

Kemik onarımında kemik iliği ve koral greft uygulamalarının sonuçları

Mustafa Sönmez⁽¹⁾, Kemal Durak⁽²⁾, Ömer Bilgen⁽²⁾

Kemik iliği ve biokoral greftlerinin kırık iyileşmesi üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla 36 tavşan üzerinde çalışıldı. Tavşanların her iki radiusunda 1 cm boyunda unikortikal defekt oluşturuldu. Grup IA'ya kemik iliği, Grup IB'ye kemik iliği ve koral grefti, Grup IIB'ye ise sadece koral grefti konuldu. Grup IIA kontrol grubunu oluşturdu. İkinci, 4. ve 6 haftalarda yapılan radyolojik değerlendirme sonucunda, Grup IA ve Grup IB'de, diğer gruplara oranla daha hızlı yeni doku oluşumu gözlemlendi. Grup IIA ve Grup IIB arasında yeni kemik doku yönünden belirgin bir fark saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Kemik onarımı, koral greft

The results of bone marrow and coral grafts applications in bone restoration

In order to investigate the effects of bone marrow and biocoral grafts on fracture healing 36 rabbits were studied. A unicortical defect of 1 cm in length was formed in both radius of the rabbits. Group IA was applied bone marrow, Group IB bone marrow and coral graft, Group IIB only coral graft, Group IIA constituted control group. As a consequence of radiologic assessments made in the second, fourth and sixth weeks, a more rapid new bone tissue formation was observed compared with that in the other groups. No significant difference was found in respect of new bone tissue formation between group IIA and Group IIB. In our study, we came to the conclusion that bone marrow had a positive effect on new bone tissue formation, especially during the early period of fracture healing, that coral graft had no osteogenic effect, and that the associated usage of bone marrow and coral would be helpful in the treatment of major defects.

Keywords: Bone restoration, coral grafts

Kemik defektleri için genellikle en uygun transplant olarak olog kemik greftleri düşünülür. Kemik iliği, periost ve kemik içindeki osteojenik özelliği olan canlı hücreler tek başlarına transplantasyon canlılığını ve yeni kemik oluşumu sağlarlar (1, 2, 3). Organ bankalarından elde edilen kemik ve kiel bone (deprotenize kemik) greftleri, koruma ve denaturasyon işlemlerinden dolayı osteojenik özelliklerini kaybederler (2, 4, 5, 6, 7, 8). Bunlar, kemik oluşumunu, kemik oluşturma yeteneği olan hücrelerin bulunduğu kısımlarda sağlarlar. Kemik iliğinin, kemik oluşturma özelliği ilk kez 1869'da Goujon (9) tarafından öne sürülmüştür. Daha sonra hayvanlarda yapılan birçok çalışmada (9, 10), olog kemik iliğinin kemik yapımına katkıda bulunan prekürsör (haberci) hücreleri içerdiği gösterilmiştir.

Olog kemik greftleri kemik defektleri için en uygun materyal olmalarına rağmen kaynakları sınırlıdır. Büyük defektlerde, özellikle çocuklarda, yeterli düzeyde olog kemik grefti bulunması önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu problemi ortadan kaldırmak amacıyla, olog kemik greftine uygun bir seçenek elde etmeye çalıştık. Bu amaca yönelik olarak çalışmamızda, osteojenik özelliği olan kemik iliği ve osteokondüktif özelliği olan koral grefti birlikte kullanılarak 2, 4 ve 6 haftalarda yeni kemik oluşum oranı, kontrol grupları ile karşılaştırmalı olarak araştırıldı.

Gereç ve yöntem

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında yapılan bu çalışmada cins ayırımı yapılmaksızın 36 adet 1.5-2 kg ağırlığında deney tavşanı kullanıldı. Tavşanlar her grupta 18'er tavşan olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Subkutan Atropin Sülfat (0.25 mg/kg) ile premedikasyonu takiben, i.m. Ksilazin Hidroklorid (Rompun, 0.2 mg/kg) ve subkutan Ketamin Hidroklorür (Ketalar, 10 mg/kg) anestezisi altında tavşanların her iki radius diafizer bölgesine volar insizyonla yaklaştırılarak 1 cm uzunluğunda unikortikal kemik defekti oluşturuldu. Birinci grubun sağ diz ekleminden, femur medullasına interkondiler bölgeden N:18 spinal iğne ile ulaşılarak 2 cc kemik iliği aspire edildi ve sağ radiustaki (Grup IA) defekte sadece 1 cc kemik iliği enjekte edilerek kapatıldı. Sol radiustaki (Grup IB) defekte, 10x4 mm boyutlarında silindirik koral grefti yerleştirildi. Saha 1 cc kemik iliği enjekte edilerek, cilt kemik iliğinin dışarı sızmasını engelleyecek şekilde kapatıldı. İkinci grubun sağ radiusundaki defekt boş bırakılarak cilt kapatıldı (Grup IIA). Sol radiusundaki defekte yine 10x4 mm boyutlarında silindirik koral grefti yerleştirildi (Grup IIB) ve cilt kapatıldı.

İkinci hafta sonunda; Grup I'den 4, Grup II'den 6, dördüncü hafta sonunda; Grup I'den 5, Grup II'den 6, altıncı hafta sonunda; Grup II'den 6 tavşan yüksek doz nembital ile öldürülerek, her tavşanın ön kolları

(1) Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Uzman Dr.

(2) Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Yard. Doç. Dr.

Kriter	Puan
- Yeni kemik oluşumu yok	0
- Defektin % 25'ini kaplayan yeni kemik oluşumu	1
- Defektin % 50'sini kaplayan yeni kemik oluşumu	2
- Defektin % 75'ini kaplayan yeni kemik oluşumu	3
- Defektin tamamen yeni kemik ile kaplanması	4

Tablo 1: Radyolojik değerlendirme kriterleri

Kriter	Puan
- Yeni kemik oluşumu yok	0
- % 10 yeni kemik oluşumu	1
- % 25 yeni kemik oluşumu	2
- % 50 yeni kemik oluşumu	3
- % 100 yeni kemik oluşumu	4

Tablo 2: Histolojik değerlendirme kriterleri

bir bütün olarak çıkarıldı. Bir metre uzaklıktan, 80 mA KV 12 MAS dozunda röntgen grafileri çekildi. Radiusları çıkarılarak %10'luk Nonbuffered Formal'de tespit edildi. On gün süreyle %10'luk Formik Asit ile dekalsifiye edildi. Defekt bölgesinden kallus ve normal kemik dokusunu içeren kesitler alınarak Hematoksilen Eozin ile boyandı.

Röntgen grafileri, Lane'in (11) radyolojik, hazırlanan kesitler ise, Burwell'in (2) histolojik kriterlerine göre değerlendirildi (Tablo 1, 2).

Elde edilen değerler; 2., 4., 6. haftalar karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi, toplam sonuçlar karşılaştırılırken t-testi kullanılarak istatistik olarak değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmamızda Grup I'de yer alan 18 tavşandan 4'ü anestezi sorunlarına bağlı olarak öldü ve çalışma dışı bırakıldı. radyolojik bulgular değerlendirildiğinde; ikinci hafta sonunda her iki grupta da belirgin bir kallus oluşumu gözlemlendi. Dördüncü hafta sonunda grup IA'da radyodansitesi yüksek, belirgin bir kallus oluşumu gözlemlendi. Genelde tam köprüleşme sağlanmıştı. Grup IB'de belirgin kallus oluşumu gözlenirken, 1 tavşanda yeterli kallus dokusunun gelişmediği saptandı. Grup IIA'da ve Grup IIB'de de kallus dokusu Grup I'e göre daha düşük bir seviyede idi. Altıncı haftada Grup I'de radyodens kallus ve köprüleşme gözlemlendi. Sadece Grup IB'de 2 tavşanda bu köprüleşme tam oluşmadı. Grup IIA ve IIB'de 2'şer tavşan da tam köprüleşme sağlanırken, diğerlerinde henüz yeterli kallus dokusu ve kaynamanın oluşmadığı saptandı. Koral greftinin her iki grupta da kısmi olarak resorbe olduğu görüldü.

Sonuçlar istatistikî yönden değerlendirildiğinde, ikinci haftada sonuçlar arasındaki farkın istatistikî yönden önemsiz olduğu saptandı ($p>0.05$). İki ve dördüncü haftada; Grup IA'da, Grup IIA ve Grup IIB'ye oranla istatistikî yönden daha belirgin yeni kemik oluşumu gözlemlendi ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında ise bu oranın istatistikî yönden önemsiz olduğu saptandı ($p>0.05$). Dördüncü -6. haftalar arasında ve 6. haftada gruplar arasında istatistikî olarak önemli bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Histolojik değerlendirmede; ikinci haftada, bütün gruplarda "fibröz" ve "fibroosseöz" kallus dokusu göz-



Şekil 1: Defekt bölgesinde fibröz kallus oluşumu (H. E. x 200)



Şekil 2: Osseöz kallus oluşumu (H. E. x 200)

lendi. Yeni kemik oluşumlarının yüzeyinde, osteoblastik hücrelerin oluşturduğu halkalanma ve aralarında vaskülarize bağ dokusu saptandı (Şekil 1). Dördüncü hafta sonunda, Grup IA'daki 4 tavşanda defekt alanı tamamen lamellöz kemik ile kaplanmıştı. Aralarında yer yer hemopoietik hücreler ya da yağ hücreleri içeren kemik iliği alanları gözlemlendi. Birinde, fibroosseöz kallus dokusu mevcuttu. Grup IB'de, kallus dokusu, osseöz komponentin baskın olduğu fibroosseöz yapıda iken, birinde tam lamellöz kemik dokusu özelliğindedi. Grup IIA ve Grup IIB'de fibroosseöz kallus dokusu oluşumu saptandı (Şekil 2).

Altıncı haftada, Grup IA'da tamamen lamellöz kemiğin oluşturduğu osseöz doku gözlemlendi. Grup IB'de lamellöz yapı hakim olmasına karşın 2 defekte lamellöz yapıların yanısıra düşük oranda fibröz oluşumlar saptandı. Grup IIA ve IIB'de ise fibroosseöz dokular gözlemlendi.

Histolojik sonuçlar, haftalara göre istatistikî yönden değerlendirildiğinde; ikinci gruplar arasında yeni kemik oluşumunun önemsiz olduğu saptandı ($p>0.05$).

İkinci ve dördüncü haftalar arasında sonuçların; Grup IIA hariç diğer tüm gruplarda anlamlı olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Dördüncü haftadaki sonuçlar değerlendirildiğinde ise; Grup IA'da, Grup IIA ve Grup IB'ye oranla istatistikî yönden daha belirgin olan yeni kemik dokusunun oluşturduğu ($p<0.05$), diğer gruplar arasında ise bu oranın önemsiz olduğu saptandı ($p>0.05$). Dördüncü-altıncı haftalar arasında ve 6. haftada, gruplar arasında yeni kemik oluşumu yönünden istatistikî olarak farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Grupların toplam sonuçları değerlendirildiğinde; Grup IA ve IB'de, Grup IIA ve IIB'ye oranla daha belirgin olan yeni kemik doku oluşumu gözlemlendi. Sonuçlar istatistiki olarak değerlendirildiğinde; Grup IA'da, Grup IIA ve Grup IIB'ye oranla, Grup IB'de ise Grup IIB'ye oranla istatistiki yönden daha belirgin olan yeni kemik doku oluşumunun varlığı saptandı ($p < 0.05$).

Tartışma

Otolog kemik greftlerinin; sınırlı kaynaklarının yanısıra, operasyon süresinin uzun olması, sıklıkla ek bir insizyon gerektirmesi, greft alınan bölgedeki yara iyileşmesindeki sorunlar, ağırlı skar dokularının gelişmesi gibi ikincil olumsuz etkileri vardır (12, 13, 14). Bu olumsuz özellikler araştırmacıları otolog kemik greftine uygun bir seçenek bulmaya yöneltmiştir. Bu amaçla farklı maddeler denenmiştir (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20). Bu denemelerin ana amacı; kemik rejenerasyonundaki üç temel mekanizma olan (14) osteogenezis, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon özelliği taşıyan bir greft elde etmektir. Kemik iliği-seramikler, osteoindüktif protein-koral hidroksiapatit, kemik iliği-allogreftler, (1, 2) kemik iliği kiel bone grefti (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12), kemik iliği-demineralize kemik matriksi (kemik morfojenik protein) (17, 18, 19, 20) bunlardan bazı örneklerdir.

Biz çalışmamızda, osteojenik ve osteoindüktif etkisi olan kemik iliği ile, osteokondüktif etkiye sahip olan koral greftinin birlikte kullanımını kemik defekti modeline uygulayarak otolog kemik greftine bir seçenek bulmayı amaçladık. Kırık iyileşmesinin değişik evrelerini gözleyebilmek amacıyla 2., 4., ve 6. haftaların sonunda belirli sayıda tavşan öldürülerek radyolojik ve histolojik yöntemlerle kırık iyileşmesi izlendi.

Çalışmamızda; kemik iliği ve kemik iliği koral dokusunun daha kısa sürede ve daha fazla oranda ortaya çıkması, Burwell (1, 2) ve Nade'in (21, 22) yaptıkları deneysel çalışmalar ve bunların sonucu ortaya koydukları, kemik iliğinin osteojenik ve osteoindüktif etkileri ile uyum göstermektedir.

Paley (23), osteotomi ve defekt bölgelerine postoperatif 5. günde perkutan kemik iliği enjeksiyonu sonrası makroskopik olarak kallus hacminde, 2. haftada kontrol grubuna oranla belirgin bir farkın olmadığı kallus hacminin en belirgin olarak 3. haftada arttığını (%71) ve 4. haftadan sonra kontrol grubuna göre daha az bir fark (%46) içerdiğini bildirmiştir. Çalışmamızda, 2. ve 4. haftalar arası sonuçlar istatistiki yönden önemli farklılık gösterirken, 4. ve 6. haftalar arasında bu farkın istatistikselsel anlam göstermemesi, Paley ve arkadaşlarının (23) çalışma sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Bu bulgumuz, kemik iliği-yeni kemik oluşumu ilişkisinin erken bir olgu olduğu görüşünü desteklemektedir (18, 23, 24).

Lindholm ve Urist (19), daha sonra da Wittbjer (18), kemik iliği ile demineralize kemik matriksini birlikte kullanmışlar, bizim çalışmamız ile uyumlu olarak, kemik iliği ve matriksi birlikte kullandıkları grupta, erken dönemde mineralizasyonun, sadece matriks uyguladıkları gruba göre belirgin bir üstünlük gösterdiği-

ni bildirmişler ve bu sonucu kemik iliğinin erken dönemdeki uyarıcı etkisine bağlamışlardır.

Guillemin ve arkadaşları (25, 26, 27), koral grefti ile yaptıkları çalışmalarında, defektin küçük (5x8 mm) ve unikortikal olduğu olgularda kontrol grubuna göre kaynamada belirli bir üstünlük saptamamışlardır. Örneğin, büyük defektlerde (28 mm) ve transkortikal rezeksiyon yapıtıkları olgularda, 6-12 ay sonunda kontrol grubunda %90 kaynamama gelişirken, koral uyguladıkları tüm olgularda kaynama saptamışlardır. Oluşturdukları küçük defektlerin boyutları, şekli ve sonuçları bizim çalışmamızla benzerlik gösterirken, büyük defektlerde elde ettikleri sonuçlar koral'in etkilendiğini ortaya koymaktadır. Bizim çalışmamızın modeli ve süresi bu kaniya ulaşmak ve koralin tam rezorbsiyonunu gözlemek için yeterli değildir. Elde ettiğimiz radyolojik ve histolojik sonuçlar, koral'in osteokondüktif etkisini desteklerken, koral'in kullanıldığı defektlerle, boş bırakılan defektlerde elde edilen sonuçlar arasındaki farkın istatistiki yönden önemsiz olması, osteoindüktif etkisinin olmadığını ortaya koymaktadır. Holmes (28), otolog kemik grefti ve koral greftini karşılaştırmak amacıyla yaptığı çalışmada, bizim çalışmamızla uyumlu olarak, koralin yeni kemik oluşumunu stimule edici etkisini göremediklerini, ama otogreft ve koral'in uyum hızının aynı olduğunu belirlemiştir. Millen (14), sadece koral grefti uyguladığı olgularda osteojenik aktivite yönünden yeterli sonuç alamazken, bizim çalışmamızda olduğu gibi osteoindüktif ajana gereksinim duymuş ve bu amaçla koral greftle birlikte osteoindüktif protein kullanmıştır.

Çalışmamızda şu sonuçlara varılmıştır:

1. Kemik iliği, osteojenik ve osteoindüktif etkiye sahiptir. Bu etki özellikle 2-4. haftalar arasında kırık iyileşmesine olumlu yönde katkıda bulunmaktadır.
2. Koral greftin, osteokondüktif etkiye sahip olmasına karşın, osteojenik ve osteoindüktif etkisi yoktur.
3. Kemik iliği, kırık iyileşmesine sağladığı bu katkıları nedeniyle, primer kırık tedavisinde, kaynamamış kırıkların tedavisinde, açık cerrahi girişimler veya uygun olgularda perkütan enjeksiyon şeklinde kullanılabilir.
4. Kemik kaybı olan kırıklarda, kistik veya tümoral oluşumların küretaj, rezeksiyonlanları sonucu oluşan büyük defektlerinde, kemik iliği ve koral greftinin birlikte kullanımı, osteojenik, osteoindüktif ve osteokondüktif etkilerine dayanarak otolog kemik greftine uygun bir seçenek olarak kullanılabilir.
5. Kemik iliği, yeterli miktarda kolaylıkla elde edilebilmesi ve ekonomik yönüyle, diğer osteoindüktif ajanlara tercih edilebilir.

Kaynaklar

1. Burwell, R.G.: Studies in Transplantation of Bone VII. The Fresh Composite Homograft-Autograft of Cancellous Bone: An Analysis of Factors Leading to Osteogenesis in Marrow Transplants and in Marrow-containing Bone Grafts. J. Bone and Joint Surg. 46-B: 110, 1964.
2. Burwell, R.G.: Studies in Transplantation of Bone. VIII. Treated Composite Homograft-Autograft of Cancellous Bone: An Analysis of Inductive Mechanism in Bone Transplantation. J. Bone and Joint Surg. 48-B: 532, 1966.

3. Cummine, J., Nade, S.: Osteogenesis After Bone and Bone Marrow Transplantation: Studies with Combined Myelo-osseous Grafts in guinea Pig. Acta Orthop. Scand, 48: 15-24, 1977.
4. Friedlaender, G.E.: Current Concepts Review. Bone grafts. J. Bone and Joint Surg., 69-A: 786-790, June 1987.
5. Salama, R., Burwell, R.G., and Dickson, I.R.: Recombined Grafts of bone and Marrow. The Beneficial Effect upon osteogenesis of Impregnating Xenograft (Heterograft) Bone with Autologous Red Marrow. J. Bone Joint Surg. 55-B (2): 402-417, 1973.
6. Weiland, A.J.: Current Concepts Review: Vascularized Free Bone Transplants. J. Bone and Joint Surg., 63-A: 166, 1981.
7. Mc Murrey, G.N.: The Evaluation of Kiel Bone in Spinal Fusions. J. Bone and Joint Surg., 64-A: 101-104, 1982.
8. Friedlaender, G.E.: Current Concepts Review: Bone-Banking. J. Bone and Joint Surg., 64-A: 307-311, 1982.
9. Connolly, J.: Development of an Osteogenic Bone-Marrow Preparation. J. Bone And Joint Surg., 71-A: 684-691, June 1989.
10. Ashton, B.A., Allen, T.D., Howlett, C.R., Englesam, C.C., Hatton, A., Owen, M.: Formation of Bone and Cartilage by Marrow. Stromal Cells in Diffusion Chamber In Vivo. Clin Orthop. 151: 294-307, 1980.
11. Lane, J.M., Sandhu, H.S.: Current Approach to Experimental bone Grafting. Orthop. Clin. North America., 18 (2): 213-225, april 1987.
12. Lavrie, S.W.S., Kaban, L.B., Mulliker, J.B., and Murray, J.E.: Donor-Site Morbidity after Harvesting Rib and iliac Bone. Plast. and Reconst. Surg., 7(6): 933-938, 1984.
13. Younger, E.M., Chapman, M.W.: Morbidity at Bone Graft Donor site. J. Orthop. Trauma. 3: 192-195, 1989.
14. Miller, T.A., Ishida, K., Kobayashi, M., Wollman, J.S., Turk, A.E., and Holmes, R.E.: The Induction of Bone by an Osteogenic Protein and the Conduction of Bone by Porous Hydroxyapatite A Laboratory Study in the Rabbit. Plast. and Reconst. Surg., 87-95, 1991.
15. Plank, H., Holman, K., and Wilfert, K.H.: Experimental Bridging of Osseous Defect in Rats by the Implantation of Kiel Bone Containing Fresh Autologous Marrow. J. Bone and Joint Surg., 54-B (4): 735-743, 1972.
16. Salama, R.: Xenogeneic Bone Grafting in Humans. Clin. Orthop, 174: 113-121, 1983.
17. Takag, K., and Urist, M.R.: The Role of Bone marrow in Bone Morphogenetic Protein-Induced Repair of Femoral Massive Diaphyseal Defect. Clin. Orthop., 171: 224-231, 1982.
18. Wittbjer, J., Palmer, B., Rohlin, M., Thorngren, K.G.: Osteogenic Activity in Composite Grafts of Demineralized Compact Bone and Marrow., Ciin. Orthop., 173: 229-238, 1983.
19. Lindholm, T.S., and Urist, M.R.: A Quantitative Analysis of New Bone Formation by Induction in Compositive Grafts of Bone Marrow and Bone Matrix., Clin. Orthop., 150: 288-300, 1980.
20. Lindholm, T.S., Nilson, O.S., and Lindholm, T.C.: Extraskkeletal and Intraskkeletal New Bone Formation Induced by Demineralized Bone Matrix Combined with Bone Marrow Cells. Clin. orthop., 171: 251-255, 1982.
21. Nade, S. and Burwell, R.G.: Decalcified Bone as a Substrate for Osteogenesis. J. Bone and Joint Surg., 59-B: 189-196, 1977.
22. Nade, s.: Osteogenesis After Bone and Bone Marrow Transplantation. II. The Initial Cellular Everst Following Transplantation of Decalcified Allografts of Cancellous Bone. Acta Orthop. Scand., 48: 572-579.
23. Paley, D., Young, M.C., Willey, A.M.N., Fornasier, V.L., and Jankson, W.J.: Percutaneous Bone Marrow Grafting of Fractures and Bony Defects. an Experimental Study in Rabbits. Clin. Orthop., 208: 300-312, 1986.
24. Thorogood, P.V., Gray, J.C.: The Cellular Changes During Osteogenesis in Bone and Bone Marrow Composite Autografts. J. anat., 120: 27-47, 1975.
25. Guillemin, G., Meunier, A., Dallant, P., Christel, P J.C., Sedel, L.: Comparison of Coral Resorption and Bone Apposition with two Natural Corals of Different Porosities. J. Biomed. Mat. Res., 23: 765-779, 1989.
26. Guillemin, G.: Les Materiaux Madreporaires en Chirurgie Orthopedique. Chaiers. d'Enseignement de la S.O.F.C.O.T. 25: 91-100, 1986.
27. Guillemin, G., and Palat, J.L., Fournie, J., Chetail, M.: Use of Coral as a Bone Graft Substitute, J. Biomed. Mat. Res., 21: 557-657, 1987.
28. Holmes, R., Mooney, V., Bucholz, R., and Tencer, A.: A Coraline Hidroxyapatite Bone Graft Substitute. Clin. Orthop., 188: 252-262, 1984.

*Yazışma adresi:
Yard. Doç. Dr. Ömer Bilgen
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
Bursa, Türkiye*