

# Uzun Kemik Kaynama Yokluğu veya Gecikmesi Olan Olgularda Aktif Platelet Konsantresi ile Birlikte Allogreft Uygulaması

## Application of Active Platelet Concentrate in Combination with Allograft in Cases of Long Bone Nonunion and Delayed Union

Dr. Serdar Hakan BAŞARAN,<sup>a</sup>  
Dr. Halil Nadir ÖNEŞ,<sup>a</sup>  
Dr. M. Gökhan BİLGİLİ,<sup>a</sup>  
Dr. Gökhan PEKER,<sup>a</sup>  
Dr. M. Cevdet AVKAN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği,  
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 04.11.2010  
Kabul Tarihi/Accepted: 22.04.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Serdar Hakan BAŞARAN  
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği,  
İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
serdarhakan2004@hotmail.com

**ÖZET Amaç:** Bu çalışmada uzun kemik diafiz kırığına bağlı olarak gelişen kaynama yokluğu veya kaynama gecikmesi olan olgularda aktif platelet konsantresi allogreft ile karıştırılarak kaynamama cerrahisine yardımcı bir yöntem olarak kullanıldı. Hastaların sonuçları klinik ve radyolojik olarak değerlendirildi. **Gereç ve Yöntemler:** Kliniğimizde Mart 2005-Temmuz 2008 tarihleri arasında kaynama gecikmesi veya yokluğu tespit edilen 12 (dokuz erkek, üç kadın; ortalama yaş  $47.3 \pm 17.1$ ; dağılım; 18-74) hasta çalışmaya alındı. Tüm olgularda aktif platelet konsantresi allogreft ile karıştırılarak kırık hattı açılıp kırık uçları tazelenildikten sonra kırık hattı köprülenecek şekilde greftlendi. Olguların iki haftada bir klinik, dört haftada bir ise radyografik olarak muayenesi yapıldı. **Bulgular:** Takiplerde APK ve allogreft uygulanan hastaların onunda (%83.4) kaynama sağlandı. Kırıkların ortalama kaynama süreleri  $16.5 \pm 2.9$  hafta, dağılım 12-21 hafta olarak bulundu. Kaynama yokluğu olan sekiz hastanın birinde (%12.5) ve kaynama gecikmesi olan dört hastanın birinde (%25) yapılan tedaviye rağmen kaynama sağlanamadı. Kaynama elde edilemeyen olguların ikisinde de enfeksiyon gelişmişti. **Sonuç:** Cerrahi tedaviye ek olarak aktif platelet konsantresi allogreftle karıştırılarak uygulandığında kaynamayı arttırdığı aşikardır. Fakat bu konu ile ilgili gelecekte daha büyük hasta grupları ile yapılacak karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Kırık, kaynamamış; femoral kırıklar; humerus kırıkları; tibia kırıkları; trombosit zengin plazma

**ABSTRACT Objective:** In this study, activated platelet concentrate mixed with allograft was used as an auxiliary method in cases of non-unions or delayed-unions due to long bone diaphysis and metaphysis fractures. Outcomes of the patients were evaluated clinically, radiologically and functionally. **Material and Methods:** Total of 12 patients (9 males, 3 females; mean age  $47.3 \pm 17.1$ ; range 18-74) who were detected to have non-unions or delayed-unions in our clinic between March 2005-July 2008 were enrolled in the study. In all cases APC was grafted by bridging the fracture line which is mixed with allograft after fracture line was opened and fracture edges were refreshed. Subjects were examined clinically at every two weeks and radiologically at every four weeks period. **Results:** Union was yielded in %83.4 of the patients who were treated with APC. Mean union time of fractures were found as  $16.5 \pm 2.9$  weeks, range was found as 12-21 weeks. Union could not be yielded despite treatment in 1 of 8 patients (%12.5) with non-unions and in 1 of 4 patients (%25) with delayed-unions. **Conclusion:** It's distinct that APC treatment increases unions when used with allograft additionally to surgical treatment. Further comprehensive studies conducted with larger patient groups are needed on this topic.

**Key Words:** Fractures, ununited; femoral fractures; humeral fractures; tibial fractures; platelet-rich plasma

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2011;31(3):621-8

**U**zun kemik kaynamamalarının tedavisi ortopedik cerrahide halen tartışmalıdır. Bu tedavinin amacı kırık iyileşmesini sağlamak ve ekstremitelere fonksiyonlarını geri kazanmaktır. Plateletten zengin plaz-

ma (PZP) hastanın kendi kanından santrifüj sonucu elde edilebilen kolay ve güvenilir bir yöntemdir. Plateletlerin  $\alpha$ -granüllerinde, depolanmış halde ve yüksek konsantrasyonlarda trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforming büyüme faktörü  $\alpha$  ve  $\beta$  (TGF  $\alpha$  ve  $\beta$ ), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi çeşitli büyüme faktörleri bulunur.<sup>1</sup> Plateletler trombin veya kalsiyum tarafından aktive olduklarında  $\alpha$ -granüllerindeki içeriği sekrete eder ve PZP aktif platelet konsantresi (APK) adını alır. Bu salgılanan büyüme faktörleri mezenkimal kök hücreleri ve osteoblastları etkileyerek kemotaksisi, çoğalmayı ve farklılaşmayı sağlarlar; ayrıca anjiyogenesiz ile yara iyileşmesi ve rejeneratif süreçlerde anahtar rol oynarlar.<sup>2</sup>

Plateletlerin normal plazma konsantrasyonu 150000-400000/mm<sup>3</sup>tür ve plateletten zengin plazmada bu miktar 1000000/mm<sup>3</sup>e çıkmaktadır.<sup>3</sup> APK osteoindüktif ve osteojenik özelliklere sahiptir; ayrıca kolay uygulanabilir, ekonomik olarak kabul edilebilir bir greft materyalidir.

APK inflamasyonu, postoperatif kan kaybını, enfeksiyonu, narkotik analjezik ihtiyacını azaltmakta; osteogenezisi, yara ve yumuşak doku iyileşmesini arttırmaktadır. APK kemik doku mühendisliğinde de yalnız veya diğer skafoldlar ile birlikte kullanılmaktadır. APK'nın klinik veya laboratuvar olarak kanıtlanmış bazı kısıtlamaları vardır. Septisemide kullanımı relatif kontraendikedir, aspirin veya diğer platelet fonksiyonlarını azaltan ilaçlarla birlikte kullanımı kontraendikedir ve cerrahiden üç gün önce bu ilaçlar kesilmelidir. Ayrıca platelet disfonksiyonunu seyreden hastalıklarda da kullanılmamalıdır.

Biz bu çalışmada uzun kemik diafiz kırığına bağlı olarak gelişen kaynama yokluğu ve kaynama gecikmesi olan olgularda aktif platelet konsantresini allogreft ile karıştırarak kaynamama cerrahisine yardımcı bir yöntem olarak kullandık. Hastaların sonuçlarını klinik ve radyolojik olarak değerlendirdik.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kliniğimizde Mart 2005-Temmuz 2008 tarihleri arasında kaynama gecikmesi veya yokluğu tespit edilen 12 hasta çalışmaya alındı. Hastaların dokuzu erkek, üçü kadın, ortalama yaşları 47.3 ± 17.1; dağılım ise 18-74 idi. Üç olguda humerus diafiz kırığı (%25), dört olguda tibia diafiz (%33.3), bir olguda tibia distal diafiz (%8.3), iki olguda femur diafiz (%16.6) ve iki olguda ise femur distal diafiz (%16.6) kırığı mevcuttu. Kırıkların yedisi düşme sonucu, ikisi trafik kazası, ikisi ateşli silah yaralanması ve biri ise yüksekte düşme nedeniyle oluşmuştu. Üç olguda (%25) Gustilo-Anderson tip 3A kırığı mevcuttu. Hastalar kırıkları nedeniyle daha önce kliniğimizde konservatif ya da cerrahi yöntemlerle tedavi edilmişlerdi. Humerus diafiz kırığı olan olguların biri açılmayla, tibia shaft kırıklı olguların ikisi eksternal fiksasyonla, diğer tüm olgular ise internal fiksasyonla tedavi edilmişlerdi. Hastaların sekizinde radyolojik ve klinik olarak kaynama yokluğu, diğer dördünde ise kaynama gecikmesi bulguları vardı. Hamile olanlar, 18 yaş altı hastalar, ameliyat öncesi trombosit sayısı 100000 hücre/ml'den az olan hastalar, aspirin vb. gibi trombosit fonksiyonlarını bozan ilaç kullanan hastalar, trombosit fonksiyon bozukluğu ile seyreden hastalığı olanlar, patolojik kırığı olan, radyoterapi, kemoterapi alan ve kronik steroid kullanımı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

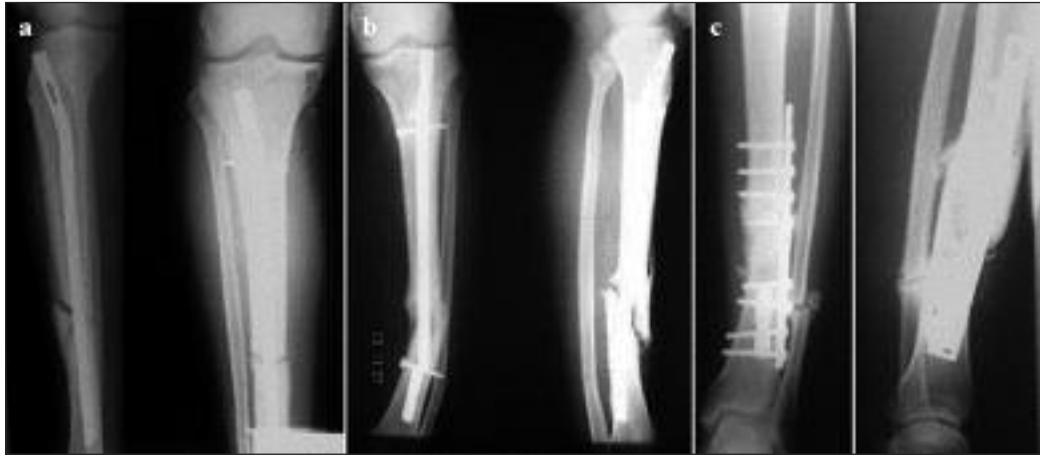
### PLATELETEN ZENGİN PLAZMANIN HAZIRLANMASI

Uygulamadan yaklaşık bir saat önce, ilk olarak 60 ml'lik enjektöre 8 ml sitrat bazlı antikoagülan olan ACD-A çekilir. Daha sonra uygulama yapılacak olan hastaya venöz yoldan aynı enjektör ile girilerek 55 ml kadar venöz kan çekilir ve SmartPREP® Platelet Konsantrasyon Sistemi'ne (Harvest Autologous Hemobiologics, Norwell, MA) ait olan kan odacıklı tek kullanımlık santrifüj tüpüne konularak santrifüj aletine yerleştirilir. Kan ilk olarak sistem tarafından 3650 rpm santrifüj edilerek plazmadan kırmızı kan hücreleri ayrılır, takibinde sistemin hızı 60 rpm'ye düşer ve plazma otomatik olarak plazma odacığına geçer. En son olarak santrifüj hızı 3000 rpm'ye yükselir ve plazma odacığındaki plazmanın dibinde bir tabaka halinde platelet

konsantresi oluşur. Bu süreç yaklaşık 12 dk kadar sürer ve sonuçta bir odacıkta kırmızı kan hücreleri toplanır, diğer odacıkta ise plateletten fakir plazma (PFP) ve platelet konsantresi oluşur. Üstte kalan plazmanın üçte ikisi alınır ve hemostatik olarak kullanılır. Geriye kalan PFP ile platelet konsantresi karıştırılarak plateletten zengin plazma elde edilmiş olur. Daha sonra PZP 10 ml'lik enjektöre çekilir, 5000 ünite sığır trombin ve %10'luk kalsiyum klorid 1 ml'lik enjektöre konularak her iki enjektör de iki kanüllü uygulama aparatına yerleştirilir. Trombin ve kalsiyum klorid büyüme faktörlerini aktive eder ve trombositlerin degranüle olmasını sağlar. Aktif platelet konsantresi allog-

reft, otogreft ve sentetik greftler ile karıştırılarak veya perkütan olarak kırık hattına uygulanabilir.

Tüm olgularda APK, spongios allogreft ile karıştırılarak kırık hattına yerleştirildi. İmplant yetmezliği olan üç olguda implant değiştirildi, kırık hattının rutin debritleme yapıldı, kırığa tekrardan eksternal veya internal fiksasyon yapıldı ve hazırlanan greft materyali kırık hattını köprüleyecek şekilde yerleştirildi (Resim 1). Stabil fiksasyona sahip olan olgularda kırık hattı debritleme yapıldı ve hazırlanan greft materyali kırık hattını köprüleyecek şekilde yerleştirildi (Resim 2). Bir olgu ise alçı ile takibinde kaynama gecikmesi saptandığı için kırık



**RESİM 1:** Otuz iki yaşında erkek hasta düşme sonucu gelişen tibia diafiz kırığına bağlı IM çivi ile tespit yapıldı (a). Takiplerde atrofik kaynamama sonucu implant yetmezliği gelişti (b). Olgunun IM çivi çıkarılıp kırık hattı debride edildi, plak vida ile tespit yapıldı, allogreft ve APK ile greftlendikten yedi ay sonraki grafisi (c).



**RESİM 2:** Humerus diafiz kırığına bağlı hanging cast alçı uygulandı (a). Kaynamamaya bağlı olarak kırığa plak vida ile tespit yapıldı. Kırıkta kaynama yine sağlanamadı (b); ve kırık hattı açılarak kırık uçları tazelenildi, spongios allogreft ve APK ile kırık hattı greftlendi. Takiplerde altıncı ayda kaynamanın sağlandığı görülmekte (c).

uçları tazelendi, plak vida ile osteosentez yapıldı ve allogreft ile birlikte APK kullanılarak greftlendi. Hiçbir olguya dren konulmadı. Olguların iki haftada bir klinik, dört haftada bir ise radyografik olarak muayenesi yapıldı. Klinik muayenede kırık hattında ağrı ve hareket olmaması, radyografik olarak üç veya dört kortekste kallusun görülmesi iyileşme olarak değerlendirildi (Tablo 1). Kırık tipi, kırık nedeni, cinsiyet ve yaş ile ilişkiler Spearman's korelasyon analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS programı kullanıldı (SPSS 15 standart version for Windows, Chicago, IL, USA).

## SONUÇLAR

Hastaların ortalama takip süreleri  $22.5 \pm 10.4$ , dağılım 6-48 aydı. Takiplerde APK ile allogreft karıştırılarak greftlenen hastaların 12 hastanın 10'unda (%83.4) kaynama sağlandı. Kırıkların ortalama kaynama süreleri  $16.5 \pm 2.9$ , dağılım 12-20 hafta olarak bulundu. Kaynama yokluğu olan sekiz hastanın birinde (%12.5) ve kaynama gecikmesi olan dört hastanın birinde (%25) yapılan tedaviye rağmen kaynama sağlanamadı. Kaynama elde edilemeyen olguların ikisinde de enfeksiyon saptandı. Parçalı femur distal diafiz kırığına bağlı plak ve vida ile açık redüksiyon internal fiksasyon yapılan bir olguda kaynama gecikmesine bağlı olarak kırık hattı açılarak APK ile allogreft karıştırılarak kırık hattı köprülendi. Hastanın takiplerinde enfekte kaynamama gelişti. Parçalı femur distal diafiz kırığı olan bir olguda da plak ve vida ile açık redüksiyon internal fiksasyon sonrası takiplerinde hastada kaynamamaya bağlı implant yetmezliği oluştu ve kırık hattı tazelenerek ikinci kez plak ve vida ile revize edildi, allogreft ile APK karıştırılıp kırık hattı köprülendi. Hastanın takiplerinde enfekte kaynamama gelişti. Enfekte kaynamama gelişen iki olgu hariç diğer olgularda uygulanan prosedüre ait komplikasyona rastlanmadı. Kırık tipi, kırık nedeni, cinsiyet ve yaşın kaynamaya istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunamadı ( $p > 0.05$ ).

## TARTIŞMA

Gecikmiş kaynama ve kaynama yokluğu bütün kı-

rıkların %5-10'unda görülmektedir. Temel olarak kaynamama hipertrofik-atrofik ve septik-aseptik olarak alt gruplara ayrılır. Tedavinin planlanması da bu klinik durumlara göre değişmektedir. Günümüzde uzun kemik kaynamama tedavisinde altın standart kırığın stabil tespiti ve kırık hattının otogreftle greftlenmesidir. Fakat yine de dirençli kaynamama olguları ile karşılaşmaktadır. Bu tür hastaların tedavisinde çok sayıda cerrahi ve cerrahi dışı teknikler kullanılmaktadır. Bunlar düşük yoğunluk vurumlu ultrason, yüksek enerjili ekstrakorporal şok dalgaları, elektrik stimülasyonu, perkutan kemik iliği enjeksiyonları, internal fiksatorler, eksternal fiksatorler, otolog kemik greftleri, allogreftler, damarlı kemik greftleri, alloplastik malzemeler ve bone morfogenetik protein (BMP) gibi osteoindüktif proteinlerden oluşmaktadır. Plateletten zengin plazma da bu yöntemlerden biri olarak son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır.

PZP hastanın kendi kanından santrifüj sonucu elde edilebilen kolay, güvenilir ve ucuz bir yöntemdir. Plateletler büyüme faktörlerinin doğal kaynağıdır ve aktive olduklarında büyüme faktörlerinden zengin içeriğini ortama salarlar. Çalışmalar PZP'nin belli konsantrasyonlarda osteoblast ve mezenkimal kök hücre çoğalmasını ve mezenkimal kök hücrelerin osteoblastlara farklılaşmasını arttırdığını göstermiştir.<sup>4</sup> APK kemik doku mühendisliğinde de yalnız veya diğer skafoldlar ile birlikte kullanılmakta ve başarılı sonuçlar bildirilmektedir.<sup>5</sup> Marx ve ark.<sup>6</sup> PZP'nin yüksek konsantrasyonlarda PDGF, TGF- $\beta$  ve diğer büyüme faktörlerini içerdiğinden dolayı kemik onarımını hızlandığını ve bu özelliklerinden dolayı ortopedide uzun kemik defektlerinin onarımında da kullanılabilirliğini belirtmiştir. APK'nın klinik kullanıma girme nedenlerinden biri de rekombinant teknikle yüksek maliyet nedeniyle yeterince kullanıma girememiş büyüme faktörlerinin maliyetinin düşürülüp direkt kişinin kendi kanından hazırlanmasıdır.

Biz çalışmamızda kaynama gecikmesi veya atrofik kaynamaması olan hastalarda allogreft ile APK karıştırılarak kullandık. Buradaki amaç allogreftin bir çatı vazifesi görerek yeni kemik oluşumunu desteklemesini sağlamak ve APK'nin osteoindüktif özelliğinden faydalanarak yeni kemik

**TABLO 1:** Hastalara uygulanan tedavi yöntemleri ve sonuçları.

Hasta	Cinsiyet	Yaş	Kırık tipi	AO Sınıflaması	Açık kırık*	Kırık nedeni	Önceki tedavi yöntemi	Sonraki tedavi yöntemi	Takip süresi (ay)	Sonuç
1	E	30	Tibia diafiz	42-B2.2	Tip 3A	Yüksekten düşme	EF ile tespit	EF ile tespit+allogreft+apc	20	kaynadi
2	K	33	Humerus diafiz	12-B1.1		Düşme	plak vida ile tespit	plak vida ile tespit+allogreft+apc	48	kaynadi
3	E	55	Femur distal diafiz	33-A3.3		ADTK	DCS ile tespit	DCS ile tespit+allogreft+apc	15	kaynadi
4	E	45	Femur distal diafiz	33-A3.3	Tip 3A	ASY	plak vida ile tespit	plak vida ile tespit+allogreft+apc	26	kaynamadı
5	E	74	Tibia diafiz	42-A3.3		Düşme	plak vida ile tespit	plak vida ile tespit+allogreft+apc	24	kaynadi
6	K	61	Humerus diafiz	12-B1.1		Düşme	İM çivi ile tespit	plak vida ile tespit+allogreft+apc	29	kaynadi
7	E	41	Tibia diafiz	42-C3.3	Tip 3A	ASY	EF ile tespit	EF ile tespit+allogreft+apc	18	kaynadi
8	E	54	Tibia distal diafiz	43-C2.2		ADTK	plak vida ile tespit	EF ile tespit+allogreft+apc	22	kaynadi
9	K	70	Humerus diafiz	12-B1.1		Düşme	alçı tespit	plak vida ile tespit+allogreft+apc	6	kaynadi
10	E	55	Femur diafiz	32-C1.1		Düşme	plak vida ile tespit	plak vida ile tespit+allogreft+apc	29	kaynamadı
11	E	32	Tibia diafiz	42-B2.3		Düşme	İM çivi ile tespit	plak vida ile tespit+allogreft+apc	20	kaynadi
12	E	18	Femur diafiz	32-A3.3		Düşme	plak vida ile tespit	plak vida ile tespit+allogreft+apc	13	kaynadi

\* Gustilo-Anderson sınıflaması

ADTK; araç dışı trafik kazası; ASY, ateşli silah yaralanması; EF eksternal fiksasyon; IM; intrameduller; DCS, dinamik condyle screw; DHS, dinamik hip screw.

oluşumunu ve kaynamayı arttırmaktı. Literatürde Sanchez ve ark.<sup>7</sup> 15 hastanın 16 aseptik kaynamasında PZP ile allogrefti karıştırıp kırık hattına yerleştirmişler, stabil olan kaynamalarda PZP'yi perkutan olarak uygulamışlar ve tüm hastalarda kaynama elde etmişlerdir. Chiang ve ark.<sup>8</sup> uzun kemik atrofik kaynamaması olan 12 olguda standart cerrahiye ek olarak otogreft ve APK'yı karıştırarak kırık hattını greftlemişler ve 11 olguda kaynama elde etmişlerdir. Kırık hattını otogreft ve APK ile greftlemenin kırık iyileşmesini arttırdığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda otogreft kullanmanın dezavantajlarından kaçınmak için allogreft kullandık ve uzun kemik atrofik kaynamaması olan sekiz olgunun yedisinde, kaynama gecikmesi olan dört hastanın üçünde kaynama elde ettik. Kaynama elde edemediğimiz iki olguda da enfeksiyon gelişmişti.

Otolog kemik greftleri günümüzde halen kemik defektlerinin tamiri ve kaynamama tedavilerinde altın standarttır. Literatürde yalnız otogreft kullanılarak tedavi edilen mekanik olarak stabil fiksasyona sahip uzun kemik kaynamalarında %87-100 gibi yüksek oranlarda başarı sağlanmıştır.<sup>9-13</sup> Bunlara ek olarak dirençli,<sup>9,12</sup> ve enfekte<sup>14</sup> kaynamalarda da başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Fakat iliak kanattan alınan otogreftlerin çok büyük miktarlarda elde edilememesi, operasyon süresini uzatması, kanamayı arttırması ve hastanede kalış süresinin uzaması gibi temel dezavantajları vardır. Ayrıca enfeksiyon, seroma, hematoma, post-operatif ağrı, skar sensivitesi ve meralgia paresthetica gibi donör saha morbiditelerine de neden olur. Daha nadir olarak psödoanevrizma, arteriovenöz fistül, pelvik instabilite, spina iliaka anterior superior avülsiyonu ve herni gibi daha ciddi komplikasyonlar da görülebilmektedir. Bu gibi nedenlerle araştırmacılar otogreftlerin yerini tutabilecek, biyouyumlu, biyo-çözünür, osteokondüktif, osteoindüktif, yapısal olarak kemiğe benzer, kolay kullanılabilir ve ekonomik olan ideal greft arayışına girmişlerdir.

Otogreftlere alternatif olarak allogreftler tüm dünyada yaygın olarak kullanılan bir greft materyalidir. Allogreftler hastanın kendisinden alınmadığı için otogreftlerde görülen dezavantajlar

gözlenmez ve birçok komplikasyondan da kaçınılmış olur. Allogreftlerin en ciddi dezavantajı ise enfeksiyondur. Çalışmamızda allogreft kullandığımız iki olguda enfeksiyon gelişti ve kaynama sağlanamadı. Ayrıca osteojenik hücreler içermemesi, inkorporasyonun geç olması ve mekanik özelliklerinin otogreftlere göre zayıf olması diğer dezavantajlarıdır. Allogreftler temel olarak osteokondüktif özelliktedir ayrıca ekstrasellüler matriksinde az miktar da osteoindüktif proteinler içerir, bunlarda encondral ossifikasyonla yeni kemik yapımını uyarır. Uzun kemik kaynamaması olan stabil fiksasyon sonrası allogreft ile otolog kemik iliği karıştırılarak kırık hatları greftlenerek tedavi edilen olgularda Ateschrang ve ark.<sup>15</sup> olguların %73.3'ünde, Kong ve ark.<sup>16</sup> ise %94.7'sinde kaynama elde etmişlerdir. Biz çalışmamızda kırık hattının tazelenmesi sırasında ortama mezenkimal kök hücre (MKH) geleceğini düşündüğümüz için allogrefti APK ile karıştırarak kullandık ve hastaların %83.4'ünde kaynama sağlandı.

Literatürde uzun kemik kaynama tedavisinde kemik iliği aspiratını perkütan olarak kırık hattına skopi kontrollü olarak uygulayan çalışmalar da mevcuttur ve bu çalışmalarda hastaların %71 ile %85'i arasında kaynama elde edildiği belirtilmiştir.<sup>17-19</sup> Benzer şekilde PZP'de kırık tespiti stabil olan hastalarda perkütan olarak uygulanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir.<sup>20,21</sup> Perkütan uygulamaların en önemli avantajları, kısa sürede ve basit uygulanması ayrıca yumuşak doku problemleri nedeniyle açık cerrahi uygulanamayacak olgularda kolayca uygulanabilmesidir. Bununla birlikte perkütan PZP uygulaması, mezenkimal kök hücre (MKH) uygulamasına göre daha az invaziv bir yöntemdir.

Uzun kemik kaynamamalarında son yıllarda kullanılmaya başlayan BMP'ler osteoindüktif bir ekstrasellüler matriks proteinidir. En sık olarak BMP-2 ve BMP-7 kırık kaynamamasında kullanılmaktadır. BMP'lerin APK'ya göre daha pahalı olması dezavantajdır. Alerji riski olmaması ve graft versus host reaksiyonu gözlenmemesi ise avantajları arasındadır. BMP'nin son yıllarda uzun kemik kaynamamalarında kullanımı giderek artmaktadır ve yapılan çalışmalarda otogreftlere benzer başarı-

lı sonuçlar elde edilmiştir.<sup>22-24</sup> Otogreftle birlikte BMP-7 kullanılmış olan serilerde uzun kemik kaynamamalarında %100'lere ulaşan başarılı sonuçlar verilmiştir.<sup>23-25</sup> Demineralize kemik matriksi de (DKM), osteokondüktif ve farklı derecelerde osteoindüktif bir materyaldir. DKM'nin uzun kemik kaynamamaları ve kırık sonucu oluşan kemik kayıplarında otolog kemik greftlerine benzer iyileşme sonucu elde edildiğini gösteren çalışmalar bildirilmiştir.<sup>26,27</sup>

Megakaryositlerde ve plateletlerde bulunan bone mofogenetik proteinler (BMP-2, BMP-4, BMP-6) potent osteojenik uyarıcılardır. Dolayısıyla otolog APK'nın bu kompozisyonu kemik greftleme prosedürlerinde kullanımını çekici hale getirmiştir. Bunlara ek olarak sellüler migrasyona ve proliferasyonu uygun hidrojel yapıda olması, immünojenik olarak inaktif olması ve bulaşıcı hastalık geçişinin olmaması da diğer avantajlarıdır. Ayrıca araştırma bilgileri, verici cins ve cinsiyetinin APK'daki platelet miktarına ve büyüme faktörü konsantrasyonuna etkisinin olmadığını göstermiştir.<sup>28,29</sup> APK'nın otolog greft ile karıştırılarak kullanıldığı bazı deneysel çalışmalarda önemli derecede daha iyi kemik rejenerasyonu elde edildiği belirtilmektedir.<sup>30,31</sup>

Literatürde APK ile ilgili çok sayıda deneysel çalışma olmasına karşın, kaynamama tedavisinde APK uygulaması ile ilgili çok az sayıda klinik çalışmaya rastladık. Galasso ve ark.<sup>32</sup> ise uzun kemik atrofik kaynamaması olan 22 hastanın kırığının şişebilen intrameduller çivi ile fikse edip kırık hattına çepeçevre aktif platelet jel uygulamışlar, olguların %91'inde kaynama sağlamışlardır. Mariconda ve ark.<sup>33</sup> uzun kemik atrofik kaynamaması olan 20 hastaya unilaterale eksternal fiksator ile kırık hattını stabilize edip kompresyon uygulamışlar, bu uygulamaya ek bir gruba APK'yı kırık hattına perkütan skopi kontrollü olarak enjekte etmişlerdir. Sonuç olarak APK enjekte edilen ve edilmeyen grup arasında anlamlı fark bulamamışlardır. Calori ve ark.<sup>34</sup> yaptıkları prospektif randomize çalışmada uzun kemik kaynamaması olan bir gruba cerrahi tedaviye ek olarak rhBMP-7 diğer gruba PRP uygulamışlardır. PRP uygulanan olguların %68.3'ünde, rhBMP-7 uygulanan olguların %86.7'sinde kayna-

ma elde etmişler ve rhBMP-7 uygulamasının kaynamama tedavilerinde daha iyi olduğu sonucuna varmışlardır. İki faktör rapor edilen sonuçlarda büyük olasılıkla PZP'nin kemik iyileşmesi üzerine etkisinde tutarsızlığa neden olmaktadır.<sup>7,8,30-34</sup> Bu faktörlerden ilki plateletlerin kısa yaşam süresi ve bunun etkileri, diğer faktör ise bazı otolog kortikal kemik greftlerinin ve alloplastik materyallerin hücresel komponentlerindeki yetersizliktir. Büyüme faktörleri osteoblastların differansiasyonunu sağlar ve yeni kemik formasyonunun erken evrelerinden sorumludur. Ancak büyüme faktörlerinin bu etkisi büyüme faktörlerinin salınımı aşamalı olmadığı için

sınırlıdır. Ancak büyüme faktörlerinin bu erken evrelerdeki etkileri kemik formasyonunun daha sonraki aşamalarını da olumlu olarak etkilemektedir.

Sonuç olarak, kaynamama tedavisinde birçok yeni cerrahi yöntemler, yeni implantlar, kaynamaya yardım eden cerrahi olmayan uygulamalar, kök hücre tedavileri ve biyoaktif proteinler denenmektedir. Bunlardan biri olan APK uygulamaları da cerrahi tedaviye ek olarak tek başına veya greftlerle karıştırılarak uygulandığında kaynamayı arttırdığı aşikardır. Bu konu ile ilgili gelecekte daha büyük hasta grupları ile yapılacak karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- Weibrich G, Kleis WK, Hafner G. Growth factor levels in the platelet-rich plasma produced by 2 different methods: curasan-type PRP kit versus PCCS PRP system. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002;17(2):184-90.
- Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors. *Am J Surg* 1993;165(6):728-37.
- Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* 2001;10(4):225-8.
- Yamada Y, Ueda M, Hibi H, Baba S. A novel approach to periodontal tissue regeneration with mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma using tissue engineering technology: A clinical case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006;26(4):363-9.
- Yamada Y, Ueda M, Naiki T, Takahashi M, Hata K, Nagasaka T. Autogenous injectable bone for regeneration with mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma: tissue-engineered bone regeneration. *Tissue Eng* 2004;10(5-6):955-64.
- Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85(6):638-46.
- Sanchez M, Anitua E, Cugat R, Azofra J, Guadilla J, Seijas R, et al. Nonunions treated with autologous preparation rich in growth factors. *J Orthop Trauma* 2009;23(1):52-9.
- Chiang CC, Su CY, Huang CK, Chen WM, Chen TH, Tzeng YH. Early experience and results of bone graft enriched with autologous platelet gel for recalcitrant nonunions of lower extremity. *J Trauma* 2007;63(3):655-61.
- Finkemeier CG, Chapman MW. Treatment of femoral diaphyseal nonunions. *Clin Orthop Relat Res* 2002;(398):223-34.
- Freeland AE, Mutz SB. Posterior bone-grafting for infected ununited fracture of the tibia. *J Bone Joint Surg Am* 1976;58(5):653-7.
- Phieffer LS, Goulet JA. Delayed unions of the tibia. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88(1):206-16.
- Ring D, Barrick WT, Jupiter JB. Recalcitrant nonunion. *Clin Orthop Relat Res* 1997;(340):181-9.
- Ring D, Kloen P, Kadzielski J, Helfet D, Jupiter JB. Locking compression plates for osteoporotic nonunions of the diaphyseal humerus. *Clin Orthop Relat Res* 2004;(425):50-4.
- Cove JA, Lhowe DW, Jupiter JB, Siliski JM. The management of femoral diaphyseal nonunions. *J Orthop Trauma* 1997;11(7):513-20.
- Ateschrang A, Ochs BG, Lüdemann M, Weise K, Albrecht D. Fibula and tibia fusion with cancellous allograft vitalised with autologous bone marrow: first results for infected tibial nonunion. *Arch Orthop Trauma Surg* 2009;129(1):97-104.
- Kong Z, Tian D, Yu H, Feng W, Liu C. [Treatment of traumatic bone defect with graft material of allogenic cancellous combined with autologous red marrow]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2008;22(10):1251-4.
- Lamerigts NM, Buma P, Aspenberg P, Schreurs BW, Slooff TJ. Role of growth factors in the incorporation of unloaded bone allografts in the goat. *Clin Orthop Relat Res* 1999;(368):260-70.
- Connolly JF. Injectable bone marrow preparations to stimulate osteogenic repair. *Clin Orthop Relat Res* 1995;(313):8-18.
- Garg NK, Gaur S, Sharma S. Percutaneous autogenous bone marrow grafting in 20 cases of ununited fracture. *Acta Orthop Scand* 1993;64(6):671-2.
- Bielecki T, Gazdzik TS, Szczepanski T. Benefit of percutaneous injection of autologous platelet-leukocyte-rich gel in patients with delayed union and nonunion. *Eur Surg Res* 2008;40(3):289-96.
- Seijas R, Santana-Suarez RY, Garcia-Balletbo M, Cuscó X, Ares O, Cugat R. Delayed union of the clavicle treated with plasma rich in growth factors. *Acta Orthop Belg* 2010;76(5):689-93.
- Friedlaender GE, Perry CR, Cole JD, Cook SD, Cierny G, Muschler GF, et al. Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A(Suppl 1(Pt 2)):S151-8.
- Zimmermann G, Müller U, Löffler C, Wentzensen A, Moghaddam A. [Therapeutic outcome in tibial pseudarthrosis: bone morphogenetic protein 7 (BMP-7) versus autologous bone grafting for tibial fractures]. *Unfallchirurg* 2007;110(11):931-8.
- Ronga M, Baldo F, Zappalà G, Cherubino P; BMP-7 Italian Observational Study (BIOS) Group. Recombinant human bone morphogenetic protein-7 for treatment of long bone non-union: an observational, retrospective, non-randomized study of 105 patients. *Injury* 2006;37(Suppl 3):S51-6.
- Giannoudis PV, Kanakaris NK, Dimitriou R, Gill I, Kolimarala V, Montgomery RJ. The synergistic effect of autograft and BMP-7 in the treatment of atrophic nonunions. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467(12):3239-48.

26. Tiedeman JJ, Garvin KL, Kile TA, Connolly JF. The role of a composite, demineralized bone matrix and bone marrow in the treatment of osseous defects. *Orthopedics* 1995;18(12): 1153-8.
27. Johnson EE, Urist MR, Finerman GA. Resistant nonunions and partial or complete segmental defects of long bones. Treatment with implants of a composite of human bone morphogenetic protein (BMP) and autolyzed, antigen-extracted, allogeneic (AAA) bone. *Clin Orthop Relat Res* 1992;(277):229-37.
28. Weibrich G, Kleis WK, Kunz-Kostomanolakis M, Loos AH, Wagner W. Correlation of platelet concentration in platelet-rich plasma to the extraction method, age, sex, and platelet count of the donor. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001;16(5):693-9.
29. Weibrich G, Kleis WK, Hafner G, Hitzler WE. Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count. *J Craniomaxillofac Surg* 2002;30(2):97-102.
30. Nagata MJ, Melo LG, Messora MR, Bomfim SR, Fucini SE, Garcia VG, et al. Effect of platelet-rich plasma on bone healing of autogenous bone grafts in critical-size defects. *J Clin Periodontol* 2009;36(9):775-83.
31. Hakimi M, Jungbluth P, Sager M, Betsch M, Herten M, Becker J, et al. Combined use of platelet-rich plasma and autologous bone grafts in the treatment of long bone defects in mini-pigs. *Injury* 2010;41(7):717-23.
32. Galasso O, Mariconda M, Romano G, Capuano N, Romano L, Iannò B, et al. Expandable intramedullary nailing and platelet rich plasma to treat long bone non-unions. *J Orthop Traumatol* 2008;9(3):129-34.
33. Mariconda M, Cozzolino F, Cozzolino A, D'Agostino E, Bove A, Milano C. Platelet gel supplementation in long bone nonunions treated by external fixation. *J Orthop Trauma* 2008;22(5):342-5.
34. Calori GM, Tagliabue L, Gala L, d'Imporzano M, Peretti G, Albisetti W. Application of rhBMP-7 and platelet-rich plasma in the treatment of long bone non-unions: a prospective randomised clinical study on 120 patients. *Injury* 2008;39(12):1391-402.