

Kırık iyileşmesinde sitrik asidin yeri (Tavşan modelinde deneysel çalışma)

Kemal Aktuğlu⁽¹⁾, Sinan Kara⁽²⁾, Murat Argon⁽³⁾, Memduh Taner⁽⁴⁾, Yusuf Duman⁽⁵⁾, Hakkı Önçağ⁽⁶⁾

Bu deneysel çalışmada, tavşan tibiasında oluşturulan deneysel modeldeki kırık iyileşmesinde, Tc99m ile işaretlenen sitrik asidin davranışı sintigrafik olarak değerlendirilmiştir. Sitrik asidin kemik hücre metabolizmasında önemli bir etkisi vardır. Ancak nasıl bir rol oynadığı bilinmemektedir. Bu konuda bugüne kadar yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Otuziki tavşanda sağ tibio-fibular bileşke düzeyinde transvers osteotomi ile kırık oluşturuldu. Primer ve sekonder kallus oluşumu açısından iki ayrı tipte intramedüller çivileme ile iki ayrı grup oluşturuldu. Kırık iyileşmesi evreleri sintigrafik olarak izlendi. Birinci grupta, 14. günde ortalama (L/K) oranı 2.6 iken, 29. günde pik yaparak 4.0'a ulaştı. Daha sonra 62. güne doğru, 3.0'a hafif bir eğri şeklinde düşüş gözlemlendi. 62. günden 105. güne doğru keskin bir düşüş ile 1.5 değerine inildi. Altı aylık izlemede belirgin bir düz çizgi izlendi. İkinci grupta ortalama (L/K) oranı, postoperatif 10. günde 7.5 değerinde pik yaparak, 26. günlere doğru belirgin bir düşüş ile 3.5'e ulaşılmıştır. Daha sonra devam eden düşüş 43. güne doğru 2.0 değerine ulaşmış ancak 59. günlerde 2.5'lik değerle hafif bir artış gözlenmiştir. Bu artış 91. günde 2.0 değerinin biraz altına düşerek 6. aya kadar uzun bir süreçte düz bir çizgi olarak devamlılık göstermiştir. Her iki grubun ortak değerlendirilmesinde, kırık iyileşmesinde sitrik asit, yüksek değerlerde tutuluş göstermiştir. Bulgularımıza göre remodelyasyon dönemi radyolojik görünümünden daha uzun süre moleküler düzeyde sürmektedir. Bu uzun süreli dönemde sitrik asit tutuluşu azalarak da olsa sürmektedir. Bu bulgular sitrik asidin kemik iyileşmesinde önemli bir rol oynadığı ve kemiğe spesifik bir madde olarak sintigrafik değerlendirmelerde kullanılabilecek bir ajan olabileceğini göstermiştir.

Ahahtar kelimeler: Kemik metabolizması, sitrik asit, sintigrafi

The role of citric acid in fracture healing (An experimental model in rabbits)

In this experimental study, the role of citric acid which was marked with Tc 99m has been evaluated by scintigraphic techniques, in fracture healing of experimental model which was formed in the rabbit tibia. Citric acid has an important effect on the mineral metabolism of bone cell. However its role is unknown. No scientific study has been found about this subject until today. Fractures were formed in 32 male rabbits with transverse osteotomy in the level of right tibio-fibular junction. Two different types of groups were formed by two different types of intramedullary nailing for the reason of forming the primary and secondary healing. The stages of fracture healing were followed scintigraphically. At the first group on the 14th day average (L/K) ratio was 2.6, then it increased to 4.0 on 29th day. Then, by 62nd day, a slight decrease to 3.0. From 62nd day, to 105th day, it decreased sharply to 1.5. Within 6 months, a clear straight line was seen. In the second group, on the 10th day, the average (L/K) ratio that was postoperatively made a peak 7.5 and reaching to 26th; by an evident decrease, it reached to 3.5. Then its decrease continued and by the 43th day, it reached 2.0 but 59th, little increase was seen like a value of 2.5. This increase came down under the value of 2.0 on the 91st day and showed a continuity by a straight line up to 6th month. In the general evaluation of the two groups, the citric acid in fracture healing was held on the high values. According to our observations, the remodelling period lasts longer than radiologic appearances at the molecular level. In this long time period, holding of citric acid continues even if it gets less. These observations showed that, citric acid had an important role in fracture healing and it also showed that it could be used as an agent in scintigraphic evaluations as a specific substance to the bone.

Keywords: Bone metabolism, citric acid, scintigraphy

Kemik metabolizması ve kırık iyileşmesini inceleyen çok sayıda çalışma vardır (3, 4, 7, 11). Ancak bu konu tam olarak aydınlatılmamıştır (10, 13, 16). kemiğin tekrar yük taşıyıcı konumunu kazanıncaya kadar geçirdiği onarım süreci çok değişik düzeylerde etkilenmelere maruz kalmaktadır (15). Bunlar histolojik olarak hücresel yanıt, biyomekanik, biyokimyasal, biyofizik ve osteoindüksiyon gibi etkenlerdir (3, 8, 9, 12),

1971 yılında Subramanian, Tc99m ile işaretlenen fosfat bileşmelerinin kemik dokusuna ilgisini göstermektedir (16). Bu olaydan sonra kemik sintigrafisi en önemli rutin nükleer tıp işlemi olarak günlük uygulamaya girmiştir (6, 7, 16).

Sitrik asit kemik dokusu ve kallus oluşumunda etkin bir yapıtaşı olarak tanınmaktadır (1, 2, 11). Bununla birlikte etki mekanizması ve rolü tam olarak bilinmemektedir (18). İki ayrı model olarak primer ve

(1) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Yard. Doç. Dr.

(2) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Uzman Dr.

(3) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi

(4) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Doç. Dr.

(5) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

sekonder kırık iyileşmesinde, sitrik asidin rolünü moleküler düzeyde sintigrafik olarak inceleyip şu soruların yanıtını aradık.

1. Sitrik asit kırık iyileşmesinde sintigrafi ile gösterilebilen bir rol oynuyormu?

2. Böyle bir rolü varsa bunun kallus evreleri ile ne gibi bir ilişkisi var?

3. Kemik dokusuna spesifik bir yapı taşı olarak sitrik asit kırık iyileşiminin izlenmesinde, şüpheli kırık tanısında kaynama gecikmesi ve nonunion tanısında klinik uygulanma alanı bulunabilecek midir?

Gereç ve yöntem

Bu çalışma, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Cerrahi Merkezi ve Nükleer Tıp Anabilim Dalı ünitelerinde gerçekleştirilmiştir. Yaşları 6 ile 8 aylık, ağırlıkları 2.2-3 kg arasında değişen 32 albino erkek beyaz tavşanda sağ tibia da oluşturulan transvers osteotomi modelinde iki farklı tipte kallus dokusu oluşturmak amacı ile iki farklı tipte intramedüller çivileme uygulandı.

Çalışma modeli: 5 mg/kg Ketalar ve 2.5 mg/kg Dehydrobenzperidol ile anestezi sağlandıktan sonra Alkol Povidone solusyonu ile sağ alt ekstremitayı içine alan steril saha hazırlandı. Baldır uzun eksen boyunca 1.5 cm'lik lateral cilt kesisi ile açıldı. Künt diseksiyon ile tibio-fibular kemiksel bileşkeye ulaşıldı. Pens kupon ile fibular kemik bileşkedeki 0.5 cm'lik bölüm eksizye edilerek uzaklaştırıldı. Periostun korunması dikkat edilerek Gigli testeresi ile bileşkeye düzeyinde transvers osteotomi gerçekleştirildi. İki mm'lik drill ile medüller kanal reamirize edildi. İki farklı çivileme modeli ile iki ayrı grup oluşturuldu. Birinci grupta medüller kanalı iyice dolduran yukarıda proksimal tibia kondillerinden, aşağıda distal subkondral plağa uzanan tek bir kalın intramedüller çivi retrograd olarak yerleştirildi. İkinci grupta ise elastik bir osteosentez sağlayan iki nisbeten ince intramedüller çivi antegrad olarak tub. tibianın her iki yanından yerleştirildi. Transvers osteotomi uygulanmasının amacı kırık iyileşmesinin daha uzun süreli olmasının istenmesidir. Daha önce tanımlanan bu model hematoma, kondrojenesis, endokondral kemikleşme ve remodelasyon gibi kırık iyileşmesinin tüm evrelerini içermektedir (3, 13, 15). Postoperatif yara iyileşmesi açısından ilk 5 gün bacak alçıya alındı (Şekil 1). Postoperatif 6. günden başlayarak 7-10 günlük aralıklarla osteotomi bölgesindeki kanlanma ve osteoblastik aktivite, Tc 99m-Citrate ile sintigrafik olarak izlendi. Önce sağ kulan veninden 34 mBq/kg'lık dozda Tc99m-Citrate enjekte edildi. Enjeksiyondan üç saat sonra, Digital Gamma Kamera (Sophy NXT) ile, düşük enerjili genel anestezi altında prone pozisyonda özel tahtasına tespit edilerek hareketizleştirilen tavşanlarda 100.000 sayımlık statik alk ekstremita kemik imajları elde edildi (Şekil 2, 3). Mesane ve böbreklerden gelen radyoaktif yansımalar kurşun levhalar ile perdelendi. Tüm veriler bir optik diske kaydedildi.

Kırık odağı ve sağlam tibia üzerinde dikkörtgen "Region of Interest" (ROI)'ler çizildi. Bu ROI'lerden



Şekil 1: Postoperatif 5. günde primer kırık iyileşmesi deney modelinin görünümü



Şekil 2: Sekonder kırık iyileşmesi örneğinde, 1. ayda sitrik asit tutuluşu



Şekil 3: Primer kırık iyileşmesi örneğinde, 1. ayda sitrik asit tutuluşu

piksel başına düşen sayımlar (piksel/sayım) hesaplandı. Kırık hattı üzerine çizilen ROI'deki sayımın (L), sağlam tibia da çizilen ROI'deki sayıma (K) oranlanarak (L/K) elde edildi. Ortaya çıkan değerler her tavşan için ayrı ayrı, gruplar olarak ve bir bütün olarak bilgisayar desteğinde hazırlanan grafiklerde irdelendi. Tavşan başına ortalama alınan scan sayı 18 oldu. Onar gün ara ile radyolojik değerlendirme yapılarak kırık iyileşmesi ile kallus evreleri arasındaki ilişki izlendi. Çalışma sürecinde ilk 3 ayda 11 tavşan değişik nedenlerle kaybedildi. Ancak bu kayıplar çalışmaya alınan yeni tavşanlar ile ilk 3 ay boyunca giderildi. Bu nedenle 3 aylık bir dönem için planlanan çalışma 6 ayda tamamlanabildi. Genel durumu iyi olan 14 tavşanın 4, 9 tavşanın 5 ve 6 tavşanın 6 ay boyunca yaşatılabilmesi nedeni ile geç dönem sonuçlarında çalışmaya alındı. Grafikselsel olarak 3. aydan sonraki seyir bu canlı kalan tavşanlara aittir. Bu çalışmanın amacı kırık konsolidasyonu esasında birbirini izleyen kallus evreleri ile sitrik asit ilişkisini irdelemek ve Tc99m-Citrate'in kırık iyileşmesini izlemede kullanılabilecek bir ajan olup olmadığını araştırmaktır.

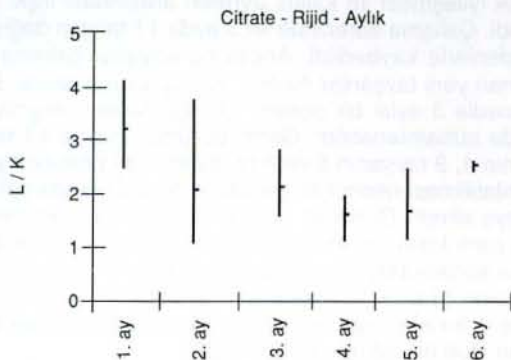
Sonuçlar

Radyolojik bulgular olarak, primer kırık iyileşmesi grubunda postoperatif 4. haftada beliren minimal köpürleşme tipi kallus daha sonraki dönemlerde oldukça yavaş bir gelişme gösterdi. Olguların beşinde (%31) 6. haftadan sonra çok hafif bir subperiosteal dış kallus oluştu. Postoperatif 2. ayda kırık çizgisinin kaybolma eğiliminde olduğu, trabekülasyonun süreklilik kazandığı belirlendi. Sekonder kırık iyileşmesi grubunda ise postoperatif 3. haftada subperiosteal kallus belirginleşmeye başladı. Kallus gelişimi 4 ile 6. haftalarda durdu. kırık odağındaki trabeküler süreklilik 8 ile 10. haftalarda gözlemlendi.

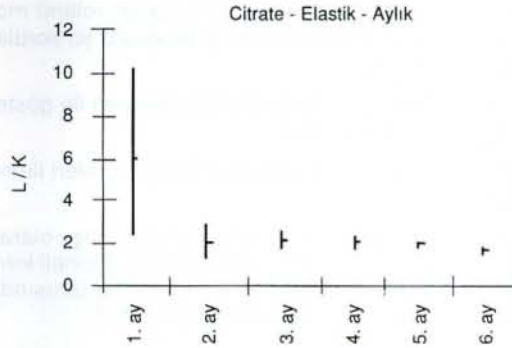
Sintigrafik bulgular: Birinci grupta, 14. günde ortalama oran 2.6 iken artarak 29. günde pik yaparak 4.0'a ulaştı. Daha sonra 62. güne doğru, 3.0'a hafif bir eğri şeklinde düşüş gözlemlendi. 62. günden sonra 105. güne doğru keskin bir düşüş ile 1.5 değerine inildi. Altı aylık izlemede belirgin bir düz çizgi izlendi (Şekil 4). Kırık sonrası 25-50 günlük dönem remodelasyon dönemi olarak bilinmektedir (15).

Ancak bulgularımıza göre remodelasyon dönemi radyolojik görünümünden daha uzun süre moleküler düzeyde sürmektedir. Bu uzun süreli dönemde sitrik asit tutuluşu azalarak olsa sürmektedir. İkinci grupta ortalama (L/K) oranı, postoperatif 10 günde ortalama 7.5 değerinde pik yaparken, 26. günlere doğru belirgin bir düşüş ile 3.5'e ulaşmıştır. Daha sonra devam eden düşüş 43. güne doğru 2.0 değerine ulaşmış ancak 59. günlerde 2.5'lik hafif bir artış gözlemlenmiştir. Bu artış 91. günde 2 değerinin biraz altına düşerek 6. aya kadar uzun bir süreçte düz bir çizgi olarak devamlılık göstermiştir (Şekil 5). Tüm çalışma boyunca, her iki gruptaki tavşanlarda büyüme kırıkdaıklarında daha belirgin olmak üzere her iki diz ve ayak bileğinde yoğun aktivite tutuluşu dikkat çekmiştir.

Her iki grubun ortak değerlendirilmesinde, kırık iyileşmesinde sitrik asit, yüksek değerlerde tutuluş göstermiştir. Bulgularımıza göre remodelasyon dönemi radyolojik görünümünden daha uzun süre moleküler düzeyde sürmektedir. Bu uzun süreli dönemde sitrik asit tutuluşu azalarak olsa sürmektedir. Bu bulgular sitrik asidin kemik iyileşmesinde önemli bir rol oynadığını ve kemiğe spesifik bir madde olarak sintigrafik değerlendirmelerde kullanılabilirliğini göstermiştir.



Şekil 4



Şekil 5

Tartışma

Oluşan kırık, organizmada sistemik ve spesifik bir hücre yanıtı ile yangısal bir dizi olay akışını başlatarak yeniden yapılanma ile yük taşıyan kemiğin oluşumunu sağlayabilir (15). Kırık onarımı biyomekanik, histolojik, biyokimyasal ve biyofizik açıdan iyi değerlendirilmiştir (3, 4, 5, 8, 9, 12, 17). Kırık sonrası ortaya çıkan, kallus oluşumu ve remodelasyon ile sonuçlanan olaylar zinciri iyi tanımlanmış olmasına karşın tam olarak aydınlatılmamıştır (4, 11, 13). Bunun nedeni olayın kendisinin karmaşıklığı kadar olaya etki eden faktörlerin sayısı, çeşitliliği ve olaya katılma paylarının değişkenliği olarak özetlenebilmektedir (14, 15, 19).

Kırıkta bozulan lokal kanlanma ile oluşan hemoraji, hücre ölümü ile aseptik yangısal yanıtı başlatır (3, 13). Bu olayı izleyen revaskülarizasyon ve nekrotik dokuların rezepsiyonu periost, endosteum ve kemik iliği stromasındaki "pluripotential osteoprogenitor" hücrelerde fibroblastik, kondrojenik, osteojenik hücrelere farklılaşma izlenir (16). Bir canlıyı incelerken, en alt düzeyde subsellüler ortam, daha sonra sellüler, doku, organ ve organ sistemleri ile oluşan organizasyon dikkate alınmalıdır. Tüm memelilerde subsellüler düzey (nükleid asit, kollajenler, hyalürik asit, proteoglikan, protein ve lipidler) aynı moleküler yapıya sahiptir (14, 15). Doğal ve anormal kırık iyileşmesini incelemek için oldukça iyi hayvan modelleri üretilebilmektedir (20). Tavşanlarda, uzun kemiklerin büyümesi tamamlanıp periosteal kambiyum tabakası geriledikten sonra, kemik oluşturma yeteneğindeki embriyonik potansiyelli mezenşimal hücreler periostun advensiyel tabakasında varlıklarını sürdürmeye devam ederler. Aynı zamanda, bu tip advensiyel hücrelerin kemik iliği stromasından da farklılaşabildiği bilinmektedir (10). Olaya histolojik açıdan bakıldığında, tavşan kırıklarında kırık iyileşmesi, 4 evrede incelenmektedir (16). İlk 5 gün hematoma, 5-14. günler kondrogenesis, 14-21. günler encondral ossifikasyon, 21 gün ve sonrası kemiksel remodelasyon olarak saptanmıştır (3).

Kırık onarımında ilk aşama kırık hematomonon organizasyonudur (4, 8, 13). Ancak hematoma organizasyonu için yeterli periostun varlığı gereklidir (15). Özellikle sekonder kırık iyileşmesinde kallus kanlanmasını periost sağlamaktadır (3, 4). Sıçanlarda yapılan bir deneysel çalışmada açık intramedüller çivileme ile tedavi edilen kırıklarda kapalı çivi

vileme ile tedavi edilen kırıklara göre kırık çezgisini çaprazlayan kallus dokusunda 4. haftadaki kan akımı daha fazla bulunmuştur (4, 15). Deneysel modelimizde transvers cisim kırığının açık intramedüller çivileme ile tedavi olmasıdır (15). Ancak bu şekilde kırık iyileşmesinin izlenmesi mümkün olabilecektir.

Kallus oluşumunu etkileyen faktörler olarak; kırık hematomu, periost, yerel oksijen basıncı, BMP, PTH, Growth Hormon, ACTH-R gibi endokrin, kalsiyum fosfat gibi mineral, prostaglandin, histamin, sinirsel inervasyon, kompresyon, gerilme gibi mekanik etkiler ile ilgili çok sayıda inceleme yapılmıştır (3, 4, 8, 17, 19). Kırık kallus dokusunda kan akımı ve mineralizasyon kemik oluşumunda başlıca etkenlerdir (3, 13).

1971 yılında Subramanian'ın tanımladığı 99mTc ile işaretlenen fosfat bileşikler kemik sintigrafisini önemli bir nükleer tıp işlemi yapmıştır (16). Radyolojik değerlendirmeye göre oldukça dinamik bir inceleme olan sintigrafisinin değeri iyi bilinmektedir (6, 7, 12).

Sunulan çalışma radyoaktif olarak işaretlenen sitrik asidin iyileşen tavşan tibia kırığında mineral metabolizmasındaki payı ve rolü ölçüldü. Bir başka deyişle kemiğe ilgisi olan bir yapı olarak kemik patolojilerinde tanı ajanı olarak kullanılabilirliği araştırıldı. Bu maddenin kullanıldığı sıçan deney modelinde yeni kemik oluşumunun mineralizasyon döneminde tutuluş artmaktadır. Özellikle sekonder kırık iyileşmesinde 2. hafta, primer kırık iyileşmesinde ise 4. haftada artış maksimal olup daha sonra sırası ile 1.5 ve 2. aylardaki tutuluşlarda belirgin bir düşüş gözlenmektedir. BU noktadan çıkılarak sitrik asidin kondrojenesis döneminde tutuluşu anlamlı olmaktadır.

Çalışmamızda kırık iyileşmesi ve kallus oluşumu ile sitrik asit arasında çok belirgin bir ilişki olduğu gözlemlendi. Bu hayvan modelinde, kırık iyileşmesinin erken dönemlerinde belirgin olan tutuluş radyolojik olarak her iki grupta remodelasyonun tamamlandığı dönemlerde hızla düşerekte olsa sağlam taraf tibiasına göre daha fazutuluşun 4 ay gibi uzun bir süre boyunca sürdüğü gözlemlendi. En yüksek tutuluş yumuşak kartilajöz kallusun encondral kemikleşme ile sert ossöz kallusa dönüştüğü devrede olması dikkat çekicidir.

Bu çalışma klinik uygulamada Tc99m ile işaretlenen sitrik asidin kemiğe özgü bir yeni ajan olarak kullanılabilirliği açısından yeri olabileceğini ve bu açıdan da değerlendirilmesini önermektedir. Ancak klinik uygulamalardaki güvenilirliği arttırabilmek amacıyla ileri araştırmaların yapılması gerektiği düşüncesindeyiz.

Kaynaklar

1. Allen, V.G., Fontenot, J.P., Rahnema, S.H.: Influence of aluminum-citrate and citric acid on tissue mineral composition in whether sheep. *J Anim Sci* 69: 792-800, 1991.
2. Alvarez, M.V., Traba, M.L., Rapedo, A.: Citric acid metabolism. Its clinical value. *Rev Clin Esp* 191: 343-347, 1992.
3. Brighton, C.T., Krebs, A.G.: Oxygen tension of healing fractures in the rabbit. *J Bone Joint Surg* 54: 323-327, 1972.
4. Falkenberg, J.: An experimental study of the rate of fracture healing. *Acta Orthop. Scand Suppl.* 50: 1-24, 1961.
5. Grauer, J.D., Kabo, J.M., Dorey, F.J., Meals, R.A.: The effects of dexamethasone on periarticular swelling and joint stiffness following fracture in a rabbit hindlimb model. *Clin Orthop* 242:277-284, 1989.
6. Hansen, E.S., He, S.Z., Soballae, K., Kjolseth, D.: (99ITc) Diphosphonate uptake and hemodynamics in experimental arthritis: Effect of Naproxen in the canine Carrageenan injection model. *J Orthop Research* 10: 647-656, 1992.
7. Hughes, S., Khan, R., Davies, R., Lavender, P.: The uptake by the canine tibia of the bone-scanning agent 99mTc-MDP before and after an osteotomy. *J Bone Joint Surg* 60:579-582, 1978.
8. Keller, J., Kristensen, I.B., Bak, B., Bünger, C.: Indomethacin and bone remodelling. *Acta Orthop Scand* 60:119-121, 1989.
9. Keller, J., Klamer, A., Bak, B., Suder, P.: Effect of local prostaglandin E2 on fracture callus in rabbits. *Acta Orthop Scand* 64:59-63, 1993.
10. Kochanowski, B.A.: effect of calcium citrate-malate on skeletal development in young growing rats. *J Nutr* 120:876-881, 1990.
11. Kübler, N., Urist, M.R.: bone morphogenetic protein-mediated interaction of periosteum and diaphysis. Citric acid and other factors influencing the generation of parosteal bone. *Clin Orthop* 258:280-294, 1990.
12. Monaghan, B.A., Kaplan, F.S., Lyttle, C.R., Fallon, M.D., Boden, S.D.: Estrogen receptors in fracture healing. *Clin. Orthop* 280:277-280, 1992.
13. MacKibbing, B.: The biology of fracture healing in long bones. *J Bone Joint Surg* 60:150-161, 1978.
14. Roach, H.I., Shearer, J.R., Archer, C.: The choice of an experimental model. *J Bone Joint Surg* 71:549-553, 1989.
15. Simmons, D.J.: Fracture healing perspectives. *Clin Orthop* 200: 100-112, 1985.
16. Spitz, J., Lauser, I., Tittel, K., Weigand, H.: Scintimetric evaluation of remodeling after bone fractures in man. *J Nucl Med* 34: 1403-1409, 1993.
17. Şen, B., Çakmak, M., Seyhan, F., Göğüş, A., Taşer, Ö.: Kırık sonrası oluşan kallusun devamlı kompresyonu tekniği ile primer kırık iyileşmesi. *Acta Orthop Traum Turc* 25: 39-45, 1991.
18. Waddell, T.G., Miller, T.J.: Chemical evaluation of the citric acid cycle. *Orig life Evol Biosph* 21:219-223, 1991.
19. White, A.A., Panjabi, M.M., Southwick, W.O.: The four biomechanical stages of fracture repair. *J Bone Joint Surg.* 59: 188-192, 1977.
20. Yüçetürk, G.: Ortopedik deneysel çalışmalarda tavşan kullanılması. *Acta Orthop Traum Turc* 2:24-30, 1980.

Yazışma adresi:

Yard. Doç. Dr. Kemal Aktuğlu
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
Bornova, İzmir Türkiye