



## Yapay kemik dokusu

### Synthetic bone grafts

Feza Korkusuz,<sup>1</sup> Emre Tomin,<sup>2</sup> Duran N. Yetkinler,<sup>3</sup> Muharrem Timuçin,<sup>4</sup> Abdullah Öztürk,<sup>4</sup> Petek Korkusuz<sup>5</sup>

Orta Doğu Teknik Üniversitesi, <sup>1</sup>Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, <sup>4</sup>Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Bölümü, Ankara;

<sup>2</sup>Hospital for Special Surgery, New York, ABD;

<sup>3</sup>President, Skeletal Kinetics, LLC, Cupertino, California, ABD;

<sup>5</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Kemiğin inorganik yapısı hidroksiapatit olup, başlıca elementleri kalsiyum ve fosfattır. Hidroksiapatit kollajen ile birleşerek hem çok kuvvetli ve esnek yapısal bir malzeme hem de damardan yoğun, metabolik olarak aktif ve canlı kemik dokusunu oluşturur. Osteoklast, osteoblast ve osteositler kemik iliğindeki kan ve kök hücreler dışında kemiğin hücrelerini oluşturur. Özellikle otogreftin yetersiz olduğu hastalık ve yaralanmalarda kemiğin yerini alabilecek biyomalzemelerin başında biyoseramikler gelmektedir. Kalsiyum sülfat ve kalsiyum fosfat kökenli seramikler sinterlenmiş hidroksiapatite oranla vücut sıvılarında daha çabuk çözünürken, çoğu biyoseramikler yük taşıyan bölgelerde kullanılmak amacıyla üretilmekte veya güçlendirilmeye çalışılmaktadır. Biyoseramikler tek başına kemik dokuda kullanılabileceği gibi kontrollü yerel ilaç veya aktif madde salımında ve mezenkimal hücrelerin taşınmasında da kullanılmaktadır. Son zamanlarda biyoseramikler polimerlerle birleştirilerek elastik olarak doğal kemiğe benzer özellik kazandırılmaya çalışılmaktadır. Kemiğin içine enjekte edilebilen ve vücut içinde katılaştıran seramikler kırıkların onarımında da kullanılmaya başlanmıştır. Ticari olarak farklı ürünler bulunmakla birlikte bunların birbirlerine üstünlüğünün anlaşılabilmesi için uzun süre izlenmeleri gerekmektedir. Kemik morfojenik proteinleri taşıyabilen ürünler kaynama yokluğunda ve omurga cerrahisinde füzyonun sağlanması için klinik uygulamalarda kullanılmaktadır. Yakın gelecekte gen aktarımı için de kullanılabilecek yapay kemik dokusu ürünlerinin otogreft gereksinimini en aza indireceği öngörülmektedir.

Anahtar sözcükler: Allogreft; otogreft; kemik dokusu; seramikler; osteomyelitis.

The inorganic structure of the bone consists of hydroxyapatite and the main elements are calcium and phosphate. By binding with collagen, hydroxyapatite forms both a very strong and flexible structural material and the blood-vessel rich, metabolically active and living bone tissue. The osteoclasts, osteoblasts and osteocytes constitute the cells of the bone other than the blood and stem cells in the bone marrow. Bioceramics are the main biomaterials that may replace the bone particularly in the diseases and injuries where autografts are inadequate. Calcium sulphate and calcium phosphate based bioceramics degrade more rapidly in body fluids compared to sintered hydroxyapatite, whereas most bioceramics are produced to be used in weight-bearing areas and are trying to be strengthened. Bioceramics can be used alone or in bone tissue as well as in local drug or active substance release and for carrying mesenchymal cells. Recent studies focus on developing biomaterials with characteristics similar to the natural bone by combining bioceramics with polymers. Ceramics that can be injected into bone and harden in the body have started to be used also in the repair of fractures. While there are different commercial products, they should be monitored for a long time to determine their superiority over each other. The products that can carry bone morphogenic proteins are used in clinical practice in non-union cases and to provide fusion in spinal surgery. Synthetic bone tissue products that can also be used for gene transfer are predicted to minimize the requirement for autografts in the near future.

Key words: Allograft; autograft; bone tissue; ceramics; osteomyelitis.

Yaşlanan dünya nüfusuyla birlikte ağrı, deformite ve işlev kaybı ile seyreden artrit, kırık ile sonlanan osteoporoz ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde artan trafik ve yüksek enerjili kazalara bağlı kas-iskelet

sistemi hastalık ve yaralanmalarındaki önlenemeyen artış gibi etmenler, 21. yüzyılın ilk 10 yılının, tüm dünyada "Kemik Eklem 10-Yılı"<sup>(1)</sup> olarak tanımlanmasına neden olmuştur. Amerika Birleşik Devletleri

• İletişim adresi: Dr. Feza Korkusuz, Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, 06531 Çankaya, Ankara.  
Tel: 0312 - 210 49 50 Faks: 0312 - 210 49 99 e-posta: feza@metu.edu.tr

• Geliş tarihi: 04 Ağustos 2010 Kabul tarihi: 05 Ağustos 2010

(ABD)'nde bir yılda yaklaşık 11 milyon kişiye bir implant uygulandığı ve bu implantların yarısının kırıkları tespit veya eklem değişimi cerrahisi amacıyla kullanıldığı bilinmektedir.<sup>[2]</sup> Dünya genelinde ABD'nin tıp alanında kullanılan malzemelerin yarısını tükettiği dikkate alındığında bu sayı ikiye katlanmaktadır. Kas-iskelet sistemi hastalıklarının 1995'de ABD'de sağlık ekonomisine yükünün 215 milyar USD olduğu ve toplumsal üretimi olumsuz etkilediği bilinmektedir.<sup>[1]</sup>

Hastalık ve yaralanmalar sonrasında kemik dokusunda oluşan kaybın giderilmesi ya da onarılması için çoğu zaman vücudun başka bölgesinden kemik dokusunun alınarak yaralı bölgeye aşılması gerekir. Özellikle kaynama yokluğu veya boşluğun giderilmesi amacıyla kullanılan bu tür kemik aşısına 'otogreft' denir. Gerek üzerinde yeni kemik dokusunun yapılması -osteokondüksiyon- gerekse içeriğinde bulunan kemik yapıcı hücre ve sinyal moleküllerin bulunmasından dolayı doğrudan yeni kemik yapımına -osteoindüksiyon- osteogenez ortam sağlaması nedeniyle otogreft uygulaması günümüzde kemik yapımında kullanılabilir en ideal malzemelerden biridir. Ancak otogreft uygulamalarının önemli kısıtlamaları arasında kaynağının azlığı ve alındığı sahada oluşturduğu ağrı, sinir yaralanması, enfeksiyon, deformasyon benzeri komplikasyonlar sayılabilir. Otogreft kullanılan olgularda komplikasyon oranının %10'lara kadar çıktığı bildirilmiştir.<sup>[3]</sup> Otogreftin yetersiz kaldığı durumlarda bağışta bulunan başka kişilerden alınan kemik dokusu, yani allogreft kullanılır. Fakat allogreftlerin elde edilmesinde etik sorunların olabilmesi, vericiden alıcıya istenmeyen enfeksiyon aktarım olasılığı, osteoindüksiyon özelliğinin düşüklüğü ve mekanik dayanımının azlığı allogreft kullanımını kısıtlar. Ülkemizde henüz allogreftlerin elde edilmesi, saklanması ya da dışalımında izlenecek yasa ve kurallar tam olarak oluşturulmadığından klinik sonuçları hakkında yayına dönüşmemiş farklı yorumlarla karşılaşılmaktadır. Diğer canlılardan elde edilen ve insanda kullanılan ksenogreftler ortopedi ve travmatoloji alanında pek yaygın kullanılmamaktadır. Buna karşın osteokondüktif özellikleri ile öne çıkan yapay kemik dokusu olarak da adlandırılan sentetik greftler giderek artan oranlarda kemik dokusunun onarımında kullanılmaya başlanmıştır.

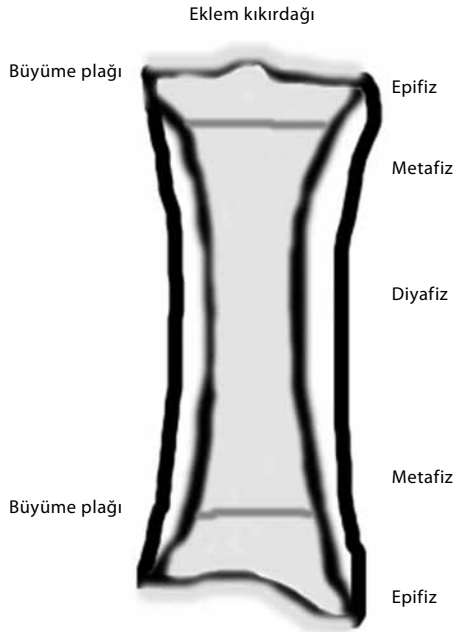
### KEMİĞİN İŞLEVLERİ VE YAPISI

Kemik işlevleri yönüyle iç organları koruma, kasların kendisine yapışarak hareketi sağlayacak kuvvet kolunu oluşturma, kan ve kök hücrelerini kemik iliğinde üretme ve vücudun gereksinimi olan mineralleri depolama gibi özellikleri olan bir destek dokusudur. Kemik dokusu organik ve inorganik bileşenlerden oluşmaktadır. Organik bileşenini tip I kollajen ve diğer kollajen

olmayan proteinlerin yanı sıra hücreler, inorganik bileşenini ise başta kalsiyum ve fosfat olmak üzere hidroksiapatit (HA) ve diğer mineraller ve CO<sub>3</sub> gibi anyonlar oluşturur.<sup>[4]</sup> Organik ve inorganik bileşenlerin mükemmel birlikteliği kemiğe hem sağlamlık, hem de esneklik özelliklerini birlikte kazandırmaktadır. Eğer kimyasal olarak kemiğin mineralleri etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) çözeltisinde ayrıştırılırsa geriye son derece esnek organik bileşeni kalır; eğer kollajenaz kullanılarak organik bileşeni ayrıştırılır da geride sadece mineral bileşeni kalırsa karşımıza tebeşir gibi sert ancak son derece kırılabilir bir yapı çıkar. Günümüzde yapay kemik üretimine yönelik çalışmalar bu iki bileşenin yanı sıra kemiğin hücrelerini ve iyileşmeyi tetikleyerek sürdüren molekülleri de birlikte örneklemeye çalışmaktadır. Malzeme özellikleri açısından incelendiğinde kemik HA ile güçlendirilmiş protein bir ağ olarak tanımlanabilir. Yapay kemik dokusu çalışmaları da büyük oranda kemiğin bu iki bileşenini örneklemeye odaklanmıştır.

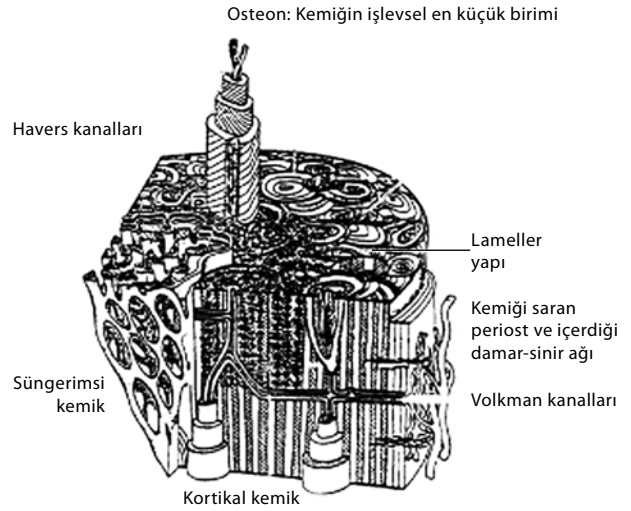
Sert olmasına karşın kemik canlı, kan dolaşımı yüksek ve metabolik olarak aktif-dinamik bir dokudur. Yapım ve yıkımın latince homeostasis olarak da adlandırılan denge içerisinde sürdürüldüğü kemiğin boyutuna bağlı olarak yaklaşık 4 ile 10 yıl içerisinde kendini tamamen yenilediği varsayılabilir. Diğer doku ve organlardan farklı olarak kemik dokusundaki onarım kendini yenileme biçiminde olmakta ve bu da rejenerasyon olarak adlandırılmaktadır. Burada kan dolaşımı olmaksızın yenilenme ve onarım olamaz. Bu nedenle yapay kemik dokusunun da yenilenmeye olanak sağlayacak ve kan dolaşımına izin verecek şekilde tasarlanması gerekmektedir. Diyafiz, metafiz ve epifiz uzun kemiğin bölümleridir (Şekil 1). Kemiğin uzunlaşmasına büyümesini sağlayan büyüme plağı *fizis*'dir. Epifiz eklem kırıkdağına destek oluştururken süngerimsi kemiğin yoğun olarak bulunduğu metafizde metabolik etkinlik yani mineral alış veriş yüksek düzeyde gerçekleşir. Buna karşın kortikal kemiğin en kalın ve yoğun olduğu diyafizde işlevsel olarak dayanıklılık, taşıyıcılık ve kompresif sağlamlık öne çıkar. Yapay kemik üreticileri kortikal ve süngerimsi (kansellöz) kemiği ayrı ayrı örneklemenin yanı sıra son zamanlarda ikisini birleştiren yaklaşımlar da getirmektedir. Yapay kemik dokusunun kullanılacağı yere göre yapısına şekil verilen yapay kemik dokuları dolgu amacıyla kullanılan toz ve partiküllerden uzun kemiği veya omurgayı örnekleyen yapısal bloklara kadar değişebilmektedir.

Kemik dokusunun malzeme özelliklerinin yanı sıra hiyerarşik yapısı da mekanik özelliklerini etkilemektedir.<sup>[5]</sup> Heterojen ve anizotropik kemik dokusu ışık mikroskopunda kesitsel olarak incelendiğinde dikey ve yatay tüpler bileşkesi görünümündedir (Şekil 2). Ayrıca kemik iliği yapısal destek kolonları



**Şekil 1.** Uzun kemiğin şematik çizimi.

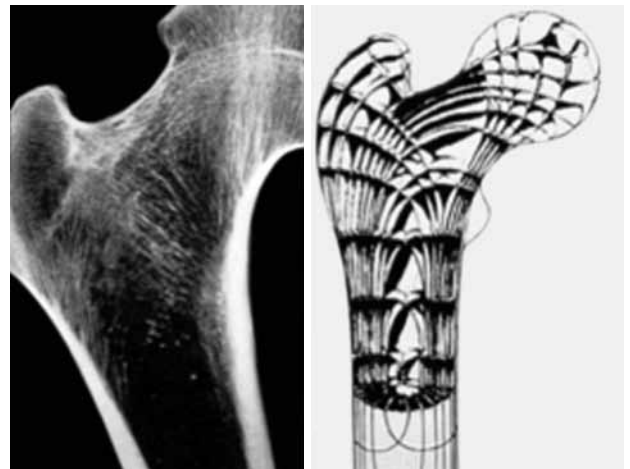
oluşturarak içsel desteği sağlar (Şekil 3). Kemiğin işlevsel en küçük birimine *osteon* adı verilir. Osteon elektronmikroskopik düzeyde incelendiğinde bir mikrometre çapındaki kollajen liflerin biraraya gelerek kemik tabakalarını (lamellerini) ve kanal sistemini oluşturdukları görülür. Kollajen liflerin üzerinde 100 nanometre boyutunda HA kristalleri dizilerek kemiğin mikroskopik yapısını betimler. Üç boyutlu kolonlar şeklindeki osteonlar dizini her yönde gelen kuvvetlere en dirençli yapıyı oluşturur. Havers ve Volkman kanallarının içinde bulunan damar ağı bu kanalların çevresinde dairesel olarak dizilmiş yataklarındaki (lakün) osteositleri besler. Osteositler sitoplazmaları aracılığıyla birbirleri ile ve süngerimsi kemikteki endosteal ve periostun kambiyum tabakasındaki yüzeyel (bone lining cells) osteojenik hücrelerle iletişim içerisindedir. Kemikte oluşan yaralanma bu hücrelerce algılanarak önce osteoklastlar ardından da osteoblastlar uyarılır ve yeniden yapım döngüsü başlar. Yapay kemik dokusu üretilirken kemik hücrelerinin içine yerleşebileceği birbiri ile bağlantılı gözenek yapısının göz önünde bulundurulması bu nedenle önemlidir. Ancak yaşlanmayla birlikte ve osteoporoz adı verilen hastalıkta kemikteki yapım ve yıkım arasındaki denge yıkım yönüne kayar. Kemiğin mineral yoğunluğunun azalması, mikroyapısındaki değişikliklerle birlikte kırılabilirliğin arttığı osteoporoz hastalığında yapay kemik dokusu kullanılarak kemik yapısının güçlendirilmesine çalışılır.<sup>[6]</sup> Yeni oluşmuş kemik dokusu osteoid olarak adlandırılır ve çok az mineralize kollajen liflerden oluşur. Olgun kemik dokusunun temel yapıtaşı mineralize kollajen fibrilleridir.<sup>[7]</sup>



**Şekil 2.** Kemiğin hiyerarşik yapısı. (www.engin.umich.edu/class/bme332/ch9bone/bme332bone.htm şekline değiştirilerek geliştirilmiştir).

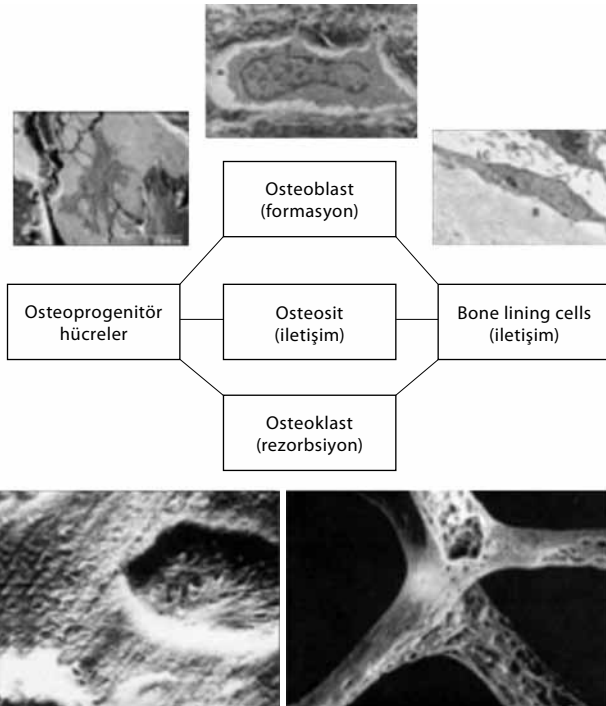
## KEMİĞİN HÜCRELERİ

Günümüzde gelişen hücre ve kök hücre teknolojilerine karşın biyomalzemelerle birlikte kemiğe hücre aktarımının gerçekleştirildiği az sayıda çalışma vardır. Bunun ana nedeni kök hücre dahil pek çok mezenkimal hücrenin kaynağının kemik iliği olmasıdır. Kemikte işlev gören ve yıkımdan sorumlu hücreler osteoklast olarak adlandırılır. Yapımdan osteoblastlar, iletişimden de osteositler sorumludur (Şekil 4). Osteoblastlar kübik ya da poligonal biçimli, osteoidi sentezleyen kutuplaşmış hücrelerdir ve tip I kollajen, osteokalsin, osteonektin, osteopontin, trombospondin, kemik sialoproteini (BSP 1-2), kemik morfojenik proteinleri ve alkalin fosfataz salgırlar. Bu yolla hücreler arası ağın mineralizasyonunu düzenlerler. Kemikte yıkım ve yapım dizini birbirini izlediğinden her üç kemik



**Şekil 3.** Kemiğin sağlamlık, esneklik ve hafiflik sağlayan makroskopik yapısı.

hücrelerinin de arasında moleküler iletişimin olduğu bilinmektedir (Şekil 5). Osteoblast öncülü hücelere osteoprogenitörler adı da verilir. Bu hücreler çoğunlukla kemik iliğinde endosteumda, periosteumda ve kemiğin kılcal damar yatağında yassı hücreler şeklinde yer alırlar. Kemik morfojenik proteinlerin varlığında bu hücreler osteoblastlara dönüşür. Kemik örtü hücresi yeniden şekillenmeyen kemik yüzeylerinde yerleşik, osteoblast kökenli, yassı, organelden fakir, birbirine ve osteositlere oluklu bağlantılarla bağlı, kalsiyum ve fosfatın kemiğin içine ve dışına pompalanmasından sorumlu hücrelerdir. Günümüzde biyomalzemelerle birlikte mezenkimal hücrelerin kemik dokusunun onarımında kullanılması hücre tedavisi olarak adlandırılmaktadır. Hücrenin doğrudan ortama verilmesinin yerine yaralı bölgeye kemik yapımını tetikleyecek hücrelerin gelmesini (hücre göçü) sağlayacak etkin molekülleri ya da genleri uygulamak da olasıdır. Etkin moleküllerin tek başına aktarılması yüksek ve pahalı teknoloji gerektirmekte ve farmakokinetik etkisi sınırlı olmaktadır. Bu moleküllerin üretim ve saklanması pahalıdır. Bu moleküller embriyonik gelişim sırasında birden fazla rol oynarlar ve gelişimin asal elementleridir. Bu nedenle yaşam süreleri kısa olmakta ve enzimatik olarak kısa sürede yıkılmak zorundadırlar. Etki gösterebilmeleri için fizyolojik dozun çok üzerinde verilen etken madde yerel toksisiteye de neden olabilmektedir. Bu sinyal moleküllerinin gerekli ortama taşınmasında kullanılan diğer bir yöntem de 'gen



Şekil 4. Kemik hücreleri.

tedavisi'dir. Bu yöntemin uygulamadaki en önemli sorunları (i) pahalı olması, (ii) doza ve zamana bağlı etki değişikliğinin görülmesi ve (iii) aktarılabilecek genin olası yan etkilerinin tam bilinmemesidir.

## KEMİĞİ KONTROL EDEN SİSTEMLER

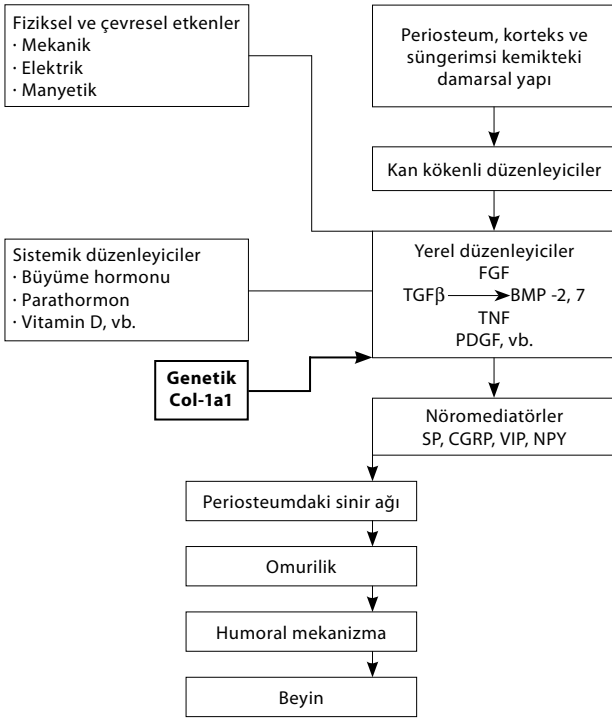
Kemik dokusu kan kökenli düzenleyiciler, fiziksel çevre, periostu saran nöral ağ ve kişinin genetik yapısı tarafından kontrol edilir (Şekil 6). Geliştirilecek yapay kemik dokusunun da bu kontrole izin vermesi gerekir. Etmen ne olursa olsun kemiği kontrol eden başlıca yerel düzenleyicinin kemik morfojenik proteinlerin olduğu düşünülmektedir.<sup>[8]</sup> Yapay kemik dokusu geliştirilirken kemik morfojenik proteinler ve benzeri etkin moleküllerin taşınması için biyoseramikler hem tek başına hem de polimerlerle birlikte kullanılmıştır.<sup>[9]</sup>

## BİYOSERAMİKLER

Kollajen fibriller, yüzeyine ve içine mineralin yerleştiği üç boyutlu ağ yapısını oluşturur. Bu yapıya katılan mineral, *dahlite* olarak da bilinen düşük kristalli, amorf, karbonatlı HA  $[(Ca_5 (PO_4, CO_3)_3 (OH)]$  ya da yaygın kullanılan adıyla hidroksiapatittir.<sup>[10,11]</sup> Hidroksiapatit bu nedenle günümüzde en yaygın kullanılan yapay kemik dokusu malzemelerinin başında gelmektedir (Şekil 7).<sup>[12-15]</sup> Hidroksiapatit insan vücuduna uygulandığında yılda %1-2 oranında çözünmektedir. Bu yönüyle HA daha çok kortikal kemiği örneklemektedir. Ancak sert ve kırılğan olması nedeniyle ivmesel kuvvete yeterince dayanıklı olmadığından yük taşıması gereken bölgelerde kullanılamamaktadır. Günümüzde HA tek başına ya da otogreftle birlikte yük taşımayan bölgelerde kemik dolgu maddesi olarak kullanılmaktadır. Buna karşın ortopedi ve travmatolojide yaygın olarak kullanılan kalsiyum fosfatın çözünme oranı yılda %35-45 oranındadır. Yapay kemik dokusunun hızla çözünmesinin istendiği durumlarda kalsiyum fosfat

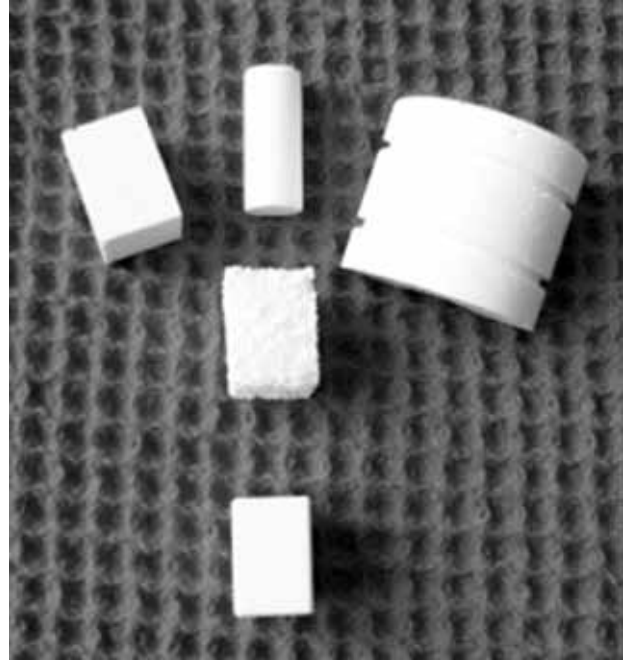


Şekil 5. Kortikal kemiği keserek ilerleyen osteoklastın arkasından damar yapıcı hücreler ile osteoblastların birlikte gelişi şematik olarak gösterilmektedir.



**Şekil 6.** Kemiği kontrol eden sistemler. FGF: Fibroblast büyüme faktörü; BMP: Kemik morfojenik protein; PDGF: Platelet kökenli büyüme faktörü; SP: P maddesi; CGRP: Kalsitonin geni ile ilişkili peptid; VIP: Vazoaktif intestinal peptid; NPY: Nöropeptid Y.

tek başına kullanılmaktadır. Chronos (Synthes, Inc., Oberdorf, İsviçre) olarak bulunan ticari ürün tamamen beta-trikalsiyum fosfattan üretilmiştir. Gözenekliliği %74 oranındadır. Ortalama gözenek büyüklüğü 100 mikrometredir. Ancak gözeneklerinin çoğu birbiri ile bağlantılı değildir. Bir diğer ticari ürün Stryker Orthobiologics (MA, ABD) firmasının xlinks adlı ürünüdür. Yaklaşık bir yılda çözünmektedir. Gözenekliliği %60 olan ürünün gözenek büyüklüğü 5 ile 800 mikrometre arasında değişmektedir. Günümüzde HA ve kalsiyum fosfatı birleştiren ve her ikisinin ortak özelliklerinden yararlanılan yapay kemik dokusunu üretmek mümkün olmaktadır. Kalsiyum fosfattan daha hızlı çözünen ve insan vücudunda 10-15 günde tamamen ortadan kaybolabilen kalsiyum sülfat daha çok kemik kistlerinin tedavisinde boşluk doldurucu olarak veya kemik enfeksiyonlarında antibiyotik taşıyıcısı (Osteoset, Wright Medical, Indiana, ABD) olarak kullanılmaktadır. Diş hekimliğinde de kemik boşluklarının doldurulmasında yaygın olarak kullanılabilen kalsiyum sülfatın mekanik dayanıklılığı üzerine açık literatürde herhangi bir yayın bulunmamaktadır. 2008 yılında ABD'de FDA onayı almış 31 yapay kemik dokusu ticari seramik ürününün bulunduğu bildirilmiştir. ProOsteon 500R (Biomet, New Jersey, ABD) HA ile kaplanmış kalsiyum karbonat seramiktir. Gözenekliliği %55 ve gözenek çapı 300-800 mikrometre arasında değişen bu ticari seramiğin gözenekleri birbiri ile bir-



**Şekil 7.** Laboratuvarımızda üretilen ve ticari olarak bulunabilen hidroksiapatit seramik örnekleri.

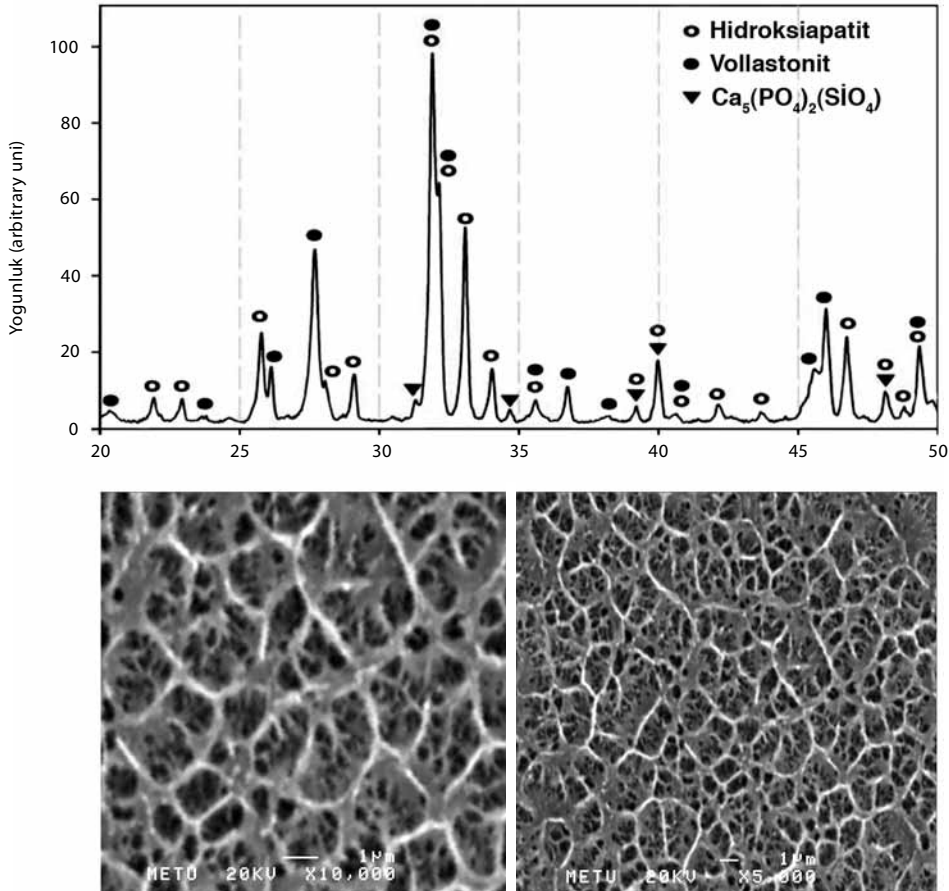
leşmemektedir. Bu seramik 60.000'in üzerinde hastada kemik dengesini bozmaksızın kullanılmış ve olumsuz etkisi görülmemiştir. Radyolojik olarak olumlu bulgular kaydedilmiştir. Kemik iliği, otogreft ve kemik morfojenik proteinlerle birlikte kullanılabilir. Vitoss adı verilen ürün birbiriyle bağlantılı gözenekler içerir ve gözenekliliği %90 oranındadır. Gözenek çapı 1 mikrometreden 1 milimetreye kadar değişiklik göstermektedir. Thommen Medical firmasının (Waldenburg, İsviçre) Ceros TCP granules and putty ürünü de ticari olarak bulunmaktadır. Bu ürüne FDA yük taşımayan bölgelerde kullanılması için sınırlı ölçüde izin vermiştir. Ürün, granüler kalsiyum fosfat ve karboksimetil selülozu ile birlikte kullanılmaktadır. Ürüne şekil verilebilmektedir. Orthovita (PA, ABD) firmasının Vitoss ürünü ile karşılaştırılmış ve kemik morfojenik protein l'in taşınmasında kullanılmıştır. Yine ABD'de EBI OsteoStim (Parsipany, NJ, ABD) firmasının üretilen Skelite isimli ürün elementer silisyum ile sabitleştirilmiş %67 kalsiyum fosfat ve %33 hidroksiapatit wolastonit/beta-trikalsiyum fosfat içermektedir. Gözenekleri birbiri ile bağlantılı ve ortalama gözenek çapı 350 mikrometre olan malzeme 4.4-20 MPa yük taşıyabilmektedir. Kemik iliği ile birlikte kullanılabilir. Yüzde 0.6-0.7 oranında silisyum içeren HA biyoseramikler Vitoss BA (Orthovita PA, ABD) ve Actifuse ABX (Apatech, İngiltere) ABD'de giderek artan oranlarda kullanılmaya başlanmıştır.<sup>[16]</sup>

Biyoseramiklerin çözünürlük oranları KSP değeri ile ifade edilir. Sinterlenmiş HA çözünürlüğü en düşük

biyoseramiktir ve KPS değeri 10-50 ile 10-60 arasındadır. Kemiğin KPS değeri ise 10-32'dir. Kalsiyum fosfat çimentoların KPS değeri kemikle aynıdır. Beta-trikalsiyum fosfatın KPS değeri yaklaşık 10-20 ve kalsiyum sülfatın KPS değeri de 10-8 dolayındadır. İnsan vücuduna uygulandıklarında bu maddelerin farklı zamanlarda çözünmelerinin nedeni KPS değerleridir. Ayrıca gözeneklilikleri artıp yoğunlukları azaldıkça biyoseramiklerin çözünme hızları da doğal olarak artmaktadır.

Kimyasal yapısı, yüzey alanı, gözenek boyutu ve gözenekliliğine bağlı olarak mineral kökenli hemen tüm yapay kemik dokusu seramikleri dokuya uygulandıklarında kırık iyileşmesinin erken döneminde benzer enflamatuvar süreci başlatırlar.<sup>[17]</sup> Yapay kemik dokusu ile etkileşime giren ilk hücrelerin monositler olup interlökin (IL)-1 beta (B), IL-6 ve tümör nekrozan etmen alfa (TNF- $\alpha$ )'nın salınmasına neden oldukları varsayılmıştır. Daha sonra devreye endotel hücreleri ve nötrofiller girerek bir taraftan damar yapıcı etmenlerin oluşmasını diğer taraftan da çözünmeyi başlatacak prostaglandin 2'in ortam-

da yoğunlaşmasına neden olurlar. Kemik yıkımının hemen ardından kemik yapımını başlatacak olan fibroblast büyüme etmeni (FGF) 2, trombosit kökenli büyüme etmeni (PDGF) ve değiştirici büyüme etmeni (TGF) beta salınarak sürece geçilir. Bu biçimde yapay kemik dokusu bir taraftan yıkılırken diğer taraftan yerini yeni kemik dokusuna bırakır. Kemik ile yapay kemik dokusu arasındaki ilişki (i) radyoterapi, (ii) dolaşımı etkileyen şeker hastalığı gibi sistemik hastalıklar, (iii) anti-enflamatuvar veya steroid gibi kullanılan ilaçlar ve (iv) enfeksiyon varlığında farklılık gösterebilir. Yapay dokunun bozunması ve yerini yeni kemik dokusuna bırakması dıştan içe ve periferden merkeze doğru olur. Hücreler arası ağı örnekleyen yapay kemik dokusunun mekanik özelliklerini artırmak için bileşimine son yıllarda camın ana maddesi olan silisyum eklenmektedir.<sup>[18]</sup> Bu yolla elde edilen biyoseramiklere biyocam katkılı seramikler adı verilmektedir. Bu tür seramikler doku uyumunu ve bağlanmasını artırmak için metal implantların yüzeyini kaplamakta da kullanılır.<sup>[19]</sup> Hidroksiapatit seramikler kemik çimentosunun mekanik özelliklerini



**Şekil 8.** Laboratuvarımızda geliştirdiğimiz yöntemle titanyum üzeri hidroksiapatit ile kaplanmıştır.

değiştirmeden egzotermik ısını düşürmek ve biyolojik uyumunu artırmak için de kullanılmıştır.<sup>[20,21]</sup>

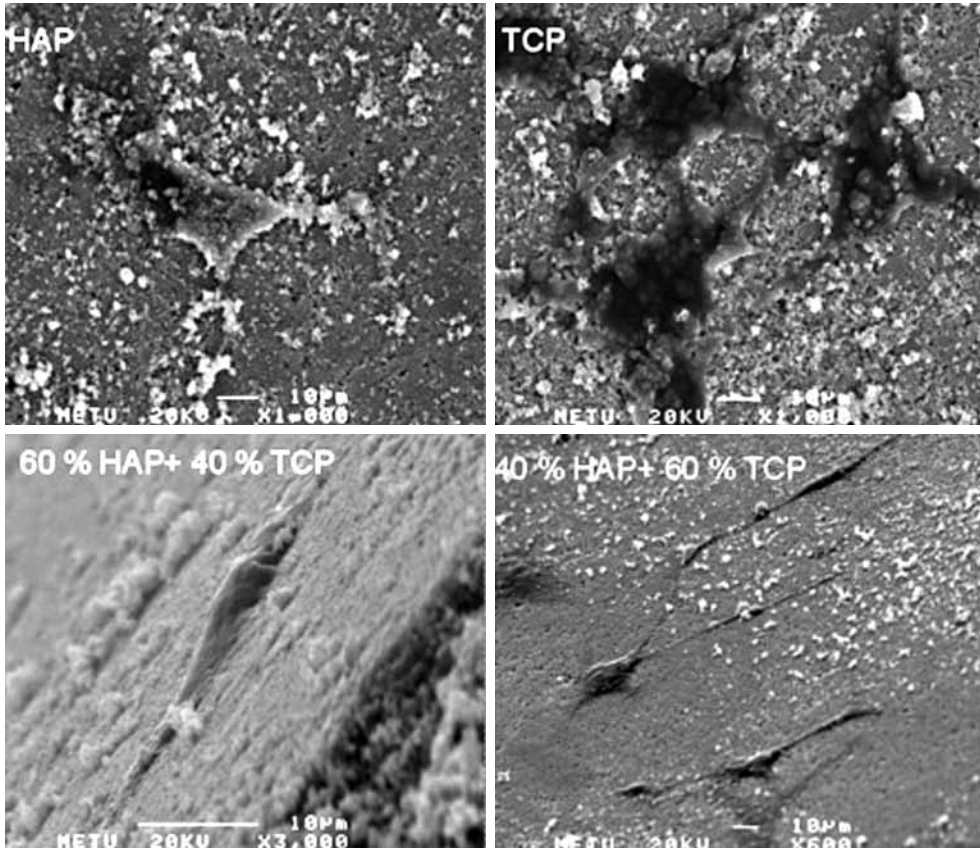
Özetle biyoseramikler başlıca; (i) kemiğe uygulandıklarında üzerlerinde yeni kemik dokusunun gelişmesine izin veren ve zamanla yerini yeni kemiğe bırakan (osteokondüksiyon) üç boyutlu ağı oluşturmak, (ii) antibiyotik,<sup>[22,23]</sup> kemoterapötik, antirezortif ve büyüme etmenleri gibi maddelerin kemiğe taşınmasını sağlamak, (iii) metallerin kemiğe uyumunu artırmak (Şekil 8) ve (iv) mineral kimyası ve yapısal benzerliği nedeniyle kemik greftlerinin yerini almak amacıyla günümüzde yapay kemik dokusu olarak kullanılmaktadır. Normal yük altında biyoseramiklerin yerini zamanla oluşan kemik dokusuna bırakması ve yeniden yapımı olumsuz etkilememesi beklenmektedir. Biyoseramiklere karşı az da olsa yerel enflamatuvar yanıt bildirilmiş<sup>[24,25]</sup> ancak sterilizasyon yönteminin tepkisel bu yanıtı neden olabileceği de düşünülmüştür.

Osteogenez sürecinde hücrelerin biyoseramiklerin içine doğru ilerleyebilmesi için gözenekli ve gözeneklerinin de birbiri ile bağlantılı olması gerekmektedir (Şekil 9). Gözenek çapı 300-600 mikrometre olan biyoseramiklerde yeni kemik oluşumu daha

hızlı olmaktadır.<sup>[26]</sup> Gözenek çapı büyüdükçe yeni kemik yapımının hızlanmasına karşın mekanik sağlamlık azalmaktadır.<sup>[27,28]</sup> İnsan süngerimsi kemiğinin %85 gözenekli olduğu, gözeneklerinin %70-95'inin birbiriyle bağlantılı olduğu ve fizyolojik yükler altında yapım yönünde yanıt verdiği bilinmektedir. Bu nedenle yapay kemik dokusuna da benzer özellikler kazandırılmaya çalışılmaktadır.

Kemik dokusu kalsiyum ve fosfat dışında da pek çok mineral ve eser elementin deposudur.<sup>[29]</sup> Son yıllarda bu elementlerin de biyoseramiğin bileşimine katılmasına çalışılmaktadır. Sodyum ve magnezyumu biyoseramiklerin yapısına katan araştırmalar bulunmaktadır.<sup>[30,31]</sup>

Enjekte edilebilen ve vücut içerisinde katılan biyoseramikler omurga cerrahisinde omurun gövdesinin yapı ve işlevinin geri kazandırılmasında kullanıldığı gibi kırık onarımında da klinik uygulamada sınırlı çalışmada kullanılmıştır. Bu seramiklerin vücut içerisinde katılırken az gözenek bırakmaları nedeniyle çözünmelerinin zaman aldığı bildirilmiştir. Enjekte edilebilen biyoseramiklerin avantajları (i) uygulama kolaylığı, (ii) cerrahi süresinin kısaltılması, (iii) metafize kolay uygulanmaları ve (iv) vücut içinde



Şekil 9. Laboratuvarımızda geliştirilen farklı biyoseramikler ile hücrelerin uyumu.

biçim almalarıdır. Buna karşın uygulanmadan önce iyi karıştırılmaları gerekmektedir. Enjeksiyon sonrası katılma süreleri farklılık gösterebilmektedir. Katılırken az da olsa ısı salınımına neden olmaktadır. Yüzeyinde mikroçatlaklar oluşabilmektedir. Kan ve kemik iliği ile karşılaştırıldıklarında enjeksiyon zor olabilmektedir. Tüm bunların sonucunda (i) çözünme süreleri, (ii) çözünme süreçleri ve (iii) mekanik sağlıkları uygulamalar arasında farklılıklar gösterebilmektedir. Enjekte edilebilen ürünlerin başında (i) Norian-SrS (Synthes Inc., West Chester, PA, ABD), (ii) ETEX-alfa-BSM (ETEX, Cambridge, MA, ABD), (iii) Bone Source (Stryker, MA, ABD) ve (iv) Callos (Skeletal Kinetics, Cupertino, CA, ABD) ürünleri gelmektedir. Bunlar daha çok yük taşımayan kemiklerin metafiz bölgesinde başarıyla kullanılmaktadır. Skeletal Kinetics firmasının ürünü olan Callos 3, 5 ve 10 mililitrelik formlarda bulunur ve temelinde kalsiyum fosfat vardır. Bu ürün de yük taşımayan bölgelerde kullanılmalıdır.

### **BİYOSERAMİK-POLİMER, BİYOSERAMİK-KOLLAJEN BİLEŞENLERİ**

Kemiğin elastik bileşeni olan kollajeni örneklemek için farklı türde polimerler biyoseramiklerle birleştirilerek orijinal anatomik ve kimyasal yapıya en yakın bileşikler elde edilmeye çalışılmıştır.<sup>[32]</sup> Bu yaklaşımla yapay kemik dokusuna esneklik de kazandırılmıştır. Bu tür bileşikler eş zamanlı olarak sağaltıcı ilaç ve etkin moleküllerin yerel ortama kontrollü salımı için kullanılmaktadır.<sup>[33,34]</sup> Polimerler erken dönemde daha çok yük taşımayan eklemlere yakın küçük kırıkların onarımında eriyebilen çivi, vida ya da plak olarak kullanılmıştır. Yine erken dönemde kullanılan laktik asit kökenli polimerlerin parçalanması sırasında oluşan asidik tepkime orta ve uzun izlemde klinikte aseptik nekroz bulguları ile karşımıza çıkmıştır. Bu nedenle farklı polimerler yapay kemik dokusu olarak geliştirilmeye çalışılmıştır.<sup>[35]</sup> Polimerler günümüzde daha çok etken madde ve hücrelerin kırık dokuya taşınması için kullanılmaktadır. Healos (DePuy Orthopaedics, Inc., Warsaw, IN, ABD) adıyla pazarlanan ticari ürün süngerimsi dana kollajeni ve kalsiyum fosfat birleşimi ile üretilmiştir. Gözenek çapı 25 mikrometre olan ürün kemik iliği ile birlikte kullanılabilir. Ürün Collagraft'in gelişmiş bir sürümüdür.

Sonuç olarak, yapay kemik dokusunun oluşturulması için yoğun araştırmalar sürdürülmektedir. Günümüzde kemiğin yerini tutacak ve otogreft kullanımını en aza indirecek yapay kemik dokusunun üretilmesinde kemiğin kimyasal ve anatomik (makroskopik ve mikroskopik) yapısının göz önüne alınması

gerekir. Seramikler kemiğin mineral bileşenini örneklerken kollajen ve polimerlerle de kemiğin organik bileşeni örneklenmeye çalışılmaktadır. Yapay kemik dokusu ile birlikte kemik iliği, hücre ve etkin moleküllerin birlikte uygulanması çalışmaları vardır. Gen tedavisi de gündemdedir. Yakın gelecekte klinikte uygulama olanağı bulacağımıza inandığımız yapay kemik dokularının uzun izlem sonuçlarını değerlendirmekte yarar vardır (Şekil 10). Yapay kemik dokusu gereken koşulların belirlenmesi için henüz bir akış şeması oluşturulamamıştır. Hekimin uygulamadan önce (i) yaralanma/boşluk kendiliğinden iyileşir mi?, (ii) yapay kemik dokusu iyileşmeyi hızlandıracak mı?, (iii) uygulanacak bölgede hücre ve moleküler denge yerinde mi?, (iv) eğer denge bozulmuşsa yapay kemik dokusu ile birlikte hücre ve etkin moleküllerin de bölgeye uygulanması gerekir mi? (v) hastanın yaşı, genel durumu, yaralanma bölgesi ve kronik hastalık nedeniyle kullanılan ilaçları yapay kemik dokusunun uygulanmasına izin veriyor mu? ve (vi) elimizdeki farklı özellikteki malzemelerin anatomik yerleşimini de göz önüne alarak o konumda seçilecek en ideal greftin bu materyallerden hangisinin olacağı sorularını sorması gerekir.



**Şekil 10.** Bir hastamızın 1. metatarsına kronik osteomyelit nedeniyle uyguladığımız antibiyotik içeren hidroksiapatit seramiğin erken dönemde görünümü.



## KAYNAKLAR

1. Available from: [www.boneandjointdecade.org](http://www.boneandjointdecade.org)
2. Praemer A, Furner S, Rice DP. Musculoskeletal Conditions in the United States. Illinois: Amer Acad of Orthopaedic Surgeons; 1992.
3. Younger EM, Chapman MW. Morbidity at bone graft donor sites. *J Orthop Trauma* 1989;3:192-5.
4. Sommerfeldt DW, Rubin CT. Biology of bone and how it orchestrates the form and function of the skeleton. *Eur Spine J* 2001;10 Suppl 2:586-95.
5. Çırpar M, Korkusuz F, Korkusuz P. Kemiğin yapısal ve fiziksel özellikleri. In: Akçalı İD, Gülşen M, Ün K, editörler. Kas-iskelet sistemi biyomekaniği. Adana: Güneş Tıp Kitapevleri; 2009. p. 227-250.
6. Atik OS, Gunal I, Korkusuz F. Burden of osteoporosis. *Clin Orthop Relat Res* 2006;443:19-24.
7. Weiner S, Traub W, Wagner HD. Lamellar bone: structure-function relations. *J Struct Biol* 1999;126:241-55.
8. Korkusuz F. Tribute to Dr. Marshall Urist: musculoskeletal growth factors: editorial comment. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:3047-8.
9. Keskin DS, Tezcaner A, Korkusuz P, Korkusuz F, Hasirci V. Collagen-chondroitin sulfate-based PLLA-SAIB-coated rhBMP-2 delivery system for bone repair. *Biomaterials* 2005;26:4023-34.
10. Weiner S, Wagner HD. The material bone: structure-mechanical function relations. *Annu Rev Mater Sci* 1998; 28:271-98.
11. Balçık C, Şenköylü A, Koç N, Timuçin M, Korkusuz P, Korkusuz F. Segmenter defect içeren uzun kemik kırıklarının tedavisinde kullanılan gözenekli hidroksiapatit ve kalsiyum fosfat seramik blokların in vivo uyumluluğu. *Eklemler Hastalıkları Cerrahisi* 2003;14:39-44.
12. Cüneyt Taş A, Korkusuz F, Timuçin M, Akkaş N. An investigation of the chemical synthesis and high-temperature sintering behaviour of calcium hydroxyapatite (HA) and tricalcium phosphate (TCP) bioceramics. *J Mater Sci Mater Med* 1997;8:91-6.
13. Koç N, Timuçin M, Korkusuz F. Fabrication and characterization of porous hydroxyapatite and biphasic calcium phosphate ceramic as bone substitutes. *Key Eng Mat* 2004;254-256:949-52.
14. Koc N, Timucin M, Korkusuz F. Fabrication and characterization of porous tricalcium phosphate ceramics. *Ceramics Int* 2004;30:205-11.
15. Balçık C, Tokdemir T, Senkoylu A, Koc N, Timucin M, Akin S, et al. Early weight bearing of porous HA/TCP (60/40) ceramics in vivo: A longitudinal study in a segmental bone defect model of rabbit. *Acta Biomater* 2007;3:985-96.
16. Wheeler DL, Jenis LG, Kovach ME, Marini J, Turner AS. Efficacy of silicated calcium phosphate graft in posterolateral lumbar fusion in sheep. *Spine J* 2007;7:308-17.
17. Korkusuz P, Korkusuz F. Hard tissue-biomaterial interactions. In: Yaszemski MJ, Trantolo DJ, Lewandrowski KU, Hasirci V, Altobelli DE, Wise DL, editors. *Biomaterials in orthopedics*. New York: Marcel Dekker; 2004. p. 1-40.
18. Vakıfahmetoğlu Ç, Park J, Korkusuz F, Öztürk A, Timuçin M. Production and properties of apatite-wollastonite ceramics for biomedical applications. In: Ravaglioli A, Krajewski A, editors. *Ceramics, cells and tissues: nanotechnology for functional repair and regenerative medicine*. Rome: Consiglio Nazionale Delle Ricerche; 2008. p. 242-51.
19. Korkusuz F, Şenköylü A, Korkusuz P. Sert doku-biyomateryal etkileşimleri-2: Kemik-seramik ve kemik-polimer etkileşimleri. *Eklemler Hastalıkları Cerrahisi* 2003;14:109-25.
20. Şerbetçi K, Orhun S, Korkusuz F, Hasirci N. Hidroksi apatit içeren kemik çimentosunun in vivo biyouyumluluğu. *Eklemler Hastalıkları Cerrahisi* 2002;13:259-63.
21. Serbetçi K, Korkusuz F, Hasirci N. Thermal and mechanical properties of hydroxyapatite impregnated acrylic bone cements. *Polymer Testing* 2004;23:145-55.
22. Shinto Y, Uchida A, Korkusuz F, Araki N, Ono K. Calcium hydroxyapatite ceramic used as a delivery system for antibiotics. *J Bone Joint Surg [Br]* 1992;74:600-4.
23. Korkusuz F, Uchida A, Shinto Y, Araki N, Inoue K, Ono K. Experimental implant-related osteomyelitis treated by antibiotic-calcium hydroxyapatite ceramic composites. *J Bone Joint Surg [Br]* 1993;75:111-4.
24. Korkusuz F, Karamete K, İrfanoğlu B, Yetkin H, Hastings GW, Akkas N. Do porous calcium hydroxyapatite ceramics cause porosis in bone? A bone densitometry and biomechanical study on cortical bones of rabbits. *Biomaterials* 1995;16:537-43.
25. Korkusuz F, Uluoğlu O. Non-specific inflammation and bone marrow depletion due to intramedullary porous hydroxyapatite application. *Bull Hosp Jt Dis* 1999;58:86-91.
26. Kerman G, Korkusuz P, Hakkı SS, Puralı N, Koç N, Timuçin M, et al. Observation of MC3T3-E1 cells applied bioceramics by scanning electron microscope and confocal microscope. In: Ravaglioli A, Krajewski A, editors. *Ceramics, cells and tissues: nanotechnology for functional repair and regenerative medicine*. Rome: Consiglio Nazionale Delle Ricerche; 2008. p. 128-38.
27. Korkusuz F, Korkusuz P. Kalsiyum hidroksiapatit seramiklerin ortopedide kullanımı. *Acta Orthop Traumatol Turc* 1997; 31:63-7.
28. Koç N, Timuçin M. Medical ceramics. *Eklemler Hastalıkları Cerrahisi* 1999;10:104-9.
29. Aras NK, Yılmaz G, Alkan S, Korkusuz F. Trace elements in human bone determined by neutron activation analysis. *J Radioanal Nuc Chem* 1999;239:79-86.
30. Suwanprateeb J, Suvannapruk W, Wasoontararat K. Low temperature preparation of calcium phosphate structure via phosphorization of 3D-printed calcium sulfate hemihydrate based material. *J Mater Sci Mater Med* 2010;21:419-29.
31. Kumar R, Kalmodia S, Nath S, Singh D, Basu B. Phase assemblage study and cytocompatibility property of heat treated potassium magnesium phosphate-silicate ceramics. *J Mater Sci Mater Med* 2009;20:1689-95.
32. Yaylaoğlu MB, Korkusuz P, Ors U, Korkusuz F, Hasirci V. Development of a calcium phosphate-gelatin composite as a bone substitute and its use in drug release. *Biomaterials* 1999;20:711-9.
33. Köse GT, Korkusuz F, Ozkul A, Soysal Y, Ozdemir T, Yildiz C, et al. Tissue engineered cartilage on collagen and PHBV matrices. *Biomaterials* 2005;26:5187-97.
34. Sarban S, Senkoylu A, Isikan UE, Korkusuz P, Korkusuz F. Can rhBMP-2 containing collagen sponges enhance bone repair in ovariectomized rats?: a preliminary study. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:3113-20.
35. Köse GT, Korkusuz F, Korkusuz P, Hasirci V. In vivo tissue engineering of bone using poly(3-hydroxybutyric acid-co-3-hydroxyvaleric acid) and collagen scaffolds. *Tissue Eng* 2004;10:1234-50.