarını destekler. Fakat tek başına kötü bir greft materyalidir. BMP'lerle, osteoprojenitör öncüllerle veya hidroksiapatitle kombine edildiğinde greftlerin kaynamasını önemli derecede hızlandırır. Werntz, tek başına kollajenin diafizyel defektlerde etkisiz olurken kemik iliğiyle birleştirilmesinin otojen süngersi kemikten daha iyi olduğu sonucunu göstermiştir. Johnson ise kollajenin hidroksiapatitle veya TCP ile birleştirilmesinin kemik defektlerinde yeniden kemik oluşumunda tek başına minerallerden daha iyi olduğunu göstermiştir. Kollajen damar akını mineral depozisyonu ve aktif remodelasyonun başlatılması için ideal kalıp görevi görürken, özellikle dolaşımdaki büyüme faktörlerini de bağlayarak, kemik oluşumunu destekler. Yani hem fiziksel hem de kimyasal substrat görevlerini görür. Çoğu klinisyen kollajenin immunojenik riskinden bahsetmektedir. Birkaç deneysel çalışma sonucunda ksenografik kollajen kullanırken dikkatli olunmalı sonucu çıksa da diğer çalışmalarda domuz kollajeni kullanımıyla hiç yan etki görülmediği gösterilmiştir. Bir çalışmada domuz tip 1 kollajenine hastaların az bir kısmının dolaşımında tespit edilebilir düzeyde antikor oluşumu fark edildiyse de bu antikorların hiç birinin insan kollajeniyle çapraz tepki vermediği ciltte aşırı duyarlılığa yol açmadığı, greftin işlevini etkilemediği gösterilmiştir. Kemik greft benzerlerinin tutunumu için kollajen ideal bir substrat olup seramik ve büyüme faktörlerinin kondüktif ve uyarıcı özelliklerini kimyasal ve fiziksel özellikleriyle destekler. Kollajenin yeni formülleri büyüme faktörlerini ve kök hücre ürünlerini taşımak üzere geliştirilmektedir (4, 9, 21).

Biyolojik olmayan osteokondüktif substratlar: Son otuz yıldır biyolojik olmayan materyaller kullanılarak osteokondüktif matriksler üretilmeye çalışılmıştır. Bozunabilen polimerler, biyoaktif camlar ve çeşitli

metaller araştırılmıştır. Avantajları matriksin her yönünün kontrol edilebilirliği, immünolojik cevap olmaması ve mükemmel biyouygunluktur (4, 9).

Poliaktik, Poliglikolik Asit Polimerleri: Cerrahi uygulamalarda çok geniş olarak kullanılmaktadır. Bu materyallerin avantajları, çeşitli türlere dönüştürülebilmeleri, çeşitli büyüme faktörleriyle ve bileşimlerle entegre edilebilmeleri ve böylece çokfazlı dağıtım sistemlerinin yaratılabilmesidir. Poroz köpüklü türleri ideal por büyüklüğünde üretilip kemiğin içe büyümesi sağlanır. Kemik ve kırıkta oluşumu gözükse de bunlar ideal değildir. Çünkü bu materyaller az miktarda osteokondüktif potansiyele sahiptir. Bunlar daha çok büyüme faktörlerinin yoğunlaşmış bir biçimde belli bir noktada depolanmasını sağlayan dağıtım ajanlarıdır. Polimerlerin bozunması faktörlerin yerel salınımını sağlar. Poliglikolik asitin poroz köpüklerinin oluşturulması çoğu büyüme faktörlerini inaktive eden ısıtma prosedürünü gerektirmektedir. Bunların kullanımını sınırlayan en önemli sorun budur. İşlendikten sonra kemik morfojenik proteinlerle de birleştirilmeleri kemik eksikliklerinde hızlandırılmış kemik rejenerasyonuna yol açmaktadır (4, 9).

Poroz Metaller: Protezle eklem replasmanında kemiğe sabitleme için kullanılan poroz metal yüzeyler kemik içine büyüme ile bunu sağlamaktadırlar. Başlıcaları kobalt krom tanecikleri, titanyum alaşımli fiber metaller, plazmayla spreylanmış yüzeylerdir. Kemik içine büyümeyi yüzeyin porozitesi, implantla kemik arasındaki mikrohareketin derecesi, konak kemiğin süngersi veya kortikal olması ve implantla kemik arasında boşluk olmasına bağlıdır. Kemiğin metal yüzeye direkt büyümesi veya titanyum yüzeylerde yeni kemik oluşumu gözlenmemiştir. Arada fibröz bir tabaka vardır. Kemik içine büyümenin miktarı, fiksasyonun güvenilirliği, arada mikrohareketlerin olmasıyla azalır. Metalurji teknikleriyle daha poroz metalik matriksler üretilebilmektedir. Örneğin Tantalum, metalik köpüksü yapıda üretilip, 600-700um çapında porlara sahiptir ve porosite hacmi %60-70'dir. Biyouygun, hızlı ve tam kemik içine büyüme gözlenir. Metal yüzlerin hidroksiapatitle kaplanması kemik içine büyümeyi ve kemiğe direkt bağlanmayı destekler. Poroz yüzeylerin geometrisi de önemli olup, daha önemlisi mekanik ve kimyasal etkiler ve çevredir (4, 9).

KAYNAKLAR

1. Paderni S, Terzi S, Amendola L. Major bone defect treatment with an osteoconductive bone substitute. *Musculoskelet Surg.* 93:89-96, 2009.
2. Develioglu H, Unver Saraydin S, Kartal U. The bone-healing effect of a xenograft in a rat calvarial defect model. *Dent Mater J.* 4:396-400, 2009.
3. Hamadouche M, Sedel L. Ceramics in orthopaedics. *J Bone Joint Surg Br* 8:1095-9, 2000.
4. Navarro M, Michiardi A, Castaño O, Planell JA. Biomaterials in orthopaedics. *J R Soc Interface.* 5:1137-58, 2008.
5. Korkusuz P, Korkusuz F. Hard tissue-biomaterial interactions. In: Yaszemski, Trantolo DJ, Lewandowski KU, Hasirci V, Altobelli DE, Wise DL. (ed). *Biomaterials in Orthopedics.* Newyork. Basel, Marcel Dekker, Inc. p.1-40, 2004.
6. Chow LC. Next generation calcium phosphate-based biomaterials. *Dent Mater J.* 28:1-10, 2009.
7. Shors E, Holmes R. Bone formation in porous hydroxyapatite obtained from human biopsies. *Bioceramics* 6:375-79, 1993.
8. Nakase T, Fujii M, Myoui A, Tamai N, Hayaishi Y, Ueda T, Hamada M, Kawai H, Yoshikawa H. Use of hydroxyapatite ceramics for treatment of nonunited osseous defect after open fracture of lower limbs. *Arch Orthop Trauma Surg.* 129:1539-47, 2009.
9. Bucholz RW. Nonallograft osteoconductive bone graft substitutes. *Clin Orthop* 395:44-52, 2002.
10. Plominski J, Watral Z, Kwiatkowski K. Dynamic testing of bone grafts. *Acta Bioeng Biomech.* 10:27-31, 2008.
11. LeGeros RZ. Properties of osteoconductive biomaterials: calcium phosphates. *Clin Orthop.* 395:81-98, 2002.
12. Fini M, Giavaresi G, Aldini NN, Torricelli P, Botter R, Beruto D, Giardino R. A bone substitute composed of polymethylmethacrylate and alpha-tricalcium phosphate: results in terms of osteoblast function and bone tissue formation. *Biomaterials.* 23:4523-31, 2002.
13. Gitelis S, Piasecki P, Turner T, Haggard W, Charters J, Urban R. Use of a calcium sulfate-based bone graft substitute for benign bone lesions. *Orthopedics.* 24:162-6, 2001.
14. Kelly CM, Wilkins RM, Gitelis S, Hartjen C, Watson JT, Kim PT. The use of a surgical grade calcium sulfate as a bone graft substitute: results of a multicenter trial. *Clin Orthop* 382:42-50, 2001.
15. Blaha D Calcium sulfate bone-void filler. *Orthopedics* 21:1017-19, 1998.
16. McKee M, Schemitsch E, Wild L, et al. Bone substitute with tobramycin heals non-infected nonunions. *Orthop Today* 20:1-2, 2000.
17. Van den Vreken NM, Pieters IY, Declercq HA, Cornelissen MJ, Verbeeck RM. Characterization of calcium phosphate cements modified by addition of amorphous calcium phosphate. *Acta Biomater.* 6:617-25, 2010.
18. Bauer TW, Smith ST. Bioactive materials in orthopaedic surgery: overview and regulatory considerations. *Clin Orthop* 395:11-22, 2002.
19. Goodman SB, Bauer TW, Carter D, Casteleyn PP, Goldstein SA, Kyle RF, Larsson S, Stankewich CJ, Swionkowski MF, Tencer AF, Yetkinler DN, Poser RD. Norian SRS cement augmentation in hip fracture treatment. Laboratory and initial clinical results. *Clin Orthop.* 348:42-50, 1998.

20. Granito RN, Ribeiro DA, Rennó AC, Ravagnani C, Bossini PS, Peitl-Filho O, Zanotto ED, Parizotto NA, Oishi J. Effects of biosilicate and bioglass 45S5 on tibial bone consolidation on rats: a biomechanical and a histological study. *J Mater Sci Mater Med.* 20:2521-6, 2009.
21. Larsson S, Bauer TW. Use of injectable calcium phosphate cement for fracture fixation: a review. *Clin Orthop* 395:23-32, 2002.
22. Araujo JV, Cunha-Reis C, Rada T, Alves da Silva M, Gomes M, Yang Y, Ashammakhi N, Reis RL, El Haj AJ, Neves NM. Dynamic culture of osteogenic cells in biomimetically coated poly(caprolactone) nanofibre mesh constructs. *Tissue Eng Part A.* 16:557-63, 2010.
23. Jupiter J, Winter S, Sigman S. Repair of five distal radius fractures with an investigational cancellous bone cement: A preliminary report. *J Orthop Trauma* 11:110-16, 1997.
24. Kopylov P, Runnqvist K, Jonsson K, Aspenberg P, Norian SRS versus external fixation in redisplaced distal radial fractures. A randomized study in 40 patients. *Acta Orthop Scand.* 70:1-5, 1999.