

# CHERUBİSM

## Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Bahattin Çeliköz, Mustafa Deveci, Naki Selmanpakoğlu

G.A.T.A. Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı. Etilik - ANKARA

### ÖZET

*Cherubism, yaşamın ilk yıllarında başlayan, ilerleyici karakterde, daha sık mandibulayı tutan, ancak diğer yüz kemiklerinde görülen simetrik, ağrısız, sert, fibro-osteöz yapı ile jel yapı arasında değişebilen, kistik kitlelerle karakterize otozomal dominant geçiş gösterebilen bir hastalıktır.*

*Kliniğimize alt çene kemiğindeki şişlik yakınmasıyla başvuran 21 yaşındaki erkek hastaya, intraoral girişimle küretaj yapılarak enjektör yardımıyla demineralize kemik tozu ile hidroksilapatit karışımı enjekte edildi. Postoperatif röntgen kontrollerinde yeterli kal teşekkülünün geliştiği saptandı. Estetik, ve fonksiyonel açıdan sonuçlar tatminkar bulundu.*

*Bu makalede nadir olarak görülen cherubismın kliniği ve histolojik özelliklerinin yanında uyguladığımız tedavi yöntemi tartışılacaktır.*

**Anahtar Kelimeler:** Cherubism, Küretaj, Demineralize kemik tozu, Hidroksilapatit

### GİRİŞ

Cherubism ilk kez 1993 yılında Jones tarafından bildirilen, bilateral kistik çene lezyonları ve buna bağlı olarak gelişen yanaklarda dolgunluk, servikal lenfadenopati ve gözlerin yukarı doğru hareket ederek sklera alt bölümünün daha görünür hale gelmesi ile karakterize bir tablodur. Jones, bir ailede beş çocuğun üçünde aynı tabloyu gözlemiş, yüz alt bölümlerinin genişlemesi ve skleranın alt bölümünü daha fazla görünür hale gelmesine Rönesans sanatından etkilenerek "cherubism - melek yüz" adını vermiştir<sup>1,2</sup>. Ancak daha sonra çoğu kez olgu sunumu şeklinde yapılan ve Jones'un tarif ettiği gibi göz bulgularının olmadığı, yüzde özellikle çene kemiklerinde bilateral multipl kistik lezyonlarla karakterize

### SUMMARY

*Cherubism is an uncommon, benign fibro-osseous lesion of the jaws that causes a progressive, painless, symmetrical expansion of maxilla and mandible with a predilection to the mandible. Cherubism is a hereditary disease with an autosomal dominant pattern.*

*A 21-year old male patient who was admitted to our hospital was operated. After curettage, the reconstruction was performed intraorally with demineralized bone powder + hydroxylapatite with the aid of a syringe. At the end of follow up periods callus formation on X-ray, estetic and functional results were satisfactory.*

*In this paper the clinical presentation and characteristics of cherubism and its histopathological features and our treatment approach will be discussed.*

**Key Words:** Cherubism, Curettage, Demineralized bone powder, Hydroxylapatite

bir çok olgu, familiyal fibröz displasia, herediter fibröz displasia, dissemine juvenil fibröz displasia, familyal multiloküler kistik hastalık gibi değişik terminolojilerle kullanılmıştır<sup>2,4,5</sup>.

Cherubism genellikle 5 yaş altındaki çocuklarda görülür. Şimdiye kadar doğumda görüldüğüne dair hiç yayım yoktur<sup>2,3,6,7</sup>. Ancak en erken 18 aylık bir bebekte görüldüğü bildirilmiştir<sup>5</sup>. Irklar arasında farklılık göstermez. Erkek-kadın oranı 2:1 dir<sup>3,6</sup>. Tanımladığı tarihten beri hastaların biyokimyasal tetkiklerinde serum alkalin fosfataz düzeyinde minimal artış dışında patolojik bulgu gösterilmemiştir<sup>2,3,4,5,6</sup>.

Genetik geçiş incelendiğinde hastalığın erkeklerde % 100, kadınlarda % 50-70 arasında değişen ve ortalama % 80 kabul edilen

penetrasyona sahip olduğu bildirilmiştir<sup>2,3,4,5</sup>. Bu nedenle genetik konsültasyonlarda etkilenen bireyin % 40 oranında hastalıklı çocuğa sahip olacağı tahmin edilebilir. Ailede iki çocukta kozmetik bozukluk olmaksızın radyolojik bulgu saptandığı ve bu nedenle ailede tüm bireylerin radyolojik taramadan geçirilmesi gerektiği bildirilmiştir<sup>4</sup>.

Cherubism klinik olarak sıklıkla mandibulayı ve özellikle angulusu tutar. Ancak ramus ve korpusta doğru gelişim gösterir. Koronoid prosesin tutulduğu olgular bildirilmesine rağmen kondiler yapı hemen hemen hiç etkilenmez<sup>3,4,5</sup>. Lezyonlar maksillada ortaya çıktığı zaman maksiller sinüsün anterolateral duvarında ve alveolünde yerleşir. Bu yerleşim fronto-maksiler ve nazal bölgede normal anatomik yapıyı bozar<sup>2,3,8</sup>. Maksiller yerleşimi lezyonlarda göz aksında yukarı kaymaya bağlı skleral görünüm artar. Bu durum "cennete bakan gözler - eyes raised to heaven" olarak tanımlanır<sup>2,5</sup>. Erken yaşta ortaya çıkan ve adolesan döneme kadar ilerleme gösteren hastalık nedeniyle dişler ileri derecede etkilenebilir. Fibröz displazi nedeniyle kaybedilen alveolar kemikte diş ve diş kökü kayıpları izlenebilir<sup>8</sup>. Lezyonların ortaya çıkışıyla birlikte izlenen submandibular ve/veya tonsiller lenfadenopatilerin yapılan histopatolojik incelenmesinde kapsülde kalınlaşma ve nodüler fibrosis saptanmıştır. Bu lenfadenopatiler hastalığın erken döneminde görülmesine rağmen zamanla geriler<sup>3,5,6,8</sup>. Hastalarda maksiller tutulum nedeniyle ortaya çıkan maksiler genişleme damakta "V" şeklinde daralmaya yol açar<sup>2,8</sup>.

Cherubismın kemik lezyonları genellikle yüz kemiklerinde sınırlı olmasına rağmen literatürde üst humerus, kotlar ve femur boynu gibi ekstragnatik tutulumlar da bildirilmiştir<sup>4</sup>.

Lezyonlar histolojik olarak normal kemiğe göre kırmızı, gri, sarımsak renk ve jel kıvamından oldukça sert yapıya kadar farklılık gösterebilmektedir. Mikroskopik olarak lezyon, vasküler açıdan zengin, gevşek bir fibroz stroma içinde belirgin nükleus ve nükleoluslu multinükleer dev hücreler, iğsi şekilli fibroblastlar, eritrositler ve hemosiderin depolanmasıyla karakterizedir. Perivasküler kollajen depolanması dikkati çeken

ölçülerdedir. İnflamatuar reaksiyon izlenmez. Nadiren mitotik figürler bulunur ve kemik hücresi gözlenmemiştir<sup>2,3,4,5,6,7,10</sup>.

Radyolojik görünüm sıklıkla mandibular angulusta başlayan ve ramus ile korpusta doğru yayılan bilateral, multiloküler, radyolüsent lezyonlarla karakterizedir<sup>3,5,6,7</sup>. Lezyon genişledikçe korteks incelenir ve hatta perforasyon olur. Spontan kırıklar görülebilir<sup>10</sup>. Dişler deplase ve gömülüdür. Diş kayıpları sıkça görülür. mandibulada inferior alveolar kanal yer değiştirebilir<sup>2,3,6,7</sup>. Maksiller lezyonların genişlemesiyle sinüsler oblitere olabilir. Angulusta başlayan kemik resorbsiyonları yerini yeni kemik yapımına bırakırken dens-granüler bir yapı özelliği kazanır ve klasik "Buzlu Cam" görüntüsü ortaya çıkar<sup>5,7</sup>. Kemik yapıdaki bu defektli alanlarda minor travmalara bağlı kırıklar izlenebilmektedir<sup>5,10</sup>.

Cherubismın tedavisinde uygun bir yöntem ortaya konulamamıştır. Hastalarda oluşacak spontan kırıkları önlemek, özellikle mandibula içindeki kistik yapıların yerine daha yoğun ve sağlam bir kemik yapı oluşturmak tedavinin esas prensibini oluşturmaktadır. Günümüzde marjinal rezeksiyon, emme yöntemi, radyoterapi, küretaj, küretaj + kemik greftleri gibi yöntemler uygulanmaktadır<sup>4,5,9,11,12</sup>. Ancak literatürde cherubismın tedavisinde küretajdan sonra demineralize kemik tozuyla karıştırılmış hidroksilapatit uygulamasına rastlanılmamıştır. Bu amaçla ender görülen ve onarımında değişik bir yöntem uyguladığımız bu olguyu literatürlerin ışığı altında gözden geçirmek istedik.

#### OLGU SUNUMU

Kliniğimizde alt çenesinde şişlik nedeniyle başvuran 21 yaşındaki erkek hasta, bu şişliklerin 7 yaşında ortaya çıkmaya başladığını ve giderek arttığını, bu nedenle ilk kez 14 yaşında bir sağlık kurumunda opere edildiğini, operasyon sonucunda belirli bir tanı konmadığı ifade etmekteydi.

Hastanın yapılan fizik muayenesinde, bilateral mandibula angulusu, korpus ve simfizisi içine alan palpabl sert kitleler saptandı. Intraoral muayenede lingual alanlarda genişleme mevcut olup, sağ alt 2. premolar ve sol üst 1. molar diş eksikliği dışında diş diziliminde patoloji

saptanmadı. Hastada bilateral mobil 2 cm çapında submandibular lenfadenopati mevcuttu. Radyografik inceleme ve tomografide bilateral angulus mandibuladan başlayan ve simfizisi içine alan karakteristik buzlu cam görünümü veren radyolüsent alanlar saptandı (Şekil 1, 2). Ekstrafasiyal kemik patolojisi saptanmadı.

Hastanın rutin kan, idrar ve biyokimya tetkikleri normal sınırlarda bulundu. Aile incelemesinde genetik geçişi düşündürür şekilde hastanın kardeşleri ya da ebeveyninde cherubismle ilişkili görünüm ve belirtiler yoktu.

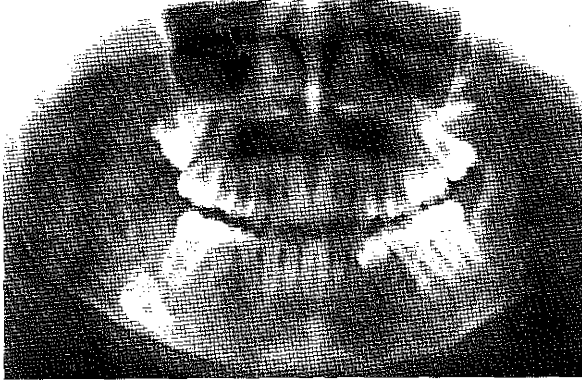
Bu bulgular ışığında hastanın mandibuladaki lezyonları için intraoral yaklaşımla küretaj uygulandı. Eşit oranlarda hazırlanan demineralize kemik tozu ve hidroksilapatit karışım 20cc hacmindeki iğnesiz enjektör yardımıyla mandibuladaki defekte dolduruldu.

Kürete edilen materyalin histopatolojik incelenmesinde özellikle hemoraji alanlarına yakın yerleşim gösteren çok sayıda multinükleer dev hücreler izlendi. Stroma içsi, proliferatif fibroblastlardan oluşmakta ve kollajen fibrillerin yanında, endotelleri belirgin kapillerler de izlenmekteydi. Perivasküler alanlarda eosinofilik fibrin birikimi mevcuttu. Hemosiderin birikimine ilaveten yeni kemik spekülleleri de görülmekteydi (Şekil 3)

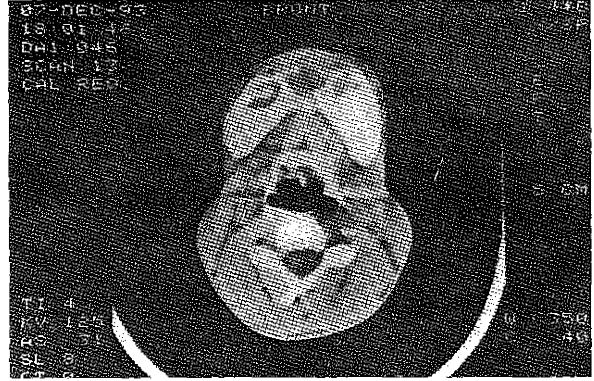
Hastanın radyolojik kontrollerinde postoperatif 4. aydan itibaren yeni kemik oluşumunun başladığı gözlemlendi (Şekil 4).

### TARTIŞMA

Cherubismli hastaların çoğunda yanakların dolgunlaşmasıyla birlikte ağrısız, bilateral fasiyal şişlikler karakteristik klinik bulgu olarak göze çarpar. Mandibula, ilk ve en fazla etkilenen yapı olup ramus ve korpus çok tutulan bölgelerdir. Lezyonlar bilateral angulusta genişlemeye



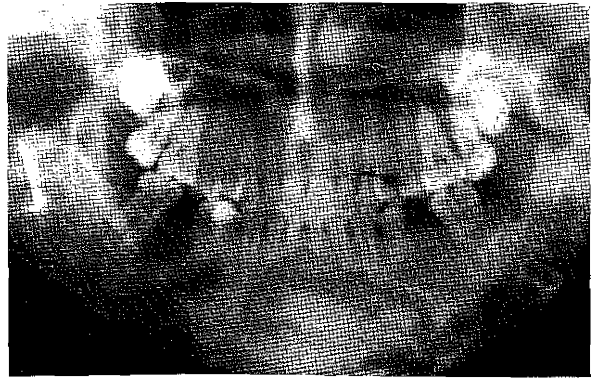
Şekil 1: Olgumuzun preoperatif panoramik görünümü.



Şekil 2: Olgumuzun preoperatif tomografik görünümü.



Şekil 3: Olgumuzun küretaj materyalinin histopatolojik biopsi örneğinde kemik spekülle ve dev hücrelerden zengin, perivasküler alanlarda eosinofilik fibrin birikiminin izlenmesi. (HE x 100).



Şekil 4: Olgumuzun postoperatif 4. ayındaki panoramik görünümü.

neden olur<sup>2,3,4,5,7</sup>. Grünebaum<sup>8</sup>, iki hastada lezyonları sadece simfisizde sınırlı bulunmuştur.

Nedeni tam olarak ortaya konamayan submandibular ve/veya tonsiler lenfadenopati cherubismın sabit bir bulgusudur. Nodlar 2-4 cm çapında, ağrısız ve mobildir. Genellikle 12 yaştan sonra ortaya çıkan lenfadenopatilerin yapılan histopatolojik incelenmesinde retiküloendotelial hiperplazi, belirgin germinal merkez, interseptal ve kapsüler fibrozis, ödem ve kronik lenfadenit bulguları saptanmıştır<sup>2,3,5,7</sup>. Olgumuzda da bilateral mobil submandibular lenfadenopati bulunuyordu.

Cherubismın patogenezi hakkındaki teoriler tartışmalıdır. Travma, enfeksiyon veya hemorajinin neden olduğuna ilişkin objektif bulgular yoktur<sup>2</sup>. Hastalığın herediter özelliği göz önüne alındığında cherubism için karakteristik lezyonların genetik olarak indüklenen bir biyokimyasal bozuklukla ortaya çıktığı Anderson tarafından ileri sürülmüştür<sup>11</sup>. Kingston<sup>1</sup>, lezyonların odontojen kaynaklı olduğunu ve bu nedenle dentijinöz kistlerle ilgili olduğunu bildirmiştir. Bu teori, lezyonların diş taşıyan bölgelerde ortaya çıkması ile desteklenmiştir. Zachriades<sup>3</sup>, cherubismde lezyonların perivasküler fibrozisle başladığını, bu nedenle ortaya çıkan oksijenasyon düşüklüğünü mezanşimde değişime yol açarak kemik oluşumunu bozduğunu savunmuştur. Diğer teoriler, latent hiperparatiroidizm, hormonal değişiklikler ve membranöz kemiğin ossifikasyonundaki bozukluklarla ilgilidir<sup>2,8,10</sup>.

Cherubismın radyolojik görünümü özellikle alt çenede olmak üzere maksila ve diğer yüz kemiklerinde klasik olarak multiloküler ve bilateral radyolusens kitlelerdir. Ancak mandibular kondil etkilenmez. Küçülmüş maksiler sinüsler, düzelmiş sigmoid çukur ve mandibular kanalın aşağı doğru yer değiştirmesi sıklıkla oluşur<sup>2,3,6,7</sup>. Bazı radyolusens alanlar klinik görünüm normale dönmesine rağmen yıllarca izlenebilir. Çoğu olguda radyografik görünüm, klinik muayene ve öykü ile tanı konur. Bununla beraber biyopsi tanıyı doğrulamak için gereklidir. Olgumuzda da bilateral angulus, korpus ve simfizisi içine alan buzlu cam görünümüne sahip multipl kistik yapılar mevcuttu. Histolojik

olarak lezyonlar çok sayıda düzensiz dağılım gösteren multinükleer dev hücreler ve bağ dokusundan oluşan stroma içinde vasküler boşluklar olarak izlenir<sup>2,3,4,5,6,10</sup>. Tüm yazarlar tarafından bildirilmemesine rağmen perivasküler eosinofilik materyal bulunabilir<sup>7</sup>. Olgumuzun histopatolojik bulguları literatürle uyumlu olup, nadir görülen perivasküler eosinofilik materyal mevcut idi.

Ayrıca tanıda fibröz displasi, giant cell reparatif granülüm, odontojen keratokist, ameloblastik elemanlar içeren dentijinöz kistler, hiperparatiroidizm ve basal cell nevus sendromu dikkate alınmalıdır. Özellikle giant cell granüloma, hiperparatiroidizm ve giant cell tümörde benzer histopatolojik görünüm nedeniyle tanı güç olabilir<sup>2,5,7,12</sup>.

Lezyonların bulunduğu yörede yer alan dişlerin çekilmesi gereksizdir. Çünkü lezyonlar basit küretaj ile kontrol altına alınabilir. Özellikle kalıcı dişlerin yerinde bırakılması oklüzyon açısından büyük önem taşır<sup>5,9</sup>. Olgumuzda sağ alt 2. premolar ve sol üst 1. molar diş düzensizliği dışında diş dizilim bozukluğu izlenmemiştir.

Çenedeki ilerleyici lezyonlar puberteye kadar devam etmesine rağmen puberteye birlikte bir duraklama görülür. 20 yaşına kadar lezyonlar kemikle yer değiştirir. Ancak kemiğin yeniden şekillenmesi yıllarca sürebilir<sup>2,4,5,7</sup>. Bu nedenle tedavi bu klasik klinik gidişe uygun olarak eğer hasta 20 yaşına geldiğinde hala kontur bozukluğu varsa ve kemikleşme mevcut değilse dikkate alınmalıdır. Olgumuzda çene lezyonları 18 yaşına kadar ilerlemeye devam etmiş, bu dönemden sonra ilerleme durmuştur. Ancak lezyonlar yerlerini kemik dokusuna bırakmamış, kistik özelliğini sürdürmüştür.

Cherubism için spesifik bir tedavi yöntemi ortaya konulamamıştır. Özellikle lezyonların orta yaşa kadar büyümesi ve belirli bir yaştan sonra az da olsa regresyona uğramasına rağmen, hiç bir zaman normal görünüm mevcut değildir. Kemik yapıdaki defektler zaman zaman spontan veya minor travmalar sonucu kırıklara yol açmaktadır. Uygulanan tedavi yaklaşımları normal görünüm sağlanmasının yanında, kemik bütünlüğü ve sağlığını amaçlamalıdır. Bu amaçla marjinal rezeksiyon, emme yöntemleri, radyoterapi,

küretaj, küretajla birlikte otojen kemik greftleri kullanılmıştır<sup>2,4,5,9</sup>.

Lezyonların ilerlemesini durdurmak ve tedavi etmek amacıyla orta dozlarda radyoterapi uygulanmıştır. Radyoterapiden sonra bazı olgularda regresyon izlenmiş olmasına rağmen, fibrosarkom, osteoradyonekroz ve dentofasiyal gelişimde sapmalar gibi yüksek oranda komplikasyonların gözlenmesi nedeniyle, bu uygulama tartışmalıdır<sup>2,3,5</sup>. Emme yönetimin uygun olgularda yararlı olduğu bildirilmiştir<sup>9</sup>. Ancak bu yöntem lezyonların özelliği nedeniyle her olguda uygulanamaz ve başarı oranı düşüktür.

Küretaj uygulaması en gerçekçi yaklaşım gibi görünmektedir. Küretajdan sonra oluşan defektler bazı uygulayıcılar tarafından boş bırakılmış, bazıları ise otojen kemik greftli ile doldurmuştur<sup>3,5,7</sup>. Elde edilen sonuçlar tatminkar bulunmuştur. Ancak donör alan morbiditesi, uzun operasyon süresi, otojen kemik greftlerin resorpsiyonu, enfeksiyon ve buna bağlı süpürasyonların gelişmesi gibi istenmeyen yan etkiler görülebilir<sup>3,4,5,7</sup>.

Küretajdan sonra kemik defektini doldurmak için otojen kemik greftlerine alternatif bir uygulama olarak son zamanlarda uygulama alanına giren ve bazı araştırmacılar tarafından üstünlüğü ortaya konan allojenik biyomateriyallerin yalnız ve demineralize kemik tozuyla karıştırılarak kullanılması gündemdedir<sup>13,14,15,17</sup>.

Cepstain ve Reddi<sup>18,19</sup>, kemik indüksiyonunu total biyolojik kapasitesinin sadece % 15'inin mineral fazla birlikte olduğunu, ancak aktivitesininin % 85'ini demineralize kemik matriksle birlikte olduğunu göstermişlerdir. Mineralin yeterli derecede alınması, sadece osteoindüktif proteinleri maskeleyerek için değil, kemik matriksinin antijenitesini minimuma indirmek ya da yok etmek, böylece immünolojik olarak inflamatuvar değişiklikleri azaltmak için önerilmektedir. Osteoindüksiyonun etki derecesi, ayrıca yüzeyi dekalsifiye edilmiş kemikler, bütün kemikler, parça kemikler ve kemik tozları ile de ayrı ayrı denenmiş, en etkili indüksiyonun demineralize kemik tozları (DKT) ile olduğu gösterilmiştir<sup>20</sup>.

Lindholm<sup>21</sup>, allojenik demineralize kemik

tozunu, hidroksilapatit (HA) yada kemik iliği karıştırarak yalnız DKT uygulamasından daha erken ve etkili bir osteoindüksiyon oluşturduğunu deneysel çalışmalarıyla göstermişlerdir.

Selmanpakoğlu ve ark.<sup>22</sup> deneysel olarak demineralize kemik tozu ile hidroksilapatit karışımını enjektör yardımıyla oluşturdukları kemik defekt içine kolayca uygulamışlardır. Bu uygulama sonucunda hem kemik defektinin kolayca doldurulabileceği, hem de kemikleşmenin gerçekleşebileceğini göstermişlerdir.

Bu deneysel çalışmaların ve klinik uygulamaların sonucunda olgumuzda uyguladığımız yöntemde, bu tür olguların geniş ve uzun cerrahi girişimlere gerek kalmaksızın ekstraoral veya intraoral girişim sonucu ufak bir insizyon yardımıyla sağlam kemik yapı içindeki fibro-osseöz yapı boşaltılarak, yerine DKT ile HA karışımının enjektör yardımıyla doldurulabilmesi ve sağlam kemik yapının sağlanabilmesi olasıdır. Nitekim radyolojik kontrollerimizde postoperatif 4. aydan itibaren kemik yapının geliştiği izlenmiştir.

Bu nedenle olgumuzda otojen kemik greftlerine alternatif olarak uyguladığımız DKT + HA karışımın, operasyon süresini kısaltması, uygulama kolaylığı, donör alan morbiditesinin olmayışı ve komplikasyonlarının minimal seviyede olması açısından benzer olgularda kullanılması tavsiyeye değer olarak düşünülmüş ve bununla bağlantılı olarak literatürde oldukça nadir görülen cherubism olgusu gözden geçirilmiştir.

*Dr. Bahatin Çeliköz*

*GATA Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi ABD.*

*06018 Etilik - ANKARA*

#### KAYNAKLAR

1. Kingstoon, A.J., Gerrie, J. Cherubism. A famillial fibrous dysplasia of the jaws. J. Bone Joint Surg. 32: 334, 1950.
2. Faircloth, J., Edwards, C.S., Farhood, W.V. Cherubism: Involving a mather and daughter. J. Oral Maxillofac. Surg. 49: 535, 1991.
3. Zachariades, N., Papanicholaou, S., Xypolyta, A., Constantinides, I. Cherubism. Int. J. Oral Surg. 14:138, 1985.
4. Ayoub, A.F., El - Mofly, S.S. Cherubism. Report

- of an aggressive case and review of the literature. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 51: 702, 1993.
5. Hamn, J.E., Ketcham, S.A. Cherubism; Analysis of treatment. *Cancer.* 23(5): 1133, 1969.
  6. Peters, W.J.N. A study of twenty cases from one family. *Oral Surg.* 47: 307, 1979.
  7. Katz, J.O., Dunloop, L.C., Ennis, R.L. Cherubism. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 50: 301, 1992.
  8. Grünebaum, M., Tigua, P. Cherubism : Report of two cases. *J. Oral Surg.* 31: 632, 1973.
  9. Dubin, B., Jackson, I.T. The use of liposuction to contour cherubism. *Plast. Reconstr. Surg.* 86(5): 996, 1990.
  10. Dukart, R.C., Kolodyn, C.S., Polte, H.W. Cherubism : Report of case. *J. Oral Surg.* 32: 782, 1974.
  11. Anderson, B.E., Mc Clendon, J.L. Cherubism : Hereditary fibrous dysplasia of the jaws. Genetic considerations. *Oral Surg.* 15: 5, 1962.
  12. Kaugars, G.E., Niamtu, J., Svirky, J.A. Cherubism: Diagnosis, treatment and comparison with central giant cell granulomas and giant cell tumors. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 73: 369, 1992.
  13. Block, M.S., Kent, J.N. Healing of mandibular ridge augmentations using hydroxylapatite with and without autogenous bone in dogs. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 43: 3, 1985.
  14. Block, M.S. Mandibular augmentation in dogs with hydroxylapatite combined with demineralized bone. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 45: 414, 1987.
  15. Mohammed, E.D., Mahmoud, H., Mohammed, S. Osteogenesis in composite grafts of allojenic demineralized bone powder and porous hydroxylapatite. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 47: 50, 1989.
  16. Mohammed, E.D., Ralph, E.H. Zygomatic and mandibular augmentation with proplast and porous hydroxylapatite in rhesus monkeys. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 47: 480, 1989.
  17. Oikarinen, J. Experimental spinal fusion with decalcified bone matrix and deepfrozen allogenic bone in rabbits. *Clin. Orthop.* 162: 210, 1982.
  18. Cepstain, R. Bridging large defects in bone by demineralized bone matrix in the form of a powder. *J. Bone and Joint Surg.* 69 - A(7): 984, 1987.
  19. Reddi, A.H. Extracellular bone matrix dependent local induction of cartilage and bone. *J. Rheumatol (suppl. 11):* 67, 1983.
  20. Urist, M.R., Starates, B.S. Bone morphogenetic protein. *J. Dent. Res.* 50: 392, 1971.
  21. Lindholm, S., Nilsson, O., Lindholm, T.C. Extraskelatal and intraskelatal new bone formation induced by demineralized bone matrix combined with bone marrow cells. *Clin. Orthop.* 171: 251, 1982.
  22. Selmanpakoğlu, N., Işık, S., Kral, A., Aytemiz, C. Toz haline getirilmiş allojenik demineralize kemik matriksinin defektli alana enjeksiyonu ile yeni kemik yapının kurulması. *GATA Bülteni* 33: 417, 1991.