



Kemik Grefti Yerine Biyoaktif Cam Kullanımı

Dicle FIRAT ÖZTOPALAN¹, Ali Said DURMUŞ²

¹Bağlar İlçe Gıda, Tarım ve Hayvancılık Müdürlüğü, Diyarbakır

²Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Elazığ

Özet

Kemik defektlerinin onarımında otojen, allojen kemik greft materyalleri ve alloplastik materyaller geçmişten günümüze kullanılmıştır. En yaygın kullanılan kemik greftleri otojen greftler olmasına rağmen önemli dezavantajları bulunmaktadır. Bu dezavantajlar greft kaynağının azlığı, alındığı sahada oluşturduğu ağrı, sinir yaralanması, enfeksiyon ve bölgesel deformasyonlar olarak sayılabilir. Allojen kemik greftleri ise hastalık transferi ve rejeksiyon riski gibi önemli komplikasyonları bulunmaktadır. Veteriner hekimlik alanında kemik bankalarının bulunmaması allogreft kullanımını ayrıca sınırlandırmaktadır. Bu nedenle kemik grefti yerine geçen materyaller günümüzde giderek artan bir şekilde kullanılmaktadır. Biyoseramikler, özellikle otojen greftler yetersiz olduğunda, kemik yerine kullanılacak önemli biyomalzemelerdir. Bu derlemede biyoaktif camın özellikleri ve kemik iyileşmesi hızlandırmak amacıyla gerçekleştirilen biyoaktif cam uygulamalarının sonuçları değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Kemik grefti, biyomateriyal, biyoseramik, biyoaktif cam

The Use of Bioactive Glass as a Bone Graft Substitute

Summary

Autogenous, allogeneic bone graft materials and alloplastic materials has been used in the repair of bone defects since the past. Although most commonly used bone grafts are autogenous grafts, they have significant disadvantages. These disadvantages can be listed as the lack of graft source, the pain that the donor site has taken, nerve injury, infection and regional deformations. Allogeneic bone grafts have got very important complications as disease transfer and graft rejection. The absence of bone banks in the field of veterinary medicine also limits the use of allografts. Therefore, materials that replace bone grafts are being used today increasingly. Bioceramics are the important biomaterials that can be used as bone substitute, especially when autogenous grafts are inadequate. In this review, the properties of bioactive glass and the results of bioactive glass applications to accelerate bone healing were evaluated.

Key Words: Bone graft, biomaterial, bioceramic, bioactive glass

Giriş

Kemik greftleri kemikte oluşan travma, kemik enfeksiyonları, konjenital anomaliler, kemikte tümör eksizyonu, revizyon artroplastisi cerrahisinde oluşacak defektlerin rekonstrüksiyonunda destekleyici ve kemik yapımını uyarıcı etkilerinden yararlanmak amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır (1-4). Kemik dokusunun rejenerasyon kapasitesi oldukça fazladır. Kemik doku orijinal yapısını ve fonksiyonunu tamamen eski haline getirebilir. Oluşan kemik defektleri küçükse, kemik dokunun rejenerasyon özelliği sayesinde kendiliğinden iyileşebileceğinden greft uygulamasına gerek bulunmayabilir (5). Greft materyallerine duyulan ihtiyaç kemik defektlerinin büyüklüğüne bağlıdır. Belirli bir büyüklüğün üzerinde, organizmanın

yaşamı boyunca kendiliğinden iyileşemeyecek en küçük boyuttaki kemik defekti Kritik Büyüklükteki Kemik Defekti (KBD) olarak adlandırılmaktadır. Büyük defektler ve kemik hacmindeki ciddi kayıplarda ise kemiğin kendi kendine iyileşmesi mümkün olmamaktadır. Kritik boyuttaki kemik defektinde kemiğin fonksiyonunu devam ettirebilmesi için greftleme gerekecektir (6-8).

Kemik defektlerinin rekonstrüksiyonu için oldukça fazla alternatif yöntem uygulanmakla birlikte, defektin büyüklük, şekil ve antijenik olarak benzer özelliklere sahip bir başka kemik dokusu ile rekonstrükte edilmesi en ideal yöntemdir (9).

Kemik defektlerinin onarımı amacıyla kullanılan greftler, otojen, allojen, ksenojen

greftlerdir (10). İdeal bir kemik grefti osteointegrasyon, osteoindüksiyon, osteokondüksiyon ve osteogenesis fonksiyonlarından en az birine sahip olmalıdır (11). Otojen, allojen ve ksenojen greftlerin yararlarına rağmen her birinin dezavantajları alternatif arayışları doğurmuştur (12). Kemik yerine geçebilecek materyaller olan alloplastlar

(biyomateryaller) içindeki biyoseramikler ortopedi ve diş hekimliği alanında oldukça yaygın kullanılmaktadır (13, 14). Veteriner hekimlik alanında da bu tür materyallere olan gereksinim gün geçtikçe giderek artmaktadır (14). Kemik yerine geçen materyallerin sınıflandırılması Tablo 1’de verilmiştir (6).

Tablo 1. Kemik yerine geçen materyallerin sınıflandırılması (6).

Doku kaynaklılar	Polimerler	Kalsiyum sülfat	Biyoseramikler
Dentin	Polimetilmetakrilat	Paris Alçısı	Trikalsiyum fosfat
Sement	Proplast	Capset	Hidroksiapatit
Kıkırdak			Biyoaktif camlar
Sklera			
Duramater			
Diğerleri			

İnert sentetik materyallerden elde edilen ve kimi zaman da implant materyalleri olarak adlandırılan greft türlerinden olan biyomateryaller, genellikle kemik defektlerinin iyileşmesini hızlandırmak için osteogenezin başlatılması amacıyla kullanılmaktadırlar (12). Biyomateryaller kemik ile olan ara yüzeyinde belirgin bir biyolojik cevap oluşturarak, kemik oluşumunu sağlarlar (15). Biyomateryaller; seramikler, metaller, polimerler ve kompozitler olmak üzere 4 gruba ayrılmaktadır. Bu materyallerin osteojenik ve osteokondüktif özellikleri tespit edilmiştir. İdeal bir sentetik greft osteoprogenitör hücrelerin yerleşeceği ve gelişmesine uygun ortam sağlayacak osteokondüktif matriks yapısı ile kemik oluşumunu sağlamalıdır (16). Kemik onarımı için biyoseramikler, günümüzde biyomateryal çalışmalarına en fazla konu olan materyallerdir (17, 18).

Hastalık taşıma riskinin olmaması, kolay uygulanabilmesi, operasyon süresinin kısa olması, verici sahaya ihtiyaç duyulmaması, greft

materyallerindeki büyüklük ve şekil çeşitliliği gibi avantajları nedeniyle biyomateryaller güvenle kullanılan materyaller haline gelmişlerdir (16).

Kemik grefti yerine alternatif materyaller arasında sayılan biyoseramikler az da olsa çekme özelliğine sahip olmakla beraber basınca karşı oldukça iyi derecede dayanıklı, biyouyumlu, aşınmaya karşı aşırı dirençli, sert fakat kırılğan materyaldirler. Biyoseramikler replasman uygulamalarında diğer greft materyalleri arasında en umut verici biyomalzemelerdendir (14, 19-22).

Biyoaktif Cam

Biyoseramikler sınıfına giren biyoaktif camlar, silikon dioksit (%45), kalsiyum oksit (%24.5), sodyum dioksit (%24.5) ve fosfor oksitten (%6) oluşmaktadır (23). Tüm bu elementler vücutta doğal olarak bulunmaktadır. Biyoaktif camların kemik dokuya organik bağlarla bağlanmaları, enzimatik faaliyetlere sahip olmaları, vasküler yapı oluşumuna katkı sağlamaları, kemik dokuda mezenşimal hücrelerin farklılaşmasına destek olmaları en önemli özellikleri arasındadır (24).

Biyoaktif camlar kemik ile implant arasında kimyasal bağ oluşturabilmektedir (25-27). Biyoaktif camları diğer doğal ve sentetik biyoseramiklerden ayıran esas fark kimyasal özellikleri ve dokulara bağlanmalarının kontrol altına alınabilmesidir (28). Sentetik bir materyal olan biyoaktif cam, kemik dokusuna kimyasal olarak bağlanmakta ve bu bağlanma yüzeyinde osteoblastlar tarafından primer mineralizasyon için sağlanan kollajen, zemin maddesi ve matriks vezikülleri sayesinde yeni kemik oluşumu gerçekleşmektedir. Biyoaktif camların bir diğer farklı özelliği ise, uygulama sırasında kırılma olduğu durumlarda, parçalar birbirinden ayrılmamışsa yüzey apatit tabakasının kendi kendini tamir kapasitesi sayesinde tekrar birleşebilmektedir (28).

Biyoaktif cam osteokondüktiftir, kemik oluşturan bir hücre ile temas ettiğinde, orada kemik şekillenir. Biyoaktif camın sadece kemiğe temas ettiği yerde değil, tüm yüzeyinde kemik yapımı görülür (29). Ayrıca biyoaktif cam dokuların rejenerasyon yeteneklerini güçlendiren sentetik bir materyaldir (15). Hücre kültürü çalışmaları ve *in vivo* uygulamalarda, biyoaktif camlar hidroksiapatit oluşturarak kemik implant bağlantısını sağlamaktadırlar. Ayrıca biyoaktif camların kemik oluşumuna olumlu katkılarının kollajen sentezi ve çapraz bağlanma oranını artırmalarına bağlı olduğu düşünülmektedir (30, 31).

Biyoaktif cam hem hemostatik hem de bakteriyostatiktir ve ara yüzeydeki bakteri üremesini inhibe eder. Bu durum camın yüzeyinde meydana gelen yüksek pH'nın (pH 10'a kadar çıkar) bakteri üremesini inhibe ederek enfeksiyon sonucu ortaya çıkan asitleri nötralize etmesi ile ortaya çıkar (29, 32). Biyoaktif cam uygulanan olgularda greft materyaline karşı gelişen hücresel reaksiyonun

hemen hemen hiç oluşmaması, biyoaktif camın enflamatuvar yanıtı ve makrofaj aktivitesini minimize ettiği bildirilmiştir (33). Oonishi ve ark (34) yaptıkları çalışmada biyoaktif camın manüplasyonunun kolay, hemostatik etkili olduğunu bildirilmişlerdir.

Biyoaktif camın en büyük avantajı, çabuk doku bağlanmasına olanak sağlayan yüksek yüzey reaksiyon hızıdır. Bir diğer avantajı ise esneklik katsayısı değerlerinin kortikal kemiğe yakın olmasıdır (35). Biyoaktif camı diğer alloplastik materyallerden ayıran özellik camın kemiksel ve yumuşak dokulara kimyasal olarak bağlanabilme yeteneğidir. Biyoaktif cam, yeni kemik dokuda hücrelerin çoğalmasını artırır (36). Materyal üretilirken biyoaktif cam partiküllerinin boyutları nano seviyelere indirgenerek partiküllerin reaktifliğinin artırılması amaçlanmaktadır. Bu sayede materyalin performansının artırılmasının yanı sıra materyale yeni uygulama alanları kazandırılmaktadır. Biyoaktif cam uygulamasıyla cam partikülleri yüzeyinden daha hızlı iyon salınımının sağlanması ve aynı zamanda da yüksek protein adsorpsiyonu gerçekleştirilerek biyoaktivitenin artırılması amaçlanmaktadır (37).

Biyoaktif camların medikal olarak pek çok kullanım alanı bulunmaktadır. Öncelikli olarak kemik defektlerinde kemik doku tamiri ve rejenerasyonunda, biyomedikal uygulamalarda (orta kulak cerrahisi), periodontal hastalıkların klinik tedavisinde, implant yüzeylerinin kaplanmasında kullanılmaktadır (37).

Klinik çalışmalar ve yapılan hayvan deneyleri biyoaktif cam partiküllerinin birçoğunun 8-12. haftalarda rezorbe edilerek ilerleyen zamanlarda rezorpsiyonun tamamlandığı belirlenmiştir. Biyoaktif cam ile onarılan dokunun tamamı kemik dokuya dönüşmüş olup, diğer kemik yerine geçen

materyallerdeki gibi materyal ile kemik karışımından oluşmadığı rapor edilmiştir (34).

Gosain (15), kraniyofasiyal rekonstrüksiyon için biyoaktif cam kullandığı olgularda kemik restorasyonunun 2 haftada, hidroksiapatit uygulandığında olgularda ise 12 hafta içinde oluştuğu tespit edilmiştir. Ayrıca biyoaktif cam kullanıldığında oluşan dokunun trabeküler kemik olduğu bildirilmiştir.

Köpekler üzerinde otojen greft ve biyoaktif camın karşılaştırıldığı bir çalışmada (34) kemik tamir oranının biyoaktif camda daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bunda biyoaktif cam yüzeyinden çözünebilir silikonun salınarak, osteoblastların kök hücrelerinde aktivasyonu sağlamanın etkili olduğu düşünülmektedir.

Elshahat ve ark (38) kranioplastide biyoaktif cam ve kalsiyum fosfat çimentosunu kıyasladıkları bir çalışmada kemik çimentosu değişmeden kalarak kemik dokuya dönüşmezken biyoaktif camın kemik oluşumunu aktive ettiği, kraniyal kemikle rahatça birleştiği bildirilmiştir.

Amato ve ark. (39) enoftalmide uyguladıkları biyoaktif camın biyouyumlu, kullanımı kolay bir materyal olduğu ve kemik büyümesini stimüle ettiğini bildirmişlerdir.

Turunen ve ark (40) tavşan tibiasında biyoaktif camın, titanyum implant çevresinde kaplama malzemesi olarak güvenle uygulanabileceğini bildirmişlerdir.

Tomin ve ark (16) femoral kondilde 6 mm çapında oluşturdukları bir defektte uyguladıkları biyoaktif camın kemik üremesini arttırarak hızlı rezorbe olduğunu bildirmişlerdir.

Tavşan tibiasında biyoaktif cam uygulanmış bir başka çalışmada da biyoaktif camın kemik iyileşmesini arttırmada iyi bir greft materyali olduğu bildirilmiştir (41).

Son yıllarda kullanılan biyoaktif cam içeren greftler, diğer alloplastlarla kıyaslandığında daha fazla yeni atışman ve kemik dolumu sağlayabileceğini göstermiştir (32).

Sonuç

Sonuç olarak, biyoaktif cam ile yapılan kemik defektlerinin onarımı ile ilgili çalışmaların genel değerlendirmesi yapıldığında; kemik defektlerinin onarım sürecinin hızlandırılması, zaman, iş gücü ve ekonomik kayıpların en aza indirilebilmesi için kemik defektlerinin onarımında biyoaktif camın iyi bir greft materyali olarak kullanılabilmesi kanısına varılmıştır. Sunulan bu makalenin literatüre ve özellikle klinisyen veteriner hekimlere faydalı bir kaynak oluşturacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Durmuş AS, Ünsaldı E. (2001). Köpeklerde Deneysel Maddi Kayıplı Femur Kırıklarında Koral ve Spongiyöz Ototograf Uygulamalarının Karşılaştırılması. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2001; 15(1): 101-112.
2. Greenwald AS, Boden SD, Goldberg VM, Khan Y, Laurencin CT, Rosier RN. (2001). Bone Graft Substitutes: Facts, Fictions and Applications. J Bone Joint Surg Am. 83-A (Suppl 2, Pt 2): 98-103.
3. Szpalski M, Gunzburg R. (2002). Applications of Calcium Phosphate-Based Cancellous Bone Void Fillers in Trauma Surgery. Orthopedics. 25(5 Suppl): 601-609.
4. O'brien WJ. (2002). Dental Materials and Their Selection. 3rd Edition. 305-306. Michigan Quintessence Publishing Co, Michigan.
5. Özkaynak CK. (2007). Deneysel Olarak Diabet Oluşturulmuş Tavşanlarda Trombositten Zengin Plazma (TZP) Uygulamasının Kemik İyileşmesi Üzerine Etkisinin Histolojik Olarak İncelenmesi. Doktora Tezi. Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara.
6. Can HN. (2013). Tavşanlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Kemik Defektlerinin İyileşmesi Üzerinde Değişik Greft Materyalleri ve Trombositten Zengin Fibrinin Etkilerinin İncelenmesi. Doktora Tezi. Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
7. Durmuş AS, Çeribaşı AO, Can HN. (2016). Koral ve Demineralize Kemik Matriksinin Kemik İyileşmesi Üzerine Etkileri. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi. 30(2): 131-136.

8. Soydan N. (1992). Genel Histoloji. Beta Yayıncılık, İstanbul.
9. Başarır S, Selek H, Yıldız Y, Sağlık Y. (2005). Ortopedik Onkolojide Kemik Defektlerinin Onarımında Vaskülarize Olmayan Fibula Greftleri. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*. 39(4): 300-306.
10. Manson PN. (1994). Facial Bone Healing and Bone Grafts. *Clin Plast Surg*. 21(3): 331-348.
11. Fleming JE JR, Cornell CN, Muschler GF. (2000). Bone Cells and Matrices in Orthopedic Tissue Engineering. *Orthop Clin North Am*. 31(3): 357-374.
12. Laurencin CT, Khan Y. Bone Graft Substitute Materials. *Medicine*. Instant Access to the Minds of Medicine. Erişim: www.emedicine.com/orthopaedic Erişim tarihi: 15.03.2005.
13. Şimşek A, Çakmak G, Cıla E. (2004). Kemik Greftleri ve Kemik Greftlerinin Yerini Tutabilecek Maddeler. *Totbid Dergisi*. 3: 3-4.
14. Durmuş AS. (2015). Kemik Grefti Yerine Doğal Bir Biyoseramik: Deniz Mercanı. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*. 29(2): 145-150.
15. Gosain AK. (2004). Bioactive Glass for Bone Replacement in Craniomaxillofacial Reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 114(2): 590-593.
16. Tomin E, Bektaş B, Lane ML. (2002). Amerika Birleşik Devletlerinde Ortopedik Girişimlerinde Ototgreftlerin Yerine Kullanılan Materyallere Toplu Bakış. *Derleme. Journal of Arthroplasty&Arthroscopic Surgery*. 13(2): 114-129.
17. Atagi TA, Young VA. (2006). Alloplastic Materials. In: Mathes SJ (Ed). *Plastic Surgery 2th edition*. Vol 1. 26: 745-769. Saunders Elsevier, Philadelphia
18. Khouri RK, Upton J, Shaw WW. (1991). Prefabrication of Composite Free Flaps Through Staged Microvascular Transfer: An Experimental and Clinical Study. *Plast Reconstr Surg*. 87: 108-115.
19. Nandi SK, Roy S, Mukherjee P, Kundu B, De DK, Basu D. (2010). Orthopaedic Applications of Bone Graft & Graft Substitutes: A Review. *Indian J Med Res*. 132: 15-30.
20. White RA, Weber JN, White EW. (1972). Replamineform: A New Process for Preparing Porous Ceramic, Metal and Polymer Prosthetic Materials. *Science*. 176: 922-924.
21. Parizi AM, Oryan A, Shafiei-Sarvestani Z, Bigham AS. (2012). Human Platelet Rich Plasma Plus Persian Gulf Coral Effects on Experimental Bone Healing in Rabbit Model: Radiological, Histological, Macroscopical and Biomechanical Evaluation. *J Mater Sci Mater Med*. 23: 473-483.
22. Bouchon C, Lebrun T, Rouvillan JL, Roudier M. (1995). The Caribbean Scleractinian Corals Used for Surgical Implants. *Bull Inst Océanogr*. 14: 111-112.
23. Ceyhan T, Günay V, Çapaoğlu A, Sayrak H, Karaca Ç. (2007). Production and Characterization of a Glass-Ceramic Biomaterial and In Vitro and In Vivo Evaluation of Its Biological Effects. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 41: 307-313.
24. Kumar C. (2009). Nanoscale Bioactive Silicate Glasses in Biomedical Applications in: *Nanostructured Oxides*. Wiley-VCH. 203-216.
25. Vogel M, Voigt C, Gross UM, Muller-Mai CM. (2001). In Vivo Comparison of Bioactive Glass Particles in Rabbits. *Biomaterials*. 22(4): 357-362.
26. Zhang K, Ma Y, Francis LF. (2002). Porous Polymer/Bioactive Glass Composites for Soft-to-Hard Tissue Interfaces. *J Biomed Mater Res*. 61: 551-563.
27. Kokubo T, Kim HM, Kawashita M. (2003). Novel Bioactive Materials with Different Mechanical Properties. *Biomaterials*. 24: 2161-2175.
28. Hench LL. (2006). The Story of Bioglass. *J Mater Sci Mater Med*. 17(11): 967-978.
29. Özsoy S. (1996). Bioseramikler: Hydroxyapatit, Biocam. *Veteriner Cerrahi Dergisi*. 2(1): 10-13
30. Keskin D, Tezcaner A, Bilgili H, Geçit MR. (2007). Değişik Kompozisyonlarda Biyocam/Kalsiyum Sülfat Temelli Kompozit Malzemelerin Geliştirilmesi, Mekanik ve Biyoetkinlik Özelliklerinin İncelenmesi. TÜBİTAK Proje No: 104M172. Ankara.
31. Silver IA, Deas J, Erecinska M. (2001). Interactions of Bioactive Glasses with Osteoblasts in vitro: Effects of 45S5 Bioglass, and 58S and 77S Bioactive Glasses on Metabolism, Intracellular Ion Concentrations and Cell Viability. *Biomaterials*. 22(2): 175-185.
32. Sakallıoğlu U, Yavuz Ü. (2006). İnterproksimal Kemikçi Defektlerin Rekonstrüksiyonunda Biyoaktif Cam İçerikli Alloplastların Etkinliğinin İncelenmesi. *Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 30(1): 17-24.
33. Sudağdan M. (2001). Test of Biomaterials in Biological Systems. A Dissertation to the Graduate School in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of. Master of Science. İzmir Institute of Technology, İzmir.
34. Oonishi H, Kushitani S, Yasukawa E, Iwaki H, Hench LL, Wilson J, Tsuji E, Sugihara T. (1997). Particulate Bioglass Compared with Hydroxyapatite as a Bone Graft Substitute. *Clin Orthop Relat Res*. 334: 316-325.
35. Kükürtçü B. (2008). Biyoaktif Cam ve Cam-Seramik Malzemelerin Üretimi ve Yapay Vücut Isısı İçerisindeki Davranışlarının İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
36. Macedo NL, Matuda Fda, Macedo LG, Gonzales MB, Ouchi SM, Carvalho YR. (2004). Bone Defect

Regeneration with Bioactive Glass Implantation in Rats. *J Appl Oral Sci.* 12(2): 137-143.

37. Brunner TJ, Stark WJ, Boccaccini AR. (2009). Nanoscale Bioactive Silicate Glasses in Biomedical Applications. In: Kumar C. (Editors). Nanostructured oxides. Weinheim, Germany: Wiley-VCH GmbH&Co. KGaA: 203-220.

38. Elshahat A, Shermak MA, Inoue N, Chao EY, Manson P. (2004). The Use of Novabone and Norian in Cranioplasty: a Comparative Study. *J Craniofac Surg.* 15: 483-489.

39. Amato MM, Blaydon SM, Scribbick FW Jr, Belden CJ, Shore JW, Neuhaus RW, Kelley PS, Holck DE. (2003). Use of Bioglass for Orbital Volume

Augmentation in Enophthalmos: a Rabbit Model (*Oryctolagus cuniculus*). *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 19: 455-465.

40. Turunen T, Peltola J, Helenius H, Yli-Urpo A, Happonen RP. (1997). Bioactive Glass and Calcium Carbonate Granules as Filler Material Around Titanium and Bioactive Glass Implants in the Medullar Space of the Rabbit Tibia. *Clin Oral Implants Res.* 8: 96-102.

41. Durmuş AS, Öztöpalan DF. (2015). Deneysel Kemik Defektlerinin İyileşmesi Üzerinde Biyoaktif Cam, Mineralize ve Demineralize Kemik Matriksinin Etkilerinin İncelenmesi. TÜBİTAK Proje No: 114O711, Elazığ.

Yazışma Adresi:

Prof. Dr. Ali Said DURMUŞ
Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi
Anabilim Dalı, 23119, Elazığ
Telefon: +90 (424) 2370000/3853
E-posta: asdurmus@firat.edu.tr