



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**



**Διευθυντής: Καθηγητής Κωνσταντίνος Ν. Μαλίζος**

---

*Διδακτορική Διατριβή*

**" ΟΣΤΙΚΕΣ ΜΟΡΦΟΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ (BMPs)  
ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΨΕΥΔΑΡΘΡΩΣΕΩΝ ΚΑΙ  
ΟΣΤΙΚΩΝ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΩΝ "**

**Μαριάνθη Δ. Παπαναγιώτου**

Ειδικευόμενη Ορθοπαιδικής

**Λάρισα 2014**

© 2014 Μαριάνθη Παπαναγιώτου

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής  
Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των  
απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

*Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής*

- 1<sup>ος</sup> Εξεταστής**  
*(Επιβλέπων)* Δρ. Ζωή **Νταϊλιάνα**  
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ορθοπαιδικής, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 2<sup>ος</sup> Εξεταστής** Δρ. Κωνσταντίνος Ν. **Μαλίζος**  
Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο  
Θεσσαλίας
- 3<sup>ος</sup> Εξεταστής** Δρ. Θεόφιλος **Καραχάλιος**  
Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο  
Θεσσαλίας
- 4<sup>ος</sup> Εξεταστής** Δρ. Μιχαήλ **Μελέκος**  
Καθηγητής Ουρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο  
Θεσσαλίας
- 5<sup>ος</sup> Εξεταστής** Δρ. Σωκράτης **Βαρυτιμίδης**  
Αναπληρωτής Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 6<sup>ος</sup> Εξεταστής** Δρ. Μαριάννα **Βλυχού**  
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής, Τμήμα  
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 7<sup>ος</sup> Εξεταστής** Δρ. Μιχαήλ **Χαντες**  
Επίκουρος Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Η παρούσα διατριβή χρηματοδοτήθηκε απο το επιχειρησιακό πρόγραμμα **Ηράκλειτος II: εκπαίδευση και δια βίου μάθηση - εκπαίδευση στην κοινωνία της γνώσης**, του Υπουργείου Παιδείας και Θρησκευμάτων, με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής ένωσης





## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στην Ορθοπαιδική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας σε συνεργασία με το Ακτινολογικό εργαστήριο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας και το Εργαστήριο Μοριακής Γενετικής.

Φτάνοντας στο τέλος αυτής της προσπάθειας, αισθάνομαι ευγνώμων που είχα την ευκαιρία να πραγματοποιήσω τη συγκεκριμένη διατριβή και θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους ανθρώπους που συνέβαλαν σε αυτή, ο καθένας με τον δικό του ξεχωριστό τρόπο.

Καταρχάς, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την επιστημονική υπεύθυνη της διατριβής μου, κυρία Ζωή Νταϊλιάνα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ορθοπαιδικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, τόσο για την επιστημονική καθοδήγηση και την επίβλεψη, όσο και για την υπομονή, την επιμονή και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, καθώς και για τον τον πολύτιμο χρόνο που μου αφιέρωσε, αλλά και για την υποστήριξη (επαγγελματική και προσωπική) που μου παρείχε όλα αυτά τα χρόνια. Με τη δική της στήριξη κατάφερα να ολοκληρώσω αυτή τη διατριβή.

Ενα μεγάλο ευχαριστώ και στα άλλα δύο μέλη της τριμελούς μου συμβουλευτικής επιτροπής, τους Καθηγητές Ορθοπαιδικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κυρίους Κωνσταντίνο Μαλίζο και Θεόφιλο Καραχάλιο, για την επιστημονική καθοδήγηση, την επίβλεψη και τον πολύτιμο χρόνο που μου αφιέρωσαν.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στην κυρία Μαριάννα Βλυχού για τη σημαντική συμβολή της στην πραγματοποίηση της παρούσας μελέτης, για την επιστημονική της καθοδήγηση και για τον χρόνο που μου αφιέρωσε για την αξιολόγηση του μετεγχειρητικού αποτελέσματος των ασθενών. Επίσης, ένα θερμό

ευχαριστώ στον διευθυντή του τμήματος αξονικής τομογραφίας του νοσοκομείου ΚΑΤ, κύριο Κωνσταντίνο Κοκκίνη, για τη χορήγηση του phantom που χρησιμοποιήθηκε για την μελέτη της πάρωσης των οστικών ελλειμμάτων, καθώς και στην τεχνολόγο-ακτινολόγο κυρία Ρένα Ναβροζίδου για την βοήθειά της στην πραγματοποίηση του ακτινολογικού ελέγχου των ασθενών.

Θερμά ευχαριστώ και στα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής: τον Καθηγητή Ουρολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κύριο Μιχαήλ Μελέκο, τον Αναπληρωτή καθηγητή Ορθοπαιδικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κύριο Σωκράτη Βαρυτιμίδα και τον Επίκουρο καθηγητή Ορθοπαιδικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κύριο Μιχαήλ Χαντέ, που δέχθηκαν να συμμετάσχουν και να βοηθήσουν με τις παρατηρήσεις τους στην ορθή συγγραφή της παρούσας διατριβής. Επίσης, πολλές ευχαριστίες στην Επίκουρη Καθηγήτρια Βιολογίας ΕΚΠΑ κυρία Παναγούλα Κόλλια, και στους μοριακούς βιολόγους κύριο Χρήστο Χασανίδη και κυρία Σταυρούλα Σαμαρά για την σημαντική βοήθεια τους στην μοριακή επεξεργασία των δειγμάτων.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στους φίλους συνειδικευμένους και νοσηλευτές της Ορθοπαιδικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, καθώς και στους επιμελητές της Ορθοπαιδικής κλινικής κύριο Θεοφάνη Μωραίτη, κύριο Κωνσταντίνο Μπαργιώτα, κύριο Γεώργιο Μπασδέκη και κύριο Βασίλειο Κοντογεωργάκο για την άψογη συνεργασία και για τη συνολική υποστήριξη.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον στατιστικολόγο κύριο Γεώργιο Δημακόπουλο για τον πολύτιμο χρόνο που μου διέθεσε και για την στατιστική επεξεργασία της παρούσας διατριβής και την κυρία Αικατερίνη Γκονέλα, γραμματέα της Ορθοπαιδικής κλινικής, για τη γραμματειακή υποστήριξη.

*Μαριάνθη Παπαναγιώτου*

## **ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ**

Τμήματα της παρούσας διδακτορικής διατριβής έχουν δημοσιευτεί στα παρακάτω περιοδικά και παρουσιάστηκαν στα παρακάτω ελληνικά και διεθνή συνέδρια:

### **A. Δημοσιεύσεις**

Papanagiotou M, Malizos KN, Vlychou M, Dailiana ZH. Autologous (non-vascularised) fibular grafting with recombinant bone morphogenetic protein-7 for the treatment of femoral head osteonecrosis: preliminary report. Bone Joint J. 2014 Jan; 96-B(1):31-5

### **B. Ανακοινώσεις σε διεθνή συνέδρια**

**1. *BMP-7 for the treatment of septic non-unions and skeletal defects.*** M. Papanagiotou, Z. Dailiana, A. Lagaras, S. Varitimidis, I. Antoniou, K. Malizos. 32nd conference of the European Bone and Joint Infection Society, Prague, Czech Republic, September 2013.

**2. *The effect of BMPs on callus formation in tibial nonunions treated with circular frames.*** M.Papanagiotou, Z.Dailiana, A.Lagaras, S.Varitimidis, K. Bargiotas, K.N.Malizos. 7th International congress of ASAMI & BR Thessaloniki, Greece.. June 2012.

**3. *Bone Morphogenetic Proteins (BMPs) for the treatment of nonunions***  
M.Papanagiotou, Z. Dailiana, A. Lagaras, Th. Karachalios, S. Varitimidis, K.N Malizos. Mediterranean Trauma Conference, Agia Nappa, Cyprus, September 2011.

## **Γ. Ανακοινώσεις σε Ελληνικά συνέδρια**

**1. Οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (BMPs) για την αντιμετώπιση οστικών ελλειμμάτων.** Μ. Παπαναγιώτου, Ζ. Νταϊλιάνα, Σ. Βαρυτιμίδης, Θ. Καραχάλιος, Κ.Ν. Μαλίζος - 6<sup>ο</sup> Ετήσιο Συνέδριο Ορθοπαιδικής Ερευνας, Πειραιάς, 28-30 Νοεμβρίου, 2008.

**2. Η χρήση της οστικής μορφογενετικής πρωτεΐνης BMP-7 στην αντιμετώπιση της οστεονέκρωσης της μηριαίας κεφαλής.** Μ. Παπαναγιώτου, Ζ. Νταϊλιάνα, Σ. Βαρυτιμίδης, Ε. Παπασούλης, Λ. Παπαθεοδώρου, Κ.Ν. Μαλίζος - Ετήσιο συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής & Τραυματολογίας, Αθήνα, Οκτώβριος 2011.

**3. Η χρήση της οστικής μορφογενετικής πρωτεΐνης BMP-7 στην αντιμετώπιση των ψευδαρθρώσεων του κάτω άκρου. Παρουσίαση της εμπειρίας μας απο 28 περιστατικά.** Μ. Παπαναγιώτου, Ζ. Νταϊλιάνα, Θ. Καραχάλιος, Σ. Βαρυτιμίδης, Κ. Μπαργιώτας, Κ.Ν. Μαλίζος - Ετήσιο συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής & Τραυματολογίας, Αθήνα, Οκτώβριος 2011.

**4. Η χρήση της BMP-7 σε συνδυασμό με αυτομόσχευμα περόνης στην αντιμετώπιση της άσηπτης νέκρωσης της μηριαίας κεφαλής.** Μ. Παπαναγιώτου, Ι. Αντωνίου, Κ. Μπαργιώτας, Γ. Μπασδέκης, Κ.Ν. Μαλίζος, Ζ. Νταϊλιάνα - Ετήσιο συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής & Τραυματολογίας Μακεδονίας –Θράκης, Θεσσαλονίκη, Απρίλιος 2012.

**5. Οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (BMPs) στην αντιμετώπιση σηπτικών ψευδαρθρώσεων και ελλειμμάτων.** Μ. Παπαναγιώτου, Ζ. Νταϊλιάνα, Θ. Καραχάλιος, Μ. Χαντες, Ι. Αντωνίου, Κ.Ν. Μαλίζος - 68ο Ετήσιο συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής & Τραυματολογίας, Αθήνα, Οκτώβριος 2012.

**6. Νέα μέθοδος χειρουργικής αντιμετώπισης της άσηπτης νέκρωσης της μηριαίας κεφαλής με αυτομόσχευμα περόνης και BMP-7.** Ζ. Νταϊλιάνα, Μ. Παπαναγιώτου, Γ. Τσούγιας, Σ. Βαρυτιμίδης, Κ. Μπαργιώτας Κ.Ν. Μαλίζος - 68ο Ετήσιο συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής & Τραυματολογίας, Αθήνα, Οκτώβριος 2012.

**7. Οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (BMPs) στην αντιμετώπιση ψευδαρθρώσεων του βραχιονίου** Μ. Παπαναγιώτου, Ζ. Νταϊλιάνα, Α. Κουτάλος, Β. Κοντογεωργάκος, Κ. Μπαργιώτας, Κ.Ν. Μαλίζος - 69ο Ετήσιο συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής & Τραυματολογίας, Αθήνα, Οκτώβριος 2013.

**8. Αποτελεσματικότητα και επιπλοκές από τη χρήση της BMP-7 στην αντιμετώπιση ψευδαρθρώσεων και οστικών ελλειμμάτων** Μ. Παπαναγιώτου, Ζ. Νταϊλιάνα, Σ. Βαρυτιμίδης, Θ. Καραχάλιος, Α. Δράκος, Κ.Ν. Μαλίζος - 69ο Ετήσιο συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής & Τραυματολογίας, Αθήνα, Οκτώβριος 2013.

**" ΟΣΤΙΚΕΣ ΜΟΡΦΟΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ (BMPs) ΣΤΗΝ  
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΨΕΥΔΑΡΘΡΩΣΕΩΝ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΩΝ  
ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΩΝ "**

**ΜΑΡΙΑΝΘΗ ΠΑΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2014

***ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ***

1. **Δρ. Ζωή Χ. Νταϊλιάνα** Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ορθοπαιδικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- **(Επιβλέπουσα),**
2. **Δρ. Κωνσταντίνος Ν. Μαλίζος** Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Δρ. Θεόφιλος Καραγάλιος** Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

## Περίληψη

Σε μεγάλο αριθμό επεμβάσεων του μυοσκελετικού προκύπτει η ανάγκη κάλυψης οστικών ελλειμμάτων, τα οποία συνήθως αντιμετωπίζονται με τη χρήση μοσχευμάτων (αυτομοσχευμάτων, αλλομοσχευμάτων και ξενομοσχευμάτων), ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του ελλείμματος (μέγεθος, παρουσία λοίμωξης, κατάσταση μαλακών μορίων).

Σήμερα η έρευνα οδηγείται στην αναζήτηση νέων παραγόντων που επιταχύνουν και ενισχύουν την διαδικασία πόρωσης των καταγμάτων και αποκατάστασης των οστικών ελλειμμάτων. Ήδη πριν από 40 χρόνια ο Marshall R. Urist ανακάλυψε ότι η εξωκυττάρια ουσία του οστίτη ιστού περιέχει παράγοντες που ευοδώνουν τον σχηματισμό νέου οστού όταν τοποθετηθούν σε εξωσκελετικές θέσεις. Οι παράγοντες αυτοί έχουν σήμερα ταυτοποιηθεί ως οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (Bone Morphogenetic Proteins-BMPs).

Οι BMPs είναι γλυκοπρωτεΐνες χαμηλού μοριακού βάρους που ανήκουν στην υπερ-οικογένεια των TGF- $\beta$  και έχουν σημαντικό ρόλο κατά την εμβρυική ανάπτυξη στο σχηματισμό του εγκεφάλου και των οστών. Ιδιαίτερη όμως είναι και η σημασία τους στη διαδικασία της οστικής ανακατασκευής, όπου δουν προσελκύοντας μεσεγχυματικά κύτταρα από τους γύρω ιστούς (περιόστεο, αίμα, σπογγώδες οστό, μυελός οστών) και οδηγούν στον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση τους σε οστεοβλάστες και χονδροβλάστες.

Με τη βοήθεια της γενετικής μηχανικής, σήμερα είναι δυνατό να παρασκευαστούν εργαστηριακά κάποιοι τύποι BMPs. Σε κλινικό επίπεδο έχει μελετηθεί η χρήση των BMP-2 και BMP-7 σε ανοικτά κατάγματα της κνήμης (BMP-2), στην αντιμετώπιση ψευδαρθρώσεων της κνήμης (BMP-7) και σε σπονδυλοδεσίες

(BMP-7 & BMP-2), ενώ υπάρχουν λιγότερες αναφορές για την χρήση τους στην οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλής και για την αντιμετώπιση σηπτικών ελλειμμάτων.

Στη συγκεκριμένη μελέτη, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της γενετικά ανσυνδυασμένης (rh) BMP-7 στην αντιμετώπιση ψευδαρθρώσεων και ελλειμμάτων των μακρών οστών, καθώς και στην αντιμετώπιση της οστεονέκρωσης της μηριαίας κεφαλής. Αντιμετώπιστηκαν συνολικά 98 ασθενείς με κατάγματα/οστικά ελλείμματα μακρών οστών (8 ασθενείς), ψευδαρθρώσεις μακρών οστών (84 ασθενείς) και οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλής (6 ασθενείς -7 μηριαίες κεφαλές). Ο ελάχιστος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν τα δύο έτη.

Αξιολογήθηκε η επιτυχία της μεθόδου, ο χρόνος πώρωσης (στην περίπτωση των ελλειμμάτων και των ψευδαρθρώσεων) ή ενσωμάτωσης του μοσχεύματος (στην περίπτωση της αντιμετώπισης οστεονέκρωσης της μηριαίας κεφαλής) και οι πιθανές επιπλοκές από την χρήση της πρωτεΐνης. Επιπλέον μελετήθηκε η επίδραση της θεραπείας με rhBMP-7 στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ψευδαρθρώσεις (κλίμακα SF-12) και στη βελτίωση του πόνου και της λειτουργικότητας στους ασθενείς με οστεονέκρωση (αναλογική κλίμακα πόνου (VAS) και Harris Hip Score (HHS) αντίστοιχα). Επιπρόσθετα, μελετήθηκε η επίδραση διαφόρων παραγόντων στην επιτυχία αλλά και στον χρόνο επίτευξης της πώρωσης των ψευδαρθρώσεων των μακρών οστών. Οι παράγοντες που μελετήθηκαν ήταν το φύλο, η ηλικία, η εντόπιση, οι διαστάσεις του ελλείμματος, ο τύπος ψευδάρθρωσης, η χρονιότητα, η παρουσία λοίμωξης, η ύπαρξη ελλειμμάτων των μαλακών μορίων γύρω από την ψευδάρθρωση, ο αριθμός των προηγούμενων αποτυχημένων επεμβάσεων, η αλλαγή οστεοσύνθεσης, το είδος του μοσχεύματος και η ποσότητα rhBMP-7 που χρησιμοποιήθηκε.



Η χρήση της rhBMP-7 αποδείχθηκε αποτελεσματική για την αντιμετώπιση ψευδαρθρώσεων καθώς η πώρωση επιτεύχθηκε στο 80,9% του συνόλου των ασθενών και ο μέσος χρόνος πώρωσης ήταν 5,4 μήνες. Η παρουσία λοίμωξης, ήταν ο μόνος στατιστικά σημαντικός παράγοντας που φάνηκε να επιδρά αρνητικά στην επιτυχία της πώρωσης ψευδαρθρώσεων. Ασθενείς με οστική λοίμωξη, είχαν 10 περίπου φορές μεγαλύτερη πιθανότητα αποτυχίας από ότι οι ασθενείς χωρίς λοίμωξη. Για την αξιολόγηση του χρόνου πώρωσης πραγματοποιήθηκαν δύο αναλύσεις, στην πρώτη περίπτωση το δείγμα που εξετάστηκε περιελάμβανε όλους τους ασθενείς και εξετάστηκε ο χρόνος που απαιτήθηκε μέχρι την πώρωση ή μέχρι την αποτυχία πώρωσης (τη χρονική περίοδο δηλαδή που αποφασίστηκε ότι η ψευδάρθρωση δεν δυνατό να πωρωθεί χωρίς περεταίρω χειρουργική παρέμβαση). Στη δεύτερη ανάλυση εξετάστηκαν μόνο οι ασθενείς στους οποίους η πώρωση ήταν επιτυχής. Απο τις δύο αυτές αναλύσεις προέκυψε ότι για το σύνολο των ασθενών στατιστικά σημαντικοί παράγοντες ήταν οι διαστάσεις, ο τύπος της ψευδάρθρωσης και η παρουσία ή όχι λοίμωξης. Αντίθετα στο δείγμα των ασθενών με επιτυχή πώρωση, η λοίμωξη δεν φάνηκε να επηρεάζει το χρόνο, και οι μόνιμοι στατιστικά σημαντικοί παράγοντες σε αυτή την κατηγορία ήταν, ο αριθμός των προηγούμενων επεμβάσεων με στατιστική σημαντικότητα  $p=0,006$  (ασθενείς με περισσότερες από δύο προηγούμενες επεμβάσεις είχαν μεγαλύτερο χρόνο πώρωσης). Η πυκνότητα του νεοσχηματιζόμενου πώρου είχε παρόμοια τιμή με την πυκνότητα του φυσιολογικού οστού (λόγος πώρου προς φυσιολογικό =0,94). Σημαντική επίσης ήταν και η βελτίωση στην ποιότητα ζωής. Συγκεκριμένα, ο μέσος όρος του SF12 στον τομέα της σωματικής υγείας, αυξήθηκε από 28,3 προεγχειρητικά, σε 50,6 ένα χρόνο μετά την επέμβαση. Αντίστοιχη βελτίωση υπήρξε και στον τομέα της ψυχικής υγείας, όπου

παρατηρήθηκε αύξηση του SF12 mental απο 40,2 προεγχειρητικά σε 53,3 τον πρώτο χρόνο μετεγχειρητικά.

Εξίσου θετικά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στη σειρά των οστικών ελλειμμάτων με επιτυχία σε 7 απο τους 8 ασθενείς, ενώ ο μέσος χρόνος πάρωσης σε αυτή την περίπτωση ήταν οι 4 μήνες. Ο λόγος οστική πυκνότητα πάρου προς οστική πυκνότητα φυσιολογικού στους ασθενείς με οστικά ελλείμματα ήταν 0,93.

Η αποτελεσματικότητα της rhBMP-7 αποδείχθηκε και στην περίπτωση των ασθενών που αντιμετώπιστηκαν για οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλής με ανάγγειο μόσχευμα περόνης. Η μηριαία κεφαλή διατηρήθηκε σε 5 απο τις 7 περιπτώσεις, χωρίς την ανάγκη περεταίρω επεμβάσεων, ενώ αξίζει να σημειωθεί οτι σημεία ενσωμάτωσης του μοσχεύματος ήταν ήδη εμφανή απο τον τρίτο μήνα μετά το χειρουργείο. Η κλινική βελτίωση των ασθενών με οστεονέκρωση ήταν εξίσου σημαντική τόσο όσο αφορά την αναλογική κλίμακα του πόνου (VAS), όσο και στη λειτουργικότητα, όπως αυτή προσδιορίστηκε απο το HHS. Το επίπεδο του πόνου μειώθηκε κατά μέσο όρο απο 7,8 προεγχειρητικά στο 2,8 κατά το διετές follow-up, ενώ η λειτουργικότητα με βάση το HHS βελτιώθηκε από 37,4 προεγχειρητικά σε 86,6 δύο χρόνια μετά την επέμβαση.

Οι επιπλοκές που σχετίστηκαν με την τοποθέτηση της rhBMP-7 ήταν η έκτοπη οστεοποίηση στα μαλακά μόρια γύρω απο την περιοχή τοποθέτησης και η εκδήλωση οιδήματος ή συλλογής υγρού στην περιοχή. Καμία απο τις επιπλοκές που παρατηρήθηκαν δεν είχε επίδραση στην αποτελεσματικότητα του προϊόντος, ούτε χρειάστηκαν περεταίρω παρεμβάσεις για την αντιμετώπισή τους.

Η χρήση της rhBMP-7 αποδείχθηκε αποτελεσματική και ασφαλής και στις τρεις ομάδες ασθενών που μελετήθηκαν, συνεισφέροντας σημαντικά βελτίωση της

ποιότητας ζωής των ασθενών, με την πιθανή εξαίρεση των ασθενών με σηπτικές ψευδαρθρώσεις, στους οποίους τα αποτελέσματα δεν ήταν τόσο ενθαρρυντικά.

## Summary

In a great number of musculoskeletal procedures the orthopaedic surgeon faces the problem of bridging of large bone defects. These defects are usually treated using grafts (autografts, allografts and xenografts). The choice of the graft, depends on the characteristics of the defect (size, presence of infection, surrounding soft tissue problems).

Nowadays, research focuses in the identification of new agents that accelerate and enhance the bone healing process and have the potential to restore skeletal defects. Forty years ago Marshall R. Urist discovered that extracellular bone matrix contains factors that enhance new bone formation when placed in extraskelatal sites. These factors have been identified as bone morphogenetic proteins (Bone Morphogenetic Proteins-BMPs).

BMPs are low-molecular weight glycoproteins members of the TGF- $\beta$  superfamily, which have a major role in the formation of brain and bones during fetal development. BMPs are also important in the process of bone remodeling, as they attract mesenchymal cells from the surrounding tissues (periosteum, peripheral blood, bone marrow) and lead them to proliferation and differentiation into osteoblasts and chondroblasts.

Through tissue engineering the development of certain BMPs in the lab (recombinant-rh) was made possible. In clinical practice the use of BMP-2 and BMP-7 has been studied for the treatment of open tibia fractures (BMP-2), tibial nonunions (BMP-7) and spinal fusion (BMP-7 and BMP-2), while there are few reports of their use in osteonecrosis of the femoral head as well as in septic conditions. BMPs use has been proven safe and effective, similar to autograft.

In the present study, we evaluated the efficacy of rhBMP-7 for the treatment of long bone defects and nonunions, as well as for the treatment of femoral head osteonecrosis. A total of 98 patients with fractures/skeletal defects (8 patients), nonunions (84 patients) of long bones and osteonecrosis of the femoral head (6 patients-7 femoral heads) were treated. The minimum follow-up period was two years.

The method was considered successful when consolidation was noted in cases of defects and nonunions, and graft-host incorporation was noted in cases of femoral head osteonecrosis. The potential complications from the use of the protein were also evaluated. The effect of the treatment on the quality of life in patients with nonunions (SF-12 score) and on the improvement of pain and function in patients with osteonecrosis (visual analog scale for pain (VAS) and Harris Hip Score (HHS) respectively) were also studied. Moreover, we studied the influence of various factors to the success of the method and to the time to reach consolidation in patients with long bone nonunions. These factors were patients sex and age, location and extent of the deficit, nonunion type, chronicity, presence of infection, presence of soft-tissue defects around the nonunion site, the number of previous failed procedures, exchange of the fixation, type of bone graft used and amount of rhBMP-7.

Use of rhBMP-7 proved beneficial for the treatment of long bone nonunions. Consolidation rate was 80.9% while the mean consolidation time was 5.4 months. Infection was the only statistically significant factor that affected the outcome (consolidation) negatively. Patients with bone infection had 10-fold possibility of failure compared to the remaining of patients. To evaluate the consolidation period two kinds of groups were evaluated. The first group included all the patients

irrespective to the outcome (consolidation or failure), in the second group only patients who succeed consolidation were evaluated. Statistical analysis in these two groups showed that in the first group the size of the defect, the type of the non-union (hypertrophic or oligotrophic) as well as bone infection were the only statistically significant parameters that influenced negatively consolidation period. On the contrary in the successfully consolidated group of patients infection didn't seem to have any effect at all at consolidation time, and only the number of previous failed procedures seemed to affect it in a statistically significant mater  $p=0.006$  (patients with 2 to 3 previous failed surgeries required more time to achieve consolidation). The bone at the callus site had almost the same density to that of the normal bone, and their ratio reached 0.94. A great improvement on patients' quality of life was also noted. The mean SF physical score improved from 28.3 preoperatively to 50.6 one year postoperatively, while an important improvement was also apparent in the mean SF12 mental score (40.2 preoperatively to 53.3 one year post operatively).

RhBMP-7 was found equally effective for the treatment of long bone defects, where consolidation occurred in 7 out of 8 cases in a mean time of 4 months. The ratio of callus bone density to normal bone was 0.93.

The results of the use of rhBMP-7 in combination with non-vascularized fibula autograft for the treatment of avascular necrosis of the femoral head were also satisfactory. Preservation of the femoral head was achieved in 5 of 7 femoral heads, with no need for further intervention, while it's worth to mention that signs of consolidation of the graft were apparent already from the third postoperative month. A significant clinical improvement was also noted at the visual analogue scale (VAS) for pain, as well as at the Harris Hip Score (HHS). Pain levels decreased from 7.8

preoperatively to 2.8 during the two year follow up period, while HHS improved from 37.4 to 86.6 at the same time.

Complications associated with the use of rhBMP-7 were heterotopic ossification of the soft tissues around the application site and the occurrence of edema or seroma. However none of the complications had an effect on the efficacy of the product, and no further procedures required for their treatment.

The use of rhBMP-7 proved effective and safe method in all three groups of patient studied, contributing significantly to the improvement of the quality of life in patients with nonunions, with the exception of septic cases where the results were not so encouraging.

# Πίνακας Περιεχομένων

## A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

<b>1. Δομή και λειτουργία του οστίτη ιστού.....</b>	<b>24</b>
<b>I. Κύτταρα του οστίτη ιστού.....</b>	<b>24</b>
A. Οστεοβλάστες .....	24
B. Οστεοκύτταρα.....	26
Γ. Οστεοκλάστες.....	27
<b>II. Μηχανισμός σχηματισμού οστίτη ιστού.....</b>	<b>29</b>
<b>III. Οστική ανακατασκευή.....</b>	<b>30</b>
<b>IV. Πώρωση καταγμάτων .....</b>	<b>32</b>
<b>2. Οστικά ελλείμματα στη ορθοπαιδική.....</b>	<b>36</b>
<b>I.</b>	
Κατάγματα.....	37
<b>II. Επεμβάσεις αναθεώρησης αρthroπλαστικών.....</b>	<b>37</b>
<b>III. Χειρουργική αφαίρεση όγκων.....</b>	<b>38</b>
<b>IV. Οστικές λοιμώξεις- οστεομυελίτιδα .....</b>	<b>38</b>
<b>V. Ψευδάρθρωσεις.....</b>	<b>38</b>
A. Παράγοντες που προδιαθέτουν σε ψευδάρθρωση.....	39
B. Παράγοντες που σχετίζονται έμμεσα με τη δημιουργία ψευδάρθρωσης .....	41
Γ. Κύριοι τύποι ψευδάρθρωσης.....	44
i. Υπερτροφική ψευδάρθρωση.....	44
ii. Ολιγοτροφική ψευδάρθρωση .....	45
iii. Ατροφική ψευδάρθρωση.....	46
iv. Σηπτική ψευδάρθρωση.....	47
Δ. Θεραπευτική προσέγγιση ψευδαρθρώσεων.....	51
E. Χειρουργική αντιμετώπιση ψευδαρθρώσεων μακρών οστών.....	53
ΣΤ. Μη παρεμβατικές μέθοδοι στην αντιμετώπιση ψευδαρθρώσεων.....	55
Ζ. Εκτίμηση πώρωσης.....	55
Η. Επίδραση των ψευδαρθρώσεων στην ποιότητα ζωής των ασθενών.....	56



VI. Οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλής.....	59
A. Αιτιολογία της νόσου.....	60
B. Απεικονιστικά ευρήματα στην ΟΝ της μηριαίας κεφαλής.....	62
Γ. Θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με ΟΝ μηριαίας κεφαλής.....	68
Δ. Αξιολόγηση της λειτουργικότητας ασθενών με οστεονέκρωση.....	70
<b>3. Αντιμετώπιση οστικών ελλειμμάτων με βιολογικούς παράγοντες .....</b>	<b>72</b>
I. Οστικά μοσχεύματα.....	72
A. Αυτομοσχεύματα.....	73
B. Αλλομοσχεύματα.....	75
Γ. Ξενομοσχεύματα.....	75
II. Έγχυση αυτόλογου μυελού των οστών.....	76
III. Αυτόλογοι αυξητικοί παράγοντες (Autologous Growth Factors - AGF).....	76
IV. Απομεταλλωμένη θεμέλιος ουσία του οστού (DBM).....	77
V. Αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα.....	77
VI. Οστικές Μορφογενετικές Πρωτεΐνες (BMPs).....	78
<b>4. Οστικές Μορφογενετικές Πρωτεΐνες .....</b>	<b>79</b>
I. Δομή των Οστικών μορφογενετικών πρωτεϊνών.....	79
II. Μηχανισμός δράσης των Οστικών μορφογενετικών πρωτεϊνών.....	80
III. Δράση των BMP's κατά την ενδομήτριο ζωή.....	82
IV. Δράση των BMPs κατά την οστική ανακατασκευή και πάρωση .....	83
V. Παράγοντες που επηρεάζουν τη γονιδιακή έκφραση των BMPs.....	85
VI. Εφαρμογές των Οστικών Μορφογενετικών πρωτεϊνών.....	86
VII. Πειραματικά δεδομένα από την χρήση της BMP-7.....	87
VIII. Κλινικές εφαρμογές από τη χρήση της BMP-7.....	89

## **B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

<b>1. Υλικό- μέθοδος.....</b>	<b>94</b>
I. Ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη.....	94
II. Χαρακτηριστικά προϊόντος rh BMP-7 που χρησιμοποιήθηκε.....	94

III. Οστικά ελλείματα-ψευδαρθρώσεις - χειρουργική τεχνική .....	95
IV. Οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλής - χειρουργική τεχνική.....	97
V. Μέθοδοι αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας της rhBMP-7.....	98
Α. Εκτίμηση της πώρωσης καταγμάτων -ψευδαρθρώσεων .....	98
Β. Εκτίμηση της ενσωμάτωσης του μοσχεύματος σε ασθενείς με ON .....	99
Γ. Μέτρηση της οστικής πυκνότητας Q-CT.....	99
Δ. Επίδρασης της χρήσης της rh BMP-7 στην ποιότητα ζωής των ασθενών.....	101
Ε. Αξιολόγηση λειτουργικότητας ασθενών με οστεονέκρωση.....	101
ΣΤ. Μελέτη της έκφρασης των γονιδίων της BMP-2, BMP-4, BMP-6 και BMP-7 ασθενών με ψευδαρθρώσεις.....	102
Ζ. Στατιστική αξιολόγηση αποτελεσμάτων.....	103
<b>2. Αποτελέσματα.....</b>	<b>104</b>
<b>I. Αξιολόγηση της επίδρασης της BMP-7 στην αντιμετώπιση ψευδαρθρώσεων.....</b>	<b>104</b>
Α. Στατιστική αξιολόγηση της επιτυχίας της μεθόδου.....	106
Β. Στατιστική αξιολόγηση του χρόνου πώρωσης .....	122
Γ. Αξιολόγηση της οστικής πυκνότητας του πόρου.....	151
Δ. Επίδραση της μεθόδου στην ποιότητα ζωής των ασθενών.....	152
Ε. Αξιολόγηση επιπλοκών .....	153
ΣΤ. Μελέτη γονιδιακής έκφρασης των BMP-2, 4, 6 & 7.....	154
<b>II. Αξιολόγηση της επίδρασης της rhBMP-7 στην αντιμετώπιση οστικών ελλειμμάτων.....</b>	<b>155</b>
<b>III. Αξιολόγηση της επίδρασης της rhBMP-7 στην αντιμετώπιση της ON της μηριαίας κεφαλής.....</b>	<b>157</b>
Α. Χαρακτηριστικά ασθενών με ON της μηριαίας κεφαλής.....	157
Β. Αποτελέσματα.....	158
Γ. Αξιολόγηση αποτελεσματικότητας της μεθόδου.....	159
Δ. Αξιολόγηση επιπλοκών.....	160
<b>3. Συζήτηση.....</b>	<b>162</b>
<b>4. Συμπεράσματα.....</b>	<b>183</b>
<b>5. Βιβλιογραφία.....</b>	<b>185</b>

<b>6. Παράρτημα.....</b>	<b>205</b>
--------------------------	------------

## **A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

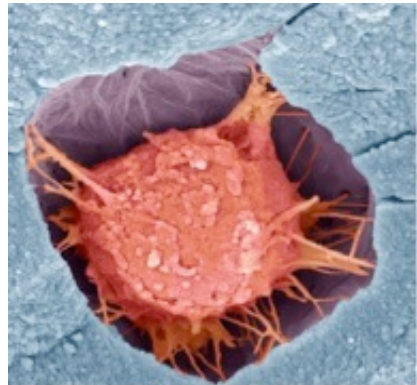
## 1. ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΟΣΤΙΤΗ ΙΣΤΟΥ

Ο οστίτης ιστός αποτελεί μέρος του συνδετικού ιστού και μαζί με τον χόνδρινο ιστό συμβάλουν στη δημιουργία του ερειστικού συστήματος. Τα οστά έχουν τριπλή δράση: μηχανική (προσφέρουν στήριξη και κίνηση αφού αποτελούν θέσεις κατάφυσης των μυών), προστατευτική (για τα σπλάχνα -θωρακικός κλωβός, οστά του κρανίου- και για το μυελό των οστών) και μεταβολική (ρυθμίζουν την ομοιόσταση των ιόντων ασβεστίου και φωσφόρου) [1,2]. Οι κύριοι τύποι κυττάρων που απαντώνται στον οστίτη ιστό είναι οι οστεοβλάστες, τα οστεοκύτταρα και οι οστεοκλάστες.

### I. Κύτταρα του οστίτη ιστού

#### A. Οστεοβλάστες

Οι οστεοβλάστες αποτελούν τα επενδυματικά κύτταρα του οστού και ευθύνονται για το σχηματισμό της μεσοκυττάριας ουσίας των οστών, η οποία αποτελείται από κολλαγόνο και θεμέλια ουσία. Οι οστεοβλάστες συγκεντρώνονται πάντα κατά ομάδες κυβοειδών κυττάρων και βρίσκονται μέσα στο στρώμα μεσοκυττάριας ουσίας που οι ίδιοι παράγουν, επικοινωνώντας τόσο μεταξύ τους, μέσω χασματικών συνάψεων, όσο και με τα οστεοκύτταρα διαμέσου των κυτταροπλασματικών τους



#### **EΙΚΟΝΑ Α1.1.**

Οστεοβλάστη μέσα σε οστίτη ιστό, φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Steve Gschmeissner / Science photo library

αποφυάδων. Οι οστεοβλάστες παράγουν κολλαγόνο τύπου I, οστεοκαλσίνη και μία σειρά αυξητικών παραγόντων. Μορφολογικά χαρακτηρίζονται από ένα στρογγυλό πυρήνα στη βάση του κυττάρου, έντονα βασεόφιλο κυτταρόπλασμα, ενώ εμφανίζουν ιδιαίτερα εκτεταμένο ενδοπλασματικό δίκτυο, καθώς και ένα επιφανειακό σύμπλεγμα

Golgi ανάμεσα στον πυρήνα και την κορυφή του κυττάρου. Η κυτταροπλασματική μεμβράνη των οστεοβλαστών είναι πλούσια σε αλκαλική φωσφατάση, και εμφανίζει μεγάλο αριθμό υποδοχέων, τόσο για ουσίες που ασκούν ενδοκρινή δράση (υποδοχείς παραθορμόνης, θυρεοειδικών ορμονών, ινσουλίνης, προγεστερόνης, προλακτίνης, β-αδρενεργικούς υποδοχείς, υποδοχείς οιστρογόνων, ανδρογόνων, βιταμίνης D<sub>3</sub> και ρετινοειδών), αλλά και για ουσίες που ασκούν παρακρινή ή αυτοκρινή δράση [Epidermal Growth Factor (EGF), Insulin Like Growth Factor (IGF), Platelet Derived Growth Factor (PDGF), Transforming Growth Factor- β (TGF- β), ιντερλευκίνες, Fibroblast Growth Factors (FGFs) και οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες -Bone Morphogenetic Proteins (BMPs)] καθώς και για μόρια πρόσδεσης στον γύρω οστίτη ιστό (ιντεγκρίνες)[3,4].

Οι πρόδρομες μορφές των οστεοβλαστών είναι τα πολυδύναμα μεσεγχυματικά κύτταρα που βρίσκονται είτε στο ενδόστεο είτε στο περίστεο. Τα κύτταρα αυτά, υπό την επίδραση κατάλληλων ερεθισμάτων διαφοροποιούνται σε προοστεοβλάστες, οι οποίες εν συνεχεία ωριμάζουν και μετατρέπονται σε ώριμες οστεοβλάστες[3,4].

Οι προοστεοβλάστες βρίσκονται στην επιφάνεια του οστού, συνήθως κάτω από στοιβάδες ώριμων οστεοβλαστών. Είναι ελλειπτικά κύτταρα, με επιμήκεις πυρήνες που διατηρούν την ικανότητα του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Οι προοστεοβλάστες, δεν έχουν τόσο ανεπτυγμένη ικανότητα σύνθεσης πρωτεϊνών όπως οι ώριμες οστεοβλάστες, ούτε το εκτεταμένο ενδοπλασματικό δίκτυο και το σύστημα Golgi του ώριμου κυττάρου. Η μετατροπή της προοστεοβλάστης σε ώριμη οστεοβλάστη γίνεται σταδιακά, μέσω προκαθορισμένης έκφρασης γονιδίων. Σε πρώιμα στάδια ωρίμανσης, εκφράζονται γονίδια πολλαπλασιασμού τα c-myc και c-fos. Καθώς οι οστεοβλάστες εναποτίθενται στην μεσοκυττάρια ουσία, αρχίζει η

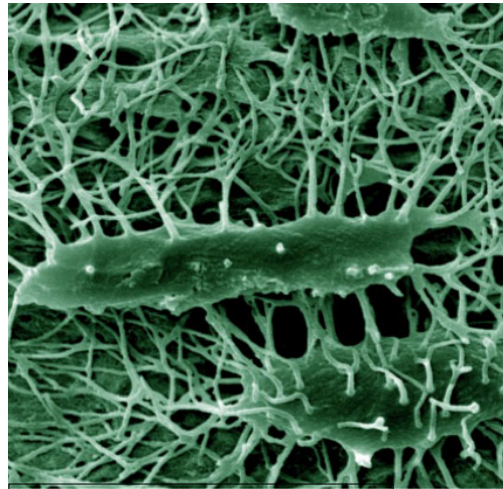
παραγωγή κολλαγόνου τύπου I, φιμπρονεκτίνης και κάποιων αυξητικών παραγόντων. Καθώς το κύτταρο ωριμάζει, η λειτουργία του και το είδος των πρωτεϊνών που παράγει διαφοροποιούνται. Έτσι σταδιακά και ενώ συνεχίζει η παραγωγή κολλαγόνου τύπου I, ξεκινά η παραγωγή αλκαλικής φωσφατάσης και gla πρωτεΐνης. Αργότερα, η παραγωγή κολλαγόνου επιβραδύνεται και η παραγωγή αλκαλικής φωσφατάσης συνοδεύεται από παραγωγή οστεοκαλσίνης και οστεοποντίνης [3,5].

Προς το τέλος της εκκριτικής περιόδου της οστεοβλάστης, ένα επιπλέον στάδιο ωρίμανσης επέρχεται. Περίπου το 15% των ώριμων οστεοβλαστών εγκυστώνονται στην νεοσχηματισμένη μεσοκυττάρια ουσία και διαφοροποιούνται σε οστεοκύτταρα. Παρόλα αυτά, κάποια κύτταρα παραμένουν στην επιφάνεια του οστού, και μετατρέπονται σε επίπεδα επενδυματικά κύτταρα, τα οποία, υπό την επίδραση συγκεκριμένων ερεθισμάτων, έχουν τη δυνατότητα διαφοροποίησης σε οστεοβλάστες, έχοντας όμως χάσει τη δυνατότητα πολλαπλασιασμού [3,4,5].

## **B. Οστεοκύτταρα**

Όπως προαναφέρθηκε, τα οστεοκύτταρα προέρχονται από οστεοβλάστες παγιδευμένες στην επιμεταλλωμένη θεμέλιο ουσία του οστού. Αν και η μεταβολική δράση των οστεοβλαστών, μειώνεται σημαντικά από τη στιγμή που αυτές εγκυστώνονται πλήρως στη θεμέλιο ουσία και μετατρέπονται σε οστεοκύτταρα, μικρού βαθμού μεταβολική δραστηριότητα, που σχετίζεται με την παραγωγή πρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας, συνεχίζει να υπάρχει.

Κάθε οστεοκύτταρο εμφανίζει μεγάλο αριθμό κυτταροπλασματικών προσεκβολών (αποφυάδων) στην επιφάνειά του, οι οποίες βρίσκονται σε επαφή με τις προσεκβολές των γειτονικών οστεοκυττάρων, σχηματίζοντας συχνά χασματικές συνάψεις. Επίσης οι κυτταροπλασματικές προσεκβολές κάθε οστεοκυττάρου μπορούν να έρχονται σε επαφή με προσεκβολές κυττάρων που βρίσκονται στην επιφάνεια του οστού (οστεοβλάστες και επενδυματικά κύτταρα). Οι αποφυάδες αυτές σχηματίζονται πριν την επιμετάλλωση του οστεοειδούς και δημιουργούν ένα δίκτυο λεπτών καναλιών που διεισδύει σε ολόκληρη τη θεμέλιο ουσία.



**ΕΙΚΟΝΑ Α1.2.**  
Ηλεκτρονιομικρογραφία  
οστεοκυττάρου ποντικού.  
Απεικονίζονται οι χαρακτηριστικές  
αποφυάδες.

<http://www.cellimagelibrary.org>

Ο χώρος ανάμεσα στην κυτταροπλασματική μεμβράνη του οστεοκυττάρου και τη θεμέλιο ουσία αποκαλείται περιosteοκυτταρικός χώρος και είναι γεμάτος με εξωκυττάριο υγρό, το οποίο αποτελεί τη μοναδική πηγή θρεπτικών συστατικών για το οστεοκύτταρο [3,5,6].

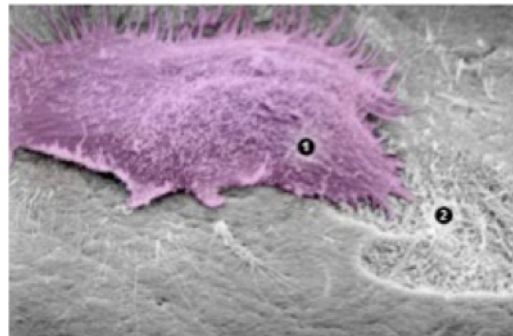
### **Γ. Οστεοκλάστες**

Οι οστεοκλάστες είναι πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα διαμέτρου έως 100μm. Κάθε οστεοκλάστη μπορεί να περιέχει από 4, έως 20 πυρήνες. Η προέλευσή τους είναι από κύτταρα του αιμοποιητικού της μονοκυτταρικής σειράς, τα οποία συνενώνονται στην επιφάνεια του οστού για να σχηματίσουν τις πολυπύρηνες οστεοκλάστες. Οι οστεοκλάστες καλύπτουν την επιφάνεια του οστού και βρίσκονται



σε επαφή με αυτήν μέσα σε κοιλότητες (Howship's lacuna), οι οποίες προκύπτουν μετά από απορρόφηση του γύρω οστού από την οστεοκλάστη. Στο μικροσκόπιο φαίνεται ότι οι πυρήνες στο ίδιο κύτταρο μπορεί να έχουν διαφορετικό σχήμα και να είναι ανομοιογενείς μεταξύ τους, γεγονός που υποδεικνύει τη διαφορετική φάση του κυτταρικού κύκλου στην οποία βρίσκονται. Το κυτταρόπλασμα είναι αφρώδες με πολλά έγκλειστα, ενώ η ζώνη επαφής με το οστό είναι κυματοειδής. Χαρακτηριστικά των οστεοκλαστών είναι η απουσία του συμπλόκου Golgi γύρω από κάθε πυρήνα, και η παρουσία πολλών μιτοχονδρίων, καθώς και εγκλείστων γεμάτων με λυσοσωματικά ένζυμα. Το κύριο χαρακτηριστικό όμως των οστεοκλαστών είναι οι αναδιπλώσεις της κυτταροπλασματικής τους μεμβράνης στην περιοχή επαφής με τη θεμέλιο ουσία του οστού. Η προσκόλληση των οστεοκλαστών

στη θεμέλιο ουσία, γίνεται μέσω υποδοχέων ιντεγκρίνης, οι οποίες συνδέονται σε συγκεκριμένες ακολουθίες αμινοξέων αργινίνης- γλυκίνης-ασπαρτικού οξέως (RGD) που εμφανίζουν οι πρωτεΐνες της θεμέλιου ουσίας. Η κυτταροπλασματική μεμβράνη των οστεοκλαστών στη περιοχή επαφής με το οστό περιέχει πρωτεΐνες όμοιες με αυτές της μεμβράνης των



#### EIKONA A.1.3.

Ηλεκτρονιομικρογραφία όπου απεικονίζεται (1) οστεοκλάστη επί το έργο. (2) Επιφάνεια οστού που αποδομείται από την οστεκλάστη.

(Arnett T. The Bone Research Society, [www.brsoc.org.uk](http://www.brsoc.org.uk))

λυσοσωμάτων, τα λυσοσωματικά ένζυμα εκκρίνονται στην περιοχή αυτή και παραμένουν εκεί σε ιδιαίτερα υψηλές συγκεντρώσεις. Εκτός από λυσοσωματικά ένζυμα οι οστεοκλάστες έχουν τη δυνατότητα να εκκρίνουν αρκετούς τύπους μεταλλοπρωτεϊνών όπως η κολλαγενάση και η ζελατινάση.

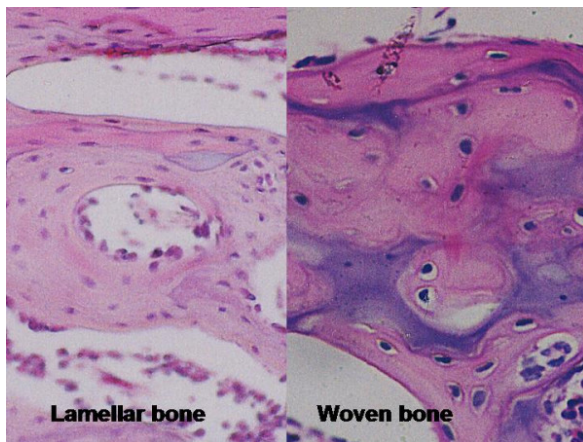
Οι οστεοκλάστες απορροφούν οστό μέσω οξεοποίησης και διάλυσης των κρυστάλλων υδροξυαπατίτη και προκαλώντας πρωτεόλυση της θεμέλιας ουσίας του οστού στη ζώνη απορρόφησης. Η δράση των οστεοκλαστών ρυθμίζεται από τοπικώς δρώσες πρωτεΐνες και ορμόνες που εκκρίνονται στην συστηματική κυκλοφορία [3,5,6].

## **II. Μηχανισμός σχηματισμού οστίτη ιστού**

Τρία στάδια διακρίνονται κατά τη δημιουργία οστίτη ιστού, το στάδιο της παραγωγής, της ωρίμανσης και της επιμετάλλωσης του οστεοειδούς. Αρχικά οι οστεοβλάστες παράγουν και εναποθέτουν κολλαγόνο με ταχείς ρυθμούς, σχηματίζοντας ένα παχύ στρώμα οστεοειδούς. Λίγο αργότερα ξεκινά η *φάση της ωρίμανσης* κατά την οποία πραγματοποιείται η επιμετάλλωση του οστεοειδούς με σταδιακά αυξανόμενο ρυθμό, ώσπου αυτός να εξισορροπηθεί με το ρυθμό παραγωγής και εναπόθεσης κολλαγόνου. Στο τέλος αυτής της διαδικασίας μειώνεται ο ρυθμός παραγωγής κολλαγόνου, μέχρι να ολοκληρωθεί η *επιμετάλλωση* του οστεοειδούς [3,6].

Το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την έναρξη εναπόθεσης κολλαγόνου μέχρι την έναρξη της φάσης επιμετάλλωσης, αποκαλείται περίοδος ωρίμανσης του οστεοειδούς, και είναι απαραίτητη για να τροποποιηθεί το οστεοειδές, ώστε να μπορεί να στηρίξει την διαδικασία της επιμετάλλωσης. Πιστεύεται ότι, κατά την περίοδο αυτή σχηματίζονται δεσμοί ανάμεσα στα εκκρινόμενα μόρια κολλαγόνου, ενώ σύμφωνα με μία άλλη άποψη, η χρονική αυτή περίοδος είναι απαραίτητη για την απομάκρυνση αναστολέων της επιμετάλλωσης του οστεοειδούς, που βρίσκονται στη μεσοκυττάρια ουσία, όπως είναι η gla πρωτεΐνη [3,7,8].

Σε καταστάσεις όπου υπάρχει ιδιαίτερα ταχύς σχηματισμός οστίτη οστού, όπως σε κάποιες φάσεις της ανάπτυξης, κατά τη διάρκεια πώρωσης καταγμάτων ή σε κάποια μεταβολικά νοσήματα, δεν υπάρχει προσανατολισμός στην εναπόθεση των ινιδίων του κολλαγόνου, με αποτέλεσμα το σχηματισμό δικτυωτού οστίτη ιστού. Ο δικτυωτός οστίτης ιστός χαρακτηρίζεται από άτακτα κατανεμημένες δεσμίδες κολλαγόνου, πολυάριθμα οστεοκύτταρα και άτακτη, καθυστερημένη, επασβέστωση, η οποία πραγματοποιείται κατά νησίδες. Στο πεταλιώδες οστό αντίθετα οι δεσμίδες κολλαγόνου, είναι διατεταγμένες με προκαθορισμένο τρόπο, ώστε να επιτρέπουν την υψηλότερη συγκέντρωση κολλαγόνου ανά μονάδα όγκου. Η διάταξη του οστεώνων μπορεί να είναι παράλληλη ή συγκεντρική. Το άωρο οστό έχει μικρότερη μηχανική αντοχή, και για αυτό το λόγο αντικαθίσταται από πεταλιώδες οστό κατά τη διάρκεια της οστικής ανακατασκευής [3,6,7,8].



**ΕΙΚΟΝΑ Α1.4.**

Ιστολογική εικόνα πεταλιώδους (lamellar) και δικτυωτού (woven) οστίτη ιστού.

Ο δικτυωτός οστίτης ιστός χαρακτηρίζεται από άτακτα κατανεμημένες δεσμίδες κολλαγόνου, πολυάριθμα οστεοκύτταρα και καθυστερημένη, επασβέστωση

Στο πεταλιώδες οστό οι δεσμίδες κολλαγόνου, είναι διατεταγμένες συγκεντρικά. Matos et al. Journal of Orthopaedic Surgery and Research 2008

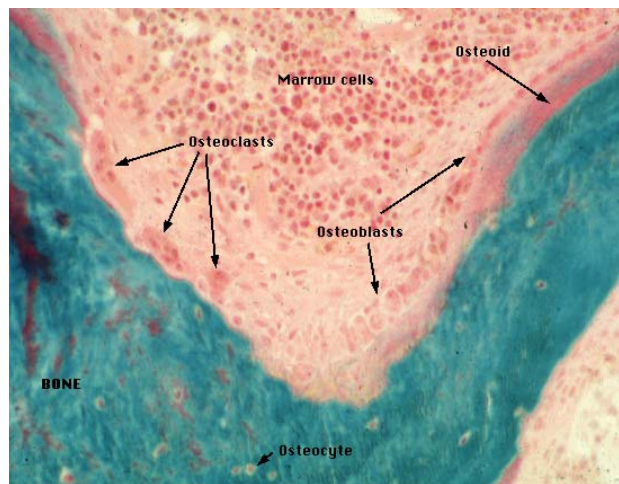
### **III. Οστική ανακατασκευή**

Η απορρόφηση και ο σχηματισμός νέου οστίτη ιστού δεν πραγματοποιούνται κατά τυχαίο τρόπο αλλά είναι αποτέλεσμα συντονισμένης διεργασίας κατά την οποία παλαιό οστό αντικαθίσταται από νέο.

Στον φυσιολογικό ενήλικο σκελετό, εναπόθεση νέου οστού πραγματοποιείται μόνο σε περιοχές όπου είχε προηγηθεί οστική απορρόφηση. Η βασική αρχή της οστικής ανακατασκευής είναι η ακολουθία ενεργοποίηση - απορρόφηση - σχηματισμός [3].

Οι προοστεοκλάστες, υπό την επίδραση τοπικών δρώντων παραγόντων που εκκρίνονται από τα επενδυματικά κύτταρα, τα οστεοκύτταρα ή τα κύτταρα του μυελού των οστών, μετά από κάποια παραμόρφωση που συνέβη στο οστό ή σαν συνέπεια κάποιου μικροκατάγματος, ενεργοποιούνται και διαφοροποιούνται σε ώριμες οστεοκλάστες. Αυτές

προσκαλούνται στην οστέϊνη επιφάνεια και ξεκινούν τη διαδικασία λύσης και απορρόφησης του οστίτη ιστού. Μετά την απορρόφηση του οστού, αδιαφοροποίητα μονοπύρηνα κύτταρα καλύπτουν την επιφάνεια σχηματίζοντας μία γραμμή, η οποία αποτελεί το όριο της περιοχής απορρόφησης και το σημείο



#### ΕΙΚΟΝΑ Α.1.5.

Ιστολογική εικόνα από φωτομικροσκόπιο που δείχνει τη συν'θπαρξη οστεοβλαστών-οστεοκλαστών στην ίδια μεταβολική μονάδα οστού <http://courses.washington.edu>

σύνδεσης του παλιού με το νεοσχηματισθέν οστό, αφορίζοντας έτσι την περιοχή απορρόφησης του οστού. Αυτή η περίοδος ονομάζεται φάση αναστροφής και την ακολουθεί η περίοδος οστικού σχηματισμού [3,7,8].

Κατά την περίοδο του οστικού σχηματισμού οι προοστεοβλάστες ενεργοποιούνται, πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες, οι οποίες εν συνεχεία μεταναστεύουν στην επιφάνεια του οστού, που παράγουν

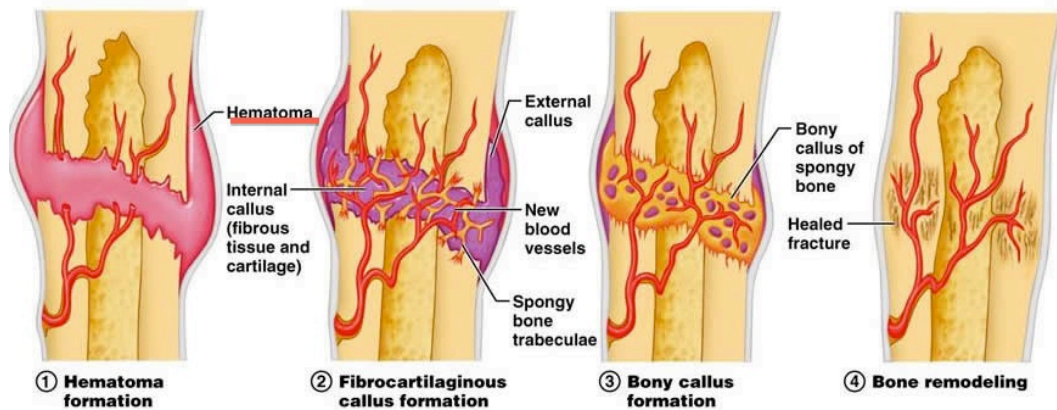
οστεοειδές το οποίο εν συνεχεία επιμεταλλώνεται και μετατρέπεται σε ώριμη θεμέλιο ουσία του οστού. Ένας πλήρης κύκλος οστικής ανακατασκευής διαρκεί περίπου τρεις μήνες.

Η οστική απορρόφηση και ο σχηματισμός νέου οστού συμβαίνουν στον ίδιο βαθμό, έτσι ώστε να υπάρχει ισορροπία στην οστική ανακατασκευή. Σε έναν φυσιολογικό ενήλικα το 30% της οστικής μάζας ανανεώνεται κάθε χρόνο [3,6,7,8].

#### **IV. Πώρωση καταγμάτων**

Η πώρωση των καταγμάτων είναι εξαιρετικά πολύπλοκη διαδικασία που ακολουθεί τέσσερα προκαθορισμένα στάδια.

1. Το στάδιο της φλεγμονής
2. Το στάδιο του σχηματισμού ινώδους-άωρου πόρου
3. Το στάδιο της ωρίμανσης του άωρου πόρου σε οστέινο
4. Το στάδιο της οστικής ανακατασκευής



#### **EΙΚΟΝΑ Α.1.6**

Σχηματική απεικόνιση των σταδίων της πώρωσης: 1. Το στάδιο της φλεγμονής, 2. Το στάδιο του σχηματισμού ινώδους-άωρου πόρου, 3. Το στάδιο της ωρίμανσης του άωρου πόρου σε οστέινο, 4. Το στάδιο της οστικής ανακατασκευής.

<http://classes.midlandstech.edu>

Το στάδιο της *φλεγμονώδους αντίδρασης* ξεκινά άμεσα, τις 8 πρώτες ώρες από το κατάγμα και διαρκεί μέχρι την 1η εβδομάδα. Τα άκρα του κατάγματος, λόγω της διακοπής της αιματικής παροχής και της καταστροφής των αγγείων νεκρώνονται σε απόσταση 1-2 χιλιοστά από την εστία του κατάγματος. Η δημιουργία αιματώματος τροφοδοτεί την περιοχή με κύτταρα του αιμοποιητικού (πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλά, μακροφάγα, μεσεγχυματικά κύτταρα), τα οποία έχουν τη δυνατότητα να εκκρίνουν αυξητικούς παράγοντες. Ινοβλάστες, μεσεγχυματικά και πρόδρομα οστεοεπαγωγικά κύτταρα προσελκύονται εν συνεχεία στην περιοχή και καλύπτουν τα κατεαγότα άκρα με κοκκιώδη ιστό. Τα πρόδρομα οστεοεπαγωγικά κύτταρα αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται και να διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες, που ξεκινούν τον σχηματισμό οστίτη ιστού, ενώ ταυτόχρονα το νεκρωμένο οστό απορροφάται από τους οστεοκλάστες. Κατ' αυτό τον τρόπο, σχηματίζεται μια άμορφη κυτταρική μάζα, με νησίδες άωρου οστίτη ιστού, ο αποκαλούμενος *άωρος-ινώδης πάρος* [1, 3, 6, 7, 8].

Το *στάδιο του ινώδους πάρου*, διαρκεί δύο με τρεις εβδομάδες και ακολουθείται από το *στάδιο ωρίμανσης*. Σε αυτή την περίοδο ο άωρος πάρος σταδιακά επιμεταλλάσσεται και γίνεται πιο πυκνός. Η διάρκεια της περιόδου ωρίμανσης διαρκεί από τρεις έως τέσσερις μήνες. Κατά την περίοδο αυτή, με τη ταυτόχρονη δράση των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών, ο μαλακός γεφυροποιός (άωρος) πάρος αντικαθίσταται από δικτυωτό οστίτη ιστό (σκληρό- ώριμο πάρο), μέσω χονδρογενούς οστεοποίησης [1, 3, 6, 7, 8].

Με πιο αργό ρυθμό σχηματίζεται ο μυελικός πάρος που αποτελεί το ενδομυελικό συμπλήρωμα του γεφυροποιού πάρου. Ακολουθεί η διαδικασία οστικής ανακατασκευής η οποία μπορεί να διαρκέσει χρόνια με συνεχή απορρόφηση και σχηματισμό νέου οστίτη ιστού, ανάλογα με τις δυνάμεις και τα φορτία που επιδρούν

στην περιοχή, ώστε το οστό να επανέλθει στην προ του κατάγματος κατάστασή του [1,3,6,7,8,9].

Η τοπική μερική πίεση του οξυγόνου, καθώς και τα φορτία που εφαρμόζονται στο οστό, παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στο είδος και την ποιότητα του πόρου. Συνθήκες υψηλής μερικής πίεσης οξυγόνου και χαμηλά φορτία ευνοούν το σχηματισμό δυκτιωτού οστίτη ιστού, υψηλά φορτία προάγουν το σχηματισμό ινώδους πόρου, ενώ σε συνθήκες χαμηλής πίεσης οξυγόνου, όπου εφαρμόζονται μέσης έντασης φορτία, παράγεται χόνδρινος πόρος [1,3,7,8,9].

Η ποσότητα και το είδος του πόρου που σχηματίζεται εξαρτάται άμεσα από τις συνθήκες ακινητοποίησης του κατάγματος. Συγκεκριμένα, η ποσότητα του σχηματιζόμενου πόρου αυξάνει όσο λιγότερο σταθερή είναι η ακινητοποίηση του κατάγματος. Σε περιπτώσεις συντηρητικής αντιμετώπισης των καταγμάτων με κλειστή ανάταξη και σταθεροποίηση παρατηρείται χονδρογενής οστεοποίηση και σχηματισμός γεφυροποιού πόρου, ενώ σε περίπτωση χειρουργικής αποκατάστασης του κατάγματος η μέθοδος οστεοσύνθεσης παίζει σημαντικό ρόλο στο μέγεθος και στον τύπο του αναπτυσσόμενου πόρου. Η χρήση εσωτερικής σταθερής οστεοσύνθεσης (πλάκα συμπίεσης), προάγει την υμενογενή οστεοποίηση χωρίς την ανάπτυξη εμφανούς πόρου (πίνακας 1) [1,3,7,8,9].

Η διαδικασία της πόρωσης ελέγχεται και καθοδηγείται από οστεοεπαγωγικές πρωτεΐνες, όπως οι Fibroblast Growth Factor, ο Transforming Growth Factor- $\beta$  και οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (BMPs) [3].

Πίνακας Α.1.1

<b>Είδος σταθεροποίησης</b>	<b>Τύπος πόρωσης κατάγματος</b>
<b>Γύψος</b>	Χονδρογενής οστεοποίηση με γεφυροποιό πόρο
<b>Πλάκα συμπίεσης</b>	Υμενογενής οστεοποίηση- πρωτογενής πόρος
<b>Ενδομυελική ήλωση</b>	Αρχικά γεφυροποιός πόρος, στη συνέχεια υμενογενής οστεοποίηση
<b>Εξωτερική οστεοσύνθεση</b>	<b>Ανάλογα με το βαθμό σταθερότητας και ακαμψίας που προσδίδει.</b> <b>Άκαμπτη:</b> υμενογενής οστεοποίηση <b>Ελαστική:</b> χονδρογενής οστεοποίηση



## 2. ΟΣΤΙΚΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ ΣΤΗ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ

Η ανάγκη αντιμετώπισης οστικών ελλειμμάτων είναι ιδιαίτερα συχνή σε ένα μεγάλο αριθμό ορθοπαιδικών επεμβάσεων [7,8]. Συχνές καταστάσεις που σχετίζονται με δημιουργία οστικών ελλειμμάτων είναι:

I. Κατάγματα

II. Επεμβάσεις αναθεώρησης αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος

III. Εκτομή όγκων

IV. Λοιμώξεις- οστεομυελίτιδα

V. Ψευδαρθρώσεις

VI. Οστεονέκρωση (κυρίως αφορά τη μηριαία κεφαλή)



### ΕΙΚΟΝΑ Α.2.1

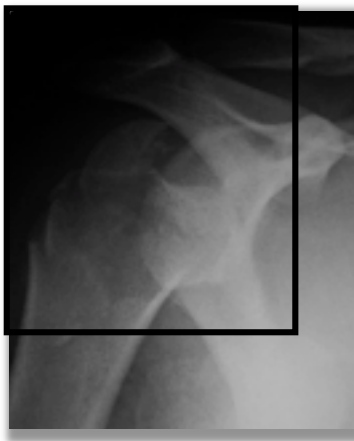
Παράδειγμα οστικού ελλείματος κριτικών διαστάσεων μετά απο χειρουργική αφαίρεση της εστίας λοίμωξης σε περιοχή σηπτικής ψευδάρθρωσης κνήμης. Απο το αρχείο της ορθοπαιδικής κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Το μέγεθος του ελλείματος είναι σημαντικό για τον καθορισμό της θεραπευτικής προσέγγισης. Συχνά χρησιμοποιείται ο όρος οστικό έλλειμμα κριτικών διαστάσεων, προκειμένου να περιγράψει ελλείματα τα οποία δεν είναι δυνατό να αποκατασταθούν με τις συνήθεις βιολογικές διεργασίες πώρωσης, χωρίς εξωτερική παρέμβαση. Κάθε προσπάθεια για αποκατάσταση χωρίς εξωτερική παρέμβαση, καταλήγει σε δημιουργία ινώδους συνδετικού ιστού και το έλλειμμα δεν δύναται να πληρωθεί με οστίτη ιστό. Πρέπει ωστόσο να γίνεται διαχωρισμός ανάμεσα στα

ελλείμματα που δεν δύναται να αποκατασταθούν χωρίς παρέμβαση λόγω διαστάσεων, από αυτά στα οποία η κακή τοπική βιολογία (πχ. ύπαρξη λοίμωξης, κακοήθειας, ή άσηπτης νέκρωσης) εμποδίζει την πλήρωσή τους [10,11].

### **I. Κατάγματα**

Η δημιουργία οστικού ελλείμματος ως συνέπεια κατάγματος μπορεί να σχετίζεται είτε με μεγάλη συντριβή, σε κατάγματα υψηλής βίας (εικόνα Α.2.2) ή σε ηλικιωμένους οστεοπορωτικούς ασθενείς, είτε με απώλεια οστού σε ανοικτά κατάγματα [7,8].



ΕΙΚΟΝΑ Α.2.2 Κάταγμα -τεσσάρων τεμαχίων κεντρικού βραχιονίου, με συνοδό εξάρθρωμα. Από το αρχείο της ορθοπαιδικής κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

### **II. Επεμβάσεις αναθεώρησης αρthroπλαστικών**

Η αφαίρεση των ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων κατά τη διάρκεια αναθεώρησης αρthroπλαστικών ισχίου ή γόνατος, συνοδεύεται σχεδόν πάντα από απώλεια οστού. Τα οστικά ελλείμματα σε αυτές τις περιπτώσεις είναι συνήθως ευμεγέθη, ενώ η αποκατάστασή τους, είναι ιδιαίτερα σημαντική για την τοποθέτηση, σταθεροποίηση και ενσωμάτωση του νέου εμφυτεύματος [7,8].

### **III. Χειρουργική αφαίρεση όγκων**

Η ριζική εκτομή όγκων του μυοσκελετικού έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία οστικών ελλειμμάτων, προκειμένου να επιτευχθεί αφαίρεση του όγκου επί υγιών

ορίων. Επιπλέον, η ακτινοθεραπεία του πάσχοντος μέλους είναι δυνατό να αυξήσει τα όρια του οστικού ελλείμματος δημιουργώντας περιοχές νεκρωτικού οστού. Πέραν των διαστάσεων του ελλείμματος σε περιπτώσεις όγκων του μυοσκελετικού προκύπτει το πρόβλημα της πτωχής βιολογίας του εναπομείναντος οστού και των γύρω ιστών, είτε λόγω της ίδιας της νόσου είτε λόγω της επικουρικής ακτινοθεραπείας στην οποία μπορεί να υποβλήθηκε ο ασθενής [7,8].

#### **IV. Οστικές λοιμώξεις- οστεομυελίτιδα**

Η εκρίζωση των οστικών λοιμώξεων είναι ιδιαίτερα απαιτητική καθώς πάντοτε υπάρχει ο κίνδυνος υποτροπής. Οι συχνοί χειρουργικοί καθαρισμοί και η αφαίρεση του οστικού απολύματος, οδηγούν στην δημιουργία οστικών ελλειμμάτων συχνά κριτικών διαστάσεων. Η υψηλή πιθανότητα υποτροπής των οστικών λοιμώξεων δικαιολογεί την αντιμετώπισή τους με τρόπο παρόμοιο κακοήθους όγκου τοπικά διηθητικού, και την εκτομή της εστίας της λοίμωξης επί υγιών ορίων. Η πτωχή τοπική βιολογία λόγω της παρουσίας λοίμωξης και της κακής κατάστασης των μαλακών μορίων που είναι δυνατό να συνυπάρχει (π.χ αποστήματα ή συρίγγια στα μαλακά μόρια) δυσχεραίνουν ακόμη περισσότερο την αποκατάσταση αυτών των ελλειμμάτων [7,8,9].

#### **V. Ψευδάρθρωσεις**

Περίπου το 90-95% των καταγμάτων πωρώνονται χωρίς κάποιο ιδιαίτερο πρόβλημα. Σε ορισμένες περιπτώσεις όμως η διαδικασία της πώρωσης δεν είναι δυνατό να ολοκληρωθεί και το κάταγμα οδηγείται σε ψευδάρθρωση [9].

Η ψευδάρθρωση αποτελεί μία παθολογική κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από χρόνια άλγος και έκπτωση της λειτουργικότητας του μέλους, επηρεάζοντας σε σημαντικό βαθμό την ποιότητα ζωής του ασθενούς και των οικείων του.

Υπάρχουν αρκετοί ορισμοί της ψευδάρθρωσης. Σύμφωνα με το Αμερικάνικο FDA, για να θεωρηθεί ένα κάταγμα ψευδαρθρωθέν πρέπει να είναι τουλάχιστο 9 μηνών και να μην εμφανίζει νέα στοιχεία πάρωσης τους τελευταίους 3 μήνες. Σύμφωνα όμως με νεότερες απόψεις, ένα κάταγμα μπορεί να χαρακτηριστεί ως ψευδαρθρωθέν όταν ο θεράπων ιατρός θεωρεί ότι δεν δύναται να πωρωθεί χωρίς κάποια περαιτέρω παρέμβαση [9,12,13].

#### ***A. Παράγοντες που προδιαθέτουν σε ψευδάρθρωση***

i. Μηχανικοί παράγοντες:

i α) Αστάθεια στην περιοχή του κατάγματος

i β) ανεπαρκής συνάφεια των κατεαγόντων άκρων

ii. Βιολογικοί παράγοντες:

Πτωχή αιμάτωση στην περιοχή

##### **i. Μηχανικοί παράγοντες**

###### ***ia) Αστάθεια στην περιοχή του κατάγματος***

Μηχανική αστάθεια στην περιοχή του κατάγματος μπορεί να προκύψει μετά από εσωτερική ή εξωτερική οστεοσύνθεση και έχει σαν αποτέλεσμα υπερβολική κίνηση στην περιοχή του κατάγματος. Παράγοντες που συμβάλουν στην αστάθεια στην περιοχή του κατάγματος είναι η ανεπαρκής σταθεροποίηση, η μεγάλη διάσταση ανάμεσα στα κατεαγόντα τεμάχια, η απώλεια οστού και η κακή ποιότητα του οστού λόγω συντριβής ή οστεοπόρωσης. Εάν υπάρχει ικανοποιητική παροχή αίματος στη περιοχή του κατάγματος, η υπερβολική κίνηση μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη ευμεγέθους πώρου, ο οποίος όμως αδυνατεί να γεφυρώσει τα άκρα του κατάγματος. Η γραμμή του κατάγματος διευρύνεται και ο ινώδης πώρος δεν δύναται να επιμεταλλωθεί και να μετατραπεί σε οστίτη ιστό. Αποτέλεσμα όλων αυτών είναι η αδυναμία πάρωσης του κατάγματος [9].

### ***ιβ) Ανεπαρκής συνάφεια των κατεαγόντων άκρων***

Η καλή επαφή των κατεαγόντων άκρων είναι σημαντική για την επίτευξη της πόρωσης. Ανεπαρκής επαφή των οστικών επιφανειών μπορεί να προκύψει μετά από παρεμβολή μαλακών μορίων ανάμεσά τους, κακή ανάταξη, απώλεια οστού, ή διάσταση των οστικών τεμαχίων. Ανεξάρτητα από την αιτία, η ανεπαρκής οστική συνάφεια στην περιοχή του κατάγματος, επηρεάζει τη μηχανική σταθερότητα και δημιουργεί ένα έλλειμμα, το οποίο πρέπει να υπερκεράσει και να γεφυρώσει η βιολογική διεργασία της πόρωσης. Κατά συνέπεια, όσο οι διαστάσεις του ελλείμματος αυξάνονται, μειώνεται η πιθανότητα για επιτυχή πόρωση [9].

Σύμφωνα με τη θεωρία των Perren και Cordey, στα μικρά ελλείμματα αναπτύσσονται ιδιαίτερα υψηλές τάσεις, οι οποίες δεν είναι ανεκτές από τις οστεοβλάστες, με αποτέλεσμα οι χονδροβλάστες και οι ινοβλάστες να κυριαρχούν στην περιοχή του ελλείμματος [16]. Αντίθετα σε μεγάλα ελλείμματα η αναπτυσσόμενη τάση είναι ιδιαίτερα χαμηλή ώστε δεν διεγείρει την οστεοβλαστική δραστηριότητα. Με βάση αυτή τη θεωρία, υποστηρίζεται ότι κάτω από συγκεκριμένη τάση επιταχύνεται η πόρωση των καταγμάτων. Ιδιαίτερα υψηλή ή χαμηλή τάση προδιαθέτουν σε καθυστερημένη πόρωση ή δημιουργία ψευδάρθρωσης [16].

### **ii. Βιολογικοί παράγοντες**

#### ***Πτωχή αιμάτωση***

Η απώλεια της αιμάτωσης στην περιοχή του κατάγματος μπορεί να προκύψει είτε λόγω του ίδιου του τραυματισμού είτε λόγω χειρουργικών παρεμβάσεων. Ιδίως τα ανοικτά, αλλά και τα κλειστά υψηλής βίας κατάγματα, σχετίζονται με σημαντικές βλάβες των μαλακών μορίων και καταστροφή των αγγείων του περιοστέου. Οι κακώσεις αυτές επίσης διαταράσσουν τα τροφοφόρα αγγεία και βλάπτουν την

ενδοοστική αιματική παροχή. Αρκετές μελέτες αναδεικνύουν τη σχέση ανάμεσα στην έκταση της βλάβης των μαλακών μορίων και την αύξηση της πιθανότητας ψευδάρθρωσης του κατάγματος. Μελέτες έδειξαν χαμηλότερα ποσοστά πώρωσης ανοικτών καταγμάτων κνήμης σε σχέση με τα κλειστά, και ακόμη μικρότερα ποσοστά πώρωσης, σε περιπτώσεις σοβαρών βλαβών στα περίξ μαλακά μόρια [9,14,15].

Η αιμάτωση της περιοχής του κατάγματος, μπορεί επίσης να διαταραχθεί κατά την προσπάθεια ανοικτής ανάταξης και οστεοσύνθεσης, λόγω εκτεταμένης αποκόλλησης του περιosteού καθώς και της κάκωσης του οστού και των περίξ ιστών κατά τη διάρκεια τοποθέτησης των υλικών οστεοσύνθεσης [9].

Ανεξάρτητα από την αιτιολογία, η ανεπαρκής αιμάτωση οδηγεί σε εκτεταμένη νέκρωση του οστού στα κατεαγότα άκρα. Οι νεκρωτικές αυτές επιφάνειες, εμποδίζουν την φυσιολογική βιολογική διαδικασία πώρωσης του κατάγματος και έχουν σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία ψευδάρθρωσης [9].

### **B. Παράγοντες που σχετίζονται έμμεσα με τη δημιουργία ψευδάρθρωσης**

Πέραν της μηχανικής αστάθειας, της ανεπαρκούς επιφάνειας επαφής στα άκρα του κατάγματος και της πτωχής αιμάτωσης, αρκετοί άλλοι παράγοντες σχετίζονται με την ανάπτυξη ψευδάρθρωσης. Σε αυτούς ανήκουν η ύπαρξη λοίμωξης στην περιοχή, το κάπνισμα και η νικοτίνη, διάφορα φάρμακα, η ηλικία των ασθενών (μεγάλη ηλικία), οι συστηματικές παθήσεις, η φλεβική στάση, η ακτινοβολία, τα εγκαύματα, η παχυσαρκία, η κακή κινητικότητα–λειτουργικότητα, ο αλκοολισμός, οι μεταβολικές παθήσεις των οστών, η ανεπάρκεια κάποιων βιταμινών και η υποθρεψία. Οι σημαντικότεροι από αυτούς είναι η παρουσία λοίμωξης στην περιοχή, το κάπνισμα, και η λήψη φαρμάκων [9].

Η παρουσία λοίμωξης στην περιοχή του κατάγματος, έμμεσα εμποδίζει τη φυσιολογική διαδικασία της πώρωσης και οδηγεί σε ψευδάρθρωση, δημιουργώντας ακατάλληλες συνθήκες στην περιοχή. Η παρουσία μικροκινήσεων στην εστία του κατάγματος, λόγω σηπτικής, χαλάρωσης των υλικών οστεοσύνθεσης έχει σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη μηχανικής αστάθειας στην περιοχή και την αδυναμία πώρωσης. Επιπλέον, συνέπεια της λοίμωξης είναι η νέκρωση του οστού στην περιοχή και ο σχηματισμός οστικού απολύματος, το οποίο στερείται αγγείωσης, δυσχεραίνοντας ακόμη περισσότερο την πώρωση. Τέλος, λόγω της ανάπτυξης λοιμώδους κοκκιώδους ιστού, μειώνεται η επιφάνεια επαφής των κατεαγόντων άκρων γεγονός που δρα σαν ένας ακόμη παράγοντας για την ανάπτυξη ψευδάρθρωσης [9]

Το κάπνισμα φαίνεται επίσης να επιδρά σημαντικά στην διαδικασία της πώρωσης. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η νικοτίνη αναστέλλει την πρόιμη επανααγγείωση του οστού, και περιορίζει την οστεοβλαστική δραστηριότητα. Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η νικοτίνη καθυστερεί τη διαδικασία της πώρωσης σε κουνέλια με κατάγματα και σε κουνέλια που είχαν υποβληθεί σε σπονδυλοδεσίες, ή σε επεμβάσεις επιμήκυνσης κνήμης [17,18,19,20,21].

Στους ανθρώπους, αναφέρεται καθυστέρηση στην πώρωση και μεγαλύτερα ποσοστά ψευδάρθρωσης σε ασθενείς που καταναλώνουν νικοτίνη. Ο Schmitz και οι συνεργάτες του αναφέρουν σημαντική καθυστέρηση τόσο στην ακτινολογική, όσο και στην κλινική εικόνα της πώρωσης, σε καπνιστές που αντιμετωπίστηκαν για κατάγματα κνήμης είτε με εξωτερική οστεοσύνθεση, είτε με ενδομυελική ήλωση [22]. Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 146 κατάγματα κλειστά ή ανοικτά τύπου I. Παρόμοια αποτελέσματα κατέδειξε και η μελέτη του Kygo και των συνεργατών του, όπου έγινε συσχέτιση του αριθμού των τσιγάρων που κάπνιζαν ημερησίως οι ασθενείς και την καθυστέρηση στην πώρωση καταγμάτων κνήμης [23].

Η αρνητική επίδραση του καπνίσματος στην διαδικασία της πώρωσης φάνηκε επίσης σε αρκετές άλλες μελέτες όπως των Selzick και Hak [24, 25].

Αν και ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο επιδρά το κάπνισμα στην διαδικασία της πώρωσης δεν έχει αποσαφηνιστεί, οι μέχρι στιγμής μελέτες δείχνουν ότι παίζει ιδιαίτερα αρνητικό ρόλο. Πιθανό οι διαταραχές που προκαλούνται από την νικοτίνη στην αγγείωση και στην κυτταρική λειτουργία να αποτελούν μέρος αυτού του μηχανισμού. Επιπρόσθετα το κάπνισμα έχει συσχετιστεί με οστεοπόρωση και απώλεια οστικής μάζας, οπότε η μηχανική αστάθεια που προκύπτει λόγω της κακής ποιότητας οστού, είναι ένας ακόμη παράγοντας για την ανάπτυξη ψευδάρθρωσης σε καπνιστές που υποβάλλονται σε χειρουργική αποκατάσταση των καταγμάτων τους με τη χρήση υλικών οστεοσύνθεσης [9].

Ένας ακόμη παράγοντας που συμβάλει στην καθυστερημένη πώρωση των καταγμάτων είναι η κατανάλωση φαρμάκων, όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) [26,27] Η παρατήρηση αυτή, στηρίχθηκε σε μελέτες σε πειραματόζωα, που είχαν υποβληθεί σε κάταγμα ή οστεοτομία, ενώ τους χορηγούνταν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη. Στους ανθρώπους βρέθηκε αξιοσημείωτη συσχέτιση ανάμεσα σε καθυστερημένη πώρωση καταγμάτων και χρήση ΜΣΑΦ [28]. Παρόλα αυτά, ο ακριβής μηχανισμός δράσης των ουσιών αυτών και ο τρόπος με τον οποίο επιδρούν στην πώρωση των καταγμάτων, δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί.. Άλλες ουσίες που επιδρούν και πιθανόν αναστέλλουν τη διαδικασία πώρωσης είναι η φαινυτοΐνη, η σιπροφλοξασίνη, τα στεροειδή, τα αντιπηκτικά, και άλλοι παράγοντες [9].



## Γ. Κύριοι τύποι ψευδάρθρωσης

### **i. Υπερτροφική ψευδάρθρωση**

Κύρια χαρακτηριστικά της υπερτροφικής ψευδάρθρωσης είναι η ανάπτυξη ευμεγέθους πόρου, ο οποίος όμως δεν δύναται να γεφυρώσει τα άκρα του κατάγματος. Η αιματική παροχή στην περιοχή είναι επαρκής και η αδυναμία πώρωσης του κατάγματος οφείλεται σε μηχανική αστάθεια [9, 29, 30]. Η μηχανική σταθεροποίηση του κατάγματος οδηγεί σε άμεση πώρωση, με επιμετάλλωση δικτυωτού πόρου που βρίσκεται ανάμεσα στα κατεαγότα άκρα.

Κλινικά δεν παρατηρούνται μικροκινήσεις στην εστία του κατάγματος, ενώ πόνος εκλύεται κατά την εφαρμογή πίεσης. Ο σχηματιζόμενος πόρος είναι εμφανής ακτινολογικά, ενώ μία ακτινοδιαγαστική γραμμή (μη επιμεταλλωμένος ινώδης ιστός) παρατηρείται στην εστία της ψευδάρθρωσης. Σε σπινθηρογράφημα με τεχνήτιο (Tc99m) εμφανίζεται αυξημένη πρόσληψη του σκιαγραφικού στην περιοχή [9].



#### **EΙΚΟΝΑ Α.2.3**

Υπερτροφική ψευδάρθρωση βραχιονίου, μετά απο χειρουργική αντιμετώπιση με ήλο.

Απο το αρχείο της Ορθοπαιδικής κλινικής του πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Η αντιμετώπιση αυτού του τύπου ψευδάρθρωσης βασίζεται στην δημιουργία συνθηκών σταθερότητας στην περιοχή, δεν είναι απαραίτητη η τοποθέτηση μοσχεύματος και δεν χρειάζεται να γίνει εκτομή του ψευδαρθρωσικού ιστού [9,31,32]. Μόνο σε περιπτώσεις όπου η επιλεγόμενη μέθοδος σταθεροποίησης περιλαμβάνει την εστία της ψευδάρθρωσης π.χ. σε περίπτωση που πρόκειται να

τοποθετηθεί πλάκα συμπίεσης, συνιστάται προετοιμασία της περιοχής. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις όπου η χειρουργική παρέμβαση δεν αποκαλύπτει την εστία της ψευδάρθρωσης δεν προτείνεται αφαίρεση του ψευδαρθρωτικού ιστού [9].

## ii. Ολιγοτροφική ψευδάρθρωση:

Οι ολιγοτροφικές ψευδαρθρώσεις είναι επίσης βιώσιμες ψευδαρθρώσεις. Έχουν ικανοποιητική αιματική παροχή και μικρού μεγέθους σχηματιζόμενο πόρο. Η αδυναμία πόρωσης οφείλεται σε ανεπαρκή ανάταξη, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την μειωμένη οστική συνάφεια των κατεαγόντων άκρων [9].

Η κλινική εικόνα μπορεί να ποικίλει και εξαρτάται από την σταθερότητα της οστεοσύνθεσης στην περιοχή. Ακτινολογικά φαίνεται μικρός, ή και καθόλου σχηματισμός πόρου και διάσταση μεταξύ των κατεαγόντων άκρων. Στο σπινθηρογράφημα με Τεχνήτιο, παρατηρείται αυξημένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου στις οστικές επιφάνειες της περιοχής της ψευδάρθρωσης.



### ΕΙΚΟΝΑ Α.2.4

Ολιγοτροφική ψευδάρθρωση κνημης 5 μήνες μετά την αρχική αντιμετώπιση με εξωτερική οστεοσύνθεση

Απο το αρχείο της Ορθοπαιδικής κλινικής του πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Η αντιμετώπιση αυτού του τύπου ψευδάρθρωσης, έγκειται στην καλή ανάταξη των οστικών τεμαχίων, ώστε να αυξηθεί η μεταξύ τους επιφάνεια επαφής, καθώς και στη σταθεροποίησή τους, ώστε να διατηρηθεί η ανάταξη. Σε περιπτώσεις όπου το κενό ανάμεσα στα κατεαγόντα άκρα είναι αρκετά μεγάλο, ώστε ακόμα και

εάν επιτευχθεί η σωστή ανάταξη τους, αυτά δεν έρχονται επαφή, είναι αναγκαία η χρήση οστικών μοσχευμάτων, που θα καλύψουν τον κενό χώρο [9].

### **iii. Ατροφική ψευδάρθρωση**

Σε περιπτώσεις ατροφικής ψευδάρθρωσης, η πτωχή αιμάτωση, επιδρά αρνητικά στην τοπική βιολογία του κατάγματος, εμποδίζοντας την πόρωση του. Παρά το ότι το πρωταρχικό αίτιο είναι βιολογικό, στην αντιμετώπιση αυτού του τύπου ψευδάρθρωσης, πρέπει να ληφθεί υπόψη επιπλέον και η μηχανική σταθεροποίηση του κατάγματος [9,33].

Η κλινική εικόνα και εδώ μπορεί να ποικίλει, ενώ τα ακτινολογικά ευρήματα μπορεί να δείξουν μερική απορρόφηση στις οστικές επιφάνειες των κατεαγόντων άκρων, οστεοπενία, ανάγγειες περιοχές με οστική σκλήρυνση και φυσικά πλήρη απουσία σχηματιζόμενου πόρου [34]. Οι ανάγγειες περιοχές εμφανίζονται ψυχρές στο σπινθηρογράφημα με τεχνήτιο [9].

Η συνηθέστερη αντιμετώπιση, είναι η τοποθέτηση αυτόλογου μοσχεύματος στην περιοχή της ψευδάρθρωσης [9,35], αφού έχει προηγηθεί καλός καθαρισμός του ψευδαρθρωσικού ιστού και η σταθεροποίηση του κατάγματος. Η επαναγγείωση, πραγματοποιείται με βραδύς ρυθμούς για αρκετούς μήνες μετά την επέμβαση, και είναι ορατή ακτινολογικά με την εικόνα της οστεοπενίας. Μικρά νεκρωτικά οστικά τεμάχια αφαιρούνται και το έλλειμμα που προκύπτει καλύπτεται με εναπόθεση νέου οστού. Η επιλογή της μεθόδου σταθεροποίησης, καθώς και των εμφυτευμάτων που θα χρησιμοποιηθούν σε αυτές τις περιπτώσεις, πρέπει να γίνεται λαμβάνοντας πάντα υπόψη την κακή ποιότητα του οστεοπενικού οστού [9].

Υπάρχουν διάφορες απόψεις για την έκταση του καθαρισμού του ψευδαρθρωσικού ιστού και της αφαίρεσης των νεκρωμένων οστικών τεμαχίων. Η επιλογή εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το είδος της οστεοσύνθεσης που θα

χρησιμοποιηθεί. Σε περιπτώσεις που θα επιλεγεί σταθερή οστεοσύνθεση με πλάκα και βίδες, υπάρχει η τάση διατήρησης των μεγάλων νεκρωμένων οστικών τεμαχίων, καθώς υπάρχει πιθανότητα επαναγγείωσής τους, σε συνθήκες απόλυτης σταθερότητας, μετά από πάροδο πολλών μηνών [9]. Σε περιπτώσεις που επιλέγεται λιγότερο σταθερή οστεοσύνθεση, τα νεκρά οστικά τεμάχια συνήθως αφαιρούνται και το έλλειμμα γεφυρώνεται με τη χρήση μοσχευμάτων [9].

#### iv. Σηπτική ψευδάρθρωση

Οι σηπτικές ψευδαρθρώσεις αποτελούν μία πραγματική πρόκληση όσο αφορά την αντιμετώπισή τους, καθώς χαρακτηρίζονται από την παρουσία οστικής λοίμωξης που συνοδεύει την αδυναμία πάρωσης του κατάγματος. Η κατάσταση επιβαρύνεται ακόμη περισσότερο λόγω του συνοδού χρόνιου πόνου, των σημαντικών βλαβών στα γύρω μαλακά μόρια, και των παραμορφώσεων και της δυσκαμψίας που συνήθως αναπτύσσονται στις γειτονικές αρθρώσεις [9,36].



#### EΙΚΟΝΑ Α.2.5

Κλινική και ακτινολογική εικόνα σηπτικής ψευδάρθρωσης κνήμης, με δερματικό συρίγγιο και εκροή πύου.

Απο το αρχείο της Ορθοπαιδικής κλινικής του πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Η τοπική κλινική εικόνα, εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από τη φύση της λοίμωξης. Μπορεί να είναι θορυβώδης, με εκροή πύου από συρίγγια που δημιουργούνται στην περιοχή, ή να είναι ηπιότερη με σημεία λοίμωξης στην περιοχή του κατάγματος, οίδημα, θερμότητα, ερυθρότητα, τοπική ευαισθησία. Σε αρκετές

περιπτώσεις, είναι δυνατό να απουσιάζουν οι τοπικές κλινικές εκδηλώσεις που καταδεικνύουν την ύπαρξη λοίμωξης και η διάγνωση να βασιστεί στον ακτινολογικό και εργαστηριακό έλεγχο [9].

Πέραν της τοπικής κλινικής εικόνας, στις σηπτικές ψευδαρθρώσεις, όπως και σε κάθε λοίμωξη, συχνά υπάρχει γενικευμένη επιβάρυνση της κατάστασης υγείας του ασθενούς με εμπύρετο και καχεξία [9].

Ακτινολογικά ανευρίσκεται οστεόλυση, οστεοπενία, σκληρυντικά ανάγγεια οστικά τεμάχια και τμηματική οστική απορρόφηση.

Στο σπινθηρογράφημα οστών με Τεχνήτιο (Tc) εμφανίζεται αυξημένη πρόσληψη ραδιοφαρμάκου, ενώ αυξημένη πρόσληψη εμφανίζεται και σε σπινθηρογράφημα με Ίνδιο (In), το οποίο χρησιμοποιείται στη διάγνωση οξέων λοιμώξεων, καθώς και σε σπινθηρογράφημα με Γάλιο (Ga), που πραγματοποιείται για τη διάγνωση χρόνιων σηπτικών ψευδαρθρώσεων.

Ο εργαστηριακός έλεγχος, καταδεικνύει αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, ενώ αυξημένος είναι και ο αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων και συγκεκριμένα των πολυμορφοκυττάρων. Τέλος θετικές μπορεί να είναι οι καλλιέργειες πύου ή αναρρόφησης υγρού από την περιοχή της ψευδάρθρωσης. Παρόλα αυτά υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί στην ανίχνευση των παθογόνων που ενέχονται στις οστικές λοιμώξεις με τη μέθοδο της απλής καλλιέργειας πύου ή υγρού από την περιοχή της ψευδάρθρωσης. Η χορήγηση προηγούμενης αντιβιοτικής αγωγής πριν τη λήψη του δείγματος, η επιμόλυνση από κακούς χειρισμούς κατά τη διάρκεια της λήψης της μεταφοράς ή της επεξεργασίας του δείγματος, συχνά δυσχεραίνουν τη διάγνωση δίνοντας ψευδή αποτελέσματα. Η ανίχνευση βακτηριακού DNA με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδραση πολυμεράσης (Polymerase chain reaction - PCR) αποτελεί μία από τις πιο ευαίσθητες τεχνικές

ανίχνευσης μικροβιακών παθογόνων σε βιολογικά υλικά, και είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την ανίχνευση παθογόνων που είτε είναι δύσκολο να καλλιεργηθούν, είτε απαιτούν μεγάλους χρόνους επώασης [38].

Σε κάθε περίπτωση υποψίας σηπτικής ψευδάρθρωσης, πρέπει να λαμβάνονται καλλιέργειες περιφερικού αίματος προκειμένου να αποκλειστεί μικροβιαμία.

Η αντιμετώπιση των σηπτικών ψευδαρθρώσεων εξαρτάται από τη φύση της λοίμωξης και τη βαρύτητά της.

**Ενεργός πυορροούσα ψευδάρθρωση:** Σε αυτή την περίπτωση απαιτούνται επανειλημμένοι χειρουργικοί καθαρισμοί. Πριν τον πρώτο χειρουργικό καθαρισμό ο ασθενής θα πρέπει να έχει παραμείνει χωρίς αντιβιοτική κάλυψη τουλάχιστο για μία εβδομάδα, ώστε να είναι κατά το δυνατό πιο αξιόπιστα τα αποτελέσματα των διεγχειρητικών καλλιεργειών. Κατά τη διάρκεια του χειρουργικού καθαρισμού, θα πρέπει να λαμβάνονται εν τω βάθει καλλιέργειες από τα οστά, αλλά και από τα γύρω μαλακά μόρια. Είναι σημαντικό να γίνεται αφαίρεση όλων των νεκρωτικών ιστών καθώς και όλων των υλικών οστεοσύνθεσης που μπορεί να υπάρχουν στην περιοχή. Ο πόρος του συριγγίου πρέπει να εκτέμενεται εξ ολοκλήρου και να αποστέλλεται για ιστολογική εξέταση, προκειμένου να αποκλειστεί η πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής [9].

Μετά την αφαίρεση των νεκρωμένων ιστών, προκύπτει το πρόβλημα διαχείρισης του νεκρού χώρου. Η αρχική αντιμετώπιση είναι η τοποθέτηση ακριλικού πολυμερούς εμποτισμένου με αντιβιοτικά, που έχει τη δυνατότητα απελευθέρωσης μεγάλων συγκεντρώσεων αντιβιοτικών τοπικά. Εν συνεχεία ο νεκρός χώρος μπορεί να αντιμετωπιστεί με ποικίλους τρόπους, όπως με την τοποθέτηση αγγειούμενου μυϊκού κρημνού ή με επούλωση κατά δεύτερο σκοπό ή με τοποθέτηση συστήματος παροχέτευσης κενού (VAC). Τα οστικά ελλείμματα που προκύπτουν είναι δυνατό να

ατιμετωπιστούν με ποικίλους τρόπους όπως με τη χρήση σπογγώδους αυτομοσχεύματος, με αλλομοσχεύματα ή με αγγειούμενα μοσχεύματα [9, 35,37,39,40].

Ιδιαίτερη σημασία στην αντιμετώπιση των σηπτικών ψευδαρθρώσεων έχει η χορήγηση της κατάλληλης αντιβιοτικής αγωγής. Η χορήγηση αντιβιοτικών ξεκινά άμεσα μετά τη λήψη καλλιεργείων και είναι αρχικά εμπειρική , ενώ η τελική επιλογή της ενδεδειγμένης για κάθε περίπτωση αντιβιοτικής αγωγής γίνεται σε δεύτερο χρόνο, αφού γίνουν γνωστά τα αποτελέσματα και το αντιβιογράμμα των εν τω βάθει καλλιεργείων που ελήφθησαν κατά τον πρώτο χειρουργικό καθαρισμό [36].

**Ενεργός μη πυορροούσα ψευδάρθρωση:** Η αντιμετώπιση αυτού του τύπου ψευδάρθρωσης, είναι παρόμοια με αυτή της πυορροούσας ψευδάρθρωσης, με βασικές αρχές τον καλό χειρουργικό καθαρισμό της περιοχής, την αφαίρεση των νεκρωμένων ιστών, την λήψη εν τω βάθει καλλιεργείων, την αποκατάσταση του οστικού ελλείμματος, την σταθεροποίηση των οστικών τεμαχίων και την κάλυψη με την κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή [9 ,37]

**Συνοβιακή ψευδάρθρωση:** Χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη εγκυστωμένης συλλογής υγρού μέσα σε μία συνοβιακή ψευδοκάψουλα. Τα μυελικά κανάλια είναι επίσης φραγμένα εμποδίζοντας την παροχέτευση του υγρού. Η αντιμετώπιση αυτής της κατάστασης έγκειται στη ριζική αφαίρεση της ψευδοκάψουλας, ενώ παράλληλα διανοίγονται με τρυπανισμούς τα ενδομυελικά κανάλια. Το κενό που παραμένει ανάμεσα στα κατεαγότα άκρα μετά την αφαίρεση του ψευδαρθρωσικού ιστού, είναι δυνατό να καλυφθεί είτε με συμπίεση των καταγματικών άκρων, είτε με τοποθέτηση οστικών μοσχευμάτων [9, 35,37,39,40].

#### Δ. Θεραπευτική προσέγγιση ψευδαρθρώσεων

Η παρουσία λοίμωξης και ο χαρακτηρισμός μίας ψευδάρθρωσης ως σηπτική αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες στη λήψη θεραπευτικής απόφασης στην αντιμετώπιση των ψευδαρθρώσεων. Εκτός όμως από αυτή την παράμετρο, στην θεραπευτική προσέγγιση των ψευδαρθρώσεων ενέχονται και αρκετοί άλλοι παράγοντες, οι οποίοι καθορίζουν το είδος της επέμβασης και του τύπου των υλικών οστεοσύνθεσης που θα χρησιμοποιηθούν. Οι σημαντικότεροι από αυτούς τους παράγοντες είναι:

**1. Η ανατομική θέση της ψευδάρθρωσης:** Ο επιλεγόμενος τύπος οστεοσύνθεσης διαφέρει ανάλογα με το εάν η ψευδάρθρωση εντοπίζεται στην επίφυση, τη μετάφυση ή τη διάφυση [9].

**2. Η ύπαρξη οστικού ελλείμματος, το μέγεθος και η εντόπιση αυτού:** Οστικό έλλειμμα, μπορεί να προκύψει είτε λόγω της ίδιας της κάκωσης, (π.χ σε ανοικτά κατάγματα με μεγάλη συντριβή και απώλεια οστού) είτε ιατρογενώς κατά τη διάρκεια προηγούμενων επεμβάσεων αποκατάστασης [9].

**3. Ιστορικό προηγούμενων επεμβάσεων στην περιοχή:** Οι επεμβάσεις αυτές, είναι δυνατό να σχετίζονται με εκτεταμένες χειρουργικές τομές ή ύπαρξη υλικών από προηγούμενη οστεοσύνθεση [9].

**4. Κατάσταση των υλικών οστεοσύνθεσης:** Είναι δυνατό να υπάρχει θραύση ή μετατόπιση παλαιότερων υλικών οστεοσύνθεσης [9].

**5. Παραμορφώσεις:** Βράχυνση, γωνίωση ή στροφική παραμόρφωση στην περιοχή του κατάγματος [9].

**6. Επιφάνεια επαφής των κατεαγόντων άκρων [9]**



**7. Ύπαρξη οστεοπενίας:** Η οστεοπενία, μπορεί να είναι είτε τοπική, λόγω του παρατεταμένου χρόνου ακινητοποίησης, είτε γενικευμένη, όπως σε περιπτώσεις οστεοπορωτικών ασθενών ή παρουσία άλλων μεταβολικών νοσημάτων [9]

**8. Κινητικότητα στην περιοχή της ψευδάρθρωσης:** Σε περιπτώσεις μικρής κινητικότητας - δύσκαμπτη ψευδάρθρωση, όπου το εύρος κίνησης στην περιοχή της ψευδάρθρωσης μετά από άσκηση πίεσης είναι μικρότερο από 7°, η συνήθης θεραπευτική αντιμετώπιση είναι η εφαρμογή συμπίεσης ή διάτασης, ή συνδυασμός συμπίεσης- διάτασης. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η ψευδάρθρωση είναι υπερτροφική. Σε χαλαρές ψευδαρθρώσεις με εύρος κίνησης μεγαλύτερο από 7°, η ψευδάρθρωση μπορεί να είναι υπερτροφική, ολιγοτροφική, σηπτική ή συνοβιακή και ο τρόπος αντιμετώπισής αυτής εξαρτάται από τον τύπο [9].

**9. Απουσία πόνου στη περιοχή της ψευδάρθρωσης:** Συνήθως παρατηρείται σε ηλικιωμένους ασθενείς, και σε ασθενείς με νευροπάθεια Charcot. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η χειρουργική παρέμβαση μπορεί να μην προσφέρει κάποιο όφελος και η εφαρμογή μέτρων όπως η χρήση ναρθήκων μπορεί να αποκαταστήσει τη λειτουργικότητα σε ικανοποιητικό βαθμό [9].

**10. Διαταραχές στην κινητικότητα και την αισθητικότητα του ασθενούς:** Είναι δυνατό να δυσχεραίνουν την επίτευξη ικανοποιητικού μετεγχειρητικού αποτελέσματος [9].

**11. Ηλικία του ασθενούς και συνοδές παθήσεις:** Μεγάλη ηλικία του ασθενούς και σοβαρά συνοδά προβλήματα υγείας, (σακχαρώδης διαβήτης, καρδιαγγειακά προβλήματα, παθήσεις του αναπνευστικού όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, νεφρολογικές παθήσεις) είναι δυνατό να δυσχεραίνουν την χορήγηση αναισθησίας καθώς και των κατάλληλων αντιβιοτικών και να αυξάνουν τον περιεγχειρητικό κίνδυνο (π.χ καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια)

[9]. Σε μελέτη που αφορούσε τις περιπροθετικές λοιμώξεις του ισχίου έγινε συσχέτιση ανάμεσα στην κλινική κατάσταση των ασθενών και τους παράγοντες συνοσηρότητας με το τελικό αποτέλεσμα [41]. Οι ασθενείς διακρίθηκαν σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με τις συνοδές παθήσεις, στην πρώτη κατηγορία (host A) άνηκαν ασθενείς χωρίς άλλα προβλήματα υγείας, στην δεύτερη κατηγορία (host B), ασθενείς με ήπια προβλήματα υγείας (π.χ αρτηριακή υπέρταση) ενώ στην τρίτη κατηγορία (host C), ασθενείς με σοβαρές συνοδές παθήσεις (π.χ ιστορικό κακοήθειας, νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη, καρδιακή ανεπάρκεια) Απο τη μελέτη αυτή αναδείχθηκε ότι ασθενείς με σοβαρά προβλήματα υγείας, είχαν υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας και επιπλοκών καθώς και μεγαλύτερη πιθανότητα να υποβληθούν σε ακρωτηριασμό, σε σχέση με τους υγιείς ασθενείς.

**12. Δυσκαμψία των πέριξ αρθρώσεων:** Η κατάσταση αυτή είναι αρκετά συχνή, λόγω μακροχρόνιας ακινητοποίησης και είναι δυνατό να επιδεινωθεί ανάλογα με τον τύπο της οστεοσύνθεσης που θα χρησιμοποιηθεί [9].

**13. Προβλήματα στα μαλακά μέρη:** Μεγάλα ελλείμματα, είτε λόγω της ίδιας της κάκωσης που προκάλεσε την ψευδάρθρωση, είτε ιατρογενώς ως συνέπεια εκτεταμένων αποκολήσεων των μαλακών μορίων ή λόγω εφαρμογή τάσης διεγχειρητικά, η οποία δύναται να προκαλέσει νεκρώσεις δέρματος και υποδορίου [9].

### **E. Χειρουργική αντιμετώπιση ψευδαρθρώσεων μακρών οστών**

Η αντιμετώπιση των ψευδαρθρώσεων των μακρών οστών είναι μία εξαιρετικά απαιτητική διαδικασία. Πολλοί παράγοντες, οι οποίοι αφορούν κυρίως τον τύπο της ψευδάρθρωσης, αλλά και τη γενικότερη κατάσταση της υγείας του ασθενούς (συστηματικά νοσήματα, ΣΔ, κάπνισμα), πρέπει να ληφθούν υπόψη προκειμένου να επιλεγεί η ενδεδειγμένη θεραπευτική προσέγγιση [9].

Η χειρουργική παρέμβαση στην αντιμετώπιση των ψευδαρθρώσεων μπορεί να αφορά είτε τη μηχανική σταθεροποίηση της περιοχής, είτε την τοπική ενίσχυση της βιολογίας, ή συχνά συνδυασμό μηχανικής και βιολογικής υποστήριξης [9].

**Μηχανική σταθεροποίηση:** Υπάρχουν διάφορες τεχνικές οστεοσύνθεσης, ανάλογα με τις συνθήκες σταθερότητας που θέλει ο χειρουργός να εφαρμόσει στην καταγματική περιοχή. Ιδιαίτερη σημασία έχει η ανατομική ανάταξη των αρθρικών επιφανειών σε ψευδαρθρώσεις στην περιοχή των επιφύσεων, και η πρόιμη κινητοποίηση, ώστε να αποφευχθεί η δυσκαμψία στην πάσχουσα περιοχή αλλά και στις γύρω αρθρώσεις. Γενικά, η μέθοδος σταθεροποίησης αποτελεί επιλογή του χειρουργού, ανάλογα με τις συνθήκες στην εστία της ψευδάρθρωσης και το επιθυμητό αποτέλεσμα [9].

**Ενίσχυση της τοπικής βιολογίας:** Οι μέθοδοι που δρουν ενισχύοντας την τοπική βιολογία στην περιοχή της ψευδάρθρωσης, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με μεθόδους μηχανικής σταθεροποίησης της περιοχής. [9,29,42]

***α) Τεχνική Phemister - αποφλοιώση περιοστέου:***

Η πρώτη αναφορά στην τεχνική αυτή έγινε από τους Phemister [29] Με τη χρήση ενός οξέως οστεοτόμου ή σμίλης, ανασηκώνονται περιοχές περιοστέου μαζί με τον υποκείμενο φλοιό μήκους περίπου 2 εκατοστών, σε έκταση 3-4 εκατοστά σε κάθε πλευρά της ψευδάρθρωσης, ενώ σπογγώδες οστικό μόσχευμα είναι δυνατό να τοποθετηθεί ανάμεσα στα ανασηκωμένα τμήματα περιοστέου-φλοιού και στον υποκείμενο φλοιό. Η τεχνική αυτή, προωθεί την επαναγγείωση στην πέριξ της ψευδάρθρωσης περιοχή του φλοιού, ιδίως εφόσον χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με σπογγώδες μόσχευμα, ενισχύοντας έτσι την τοπική βιολογία στην περιοχή της ψευδάρθρωσης.

### ***β) Βιολογικοί παράγοντες***

Τοποθέτηση οστικών μοσχευμάτων.

Έγχυση αυτόλογου μυελού των οστών

Έγχυση αυτόλογων αυξητικών παραγόντων-Platelet Rich Plasma (PRP)

Χρήση απομεταλλωμένης θεμέλιου ουσίας του οστού (DBM)

Αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα

Τοποθέτηση οστικών μορφογενετικών πρωτεϊνών (BMPs)

### **ΣΤ. Μη παρεμβατικές μέθοδοι στην αντιμετώπιση ψευδαρθρώσεων**

Η ηλεκτροδιέγερση, έχει εφαρμοστεί στην αντιμετώπιση ψευδαρθρώσεων, ο ακριβής μηχανισμός δράσης της παραμένει ασαφής και έχουν περιγραφεί ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε κάποιες σειρές ασθενών [43]. Η δράση της όμως είναι περιορισμένη, καθώς δεν ενδείκνυται για ατροφικές ψευδαρθρώσεις, ή σε περιπτώσεις που υπάρχει μεγάλο οστικό έλλειμμα ή λοίμωξη. Οι υπέρηχοι και η θεραπεία Shockwave έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση ψευδαρθρώσεων, με ιδιαίτερα καλά αποτελέσματα [9,44,45].

### **Ζ. Εκτίμηση πόρωσης**

Η εκτίμηση της πόρωσης των κατάγματα και των ψευδαρθρώσεων βασίζεται τόσο σε κλινικά όσο και σε απεικονιστικά ευρήματα. Κλινικά αξιολογείται η ικανότητα ανώδυνης φόρτισης (στα κατάγματα και ψευδαρθρώσεις που αφορούν το κάτω άκρο), και η απουσία μικροκινήσεων στην περιοχή του κατάγατος, ενώ για την ακτινολογική επιβεβαίωση της πόρωσης ιδιαίτερα χρήσιμα είναι τα κριτήρια του Heckman. Με βάση τα κριτήρια αυτά εκτιμάται η ο σχηματισμός πόρου ανάμεσα στα κατεαγότα άκρα σε προσθιοπίσθιες και πλάγιες προβολές σε απλές ακτινογραφίες και ελέγχεται σε πόσους από τους τέσσερις φλοιούς ενός μακρού οστού (πρόσθιος,

οπίσθιος έσω και έξω φλοιός) έχει ολοκληρωθεί η γεφύρωση των κατεαγόντων άκρων. Η πόρωση θεωρείται ότι έχει ολοκληρωθεί όταν υπάρχει γεφύρωση και στους τέσσερις φλοιούς. Επιπλέον ο Heckman αξιολόγησε την ενδοοστική πόρωση, η οποία θεωρείται πλήρης όταν γίνει εξάλειψη της διακαταγματικής γραμμής στον ακτινολογικό έλεγχο και αντικατάσταση της από μία ζώνη αυξημένης πυκνότητας η οποία σχηματίζεται από τον ενδοοστικό πόρο [46].

Οι νεότερες απεικονιστικές μέθοδοι έδωσαν περισσότερες δυνατότητες στην αξιολόγηση της πόρωσης των καταγμάτων και ψευδαρθρώσεων των μακρών οστών. Σήμερα με τη βοήθεια της υπολογιστικής τομογραφίας είναι δυνατή η λήψη πολλαπλών εγκάρσιων τομών στην περιοχή του ελλείμματος και άμεση η εκτίμηση του σχηματισμού πόρου, ενώ είναι επιπλέον δυνατή η τρισδιάστατη ανασύσταση της εικόνας καθώς και η μέτρηση της πυκνότητας στην περιοχή του πόρου και η καταγραφή της σε μονάδες Housfield με την χρήση νεότερων τεχνικών όπως η ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (Quantitative Computerized Tomography - Q-CT) [47].

### **Η. Επίδραση των ψευδαρθρώσεων στην ποιότητα ζωής των ασθενών.**

Η αντιμετώπιση των ψευδαρθρώσεων όπως έχει ήδη αναφερθεί, αποτελεί μια αρκετά δύσκολη διαδικασία που σχετίζεται με πολλαπλές χειρουργικές επεμβάσεις υψηλού κόστους, παρατεταμένο χρόνο νοσηλείας, χρόνια λήψη φαρμάκων (αντιβιοτικών, αναλγητικών) αυξημένη νοσηρότητα, αποχή για μεγάλο χρονικό διάστημα από την εργασία και συχνά αναπηρία και ανικανότητα για εργασία. Η μειωμένη λειτουργικότητα και η χρόνια νοσηρότητα ασθενών με ψευδαρθρώσεις όπως είναι αναμενόμενο προκαλεί επιβάρυνση και στην συναισθηματική και ψυχική υγεία των ασθενών [9]. Κατά συνέπεια οι ψευδαρθρώσεις επηρεάζουν αρνητικά την

ποιότητα ζωής των ασθενών, όπως εξάλλου συμβαίνει σε κάθε χρόνια νόσο.

Η έννοια της ποιότητας ζωής, στο πλαίσιο των κλινικών ερευνών, δεν αναφέρεται γενικά στην ευτυχία, την ικανοποίηση, τα πρότυπα ζωής, τις επιδράσεις του κλίματος ή του περιβάλλοντος, αλλά εστιάζει στην αξιολόγηση των περιοχών εκείνων που σχετίζονται περισσότερο με την ασθένεια ή την θεραπεία και για αυτό επικράτησε ο όρος Σχετιζόμενη με την Υγεία Ποιότητα Ζωής (Health-Related Quality of Life, HRQOL) [48,49]. Ο όρος, περιλαμβάνει τρεις θεμελιώδεις διαστάσεις:

- Την υποκειμενική αποτίμηση της (σωματικής και ψυχικής) λειτουργικής κατάστασης του ατόμου
- Την επίδραση της κατάστασης της υγείας στη λειτουργικότητα του ατόμου
- Τον περιορισμό της λειτουργικότητας στους τομείς εκείνους που είναι απαραίτητοι ώστε το άτομο να μπορεί να πραγματοποιεί τους επιδιωκόμενους στόχους της ζωής του.

Η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής, αποτελεί μια δυναμική έννοια, που μεταβάλλεται μαζί με το επίπεδο υγείας, τις σχέσεις, τις εμπειρίες και τους ρόλους του ατόμου. Στους πάσχοντες από κάποιο νόσημα, επηρεάζεται από το βασικό νοσολογικό υπόστρωμα, από πιθανές καταστάσεις μειωμένης λειτουργικότητας ή καταστάσεις εξάρτησης από βοηθήματα – συσκευές υποστήριξης, καθώς και από πιθανές παρενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής. Σημαντικό ρόλο επίσης παίζουν και οι προσδοκίες των ατόμων για βελτίωση της υγείας τους, οι κοινωνικές ευκαιρίες για τη βελτίωση της λειτουργικότητάς τους και οι πολιτικές υγείας, που επηρεάζουν θετικά ή αρνητικά τις συνθήκες διαβίωσής τους

Σήμερα, η αξιολόγηση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής γίνεται με τη χρήση ειδικών ερωτηματολογίων, τα οποία πληρούν αυστηρά κριτήρια εγκυρότητας, αξιοπιστίας, ειδικότητας και ανταποκρισιμότητας. Υπάρχουν περισσότερα από 800 εργαλεία μέτρησης της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής σύμφωνα με το Australian Centre on Quality of Life Instruments. Η σύνταξη των ερωτηματολογίων αυτών εστιάζει στο γενικό επίπεδο υγείας του ατόμου (γενικά ερωτηματολόγια) ή σε επιπτώσεις συγκεκριμένων παραμέτρων στην ποιότητα ζωής (ειδικά ερωτηματολόγια). Αρκετά από τα ερωτηματολόγια αυτά είναι μεταφρασμένα και εγκυροποιημένα και στην ελληνική γλώσσα. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο Medical Outcomes Study – Short Form 12 (SF-12).

Το Medical Outcomes Study – Short Form 12 εκφράζει γενικές καταστάσεις υγείας και οι 12 ερωτήσεις που περιλαμβάνει συνθέτουν οκτώ κλίμακες (σωματική λειτουργικότητα, σωματικός πόνος, γενική υγεία, ζωτικότητα, κοινωνική λειτουργικότητα, σωματικός ρόλος, συναισθηματικός ρόλος και ψυχική υγεία), οι οποίες διαμορφώνουν περιληπτικές μετρήσεις σε δύο συνοπτικές κλίμακες, της σωματικής και της ψυχικής υγείας. Το ερωτηματολόγιο είναι κατάλληλο για αυτοσυμπλήρωση, για συμπλήρωση μέσω συνέντευξης πρόσωπο με πρόσωπο ή τηλεφωνικά, για άτομα 14 ετών και άνω. Ο χρόνος συμπλήρωσης κυμαίνεται σε 3-5 λεπτά, διαθέτει πολύ καλή αξιοπιστία, εγκυρότητα, αυτοτέλεια και δυνατότητα σύγκρισης των αποτελεσμάτων μέτρησης με διαθέσιμες βαθμολογίες. Αποτελεί ένα αξιόπιστο όργανο μέτρησης, που προσεγγίζει τις βασικές διαστάσεις της ποιότητας ζωής και μπορεί να εκτιμήσει το αποτέλεσμα διάφορων ιατρικών θεραπευτικών πράξεων [52,53].

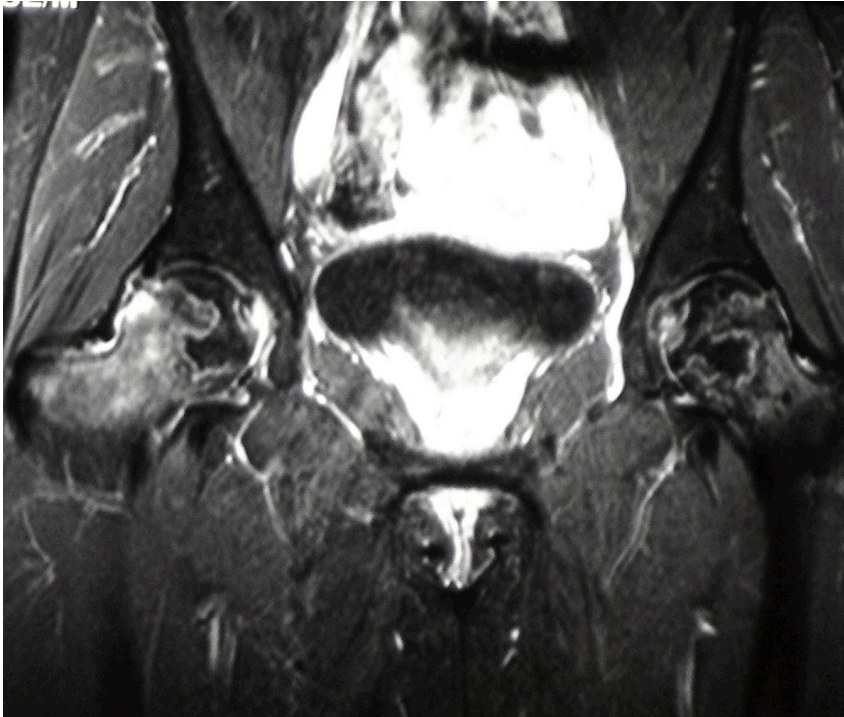
## VI. Οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλής

Η οστεονέκρωση ή ισχαιμη ή άσηπτη νέκρωση της μηριαίας κεφαλής, αποτελεί μια προοδευτικά επιδεινούμενη νόσο που χαρακτηρίζεται από νέκρωση των οστεοκυττάρων και του μυελού των οστών, η οποία προκαλείται από μειωμένη αιμάτωση του υποχόνδριου οστού. Ο Chandler ονόμασε αυτή την κατάσταση "στεφανιαία νόσο του ισχίου", καθώς προσομοιάζει στην ισχαιμία του μυοκαρδίου [54].

Αμέσως μετά την εκδήλωση της ισχαιμίας στον οστίτη ιστό ξεκινά μία διαδικασία αποκατάστασης, με ταυτόχρονη απορρόφηση του νεκρού οστού από τους οστεοκλάστες και εναπόθεση νέου οστού, η λεγόμενη έρπουσα αποκατάσταση (creeping substitution). Η φυσιολογική φόρτιση της άρθρωσης, έχει σαν αποτέλεσμα την δημιουργία κατάγματος του αδύναμου λόγω της απορρόφησης σπογγώδους οστού, κατάσταση η οποία εκδηλώνεται με εμφάνιση πόνου, και περιορισμό των κινήσεων του ισχίου [55,56,57,58].

Η οστεονέκρωση (ON) της μηριαίας κεφαλής, προσβάλλει κυρίως νεαρούς ενήλικες κατά την τρίτη με τέταρτη δεκαετία της ζωής τους [55,56,57]. Η έναρξη της νόσου είναι ύπουλη, χωρίς ειδικά κλινικά σημεία και συμπτώματα που να διευκολύνουν τη διάγνωσή της. Πόνος χωρίς σαφή εντόπιση στην περιοχή πέριξ της άρθρωσης του ισχίου, στο κατώτερο τμήμα της πυέλου, στην έσω επιφάνεια του μηρού και του γόνατος, καθώς και στους γλουτούς, πρέπει πάντα να εγείρει την υποψία ON της μηριαίας κεφαλής και να οδηγήσει σε πρόωμη διάγνωση πριν την καθίζηση της αρθρικής επιφάνειας.





ΕΙΚΟΝΑ Α.2.6 Μαγνητική τομογραφία ασθενούς με οστεονέκρωση και προσβολή και των δύο ισχίων, η σθενής έπασχε απο απλαστική αναιμία και της είχαν χορηγηθεί υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών.

#### Α. Αιτιολογία της νόσου

Διακρίνονται δύο κύριες ομάδες ασθενών με οστεονέκρωση, όσο αφορά την αιτιολογία της νόσου. Η πρώτη ομάδα, αφορά ασθενείς στους οποίους δεν ανευρίσκεται εμφανής αιτιολογικός παράγοντας κινδύνου (ιδιοπαθής ή πρωτοπαθής οστεονέκρωση), ενώ στη δεύτερη ομάδα ανήκουν ασθενείς με σαφώς προσδιορισμένη αιτιολογία (δευτεροπαθής οστεονέκρωση) [55,56,57,58]. Η διάγνωση της ιδιοπαθούς οστεονέκρωσης είναι σήμερα λιγότερο συχνή από ότι στο παρελθόν, καθώς έχει πλέον αναγνωριστεί μεγάλος αριθμός παραγόντων που ευθύνονται για την εκδήλωση της νόσου[57].

Τα αίτια δευτεροπαθούς οστεονέκρωσης διακρίνονται σε τραυματικά και ατραυματικά (Πίνακας 2) [57]. Σε περιπτώσεις τραυματισμού, διαταράσσεται η

αγγείωση της μηριαίας κεφαλής. Συγκεκριμένα στα υποκεφαλικά κατάγματα η αιμάτωση της μηριαίας κεφαλής εξαρτάται αποκλειστικά και μόνο από την αρτηρία του εναπομείναντα στρογγύλου συνδέσμου που ευθύνεται για το 20-30% της αιματικής παροχής στην μηριαία κεφαλή, ενώ σε περιπτώσεις εξάρθημάτων του ισχίου, όπου έχουμε και ρήξη του στρογγύλου συνδέσμου, η αιμάτωση της μηριαίας κεφαλής εξαρτάται αποκλειστικά από τα αγγεία του αρθρικού θυλάκου, στα οποία η ροή του αίματος μειώνεται σημαντικά λόγω του ενδαρθρικού αιματώματος και της αύξησης της πίεσης στην περιοχή. Τέλος χειρουργικές επεμβάσεις στην περιοχή της πύελου και της κοτύλης, ενέχουν επίσης σημαντικό κίνδυνο τραυματισμού των τροφοφόρων αγγείων της μηριαίας κεφαλής με συνέπεια την εκδήλωση ισχαιμης νέκρωσης [57].

Η παθοφυσιολογία της ατραυματικής δευτεροπαθούς ON του ισχίου δεν έχει πλήρως αποσαφηνισθεί. Γενετικοί παράγοντες κινδύνου, όπως συγγενείς διαταραχές πήξης, δυσλιπιδαιμίες, αιμοσφαιρινοπάθειες έχουν ενοχοποιηθεί. Ο πιο κοινός μηχανισμός που θεωρείται υπεύθυνος για την εκδήλωση ON σε αυτές τις περιπτώσεις είναι οι διαταραχές (αύξηση) της ενδαγγειακής πήξης που προκαλούνται σε αυτές τις καταστάσεις, οι οποίες οδηγούν σε ισχαιμία και εν συνεχεία σε νέκρωση του οστού και του μυελού. Τόσο η θρομβοφιλία ( αυξημένη τάση για θρόμβωση ) , όσο και η και μειωμένη ικανότητα λύσης θρόμβων, προκαλούν αύξηση της ενδαγγειακής πήξης και έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση ON της μηριαίας κεφαλής. Επίσης μεταλλάξεις των παραγόντων που συμμετέχουν στον πηκτικό μηχανισμό, αυξάνουν την πηκτικότητα και τάση σχηματισμού θρόμβων [59,60,61,62,63,64].

Η αιτιοπαθογένεια της ON της μηριαίας κεφαλής είναι πολυπαραγοντική και ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις ενέχεται ένας αιτιολογικός παράγοντας, συχνά

περισσότεροι ενδογενείς ή εξωγενείς παράγοντες, δρουν συνεργικά στην εκδήλωση της νόσου.

Πίνακας Α.2.1 Αίτια οστεονέκρωσης της μηριαίας κεφαλής

<b>Τραυματική οστεονέκρωση</b>	<b>Ατραυματική οστεονέκρωση</b>
Κάταγμα του μηριαίου αυχένα εξάρθρωμα ισχίου εκτεταμένα εγκαύματα αγγειακές βλάβες	<b>Υπερπηκτικότητα</b> έλλειμμα αντιθρομβίνης III έλλειμμα πρωτεϊνών C και S αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C έλλειμμα ενεργοποιητή του πλασμινογόνου
	<b>Δευτεροπαθής υπερπηκτικότητα</b> χρόνια λήψη κορτικοστεροειδών αλκοολισμός μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο κύηση χρήση αντισυλληπτικών υπερλιπιδαιμία νόσος του κολλαγόνου σύνδρομο Ehler - Danlos νόσος Raynaud σακχαρώδης διαβήτης αντιφωσφολιπιδαιμικό σύνδρομο
	<b>Αιματολογικές παθήσεις</b> αιμορροφιλία αιμοσφαιρινοπάθειες πολυκυτταραιμία
	<b>Μεταβολικά νοσήματα</b> υπερπαραθυρεοειδισμός υπερουριχαιμία νόσος Cushing νόσος Gaucher
	<b>Ασθένειες του πεπτικού</b> παγκρεατίτιδα ελκώδης κολίτιδα νόσος του Chron
	<b>Άλλοι παράγοντες κινδύνου</b> κάπνισμα νόσος των δυτών (νόσος αποσυμπίεσης) έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία αιμοκάθαρση

## **B. Απεικονιστικά ευρήματα στην ON της μηριαίας κεφαλής**

Ο απεικονιστικός έλεγχος στην ON της μηριαίας κεφαλής είναι ιδιαίτερα σημαντικός, τόσο στη διαφορική διάγνωση της από άλλες καταστάσεις που προκαλούν αντίστοιχη κλινική σημειολογία στην περιοχή του ισχίου (π.χ. παροδική οστεοπόρωση), όσο και για την σταδιοποίηση, την λήψη αποφάσεων για το είδος της θεραπευτικής προσέγγισης καθώς και για την ανίχνευση και άλλων εστιών εντόπισης της νόσου. Οι συνήθεις εξετάσεις που χρησιμοποιούνται είναι οι απλές ακτινογραφίες, με προσθιοπίσθιες προβολές και προβολές σε βατραχοειδή θέση, το

σπινθηρογράφημα οστών και η μαγνητική τομογραφία [57,65,66,67].

Στις απλές ακτινογραφίες, σύνηθες εύρημα είναι η ύπαρξη σκληρυντικού δακτυλίου που περιβάλλει μια περισσότερο ακτινοδιαυγή (οστεοπενική) περιοχή, και οφείλεται στην δημιουργία νέου οστού γύρω από τη νεκρωτική περιοχή. Επίσης χαρακτηριστικό εύρημα στην ON της μηριαίας κεφαλής είναι η ύπαρξη διαυγούς γραμμής στο υποχόνδριο οστού, η οποία υποδηλώνει υποχόνδριο κάταγμα και χαρακτηρίζεται ως σημείο “crescent” (crescent sign) [57,65,66,67].

Η αποπλάτυνση της μηριαίας κεφαλής, η στένωση του μεσαρθρίου διαστήματος και τα ευρήματα αρθρίτιδας στον ακτινολογικό έλεγχο, αποτελούν ενδείξεις προχωρημένης νόσου [57,65,66,67].

Το σπινθηρογράφημα οστών με  $^{99m}\text{Tc}$ - παρουσιάζει μεγάλη ευαισθησία στην πρόιμη διάγνωση της νόσου, χωρίς όμως να αποτελεί ειδική εξέταση καθώς δεν διευκολύνει στη διαφορική διάγνωση από άλλες παθολογικές καταστάσεις στην περιοχή. Παρ' όλα αυτά αποτελεί μια ιδιαίτερα χρήσιμη εξέταση, καθώς είναι δυνατό να αναδείξει πολλαπλές εντοπίσεις της νόσου [68].

Η μαγνητική τομογραφία τέλος αποτελεί μέθοδο εκλογής στη διάγνωση και σταδιοποίηση της ON λόγω της υψηλής ευαισθησίας και της μεγάλης διακριτικής ικανότητας που προσφέρει. Επιπλέον αναδεικνύει πρώιμα σημεία ON και στην ετερόπλευρη μηριαία κεφαλή που μπορεί να μην ήταν κλινικά εμφανή (silent hip).[57,65,66,67,69]

Τα συστήματα σταδιοποίησης της ON βασίζονται ως επί το πλείστον στα απεικονιστικά ευρήματα, και κυρίως στον απλό ακτινολογικό έλεγχο με προσθιοπίσθιες ακτινογραφίες λεκάνης ισχίων και ακτινογραφίες σε βατραχοειδή θέση [70,71,72,73,74,75]



#### EIKONA A.2.7

Ασθενής 41 ετών με οστεονέκρωση μηριαίας κεφαλής σταδίου III κατά Steinberg, με ιστορικό αλκοολισμού. Προσθιοπίσθια και βατραχοειδής προβολή. Απο το αρχείο της Ορθοπαιδικής κλινικής του πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Η πρώτη προσπάθεια ταξινόμησης της ΟΝ της μηριαίας κεφαλής έγινε από τους Ficat και Arlet το 1964, ο σκοπός αυτής της ταξινόμησης ήταν καθαρά προγνωστικός, ενώ έδινε τη δυνατότητα σύγκρισης του αποτελέσματος ανάμεσα στις διάφορες θεραπευτικές τεχνικές. Με βάση αυτό το σύστημα η νόσος διακρινόταν σε 5 στάδια [65]. Τα στάδια 0 έως 2 χαρακτηριζόταν πρώιμα ενώ τα στάδια 3 και 4 σήμαιναν προχωρημένη νόσο (πίνακας Α.2.2).

Στις αρχές τις δεκαετίας του '80 εμφανίζεται το σύστημα ταξινόμησης του Steinberg [76] που στηρίζεται στην απλή ακτινογραφία, τη μαγνητική τομογραφία και το σπινθηρογράφημα, ενώ δε λαμβάνει υπόψη τα κλινικά δεδομένα. Επίσης περιλαμβάνει στοιχεία σχετικά με το μέγεθος της βλάβης και το βαθμό συμμετοχής της αρθρικής επιφάνειας (Πίνακας Α.2.3).

ΠΙΝΑΚΑΣ Α. 2 .2: Ταξινόμηση Ficat- Arlet

Στάδιο	Κλινική εικόνα	Ακτινολογικά ευρήματα
<b>0</b>	Χωρίς κλινικές εκδηλώσεις, η διάγνωση τίθεται μετά από ιστολογική εξέταση σε ασθενή με γνωστή ΟΝ στο ετερόπλευρο ισχίο.	0
<b>1</b>	Ευρήματα στην κλινική εξέταση, πόνος στο ισχίο, με αντανάκλαση στο μηρό και στο γόνατο	0
<b>2</b>	Κλινικές εκδηλώσεις της νόσου	Διάχυτη οστεοπόρωση, σκληρυντικές περιοχές, κύστεις
<b>3</b>	Κλινικές εκδηλώσεις της νόσου	Υποχόνδριο κάταγμα, οστικό απόλυμα, φυσιολογικό μεσάρθριο
<b>4</b>	Κλινικές εκδηλώσεις οστεοαρθρίτιδας	Επιπέδωση και καθίζηση της μηριαίας κεφαλής, στένωση του μεσαρθρίου, εικόνα οστεοαρθρίτιδας

ΠΙΝΑΚΑΣ Α.2.3: Στάδια ταξινόμησης του συστήματος Steinberg

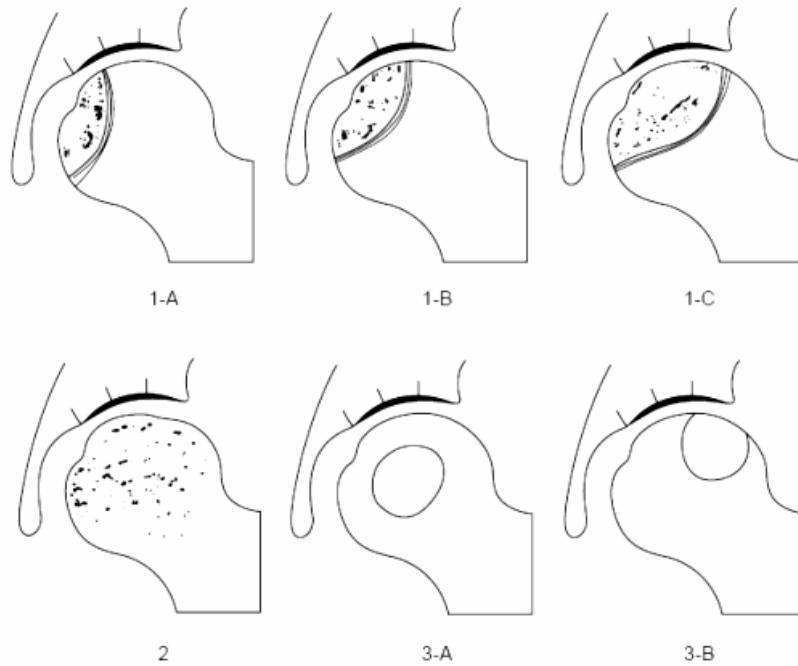
Στάδιο	Χαρακτηριστικά
<b>0.</b>	Όλες οι απεικονιστικές τεχνικές (ακτινογραφία, μαγνητική τομογραφία και σπινθηρογράφημα) είναι αρνητικές. Στο στάδιο αυτό κατατάσσονται ισχία ασθενών με διαγνωσμένη οστεονέκρωση στο ετερόπλευρο ισχίο και με παρουσία κάποιου αιτιολογικού παράγοντα. Δηλώνει «υψηλού κινδύνου» ισχία για εμφάνιση της νόσου.
<b>I.</b>	<b>IA:</b> Ήπια (<15% της κεφαλής προσβεβλημένο). <b>IB:</b> Μέτρια (15% ως 30% προσβεβλημένο). <b>IC:</b> Σοβαρή (>30% προσβεβλημένο).
<b>II</b>	Η οστεονέκρωση εμφανίζεται στην ακτινογραφία με τη μορφή διαυγάσεων ή/και σκληρύνσεων. Η έκταση της βλάβης υπολογίζεται σε προσθιοπίσθιες και πλάγιες ακτινογραφίες. Ανάλογα με το ποσοστό της κεφαλής που έχει καταλάβει, χαρακτηρίζεται: <b>IIA:</b> Ήπια (<15% της κεφαλής προσβεβλημένο). <b>IIB:</b> Μέτρια (15% έως 30% προσβεβλημένο). <b>IIC:</b> Σοβαρή (>30% προσβεβλημένο)
<b>III.</b>	Η ακτινογραφία εμφανίζει υποχόνδρια καθίζηση, σημείο της υποχόνδριας ημισεληνοειδούς γραμμής (Crescent Sign), χωρίς επιπέδωση της κεφαλής. Για την εκτίμηση της έκτασης της καθίζησης χρησιμοποιείται είτε η προσθιοπίσθια είτε η πλάγια ακτινογραφία, ανάλογα με το ποια εμφανίζει μεγαλύτερο μέγεθος. Διακρίνεται σε: <b>IIIA:</b> Ήπια (η καθίζηση καταλαμβάνει <15% της αρθρικής επιφάνειας). <b>IIIB:</b> Μέτρια (15% ως 30% της αρθρικής επιφάνειας προσβεβλημένο).

	<b>III-C:</b> Σοβαρή (>30% προσβεβλημένο).
<b>IV.</b>	Η ακτινογραφία αποκαλύπτει επιπέδωση της αρθρικής επιφάνειας της κεφαλής. Η έκταση της επιπέδωσης υπολογίζεται είτε στην προσθιοπίσθια είτε στην πλάγια ακτινογραφία. Διακρίνεται σε: <b>IV-A:</b> Ήπια (<15% επιφάνειας και <2mm καθίζηση). <b>IV-B:</b> Μέτρια (15% ως 30% επιφάνειας ή 2-4mm καθίζηση). <b>IV-C:</b> Σοβαρή (>30% επιφάνειας ή >4mm καθίζηση).
<b>V.</b>	Στένωση μεσαρθρίου διαστήματος ή/και συμμετοχή της κοτύλης. Βαθμολόγηση σε VA, VB, VC ανάλογα με την έκταση της βλάβης στην κεφαλή (όπως γίνεται και στο στάδιο IV) και την εκτιμώμενη προσβολή της κοτύλης.
<b>VI.</b>	Η ακτινογραφία δείχνει προχωρημένες εκφυλιστικές αλλοιώσεις με προσβολή της κοτύλης στην ακτινογραφία

Το 1987 η Japanese Investigation Committee δημιουργεί ένα νέο σύστημα ταξινόμησης, προσθέτοντας σε αυτό των Ficat και Arlet στοιχεία που αφορούν τη θέση της βλάβης. Έτσι η διαφοροποίηση αφορά κυρίως τα στάδια II και III. Η βάση της ταξινόμησης αυτής είναι η απλή ακτινογραφία [77,78]. Η τοπογραφία της βλάβης κρίθηκε ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας (Πίνακας A.2.4).

ΠΙΝΑΚΑΣ A.2.4: Στάδια ταξινόμησης του συστήματος Japanese Investigation Committee

Στάδιο	Χαρακτηριστικά
<b>1</b>	Η βλάβη διαχωρίζεται από την υγιή περιοχή με μια «σκληρυντική» ζώνη. Διακρίνεται σε: <b>1-A:</b> Η βλάβη καταλαμβάνει ποσοστό <1/3 της περιοχής φόρτισης της κεφαλής. <b>1-B:</b> Η βλάβη καταλαμβάνει ποσοστό 1/3 - 2/3 τη έκτασης της περιοχής φόρτισης. <b>1-C:</b> Η βλάβη εκτείνεται > 2/3 της περιοχής φόρτισης.
<b>2</b>	Διάχυτες οστεοσκληρυντικές γραμμές. Η «σκληρυντική» ζώνη είναι ασαφής. Επιπλέον, παρατηρείται επιπέδωση της κεφαλής
<b>3</b>	Βλάβη με μορφή κύστης. Διακρίνεται, ανάλογα με τη θέση της βλάβης, σε: <b>III-A:</b> Η κύστη είναι μακριά από την περιοχή φόρτισης ή κοντά στο κέντρο της κεφαλής. <b>III-B:</b> Η κύστη στα έσω 2/3 της περιοχής φόρτισης.



**ΕΙΚΟΝΑ Α.2.8** Ακτινολογική απεικόνιση σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης Japanese Investigation Committee. (Ohzono K, Saito M, Sugano N et al. The fate of nontraumatic avascular osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop. 1992;277:73-8).

Το 1993 η ARCO (Association Research Circulation Osseous) δημιούργησε ένα πιο λεπτομερές σύστημα ταξινόμησης που συμπεριλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για την πρόγνωση της βλάβης [79]. Η ταξινόμηση αυτή αποτελεί έναν συνδυασμό όλων των παραπάνω προτάσεων συμπληρώνοντας στο σύστημα των Ficat και Arlet, την έκταση της βλάβης από την ταξινόμηση του Steinberg και την θέση της βλάβης από την ταξινόμηση της Japanese Investigation Committee (Πίνακας 6) Η ταξινόμηση αυτή παρόλο που είναι σχετικά πολύπλοκη, καταγράφει και αξιοποιεί όλες τις πληροφορίες που είναι δυνατό να προκύψουν από όλες τις απεικονιστικές μεθόδους. Έτσι παρέχει μια πλήρη καταγραφή της βλάβης ώστε να είναι ευκολότερη τόσο η επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας όσο και πιο άρτια παρακολούθηση της εξέλιξης της βλάβης.



**ΠΙΝΑΚΑΣ Α.2.5:** Στάδια ταξινόμησης του συστήματος ARCO

Στάδιο	Χαρακτηριστικά
<b>I</b>	Θετική η βιοψία της κεφαλής. Οι απεικονιστικές τεχνικές δίνουν φυσιολογική εικόνα.
<b>II</b>	Θετική MRI ή/και το σπινθηρογράφημα, ενώ η ακτινογραφία και η CT παραμένουν αρνητικές. Με βάση την έκταση της βλάβης, η οποία εκτιμάται <b>ποσοτικά</b> στην MRI διακρίνεται σε: <b>A:</b> <15% κεφαλής προσβεβλημένο. <b>B:</b> 15% ως 30% προσβεβλημένο. <b>C:</b> >30% προσβεβλημένο.
<b>III</b>	Θετική η απλή ακτινογραφία, η CT, η MRI και το σπινθηρογράφημα. Η κεφαλή διατηρεί την ακεραιότητά της. Η βλάβη κατατάσσεται ανάλογα με την <b>εντόπιση</b> σε: <b>A:</b> Έσω. <b>B:</b> Κεντρική. <b>C:</b> Έξω. <b>Ποσοτικά</b> η βλάβη ταξινομείται με βάση τη MRI και την απλή τομογραφία σε: <b>A:</b> 15% κεφαλής προσβεβλημένο. <b>B:</b> 15% ως 30% προσβεβλημένο. <b>C:</b> >30% προσβεβλημένο.
<b>IV</b>	Στην απλή ακτινογραφία και στην αξονική τομογραφία, σημείο της υποχόνδριας ημισελήνοειδούς γραμμής (Crescent Sign) ή και επιπέδωση της αρθρικής επιφάνειας της μηριαίας κεφαλής. Τόσο η εντόπιση όσο και η έκταση της βλάβης ταξινομείται μόνο με βάση την απλή ακτινογραφία σε: <b>Εντόπιση:</b> <b>A:</b> Έσω <b>B:</b> Κεντρική <b>C:</b> Έξω <b>Έκταση βλάβης:</b> <b>A:</b> 15% κεφαλής προσβεβλημένο. <b>B:</b> 15% ως 30% προσβεβλημένο. <b>C:</b> >30% προσβεβλημένο. <b>Έκταση υποχόνδριας ημισελήνοειδούς γραμμής (Crescent Sign):</b> <b>A:</b> 15% της αρθρικής επιφάνειας <b>B:</b> 15% ως 30% της αρθρικής επιφάνειας. <b>C:</b> >30% της αρθρικής επιφάνειας. <b>% καθίζηση της αρθρικής επιφάνειας και βάθος καθίζησης:</b> <b>A:</b> <15% της αρθρικής επιφάνειας ή <2mm καθίζηση. <b>B:</b> 15-30% της αρθρικής επιφάνειας ή 2-4mm καθίζηση. <b>C:</b> >30% της αρθρικής επιφάνειας ή >4mm καθίζηση. Στην απλή ακτινογραφία μόνο, επιπέδωση αρθρικής επιφάνειας, στένωση μεσαρθρίου διαστήματος και αλλοιώσεις στην κοτύλη με καταστροφή της άρθρωσης.

### Γ. Θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με ON μηριαίας κεφαλής

Έχουν προταθεί αρκετές μέθοδοι αντιμετώπισης της οστεονέκρωσης της μηριαίας κεφαλής, οι οποίες ποικίλουν από απλά μέτρα συντηρητικής θεραπείας

(αποφόρτιση, φαρμακευτική αγωγή) μέχρι επεμβάσεις διάσωσης της μηριαίας κεφαλής (στροφική οστεοτομία, τρυπανισμοί για αποσυμπίεση του οστικού οιδήματος, αφαίρεση του νεκρωμένου οστού και τοποθέτηση οστικού μοσχεύματος, τοποθέτηση καρφίδων τανταλίου και τοποθέτηση αγγειούμενου αυτομοσχεύματος περόνης), ενώ σε προχωρημένα στάδια της νόσου όπου είναι αδύνατη η διατήρηση της μηριαίας κεφαλής, η τελική επιλογή είναι η αντικατάσταση της μηριαίας κεφαλής και η διενέργεια ολικής αρθροπλαστικής ισχίου [57] .

Η θεραπευτική προσέγγιση εξαρτάται από το στάδιο της νόσου. Σε αρχικά στάδια και σε πολύ μικρής έκτασης βλάβες, είναι δυνατό να εφαρμοστεί συντηρητική αντιμετώπιση που συνίσταται σε αποφόρτιση του πάσχοντος άκρου, θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο, διφοσφονικά, και ασπιρίνη [80, 81]. Επίσης σε πρώιμα στάδια και μικρής έκτασης βλάβες είναι δυνατό να πραγματοποιηθεί και αποσυμπίεση με τρυπανισμούς

Η τοποθέτηση φλοιώδους μοσχεύματος προσφέρει δομική στήριξη στην περιοχή της βλάβης σε ON μέσου σταδίου [57, 85], ενώ πρόσφατα έχουν χρησιμοποιηθεί καρφίδες τανταλίου σε συνδυασμό συχνά με αυξητικούς παράγοντες, οι οποίες ενισχύουν τη δομική σταθερότητα της περιοχής της νέκρωσης και λόγω της δομής τους στο χώρο και των πόρων που εμφανίζουν στην επιφάνειά τους, ενισχύουν την δημιουργία νέου οστού γύρω από αυτές, αποτρέποντας την καθίζηση της μηριαίας κεφαλής [86, 87]. Οι οστεοτομίες είναι επίσης επεμβάσεις που πραγματοποιούνται στην προσπάθεια διάσωσης της μηριαίας κεφαλής, σε νόσο μέσου σταδίου και έχουν σαν στόχο την αλλαγή της ζώνης φόρτισης της μηριαίας κεφαλής στην κοτύλη , ώστε οι νεκρωτικές περιοχές να δέχονται μικρότερες πιέσεις [88, 89].

Τέλος, η τοποθέτηση αγγειούμενου οστικού μοσχεύματος περόνης αποτελεί

μία δύσκολη τεχνικά, αλλά ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο για τη διάσωση της μηριαίας κεφαλής, ιδίως σε ασθενείς με νόσο σταδίου II–V κατά Steinberg. Τα οφέλη από αυτού του τύπου επέμβαση είναι αρκετά: προσφέρει αποσυμπίεση της μηριαίας κεφαλής, μειώνοντας την ενδοοστική πίεση και διακόπτοντας την ισχαιμία, απομακρύνει το νεκρωμένο οστό, ενώ καλύπτει τον κενό χώρο που προκύπτει από την αφαίρεση του νεκρού οστού με ένα άριστο οστικό μόσχευμα, που περιλαμβάνει σπογγώδες οστό, περίστυλο και φλοιώδες οστό, προσφέροντας έτσι την μέγιστη δυνατή στήριξη, σε συνδυασμό με αιματική παροχή από το αναστομωμένο αγγείο[90, 91, 92, 93, 94]

Πρόσφατα, αρκετοί βιολογικοί παράγοντες έχουν μελετηθεί στην αντιμετώπιση της ON της μηριαίας κεφαλής. Συγκεκριμένα υπάρχουν αναφορές για την χρήση αρχέγονων μεσεγχυματικών κυττάρων, ενώ και οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες λόγω των γνωστών οστεοεπαγωγικών και οστεοαναγεννητικών ιδιοτήτων τους, έχουν χρησιμοποιηθεί σε προκλινικές, αλλά και κλινικές μελέτες, σε συνδυασμό με οστικά μόσχευματα, όπου φαίνεται να έχουν θετικά αποτελέσματα, συμβάλλοντας στην διατήρηση της μηριαίας κεφαλής [85,95,96,97].

Λόγω της νεαρής ηλικίας των ασθενών που πάσχουν από ON της μηριαίας κεφαλής, κάθε προσπάθεια διάσωσης της άρθρωσης του ισχίου είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς η τελική αντιμετώπιση σε προχωρημένα στάδια της νόσου αποτελεί η αντικατάσταση της άρθρωσης με εμφυτεύματα ολικής αρθροπλαστικής.

#### **Δ. Αξιολόγηση της λειτουργικότητας ασθενών με οστεονέκρωση**

Η οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλής συνοδεύεται από χρόνια πόνο και έκπτωση της λειτουργικότητας της άρθρωσης του ισχίου. Η λειτουργικότητα ασθενών με ON είναι δυνατό να εκτιμηθεί με τη χρήση της κλίμακας Harris Hip Score.

Το Harris Hip Score (HHS) σχεδιάστηκε το 1969 από τον Harris WH το για την αξιολόγηση του πόνου της λειτουργικότητας και του εύρους κίνησης της άρθρωσης ασθενών που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική ισχίου

Η εκτίμηση του πόνου γίνεται από τον ίδιο τον ασθενή, ενώ η λειτουργικότητα της άρθρωσης από τον θεράποντα ιατρό. Υψηλότερες βαθμολογίες αντιπροσωπεύουν υψηλότερα επίπεδα λειτουργικότητας της άρθρωσης. Έχει ευρέως χρησιμοποιηθεί σε ερευνητικές εργασίες και έχει υψηλή εγκυρότητα και αξιοπιστία. Ενώ δεν αποτιμά διαφορές που έχουν να κάνουν με την ηλικία ή άλλα συνοδά νοσήματα [98].

### 3. ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΣΤΙΚΩΝ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΩΝ

#### I. Οστικά μοσχεύματα

Η χρήση οστικών μοσχευμάτων, αποτελεί τον χρυσό κανόνα στην αντιμετώπιση ψευδαρθρώσεων και ελλειμμάτων των μακρών οστών. Ανάλογα με τις ιδιότητές τους τα οστικά μοσχεύματα διακρίνονται σε δομικά, οστεοεπαγωγικά και οστεογενετικά. Ένα οστικό μόσχευμα, είναι δυνατό να συνδυάζει περισσότερες από μία ιδιότητες [7, 8, 9, 99, 100, 101].

Η *δομική ικανότητα* (οστεοκαθοδήγηση) των μοσχευμάτων βασίζεται στην ιδιότητά τους να αποτελούν ικρίωμα, μέσα στο οποίο μπορούν να διεισδύσουν οστεοπαραγωγικά κύτταρα. Επίσης τα δομικά μοσχεύματα μπορούν να τοποθετηθούν για να καλύψουν μεγάλα οστικά ελλείμματα, συμβάλλοντας με αυτό τον τρόπο στη μηχανική σταθεροποίηση των ελλειμμάτων. Η δράση των αμιγώς δομικών μοσχευμάτων (όπως πχ. τα φλοιώδη αλλομοσχεύματα) έγκειται καθαρά στη μηχανική υποστήριξη της περιοχής, χωρίς να έχει καμία βιολογική επίδραση στην πόρωση [7, 8, 9, 99, 101].

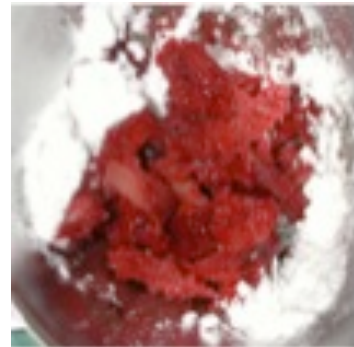
Η *οστεοεπαγωγή* αποτελεί την ιδιότητα προσέλκυσης στην πάσχουσα περιοχή μεσεγχυματικών κυττάρων, οστεοβλαστών, και οστεοκλαστών τα οποία συμβάλουν στην πόρωση του κατάγματος. Η ιδιότητα αυτή οφείλεται στην ύπαρξη ουσιών με χημειοτακτική δράση όπως είναι οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (BMPs) οι αυξητικοί διαφοροποιητικοί παράγοντες (GDFs) και οι τροποποιητικοί αυξητικοί παράγοντες (Transforming Growth Factors) TGF-b1, 2 και 3, οι οποίες προσελκύουν και οδηγούν σε πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση τις προαναφερθείσες κυτταρικές σειρές [7, 8, 9, 99, 100, 101].

Η οστεογενετική ιδιότητα, αποτελεί την ικανότητα του μοσχεύματος να παράγει οστίτη ιστό. Η ιδιότητα του αυτή προέρχεται από οστεοπαραγωγά κύτταρα (προοστεοβλάστες, αρχέγονα μεσεγχοματικά κύτταρα), που ήδη εμπεριέχονται σε αυτό κατά τη στιγμή της λήψης του και έχουν τη δυνατότητα πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης σε οστεοβλάστες συμβάλλοντας στη δημιουργία οστίτη ιστού [7, 8, 9, 99, 101].

Ανάλογα με την προέλευσή τους τα οστικά μοσχεύματα διακρίνονται σε αυτομοσχεύματα, όταν προέρχονται από τον ίδιο οργανισμό, αλλομοσχεύματα όταν προέρχονται από άλλο άτομο του ίδιου είδους και ξενομοσχεύματα όταν προέρχονται από άλλο είδος [99].

### **A. Αυτομοσχεύματα**

Τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα αυτομοσχεύματα είναι τα σπογγώδη αυτομοσχεύματα (εικόνα A.3.1) και η λήψη τους μπορεί να γίνει είτε μέσω γλυφανισμού στην περιοχή του κατάγματος είτε συνηθέστερα, από την περιοχή της λαγονίου ακρολοφίας. Έχουν σημαντική οστεοεπαγωγική και οστεοπαραγωγική δράση που οφείλεται στα κύτταρα και τους αυξητικούς παράγοντες που περιέχονται στη μεσοκυττάρια ουσία. Επιπλέον, λόγω της μεγάλης πορώδους επιφάνειάς τους, μπορούν να λειτουργήσουν και σαν ικρίωμα στο οποίο θα εγκατασταθούν οστεοπαραγωγικά κύτταρα.



**EIKONA A.3.1**  
Σπογγώδες  
αυτομόσχευμα

Τα φλοιώδη αυτομοσχεύματα, είναι σημαντικά ως δομικά μοσχεύματα, προσδίδοντας μηχανική σταθερότητα στην περιοχή όπου τοποθετούνται. Συνήθως λαμβάνονται μαζί με σπογγώδες υποκείμενο οστό, το οποίο ενισχύει την

οστεοεπαγωγική και οστεοπαραγωγική τους δράση. Η συνηθέστερη περιοχή λήψης τους είναι η λαγόνιος ακρολοφία [99, 100, 101].

Τα αγγειούμενα αυτομοσχεύματα συνδυάζουν στο μέγιστο όλες τις ιδιότητες των μοσχευμάτων. Προσφέρουν άριστο δομικό ικρίωμα, και λόγω της αιμάτωσης που φέρουν, διατηρούν στο μέγιστο δυνατό βαθμό την οστεοεπαγωγική και οστεοπαραγωγική τους ιδιότητα [101,102,103,104,105,106,107].

Η συνηθέστερη περιοχή λήψης αυτομοσχεύματος όπως προαναφέρθηκε είναι η λαγόνιος ακρολοφία, ενώ η κνήμη και η περόνη αποτελούν επίσης περιοχές λήψης αυτομοσχεύματος. Η περόνη αποτελεί συνήθη περιοχή λήψης αγγειούμενου μοσχεύματος, όπως και τα πλευρά, η λαγόνιος ακρολοφία, αλλά και το περιφερικό άκρο της κερκίδας (λήψη αγγειούμενου μοσχεύματος για την αντιμετώπιση ελλειμμάτων στην περιοχή των οστών του καρπού, όπως σε περιπτώσεις ψευδάρθρωσης του σκαφοειδούς) [100,101,102,103,104,105,106,107].

Αν και η λήψη και τοποθέτηση αυτόλογου μοσχεύματος αποτελεί τον "χρυσό κανόνα" στην αντιμετώπιση ιδίως των ψευδαρθρώσεων, καθώς αυτό συγκεντρώνει στο μέγιστο δυνατό βαθμό όλες τις ιδιότητες των μοσχευμάτων, θα πρέπει να τονιστεί ότι η χρήση του σχετίζεται με σημαντικά προβλήματα. Η λήψη αυτομοσχεύματος απαιτεί μία επιπλέον χειρουργική πράξη, η οποία όπως όλες οι χειρουργικές επεμβάσεις, δεν στερείται επιπλοκών, καθώς μπορεί να συσχετιστεί με λοίμωξη, αιμορραγία, διάσπαση χειρουργικού τραύματος, δημιουργία ουλής και έντονο μετεγχειρητικό πόνο σε μία προηγουμένως υγιή περιοχή. Όταν η δότρια περιοχή αφορά το κάτω άκρο (π.χ αυτομόσχευμα περόνης) , η λήψη αυτομοσχεύματος επιφέρει επιπρόσθετο περιορισμό στην μετεγχειρητική κινητοποίηση του ασθενούς. Τέλος υπάρχει σημαντικός περιορισμός ως προς την διαθεσιμότητα του

αυτομοσχεύματος που μπορεί να χρησιμοποιηθεί, ενώ η λήψη μεγάλης ποσότητας μοσχεύματος μπορεί να οδηγήσει σε κάταγμα στη δότρια περιοχή [9,100].

Τα παραπάνω αποτελούν σημαντικά μειονεκτήματα της χρήσης αυτομοσχεύματος, και κατέστησαν αναγκαία την αναζήτηση νέων παραγόντων, που να ευοδώνουν τη διαδικασία πάρωσης μειώνοντας την ανάγκη χρήσης αυτομοσχεύματος.

## **B. Αλλομοσχεύματα**

Τα αλλομοσχεύματα (εικόνα A.3.2) προέρχονται από άλλο άτομο του ίδιου είδους, διακρίνονται σε: α) φρέσκα, τα οποία έχουν υψηλή αντιγονικότητα και κίνδυνο μετάδοσης ιογενών λοιμώξεων, β) φρέσκα παγωμένα, με ενδιάμεση αντιγονικότητα, τα οποία διατηρούν σε μικρό βαθμό τις οστεοεπαγωγικές ιδιότητες του μοσχεύματος και γ) σε αποξηραμένα αλλομοσχεύματα, τα οποία έχουν χαμηλή αντιγονικότητα, ελάχιστο κίνδυνο μετάδοσης ιών, και έχουν αποκλειστικά και μόνο οστεοκαθοδηγητικές ιδιότητες, ενώ εμφανίζουν χαμηλή μηχανική αντοχή [9].



**EIKONA A.3.2**  
Αποξηραμένο αλλομόσχευμα

## **Γ. Ξενομοσχεύματα**

Προέρχονται από άλλα είδη, και δρουν μόνο ως ικρίωμα (π.χ βόειο κολλαγόνο). Ο κίνδυνος μετάδοσης λοιμώξεων ιογενών, βακτηριακών καθώς και αυτών που σχετίζονται με prion's είναι ανασταλτικός παράγοντας για τη χρήση τους, επιπλέον εμφανίζουν υψηλή αντιγονικότητα. Η ακτινοβόλησή τους μειώνει αυτούς τους κινδύνους αλλά ταυτόχρονα μειώνει και την μηχανική αντοχή του μοσχεύματος [9,102]



## **II. Έγχυση αυτόλογου μυελού των οστών**

Ο αυτόλογος μυελός των οστών, έχει αποδειχθεί ότι περιέχει πρόδρομες μορφές οστεοβλαστών και διαθέτει οστεοεπαγωγικές και οστεογενετικές ιδιότητες. Παρόλα αυτά δεν έχει καμία δομική ικανότητα και ως εκ τούτου πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα δομικά μοσχεύματα. Η διαδικασία λήψης του, συνήθως από τη λαγόνιο ακρολοφία δεν επιφέρει σημαντική νοσηρότητα στη δότρια περιοχή. Ο αριθμός όμως των αρχέγονων μεσεγχυματικών κυττάρων που περιέχονται στον αυτόλογο μυελό, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν είναι ιδιαίτερα μεγάλος, γεγονός που αποτελεί σημαντικό μειονέκτημα της μεθόδου [9,42,].

## **III. Αυτόλογοι αυξητικοί παράγοντες**

Η τοποθέτηση αυτόλογων αυξητικών παραγόντων πραγματοποιείται συνήθως με τη μορφή συμπυκνωμένου ζελέ αιμοπεταλίων. Τα αιμοπετάλια έχουν σημαντικό ρόλο στην αιμόσταση και απελευθερώνουν μεσολαβητές οι οποίοι ρυθμίζουν τη φλεγμονώδη αντίδραση, καθώς και πολλές άλλες κυτταρικές λειτουργίες που ενέχονται στην πόρωση των καταγμάτων και την οστική ανακατασκευή. Μέσα στα α κοκκία των αιμοπεταλίων εμπεριέχονται αρκετοί αυξητικοί παράγοντες όπως ο Platelet Derived Growth factor (PDGF), ο Transforming growth factor (TGF) - $\beta$  , ο Insulin like Growth Factor (IGF)-1, ο Fibroblast Growth Factor (FGF) και ο Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), οι οποίοι έχουν σημαντικό ρόλο στην οστική ανακατασκευή. Με κατάλληλη επεξεργασία που περιλαμβάνει μία σειρά φυγοκεντρήσεων είναι δυνατό από περιφερικό αίμα να ληφθεί ένα συμπύκνωμα αιμοπεταλίων το οποίο είναι δυνατό λόγω των αυξητικών παραγόντων που εμπεριέχει να ενισχύσει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών. Η

τεχνική αυτή είναι ελάχιστα παρεμβατική και φυσικά δεν ενέχει κινδύνους αντιγονικότητας ή μετάδοσης νοσημάτων καθώς τα αιμοπετάλια λαμβάνονται από τον ίδιο τον ασθενή (42,108,109).

#### **IV. Απομεταλλωμένη θεμέλιος ουσία του οστού (Demineralized Bone Matrix- DBM)**

Η απομεταλλωμένη θεμέλια ουσία, προκύπτει μετά από ειδική επεξεργασία οστικού αλλομοσχεύματος με οξύ. Το προϊόν που προκύπτει περιέχει κολλαγόνο τύπου I, άλλες μη κολλαγονικές πρωτεΐνες, καθώς και οστεοεπαγωγικούς παράγοντες όπως είναι οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (BMPs) οι αυξητικοί διαφοροποιητικοί παράγοντες (GDFs) και οι τροποποιητικοί αυξητικοί παράγοντες (Transforming Growth Factors) TGF-b1, 2 και 3. Αν και η απομεταλλωμένη θεμέλιος ουσία δεν περιέχει η ίδια οστεοπαραγωγά κύτταρα, έχει την ιδιότητα να τα προσελκύει στην περιοχή που τοποθετείται (οστεοεπαγωγική δράση). Η δραστηριότητα της ουσίας εξαρτάται από το είδος του οστού που χρησιμοποιήθηκε και τη διαδικασία στην οποία αυτό υποβλήθηκε για την παραγωγή της, καθώς επίσης και από το μέσο το οποίο χρησιμοποιείται σαν φορέας- ικρίωμα της ουσίας [42,108,109].

#### **V. Αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα**

Η ενδοφλέβια χορήγηση CD271 αρχέγονων μεσεγχυματικών κυττάρων (MSCs) φάνηκε να ευδοκεί την πόρωση καταγμάτων σε ζωικό μοντέλο ποντικού. Τα CD271 θετικά MSCs είναι κύτταρα που έχουν τη δυνατότητα να διαφοροποιούνται μεταξύ των άλλων και σε οστεοπαραγωγά κύτταρα. Μετά από ενδοφλέβια χορήγησή τους αποδείχθηκε ότι τα κύτταρα αυτά συγκεντρώνονται σε περιοχές καταγμάτων, επιδρώντας θετικά στην διαδικασία της πόρωσης [110]. Αν και τα αρχικά δεδομένα βασίζονται σε παρατηρήσεις που έγιναν σε ζωικά μοντέλα η χρήση αρχέγονων

μεσεγχυματικών κυττάρων θα μπορούσε να αποτελέσει μία από τις μελλοντικές θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση οστικών ελλειμμάτων.

## **VI. Οστικές Μορφογενετικές Πρωτεΐνες (Bone Morphogenetic Proteins-BMPs)**

Οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες αποτελούν αυξητικούς παράγοντες των οποίων η δράση μελετάται τα τελευταία 50 χρόνια. Η πρώτη αναφορά στις οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες έγινε από τον Urist το 1965, ο οποίος τις περιέγραψε ως παράγοντες που διεγείρουν τον σχηματισμό οστίτη ιστού σε εξωσκελετικές θέσεις [111]. Μέχρι σήμερα αρκετές μελέτες έχουν γίνει, που κατέδειξαν την ύπαρξη μεγάλου αριθμού (>20) πρωτεϊνών που ανήκουν σε αυτή την κατηγορία και που η κάθε μία από αυτές ακολουθεί το δικό της πρότυπο δράσης, συμμετέχοντας τόσο στις διαδικασίες εμβρυϊκής ανάπτυξης του σκελετού και άλλων οργάνων, όσο και στην κυτταρική αύξηση και διαφοροποίηση, στην απόπτωση και μορφογένεση των κυττάρων διαφορετικών οργάνων και συστημάτων αλλά και στη διαδικασία της οστικής αναδόμησης/ανακατασκευής του σκελετού του ενήλικα (bone remodeling). Με τη βοήθεια της γενετικής μηχανικής έχουν παραχθεί με τη μέθοδο του γενετικού ανασυνδυασμού αρκετοί τύποι BMPs εκ των οποίων οι BMP-7 και 2 έχουν χρησιμοποιηθεί σε αρκετές εφαρμογές στην ορθοπαιδική, για την αντιμετώπιση κυρίως καταγμάτων (BMP-2) και ψευδαρθρώσεων (BMP-7). Παρακάτω γίνεται εκτενής αναφορά στη δομή λειτουργία και δράση των οστικών μορφογενετικών πρωτεϊνών σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο καθώς και στις εφαρμογές που αυτές έχουν στην ορθοπαιδική [108].

#### **4. ΟΣΤΙΚΕΣ ΜΟΡΦΟΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ -BMPs**

Οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (Bone Morphogenetic Proteins ή BMPs), αποτελούν χαμηλού μοριακού βάρους γλυκοπρωτεΐνες και είναι λειτουργικοί αναπτυξιακοί παράγοντες που ανήκουν στην υπερικογένεια του TGF- $\beta$  (εκτός από την BMP-1) και περιλαμβάνουν αυξητικούς παράγοντες και παράγοντες διαφοροποίησης (growth and differentiating factors). Οι πρωτεΐνες αυτές δρουν ως παράγοντες κυτταρικών σημάτων και έχουν κριτικό ρόλο στην διέγερση των κυττάρων για οστική παραγωγή και επούλωση. Με την σύνδεσή τους στους επιφανειακούς υποδοχείς των μεσεγχυματικών κυττάρων, ενεργοποιούν ένα καταρράκτη σημάτων προς τον πυρήνα του κυττάρου. Η δραστηριότητα των γονιδίων εκφράζεται με την παραγωγή μακρομορίων που ενέχονται στην αποκατάσταση βλαβών οστού και χόνδρου, επιπλέον υπό την δράση των BMP's τα μεσεγχυματικά κύτταρα διαφοροποιούνται προς χονδροκύτταρα, ή οστεοβλάστες. Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωριστεί περισσότερες από 20 διαφορετικές BMPs στον άνθρωπο, η κάθε μία από τις οποίες έχει διαφορετικό μηχανισμό δράσης στα κύτταρα στόχους [3,111,112,113,114,115].

##### **I. Δομή των οστικών μορφογενετικών πρωτεϊνών**

Οι BMPs συντίθενται αρχικά ως μεγάλα πρόδρομα μόρια, άνω των 400 αμινοξέων και μάζας 30-38 kDa, τα οποία αφού διμεριστούν μέσω ενός δισουλφιδικού δεσμού μονής αλύσσου, υπόκεινται σε πρωτεολυτική διάσπαση, καταλήγοντας έτσι στην τελική μορφή της πρωτεΐνης, ως διμερή μόρια των 110-140 αμινοξέων με μάζα 15-25 kDa[3].

Με βάση τη δομή, τη χημική σύσταση και τη λειτουργία τους οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες διαχωρίζονται σε περισσότερες υποομάδες.

Η πρώτη ομάδα αποτελείται από τις BMP-2 και BMP-4 ενώ οι BMP-5, BMP-6, BMP-7 (που ονομάζεται και οστεογενετική πρωτεΐνη- 1, OP-1), BMP-8 (OP-2) και BMP-8b (OP-3), συνιστούν τη δεύτερη υποομάδα. Ο αυξητικός παράγοντας διαφοροποίησης -5 (GDF-5), ο GDF-6, ο GDF-7 (ή BMP-12) και η BMP-14 ανήκουν στην τρίτη υποομάδα μορφογενετικών πρωτεϊνών, ενώ η BMP-3 και η BMP-3b (οστεογενίνη), αποτελούν μια ξεχωριστή ομάδα με αρκετές χημικές, δομικές και λειτουργικές διαφορές. Τέλος οι BMP-11 και GDF-8 συνιστούν η κάθε μία ξεχωριστή ομάδα μορφογενετικών πρωτεϊνών [3].

ΠΙΝΑΚΑΣ Α.4.1: Ταξινόμηση των ανθρώπινων οστικών μορφογενετικών πρωτεϊνών (BMPs) σε ομάδες

Ομάδα	BMP-7/OP-1	BMP2/4	GDF-5/6	BMP- 3	GDF-9	GDF-8/BMP-11
BMPs	BMP-5 BMP-6/Vgr-1 BMP-7/OP1	BMP-2 BMP-4	GDF-5 GDF-6 BMP-10	BMP-3 GDF-10	BMP-15 GDF-9	GDF-8/myostatin BMP-11

## **II. Μηχανισμός δράσης των οστικών μορφογενετικών πρωτεϊνών**

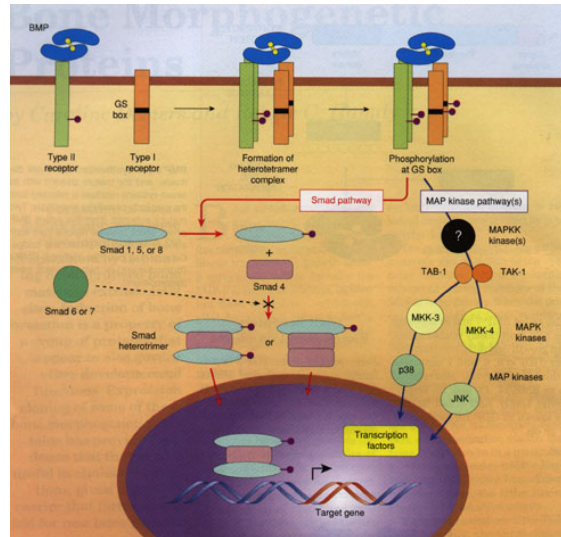
Η δράση των BMPs ασκείται μέσω διαμεμβρανικών υποδοχέων τύπου κινάσης σερίνης -θρεονίνης. Αναγνωρίζονται δύο κύριοι τύποι υποδοχέων (R) των BMPs οι τύπου I (BMPR-I) και II (BMPR-II υποδοχείς). Υπάρχουν τρεις BMPR τύπου I: Alk2, Alk3 (BR1a) και Alk6 (BR1b) και άλλοι τρεις τύπου II: BR2, ActRII και ActRIIB [3,116,117,118,119,120,121].

Κάθε BMP έχει διαφορετική ικανότητα πρόσδεσης σε κάθε διαφορετικό τύπο I και II υποδοχέα. Επίσης διαφορετικοί κυτταρικοί τύποι, εκφράζουν διαφορετικούς συνδυασμούς υποδοχέων και ενδοκυτταρικών σηματοδοτικών μορίων που οδηγούν σε ποικιλότητα κυτταρικών σηματοδοτικών αντιδράσεων.

Κάθε υποδοχέας απαρτίζεται από τρία μέρη, ένα εξωκυτταρικό τμήμα που φέρει 10-12 κατάλοιπα κυστεΐνης, ένα ενδομεμβρανικό τμήμα και ενδοκυτταρικές περιοχές με σημεία πρόσδεσης κινάσης σερίνης-θρεονίνης.

Οι τύπου II υποδοχείς δεσμεύουν ασθενώς τις BMPs σε απουσία των τύπου I υποδοχέων, ενώ όσο αφορά τους τύπου I υποδοχείς, αν και έχουν υψηλότερη ικανότητα πρόσδεσης με τις BMPs από ότι οι τύπου II, αυτή η ικανότητά τους μειώνεται όταν απουσιάζουν οι υποδοχείς τύπου II. Ιδανικά η ύπαρξη και των δύο τύπων υποδοχέων είναι απαραίτητη για τη επίτευξη της μεγαλύτερης ικανότητας πρόσδεσης.

Η κινάση στους τύπου II υποδοχείς είναι συνεχώς ενεργή, ώστε όταν μία πρωτεΐνη δεσμευθεί σε έναν από τους δύο αυτούς τύπους υποδοχέων (διμερές υπομονάδων τύπου I ή II), οι υποδοχείς δημιουργούν μεταξύ τους τετραμερές σύμπλοκο στο οποίο ο υποδοχέας τύπου II φωσφορυλιώνει και ενεργοποιεί τον υποδοχέα τύπου I ο οποίος με τη σειρά του φωσφορυλιώνει και ενεργοποιεί ένα μέλος της οικογένειας των κυτταροδιαλυτών



**ΕΙΚΟΝΑ Α.4.1 :** Σηματοδοτικά μονοπάτια ενεργοποίησης των TGF-β υποδοχέων από τα διμερή των BMPs. Ο υποδοχέας τύπου II φωσφορυλιώνει τον υποδοχέα τύπου I. Ένα από τα δύο μονοπάτια, ο καταρράκτης Smad, ενεργοποιείται από φωσφορυλίωση ορισμένων πρωτεϊνών Smad από υποδοχείς τύπου I, ενώ η άλλη οδός περιλαμβάνει δύο MAPK κινάσες. (Demers C. et al. Bone morphogenetic proteins. Science & Medicine 1999; 6:8-17).

παραγόντων R-Smad και συγκεκριμένα τις Smad 1, 5 και 8. Μόλις οι R-Smads ενεργοποιηθούν απελευθερώνονται από τους BMPR-I και αλληλεπιδρούν με τις Co-Smads (Smad-4) για το σχηματισμό ετεροδιμερών και ομοδιμερών, τα οποία στη

συνέχεια οδηγούνται στον πυρήνα για τη ρύθμιση της μεταγραφής διαφόρων γονιδίων στόχων [3,116,117,118,119,120,121].

### **III. Δράση των οστικών μορφογενετικών πρωτεϊνών κατά την ενδομήτριο ζωή**

Η δράση των BMP's είναι ήδη εμφανής από την εμβρυογένεση. Μελέτες σε πειραματόζωα φανερώνουν την έκφραση διαφόρων BMP's σε κάθε φάση της εμβρυογένεσης.

Η **BMP-2** εντοπίζεται σε μεσοδερματικά κύτταρα του άμνιου, σε χοριακά κύτταρα στο ενδόδερμα και στην αλλαντοϊδή μεμβράνη 8 μόλις μέρες μετά τη δημιουργία του ζυγωτού, ενώ κατά την 9η μέρα της ενδομήτριας ζωής εντοπίζεται στο εξώδερμα και κατά τη 10η στην εξωτερική επιφάνεια του μυοκαρδίου. Τη 13η μέρα η BMP-2 εκφράζεται από τα μεσεγγυματικά κύτταρα που είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη της σπονδυλικής στήλης, των πλευρών, των δοντιών και των οφθαλμών, ενώ κατά την προχωρημένη ανάπτυξη εντοπίζεται στα χονδροκύτταρα των μακρών οστών.

Η **BMP-4**, εμφανίζεται την 7η μέρα στο άμνιο, την αλλαντοειδή μεμβράνη και το εξώδερμα. Κατά την 8η και 9η μέρα παρατηρείται ισχυρή έκφραση της στον νευρικό σωλήνα, στο μεσόδερμα, στην εξωτερική ραχιαία επιφάνεια του εξωδέρματος και στα πρώιμα νευρικά κύτταρα. Αργότερα η BMP-4 εμφανίζεται στο αναπτυσσόμενο υπογάστριο, στο μυοκάρδιο, στα βραγχιακά τόξα, στους οφθαλμούς, στις πρώιμες κυψελίδες των αυτιών και στο νευρικό επιθήλιο [122,123,124].

Η **BMP-6** έχει επίσης ένα ευρύ φάσμα έκφρασης που ξεκινά από τον βραγχιακό σάκο και το ενδόδερμα την 8η μέρα. Την 9η μέρα μετάγραφα του γονιδίου εντοπίζονται στον νευρικό αυλό, ενώ κατά την περαιτέρω ανάπτυξη εκφράζεται στην καρδιά, στους αναπτυσσόμενους νεφρούς και στο δέρμα, καθώς και στα

χονδροκύτταρα του αναπτυσσόμενου σκελετού [122,123,124].

Η **BMP-7** αρχικά εκφράζεται στο εξώδερμα της περιφέρειας του εμβρύου. Υψηλή έκφραση της πρωτεΐνης παρατηρείται κατά την 8η και 9η μέρα στην επιφάνεια του εξωδέρματος, της νωτιαίας χορδής, σε κύτταρα υπεύθυνα για την ανάπτυξη του υπογάστριου, όπως επίσης και στον κοιλιακό θάλαμο. Κατά την ανάπτυξη παρατηρείται στο οπτικό νεύρο και τον κρυσταλλοειδή χιτώνα του ματιού. Η BMP-7 επίσης, εκφράζεται στα αναπτυσσόμενα άκρα, στα μεσεγχοματικά κύτταρα τα υπεύθυνα για την ανάπτυξη του οστικού δακτυλίου και στις χονδρογενετικές ζώνες [122,123,124].

#### **IV. Δράση των οστικών μορφογενετικών πρωτεϊνών κατά την οστική ανακατασκευή και πόρωση**

##### **α) Οστική ανακατασκευή**

Οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες πιστεύεται ότι αποτελούν τοπικούς δρώντες παράγοντες που κατευθύνουν την διαφοροποίηση των αρχέγονων μεσεγχοματικών κυττάρων (MSC) σε οστεοβλάστες και οστεοβλάστες. Στοιχεία επίσης υπάρχουν που αποδεικνύουν την ύπαρξη BMP's στην θεμέλιο ουσία του οστού, ενώ και οι οστεοβλάστες εκκρίνουν και παράγουν BMP's όπως έχει αποδειχθεί σε μελέτες *in vitro* και *in vivo*, γεγονός που φανερώνει ότι από τη στιγμή που οι BMP's διεγείρουν τη διαφοροποίηση των MSC σε οστεοβλάστες ξεκινά ένας μηχανισμός θετικής ανατροφοδότησης της δράσης των BMP's [3].

Είναι ενδιαφέρουσα η ύπαρξη στο [3,120] αστό του αναστολέα των BMP's της noggin η οποία επίσης παράγεται από τις οστεοβλάστες, γεγονός που φανερώνει έναν ισχυρό μηχανισμό ελέγχου του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των αρχέγονων μεσεγχοματικών κυττάρων μέσω αναστολής της δράσης των BMP's.



Επιπρόσθετα, η BMP-1 , προπεπτίδιο του προκολλαγόνου C, προκαλεί την απελευθέρωση άλλων BMPs από τη θεμέλιο ουσία, αποτελώντας ένα ακόμη μέσο τοπικής απελευθέρωσης ενδογενών BMPs κατά τη διάρκεια της οστικής ανακατασκευής [3].

Τέλος η διαδικασία οστικού σχηματισμού και απορρόφησης κατά τη διάρκεια της οστικής ανακατασκευής, περιορίζεται μέσω των BMPs καθώς αυτές ρυθμίζουν τη μεταγραφή ενός ειδικού μεταγραφικού παράγοντα των οστεοβλαστών του Cabal , ο οποίος με τη σειρά του ρυθμίζει τη μεταγραφή του παράγοντα NFκB (RANK), ενός σηματοδοτικού μορίου σημαντικού για τη διαφοροποίηση πρόδρομων αιμοποιητικών κυττάρων σε οστεοκλάστες [3,120].

Σύμφωνα με τα παραπάνω, οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες ενέχονται άμεσα ή έμμεσα σε κάθε στάδιο της οστικής ανακατασκευής.

### **β) Πώρωση των κατάγμάτων**

Οι BMPs έχει αποδειχθεί ότι είναι παρούσες στην περιοχή σχηματισμού οστικού πόρου. Οι κυτταρικές σειρές που ευθύνονται για τη σύνθεση νέου οστού, έχουν καταδειχθεί ως στόχοι της δράσης των BMPs σε μελέτες in vitro, ενώ εκφράζουν υποδοχείς των BMPs in vivo[3].

Επιπλέον, ανοσοϊστοχημικές μελέτες σε πειραματόζωα, ταυτοποίησαν την ύπαρξη BMP-2 και BMP-4 σε περιοχές κατάγματος, υποδηλώνοντας την απελευθέρωσή τους από τη θεμέλιο ουσία μετά το κάταγμα. Εν συνεχεία, αφού οι BMPs απελευθερωθούν, μπορούν να ασκήσουν τη δράση τους στα κύτταρα στόχους της περιοχής ή να προσελκύσουν κύτταρα από άλλες περιοχές, τα οποία στην περιοχή του κατάγματος διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες. Εναλλακτικά, οι BMPs μπορεί να συντίθενται από οστεοβλάστες παρούσες στην περιοχή του κατάγματος, οι οποίες

ενεργοποιούνται από άλλες κυττοκίνες, που απελευθερώνονται κατά τη διάρκεια του κατάγματος και της διαδικασίας πώρωσης αυτού [3].

## VI. Παράγοντες που επηρεάζουν την γονιδιακή έκφραση των BMPs

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, περίπου 20 μέλη της οικογένειας των BMPs έχουν απομονωθεί και χαρακτηριστεί. Τα γονίδια που εκφράζουν τις BMP-2 και BMP-7 εντοπίζονται στο χρωμόσωμα 20. Η BMP-6 εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 6 ενώ η BMP-4 στο χρωμόσωμα 14. Σε αρκετές μελέτες έγινε προσπάθεια της ταυτοποίησης παραγόντων που επιδρούν στην γονιδιακή έκφραση των οστικών μορφογενετικών πρωτεϊνών. Το κάπνισμα αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα ο οποίος έχει συσχετισθεί με αρνητική επίδραση σε παθήσεις του μυοσκελετικού και έχει συνδεθεί με την καθυστερημένη πώρωση, την ατελή πώρωση, την λοίμωξη, την οστεομυελίτιδα, ακόμα και με αύξηση του κινδύνου κατάγματος. Από μελέτη της γονιδιακής έκφρασης στο περίοστεο των BMP-2, BMP-4, BMP-6 και BMP-7, φάνηκε ότι το κάπνισμα επηρεάζει αρνητικά την έκφρασή τους, κυρίως αυτή των BMP-2, BMP-6 και BMP-7 [126,127,128,129,130].

Το φύλο είναι ένας ακόμη παράγοντας που ενδέχεται να επηρεάζει τη γονιδιακή έκφραση των BMPs. Σε μελέτες για τον ρόλο των φυλογενετικών ορμονών και των υποδοχέων τους στην διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών κυττάρων του μυελού των οστών φάνηκε ότι αυτοί οι παράγοντες μπορούν να επιταχύνουν και να αυξήσουν την οστεογενετική διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών κυττάρων, μέσω της ρύθμισης πολλών οστεογενετικών παραγόντων συμπεριλαμβανομένων των BMP-2, BMP-7 και TGF-β1. Το μοριακό μονοπάτι εντούτοις της σκελετογένεσης, αναδόμησης και ανακατασκευής που συνδέει τις BMPs με τις φυλογενετικές ορμόνες και γενικότερα το φύλο του κάθε οργανισμού

δεν έχει αποσαφηνισθεί. Αντίθετα η ηλικία δεν φαίνεται να συσχετίζεται με τα επίπεδα έκφρασης των BMPs στην ενήλικη ζωή [132]

Αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει τη σχέση μεταξύ μηχανικής φόρτισης και μοριακής έκφρασης των BMPs κατά τη διάρκεια της οστικής επούλωσης. Κατά τη διάρκεια της φάσης επιμήκυνσης, παρατηρήθηκε αύξηση στην γονιδιακή έκφραση των BMP-2 και BMP-4 και πολλών άλλων εξωκυττάρων πρωτεϊνών. Επιπροσθέτως, διάφορα γονίδια υπεύθυνα για την χονδρογένεση όπως η BMP-6, ο GDF-5 και το κολλαγόνο τύπου II έδειξαν πρόιμη αναβολική δραστηριότητα ακολουθούμενη από μείωση της έκφρασής τους. [133]

## **VII. Εφαρμογές των οστικών μορφογενετικών πρωτεϊνών**

Με τη βοήθεια της γενετικής μηχανικής και του γενετικού ανασυνδυασμού, έγινε δυνατή η παραγωγή στο εργαστήριο ανασυνδυασμένων πρωτεϊνών και συγκεκριμένα των BMP-2, BMP-4 και BMP-7. Οι ανασυνδυασμένες BMPs, βρέθηκε ότι έχουν τη δυνατότητα να γεφυρώνουν σημαντικά οστικά ελλείμματα σε πειραματόζωα όταν συνδυαστούν με το κατάλληλο σύστημα μεταφοράς.

Για να χαρακτηριστεί ένα υλικό ως ιδανικός φορέας πρέπει να είναι οστεοεπαγωγικό, βιοαπορροφήσιμο, ιστοσυμβατό, ικανό να συγκρατεί τις BMP's και να μην παρεμβαίνει στην αναγέννηση και την ανακατασκευή του οστού. Σήμερα χρησιμοποιείται κολλαγόνο τύπου I σαν σύστημα μεταφοράς.

Μελέτες αναφορικά με την ασφάλεια χορήγησης των BMPs και τις ανεπιθύμητες ενέργειες τους δεν κατέδειξαν κάποιου βαθμού τοξικότητα. Τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την εφαρμογή του προϊόντος είναι: ερύθημα, ευαισθησία, οίδημα στην περιοχή της εμφύτευσης καθώς και πιθανότητα έκτοπης οστεοποίησης στην περιοχή τοποθέτησής τους. Αντισώματα στις BMPs

αναπτύχθηκαν σε έναν ποσοστό 6 -10% των ασθενών χωρίς όμως να συνδέονται με κάποια παρενέργεια και χωρίς η ύπαρξή τους να επηρεάζει τη δράση των BMP's.

Η χρήση των BMPs έχει μελετηθεί σε αρκετές προκλινικές έρευνες: στην αντιμετώπιση μεγάλων οστικών ελλειμμάτων και ψευδαρθρώσεων σε πειραματόζωα (BMP-2 και -7) καθώς και σε σπονδυλοδεσίες (BMP-2 και 7), οστεονεκρώσεις της μηριαίας κεφαλής (BMP-2 και -7) αλλά και στην αποκατάσταση ρήξεων τενόντων (BMP-2,-7,και -12) και βλαβών του αρθρικού χόνδρου (BMP-2,-7,και -12).

Η ανασυνδιασμένη BMP-7 αποτελεί μια ευρέως χρησιμοποιούμενη πρωτεΐνη, που τα τελευταία χρόνια έχει βρει αρκετές εφαρμογές στην ορθοπαιδική και για αυτό το λόγο θα γίνει εκτενής αναφορά στη χρήση της τόσο σε προκλινικές όσο και σε κλινικές μελέτες.

### **VIII. Πειραματικά δεδομένα από την χρήση της BMP-7**

Η χρήση της BMP-7 έχει μελετηθεί σε αρκετά μοντέλα ζώων για την αντιμετώπιση εκσεσημασμένων οστικών ελλειμμάτων και ψευδαρθρώσεων. Ο παράγοντας τοποθετήθηκε μόνος του ή σε συνδυασμό με οστικά μοσχεύματα (αυτομοσχεύματα και αλλομοσχεύματα). Σε μελέτη του Cook σε πρωτεύοντα με οστικά ελλείμματα κνήμης και ωλένης, αποδείχθηκε ότι η χρήση της BMP-7 ευόδωσε την πόρωση των ελλειμμάτων αυτών, σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι η χρήση αυτομοσχεύματος ή κολλαγόνου, επιταχύνοντας τη δημιουργία νέου οστού, με δόσοεξαρτώμενο τρόπο [134].

Παρόμοια αποτελέσματα καταδείχθηκαν και από άλλους ερευνητές, οι οποίοι χρησιμοποίησαν την BMP-7 σε συνδυασμό με αλλομόσχευμα αποδεικνύοντας ότι η πρωτεΐνη ενισχύει τη δράση του αλλομοσχεύματος (Jensen et al) [135] και ότι ο συνδυασμός αλλομοσχεύματος BMP-7 έχει μεγαλύτερη οστεοεπαγωγική δράση από

ότι η χρήση μόνο αυτομοσχεύματος ή αλλομοσχεύματος (Salkeld et al) [136]

Πέραν της χρήσης της BMP-7 για την αντιμετώπιση μετατραυματικών οστικών ελλειμμάτων, η πρωτεΐνη έχει χρησιμοποιηθεί σε προκλινικές μελέτες και για την αντιμετώπιση οστικών ελλειμμάτων συνέπεια άσηπτης νέκρωσης της μηριαίας κεφαλής. Συγκεκριμένα μελετήθηκε η χρήση της BMP-7 σε συνδυασμό με αυτομόσχευμα της, για την αντιμετώπιση οστεονέκρωσης της μηριαίας κεφαλής σε ζωικό μοντέλο σκύλου (Mont et al) [96] , όπου φάνηκε ότι η χρήση της πρωτεΐνης μαζί με αυτομόσχευμα υπερτερεί της τοποθέτησης μόνο αυτομοσχεύματος.

Η οστεοεπαγωγική ικανότητα των οστικών μορφογενετικών πρωτεϊνών (και συγκεκριμένα της BMP-2 και 7) φαίνεται να διατηρείται ακόμα και σε περιπτώσεις που υπάρχει υποκείμενη χρόνια λοίμωξη, ενώ η συστηματική χορήγηση αντιβιοτικών σε αυτές τις περιπτώσεις ενισχύει την δράση τους [137,138].

Πέραν των οστικών ελλειμμάτων η BMP- 7 έχει βρει εφαρμογές και στην αντιμετώπιση άλλων διαταραχών του συνδετικού ιστού. Σε προκλινικές μελέτες σε ζώα η πρωτεΐνη έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση χόνδρινων ελλειμμάτων με θετικά αποτελέσματα, διεγείροντας την ανάπτυξη μεσεγχυματικών κυττάρων στο χόνδρινο έλλειμμα και την μετατροπή τους σε χόνδρο. Επίσης η χρήση της BMP-7 έχει βρει εφαρμογή και στην ανακατασκευή του προσθίου χιαστού συνδέσμου, όπου η τοποθέτησή της στην θέση καθήλωσης του τενόντιου μοσχεύματος ενισχύει την πλήρη ενσωμάτωση του μοσχεύματος με το περιβάλλον οστό, αυξάνοντας την σταθερότητα της συνδεσμοπλαστικής . (Jelic et al) [139,140]

Αξίζει να αναφερθεί τέλος πρόσφατη μελέτη όπου έγινε χρήση της BMP-7 ως παράγοντα μετατροπής του συνδετικού ιστού στην περιοχή του αχίλλειου τένοντα σε ιστό που προσομοίαζε τον χόνδρινο ιστό των μηνίσκων. Ο ιστός αυτός εν συνεχεία τοποθετήθηκε ως αυτόλογο μόσχευμα για την αποκατάσταση εκτεταμένων ρήξεων

των μηνίσκων σε αρουραίους, με θετικά αποτελέσματα [141].

### **ΙΧ. Κλινικές εφαρμογές από τη χρήση της BMP-7**

Η αποτελεσματικότητα και οι επιπλοκές από τη χρήση της BMP-7 έχουν επίσης μελετηθεί σε κλινικό επίπεδο σε μικρές κυρίως σειρές ασθενών που στην πλειονότητά τους αφορούσαν τη χρήση της πρωτεΐνης για την αντιμετώπιση άσηπτων ψευδαρθρώσεων, στην περιοχή της κνήμης. Τα ποσοστά επιτυχίας σε αυτές της σειρές κυμαινόταν από 84,4%-100% (μικρή σειρά 4 ασθενών) [πίνακας Α.4.2] Παρά όμως τον σημαντικό αριθμό μελετών που υποστηρίζουν τη χρήση της BMP-7 σε άσηπτες ψευδαρθρώσεις, δεν υπάρχουν αρκετές τεκμηριωμένες αναφορές για την χρήση της σε παρουσία χρόνιας λοίμωξης. Όσον αφορά τις παρατηρούμενες επιπλοκές από την χρήση της ουσίας υπάρχει πλημμελής καταγραφή αυτών, αν και έχουν αναφερθεί στην βιβλιογραφία μεμονωμένες περιπτώσεις ασθενών που εκδήλωσαν έντονο οίδημα τοπικά κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο, ενώ υπάρχει και περιορισμένος αριθμός αναφορών περιστατικών έκτοπης ανάπτυξης οστίτη ιστού πέριξ της περιοχής τοποθέτησης της BMP-7 κατά την απώτερη περίοδο μετεγχειρητικής παρακολούθησης [142,143,144].

Η BMP-7 έχει χρησιμοποιηθεί σε σπονδυλοδεσίες στην αυχενική και οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, όπου τα αποτελέσματα της ήταν ικανοποιητικά. Σε σειρά 30 ασθενών που υποβλήθηκαν σε σπονδυλοδεσία (14 στην αυχενική μοίρα και 16 στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης) σημειώθηκε ποσοστό επιτυχίας 80% ενώ τα πρώιμα αποτελέσματα στην καταγραφή του επιπέδου ποιότητας ζωής των ασθενών κατέδειξαν βελτίωση [145]. Στη συγκεκριμένη σειρά δεν παρατηρήθηκαν επιπλοκές από τη χρήση της ουσίας κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο. Παρόλα αυτά σε σειρά 40 ασθενών που υποβλήθηκαν σε πρόσθια

σπονδυλοδεσία με τη χρήση της BMP-7 παρατηρήθηκε μεγαλύτερο οίδημα των μαλακών μορίων στην περιοχή του τραχήλου στους ασθενείς που τοποθετήθηκε η πρωτεΐνη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, χωρίς όμως να σημειωθούν επιπλοκές από το αναπνευστικό και χωρίς να παρατηρηθεί δυσφαγία ή δυσκαταποσία σε κάποιον από αυτούς τους ασθενείς [146]. Σε μία πιο εκτεταμένη μελέτη από την ίδια ομάδα ερευνητών στην οποία συμμετείχαν 131 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πρόσθια σπονδυλοδεσία, εκ των οποίων τοποθετήθηκε BMP-7 σε 123, πέραν του οιδήματος των μαλακών μορίων που διαπιστώθηκε με απλές ακτινογραφίες στην περιοχή του τραχήλου, σημειώθηκαν άμεσες επιπλοκές στο 2,4% των ασθενών και συγκεκριμένα ένας ασθενής εμφάνισε παροδικά άλγος στην περιοχή του βραχίονα, ενώ σε άλλους δύο παρατηρήθηκε δυσφαγία [147].

Η εμφάνιση επιπλοκών που σχετίζονται με οίδημα των μαλακών μορίων καθιστά επισφαλής τη χρήση της BMP-7 ιδίως στην περιοχή της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, όπου μία τέτοια κατάσταση είναι δυνατό να προκαλέσει επιπλοκές από το αναπνευστικό. Αυτός πιθανότατα είναι ένας σημαντικός παράγοντας εξαιτίας του οποίου δεν καθιερώθηκε η χρήση της BMP-7 σε σπονδυλοδεσίες [147].

Μελέτες έχουν γίνει και για τη χρήση της οστικής μορφογενετικής πρωτεΐνης -7 στην αντιμετώπιση των ψευδαρθρώσεων του εγγύς πόλου του σκαφοειδούς, σε συνδυασμό με αυτομόσχευμα ή αλλομόσχευμα, όπου φάνηκε ότι το λειτουργικό αποτέλεσμα σε συνδυασμό της BMP-7 με αυτομόσχευμα, υπερτερεί της χρήσης BMP-7 και αλλομοσχεύματος ή μόνο αυτομοσχεύματος, ενώ ταυτόχρονα ο χρόνος πώρωσης όταν γίνει συνδυασμός της BMP-7 με αυτομόσχευμα, είναι μικρότερος από ότι αν η πρωτεΐνη τοποθετηθεί μόνη της ή σε συνδυασμό με αλλομόσχευμα [148].

Τέλος η χρήση της BMP-7 έχει αναφερθεί στην αντιμετώπιση της άσηπτης

νέκρωσης της μηριαίας κεφαλής. Η πρωτεΐνη τοποθετήθηκε σε συνδυασμό με ανάγγειο μόσχευμα σε 39 μηριαίες κεφαλές 33 ασθενών με καλά πρώιμα κλινικά αποτελέσματα, και ποσοστό επιτυχίας (διατήρηση της μηριαίας κεφαλής και μη ανάγκη αντικατάστασή της με ολική αρθροπλαστική) που έφτανε στο 67% [97].

Αν και το κόστος χρήσης της BMP-7 είναι αρκετά υψηλό, από μελέτες κόστους-αποτελέσματος [149] που πραγματοποιήθηκαν φαίνεται ότι το όφελος από την χρήση της σε ασθενείς με ψευδαρθρώσεις κνήμης είναι σημαντικό, καθώς αυτές οι καταστάσεις σχετίζονται με πολλαπλές χειρουργικές επεμβάσεις υψηλού κόστους, παρατεταμένο χρόνο νοσηλείας, χρόνια λήψη φαρμάκων (αντιβιοτικών, αναλγητικών) αυξημένη νοσηρότητα, αποχή για μεγάλο χρονικό διάστημα από την εργασία και συχνά αναπηρία. Παράλληλα έχουν σημαντική επίπτωση στην ψυχολογική κατάσταση τόσο των ίδιων των ασθενών όσο και των οικείων τους και μπορεί να οδηγήσουν ακόμη και σε εκδήλωση κατάθλιψης και ανάγκη για φαρμακευτική αντιμετώπιση αυτής. Από τα παραπάνω είναι εμφανές ότι τόσο το άμεσο κόστος (κόστος χειρουργικών υλικών, νοσηλείας, φαρμακευτικής αγωγής) όσο και το έμμεσο κόστος λόγω της προκαλούμενης αναπηρίας και της αδυναμίας για εργασία, ασθενών με ψευδαρθρώσεις και οστικά ελλείμματα, είναι ιδιαίτερα υψηλό. Το γεγονός αυτό δικαιολογεί τη χρήση της BMP-7 ως παράγοντα που ενισχύει την πόρωση των οστικών ελλειμμάτων και κατά συνέπεια μειώνει τον αριθμό επανεπεμβάσεων και επιταχύνει τον χρόνο αποκατάστασης και επιστροφής στην εργασία.



Πίνακας Α.4.2

Συγγραφείς	Τύπος μελέτης	Level of evidence	Αριθμός Ασθενών	Ένδειξη	Ποσοστά επιτυχίας %	χρόνος αποκατάστασης	Επανεπεμβάσεις %
Zimmermann G. et al 2007 Unfallchirurg	Prospective comparative BMP-7 vs ABG	III	26	Tibial non unions	93,2	n/a	7,7%
Ronga M. et al 2006 Injury	Retroprospective observational BMP-7	IV	46	Tibial non unions	84,8	n/a	15,2%
Calori CM et al 2006 Injury	Prospective randomized BMP-7 vs ABG	II-III	16	Tibial-femoral-humeral-forearm non unions	94	Mean 8m	6,2%
Dimitriou R. et al 2005 Injury	Prospective observational BMP-7	IV	25	Tibial-femoral-humeral-forearm-clavicle non unions	92,3	Mean 5,6m	12%
Friedlander GE. Et al 2001 JBJS	Prospective randomized controlled BMP-7 vs ABG	II	63	Tibial non unions	75-81	9m	5%
Johnson EE et al 1992 CORR	Prospective observational hBMP vs allograft	IV	25	Tibial-femoral-humeral non unions	96	Mean 6 m	20%
Johnson EE et al 1990 CORR	Prospective observational hBMP	IV	4	Distal tibial non unions	100	Mean 4,4m	0%

## **Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1. ΥΛΙΚΟ- ΜΕΘΟΔΟΣ

### I. Ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη

Κατά την χρονική περίοδο 2003 έως 2011 αντιμετωπίστηκαν με τη χρήση BMP-7 και οστικών μοσχευμάτων 98 ασθενείς (99 οστά). Οι ασθενείς ανάλογα με την υποκείμενη νόσο διακρίθηκαν σε 3 κύριες κατηγορίες: ασθενείς με κατάγματα και οστικά ελλείμματα μακρών οστών (8), με ψευδαρθρώσεις μακρών οστών (84) και με οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλής (6 ασθενείς- 7 μηριαίες κεφαλές). Ο ελάχιστος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν τα δύο έτη, ενώ συνολικά αντιμετωπίστηκαν 32 γυναίκες και 66 άνδρες. Στον πίνακα Β.1.1 απεικονίζονται συνοπτικά τα χαρακτηριστικά των ασθενών της κάθε ομάδας.

Πάθηση	Ψευδαρθρώσεις	Ελλείμματα	Οστεονεκρώσεις
Αριθμός ασθενών	84	9	6
Άνδρες/Γυναίκες	60/24	3/5	3/3
Μ.Ο ηλικίας	46	39,3	32
Μέγιστο - Ελάχιστο	17-85	18-46	22-43
Χρόνος παρακολούθησης	2-10 έτη	2-8,5 έτη	2-6 έτη

### II. Χαρακτηριστικά προϊόντος rh BMP-7 που χρησιμοποιήθηκε

Η rhBMP-7 που χρησιμοποιήθηκε είχε την εμπορική ονομασία Osigraft (εικόνα Β.1) και αποτελούσε προϊόν της εταιρίας Stryker. Η συσκευασία περιελάμβανε φιαλίδια του ενός γραμμαρίου. Κάθε φιαλίδιο περιείχε 3,3mg οστικής μορφογενετικής πρωτεΐνης BMP-7 (επτοτερμίνη Α), η οποία είχε παραχθεί με τη μέθοδο του



**ΕΙΚΟΝΑ Β.1.1**  
Η rhBMP-7 που  
χρησιμοποιήθηκε

ανασυνδυασμένου DNA και βρισκόταν σε μορφή λυοφιλοποιημένης σκόνης. Ως

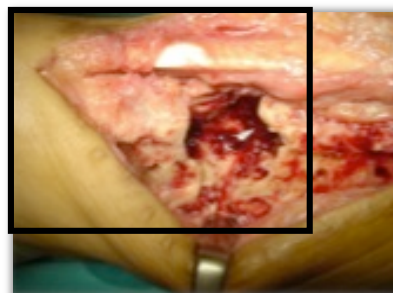
φορέας της ουσίας χρησιμοποιήθηκε λυοφιλοποιημένο βόειο κολλαγόνο τύπου I (6,7mg). Η ανασύσταση του προϊόντος γινόταν με 2 ως 3 ml διαλύματος NaCl 0,9% υπό άσηπτες συνθήκες, σε μεταλλικό νεφροειδές δοχείο και η τοποθέτηση του στην εστία του οστικού ελλείμματος γινόταν άμεσα μετά την ανασύσταση.

### **III. Οστικά ελλείμματα-ψευδαρθρώσεις - χειρουργική τεχνική**

#### **A. Παρασκευή της εστίας του κατάγματος- χειρουργικός καθαρισμός**

##### **i) Άσηπτες ψευδαρθρώσεις- ελλείμματα**

Αρχικά πραγματοποιούταν παρασκευή της εστίας του κατάγματος ή της ψευδάρθρωσης - ελλείμματος. Σε περιπτώσεις ψευδαρθρώσεων ακολουθούσε η αφαίρεση του ψευδαρθρωσικού ιστού και η νεαροποίηση των κατεαγότεων άκρων μέχρι την εμφάνιση αιμάσποντος οστού. Με την ίδια διαδικασία σε περιπτώσεις καταγμάτων ή οστικών ελλειμμάτων γινόταν αφαίρεση των ανάγειων οστικών τεμαχίων.



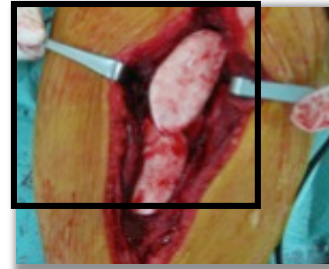
**ΕΙΚΟΝΑ Β.1.2** Οστικό Έλλειμμα μετά απο χειρουργικό καθαρισμό εστίας ψευδάρθρωσης

Δείγματα ιστών αποστέλλονταν σε κάθε περίπτωση προς καλλιέργεια προκειμένου να αποκλειστεί η πιθανότητα λοίμωξης. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων (47 ασθενείς) έγινε αναθεώρηση της μεθόδου σταθεροποίησης του κατάγματος που είχε τοποθετηθεί σε προηγούμενη επέμβαση.

##### **ii) Σηπτικές ψευδαρθρώσεις-ελλείμματα**

Σε περιπτώσεις σηπτικών οστικών ελλειμμάτων ή ψευδαρθρώσεων, πραγματοποιούνταν πάντα εκτεταμένος χειρουργικός καθαρισμός στην εστία της ψευδάρθρωσης ή του ελλείμματος πριν την τελική επέμβαση τοποθέτησης της 1η BMP-7. Σε κάθε περίπτωση, αφαιρούνταν τα υλικά της προηγούμενης

οστεοσύνθεσης, ενώ το έλλειμμα που προέκυπτε από την αφαίρεση του σηπτικού ιστού καλυπτόταν αρχικά από ακρυλικό πολυμερές εμποτισμένο με αντιβιοτικό (συνηθέστερα συνδυασμός Γενταμικίνης με Βανκομικίνη). Κατά τη διάρκεια του χειρουργικού καθαρισμού, πραγματοποιούνταν λήψη ιστικών τεμαχίων, που μαζί με τα αφαιρεθέντα υλικά οστεοσύνθεσης αποστέλλονταν για καλλιέργεια, προκειμένου να καθοριστεί το υπεύθυνο παθογόνο, ώστε να καλυφθεί ο ασθενής με την κατάλληλη ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή. Συχνά ήταν αναγκαία η πραγματοποίηση πολλαπλών χειρουργικών καθαρισμών μέχρι το έλλειμμα να θεωρηθεί άσηπτο και να είναι δυνατή η τελική αντιμετώπισή και η τοποθέτηση της rh BMP-και του κατάλληλου οστικού μοσχεύματος.



**ΕΙΚΟΝΑ Β.1.3**

Τοποθέτηση ακρυλικού πολυμερούς εμποτισμένου με αντιβιοτικό, σε σηπτικό έλλειμμα στην περιοχή του μηριαίου

## **B. Σταθεροποίηση**

Μετά την πραγματοποίηση του χειρουργικού καθαρισμού ακολουθούσε σταθεροποίηση του ελλείματος ή της ψευδάρθρωσης. Η επιλογή του τύπου της σταθεροποίησης (εξωτερική ή εσωτερική οστεοσύνθεση με πλάκα ή ήλο), γινόταν με βάση τον τύπο του κατάγματος - οστικού ελλείματος, την ανατομική του εντόπιση και την κατάσταση των γύρω μαλακών μορίων. Η τελική μέθοδος σταθεροποίησης ήταν:

Εσωτερική οστεοσύνθεση με πλάκα

Εσωτερική οστεοσύνθεση με τοποθέτηση ήλου

Εξωτερική οστεοσύνθεση

Τοποθέτηση κυκλικού πλαισίου

## Γ. Τοποθέτηση οστικών μοσχευμάτων

Το είδος και η ποσότητα του μοσχεύματος που χρησιμοποιήθηκε καθορίστηκε από τον θεράποντα χειρουργό, ανάλογα με τον τύπο και τις διαστάσεις του ελλείμματος και ανάλογα με την παρουσία ή όχι λοίμωξης. Στις σηπτικές ψευδαρθρώσεις-ελλείμματα επιλέχθηκε η χρήση αυτομοσχεύματος στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Στον πίνακα που ακολουθεί, αναλύεται το είδος του μοσχεύματος που χρησιμοποιήθηκε σε σηπτικές και άσηπτες ψευδαρθρώσεις.

ΠΙΝΑΚΑΣ Β.1.1

Τύπος ελλείμματος	Αυτομοσχευμα ± Αλλομόσχευμα	Αλλομόσχευμα	Χωρίς μόσχευμα
Σηπτικό	26	4	2
Άσηπτο	47	7	6

## Δ. Τοποθέτηση rhBMP-7

Όπως προαναφέρθηκε, χρησιμοποιήθηκε η rhBMP-7 με την εμπορική ονομασία Osigraft. Η τοποθέτηση του παράγοντα γινόταν πάντα υπό άσηπτες συνθήκες, αμέσως μετά την ανασύσταση της λυοφιλοποιημένης ουσίας με το διάλυμα NaCl 0,9%.

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η rhBMP-7 αναμειγνύονταν με το οστικό μόσχευμα πριν την τοποθέτηση της στην περιοχή του ελλείμματος. Η

ποσότητα της rh BMP-7 που τοποθετήθηκε σε κάθε περίπτωση, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι λοίμωξης, καθορίστηκε από τις διαστάσεις του ελλείμματος (σε μικρά ελλείμματα τοποθετήθηκε ένα φιαλίδιο ενώ σε μεγαλύτερα δύο φιαλίδια της ουσίας).



**EIKONA Β.1.4**  
rhBMP-7 σε συνδυασμό με αυτομόσχευμα, πριν την τοποθέτησή.

#### **IV. Οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλής: χειρουργική τεχνική**

Η διαδικασία που ακολουθήθηκε περιελάμβανε λήψη μοσχεύματος περόνης από το σύστοιχο κάτω άκρο από μία ομάδα χειρουργών, ενώ μία δεύτερη ομάδα αναλάμβανε την προετοιμασία της λήπτριας περιοχής με τη δημιουργία μίας ενδοοστικής σήραγγας, εκτεινόμενης μέχρι το υποχόνδριο οστού υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο. Στην κορυφή της σήραγγας, τοποθετήθηκε rhBMP-7 και σπογγώδες αυτομόσχευμα που λήφθηκε από την περιοχή του αυχένα του μηριαίου και στη συνέχεια, η περόνη καλυμμένη με BMP-7, ενσφηνώθηκε στη σήραγγα. Η σωστή τοποθέτηση του μοσχεύματος διαπιστώθηκε με ακτινοσκοπικό έλεγχο. Ο μέσος χρόνος διάρκειας της επέμβασης ήταν τα 110 λεπτά.

Μετεγχειρητικά οι ασθενείς παρέμειναν στο νοσοκομείο 4-7 ημέρες . Για τις πρώτες 4-6 εβδομάδες μετά το χειρουργείο και σε περιπτώσεις όπου υπήρχε προσβολή μόνο του ενός ισχίου, οι ασθενείς βάδιζαν με τη βοήθεια βακτηριών μασχάλης και με ήπια φόρτιση του χειρουργηθέντος σκέλους στα ακροδάκτυλα. Εν συνεχεία, η φόρτιση του σκέλους αύξανε σταδιακά, μέχρι τον τρίτο μήνα, όπου φόρτιζαν πλήρως. Σε περιπτώσεις χειρουργικής αντιμετώπισης και των δύο ισχίων, η πλήρης φόρτιση καθυστερούσε κατά ένα μήνα.

#### **V. Μέθοδοι αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας της rhBMP-7**

Το τελικό αποτέλεσμα αξιολογήθηκε με βάση την επίτευξη ή όχι πώρωσης, καθώς και με την ανάγκη για πραγματοποίηση περαιτέρω επεμβάσεων. Εκτιμήθηκε ο χρόνος που απαιτήθηκε για την πώρωση, ενώ έγινε καταγραφή και αξιολόγηση των διεγχειρητικών και μετεγχειρητικών επιπλοκών, που πιθανόν να σχετίζονται με τη χρήση της rh BMP-7.

## A. Εκτίμηση της πόρωσης καταγμάτων -ψευδαρθρώσεων

Η εκτίμηση της πόρωσης των καταγμάτων και των ψευδαρθρώσεων έγινε κλινικά και ακτινολογικά με βάση τα κριτήρια του Heckman. Συγκεκριμένα αξιολογήθηκε η ικανότητα ανώδυνης φόρτισης (σε ελλείμματα των κάτω άκρων), η απουσία μικροκινήσεων στην εστία του κατάγματος ή της ψευδάρθρωσης, η γεφύρωση του ελλείμματος σε 4 από τους 4 φλοιούς σε προσθιοπίσθιες και πλάγιες προβολές, καθώς και η εξάλειψη της γραμμής του κατάγματος στον απλό ακτινολογικό έλεγχο.



### **ΕΙΚΟΝΑ Β.1.5**

Ακτινολογική εκτίμηση της πόρωσης κατάγματος κνήμης-περόνης. Απεικονίζεται η γεφύρωση του κατάγματος και στους 4 φλοιούς, καθώς και η εξάλειψη της διακαταγματικής γραμμής

## B. Εκτίμηση της ενσωμάτωσης του μοσχεύματος σε ασθενείς με ON της μηριαίας κεφαλής

Στην περίπτωση των ασθενών που αντιμετώπιστηκαν για οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλής η αξιολόγηση του τελικού αποτελέσματος ήταν επίσης κλινική και ακτινολογική. Εκτιμήθηκε η ενσωμάτωση του οστικού μοσχεύματος (ανάγγειο αυτομόσχευμα περόνης) με το υποχόνδριο οστό στην περιοχή του ελλείμματος, ο χρόνος ενσωμάτωσης, η διατήρηση της σφαιρικότητας της μηριαίας κεφαλής, ενώ έγινε εκτίμηση της σταθεροποίησης ή εξέλιξης της νόσου με σταδιοποίηση κατά Steinberg προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά. Κλινικά εκτιμήθηκε η λειτουργικότητα του ισχίου με το Harris Hip Score πριν και μετά την επέμβαση.



## Γ. Μέτρηση της οστικής πυκνότητας με τη μέθοδο της ποσοτικής υπολογιστικής τομογραφίας Q-CT

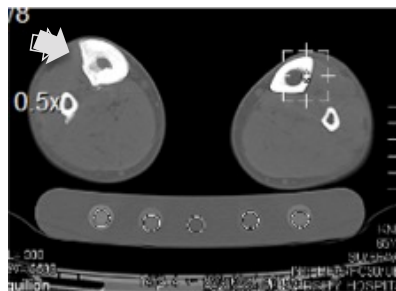
Η ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (Quantitative Computed Tomography, QCT) αποτελεί εφαρμογή της υπολογιστικής τομογραφίας (ΥΤ) η οποία χρησιμοποιείται για την μέτρηση της οστικής μάζας.

Η αρχή λειτουργίας της υπολογιστικής τομογραφίας, βασίζεται στη δυνατότητα κάθε ιστού να απορροφά σε διαφορετικό βαθμό την ακτινοβολία

X. Με τη βοήθεια πολύπλοκων μαθηματικών υπολογισμών που πραγματοποιούνται μέσω υπολογιστή, δημιουργούνται εικόνες που αντικατοπτρίζουν τη διαφορετική απορρόφηση της

ακτινοβολίας X από τους ιστούς από τους οποίους αυτή διέρχεται. Ανάλογα με την απορρόφηση, κάθε σημείο της εικόνας εμφανίζει ξεχωριστή τιμή, η οποία εκφράζεται σε μονάδες Hounsfield. Η QCT βασίζεται στη μετατροπή των μονάδων Hounsfield σε οστική πυκνότητα, η οποία επιτυγχάνεται με τη βοήθεια ειδικών phantoms, τα οποία σαρώνονται μαζί με τον εξεταζόμενο. Τα phantoms αυτά περιέχουν διαφορετικές συγκεντρώσεις υλικού, το οποίο έχει παρόμοια χαρακτηριστικά απορρόφησης με το οστό. Έτσι, από το phantom δημιουργούνται καμπύλες απορρόφησης, στις οποίες μετά υπολογίζεται η οστική πυκνότητα του μελετούμενου οστού, με τη βοήθεια ειδικού λογισμικού. Η τελική τιμή οστικής πυκνότητας που προκύπτει εκφράζεται σε  $\text{mg}/\text{cm}^3$ .

Στην συγκεκριμένη μελέτη με τη βοήθεια του phantom προσδιορίστηκαν οι τιμές της οστικής πυκνότητας σε τέσσερα διαφορετικά σημεία στην περιοχή του πώρου που γεφύρωνε το **οστικό έλλειμμα ή την ψευδάρθρωση** και ο μέσος όρος που



**ΕΙΚΟΝΑ Β.1.6** Μέτρηση της οστικής πυκνότητας με την μέθοδο QCT και τη χρήση του ειδικού phantom. Η περιοχή του πώρου επίσημαίνεται με το βέλος

προέκυψε, συγκρίθηκε με τον μέσο όρο της οστικής πυκνότητας σε τέσσερα αντίστοιχα σημεία υγιούς οστού, στο ίδιο ή στο ετερόπλευρο άκρο για κάθε ασθενή (Εικόνα Β.1.6). Στην περίπτωση αξιολόγησης της οστικής πυκνότητας στους ασθενείς με **οστεονέκρωση**, έγινε σύγκριση της μέσης τιμής της οστικής πυκνότητας στην περιοχή ενσωμάτωσης του αυτομοσχεύματος με το υποφλοιώδες οστό (ελήφθησαν μετρήσεις σε τρία διαφορετικά σημεία σε κάθε ασθενή), με την μέση τιμή της οστικής πυκνότητας που προέκυψε από τρεις θέσεις υγιούς οστού στην περιοχή της κοτύλης ή του μείζονος τροχαντήρα. Τέλος, εκτιμήθηκε ο λόγος της πυκνότητας του πόρου προς την πυκνότητα του υγιούς οστού.

#### **Δ. Επίδρασης της χρήσης της rh BMP-7 στην ποιότητα ζωής των ασθενών**

Η βελτίωση στην ποιότητα της ζωής των ασθενών μελετήθηκε με τη χρήση της κλίμακας **SF-12**. Η κλίμακα short form (**SF**)-**12** health status instrument, αποτελεί ένα εργαλείο για την εκτίμηση της κατάστασης της υγείας ενηλίκων άνω των 18 ετών. Περιλαμβάνει 12 ερωτήσεις οι απαντήσεις στις οποίες βαθμονομούνται με ειδικό τρόπο, ώστε τα αποτελέσματα που προκύπτουν να μας δίνουν πληροφορίες τόσο για την ψυχική όσο και τη σωματική υγεία του ασθενούς. Ως φυσιολογική τιμή ορίζονται οι 50 μονάδες. Το ερωτηματολόγιο είναι απλό στην συμπλήρωσή του και είναι δυνατό να συμπληρωθεί από τον ίδιο τον εξεταζόμενο, ή από τον εξεταστή, ο οποίος θέτει τις ερωτήσεις σε μορφή συνέντευξης. Στην συγκεκριμένη μελέτη, επιλέχθηκε η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου από τον εξεταστή, με τη μορφή συνέντευξης. Η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου έγινε προεγχειρητικά, στους έξι και στους 12 μήνες μετά την επέμβαση, σε ασθενείς που είχαν επιτυχή έκβαση της αρχικής επέμβασης και δεν χρειάστηκε να υποβληθούν σε περαιτέρω επεμβάσεις.

## **Ε. Αξιολόγηση της λειτουργικότητας ασθενών με οστεονέκρωση**

Η προεγχειρητική και μετεγχειρητική αξιολόγηση του επιπέδου της λειτουργικότητας των ασθενών με οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλής, που αντιμετωπίστηκαν με rhBMP-7 σε συνδυασμό με ανάγγειο αυτομόσχευμα περόνης, έγινε με τη χρήση του Harris Hip Score (HHS). Το HHS σχεδιάστηκε το 1969 από τον WH Harris για την αξιολόγηση του πόνου, της λειτουργικότητας και του εύρους κίνησης της άρθρωσης ασθενών που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική ισχίου. Διαχωρίζεται σε δύο μέρη. Στο πρώτο μέρος, ο ασθενής απαντά σε ερωτήσεις που αφορούν τον βαθμό με τον οποίο δύναται να επιτελέσει καθημερινές δραστηριότητες (π.χ να βαδίζει μεγάλες αποστάσεις, να ανέβει σκάλα, να χρησιμοποιήσει μέσα μαζικής μεταφοράς) . Το δεύτερο μέρος του ερωτηματολογίου, συμπληρώνεται από τον θεράποντα ιατρό με βάση τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης.

Υψηλότερες βαθμολογίες αντιπροσωπεύουν υψηλότερα επίπεδα λειτουργικότητας της άρθρωσης. Συγκεκριμένα βαθμολογία <70 δηλώνει κακή λειτουργικότητα, από 79-79 μέτρια, από 80 -89 καλή και από 90-100 άριστη λειτουργικότητα.

## **ΣΤ. Μελέτη της έκφρασης των γονιδίων της BMP-2, BMP-4, BMP-6 και BMP-7 σε ασθενείς με ψευδαρθρώσεις**

Σε δείγματα, περιστέου ασθενών που έπασχαν από ψευδαρθρώσεις μακρών οστών, έγινε ποσοτικοποίηση της έκφρασης για τα γονίδια BMP-2, BMP-4, BMP-6 και BMP-7 με τεχνικές μοριακής βιολογίας.

Περίστω από την εστία της ψευδάρθρωσης συλλέχθηκε, υπό άσηπτες συνθήκες, από τους χειρουργούς κατά τη διάρκεια της επέμβασης και τοποθετήθηκε σε αποστειρωμένο δοχείο με φυσιολογικό ορό. Εν συνεχεία το δείγμα μεταφέρθηκε

στο εργαστήριο Μοριακής Γενετικής και Κυτταρογενετικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, όπου έγινε απομόνωση RNA από το περιστικό τεμάχιο υπό συνθήκες απόλυτης αποστείρωσης. Το ολικό κυτταρικό RNA που απομονώθηκε από τα δείγματα του ιστού, μεταγράφηκε σε cDNA με τη βοήθεια της αντίστροφης μεταγραφάσης του ιού AMV. Η ποσοτική εκτίμηση της έκφρασης των γονιδίων, πραγματοποιήθηκε με την μέθοδο της ποσοτικής PCR πραγματικού χρόνου (real-time PCR - RT-PCR). Η PCR πραγματικού χρόνου, αποτελεί μία διαδικασία ενίσχυσης μιας DNA αλληλουχίας με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) και ταυτόχρονα της ανίχνευσης του παραγόμενου προϊόντος σε πραγματικό χρόνο, σε όλη τη διάρκεια της αντίδρασης (Real-time PCR). Η ποσοτική αντίδραση PCR πραγματικού χρόνου συνίσταται σε αξιόπιστη ανίχνευση και μέτρηση των προϊόντων που δημιουργούνται κατά τη διάρκεια κάθε κυτταρικού κύκλου αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης, τα οποία αντιστοιχούν άμεσα στο ποσό του αρχικού μητρικού μορίου κατά την έναρξη της PCR. Με αυτό τον τρόπο, μπορεί να μετρηθεί η ποσότητα του προϊόντος της PCR ενώ η αντίδραση βρίσκεται ακόμη στην εκθετική φάση.

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν, συγκρίθηκαν με τιμές δείγματος υγιών ατόμων αντίστοιχων ηλικιακών ομάδων.

## **Z. Στατιστική αξιολόγηση αποτελεσμάτων**

Λόγω του μικρού αριθμού ασθενών στην ομάδα των οστικών ελλειμμάτων και της οστεονέκρωσης, στατιστική επεξεργασία έγινε μόνο για την ομάδα των ασθενών με ψευδαρθρώσεις. Η αξιολόγηση της επιτυχίας της πάρωσης σε αυτή την ομάδα πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πακέτο stata version 13, ενώ για την αξιολόγηση του χρόνου πάρωσης χρησιμοποιήθηκε το πακέτο spss version 21.

## 2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### I. Αξιολόγηση της επίδρασης της BMP-7 στην αντιμετώπιση ψευδαρθρώσεων

Το δείγμα που αξιολογήθηκε περιελάμβανε 84 ασθενείς με ψευδαρθρώσεις μακρών οστών. Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών καθώς και το είδος και η εντόπιση των ψευδαρθρώσεων περιγράφονται στον πίνακα Β.2.1.

**ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.1.** Χαρακτηριστικά ψευδαρθρώσεων ανάλογα με την εντόπιση

ΕΝΤΟΠΙΣΗ	ΦΥΛΟ Άνδρες/Γυναίκες	ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΟΣ		ΤΥΠΟΣ ΨΕΥΔΑΡΘΡΩΣΗΣ		ΛΟΙΜΩΞΗ	ΣΥΝΟΛΟ
		Μικρό	Κριτικών διατάσεων	Υπερτροφική	Ολιγοτροφική		
<b>ΒΡΑΧΙΟΝΙΟ</b>	3/7	4	6	2	8	4	10
<b>ΑΝΤΙΒΡΑΧΙΟ</b>	2/1	3	0	0	3	1	3
<b>ΜΗΡΟΣ</b>	20/10	13	17	5	25	10	30
<b>ΚΝΗΜΗ</b>	35//6	22	19	3	38	15	41
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	60/24	42	42	10	74	30	84

Από τον παραπάνω πίνακα προκύπτει ότι η πλειονότητα των ψευδαρθρώσεων (71/84) εντοπιζόταν στο κάτω άκρο, και αφορούσαν κυρίως άνδρες ασθενείς. Αξίζει να σημειωθεί ότι στο 1/3 σχεδόν των ασθενών (30/84) υπήρχε οστική λοίμωξη, ενώ αναθεώρηση της μεθόδου οστεοσύνθεσης πραγματοποιήθηκε σε 47 από τους 84 ασθενείς (56%) που αντιμετωπίστηκαν. Οι τελικές μεθόδου οστεοσύνθεσης που επιλέχθηκαν αναλύονται στον πίνακα Β.2.2.

**ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.2** Τελική μέθοδος σταθεροποίησης σε σηπτικούς και μη σηπτικούς ασθενείς

Ψευδάρθρωση	Ασθε νείς	Αναθεώρηση οστεοσύνθεσης	Τελική οστεοσύνθεση				
			Εξωτερική οστεοσύνθεση	Ήλος	Εσωτερική οστεοσύνθεση (πλάκα)	Κυκλικό πλαίσιο	Χωρίς οστεοσύνθεση
<b>Σηπτική</b>	30	16	1	5	10	11	3
<b>Άσηπτη</b>	54	31	2	9	25	18	0
<b>Σύνολο</b>	<b>84</b>	<b>47</b>	<b>3</b>	<b>14</b>	<b>35</b>	<b>29</b>	<b>3</b>

Ο ελάχιστος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν τα δύο έτη και η πόρωση επιτεύχθηκε σε **68** από τους **84** ασθενείς.

Για την αξιολόγηση του μετεγχειρητικού αποτελέσματος, εκτιμήθηκε η επιτυχία ή αποτυχία της μεθόδου, ο χρόνος που χρειάστηκε για να χαρακτηριστεί επιτυχής η επέμβαση και οι επιπλοκές που παρατηρήθηκαν διεγχειρητικά, άμεσα μετεγχειρητικά και κατά τη διάρκεια της διετούς παρακολούθησης, οι οποίες πιθανών να σχετίζονται με την τοποθέτηση της rhBMP-7. Ως επιτυχία ορίστηκε η επίτευξη πόρωσης, ενώ ως αποτυχία η ανάγκη πραγματοποίησης περαιτέρω επεμβάσεων προκειμένου να επιτευχθεί η πόρωση της ψευδάρθρωσης. Η επιτυχής έκβαση, ή η αποτυχία, καθώς και ο χρόνος πόρωσης και οι επιπλοκές που σημειώθηκαν, συσχετίστηκαν με παράγοντες που αφορούσαν α) τους ασθενείς, β) τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της ψευδάρθρωσης και γ) το είδος της επέμβασης. Έτσι διακρίθηκαν οι παρακάτω παράγοντες:

*A. Παράγοντες που αφορούν τον ασθενή:*

- Φύλο
- Ηλικία

*B. Παράγοντες που αφορούν τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της ψευδάρθρωσης:*

- Εντόπιση
- Διαστάσεις
- Τύπος ψευδάρθρωσης
- Χρονιότητα
- Παρουσία λοίμωξης
- Ύπαρξη ελλειμμάτων από τα μαλακά μόρια γύρω από την εστία της ψευδάρθρωσης
- Αριθμός προηγούμενων επεμβάσεων

*Γ. Παράγοντες που σχετίζονται με την επέμβαση*

- Αλλαγή οστεοσύνθεσης
- Είδος μοσχεύματος
- Ποσότητα rhBMP-7 που χρησιμοποιήθηκε

Η αξιολόγηση των ασθενών στους οποίους παρατηρήθηκε πώρωση της ψευδάρθρωσης χωρίς την ανάγκη πραγματοποίησης περαιτέρω επεμβάσεων (68), ολοκληρώθηκε με την εκτίμηση της οστικής πυκνότητας στην περιοχή του πόρου με τη μέθοδο της ποσοτικής υπολογιστικής τομογραφίας και τη σύγκριση των αποτελεσμάτων με την πυκνότητα του υγιούς οστού για κάθε ασθενή. Τέλος, στους ασθενείς με επιτυχή πώρωση, αξιολογήθηκε επιπλέον η βελτίωση στην ποιότητα ζωής με την χρήση της κλίμακας SF-12. Η ανάλυση των χαρακτηριστικών των ψευδαρθρώσεων, καθώς και η στατιστική επεξεργασία για την αξιολόγηση της πώρωσης, του χρόνου επιτυχίας, της μέτρησης της οστικής πυκνότητας και της επίδρασης της μεθόδου στην ποιότητα ζωής, αναλύονται στο παράρτημα.

#### **ΙΑ. Αξιολόγηση της επιτυχίας της μεθόδου**

Όπως προαναφέρθηκε στη μελέτη εξετάστηκε η επίδραση στην επιτυχία (πώρωση της ψευδάρθρωσης) των παρακάτω παραμέτρων: φύλλο, ηλικία, εντόπιση, διαστάσεις, τύπος ψευδάρθρωσης, χρονιότητα, παρουσία λοίμωξης, ύπαρξη ελλειμμάτων από τα μαλακά μόρια πέριξ της εστίας της ψευδάρθρωσης, αριθμός προηγούμενων επεμβάσεων, αλλαγή οστεοσύνθεσης, είδος μοσχεύματος και ποσότητα rhBMP-7 που χρησιμοποιήθηκε.

Κάθε παράμετρος αναλύεται ξεχωριστά ως προς την επίδρασή της στην επίτευξη ή όχι πώρωσης, με τη μέθοδο της λογιστικής παλινδρόμησης. Παράλληλα με την αξιολόγηση της επίδραση κάθε μεμονωμένης παραμέτρου, έγινε

πολυπαραγοντική ανάλυση όλων των παραμέτρων, ώστε να εκτιμηθεί ποιές είναι στατιστικά σημαντικές για την επίτευξη της πώρωσης

Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων πραγματοποιήθηκε και σε αυτή την περίπτωση με τη μέθοδο της λογιστικής παλινδρόμησης. Τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης φαίνονται στον πίνακα B.2.3

### ΠΙΝΑΚΑΣ B.2.3

SUCCESS	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
Age	-.279939	.4993066	-0.56	0.575	-1.258562	.6986839
SEX	.0491476	.7892396	0.06	0.950	-1.497734	1.596029
EDGE	-.3598026	.9112952	-0.39	0.693	-2.145908	1.426303
DIMENSION	-1.239984	.7146659	-1.74	0.083	-2.640703	.1607356
TYPE	2.966763	1.642628	1.81	0.071	-.2527295	6.186255
CHRONICITY2	.253593	.8071794	0.31	0.753	-1.32845	1.835636
SEPTIC	-2.323471	.7978587	-2.91	0.004	-3.887245	-.7596968
SOFTTISSUE	.619023	.8743454	0.71	0.479	-1.094662	2.332708
OSTEOSYNTHESIS	.4396124	.6623943	0.66	0.507	-.8586565	1.737881
SURGERIES	-.0196957	.5396937	-0.04	0.971	-1.077476	1.038085
AUTOGRAFT	.2660802	1.296549	0.21	0.837	-2.275109	2.80727
ALLOGRAFT	-.3495925	1.451598	-0.24	0.810	-3.194673	2.495488
BMP	1.10954	.9710541	1.14	0.253	-.7936911	3.012771
_cons	-1.619007	2.66659	-0.61	0.544	-6.845427	3.607413

Από τον πίνακα αυτό, προκύπτει ότι ο μοναδικός παράγοντας, που έχει στατιστική σημαντικότητα και επιδρά αρνητικά στη πώρωση, είναι η παρουσία λοίμωξης ( $p=0,004$ ), ενώ οριακή σημαντικότητα έχουν οι διαστάσεις του ελλείμματος ( $p=0,083$ ) και ο τύπος της ψευδάρθρωσης (ολιγοτροφική ή υπερτροφική) ( $p=0,071$ ). Παρακάτω αναλύεται η επίδραση του κάθε παράγοντα ξεχωριστά στην επίτευξη της πώρωσης.



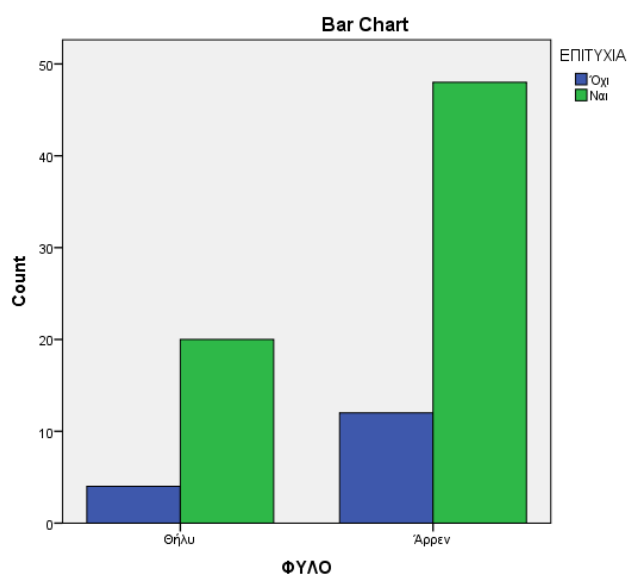
### 1Α.1. Επίδραση του φύλου στη πόρωση των ψευδαρθρώσεων

Αντιμετώπιστηκαν συνολικά 24 γυναίκες και 60 άνδρες ασθενείς. Από την επεξεργασία του δείγματος προκύπτει ότι δεν υπάρχει επίδραση του φύλου στην επιτυχία ή αποτυχία της αντιμετώπισης ψευδαρθρώσεων με τη χρήση rh-BMP-7, και όπως φαίνεται στον πίνακα Β.2.3 δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιτυχία της πόρωσης ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες ασθενείς ( $p=0,95$ ). Τα ποσοστά επιτυχίας της μεθόδου σε άνδρες και γυναίκες ασθενείς αναλύονται στον πίνακα Β.2.4 και είναι 80% και 83,3% αντίστοιχα, ενώ η σχέση επιτυχίας και αποτυχίας της μεθόδου ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες απεικονίζεται στο γράφημα Β.2.1.

**ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.4** Επιτυχία της μεθόδου ανάλογα με το φύλο

Φύλο		Ηλικία			Εντόπιση-άκρο		Σηπτικά	Επιτυχής πόρωση	Ποσοστό επιτυχίας %
		30<	31-55	56+	Άνω	Κάτω			
Άνδρες	60	15	31	14	5	55	23	48	<b>80,0</b>
Γυναίκες	24	5	8	11	8	16	7	20	<b>83,3</b>
Σύνολο	84	20	39	25	13	71	30	68	<b>80,9</b>

**ΓΡΑΦΗΜΑ Β.2.1** Επίδραση του φύλου των ασθενών στην πόρωση



## ΙΑ.2. Επίδραση της ηλικίας των ασθενών στην επιτυχία της πόρωσης

Για την αξιολόγηση της επίδρασης της ηλικίας των ασθενών στην επιτυχία ή όχι της πόρωσης οι ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη διακρίθηκαν σε 3 ομάδες:

Ομάδα Α: ηλικία 18-30 (20 ασθενείς)

Ομάδα Β: ηλικία 31-55 (39 ασθενείς)

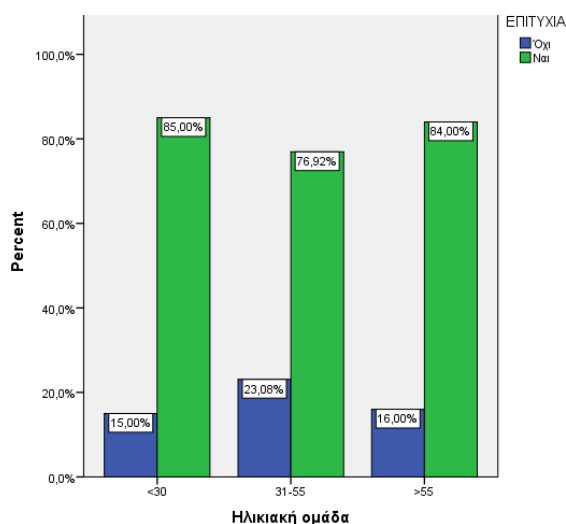
Ομάδα Γ: ηλικία  $\geq 56$  (25 ασθενείς)

Τα ποσοστά επιτυχούς πόρωσης ήταν για την πρώτη ομάδα 85%, για την δεύτερη 76,9% και για την τρίτη 84%. Από την πολυπαραγοντική επεξεργασία των δεδομένων (πίνακας Β.2.3) βρέθηκε ότι διαφορά στην επιτυχία της πόρωσης ανάμεσα στις τρεις ομάδες δεν ήταν στατιστικά σημαντική, συνεπώς η ηλικία δεν επηρεάζει την επιτυχία ή αποτυχία της μεθόδου ( $p= 0,575$ ). Η επίδραση της ηλικίας στην επιτυχία της πόρωσης απεικονίζεται στον πίνακα Β.2.5 και στο γράφημα Β.2.2

**ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.5** Επίδραση της ηλικίας στην επιτυχία πόρωσης.

Ηλικία	Φύλο		Εντόπιση- άκρο		Σηπτικά	Επιτυχής πόρωση	Ποσοστό επιτυχίας%	
	Ανδρες	Γυναίκες	Ανω	Κάτω				
30<	20	15	5	1	19	7	17	<b>85,0</b>
31-55	39	31	8	6	33	15	30	<b>76,9</b>
56+	25	14	11	6	19	8	21	<b>84,0</b>

**ΓΡΑΦΗΜΑ Β.2.2** Επίδραση της ηλικίας στην πόρωση



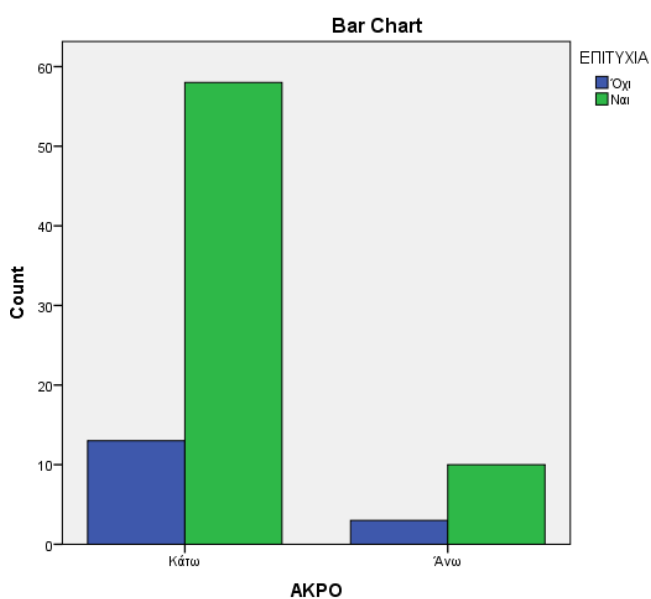
### 1A.3. Επίδραση της εντόπισης της ψευδάρθρωσης στην πόρωση

Μελετήθηκε η επιτυχία ή αποτυχία της μεθόδου σε σχέση με την εντόπιση της ψευδάρθρωσης στο άνω ή στο κάτω άκρο. Αντιμετωπίστηκαν 71 ασθενείς με ψευδαρθρώσεις στην περιοχή του μηριαίου και της κνήμης και 13 ασθενείς με ψευδαρθρώσεις του βραχιονίου και του αντιβραχίου. Όπως προκύπτει από την λογιστική παλινδρόμηση στον πίνακα B.2.3 δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά -  $p=0,693$  στην επιτυχία της πόρωσης ανάλογα με την εντόπιση της ψευδάρθρωσης. Τα ποσοστά επιτυχίας της μεθόδου σε ψευδαρθρώσεις άνω και κάτω άκρου αντίστοιχα απεικονίζονται στον πίνακα B.2.6, ενώ η σχέση επιτυχίας-αποτυχίας ανάλογα με την εντόπιση φαίνεται στο γράφημα B.2.3.

**ΠΙΝΑΚΑΣ B.2.6** Επίδραση της εντόπισης στην επιτυχία πόρωσης

Εντόπιση άκρο		Φύλο		Σηπτικά	Επιτυχής πόρωση	Ποσοστό επιτυχίας%
		Ανδρες	Γυναίκες			
Άνω	13	5	8	5	10	76,9
Κάτω	71	55	16	25	58	81,7

**ΓΡΑΦΗΜΑ B.2.3** Επίδραση της εντόπισης στην επιτυχία πόρωσης.



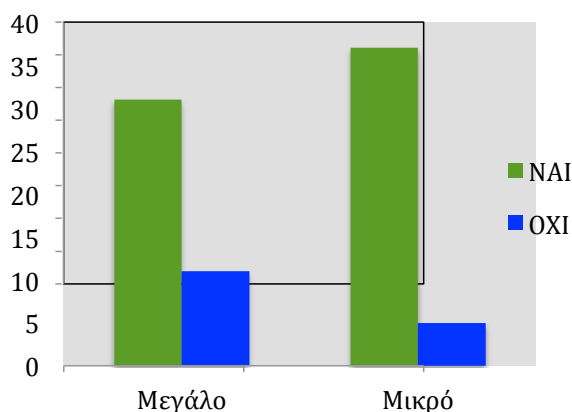
#### ΙΑ.4. Επίδραση των διαστάσεων της ψευδάρθρωσης στην πόρωση

Ανάλογα με τις διαστάσεις του οστικού ελλείμματος, οι ψευδαρθρώσεις που αντιμετωπίστηκαν διακρίθηκαν σε δύο κατηγορίες. Σε ελλείμματα κριτικών διαστάσεων (42) και σε μικρά ελλείμματα (42). Στον πίνακα Β.2.7 απεικονίζονται τα ποσοστά επιτυχίας ανάλογα με τις διαστάσεις του ελλείμματος, που για τα μεγάλα ελλείμματα είναι 73,8% και για τα μικρά 88%. Τα ελλείμματα μικρότερων διαστάσεων φαίνεται ότι εμφανίζουν υψηλότερο ποσοστό επιτυχίας της πόρωσης σε σχέση με τα μεγάλα ελλείμματα. Από την πολυπαραγοντική ανάλυση των παραμέτρων που εξετάστηκαν με τη μέθοδο της λογιστικής παλινδρόμησης προκύπτει ότι η στατιστική σημαντικότητα των διαστάσεων του ελλείμματος είναι οριακή:  $p=0,083$  οπότε ενδεχομένως οι διαστάσεις επηρεάζουν την επιτυχία πόρωσης, μεγαλύτερο δείγμα ασθενών απαιτείται, προκειμένου να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα.

**ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.7** Επίδραση των διαστάσεων στην επιτυχία πόρωσης

Διαστάσεις		Φύλο		Εντόπιση-άκρο		Λοίμωξη	Επιτυχής πόρωση	Ποσοστό επιτυχίας%
		Ανδρες	Γυναίκες	Άνω	Κάτω			
<b>Μεγάλες</b>	42	31	11	6	36	19	31	73,8
<b>Μικρές</b>	42	29	13	7	35	11	37	88,0

**ΓΡΑΦΗΜΑ Β.2.4** Επίδραση των διαστάσεων στην επιτυχία της πόρωσης



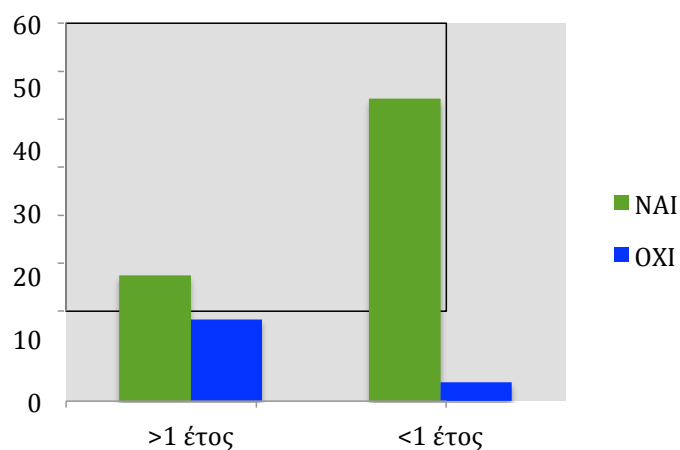
#### 1A.5. Επίδραση της χρονιότητας της ψευδάρθρωσης στην πόρωση

Οι ψευδαρθρώσεις διακρίθηκαν σε δύο κατηγορίες με βάση τη χρονιότητα τους. Εάν ο χρόνος που μεσολάβησε από την αρχική κάκωση μέχρι την τελική αντιμετώπιση με τοποθέτηση rhBMP-7 ήταν μικρότερος από 12 μήνες, οι ψευδαρθρώσεις χαρακτηρίστηκαν μικρής χρονιότητας (51), ενώ αν ο χρόνος από την αρχική κάκωση υπερέβαινε τους 12 μήνες χαρακτηρίστηκαν μεγάλης χρονιότητας (33) ψευδαρθρώσεις. Από τον πίνακα Β.2.8 και το γράφημα Β.2.5 φαίνεται ότι η χρονιότητα επιδρά αρνητικά στην πόρωση, συγκεκριμένα το ποσοστό επιτυχίας όταν η χρονιότητα υπερβαίνει το ένα έτος είναι 60,6% σε αντίθεση με τις ψευδαρθρώσεις με χρονιότητα μικρότερη του έτους όπου είναι 94,1%. Από την πολυπαραγοντική ανάλυση του δείγματος με τη μέθοδο της λογιστικής παλινδρόμησης, προκύπτει ότι η επίδραση του παράγοντα της χρονιότητας στην επιτυχία ή αποτυχία της πόρωσης δεν είναι στατιστικά σημαντική ( $p=0,753$ ).

**ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.8** Επίδραση της χρονιότητας στην πόρωση

Χρονιότητα		Φύλο		Εντόπιση- άκρο		Σηπτικά	Επιτυχής πόρωση	Ποσοστό επιτυχίας %
		Άνδρες	Γυναίκες	Άνω	Κάτω			
>1 έτος	33	20	13	7	26	20	20	60,6
<1 έτος	51	40	11	6	45	10	48	94,1

**ΓΡΑΦΗΜΑ Β.2.5** Επίδραση της χρονιότητας στην πόρωση



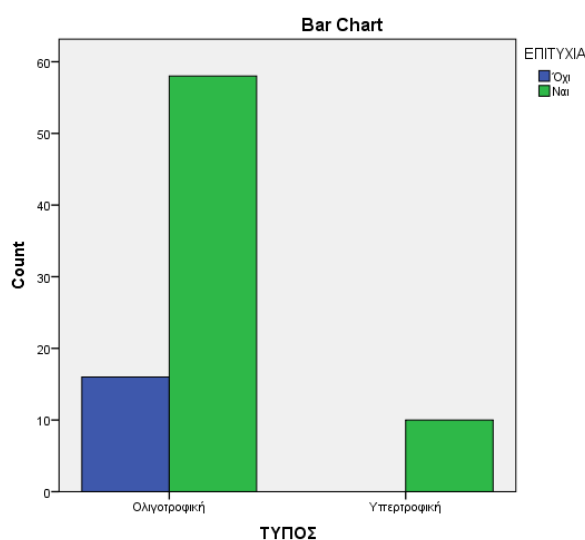
### 1Α.6. Επίδραση του τύπου της ψευδάρθρωσης στην πόρωση

Ανάλογα με τον τύπο οι ψευδαρθρώσεις που αντιμετωπίστηκαν διακρίθηκαν σε ολιγοτροφικές (74) και υπερτροφικές (10). Το ποσοστό επιτυχίας στην περίπτωση υπερτροφικών ψευδαρθρώσεων (100%) είναι αρκετά μεγαλύτερο από ότι στην περίπτωση ολιγοτροφικών ψευδαρθρώσεων (78,3%) (πίνακας Β.2.9 και γράφημα Β.2.6) Παρόλα αυτά από την πολυπαραγοντική ανάλυση με τη μέθοδο της λογιστικής παλινδρόμησης προκύπτει ότι η στατιστική σημαντικότητα του τύπου του ελλείμματος είναι οριακή ( $p=0,083$ ) με μεγαλύτερη πιθανότητα επιτυχίας για τις υπερτροφικές ψευδαρθρώσεις. Μεγαλύτερος αριθμός ασθενών απαιτείται για την εξαγωγή ασφαλούς συμπεράσματος.

**ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.9** Επίδραση του τύπου της ψευδάρθρωσης στην επιτυχία πόρωσης.

Τύπος		Φύλο		Εντόπιση- άκρο		Επιτυχής πόρωση	Ποσοστό επιτυχίας%
		Άνδρες	Γυναίκες	Άνω	Κάτω		
Ολιγοτροφική	74	54	20	11	63	58	78,3
Υπερτροφική	10	6	4	2	8	10	100

**ΓΡΑΦΗΜΑ Β.2.4** Επίδραση του τύπου της ψευδάρθρωσης στην επιτυχία πόρωσης



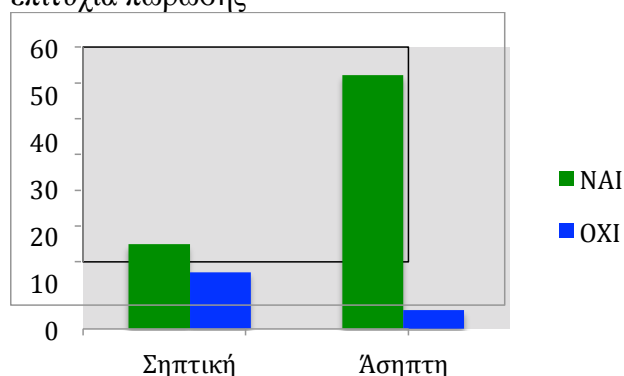
### 1A.7. Επίδραση της λοίμωξης στην πόρωση της ψευδάρθρωσης

Η παρουσία λοίμωξης όπως έχει ήδη αναφερθεί αποτελεί σημαντικό ανασταλτικό παράγοντα για την πόρωση καταγμάτων και ψευδαρθρώσεων. Σε 12 από τους 30 ασθενείς (40%) με σηπτική ψευδάρθρωση, που αντιμετωπίστηκαν με τη χρήση rhBMP-7 και μοσχευμάτων, σημειώθηκε αποτυχία της πόρωσης. (πίνακας B.2.10). Στη συγκεκριμένη μελέτη η λοίμωξη αποτέλεσε στατιστικά σημαντικό παράγοντα για αποτυχίας πόρωσης ( $p=0,004$ ). Από τη λογιστική παλινδρόμηση προκύπτει ότι η πιθανότητα πόρωσης προς μη πόρωση (Odds ratio of success) στους ασθενείς με λοίμωξη ισούται με 0,097 επί την αντίστοιχη πιθανότητα στους ασθενείς χωρίς λοίμωξη. Εναλλακτικά η πιθανότητα μη πόρωσης στους ασθενείς με λοίμωξη είναι 10,2 περίπου φορές μεγαλύτερη από αυτή στους ασθενείς χωρίς λοίμωξη. Στο γράφημα B.2.7 αποδίδεται σχηματικά η αυξημένη συχνότητα αποτυχίας στους ασθενείς με σηπτικές ψευδαρθρώσεις.

**ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.10** Επίδραση της λοίμωξης στην επιτυχία πόρωσης

Λοίμωξη	Φύλο		Εντόπιση-άκρο		Κριτικών διαστάσεων	Μαλακά μόρια	Επιτυχής πόρωση	Ποσοστό επιτυχίας%	
	Ανδρες	Γυναίκες	Άνω	Κάτω					
<b>ΝΑΙ</b>	30	23	7	5	25	19	7	18	60,0
<b>ΟΧΙ</b>	54	37	17	8	46	23	2	50	92,6

**ΓΡΑΦΗΜΑ Β.2.7** Επίδραση του είδους της ψευδάρθρωσης (σηπτική-άσηπτη) στην επιτυχία πόρωσης



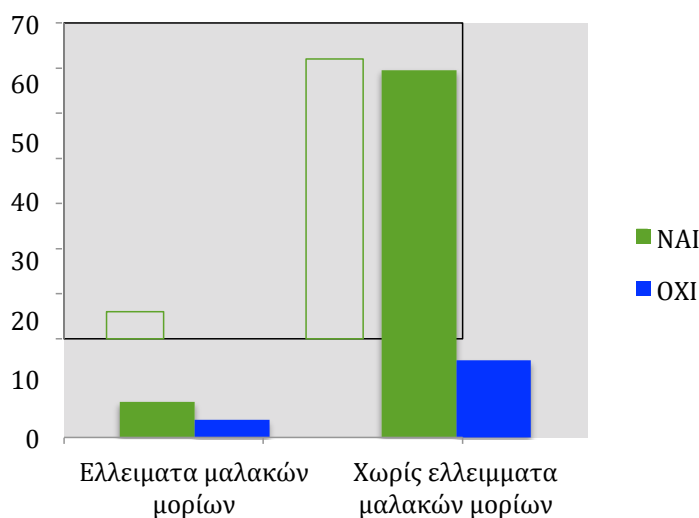
### 1A.8 Επίδραση των ελλειμμάτων των μαλακών μορίων στην πόρωση

Η ύπαρξη ελλειμμάτων στα μαλακά μόρια συνοδεύεται τις περισσότερες φορές με αυξημένη νοσηρότητα, καθώς απαιτούνται επιπλέον επεμβάσεις για την αντιμετώπισή τους και τα ελλείμματα στα μαλακά μόρια αποτελούν έναν επιπλέον επιβαρυντικό παράγοντα για την τοπική βιολογία στην περιοχή του κατάγματος. Η ύπαρξη ελλειμμάτων στα μαλακά μόρια συνοδεύεται με μικρότερο ποσοστό επιτυχούς πόρωσης (66,6%) από ότι σε περιπτώσεις χωρίς ελλείμματα μαλακών μορίων (ποσοστό επιτυχίας 82,6%) (πίνακας B.2.11 και γράφημα B.2.8) Η διαφορά αυτή όμως, όπως προκύπτει από την πολυπαραγοντική ανάλυση των παραμέτρων που επιδρούν στην πόρωση των ψευδαρθρώσεων (πίνακας B.2.3) δεν είναι στατιστικά σημαντική  $p=0,479$ .

**ΠΙΝΑΚΑΣ B.2.11** Επίδραση της ύπαρξης ελλειμμάτων των μαλακών μορίων στην επίτευξη πόρωσης

Ελλείμματα μαλακών μορίων	Εντόπιση- άκρο		Σηπτικά	Επιτυχής πόρωση	ποσοστό επιτυχίας %
	Άνω	Κάτω			
<b>ΝΑΙ</b>	<b>9</b>	2	7	6	66,6
<b>ΟΧΙ</b>	<b>75</b>	11	64	62	82,6

**ΓΡΑΦΗΜΑ B.2.8** Επίδραση της ύπαρξης ελλειμμάτων των μαλακών μορίων στην επίτευξη πόρωσης





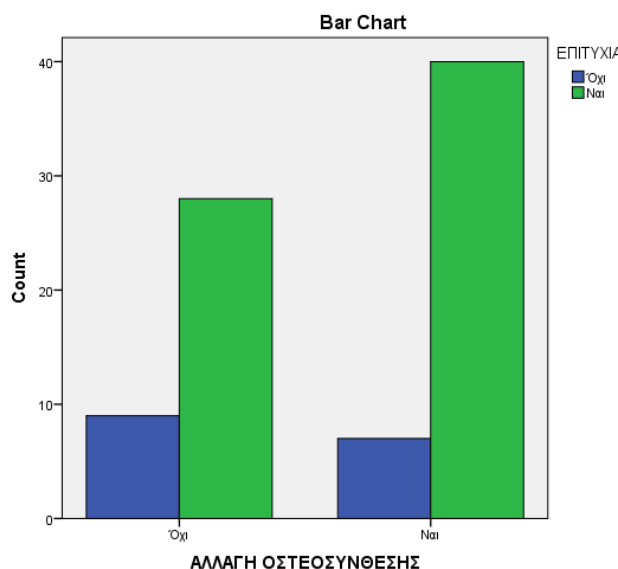
### 1A.9 Επίδραση της αλλαγής της μεθόδου οστεοσύνθεσης

Αλλαγή της μεθόδου οστεοσύνθεσης, όπως προαναφέρθηκε, πραγματοποιήθηκε σε 47 από τους 84 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν. Από την στατιστική επεξεργασία που πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της λογιστικής παλινδρόμησης, προέκυψε ότι μεγαλύτερα ποσοστά επιτυχίας σημειώθηκαν στους ασθενείς στους οποίους πραγματοποιήθηκε αλλαγή της μεθόδου οστεοσύνθεσης με ποσοστό επιτυχίας πώρωσης 85,1% σε αντίθεση με το 75,6% στους ασθενείς χωρίς αλλαγή οστεοσύνθεσης (γράφημα B.2.9, πίνακας B.2.12). Εν τούτοις από την πολυπαραγοντική ανάλυση των παραμέτρων που επιδρούν στην επιτυχία της πώρωσης, φαίνεται ότι η διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς στους οποίους πραγματοποιήθηκε αλλαγή οστεοσύνθεσης, με αυτούς στους οποίους παρέμεινε η παλαιά οστεοσύνθεση, δεν είναι στατιστικά σημαντική  $p=0,507$  (πίνακας B.2.2).

**ΠΙΝΑΚΑΣ B.2.12** Επίδραση της αλλαγής της μεθόδου οστεοσύνθεσης στην επιτυχία πώρωσης

Αλλαγή οστεοσύνθεσης	Εντόπιση-άκρο		Σηπτικά	Κριτικών διαστάσεων	Τύπος		επιτυχής πώρωση	Ποσοστό επιτυχίας%
	Ανω	Κάτω			Ολίγο.	Υπέρ.		
<b>Ναι</b> 47	10	37	16	24	40	7	40	85,1
<b>Όχι</b> 37	3	34	14	18	34	3	28	75,6

**ΓΡΑΦΗΜΑ B.2.9** Επίδραση της αλλαγής της οστεοσύνθεσης στην πώρωση.



### 1A.10. Επίδραση του αριθμού των προηγούμενων επεμβάσεων στην πόρωση

Οι ασθενείς ανάλογα με τον αριθμό των προηγούμενων επεμβάσεων διακρίθηκαν σε 3 ομάδες:

Ομάδα Α: ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μία προηγούμενη επέμβαση.

Ομάδα Β: ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε 2-3 προηγούμενες επεμβάσεις.

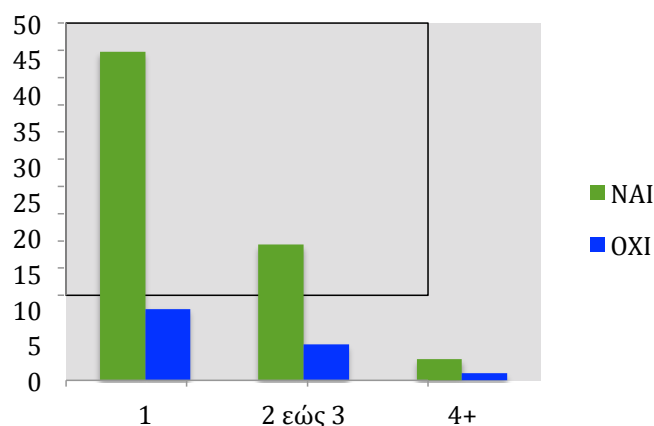
Ομάδα Γ: ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε 4 ή περισσότερες επεμβάσεις στο παρελθόν.

Από την πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση προέκυψε ότι ο αριθμός των προηγούμενων επεμβάσεων δεν είχε στατιστική σημαντικότητα για την επίτευξη της πόρωσης ( $p=0,971$ ), ωστόσο από την εκτίμηση της επίδρασης του αριθμού των προηγούμενων επεμβάσεων ως μεμονωμένου παράγοντα για την επίτευξη πόρωσης, φαίνεται ότι σε όσο λιγότερες επεμβάσεις είχαν υποβληθεί στο παρελθόν οι ασθενείς, αυξανόταν αντίστοιχα το ποσοστό επιτυχίας της μεθόδου. Η σχέση αυτή απεικονίζεται στον πίνακα Β.2.13 και στο γράφημα Β.2.10

**ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.13**

αριθμός προηγούμενων επεμβάσεων	Φύλο		Εντόπιση-άκρο		Σηπτικά	Κριτικών διαστάσεων	Επιτυχής πόρωση	Ποσοστό επιτυχίας%
	Άνδρες	Γυναίκες	Άνω	Κάτω				
1	56	40	16	46	18	26	46	82,1
2-3	24	18	6	22	9	12	19	79,1
4+	4	2	2	3	3	4	3	75

**ΓΡΑΦΗΜΑ Β.2.10**



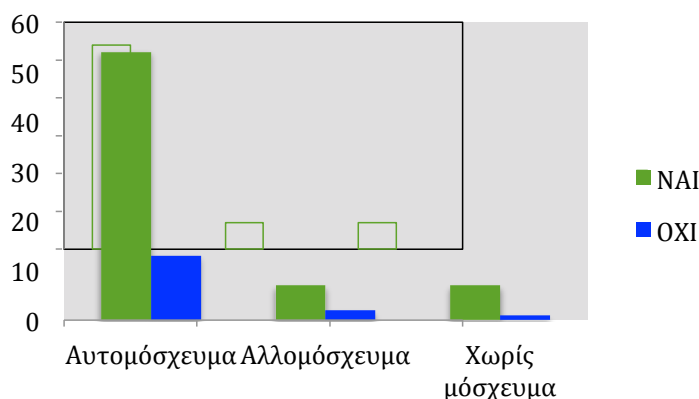
### ΙΑ.11. Επίδραση του είδους του μοσχεύματος στην επίτευξη της πόρωσης

Μελετήθηκε αν το είδος του μοσχεύματος (αυτομόσχευμα ή αλλομόσχευμα) είχε κάποια επίδραση στην επίτευξη πόρωσης. Από την πολυπαραγοντική ανάλυση της λογιστικής παλινδρόμησης προέκυψε ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίτευξη πόρωσης ανάλογα με τον τύπο του μοσχεύματος. Συγκεκριμένα προκύπτει ότι το  $p$  είναι 0,837 για την περίπτωση που εξετάζεται η συμβολή του αυτομοσχεύματος στην επιτυχία πόρωσης σε σχέση με τη μη τοποθέτηση μοσχεύματος,  $p=0,810$  για την περίπτωση που εξετάζεται η χρήση αλλομοσχεύματος σε σχέση με τη μη τοποθέτηση μοσχεύματος και  $p=0,5$  όταν εξετάζεται η επιτυχία της μεθόδου στους ασθενείς που έλαβαν αλλομόσχευμα σε σχέση με αυτούς που έλαβαν αυτομόσχευμα. Τα ποσοστά επιτυχίας για κάθε είδος μοσχεύματος που χρησιμοποιήθηκε απεικονίζονται στον πίνακα Β.2.14 και στο γράφημα Β.2.11

**ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.14**

Μόσχευμα	Εντόπιση-άκρο		Σηπτικά	Κριτικών διαστάσεων	Επιτυχής πόρωση	Ποσοστό επιτυχίας %	
	Άνω	Κάτω					
Αυτο	67	12	55	25	32	54	80,5
Άλλο	9	1	8	3	4	7	77,7
Όχι	8	0	8	2	6	7	87,5

**ΓΡΑΦΗΜΑ Β.2.11**



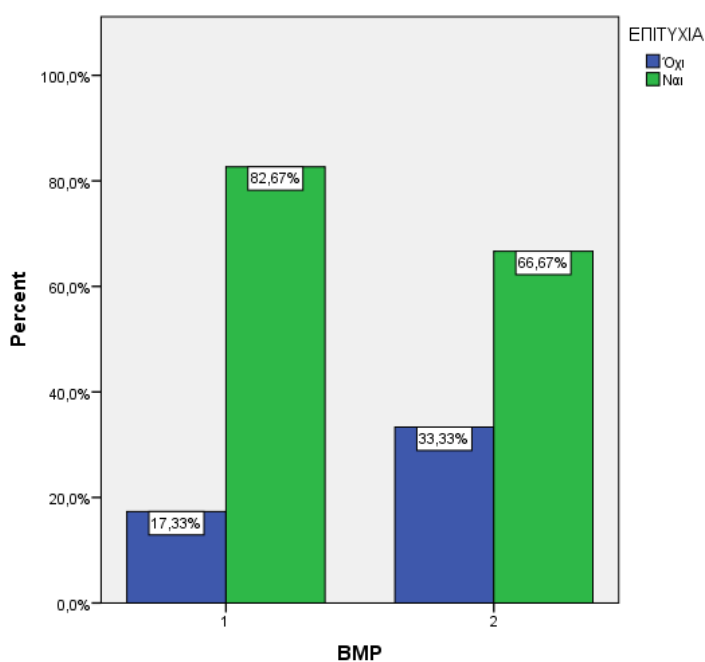
### ΙΑ.12 Επίδραση της ποσότητας της rhBMP-7 που χρησιμοποιήθηκε στην επίτευξη πόρωσης

Διακρίθηκαν δύο κατηγορίες ασθενών ανάλογα με το εάν χρησιμοποιήθηκαν 1 ή 2 φιαλίδια της ουσίας. Όπως προαναφέρθηκε η ποσότητα της rhBMP-7 που τοποθετήθηκε είχε σχέση με τις διαστάσεις του ελλείμματος, σε μεγαλύτερα ελλείμματα τοποθετήθηκαν 2 φιαλίδια της ουσίας. Παρόλα αυτά αν και οι διαστάσεις του ελλείμματος φάνηκε να έχουν οριακή στατιστική σημαντικότητα, η ποσότητα της rhBMP-7 δεν φαίνεται να επηρεάζει την επίτευξη πόρωσης ( $p= 0,253$ ). Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στο γράφημα Β.2.12 και στον πίνακα Β.2.15.

**ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.15** Επίδραση της ποσότητας της rhBMP-7 στην επίτευξη πόρωσης

Ποσότητα BMP-7>1	Φύλο		Εντόπιση-άκρο		Σηπτικά	Κριτικών διαστάσεων	επιτυχής πόρωση	Ποσοστό %
	Ανδρες	Γυναίκες	Άνω	Κάτω				
9	8	1	1	8	16	8	6	66,6

**Γράφημα Β.2.12**



### ***I.A.13 Ανάλυση αποτυχίας πώρωσης***

Σε ποσοστό 19% (16 ασθενείς) του συνόλου των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν δεν επιτεύχθηκε πώρωση, με αποτέλεσμα να χρειαστεί να πραγματοποιηθούν περαιτέρω επεμβάσεις για την αντιμετώπισή τους.

Η πλειονότητα των ασθενών με αποτυχία πώρωσης (12 ασθενείς- 75%) ήταν σηπτικοί. Σε αυτούς η αποτυχία οφειλόταν σε 6 περιπτώσεις σε υποτροπή της λοίμωξης, σε 3 σε αστοχία - θραύση υλικών, ενώ στους υπόλοιπους 3 πραγματοποιήθηκε εκ νέου τοποθέτηση μοσχευμάτων καθώς δεν παρατηρήθηκε κανένα σημείο πώρωσης στον ακτινολογικό έλεγχο. Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι στους 2 από τους 6 ασθενείς με υποτροπή λοίμωξης, η παρουσία λοίμωξης έγινε γνωστή μετά από την αρχική τοποθέτηση της rhBMP-7, από τις διεγχειρητικές καλλιέργειες ρουτίνας που ελήφθησαν κατά την επέμβαση. Στις δύο αυτές περιπτώσεις η αρχική τους αντιμετώπιση ήταν αυτή της άσηπτης ψευδάρθρωσης, ενώ μόλις έγιναν γνωστά τα αποτελέσματα των διεγχειρητικών καλλιεργειών χορηγήθηκε στους ασθενείς η ενδεδειγμένη από το αντιβιογράμμα αντιβιοτική αγωγή.

Η αποτυχία πώρωσης στους μη σηπτικούς ασθενείς οφειλόταν σε αστοχία υλικών, σε 3 από τις 4 περιπτώσεις, η οποία οδήγησε σε επανακάταγμα σε 2 από αυτούς. Ο τέταρτος ασθενής χρειάστηκε να υποβληθεί σε νέα τοποθέτηση μοσχεύματος καθώς δεν υπήρχε κανένα σημείο πώρωσης 8 μήνες μετά την αρχική επέμβαση τοποθέτησης της rhBMP-7 .

Ο μέσος όρος επανεπεμβάσεων για τις μη σηπτικές ψευδαρθρώσεις που απέτυχαν να πωρωθούν μετά την τοποθέτηση της rhBMP-7 ήταν μία (1) ενώ για τις σηπτικές, ο αριθμός επανεπεμβάσεων κυμαινόταν από 1 έως 3, με μέσο όρο τις 1,3 επεμβάσεις. Στον πίνακα B.2.16 απεικονίζονται τα βασικά χαρακτηριστικά των

ψευδαρθρώσεων που απέτυχαν να πωρωθούν και στο γράφημα Β.2.13 τα αίτια αποτυχίας.

**ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.16** Ποσοστά και αίτια αποτυχίας πώρωσης

Είδος ψευδάρθρωσης	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό % επί του συνόλου (N=84)	Ποσοστό % επί των αποτυχιών (N=12)	Αίτιο αποτυχίας			Επανεπεμβάσεις (μέσος όρος)
				Υποτροπή λοίμωξης	Αστοχία υλικών	Αποτυχία πώρωσης	
Σηπτική	12	14,11	75	6	3	3	1,3
Άσηπτη	4	4,7	25	0	3	1	1
<b>Σύνολο</b>	<b>16</b>	<b>19,04</b>	<b>100</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>1,1</b>

**ΓΡΑΦΗΜΑ Β.2.13** Αίτια αποτυχίας πώρωσης



## **IB. Αξιολόγηση του χρόνου πώρωσης**

Εξετάστηκε η επίδραση στον χρόνο πώρωσης των ίδιων παραγόντων με αυτούς που εξετάστηκαν για την επιτυχία της πώρωσης δηλαδή: φύλο, ηλικία, εντόπιση, διαστάσεις, τύπος ψευδάρθρωσης, χρονιότητα, παρουσία λοίμωξης, ύπαρξη ελλειμμάτων από τα μαλακά μόρια πέριξ της εστίας της ψευδάρθρωσης, αριθμός προηγούμενων επεμβάσεων, αλλαγή οστεοσύνθεσης, είδος μοσχεύματος που χρησιμοποιήθηκε και ποσότητα rhBMP-7.

Η επίδραση της ηλικίας αξιολογήθηκε με τον διαχωρισμό των ασθενών σε τρεις ηλικιακές ομάδες, η πρώτη περιελάμβανε ασθενείς ηλικίας απο 18 εως 30, η δεύτερη απο 31 εως 55, ενώ η τρίτη ομάδα περιελάμβανε ασθενείς ηλικίας 56 ετών και άνω. Με βάση τη χρονιότητα εξετάστηκαν δύο κατηγορίες ασθενών. η πρώτη περιελάμβανε ασθενείς με μικρή χρονιότητα (μικρότερη του ενός έτους) ενώ η δεύτερη ασθενείς με χρονιότητα μεγαλύτερη του έτους. Τέλος για τη μελέτη της επίδρασης του αριθμού των προηγουμένων επεμβάσεων στην επιτυχία της πώρωσης, οι ασθενείς διακρίθηκαν σε τρεις κατηγορίες. Ασθενείς με μία προηγούμενη επέμβαση, ασθενείς με δύο εως τρεις προηγούμενες επεμβάσεις και τέλος ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε τέσσερις ή περισσότερες επεμβάσεις στο παρελθόν.

Έγιναν δύο αναλύσεις των αποτελεσμάτων και της αξιολόγησης του χρόνου πώρωσης.

i. Το δείγμα που εξετάστηκε περιελάμβανε όλους τους ασθενείς, είτε είχε επιτευχθεί η πώρωση είτε όχι. Η στατιστική επεξεργασία των μεμονωμένων παραμέτρων σε αυτή την περίπτωση έγινε με την δημιουργία καμπύλων επιβίωσης Kaplan-Mayer (K-M) και αξιολογήθηκε η επίδραση του κάθε παράγοντα στην πιθανότητα πώρωσης ανά πάσα χρονική στιγμή. Η στατιστική σημαντικότητα της επίδρασης κάθε παραμέτρου που μελετήθηκε προσδιορίστηκε με το logrank test. Η

πολυπαραγοντική ανάλυση του συνόλου των παραμέτρων έγινε με την ανάλυση παλινδρόμησης αναλόγων κινδύνων (COX).

ii. Εξετάστηκαν μόνο οι ασθενείς στους οποίους η πόρωση ήταν επιτυχής. Ως γνωστόν ο σύγχρονος ορισμός της ψευδάρθρωσης δεν στηρίζεται σε χρονικά κριτήρια. Η στατιστική επεξεργασία της επίδρασης κάθε παραμέτρου χωριστά, έγινε με μέθοδο της γραμμικής παλινδρόμησης ενώ με το independent samples t test προσδιορίστηκε η στατιστική σημαντικότητα της κάθε μίας παραμέτρου στον χρόνο πόρωσης. Η πολυπαραγοντική ανάλυση του συνόλου των παραμέτρων έγινε με τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης.

#### **IB.i Αξιολόγηση του χρόνου πόρωσης στο συνολικό δείγμα ασθενών**

Το δείγμα που εξετάστηκε περιελάμβανε όλους τους ασθενείς, είτε είχε επιτευχθεί η πόρωση είτε όχι και εκτιμήθηκε η πιθανότητα πόρωσης ανα πάσα χρονική στιγμή, λαμβάνοντας υπόψη τον χρόνο επιτυχίας ή αποτυχίας της μεθόδου, όπου σαν χρόνος αποτυχίας ορίστηκε ο χρόνος στον οποίο αποφασίστηκε ότι η ψευδάρθρωση δεν ήταν δυνατό να πωρωθεί χωρίς περεταίρω χειρουργικές επεμβάσεις. Η στατιστική επεξεργασία των μεμονωμένων παραμέτρων που επιδρούν στον χρόνο πόρωσης στο σύνολο των ασθενών εξετάστηκε όπως προαναφέρθηκε με τις καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Mayer (K-M). Η στατιστική σημαντικότητα της κάθε παραμέτρου ως προς την επίδρασή της στον χρόνο μέχρι την επιτυχία ή αποτυχία προσδιορίστηκε με το logrank test. Η πολυπαραγοντική ανάλυση του συνόλου των παραμέτρων έγινε με την ανάλυση παλινδρόμησης αναλόγων κινδύνων (COX).



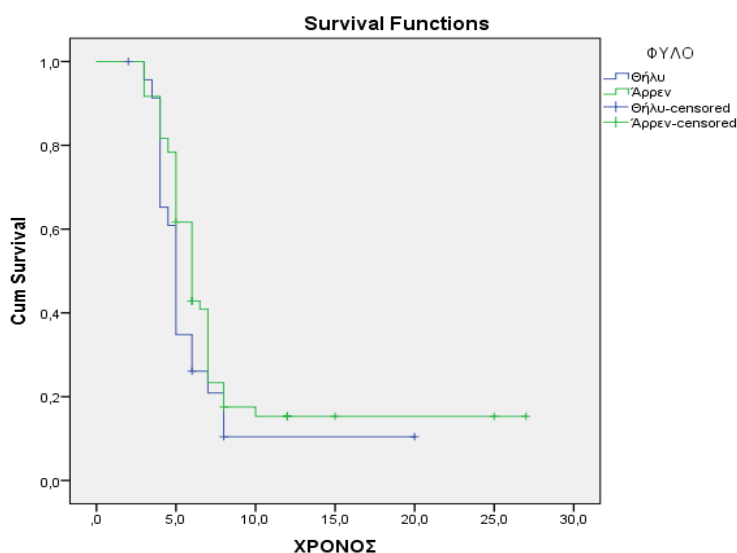
### IB.i.1 Επίδραση του φύλου στον χρόνο πάρωσης στο σύνολο των ασθενών

Ο μέσος χρόνος μέχρι την επίτευξη ή όχι πάρωσης για το σύνολο των ασθενών ήταν οι 8,48 μήνες, όσο αφορά την επίδραση του φύλου βρέθηκε ότι ο χρόνος αυτός ήταν κατά μέσο όρο 8,94 μήνες για τους άνδρες και 6,63 μήνες για τις γυναίκες. Από τη στατιστική επεξεργασία με το logrank test προκύπτει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα όσο αφορά τον χρόνο επίτευξης ή όχι πάρωσης ( $p=0,1,039$ ). Τα αποτελέσματα αυτά απεικονίζονται στον πίνακα Β.2.17 και στο γράφημα Β.2.14.

**ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.17**

Φύλο	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό επιτυχίας %	Μέσος χρόνος μέχρι την επιτυχία-ή αποτυχία
Άνδρες	60	80,0	8,94
Γυναίκες	24	83,3	6,63
$p=0,139$			

**ΓΡΑΦΗΜΑ Β.2.14**



### IB.i.2 Επίδραση της ηλικίας των ασθενών στον χρόνο πάρωσης του συνόλου των ασθενών

Οι ασθενείς διακρίθηκαν σε τρεις ηλικιακές ομάδες:

Ομάδα Α: ηλικία 18-30

Ομάδα Β: ηλικία 31-55

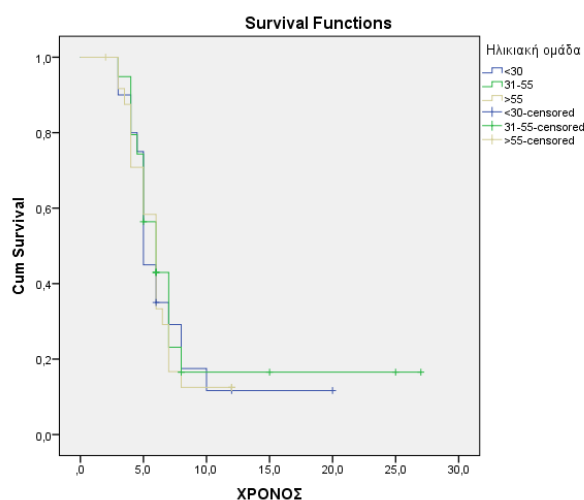
Ομάδα Γ: ηλικία  $\geq 56$

Όπως προκύπτει από την στατιστική ανάλυση και το γράφημα, η ηλικία των ασθενών δεν φαίνεται να επιδρά στον χρόνο ορισμού επιτυχίας ή αποτυχίας της πάρωσης, ο οποίος κατά μέσο όρο ήταν στην ομάδα Α οι 7,28 μήνες, στην ομάδα Β οι 9,08 μήνες και στην ομάδα Γ οι 6,16 μήνες. Η παράμετρος ηλικία δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στον ορισμό του χρόνου επιτυχίας ή αποτυχίας της μεθόδου ( $p=0,794$ ), όπως απεικονίζεται στον πίνακα Β.2.18 και το γράφημα Β.2.15.

#### ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.18

Ηλικία	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό επιτυχίας %	Μέσος χρόνος μέχρι την επιτυχία ή αποτυχία (μήνες)
$\leq 30$	20	85,0	7,28
31- 55	39	76,9	9,08
$\geq 56$	25	84,0	6,16
$p=0,794$			

#### ΓΡΑΦΗΜΑ Β.2.15



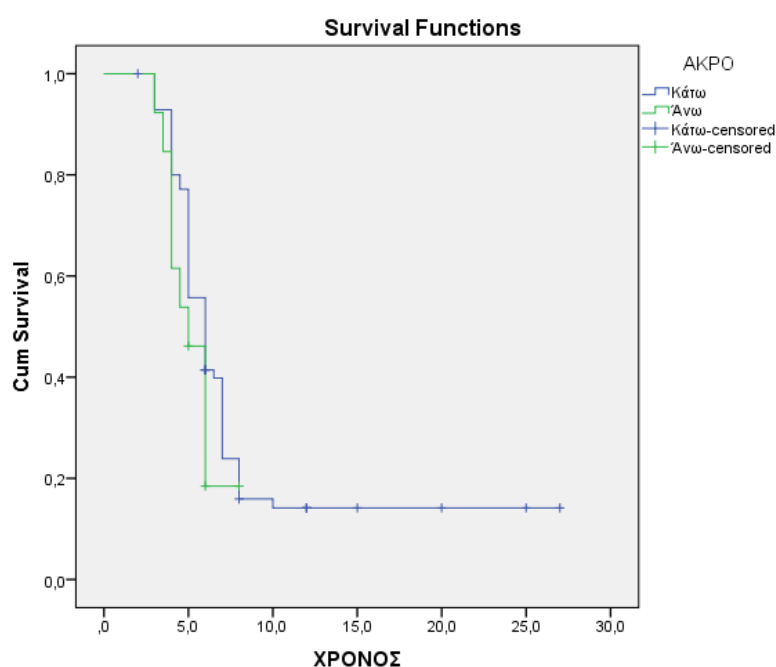
### IB.i.3 Επίδραση της εντόπισης στον χρόνο πάρωσης

Ο μέσος χρόνος ορισμού επιτυχίας ή αποτυχίας της πάρωσης των ψευδαρθρώσεων για το άνω άκρο βρέθηκε ότι είναι 5,29 μήνες, ενώ για το κάτω άκρο ο χρόνος αυτός είναι 8,64 μήνες. Απο τη στατιστική επεξεργασία του δείγματος δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην εντόπιση της ψευδάρθρωσης και του χρόνου επίτευξης της πάρωσης  $p=0,225$  για το σύνολο των ασθενών. Η επίδραση της εντόπισης της ψευδάρθρωσης στον χρόνο απεικονίζεται στον πίνακα Β.2.19 και το γράφημα Β.2.16

**ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.19**

Εντόπιση-άκρο	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό επιτυχίας %	Μέσος χρόνος μέχρι την επιτυχία ή αποτυχία (μήνες)
Άνω	13	76,9	5,29
Κάτω	71	81,7	8,64
$p=0,225$			

**ΓΡΑΦΗΜΑ Β.2.16**



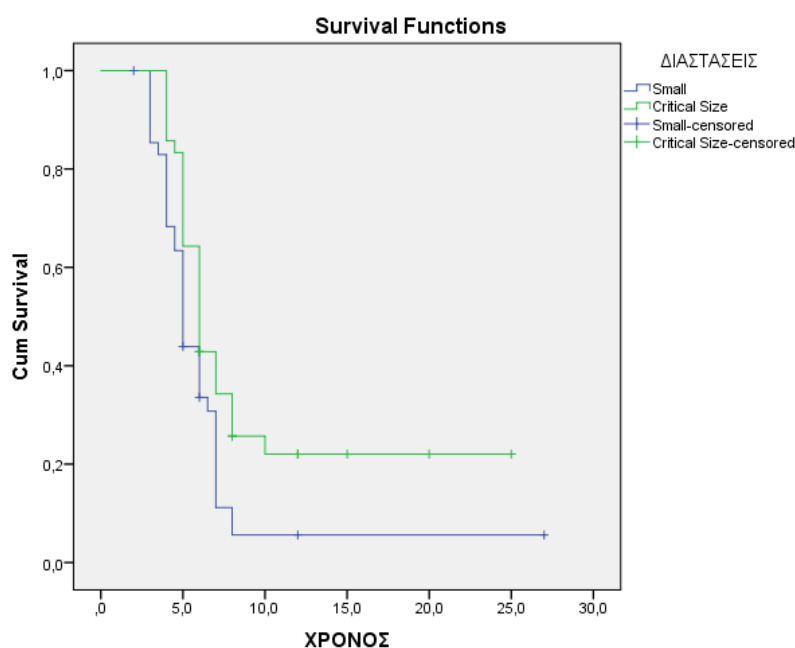
#### IB.i.4 Επίδραση των διαστάσεων της ψευδάρθρωσης στον χρόνο πάρωσης

Οι διαστάσεις του οστικού ελλείμματος των ψευδαρθρώσεων, φαίνεται ότι σαν μεμονωμένος παράγοντας επιδρούν αρνητικά στον χρόνο επιτυχίας πάρωσης, όταν μελετάται το σύνολο των ασθενών. Μεγαλύτερα ελλείμματα απαιτούν περισσότερο χρόνο για να παρωθούν (μέσος χρόνος πάρωσης 10,08 μήνες ) σε αντίθεση με τα μικρότερα ελλείμματα (μέσος χρόνος πάρωσης 6,43 μήνες) . Ο παράγοντας αυτός είναι στατιστικά σημαντικός ( $p=0,013$ ). Η επίδραση των διαστάσεων του οστικού ελλείμματος στον χρόνο επιτυχίας, απεικονίζεται στον πίνακα Β.2.20 και το γράφημα Β.2.17

**ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.20**

Διαστάσεις	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό επιτυχίας %	Μέσος χρόνος μέχρι την επιτυχία ή αποτυχία (μήνες)
Μεγάλες	42	73,8	10,08
Μικρές	42	88,0	6,43
$p=0,013$			

**ΓΡΑΦΗΜΑ Β.2.17**



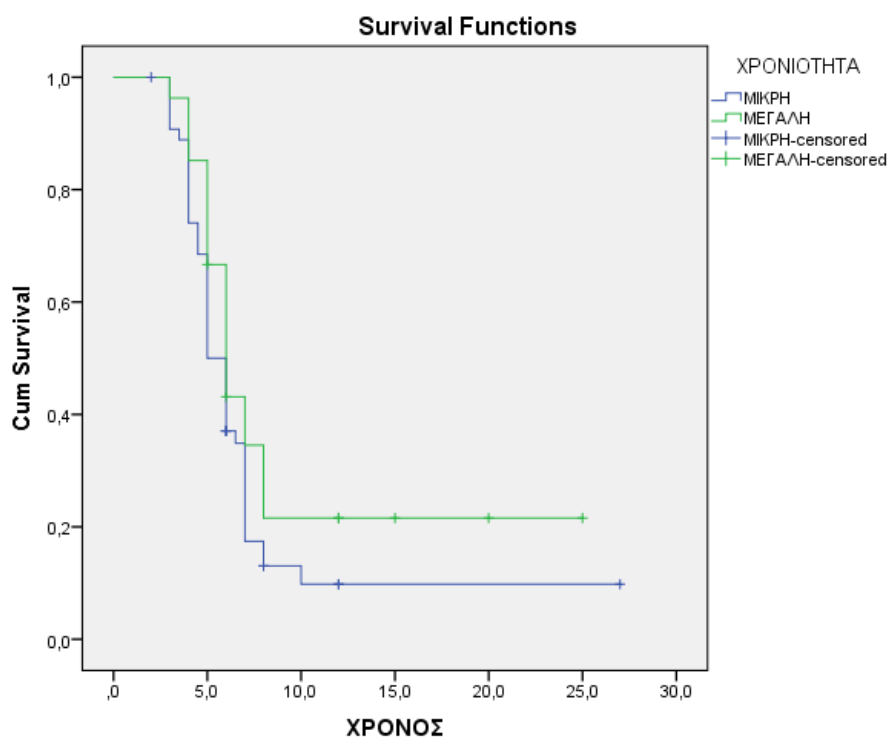
### IB.i.5 Επίδραση της χρονιότητας στον χρόνο πάρωσης της ψευδάρθρωσης

Αν και ελλείμματα με μεγάλη χρονιότητα εμφανίζουν αυξημένους χρόνους πάρωσης (9,92) μήνες σε σχέση με τα ελλείμματα με μικρή χρονιότητα, εν τούτοις δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την επίδραση στον χρόνο επιτυχίας ή αποτυχίας της πάρωσης της μεγάλης ή μικρής χρονιότητας του ελλείμματος ( $p=0,125$ ). Η επίδραση των διαστάσεων του οστικού ελλείμματος στον χρόνο απεικονίζεται στον πίνακα Β.2.21 και το γράφημα Β.2.18

**ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.21**

Χρονιότητα	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό επιτυχίας %	Μέσος χρόνος μέχρι την επιτυχία ή αποτυχία (μήνες)
>1έτος	33	60,6	9,92
<1 έτος	55	94,1	7,57
$p=0,125$			

**ΓΡΑΦΗΜΑ Β.2.18**



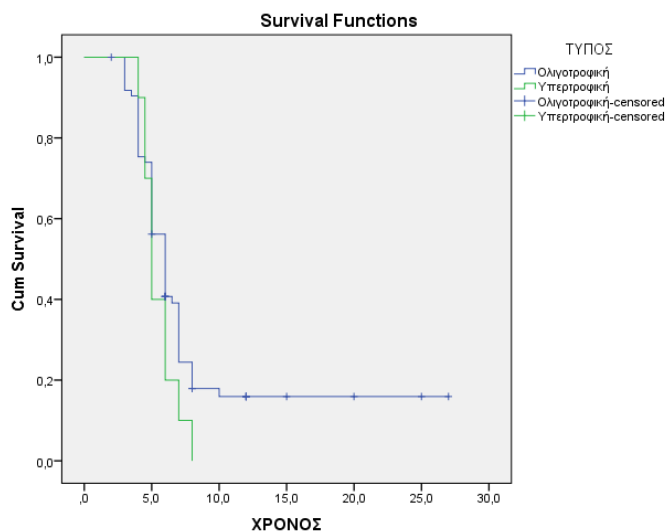
### **IB.i.6 Επίδραση του τύπου της ψευδάρθρωσης στον χρόνο πάρωσης στο σύνολο των ασθενών**

Ο μέσος χρόνος πάρωσης σε ολιγοτροφικές ψευδαρθρώσεις ήταν οι 8,92 μήνες ενώ ο αντίστοιχος χρόνος για τις υπερτροφικές ήταν οι 5,5 μήνες. Αν και η διαφορά των τιμών φαίνεται σημαντική, πρέπει να τονιστεί ότι υπάρχει μεγάλη διαφορά στον αριθμό ασθενών με ολιγοτροφική ψευδάρθρωση που αντιμετωπίστηκαν (74), με αυτούς που είχαν υπερτροφική ψευδάρθρωση (10) έτσι απο τη στατιστική επεξεργασία του δείγματος, ως προς την επίδραση στον χρόνο επιτυχίας ή αποτυχίας πάρωσης που έχει ο τύπος της ψευδάρθρωσης προκύπτει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά  $p= 0,182$ . Η επίδραση του τύπου της ψευδάρθρωσης στον χρόνο πάρωσης απεικονίζεται στον πίνακα B.2.22 και το γράφημα B.2.19

**ΠΙΝΑΚΑΣ B.2.22**

Τύπος	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό επιτυχίας %	Μέσος χρόνος μέχρι την επιτυχία ή αποτυχία (μήνες)
Ολιγοτροφική	74	78,3	8,92
Υπερτροφική	10	100	5,50
<b>p=0,182</b>			

**ΓΡΑΦΗΜΑ B.2.19**



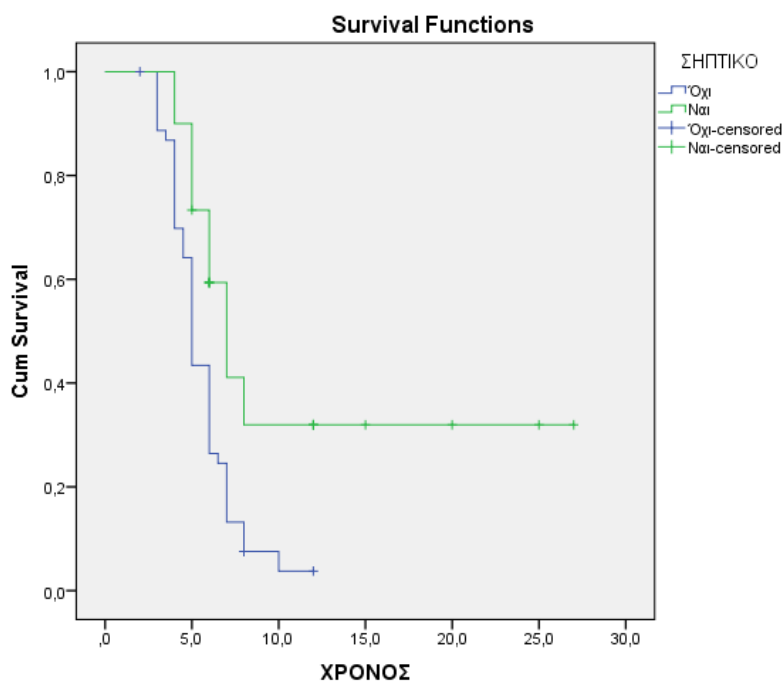
### ***IB.i.7 Επίδραση της λοίμωξης στον χρόνο πάρωσης στο σύνολο των ασθενών***

Η λοίμωξη φαίνεται ότι παίζει καθοριστικό ρόλο στον χρόνο πάρωσης καθώς έχει μεγάλη στατιστική σημαντικότητα ως παράγοντας ( $p=0,00$ ). Από το γράφημα φαίνεται ότι οι σηπτικές ψευδαρθρώσεις εμφανίζουν μεγαλύτερο μέσο χρόνο πάρωσης (12,7 μήνες) από ότι οι μη σηπτικές (5,59 μήνες). Η επίδραση της λοίμωξης στον χρόνο πάρωσης απεικονίζεται στον πίνακα B.2.23 και το γράφημα B.2.20

**ΠΙΝΑΚΑΣ B.2.23**

Λοίμωξη	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό επιτυχίας %	Μέσος χρόνος μέχρι την επιτυχία ή αποτυχία (μήνες)
ΝΑΙ	30	60,0	12,7
ΟΧΙ	54	92,6	5,59
<b><math>p=0,000</math></b>			

**ΓΡΑΦΗΜΑ B.2.20**



### IB.i.8 Επίδραση της κατάστασης των μαλακών μορίων στον χρόνο πάρωσης στο σύνολο των ασθενών

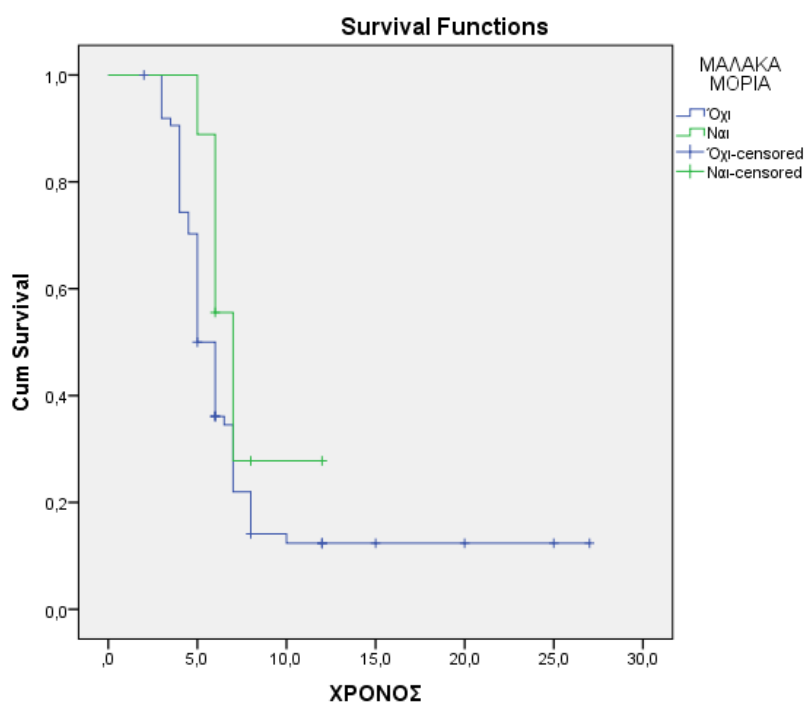
Η ύπαρξη ελλειμμάτων στα μαλακά μόρια δεν φάνηκε να επιδρα σημαντικά στον χρόνο επιτυχίας της πάρωσης ( $p=0,138$ ). Ο μέσος χρόνος πάρωσης για τους ασθενείς με ελλείμματα στα μαλακά μόρια ήταν οι 7,83 μήνες, ενώ για αυτούς στους οποίους δεν υπήρχαν προβλήματα των μαλακών μορίων ήταν οι 8,09 μήνες. Η επίδραση των ελλειμμάτων των μαλακών μορίων στον χρόνο πάρωσης απεικονίζεται στον πίνακα B.2.24 και το γράφημα B.2.21

**ΠΙΝΑΚΑΣ B.2.24**

Ελλείμματα μαλακών μορίων	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό επιτυχίας %	Μέσος χρόνος μέχρι την επιτυχία ή αποτυχία (μήνες)
ΝΑΙ	9	66,6	7,83
ΟΧΙ	75	82,6	8,09

$p=0,138$

**ΓΡΑΦΗΜΑ B.2.21**





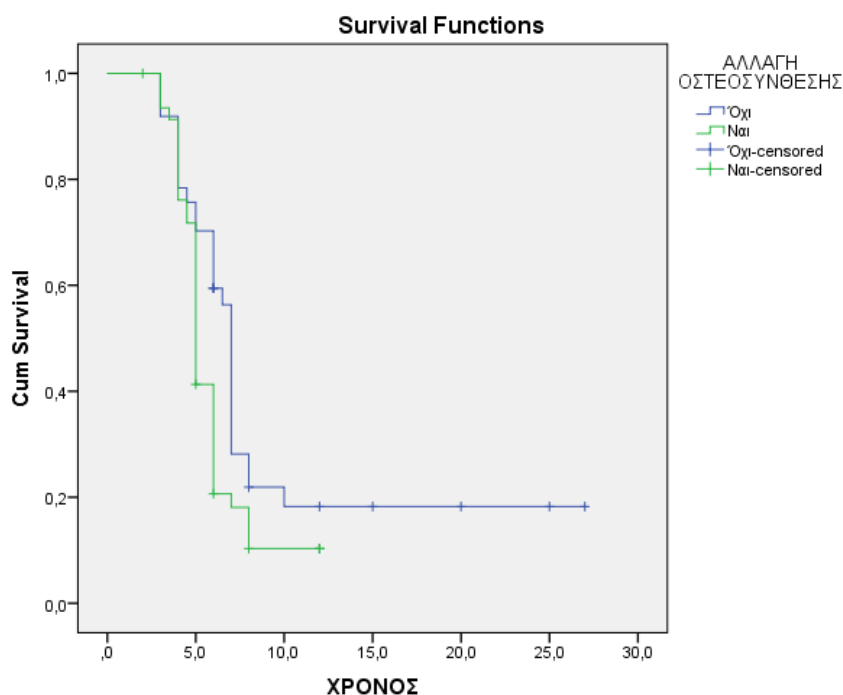
### IB.i.9 Επίδραση της αλλαγής οστεοσύνθεσης στον χρόνο πάρωσης

Η αλλαγή της οστεοσύνθεσης φαίνεται να επιδρά στον χρόνο πάρωσης ως μεμονωμένος παράγοντας. Συγκεκριμένα ο μέσος χρόνος πάρωσης για τις ψευδαρθρώσεις στις οποίες έγινε αλλαγή της οστεοσύνθεσης (47) ήταν αρκετά μικρότερος (5,87 μήνες) από αυτόν των ψευδαρθρώσεων στις οποίες παρέμεινε η παλιά μέθοδος οστεοσύνθεσης (37) (9,79 μήνες). Η παράμετρος της αλλαγής της μεθόδου οστεοσύνθεσης είναι στατιστικά σημαντική ( $p=0,026$ ), όπως απεικονίζεται και στον πίνακα Β.2.25 και το γράφημα Β.2.22.

**ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.25**

Αλλαγή οστεοσύνθεσης	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό επιτυχίας %	Μέσος χρόνος μέχρι την επιτυχία ή αποτυχία (μήνες)
ΝΑΙ	47	85,1	5,87
ΟΧΙ	37	75,6	9,79
$p=0,026$			

**ΓΡΑΦΗΜΑ Β.2.22**



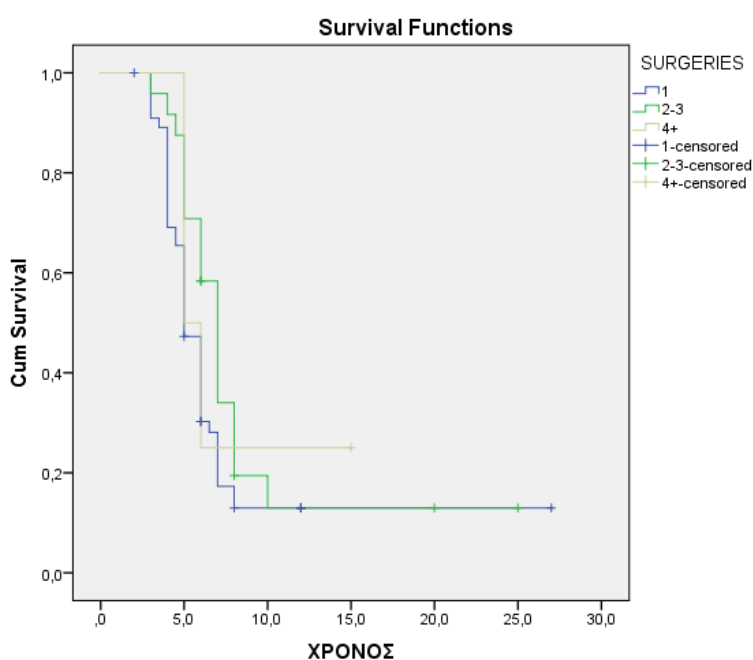
### *IB.i.10 Επίδραση του αριθμού των προηγούμενων επεμβάσεων στον χρόνο πάρωσης του συνόλου των ασθενών*

Ο αριθμός των προηγούμενων επεμβάσεων δεν φάνηκε να επιδρά σημαντικά στον χρόνο πάρωσης του συνόλου των ασθενών. Συγκεκριμένα ο μέσος χρόνος πάρωσης για τους ασθενείς με μία προηγούμενη επέμβαση ήταν 7,97 μήνες, για αυτούς με 2 έως 3 προηγούμενες επεμβάσεις ήταν 8,81 μήνες και για αυτούς με περισσότερες από 4 προηγούμενες επεμβάσεις ήταν 7,75 μήνες. Η επίδραση του αριθμού των προηγούμενων επεμβάσεων στον χρόνο πάρωσης απεικονίζεται στον πίνακα Β.2.26 και το γράφημα Β.2.23

**ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.26**

Αριθμός προηγούμενων επεμβάσεων	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό επιτυχίας %	Μέσος χρόνος μέχρι την επιτυχία ή αποτυχία (μήνες)
1	56	82,1	7,97
2-3	24	79,1	8,81
≥ 4	4	75,0	7,75
<b>p=0,193</b>			

**ΓΡΑΦΗΜΑ Β.2.23**



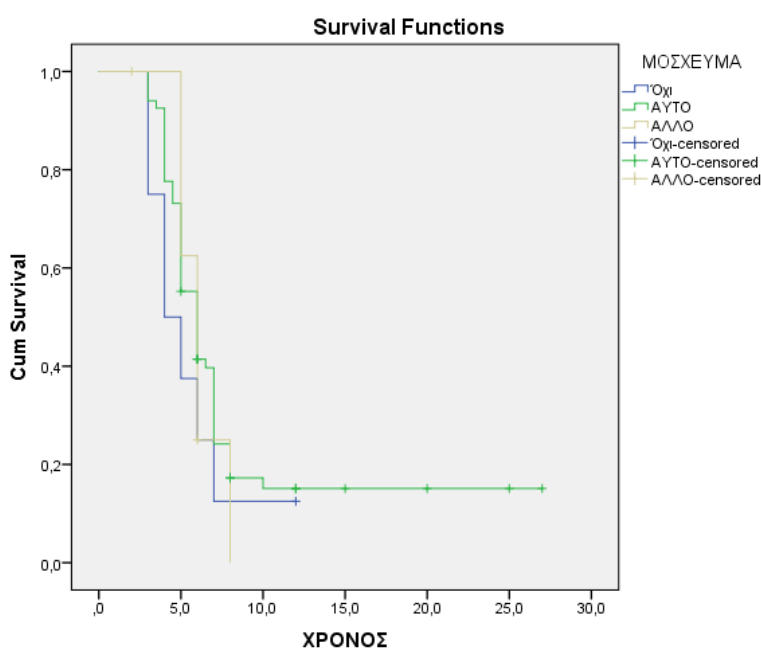
### IB.i.11 Επίδραση του τύπου του μοσχεύματος στον χρόνο πάρωσης

Ο μέσος χρόνος επιτυχίας πάρωσης για τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με αυτομόσχευμα ήταν οι 8,79 μήνες ενώ για αυτούς που αντιμετωπίστηκαν με αλλομόσχευμα ή χωρίς μόσχευμα ήταν οι 6,10 και 5,5 μήνες αντίστοιχα. Απο την στατιστική επεξεργασία με το logrank test προκύπτει ότι το είδος του μοσχεύματος που τοποθετήθηκε, δεν είναι στατιστικά σημαντικός παράγοντας για τον χρόνο πάρωσης στο σύνολο των ασθενών ( $p=0,555$ ). Η επίδραση του τύπου του μασχεύματος στον χρόνο πάρωσης απεικονίζεται στον πίνακα B.2.27 και το γράφημα B.2.24

**ΠΙΝΑΚΑΣ B.2.27**

Τύπος μοσχεύματος	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό επιτυχίας %	Μέσος χρόνος μέχρι την επιτυχία ή αποτυχία (μήνες)
Αυτομόσχευμα	67	80,5	8,79
Αλλομόσχευμα	9	77,7	6,10
Χωρίς μόσχευμα	8	87,5	5,50
$p=0,555$			

**ΓΡΑΦΗΜΑ B.2.24**



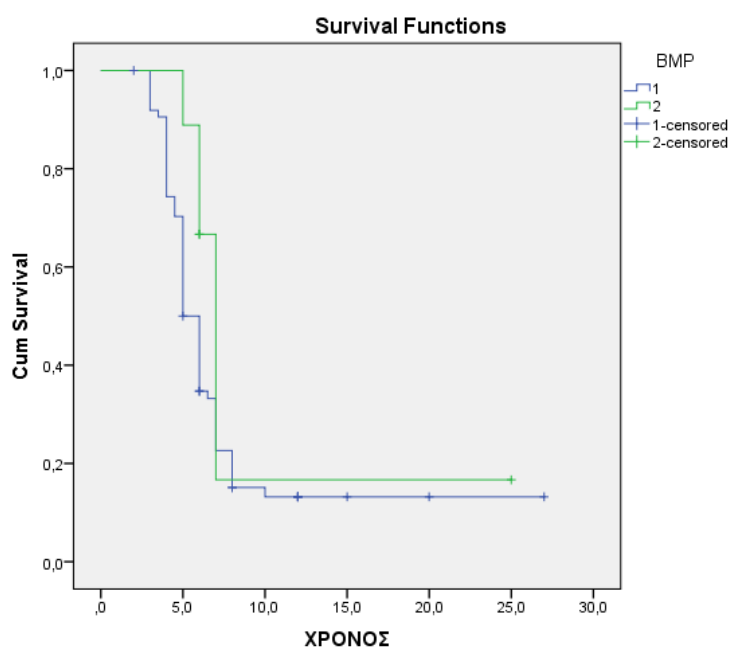
**1B.i. 12 Επίδραση της ποσότητας της rhBMP-7 που χρησιμοποιήθηκε στον χρόνο πάρωσης του συνόλου των ασθενών**

Ο μέσος χρόνος επιτυχίας πάρωσης για τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ένα φιαλίδιο της rhBMP-7 οι 8,24 μήνες ενώ για αυτούς που αντιμετωπίστηκαν με δύο φιαλίδια της ουσίας ήταν οι 9,55. Απο την στατιστική επεξεργασία με το logrank test προκύπτει ότι η ποσότητα της rhBMP-7 που τοποθετήθηκε, δεν είναι στατιστικά σημαντικός παράγοντας για τον χρόνο πάρωσης στο σύνολο των ασθενών ( $p=0,168$ ). Η επίδραση της ποσότητας της rhBMP-7 στον χρόνο πάρωσης απεικονίζεται στον πίνακα Β.2.28 και το γράφημα Β.2.25

**ΠΙΝΑΚΑ Β.2.28**

Ποσότητα rhBMP-7	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό επιτυχίας %	Μέσος χρόνος μέχρι την επιτυχία ή αποτυχία (μήνες)
1	9	66,6	8,24
2	75	82,6	9,55
$p=0,168$			

**ΓΡΑΦΗΜΑ Β.2.25**



## Ανάλυση Παλινδρόμησης Αναλόγων Κινδύνων (COX)

Από την ανάλυση παλινδρόμησης Cox προκύπτει ότι στατιστικά σημαντική επίδραση στο χρόνο μέχρι την επιτυχία έχει η λοίμωξη, οι διαστάσεις και ο τύπος της ψευδάρθρωσης. Τα p-values για κάθε μία περίπτωση φαίνονται στον πίνακα B.2.29 ενώ οι μεταβλητές που δεν είναι στατιστικά σημαντικές απεικονίζονται στον πίνακα B.2.30.

**ΠΙΝΑΚΑΣ B.2.29** Στατιστικά σημαντικοί παράγοντες για τον χρόνο πάρωσης στο σύνολο των ασθενών.

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
ΣΗΠΤΙΚΟ	-,890	,286	9,649	1	,002	,411	,234	,720
Step 1 ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ	-,629	,271	5,373	1	,020	,533	,313	,907
TYPE	,800	,376	4,528	1	,033	2,226	1,065	4,653

**ΠΙΝΑΚΑΣ B.2.30** Μη στατιστικά σημαντικοί παράγοντες για τον χρόνο πάρωσης στο σύνολο των ασθενών

	Score	df	Sig.
ΦΥΛΟ	,286	1	,593
ΑΚΡΟ	1,345	1	,246
ΧΡΟΝΙΟΤΗΤΑ2	,578	1	,447
ΜΑΛΑΚΑΜΟΡΙΑ	,007	1	,933
ΜΟΣΧΕΥΜΑ	,136	2	,934
Step 1 ΜΟΣΧΕΥΜΑ(1)	,118	1	,731
ΜΟΣΧΕΥΜΑ(2)	,101	1	,751
Age	,189	2	,910
Age(1)	,162	1	,687
Age(2)	,003	1	,954
ΟΣΤΕΟΣΥΝΘΕΣΗ	1,629	1	,202
SURGERIES	,460	1	,498
BMP	,000	1	1,000

Για την παράμετρο *λοιμωξη* προκύπτει ό τι οι μη σηπτικοί ασθενείς έχουν ανά πάσα στιγμή 2,43 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα επιτυχίας συγκριτικά με αυτούς με οστική λοιμωξη. Η λοιμωξη επιδρά αρνητικά στον χρόνο επιτυχίας και η στατιστική σημαντικότητα της είναι  $p=0,002$ .

Οι *διαστάσεις* του οστικού ελλείμματος των ψευδαρθρώσεων, επίσης επιδρούν στον χρόνο επιτυχίας για το σύνολο των ασθενών. Συγκεκριμένα προκύπτει ό τι οι ασθενείς που έχουν μικρών διαστάσεων ελλείμματα, έχουν ανά πάσα στιγμή 1,87 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα επιτυχίας συγκριτικά με αυτούς με ελλείμματα κριτικών διαστάσεων, η στατιστική σημαντικότητα των διαστάσεων της ψευδάρθρωσης ως παράγοντα που επιδρά στον χρόνο επιτυχίας της πόρωσης είναι  $p=0,02$ .

Τέλος για τον *τύπο της ψευδάρθρωσης* προκύπτει ό τι οι ασθενείς με υπερτροφική ψευδάρθρωση έχουν ανά πάσα στιγμή 2,26 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα επιτυχίας συγκριτικά με τους ασθενείς με ολιγοτροφική. Η στατιστική σημαντικότητα αυτής της παραμέτρου είναι  $p=0,033$ . Πρέπει ωστόσο να τονιστεί οτι το δείγμα ασθενών με υπερτροφική ψευδάρθρωση (10) ήταν σημαντικά μικρότερο απο αυτό των ασθενών με ολιγοτροφική, επομένως μεγαλύτερο δείγμα πιθανών να απαιτείται προκειμένου να μπορούμε να διατυπώσουμε με μεγαλύτερη ασφάλεια αυτό το συμπέρασμα.

### **IB.ii Αξιολόγηση χρόνου πόρωσης σε ασθενείς με επιτυχημένη πόρωση**

Η ανάλυση των μεμονωμένων παραγόντων που επέδρασαν στον χρόνο πόρωσης των ασθενών με επιτυχή πόρωση έγινε με μέθοδο της γραμμικής παλινδρόμησης ενώ με το *independed samples t test* προσδιορίστηκε η στατιστική σημαντικότητα της κάθε παραμέτρου χωριστά.

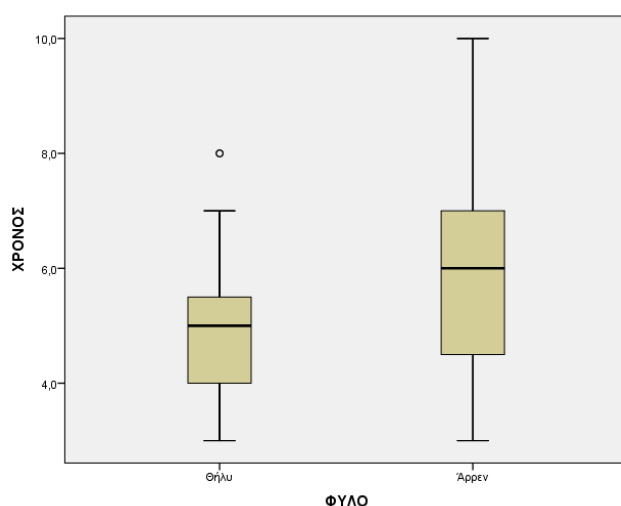
### IB.ii.1 Επίδραση του φύλου στον χρόνο πώρωσης

Αντιμετωπίστηκαν συνολικά 60 άνδρες και 24 γυναίκες ασθενείς, από αυτούς επιτυχής πώρωση σημειώθηκε σε 48 άνδρες και 20 γυναίκες. Ο μέσος χρόνος πώρωσης για τους άνδρες ασθενείς ήταν οι 5 μήνες ενώ για τις γυναίκες οι 5,57 μήνες. Από την ανάλυση που πραγματοποιήθηκε (independed samples t test) προκύπτει ότι το φύλο δεν επιδρά σαν μεμονωμένος παράγοντας στον χρόνο πώρωσης ασθενών με επιτυχή πώρωση καθώς η στατιστική σημαντικότητα  $p$  της παραμέτρου είναι 0,156. Στον πίνακα B.2.29 και το γράφημα B.2.26 που ακολουθούν παρουσιάζεται η επίδραση του φύλου στον χρόνο πώρωσης.

**ΠΙΝΑΚΑΣ B.2.29**

Φύλο		Αριθμός ασθενών με επιτυχή πώρωση	Ποσοστό επιτυχίας %	Χρόνοι πώρωσης (μήνες)		Μέσος χρόνος πώρωσης (μήνες)
				Μέγιστο	Ελάχιστο	
Άνδρες	60	48	80,0	10	3	5,00
Γυναίκες	24	20	83,3	8	3	5,57
Στατιστική σημαντικότητα της επίδρασης του φύλου χρόνο πώρωσης $p=0,156$						

**ΓΡΑΦΗΜΑ B.2.26**



### 1B.ii.2 Επίδραση της ηλικίας στον χρόνο πόρωσης

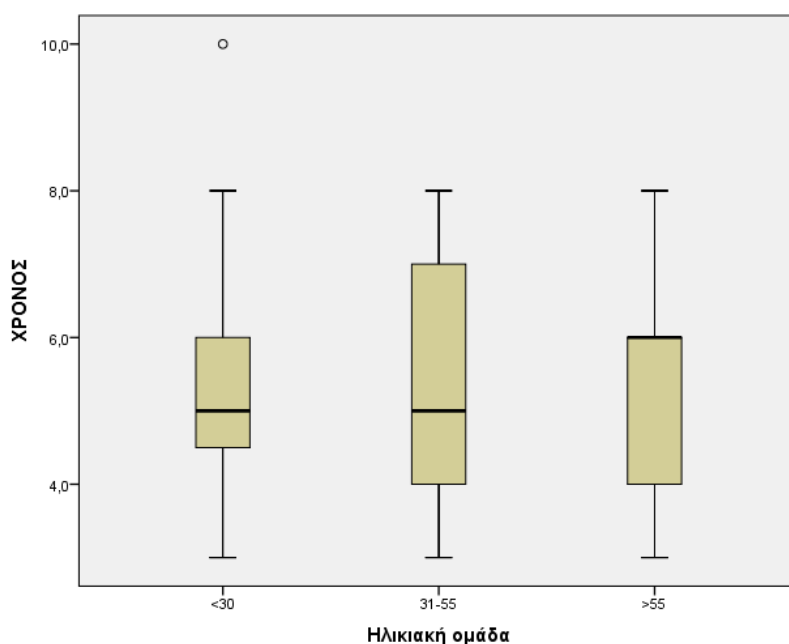
Όπως προαναφέρθηκε οι ασθενείς διακρίθηκαν σε 3 κατηγορίες ανάλογα με την ηλικία τους. Η πρώτη κατηγορία περιελάμβανε τις ηλικίες 18-30 (20 ασθενείς), η δεύτερη περιελάμβανε ασθενείς 30-55 ετών (39) και η τρίτη ασθενείς μεγαλύτερους από 56 ετών (25). Ο παράγοντας ηλικία δεν αποδείχθηκε στατιστικά σημαντικός για τον χρόνο πόρωσης σε αυτή τη σειρά ασθενών  $p=0,946$ . Στον πίνακα Β.2.30 και το γράφημα Β.2.27 που ακολουθούν παρουσιάζεται η επίδραση της ηλικίας των ασθενών στον χρόνο πόρωσης.

**ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.30**

Ηλικία		Αριθμός ασθενών με επιτυχή πόρωση	Ποσοστό επιτυχίας %	Χρόνοι πόρωσης (μήνες)		Μέσος χρόνος πόρωσης (μήνες)
				Μέγιστο	Ελάχιστο	
≤30	20	17	85,0	10	3	5,5
31- 55	39	30	76,9	8	3	5,4
≥ 56	25	21	84,0	10	3	5,3

Στατιστική σημαντικότητα της επίδρασης της ηλικίας στον χρόνο πόρωσης  $p=0,946$

**ΓΡΑΦΗΜΑ Β.2.27**





### IB.ii.3 Επίδραση της εντόπισης στον χρόνο πάρωσης

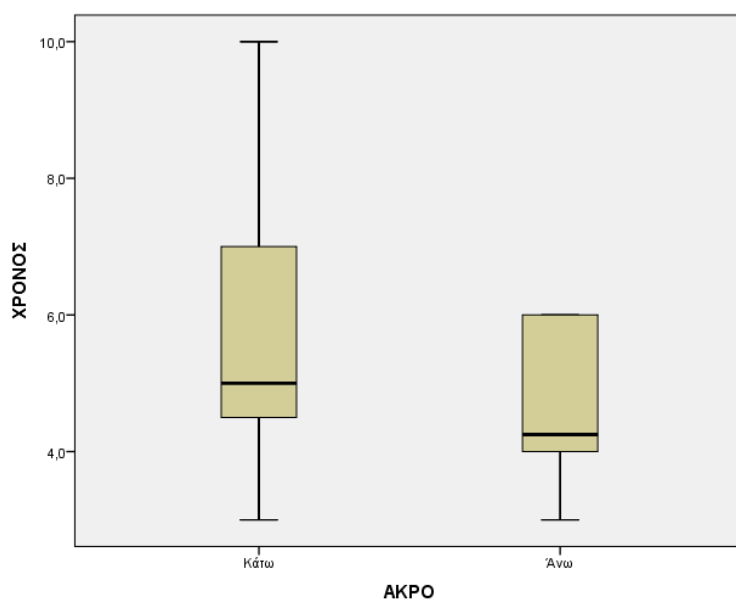
Η εντόπιση της ψευδάρθρωσης πιθανών να έχει επίδραση στον χρόνο πάρωσης ασθενών με επιτυχή πάρωση καθώς η στατιστική σημαντικότητα  $p$  του παράγοντα αυτού είναι οριακή 0,068. Ο χρόνος πάρωσης είναι μικρότερος για τους ασθενείς με ψευδαρθρώσεις στο άνω άκρο (μέσος χρόνος πάρωσης 4,6 μήνες) αποτι στο κάτω άκρο (μέσος χρόνος πάρωσης 5,5 μήνες). Η επίδραση της εντόπισης στον χρόνο πάρωσης παρουσιάζεται στον πίνακα και το γράφημα που ακολουθεί:

**ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.31**

Εντόπιση		Αριθμός ασθενών με επιτυχή πάρωση	Ποσοστό επιτυχίας %	Χρόνοι πάρωσης (μήνες)		Μέσος χρόνος πάρωσης (μήνες)
Άκρο				Μέγιστο	Ελάχιστο	
Άνω	13	10	76,9	6	3	4,6
Κάτω	71	58	81,7	10	3	5,5

Στατιστική σημαντικότητα της επίδρασης της εντόπισης στον χρόνο πάρωσης  $p=0,068$

**ΓΡΑΦΗΜΑ Β.2.28**



#### IB.ii.4 Επίδραση των διαστάσεων του ελλείμματος στον χρόνο πάρωσης

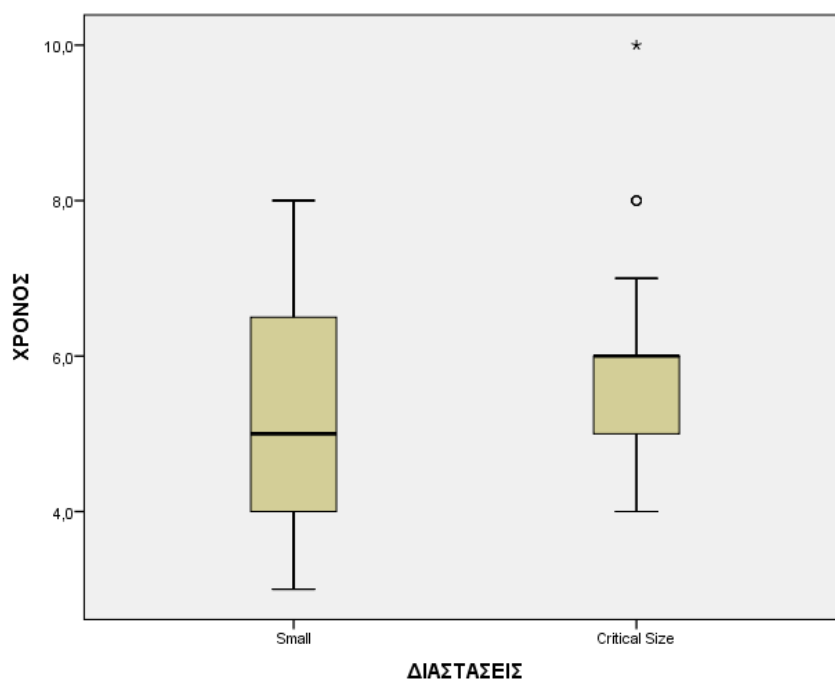
Οι διαστάσεις του ελλείμματος δεν έχουν σημαντική στατιστική διαφορά στον χρόνο πάρωσης  $p=0,109$ . ο μέσος χρόνος πάρωσης μικρών ελλειμμάτων είναι: 5,1 μήνες και για τα μεγαλύτερα ελλείμματα είναι 5,7 μήνες. Η επίδραση των διαστάσεων στον χρόνο πάρωσης φαίνεται στο επόμενο γράφημα.

ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.32

Διαστάσεις	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό επιτυχίας %	Χρόνοι πάρωσης		Μέσος χρόνος πάρωσης
			Μέγιστο	Ελάχιστο	
Μεγάλες	42	73,8	10	4	5,7
Μικρές	42	88	8	3	5,1

Στατιστική σημαντικότητα της επίδρασης του μεγέθους της ψευδάρθρωσης στον χρόνο πάρωσης:  $p= 0,109$

ΓΡΑΦΗΜΑ Β.2.29



### IB.ii.5 Επίδραση της χρονιότητας του ελλείμματος στον χρόνο πάρωσης

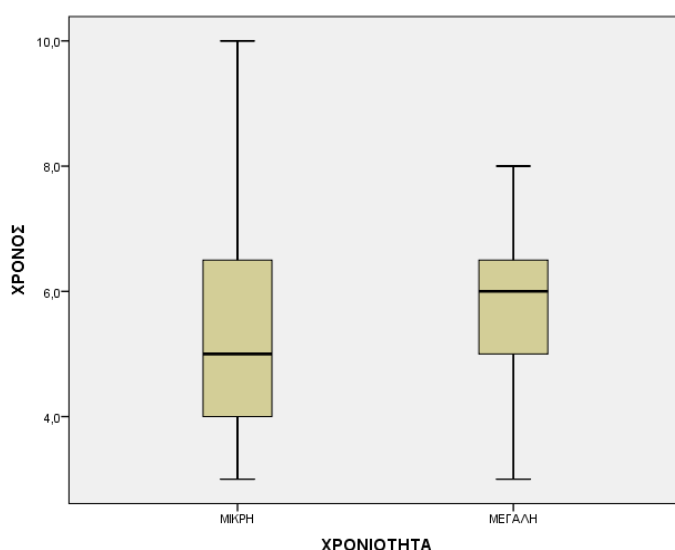
Οι ασθενείς διακρίθηκαν σε δύο κατηγορίες ανάλογα με τη χρονιότητα της ψευδάρθρωσης. Ασθενείς με χρονιότητα μικρότερη του έτους (46) και ασθενείς με χρονιότητα μεγαλύτερη του έτους (20). Ο μέσος χρόνος πάρωσης των ασθενών με χρονιότητα μικρότερη του έτους ήταν 5,3 μήνες, ενώ για αυτούς με χρονιότητα μεγαλύτερη του έτους ήταν 5,7 μήνες. Απο την στατιστική ανάλυση (independed samples t test) προκύπτει οτι η χρονιότητα του ελλείμματος δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά στον χρόνο πάρωσης  $p=0,35$ . Στον πίνακα και το γράφημα που ακολουθούν παρουσιάζεται η επίδραση της χρονιότητας της ψευδάρθρωσης στον χρόνο πάρωσης.

**ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.33**

Χρονιότητα		Αριθμός ασθενών με επιτυχή πάρωση	Ποσοστό επιτυχίας %	Χρόνοι πάρωσης (μήνες)		Μέσος χρόνος πάρωσης (μήνες)
>1έτος	<1 έτος			Μέγιστο	Ελάχιστο	
>1έτος	33	20	60,6	8	3,5	5,7
<1 έτος	51	48	94,1	10	3	5,3

Στατιστική σημαντικότητα της επίδρασης της χρονιότητας στον χρόνο πάρωσης  $p=0,35$

**ΓΡΑΦΗΜΑ Β.2.30**



### IB.ii.6 Επίδραση του τύπου της ψευδάρθρωσης στον χρόνο πόρωσης

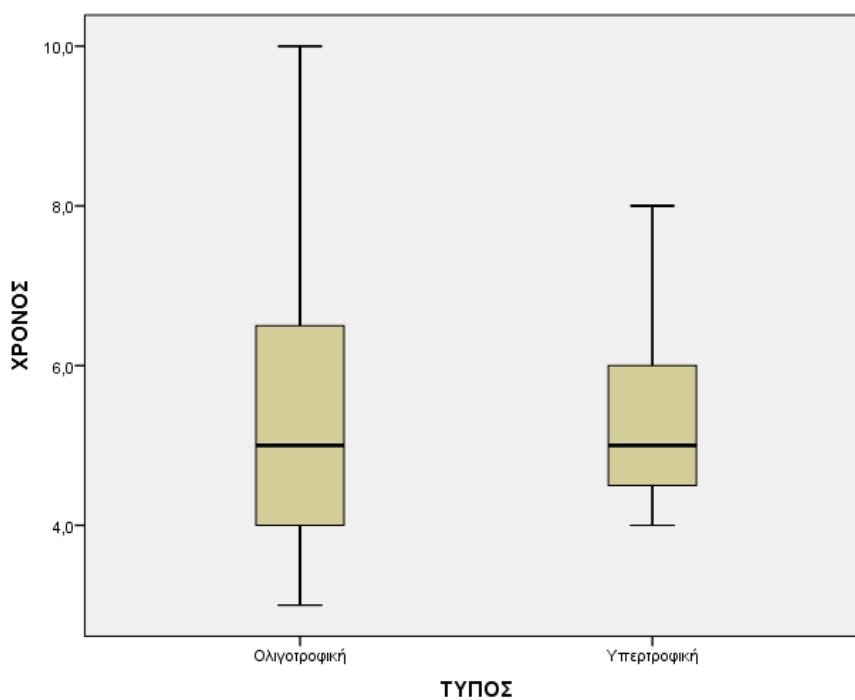
Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0,83$ ) στον χρόνο πόρωσης ανάλογα με τον τύπο της ψευδάρθρωσης, υπερτροφική ή ολιγοτροφική ο μέσος χρόνος πόρωσης ήταν 5,38 και 5,5 μήνες αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα της επίδρασης στον χρόνο πόρωσης, του τύπου της ψευδάρθρωσης, απεικονίζονται στον παρακάτω πίνακα και στο γράφημα.

**ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.34**

Τύπος		Αριθμός ασθενών με επιτυχή πόρωση	Ποσοστό επιτυχίας %	Χρόνοι πόρωσης (μήνες)		Μέσος χρόνος πόρωσης (μήνες)
				Μέγιστο	Ελάχιστο	
Ολιγοτροφική	74	58	78,3	10	3	5,38
Υπερτροφική	10	10	100,0	8	4	5,50

Στατιστική σημαντικότητα της επίδρασης του τύπου της ψευδάρθρωσης στον χρόνο πόρωσης  $p= 0,830$

**ΓΡΑΦΗΜΑ Β.2.31**



### IB.ii.7 Επίδραση της παρουσίας λοίμωξης στον χρόνο πώρωσης

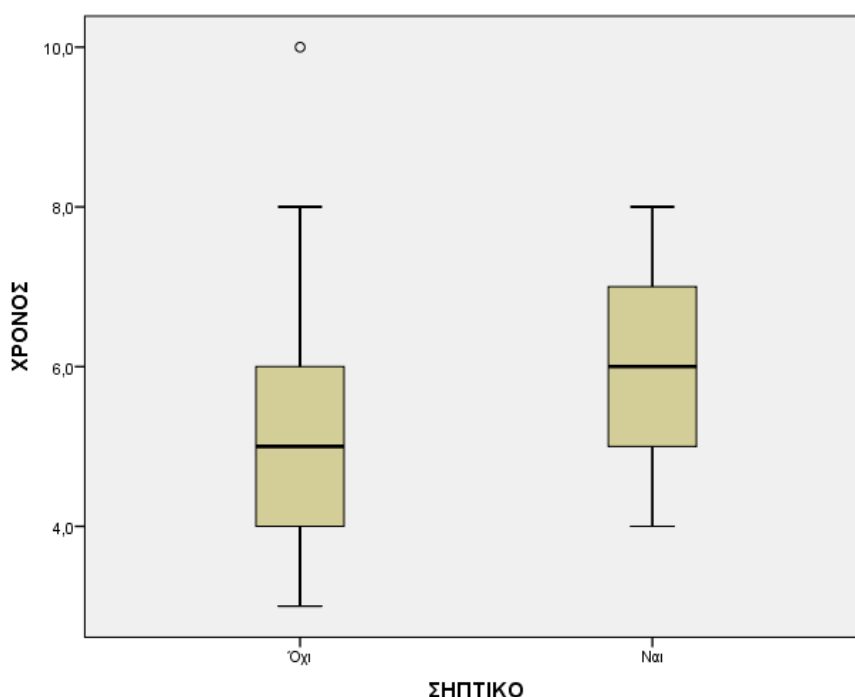
Παρά την στατιστικά σημαντική επίδραση που φάνηκε ότι έχει η παρουσία λοίμωξης στην επιτυχία της πώρωσης, εξετάζοντας την επίδρασή της στο χρόνο επιτυχίας μόνο των ασθενών που τελικά πωρώθηκαν βρέθηκε ότι δεν είναι στατιστικά σημαντική. Συγκεκριμένα η στατιστική σημαντικότητα του παράγοντα λοίμωξη είναι  $p=0,162$ . Ο μέσος χρόνος πώρωσης των σηπτικών (5,83 μήνες) δεν διαφέρει σημαντικά από τον μέσο χρόνο πώρωσης των μη σηπτικών ελλειμμάτων (5,25 μήνες). Η σχέση της λοίμωξης με τον χρόνο πώρωσης απεικονίζεται στο παρακάτω πίνακα και γράφημα.

**ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.35**

Λοίμωξη		Αριθμός ασθενών με επιτυχή πώρωση	Ποσοστό επιτυχίας %	Χρόνοι πώρωσης (μήνες)		Μέσος χρόνος πώρωσης (μήνες)
				Μέγιστο	Ελάχιστο	
ΝΑΙ	30	18	60,0	8	4	5,83
ΟΧΙ	54	50	92,6	10	3	5,25

Στατιστική σημαντικότητα της επίδρασης της παρουσίας λοίμωξης στον χρόνο πώρωσης  $p=0,162$

**ΓΡΑΦΗΜΑ Β.2.32**



### IB.ii.8 Επίδραση των ελλειμμάτων μαλακών μορίων στον χρόνο πάρωσης

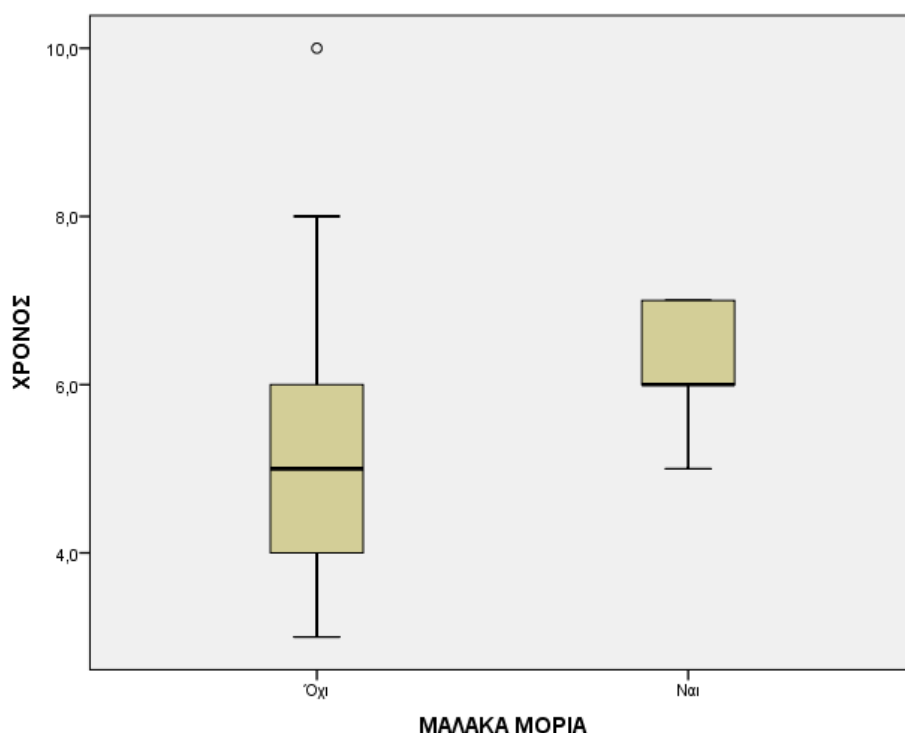
Τα ελλείμματα στα μαλακά μόρια δεν αποτελούν στατιστικά σημαντικό παράγοντα για τον χρόνο πάρωσης,  $p=0,198$ . Στο γράφημα που ακολουθεί απεικονίζεται σχηματικά η επίδραση των ελλειμμάτων των μαλακών μορίων στον χρόνο πάρωσης.

**ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.36**

Ελλείμματα μαλακών μορίων		Αριθμός ασθενών με επιτυχή πάρωση	Ποσοστό επιτυχίας %	Χρόνοι πάρωσης (μήνες)		Μέσος χρόνος πάρωσης (μήνες)
				Μέγιστο	Ελάχιστο	
ΝΑΙ	9	6	66,6	7	5	6,16
ΟΧΙ	75	62	82,6	10	3	5,33

Στατιστική σημαντικότητα της ύπαρξης ελλειμμάτων μαλακών μορίων στον χρόνο πάρωσης  $p=0,198$

**ΓΡΑΦΗΜΑ Β.2.33**



### IB.ii.9 Επίδραση της αλλαγής οστεοσύνθεσης στον χρόνο πόρωσης

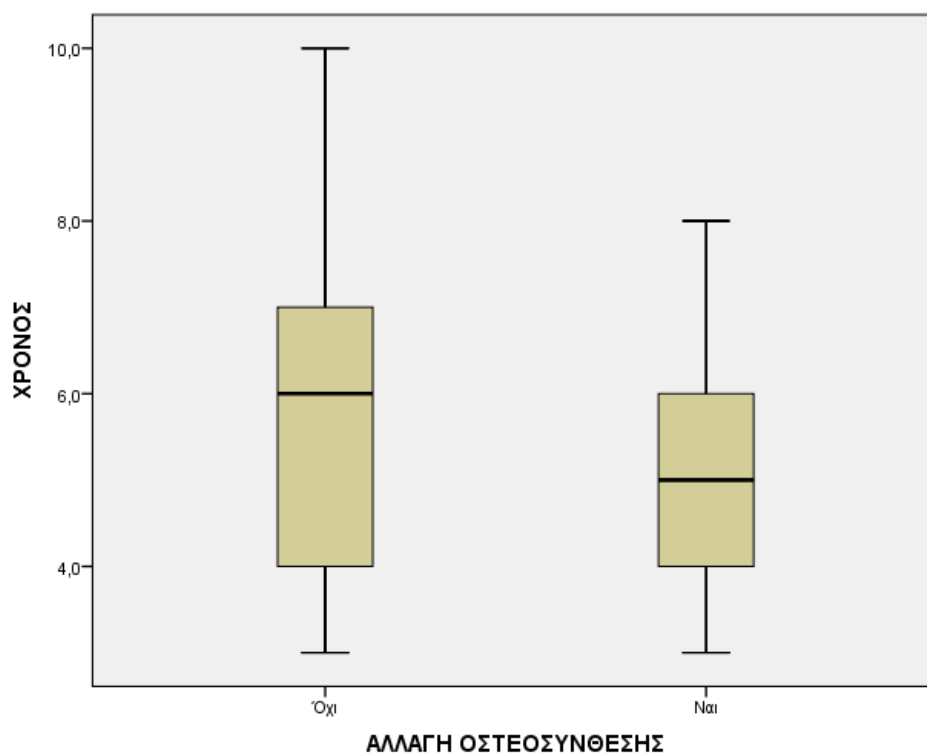
Η αλλαγή της μεθόδου οστεοσύνθεσης δεν φαίνεται να επιδρά σημαντικά στον χρόνο πόρωσης. Συγκεκριμένα ο μέσος χρόνος πόρωσης ασθενών που υποβλήθηκαν σε αλλαγή οστεοσύνθεσης ήταν 5,11 μήνες, ενώ σε αυτούς που παρέμεινε η προηγούμενη μέθοδος σταθεροποίησης ήταν οι 5,82 μήνες. Η στατιστική σημαντικότητα αυτής της παραμέτρου είναι  $p= 0,074$ . Η επίδραση της αλλαγής της μεθόδου οστεοσύνθεσης στους χρόνους πόρωσης απεικονίζεται στον παρακάτω πίνακα και γράφημα.

**ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.37**

Αλλαγή οστεοσύνθεσης		Αριθμός ασθενών με επιτυχή πόρωση	Ποσοστό επιτυχίας %	Χρόνοι πόρωσης (μήνες)		Μέσος χρόνος πόρωσης (μήνες)
				Μέγιστο	Ελάχιστο	
ΝΑΙ	47	40	85,1	8	3	5,11
ΟΧΙ	37	28	75,6	10	3	5,82

Στατιστική σημαντικότητα της αλλαγής στη μέθοδο οστεοσύνθεσης στον χρόνο πόρωσης  $p= 0,074$

**ΓΡΑΦΗΜΑ Β.2.34**



### IB.ii.10 Επίδραση του αριθμού των προηγούμενων επεμβάσεων στον χρόνο πάρωσης

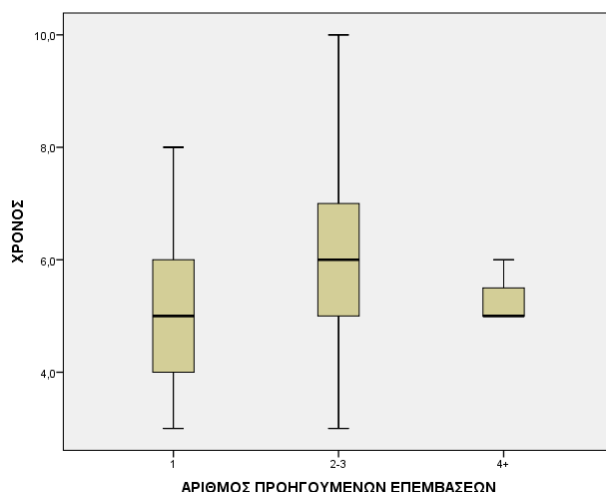
Ο αριθμός των προηγούμενων επεμβάσεων είχε στατιστική σημαντικότητα στην επίδραση του χρόνου πάρωσης. Συγκεκριμένα ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε 2-4 επεμβάσεις είχαν μεγαλύτερο μέσο χρόνο πάρωσης (6,23 μήνες) σε σχέση με τους υπόλοιπους (μέσος χρόνος πάρωσης 5 μήνες για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μία προηγούμενη επέμβαση και 5,3 μήνες για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε 4 ή και περισσότερες επεμβάσεις). Η στατιστική σημαντικότητα αυτής της παραμέτρου είναι  $p=0,015$ . Η επίδραση του αριθμού των προηγούμενων επεμβάσεων στον χρόνο πάρωσης απεικονίζεται στον παρακάτω πίνακα και γράφημα.

**ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.38**

Αριθμός προηγούμενων επεμβάσεων	Αριθμός ασθενών με επιτυχή πάρωση	Ποσοστό επιτυχίας %	Χρόνοι πάρωσης (μήνες)		Μέσος χρόνος πάρωσης (μήνες)
			Μέγιστο	Ελάχιστο	
1	56	82,1	8	3	5,06
2-3	24	79,1	10	3	6,23
≥ 4	4	75,0	6	5	5,33

**Στατιστική σημαντικότητα της επίδρασης του αριθμού προηγούμενων επεμβάσεων πάρωσης  $p= 0,015$**

**ΓΡΑΦΗΜΑ Β.2.35**





### IB.ii.11 Επίδραση του τύπου του μοσχεύματος στον χρόνο πάρωσης

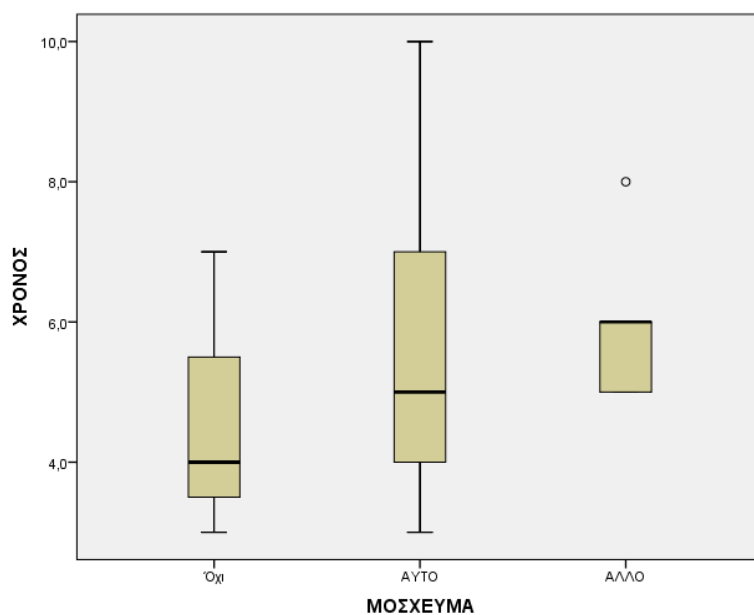
Ο μέσος χρόνος πάρωσης για τις ψευδαρθρώσεις που αντιμετωπίστηκαν με αυτομόσχευμα ήταν οι 5,54 μήνες, για αυτές που αντιμετωπίστηκαν με αλλομόσχευμα οι 5,85 μήνες ενώ για τις ψευδαρθρώσεις στις οποίες τοποθετήθηκε μόνο rhBMP-7 ήταν οι 4,57 μήνες. Απο την στατιστική επεξεργασία των δεδομένων αυτών (independed samples t test) προκύπτει ότι η επίδραση του τύπου του μοσχεύματος δεν είναι στατιστικά σημαντική για τον χρόνο πάρωσης σε αυτή τη σειρά ασθενών.  $p=0,248$ .

**ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.39**

Τύπος μοσχεύματος		Αριθμός ασθενών με επιτυχή πάρωση	Ποσοστό επιτυχίας %	Χρόνοι πάρωσης (μήνες)		Μέσος χρόνος πάρωσης (μήνες)
				Μέγιστο	Ελάχιστο	
Αυτομόσχευμα	67	54	80,5	10	3	5,54
Αλλομόσχευμα	9	7	77,7	8	5	5,85
Χωρίς μόσχευμα	8	7	87,5	7	3	4,57

Στατιστική σημαντικότητα της επίδρασης του τύπου του μοσχεύματος στο  $\nu$  χρόνο πάρωσης  $p= 0,248$

**ΓΡΑΦΗΜΑ Β.2.36**



### **IB.ii.12 Επίδραση στον χρόνο πόρωσης της ποσότητας rhBMP-7 που χρησιμοποιήθηκε**

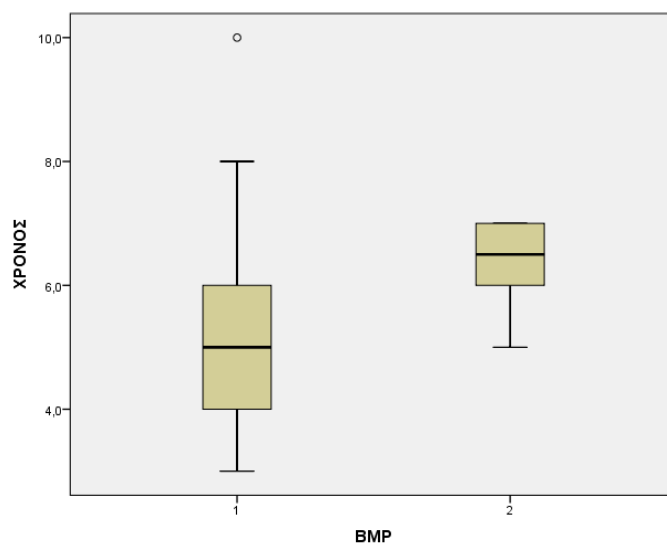
Στην πλειονότητα των ασθενών τοποθετήθηκε ένα φιαλίδιο της ουσίας (75 ασθενείς), ενώ σε 9 ασθενείς οι οποίοι είχαν ως επί το πλείστον ελλείμματα μεγαλύτερων διαστάσεων (8 απο τους 9), τοποθετήθηκαν απο 2 φιαλίδια της ουσίας. Ο μέσος χρόνος πόρωσης των ελλειμμάτων στα οποία τοποθετήθηκε ένα φιαλίδιο της ουσίας ήταν 5,3 μήνες ενώ για αυτά τα οποία αντιμετωπίστηκαν με δύο φιαλίδια ήταν 6,3 μήνες. Απο την στατιστική επεξεργασία (independed samples t test) προκύπτει οτι η ποσότητα της χρησιμοποιούμενης rhBMP-7 δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στον χρόνο πόρωσης  $p=0,116$ . Η επίδραση της ποσότητας της χρησιμοποιούμενης rhBMP-7 απεικονίζεται στον παρακάτω πίνακα και γράφημα.

**ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.40**

Ποσότητα rhBMP-7	Αριθμός ασθενών με επιτυχή πόρωση	Ποσοστό επιτυχίας %	Χρόνοι πόρωσης (μήνες)		Μέσος χρόνος πόρωσης (μήνες)	
			Μέγιστο	Ελάχιστο		
1	75	62	82,6	10	3	5,3
2	9	6	66,6	7	5	6,3

**Στατιστική σημαντικότητα της επίδρασης της ποσότητας rhBMP-7 στον χρόνο πόρωσης:  $p= 0,116$**

**ΓΡΑΦΗΜΑ Β.2.37**



## Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση

Από την πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση των παραγόντων που προαναφέρθηκαν φαίνεται ότι στατιστικά σημαντική επίδραση στο χρόνο πόρωσης έχει μόνο ο αριθμός των προηγούμενων επεμβάσεων (πίνακας). Συγκεκριμένα ασθενείς με περισσότερες από 2-3 προηγούμενες επεμβάσεις πωρώνονται πιο αργά κατά 1,14 μήνες περίπου σε σχέση με αυτούς που είχαν υποβληθεί μόνο σε μία προηγούμενη επέμβαση.

Παραδόξως δε φαίνεται να υπάρχει κάποια διαφορά μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε 4 ή και περισσότερες προηγούμενες αποτυχημένες επεμβάσεις, με αυτούς που υποβλήθηκαν σε μία προηγούμενη επέμβαση. Αυτό οφείλεται πιθανότατα στο γεγονός ότι ο αριθμός ασθενών που είχαν υποβληθεί σε περισσότερες από 4 επεμβάσεις ήταν αρκετά μικρός (μόλις 4 ασθενείς) και επομένως το δείγμα δεν επαρκεί ώστε να προκύψει κάποια στατιστική σημαντικότητα.

### ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.41

Coefficients <sup>a</sup>									
Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B		Collinearity Statistics	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound	Tolerance	VIF
4+ προηγούμενες επεμβάσεις vs 1	,242	,869	,033	,279	,781	-1,493	1,978	,981	1,020
2-3 προηγούμενες επεμβάσεις vs 1	1,146	,400	,343	2,868	,006	,347	1,944	,981	1,020

a. Dependent Variable: XPONOS

Οι υπόλοιποι παράγοντες δεν αποδείχθηκαν στατιστικά σημαντικοί, με την εξαίρεση ίσως των διαστάσεων του οστικού ελλείμματος της ψευδάρθρωσης, οι οποίες φαίνεται να έχουν οριακή στατιστική σημαντικότητα  $p=0,55$  (πίνακας)

## ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.42

**Excluded Variables<sup>a</sup>**

Model	Beta In	t	Sig.	Partial Correlation	Collinearity Statistics		
					Tolerance	VIF	Minimum Tolerance
Ηλικιακή ομάδα	,024 <sup>b</sup>	,194	,847	,025	,960	1,041	,955
ΦΥΛΟ	,159 <sup>b</sup>	1,327	,189	,166	,967	1,035	,949
ΑΚΡΟ	-,212 <sup>b</sup>	-1,802	,076	-,223	,983	1,017	,971
<b>ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ</b>	<b>,234<sup>b</sup></b>	<b>1,957</b>	<b>,055</b>	<b>,241</b>	<b>,937</b>	<b>1,068</b>	<b>,934</b>
ΤΥΠΟΣ	,044 <sup>b</sup>	,368	,714	,047	,983	1,017	,971
ΣΗΠΤΙΚΟ	,197 <sup>b</sup>	1,651	,104	,205	,957	1,045	,939
1 ΜΑΛΑΚΑ ΜΟΡΙΑ	,070 <sup>b</sup>	,568	,572	,072	,929	1,076	,915
ΑΛΛΑΓΗ ΟΣΤΕΟΣΥΝΘΕΣΗΣ	-,181 <sup>b</sup>	-1,527	,132	-,190	,982	1,018	,965
BMP	,178 <sup>b</sup>	1,489	,142	,186	,963	1,039	,945
ΧΡΟΝΙΟΤΗΤΑ	,033 <sup>b</sup>	,266	,791	,034	,901	1,110	,901
ΑΥΤΟΜΟΣΧΕΥΜΑ vs χωρίς	,081 <sup>b</sup>	,674	,503	,085	,981	1,020	,967
ΑΛΛΟΜΟΣΧΕΥΜΑ vs χωρίς	,101 <sup>b</sup>	,844	,402	,107	,994	1,006	,975

a. Dependent Variable: ΧΡΟΝΟΣ

b. Predictors in the Model: (Constant), ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΩΝ ΕΠΕΜΒΑΣΕΩΝ, ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΩΝ ΕΠΕΜΒΑΣΕΩΝ

## ΙΓ. Αξιολόγηση της οστικής πυκνότητας του πόρου

Στην μέτρηση της οστικής πυκνότητας με τη μέθοδο της ποσοτικής αξονικής τομογραφίας Q-CT υποβλήθηκαν 33 απο τους 68 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με τη χρήση rhBMP-7 και ολοκλήρωσαν την διατία μετεγχειρητικής παρακολούθησης.

Η μέση τιμή του λόγου της οστικής πυκνότητας στην περιοχή του πόρου ως προς την πυκνότητα του υγιούς οστού ισούται με 0,94521. Από το One sample t-test φαίνεται τι η τιμή είναι χαμηλότερη από την τιμή 1 και η διαφορά των 0,55 περίπου μονάδων είναι στατιστικά σημαντική ( $p=0,001$ ). Παρόλα αυτά ο λόγος της πυκνότητας του πόρου προς την πυκνότητα του υγιούς τείνει προς τη μονάδα,

γεγονός που φανερώνει ότι η περιοχή του πάρου έχει παρόμοια πυκνότητα με το υγιές οστό.

#### ΙΑ. Επίδραση της μεθόδου στην ποιότητα ζωής των ασθενών.

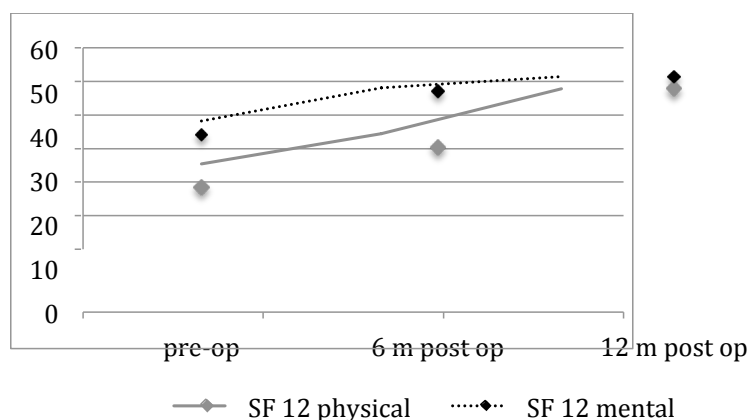
Από την ανάλυση (γενικά γραμμικά μοντέλα για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις) φαίνεται ότι υπάρχει αύξηση στις τιμές του *SF12 Physical* μεταξύ των τριών χρονικών στιγμών (προεγχειρητικά και στους 6 και 12 μήνες μετά την επέμβαση). Σημαντικό είναι ότι οι ασθενείς ένα χρόνο μετά την επέμβαση φτάνουν κατά μέσο όρο την τιμή 50, που αντιπροσωπεύει τις τιμές του υγιούς πληθυσμού.

Με την ίδια μέθοδο αποδεικνύεται ότι υπάρχει σημαντική αύξηση και στις τιμές του *SF12 Mental* από την προεγχειρητική περίοδο, στην περίοδο 6 και 12 μήνες μετά την επέμβαση. Οι τιμές για το SF12 mental μάλιστα, προσεγγίζουν τις φυσιολογικές, ήδη από τον 6ο μήνα μετεγχειρητικής παρακολούθησης.

#### ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.43

	Προεγχειρητικά	6 μήνες μετεγχειρητικά	12 μήνες μετεγχειρητικά
SF 12 physical	28,31	37,40	50,69
SF 12 mental	40,24	50,08	53,36

#### ΓΡΑΦΗΜΑ Β.2.38



## **ΙΕ. Αξιολόγηση επιπλοκών σχετιζόμενων με την τοποθέτηση της rhBMP-7**

Απο το σύνολο των 84 ασθενών που αντιμετωπίστηκαν για ψευδαρθρώσεις των μακρών οστών, επιπλοκές σχετιζόμενες με την χρήση της rhBMP-7 σημειώθηκαν σε 17 ασθενείς .

Κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο σημειώθηκαν επιπλοκές σε δύο ασθενείς, ο ένας εκ των οποίων εμφάνισε *εκτεταμένο οίδημα* στην περιοχή της τοποθέτησης του παράγοντα, το πρώτο 24ωρο μετά την επέμβαση, ενώ στον δεύτερο ασθενή, παρατηρήθηκε *ύγρωμα* στην περιοχή τοποθέτησης της rhBMP-7 την πέμπτη μετεγχειρητική μέρα και αφού είχε πάρει εξιτήριο απο το νοσοκομείο. Το οίδημα στον πρώτο ασθενή υποχώρησε κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του χωρίς την ανάγκη περεταίρω παρέμβασης. Ο δεύτερος ασθενής χρειάστηκε να επανεισαχθεί στην ορθοπαιδική κλινική, οπου πραγματοποιήθηκε παρακέντηση της περιοχής. Το υγρό που παροχετεύτηκε δεν εμφάνιζε μακροσκοπικά στοιχεία λοίμωξης ωστόσο το δείγμα απεστάλει για καλλιέργεια ενώ του χορηγήθηκε προληπτική αντιβιοτική αγωγή. Το αποτέλεσμα των καλλιεργειών ήταν αρνητικό και το οίδημα υποχώρησε τη δεύτερη μέρα της νοσηλείας.

Στους υπόλοιπους 15 ασθενείς, παρατηρήθηκε *ανάπτυξη έκτοπου οστίτη ιστού* πέριξ της περιοχής τοποθέτησης της rhBMP-7. Αν και η εμφάνιση έκτοπης οστεοποίησης αποτελεί μία απο τις αναφερόμενες επιπλοκές του παράγοντα, η οποία σχετίζεται με την οστεοεπαγωγική του ικανότητα, σε καμία περίπτωση η ανάπτυξή της δεν σχετίστηκε με εκδήλωση κλινικής συμπτωματολογίας (πόνος, οίδημα κλπ), ούτε επηρέασε την κινητικότητα και την λειτουργικότητα του άκρου. Η αναγνώριση αυτής της επιπλοκής ήταν τυχαίο εύρημα στον τακτικό ακτινολογικό έλεγχο εκτίμησης της πορείας της πώρωσης.

## ΣΤ. Μελέτη γονιδιακής έκφρασης των BMP-2, 4, 6 & 7

Σε δείγματα, περιστέου 7 ασθενών που αντιμετωπίστηκαν για ψευδαρθρώσεις μακρών οστών, μελετήθηκε μέσω τεχνικών της μοριακής βιολογίας, η έκφραση των γονιδίων BMP-2, BMP-4, BMP-6 και BMP-7. Η ποσοτική εκτίμηση της έκφρασης των γονιδίων πραγματοποιήθηκε με την μέθοδο της ποσοτικής PCR πραγματικού χρόνου (real-time PCR, RT-PCR). Τα αποτελέσματα που προέκυψαν συγκρίθηκαν με τιμές δείγματος υγιών ατόμων αντίστοιχων ηλικιακών ομάδων, και απεικονίζονται στον πίνακα Β.2.44

ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.44

Ασθενής	Ηλικία:	ΟΣΤΟ	BMP2	BMP4	BMP6	BMP7
1	17	ΜΗΡΟΣ	44	0,07	0,11	0,034
2	27	ΒΡΑΧΙΟΝΙΟ	3,97	0,08	6,74	0,002
3	27	ΚΝΗΜΗ	1,13	0,29	0,45	0,008
4	47	ΒΡΑΧΙΟΝΙΟ	7,66	3,3	2,49	0,002
5	64	ΒΡΑΧΙΟΝΙΟ	3	0,09	0,56	0,0001
6	76	ΚΕΡΚΙΔΑ	4,67	0,19	0,88	0,001
7	86	ΜΗΡΟΣ	3,08	0,016	0,74	0,021
normal	18-49	όλα τα οστά	8,13	0,91	2,79	0,08
normal	50+	όλα τα οστά	13,21	1,14	3,06	0,09

Απο την μελέτη των αποτελεσμάτων, προκύπτει ότι στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων οι τιμές των BMP-2,-4,-6 και -7 είναι αρκετά μικρότερες στο περίστέο ασθενών με ψευδαρθρώσεις, απο τον μέσο όρο υγιούς πληθυσμού των ίδιων ηλικιών.

## II. Αξιολόγηση της επίδρασης της rhBMP-7 στην αντιμετώπιση οστικών ελλειμμάτων

Το δείγμα που αξιολογήθηκε περιελάμβανε 8 ασθενείς με ελλείμματα μακρών οστών. Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών καθώς και το είδος και η εντόπιση του ελλείμματος περιγράφονται στον πίνακα Β.2.45.

ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.45

A/A	ΗΛΙΚΙΑ	ΦΥΛΟ	ΠΕΡΙΟΧΗ	ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ	ΛΟΙΜΩΞΗ	ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ
1	41	Θ	ANTIBPAXIO	Critical size	0	ΤΡΑΥΜΑ
2	18	Θ	ΚΝΗΜΗ	Critical size	0	ΚΥΣΤΗ
3	33	A	ΜΗΡΙΑΙΟ	Critical size	1	ΛΟΙΜΩΞΗ
4	46	Θ	ΜΗΡΙΑΙΟ	Critical size	0	ΚΥΣΤΗ
5	31	A	ΒΡΑΧΙΟΝΙΟ	Critical size	0	ΤΡΑΥΜΑ
6	42	Θ	ΜΗΡΙΑΙΟ	Critical size	1	ΛΟΙΜΩΞΗ
7	73	Θ	ΜΗΡΙΑΙΟ	Critical size	0	ΤΡΑΥΜΑ
8	31	A	ΒΡΑΧΙΟΝΙΟ	Critical size	0	ΤΡΑΥΜΑ

Τα μισά από τα ελλείμματα που αντιμετωπίστηκαν (4/8) ήταν τραυματικής αιτιολογίας και οφείλονταν σε κατάγματα με μεγάλη συντριβή και απώλεια οστικής μάζας. Δύο ελλείμματα ήταν σηπτικά (οστεομυελίτιδα σε έδαφος παλαιού τραύματος), ενώ σε δύο ελλείμματα η rhBMP-7 τοποθετήθηκε για την πλήρωση καλοήθων κυστικών ελλειμμάτων.



### ΕΙΚΟΝΑ Β.2.1

Απλή οστική κύστη, που αντιμετωπίστηκε με τη χρήση rh BMP-7 και αυτομόσχευματος

Σε όλα τα ελλείμματα χρησιμοποιήθηκε από ένα φιαλίδιο της ουσίας, ενώ στα 6 από αυτά τοποθετήθηκε αυτομόσχευμα και στα δύο αλλομόσχευμα. Τα επτά από τα οκτώ ελλείμματα που αντιμετωπίστηκαν πωρώθηκαν κατά μέσο όρο σε 4 μήνες. Υπήρξε μία αποτυχία σε ασθενή με λοίμωξη στην περιοχή του μηριαίου, όπου



σημειώθηκε κάταγμα, λόγω πρόιμης φόρτισης και μη συμμόρφωσης του ασθενούς.

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται συνοπτικά στον πίνακα Β.2.5.

#### ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.46

A/A	rhBMP-7	ΧΡΟΝΟΣ	ΜΟΣΧΕΥΜΑ	Q-CT ΠΩΡΟΥ/ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ
1	1	3	ΑΥΤΟ	
2	1	6	ΑΥΤΟ	0,92
3	1	ΑΠΟΤΥΧΙΑ	ΑΛΛΟ	
4	1	2	ΑΥΤΟ	
5	1	5	ΑΥΤΟ	0,93
6	1	5	ΑΥΤΟ	0,95
7	1	3	ΑΛΛΟ	
8	1	4	ΑΥΤΟ	

Μέτρηση της οστικής πυκνότητας με τη μέθοδο της ποσοτικής αξονικής τομογραφίας πραγματοποιήθηκε σε 3 απο τους 8 ασθενείς και η μέση τιμή του λόγου πυκνότητα πόρου, προς πυκνότητα φυσιολογικού οστού, βρέθηκε ότι είναι 0,93. Η τιμή αυτή δείχνει ότι η πυκνότητα του πόρου προσεγγίζει αυτή του φυσιολογικού οστού.

Δεν παρατηρήθηκε καμία επιπλοκή στην συγκεκριμένη σειρά ασθενών, ούτε διεγχειρητικά αλλά ούτε και κατά την άμεση ή απώτερη μετεγχειρητική περίοδο.

Λόγω του μικρού αριθμού ασθενών με οστικά ελλείμματα, δεν ήταν δυνατή η στατιστική επεξεργασία του δείγματος, ώστε να εξαχθούν σημαντικά συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα του παράγοντα στην αντιμετώπιση οστικών ελλειμμάτων, που δεν οφείλονται σε ψευδαρθρώσεις. Ωστόσο, μπορούμε να πούμε ότι η μέθοδος σε αυτό το μικρό δείγμα αποδείχθηκε επιτυχής. Μεγαλύτερος αριθμός ασθενών απαιτείται για την εξαγωγή ασφαλούς συμπεράσματος.

### III. Αξιολόγηση της επίδρασης της rhBMP-7 στην αντιμετώπιση της οστεονέκρωσης της μηριαίας κεφαλής.

#### III A. Χαρακτηριστικά ασθενών με οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλής

Ο συνδυασμός rhBMP-7 με αυτόλογο ανάγγειο μόσχευμα περόνης, τοποθετήθηκε σε έξι ασθενείς, επτά μηριαίες κεφαλές, σε τρεις άνδρες και τρεις γυναίκες, με μέσο όρο ηλικίας τα 32 έτη, (22 εως 43). Η νόσος ήταν αμφοτερόπλευρη σε πέντε ασθενείς, αλλά μόνο σε έναν απο αυτούς τοποθετήθηκε ανάγγειο αυτομόσχευμα περόνης μαζί με BMP-7 και στις δύο μηριαίες κεφαλές, στους υπόλοιπους το ετερόπλευρο ισχίο αντιμετωπίστηκε είτε με τρυπανισμούς (2 ασθενείς), είτε με καρφίδες τανταλίου (1) είτε με τοποθέτηση ολικής αρθροπλαστικής (1 ασθενής).

Τρεις απο τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν είχαν ιστορικό λήψης κορτικοστεροειδών, ένας ιστορικό αλκοολισμού, ενώ σε δύο ασθενείς η νόσος θεωρήθηκε ιδιοπαθής. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών απεικονίζονται συνοπτικά στον πίνακα Β.2.6

ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.47

A/A	Προσβεβλημένα ισχία / ισχία που αντιμετωπίστηκαν με AFG/rhBMP-7	ΗΛΙΚΙΑ	ΦΥΛΟ	ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ	ΣΤΑΔΙΟ κατά Steinberg
1.	δεξί /δεξί	43	Ανδρας	Κορτικοστεροειδή	II
2	άμφω/αριστερό	41	Ανδρας	Αλκοολισμός	II
3	άμφω/άμφω	25	Γυναίκα	Κορτικοστεροειδή	III/II
4	άμφω/αριστερό	32	Ανδρας	Ιδιοπαθής	II
5	άμφω/αριστερό	22	Γυναίκα	Ιδιοπαθής	II
6	άμφω/αριστερό	29	Γυναίκα	Κορτικοστεροειδή	III

Απο τον προεγχειρητικό ακτινολογικό έλεγχο, που περιελάμβανε απλές ακτινογραφίες λεκάνης ισχίων (απλή προσθιοπίσθια και σε βατραχοειδή θέση), εκτιμήθηκε το στάδιο της νόσου με βάση την ταξινόμηση Steinberg. Μετεγχειρητικά, εκτιμήθηκε η ενσωμάτωση του μοσχεύματος και η διατήρηση ή όχι της σφαιρικότητας της μηριαίας κεφαλής, καθώς και η διατήρηση του εύρους του μεσάρθριου διαστήματος του ισχίου.

### **III Β. Αποτελέσματα**

Η ακτινολογική αξιολόγηση περιελάμβανε απλές ακτινογραφίες λεκάνης ισχίων (απλή προσθιοπίσθια και σε βατραχοειδή θέση). Ταυτόχρονα, έγινε κλινική αξιολόγηση με βάση το εύρος κίνησης του χειρουργηθέντος ισχίου, και την εκτίμηση του επιπέδου του πόνου των ασθενών, με τη χρήση της αναλογικής κλίμακας πόνου (visual analogue scale VAS). Η λειτουργικότητα του χειρουργημένου μέλους εκτιμήθηκε με τη χρήση του Harris Hip Score (HHS) (πίνακας B.2.48). Η αξιολόγηση αυτών των παραμέτρων πραγματοποιήθηκε προεγχειρητικά, 45 μέρες, 3,6 και 12 μήνες μετεγχειρητικά και έπειτα ανά εξάμηνο.

Τέλος μετά την πάροδο διαιτίας πραγματοποιήθηκε ποσοτική αξονική τομογραφία, προκειμένου να ελεγχθεί η οστική πυκνότητα του υποχόνδριου οστού στην περιοχή τοποθέτησης του μοσχεύματος και να γίνει σύγκριση των τιμών που προέκυψαν με την πυκνότητα του υγιούς οστού στην περιοχή του μείζονος τροχαντήρα ή/και της κοτύλης. Ως αποτυχία της μεθόδου θεωρήθηκε η ανάγκη τοποθέτησης ολικής αρθροπλαστικής.

## ΠΙΝΑΚΑΣ Β.2.48

Α/Α	ΠΕΡΕΤΑΙΡΩ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ	ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ		Μετεγχειρητικά 6 μήνες		Μετεγχειρητικά 2 χρόνια	
		VAS	HHS	VAS	HHS	VAS	HHS
1.	0	7	25	5	70	1	90
2.	0	7	50	5	70	1	89
3.	THR/THR	Αρ.8/Δε.8	Αρ.45/ Δε.45	Αρ.8/Δε.8	Αρ.45/Δε 45	NA	NA
4.	0	8	45	5	70	5	90
5.	0	9	22	6	68	2	94
6.	0	8	45	6	70	5	70

### III Γ. Αξιολόγηση αποτελεσματικότητας της μεθόδου

Σύμφωνα με την ταξινόμηση Steinberg, 5 απο τις μηριαίες κεφαλές που αντιμετωπίστηκαν είχανε νόσο σταδίου II και 2 νόσο σταδίου III. Η επιφάνεια της μηριαίας κεφαλής έξω απο το χείλος της κοτύλης (lateral pillar) ήταν προσβεβλημένη σε 3 απο τις 7 μηριαίες κεφαλές.

Ο χρόνος παρακολούθησης των ασθενών κυμαινόταν απο 2,5 εως 5,5 έτη. Η πλειονότητα των ασθενών (5 απο τους 6), δεν χρειάστηκε να υποβληθεί σε περαιτέρω επεμβάσεις. Η κλινική βελτίωση των ασθενών ήταν σημαντική, τόσο όσο αφορά την αναλογική κλίμακα του πόνου (VAS), όσο και για το HHS. Το επίπεδο του πόνου μειώθηκε κατά μέσο όρο απο 7,8 προεγχειρητικά στο 2,8 κατά το διετές follow up, ενώ η λειτουργικότητα με βάση το HHS βελτιώθηκε απο 37.4 προεγχειρητικά στο 86.6 δύο χρόνια μετά την επέμβαση.

Μία ασθενής με ιστορικό απλαστικής αναιμίας και χρόνιας χορήγησης κορτικοστεροειδών χρειάστηκε να υποβληθεί σε ολική αρθροπλαστική ισχίων. Η ασθενής είχε αμφοτερόπλευρη εντόπιση της νόσου (σταδίου II και III κατά Steinberg) και αντιμετωπίστηκε με συνδυασμό αυτόλογου ανάγγειου μοσχεύματος περόνης και rhBMP-7 και στα δύο ισχία. Έξι μήνες μετά την επέμβαση, δεν σημειώθηκε καμία βελτίωση στην κλινική εικόνα, ενώ στο ετήσιο follow up ήταν εμφανής η επιδείνωση της νόσου, τόσο κλινικά, όσο και ακτινολογικά.

Στους υπόλοιπους ασθενείς, σημεία ενσωμάτωσης του μοσχεύματος ήταν εμφανή ήδη από τον τρίτο μήνα μετεγχειρητικά στον ακτινολογικό έλεγχο. Η σφαιρική της μηριαίας κεφαλής, διατηρήθηκε σε όλους τους ασθενείς, μέχρι και τον τελευταίο έλεγχο. Η νόσος έδειξε ακτινολογικά σημεία επιδείνωσης σε δύο ασθενείς (3 μηριαίες κεφαλές), αλλά αξίζει να σημειωθεί ότι σε όλους αυτούς το lateral pillar ήταν ήδη προσβεβλημένο. Το εύρος του μεσάρθριου διαστήματος διατηρήθηκε σε όλους τους ασθενείς, ενώ η μέτρηση της οστικής πυκνότητας με τη μέθοδο QCT κατέδειξε παρόμοια πυκνότητα ανάμεσα στην προσβεβλημένη υποχόνδρια περιοχή όπου τοποθετήθηκε το μόσχευμα με την rhBMP-7 και στο φυσιολογικό σπογγώδες οστό, με λόγο που κυμαινόταν από 0,9 μέχρι 1,5 (μέσος όρος 1,1).

### **III Δ. Αξιολόγηση επιπλοκών**

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιπλοκές, με την εξαίρεση της ανάπτυξης έκτοπης οστεοποίησης σε 4 από τις 7 μηριαίες κεφαλές που αντιμετωπίστηκαν με αυτή τη μέθοδο, χωρίς όμως να επηρεάζεται το τελικό κλινικό αποτέλεσμα. Το ποσοστό ανάπτυξης έκτοπης οστεοποίησης σε επεμβάσεις τοποθέτησης αγγειούμενου μοσχεύματος περόνης για την αντιμετώπιση οστεονέκρωσης είναι 32%

και σχετίζεται με την χειρουργική τεχνική (καταστροφή μυικών μαζών κατά την προσπέλαση), τη διαφυγή στην περιοχή τριμάτων οστού λόγω των τρυπανισμών κατά τη δημιουργία του οστικού τούνελ, και με την οστεοεπαγωγική δράση του περιόστεου του μοσχεύματος της περόνης. Στην περίπτωση της τοποθέτησης rhBMP-7 η πιθανή διαφυγή του παράγοντα στους γύρω ιστούς , αποτελεί ένα επιπλέον αίτιο ανάπτυξης έκτοπου οστίτη ιστού, μια και η rh BMP-7 είναι γνωστή για τις οστεοεπαγωγικές και οστεογενετικές της ικανότητες. Παρά το γεγονός όμως οτι η ανάπτυξη έκτοπης οστεοποίησης ήταν εμφανής στην πλειονότητα των περιπτώσεων, αυτή δεν φάνηκε να επηρεάζει τη αποκατάσταση και το τελικό κλινικό αποτέλεσμα. Κανείς απο τους ασθενείς δεν διαμαρτυρήθηκε για άλγος στην περιοχή του τροχαντήρα κατά τη διάρκεια του follow up, και το εύρος κίνησης παρέμεινε ανεπηρέαστο.

### 3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (Bone Morphogenetic Proteins ή BMPs), είναι λειτουργικοί αναπτυξιακοί παράγοντες που ανήκουν στην υπερικογένεια του TGF-β (εκτός από την BMP-1). Στη διαδικασία της οστικής ανακατασκευής οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες πιστεύεται ότι αποτελούν τοπικώς δρώντες παράγοντες που κατευθύνουν την διαφοροποίηση των αρχέγονων μεσεγχαυματικών κυττάρων (MSC) σε προστεοβλάστες και οστεοβλάστες.

Με τη βοήθεια της γενετικής μηχανικής και του γενετικού ανασυνδυασμού, έγινε δυνατή η παραγωγή στο εργαστήριο ανασυνδυασμένων πρωτεϊνών και συγκεκριμένα των BMP-2, BMP-4 και BMP-7.

Η χρήση των BMPs έχει μελετηθεί σε αρκετές προκλινικές έρευνες στην αντιμετώπιση μεγάλων οστικών ελλειμμάτων και ψευδαρθρώσεων σε πειραματόζωα καθώς και σε σπονδυλοδεσίες και οστεονεκρώσεις της μηριαίας κεφαλής αλλά και στην αποκατάσταση ρήξεων τενόντων και βλαβών του αρθρικού χόνδρου [96,134,135,136,137,138,139,140,141].

Αν και υπάρχουν δεδομένα για την χρήση της *rhBMP-4* σε πειραματόζωα με καλά αποτελέσματα στην επίτευξη σπονδυλοδεσίας [152] δεν υπάρχουν δεδομένα για την χρήση της σε κλινικές μελέτες.

Σε κλινικό επίπεδο έχει μελετηθεί η χρήση της *rhBMP-2* και της *rhBMP-7* και βρέθηκε ότι έχουν τη δυνατότητα να γεφυρώνουν σημαντικά οστικά ελλείμματα σε πειραματόζωα όταν συνδυαστούν με το κατάλληλο σύστημα μεταφοράς [153]. Συγκεκριμένα η *rhBMP-2* χρησιμοποιήθηκε για την αντιμετώπιση ανοικτών καταγμάτων της κνήμης με αντιφατικά όμως αποτελέσματα. Στην αρχική μελέτη αποτελεσματικότητας της *rhBMP-2*, σε 450 ασθενείς με ανοικτά κατάγματα κνήμης, που αντιμετωπίστηκαν με ενδομυελική ήλωση, είτε με ενδομυελική ήλωση και

τοποθέτηση rhBMP-2 σε δύο συγκεντρώσεις (0.75 mg/mL ή 1.5 mg/mL), σημειώθηκαν αυξημένα ποσοστά επιτυχίας και λιγότερες επιπλοκές και επανεπεμβάσεις στην ομάδα που έλαβε rhBMP-2 σε υψηλότερη συγκέντρωση (1.5 mg/mL), ενώ παράλληλα τα ποσοστά λοίμωξης σε αυτή την ομάδα ήταν χαμηλότερα (Govender et al.). Αντίθετα, σε μεταγενέστερη μελέτη με 277 ασθενείς, που αντιμετωπίστηκαν επίσης με ενδομυελική ήλωση και τοποθέτηση rhBMP-2 στην εστία του κατάγματος στους 139 από αυτούς, δεν αποδείχθηκε σημαντική διαφορά ως προς την επιτυχία της πάρωσης, ενώ η μελέτη τερματίστηκε πριν την ολοκλήρωσή της, λόγω αυξημένων ποσοστών λοίμωξης στην ομάδα που έλαβε την rhBMP-2 (Ago et al) [155]. Η rhBMP-2 έχει χρησιμοποιηθεί επίσης σε επεμβάσεις σπονδυλοδεσίας αλλά η χρήση της περιορίστηκε, λόγω του αυξημένου κινδύνου επιπλοκών (έντονο οίδημα με κίνδυνο απόφραξης των αεραγωγών στην αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης) [156,157,158].

Αντίθετα το προφίλ ασφαλείας της *rhBMP-7* φαίνεται να είναι υψηλότερο, καθώς δεν έχουν αναφερθεί ιδιαίτερα σημαντικές επιπλοκές από τη χρήση της. Η rhBMP-7 εγκρίθηκε από το Αμερικάνικο Food and Drug Administration (FDA) το 2001, με την ιδιότητα του εμφυτεύματος (device) και η εμπορική μορφή του προϊόντος είχε την ονομασία Osigraft. Πρόκειται για γενετικώς ανασυνδιασμένη BMP-7, που χρησιμοποιεί ως φορέα βόειο κολλαγόνο. Κλινικές μελέτες κατέδειξαν ότι η χρήση της είναι αποτελεσματική σε περιπτώσεις ψευδαρθρώσεων στην περιοχή της κνήμης [142,143,144,145,159], ενώ υπάρχουν λιγότερα δεδομένα για την χρήση της στο άνω άκρο [160]. Παράλληλα, υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα για την εφαρμογή της rhBMP-7 σε σπονδυλοδεσίες στην αυχενική και οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, όπου τα αποτελέσματα της ήταν μεν ικανοποιητικά, αλλά σχετίστηκε με την εμφάνιση οιδήματος των μαλακών μορίων στην περιοχή του



τραχήλου, γεγονός που κατέστησε απαγορευτική την εφαρμογή της στην περιοχή της αυχενικής μοίρας [145,146,147]. Επιπλέον, υπάρχουν αναφορές για τη χρήση της rhBMP-7 σε ψευδαρθρώσεις του σκαφοειδούς [148], αλλά και στην οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλής, σε συνδυασμό με μη αγγειούμενο αυτομόσχευμα [97,98].

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή, εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της rhBMP-7 στην αποκατάσταση ψευδαρθρώσεων και οστικών ελλειμμάτων των μακρών οστών (ελλείμματα που προέκυψαν μετά από λοίμωξη ή κάταγμα ή καλοήθεις κυστικές εξεργασίες των οστών), καθώς και στην αντιμετώπιση της οστεονέκρωσης της μηριαίας κεφαλής.

#### ***Αντιμετώπιση ψευδαρθρώσεων με rhBMP-7 και οστικά μοσχεύματα***

Η αντιμετώπιση των ψευδαρθρώσεων σχετίζεται με πολλαπλές χειρουργικές επεμβάσεις υψηλού κόστους, παρατεταμένο χρόνο νοσηλείας, χρόνια λήψη φαρμάκων (αντιβιοτικών, αναλγητικών), αυξημένη νοσηρότητα, αποχή για μεγάλο χρονικό διάστημα από την εργασία και συχνά αναπηρία και ανικανότητα για εργασία. Η μειωμένη λειτουργικότητα και η χρόνια νοσηρότητα ασθενών με ψευδαρθρώσεις όπως είναι αναμενόμενο επιβαρύνει τόσο την συναισθηματική όσο και ψυχική υγεία των ασθενών. Κατά συνέπεια οι ψευδαρθρώσεις επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών, όπως εξάλλου συμβαίνει σε κάθε χρόνια νόσο.

Η χειρουργική παρέμβαση στην αντιμετώπιση των ψευδαρθρώσεων μπορεί να αφορά είτε τη μηχανική σταθεροποίηση της περιοχής, είτε την τοπική ενίσχυση της βιολογίας, ή το συνδυασμό μηχανικής και βιολογικής υποστήριξης.

Στη παρούσα μελέτη εκτιμήθηκε η χρήση του παράγοντα rhBMP-7 σε συνδυασμό με οστικά μοσχεύματα (αυτομοσχεύματα και αλλομοσχεύματα) στην αντιμετώπιση ψευδαρθρώσεων των μακρών οστών σε 84 ασθενείς.

Μελετήθηκε η επιτυχής έκβαση (πώρωση της ψευδάρθρωσης χωρίς την ανάγκη πραγματοποίησης περαιτέρω επεμβάσεων) και ο χρόνος που επετεύχθη η πώρωση, ενώ πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις της πυκνότητας του πόρου, η οποία συγκρίθηκε με την πυκνότητα του φυσιολογικού οστού. Επιπλέον μελετήθηκε η επίδραση που είχε στην ποιότητα ζωής των ασθενών η παρουσία της χρόνιας νόσου (ψευδάρθρωση) και αξιολογήθηκε η βελτίωσή μετά την αποκατάσταση της, με τη χρήση της κλίμακας SF-12.



**ΕΙΚΟΝΑ B.3.1:** Ακτινολογικά ευρήματα σηπτικής ψευδάρθρωσης βραχιονίου, πριν και 8 μήνες μετά τη χειρουργική αντιμετώπιση με αυτομόσχευμα και rthBMP-7

Το ποσοστό επιτυχίας της μεθόδου ήταν 80,9% (εικόνες B.3.1 και B.3.2). Από τους 84 ασθενείς που μελετήθηκαν, επιτεύχθηκε πώρωση στους 68, ενώ 16 από αυτούς χρειάστηκε να υποβληθούν σε περαιτέρω επεμβάσεις. Ο μέσος χρόνος πώρωσης ήταν οι 5,4 μήνες και η μέτρηση οστικής πυκνότητας στην περιοχή του πόρου κατέδειξε τιμές παρόμοιες με αυτές του φυσιολογικού οστού για κάθε ασθενή.

Η επιτυχία της μεθόδου καθώς και ο χρόνος πώρωσης εξετάστηκαν σε σχέση με ορισμένους παράγοντες που σύμφωνα με τη βιβλιογραφία επηρεάζουν την πώρωση. Οι παράγοντες αυτοί ήταν: η ηλικία, η εντόπιση, οι διαστάσεις, ο τύπος της ψευδάρθρωσης, η χρονιότητα, η παρουσία λοίμωξης, η ύπαρξη ελλειμμάτων από τα μαλακά μόρια περίξ της εστίας της ψευδάρθρωσης, η αλλαγή της μεθόδου οστεοσύνθεσης, το είδος μοσχεύματος που χρησιμοποιήθηκε, ο αριθμός των

προηγούμενων επεμβάσεων και η ποσότητα της rhBMP-7 που τοποθετήθηκε στην ψευδάρθρωση.



### **EΙΚΟΝΑ Β.3.2**

A. Έλλειμμα κριτικών διαστάσεων μετά απο χειρουργικό καθαρισμό σηπτικής ψευδάρθρωσης κνήμης. Η τελική αντιμετώπιση έγινε με τοποθέτηση αυτομοσχεύματος και rhBMP-7.

B. Ακτινολογική εικόνα πώρωσης 8 μήνες μετά την αρχική επέμβαση

A

B

Απο την ανάλυση των δεδομένων προέκυψε ότι ο μοναδικός παράγοντας που ήταν στατιστικά σημαντικός για την επίτευξη της πώρωσης ήταν η παρουσία ή όχι οστικής λοίμωξης. Ασθενείς με οστική λοίμωξη είχαν 10 περίπου φορές μεγαλύτερη πιθανότητα αποτυχίας από ότι οι ασθενείς χωρίς λοίμωξη. Η ηλικία, το φύλο, η εντόπιση στο άνω ή στο κάτω άκρο, η χρονιότητα, η ύπαρξη ελλειμμάτων των μαλακών μοριών γύρω από την ψευδάρθρωση, η αλλαγή της μεθόδου οστεοσύνθεσης, το είδος του μοσχεύματος (αυτομόσχευμα ή αλλομόσχευμα) καθώς και η ποσότητα BMP-7 που χρησιμοποιήθηκε δεν αποδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές παράμετροι, για την επιτυχία πώρωσης.

Η παρουσία οστικής λοίμωξης στην περιοχή της ψευδάρθρωσης, αποτελεί μία πραγματική πρόκληση όσον αφορά την αντιμετώπισή της. Η λοίμωξη, έμμεσα εμποδίζει τη φυσιολογική διαδικασία της πώρωσης δημιουργώντας ακατάλληλες συνθήκες στην περιοχή. Η παρουσία μικροκινήσεων στην εστία του κατάγματος λόγω σηπτικής χαλάρωσης των υλικών, η νέκρωση του οστού στην περιοχή και ο

σχηματισμός οστικού απολύματος, το οποίο στερείται αγγείωσης, δυσχεραίνουν την πόρωση. Για την εκρίζωση της λοίμωξης, απαιτείται εκτεταμένος χειρουργικός καθαρισμός προκειμένου να αφαιρεθεί πλήρως ο σηπτικός ψευδαρθρωτικός ιστός καθώς και τα νεκρωμένα οστικά τεμάχια από την περιοχή, γεγονός που αυξάνει σημαντικά τις διαστάσεις του ελλείμματος που πρέπει να καλυφθεί από τον νεοσχηματιζόμενο πόρο. Η κατάσταση επιβαρύνεται ακόμη περισσότερο λόγω των σημαντικών βλαβών στα γύρω μαλακά μόρια, των παραμορφώσεων και της δυσκαμψίας που συνήθως αναπτύσσονται στις γειτονικές αρθρώσεις και του συνοδού χρόνιου πόνου, ενώ η περιοχή της ψευδάρθρωσης μπορεί να εμφανίζεται οστεοπορωτική, λόγω της χρόνιας αχρησίας του μέλους.

Όλοι αυτοί οι παράγοντες, καθιστούν την αντιμετώπιση των σηπτικών ψευδαρθρώσεων ιδιαίτερα δύσκολη, γεγονός που εξηγεί τα μεγαλύτερα ποσοστά αποτυχίας σε ασθενείς με σηπτικές ψευδαρθρώσεις.

Για την αξιολόγηση του χρόνου πόρωσης πραγματοποιήθηκαν δύο αναλύσεις. Στην πρώτη περίπτωση, το δείγμα που εξετάστηκε περιελάμβανε όλους τους ασθενείς, είτε είχε επιτευχθεί η πόρωση είτε όχι και εκτιμήθηκε η πιθανότητα πόρωσης ανά πάσα χρονική στιγμή, λαμβάνοντας υπόψη τον χρόνο επιτυχίας ή αποτυχίας της μεθόδου, όπου σαν χρόνος αποτυχίας ορίστηκε ο χρόνος στον οποίο αποφασίστηκε ότι η ψευδάρθρωση δεν ήταν δυνατό να πωρωθεί χωρίς περεταίρω χειρουργικές επεμβάσεις. Στη δεύτερη ανάλυση εξετάστηκαν μόνο οι ασθενείς στους οποίους η πόρωση ήταν επιτυχής, λαμβάνοντας υπόψη τον νεότερο ορισμό της ψευδάρθρωσης, ο οποίος δεν βασίζεται σε χρονικά κριτήρια (9,12,13). Τα αποτελέσματα που προέκυψαν στις δύο αυτές αναλύσεις διέφεραν μεταξύ τους,

Στην εκτίμηση του χρόνου επιτυχίας για το σύνολο των ασθενών, αυτός φάνηκε να επηρεάζεται από την παρουσία λοίμωξης ( $p=0,002$ ) αλλά και από τις

διαστάσεις ( $p=0,022$ ) και τον τύπο ( $p=0,033$ ) της ψευδάρθρωσης. Συγκεκριμένα οι μη σηπτικοί ασθενείς είχαν ανά πάσα στιγμή 2,43 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα επιτυχίας συγκριτικά με τους ασθενείς με οστική λοίμωξη, ενώ όσο αφορά τις διαστάσεις προκύπτει ό τι οι ασθενείς με ελλείμματα μικρών διαστάσεων έχουν ανά πάσα στιγμή 1,87 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα επιτυχίας συγκριτικά με τους ασθενείς με ελλείμματα κριτικών διαστάσεων. Τόσο η παρουσία λοίμωξης όσο και οι μεγάλες διαστάσεις του οστικού ελλείμματος στην περιοχή της ψευδάρθρωσης δυσχεραίνουν την τοπική βιολογία, μειώνοντας τις πιθανότητες επιτυχούς πάρωσης. Τέλος ασθενείς με υπερτροφική ψευδάρθρωση έχουν ανά πάσα στιγμή 2,26 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα επιτυχίας συγκριτικά με τους ασθενείς με ολιγοτροφική. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί λόγω της καλύτερης τοπικής βιολογίας στην περιοχή των υπερτροφικών ψευδαρθρώσεων, που εκδηλώνεται με την δημιουργία ευμεγέθους πάρου, έτσι ώστε όταν προστεθεί ο παράγοντας της μηχανικής σταθερότητας μία υπερτροφική ψευδάρθρωση μπορεί να οδηγηθεί εύκολα σε πάρωση. Ωστόσο, πρέπει να τονιστεί ότι το δείγμα των ασθενών με υπερτροφική ψευδάρθρωση ήταν σημαντικά μικρότερο (10) από ότι αυτών με ολιγοτροφική (74), οπότε μεγαλύτερο δείγμα ενδεχομένως απαιτείται για την εξαγωγή ασφαλούς συμπεράσματος.

Απο την μελέτη του υποσυνόλου των ασθενών με επιτυχή πάρωση, ο χρόνος πάρωσης φάνηκε να επηρεάζεται σημαντικά μόνο απο τον αριθμό των προηγούμενων επεμβάσεων ( $p=0,006$ ), ενώ οι υπόλοιποι παράγοντες που μελετήθηκαν δεν φάνηκε να έχουν στατιστική σημαντικότητα, με την εξαίρεση των διαστάσεων της ψευδάρθρωσης, με οριακή στατιστική σημαντικότητα ( $p=0,055$ ).

Ο αριθμός των προηγούμενων επεμβάσεων παίζει σημαντικό ρόλο στην τοπική βιολογία στην περιοχή της ψευδάρθρωσης. Πολλαπλές επεμβάσεις, έχουν σαν

συνέπεια εκτεταμένες ουλές και ρικνώσεις στα μαλακά μέρη και διαταραχή της αιμάτωση του οστού, δημιουργώντας πτωχές βιολογικές συνθήκες στην περιοχή, επιβραδύνοντας κατά συνέπεια τον χρόνο πόρωσης. Επίσης, όπως είναι λογικό, όσο μεγαλύτερο είναι το μέγεθος ενός οστικού ελλείμματος τόσο μεγαλύτερος χρόνος απαιτείται για την γεφύρωσή του με οστικό πάρο, γεγονός που εξηγεί τους οριακά μεγαλύτερους χρόνους πόρωσης των ελλειμμάτων κριτικών διαστάσεων.

Επιπλέον, ο μοριακός έλεγχος με RT-PCR σε δείγμα ασθενών με ψευδαρθρώσεις κατέδειξε μικρότερη γονιδιακή έκφραση της BMP-7 σε σχέση με την έκφραση της σε υγιή άτομα αντιστοίχων ηλικιών, και πιθανώς υποδεικνύει μια συσχέτιση της μειωμένης έκφρασης του παράγοντα BMP-7 με την ανάπτυξη ψευδαρθρώσεων. Γνωρίζοντας την οστεοεπαγωγική δράση των BMP's, μπορεί η μειωμένη έκφρασή τους στο περίοστεο αυτών των ασθενών να αποτελεί έναν προδιαθετικό παράγοντα ανάπτυξης ψευδάρθρωσης. Παρόλα αυτά, λόγω του μικρού δείγματος, μεγαλύτερος αριθμός ασθενών απαιτείται προκειμένου να μπορεί να τεκμηριωθεί αυτή η υπόθεση.

Η μελέτη της ποιότητας ζωής των ασθενών τέλος, αναδεικνύει την επίδραση μίας χρόνιας νόσου όπως η ψευδάρθρωση, τόσο στην σωματική όσο και στην ψυχική υγεία. Οι ασθενείς είχαν χαμηλότερες τιμές στην κλίμακα SF-12 προεγχειρητικά σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό τόσο στον τομέα της σωματικής όσο και της ψυχικής υγείας. Αξίζει να σημειωθεί ότι παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση και στους δύο τομείς που εξετάστηκαν, η οποία έφτασε τα επίπεδα του υγιούς πληθυσμού στο ένα έτος μετά την επέμβαση για την σωματική υγεία, ενώ η βελτίωση της ψυχικής υγείας ήταν ταχύτερη φτάνοντας σχεδόν στα φυσιολογικά επίπεδα έξι μήνες μετά την επέμβαση.

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα από την χρήση της rhBMP-7 σε ψευδαρθρώσεις

μακρών οστών, δείχνουν επίσης θετικά αποτελέσματα. Σε πιλοτική μελέτη σύγκρισης της αποτελεσματικότητας της rhBMP-7 σε σχέση με αυτομόσχευμα σε 122 ασθενείς, όπου rh BMP-7 τοποθετήθηκε σε 61 από αυτούς, (OP Device vs. Bone Autograft for the Treatment of Tibial Nonunions) [161] η χρήση της rhBMP-7 κατέδειξε παρόμοια αποτελεσματικότητα με την τοποθέτηση αυτομοσχεύματος, με το πλεονέκτημα ότι δεν εμφάνιζε επιπλοκές από τη δότρια περιοχή, όπως στην περίπτωση λήψης αυτομοσχεύματος. Παράλληλα, σε πολυκεντρική μελέτη (Friedlaender et al. 2001) [162] στην οποία συμμετείχαν 124 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν είτε με rhBMP-7, είτε με αυτομόσχευμα, είτε με συνδυασμό rhBMP και αυτομοσχεύματος, φάνηκε ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά ανάμεσα στην επιτυχία της πώρωσης στην ομάδα των ασθενών με αυτομόσχευμα και στην ομάδα με rhBMP-7. Παρόμοια αποτελέσματα υπέρ της αποτελεσματικότητας της rhBMP-7 παρουσιάζονται και στη σειρά του Calori et al. (2008) [163] σε 120 ασθενείς με ψευδαρθρώσεις κνήμης που αντιμετωπίστηκαν είτε με rhBMP-7 είτε με πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα (platelet rich plasma-PRP). Συγκεκριμένα η ομάδα που αντιμετωπίστηκε με rhBMP-7 είχε μικρότερο χρόνο πώρωσης και μικρότερο αριθμό επανεπεμβάσεων σε σχέση με την ομάδα που έλαβε PRP. Η αποτελεσματικότητα της rhBMP-7 είναι εμφανής και σε άλλες σειρές με ποσοστά επιτυχίας που κυμαίνονται από 84,4%-100% (μικρή σειρά 4 ασθενών-Johnson EE et al 1990 CORR) [164]. Παρόλα αυτά η πλειονότητα των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν σε αυτές τις σειρές, αφορούν ψευδαρθρώσεις του κάτω άκρου και συγκεκριμένα της κνήμης, ενώ λιγότερα δεδομένα υπάρχουν για την αποτελεσματικότητά της στο άνω άκρο. Επιπλέον αν και σε προκλινικό επίπεδο έχει μελετηθεί η δράση της rhBMP-7 σε σηπτικά ελλείμματα με καλά αποτελέσματα (Chen et al JBJS Am 2006) [137,138], υπάρχουν ελάχιστες αναφορές για την χρήση

της σε σηπτικές ψευδαρθρώσεις σε κλινικό επίπεδο, σε μεμονωμένα περιστατικά [165].

Πρέπει να τονίσουμε ότι ο αριθμός των ασθενών που συμμετείχαν ακόμα και σε πολυκεντρικές μελέτες και έλαβαν την rhBMP-7 δεν ξεπερνούσε τους 125, ενώ ήταν πολύ μικρότερος σε μελέτες που προερχόταν από ένα μόνο κέντρο, και λίγες αποτελούν προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες.

Παρά το ότι οι ψευδαρθρώσεις αποτελούν σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας αλλά και κοινωνικοοικονομικό πρόβλημα, η καθιέρωση ενός αλγόριθμου αντιμετώπισής τους είναι ιδιαίτερα δυσχερής. Κάθε ασθενής με ψευδάρθρωση είναι μοναδικός, καθώς υπάρχει μεγάλη ετερογένεια ακόμη και σε ψευδαρθρώσεις που αφορούν το ίδιο μέλος. Η ανατομική περιοχή εντόπισης της ψευδάρθρωσης (μετάφυση, διάφυση, παρααρθρικές ψευδαρθρώσεις), ο τύπος του κατάγματος που την προκάλεσε (ανοικτό ή κλειστό κάταγμα, με ή χωρίς συντριβή των κατεαγόντων άκρων), ο τύπος της ψευδάρθρωσης (ολιγοτροφική, υπερτροφική, ατροφική), η κατάσταση των μαλακών μορίων στην περιοχή, η ύπαρξη ή όχι λοίμωξης, οι παράγοντες που επηρεάζουν την γενικότερη κατάσταση υγείας του κάθε ασθενή (σακχαρώδης διαβήτης, συστηματικά νοσήματα), η λήψη φαρμάκων (π.χ μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη), διαφοροποιούν σε μεγάλο βαθμό την κάθε ψευδάρθρωση και επηρεάζουν τη λήψη της θεραπευτικής απόφασης. Έτσι η ομαδοποίηση των ψευδαρθρώσεων με βάση τα χαρακτηριστικά τους και η δημιουργία θεραπευτικού αλγόριθμου είναι πρακτικά αδύνατη. Το γεγονός αυτό μπορεί να ευθύνεται για τον περιορισμένο αριθμό συστηματοποιημένων μελετών, που αφορούν τη θεραπευτική προσέγγιση των ψευδαρθρώσεων στη βιβλιογραφία.

Στη μελέτη που παρουσιάζεται συμμετείχαν σχεδόν 100 ασθενείς με ψευδαρθρώσεις που αντιμετωπίστηκαν με τοποθέτηση rhBMP-7, ενώ οι 84 από



αυτούς ολοκλήρωσαν τον ελάχιστο χρόνο παρακολούθησης της διαίτας. Επιπλέον στη σειρά που παρουσιάζεται αξιολογήθηκε η επίδραση της πρωτεΐνης και σε ψευδαρθρώσεις του άνω άκρου, ενώ σε ένα σημαντικό αριθμό ασθενών συνυπήρχε λοίμωξη.

#### ***Αντιμετώπιση οστικών ελλειμμάτων με rh-BMP-7 και μοσχεύματα***

Τα αποτελέσματα ήταν εξίσου ενθαρρυντικά και για την σειρά των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν για οστικά ελλείμματα (8 ασθενείς). Η συντριπτική πλειοψηφία (7 απο τα 8) πωρώθηκε κατά πρώτο σκοπό, χωρίς ανάγκη περεταίρω επεμβάσεων κατά μέσο όρο σε 4 μήνες μετά την επέμβαση. Επιπλέον και σε αυτή την περίπτωση οι τιμές οστικής πυκνότητας στην περιοχή του πόρου προσεγγίζουν αυτές του φυσιολογικού οστού. Παρόλα αυτά, λόγω του μικρού αριθμού ασθενών της σειράς δεν είναι δυνατή η στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

Δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα για την αντιμετώπιση ελλειμμάτων που προκύπτουν απο οστικές λοιμώξεις ή απο καλοήθεις κυστικές εξεργασίες με rhBMP, ενώ υπάρχουν ελάχιστα βιβλιογραφικά δεδομένα για την τοποθέτησή της σε κατάγματα, ανοικτά και κλειστά, με καλά αποτελέσματα και υψηλά ποσοστά επιτυχίας. Σε σειρά που δημοσιεύθηκε το 2007 αντιμετωπίστηκαν 40 ασθενείς με κάταγμα περιφερικού τριτημορίου κνήμης με εξωτερική οστεοσύνθεση, ενώ στους μισούς τοποθετήθηκε επιπρόσθετα rhBMP-7 [166]. Τα ποσοστά επιτυχίας της ομάδας που έλαβε την πρωτεΐνη ήταν υψηλότερα, ενώ ο χρόνος πώρωσης καθώς και ο χρόνος επιστροφής στην εργασία μικρότερος (Ristiniemi et al). Παρομοίως, σε σειρά 124 ανοικτών καταγμάτων κνήμης που αντιμετωπίστηκαν με ενδομυελική ήλωση και επιπλέον τοποθέτηση rhBMP-7 στα μισά κατάγματα (62), παρατηρήθηκε σημαντικά μικρότερος αριθμός επανεπεμβάσεων στην ομάδα που έλαβε rhBMP-7 [167].

### ***Αντιμετώπιση της οστεονέκρωσης με rh-BMP-7 και μοσχεύματα***

Η οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλής, αποτελεί προοδευτικά επιδεινούμενη νόσο που προσβάλλει κυρίως νεαρούς ενήλικες κατά την τρίτη με τέταρτη δεκαετία της ζωής τους. Η εξέλιξη της νόσου οδηγεί σε καθίζηση της αρθρικής επιφάνειας και αρθρίτιδα του ισχίου, ως εκ τούτου η πρόωμη διάγνωση και αντιμετώπιση έχουν ιδιαίτερη σημασία για τη διάσωση της μηριαίας κεφαλής.

Η διατήρηση της αρχιτεκτονικής της μηριαίας κεφαλής και η πρόληψη της καθίζησης της αποτελεί βασικό στόχο στην θεραπευτική αντιμετώπιση της οστεονέκρωσης του ισχίου. Η θεραπευτική προσέγγιση εξαρτάται από το στάδιο της νόσου. Έχουν προταθεί αρκετές μέθοδοι αντιμετώπισης της οστεονέκρωσης της μηριαίας κεφαλής, οι οποίες ποικίλουν από απλά μέτρα συντηρητικής θεραπείας (αποφόρτιση, φαρμακευτική αγωγή) μέχρι επεμβάσεις διάσωσης της μηριαίας κεφαλής (τρυπανισμοί για αποσυμπίεση του οστικού οιδήματος, αφαίρεση του νεκρωμένου οστού και τοποθέτηση οστικού μοσχεύματος, τοποθέτηση καρφίδων τανταλίου, τοποθέτηση αγγειούμενου αυτομοσχεύματος περόνης, στροφική οστεοτομία), ενώ σε προχωρημένα στάδια της νόσου όπου είναι αδύνατη η διατήρηση της μηριαίας κεφαλής, η τελική επιλογή είναι η αντικατάσταση της μηριαίας κεφαλής και η διενέργεια ολικής αρθροπλαστικής [57,86,87,88,89,90].

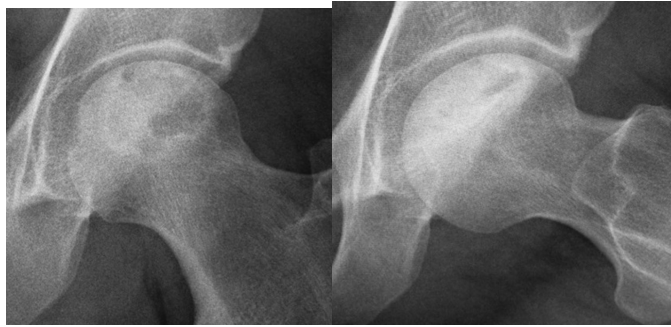
Η χρήση αγγειούμενου αυτομοσχεύματος περόνης σε πρώιμα στάδια της νόσου έχει ικανοποιητικά αποτελέσματα για τη διατήρηση της μηριαίας κεφαλής σε μακροχρόνια παρακολούθηση όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία. Παρόλα αυτά είναι μία ιδιαίτερα χρονοβόρα μέθοδος, με αυξημένη δυσκολία που απαιτεί μικροχειρουργική τεχνική [91,92,93,94,95].

Η χρήση ενός οστεοεπαγωγικού παράγοντα όπως είναι η rhBMP-7 έχει περιγραφεί σε *προκλινικές και κλινικές μελέτες* με αρκετά καλά αποτελέσματα [86,96,97,98].

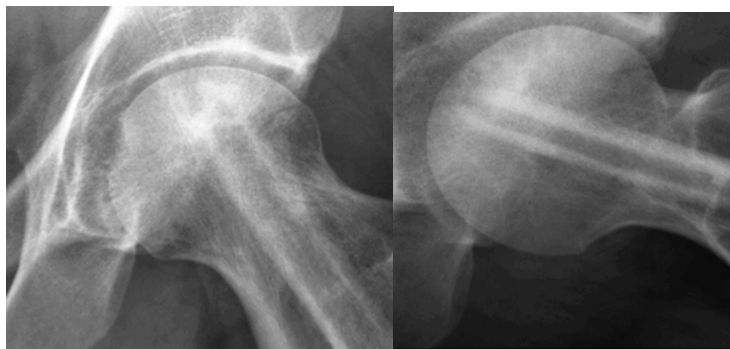
Συγκεκριμένα σε προκλινικό επίπεδο έχει γίνει μελέτη σε ζωικό μοντέλο σκύλου (Mont et al) [96] , όπου φάνηκε ότι η χρήση της πρωτεΐνης μαζί με αυτομόσχευμα υπερτερεί της τοποθέτησης μόνο αυτομοσχεύματος, ενώ σε κλινικό επίπεδο χρησιμοποιήθηκε η πρωτεΐνη σε σειρά 33 ασθενών (39 μηριαίες κεφαλές) σε συνδυασμό με ανάγγειο μόσχευμα, με καλά πρώιμα κλινικά αποτελέσματα στη διατήρηση της μηριαίας κεφαλής (ποσοστό επιτυχίας 67% στους 36 μήνες) [97].

Στην παρούσα μελέτη, η χρήση ανάγγειου αυτομοσχεύματος σε συνδυασμό με rhBMP-7, έδωσε ικανοποιητικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της οστεονέκρωσης της μηριαίας κεφαλής, συμβάλλοντας στη διατήρηση της σφαιρικότητας της μηριαίας κεφαλής και στην αποκατάσταση της λειτουργικότητας της άρθρωσης του ισχίου, χωρίς την ανάγκη περεταίρω αντιμετώπισης στην πλειονότητα των περιπτώσεων [98]. Η ενσωμάτωση του μοσχεύματος ήταν εμφανής ήδη από τον τρίτο μήνα, ενώ υπήρξε σημαντική βελτίωση τόσο στη λειτουργικότητα, όσο και στην μείωση του πόνου.

Ένα σημαντικό πλεονέκτημα της μεθόδου, αν συγκριθεί με την χρήση αγγειούμενου μοσχεύματος, είναι η μικρότερη διάρκεια της επέμβασης (μικρότερη από 2 ώρες στην περίπτωση τοποθέτησης ανάγγειου μοσχεύματος σε σχέση με διεγχειρητικό χρόνο 3-4 ωρών όταν το μόσχευμα περόνης που τοποθετείται είναι αγγειούμενο) και η μικρότερη τεχνική δυσκολία στην διαχείριση του μοσχεύματος καθώς δεν απαιτούνται μικροχειρουργικές τεχνικές και αναστόμωση αγγείων. Ο χρόνος αποκατάστασης ήταν επίσης μικρότερος σε αυτή τη σειρά ασθενών (4 μήνες μέχρι την επίτευξη πλήρους φόρτισης σε αντίθεση με 6 μήνες που είναι ο συνήθης χρόνος φόρτισης του άκρου σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με αγγειούμενο μόσχευμα) [98].



**EΙΚΟΝΑ Β.3.3 Α.** Προεγχειρητική εικόνα άνδρα ασθενούς 41 ετών με οστεονέκρωση σταδίου II κατά Steinberg



**EΙΚΟΝΑ Β.3.3 Β** Μετεγχειρητική εικόνα του ίδιου ασθενούς 4 χρόνια μετά την αντιμετώπιση με ανάγγειο μόσχευμα περόνης και rhbMP-7

Η αντιμετώπιση της οστεονέκρωσης της μηριαίας κεφαλής με τον συνδυασμό ανάγγειου μοσχεύματος περόνης και rhBMP-7, αποδείχθηκε ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος, μειώνοντας τόσο τον διεγχειρητικό χρόνο, όσο και την περίοδο αποκατάστασης, συγκρινόμενη με την μέθοδο τοποθέτησης αγγειούμενου αυτομοσχεύματος. Τα κλινικά και ακτινολογικά αποτελέσματα, ήταν εξαιρετικά στην πλειονότητα των ασθενών και μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρήθηκε ήταν ο σχηματισμός έκτοπης οστεοποίησης, αρκετά συνήθης επιπλοκή σε επεμβάσεις πέριξ του ισχίου. Αν και η τεχνική φαίνεται αρκετά υποσχόμενη, μεγαλύτερος αριθμός ασθενών απαιτείται προκειμένου να εξαχθεί ένα πιο ασφαλές και έγκυρο συμπέρασμα.

### *Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της χρήσης της rhBMP-7*

Η χρήση της rhBMP-7 αποδείχθηκε αποτελεσματική και στις τρεις σειρές ασθενών που εξετάστηκαν (ψευδαρθρώσεις-ελλείμματα-οστεονέκρωση). Παρόλα αυτά, θα πρέπει να τονιστεί η εμφάνιση επιπλοκών που σχετίζονται με την τοποθέτηση του παράγοντα.

Μελέτες αναφορικά με την ασφάλεια χορήγησης των BMPs και τις ανεπιθύμητες ενέργειες τους, δεν κατέδειξαν κάποιου βαθμού *συστηματική* τοξικότητα, ενώ *τοπικές* ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την εφαρμογή του προϊόντος περιλαμβάνουν το οίδημα, το τοπικό ερύθημα και την ευαισθησία στην περιοχή τοποθέτησης του προϊόντος, καθώς και την πιθανότητα έκτοπης οστεοποίησης στα γύρω μαλακά μόρια. Αντισώματα στις BMPs αναπτύχθηκαν σε έναν ποσοστό 6-10% των ασθενών χωρίς όμως να συνδέονται με κάποια παρενέργεια και χωρίς η ύπαρξή τους να επηρεάζει τη δράση των BMPs [161,162].

Η *έκτοπη οστεοποίηση* είναι η συνηθέστερη από τις επιπλοκές που παρατηρήθηκαν. Ωστόσο, μικρή αναφορά γίνεται στη βιβλιογραφία για τη συγκεκριμένη επιπλοκή από τη χρήση του παράγοντα, αν και είναι γνωστό ότι οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες οδηγούν στη δημιουργία οστίτη ιστού όταν τοποθετηθούν σε εξωσκελετικές θέσεις [168]. Οι αναφορές έκτοπης οστεοποίησης σχετίζονται συχνότερα με τη χρήση της rhBMP-2 κυρίως σε χειρουργεία στην περιοχή της σπονδυλικής στήλης, ενώ έχουν περιγραφεί και ελάχιστες περιπτώσεις στην περιοχή του αγκώνα και του περιφερικού βραχιονίου [168].

Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών ανέπτυξε έκτοπη οστεοποίηση. Συγκεκριμένα στη σειρά των ψευδαρθρώσεων των μακρών οστών παρατηρήθηκε έκτοπη οστεοποίηση σε 15 περιπτώσεις (17,8% του

συνόλου), ενώ στη σειρά της οστεονέκρωσης παρατηρήθηκε έκτοπη οστεοποίηση σε 4 απο τις 7 περιπτώσεις.

Η ανάπτυξη έκτοπου οστίτη ιστού είναι συχνή σε ορθοπαιδικές επεμβάσεις (κυρίως στην περιοχή του αγκώνα και του ισχίου) αλλά και σε περιπτώσεις τραυματισμού μυικών μαζών. Οστίτης ιστός είναι δυνατό να αναπτυχθεί σε περιοχές ενδομυϊκού αιματώματος, μέσω ενδοχόνδρινης οστεοποίησης (οστεοποιός μυοσίτις). Αρχικά ξεκινά μία διαδικασία φλεγμονώδους αντίδρασης με έντονο οίδημα και κυτταρική διήθηση της περιοχής του αιματώματος. Καθώς το αιμάτωμα οργανώνεται παρατηρείται πολλαπλασιασμός των ινοβλαστών και εναπόθεση οστεοειδούς στην περιοχή, το οποίο ωριμάζοντας αντικαθίσταται απο πεταλιώδες οστόν [168].

Αν και στις περισσότερες περιπτώσεις ο μηχανισμός σχηματισμού έκτοπου οστίτη ιστού παραμένει αδιευκρίνιστος, έχει αναπτυχθεί η υπόθεση της φλεγμονώδους αντίδρασης από την ενεργοποίηση διαφόρων βιοχημικών διαμεσολαβητών και αυξητικών παραγόντων που προσελκύουν στην περιοχή μεσεγχυματικά κύτταρα που έχουν τη δυνατότητα διαφοροποίησης και σχηματισμού χόνδρινου ή οστίτη ιστού. Ενδεχομένως να υφίσταται και γενετική προδιάθεση, που να σχετίζεται με την ανάπτυξη έκτοπου οστίτη ιστού.

Η έκτοπη οστεοποίηση στην υποτροχαντήριο περιοχή των ισχίων που αντιμετωπίστηκαν για οστεονέκρωση ενδέχεται να σχετίζεται εκτός των άλλων και με την οστεοεπαγωγική δράση του περιόστεου του μοσχεύματος της περόνης που τοποθετήθηκε μαζί με την rhBMP-7. Σε μελέτη αποτελεσμάτων απο τη χρήση αγγειούμενης περόνης σε ασθενείς με οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλής βρέθηκε σημαντικό ποσοστό έκτοπης



**ΕΙΚΟΝΑ Β.3.4** Έκτοπη οστεοποίηση στην υποτροχαντήριο περιοχή.

οστεοποίησης (32%) (Dailiana et al) [169]. Σε αυτή τη σειρά η ανάπτυξη έκτοπου οστίτη ιστού παρατηρήθηκε στην περιοχή περιφερικά του μείζονος τροχαντήρα, σε επαφή με το προβάλλον άκρο του αγγειούμενου μοσχεύματος. Η εκτεταμένη αποκόλληση των μυών κατά την προσπέλαση της περιοχής, τα οστικά ρινίσματα από τον τρυπανισμό για τη δημιουργία οστικού τούνελ υποδοχής του μοσχεύματος και η μεγάλη οστεογενετική ικανότητα του αγγειούμενου περιostίου της περόνης θεωρήθηκαν παράγοντες υπεύθυνοι για την ανάπτυξη της έκτοπης οστεοποίησης στην περιοχή.

Επιπλέον η ίδια η rhBMP-7 έχει τη δυνατότητα να επάγει το σχηματισμό νέου οστού και είναι πιθανό η έκτοπη οστεοποίηση που παρατηρήθηκε στην παρούσα σειρά να οφείλεται σε διαφυγή του προϊόντος στα μαλακά μόρια γύρω από την περιοχή της ψευδάρθρωσης ή της οστεονέκρωσης. Η ανάπτυξη κατάλληλου φορέα που να εμποδίζει τη διαφυγή του παράγοντα από την περιοχή τοποθέτησής του, ενώ παράλληλα θα έχει τη δυνατότητα σταδιακής και βραδείας αποδέσμευσης της rhBMP-7 ώστε



**ΕΙΚΟΝΑ Β.3.5**  
Έκτοπη οστεοποίηση  
μετά την τοποθέτηση  
rhBMP-7 (απεικόνιση  
με 3D-CT)

να διατηρείται σε σταθερά υψηλά επίπεδα και να μην απομακρύνεται με την κυκλοφορία από την εστία του κατάγματος ή της ψευδάρθρωσης, θα μπορούσε να επιφέρει καλύτερα αποτελέσματα και παράλληλα να μειώσει την πιθανότητα ανάπτυξης έκτοπης οστεοποίησης.

Ιδιαίτερη σημασία έχει ότι στην περίπτωση των ψευδαρθρώσεων η έκτοπη οστεοποίηση παρατηρήθηκε κυρίως στην περιοχή του κάτω άκρου (14 από τις 15 περιπτώσεις) και ιδίως στο μηριαίο (8 ασθενείς) ενώ μόνο 1 περιστατικό αφορούσε το βραχιόνιο. Οι εκτεταμένες προσπελάσεις που χρησιμοποιούνται στο κάτω άκρο,

σε σχέση με το άνω και η μεγαλύτερη βλάβη στα μαλακά μόρια που προκαλείται από την αποκόλληση μυών στην προσπάθεια ανεύρεσης της εστίας του κατάγματος και της σταθεροποίησής του, ίσως να σχετίζεται με το μεγαλύτερο ποσοστό εκδήλωσης έκτοπης οστεοποίησης στο κάτω άκρο. Επιπλέον, μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με ψευδαρθρώσεις του κάτω άκρου (35%) είχε υποβληθεί σε περισσότερες από μία προηγούμενες επεμβάσεις σε σχέση με αυτούς που έπασχαν από ψευδαρθρώσεις του άνω άκρου (23%), γεγονός που σχετίζεται με την ήδη επιβαρυσμένη κατάσταση των μαλακών μορίων στην περιοχή, λόγω των προηγούμενων χειρουργείων και κατά συνέπεια με μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης έκτοπης οστεοποίησης.

Παρά την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της έκτοπης οστεοποίησης τόσο στις ψευδαρθρώσεις, όσο και στις οστεονεκρώσεις που αντιμετωπίστηκαν με rhBMP-7, αυτή δεν επηρέασε σε καμία περίπτωση το τελικό κλινικό αποτέλεσμα, ούτε αποτέλεσε αίτιο πόνου τοπικά, αλλά υπήρξε τυχαίο εύρημα στον τακτικό ακτινολογικό έλεγχο που υποβάλλονταν όλοι οι ασθενείς, προκειμένου να παρακολουθηθεί η πορεία της πώρωσης της ψευδάρθρωσης, ή της ενσωμάτωσης του μοσχεύματος στις περιπτώσεις οστεονέκρωσης. Καμία χειρουργική παρέμβαση δεν χρειάστηκε να πραγματοποιηθεί για την αντιμετώπιση αυτής της επιπλοκής.

Πέραν της έκτοπης οστεοποίησης, στη σειρά των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν για ψευδαρθρώσεις μακρών οστών, σημειώθηκαν δύο ακόμη επιπλοκές κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο. Η πρώτη αφορούσε την εμφάνιση έντονου *οιδήματος* ενώ στον δεύτερο ασθενή παρατηρήθηκε *ύγραμα* στην περιοχή τοποθέτησης της rhBMP-7. Οι επιπλοκές αυτές χαρακτηρίστηκαν ως ενδιάμεσης βαρύτητας και δεν επηρέασαν την αποθεραπεία του ασθενούς και την επιτυχία της επέμβασης.



Η εμφάνιση οίδηματος αποτελεί μια απο τις πιθανές επιπλοκές του παράγοντα, αν και στη βιβλιογραφία οι ελάχιστες υπάρχουσες αναφορές αφορούν στην πλειοψηφία τους οίδημα μαλακών μορίων στην περιοχή του τραχήλου ως αποτέλεσμα της χρήσης της rh BMP-7 σε σπονδυλοδεσία στην αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης [146,147]. Η πιθανότερη αιτία είναι η εκδήλωση κάποιου τύπου ανοσολογικής αντίδρασης.

Σύμφωνα με τα στοιχεία απο τη βάση δεδομένων της φαρμακευτικής εταιρείας σχετικά με το προφίλ ασφάλειας του προϊόντος,, η συχνότητα επιπλοκών όπως το οίδημα, το ερύθημα και η ευαισθησία στην περιοχή τοποθέτησης καθώς και η ανάπτυξη οστεοποιού μυοσίτιδας ή έκτοπης οστεοποίησης κυμαίνεται από  $>1/100$  ως  $<1/10$ . Οι επιπλοκές αυτές αποδόθηκαν σε ανοσολογικού τύπου αντίδραση τόσο στην rhBMP-7 όσο και στο βόειο κολλαγόνο που χρησιμοποιείται ως φορέας της. Το ποσοστό εμφάνισης ανοσολογικού τύπου αντίδρασης φτάνει στο 14%. [στοιχεία από European medicines agency (<http://www.ema.europa.eu>)].

### ***Συσχέτιση κόστους και αποτελεσματικότητας της χρήσης rhBMP-7***

Παρά τα θετικά αποτελέσματα απο την χρήση της rhBMP-7 σε αρκετές σειρές ασθενών, το υψηλό κόστος τους αποτελεί σημαντικό παράγοντα, που περιορίζει την δυνατότητα χρήσης τους.

Λίγες μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας είναι διαθέσιμες. Από ανάλυση κόστους της αντιμετώπισης 25 χρονών ψευδαρθρώσεων που αντιμετωπίστηκαν με rhBMP-7 μόνο (9) είτε σε συνδυασμό με αυτομόσχευμα (16) προέκυψε σημαντική μείωση στο κόστος, στη διάρκεια νοσηλείας και στον αριθμό των επανεπεμβάσεων μετά την τοποθέτηση της rhBMP-7 απο ότι πριν την τοποθέτησή της. Συγκεκριμένα,

ο μέσος όρος προηγούμενων επεμβάσεων στις οποίες είχαν υποβληθεί οι ασθενείς ήταν 4,16 ενώ μετά την τοποθέτηση της rhBMP-7 χρειάστηκαν κατά μέσο όρο 1,2 περεταίρω επεμβάσεις. Ο μέσος χρόνος νοσηλείας πριν την τοποθέτηση της rhBMP-7 ήταν 26,84 μέρες ενώ μετά 7,8 μέρες. Τέλος το συνολικό κόστος νοσηλείας των ασθενών πριν την τοποθέτηση του παράγοντα ήταν 13.844,68 £ ενώ μετά την τοποθέτησή του ήταν 7.338,4 £. (Dahabreh, Dimitriou, Gianoudis Injury 2007) [149]. Το συμπέρασμα που προέκυψε από τη μελέτη, ήταν ότι η τοποθέτηση rhBMP-7 σε δύσκολες και επιπλεγμένες περιπτώσεις ψευδαρθρώσεων, μπορεί να μειώσει το κόστος αντιμετώπισης αυτών των καταστάσεων, μειώνοντας το χρόνο νοσηλείας και τον αριθμό επανεπεμβάσεων. Σε αντίστοιχη μελέτη στον Ιταλικό πληθυσμό βρέθηκε ότι, ενώ η χρήση rhBMP-7 αύξανε το κόστος νοσηλείας, μείωνε το κόστος μετεγχειρητικής φροντίδας, έτσι ώστε να υπάρχει ελάχιστη διαφορά ανάμεσα στο τελικό κόστος αντιμετώπισης ψευδαρθρώσεων με ή χωρίς rhBMP-7. Συνυπολογίζοντας την βελτίωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών στην ομάδα αυτών που αντιμετωπίστηκαν με rhBMP-7, το όφελος από τη χρήση του παράγοντα ήταν σημαντικό (Calori et al Injury 2013) [170].

Αν αναλογιστούμε την επίδραση που έχει στην ποιότητα ζωής των ασθενών η νοσηρότητα που σχετίζεται με χρόνιες παθήσεις όπως οι ψευδαρθρώσεις και η οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλής και το οικονομικό κόστος που προκύπτει από τις πολλαπλές νοσηλείες, τη χρόνια λήψη φαρμάκων, την αποχή από την εργασία για μεγάλο χρονικό διάστημα και τα αυξημένα ποσοστά ανικανότητας και αναπηρίας που τις συνοδεύουν, καθώς και το γεγονός ότι οι παθήσεις αυτές αφορούν στην πλειοψηφία τους νεαρούς ενήλικες στην 3<sup>η</sup> έως 5<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής τους, στην πιο παραγωγική τους δηλαδή περίοδο, η χρήση παραγόντων που ευοδώνουν την αποκατάστασή τους είναι κριτικής σημασίας. Αυτό γίνεται ακόμη πιο εμφανές στις

περιπτώσεις σηπτικών ψευδαρθρώσεων, καθώς η προσπάθεια εκρίζωσης της οστικής λοίμωξης σχετίζεται με ακόμη υψηλότερα κόστη και χρόνους νοσηλείας αλλά και αποκατάστασης (Poultsidis et al) [36]. Επιπρόσθετα, εκτός από την σωματική υγεία, η χρόνια νόσος έχει αρνητική επίδραση και στην ψυχική υγεία των ασθενών, επιβαρύνοντας περαιτέρω την ποιότητα ζωής, τόσο των ίδιων, όσο και του οικογενειακού τους περιβάλλοντος.

Από τα παραπάνω, είναι εμφανές ότι η χρήση της rhBMP-7 ως παράγοντα που ενισχύει την πόρωση των οστικών ελλειμμάτων, μπορεί να δικαιολογηθεί για την αντιμετώπιση δύσκολων περιστατικών, με απώτερο σκοπό τη μείωση της νοσηρότητας και την επιτάχυνση της αποκατάστασης και της επιστροφής στην εργασία.

#### 4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η χρήση της rhBMP-7 αποδείχθηκε αποτελεσματική, με επίτευξη πώρωσης στο 81,5% των ασθενών με ψευδαρθρώσεις και οστικά ελλείμματα και διατήρησης της μηριαίας κεφαλής σε 5 απο τις 7 περιπτώσεις που αντιμετωπίστηκαν. Ο μέσος χρόνος επιτυχίας της μεθόδου στους ασθενείς με ψευδαρθρώσεις και οστικά ελλείμματα ήταν 5,4 και 4 μήνες αντίστοιχα, ενώ στους ασθενείς με οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλής, ο χρόνος εμφάνισης σημείων ενσωμάτωσης του μοσχεύματος ήταν οι 3 μήνες.

Πρέπει ωστόσο να τονιστεί ότι ενώ τα ποσοστά επιτυχίας στους μη σηπτικούς ασθενείς ήταν ιδιαίτερα υψηλά, τα αποτελέσματα για τους ασθενείς με οστικές λοιμώξεις δεν ήταν τόσο ενθαρρυντικά, γεγονός που σχετίζεται άμεσα με τη δυσκολία εκρίζωσης των οστικών λοιμώξεων και με την αυξημένη συχνότητα υποτροπών τους.

Η τοποθέτηση της rhBMP-7 επίσης αποδείχθηκε ασφαλής μέθοδος καθώς οι επιπλοκές που σχετίστηκαν με την τοποθέτησή της δεν είχαν καμία επίδραση στην αποτελεσματικότητα, ούτε χρειάστηκαν περεταίρω παρεμβάσεις για την αντιμετώπισή τους.

Η βελτίωση στην ποιότητα της ζωής των ασθενών με ψευδαρθρώσεις, όπως εκτιμήθηκε από την κλίμακα SF12, ήταν ιδιαίτερα σημαντική, τόσο στον τομέα της σωματικής όσο και στον τομέα της ψυχικής υγείας.

Αν και το υψηλό κόστος της rhBMP-7 είναι σημαντικός ανασταλτικός παράγοντας για την χρήση της, πρέπει να τονιστεί ότι τα οφέλη από την χρήση της σε δύσκολες κλινικές περιπτώσεις το εξισορροπούν. Η χρήση της rhBMP-7 σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών, μπορεί να μειώσει σημαντικά την οικονομική

επιβάρυνση λόγω της παρατεταμένης νοσηλείας, των επανεπεμβάσεων και της νοσηρότητας που τις συνοδεύει.

## **Βιβλιογραφία**

- 1. Συμεωνίδης Π.** Ορθοπαιδική–Κακώσεις και παθήσεις του μυοσκελετικού συστήματος, 1996:48-5
- 2. Junqueira L.** Basic Histology: Text & Atlas 2005, 11th edition, Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης.
- 3. Canalis E.** Skeletal Growth factors, chapter1. Bone cells and their function : Natalie Sims and Ronald Brownp1-16
- 4. Urist M.R.** Fundamental and Clinical Bone Physiology. Ann Intern Med 1980:95-248.
- 5. Ducy P., Schinke T., Karsenty G.** The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. Science 2000:(289):1501-4.
- 6. Bostrom M., Boskey A., Kaufman J., Einhorn T.** Orthopaedic Basic Science: Biology and Biomechanics of the Musculoskeletal System. 2000 Chapter 13 - Form and function of bone, American Academy of Orthopaedic Surgeons.
- 7. Solomon L., Warwick D.j., Nayagam S.** Apley' system of orthopaedic and fractures 8th edition.
- 8. Miller M.D.** Review of orthopaedics
- 9. Browner B.D., Jupiter J.B., Levine A.M., Trafton P.G.** Skeletal Trauma Basic Science, Management, and Reconstruction 3rd edition Chapter 20.
- 10. Spicer P.P., Kretlow J.D., Young S., Jansen J.A., Kasper K.F., Mikos A.G.** Evaluation of bone regeneration using the rat critical size calvarial defect Nature Protocols 7, 1918–1929 (2012)
- 11. Schmitz J.P, Hollinger J.O.** The critical size defect as an experimental model for craniomandibulofacial nonunions. Clin Orthop Relat Res. 1986 Apr;(205):299-308
- 12. Haverstock, B.D., Mandracchia V.J.** Cigarette smoking and bone healing:

Implications in foot and ankle surgery. *J Foot Ankle Surg* 37:69–74, 1998.

**13. Taylor, J.C. Delayed union and nonunion of fractures.** In: Crenshaw, A.H., ed. *Campbell's Operative Orthopaedics*. St. Louis, Mosby, 1992, pp. 1287–1345

**14. Chatziyiannakis A.A., Verettas D.A., Raptis V.K., Charpantitis S.T.** Nonunion of tibial fractures treated with external fixation. Contributing factors studied in 71 fractures. *ActaOrthop Scand Suppl*

**15. Court-Brown C.M., Keating J.F., Christie J., McQueen M.M.** Exchange intramedullary nailing. Its use in aseptic tibial nonunion. *J Bone Joint Surg Br* 77:407–411, 1995.

**16. Perren S.M., Cordey J.** The concepts of interfragmentary strains. In: Uthoff, H.K., ed. *Current Concepts of Internal Fixation of Fractures*. New York, Springer-Verlag, 1980.

**17. Raikin SM, Landsman JC, Alexander VA, Froimson MI, Plaxton NA.** Effect of nicotine on the rate and strength of long bone fracture healing. *Clin Orthop* 353:231–237, 1998.

**18. Silcox DH 3rd, Daftari T, Boden SD, Schimandle JH, Hutton WC, Whitesides TE Jr.** The effect of nicotine on spinal fusion. *Spine* 20:1549–1553, 1995.

**19. Ueng S.W., Lee M.Y., Li A.F.,** Effect of intermittent cigarette smoke inhalation on tibial lengthening: Experimental study on rabbits. *J Trauma* 42:231–238, 1997.

**20. Wing K.J., Fisher C.G., O'Connell, J.X., Wing P.C.** Stopping nicotine exposure before surgery. The effect on spinal fusion in a rabbit model. *Spine* 25:30–34, 2000.

**21. Chassanidis C.G., Malizos K.N., Varitimidis S., Samara S., Koromila T., Kollia P., Dailiana Z.** Smoking affects mRNA expression of bone morphogenetic

proteins in human periosteum. *J Bone Joint Surg Br.* 2012 Oct;94(10):1427-32.

**22. Schmitz M.A, Finnegan M, Natarajan, R, Champine, J.** Effect of smoking on tibial shaft fracture healing. *Clin Orthop* 365:184–200, 1999.

**23. Kyrö A1, Usenius JP, Aarnio M, Kunnamo I, Avikainen V.** Are smokers a risk group for delayed healing of tibial shaft fractures? *Ann Chir Gynaecol* 82:254–262, 1993.

**24. Cobb TK, Gabrielsen TA, Campbell DC.** Cigarette smoking and nonunion after ankle arthrodesis. *Foot Ankle Int* 15:64–67, 1994.

**25. Selznick HS, Agel J, Chapman JR.** The effect of cigarette smoking on the healing and treatment of open tibia fractures. Paper presented at the Orthopaedic Trauma Association Annual Meeting, Final Program, New Orleans, LA, 1993.

**26. Boursinos LA, Karachalios T, Poultsides L, Malizos KN** Do steroids, conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective Cox-2 inhibitors adversely affect fracture healing? *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2009 Jan-Mar;9(1):44-52.

**27. Karachalios T, Boursinos L, Poultsides L, Khaldi L, Malizos KN.** The effects of the short-term administration of low therapeutic doses of anti-COX-2 agents on the healing of fractures. An experimental study in rabbits. *J Bone Joint Surg Br.* 2007 Sep;89(9):1253-60.

**28. Giannoudis PV, MacDonald DA, Matthews SJ, Smith RM, Furlong AJ, De Boer P.** Nonunion of the femoral diaphysis. The influence of reaming and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Bone Joint Surg Br* 82:655– 658, 2000.

**29. Phemister DB.** Treatment of ununited fractures by onlay bone grafts without screw or tie fixation and without breaking down of the fibrous union. *J Bone Joint Surg Am* 29:946–960, 1947.



- 30. Rhinelander FW.** The normal microcirculation of diaphyseal cortex and its response to fracture. *J Bone Joint Surg Am* 50:784–800, 1968.
- 31. Rosen H.** Treatment of nonunions: General principles. In: Chapman, M.W.; Madison, M., eds. *Operative Orthopaedics*. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1988.
- 32. Rosen H, Stempler ES.** A simplified method of closed suction irrigation for treating orthopedic infections. *Orthop Dig* 5:21, 1978
- 33. Paridis D, Karachalios T** Atrophic femoral bone nonunion treated with 1-84 PTH.*J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2011 Dec;11(4):320-2
- 34. Rosen H** Fracture healing and pseudarthrosis. In: Taveras, J.M., ed. *Radiology: Diagnosis–Imaging–Intervention*. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1986.
- 35. Malizos KN, Zalavras CG, Soucacos PN, Beris AE, Urbaniak JR.** Free vascularized fibular grafts for reconstruction of skeletal defects. *J Am Acad Orthop Surg.* 2004 Sep-Oct;12(5):360-9. Review.
- 36. Poultides LA, Liaropoulos LL, Malizos KN.** The socioeconomic impact of musculoskeletal infections. *J Bone Joint Surg Am.* 2010 Sep 1;92(11):e13
- 37. Patzakis MJ1, Sciliaris TA, Chon J, Holtom P, Sherman R.** Results of bone grafting for infected tibial nonunion. *Clin Orthop* 315:192–198, 1995.
- 38. Fenollar F, Roux V, Stein A, Drancourt M, Raoult D.** Analysis of 525 Samples To Determine the Usefulness of PCR Amplification and Sequencing of the 16S rRNA Gene for Diagnosis of Bone and Joint Infections *journal of clinical microbiology*, Mar. 2006, p. 1018–1028
- 39. Soucacos PN, Dailiana Z, Beris AE, Johnson EO.** Vascularised bone grafts for the management of non-union. *Injury.* 2006 Apr;37 Suppl 1:S41-50.
- 40. Xenakis TH, Malizos KN, Beris AE, Vekris M, Georgoulis AD, Soucacos PN.** Vascularised bone grafts in the treatment of long bone defects. *Microsurgery.*

1994;15(7):479-84

**41. McPherson EJ, Woodson C, Holtom P, Roidis N, Shufelt C, Patzakis M.**

Periprosthetic total hip infection: outcomes using a staging system. *Clin Orthop Relat Res.* 2002 Oct;(403):8-15.

**42. Veillette CJ, McKee MD** Growth factors--BMPs, DBMs, and buffy coat products: are there any proven differences amongst them? *Injury.* 2007 Mar;38 Suppl 1:S38-48.

**43. Paterson, DC, Lewis GN, Cass CA** Treatment of delayed union and nonunion with an implanted direct current stimulator. *Clin Orthop* 148:117–128, 1980.

**44. Malizos KN, Hantes ME, Protopappas V, Papachristos A.** Low-intensity pulsed ultrasound for bone healing: an overview. *Injury.* 2006 Apr;37 Suppl 1:S56-62.

**45. Hantes ME, Mavrodontidis AN, Zalavras CG, Karantanas AH, Karachalios T, Malizos KN.** Low-intensity transosseous ultrasound accelerates osteotomy healing in a sheep fracture model. *J Bone Joint Surg Am.* 2004 Oct;86-A(10):2275-82.

**46. Heckman JD, Ryaby JP, McCabe J, Frey JJ, Kilcoyne RF.** Acceleration of tibial fracture-healing by non-invasive, low-intensity pulsed ultrasound. *J Bone Joint Surg Am.* 1994 Jan;76(1):26-34.

**47. Adams JE.** Quantitative computed tomography. *Eur J Radiol* 2009 71:415-424.

**48. Υφαντόπουλος Γ, Σαρρής Μ.** Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής. μεθοδολογία μέτρησης. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2001,18(3):218-229.

**49. Patrick B, Erickson PD.** Health status and health policy. Allocating resources to health care. Oxford University Press, Oxford, 1993.

**50. Aaronson NK.** Quality of life: what is it? How should it be measured? *Oncology* 1988; 269-74.

- 51. Australian Centre on Quality of Life. Instruments** Διαθέσιμο στο:  
[www.acqol.deakin.edu.au](http://www.acqol.deakin.edu.au)
- 52. Pappa E, Kontodimopoulos N, Niakas D.** Validating and norming of the Greek SF-36 Health Survey. *Qual Life Res* 2005; 14:1433-1438.
- 53. SF -36.org** A community for measuring health outcomes using SF tools. [www.sf-36.org/tools/sf12.shtml](http://www.sf-36.org/tools/sf12.shtml)
- 54. Chandler FA.** Coronary disease of the hip. *J Int Coll Surg* 1949;11:34–6
- 55. Mankin HJ.** Non traumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med* 1992;28(326):1473–9.
- 56. Lavernia CJ, Sierra RJ, Griego FR.** Osteonecrosis of the femoral head. *J Am Acad Orthop Surg* 1999;74:250–61.
- 57. Malizos KN, Karantanas AH, Varitimidis SE, Dailiana ZH, Bargiotas K, Maris T.** Osteonecrosis of the femoral head: etiology, imaging and treatment. *Eur J Radiol* 2007;63:16–28.
- 58 Assouline-Dayyan Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Eric M, Gershwin MC.** Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:94–124.
- 59. Jones Jr JP.** Risk factors potentially activating intravascular coagulation and causing nontraumatic osteonecrosis. In: Urbaniak JR, Jones Jr JP, editors. *Osteonecrosis, etiology, diagnosis and treatment*. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 1997. p. 89–96.
- 60. Zoller B, Garcia de Fruios P, Hillarp A, Dahlback B.** Thrombophilia as a multigenic disease. *Haematologica* 1999;84:59–70.
- 61. Korompilias AV, Ortel TL, Urbaniak JR.** Coagulation abnormalities in patients with hip osteonecrosis. *Orthop Clin North Am* 2004;35:265–71.

- 62. Zalavras Ch, Dailiana Z, Elisaf M, et al.** Potential aetiological factors concerning the development of osteonecrosis of the femoral head. *Eur J Clin Invest* 2000;30:215–21.
- 63. Zalavras C, Vartholomatos G, Dokou E, Malizos KN.** Genetic background of osteonecrosis: associated with thrombophilic mutations? *Clin Orthop Relat Res* 2004;422:251–5.
- 64. Glueck CJ, Freiberg R, Tracy T, Stroop D, Wang P.** Thrombophilia and hypofibrinolysis. *Clin Orthop Relat Res* 1997;334:43–56.
- 65. Ficat RP.** Idiopathic bone necrosis of the femoral head: early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg Br* 1985;67B:3–9.
- 67. Mitchell DG, Rao VM, Dalinka MK, et al.** Femoral head avascular necrosis: correlation of MR imaging, radiographic staging, radionuclide imaging, and clinical findings. *Radiology* 1987;162:709–15.
- 68. Beltran J, Herman LJ, Burk JM, Zuelzer WA, Clark RN, Lucas JG, Weiss LD, Yang A.** Femoral head avascular necrosis: MR imaging with clinical-pathologic and radionuclide correlation. *Radiology* 1988;166:215–20.
- 69. Genez BM, Wilson MR, Houk RW, Weiland FL, Unger HR Jr, Shields NN, Rugh KS.** Early osteonecrosis of the femoral head: detection in high-risk patients with MR imaging. *Radiology* 1988;168:521–4.
- 70. Bassounas AE, Karantanas AH, Fotiadis DI, Malizos KN.** Femoral head osteonecrosis: volumetric MRI assessment and outcome. *Eur J Radiol.* 2007, 63(1):10-5
- 71. Zibis AH, Karantanas AH, Roidis NT, Hantes ME, Argiri P, Moraitis T, Malizos KN.** The role of MR imaging in staging femoral head osteonecrosis. *Eur J Radiol.* 2007, 63(1):3-9

- 72. Malizos KN, Zibis AH, Dailiana Z, Hantes M, Karachalios T, Karantanas AH.** MR imaging findings in transient osteoporosis of the hip. *Eur J Radiol.* 2004 Jun;50(3):238-44. Erratum in: *Eur J Radiol.* 2005, 53(2):322
- 73. Karachalios T, Zibis A, Papanagiotou P, Karantanas AH, Malizos KN, Roidis N.** MR imaging findings in early osteoarthritis of the knee. *Eur J Radiol.* 2004, 50(3):225-30
- 74. Malizos KN, Siafakas MS, Fotiadis DI, Karachalios TS, Soucacos PN.** An MRIbased semiautomated volumetric quantification of hip osteonecrosis. *Skeletal Radiol.* 2001, 30(12):686-93 160
- 75. Theodorou DJ, Malizos KN, Beris AE, Theodorou SJ, Soucacos PN.** Multimodal imaging quantitation of the lesion size in osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 2001, 386:54-63
- 76. Steinberg ME.** Classification of avascular necrosis: a comparative study. *Acta Orthop Belg* 1999;65(Suppl):45-46.
- 77. Ono K.** Diagnostic criteria, staging system and roentgenographic classification of avascular necrosis of the femoral head (steroid induced, alcohol associated or idiopathic nature). In: Ono K, editor. Annual report of Japanese Investigation Committee for Intractable Disease. Tokyo: Ministry of Health and Welfare, 1987, 331-336
- 78. Ohzono K, Saito M, Sugano N, Takaoka K, Ono K.** The fate of nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. A radiologic classification to formulate prognosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1992, 277:73-8
- 79. Gardeniers JWM.** ARCO Committee of Technology and Staging. Report on the committee meeting at Santiago ode Combostella. *ARCO Newsletter,* 1993, 5:79-82

**80. Musso ES, Mitchell SN, Schink-Ascani M, Bassett CA.** Results of conservative management of osteonecrosis of the femoral head. A retrospective review.

Clin Orthop Relat Res. 1986; 207:209-15

**81. Steinberg ME, Brighton CT, Hayken GD, Tooze SE, Steinberg DR.** Early results in the treatment of avascular necrosis of the femoral head with electrical stimulation. Orthop Clin North Am 1984;15:163–75.

**82. Beltran J, Knight CT, ZuelzerWA, et al.** Core decompression for avascular necrosis of the femoral head: correlation between long-term results and preoperative MR staging. Radiology 1990;175:533–6.

**83. Hungerford DS.** Role of core decompression as treatment method for ischemic femur head necrosis. Orthopade 1990;19:219–21.

**84. Castro FP, Barrack RL.** Core decompression and conservative treatment for avascular necrosis of the femoral head: a meta-analysis. Am J Orthop 2000;29:187–94.

**85. Lieberman JR, Engstrom SM, Meneghini RM, SooHoo NF.** Which factors influence preservation of the osteonecrotic femoral head? Clin Orthop Relat Res 2012;470:525–534.

**86. Varitimidis SE, Dimitroulias AP, Karachalios TS, Dailiana ZH, Malizos KN.** Outcome after tantalum rod implantation for treatment of femoral head osteonecrosis: 26 hips followed for an average of 3 years. Acta Orthop 2009;80:20–25.

**87. Malizos KN, Papasoulis E, Dailiana ZH, Papatheodorou LK, Varitimidis SE.** Early results of a novel technique using multiple small tantalum pegs for the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a case series involving 26 hips. J Bone Joint Surg [Br] 2012;94-B:173–178.

**88. Sugioka Y, Hotokebuchi T, Tsutsui H.** Transtrochanteric anterior rotational

osteotomy for idiopathic and steroid-induced necrosis of the femoral head. Indications and long-term results. Clin Orthop Relat Res 1992;277:111–20.

**89. Langlais F, Fourastier J.** Rotation osteotomies for osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res 1997;343:110–23.

**90. Urbaniak JR, Coogan PG, Gunneson EB, Nunley JA.** Treatment of osteonecrosis of the femoral head with free vascularized fibular grafting. A long-term follow-up study of one hundred and three hips. J Bone Joint Surg Am 1995;77A:681–6.

**91. Malizos KN, Soucacos PN, Beris AE.** Osteonecrosis of the femoral head. Hip salvaging with implantation of a vascularized fibular graft. Clin Orthop Relat Res 1995;314:67–75.

**92. Scully SP, Aaron RK, Urbaniak JR.** Survival analysis of hips treated with core decompression or vascularized fibular grafting because of avascular necrosis. J Bone Joint Surg Am 1998;80A:1270–5.

**93. Cogan PG, Urbaniak JR.** Multicenter experience with free vascularized fibular grafts for osteonecrosis of the femoral head. In Urbaniak JR, Jones JP, ed. Osteonecrosis etiology, diagnosis and treatment. First Ed American Academy of Orthopaedic Surgeons; 1997:Chapter 45.

**94. Dailiana ZH, Toth AP, Gunneson E, Berend KR, Urbaniak JR.** Free vascularized fibular grafting following failed core decompression for femoral head osteonecrosis. J Arthroplasty 2007;22:679–688.

**95. Mont MA, Jones LC, Elias JJ, et al.** Strut-autografting with and without osteogenic protein-1: a preliminary study of a canine femoral head defect model. J Bone Joint Surg [Am] 2001;83-A:1013–1022.

- 96. Seyler TM, Marker DR, Ulrich SD, Fatscher T, Mont MA.** Nonvascularized bone grafting defers joint arthroplasty in hip osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:1125–1132.
- 97. Papanagiotou M, Malizos KN, Vlychou M, Dailiana ZH.** Autologous (non-vascularised) fibular grafting with recombinant bone morphogenetic protein-7 for the treatment of femoral head osteonecrosis: preliminary report. *Bone Joint J.* 2014 Jan;96-B(1):31-5
- 98. Harris WH.** Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. *J Bone Joint Surg Am* 1969; 51(4):737–55
- 99. De Long WG, Einhorn TA, Koval K, McKee M, Smith W, Sanders R, Watson T.** Bone grafts and bone substitutes in orthopaedic trauma surgery. *JBJS* 89-A-3 March 2007 649-657.
- 100. Salkeld SL, Patron LP, Barrack RL, Cook SD.** The effect of osteogenic protein-1 on the healing of segmental bone defects treated with autograft or allograft bone. *J Bone Joint Surg Am.* 2001 Jun;83-A(6):803-16.
- 101. Sen MK, Miclau T.** Autologous iliac crest bone graft: should it still be the gold standard for treating nonunions? *Injury.* 2007 Mar;38 Suppl 1:S75-80
- 102. Dailiana ZH, Shiamishis G, Niokou D, Ioachim E, Malizos KN.** Heterotopic neo-osteogenesis from vascularized periosteum and bone grafts. *J Trauma.* 2002 Nov;53(5):934-8.
- 103. Malizos KN, Dailiana ZH, Innocenti M, Mathoulin CL, Mattar R Jr, Sauerbier M.** Vascularized bone grafts for upper limb reconstruction: defects at the distal radius, wrist, and hand. *J Hand Surg Am.* 2010 Oct;35(10):1710-8.
- 104. Beris AE, Lykissas MG, Korompilias AV, Vekris MD, Mitsionis GI,**



**Malizos KN, Soucacos PN.** Vascularized fibula transfer for lower limb reconstruction. *Microsurgery*. 2011 Mar;31(3):205-11. doi: 10.1002/micr.20841.

**105. Xenakis TH, Malizos KN, Beris AE, Vekris M, Georgoulis AD, Soucacos PN.** Vascularised bone grafts in the treatment of long bone defects. *Microsurgery*. 1994;15(7):479-84.

**106. Malizos KN, Nunley JA, Goldner RD, Urbaniak JR, Harrelson JM.** Free vascularized fibula in traumatic long bone defects and in limb salvaging following tumor resection: comparative study. *Microsurgery*. 1993;14(6):368-74.

**107. Malizos KN, Beris AE, Xenakis TA, Korobilias AB, Soucacos PN.** Free vascularized fibular graft: a versatile graft for reconstruction of large skeletal defects and revascularization of necrotic bone. *Microsurgery*. 1992;13(4):182-7.

**108. Virk MS, Lieberman JR.** Biologic adjuvants for fracture healing. *Arthritis Res Ther*. 2012 Nov 30;14(5):225.

**109. Toolan BC.** Current concepts review: orthobiologics *Foot Ankle Int*. 2006 Jul;27(7):561-6.

**110. Dreger T, Watson JT, Akers W, Molligan J, Achilefu S, Schon LC, Zhang Z.** Intravenous Application of CD271-selected Mesenchymal Stem Cells During Fracture Healing. *J Orthop Trauma*. 2014 Apr;28 Suppl 1:S15-9.

**111. Urist MR.** Bone formation by autoinduction. *Science* 1965;150:893-899

**112. Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, Mitsock LM, Whitters MJ, Kriz RW, Hewick RM, Wang EA.** Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. *Science* 1988:1528-1534

**113. Rosen V, Thies R.** BMPs in bone formation and repair. *Trends Genetics* 1992;8:92-107

- 114. Urist MR, Iwata H, Ceccotti PL, Dorfman RL, Boyd SD, McDowell RM, Chien C.** Bone morphogenetic proteins in implants of insoluble bone gelatin. Proc Nat Acad Sci USA 1973;70:3511-3515
- 115. Urist MR, Mikulski A, Lietze A.** Solubilized and insolubilized bone morphogenetic protein dimerization. Proc Nat Acad Sci USA 1979; 1828-1832
- 116. Kingsley DM.** The TGF- $\beta$  superfamily: new members, new receptors, and genetic tests of function in different organisms. Genes Dev 1994b;8: 133-146
- signaling
- 117. Schlunegger MP, Gutter MG.** An unusual feature revealed by the crystal structure at 2.2Å resolution of human transforming growth factor - $\beta$ 2. Nature 1992; 358:430-434
- 118. Daopin S, Piez KA, Ogawa Y, Davies DR.** Crystal structure of transforming growth factor  $\beta$ 2: an unusual fold for the superfamily, Science 1992;257:369-373
- 119. Griffith DL, Keck PC, Sampath TK, Rueger DC, Carlson WD.** Three dimensional structure of recombinant human osteogenic protein 1: structural paradigm of the transforming growth factor - $\beta$  superfamily
- 120. Heldin CH, Miyazono K, Dijke P.** TGF- $\beta$  signaling from cell membrane to nucleus through smad proteins. Nature 1997;390:465-471
- 121. Massague J,** TGF- $\beta$  signaling transduction. Annual Review of Biochemistry 1998;67:753-791
- 122. Matthews SJE.** Biological activity of bone morphogenetic proteins. Injury, Int. J. Care Injured 2005;36S:S34-37.
- 123. Ducy P, Karsenty G.** The family of bone morphogenetic proteins. Kidney International 2000:2207-2214.
- 124. Li X, Cao X.** BMP signaling and Skeletogenesis. Ann.N.Y.Acad.Sci.

2006:1068:26-40.

**125. Rosen V.** BMP and BMP Inhibitors in bone. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 2006:1068:19-25.

**126. Adams CI, Keating JF, Court-Brown CM.** Cigarette smoking and open tibial fractures. *Injury* 2001;32:61–65.

**127. Harvey EJ, Agel J, Selznick HS.** Deleterious effect of smoking on healing of open tibia-shaft fractures. *Am J Orthop.* 2002;31:518–521.

**128. Hoogendoorn JM, Van der Werken C.** The adverse effects of smoking on healing of open tibial fractures. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1640 – 1644.

**129. Schmitz MA, Finnegan M, Natarajan R.** Effect of smoking on tibial shaft fracture healing. *Clin Orthop.* 1999;365:184–200.

**130. Marsh D.R, Shah S, Elliott J.** The Ilizarov method in nonunion, malunion and infection of fractures. *J Bone Joint Surg Br.* 1997;79:273–279.

**131. Vestergaard P, Mosekilde.** Fracture risk associated with smoking: a meta-analysis *Journal of Internal Medicine* 2003;254:572–583.

**132. Pietrzak WS, Woodell-May J, McDonald N.** Assay of bone morphogenetic protein-2, -4, and -7 in human demineralized bone matrix. *J Craniofac Surg.* 2006;17(1):84-90.

**133. Salisbury-Palomares K.** Mechanical stimulation alters tissue differentiation and molecular expression during bone healing. *Orthop Res.* 2009;27(9):1123–1132.

**134. Cook SD, Wolfe MW, Salkeld SL, Rueger DC.** Effect of recombinant human osteogenic protein-1 on healing of segmental defects in non-human primates. *J Bone Joint Surg Am.* 1995 May;77(5):734-50).

**135. Jensen TB, Overgaard S, Lind M, Rahbek O, Bünger C, Søballe K.** Osteogenic protein 1 device increases bone formation and bone graft resorption

around cementless implants. *Acta Orthop Scand*. 2002 Jan;73(1):31-9.

**136. Salkeld SL, Patron LP, Barrack RL, Cook SD** The effect of osteogenic protein-1 on the healing of segmental bone defects treated with autograft or allograft bone. *J Bone Joint Surg Am*. 2001 Jun;83-A(6):803-16

**137. Chen X, Schmidt AH, Tsukayama DT, Bourgeault CA, Lew WD.** Recombinant human osteogenic protein-1 induces bone formation in a chronically infected, internally stabilized segmental defect in the rat femur. *J Bone Joint Surg Am*. 2006 Jul;88(7):1510-23.

**138. Chen X, Schmidt AH, Mahjouri S, Polly DW Jr, Lew WD.** Union of a chronically infected internally stabilized segmental defect in the rat femur after debridement and application of rhBMP-2 and systemic antibiotic. *J Orthop Trauma*. 2007 Nov-Dec;21(10):693-700

**139. Jelic M, Pecina M, Haspl M, Kos J, Taylor K, Maticic D, McCartney J, Yin S, Rueger D, Vukicevic S** Regeneration of articular cartilage chondral defects by osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in sheep. *Growth Factors*. 2001;19(2):101-1

**140. Mihelic R, Pecina M, Jelic M, Zoricic S, Kusec V, Simic P, Bobinac D, Lah B, Legovic D, Vukicevic S.** Bone morphogenetic protein-7 (osteogenic protein-1) promotes tendon graft integration in anterior cruciate ligament reconstruction in sheep. *Am J Sports Med*. 2004 Oct-Nov;32(7):1619-25.

**141. Ozeki N, Muneta T, Koga H, Katagiri H, Otabe K, Okuno M, Tsuji K, Kobayashi E, Matsumoto K, Saito H, Saito T, Sekiya I.** Transplantation of achilles tendon treated with bone morphogenetic protein 7 promotes meniscus regeneration in a rat model of massive meniscal defect. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2876-86.

- 142. Dimitriou R, Dahabreh Z, Katsoulis E, Matthews SJ, Branfoot T, Giannoudis PV.** Application of recombinant BMP-7 on persistent upper and lower limb non-unions. *Injury* 2005 Nov;36 Suppl 4:S51-9
- 143. Bong MR, Capla EL, Egol KA, Sorkin AT, Distefano M, Buckle R, Chandler RW, Koval KJ.** Osteogenic protein-1 (bone morphogenic protein-7) combined with various adjuncts in the treatment of humeral diaphyseal nonunions. *Bull Hosp Jt Dis.* 2005;63(1-2):20-3.
- 144. Kanakaris NK, Calori GM, Verdonk R, Burssens P, De Biase P, Capanna R, Vangosa LB, Cherubino P, Baldo F, Ristiniemi J, Kontakis G, Giannoudis PV** Application of BMP-7 to tibial non-unions: a 3-year multicenter experience. *Injury.* 2008 Sep;39 Suppl 2:S83-90.
- 145. Furlan JC, Perrin RG, Govender PV, Petrenko Y, Massicotte EM, Rampersaud YR, Lewis S, Fehlings MG.** Use of osteogenic protein-1 in patients at high risk for spinal pseudarthrosis: a prospective cohort study assessing safety, health-related quality of life, and radiographic fusion. Invited submission from the Joint Section on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves, March 2007.. *J Neurosurg Spine.* 2007 Nov;7(5):486-95
- 146. R.G.Bittar** BMP-7 (OP-1) safety in anterior cervical fusion surgery *Injury* 2006
- 147. Leach J, Bittar RG.** BMP-7 (OP-1) safety in anterior cervical fusion surgery *J Clin Neurosci.* 2009 Nov;16(11):1417-20. doi: 10.1016/j.jocn.2009.02.012. Epub 2009 Aug 7.
- 148. Bilic R, Simic P, Jelic M, Stern-Padovan R, Dodig D, van Meerdervoort HP, Martinovic S, Ivankovic D, Pecina M, Vukicevic S.** Osteogenic protein-1 (BMP-7) accelerates healing of scaphoid non-union with proximal pole sclerosis. *Int Orthop* (2006) 30:128–134

- 149. Seyler TM, Marker DR, Ulrich SD, Fatscher T, Mont MA.** Nonvascularized bone grafting defers joint arthroplasty in hip osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:1125–1132.
- 150. Dahabreh Z, Dimitriou R, Giannoudis PV.** Health economics: a cost analysis of treatment of persistent fracture non-unions using bone morphogenetic protein. *Injury*. 2007 Mar;38(3):371-7. Epub 2006 Oct 27
- 151. Axelrad TW, Kakar S, Einhorn TA.** New technologies for the enhancement of skeletal repair. *TA. Injury*. 2007 Mar;38 Suppl 1:S49-62.
- 152. Guo X, Lee KM, Law LP, Chow HK, Rosier R, Cheng CY.** Recombinant human bone morphogenetic protein-4 (rhBMP-4) enhanced posterior spinal fusion without decortication. *J Orthop Res*. 2002 Jul;20(4):740-6.
- 153. Gautschi OP, Frey SP, Zellweger R.** Bone morphogenetic proteins in clinical applications. *ANZ J Surg* 2007;77:626–631.
- 154. Govender S, Csimma C, Genant HK, Valentin-Opran A, Amit Y, Arbel R, Aro H, Atar D, Bishay M, Börner MG, Chiron P, Choong P, Cinats J, Courtenay B, Feibel R, Geulette B, Gravel C, Haas N, Raschke M, Hammacher E, van der Velde D, Hardy P, Holt M, Josten C, Ketterl RL, Lindeque B, Lob G, Mathevon H, McCoy G, Marsh D, et al.:** Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients. *J Bone Joint Surg Am* 2002, 84-A:2123-2134.
- 155. Aro HT, Govender S, Patel AD, Hernigou P, Perera de Gregorio A, Popescu GI, Golden JD, Christensen J, Valentin A:** Recombinant human bone morphogenetic protein-2: a randomized trial in open tibial fractures treated with reamed nail fixation. *J Bone Joint Surg Am* 2011, 93:801-808.

- 156. Mesfin A, Buchowski JM, Zebala LP, Bakhsh WR, Aronson AB, Fogelson JL, Hershman S, Kim HJ, Ahmad A, Bridwell KH.** High-dose rhBMP-2 for adults: major and minor complications: a study of 502 spine cases. *J Bone Joint Surg Am.* 2013 Sep 4;95(17):1546-53.
- 157. Tannoury CA, An HS** Complications with the use of bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) in spine surgery. *Spine J.* 2014 Mar 1;14(3):552-9.
- 158. Lubelski D, Abdullah KG, Steinmetz MP, Alvin MD, Amy S N, Chakka S, Benzel EC, Mroz TE.** Adverse Events With the Use of rhBMP-2 in Thoracolumbar and Lumbar Spine Fusions: A Nine Year Institutional Analysis. *J Spinal Disord Tech.* 2013 Nov 7.
- 159. Zimmermann G, C. Wagnerb C, Schmeckenbecherb K, Wentzensenb A, Moghaddamb A.** Treatment of tibial shaft non-unions: bone morphogenetic proteins versus autologous bone graft *Injury* 40 (2009) S3, S50–S53
- 160. Calori GM, D'Avino M, Tagliabue L, Albisetti W, d'Imporzano M, Peretti G.** An ongoing research for evaluation of treatment with BMPs or AGFs in long bone non-union: protocol description and preliminary results. *Injury.* 2006 Sep;37 Suppl 3:S43-50. Erratum in: *Injury.* 2007 Oct;38(10):1224.
- 161.** A Randomized Study of the Stryker OP Device vs. Bone Autograft for the Treatment of Tibial Nonunions. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT00679328 *ClinicalTrials.gov* A service of the U.S. National Institutes of Health
- 162. Friedlaender GE, Perry CR, Cole JD, Cook SD, Cierny G, Muschler GF, Zych GA, Calhoun JH, LaForte AJ, Yin S** Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions. *J Bone Joint Surg [Am]* 2001;83A (Suppl):S151–S158.
- 163. 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, 39:1391-1402

**Zimmermann G, C. Wagnerb C, Schmeckenbecherb K, Wentzensenb A, Moghaddamb A.** Treatment of tibial shaft non-unions: bone morphogenetic proteins versus autologous bone graft *Injury* 40 (2009) S3, S50–S53

**164. Johnson EE, Urist MR, Finerman GA.** Distal metaphyseal tibial nonunion. Deformity and bone loss treated by open reduction, internal fixation, and human bone morphogenetic protein (hBMP). *Clin Orthop Relat Res.* 1990 Jan;(250):234-40.

**165. Wedemeyer C, Peppmüller R, Bredendiek T.** Therapy-resistant, atrophic and septic femoral pseudarthrosis *Orthopade.* 2011 May;40(5):440-3.

**166. Ristiniemi J, Flinkkila T, Hyvonen P, Lakovaara M, Pakarinen H, Jalovaara P.** RhBMP-7 accelerates the healing in distal tibial fractures treated by external fixation. *J Bone Joint Surg Br* 2007, 89:265-272.

**167. McKee MD, Schemitsch EH, Waddell JP, Kreder HJ, Stephen DJG, Leighton RK, Buckley RE, Powell JN, Wild LM, Blachut PA, O'Brien PJ, Pirani S, McCormack TG; and the Canadian Orthopaedic Trauma Society St Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada (a-Stryker Biotech, Inc.):** The effect of human recombinant bone morphogenic protein (RHBMP-7) on the healing of open tibial shaft fractures: results of a multi-center, prospective, randomized clinical trial. In *Proceedings of the 18th Annual Meeting of the Orthopaedic Trauma Association.* 11-13 Oct. 2002; Toronto, ON, Canada; 2002:157-158.

**168. Axelrad TW, Steen B, Lowenberg DW, Creevy WR, Einhorn TA.** Heterotopic ossification after the use of commercially available recombinant human



bone morphogenetic proteins in four patients. *J Bone Joint Surg Br.* 2008 Dec;90(12):1617-22. doi: 10.1302/0301-620X.90B12.20975.

**169. Dailiana ZH, Gunneson EE, Urbaniak JR.** Heterotopic ossification after treatment of femoral head osteonecrosis with free vascularized fibular graft. *J Arthroplasty.* 2003 Jan;18(1):83-8.

**170. Giorgio Calori M, Capanna R, Colombo M, De Biase P, O'Sullivan C, Cartareggia V, Conti C.** Cost effectiveness of tibial nonunion treatment: A comparison between rhBMP-7 and autologous bone graft in two Italian centres. *Injury.* 2013 Dec;44(12):1871-9.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

### I. ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΤΗΣ ΨΕΥΔΑΡΘΡΩΣΗΣ ΠΟΥ ΜΕΛΕΤΗΘΗΚΑΝ

#### Ανάλυση για Φύλο

Φύλο	Ηλικία			Εντόπιση- άκρο		Σηπτικά	Κριτικών διαστάσεων	Τύπος		Χρονιότητα >1 έτους	Μαλακά μόρια	Μόσχευμα			BMP7>1	Αλλαγή οστεοσύνθεσης	Προηγούμενες επεμβάσεις			
	30<	31-55	56+	Άνω	Κάτω			Ολίγο.	Υπέρ.			Αυτο	Άλλο	Όχι			1	2-3	4+	
Άνδρες	60	15	31	14	5	55	23	31	54	6	20	7	49	5	6	8	30	40	18	2
Γυναίκες	24	5	8	11	8	16	7	11	20	4	13	2	18	4	2	1	17	16	6	2
Σύνολο	84	20	39	25	13	71	30	42	74	10	33	9	67	9	8	9	47	56	24	4

#### Ανάλυση για εντόπιση

Εντόπιση άκρο	Φύλο		Ηλικία			Σηπτικά	Κριτικών διαστάσεων	Τύπος		Χρονιότητα >1 έτους	Μαλακά μόρια	Μόσχευμα			Ποιότητα BMP7>1	Αλλαγή οστεοσύνθεσης	Προηγούμενες επεμβάσεις			
	Άνδρες	Γυναίκες	30<	31-55	56+			Ολίγο.	Υπέρ.			Αυτο	Άλλο	Όχι			1	2-3	4+	
Άνω	13	5	8	1	6	6	5	6	11	2	7	2	12	1	0	1	10	10	2	1
Κάτω	71	55	16	19	33	19	25	36	63	8	26	7	55	8	8	8	37	46	22	3

#### Ανάλυση για λοίμωξη

Λοίμωξη	Φύλο		Ηλικία			Εντόπιση- άκρο		Κριτικών διαστάσεων	Τύπος		Χρονιότητα >1 έτους	Μαλακά μόρια	Μόσχευμα			Ποσότητα BMP7>1	Αλλαγή οστεοσύνθεσης	Προηγούμενες επεμβάσεις			
	Άνδρες	Γυναίκες	30<	31-55	56+	Άνω	Κάτω		Ολίγο.	Υπέρ.			Αυτο	Άλλο	Όχι			1	2-3	4+	
ΝΑΙ	30	23	7	7	15	8	5	25	19	26	4	20	7	25	3	2	8	16	18	9	3
ΟΧΙ	54	37	17	13	24	17	8	46	23	48	6	13	2	42	6	6	1	31	38	15	1

#### Ανάλυση για ηλικία

Ηλικία	Φύλο		Εντόπιση- άκρο		Σηπτικά	Κριτικών διαστάσεων	Τύπος		Χρονιότητα >1 έτους	Μαλακά μόρια	Μόσχευμα			BMP7>1	Αλλαγή οστεοσύνθεσης	Προηγούμενες επεμβάσεις		
	Άνδρες	Γυναίκες	Άνω	Κάτω			Ολίγο.	Υπέρ.			Αυτο	Άλλο	Όχι			1	2-3	4+
30<	20	15	1	19	7	7	17	3	7	4	17	1	2	1	11	11	8	1
31-55	15	15	1	15	15	15	17	3	15	4	17	1	2	1	11	11	8	1
56+	15	15	1	15	15	15	17	3	15	4	17	1	2	1	11	11	8	1

### Ανάλυση για διαστάσεις

Διαστάσεις	Φύλο		Ηλικία			Εντόπιση- άκρο		Λοίμωξη	Τύπος		Χρονιότητα >1 έτους	Μαλακά μόρια	Μόσχευμα			Ποιότητα BMP7>1	Αλλαγή οστεοσύνθεσης	Προηγούμενες επεμβάσεις			
	Ανδρες	Γυναίκες	30<	31-55	56+	Άνω	Κάτω		Ολίγο.	Υπέρ.			Αυτο	Άλλο	Οχι			1	2-3	4+	
Μεγάλες	42	31	11	7	15	8	6	36	19	33	9	19	7	32	4	6	8	24	26	12	4
Μικρές	42	29	13	13	24	17	7	35	11	41	1	14	2	35	5	2	1	23	30	12	0

### Ανάλυση για τύπο ψευδάρθρωσης

Άτυπος	Φύλο		Ηλικία			Εντόπιση- άκρο		Σηπτικά	Κριτικών διαστάσεων	Χρονιότητα >1 έτους	Μαλακά μόρια	Μόσχευμα			Ποσότητα BMP7>1	Αλλαγή οστεοσύνθεσης	Προηγούμενες επεμβάσεις			
	Ανδρες	Γυναίκες	30<	31-55	56+	Άνω	Κάτω					Αυτο	Άλλο	Οχι			1	2-3	4+	
ολίγο	74	54	20	17	36	21	11	63	26	33	27	9	58	8	8	8	40	49	22	3
υπέρ	10	6	4	3	3	4	2	8	4	9	6	0	9	1	0	1	7	7	2	1

### Ανάλυση για χρονιότητα

Χρονιότητα	Φύλο		Ηλικία			Εντόπιση- άκρο		Σηπτικά	Κριτικών διαστάσεων	Τύπος		Μαλακά μόρια	Μόσχευμα			Ποσότητα BMP 7>1	Αλλαγή οστεοσύνθεσης	Προηγούμενες επεμβάσεις			
	Ανδρες	Γυναίκες	30<	31-55	56+	Άνω	Κάτω			Ολίγο.	Υπέρ.		Αυτο	Άλλο	Οχι			1	2-3	4+	
>1 έτος	33	20	13	7	15	11	7	26	20	19	27	6	2	26	4	3	6	22	19	11	3

### Ανάλυση για ελλείμματα μαλακών μορίων

Ελλείμματα μαλακών μορίων	Φύλο		Ηλικία			Εντόπιση- άκρο		Σηπτικά	Κριτικών διαστάσεων	Τύπος		χρονιότητα >1έτους	Μόσχευμα			Ποιότητα BMP 7>1	Αλλαγή οστεοσύνθεσης	Προηγούμενες επεμβάσεις		
	Ανδρες	Γυναίκες	30<	31-55	56+	Άνω	Κάτω			Ολίγο.	Υπέρ.		Αυτο	Άλλο	Οχι			1	2-3	4+
9	7	2	4	4	1	2	7	7	7	7	0	2	8	1	0	2	2	4	5	0

### Ανάλυση για τύπο μοσχεύματος

Μόσχευμα	Φύλο		Ηλικία			Εντόπιση- άκρο		Σηπτικά	Κριτικών διαστάσεων	Τύπος		Χρονιότητα >1 έτους	Μαλακά μόρια	Ποσότητα BMP7>1	Αλλαγή οστεοσύνθεσης	Προηγούμενες επεμβάσεις			
	Ανδρες	Γυναίκες	30<	31-55	56+	Άνω	Κάτω			Ολιγο.	Υπερ.					1	2-3	4+	
Αυτο	67	49	18	17	34	16	12	55	25	32	58	9	26	8	8	35	46	18	3
Άλλο	9	5	4	1	3	5	1	8	3	4	8	1	4	1	1	7	6	3	0
Οχι	8	6	2	2	2	4	0	8	2	6	8	0	3	0	0	5	4	3	1

### Ανάλυση για αλλαγή οστεοσύνθεσης

Αλλαγή οστεοσύνθεσης	Φύλο		Ηλικία			Εντόπιση- άκρο		Σηπτικά	Κριτικών διαστάσεων	Τύπος		χρονιότητα >1έτους	Ελλείμματα μαλακών μορίων	Μόσχευμα			Ποσοτητα BMP 7>1	Προηγούμενες επεμβάσεις		
	Ανδρες	Γυναίκες	30<	31-55	56+	Άνω	Κάτω			Ολιγο.	Υπερ.			αυτο	αλλο	οχι		1	2-3	4+
47	30	17	11	22	14	10	37	16	24	40	7	22	2	35	7	5	2	34	11	2

### Ανάλυση για BMP-7 >1

Ποσότητα BMP-7>1	Φύλο		Ηλικία			Εντόπιση- άκρο		Σηπτικά	Κριτικών διαστάσεων	Τύπος		χρονιότητα >1έτους	Ελλείμματα μαλακών μορίων	Μόσχευμα			Αλλαγή οστεοσύνθεσης	Προηγούμενες επεμβάσεις		
	Ανδρες	Γυναίκες	30<	31-55	56+	Άνω	Κάτω			Ολιγο.	Υπερ.			Αυτο	Αλλο	Οχι		1	2-3	4+
9	9	1	1	6	2	1	8	16	8	8	1	7	2	8	1	0	4	4	4	1

### Ανάλυση για αριθμό προηγούμενων επεμβάσεων

αριθμός προηγούμενων επεμβάσεων	Φύλο		Ηλικία			Εντόπιση- άκρο		Σηπτικά	Κριτικών διαστάσεων	Τύπος		Χρονιότητα >1 έτους	Μαλακά μόρια	Ποσότητα BMP7>1	Αλλαγή οστεοσύνθεσης	Μόσχευμα			
	Ανδρες	Γυναίκες	30<	31-55	56+	Άνω	Κάτω			Ολιγο.	Υπερ.					Αυτο	Άλλο	Οχι	
1	56	40	16	11	24	21	10	46	18	26	49	7	19	4	4	34	46	6	4
2-3	24	18	6	8	12	4	2	22	9	12	22	2	11	5	4	11	18	3	3
4+	4	2	2	1	3	0	1	3	3	4	3	1	3	0	1	2	3	0	1

## II. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΤΗΣ ΕΠΙΤΥΧΙΑΣ ΠΩΡΩΣΗΣ

Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της παλινδρόμησης και η περιγραφή των δεδομένων ανάλογα με την επιτυχία ή όχι φαίνεται στο που ακολουθούν

### ΦΥΛΟ

Crosstab

			ΕΠΙΤΥΧΙΑ		Total
			Όχι	Ναι	
ΦΥΛΟ	Θήλυ	Count	4	20	24
		Expected Count	4,6	19,4	24,0
	Άρρεν	Count	12	48	60
		Expected Count	11,4	48,6	60,0
Total	Count	16	68	84	
	Expected Count	16,0	68,0	84,0	

### ΕΝΤΟΠΙΣΗ

Crosstab

			ΕΠΙΤΥΧΙΑ		Total
			Όχι	Ναι	
ΑΚΡ	Κάτω	Count	13	58	71
		Expected Count	13,5	57,5	71,0
Ο	Άνω	Count	3	10	13
		Expected Count	2,5	10,5	13,0
Total	Count	16	68	84	
	Expected Count	16,0	68,0	84,0	

### ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ

Crosstab

			ΕΠΙΤΥΧΙΑ		Total
			Όχι	Ναι	
ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ	Small	Count	5	37	42
		Expected Count	8,0	34,0	42,0
	Critical Size	Count	11	31	42
		Expected Count	8,0	34,0	42,0
Total	Count	16	68	84	
	Expected Count	16,0	68,0	84,0	

## ΤΥΠΟΣ

Crosstab

			ΕΠΙΤΥΧΙΑ		Total
			Όχι	Ναι	
ΤΥΠΟΣ	Ολιγοτροφική	Count	16	58	74
		Expected Count	14,1	59,9	74,0
	Υπερτροφική	Count	0	10	10
		Expected Count	1,9	8,1	10,0
Total	Count	16	68	84	
	Expected Count	16,0	68,0	84,0	

## ΛΟΙΜΩΞΗ

Crosstab

			ΕΠΙΤΥΧΙΑ		Total
			Όχι	Ναι	
ΣΗΠΤΙΚΟ	Όχι	Count	4	50	54
		Expected Count	10,3	43,7	54,0
	Ναι	Count	12	18	30
		Expected Count	5,7	24,3	30,0
Total	Count	16	68	84	
	Expected Count	16,0	68,0	84,0	

## ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ

Crosstab

			ΕΠΙΤΥΧΙΑ		Total
			Όχι	Ναι	
ΜΑΛΑΚΑ	Όχι	Count	13	62	75
		Expected Count	14,3	60,7	75,0
ΜΟΡΙΑ	Ναι	Count	3	6	9
		Expected Count	1,7	7,3	9,0
Total	Count	16	68	84	
	Expected Count	16,0	68,0	84,0	

### ΑΛΛΑΓΗ ΟΣΤΕΟΣΥΝΘΕΣΗΣ

Crosstab

			ΕΠΙΤΥΧΙΑ		Total
			Όχι	Ναι	
ΑΛΛΑΓΗ	Όχι	Count	9	28	37
		Expected Count	7,0	30,0	37,0
ΟΣΤΕΟΣΥΝΘΕΣΗΣ	Ναι	Count	7	40	47
		Expected Count	9,0	38,0	47,0
Total		Count	16	68	84
		Expected Count	16,0	68,0	84,0

### ΕΙΔΟΣ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ

Crosstab

			ΕΠΙΤΥΧΙΑ		Total
			Όχι	Ναι	
ΑΥΤΟΜΟΣΧΕΥΜΑ	Όχι	Count	3	14	17
		Expected Count	3,2	13,8	17,0
	Ναι	Count	13	54	67
		Expected Count	12,8	54,2	67,0
Total		Count	16	68	84
		Expected Count	16,0	68,0	84,0

Crosstab

			ΕΠΙΤΥΧΙΑ		Total
			Όχι	Ναι	
ΑΛΛΟΜΟΣΧΕΥΜΑ	Όχι	Count	12	49	61
		Expected Count	11,8	49,2	61,0
	Ναι	Count	4	18	22
		Expected Count	4,2	17,8	22,0
Total		Count	16	67	83
		Expected Count	16,0	67,0	83,0

**Crosstab**

			ΕΠΙΤΥΧΙΑ		Total
			Όχι	Ναι	
AYTOAΛΛO	Όχι	Count	14	56	70
		Expected Count	13,5	56,5	70,0
	Ναι	Count	2	11	13
		Expected Count	2,5	10,5	13,0
Total	Count	16	67	83	
	Expected Count	16,0	67,0	83,0	

**ΧΡΟΝΙΟΤΗΤΑ**

**Crosstab**

			ΕΠΙΤΥΧΙΑ		Total
			Όχι	Ναι	
ΧΡΟΝΙΟΤΗΤΑ	ΜΙΚΡΗ	Count	9	46	55
		Expected Count	10,7	44,3	55,0
	ΜΕΓΑΛΗ	Count	7	20	27
		Expected Count	5,3	21,7	27,0
Total	Count	16	66	82	
	Expected Count	16,0	66,0	82,0	

**ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ**

SUCCESS	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
Age	-.2799391	.4993065	-0.56	0.575	-1.258562	.6986837
SEX	.0491476	.7892397	0.06	0.950	-1.497734	1.596029
EDGE	-.3598025	.9112952	-0.39	0.693	-2.145908	1.426303
DIMENSION	-1.239984	.7146659	-1.74	0.083	-2.640703	.1607356
TYPE	2.966763	1.642627	1.81	0.071	-.2527276	6.186253
CHRONICITY2	.253593	.8071792	0.31	0.753	-1.328449	1.835635
SEPTIC	-2.323471	.7978586	-2.91	0.004	-3.887245	-.7596971
SOFTTISSUE	.619023	.8743453	0.71	0.479	-1.094662	2.332708
OSTEOSYNTHESIS	.4396124	.6623942	0.66	0.507	-.8586564	1.737881
SURGERIES	-.0196958	.5396935	-0.04	0.971	-1.077476	1.038084
AUTOGRAFT	.6156728	.913463	0.67	0.500	-1.174682	2.406027
NOGRAFT	.349593	1.451598	0.24	0.810	-2.495487	3.194673
BMP	1.10954	.9710539	1.14	0.253	-.7936905	3.012771
_cons	-1.9686	2.633503	-0.75	0.455	-7.130171	3.192972



### III. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΕΠΙΤΥΧΙΑΣ ΣΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Στον 1ο πίνακα φαίνονται περιγραφικά μέτρα για τη μέση τιμή και για τη διάμεσο ανά κατηγορία. Στον 2ο πίνακα φαίνεται η στατιστική σημαντικότητα της διαφοράς στο χρόνο μέχρι την επιτυχία σύμφωνα με το logrank test. Προκύπτει ότι πολλές τιμές είναι <0.05 και επομένως υποδεικνύουν σημαντικές διαφορές. Ακολουθεί παλινδρόμηση Cox για να εξεταστούν παράλληλα οι στατιστικές σημαντικότητες που περιγράφονται.

#### ΦΥΛΟ

**Means and Medians for Survival Time**

ΦΥΛΟ	Mean <sup>a</sup>				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
Θήλυ	6,635	1,032	4,612	8,658	5,000	,190	4,627	5,373
Άρρεν	8,942	1,069	6,847	11,037	6,000	,342	5,331	6,669
Overall	8,481	,881	6,755	10,207	6,000	,228	5,553	6,447

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

**Overall Comparisons**

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,193	1	,139

Test of equality of survival distributions for the different levels of ΦΥΛΟ.

#### ΕΝΤΟΠΙΣΗ

**Means and Medians for Survival Time**

ΑΚΡΟ	Mean <sup>a</sup>				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
Κάτω	8,643	,944	6,793	10,493	6,000	,412	5,192	6,808
Άνω	5,292	,453	4,404	6,181	5,000	,642	3,742	6,258
Overall	8,481	,881	6,755	10,207	6,000	,228	5,553	6,447

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

**Overall Comparisons**

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,474	1	,225

Test of equality of survival distributions for the different levels of ΑΚΡΟ.

## ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ

**Means and Medians for Survival Time**

ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ	Mean <sup>a</sup>				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
Small	6,436	,856	4,757	8,114	5,000	,199	4,611	5,389
Critical Size	10,080	1,323	7,488	12,672	6,000	,356	5,302	6,698
Overall	8,481	,881	6,755	10,207	6,000	,228	5,553	6,447

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

**Overall Comparisons**

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6,238	1	,013

Test of equality of survival distributions for the different levels of ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ.

## ΔΟΙΜΩΣΗ

**Means and Medians for Survival Time**

ΣΗΗΤΙΚΟ	Mean <sup>a</sup>				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
Όχι	5,594	,287	5,032	6,157	5,000	,164	4,679	5,321
Ναι	12,711	1,991	8,809	16,614	7,000	,540	5,942	8,058
Overall	8,481	,881	6,755	10,207	6,000	,228	5,553	6,447

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

**Overall Comparisons**

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	12,921	1	,000

Test of equality of survival distributions for the different levels of ΣΗΗΤΙΚΟ.

## ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ

**Means and Medians for Survival Time**

ΜΑΛΑΚΑ ΜΟΡΙΑ	Mean <sup>a</sup>				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
Όχι	8,093	,889	6,350	9,835	5,000	,255	4,500	5,500
Ναι	7,833	,937	5,997	9,669	7,000	,582	5,859	8,141
Overall	8,481	,881	6,755	10,207	6,000	,228	5,553	6,447

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

**Overall Comparisons**

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,195	1	,138

Test of equality of survival distributions for the different levels of ΜΑΛΑΚΑ ΜΟΡΙΑ.

## ΑΛΛΑΓΗ ΟΣΤΕΟΣΥΝΘΕΣΗΣ

**Means and Medians for Survival Time**

ΑΛΛΑΓΗ ΟΣΤΕΟΣΥΝΘΕΣΗΣ	Mean <sup>a</sup>				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
Όχι	9,794	1,452	6,947	12,641	7,000	,139	6,728	7,272
Ναι	5,876	,362	5,166	6,586	5,000	,119	4,766	5,234
Overall	8,481	,881	6,755	10,207	6,000	,228	5,553	6,447

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

**Overall Comparisons**

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,958	1	,026

Test of equality of survival distributions for the different levels of ΑΛΛΑΓΗ ΟΣΤΕΟΣΥΝΘΕΣΗΣ.

**ΤΥΠΟΣ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ**

**Means and Medians for Survival Time**

ΑΥΤΟΜΟΣΧΕΥΜΑ vs χωρίς	Mean <sup>a</sup>				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
			Όχι	5,875			,595	4,709
Ναι	8,798	1,012	6,815	10,781	6,000	,438	5,141	6,859
Overall	8,481	,881	6,755	10,207	6,000	,228	5,553	6,447

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

**Overall Comparisons**

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,748	1	,387

Test of equality of survival distributions for the different levels of ΑΥΤΟΜΟΣΧΕΥΜΑ vs χωρίς.

**Means and Medians for Survival Time**

ΑΛΛΟΜΟΣΧΕΥΜΑ vs χωρίς	Mean <sup>a</sup>				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
			Όχι	8,662			,950	6,800
Ναι	6,125	,445	5,252	6,998	6,000	,408	5,200	6,800
Overall	8,481	,881	6,755	10,207	6,000	,228	5,553	6,447

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

**Overall Comparisons**

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,029	1	,864

Test of equality of survival distributions for the different levels of ΑΛΛΟΜΟΣΧΕΥΜΑ vs χωρίς.

### Means and Medians for Survival Time

ΜΟΞΕΥΜΑ	Mean <sup>a</sup>				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
Όχι	5,500	,984	3,571	7,429	4,000	,943	2,152	5,848
ΑΥΤΟ	8,798	1,012	6,815	10,781	6,000	,438	5,141	6,859
ΑΛΛΟ	6,125	,445	5,252	6,998	6,000	,408	5,200	6,800
Overall	8,481	,881	6,755	10,207	6,000	,228	5,553	6,447

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

### Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,177	2	,555

Test of equality of survival distributions for the different levels of ΜΟΞΕΥΜΑ.

### XPONIOHTHA

### Means and Medians for Survival Time

XPONIOHTHA	Mean <sup>a</sup>				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
ΜΙΚΡΗ	7,573	,987	5,639	9,507	5,000	,324	4,365	5,635
ΜΕΓΑΛΗ	9,925	1,614	6,761	13,089	6,000	,412	5,192	6,808
Overall	8,579	,900	6,816	10,343	6,000	,332	5,349	6,651

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

### Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,357	1	,125

Test of equality of survival distributions for the different levels of XPONIOHTHA.

## ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΩΝ ΕΠΕΜΒΑΣΕΩΝ

**Means and Medians for Survival Time**

	Mean <sup>a</sup>				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
1	7,974	1,057	5,902	10,046	5,000	,287	4,438	5,562
2-3	8,819	1,449	5,980	11,659	7,000	,418	6,180	7,820
4+	7,750	2,103	3,628	11,872	5,000	.	.	.
Overall	8,481	,881	6,755	10,207	6,000	,228	5,553	6,447

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

**Overall Comparisons**

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,285	2	,193

Test of equality of survival distributions for the different levels of .

## ΗΛΙΚΙΑ

**Means and Medians for Survival Time**

Ηλικιακή ομάδα	Mean <sup>a</sup>				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
<30	7,283	1,145	5,039	9,528	5,000	,185	4,637	5,363
31-55	9,084	1,406	6,328	11,840	6,000	,596	4,832	7,168
>55	6,167	,523	5,141	7,193	6,000	,385	5,246	6,754
Overall	8,481	,881	6,755	10,207	6,000	,228	5,553	6,447

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

**Overall Comparisons**

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,460	2	,794

Test of equality of survival distributions for the different levels of Ηλικιακή ομάδα.

**ΠΙΟΣΟΤΗΤΑ rhBMP-7**

**Means and Medians for Survival Time**

BMP	Mean <sup>a</sup>				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
1	8,249	,907	6,471	10,026	5,000	,245	4,519	5,481
2	9,556	2,757	4,153	14,958	7,000	,299	6,414	7,586
Overall	8,481	,881	6,755	10,207	6,000	,228	5,553	6,447

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

**Overall Comparisons**

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,901	1	,168

Test of equality of survival distributions for the different levels of BMP.

**ΤΥΠΟΣ ΨΕΥΔΑΡΘΡΩΣΗΣ**

**Means and Medians for Survival Time**

ΤΥΠΟΣ	Mean <sup>a</sup>				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
Ολιγοτροφική	8,928	,997	6,973	10,883	6,000	,374	5,266	6,734
Υπερτροφική	5,500	,394	4,727	6,273	5,000	,258	4,494	5,506
Overall	8,481	,881	6,755	10,207	6,000	,228	5,553	6,447

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

**Overall Comparisons**

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,781	1	,182

Test of equality of survival distributions for the different levels of ΤΥΠΟΣ.

### ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ ΑΝΑΛΟΓΩΝ ΚΙΝΔΥΝΩΝ (COX)

Από την ανάλυση παλινδρόμησης Cox προκύπτει ότι στατιστικά σημαντική επίδραση στο χρόνο μέχρι την επιτυχία έχει η λοίμωξη, οι διαστάσεις και ο τύπος της ψευδάρθρωσης. Τα p-values για κάθε μία περίπτωση φαίνονται στον επόμενο πίνακα ενώ ακολουθεί ο πίνακας με τις μεταβλητές που δεν είναι στατιστικά σημαντικές.

**Variables in the Equation**

		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	ΣΗΠΤΙΚΟ	-,890	,286	9,649	1	,002	,411	,234	,720
	ΔΙΑΣΤΑΣΕΙ Σ	-,629	,271	5,373	1	,020	,533	,313	,907
	TYPE	,800	,376	4,528	1	,033	2,226	1,065	4,653

**Variables not in the Equation<sup>a</sup>**

		Score	df	Sig.
Step 1	ΦΥΛΟ	,286	1	,593
	ΑΚΡΟ	1,345	1	,246
	ΧΡΟΝΙΟΤΗΤΑ2	,578	1	,447
	ΜΑΛΑΚΑΜΟΡΙΑ	,007	1	,933
	ΜΟΣΧΕΥΜΑ	,136	2	,934
	ΜΟΣΧΕΥΜΑ(1)	,118	1	,731
	ΜΟΣΧΕΥΜΑ(2)	,101	1	,751
	Age	,189	2	,910
	Age(1)	,162	1	,687
	Age(2)	,003	1	,954
	ΟΣΤΕΟΣΥΝΘΕΣΗ	1,629	1	,202
	SURGERIES	,460	1	,498
	BMP	,000	1	1,000

a. Residual Chi Square = 5,070 with 11 df Sig. = ,928



IV ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΠΩΡΩΣΗΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΠΙΤΥΧΗ ΠΩΡΩΣΗ

ΦΥΛΟ

Group Statistics

	ΦΥΛΟ	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ΧΡΟΝΟΣ	Θήλυ	20	5,000	1,3860	,3099
	Άρρεν	48	5,573	1,5437	,2228

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances	t-test for Equality of Means								
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
ΧΡΟΝΟΣ	Equal variances assumed	1,173	,283	-1,435	66	,156	-,5729	,3992	-1,3700	,2241
	Equal variances not assumed			-1,501	39,454	,141	-,5729	,3817	-1,3447	,1989

**ΕΝΤΟΠΙΣΗ**

**Group Statistics**

	AKPO	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
XPONOS	Κάτω	58	5,543	1,5369	,2018
	Άνω	10	4,600	1,1005	,3480

**Independent Samples Test**

	Levene's Test for Equality of Variances	t-test for Equality of Means								
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
XPONOS	Equal variances assumed	1,587	,212	1,855	66	,068	,9431	,5085	-,0721	1,9583
	Equal variances not assumed			2,344	15,789	,032	,9431	,4023	,0894	1,7968

ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ

Group Statistics

	ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
XPONOS	Small	37	5,135	1,5305	,2516
	Critical Size	31	5,726	1,4482	,2601

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances	t-test for Equality of Means								
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
XPONOS	Equal variances assumed	,553	,460	-1,624	66	,109	-,5907	,3637	-1,3168	,1354
	Equal variances not assumed			-1,632	64,991	,107	-,5907	,3619	-1,3134	,1321

**ΤΥΠΟΣ ΨΕΥΔΑΡΘΡΩΣΗΣ**

**Group Statistics**

	ΤΥΠΟΣ	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ΧΡΟΝΟΣ	Ολιγοτροφική	58	5,388	1,5617	,2051
	Υπερτροφική	10	5,500	1,2472	,3944

**Independent Samples Test**

	Levene's Test for Equality of Variances	t-test for Equality of Means								
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
ΧΡΟΝΟΣ	Equal variances assumed	1,019	,316	-,215	66	,830	-,1121	,5214	1,1530	-,9289
	Equal variances not assumed			-,252	14,358	,805	-,1121	,4445	1,0633	-,8391

ΑΟΙΜΩΕΗ

Group Statistics

	ΣΗΠΤΙΚΟ	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
XPONOΣ	Όχι	50	5,250	1,5657	,2214
	Ναι	18	5,833	1,2948	,3052

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances	t-test for Equality of Means								
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Equal variances assumed	,623	,433	-1,414	66	,162	-,5833	,4125	-1,4069	,2402	
XPONOΣ Equal variances not assumed			-1,547	36,136	,131	-,5833	,3771	-1,3479	,1813	

ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ

Group Statistics

	ΜΑΛΑΚΑ ΜΟΡΙΑ	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
XPONOΣ	Όχι	62	5,331	1,5496	,1968
	Ναι	6	6,167	,7528	,3073

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances	t-test for Equality of Means								
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
XPONOΣ	Equal variances assumed	3,781	,056	-1,300	66	,198	-,8360	,6431	-2,1199	,4479
	Equal variances not assumed			-2,291	9,806	,045	-,8360	,3649	-1,6513	-,0207

**ΑΛΛΑΓΗ ΟΣΤΕΟΣΥΝΘΕΣΗΣ**

**Group Statistics**

	ΑΛΛΑΓΗ ΟΣΤΕΟΣΥΝΘΕΣΗΣ	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ΧΡΟΝΟΣ	Όχι	28	5,821	1,7597	,3326
	Ναι	40	5,113	1,2531	,1981

**Independent Samples Test**

	Levene's Test for Equality of Variances	t-test for Equality of Means								
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
ΧΡΟΝΟΣ	Equal variances assumed	6,308	,014	1,942	66	,056	,7089	,3650	-,0199	1,4377
	Equal variances not assumed			1,831	45,594	,074	,7089	,3871	-,0705	1,4883

ΠΟΣΟΤΗΤΑ rhBMP-7

Group Statistics

	BMP	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
XPONOS	1	62	5,315	1,5371	,1952
	2	6	6,333	,8165	,3333

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances	t-test for Equality of Means								
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
XPONOS	Equal variances assumed	2,503	,118	-1,594	66	,116	-1,0188	,6390	-2,2947	,2571
	Equal variances not assumed			-2,637	8,932	,027	-1,0188	,3863	-1,8937	-,1440



**XPONIOHTHA**

**Group Statistics**

	XPONIOHTHA	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
XPONOΣ	ΜΙΚΡΗ	48	5,315	1,5683	,2312
	ΜΕΓΑΛΗ	20	5,700	1,4179	,3171

**Independent Samples Test**

	Levene's Test for Equality of Variances	t-test for Equality of Means								
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Equal variances assumed	,439	,510	-,942	64	,350	-,3848	,4085	-,12009	,4313	
XPONOΣ Equal variances not assumed			-,981	39,829	,333	-,3848	,3924	-,11780	,4084	

## ΗΑΙΚΙΑ

### Descriptives

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
<30	17	5,500	1,8540	,4497	4,547	6,453	3,0	10,0
31-55	30	5,400	1,3983	,2553	4,878	5,922	3,0	8,0
>55	21	5,333	1,4347	,3131	4,680	5,986	3,0	8,0
Total	68	5,404	1,5118	,1833	5,038	5,770	3,0	10,0

### ANOVA

XPONΟΣ

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,262	2	,131	,056	,946
Within Groups	152,867	65	2,352		
Total	153,129	67			

### Multiple Comparisons

Dependent Variable: XPONΟΣ

Tukey HSD

(I) Ηλικιακή ομάδα	(J) Ηλικιακή ομάδα	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
<30	31-55	,1000	,4655	,975	-1,017	1,217
	>55	,1667	,5003	,941	-1,033	1,367
31-55	<30	-,1000	,4655	,975	-1,217	1,017
	>55	,0667	,4363	,987	-,980	1,113
>55	<30	-,1667	,5003	,941	-1,367	1,033
	31-55	-,0667	,4363	,987	-1,113	,980

**ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΩΝ ΕΠΕΜΒΑΣΕΩΝ**

**Descriptives**

ΧΡΟΝΟΣ

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
1	46	5,065	1,3565	,2000	4,662	5,468	3,0	8,0
2-3	19	6,237	1,6863	,3869	5,424	7,050	3,0	10,0
4+	3	5,333	,5774	,3333	3,899	6,768	5,0	6,0
Total	68	5,404	1,5118	,1833	5,038	5,770	3,0	10,0

**ANOVA**

ΧΡΟΝΟΣ

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	18,473	2	9,237	4,459	,015
Within Groups	134,655	65	2,072		
Total	153,129	67			

**Multiple Comparisons**

Dependent Variable: ΧΡΟΝΟΣ

Tukey HSD

(I) ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΩΝ ΕΠΕΜΒΑΣΕΩΝ	(J) ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΩΝ ΕΠΕΜΒΑΣΕΩΝ	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2-3	-1,1716*	,3925	,011	-2,113	-,230
	4+	-,2681	,8577	,948	-2,325	1,789
2-3	1	1,1716*	,3925	,011	,230	2,113
	4+	,9035	,8942	,573	-1,241	3,048
4+	1	,2681	,8577	,948	-1,789	2,325
	2-3	-,9035	,8942	,573	-3,048	1,241

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

## ΜΟΣΧΕΥΜΑ

### Descriptives

XPONOS

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
					Όχι	7		
ΑΥΤΟ	54	5,454	1,5427	,2099	5,033	5,875	3,0	10,0
ΑΛΛΟ	7	5,857	1,0690	,4041	4,868	6,846	5,0	8,0
Total	68	5,404	1,5118	,1833	5,038	5,770	3,0	10,0

### ANOVA

XPONOS

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	6,423	2	3,211	1,423	,248
Within Groups	146,706	65	2,257		
Total	153,129	67			

### Multiple Comparisons

Dependent Variable: XPONOS

Tukey HSD

(I)	(J)	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Όχι	ΑΥΤΟ	-,8823	,6035	,316	-2,330	,565
	ΑΛΛΟ	-1,2857	,8030	,252	-3,212	,640
ΑΥΤΟ	Όχι	,8823	,6035	,316	-,565	2,330
	ΑΛΛΟ	-,4034	,6035	,783	-1,851	1,044
ΑΛΛΟ	Όχι	1,2857	,8030	,252	-,640	3,212
	ΑΥΤΟ	,4034	,6035	,783	-1,044	1,851

Coefficients<sup>a</sup>

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B		Collinearity Statistics	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound	Tolerance	VIF
(Constant)	5,091	,219		23,199	,000	4,652	5,529		
4+ προηγούμενες επεμβάσεις vs 1	,242	,869	,033	,279	,781	-1,493	1,978	,981	1,020
2-3 προηγούμενες επεμβάσεις vs 1	1,146	,400	,343	2,868	,006	,347	1,944	,981	1,020

a. Dependent Variable: ΧΡΟΝΟΣ

Excluded Variables<sup>a</sup>

Model	Beta In	t	Sig.	Partial Correlation	Collinearity Statistics		
					Tolerance	VIF	Minimum Tolerance
Ηλικιακή ομάδα	,024 <sup>b</sup>	,194	,847	,025	,960	1,041	,955
ΦΥΛΟ	,159 <sup>b</sup>	1,327	,189	,166	,967	1,035	,949
ΑΚΡΟ	-,212 <sup>b</sup>	-	,076	-,223	,983	1,017	,971
ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ	,234 <sup>b</sup>	1,957	,055	,241	,937	1,068	,934
ΤΥΠΟΣ	,044 <sup>b</sup>	,368	,714	,047	,983	1,017	,971
ΣΗΠΤΙΚΟ	,197 <sup>b</sup>	1,651	,104	,205	,957	1,045	,939
ΜΑΛΑΚΑ ΜΟΡΙΑ	,070 <sup>b</sup>	,568	,572	,072	,929	1,076	,915
ΑΛΛΑΓΗ	-,181 <sup>b</sup>	-	,132	-,190	,982	1,018	,965
ΟΣΤΕΟΣΥΝΘΕΣΗΣ		1,527					
BMP	,178 <sup>b</sup>	1,489	,142	,186	,963	1,039	,945
ΧΡΟΝΙΟΤΗΤΑ	,033 <sup>b</sup>	,266	,791	,034	,901	1,110	,901
ΑΥΤΟΜΟΣΧΕΥΜΑ vs χωρίς	,081 <sup>b</sup>	,674	,503	,085	,981	1,020	,967
ΑΛΛΟΜΟΣΧΕΥΜΑ vs χωρίς	,101 <sup>b</sup>	,844	,402	,107	,994	1,006	,975

a. Dependent Variable: ΧΡΟΝΟΣ

b. Predictors in the Model: (Constant), ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΩΝ ΕΠΕΜΒΑΣΕΩΝ

V.ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
CALUSTOHEALTHY	33	,94521	,086311	,015025

One-Sample Test

	Test Value = 1					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
CALUSTOHEALTHY	-3,647	32	,001	-,054789	-,08539	-,02418

- VI. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ

**Descriptive Statistics**

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
SF12 PHYSICAL	57	21,80	45,00	28,3193	5,57765
SF12 6m PHYSICAL	41	29,20	56,80	37,4049	5,63906
SF12 1y PHYSICAL	54	39,60	57,30	50,6907	6,17940
Valid N (listwise)	38				

Tukey HSD test; variable DV_1 (marianthi) Approximate Probabilities for Post Hoc Tests Error: Within MSE = 21,289, df = 74,000				
Cell No.	SF12P	{1}	{2}	{3}
		27,516	37,097	50,334
1	SF120P		0,000110	0,000110
2	SF126mP	0,000110		0,000110
3	SF121yP	0,000110	0,000110	

**Descriptive Statistics**

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
SF12 MENTAL	57	27,80	63,20	40,2439	8,55378
SF12 6m MENTAL	41	38,20	60,50	50,0829	6,77624
SF12 1y MENTAL	54	36,30	64,80	53,3593	8,46144
Valid N (listwise)	38				

Tukey HSD test; variable DV_1 (marianthi) Approximate Probabilities for Post Hoc Tests Error: Within MSE = 41,329, df = 74,000				
Cell No.	SF12M	{1}	{2}	{3}
		40,208	49,674	53,068
1	SF120M		0,000110	0,000110
2	SF126mM	0,000110		0,061845
3	SF121yM	0,000110	0,061845	