



Uzun kemiklerde kaynama gecikmesi ve yokluğunun perkütanöz kemik iliği enjeksiyonu ile tedavisi: Erken sonuçların bildirimi

Percutaneous autogenous bone-marrow injection in delayed union and nonunion of long bone fractures: a preliminary report

Mehmet ARAZI, Tunç C. ÖĞÜN, Mahmut MUTLU, Erol ERTÜRK, Abdurrahman KUTLU

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Amaç: Perkütan kemik iliği enjeksiyonunun uzun kemik kaynama problemlerinin tedavisinde klinik etkinliğini değerlendirmek.

Çalışma planı: Uzun kemik kırığı bulunan ve kaynama problemi olan sekiz hasta (2 kadın, 6 erkek; ortalama yaş 34.3; yaş dağılımı 20-47) perkütan kemik iliği enjeksiyonu ile tedavi edildi ve prospektif olarak değerlendirildi. Kırıkların lokalizasyonları tibia (n=3), humerus (n=2), ulna (n=2) ve radius (n=1) şeklindeydi.

Sonuçlar: Bir hasta takipten ayrıldı, kalan yedi hastanın beşinde, ortalama 4.2 ayda (3-6 ay) yeterli kaynama elde edildi.

Çıkarımlar: Seçilmiş hastalarda, kaynama problemlerinin tedavisinde, perkütanöz kemik iliği enjeksiyonunun, emniyetli, basit ve alternatif bir tedavi yaklaşımı olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar sözcükler: Kemik iliği transplantasyonu/yöntem; humeral kırıklar/terapi; tibial kırıklar/terapi; transplantasyon, otoplastik/yöntem; ulna kırıkları/terapi; osteogenez.

Objectives: To evaluate the clinical effectiveness of percutaneous autogenous bone-marrow injection in delayed union and nonunion of long bone fractures.

Methods: In this prospective study, eight patients (2 women, 6 men; mean age 34.3 years; range 20-47 years) who developed delayed union or nonunion of long bone fractures were treated with percutaneous autogenous bone-marrow grafting. The fractures were localized in the tibia (n=3), humerus (n=2), ulna (n=2) and, radius (n=1).

Results: One patient dropped out of follow-up. Five of the remaining patients achieved sufficient union and healing in a mean duration of 4.2 months (range 3-6 months).

Conclusion: The results suggest that percutaneous autogenous bone-marrow injection is a safe, simple, and effective alternative in the treatment of union problems of long bone fractures in selected patients.

Key words: Bone marrow transplantation/methods; humeral fractures/therapy; tibial fractures/therapy; transplantation, autologous/methods; ulna fractures/therapy; osteogenesis.

Kemik iliği, doğrudan kemik oluşumunu sağlayabilecek hücrelere sahiptir.^[1-4] Bu bulgudan yola çıkılarak, sayıları çok fazla olmasa da, aspirasyonla elde edilen kemik iliğinin kaynama problemi olan bölgeye perkütan enjeksiyonu ile olumlu sonuçlar bildirilen klinik ve deneysel çalışmalar vardır.^[2,5-12] İlk ba-

şarılı klinik uygulama, enfekte tibial kaynama yokluğu olan bir olguda bildirilmiştir.^[2]

Bu çalışmada, kaynama gecikmesi veya yokluğu nedeniyle, perkütanöz kemik iliği enjeksiyonu ile tedavi edilen hastaların tedavi özellikleri prospektif olarak incelendi.

Hastalar ve yöntem

Ağustos 1997 ve Temmuz 1999 arasında, uzun kemik kırığı sonucunda kaynama gecikmesi veya yokluğu saptanan sekiz hasta, perkütanöz kemik iliği enjeksiyonu ile tedavi edildi. Hastaların ikisi kadın, altısı erkek olup, ortalama yaş 34.3 idi (dağılım 20-47 yaş). Kırıkların lokalizasyonları, iki humerus cismi, iki ulna cismi, üç tibia cismi ve bir radius cismi şeklindeydi (Tablo 1).

Hastalar kırıkları nedeniyle daha önce kliniğimizde ya da başka merkezlerde, konservatif ya da cerrahi yöntemlerle tedavi edilmişlerdi. İlk tedaviden kemik iliği uygulamasına kadar geçen ortalama süre 6 aydı (5-8 ay). Her iki humerus cisim kırığı, daha önce açık redüksiyon, plak ve vida ile tespit edilmişti. Ulna kırıkları ise alçı uygulanarak tedavi edilmişti. Tibia kırıklarının ikisi tip II açık kırık şeklinde olup biri monolateral eksternal fiksasyon, diğeri ise alçı uygulanarak tedavi edilmişti. Diğer tibia kırığı kapalıydı ve ilk tedavisi alçı uygulanarak yapılmıştı. Radius cisim kırığı kaynamama olgusu, daha önce başka bir merkezde, açık redüksiyon ve vida ile minimal tespitle birlikte monolateral eksternal fiksasyonla tedavi edilmişti.

Hastaların tümünde, radyolojik olarak kaynama yokluğu ya da gecikmesi bulguları yanı sıra ağrı ve fonksiyon kısıtlanması gibi klinik bulgular da vardı.

Enjeksiyon tekniği

Enjeksiyon, üç hastada genel anestezi, diğerlerinde ise donör ve kırık sahasına lokal anesteziyle bir-

likte intravenöz sedasyon altında uygulandı. Yüzükoyun yatar pozisyonda posterior iliak kanatlar ve kaynama sorunu olan bölge steril şekilde hazırlandı. Tek kullanımlık, heparinsiz kemik iliği aspirasyon iğnesi (16 G, Manan, MDTech, Florida, USA) ile superior ve inferior iliak çıkıntılar arasından değişik yerlerden, yavaş yavaş ve her seferde 3 ml'yi geçmemek üzere, kemik iliği aspire edildi (Şekil 1a). Hücre içeriğini azaltacağı için, hızlı aspirasyondan kaçınıldı.^[5] Alınan kemik iliği, vakit geçirilmeden skopi kontrolünde, kaynama sorunu olan kırık hattına çepeçevre enjekte edildi (Şekil 1b). Enjeksiyonun, özellikle ulna ve tibia gibi yumuşak doku örtünmesi az olan kemiklerde adale yönünden zengin olan bölgeye verilmesine dikkat edildi.

Uygulamadan sonra ulna kırığı olan iki olguda uzun kol alçısı, tibia kırığı olan iki hastada sirküler eksternal fiksator, iki hastada (tibia ve radius kırıkları) ise mevcut monolateral eksternal fiksator ile tespite devam edildi. Humerus kırıklarında, mevcut internal tespit aracının sağlamlığının iyi olduğu düşünülerek, bu olgular sadece üç hafta omuz askısında tutuldu. Radius olgusu haricinde tek enjeksiyon yapıldı. Kırık kaynaması klinik ve radyolojik olarak takip edildi.

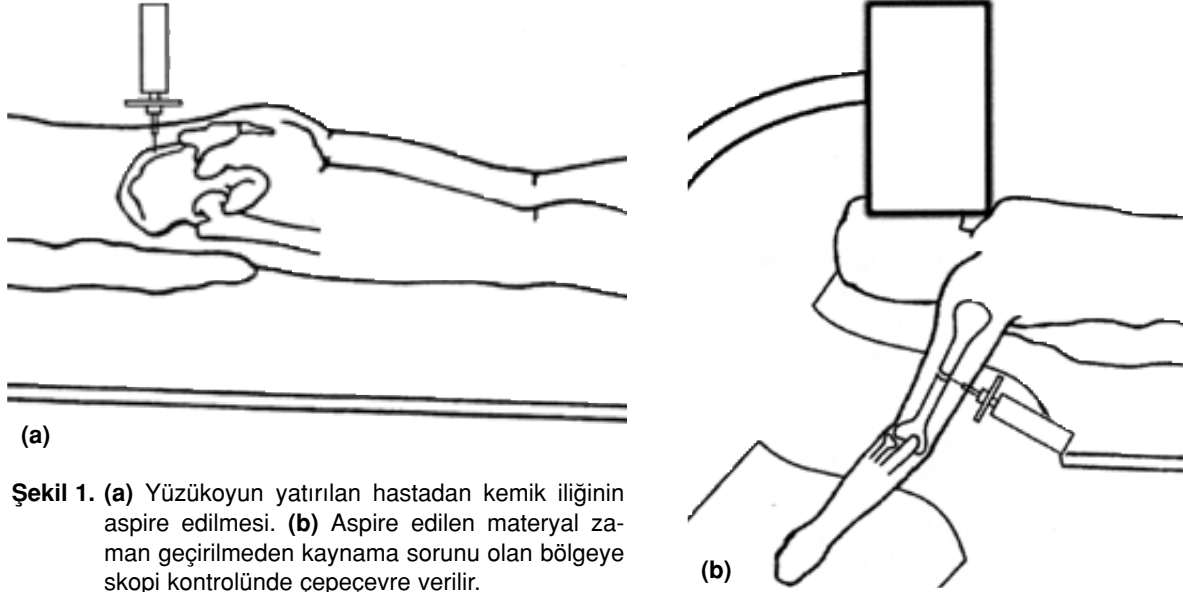
Sonuçlar

Humerus kaynama yokluğu olan olgulardan biri, uygulamadan dört hafta sonra iyileşmenin yeterli görülmemesi üzerine ikinci bir enjeksiyonun planlanmasından sonra takipten ayrıldı. Kalan yedi hastadan beşinde (%71) klinik ve radyolojik kaynama

Tablo 1. Perkütanöz kemik iliği enjeksiyonu uygulama sonuçları

Hasta	Yerleşim	Önceki tedavi şekli	Önceki tedavi süresi (ay)	Uygulama sonrası ilave tespit	İyileşme zamanı (ay)	Sonuç
1	Humerus cismi	Cerrahi (plak ve vida)	6	Omuz askısı	–	Takipten ayrıldı
2	Humerus cismi	Cerrahi (plak ve vida)	8	Omuz askısı	3	Kaynadı
3	Ulna cismi	Konservatif, alçı tespiti	5	Alçı tespiti	3	Kaynadı
4	Ulna cismi	Konservatif, alçı tespiti	6	Alçı tespiti	3	Kaynadı
5	Tibia cismi	Konservatif, alçı tespiti	7	Sirküler EF	–	Kaynamadı Sirküler EF revize edildi
6	Tibia cismi	EF (monolateral)	7	Mevcut EF'ye devam	6	Kaynadı
7	Radius cismi	EF (monolateral) ve minimal osteosentez	5	Mevcut EF'ye devam	–	Kaynamadı İnternal tespit ve açık greft uygulandı
8	Tibia cismi	Konservatif, alçı tespiti	4	Sirküler EF	6	Kaynadı

EF: Eksternal fiksator.

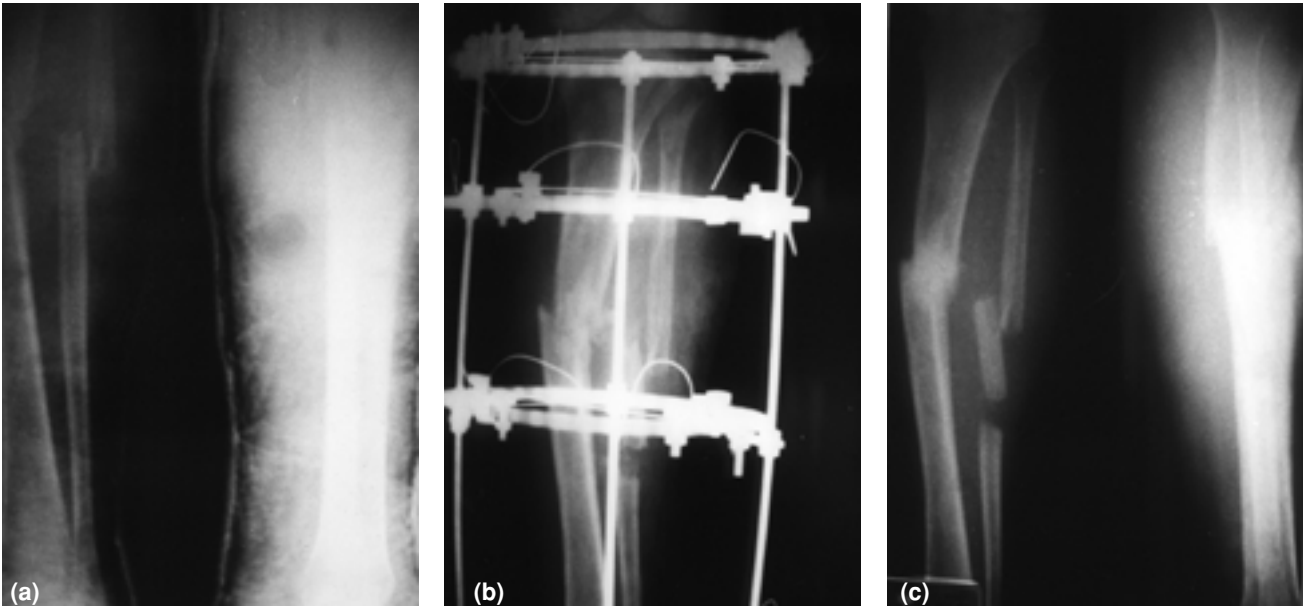


elde edildi (Şekil 2a-c, Şekil 3a-c). Ortalama iyileşme süresi 4.2 aydı (dağılım 3-6 ay) (Tablo 1).

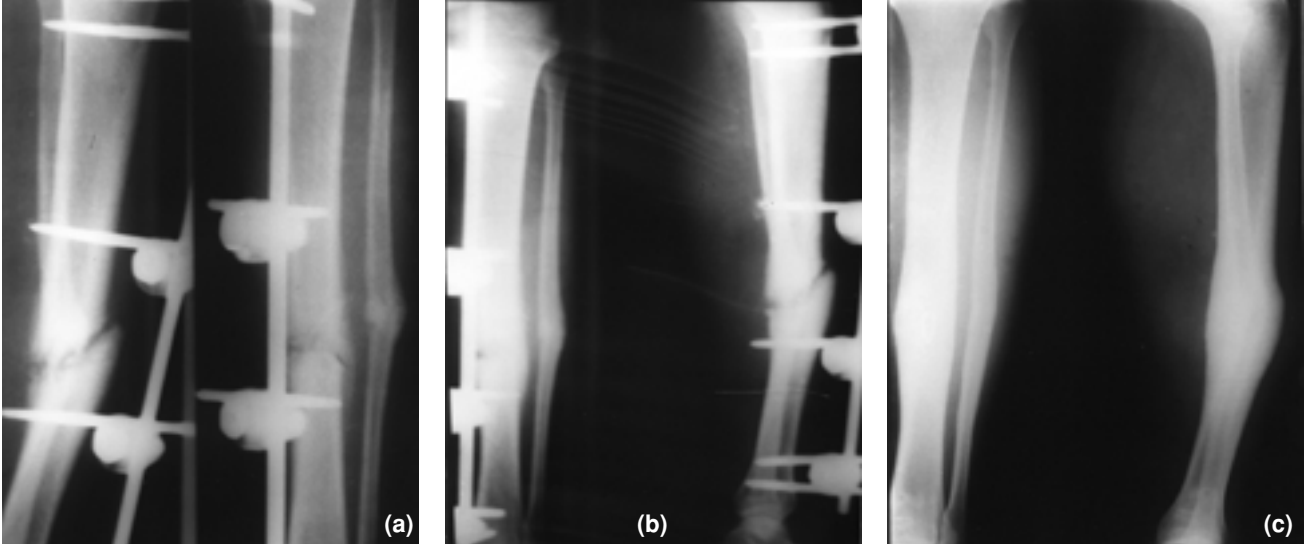
Radius cisminde kaynama yokluğu olan olguda, birer ay arayla iki enjeksiyon yapılmasına rağmen üçüncü ayda eksternal fiksator çıkarıldığında kırık hattında belirgin hareket saptandı. Bunun üzerine hasta, plak ve vida ile birlikte açık kemik grefti uygulaması ile tedavi edildi. Tibia proksimal cisminde kaynama yokluğu

olan olguda, uygulama sonrası üçüncü ayda yeterli kaynama görülmemesi üzerine mevcut İizarov eksternal fiksatorü tekrar revize edildi. Başarısız uygulama olarak kabul edilen bu olgu halen takiptedir.

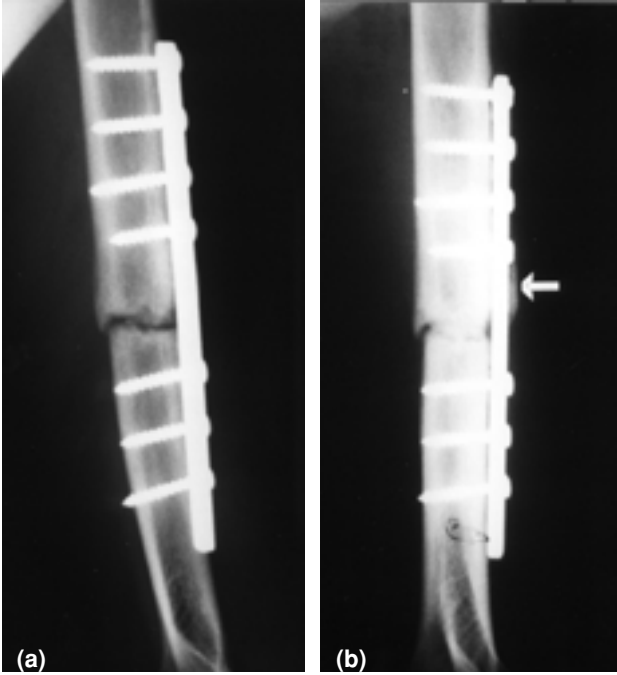
Ciddi bir komplikasyon ile karşılaşılmadı. Hastaların çoğu, donör sahada ve enjeksiyon yerinde enjeksiyonun ilk günü devam eden hafif derecede ağrıdan şikayet etti.



Şekil 2. Dört ay önce (a) alçı uygulaması ile takip edilen 49 yaşındaki erkek hasta, (b) alçıdan çıkarıldığında kırık hattında belirgin hareket görülmesi üzerine, fibuler osteotomi, ilizarov eksternal fiksator ve perkütan kemik iliği enjeksiyonu ile tedavi edildi. (c) Uygulamadan altı ay sonraki radyografisinde kaynamanın yeterli görülmesi üzerine eksternal fiksator çıkarıldı.



Şekil 3. Tip II açık tibia cisim kırığı nedeniyle monolateral eksternal fiksatorle tedavi edilen 27 yaşındaki erkek hastanın, (a) yedinci aydaki kontrol grafisinde hipertrofik kaynamama mevcut. Kemik iliği enjeksiyonu yapıldıktan sonra (b) ikinci aydaki ve (c) 12. aydaki radyografilerinde kaynamanın hızlanması ve tamamlanması görülüyor.



Şekil 4. Sekiz ay önce başka bir merkezde açık redüksiyon ve plak ve vida ile internal tespit uygulanarak tedavi edilen 22 yaşındaki erkek hastada (a) sağ humerus cisminde atrofik tipte kaynamama görüldü. (b) Hastanın, bir kez perkütan kemik iliği enjeksiyonundan üç ay sonraki radyografisinde, kırık hattının birleştiği, plağın özellikle dış tarafında yeni kemikleşme (ok) olduğu dikkat çekmektedir. Bu olgu, perkütan kemik iliği enjeksiyonunun, kırık hattındaki boşluk doldurucu etkisine bir örnektir.

Tartışma

Kemik iliği materyalinin osteojenik bir potansiyele sahip olduğu ve bu materyalin kırık kaynaması ile ilgili problemlerin tedavisinde kullanılabileceği değişik hayvan deneyi çalışmaları ve klinik uygulamalar ile gösterilmiştir.^[1,2,5,6,10-12] Kemik iliği bu etkisini, içindeki kök hücreleri ve bunları da stimüle eden faktörlerin muhtemel aktivitelerine de bağlı olarak, yeni kemik oluşumunu ve kırık tamirini hızlandırması ile gerçekleştirmektedir.^[6] Kan kaybı ya da kemik iliği aspirasyonu ile, organizmada sekonder olarak bir osteojenik peptid salındığı saptanmıştır.^[2] Bu peptid, kemik yapımını uyarıcı bir etki göstermektedir. Tavşanlarda yapılan deneysel bir çalışmada, kemik iliğinin kaynama gecikmesi ve kaynamama durumları yanı sıra, yeni oluşan kırıkların ve kemik defektlerinin iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir.^[12] Fizyolojik koşullarda aktif olmayan kök hücreleri, büyüme, tamir veya yenileme gibi olaylar sonucu çeşitli faktörlerin etkisiyle aktif hale gelirler. Günümüzde bu faktörlerin bazıları elde edilmiş olsa da bunların daha selektif bir şekilde elde edilmesi ile, kırık iyileşmesinde çok büyük olanaklar sağlanabilecektir.

Perkütanöz kemik iliği enjeksiyonu üzerine yapılan ayrıntılı bilimsel çalışmalar ve en geniş olgu serileri, Connolly ve ark.na aittir.^[1,2,5,6] Bu yazarlara ait ilk geniş seride, çoğunluğu tip III açık kırıklı ve tibial kay-

nama yokluğu görülen 20 olgudaki uygulama sonuçları bildirilmiştir.^[5] Daha sonra 1995 yılında, toplam 100 olgunun %80'inde başarılı uygulama sonuçları bildirilmiştir.^[6] Başka bir çalışmada, aynı teknik kullanılarak, uzun kemik kırıkları olan ve kaynama problemlili 20 hastanın 17'sinde (%85) kaynama elde edildiği bildirilmiştir.^[9] Healey ve ark.^[11] da, primer sarkom nedeniyle geniş rezeksiyon sonrası allogreft uygulanan sekiz hastada ortaya çıkan kaynama problemlerinin perkütanöz kemik iliği enjeksiyonu ile tedavisinde oldukça başarılı sonuçlar elde etmişlerdir.

Aspire edilen kemik iliği, doğrudan tek başına enjekte edilebileceği gibi, hücre yoğunluğunu artırmak için, santrifüje edildikten sonra da verilebilir. Özellikle skafoid gibi küçük kemiklerde, santrifüj yöntemi tavsiye edilmektedir.^[6] Ayrıca aspire edilen kemik iliği, BMG (bone morphogenetic protein) ve demineralize kemik matriksi gibi osteoindüktif materyaller ile birlikte de verilebilir.^[1,2,6-8] Çalışmamızda, kemik iliği materyalinin doğrudan enjeksiyonu uygulanmış ve takip edilebilen yedi hastanın beşinde (%71) yeterli kaynama elde edilmiştir. Olgu sayısı az olmakla birlikte sonuçlar oldukça umut vericidir. Tekniğin en önemli avantajları, kısa sürede ve basit uygulanması, donör sahanın travmaya önemsiz derecede maruz kalmasıdır.^[2,5,6,9] Ayrıca bu teknik, kırık bölgesindeki cildin açık cerrahiye uygun olmadığı hastalarda da uygulanabilir. Nonunion sahası açılmadığından, zaten sorunlu olan dolaşım da bozulmamış olmaktadır.

Teknik, iyileşme için tek başına yeterli değildir ve kırık stabilitesi iyi olmayan hastalarda uygun eksternal ya da internal tespit uygulanmalıdır.^[2,5,13] Çalışmamızda, plak ve vida uygulanmış olan ve humerus kaynama yokluğu bulunan iki olgu dışında tüm hastalarda ilave tespit uygulanmıştır.

Uygulama, hem lokal hem de genel anestezi altında gerçekleştirilebilmektedir.^[5,9,11] Çalışmamızda, hastaların çoğu (5/8) lokal anestezi altında tedavi edilmiştir. Lokal anestezi altında uygulanabilir olmasından dolayı, çeşitli nedenlerle genel anestezi alamayacak hastalarda seçkin bir yaklaşım olabilir.

Tekniğin uygulama sayısı ve enjeksiyon miktarı net değildir. Connolly ve ark.^[5] tibial nonunionlar için bir seansta 100-150 ml, Garg ve ark.^[9] tibia, humerus ve ulna nonunionları için iki seansta 15-20 ml, Healey ve ark.^[11] primer sarkoma rezeksiyonları sonrası gelişen kaynama sorunlarında bazı hastalara tek,

bazılarına iki seansta 50 ml enjeksiyon yaptıklarını bildirmişlerdir. Sınırlı tecrübemize göre, kemik iliği miktarı kaynama problemlili sahanın büyüklüğüne, seans sayısı ise ilk enjeksiyona alınan cevaba ve kaynama sorunun ciddiyetine göre düzenlenmelidir. Başarılı sonuç alınmasında hasta seçimi ve uygulama tekniği de son derece önemlidir. Sabırla yavaş yavaş alınan kemik iliği materyali kaynama sorunlu bölgeye, skopi kontrolü altında, değişik yerlerden, her iki kırık ucuna ulaşacak şekilde uzunlamasına ve çepeçevre verilmelidir.

Connolly^[2] kemik iliğinin allogreftlerle birlikte, spinal füzyonda, kompozit greft şeklinde de uygulanabileceğini belirtmiştir. Tamamen devaskülerize olmuş kemik ya da büyük kondil defektlerinin de, defekt parçanın temizlendikten sonra orijinal yerine konabileceğini ve daha sonra bu bölgede iyileşmenin perkütanöz kemik iliği enjeksiyonu ile hızlandırılabilirliğini de vurgulamıştır.^[2] Connolly,^[2] özellikle internal tespit uygulanan olgularda, kırık bölgesindeki minimal boşlukların, kırık hattı açılmadan perkütan kemik iliği enjeksiyonu ile etkili bir şekilde kapatılabileceğini belirtmiştir (Şekil 4a, b). Perkütanöz kemik iliği enjeksiyonunun, sağladığı avantajlarla, aktif basit kemik kistlerinin tedavisinde otojenik kemik greftlerine alternatif olabileceği de bildirilmiştir.^[14-16]

Sonuç olarak, perkütanöz kemik iliği enjeksiyonu, hasta için minimal travma ile uygulanabilen, cerrah için ise kısa sürede emniyetli ve kolay bir şekilde gerçekleştirilebilen bir tekniktir. Özellikle kırık tespitinin sağlamlığından endişe edilmeyen seçilmiş hastalarda tek başına; ilave tespit gerektirenlerde, kaynamayı uyarmak amacıyla tespitle birlikte nonunionların ve kaynama gecikmelerinin tedavisinde alternatif bir yöntem olarak dikkat çekmektedir.

Kaynaklar

1. Connolly JF, Guse R, Lippiello L, Dehne R. Development of an osteogenic bone-marrow preparation. *J Bone Joint Surg [Am]* 1989;71:684-91.
2. Connolly JF. Clinical use of marrow osteoprogenitor cells to stimulate osteogenesis. *Clin Orthop* 1998;(355 Suppl):S257-66.
3. McKibbin B. The biology of fracture healing in long bones. *J Bone Joint Surg [Br]* 1978;60:150-62.
4. Schenk RK. Histophysiology of bone remodelling and bone repair. In: Lin OC, Chao EY, editors. *Perspectives on biomaterials*. 1st ed. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1986. p. 75-94.
5. Connolly JF, Guse R, Tiedeman J, Dehne R. Autologous marrow injection as a substitute for operative grafting of tibial nonunions. *Clin Orthop* 1991;(266):259-70.

6. Connolly JF. Injectable bone marrow preparations to stimulate osteogenic repair. *Clin Orthop* 1995;(313):8-18.
7. Einhorn TA. Enhancement of fracture-healing. *J Bone Joint Surg [Am]* 1995;77:940-56.
8. Erler K, Baydar ML, Aydoğan N, Kırdemir V, Gür E. Nonunionların demineralize kemik matriksi ve kemik iliğinin kombine enjeksiyonu ile tedavisi. *Hacettepe Ortop Derg* 1994; 4:209-14.
9. Garg NK, Gaur S, Sharma S. Percutaneous autogenous bone marrow grafting in 20 cases of ununited fracture. *Acta Orthop Scand* 1993;64:671-2.
10. Garg NK, Gaur S. Percutaneous autogenous bone-marrow grafting in congenital tibial pseudarthrosis. *J Bone Joint Surg [Br]* 1995;77:830-1.
11. Healey JH, Zimmerman PA, McDonnell JM, Lane JM. Percutaneous bone marrow grafting of delayed union and nonunion in cancer patients. *Clin Orthop* 1990;(256):280-5.
12. Sharma S, Garg NK, Veliath AJ, Subramanian S, Srivastava KK. Percutaneous bone-marrow grafting of osteotomies and bony defects in rabbits. *Acta Orthop Scand* 1992;63:166-9.
13. O'Sullivan ME, Chao EY, Kelly PJ. The effects of fixation on fracture-healing. *J Bone Joint Surg [Am]* 1989;71:306-10.
14. Lokiec F, Ezra E, Khermosh O, Wientroub S. Simple bone cysts treated by percutaneous autologous marrow grafting. A preliminary report. *J Bone Joint Surg [Br]* 1996;78:934-7.
15. Wientroub S, Goodwin D, Khermosh O, Salama R. The clinical use of autologous marrow to improve osteogenic potential of bone grafts in pediatric orthopedics. *J Pediatr Orthop* 1989;9:186-90.
16. Köse N, Göktürk E, Turgut A, Günel I, Seber S. Percutaneous autologous bone marrow grafting for simple bone cysts. *Bull Hosp Joint Dis* 1999;58:105-10.