

KÖPEKLERDE DENEYSEL MADDİ KAYIPLI FEMUR KIRIKLARINDA KORAL VE SPONGİYÖZ OTOGREF UYGULAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI*

Ali Said DURMUŞ, Emine ÜNSALDI

Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Elazığ-TÜRKİYE

Geliş Tarihi:31.07.2000

Comparison of Coral and Cancellous Autograft Applications in Experimental Femoral Fractures with Large Bone Defect in Dogs

SUMMARY

This experimentally designed study was carried out to compare coral and cancellous autograft applications in femoral fractures with large bone defect in 16 dogs of different breed, age, sex and weight.

The dogs were divided equally into two groups. Segmental defect at the length of 1 cm was constituted in femur diaphysis. Segmental defects were filled with natural coral graft in one group and cancellous bone graft in another.

Clinical and radiographical evaluations were performed in the 1st, 2nd, 3rd and 6th month. Two dogs in each group were euthanized. Histopathological examination was performed in graft applicated regions.

Operation time in coral implant applications were shorter than those in cancellous graft applications. It was observed that -the coral implant applicated cases generally used their related extremity earlier than the cancellous graft applicated ones.

Progressive resorbtion and new bone formation began in coral implants from the 1st month. Implants resorbtion continued in the course of time but complete resorbtion was not observed in any cases at the end of 6 month period. However, rejection was not observed in any of the cases.

New bone formation which started in the 1st month increased with time in cancellous bone graft applicated cases. The defects were filled fully and bone unity was obtained at the end of 6 month period.

In conclusion, cancellous autograft is a good graft material. On the other hand, coral implantation does not require a second operation to obtain graft material. The application is economical, easy to obtain and to shape. It does not cause rejection. It is compatible with tissues and can be resorbed. Natural coral implants can be used in insufficient cancellous autograft cases.

Key Words: Coral, cancellous autograft, bone defect, treatment, dog.

ÖZET

Maddi kayıplı femur kırıklarında koral ve spongiyöz otogref uygulamalarının karşılaştırılması amacıyla deneysel olarak gerçekleştirilen bu çalışmada, değişik ırk, yaş, cinsiyet ve ağırlıkta 16 adet köpek kullanıldı.

* Bu araştırma FÜNAF tarafından desteklenen 221 numaralı doktora çalışmasından özetlenmiştir.

Köpekler eşit olarak 2 gruba ayrıldı. Femur diyafizlerinde 1 cm uzunluğunda segmental bir defekt oluşturuldu. Oluşturulan defekt; bir grupta doğal koral implantla, diğer grupta ise spongiyöz otogrefle dolduruldu.

1, 2, 3 ve 6. aylarda klinik ve radyografik kontroller yapıldı ve her iki gruptan ikişer köpek ötenazi edildi. Gref uygulanan bölgelerin histopatolojik kontrolleri yapıldı.

Operasyon süresi; koral implant uygulamalarında, spongiyöz otogref uygulamalarına göre daha kısaydı. Genel olarak koral implant uygulanan olguların spongiyöz otogref uygulanan olgulardan daha erken ilgili ekstremitayı kullandığı gözlemlendi.

Koral implantlarda progresif rezorpsiyon ve yeni kemik oluşumu 1. aydan itibaren başladı. İmplantların rezorpsiyonu zaman içerisinde devam etti, ancak 6 aylık gözlem süresi sonunda olguların hiçbirinde tam rezorpsiyon gözlenmedi. Bununla birlikte red olayına da rastlanmadı.

Spongiyöz otogref uygulanan olgularda 1. ayda başlayan yeni kemik oluşumu zamanla arttı. Altı aylık gözlem süresi sonunda defektler tamamen dolduruldu ve kemik bütünlüğü sağlandı.

Sonuç olarak; spongiyöz otogref iyi bir gref materyalidir. Koral implant uygulamaları ise gref materyalini elde etmek için ikinci şırıjikal işlem gerektirmez. Ekonomiktir, elde edilmesi ve şekillendirilmesi kolaydır. Rejeksiyon oluşturmaz. Dokularla uyumludur ve rezorbe edilebilir. Doğal koral implantları spongiyöz otogrefin yetersiz kaldığı durumlarda kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Koral, spongiyöz otogref, kemik defekti, sağaltım, köpek.

GİRİŞ

Uzun kemiklerin parçalı diyafizer kırıkları ve çeşitli nedenlerden oluşan kemik defektleri veteriner ortopedinin önemli bir sorunudur. Kemik grefi uygulamaları kemik defektlerinin onarımında sık başvurulan yöntemlerdendir (59).

Kemik grefleri yerine kullanılacak değişik materyaller aranırken, deniz mercanlarının farklı formlarının insan ve hayvan spongiyöz kemiğine benzer şekilde birbirleriyle ilişkili por yapılarına sahip oldukları saptanmıştır (17,19,20,31,45,53,60).

Koral, kemik dokuya yerleştirildiğinde kemik formasyonunu iletir ve kemikle çeşitli oranlarda bağlantı kurar. Kemiği oluşturan hücrelerin koral implant içerisine tam olarak penetrasyonu, porların hacimleri ve porlar arası bağlantı bulunmasından kaynaklanır (11,16,60,61). Araştırmalar (16,18,20,30,34,60), implantasyonda kullanılmadan önce gevrek karakterde olan koral implant içerisine implantasyon sonrası kemik hücrelerinin penetrasyonu tamamlandığında, implantın normal kemik kadar güçlü olduğunu göstermiştir.

Koral implant, doku içerisinde yıkılabilir bir yapıdadır. Osteoklastlar, koralı progresif olarak yıkımlarlar. Koralin rezorpsiyonu, osteoklastlarda karbonik anhidrazla olmaktadır. Koral implanttaki kalsiyum iyonları serbestleşir, presipite olur ve yeni kemikle birleşir (15,16,29,31,45,60). Buna rağmen

koral implant, implantasyondan 2 yıl sonra bile görülebilmektedir (11).

Kemik grefi olarak kullanılan spongiyöz otogrefin avantajı biyolojik bir materyal olması ve gref bölgesinde tamamen kabul edilebilmesidir (7,58). Taze spongiyöz otogref mekanik destek sağlamaz. Fakat kemik onarımında aktif rol oynar (35,59).

Otogref kullanımının dezavantajı, gref elde etmek için ikinci şırıjikal işlem gerektirmesidir. Buna bağlı olarak operasyon ve anestezi süresi uzamaktadır. Özellikle büyük kemik defektlerinin onarımında fazla miktarda kemik grefine gereksinim duyulmaktadır. Grefin alınması sonrasında, gref alınan bölgede kozmetik deformasyonlar, kırık, ağrı ve enfeksiyon görülebilmektedir (7,31,49,50,58).

Koralden hazırlanan farklı boyut ve şekillerde (blok ve granüller halinde) ticari preparatlar ortopedik şırıjinin kullanımına sunulmuştur. Ancak bu preparatların oldukça pahalı oluşu koralı daha ekonomik şekilde veteriner ortopedi alanında kullanıma sunma arayışlarına girilmesine neden olmuştur. Bu amaçla hemen her yerde kolaylıkla bulunabilen, ticari preparatlarla kıyaslanamayacak derecede ekonomik olan, doğal deniz mercanından hazırlanan implantların kemik defektlerinde kullanılması düşünülmüştür.

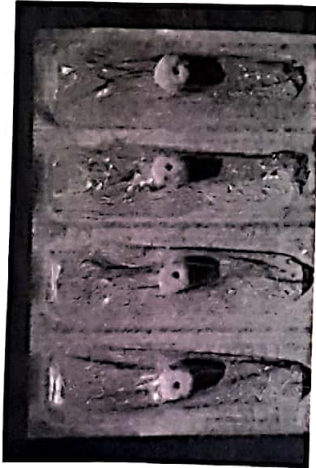
Bu çalışmada köpeklerde, femurdaki deneysel maddi kayıplı diyafizer defektlerin, spongyöz otogref ve doğal deniz mercanından hazırlanan koral ile doldurularak, hangi gref materyalinin daha olumlu sonuç vereceği ve klinik pratikte hangisinin daha kullanışlı olacağını belirlemek amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı Kliniğinde gerçekleştirilen bu çalışmanın deneme materyalini değişik ırk, yaş ve cinsiyette, ağırlıkları 14 ile 27 kg arasında değişen, sağlıklı 16 adet köpek oluşturdu.

Olguların 8 tanesinde implant materyali olarak doğal deniz mercanı (Koral), diğer 8 tanesinde ise spongyöz otogref kullanıldı.

Çalışmada kullanılan koral, 1 cm uzunluğunda ve femur çapına uygun şekilde kesilip biçimlendirildi. Orta kısmına longitudinal olarak 1.5 mm çapında bir delik açıldı. Biçimlendirilmiş olan koraller, tek tek paketlendikten sonra (Şekil 1), Sezyum 397 Kaynak Cihazında 30 KGy dozundaki gamma ışınlarıyla sterilize edildi.



Şekil 1. Operasyon için şekillendirilmiş koral bloklar.
Figure 1. Coral blocs shaped for surgery.

Anestezi, 1.5 ml/10 kg dozunda Rompun'un (Bayer, Xylazine hydrochloride 23.32 mg/ml) intramusküler enjeksiyonundan 10 dakika sonra, 15 mg/kg dozunda intramusküler Ketalar (Parke-Davis, Ketamin hydrochlorur 50 mg/ml) enjeksiyonu ile gerçekleştirildi.

Bu çalışmada, spongyöz kemik grefi tibia'nın proksimal metafizinden elde edildi.

Spongyöz otogref elde etmek için, gref uygulanacak femur'un bulunduğu bacadaki tibia seçildi. Bilinen yöntemlerle tibiaya ulaşıldıktan sonra

spongyöz kemik grefi, kortekste açılan pencereden sokulan bir küret yardımıyla dışarıya alındı. Operasyon yarası rutin şekilde kapatıldı.

Femur diyafizini açığa çıkarmak için, deri ensizyonu, trochanter major düzeyinden başlayıp patella düzeyine kadar uzanan, kemik diyafizinin kranialateral kenarı boyunca yapıldı. Fasia ve kaslar bilinen yöntemlerle açılarak femur'un diyafizi açığa çıkarıldı. Kemik diyafizinden 1 cm uzunluğunda bir bölüm Gigli tel testeresi ile kesilerek diyafizer segmental defekt oluşturuldu. Ostektomi sırasında bölgenin sürekli olarak serum fizyolojik ile irrigasyonu yapıldı.



Şekil 2. Spongyöz otogrefin defekte yerleştirilmiş görüntüsü.
Figure 2. Appearance of cancellous autograft placed in the defect.



Şekil 3. Koral implantın defekte yerleştirilmiş görüntüsü.
Figure 3. Appearance of coral implant placed in the defect.

Nötralizasyon plağı femur'daki kırık açıklığı korunacak şekilde yerleştirildikten sonra fragmentlerin arası 8 köpekte tibia'nın proksimal metafizinden hemen alınan spongyöz otogrefle

(Şekil 2), 8 köpekte ise, blok şeklindeki koral implant ile dolduruldu (Şekil 3).

Koral implant uygulanan bütün olgularda, implantlar serkraj teli ile sirküler tarzda bağlanarak plağa tutturuldu.

Operasyon yarası bilinen rutin cerrahi kurallarla kapatıldı.

Lokal olarak 1.000.000 IU kristal penisilin, parenteral olarak ta 5 gün süreyle 800.000 IU prokain penisilin uygulandı.

Operasyon sonrası gref uygulanan bacak, kalça ekleminden itibaren PVC destekli bandaja alındı. 15. günde yenilenen bandajlar, dördüncü haftanın sonunda çıkartılarak bacakları serbest bırakıldı.

Denemeye tabi tutulan köpeklerin 1, 2, 3 ve 6 ay süre ile belirli aralıklarla klinik ve radyografik kontrolleri gerçekleştirildi.

1., 2., 3.ve 6. aylarda koral implant ve spongiyöz otogref uygulanan her iki gruptan 2' şer köpek ötenazi edilerek implantların uygulandığı femurları alındı. Alınan femurlardan gref uygulanan bölgeyi içerecek şekilde yaklaşık 1.5 cm uzunluğunda bir segment çıkarılarak histopatolojik kontroller için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına gönderildi.

Patoloji laboratuvarına gönderilen kemik materyalleri rutin takipten sonra Hematoksilen ve Eosin boyası yapılarak ışık mikroskopunda değerlendirildi.

BULGULAR

Bu çalışmada implant olarak kullanılan doğal koralin yaptırılan incelemelerinde, Madreporaria takımına ait Madracis sp. olduğu belirlendi. Koral örneklerin por çaplarının 400-800 µm arasında olduğu saptandı. Koral örneklerin yapılan analizlerinde, %98 oranında inorganik ve %2 oranında organik maddeye rastlanırken, protein varlığı belirlenemedi.

Koral örneklerin XRD (X-ray diffraction) analizlerinde örneklerin aragonit (Kalsiyum karbonat - CaCO₃) yapısında olduğu belirlendi.

Femurda oluşturulan 1 cm' lik diyafizer segmental defekti doldurmak için alınan spongiyöz otogref miktarı genellikle yeterli oldu.

Koral implant uygulamalarında, operasyon süresinin spongiyöz otogref uygulamalarına göre daha kısa olduğu belirlendi.

Olgularla ilgili özet bilgiler Tablo 1' de verilmiştir.

Klinik gözlemlerin sonunda, koral implant uygulanan olguların ilgili ayaklarını spongiyöz otogref uygulanan olgulara göre daha erken yere

basmaya ve vücut ağırlıklarını ilgili bacaklarına daha erken yüklemeye başladıkları saptandı.

Koral implant uygulanan bütün olguların operasyondan hemen sonra alınan radyografilerinde, femur diyafizindeki defekte yerleştirilen koral blok belirgindi. Koralin iskelet yapısı (intrinsik koral yapısı) açıkça gözlenebiliyordu (Şekil 4).



Şekil 4. Koral implant uygulanan 7 numaralı olgunun operasyondan sonraki radyografik görünümü.
Figure 4. Radiographic appearance of case 7 with implanted coral obtained immediately after surgery.

Radyografik bulguların sonucunda, koral implant uygulanan olgularda rezorpsiyonun 1. aydan itibaren başladığı ve progresif olarak devam ettiği gözlemlendi. Koral implantın radyodens yoğunluğunun zaman geçtikçe azaldığı ve azalan radyolüsent kontrasta dönüştüğü gözlenirken, 6 aylık izleme süresi sonunda hiçbir olguda tam rezorpsiyon saptanmadı (Şekil 5,6).



Şekil 5. 7 numaralı olgunun 90. gündeki radyografik görünümü.
Figure 5. Radiographic appearance of case 7 on the 90th day.



Şekil 6. 7 numaralı olgunun 180. gündeki radyografik görünümü.

Figure 6. Radiographic appearance of case 7 on the 180th day.

Spongyöz otogref uygulanan olguların operasyondan hemen sonra alınan radyografilerinde, femur diyafizindeki defekte yerleştirilen spongyöz otogrefin medullar kanaldaki gibi azalan radyolüsent bir kontrastta olduğu gözlemlendi (Şekil 7).



Şekil 7. Spongyöz otogref uygulanan 16 numaralı olgunun operasyondan sonraki radyografik görünümü.

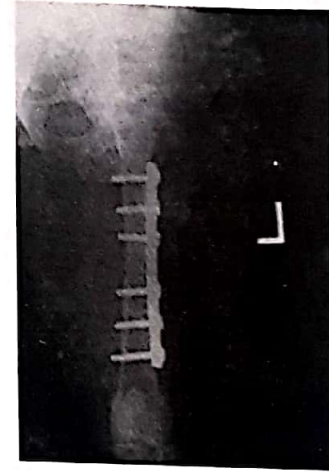
Figure 7. Radiographic appearance of case 16 with cancellous autograft obtained immediately after surgery.

Radyografik incelemelerde spongyöz otogref uygulanan bütün olgularda kemikte oluşturulan defektlerin zamanla kaybolduğu ve bölgenin radiodens bir kontrasta ulaştığı saptanırken, 6 aylık izleme süresini dolduran olgularda normal kemik kontrastına ulaştığı saptandı (Şekil 8,9).



Şekil 8. 16 numaralı olgunun 90. gündeki radyografik görünümü.

Figure 8. Radiographic appearance of case 16 on the 90th day.



Şekil 9. 16 numaralı olgunun 180. gündeki radyografik görünümü.

Figure 9. Radiographic appearance of case 16 on the 180th day.

Koral implant ve spongyöz otogref uygulanan her iki grupta da, çalışmanın yapıldığı üniversitede Instron cihazının bulunmaması nedeniyle biyomekanik testler gerçekleştirilemedi.

Koral implant ve spongyöz otogref uygulanan olgulardan elde edilen histopatolojik bulguların sonucunda, koral implantların yabancı cisim reaksiyonu oluşturmadığı, geçen zamanla ilişkili olarak giderek artan bir rezorpsiyonun olduğu, rezorpsiyonun 1 aylık gruplardan itibaren görülmeye başladığı saptandı. Koralin, yeni kemik oluşumunu sağladığı belirlenirken, spongyöz otogrefe göre daha yoğun nötrofil ve mononükleer hücre reaksiyonu ve daha bol fibröz doku oluşturduğu gözlemlendi. Ayrıca koral implant uygulanan olgularda kemikleşmenin daha yavaş ve daha uzun süreli olduğu saptandı. Spongyöz otogref uygulanan olgularda ise, yeni

kemik oluşumunun 1. aydan itibaren başladığı ve zamanla arttığı gözlenirken, 6 aylık olgularda yeni oluşan kemik dokusunun hemen tümüyle olgun kemik görünümünde olduğu belirlendi (Şekil 10,11,12,13).



Şekil 10. Koral implant uygulamasının 30 gün sonraki histopatolojik görünümü. Koral implant artığı (c), ve reaktif kemik alanlarının iç içe olduğu ve arada geniş fibrosis alanlar (f) gözlenmektedir (HE x40).

Figure 10. Histopathologic appearance of coral implantation after 30 days shows coral implant remnant (c), and reactive bone areas interlaminated with large fibrosis areas (f). (HE x 40).



Şekil 11. Koral implant uygulamasının 180 gün sonraki histopatolojik görünümü. Küçük koral artığı (ok), olgunlaşmış kemik trabekülleri (t), ve kemik iliği alanları (i), görülmektedir (HE x 100).

Figure 11. Histopathologic appearance of coral implantation after 180 days shows small coral remnant (arrow), matured bone trabeculae (t), and bone marrow areas (i). (HE x 100).



Şekil 12. Spongiyöz otogref uygulamasının 30 gün sonraki histopatolojik görünümü. Perifer bölgede fibröz doku (f), ve bu dokuya komşu yeni oluşmuş kemik trabekülleri (t), gözlenmektedir (HE x 100).

Figure 12. Histopathologic appearance of cancellous autograft implantation after 30 days shows peripherally fibrous tissue (f) and its adjacent neofomed bone trabeculae (t). (HE x 100).



Şekil 13. Spongiyöz otogref uygulamasının 180 gün sonraki histopatolojik görünümü. Olgun kemik (k), ve trabeküller arasında gelişen geniş kemik iliği alanları (i), gözlenmektedir (HE x 40).

Figure 13. Histopathologic appearance of cancellous autograft implantation after 180 days shows mature bone (k), and large bone marrow areas located between the trabeculae. (HE x 40).

Tablo 1. Olgularla İlgili Özet Bilgiler

Olgu No	Irkı	Olgunun		Ağır. (kg)	Kullanılan İmplant Materyali	Olguyu İzleme Süresi (Ay)	Topallık	Komplikasyon	Sonuç
		Cins.	Yaşı (Yıl)						
1	Melez Yerli	Erkek	1	14	Koral	1	++	Yok	Kısmi Rezorpsiyon
2	Melez Kurt	Dişi	1.5	18	Koral	1	+	Yok	Kısmi Rezorpsiyon
3	Melez Yerli	Dişi	1	15	Koral	2	+++	Yok	Kısmi Rezorpsiyon
4	Melez Yerli	Dişi	2	16	Koral	2	++	Yok	Kısmi Rezorpsiyon
5	Melez Kurt	Dişi	2	14	Koral	3	-	Yok	Kısmi Rezorpsiyon
6	Melez Kurt	Erkek	2	19	Koral	3	+	Yok	Kısmi Rezorpsiyon
7	Melez Yerli	Dişi	2	17	Koral	6	-	Yok	Kısmi Rezorpsiyon
8	Melez Yerli	Erkek	1.5	27	Koral	6	-	Yok	Kısmi Rezorpsiyon
9	Melez Yerli	Dişi	2	18	Spongiyöz otogref	1	+++	Gref Alınan Bölgede Ödem ve Serum Birikimi Yok	Kallus Tamamlandı
10	Melez Yerli	Erkek	2	14	Spongiyöz otogref	1	+++	Yok	Kallus Tamamlandı
11	Melez Kurt	Dişi	1.5	16	Spongiyöz otogref	2	++	Yok	Kallus Tamamlandı
12	Melez Yerli	Dişi	1	22	Spongiyöz otogref	2	+	Yok	Kallus Tamamlandı
13	Melez Yerli	Erkek	1	17	Spongiyöz otogref	3	+	Gref Alınan Bölgede Ödem ve Serum Birikimi Yok	Kallus Tamamlandı
14	Melez Kurt	Dişi	1.5	22	Spongiyöz otogref	3	+	Gref Alınan Bölgede Ödem ve Serum Birikimi Yok	Kallus Tamamlandı
15	Melez Yerli	Erkek	1.5	19	Spongiyöz otogref	6	-	Yok	Tam Kaynama
16	Melez Kurt	Dişi	2	14	Spongiyöz otogref	6	-	Yok	Tam Kaynama

-: Yok, +: Hafif, ++: Orta, +++: İleri Derecede Topallık

TARTIŞMA VE SONUÇ

Veteriner ortopedinin önemli bir sorunu olan kemik defektleri, psödoartroz ve iyileşmeyen kırıklar gibi olguların sağaltımları için otogrefler sıklıkla kullanılmıştır (13,22,26,28). Ancak otogreflerin alındığı bölgede oluşabilen komplikasyonlar, anestezi süresinin uzaması veya alınan grefin yetersiz olması, hastayı olumsuz yönde etkilemektedir. Allogref kullanımında ise grefin reddi ve hastalık transferi söz konusu olabilmektedir. Bu tür olumsuz durumları ortadan kaldırmak için, kemik greflerinin yerini alabilecek koral benzeri implantların kullanımı ile ilgili çalışmalara ağırlık verilmeye başlanmıştır (3,6,14,39,40,51).

Birçok araştırmacı (15,21,24,45,46,52), Madreporaria takımına ait korallerden elde edilen gref materyallerini, kemik defektlerini doldurmak için kullanmışlardır.

Bu çalışmada kullanılan ve Madreporaria takımına ait Madracis sp. olduğu saptanan doğal deniz mercanının (koral), kemik defektlerinde implant olarak kullanılmaya uygun koral genusuna ait olduğu belirlendi.

Araştırmacılar (16,18,38,46,60), mineralize kemiğin oluşumu için, implant olarak kullanılacak koralin por çaplarının en az 150 µm kadar olması

gerektiğini belirtmişlerdir. Birbirleriyle ilişkili por yapısına sahip olan koralin por yapısının ve porların hacimlerinin bütün implanta vasküler penetrasyonun gelişmesine izin verdiği bildirilmiştir (45,60,61).

Bu çalışmada kullanılan koralin por çapının 400-800 µm arasında olduğu, literatür bilgilere göre bu por çaplarına sahip koralin kemik grefi olarak kullanılmaya uygun olduğu saptanmıştır.

Kalsiyum karbonattan (CaCO₃) oluşan deniz mercanlarının, aragonit kristal yapısında olduğu ve kemik grefi yerine kullanıldığı bildirilmiştir (15,16,20,30,45,46,47). Koral iskeletinin bileşiminin %99 inorganik, %1 oranında ise organik materyalleri içerdiği bildirilmektedir (3,17,24,31,48,56,60).

Bu çalışmada kullanılan doğal koral' in kristal yapısının, yaptırılan XRD (X-ray diffraction) analizinde, aragonitten oluştuğu ve bu bulgunun literatür verileriyle uyumlu olduğu belirlendi. Koral örneklerinin yapılan analizlerinde, %98 oranında inorganik madde, %2 oranında ise organik madde bulunurken, protein varlığı belirlenemedi. Elde edilen bu veriler literatür bilgilerle benzerlik göstermektedir.

Koral implantların, gamma ışınlarıyla sterilize edilebileceği gibi otoklavda da sterilize edilebileceği ve implantın poröz yapısının sterilizasyonu kolaylaştırmaya yardımcı olduğu bildirilmektedir (16,30,41,42,43,44,46).

Bu çalışmada, hazırlanan koral implant bloklarının sterilizasyonunda kullanılan gamma sterilizasyon yönteminin (30 KGy dozunda) bu uygulama için uygun olduğu kanısına varıldı.

Yassı ve uzun kemiklerden elde edilen spongiyöz otogreflerin, çoğunlukla az miktarda ve küçük parçacıklar halinde alınabileceği bildirilmektedir. Büyük miktarlara gereksinim duyulduğunda, alınan grefin yetersiz kaldığı belirtilmiştir (1,2,7,30,49,50,58).

Bu çalışmada, tibianın proksimal metafizinden alınan spongiyöz otogrefler, genellikle küçük ve parçalı olmalarına rağmen, femurda oluşturulan defektleri doldurmada yeterli oldu ve gref almak için başka verici bölgelere gereksinim duyulmadı.

Bazı araştırmacılar (9,31,48,50,58), otogref uygulanan operasyonlarda, ikinci şirurjikal işlem nedeniyle operasyon süresinin uzadığını, buna bağlı olarak anestezi zamanının arttığını bildirmişlerdir. Anestezi süresinin uzamasının hasta üzerinde risk oluşturabileceği savunulmaktadır.

Bu çalışmada, koral implant uygulamalarının, spongiyöz otogref uygulamalarına oranla daha kısa

bir zaman gerektirdiği ve bununla ilgili olarak anestezi kalma süresinin azaldığı saptandı. Koral implant uygulamalarında operasyonun daha kısa süre gerektirmesi, bir avantaj olarak değerlendirildi.

Kemik grefi yerine geçen koralin, diyafizer defektlerin doldurulmasını sağlamada otogreflerden daha fazla avantaj sağladığı, vücut ağırlığını kaldırmaya daha önce başlamada olumlu rolünün bulunduğu bildirilmektedir (50,57). Sartoris ve ark. (48), koralin büyük yapısal desteğinden dolayı tercih edilebileceğini savunmuşlardır.

Bu çalışmada, gözlem süresi içerisinde koral implant uygulanan olguların, genellikle ilgili bacaklarını spongiyöz otogref uygulanan gruptaki olgulara göre daha önce ve daha iyi şekilde kullandıkları gözlemlendi. Bu bulgular, blok şeklinde kullanılan koral implantın, spongiyöz otogrefe göre daha fazla yapısal destek sağladığını ve vücut ağırlığının daha önce yüklenilmesinde yararlı olduğunu düşündürmektedir.

Spongiyöz otogref alınan verici bölgede kırık oluşabileceği, gref alınan bölgede ağrı, enfeksiyon ve ödem gibi komplikasyonların (7,27,31,35,50,54,56), özellikle bacaklarda beslenme bozukluklarının gözlenebileceği bildirilmektedir (9).

Bu çalışmada, spongiyöz otogref uygulanan 9, 13 ve 14 numaralı olgularda, gref alınan bölgede ödem ve seröz kolleksiyon gözlenmesi bu görüşü doğrulamaktadır.

Birçok araştırmacı (11,37,38,45,58), koral implantların iyi tolere edildiğini ve rezorbe olduğunu, ancak büyük koral parçalarının partiküler olanlardan daha uzun zamanda rezorbe edilebildiğini öne sürmüşlerdir.

Araştırmacılar (15,16,19), yaptıkları çalışmalarda koral implant preparatlarını kullanmışlar ve radyografik kontrollerde implantların zamanla rezorbe edildiğini, defektin yeni şekillenen kemikle doldurulduğunu, ancak mineralize koral artıklarının uzun bir süre daha görülebileceğini bildirmişlerdir.

Bu çalışmada, koral implant uygulanan olguların implantasyondan hemen sonra alınan radyografilerinde, implantların iskelet yapıları açıkça gözlenirken, bu yapılarının (intrinsic koral yapılarının) zamanla kaybolduğu ve koral implantların sahip olduğu yoğunluğun azaldığı gözlemlendi. Ancak hiçbir olguda normal kemik kontrastının oluşmadığı gözlemlendi. İzleme süresi içerisinde koral implantların rezorpsiyonunun tamamlanmaması, kullanılan implantların büyük ve tek blok şeklinde olmasına bağlandı.

Araştırmacılar (50,59,62), yaptıkları çalışmada, spongiyöz otogref uygulamasından sonra zamanla kaynamanın görüldüğünü, birleşmenin greften alınan spongiyöz kemik ve alıcı bölgedeki korteks arasında başladığını ileri sürmüşlerdir.

Bu çalışmada, spongiyöz otogref uygulanan olgularda kırık açıklığındaki kallus oluşumunun zamanla arttığı, bölgenin radiodens bir kontrasta ulaştığı saptandı. Altı ay gözlenen olguların her ikisinde de kemik bütünlüğü sağlandı.

Koral' in insan ve hayvanlarda hiçbir yan etki yapmadığı, herhangi yangısel bir reaksiyon oluşturmadığı veya yabancı cisim dev hücrelerinin görülmesine neden olmadığı, koral implant uygulanan hastalardan hiçbirinde rejeksiyon belirtilerinin görülmediği bildirilmektedir (18,33,36,45,48). Araştırmacılar (5,10,36,56), koral kullanımının, kemik kavitelelerinin doldurulmasında güvenilir olduğunu kullanılan implantların çok iyi tolere edildiği belirtilmiştir.

Doğal koralin köpeklerin kemiklerine implante edildiğinde hücrel aktiviteyle rezorbe edildiği ve yerlerine konan yeni kemik formasyonunun zamanla arttığı bildirilmiştir (15,16,45). Light ve Kanat (31), koralin yıkımlanmasının kemik yıkımından daha yavaş olduğunu ve implantasyondan yıllar sonra bile makroskobik ve mikroskobik kontrollerinde implantın izlerine rastlanmakta olduğunu bildirmişlerdir.

Koralin doğal osteokondüktif bir materyal olduğu ve implantasyonun erken evrelerinde koral implantın kenarlarında alıcı kemik dokusundan kaynaklanan direkt osteoblastik aktivitenin başladığı bildirilmektedir (11,15,23,53).

Sartoris ve ark. (48), köpeklerde kemik rejenerasyonunda, koral implantların otogreflerden daha avantajlı olduğunu ancak herhangi bir osteojenik stimülasyon sağlamadığını bildirmişlerdir.

Bu çalışmada, histopatolojik incelemelerde koral implantın zamanla artan bir şekilde rezorbe edildiği görüldü. Bütün olgularda koral artıklarının görüldüğü, implant içerisinde, yeni kemik oluşumunun zamanla arttığı saptandı. Bu bulgular, doğal koral' in vücut içerisinde ayrışabilir bir yapıda olduğunu göstermektedir. Ayrıca koral implant içerisindeki yeni kemik oluşumunun ilk 1 aylık gruplardan başlayarak görülmesi, zaman içerisinde giderek artması ve koralin yeni kemik oluşumunu sağlaması, doğal koralin osteokondüktif özelliğinin bulunduğunu desteklemektedir.

Spongiyöz otogrefin, osteogenezis' e aktif olarak yardım etme yeteneğine sahip olduğu ve kullanımından başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir (4,8,32,35). Wilson ve ark. (62), spongiyöz otogreflerin, kemik defektlerine yerleştirildiğinde; gref bölgesine vasküler granülasyon dokusunun 1 haftada penetre olduğunu, yeni kemiğin gelişmesiyle, defekt onarımının yaklaşık olarak 12 haftada tamamlandığını bildirmişlerdir.

Bu çalışmada, spongiyöz otogref uygulanan olgularda yeni kemik oluşumunun 1. aydan itibaren başladığı ve zamanla arttığı, 6 aylık olgularda oluşan bu yeni kemik dokusunun, olgun kemik dokusu görünümünde olduğu saptandı. Bu bulgular, spongiyöz otogrefin yeni kemik oluşumunu sağladığını göstermektedir.

Souyris ve ark. (55,56), çeşitli denemelere rağmen otogrefin ideal bir gref materyali olduğunu, koral implantasyonunun kemik gref uygulamasına bir alternatif olmadığını, fakat iyi bir tamamlayıcı olduğunu bildirmişlerdir. Birçok araştırmacı ise (12,15,16,25,45), koralin doğal, mineral, rezorbe edilebilir ve osteokondüktif bir materyal olduğunu otogref, allogref veya ksenogeflere ilginç bir alternatif olarak gösterilebileceğini ileri sürmüşlerdir.

Koral' in, allogref ve otogreflere göre farklı avantajları bulunduğu, gref elde etmek için ikinci bir operasyona gerek olmadığı ve implant, inert tabiatlı olduğundan yabancı cisim reaksiyonu oluşturmadığı bildirilmiştir. Ayrıca koralin kesilebilir yapıda olduğu, aynı zamanda dayanıklı bir materyal olduğu belirtilmiştir (18,29,30,31,33,34,48).

Bu çalışmada kullanılan koral implant, doğal deniz mercanı ile hazırlandı. Piyasada satılmakta olan ticari koral implant preparatlarının oldukça pahalı olduğu göz önünde bulundurulursa, bu preparatların veteriner klinik pratiğinde kullanılmasının ekonomik olmayacağı açıkça anlaşılmaktadır. Bu çalışmadaki gibi elde edilerek kullanılan doğal koral implantların ekonomik olduğu ve yaygın bir şekilde kullanılabilmesi düşünülmektedir.

Doğal koral, kolay bulunabilir ve kolay şekillendirilebilir. Dokularla uyumludur, rejeksiyon oluşturmaz, vücut içerisinde ayrışabilir, rezorbe edilebilir yapıda ve osteokondüktif bir materyaldir. Operasyon süresinin, spongiyöz otogref uygulamasına oranla daha kısa olması ve daha kısa anestezi süresine gereksinim duyulması gibi avantajlara sahiptir.

Sonuç olarak, günümüzde üstünlüğü tartışmasız kabul edilen spongiyöz otogreflerin

kaynak ve teknik yönden sağlanması ve uygulanmasının kısıtlı olduğu durumlarda, alternatif

bir gref materyali olarak koral'in kullanılabilirliği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Alexander, J.W. Use of Combination of Cortical Bone Allografts and Cancellous Bone Autografts to Replace Massive Bone Loss in Fresh Fractures and Selected Nonunions. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1983; 19: 671-678.
2. Alexander, J.W. Bone Grafting. *Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Prac.)*, 1987; 17, (4): 811-819.
3. Arnaud, E., Morieux, C., Wybier, M. and de Vernejoul, M.C. Osteogenese Induite par l'association: Facteur de Croissance, Colle Fibrinogeneque et Corail; vers un Substitut de la Greffe Osseuse Autologue. Etude Experimentale Chez le Lapin. *Ann. Chir. Plast. Esthet.*, 1994; 39, (4): 491-498.
4. Aslanbey, D. Veteriner Ortopedi ve Travmatoloji. 3. Baskı, Medisan Yayınevi, Ankara. 1996.
5. Aslanbey, D., Bilgili, H., Dağlı, A.Ş. ve Seçkin, S. Kemik Defektlerinin Coral Implantasyonu İle Onarımı Üzerine Radyolojik ve Histopatolojik Çalışma: Köpek Maksillasında Deneysel Çalışma. 6. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi, Tebliğler, 1998; 126-127, 25-28 Haziran 1998, Elazığ.
6. Begley, C.T., Doherty, M.J., Mollan, R.A. and Wilson, D.J. Comparative Study of the Osteoinductive Properties of Bioceramic, Coral and Processed Bone Graft Substitutes. *Biomaterials.*, 1995; 16, (15): 1181-1185.
7. Belcher, D.C. and Janes, J.M. Tibial Donor Site Morbidity- 500 Consecutive Cases with Long Term Follow-up. *J. Bone-Joint Surg.*, 1975; 57-A: 1032.
8. Burchardt, H. The Biology of Bone Graft Repair. *Clin. Orthop. Rel. Res.*, 1983; 174: 28-42.
9. Candaş, A. Silico-dessication Yöntemi İle Konserve Edilen Kemik Homogreflerin Köpeklerde Eksperimental Uygulamaları Üzerinde Çalışmalar. *A.Ü. Vet. Fak. Derg.*, 1983; 30, (1). 63-81.
10. Dağlı, A.Ş., Akalın, Y., Bilgili, H., Seçkin, S. and Ensari, S. Correction of Saddle Nose Deformities by Coral Implantation. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 1997; 254, (6): 274-276.
11. Ducheyne, P. Bioactive Ceramics. *J. Bone-Joint Surg.*, 1994; 76-B: 861-862.
12. Emery, S.E., Fuller, D.A. and Stevenson, S. Ceramic Anterior Spinal Fusion. Biologic and Biomechanical Comparison in a Canine Model. *Spine*, 1996; 21, (23): 2713-2719.
13. Gershuni, D.H. and Pinsker, R. Bone Grafting for Nonunion of Fractures of the Tibia: A Critical Review. *J. Trauma*, 1982; 22, (1): 43-49.
14. Gouin, F., Delecrin, J., Passuti, N., Touchais, S., Poirier, P. and Bainvel, J.V. Complements Osseux par Ceramique Phosphocalcique Biphasique Macroporeuse. A Propose de 23 cas. *Rev. Chir. Orthop. Reparatrice Appar. Mot.*, 1995; 81, (1): 59-65.
15. Guillemin, G., Meunier, A., Dallant, P., Christel, P., Pouliquen, J.C. and Sedel, L. Comparison of Coral Resorption and Bone Apposition with Two Natural Corals of Different Porosities. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1989; 23: 765-779.
16. Guillemin, G., Patat, L., Fournie, Y. and Chetail, M. The Use of Coral as a Bone Graft Substitute. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1987; 21: 557-567.
17. Holmes, R. E., Mooney, V., Bucholz, R. and Tencer, A. A Coralline Hydroxyapatite Bone Graft Substitute (Preliminary Report). *Clin. Orthop. Rel. Res.*, 1984; 188: 256-262.
18. Holmes, R.E. Bone Regeneration Within a Coralline Hydroxyapatite Implant. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1979; 63, (5): 626-633.
19. Holmes, R.E. and Hagler, H.K. Porous Hydroxyapatite as a Bone Graft Substitute in Cranial Reconstruction: A Histometric Study. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1988; 81, (5): 662-671.
20. Holmes, R.E. and Salyer, K.E. Bone Regeneration in a Coralline Hydroxyapatite Implant. *Surgical Forum.*, 1978; 24: 611-612.
21. Holmes, R.E., Bucholz, R.W. and Mooney, V. Porous Hydroxyapatite as a Bone-Graft Substitute in Metaphyseal Defects. A Histometric Study. *J. Bone-Joint Surg.*, 1986; 68- A, (6): 904-911.
22. Hulse, D.A. Patophysiology of Autogenous Cancellous Bone Grafts. *Comp. Contin. Educ. Pract. Vet.*, 1980; 11, (2): 136-142.
23. Ineoue, O., Ibaraki, K., Shimabukuro, H. and Shingaki, Y. Packing with High- Porosity Hydroxyapatite Cubes Alone for the Treatment of Simple Bone Cyst. *Clin. Orthop.*, 1993; 293: 287-292.
24. Issahakian, S., Ouhayoun, J.P., Guillemin, G. and Patat, J.L. Le Corail Madreporaire. *L' Information Dentaire.*, 1987, 24: 2123-2132.
25. Jahn, A.F. Experimental Applications of Porous (Coralline) Hydroxylapatite in Middle Ear and Mastoid Reconstruction. *Laryngoscope*, 1992; 102, (3): 289-299.
26. Johnson, K.A. A Radiographic Study of the Effects of Autologous Cancellous Bone Grafts on Bone

- Healing After Carpal Arthrodesis in Dog. *Vet. Radiol.*, 1981; 22, (4): 177-183.
27. Johnson, K.A. Histologic Features of the Healing Bone Graft Donor Sites in Dogs. *Am.J. Vet. Res.*, 1988; 49, (6): 885-888.
 28. Lesser, A.S. Cancellous Bone Grafting at Plate Removal to Counteract Stress Protection, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1986; 189, (6): 686-699.
 29. Levet, Y. and Jost, G. Utilisation De Squelettes De Coraux Madreporaires En Chirurgie Reparatrice. *Ann. Chir. Plast. Esthet.*, 1983; 28, (2): 180-181.
 30. Levet, Y., Guero, S., Guillemin, G. and Jost, G. Utilisation du Corail en Remplacement des Greffes Osseuses en Chirurgie Faciale. *Ann. Chir. Plast. Esthet.*, 1988; 33, (3): 279-282.
 31. Light, M. and Kanat, I.O. The Possible Use of Coralline Hydroxyapatite as a Bone Implant. *J. Foot Surg.*, 1991; 30, (5): 472-476.
 32. Özba, B. Köpeklerde Femur' un Diyafizer Maddi Kayıplı Kırıklarında Oto ve Allo Spongiyöz Kemik Grefi Üzerinde Deneysel Çalışmalar. Doktora Tezi, A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ankara, 1993. i + 69.
 33. Papacharalambous, S.K. and Anastasoff, K.I. Natural Coral Skeleton Used as Onlay for Contour Augmentation of the Face. A Preliminary Report. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 1993; 22, (5): 260-264.
 34. Patat, J.I. and Guillemin, G. Le Corail Naturel Utilize Comme Biomateriau de Substitution a la Greffe Osseuse. *Ann. Chir. Plast. Esthet.*, 1989; 34, (3): 221-225.
 35. Penwick, R.C., Moiser, D.A. and Clark, D.M. Healing of Canine Autogenous Cancellous Bone Graft Donor Sites. *Vet. Surg.*, 1991; 20, (4): 229-234.
 36. Piecuch, J.F. Extraskelatal Implantation of a Porous Hydroxyapatite Ceramic. *J. Dent. Res.*, 1982; 61: 1458-1460.
 37. Piecuch, J.F. and Fedorka, N.J. Results of Soft-Tissue Surgery Over Implanted Replamineform Hydroxyapatite. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 1983; 41: 801-806.
 38. Piecuch, J.F., Topazian, R.G., Skoly, S. and Wolfe, S. Experimental Ridge Augmentation with Porous Hydroxyapatite Implants. *J. Dent. Res.*, 1983; 62, (2): 148-154.
 39. Pouliguen, J.C., Noat, M., Guillemin, G. and Patat, J.L. Coral as a Substitute for Bone in Pediatric Orthopedics. *Ann. Pediat.*, 1990; 37, (1): 59-61.
 40. Pouliguen, J.C., Noat, M., Verneret, C., Guillemin, G. and Patat, J.L. Le Corail Substitue a L' apport Osseux Dans L'arthrose Vertebrale Posterieure Chez L'Enfant. *Rev. Chir. Orthop.*, 1989; 75, (6): 360-369.
 41. Ripamonti, U. The Morphogenesis of Bone in Replicas of Porous Hydroxyapatite Obtained from Conversion of Calcium Carbonate Exoskeletons of Coral. *J.Bone-Joint Surg.*, 1991; 73-A, (5): 692-703.
 42. Ripamonti, U. Calvarial Reconstruction in Baboons with Porous Hydroxyapatite. *J. Craniofac. Surg.*, 1992; 3, (3): 149-159.
 43. Ripamonti, U. Osteoinduction in Porous Hydroxyapatite Implanted in Heterotopic Sites of Different Animal Models. *Biomaterials*, 1996; 17, (1): 31-35.
 44. Robier, A., Geofroy, P., Pandraud, L., Goga, D. and Beutter, P. Utilisation Des Implants Coralliens En Chirurgie Oto-Rhino-Laryngologique Et Maxillo-Faciale. *Ann. Oto-Laryng.*, 1987; 104, (4): 303-306.
 45. Roux, F.X., Brasnu, D., Loty, B., George, B. and Guillemin, G. Madreporic Coral: A New Bone Graft Substitute for Cranial Surgery. *J. Neurosurg.*, 1988; 69, (4): 510-513.
 46. Roux, F.X., Brasnu, D., Menard, M., Devaux, B., Nohra, G. and Loty, B. Madreporic Coral for Cranial Base Reconsruction. 8 years Experience. *Acta Neurochir. Wien.*, 1995. 133, (3-4): 201-205.
 47. Roux,FX., Loty, B., Brasnu, D. and Guillemin, G. Reconstruction De L'Etage Anterieur De La Base Du Crane A l'aide De Greffons De Corail. *Neurochir.*, 1988; 34, (2): 110-112.
 48. Sartoris, D.J., Gershuni, D.H., Akeson, W.H., Holmes, R.E. and Resnick, D. Coralline Hydroxyapatite Bone Graft Substitutes: Preliminary Report of Radiographic Evaluation 1. *Radiol.*, 1986; 159, (1). 133-137.
 49. Sartoris, D.J., Holmes, R.E., Bucholz, R.W., Mooney, V. and Resnick, D. Coralline Hydroxyapatite Bone-Graft Substitutes in a Canine Metaphyseal Defect Model Radiographic-Histometric Correlation. *Invest. Radiol.*, 1986; 21, (11): 851-857.
 50. Sartoris, D.J., Holmes, R.E., Bucholz, R.W., Mooney, V. and Resnick, D. Coralline Hydroxyapatite Bone-Graft Substitutes in a Canine Diaphyseal Defect Model Radiographic-Histometric Correlation. *Invest. Radiol.*, 1987; 22, (7): 590-596.
 51. Serteyn, D., Buchet, M., Szoke, M., Caudron, I. and Mottart, E. Traitment Chirurgical D' un Cas D'instabilite Des Vertebres Cervicales Chez un Cheval au Moyen de Blocs Poreux D' Hydroxyapatite de Calcium. *Ann. Med. Vet.*, 1991; 135, (6): 449-456.
 52. Servera, C.L., Souyris, F., Payrot, C. and Jammet, P. Le Corail Dans Les Lésions Infra-Osseuses. Bilan Apres 7 ans D' Utilisation. *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.*, 1987; 88, (5): 326-333.
 53. Souhrada, L. Sea to Surgery. Coral may be Clinically Useful. *Hospitals*, 1989; 20, (12): 38.

54. Souter, W.A. Autogenous Cancellous Strip Grafts in the Treatment of Delayed Union of Long Bone Fractures. *J. Bone-Joint Surg.*, 1969; 51-B, (1): 63-75.
55. Souyris, F., Chevalier, J.P., Payrot, C.L., Pellequer, C.L., Gary-Bobo, A. and Merlier, C. Bilan Apres Quatre Ans D' Experimentation Du Corail Au Titre D' Implant Osseux. *Ann. Chir. Plast. Esthet.*, 1984; 29, (3): 256-260.
56. Souyris, F., Pellequer, C., Payrot, C. and Servera, C. Coral, a New Biomedical Material. Experimental and First Clinical Investigations on Madreporaria. *J. Max.-fac. Surg.*, 1985; 13: 64-69.
57. Tencer, A.F., Mooney, V., Brown, K.L. and Silva, A.P. Compressive Properties of Polymer Coated Synthetic Hydroxyapatite for Bone Grafting. *J. Biomed. Mat. Res.*, 1985; 19, (8): 957-969.
58. Waite, P.D., Morawetz, R.B., Zeiger, H.E. and Pincock, J.L. Reconstruction of Cranial Defects with Porous Hydroxylapatite Blocks. *Neurosurg.*, 1989; 25 (2): 214-217.
59. Walter, M.C., Lenehan, T.M., Smith, G.K., Matthiesen, D.T. and Newton, C.D. Treatment of Severely Communitied Diaphyseal Fractures in the Dog, Using Standart Bone Plates and Autogenous Cancellous Bone Graft to Span Fracture Gaps: 11 Cases (1979-1983). *JAVMA*, 1986; 189, (4): 457-462.
60. White, E and Shors, E.C. Biomaterial Aspects of Interpore-200 Porous Hydroxyapatite. *Dent. Clin. North Am.*, 1986; 30, (1): 49- 67.
61. White, R.A., Weber, J.N. and White, E.W. Replamineform: A New Process for Preparing Porous Ceramic, Metal and Polymer Prosthetic Materials. *Science*, 1972; 176: 922-924.
62. Wilson, J.W., Rhineland, F.W. and Stewart, C.L. Vascularization of Cancellous Chip Bone Grafts. *Am. J. Vet. Res.*, 1985; 46, (8): 1691-1699.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma ile ilgili yardımlarını esirgemeyen Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç.Dr. Erhan SERİN'e, Sayın Yrd.Doç.Dr. Erhan YILMAZ'a, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Sayın Prof.Dr. M. Reşat ÖZERCAN'a ve Sayın Yrd.Doç.Dr. İbrahim H. ÖZERCAN'a, çalışmanın ekip çalışması gerektiren aşamalarında yardımlarını gördüğümüz Sayın Araş.Gör. Mustafa KÖM'e teşekkür ederiz.