

Kemik Defektlerinin Rejenerasyonunda Yalnızca Allojenik Kemik Greftinin ve Kollajen Membran İle Birlikte Kullanımının Deneysel Olarak Araştırılması

THE EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF ALLOGENIC BONE GRAFT AND COMBINATION WITH COLLAGEN BARRIER MEMBRANE ON REGENERATION OF BONE DEFECTS

Rezzan TANRIKULU*, Behçet EROL**, Hüseyin BÜYÜKBAYRAM***

* Yrd.Doç.Dr., Dicle Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız-Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD,

** Prof.Dr., Dicle Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız-Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD,

Özet

Amaç: Çalışmamızda, allojenik kemik grefti ve allojenik kemik grefti ile birlikte rezorbe olabilen kollajen membran kullanımının, kemik defektlerinin rejenerasyonu üzerindeki etkilerinin deneysel olarak araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız 20 adet Wistar Albino rat üzerinde gerçekleştirildi. Ratlar her birinde 10 rat olmak üzere iki gruba ayrıldılar ve I. gruptaki ratların sağ tibialarında oluşturulan kaviteler allojenik kemik grefti ile dolduruldu. II. gruptaki ratların yine sağ tibialarında oluşturulan defektler ise, allojenik kemik grefti ile doldurulduktan sonra kollajen esaslı bariyer membran ile örtüldüler. Sol tibialarda oluşturulan defektler, kontrol amacıyla boş bırakıldılar. 4. ve 8. haftanın sonunda histopatolojik incelemeler yapıldı.

Bulgular: 4. haftada yapılan histopatolojik incelemelerde; yalnız allojenik greft uygulanan defektlerin periferinde ve bazı kesitlerde çips partiküllerinin etrafında fibröz doku izlendi. Kollajen membran örtülü defektlerde ise, hemen hemen hiç bir kesitte fibröz doku ile karşılaşılmadı. 8 hafta sonunda, kollajen membran ile desteklenen defektlerde çips partiküllerinin tamamen rezorbe olarak yerini matür kemik dokusunun aldığı saptandı.

Sonuç: Ulaştığımız sonuçlar, kemik defektlerinin rejenerasyonunda allojenik greft ile kollajen membranın birlikte kullanımının, yalnızca allojenik greft kullanımından daha etkin olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Allojenik kemik grefti,
Kollajen membran, Osteogenezis

T Klin Diş Hek Bil 2001, 7:65-70

Geliş Tarihi: 18.04.2001

Yazışma Adresi: Dr. Rezzan TANRIKULU
Dicle Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi
Ağız-Diş-Çene Hast. ve Cerrahisi AD
21280/DİYARBAKIR

T Klin J Dental Sci 2001, 7

Summary

Purpose: In our study it is aimed to investigate and compare experimentally allogenic and combination of allogenic bone graft with collagen barrier membrane on regeneration of bone defects.

Materials and Methods: Our study was carried out on 20 Wistar Albino rats. Animals were divided into two groups both including 10 rats. Cavities created on the right tibias of rats in group I were filled with allogenic bone graft. In group II, in addition to the above application, defects on the right tibias were covered with collagen barrier membrane. The defects on left tibias were left empty in order to control. At the end of the 4. and 8. weeks, histopathologic examinations were conducted.

Results: In the examinations performed at the 4. week, connective tissue was observed both at the periphery of defects applied allogenic grafts only and also at some specimens around chips particles. In group II, fibrous connective tissue was not appeared in any of specimen. At the end of the 8 weeks, it was established that chips particles was completely resorbed and defects was filled with mature bone tissue in group II.

Conclusion: In conclusion, we consider that joint application of allogenic bone graft and collagen membrane have been more affected in the regeneration of bone defects, when compared with the allogenic bone graft alone.

Key Words: Allogenic bone graft, Collogen membran, Osteogenesis

T Klin J Dental Sci 2001, 7:65-70

Kemik greftleri; plastik ve ortopedik cerrahide olduğu kadar, oral ve maksillofasial bölge cerrahisinde de kistik, neoplastik, enfeksiyöz ve travmatik nedenlerle veya atrofilere bağlı olarak meydana gelen kemik kayıplarının tedavisinde sık-

lıkla kullanılmaktadır. Bu klinik talep, greft teknolojisinde yeni gelişmeleri beraberinde getirmekte- dir.

Bu gelişmelere paralel olarak; günümüze kadar çeşitli greft materyalleri ve yöntemleri tanımlanmıştır. Bu yöntemler arasında en yaygın olarak kullanılanı; kosta, iliak krest veya tibiadan elde edilen otojen kemik greftleri olmuştur (1). Otojen kemik greftlerinin, kemik rejenerasyonu için gerekli olan; osteoindüktif ve osteokondüktif potansiyeller ile osteojenik hücrelere sahip olması, bu tip greftlerin başarısında rol oynayan önemli faktörler olarak gösterilmektedir (2). Ancak otojen kemik greftlerinin ikinci bir cerrahi işleme ihtiyaç göstermesi, donör bölge morbiditesi ve greftin istenilen miktarda elde edilememesi gibi bazı dezavantajları mevcuttur (3,4).

Bu dezavantajlar göz önünde bulundurularak, allojenik ve ksenojenik kemik greftleri ve alloplastik materyaller geliştirilmiştir (5,6-9). Bu yöntemler arasında, otojen kemik greftlerine en iyi alternatif olan allojenik kemik greftlerinin; taze dondurulmuş, dondurularak kurutulmuş kemik gibi tipleri vardır (2,10-12). Allojenik greft çeşitlerinin her biri; preparasyon ve sterilizasyon yöntemlerine bağlı olarak kendilerine özgü avantaj ve dezavantajlara sahip olurlar. Bu aşamada üzerinde önemle durulan konulardan birisi; osteoindüktif proteinlerin, greftlerin hazırlanma ve sterilizasyon prosedürleri sırasında korunup korunmadığıdır. Örneğin; otojen kemik greftlerine en iyi alternatif olarak sunulan taze dondurulmuş kemik greftlerinde, osteoindüktif proteinler korunabilmekte, ancak bu tip greftlere karşı oluşan sistemik ve lokal immün cevap nedeniyle yaygın destrüksiyonlar meydana gelebilmektedir (12-15). Ayrıca taze dondurulmuş kemik greftlerinde hazırlama yönteminin gereği olarak; virüsler inaktive edilememekte, donörlerde virütik hastalıkların tayini için gerekli testler yapılamamaktadır (2).

Yukarıda bir yönüyle ve özetle değinilen sorunlardan dolayı, allogreft teknolojisinde arayışlar devam etmektedir. Bu bağlamda sunulan diğer bir alternatif ise, solventlerle dehidrate edilmiş kemiktir (16). Üretici firma tarafından iyileşmenin osteoindüksiyon ile sağlandığı iddia edilen bu tip greftlerle ilgili olarak, literatürde kapsamlı ve yeterli sayıda çalışma mevcut değildir.

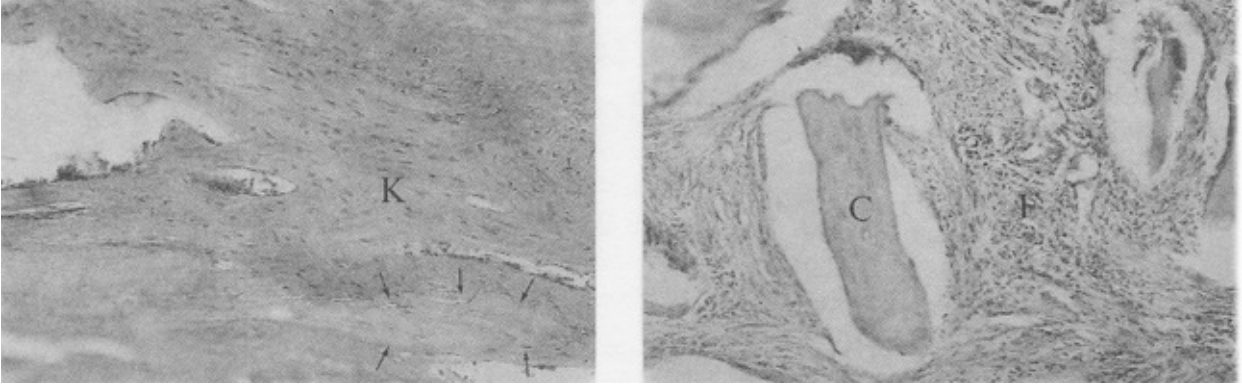
Kemik defektlerinde osteogenezi stimüle etmek için kullanılan diğer bir yöntem ise; ilk olarak 1960'ların başlarında ortopedik cerrahi uygulamalarda gündeme gelen membran tekniğidir (17). Bu yöntem her ne kadar daha sonraki tarihlerde oral cerrahi uygulamalar için kullanılmışsa da, membran tekniğinin klinik potansiyeli ilk olarak periodontal cerrahiye yönelik olarak, Nymann tarafından yapılan çalışmalarla ortaya çıkartılmıştır (17,18). Bu çalışmalar sonrasında, membran tekniğinin çene kemiklerinde oluşan kemik kavitelerinde osteogenezis üzerine etkisinin araştırılması için çeşitli deneysel ve klinik çalışmalar yapılmıştır (1,19). Son dönemlerde kullanımı giderek yaygınlaşan membran tekniği ile, kemik greftlerinin birlikte kullanımına yönelik çalışmalar da literatürde mevcuttur (17,19). Ancak yaptığımız taramalarda allojenik kemik grefti ile kollajen membran kombinasyonunun kemik defektlerinde osteogenezis üzerinde etkisinin incelenmiş olduğu herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Bu nedenlerle çalışmamızda, solventlerle dehidrate edilmiş allojenik kemik grefti ve bu tip greftin kollajen membran ile kombine kullanımının, kemik defektlerinin rejenerasyonu üzerine etkisinin deneysel olarak incelenmesi ve bu iki yöntemin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezinde, ağırlıkları 200-220 gr arasında değişen 20 adet Wistar Albino rat üzerinde gerçekleştirildi. Ratların anestezisi için, 0,6 mg i.m ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı) kullanıldı.

Ratlar herbirinde 10'ar rat olmak üzere iki gruba ayrıldılar. Birinci gruptaki ratların sağ tibialarında serum fizyolojik irrigasyonu altında, 014 numaralı rond frez kullanılarak oluşturulan 10x2x3 mm boyutlarındaki defektler kansellöz mikroçips granülleri (Tutoplast Cancellous Micro Chips 1mm, Tutogen Medical, Germany) ile dolduruldu. İkinci gruptaki ratların (10 rat) yine sağ tibialarında oluşturulan aynı boyuttaki defektler ise; mikroçips partikülleri ile doldurulduktan sonra rezorbe olabilen kollajen membran ile örtüldüler (BioMend Kollajen Membran, Calcitec, A



Resim 1. Yalnızca allojenik kemik grefti uygulanmış olan bir defektin 4. haftadaki histopatolojik görünümü. Osteoblastik aktivitenin yüksek ve çips partiküllerinin yeni oluşmuş kemik dokusu ile çevrili olduğu izlenmektedir. (K: Yeni kemik dokusu, ok ile çevrili alan: çips partikülü) (HEX200).

Resim 2. I. gruptaki bazı kesitlerde izlenen fibröz konnektif doku (F) ile çevrili çips partikülü (C).

Company of Sulzer Medica, USA). Her iki gruptaki ratların sol tibia-larında yine aynı şartlarda ve boyutta oluşturulan defektler ise, kontrol amacıyla boş bırakıldılar. Operasyon bölgeleri 5/0 katgüt ve 3/0 ipek ile ka-patıldı. Postoperatif dönemde herhangi bir medikal tedavi veya özel diyet uygulanmadı. İyileşme periyodunda hiç bir komplikasyon ile karşılaşılmadı.

Herbir gruptaki ratların yarısı 4, diğer yarısı ise 8 hafta sonunda aşırı doz sodium thiopentone'un (pentotal sodium) intraperitoneal enjeksiyonu ile sakrifiye edildiler. Tibialar %10'luk formalinde fikse, %15'lik formik asitte dekalsifiye edilerek parafin bloklara gömüldüler. Bu bloklardan 4 mikron kalınlığında seri kesitler alındı. Preparatlar hemotoksilen eosin ile boyandı ve ışık mikroskobu altında incelendi. Histopatolojik değerlendirmede; osteoblastik aktivite, yeni kemik formasyonu ve özellikle erken ve geç dönemde fibröz doku varlığı ve miktarı karşılaştırmalı olarak incelendi. Ayrıca kesitlerde, yabancı cisim reaksiyonu ve enflamatuar cevap olup olmadığı araştırıldı.

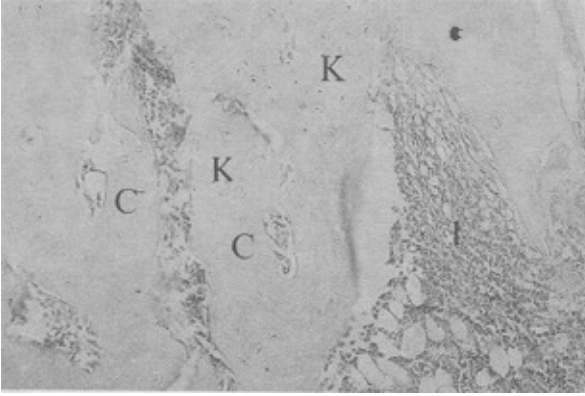
Bulgular

4. Haftadaki Histopatolojik Bulgular Allojenik Kemik Çipsi

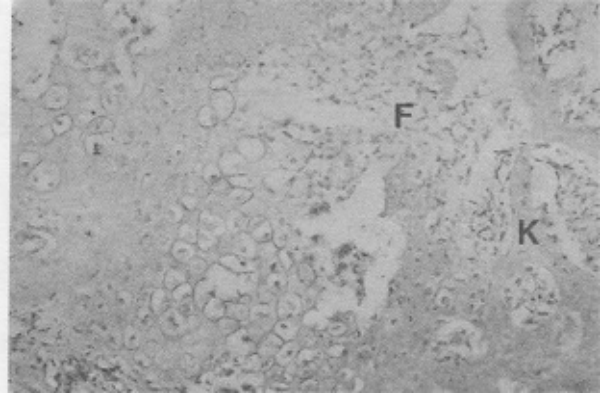
Defektlerin periferinde damardan zengin, fibroblastlardan oluşmuş konnektif doku izlendi. Kesitlerin büyük bir çoğunluğunda, çips partiküllerinin yeni oluşmuş, yer yer çips partiküllerine infiltrate olan kemik trabekülleri ile çevrelendiği ve osteoblastik aktivitenin yüksek olduğu saptandı (Resim 1). Bu kesitlerde herhangi bir yabancı cisim reaksiyonu ve enflamatuar hücre olmadığı ve bazı alanlarda kemik iliğinin oluşmaya başladığı görüldü. Ancak bazı kesitlerde çips partiküllerinin tamamen fibröz doku ile çevrelendiği saptandı (Resim 2). Bu alanlara osteoblastik aktivitenin düşük olduğu ve hafif bir enflamasyonun varlığı dikkati çekiyordu.

Çips ve Kollajen Membran

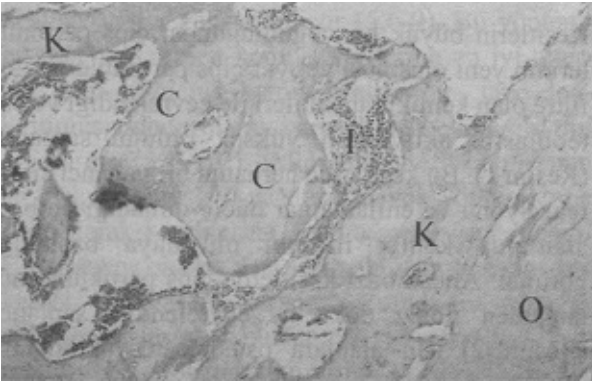
Mikro çips ile doldurularak kollajen membran örtülen defektlerden elde edilen örneklerde; hemen hemen hiç fibröz doku ile karşılaşılmadı. Bu kesitlerde yüksek osteoblastik aktivite ile birlikte çips partiküllerinin etrafının yeni oluşmuş kemik lamelleri ile çevrelendiği, bu alanlarda konnektif dokunun mevcut olmadığı, kemik iliği oluşumunun başladığı görüldü (Resim 3). Çips partikülleri ile yeni oluşmuş kemik dokuları arasındaki füzyonun çok iyi olduğu izlendi (Resim 3). Kesitlerde herhangi bir yabancı cisim reaksiyonu veya enflamatuar hücre görülmedi. Defektlerin üst kısım-



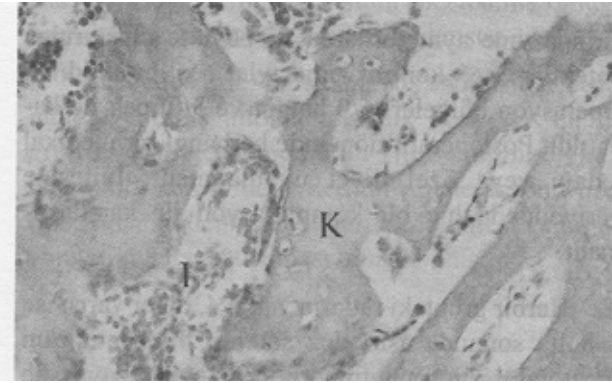
Resim 3. Membran ve greftin kombine uygulanmış olduğu grupta 4. hafta sonunda; allojenik kemik çipsinin (C) yeni oluşan kemik lamelleriyle çevrelendiğini (K) ve oluşan kemik iliğini (I) gösteren histopatolojik görünüm (HEEx100).



Resim 4. 4. haftada kontrol grubuna ait bir örnek. Yoğun fibröz doku oluşumu (F) ve az miktarda kemik lamelleri (K) görülmektedir (HEEx200).



Resim 5. Allojenik kemik grefti uygulanan defektlerin 8 hafta sonunda yapılan histopatolojik incelemesinde; çips partikülleri (C) ile yeni oluşan kemiğin (K) tama yakın bir birleşim sergilediği ve kemik lamellerinin (K) lezyonun etrafındaki kortikal kemikten (O) ayırt edilemediği saptandı. (I: kemik iliği) (HEEx100).



Resim 6. II. gruba ait bir örnekte 8 hafta sonunda elde edilen histopatolojik görünümde kemik dokusunun matürasyonunu tamamladığı (K) görülmektedir (I:Kemik iliği) (HEEx200).

larından alınan kesitlerde kollajen membranın tamamen rezorbe olmadığı saptandı.

Kontrol Grubu

Kontrol grubunda ise osteoblastik aktivitenin daha az olduğu saptandı. Ayrıca fibröz dokununun yoğun bir şekilde hem perifer hem de santralde mevcut olduğu görüldü (Resim 4).

8. Haftadaki Histopatolojik Bulgular Allojenik Kemik Çipsi

Lezyonun periferinde 4. haftada izlenen bağ dokusunun bazı kesitler dışında tamamen ortadan kalktığı, santralde ise yeni oluşan kemik lamelleri ile çips partiküllerinin tama yakın bir birleşme sergiledikleri ve kemik lamellerinin arasının yeni kemik iliği ile dolduğu izlendi (Resim 5). Bu kesitlerde ayrıca yeni oluşan kemik lamelleri ile lezyonun kenarlarındaki kortikal kemiğin birbirinden ayırt edilemediği görüldü (Resim 5). Ancak bazı örneklerde lezyonun periferinde fibröz doku ile



Resim 7. Kontrol grubunun 8. haftada görünümü. Yer yer hiyalinize fibröz konnektif doku varlığı (H) ve yeni kemik dokusunun (K) immatür yapıda olduğu dikkati çekmektedir (H.E. x 200).

çevrili alanlar ve bu alanlarda enflamasyonun varlığı dikkati çekiyordu.

Çips ve Kollajen Membran

Bu örneklerde çips partiküllerinin rezorbe olduğu ve yerini yeni kemik lamellerinin aldığı, kaviterin tamamen yeni oluşan kemik lamelleri ve kemik iliği ile dolduğu izlendi (Resim 6). Hiçbir kesitte konnektif dokuya rastlanmadı. Bu gruptan alınan kesitlerde kemikleşme oranının ve kemik dokusunun matürasyonunun diğer gruplara oranla daha iyi olduğu saptandı. Ayrıca yeni oluşan kemik lamelleri ile kortikal kemik arasında herhangi bir fark saptanamadı.

Kontrol Grubu

Kontrol grubunda, yeni oluşmuş kemik dokusunun daha az miktarda ve daha immatür olduğu görüldü (Resim 7). Ayrıca yer yer hiyalinize olmuş fibröz doku saptandı.

Tartışma

Kemik defektlerinde osteogenezisi stimüle etmek için kullanılan yöntemler arasında; otojen, allojen ve ksenojen kemik greftleri, alloplastik materyaller ve son yıllarda kullanımı giderek yaygınlaşan yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu yer almakta, zaman zaman bu yöntemler birbirleriyle kombine edilerek kullanılmaktadır (17,19-21).

Lundgren ve ark.(19), otojen kemik grefti ve otojen kemik grefti ile birlikte abzorbe olabilen bariyer membranın birlikte kullanımının, titanyum implant uygulanan bölgelerdeki kemik ogmentasyonu üzerine etkisini araştırmak amacıyla, tavşanlar üzerinde deneysel bir çalışma yapmışlardır. Çalışmada, 12. haftanın bitiminde yapılan histomorfometrik analizlerin sonucunda; greft ile birlikte bariyer kullanılan örneklerde elde edilen kemik volümünün, yalnızca otojen greft kullanılan alanlardan önemli ölçüde fazla olduğu belirlenmiştir (19). Aynı araştırmacılar mineralize kemik miktarında her iki grup arasında bir farklılık bulunmadığını, bariyer kullanılan alanlarda, kemik miktarının fazla olmasının; kemik iliğinin artmasına bağlı olduğunu bildirmişlerdir (19).

Buser ve ark. (17) ise, çalışmalarında; endosseöz implant uygulamasına olanak sağlamak amacıyla, 40 parsiyel dişsiz hastada, otojen kemik grefti ve rezorbe olmayan bariyer membranı birlikte kullanarak lateral kenar ogmentasyonu yapmışlar ve oldukça başarılı klinik sonuçlar elde etmişlerdir. Çalışmalarında, ogmentasyon öncesi ve sonrasında yaptıkları ölçümlerde, kret genişliğinin ortalama 3.5 mm'den -7.1 mm'ye ulaştığını bildirmişlerdir (17). Aynı araştırmacılar, otogreft ve bariyer membranın birlikte kullanımının, bu materyallerin osteoindüktif ve osteokondiktif özellikleriyle kemik formasyonunu aktive ettiğini rapor etmişlerdir (17). Ayrıca, membranın non-osteojenik yumuşak doku hücrelerine karşı fiziksel bir bariyer görevi yaparak iyileşme periyodunda otogrefti rezorbsiyona karşı koruduğunu ileri sürmüşlerdir (17). Yalnız otojen greft kullanılarak yapılan farklı çalışmalarda ise, postoperatif 6. aydaki kontrollerde, greftlerin yaklaşık olarak %50 oranında rezorbe olduğu belirtilmiştir (22,23).

Araştırmamızda yukarıda sözü edilen çalışmalardan farklı olarak, rezorbe olabilen bariyer membran ve kemik grefti kombinasyonunun, kemik içi defektlerde rejenerasyon üzerine etkisi incelenmiş, bu amaçla kollajen membran ve allojenik kemik grefti kullanılmıştır.

Çalışma grubumuzda, yalnız allojenik greft uygulanan kemik defektlerinin 4 haftalık kontrollerinde, defektlerin periferinde konnektif dokunun

varlığı dikkat çekmekteydi. Ayrıca bazı kesitlerde, çips partiküllerinin tamamen fibröz doku ile çevrelendiği, bu alanlara osteoblastik aktivitenin düşük olduğu ve hafif bir enflamasyonun mevcut olduğu görüldü. Kollajen membranla desteklenen örneklerin 4 haftalık histopatolojik incelemelerinde ise; kemik defektleri içerisinde fibröz dokunun olmadığı, bu kesitlerde yüksek osteoblastik aktivite ile birlikte çips partiküllerinin etrafının yeni oluşmuş kemik lamelleri ile çevrelendiği ve bu alanlara konnektif dokunun mevcut olmadığı saptandı. Bu kesitlerde ayrıca, çips partikülleri ile yeni oluşmuş kemik dokularının füzyonunun çok iyi olduğu izlendi. Osteoindüktif potansiyeli işaret eden bu görünümlemler ile, I. gruba ait örneklerin büyük çoğunluğunda da karşılaşılmıştır. Ulaştığımız bu sonuç; solventlerle dehidrate edilmiş kemik greftlerinde iyileşmenin osteoindüksiyon ile olduğunu belirten ve üretici firma tarafından sunulan bilgiler ile paralellik arz etmektedir.

8. hafta sonunda yapılan histopatolojik değerlendirmelerde ise; her iki grupta da fibröz dokuların bulunmadığı, yeni kemik oluşumunun sağlandığı saptanmıştır. Ancak allojen greft ile birlikte kollajen membran uygulanan gruba ait örneklerin değerlendirilmesinde, yalnız allojen greft uygulanan örneklerden farklı olarak; çips partiküllerinin tamamen rezorbe olarak yerini yeni oluşmuş kemik lamellerine bıraktığı saptanmıştır. Bu kesitlerde osteoindüktif iyileşmenin gereği; çevre kemik dokusundaki hücreler greft içine ilerlemiş ve sonunda greft sağlam, canlı bir kemik dokusuna dönüşmüştür. İyileşme prosesi kollajen membran ile desteklenen kavitelere daha hızlı seyretmiş, bu gruptaki örneklerde kemikleşme oranı ve kemik dokusunun maturasyonunun diğer gruplara oranla daha iyi olduğu belirlenmiştir.

Araştırmamızda 4 ve 8 hafta sonunda elde edilen bulgular ile; allojen kemik grefti ve kollajen membranın birlikte kullanılmasının, implantoloji ve preprotetik cerrahi işlemlere yönelik olarak yapılmış diğer çalışmalar gibi; kemik içi defektlerin rejenerasyonunda da yalnız greft uygulamasına oranla daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Dahlin C, Linde A, Gottlow J, Nyman S: Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plast Reconstr Surg* 81:672, 1988
2. Gazdag AR, Lane JM; Glaser D, Forster AR: Alternatives to autogenous bone graft: Efficacy and indications. *J Am Acad Orthop Surg* 3: 1, 1995
3. Ripamonti U, Petir JC, Moehl T, Van Der Heever B, Van Wyk J: Immediate reconstruction of massive cranio-orbito-facial defects with allogeneic and alloplastic matrices in baboons. *J Cranio-Maxillo-Fac Surg.* 21:302, 1993
4. Younger EM, Chapman MW. Morbidity at bone graft donor sites: *J Orthopaedic Trauma* 86: 1085,1990
5. Marx RE: Clinical application of bone biology to mandibular and maxillary reconstruction. *Clin Plast Surg* 21: 377, 1994
6. Hollinger JO, Schmitz JP, Mark DE, Seyfer AE: Osseous wound healing with xenogeneic bone implants with a biodegradable carrier. *Surgery* 107: 50,1990
7. Najjar TA, Lerdrit W, Parsons JR: Enhanced osseointegration of hydroxylapatite implant material. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 71: 107: 50, 1991
8. Ashman A, LoPinto J, Rosenlicht J: Ridge augmentation for immediate postextraction implants: eight year retrospective study. *Practical Periodontics Aesthetic Dent* 7:85,1995
9. Siqueira EB, Kranzler LI: Cervical inter-body fusion using calf bone. *Surg Neurol* 18: 37,1982
10. Stevenson S, Li XQ, Martin B: The fate of cancellous and cortical bone after transplantation of fresh and frozen tissue-antigen-matched and mismatched osteochondral allografts in dogs. *J Bone Joint Surg* 73: 1143, 1991
11. Marx LE, Kline SN, Jhonson RP, Malinin TI, Matthews JG, Gambil V: The use of freeze-dried allogeneic bone in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Surg* 39:264, 1981
12. Perrot EM, Smith RA, Kaban LB: The use of fresh frozen allogeneic bone for maxillary and mandibular reconstruction. *Int J Oral and Maxillofacial Surg* 21: 260, 1992
13. Heiple KG, Chase SW Herndon CH: A comparative study of the healing process following different types of bone transplantation. *J Bone Joint Surg.* 45A: 1593,1963
14. Bonfiglio M, Jeter WS: Immunological responses to bone. *Clin Orthop* 87: 19, 1972
15. Elves MW: Newer knowledge of the immunology of bone and cartilage. *Clin Orthop* 120: 232, 1976
16. Akal ÜK, Cambazoglu M: Kistektomi, kronik enfeksiyon bölgelerinin küretajı ve apikal rezeksiyon operasyonları oluşan kemik defektlerinde solventlerle dehidrate edilmiş spongiöz kemik çipslerinin kullanılması. *A.Ü. Dişhek. Fak. Derg* 22: 103, 1995
17. Buser D, Dula K, Hirt HN, Schenk RK: Lateral ridge augmentation using autografts and barrier membran: A clinical study with 40 partially edentulous patients. *J Oral Maxillofac Surg* 54: 420, 1996
18. Nyman S: Bone regeneration using the principle of guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 18:494, 1991
19. Ludgren AK, Sennerby L, Lundgren D, Taylor A, Gottlow J, Nymann S: Bone augmentation at titanium implants using autologous bone grafts and bioresorbable barrier. An experimental study in the rabbit tibia. *Clin Oral Implants Res* 8: 82, 1997
20. Hürzeler MB, Kohal RJ, Naghsbandi J, Mota LF, Conradt J, Hutmacher D, et al: Evaluation of a new bioresorbable barrier to facilitate guided bone regeneration around exposed implant threads. An experimental study in the monkey. *J Oral Maxillofac Surg* 27: 315, 1998
21. Siebert J, Nymann S: Localized ridge augmentation in dogs: a pilot

study using membrans and hydroxiapatite. J Periodont 61: 157, 1990

22. ten Bruggenkate CM, Kraaijenhagen HA, van der Kwast WAM, et al: Autogeneous maxillary bone grafts in conjunction with placement of ITI endosseous implants: A preliminary report. Int J Oral Maxillofac Surg. 21: 81, 1992
23. Krekeler G, ten Bruggenkate CM, Oosterbeek HS: Verbesserung des implantatbettes durch augmentation mit autologem knochen. Z Zahnärztl Implantol. 9:231, 1993