

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI



RATLARDA KARBOJEN VE HİPERBARİK OKSİJEN UYGULAMASINININ
DENEYSEL KIRIK MODELİNDE KIRIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. UMMAN MENENDİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. GÜRDAL NUSRAN

Çanakkale-2017

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı uzmanlığı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Dr.Umman Menendi'nin **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:28/07/2017

TEZ KONU BAŞLIĞI
Ratlarda Karbojen Ve Hiperbarik Oksijen Uygulamasınının
Deneysel Kırık Modelinde Kırık İyileşmesi Üzerine Etkisi

Tez Danışmanı:Yrd.Doç.Dr.Gürdal NUSRAN

Tez Jürisi Üyeleri:

Adı Soyadı

Doç.Dr.Burak KAYMAZ

Doç.Dr.Merter YALÇINKAYA

Yrd.Doç.Dr.Gürdal NUSRAN

İmzası

.....

.....

.....

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki
jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim
Kurulunun..... tarih ve /.../... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Tamer DEMİR
Dekan

TEŞEKKÜR

İhtisas eğitimim süresince bilgi ve deneyimi ile yetişmemde büyük emeği bulunan ve daima örnek olan saygıdeğer hocam Sayın Yrd. Doç. Dr.Gürdal NUSRAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca ihtisas eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle her zaman bana örnek olan yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Burak KAYMAZ'a çok teşekkür ederim.

Tezimde bilgi ve emeğini esirgemeyerek yardımcı olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Ali BİLGE ve Yrd. Doç.Dr. Ceren CANBEY GÖRET'e teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan abilerim ve kardeşlerim Dr.Cihan Sevinçhan, Dr.Serdar Erginoğlu, Dr. Hasan Keser, Dr. Ramazan Tıskaoğlu, Dr. Onur Yılmaz, Dr. Murat Tüysüz ve Dr. Ali Osman TAŞOVA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Hastanede beraber çalışmaktan zevk duyduğum hastanemiz klinikleri ve ameliyathanelerinde görevli doktor, hemşire, teknisyen ve diğer çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Beni her zaman destekleyip mesleğimde kendime olan güvenimi arttırmamda yardımcı olan sevgili eşim Melike MENENDİ'ye ve bu zamana kadar maddi ve manevi bana her zaman destek olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Giriş: Kemik kırıkları ve kırık iyileşmesi ortopedik cerrahlar arasındaki en yaygın problemlerden biridir. Kemik metabolik olarak aktif hücrelerin birleşerek sert iskeleti oluşturduğu dinamik biyolojik bir dokudur. Gerek kırık modellerinde gerek kaynama modellerinde kırık iyileşmesinin çeşitli biyokimyasal, biyomekanik, hücresel, hormonal ve patolojik mekanizmalara bağlı olduğu görülmüştür. Kemik kırık hattındaki düzenli ve devamlı dizilimin rezorbsiyon, repozisyon ve remodeling ile kırık iyileşme sürecini kolaylaştırdığı görülmüştür. Kırık hattındaki bu kaynama alkol, sigara içimi, lokal veya sistemik infeksiyonlar, kronik hastalıklar ve benzeri durumlarda yavaşladığı veya durduğu görülmüştür. Yapılan birçok çalışmada hiperbarik oksijen ve karbojen tedavisinin doku ve sıvı içerikli organlarda kan dolaşımını ve oksijen konsantrasyonunu arttırdığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada deneysel hayvan modelinde hiperbarik oksijen tedavisi ve karbojen tedavisinin kırık iyileşmesi üzerindeki etkilerini inceledik.

Metod: 24 adet erkek Wistar-Albino ratları(ortalama ağırlık 300 gr) rastgele olarak her grupta 8 rat olacak şekilde 3 gruba bölündü. Gruplar Kontrol(S), Hiperbarik Oksijen (H) ve Karbojen(K) grubu olarak belirtildi. Hiperbarik Oksijen (H) ve Karbojen(K) grubundaki ratlara cerrahi prosedürden 1 hafta önce inhalasyon ile Hiperbarik Oksijen ve Karbojen verildi. Cerrahi prosedür cerrahi osteotom ve çekiç kullanılarak genel anestezi altında standart sol femur shaftında kırık modeli oluşturularak gerçekleştirildi. Cerrahi prosedürden sonra 3 hafta Hiperbarik Oksijen (H) ve Karbojen(K) grubunda hiperbarik oksijen ve karbojen uygulamasında devam edildi. 3.hafta sonunda tüm ratlar sakrifiye edilerek sol femur kırık hattındaki iyileşme dokusu klinik, radyolojik ve histopatolojik olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hiperbarik oksijen ve karbojen uygulamasının kırık üzerindeki etkilerini incelemek üzere yapılan bu çalışmada sobuçlar klinik, radyolojik ve histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Hiperbarik Oksijen, Karbojen ve Kontrol grupları birbirleri ile karşılaştırılmıştır. Yapılan bu çalışmada Hiperbarik Oksijen ve Karbojen grubundaki deneklerdeki iyileşmede kontrol grubuna göre yüksek skor bulunmasına rağmen anlamlı istatistiksel fark görülmemiştir.

Sonuç: Kırık iyileşmesi ortopedik cerrahların sürekli karşılaştığı önemli problemlerden biridir. Literatürde Hiperbarik Oksijen ve Karbojen kullanımının sistemik ve inflamasyon bölgesindeki etkilerini inceleyen birçok araştırma mevcut olup yaptığımız çalışmada Hiperbarik Oksijen ve Karbojen kullanılan gruplarda daha yüksek skorlar elde edilmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Hiperbarik Oksijen Karbojen, Kırık, Kaynama



ABSTRACT

Purpose: Bone fractures and fracture healing is the most common problem in orthopaedic surgeons. Bone is a dynamic biological tissue composed of metabolically active cells that are integrated into a rigid frame-work. The healing potential of bone, whether in a fracture or fusion model, is influenced by a variety of biochemical, biomechanical, cellular, hormonal, and pathological mechanisms. A continuously occurring state of bone deposition, resorption, and remodeling facilitates the healing process. This healing process can be slow down or stopped with many factors like alcohol, smoking, local-systemic infections or inflammation, many chronic diseases and etc. In many studies shown us that hyperbaric oxygen and carbogen treatment decrease perfusion and oxygenation in many tissues like soft tissues and liquid includes organs. This study was designed to evaluate the effect of hyperbaric oxygen and carbogen treatment on fracture healing in an experimental animal model.

Methods: 24 male, Wistar-Albino rats(average weight 300 gr) were divided randomly into three groups, named the control(S) group, Hyperbaric(H) and the Carbogen(K) group. The animals of Hyperbaric (H) and the Carbogen(K) group was received with Hyperbaric oxygen and carbogen inhalation for 1 week before surgical procedure. Standard left femur shaft fractures of all rats were established with the use of osteotomy under general anesthesia. Hyperbaric oxygen and carbogen applied 2 weeks after surgical procedure on Hyperbaric(H) and the Carbogen (K) group. All of the rats was sacrificed at 3th week and clinical, radiological and histological examinations were made on the left femoras to evaluate bony union.

Findings: The results of this research which studies the effects of Hyperbaric Oxygen and Carbogen on the process of fracture healing were assessed radiologically, histologically and clinical. Hyperbaric Oxygen, Carbogen and Control groups were compared within each other. Despite of the Hyperbaric Oxygen, Carbogen groups get better radiologically,histologically and clinical score than control groups;there were no significant statistical difference between each groups.

Result: Bone fractures and fracture healing is the most common problem in orthopaedic surgeons. There is lots of study about Hyperbaric Oxygen and Carbogen effects on systemic and inflammatory area on literature. Despite of the Hyperbaric Oxygen, Carbogen groups get better radiologically, histologically and clinical score than control groups; there were no significant statistical difference between each groups.

Key Words: Hyperbaric Oxygen, Carbogen, Fracture, Healing



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	x
TABLolar LİSTESİ	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiii
RESİMLER LİSTESİ	xiv
GRAFİKLER LİSTESİ	xv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. KEMİK GELİŞİMİ	2
2.1.1 Enkondral kemik gelişimi	2
2.1.2 İntramembranöz kemik gelişimi	4
2.2. KEMİK DOKU HİSTOFİZYOLOJİSİ	4
2.2.1 Yapı	4
2.2.2 Kompozisyon	10
2.2.3 Kemik hücre aktivitesi kontrolü	12
2.2.4 Damarlanma	14
2.2.5 Sinirler	16
2.3. KIRIK TANIMI VE TİPLERİ	16
2.3.1 Kırık Tanımı	16
2.3.2 Kırık Tipleri ve Sınıflandırılması	18
2.3.3 Kırık Belirti ve Bulguları	19
2.3.4 Kırıkları Oluşturan Sebebler ve Kırık Oluş Mekanizması	22
2.4. KIRIK İYİLEŞMESİ	23
2.4.1 Kırık İyileşmesinin Evreleri	23
2.4.2 Primer Kırık İyileşmesi	24
2.4.3 Sekonder Kırık İyileşmesi	24
2.4.4 Kırık İyileşmesini Etkileyen Faktörler	29

2.4.4.1 Yerel Faktörler	29
2.4.4.2 Genel Faktörler	30
2.4.5 Kırık İyileşmesinin Desteklenmesi	31
2.4.5.1 Kemik Greftlenmesi	31
2.4.5.2 Plateletten Zengin Plazma	34
2.4.5.3 Kemik Morfogenetik Proteini(BMP)	34
2.4.5.4 Vasküler endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)	34
2.4.5.5 Fibroblast Büyüme Faktörü(FGF)	35
2.4.5.6 Paratiroid Hormon(PTH)	35
2.4.5.7 Ultrason/Elektrik Stimülasyon	35
2.5. HİPERBARİK OKSİJEN	36
2.5.1 Hiperbarik oksijen tanımı	36
2.5.2 Hiperbarik oksijenin etki mekanizması ve klinik kullanımı	36
2.6. KARBOJEN TEDAVİSİ	43
2.6.1 Karbojen tedavisinin temel ilkeleri	43
2.6.2 Karbojen tedavisinin klinik kullanımı	46
3. MATERYAL VE METOD	47
3.1 Çalışma Planı	47
3.2 Cerrahi Teknik	48
3.3 Radyolojik İnceleme	52
3.4 Klinik Muayene	52
3.5 Histopatolojik Değerlendirme	53
3.6 İstatiksel Analiz	54
4. BULGULAR	55
4.1 Radyolojik Değerlendirme Bulguları	55
4.2 Klinik Değerlendirme Bulgular	59
4.3 Histopatolojik Bulgular	60
4.4 İstatiksel Analiz	64
5.TARTIŞMA	71
6.SONUÇ	75
7.KAYNAKLAR	76

KISALTMALAR

ALP	Alkalen fosfataz
BMP	Kemik morfojenik proteini
Ca ⁺²	Kalsiyum
CO	Karbonmonoksit
COX	Siklooksijenaz
DBM	Demineralize kemik matriksi
EGF	Epidermal büyüme faktörü
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
HBO	Hiperbarik oksijen
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
Mg	Miligram
MMP	Matriks metalloproteaz
NSAI	Nonsteroid anti inflamatuvar
PDGF	Platelet kaynaklı büyüme faktörü
PRP	Plateletten Zengin plazma
PTH	Paratiroid hormonu
TGF- α	Dönüştürücü büyüme faktörü-alfa
TGF- β	Dönüştürücü büyüme faktörü-beta
TNF- α	Tümör nekrozis faktör-alfa
Vb	ve benzeri
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: Kemik Matriksi Bileşenleri	7
Tablo 2: Kemik Tipleri	9
Tablo 3: Kemik hücre tipleri, reseptör tipleri ve etkileri	12
Tablo 4: Hormonların ve büyüme faktörlerinin büyüme plağı üzerine olan Etkileri	28
Tablo 5: Kemik Greft tipleri ve özellikleri	33
Tablo 6: Akciğere giren ve çıkan solunum gazlarının parsiyel basınçları	45
Tablo 7: Deney hayvanları dağılım tablosu	48
Tablo 8: Radyolojik bulguların Goldberg sınıflamasına göre değerlendirilmesi	52
Tablo 9: Klinik olarak kallus dokusunun değerlendirilmesi	53
Tablo 10: Kırık iyileşmesinin histolojik değerlendirilmesinde skorlama sistemi	53
Tablo 11: Radyolojik bulguların Goldberg sınıflamasına göre bağımsız ortopedist (Ortopedist 1) tarafından değerlendirilmesi	55
Tablo 12: Radyolojik bulguların Goldberg sınıflamasına göre bağımsız ortopedist (Ortopedist 2) tarafından değerlendirilmesi	56
Tablo 13: Radyolojik bulguların Goldberg sınıflamasına göre değerlendirme ortalaması	56
Tablo 14: Hiperbarik Oksijen, Karbojen ve Kontrol grubundaki femurlarda kırık iyileşmesi klinik değerlendirme bulguları	59
Tablo 15: Hiperbarik Oksijen, Karbojen ve Kontrol grubundaki femurlarda kırık iyileşmesi histopatolojik bulguları	61
Tablo 16: Ortopedist 1 ve Ortopedist 2'nin Karbojen Grubunu Değerlendirmesi	64
Tablo 17: Ortopedist 1 ve Ortopedist 2'nin Hiperbarik Grubunu Değerlendirmesi	65
Tablo 18: Ortopedist 1 ve Ortopedist 2'nin Kontrol Grubunu Değerlendirmesi	65
Tablo 19: Karbojen, Hiperbarik ve Kontrol Grubunun Radyolojik Bulgularına İlişkin Betimsel İstatistikler	67
Tablo 20: Karbojen, Hiperbarik ve Kontrol Grubunun Klinik Muayene Bulgularına İlişkin Betimsel İstatistikler	67
Tablo 21: Karbojen, Hiperbarik ve Kontrol Grubunun Histolojik Muayene Bulgularına İlişkin Betimsel İstatistikler	68

Tablo 22: Karbojen, Hiperbarik ve Kontrol Grubunun Radyolojik Bulguları Arasındaki Farka İlişkin Kruskal Wallis Testi Sonuçları	69
Tablo 23: Karbojen, Hiperbarik ve Kontrol Grubunun Klinik Muayene Bulguları Arasındaki Farka İlişkin Kruskal Wallis Testi Sonuçları	69
Tablo 24: Karbojen, Hiperbarik ve Kontrol Grubunun Histopatolojik Değerlendirmeleri Arasındaki Farka İlişkin Kruskal Wallis Testi Sonuçları	70



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Uzun Kemik Gelişimi	3
Şekil 2: Kemik Tipleri Ve Kemik Sisteminin Şematik Gösterimi	5
Şekil 3: Kemiğin Beslenmesi	15
Şekil 4: Uzun Kemiklerin Afferent Vasküler Sisteminin Şematik Gösterimi	16
Şekil 5: Kırık Oluşturan Kuvvetlerin Yönleri	17
Şekil 6: Tipik Kırık İyileşmesi Histolojisi	23
Şekil 7: Kırık İyileşmesi Dönemleri	25

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1 : Sıçanın Diz Bölgesinin Ameliyat İçin Hazırlanması	49
Resim 2 : Femur Kondillerinin Ortaya Konması Ve İntramedüller Kanalın Hazırlanması	50
Resim 3 : Kirschner Telinin İntramedüller Olarak Yerleştirilmesi	50
Resim 4 : Kırık Oluşumlarının Radyolojik Olarak Doğrulanması	51
Resim 5 : Kırık Oluşumlarının Radyolojik Olarak Doğrulanması	51
Resim 6 : Hiperbarik Oksijen Grubuna Ait Kırık İyileşmesinin Radyolojik Görüntü Örneği	57
Resim 7 : Karbojen Grubuna Ait Kırık İyileşmesinin Radyolojik Görüntü Örneği	58
Resim 8 : Kontrol Grubuna Ait Kırık İyileşmesinin Radyolojik Görüntü Örneği	58
Resim 9 : Evre 6 Kallus Formasyonu; Eşit Oranda Kıkırdak Ve İmmatür (Woven) Kemik (H&E X 40)	62
Resim 10 : Evre 7 Kallus Formasyonu; Maturasyonunu Tam Tamamlamış (İmmatür)Kemik Ve Az Miktarda Kondroid Doku (H&E X 40)	62
Resim 11 : Evre 5 Kallus Formasyonu; Ağırlıklı Olarak Kıkırdak ve Az Miktarda İmmatür (Woven) Kemik (H&E X 40)	63
Resim 12 : Evre 8 Kallus Formasyonu; Tamamen İmmatür (Woven) Kemik (H&E X 100)	63

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1 : Radyolojik Bulguların Goldberg Sınıflamasına Gore Değerlendirme Ortalaması	57
Grafik 2 : Hiperbarik Oksijen, Karbojen ve Kontrol Grubundaki Femurlarda Kırık İyileşmesi Değerlendirme Tipine Göre Grafiği	60
Grafik 3 : Hiperbarik Oksijen, Karbojen ve Kontrol Grubundaki Femurlarda Kırık İyileşmesi Histopatolojik Değerlendirme	61
Grafik 4 : Karbojen, Hiperbarik ve Kontrol Grubunun Değerlendirme Tipine Göre Grafiği	68

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kırık; kemiğin anatomik bütünlüğünün tam veya kısmen bozulması şeklinde tarif edilebilir. Günümüzde artan iş ve trafik kazalarının yanı sıra yaşlı nüfusun artması nedeniyle kırıkların sık görülmesi, kırık iyileşmesini önemli bir sağlık problemi haline getirmiştir. Bu konudaki çalışmalar kırık iyileşmesini hızlandırmak üzerine yoğunlaşmaktadır. Ortopedi kliniklerinde kırık tedavisindeki başlıca hedefler; hastanın bir an önce gerekli konservatif ya da cerrahi müdahalesinin yapılarak ağrısız hale getirilmesi ve mümkün olan en hızlı şekilde kırık iyileşmesine yardımcı olunarak hastanın mobilizasyonun sağlanmasıdır.

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBO) kapalı bir basınç odasında 1 atmosferden (1 ATA=760 mmHg) daha yüksek basınç altında, maske, başlık veya endotrakeal tüp aracılığı ile aralıklı olarak %100 oksijen solutmak sureti ile uygulanan bir tedavi yöntemidir(1). Hiperbarik oksijen tedavisinin kırık ve yara iyileşmesi üzerine etkisini hiperoksijenasyon, neovaskülarizasyon, antimikrobyalaktivite, basınç etkisi, vazokonstrüksiyon ve reperfüzyon hasarının azaltılması aracılığı ile yapar(1).

Karbojen tedavisi bir santral sinir sistemi vazodilatatörü olup %5 CO₂ ve %95 O₂'den oluşan bir gaz karışımıdır. 20. YY başlarında CO(karbonmonoksit) zehirlenmesi tedavisinde kullanılan bu gaz, yapılan araştırmalarda çoğunlukla iç kulak patolojilerinde deneysel olarak çalışılmış olup vazodilatasyona neden olarak periferik sızıda kan akımını arttırdığı klinik olarak gösterilmiştir(2-3).

Kırık iyileşmesinin bağımlı değişkenlerinden en önemlilerinden birisi olarak düşündüğümüz inflamasyon sahasının oksijenasyonunun ve vaskülaritesinin artırılmasını hedeflediğimiz çalışmamızda karbojen ve hiperbarik oksijen tedavisinin kırık kaynaması üzerine etkinliğini karşılaştırdık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 KEMİK GELİŞİMİ

Vücutun hareket ve stabilitesini sağlayan kas-iskelet sisteminin normal yapı ve işlevi, özel destek bağ dokuları, kasların oluşum ve büyümelerine, bu dokuların bir sistem içinde uyumuna bağlıdır. Kıkırdak, kas, kemik ve sıkı fibröz dokuların şekillenmeleri, büyüme ve kas iskelet sistemi halinde organize olma ve oluşmaları, 6 aylıkken erken prenatal dönemde son şeklini alır.(4)

Intrauterin hayatın birkaç haftasında embriyo, baş, gövde ve uzuv tomurcukları olarak isimlendirilen çıkıntılarının gelişimi ile şekillenir. Ektoderm ve endoderm arasında yer alan gevşek hücresel mezenşim, kas iskelet ve bağ dokusuna ve iskelet kasına dönüşür. İlk belirlenen kas iskelet sistemi yapısı, mezenkimal hücrelerin yoğun konsantrasyonları olarak oluşacak kemikler şeklinde izlenir.

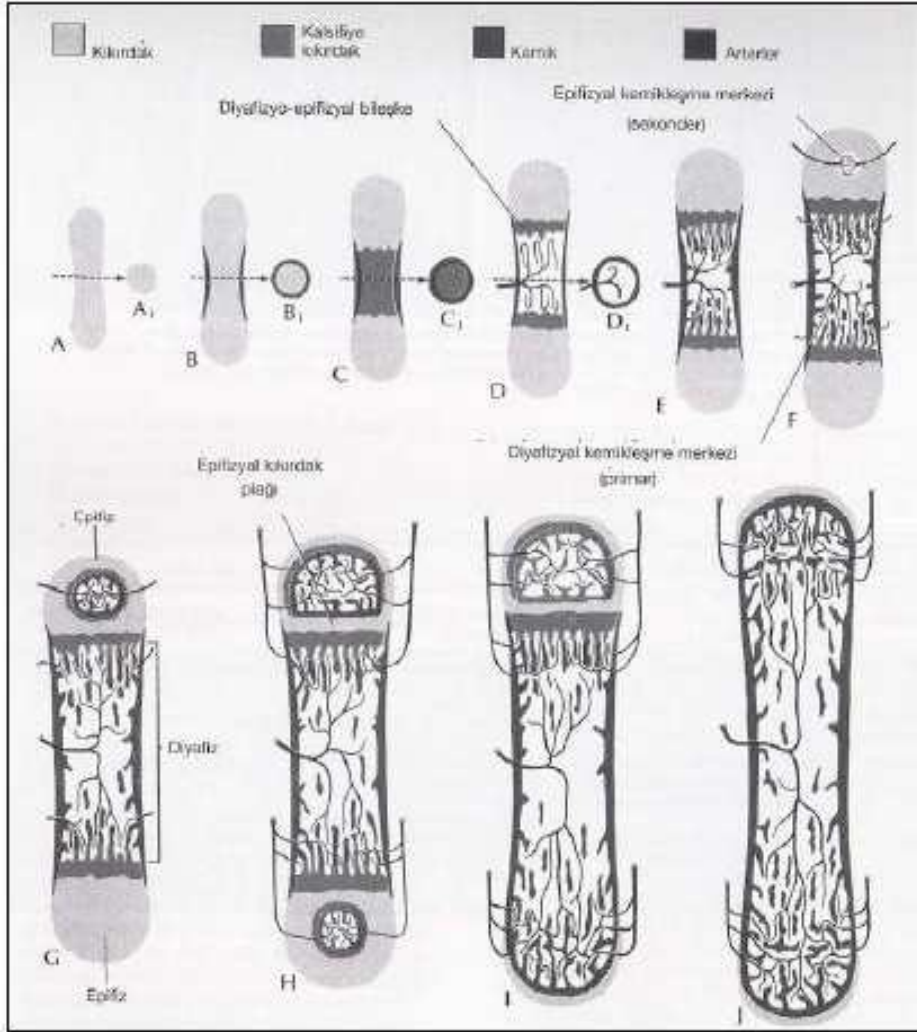
En erken 5. embriyonik haftada mezenkimal hücreler genişleyerek kıkırdak öncü olarak adlandırılan ve izlenen daha yoğun hücre kitlesine differansiye olurlar. Daha sonra hücreler arası matriks yayılır. Kıkırdak iç ve dış tabakalardan büyüyerek kalınlaşır. İçerden olan büyüme kıkırdak hücrelerin çoğalması ile ve yeni matriks yapımı ile olur. Çevresel büyüme iç taraftaki hücrelerin kondrosite dönüştüğü perikondriumdan olur. İlk kemik embriyonik hayatın 7.haftasında görülür. Kemik mezenkimal membrandan ya da kıkırdaktan gelişir. Her iki durumda da kemik benzerdir ancak ikinci şekilde önce kıkırdak model ortadan kaldırılır,sonra kemik bunun yerini alır.(4)

2.1.1 Enkondral Kemik Gelişimi

Kıkırdak model yapıdan kıkırdak yıkımı sonrasında kemik yapının gelişmesidir. İki işlem içerir: Kıkırdak içinde merkezi kemikleşme (enkondral ossifikasyon) veya periferde periost altından başlayan çevresel kemikleşmedir (periosteal ossifikasyon).

Öncü kıkırdak model merkezinde, hücreler genişlemeye ve büyümeye başlarlar ve her yöne doğru matriks mineralizasyonu ile beraber ışınsal dizilirler (Şekil 1). Perikondriuma damarların girmesi ile beraber osteoblastlar kıkırdak yerine kemik dokuyu yapmaya başlarlar.

Santral kemik yapımı oluşunca perikondriumun iç tabakası paralel tabakalar halinde kompakt kemik yığmaya başlar. Uzun kemiklerin her iki ucundaki kıkırdak fizisler, tüm büyüme döneminde, endokondral kemikleşmeyi sağlarlar. Periosteal kemikleşme yapının kalınlığına ve büyümesine katkıda bulunur.



Şekil 1. Uzun kemik gelişimi; (a) Kıkırdak taslak, (b) periosteal kemik yaka oluşumu, (c) kalsifiye kıkırdak merkezi, (d) mezenşimal dokuya vasküler gelişimin başlaması, (e) endokondral ossifikasyonun ilşerlemesi (f) Kan damarlarının epifizyal kıkırdakta girmesi, (g) Epifizyal kemikleşmenin başlaması, (h) Diğer epifizde ossifikasyon merkezinin başlaması (i) Epifizyal kıkırdakların kaybolması ve kemik iliği kavitesinin tüm kemik boyunca yayılması

(Miller Review of Orthopaedics, 4th edition 2006)

2.1.2 İnamembranöz Kemik Gelişimi

Mezenkimal veya bağ dokusu membrane, önce yüz ve kafa kemiklerinin orijinal modüllerini şekillendirir. Bir veya daha fazla olmak üzere, membranın merkez bölgesinden intramembranöz kemikleşme başlar. Bu kemikleşmenin merkezi tüm yönlere yayılan osteoblastların ve kemik trabeküllerinin görülmesi ile karakterizedir. Periferde mezenkim fibröz kılıf şeklinde farklılaşır ve periostu oluşturur. Periost altı osteoblastlara farklılaşarak paralel plaklar şeklinde kompakt (lameller) kemiği oluşturur. Buna periosteal kemikleşme denir. Kafatasının iç ve dış yüzeyleri bu şekilde oluşur(4).

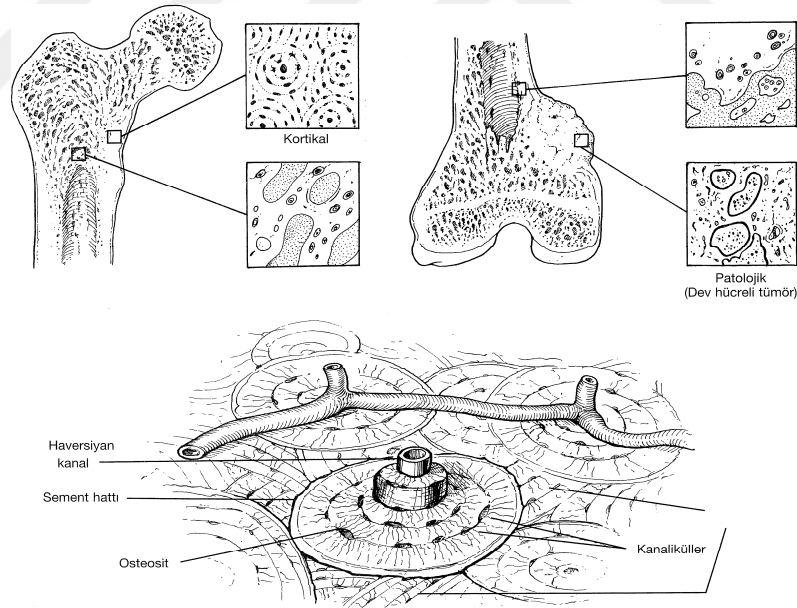
2.2 KEMİK DOKU HİSTOFİZYOLOJİSİ

Omurgalıların hareketlilik, beceriklilik ve dayanıklılıklarını, kemikleri dayanıklı ve sert oluşları ile birlikte nispeten hafif oluşları sağlar. Kemiğin özel damarsal yapısı ve kemik matriksini yapan ve rezorbe eden çeşitli özel tip kemik hücreleri vardır. Diğer kas-iskelet dokularında olduğu gibi kemik mezenkimal hücreler, ekstraselüler matriks içerir. Ancak diğerlerinden farklı olarak kemik matriks mineralize olur (Şekil 2).

2.2.1 Yapı Makro Dış Yapı

Kemikler oldukça fazla biçim şekil ve boyut gösterirler. Ölçütler kulak kemiklerindeki uyluk kemiğine kadar değişkenlik gösterir. Şekillerindeki farklılıkları nedeniyle veya uzun kemikler, kısa kemikler ve yassı kemikler olmak üzere 3 gruba ayrılırlar. Femur, tibia humerus gibi uzun kemiklerin her iki uçta epifiz ve metafiz denilen geniş ve diyafiz olarak adlandırılan kalın duvarlı orta kısımları vardır. Diyafizin kalın kortikal duvarları metafize doğru incelik ve genişler. Sinovial eklem yaptığı yerlerde epifizleri eklem kıkırdağı kaplar. Metakarp,metatars ve falanks gibi kemikler büyük kemiklerin şekillerine benzerler. Tarsal, karpal, vertebra korpusu gibi kısa kemikler her yönde nispeten eşit boydadırlar. Yassı veya tabular kemikler bir yönde diğer iki yöne göre daha kısadırlar.

Kesik kemik yüzeyi incelendiğinde, dış kortikal veya kompakt kemik ve içte kansellöz veya trabeküler kemik şekli görülür. Kortikal kemik iskeletin %80'idir ve ince barlar ve plaklar halindeki kansellöz kemiğin kompakt lameller şeklinde sararlar. Uzun kemiklerde kortikal kemik silindirik diyafiz halinde çok az trabeküler kemikli veya trabeküler kemiksiz kemik iliğini sarar. Uzun kemiklerin metafizlerinde kortikal kemik inceler medullar kaviteyi trabeküler kemik doldurur. Kısa ve yassı kemiklerde korteksler uzun kemik diyafizlerinden incedir ve kansellöz kemik içerirler. Yükleme, hormonal ve diğer faktörlerle kansellöz ve kortikal kemik yapıları değişir. Yoğunluk ve organizasyon farklılıklarından dolayı eşit ölçülerdeki kortikal ve kansellöz bloklar farklı mekanik özellikler gösterirler. Benzer kompozisyonlu iki kemikten kortikal olan daha yoğundur. Kemiklerin kompresyon, dayanıklılıkları dansiteleri ile orantılı olduğundan kansellöz kemiğe göre kortikal kemik dayanıklılığı daha fazladır. Kortikal ve kansellöz kemiklerin matris organizasyon ve düzen farklılıkları da mekanik özellikleri farklılığında etkili olabilir.



Şekil 2. Kemik tipleri ve Kemik sisteminin şematik gösterimi (Brinker M.R, Miller MR Fundamentals of Orthopaedics 1992)

Mikroskopik Yapı

İskelet büyümesi ve kemik şekillenmesi sırasında osteoblastlar mineralize kemik matriks yüzeyine osteoid denilen mineralize olmayan organik matriks eklerler. Normalde osteoid ortaya çıkar çıkmaz mineralize olur. Bu nedenle normal kemik çok az miktarda mineralize olmamış kemik içerir. Kemik matriks bileşenlerinin temel amacı, kemiğe dayanıklılık vermek ve kalsiyum depolamaktır(Tablo 1).

Osteositte mineralize kemik kadar sertlik yoktur. Bu nedenle, kemik matriksi büyüme sırasında veya yetişkin bireylerde kemik matriksi normal döngüsünde, mineralizasyon yetersizliği güçsüz kemiğe neden olur. Kemik matriksi mineralizasyon bozukluğu olduğu durumlarda iskelet deformiteleri ve kırıklar oluşur. Çocuklarda mineralizasyonun bozukluğu ile ilgili klinik durumlar (raşitizmde olduğu gibi) hastada iskelet deformitelerinde neden olur. Yetişkinlerde mineralizasyon bozukluğuna yol açan osteomalazide kırıklar gelişir.

Mineralize kemiğin iki şekli vardır: örgünsü (olgunlaşmamış, lifsi veya primer) kemik ve lameller (olgun, ikincil) kemik (Tablo 2). Örgünsü kemik, embriyonik iskelette ve büyüme plaklarının metafizier kısımlarındaki yeni oluşmuş kemik kısımlarında bulunur. İskelet geliştikçe veya büyüme sırasında olgun kemik örgünsü kemiğin yerini alır. İskelet olgunluk değerine ulaştığında küçük miktar örgünsü kemik tendon ve ligamentlerin kemiğe tutunma yerlerinde, kranial kemiklerin birleşim yerinde ve kulak içi kemiklerde kalır.

Tablo 1. Kemik matriks bileşenleri (Miller Review of Orthopaedics,4th edition 2006)

BİLEŞEN	FONKSİYON	TİPLER	ÖZELLİKLERİ
Kollajen	Gerilim gücü sağlama	Primer olarak tip 1 kollajen	Organik matriksin %90'ı. Yapı: iki a1 ve bir a2 zincirinin çeyrek atlamalı, bir fibril üretimi için düzenlenmiş.
Proteoglikanlar	Kompresif güçten kısmi sorumludurlar	Glikozaminoglikan(GA G)-protein kompleksleri	Mineralizasyon inhibisyonu.
Matriks Proteinleri (kollajen olmayanlar)	Mineralizasyon ve kemik Formasyonunu arttırmak	Osteokalsin (kemik gama-karboksiglutamik asidi içeren protein [kemikGla proteini])	Osteoklastları etkiler; doğrudan kemik yoğunluğu regülasyonu;en çok kollajen olmayan matriks protein (% 10-20'si)
		Osteonektin (SPARC)	Trombositler ve osteoblastlarca salgılanır; Ca regülasyonu veya matriksmineral organizasyonunda rolü olduğu düşünülür.
		Osteopontin	integrin'e benzer, hücre bağlayıcı protein

Büyüme Faktörleri ve Sitokinler	Kemik hücresi farklılaşması, aktivasyonu, büyümesi ve "turnover"ına yardım eder	Transterme edici büyüme faktörü-beta (TGF -3). insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF). interlökinler (IL -1, IL - 6). Kemik morfogenetik proteinleri (BMP ₁₋₆).	Küçük miktarlarda kemik matriks içinde mevcut
Kalsiyum Hidroksiapatit $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$	Kompresif gücü sağlama		İnorganik matriksin büyük kısmını oluşturur, kollajen boşluklar arası primer mineralizasyon (delikler ve gözenekler), periferde sekonder mineralizasyon.
Osteokalsiyum Fosfat			Geriye kalan inorganik matriksi oluşturur.

Yukarıdakilerden başka normalde 4-5 yaşından sonra örgünsü kemik nadiren görülür. Ancak kırık iyileşmesini ilk kemikleşmesinde veya metabolik, neoplastik, enfeksiyon, inflamatuvar hastalıklardan kemik döngüsünün ve yapımının arttığı durumlarda her yaşta örgünsü kemik görülür. Örgünsü ve olgun kemik mekanik özellikler ve kemik oluşma oranları açısından farklılıkları gösterir. Hücreler süratli ancak düzensiz, rastgele örgünsü kemik matriks kollajen liflerini salgırlar. Kollajen liflerinin düzensiz karmaşada

görüntülerinden dolayı örgünsü kemik adı verilmiştir. Lameller kemiğin birim hacmine göre 4 kat daha fazla osteosit içerir ve bu osteositler ölçüt, dağılım ve oryantasyon açısından farklıdır. Örgünsü kemiğin matriksi mineralizasyonunda mineral birikimleri değişik ölçütlerde ve kollajen lifleri ile ilişki farklılığı gösteren düzensiz bir tarz vardır. Buna karşın lameller kemik hücreleri daha düzenlidir ve hücre yoğunluğu azdır. Lameller kemik kollajen fibrilleri çapları daha küçük, 4-12 mikron kalınlığında birbirlerine sıkıca tutunmuş paralel düzenli tabakalar halindedir ve tüm matrikste mineral dağılımı düzenli ve eşittir (4). Kollajen fibril oryantasyonsuzluğu, yüksek hücre ve su içeriği ve düzensiz mineralizasyon nedeni ile örgünsü kemik; lameller kemikten farklıdır ve olgun lameller kemikten daha esnek, kolayca deforme edilebilir ve zayıftır. Bu nedenlerle immatür iskelet ve iyileşen kırık olgun iskelet ve lameller kemik oluşmuş kırığa göre daha az sertlik, dayanıklılık gösterir.

Tablo 2. Kemik Tipleri (Miller Review of Orthopaedics,4th edition 2006)

MİKROSKOPİK GÖRÜNÜM	ALT TIPLER	ÖZELLİKLERİ	ÖRNEKLER
Lameller	Kortikal	Yapı stres çizgileri boyunca yönelmiştir Güçlü	Femur cismi
Örgülü(Woven)	Kansellöz immatür	Kortikal kemikten daha elastik Stres yönelimli değildir	Distal femoral metafiz Embriyonik iskelet Kırık kallusu
	Patolojik	Rastgele organizasyon Artmış turnover Zayıf Esnek	Osteojenik sarkom Fibröz displazi

2.2.2 Kompozisyon

Kemiğin oluşumu ve devamlılığı farklı kemik hücrelerinin koordineli çalışmasına bağlıdır. Kemik hücreleri morfoloji, fonksiyon ve karakteristik özelliklerine göre 4 gruba ayrılır: **farklılaşmamış veya osteoprogenitör hücreler, osteoblastlar, osteositler, osteoklastlar.**

Farklılaşmamış veya osteoprogenitör hücreler küçük tek nükleuslu, birkaç organelli ve düzensiz şekillidirler. Osteoblastlar farklılaşma veya çoğalma stimülasyonu alana kadar farklılaşmamış durumda bulunurlar ve kemikten başka dokularda da bulunabilirler.

Osteoblastlar tek hücreli, egzantrik nükleuslu, endoplazmik retikulum ve golgi membranları gibi büyük hacimli sentetik organeller içeren küboidal hücrelerdir. Bu hücreler kemik yüzeylerde bulunurlar ve stimüle olduklarında matriksi oluştururlar. Aktifleştiklerinde yuvarlak, oval veya polihedral şekle girer ve kendisini mineralize matriksten ayıran yeni osteoid doku oluştururlar. Osteoidden geçen stoplazmik uzantıları mineralize matriks içindeki osteositlerle temas halindedir. Yeni matriks sentezi için aktivite kazandıklarında bir veya iki yol izlerler. Sentetik aktivitelerini azaltabilir ve kemik yüzeyde kalırlar. Böylece yüzeyde uzanan yassı hücreler haline gelirler veya kendilerini matrikse sardırarak osteosit haline dönüşürler. Yüzeylerinde birçok hormon için reseptör barındırılır (Tablo 2).

Osteositler, olgun kemiğin %90 dan fazla hücrelerini oluştururlar. Periosteal ve endosteal hücrelerle beraber kemik matriks yüzeylerini sitoplazmik uzantıları kemik matiks içindeki diğer osteositlerle temastadır veya hücre oluşturan osteoblastlarla ilişkilidirler. Sonuçta tüm matriksten yüzeylere kadar uzanan bir hücre ağı oluştururlar. Böylece osteositlerin hücre membranları ve hücre imalatları olgun kemik matriksin %90'dan fazla yüzeyini kapsar. Bu yapılanma şekli olgun osteositlerin tüm mineralize matriks yüzeye ulaşabilmelerini sağlar ve bu durum kemik sıvıları ile kan arasındaki hücre kontrolünü mineral alışverişine imkan verme açısından kritiktir. Vücut mineral balansı ve kemik sıvı kompozisyonunu dengede tutmak için yardımcı olurlar. Kalsitonin tarafından direkt olarak uyarılırlar ve PTH(parathormon) tarafından inhibe edilirler.

Osteoklastlar, çok nükleuslu büyük düzensiz şekillidirler. Organik kemik matriks enerji gereksinimi için stoplazmaları mitokondri ile doludur. Bu hücreler endosteal, periosteal ve haversiyen sistem kemik yüzeylerde kemik matriks üzerinde doğrudan bulunurlar. Osteositlere benzemezler, bir kemik rezorpsiyon alanından diğerine hareket edebilirler. Osteoklastlar çoklu kemik iliği kaynaklı mononükleer hücrelerle birleşerek şekil oluşturdukları görülmektedir. Kemik rezorpsiyon aktivitelerini bitirdiklerinde tekrar multiple mononükleer hücreler şekline dönecek şekilde bölünürler. Osteoklastların en ayırt edici özelliklerinden birisi kemik rezorpsiyon yerlerinde kemik matriks üzerinde durduğunda stoplazmik membranlarının kompleks kıvrımlar yapmasıdır. Bu fırçası ve kıvrımlı kenar kemik rezorpsiyonunda kritik rol oynar ve muhtemel kemiğe göre hücrenin yüzey alanının artmasına ve keskin sınırlı lokalize bir ortam hazırlayarak kemik matriksini süratle yıkıma uğratar. Muhtemelen kemik ile fırçalaşmış kenar arasındaki sıvı yüksek konsantrasyonda hidrojen iyonları ve proteolitik enzimler içerir. Asidik ortam kemik matriksi demineralize edebilir ve enzimler organik kemik matriksini degradasyona uğratabilir. Kansellöz kemikte osteoklastların kemik yüzeyde rezorpsiyonla oluşturduğu tipik çukurlar **hawship lakünası** adı verilir. Osteoklastlar kortikal kemikte sert kortikal kemiğin yeniden şekillenmesine yol açan osteonal oyma tünelleri açarlar. Osteoklastlarda kemik yıkımını direkt olarak düzenleyen kalsitonin reseptörü vardır (Tablo 3).

Tablo 3: Kemik hücre tipleri, reseptör tipleri ve etkileri (Miller Review of Orthopaedics,4th edition 2006)

HÜCRE TİPİ	RESEPTÖR	ETKİ
Osteoblast	Parathormon	Osteoklastik aktiviteyi stimüle etmek için bir sekonder haberci (tam mekanizması bilinmiyor) salınımı Adenilat siklazı aktive eder.
	1-25 Vitamin D3	Matriks, alkale fosfataz sentezi ve kemik spesifik proteinlerin stimülasyonu (osteokalsin gibi)
	Glukokortikoidler	DNA sentezi, kollajen üretimi ve osteoblastik protein sentezinin inhibisyonu .
	Prostaglandinler	Adenilat siklaz'ın aktivasyonu ve kemik rezopsiyonunun stimülasyonu.
	Östrojen	Kemik üzerinde anabolik (kemik üretimi) ve antikatabolik (kemik rezopsiyonunu engelleme) etkisi vardır. Alkale fosfataz için mRNA seviyesini artırır ve adenilat siklaz aktivasyonunu inhibe eder.
Osteoklast	Kalsitonin	Osteoklastların fonksiyonunu inhibe eder (kemik rezopsiyonu inhibisyonu).

2.2.3 Kemik Hücre Aktivitesi Kontrolü

Tüm hayat boyunca osteoklastlar kemik matriksi yerinden kaldırır, osteoblastlar yeniden sentezler. Bu fizyolojik döngünün nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Normal kemik kitlesinin ve mekanik özelliklerinin korunması için osteoblastik kemik yapımı ile osteoklastik kemik yıkımı denge içinde olmalıdır. Birçok değişik uyarılar bu dengeyi değiştirebilir. Örneğin iskelete yapılan tekrarlayan yüklenmeler kemik yıkımına göre kemik yapımını göreceli olarak artırarak kemik kitle ve dayanıklılığını artırır (**Wolf kanunu**). İmmobilizasyon kemik yapımına nazaran kemik yıkımını artırarak kemik kitlesi ve dayanıklılığında azalmaya neden olur. Yaşla beraber kemik kitle değişir.

İskelet büyümesi tamamlandıktan yaklaşık 10 yıl sonra kemik maksimum volüme ulaşır. Değişken bir zaman diliminde bu hacim sabit kalır ve daha sonra gittikçe azalmaya ve zayıflamaya başlar. Kemik döngüsünde yapılan çalışmalar sistemik ve lokal faktörlerin osteoblastik ve osteoklastik aktiviteyi kontrol ettikleri anlaşılmıştır(16).

Sistemik Faktörler

Kemik yıkım ve yapım dengesini etkileyen beslenme, egzersiz ve hormonal aktivite(özellikle PTH) sistemik faktörlerdir. İlave faktörler olarak Vitamin D ve metabolitleri, tiroid hormon, büyüme hormonu, insülin, östrojenler, testosteron ve kalsitonin sayılabilir. Sistemik olarak kemik formasyonuna göre kemik rezorpsiyonu arttıran sık görülen klinik nedenler olarak diyet anormallikleri, fizik aktivite yokluğu ve bazı hormonal balans bozuklukları sıralanabilir. Kemik büyüme ve remodelasyonu sırasındaki protein alım bozukluğu kemik yapımını bozar. Vitamin D eksikliği ve vitamin D metabolizma bozukluğu raşitizm ve osteomalazi yapar. Aşırı artmış PTH aktivitesi kemik yıkımını arttırarak kemik kitlesini azaltır. Bunun yanında fazla salınan kortikosteroidler osteoblastlarda sentez aktivitesini azaltarak kemik kitlesi yönünde negatif etkide bulunurlar. Sonuç olarak sürekli kortikosteroid kullanan hastalarda osteopeni ve patolojik kırıklar görülür. Östrojenler de kemik hücre fonksiyonlarına etki ederler. Menapoz sonrasında birçok kadında süratle kemik kitle kaybı başlar.

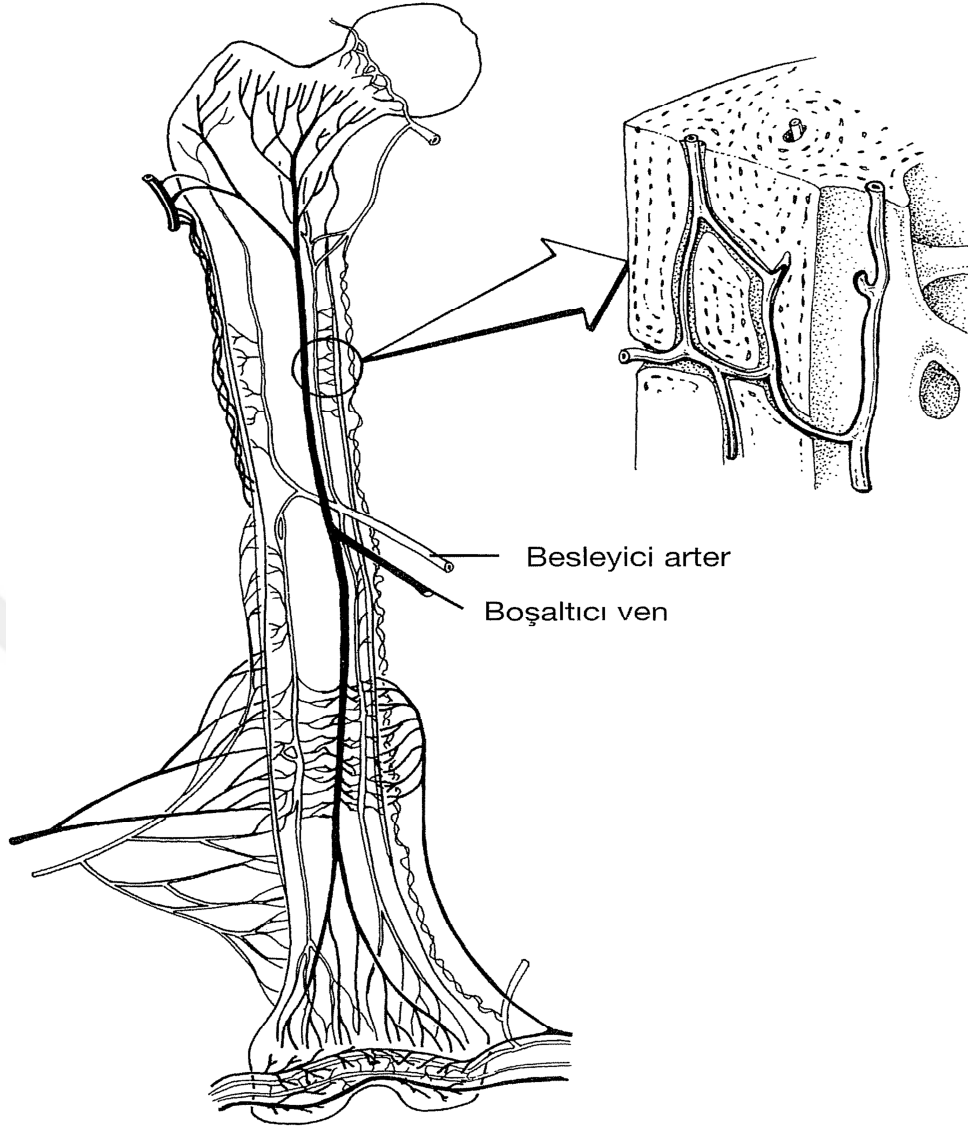
Lokal Faktörler

Sistemik faktörlere ek olarak oksijen, tansiyonu, pH, hücreler arası etkileşim, besleyici ve metabolitlerin lokal konsantrasyonu, elektrik akımları, hücrelerle kemik matriksi arasındaki etkileşim kemik kitlesini belirler. Bunun yanında kemik hücrelerini etkileyen sitokin ve diğer büyüme faktörleri de lokal faktörler arasında sayılabilir. IL1, TGF- β kemik rezorpsiyonunu ve formasyonunu etkileyen faktörlerdir.

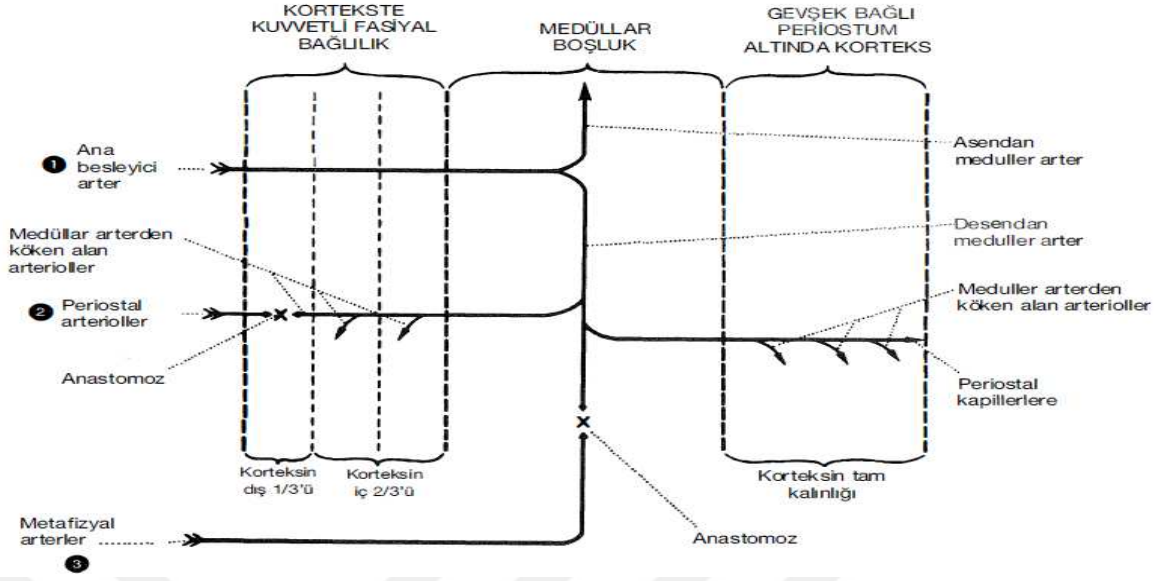
2.2.4 Damarlanma

Damarların özenli sistemi tüm kemiğe yayılır. En sıkı kortikal kemiklere de girer. Kan damarından 300 mikrondan uzak hücre yoktur. Uzun kemik diafiz ve metafizlerinde kan damarları için 3 kaynak vardır; **nütrisyonel arterler, epifizier ve metafizier arterler, periosteal arterler** (Şekil:3,4).

Nütrision arter diafiz korteksini delip geçer, proksimal ve distal medüller arter sistemi olarak dallara ayrılır ve diafizi kanlandırır. Nütrision arterin proksimal ve distal dalları periosteal ve metafizier arterlerin çoklu ince dalları ile ağızlaşarak medüller vasküler sisteme katkıda bulunurlar. Normal şartlarda medullar vasküler sistem periostum büyük kısmını besler. Kortekste kan akışını sentrofugaldır. Kas insersiyosunun, interosseoz membran insersiyoları gibi kemiğe sıkı fasyal tutulum bölgelerinde periosteal veya insersiyon bölge damarları kemik korteksini dış 1/3 ünü kanlandırırlar. Büyüme plakları kapanmadan önce medüller arterler plağı nadiren geçerler. Epifizlerin damarlanması delici epifizier damarlara bağlıdır. Fizisin kapanması ile penetran epifizier ve metafizier arter ile medüller arterler arasında interosseoz anastomoz gelişir ancak bu anastomoz epifizier damarların katkısı olmadan epifiz kemik hücrelerine yeterli kan akımı sağlayamaz. Büyüme plağı kapandıktan sonra bile birçok epifiz damarlarıdaki kesintilere hassastırlar. Bu özellikle femur başı bölgesinde önemlidir. Kalça çıkığında veya epifizier damarların hasara uğradığı durumlarda baş nekroza gider ve kollaps gelişir.



Şekil 3: Kemiğin Beslenmesi (Brinker M.R,Miller MR Fundamentals of Orthopaedics 1992)



Şekil 4: Uzun kemiklerin afferent vasküler sisteminin şematik gösterimi (Brinker M.R, Miller MR Fundamentals of Orthopaedics 1992)

2.2.5 Sinirler

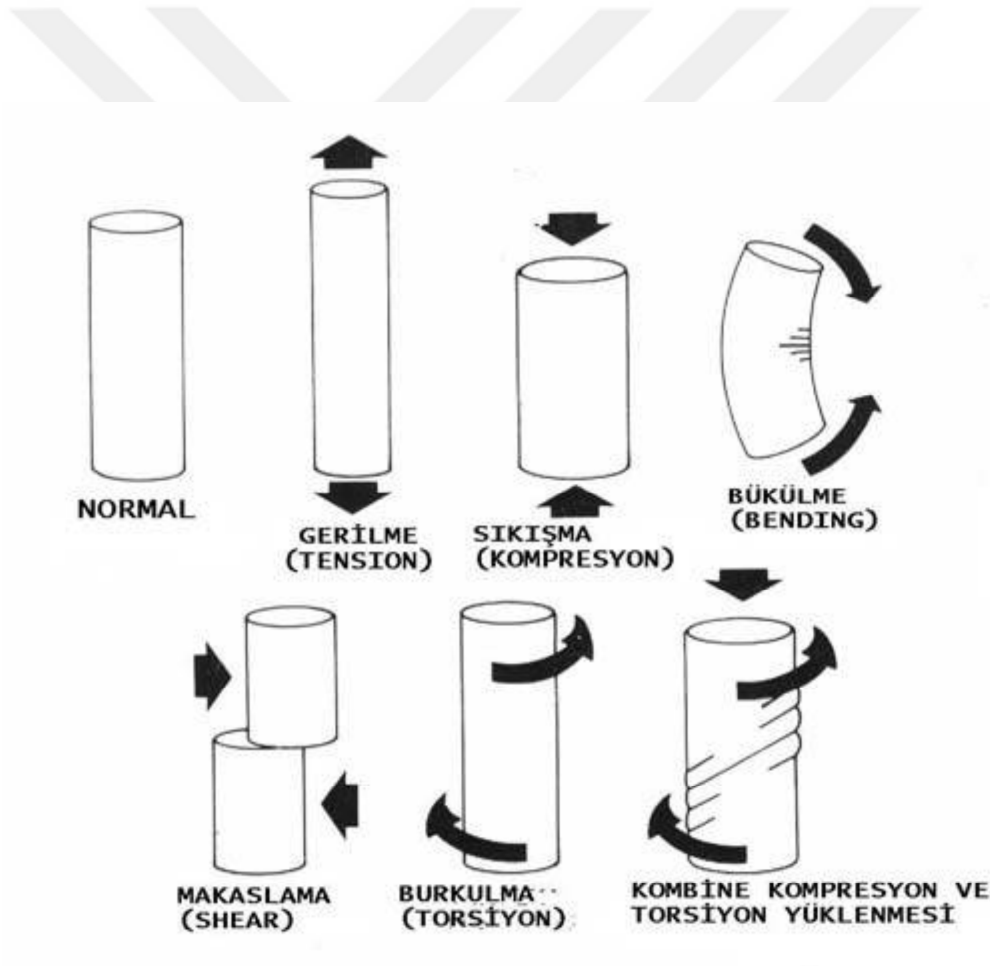
Özellikle kan damarları ile ilişkili olmak üzere kemik medullar kanalında sinir lifleri bulunmuştur. Tahminen bu sinirlerin primer fonksiyonu kemik damar akışını kontrol etmektir. Kemik doku içinde kompleks sinir uçları yoktur.

2.3. KIRIK TANIMI VE TİPLER

2.3.1 Kırık Tanımı

Dıştan veya içten etki eden kuvvetlerle kemiğin anatomik bütünlüğünün ve devamlılığının bozulmasına "Kırık" denir. Bu kuvvetlerin şiddetine ve kemiğin bu şoku absorbe edebilme yeteneğine göre kırıklar ufak bir çatlaktan (fissür), bir veya birçok kemiğin kırılmasına ve hatta komşu eklemlerde çıkık oluşturabilmesine (kırıklı-çıkık) kadar değişiklikler gösterebilir. Kırığı oluşturan kuvvet sadece kemik dokuda ayrılma değil, beraberinde kemiğin etrafındaki yumuşak dokuları (deri, kaslar, tendonlar, ligamentler, damarlar, sinirler) ve hatta komşuluğundaki organlarda da hasar oluşturabilirler. (Şekil 5)

Kırığı oluşturan sebepler ile kırık lokalizasyonları yaşlara göre farklılıklar gösterir. Yeni doğan döneminde doğum travmaları, çocuklarda düşme, dövülme ve trafik kazaları, gençlerde spor ve trafik kazaları, orta yaşlarda trafik ve iş kazaları ve ileri yaşlarda düşmeler ve tümöral olaylar kırık yapan başlıca nedenlerdir. Yeni doğanlarda doğum travmasına bağlı olarak en çok klavikula, femur cismi ve humerus kırılır. Çocuklarda humerus suprakondiler kırıkları başta olmak üzere dirsek çevresi ve önkol kemikleri ile femur cisim kırıkları sık görülür. Genç ve orta yaşlarda tibia, femur ve radius distali en çok kırılan bölgelerdendir. İleri yaşlarda femur boynu, trokanterik bölge, humerus proksimali ve radius distali en çok kırık görülen bölgelerdendir (44-45).



Şekil 5:Kırık oluşturan kuvvetlerin yönleri

2.3.2. Kırık Tipleri ve Sınıflandırılması

1) Kemik dokunun sağlamlığına göre:

- Normal kemikte (travmatik) kırık
- Hastalıklı kemikte (patolojik) kırık
- Stress (yorgunluk) kırığı

2) Kırık hattının, kemiği çevreleyen deri ya da mukoza yoluyla, dış ortamla ilişkide olup olmamasına göre:

- Kapalı kırıklar
- Açık kırıklar

3) Kırığı oluşturan kuvvete göre:

- İndirekt mekanizma ile olan kırıklar
- Direkt mekanizma ile olan kırıklar
- Direkt ve indirekt mekanizma kombinasyonu ile olan kırıklar

4) Kırık sayısına göre:

- Tek kırık hattı
- Multiple kırık hattı

5) Kırığın derecesine ve kırık hattına göre:

a) Ayrılmış (deplase) kırıklar

- Transvers kırık
- Oblik kırık
- Spiral kırık
- Kopma kırığı
- Parçalı kırık

b) Ayrılmamış (non-deplase) kırıklar

- Çatlak (fissür, linear kırık)
- Yeşil ağaç (green stick) kırığı
- Torus (Buckle) kırığı
- Çökme kırıkları
- Kompresyon (sıkışma) kırıkları
- Dişlenmiş (impakte) kırıklar
- Epifizin ayrılmamış kırıkları

6) Kırığın Kemikteki Anatomik Lokalizasyonuna Göre:

- Proksimal bölge kırıkları (Proksimal epifizer ve metafizer bölge; trokanterik bölge, femur boynu, tibia kondili, kollum şirurjikum, vb)
- Cisim (Şaft) kırıkları (Diafiz bölgesi; 1/3 üst, 1/3 orta, 1/3 alt bölge olarak ifade edilir)
- Distal bölge kırıkları (Distal epifizer ve metafizer bölge; suprakondiler, malleoler, pilon, colles vb)
- Epifiz bölgesi kırıkları (Çocuklarda fizisler kapanmadan önceki dönemde fizis hattını etkileyen epifiz ve metafiz kırıkları)
- Kırıklı - çıkıklar (Kırıkla birlikte kırığın olduğu kemiğin katıldığı eklemdede çıkık olması)

7) Kırılan Kemiğin Histolojik Yapısına Göre:

- Spongöz bölge kırıkları
- Kortikal bölge kırıkları

2.3.3. Kırık Belirti ve Bulguları

Kırıkları doğru teşhis edebilmek için, yaralının hızlı, dikkatli ve sistematik olarak anamnezini almak, sistemik ve lokal fizik muayenesini yapmak ve radyolojik bulgu ve belirtileri değerlendirmek gerekir.

Anamnez, bilinci yerinde olanların kendisinden veya bilinci yerinde olmayanların çevresindekilerden detaylı olarak alınabilir. Kırıkla beraber etrafındaki kas ve tendonlarla, onu örten fasya ve cilt de yaralandığı için belirtilerin bir bölümü kırığa özgü olmayıp, bu belirtiler aynı tür travmaların kırık oluşturmaksızın meydana getirdikleri yumuşak doku lezyonlarında da görülürler. Kırık olduğu zaman ise bazı belirti ve bulgular sadece kırığa özgüdür. Bu sebeplerle kırıklarda görülebilecek tüm belirtiler: Travmaya ait genel belirtiler ve kırığa özgü belirti ve bulgular diye iki aşamada değerlendirilir.

Travmaya Ait Genel Belirti ve Bulgular

1. Ağrı ve duyarlılık: Ağrı bütün travmalarda olmakla beraber kırıklarda daha şiddetlidir. Spontan ağrı (hastanın travma bölgesinde var olduğunu ifade ettiği ağrı), direkt ağrı (travma bölgesine basınç uygulandığında ortaya çıkan veya artan ağrı) veya indirekt ağrı (uzaktan zorlama uygulandığında travma bölgesinde ortaya çıkan veya artan ağrı) müsbet olabilir. Spontan, direkt ve indirekt ağrının aynı lokalizasyonda saptanması kırık lehine bir bulgudur.

2.Hematom: Kırığı oluşturan darbenin damarları yaralaması, kırık uçların damarları yaralaması ve kırıktan kaynaklanan kanama nedeniyle görülür. Hematom hızla artarsa ve büyürse büyük damar yaralanmaları akla gelmelidir.

3. Ekimoz: Doku arasına ve cilt altına yayılan kanın verdiği morumsu görünümdür. Erkenden travma bölgesinde görülmesi, büyük kanama ve kırık habercisi olabilir. Rengi zaman geçtikçe fıstık yeşili ve sarıya dönüşür. Tam kaybolması üç haftayı bulur. Ekimoz yer çekiminin etkisiyle yer değiştirir. Örneğin humerus ve dirsek iç kısmında görülmesi humerus üst uç, uyluk arkasında görülmesi femur üst uç kırıklarını akla getirir.

4. Fonksiyon bozukluğu: Hareket sistemi elemanları yaralandığı zaman ağrıya engel olmak için hareketlerin sınırlandırıldığı saptanır. Kırıkta ise aynı zamanda kaldıraç kolu bozulduğu için hareketler yapılamaz

Kırığa Özgü Belirti ve Bulgular

1.Hastanın duruşu: Hastanın duruşu bazı kırıklar için tipiktir. Örneğin yaşlı bir hastada düşme sonucu alt ekstremitelerde bir tarafta eğer addüksiyon, dış rotasyon ve kısalık görülüyorsa, kollum femoris kırığı veya trokanterik bölge kırıkları akla gelmelidir.

2.Deformite: Kırık uçlarının yer değiştirmesi ile olur. Kırık uçlarının birbirinden ayrılmasına deplasman, uçların birbirlerinin üzerine binmesine overriding, fragmanların birbirinden uzaklaşmasına distraksiyon, öne, arkaya veya yana açılmasına angulasyon, kırık uçlarının kendi eksenini etrafında dönmesine ise rotasyon denir.

3.Krepitasyon: Kırık uçlarının birbirine sürtünmesi sonucu palpasyonda hissedilen bir kırırtı hissidir. Tesadüfen tespit edildiğinde kesin kırık olduğunu gösterir. Ancak krepitasyon varlığını araştırmak nörovasküler yaralanmalara yol açabileceğinden yapılmamalıdır.

4.Anormal hareket: Bir kemikte anatomi ve fizyolojiye aykırı olarak gözlenen harekettir. Çok değerli ve kırık olduğunu gösteren kesin bir bulgudur. Ancak krepitasyonda olduğu gibi aynı gerekçelerle olup olmadığını aramak tıbbi bir hatadır.

5.Palpasyon belirtileri ve kısalık: Kırık şüphesi bulunan bir kemik, palpasyonla çok dikkatli incelenmelidir. Kemikler cilde en yakın kısımlarından palpe edilirler. Patella ve olekranon kırıklarında kırık uçlar arasında aralık hissedilebilir. Komşu eklemler de dikkatlice muayene edilmelidir. Kemikte kısalık olup olmadığına bakılır ve sağlam tarafla ölçüm sonuçları karşılaştırılır. Kırıktan şüphe edilen ekstremitedeki tüm periferik sinirler ve arterlerin de yaralanıp yaralanmadığına bakılmalıdır

6.Radyolojik inceleme: Konvansiyonel radyolojinin önemi ve tanı koymada değeri çok fazladır. Kırık derecesi, sayısı, kırık uçlarının durumu, kırığın yeri, çıkık ve yabancı cisim bulunuşu, kırığa uygulanan redüksiyon ve stabilizasyonun başarısı ve takipte kaynayıp, kaynamadığı ancak iyi bir radyolojik inceleme ile anlaşılabilir. Kural olarak; kırığı düşünülen kemiğin proksimal ve distal eklemlerinin de aynı film dâhilinde görülmesi gerekir. Çocuklarda ve gerekirse erişkinlerde de karşılaştırma amacıyla radyolojik inceleme simetrik yapılmalıdır. Her kemiğin standart olarak en az iki yönlü (ön-arka ve yan), gerekirse oblik ve özel pozisyonda çekilmiş radyografileri istenmelidir. Göze çarpan bir kırık yoksa fizik muayenede direkt ve indirekt ağrının olduğu bölge çok kapsamlı olarak tetkik edilmelidir. Her şeye rağmen kırık saptanamayan ancak klinik olarak kırık olabileceği düşünülen vakalarda atelle tespit ve on gün sonra tekrar radyolojik inceleme önerilir. Eklem içi kırıklarda (asetabulum, glenoid, tibia kondil, vb), pelvis kırıklarında, vertebra kırıklarında, patolojik kırıklarda ve şüpheli durumlarda istenilecek bilgisayarlı tomografi tetkiki daha ayrıntılı ve kesin bir inceleme olanağı sunar. Manyetik rezonans görüntüleme tekniği de çok değerlidir.

2.3.4. Kırıkları Oluşturan Sebepler ve Kırık Oluş Mekanizması

Travmatik yolla oluşan kırıklarda görülen başlıca sebepler: Trafik kazaları (araç içi veya araç dışı), düşme, çarpma, yüksekte düşme, ev içi kazalar ve düşmeler, iş kazaları, spor kazaları ve yaralanmaları, göçük altında kalma (deprem, maden kazaları vb), üzerine bir şey düşmesi, ateşli silah yaralanması, kesici delici alet yaralanması, darba maruz kalma ve dövülme ile yeni doğanlarda görülen doğum travmalarıdır (44).

Patolojik kırıklarda kemikte bir hastalık mevcuttur ve kırık çoğu zaman basit travmalarla veya bazen travma olmaksızın kendiliğinden meydana gelir. Altta yatan hastalık benign tümör, primer veya sekonder malign tümör, osteoporoz, osteomalazi ve enfeksiyon sayılabilir.

Stress kırıklarında ise sürekli tekrarlayan zorlamalar ve yorgunluk sonucunda bariz bir travma olmadan fissür ya da tam kırık gelişebilir. Örneğin eğitimi yeterli olmayan askerlerde uzun yürüyüşler sonucunda metatars yorgunluk kırıkları görülebilir.

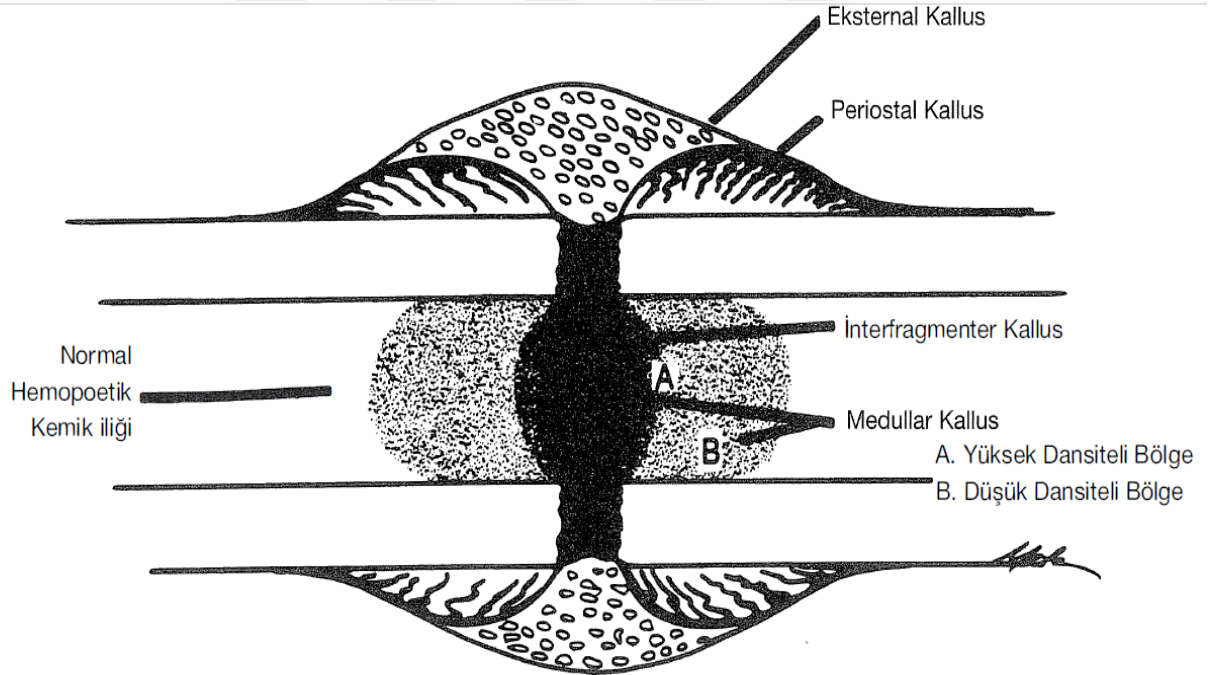
2.4. KIRIK İYİLEŞMESİ (KAYNAMASI)

2.4.1. Kırık İyileşmenin Evreleri

Kırık sonrası ortaya çıkan fizyolojik reaksiyonlar, bozulan kemik bütünlüğünün yeniden sağlanmasına yöneliktir. Kemik, skar dokusu oluşturmaz ve sadece yeniden kemik yapılmasıyla iyileşir (Şekil 6). Kırık iyileşmesi, kırık olduğu anda başlar ve kırık uçlarının düzenli kemik dokusu ile birleşmesine kadar devam eder (45). Bugüne kadar tam olarak aydınlatılamamış iki şekilde incelenir:

1-Primer Kırık İyileşmesi

2-Sekonder Kırık İyileşmesi



Şekil 6. Tipik kırık iyileşmesi histolojisi (Brighton,C.T.and Hunt, R M .Early histological and ultrastructural changes in medullary fracturecallus)

2.4.2 Primer Kırık İyileşmesi

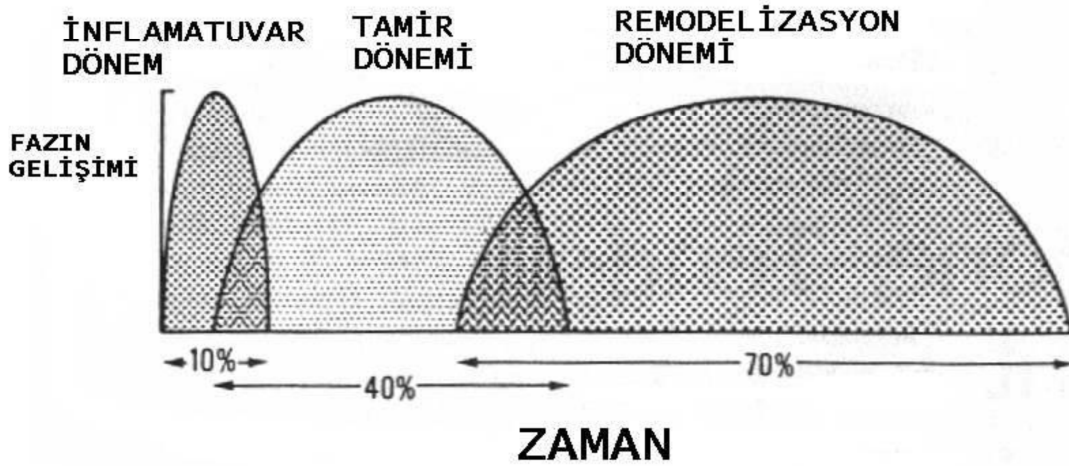
Genellikle ayrılmamış ve rijit osteosentez uygulanan kırıklarda görülür. Belirli bir dış kallus oluşmadan, sadece iç kallusla devam eden temas iyileşmesi şeklinde tarif edilebilir. Radyolojik olarak kallus görülmez. Kırık uçlarında bulunan nekrozu, osteoklastlar rezorbe eder. Peşinden osteoblastlar yeni kemik yapısını oluşturur. Kırıkta süreç yoktur. Bu nedenle intramembranöz kemikleşmeye benzetilir.

2.4.3. Sekonder Kırık İyileşmesi

Kırık uçlarının ayrık durduğu durumlara görülen iyileşme şeklidir. Çoğunlukla görülen kırık şekli budur. Sekonder kırık iyileşmesi ileri derecede karmaşık basamakları içeren ve kemiği yaranma öncesi aşamaya getirmeyi hedefleyen karmaşık bir süreçtir. Kırık iyileşmesi klasik olarak 4 faza ayrılmakla beraber fazlar arası dönem kesintisiz olarak ve iç içe sürerek devam eder (Şekil7). Bu fazlar **inlamasyon, yumuşak kallus, sert kallus** ve **yeniden şekillenme** dönemi olarak ayrılabilir. Başlangıçta inflamasyon fazında travmaya cevap olarak kırık hattı çevresinde hematoma oluşur. Deneysel olarak hematoma organize olduktan sonra çıkarıldığında osteojenik uyarının büyük bir kısmının yok olduğu öne sürülmüştür(45). Hematom içindeki hücreler yara debridmanı yapar ve onarıma yardımcı olmak için diğer onarımla ilgili hücreleri kırık hattına biriktirmeye başlar. Bu hücrelerden iskelet progenitör(öncül) hücreler kırık hattında toparlanıp osteoblast ve kondroblastlara dönüştükten sonra hematoma soft kallusa sonrasında da primer kartilaja dönüşür. Bu primer kartilaj kırık hattında halka gibi şekillenerek boşluğu doldurur. Bu başlangıç evresindeki kırıkta taslaktan sonra kondrositler olgunlaşma (maturasyon) evresine geçip kırıkta dokusu kalsifiye olmaya başlar. Komşu Haversiyen sistemler arasında fazla anastomoz bulunmadığı için, kırık uçları arasında iki tarafta da belirli bir mesafeye kadar olan alandaki dolaşım durur.

Buradaki osteositler lizise uğrayarak yerlerini boş lakunalar alır. Sonuçta kırık alanında, kemik dokuda daha geniş olmak üzere nekroz bölgesi meydana gelir. Kırık uçlarda 1–5 mm arasında nekroz gelişir. Kalsifikasyon dokusunda

osteoklastlar tarafından tüneller açılarak endotelial hücrelerin kırıkta taşlağının içine doğru damar oluşturmak üzere göçü başlar. Kırıkta taşlak içindeki damarlanma tamamlandıktan sonra yumuşak kallus dönemi biter ve sert kallus dönemi başlar. Sert kallus dönemiyle beraber remodelling dönemi de başlar ve kemik sertliği ve kemik medulla yapımı tamamlandıktan sonra sona erer.(8)



Şekil 7: Kırık iyileşmesi dönemleri

İnflamasyon Fazı

İnflamasyon fazı kırık onarımının başında kilit öneme sahip bir dönemdir. İnflamasyon fazı boyunca çeşitli beyaz kan hücrelerinden (makrofaj, nötrofil) ve plateletlerden çeşitli sitokinler (Platelet kaynaklı büyüme faktörü(PDGF), Dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- β), interlökin1, 6, 10 (IL1,6,10), Tümör nekroz faktör alfa(TNF- α) salınmaktadır(9-10). Bu faktörler ilk 24 saatte kırık alanında tespit edilmiş olup inflamatuvar cevabı kemik iliğinde, periostunda ve kırık hematomundaki hücreleri uyararak sağlarlar (Tablo 4).

İnflamatuvar moleküllerin direk olarak kemik iyileşmesini düzenlediği görülmüştür. Yapılan çalışmalarda TNF- α yokluğunda endokondral ve intramembranöz kemikleşmenin onarım süreci boyunca yavaşladığı, bu molekülün kemik ve kırıkta büyümesinde rol alan öncül hücrelerin (oste-kondro progenitor hücreler) uyarılmasında rol aldığı görülmüştür (11-12).

Bunun yanında siklooksijenaz-2(COX-2) inaktivasyonunun mezenkimal hücre farklılaşmasını **runx-2** ve **osterix** baskılaması aracılığı ile yavaşlattığı bilinmektedir. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID), COX enzimlerini inhibe ederek kırık iyileşmesini geciktirdiği bilinmektedir.(8)

Kırık hattındaki lokal mediatörler ve moleküllerin yanı sıra sistemik hormonlar ve düzenleyici moleküllerin de kırık iyileşmesinde önemli rolleri vardır.

Yumuşak Kallus Fazı

Yaralanmayı takiben kırık bölgesinde mevcut olan sitokinlere ve büyüme faktörlerine cevap olarak mezenkimal hücreler birikir ve yoğun bir hal alırlar. Bu erken kallus döneminde kök hücreler çevre koşullarına bağlı olarak kondrositlere ve osteoblastlara farklılaşmaya başlarlar. Bu farklılaşmada kırık hattının mekanik instabilitesinin büyük rolü vardır. Kırık hattının instabil tutulmasının osteoblast farklılaşmasını(differansasyon) ve intramembranöz kemikleşmeyi kolaylaştırdığı bilinmektedir (13). Kırık hattında oluşan kırıkta taslaktaki endokondral kemikleşme süresince kırık bölgesindeki progenitör hücreler kondrositlere farklılaşır ve sonuç olarak kemikleşme bu kırıkta taslağın minerallerle güçlendirilmesi ve sertleşmesi sonucunda oluşur.

Sert Kallus Ve Remodelling Dönemi

Kemiğin yeniden şekillenmesi en uzun evre olup, aylar yıllar sürebilir. Bu evre güçlü ama düzensiz sert kallusun, normal veya normale yakın güçteki daha düzenli lameller kemiğe dönüşümü olarak tarif edilebilir. Bu evrede kırık çevresindeki fazla kemik dokusu rezorbe olur, medüller kanallar açılır yani normal kemik yapısı kazanılır. Yani bir taraftan osteoklastik faaliyetle rezorbsiyon, diğer taraftan osteoblastik faaliyetle yeni kemikleşme olur. Onarım evresinin ortasında başlayıp, normalde insanlarda 4–16 hafta kadar sürerken, yıllar boyunca da devam edebilir. Yeniden şekillenme evresinde dört olay gerçekleşir:

a.Kalsifiye kırıkta, osteoid dokuyla değişerek bir çeşit birincil trabeküler doku oluşu

b.Lameller kemik bu dokunun yerini alır

c.Kompakt kemik uçlarındaki kallus, lameller kemikten yapılmış ikinci osteonlara değişir. Lameller kemik, kas kuvveti ve mekanik streslere paralel olarak düzenlenmiş osteonlardan oluşur.

d.İlik kanalı dereceli olarak yeniden şekillenir. Kanal içindeki kallus, osteoklastlar tarafından geri emilir ve boşluklar yeniden düzenlenir.

Remodelizasyon Wolff kanunlarına göre olur. 1892'de Wolff, iskelet sistemi yapısının, bu sistemin mekanik ihtiyacına uygunluk gösterdiğini, daha sonra kendi adıyla anılan kanun ile tanımlamıştır (46,47). Wolff kanunu, kemiğin remodelizasyon döneminde normal şeklini sağlamasını açıklar. Wolff'a göre kemiğin işlevsel durumundaki değişiklik, dokuda yapısal değişikliklere yol açmaktadır. Bu kanun günümüzde de kemiğin yeniden şekillenmesinde temel bir kural olarak kabul edilmektedir. Mekanik strese maruz kalan kemiğin konveks yüzü pozitif, konkav yüzü ise negatif elektrikle yüklendiğinden, osteoklastik aktivitenin hâkim olduğu konveks yüzde geri emilim ve osteoblastik aktivitenin hâkim olduğu konkav yüzde ise yeni kemik yapımı olmaktadır. Yani, kırığın konkav tarafında kemikleşme, konveks tarafından geri emilim olur (46,47). Genel olarak iyi remodele olan bölgeler fizise yakın bölgedeki ve metafizer bölgedeki açılanmalar, eklemin hareket düzlemindeki açılanmalar; humerus proksimali, femur distali ve radius distalindeki açılanmalardır. Remodelizasyon kapasitesi, yani kusurlu kaymanın zamanla düzelme miktarı, yaş ile ters orantılıdır. Ekleme yakın kırıklarda, eklemin yaptığı major hareketlerin istikametine aykırı kırıklarda düzelme daha zordur. Kemiğin tıraşlanıp yeniden eski haline döndüğü yeniden şekillenme evresi 1–2 yıl sürer. Fakat bu süre 6–9 yıla kadar uzayabilir. İyileşme süresi boyuca yumuşak kallus endokondral kemikleşme ile sert kallusa farklılaşır. Bu dönemde kırık hattındaki kırıkta dokusunu üreten kondrositler olgunlaşma sürecine girerek hipertrofik kondrositlere dönüşürler

Tablo 4.Hormonların ve büyüme faktörlerinin büyüme plağı üzerine olan etkileri (+: Artmış stimlasyon, -: İnhibitör, 0: Bilinen etkisi yok. Simon, Sr Orthopaedic Basic Science, 2nd edition-1994)

HORMON/ FAKTÖR	SİSTEMİK/ LOKAL DERİVASYON	Prolifeasyon	Makro- Molekül Biyosentez	Maturasyon Degredasyon	Matriks Kalsifika syon	PRİMER ETKİLENMİŞ ZON
Tiroksin	Sistemik (tiroid)	+(T3,IGF-1li)	0	+(T3 tek başına)	0	Proliferatif bölge ve üst hipertrofik bölge
Paratiroid	Sistemik (paratiroid)	+	++(Proteogli kan)	0	0	Büyüme plağının tümü
Kalsitonin	Sistemik (tiroid)	0	0	+	+	Hipertrofik bölge ve metafiz
Aşırı kortikostero id	Sistemik (adrenaller)	-	-	-	0	Büyüme plağının tümü
Büyüme hormonu	Sistemik (pitüiter)	+(IGF-1 ile lokal)	+(Hafif)	0	0	Proliferatif bölge
Somatome dinler	Sistemik Lokal parakrin (KC, Kondrositler)	+	+(Hafif)	0	0	Proliferatif bölge
İnsülin	Sistemik (pankreas)	+(IGF-1 ile reseptör)	0	0	0	Proliferatif bölge
1,25- (OH) ₂ D ₃	sistemik(KC böbrek)	0	0	+(indirekt etki serum [ca]*[po])		Hipertrofik bölge
24,25(OH) ₂ D ₃	Sistemik(KC böbrek)	+	+(Kollojen 2)	0	0	Proliferatif bölge ve hipertrofik bölge
Vitamin A	Sistemik(diet)	0	0	-	0	Hipertrofik bölge
Vitamin C	Sistemik(diet)	0	+(Kollojen)	0	+	Proliferatif bölge ve hipertrofik bölge
EGF	Lokal parakrin (endotelyal hücreler)	+	-(Kollojen)	0	0	Metafiz

FGF	Lokal parakrin (endotelyal hücreler)	+	0	0	0	Proliferatif bölge
PDFG	Lokal parakrin (endotelyal hücreler)	+	+(Kollojen olmayan)	0	0	Proliferatif bölge

Bu farklılaşma basamakları Indian Hedgehog (Ihh), Paratroid Hormon ilişkili peptit (PTHrP), Fibroblast büyüme faktörleri (FGFs) ve kemik morfogenezik faktörler (BMPs) gibi sinyal moleküllerinin aracılık ettiği karmaşık yollar ve süreçler aracılığı ile oluşur(8). Gelişim süreci boyunca bu moleküller büyüme plağının endokondral kemikleşmesine, olayların zamanlamasına, kondrosit farklılaşmasına, gelişimine, hipertrofisine ve son haline farklılaşmasına yol gösterirler(14).

Bu kondrosit matürasyon süresince kondrositler ekstraselüler matriksi düzenlemek amacı ile tip 10 kollajen üretmeye; VEGF(vasküler endotelyal büyüme faktörü) ve bazı proteazları (Matriks metalloproteaz13-MMP13) salgılamaya başlarlar.

2.4.4. Kırık İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Yerel ve genel faktörler olarak iki grup halinde veya kırık iyileşmesini olumlu veya olumsuz etkileyen faktörler şeklinde incelenebilirler.

2.4.4.1. Yerel Faktörler:

1. Travmanın derece ve etkisi
2. Kırık uçlarının birbirine göre konumu
3. Kırık yerinin dolaşımı
4. Eklem içi kırıklar
5. Kırılan kemiğin türü
6. Kırık çizgisinin özelliği
7. Cilt ve yumuşak doku yaralanması
8. Yerel bir enfeksiyon varlığı

9. Yerel patolojik koşullar
10. Kırığın açık kırık olup kırık hematomunun dışarı akması
11. Elektrik akımı
12. Kırık bölgesinde denervasyon olması
13. Yeterli tespit yapılmaması veya tespit süresinin kısa tutulması

2.4.4.2. Genel Faktörler

Hastaya bağlı faktörler ve ilaçlar olarak iki grupta incelenebilir.

Hastaya Bağlı Faktörler

Beslenme problemleri, özellikle vitamin D ve kalsiyum bozuklukları, uzun süreden beridir kemik iyileşmesi üzerindeki negatif etkisi bilinmektedir. Bazı kırık hastalarındaki açıklanamayan kaynamamanın (non-union) daha öncesinde tanı almamış metabolik veya endokrinolojik problemlere bağlı olabileceği görülmüştür. Brinker ve arkadaşlarının yaptığı kohort çalışmasına göre kırık kaynamaması(non-union) görülen hastaların %84'ünde metabolik anormalliklerin, %68'inde tanı almamış D vitamini bozukluklarının olduğu görülmüştür(17).

Son zamanlarda popüler olan gastrik by-pass ve roux-en-Y cerrahisinde, kalsiyumun esas emildiği bölge olan duodenumu devre dışı bıraktığı için kalsiyum emilimini bozmakta ve bunun sonucunda kanda düşen kalsiyum seviyesine cevap olarak kan parathormon (PTH) seviyesi yükselerek kemikten kana kalsiyum geçişini hızlandırmaktadır. Bu gibi durumlarda kırık iyileşmesinde ihtiyaç olan kalsiyum sağlanamamakta ve kırık kaynama süreci bozulmaktadır (18).

Diğer sistemik faktörlerden sigara içiminin de kemik kaynamasında gecikmeye neden olacağı ve kaynamama riskini arttıracığı bilinmektedir.

Nikotin doku farklılaşmasını baskıladığı erken dönem kırık hattındaki damarlanmayı(anjiyogenezis) yavaşlatarak bu sürece etki eder. Schmitz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, Grade 1 açık tibia kırıklarında sigara içen hastalarda içmeyenlere göre kırık kaynamasında %69 oranında gecikme görülmüştür(19).

Diabetes mellitus komplikasyonları ve komorbid durumları nöropati ve periferik damar komplikasyonlarının kırık iyileşmesindeki olumsuz etkisi bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda diyabetik hastalardaki alt ekstremitte kırıklarında diyabet olmayanlara göre kırık iyileşmesinde 1,6 kat daha yavaş olduğu gösterilmiştir (20). Bu etkinin kallus dokusundaki hücre yoğunluğundaki azalma, endokondral kemikleşmedeki gecikme ve kallus sertliğindeki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir.

İlaçlar

Kırık iyileşmesinde bifosfonat kullanımı, beraberinde getirdiği osteoporotik kırık riskindeki artışla birlikte kırık kaynamasını da geciktirmektedir (8). Bifosfonatlar osteoklastik aktiviteyi inhibe ettiğinden erken dönem kallus oluşumunu, dolayısıyla kırık iyileşmesini yavaşlattığı görülmüştür (21).

Uzun süreli sistemik kortikosteroid kullanımının kırık iyileşmesini yavaşlattığı ve kallus dokusunda incelmeye yol açtığı klinik olarak ispatlanmıştır. Steroid yapılı ilaçlara ek olarak steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların anti-prostaglandin etkilerinden dolayı kırık iyileşmesinde gecikmeye yol açtığı görülmüştür (22).

2.4.5 Kırık İyileşmesinin Desteklenmesi

2.4.5.1 Kemik Greftlenmesi

Kemik greftinin kırık iyileşmesini desteklemesinde dört ana mekanizma bulunmaktadır; osteoindüktif etki, osteokondüktif etki, osteojenik hücreler ve kemik greftinin getirdiği yapısal bütünlüğü. Kemik greftleri doğal veya sentetik olabilirler. Her bir gruptaki kemik greftinin birbirlerine göre üstünlükleri ve zayıflıkları vardır(Tablo 5).

Otojenik Kemik Greftlemesi

Otojenik kemik greftlemesi yeni kemik oluşumun indüklemeye ve defektli kemik kırıklarının tedavisinde günümüzde hala altın standart tedavi olmaya devam etmektedir (8). Otojen kemik greftlemesinin erken dönemde kırık

hattındaki kemik düzenlenmesinde osteoindüktif ve osteokondüktif olarak önemli rolü vardır. Her ne kadar otojen kemik grefti yerleştirildikten sonra içindeki hücreler yaşamını yitirse de kırık uçlarındaki canlı kemik dokularından canlılığını yitirmiş ama sertliğini koruyan kemik greftine yeni tüneller açılarak kemik tekrar canlılığını kazanabilir. Bu süreç çok uzun yıllar alabilmekle beraber bazen hiç tamamlanmayabilir (8). Kemik greftinin alınması donör sahada ciddi morbidite yaratabileceği ve alınacak kemik hacminin sınırlı olması nedeniyle büyük kemik defekti olan kırıklarda kullanımı uygun değildir.

Allojen Kemik Greftlemesi

Allograflar kadavradan alınan dokulardır. Allograflar kanselöz, kortikal ve kanselöz-kortikal karışımı olan chips greftler olarak sınıflandırılabilir. Allografların da osteoindüktif ve osteokondüktif etkileri olmakla beraber osteoindüktif etkileri Otojen grefte göre sınırlıdır. Buna ek olarak allogreftler canlı kemik hücreleri içermediğinden kırık hattındaki iyileşmeyi kolaylaştırıcı kabiliyeti otojen greftlere göre yetersizdir.

Allojen kemik greftlerinin hazırlanışında kadavradan alınan kemiklerin yumuşak doku debridmanından sonra alkol ile muamele edilerek canlı hücreler inaktive edilir. Doku sterilizasyonunu sağlamak için grefte radyasyon uygulanır. Bu esnada uygulanan aşırı radyasyon greftin biyomekanik yapısına zarar verebilir. Ayrıca grefte uygulanan radyasyonun aşırı olması allogreftin osteoindüktif ve osteokondüktif kapasitesinde azalmaya yol açabilir.(23)

Demineralize kemik matriksi(DBM) özel bir allogreft formu olmakla beraber allogreftten asit çekilmesi sürecunda elde edilir. DBM Kemik morfogenetik faktör(BMP) gibi kollajenöz ve non kollajenöz proteinleri içerir ve DBM'nin de osteoindüktif ve osteokondüktif etkileri vardır. DBM nin osteoindüktif kapasitesi allojen kemik greftine göre daha fazladır. Yapılan bir çalışmada DBM ve otolog kemik greftinin karşılaştıran çalışmalar yapılmış olup (24) DBM nin otolog kemik greftine alternatif olunabileceği göstermiştir.

Tablo 5. Kemik Greft tipleri ve özellikleri (Miller Review of Orthopaedics,4th edition 2006)

ETKİ GREFT	OSTEO- KONDÜKSİYON	OSTEO- İNDÜKSİYON	OSTEO- JENİK HÜCRE- LER	YAPISAL BÜTÜNLÜK	DİĞER ÖZELLİKLER
OTOGREFT					
Kansellöz	Mükemmel	İyi	Mükemmel	Zayıf	Hızlı kaynama
Kortikal	Orta	Orta	Orta	Mükemmel	Yavaş kaynama
ALLOGREFT	Orta	Orta	Yok	İyi	Taze en yüksek immüniteye sahip Donmuş kurutulmuş en az immüniteye sahip fakat en az yapısal bütünlüğe sahip (en zayıf) Taze donmuş Kemik morfojenik proteini korur (BMP)
SERAMİK	Orta	Yok	Yok	Orta	
DEMİNERALİZE KEMİK MATRİKSİ	Orta	İyi	Yok	Zayıf	
KEMİK İLİĞİ	Zayıf	Zayıf	İyi	Zayıf	

2.4.5.2 Plateletten Zengin Plazma(PRP)

Platletler (kan pulcukları), kemik hasarının erken döneminde oluşan inflamatuvar cevapta önemli rol alırlar. Platletlerin aktive olması PDGF(Platlet derive büyüme faktörü), TGF- β (Dönüştürücü büyüme faktörü-beta), VEGF(vasküler endotelyal büyüme faktörü) gibi birçok büyüme faktörünün salınmasına yol açar. PRP nin kırık iyileşmesi üzerine olan etkinliği klinik çalışmalarında ve hayvan deneylerinde test edilmiştir. Yapılan çalışmalara PRP nin diyabetik tavşan kırıklarında erken dönemde hücrel proliferasyonu ve kondrogenezisi arttırdığı, kırığın geç iyileşme döneminde kallus dokusunun sertliğini arttırdığını göstermiştir(25). PRP'nin erken veya kaynaması gecikmiş kemik kırıklarında rutin klinik olarak kullanımına dair güçlü delillere ulaşamamıştır(26).

2.4.5.3 Kemik Morfogenetik Proteini(BMP)

İlk defa 1965 yılında Urist tarafından keşfedildiğinden bu yana 20'den fazla BMP proteini tanımlanmıştır. Tüm BMP'ler TGF- β gibi büyüme faktörü süperailisine aittirler. BMP 1 Prokollajen I,II ve III üzerinden etki eden bir metalloproteazdır. BMP ailesi proteinlerin uzak mesafelerden progenitör(öncül) hücreleri kırık hattına çektiği ve bu öncül hücrelerin farklılaşmasında rol aldıkları görülmüştür. Yapılan son çalışmalarda BMP-7 nin yeni damar oluşumunu (angiogenesis) uyardığı ve damar duvarı sağlamlığını arttırdıklarını göstermiştir(27).

2.4.5.4 Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)

Yeterli seviyede kan akımı kırık onarımının en temel faktörlerinden birisidir. Kırık hattında kan akımının azalması çoğunlukla beraberinde gecikmiş kaynamayı veya kaynamamayı getirir. Araştırmacılar kırık bölgesindeki kan akımının artırılmasının kemik iyileşmesinde ileride yerini alabilecek bir tedavi olduğunun görüşündedirler. Kemik iyileşmesi boyunca anjiyogenezis VEGF, FGF ve MMP proteinlerinin de içinde olduğu karmaşık bir süreçtir. Bu proteinlerin içinde en çok tanınmış olanı VEGF olup iskelet gelişimi ve kemik rejenerasyonunda önemli role sahiptir(28).

VEGF kallus dokusundaki hipertrofik kondrositlerden salınmakta olup endotelial hücreler üzerinden etki ederek hipertrofik kırık dokusuna vasküler invazyonu artırır. Kemik rejenerasyonunda VEGF ve BMP nin sinerjistik etkisi olduğu gösterilmiştir(29).

2.4.5.5 Fibroblast Büyüme Faktörü(FGF)

FGF nin yapılan araştırmalarda kemik gelişimi ve kırık iyileşmesi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Hayvan kemik modellerinde yapılan çalışmada asidik ve bazik FGF formlarının kırık formunun oluşumun güçlendirdiği ve daha hacimli fraktür kallusu oluşturduğu görülmüştür(30). Bazik FGF(bFGF)nin kemik üzerindeki etkisi doz bağımlıdır ve düşük dozlarda osteogenezisi artırırken yüksek dozlarda kemik oluşumun inhibe eder(31).

2.4.5.6 Paratiroid Hormon(PTH)

Parathormon(PTH) paratiroid glandlardan salgılanır ve normal fonksiyonu indirekt kemik uyarısı ile kemik rezorpsiyonunu hızlandırmak ve direkt etki ile böbrekten kalsiyum ve fosfat emilimini arttırmaktır. Ortaya çıkan net sonuç kan kalsiyum seviyesindeki artıştır. Parathormonun kemik üzerindeki yıkıcı etkisi devamlı PTH etkisi sonucunda görülür. Yapılan çalışmalarda düşük doz ve aralıklı olan PTH etkisinde kemikte anabolik etki görülmüştür(8). Rekombinant olarak üretilen PTH günümüzde postmenapozal osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır. Yapılan hayvan çalışmalarında rekombinant olarak üretilen PTH nin kırık iyileşmesinin artırıcı yönde etki gösterdiği gösterilmiştir(32).

2.4.5.7 Ultrason/Elektrik Stimülasyonu

Elektrik stimülasyonu, vücut dışından şok dalgaları şeklinde verilen ultrasonik dalgalar(Extracorporeal shock wave therapy-ESWT) ve belli frekanstaki titreşim kırık iyileşmesinde olumlu yönde etki eder. Dokuda uygulanan düşük seviyeli elektrik akımı dokudaki oksijen miktarının düşmesine ve TGF- β ve BMP2 salgılanmasına yol açar. Bu salgılanan moleküller sayesinde yeniden damarlanmayı(neovaskülarizasyon) arttırdığı ve kırık

iyileşmesinde olumlu yönde etki ettiği görülmüştür. Her ne kadar direkt elektrik uygulanmasının yanında ESWT uygulanmasının da gecikmiş kırık iyileşmesinde, kırık kaynamaması tedavisinde etkinliğinin olduğu gösterilse bile şu anda pratik kullanımı rutin olarak mevcut değildir(8-33).

2.5 HİPERBARİK OKSİJEN

2.5.1 Hiperbarik Oksijen Tanımı

Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi kapalı bir basınç odasında bir atmosferden (1 ATA= 760 mmHg) daha yüksek basınç altında maske, başlık veya endotrakeal tüp aracılığı ile aralıklı olarak %100 oksijen solutmak suretiyle uygulanan bir tedavi yöntemidir.

Tedavi, tek veya birden fazla hastayı barındırabilen basınç odalarında yapılmaktadır. Her iki basınç odası tipinde de hasta oksijeni maske ,başlık veya endotrakeal tüpten solur. Ayrıca tek kişilik basınç odasında hasta oksijeni ortamda da soluyabilir. 1 Atmosfer basınçta %100 O₂ solunumu veya topikal kullanımı hiperbarik oksijen tedavisi olarak kabul edilmez, hastanın basınç odasında inhalasyonla oksijen alması gerekmektedir(34).

2.5.2 Hiperbarik Oksijenin(HBO) Etki Mekanizması ve Klinik Kullanımı

HBO'nun insan vücudu üzerinde temel iki etkisi vardır. Birincisi mekanik etkidir ki dalış kazalarından ya da hava embolisinden sonra ortaya çıkan hava kabarcıklarının ebatlarının küçülmesinde faydalıdır ki ilk olarak klinik kullanımı vurgun hastalığında olmuştur. İkincisi ise vücudun tüm dokularında oksijenin artmış parsiyel basıncı sonucu gelişen etkilere dir. Dokulardaki bu oksijen artışı vücutta yara iyileşmesini olumlu yönde etkileyen birçok biyokimyasal değişikliğe neden olur. Hiperbarik oksijen tedavisinin(HBO) kötü iyileşen tüm doku yaralarında oksijen konsantrasyonunu arttırarak iyileşmeyi olumlu yönde etkilediği düşünülmektedir. Her ne kadar HBO tedavisinin etki mekanizması moleküler düzeyde net olarak ortaya konmasa da yapılan çalışmalarda HBO'nun kırık iyileşmesinde birçok sitokin ve büyüme faktörü üzerine etki ettiği ortaya konmuştur.(60)

Hiperbarik Oksijen tedavisinin İnflamatuar mediatör ve Yara iyileşmesi üzerindeki bazı etkileri

Sitokinler

1. Sitokin salınımında artış
2. Lenfositlerden IFN-gama salınımının baskılanması
3. Endotelin 1 salınımında artış
4. IL-1 ve IL-6 salınımında baskılanma
5. VEGF salınımı ve vaskülarizasyonda artış
6. TNF alfa seviyesinde azalma
7. FGF nin olumlu yönde düzenlenmesi
8. TGFβ1 ve PDGFβ salınımında artış

Prostaglandinler

1. Kemik, gingiva ve böbrek dokusundaki makrofajlardan PGE2 salınımında artış
2. COX-2 mRNA ve protein yapımında azalma
3. PGE2 duodenal ülserde arttırılması

Daha önce kırık iyileşmesinde öneminden bahsettiğimiz VEGF'nin iki fazlı bir salınımının olduğu görülmüştür. VEGF dokularda hem hipoksi ve hiperoksi durumlarında salınan bir moleküldür ve yapılan çalışmalarda VEGF'nin hiperoksik dokularda salınımının daha çok arttığı, 5 gün günde 90 dakika hiperbarik oksijen uygulamasının VEGF oranını %40 arttırdığı görülmüştür(35). Buna destek olarak yapılan bir çalışmada hiperbarik oksijen tedavisinin cilt greftlerinde vaskülarizasyonu arttırdığı gösterilmiştir(36).

1. Hiperoksijenasyon: Kandaki serbest oksijen miktarının artması ile perfüzyonu bozulmuş alanlarda perfüzyon düzelir. HBO tedavisi ile plazma oksijen konsantrasyonu 10-15 kat artar; bu da fonksiyonel kapillerlerde difüzyona uğrayan oksijen miktarının artmasına neden olur. Ancak bu tür hiperoksijenasyon geçici bir durumdur. Doku canlılığının sürdürülebilmesi için düzeltici diğer önlemler alınmalı ya da yeni kan akımı sağlanmalıdır.

2. Neovaskülarizasyon: HBO tedavisinin dolaylı ve geciken bir etkisidir. Radyasyon sonucu hasar görmüş dokularda, refrakter osteomyelitte ve yumuşak dokunun kronik ülserasyonlarında; fibroblastların bölünmesini artırır, yeni kollajen üretimine yol açar ve yeni kapillerlerin oluşumunu sağlar.

3. Antimikrobiyal aktivite: Hiperoksinin farklı seviyelerde antimikrobiyal etkide bulunduğu gösterilmiştir.

4. Basınç etkisi: Boyle Gaz Yasası'na göre basınç altında intravasküler gazların hacmi azalır. Arteryel gaz embolisi ve dekompresyon hastalığında bu etkiden faydalanılır.

5. Vazokonstriksiyon: Hiperoksi nedeni ile meydana gelir, fakat beraberinde hipoksi yoktur. Yanıklarda, kompartman sendromlarında ve yaralı ekstremitelerin akut iskemi durumlarında interstisyel ödemin azalmasına neden olduğundan dolayı kullanılır.

6. Reperfüzyon hasarının azaltılması: Keşfedilen son etki mekanizmasıdır. Reperfüzyon sonucu gelişen hasarın büyük kısmı lökositlerin uygunsuz aktivasyonuna bağlıdır(1).

HBO Tedavisi Endikasyonları

Hiperbarik oksijen tedavisi endikasyonlarını belirleyen uluslararası kuruluş olan Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS)'nin yayınladığı başlıca endikasyonlar tabloda verilmiştir. Bu endikasyonlardan ilk beşinde standart tedavi olarak kullanılmakta, geri kalanlarda ise yardımcı tedavi olarak uygulanmaktadır.

HBOT'un Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS)'e göre endikasyonları; hava veya gaz embolisi, karbonmonoksit zehirlenmesi, klostridial enfeksiyonlar, ezilme yaralanmaları, kompartman sendromu ve diğer akut travmatik iskemiler, dekompresyon hastalığı, problemlili yaralarda iyileşmenin hızlandırılması, kan kaybına bağlı anemiler, intrakraniyal abseler, nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları, kronik refrakter osteomyelit, radyasyonun geç dönemde yol açtığı problemler, problemlili cilt greftleri ve flepler, termal yanıklar olarak belirtilmektedir (37).

HBO Tedavisi Kontrendikasyonları

HBO tedavisi için tek mutlak kontrendikasyon tedavi edilmemiş pnömotorakstır. Göreceli kontrendikasyonlar arasında üst solunum yolu enfeksiyonu, radyografide asemptomatik pulmoner lezyonlar, toraks veya kulak cerrahisi hikâyesi, kontrol edilemeyen yüksek ateş, gebelik, bayılma nöbetleri sayılabilir.

HBO Tedavisinin Komplikasyonları

HBO tedavisinin en fazla rapor edilen komplikasyonu orta kulak barotravmasıdır. Sinüs ağrısı, miyopi ve katarakt, pulmoner barotravma, oksijene bağlı bayılmalar, dekompresyon hastalığı diğer komplikasyonlarıdır.

HBO Tedavisinin Ortopedik Uygulamaları

Ezilme Yaralanmaları ve Akut Travmatik Periferel İskemiler Travma canlı dokuda değişik derecelerde hasara neden olur. Damar yaralanması veya ödem sonrası meydana gelen iskemi de dokuda hipoksiye yol açar. Hasarlı dokudaki ödem, komşu bölgedeki sağlam dokunun da fonksiyonunu bozabilir. Ödem sonucu hücreler ile kapillerler arasındaki difüzyon mesafesi artmış olur. Hipoksi sonucu hücreler enfeksiyona karşı direnemez hale geldikleri gibi kendilerini tamir etme yetenekleri de kaybolur.

Kompartman Sendromu

Kompartman içinde basıncın artması ile kapiller perfüzyon azalır, bu bölgede eritrositler de toplanırlar ve mikrosirkülasyonu bozulur. Plazma bu durumda hala hücrelere kadar gidebilir ancak eritrosit içermediğinden taşıdığı oksijen miktarı çok azdır. Sonuçta tablonun şiddeti ile orantılı olarak iskemi, fonksiyon kaybı ve kompartman içi dokuların nekrozu gelişebilir. Eğer kompartman içi basınç kritik seviyelerin üzerine çıkmışsa cerrahi tedavi (fasyotomi) gereklidir. Fasyotomi sonrası dolaşım normale dönebilir fakat doku hasarı her zaman tamamen normale dönmeyebilir. HBO tedavisinin, kompartman sendromunun önemli bileşenleri olan ödem ve iskemi düzeltilmesi beklenmektedir Diyabetik ayak ve iyileşmeyen ayak yaraları,

diyabetin yaygın ve pahalıya mal olan bir komplikasyonudur ve amputasyona kadar gidebilir. Diyabetik ayakta en yaygın amputasyon nedenleri iskemi, enfeksiyon ve gecikmiş yara iyileşmesidir. Gecikmiş yara iyileşmesi hiperglisemiye ikincil olarak ciltte oksijenizasyonun ve hücrel fonksiyonların bozulmasına bağlıdır. HBO tedavisi ile lökositlerin mobiliteleri ve bakteri öldürme yeteneklerinin artması sonucu enfeksiyonla mücadele hızlanır, fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezinin artması ile granülasyon dokusu oluşmaya başlar ve ödemin azalması ve yeni kapillerlerin oluşması ile mikrosirkülasyon artar. Böylece yara iyileşme hızı artar, amputasyon gereksinimi azalır ve uzun süreli takipte yaraların tamamen iyileşme oranlarının arttığı saptanır. HBO tedavisi, agresif multidisipliner bir yaklaşımla beraber uygulandığı zaman, ciddi ayak yaralarının tedavisinde ve major amputasyonların azaltılmasında etkili bir yöntemdir.

Refrakter Osteomyelit

Osteomyelit tedavisinde en önemli konulardan biri enfekte, ölü ve iskemik dokuların agresif şekilde debridmanı ve daha sonra ortaya çıkan ölü boşluğun iyi kanlanan bir doku ile kapatılması gerekliliğidir. Eğer uygun tedavi metodlarına rağmen ısrar ediyor veya tekrarlıyorsa refrakter olarak değerlendirilir. Mader'in bir çalışmasında *staphylococcus aureus* ile oluşturulan bir deneysel osteomyelit modelinde, normal ve osteomyelitli kemikte, HBO tedavisi öncesi ve sonrası oksijen değerleri ölçülmüş ve enfekte kemikte oksijen değerlerinin normal kemiğe göre yarı yarıya düşük olduğu saptanmıştır. Enfekte kemikteki hipoksi, muhtemelen azalmış perfüzyona ve enflamasyon varlığına bağlıdır. HBO tedavisi ile enfekte ve normal kemikteki oksijen değerlerinin arttığı saptanmıştır. Bu değerlerin artması anaerobik organizmalara ve bazı mikroaerofilik aerob organizmalara ölümcül etkiler yapmaktadır, ancak aeroblar etkilenmezler. Ayrıca HBO tedavisi aminoglikozid grubu antibiyotiklerin bakterisidal etkilerini güçlendirir ve lökositlerin bakterisidal aktivitelerini artırır, osteoklast fonksiyonlarını da düzenleyerek nekrotik kemiğin rezorbe edilmesini sağlar. Bu konuda insanlar üzerinde yapılmış, plasebo kontrollü ve çift kör çalışmalar olmamakla birlikte, hayvan deneyleri ve klinik deneyimler kronik

refrakter osteomyelit vakalarında HBO tedavisinin faydalı olduğunu göstermektedir.

Gazlı Gangren

HBO tedavisinin, konservatif cerrahi ve antibiyotik tedavisi ile kombine edildiği klasik tedavi endikasyonlarından birisi gazlı gangrendir. Hastalık, uygun tedavi edilmediği zaman ekstremitte kaybı, hatta ölümlle sonuçlanabilir. HBO tedavisi, tanıdan hemen sonra erken dönemde kullanıldığı zaman morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltır. HBO tedavisi, gazlı gangrenin ölümcül parçası olan alfa toksin üretimini dakikalar içinde durdurur ve dokunun likefaksiyona gitmesini önler. Böylece ileri düzeyde debridman ve amputasyon gereksinimini azaltır. Daha geç kalınan olgularda ise canlı ve cansız dokular arasındaki demarkasyon hattının daha belirginleşmesini sağlar ve gereksiz doku eksizyonunu önler.

Nekrotizan Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Bu grup içerisinde krepitan anaerobik sellülitis, progresif bakteriyel gangren, nekrotizan fasiitis ve non-klostridyal miyonekrozis sayılabilir. Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları, tipik olarak travma, cerrahi veya yabancı cisimler sonrası tek veya birden fazla bakterinin yol açtığı enfeksiyonlardır. Bu tür enfeksiyonlar daha çok diyabetik ve damarsal problemleri olan hastalarda görülürler. Cerrahi debridman ve antibiyotik tedavisine yardımcı olarak HBO kullanımı, anaerobik bakteriyel üremeyi durdurur ve vücudun enfeksiyona olan direncini artırır. Bu enfeksiyonlarda asıl tedavi cerrahi ve antibiyotik tedavidir. Ancak yüksek riskli olgularda, yeterli cerrahi ve antibiyotiğe rağmen enfeksiyon ilerliyorsa HBO tedavisi uygun olabilir.

Sorunlu Cilt Greftleri, Flepler ve Replantasyonlar

Granülasyon dokusunun gelişmemesi nedeni ile greft ve flep cerrahisi başarısızlıkla sonuçlanabilir. Bu vakalarda HBO tedavisi ile dokulardaki oksijen gradienti artar, anjiogenezis ve fibroplazi için güçlü bir uyarıcı ortaya çıkar. HBO tedavisinin bu tür hastalarda erken dönemde uygulanması sonuçların daha iyi olmasına neden olur. HBO flebin yaşayabilirliğini ve canlı doku miktarını artırırken, sepsis riskini azaltır. Benzer şekilde replantasyonlar sonrası da etki gösterir ve iskemi-reperfüzyona bağlı hasarları en aza indirir.

Osteonekrozlar

Osteonekroz patogenezinde intraosseöz damarların tıkanması (örneğin hücreli anemi, yağ embolisi), damar lümenlerinin miyointimal kalınlaşması ya da damar endotelindeki progenitör hücrelerin alkol veya steroid hormonların etkisi ile lipositlere farklılaşarak lümeni tıkadıkları bilinmektedir. İskemi, hipoksi ve kemik beslenmesinin bozulmasına yol açar, bu da kemikte nekroz gelişmesine sebep olur. En sık femur başında olmak üzere, humerus ve tibiada da görülebilir. Femur başında kollaps ortaya çıktıktan sonra prognoz kötüleşir. Günümüze kadar bildirilen konservatif tedavilerin sonuçları başarısızdır. Ancak, HBO tedavisi avasküler nekrozlarda kullanılmaya başlanmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir.

Spor Yaralanmalarının Tedavisi

HBO tedavisi spor yaralanmalarının tedavisinde önemli bir yer tutar. HBO tedavisine yaralanmadan hemen sonra başlanabilir. Ancak oksijen, Uluslararası Olimpiyat Komitesiince doping olarak kabul edilmekte ve kullanımına izin verilmemektedir. Sporcunun kas, tendon ve ligament yaralanmalarında HBO tedavisi, akut dönemde şişlik ve ağrıyı azaltır, iyileşmeyi hızlandırır ve sporcunun aktif çalışmalara daha çabuk dönmesini sağlar.

Diğer Ortopedik Uygulamalar

HBO tedavisi savaş alanındaki birçok yaralanmada, romatoid artrit tedavisinde, kırık iyileşmesinin hızlandırılması, kaynamamaların tedavisinde ve kemik greftlerinin inkorporasyonu gibi alanlarda yaygın olmamakla birlikte bazı ülkelerde kullanılmaktadır. Kırıkların yaklaşık %3-5'inde kaynama gecikmesi veya kaynamama problemi ile karşılaşılmaktadır. Kaynamamanın en önemli nedenlerinden birisi, kırık uçlarında yeterli kan akımının sağlanamamasıdır. Kırık ortamında oksijen oranının düşük olması, kırıkta gelişimine neden olmaktadır. Benzer mekanizmalarla kemik grefti uygulanan hastalarda da HBO tedavisinin faydalı etkileri olmaktadır. Yapılan hayvan deneyleri hiperbarik oksijen tedavisinin gecikmiş kırık iyileşmesini veya kaynamamayı tedavi etmede kullanılabileceğini göstermesine rağmen bu yöntemin klinik uygulanımı hala tartışma konusudur (1).

2.6 KARBOJEN TEDAVİSİ

Oksijen tedavisinin karbondioksit ilave edilerek klinik kullanımı 20. Yüzyıl başlarına dayanır. Normalde oda koşullarında solunan hava %70 azot %27 oksijen ve %3 diğer gazlardan oluşmaktadır. Hastalara verilen %100 oksijenin vazokonstrüksiyona yol açarak hayati organlara(Beyin,Böbrek,Karaciğer) giden damarlarda vazokonstrüksiyona yol açtığı görülmesi üzerine 20. yüzyıl başlarında oksijene ilave edilen %5'lik karbondioksitin bu vazokonstrüksiyonu engellediği görülmüştür(Haggard and Henderson, 1922). Karbojen günümüzde CO zehirlenme tedavisinin yanı sıra iç kulak patolojilerinden solid tümörlerdeki etkilerine kadar geniş bir yelpazede çalışılmıştır(38-40).

2.6.1 Karbojen Tedavisinin Temel İlkeleri

Akciğerlerde gaz değişimi alveoller sayesinde olur. Gaz değişimi alveollerde gazların basınç, konsantrasyon farkı ve gazların eriyebilirlik derecesine göre değişir. Solunum basit olarak alveol dokusu aracılığı ile ortam havası ile kan arasındaki O₂ ve CO₂ değişimi olarak tarfi edilebilir .Oksijen ve karbondioksit basınç farklarına,difüzyona bağlı olarak yer değiştirir ki bu

kimyasal, sinirsel ve mekanik uyarıların doğrudan veya dolaylı olarak etkilediği kompleks bir olaydır. Oda koşullarında havayla karışık solunan oksijen oranı yaklaşık %21 dir ve kandaki arteriyel sistemdeki parsiyel oksijen basıncı yaklaşık 98mmHg ve venöz kandaki parsiyel oksijen basıncı yaklaşık 39 mmHg dir. Her ne kadar alveoller doğrudan bronşlar ve solunumun iletici yolları aracılığı ile dış ortamla bağlantılı olsalar da alveollerde yapılan solunum gazındaki ölçümlerin dış ortamla aynı olmadığı görülmüştür (48) (Tablo 6). Karbon dioksidin, kimosensitif alandaki noronları uyarmada zayıf bir direkt etkiye sahip olmasına karşın, indirekt etkisi çok daha kuvvetlidir. Bu etkisini, dokulardaki su ile karbonik asit meydana getirmek suretiyle gösterir. Bu da hidrojen ve bikarbonat iyonları halinde ayrışır; hidrojen iyonlarının kuvvetli bir direkt uyarıcı etkisi bulunmaktadır. Neden kan karbon dioksidi kimosensitif noronları uyarmada kan hidrojen iyonlarından daha kuvvetli bir etkiye sahiptir? Bunun cevabı; kan-beyin ve kan-serebrospinal sıvı bariyerlerinden her ikisinin de, hidrojen iyonlarına karşı hemen hemen tamamıyla impermeable olması; buna karşı karbon dioksidin bu bariyerlerden sanki bariyer yokmuşçasına kolaylıkla geçebilmesidir. Sonuçta, kan PCO₂'ı arttığı zaman, hem medulla oblongata interstisyel sıvı ve hem de serebrospinal sıvı PCO₂'nı artırır. Karbon dioksit bu sıvılarda derhal su ile hidrojen iyonlarını meydana getirmek üzere reaksiyona girer. Böylece kanda karbon dioksit konsantrasyonu arttığı zaman kimosensitif alan içinde, kanın hidrojen iyon konsantrasyonu arttığı zamankinden çok daha fazla hidrojen iyonu serbestlenir. Bu nedenle, solunum merkez aktivitesi, kanın hidrojen iyon değişikliğinden çok kan karbon dioksidindeki değişikliklerden etkilenecektir (49).

Tablo 6. Akciğere giren ve çıkan solunum gazlarının parsiyel basınçları (Guyton-Hall Medical Physiology 10th edition)

	Atmosfer Havası (mmHg)	Nemlendirilmiş Hava (mmHg)	Alveoler Hava (mmHg)	Ekspirasyon Havası (mmHg)
N2	597,0 (% 78,62)	563.4 (%74,09)	569,0 (% 74,9)	566.0 (% 74,5)
O2	159,0 (% 20,84)	149.3 (% 19,67)	104,0 (% 13,6)	120.0 (% 15,7)
CO2	0,3 (% 0,04)	0.3 (% 0,04)	40,0 (% 5,3)	27.0 (% 3,6)
H2O	3,7 (% 0,50)	47.0 (% 6,20)	47,0 (% 6,2)	47.0 (% 6,2)
TOTAL	760.0 (% 100,00)	760.0 (% 100,00)	760.0 (% 100,00)	760.0 (% 100,00)

Karbojen tedavisi (%95 O₂ - %5 CO₂) Hiperbarik Oksijen (HBO) tedavisi gibi basınç odasında, maske veya endotreakeal tüple uygulanan bir yöntemdir. Karbojen tedavisinin temel dayanağı oksijen tedavisine ek olarak inhale ettirilen gazın içine düşük miktarda CO₂ eklenerek oksijenin damar sisteminde yarattığı istenmeyen vazokonstrüktör etkinin antagonize edilmesi, hastanın solunum frekansının artırılarak doku oksijenasyonunun artırılmasıdır. Karbojen tedavisinde oksijene eklenen CO₂'nin Hemoglobin-oksijen dissosiasyon eğrisini sağa kaydırarak doku oksijenasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (Rojas. 1991). Ayrıca inhaler olarak verilen Oksijen tedavisine düşük doz oksijen eklenmesinin oksijenin yarattığı solunum frekansı azalmasını (hipokapni) önlediği bilinmektedir.

2.6.2 Karbojen Tedavisinin Klinik Kullanımı

Dokulardaki oksijen yoğunluğunu arttırdığı klinik olarak gösterilen karbojenin deneysel çalışmaları birçok farklı doku ve sistemde kullanılmıştır. Yapılan araştırmalar retinal arter tıkanıklıkları, ani işitme kayıpları, solid malign tümörler gibi farklı yoğunluktaki ve damarlanması olan dokularda karbojen kullanımının oksijenasyonunu arttırdığı görülmüştür(5-6-7-41-42-43). Biz çalışmamızda gerek deneysel gerek klinik kullanımı olan bu tedavi seçeneklerini ratlarda oluşturulan deneysel kırık modelindeki kırık kaynaması üzerine olan etkilerini karşılaştırdık



3. MATERYAL VE METOD

3.1. ÇALIŞMA PLANI

Bu çalışmada 24 adet Wistar-Albino cinsi erkek sıçan (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deneysel Araştırma Uygulama ve Araştırma Merkezi) kullanıldı. Çalışma öncesi Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan çalışma için izinler alındı. Çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deneysel Araştırma Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarında yapıldı. Çalışmaya dâhil edilen sıçanların ortalama yaşı 4,5 ay (3,0–6,0 ay) ve ortalama ağırlıkları 300 gram (250–350 gram) idi. Hayvanlar rastgele 3 gruba ayrılarak her bir kafeste 8 hayvan olacak şekilde laboratuvar ortamında izlendiler. Çalışma boyunca sıçanlara limitsiz olacak şekilde musluk suyu (ad libitum) ve standart kemirgen yemi verildi. Hayvanlar 22 santigrad derece (°C) sıcaklık, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık olacak şekilde takip edildiler. Çalışmada hiç bir hayvan kaybedilmedi. Takiplerinde hiçbir sıçanda yara yeri enfeksiyonu görülmedi. Üç kafes K,H,S olarak isimlendirildi (Tablo 7) K Grubu (n:8): Sol femur kırığı + uygulama öncesi 1 hafta ve uygulama sonrası 3 hafta karbojen verilecek grup, H Grubu (n:8) :Sol femur kırığı + uygulama öncesi 1 hafta ve uygulama sonrası 3 hafta hiperbarik oksijen verilecek grup, S Grubu (n:8): Sol femur kırığı + uygulama öncesi ve sonrası herhangi bir işlem uygulanmayacak grup.

Çalışma süresince denekler ÇOMÜ Deneysel Araştırma Merkezi'nde uygun beslenme şartlarında ve özel kafeslerde tutuldu. Uygulama grubuna göre karbojen veya hiperbarik oksijen verilecek, sham grubuna herhangi bir işlem yapılmayacaktı. 1 haftalık sürenin ardından uygulamaya başlandı. Kırık sonrası klinik muayeneyi takiben ratlara gruplarına göre karbojen veya hiperbarik oksijen verildi. Profilaktik antibiyotik verildi. Ardından uygulamanın ilk gününden itibaren K grubuna günde 1 kez 60 dakika, olmak üzere toplam 21 gün karbojen inhalasyonu verildi. H grubuna günde 2 kez 90 dakika olmak üzere toplam 21 gün hiperbarik oksijen inhalasyonu verildi. Sham grubuna uygulama sonrası herhangi bir işlem yapılmadı. Karbojen ve hiperbarik oksijen inhalasyonları her

gün aynı saatlerde aynı kişi tarafından uygulandı. Tüm hayvanlar 21.günde itlaf edildi. Ötenazi yöntemi olarak yüksek doz eter buharı kullanıldı. Ratlar öldürüldükten sonra sol femurları kalça ve diz eklemlerinden dezartiküle edildi. Femur üzerindeki yumuşak dokular kallus dokusuna zarar verilmeden kemikten sıyrıldı. Tüm sol femurlar klinik, radyolojik ve histopatolojik inceleme ile değerlendirildi.

Tablo 7: Deney hayvanları dağılım tablosu.

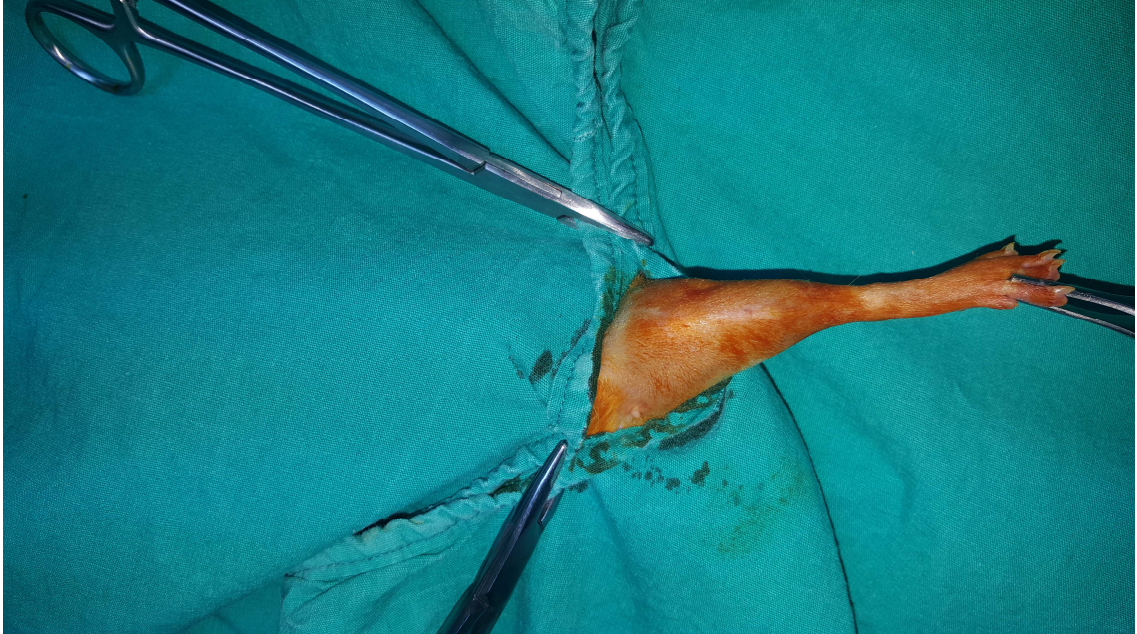
GRUP ADI	DENEK HAYVAN SAYISI
Karbojen Grubu (K)	8
Hiperbarik Oksijen Grubu (H)	8
Kontrol Grubu (S)	8

3.2. CERRAHİ TEKNİK

Gerekli takip ve hazırlıkları yapılan hayvanlar ameliyathaneye alınıp her bir sıçanın ağırlığı elektronik tartıyla tartılarak anestezi ilaç dozu hesaplandı. Anestezi olarak tüm gruplardaki sıçanlara intramuskuler olarak 50 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar R, Eczacıbaşı, İstanbul) ve 10 mg/kg xylazine hidrokloridle anestezi sağlandı. Anestezi kombinasyonu sağ kasık bölgesine intramuskuler uygulandı. Bonnarens tarafından tanımlanan cerrahi yöntem kullanıldı (50). Anesteziyi takiben ratlar sırt üstü yatırılarak sıçanların sol diz bölgeleri traş edildikten sonra povidon iyodür (Batticon®, ADEKA, Türkiye) ile dezenfekte edildi (Resim 1). Sol femurunda kırık oluşturmak için küçük bir kesi ile kemiğin diafiz bölgesi ortaya konularak çekiç-osteotom yardımıyla açık (cerrahi) model yöntemi kullanıldı. Anteromedial olarak iki santimetrelik

longitudinal insizyon ile cilt geçilerek patella medialinden eklem kapsülü açılıp ardından patella laterale devrilerek diz fleksiyona getirildi. Femur kondilleri ortaya konuldu(Resim 2). Femur kondilleri arasından 1 mm'lik Kirschner teliyle (Hipokrat®, İzmir, Türkiye) elektrikli matkap kullanılarak femur kanalı hazırlanıp daha sonra hazırlanan kanala 0,8 mm'lik Kirschner teli (Hipokrat®, İzmir, Türkiye) yerleştirildi. Telin sıkıştığı yerde tel 3–4 mm kadar geri çekilerek femur kondilleri hizasından kesildi. Kanal içinde kalan tel kondilden dışarı taşmayacak şekilde tekrar kanala itilip yerleştirilerek diz ekstansiyona alınarak patella redükte edildi(Resim 3) Kapsül 3/0 vicryl(Atramat®,Mexico, Meksika) ile dikildi. Cilt 2/0 ipek (Sterisilk®, Türkiye) ile kapatıldı. Takiben yara yeri povidon iodyür ile boyanarak sıçan ameliyat masasından alındı. Klinik muayeneyi takiben oluşturulan kırık hemen direk radyografilerle radyolojik olarak doğrulandı (Resim 4-5).

Radyolojik incelemenin ardından sıçanlara gruplarına göre hiperbarik oksijen ve karbojen yapıldı.



Resim 1: Sıçanın diz bölgesinin ameliyat için hazırlanması



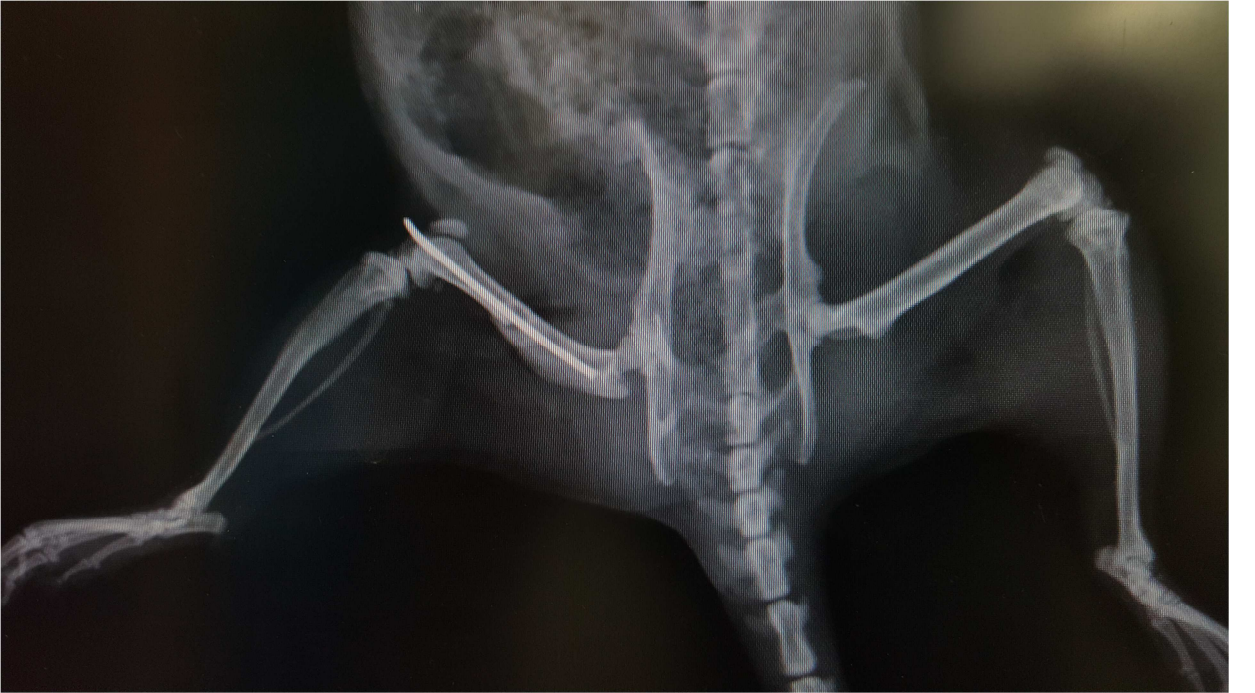
Resim 2: Femur kondillerinin ortaya konması ve intramedüller kanalın hazırlanması



Resim 3: Kirschner telinin intramedüller olarak yerleştirilmesi



Resim 4: Kırık oluşumlarının radyolojik olarak doğrulanması



Resim 5: Kırık oluşumlarının radyolojik olarak doğrulanması

3.3. RADYOLOJİK İNCELEME

Sıçanlar öldürüldükten sonra yapılan klinik değerlendirmenin ardından direk radyografileri çekildi. Radyografileri Goldberg sınıflamasına (51) göre skorlandı. Skorlama çalışmadan bağımsız iki ayrı ortopedist tarafından değerlendirildi. Buna göre kaynama olmaması 1, muhtemel kaynama 2 ve tam kaynama ise 3 puanla değerlendirilmektedir (Tablo 8).

Tablo 8: Radyolojik bulguların Goldberg sınıflamasına göre değerlendirilmesi

Skor	Radyolojik bulgular
0	Kaynamama
1	Muhtemel kaynama
2	Tam kaynama

3.4. KLİNİK MUAYENE

Kaynamanın klinik değerlendirilmesi Akman ve arkadaşlarının belirttiği şekilde yapıldı (52,53). Hayvanlar itlaf edilip sol femurları, diz ve kalça eklemlerinden dezartiküle edildi. Femur, üzerindeki kaslar ve diğer yumuşak dokulardan ayrıldı. Patolojik hareket muayenesi yapıldı. Makroskopik olarak iki planda (ön-arka ve yan) hareket subjektif olarak değerlendirildi. Kırık hattında iki planda (ön-arka ve yan) hiç hareket olmaması tam kaynama (2 puan), bir planda hareket olması orta derecede kaynama (1 puan), her iki planda hareket olması kaynamama (0 puan) olarak yorumlandı (Tablo 9).

Tablo 9: Klinik olarak kallus dokusunun değerlendirilmesi

Skor	Kırık bölgesindeki klinik bulgular
0	Kaynamama (her iki planda hareket olması)
1	Orta derecede (tek planda hareket olması)
2	Tam kaynama (hiç hareket olmaması)

3.5. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Radyolojik ve klinik incelemenin ardından tüm femurlar %10'luk formol solüsyonunda 2 hafta süre ile daha sonra Bouin's solüsyonunda 2 gün süreyle fikse edildi. Fiksasyon sonrası %10'luk asetik asit, %0,85'lik NaCl ve %10'luk formalin solüsyonunda tüm femurlar dekalsifiye edildiler. Daha sonra parafin bloklara gömülen örnekler 3–4 mikronluk longitudinal kesitler halinde kesilip örnekler hematoksilin eosin ile boyandı. İyileşmenin histolojik olarak sınıflaması Huo ve arkadaşlarının yayınladığı (54) histolojik iyileşme skalasına göre yapıldı (Tablo 10).

Tablo 10: Kırık iyileşmesinin histolojik değerlendirilmesinde skrolama sistemi

Skor	Kırık bölgesi histolojik bulguları
1	Fibröz doku
2	Ağırlıklı fibröz doku ve az oranda kıkırdak doku
3	Eşit miktarda fibröz doku ve kıkırdak doku
4	Kıkırdak doku
5	Ağırlıklı olarak kıkırdak ve az miktarda immatür (woven) kemik
6	Eşit oranda kıkırdak ve immatür kemik
7	Ağırlıklı olarak immatür kemik ve az oranda kıkırdak
8	Tamamen İmmatür (woven) kemik
9	İmmatür kemik ve az miktarda matür kemik
10	Matür (lamellar) kemik

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 19.0 (Statistical Package for The Social Science) programına aktarılarak yapıldı ve verilerin değerlendirilmesinde betimsel istatistiklerden ortalama ve standart sapmadan faydalanıldı. Radyolojik bulguların değerlendirilmesinde iki bağımsız ortopedistin uyumunun değerlendirilmesinde çapraz tablolar ve sperman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Radyolojik, klinik ve histolojik bulguların karbojen, hiperbarik ve kontrol gruplarına göre farklılaşmaları non-parametrik bir test olan Kruskal Wallis ile sınıanmıştır. Araştırma boyunda 0,05 ve 0,01 önem düzeyleri dikkate alınmış yani analiz çıktıları %95 ve %99 güven de değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME BULGULARI

Radyolojik inceleme için sakrifiye edilen sıçanlardan çıkartılan femurun AP planda grafisi çekildi. Grafi sonuçları bağımsız iki ortopedist tarafından (Ortopedist 1 ve Ortopedist 2) Goldberg sınıflamasına göre skorlandı. Skorlama çalışmadan bağımsız iki ayrı ortopedist tarafından değerlendirildi. Buna göre kaynama olmaması 1, muhtemel kaynama 2 ve tam kaynama ise 3 puanla değerlendirildi. Sonuçlar Tablo 11 ve Tablo 12 de gösterildi. Sonuçların aritmetik ortalaması alınarak Tablo 13 oluşturuldu. Yapılan değerlendirmede iki bağımsız ortopedistin ortalama toplam skoru Hiperbarik (H) grubunda 13,5 puan, Karbojen(K) grubunda 13,5 ve Kontrol(S) grubunda 10,5 olarak puanlandı(Tablo 13).

Tablo 11. Radyolojik bulguların Goldberg sınıflamasına göre bağımsız ortopedist (Ortopedist 1) tarafından değerlendirilmesi

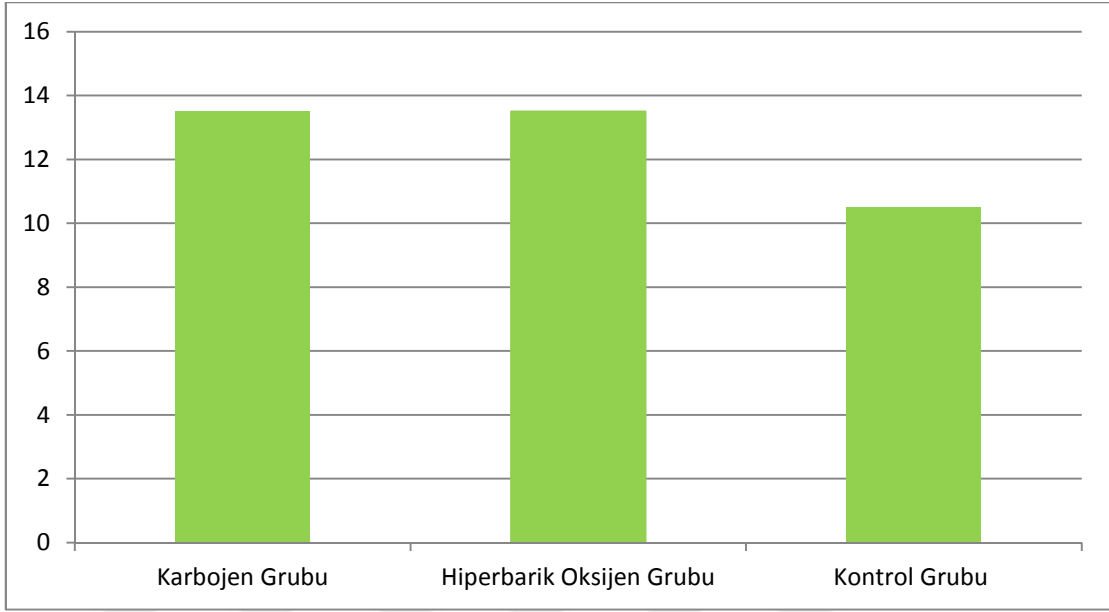
Karbojen Grubu	Skor	Hiperbarik Oksijen Grubu	Skor	Kontrol Grubu	Skor
K1	2	H1	2	S1	1
K2	2	H2	2	S2	1
K3	2	H3	1	S3	2
K4	1	H4	2	S4	1
K5	2	H5	2	S5	1
K6	2	H6	1	S6	2
K7	1	H7	1	S7	1
K8	2	H8	2	S8	1
Toplam Skor	14		13		10

Tablo 12. Radyolojik bulguların Goldberg sınıflamasına göre bağımsız ortopedist (Ortopedist 2) tarafından değerlendirilmesi

Karbojen Grubu	Skor	Hiperbarik Oksijen Grubu	Skor	Kontrol Grubu	Skor
K1	2	H1	2	S1	1
K2	1	H2	2	S2	2
K3	2	H3	1	S3	1
K4	1	H4	2	S4	1
K5	2	H5	2	S5	2
K6	2	H6	2	S6	1
K7	1	H7	1	S7	2
K8	2	H8	2	S8	1
Toplam Skor	13		14		11

Tablo 13. Radyolojik bulguların Goldberg sınıflamasına göre değerlendirme ortalaması

Karbojen Grubu	Skor	Hiperbarik Oksijen Grubu	Skor	Kontrol Grubu	Skor
K1	2	H1	2	S1	1
K2	1,5	H2	2	S2	1,5
K3	2	H3	1	S3	1,5
K4	1	H4	2	S4	1
K5	2	H5	2	S5	1,5
K6	2	H6	1,5	S6	1,5
K7	1	H7	1	S7	1,5
K8	2	H8	2	S8	1
Toplam Skor	13,5		13,5		10,5



Grafik 1. Radyolojik bulguların Goldberg sınıflamasına göre değerlendirme ortalaması



Resim 6. Hiperbarik Oksijen grubuna ait kırık iyileşmesinin radyolojik görüntü örneği



Resim 7. Karbojen grubuna ait kırık iyileşmesinin radyolojik görüntü örneği



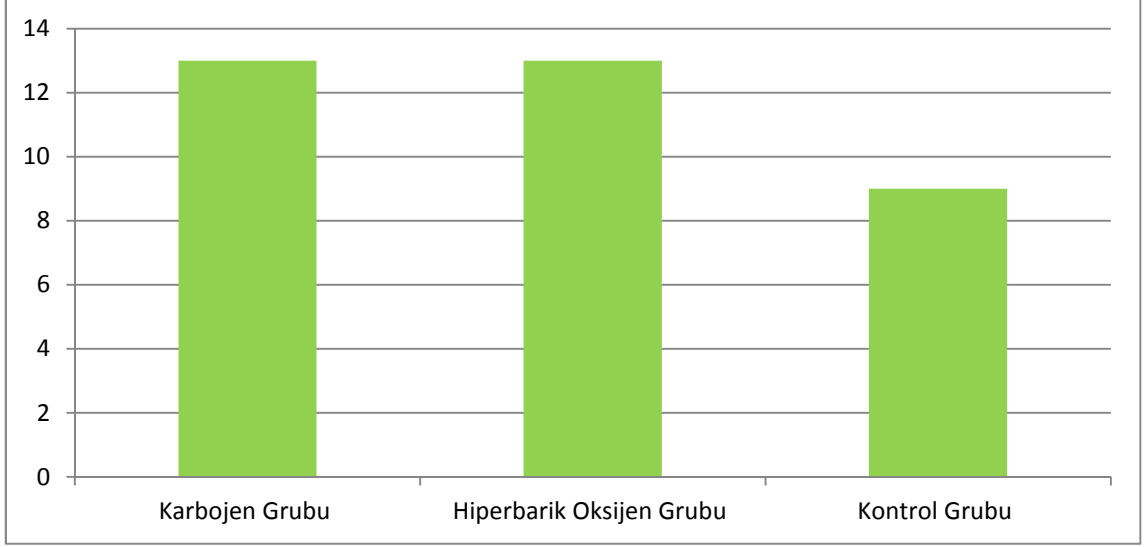
Resim 8. Kontrol grubuna ait kırık iyileşmesinin radyolojik görüntü örneği

4.2 KLİNİK DEĞERLENDİRME BULGULARI

Radyolojik inceleme sonrasında femurlar makroskopik hareket muayenesine tabi tutuldu. Hareket olmaması 2, tek planda hareket olması 1 ve iki planda hareket olması 0 puanla değerlendirildi. Hiperbarik oksijen(H) verilen grup ortalaması 1,625; Karbojen(K) verilen grup ortalaması 1,625 ve oda havası(S) verilen grup ortalaması 1,125 olarak bulundu. Her bir gruba göre klinik muayene puanının dağılımı Tablo 14'de verildi.

Tablo 14. Hiperbarik Oksijen, Karbojen ve Kontrol grubundaki femurlarda kırık iyileşmesi klinik değerlendirme bulguları

Hayvan Grup Adı	1	2	3	4	5	6	7	8	Toplam/ Ortalama
Karbojen(K)	1	2	0	2	2	2	2	2	13/1,625
Hiperbarik Oksijen(H)	2	2	1	2	2	2	2	0	13/1,625
Kontrol(S)	2	2	1	2	1	1	0	0	9/1,125



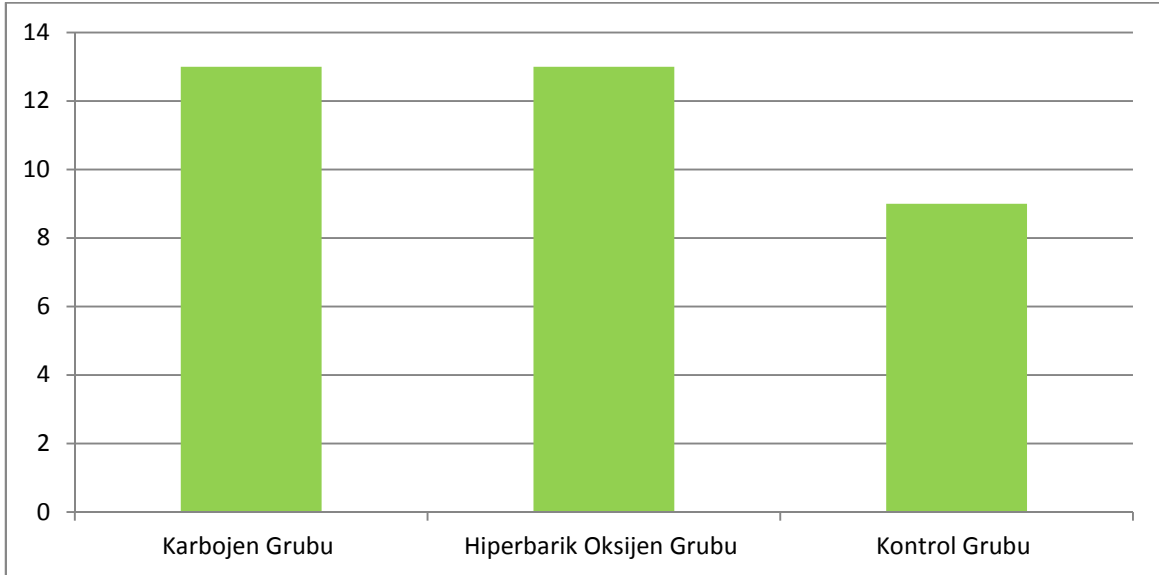
Grafik 2. Hiperbarik Oksijen,Karbojen ve Kontrol grubundaki femurlarda kırık iyileşmesi değerlendirme tipine göre grafiği

4.3. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

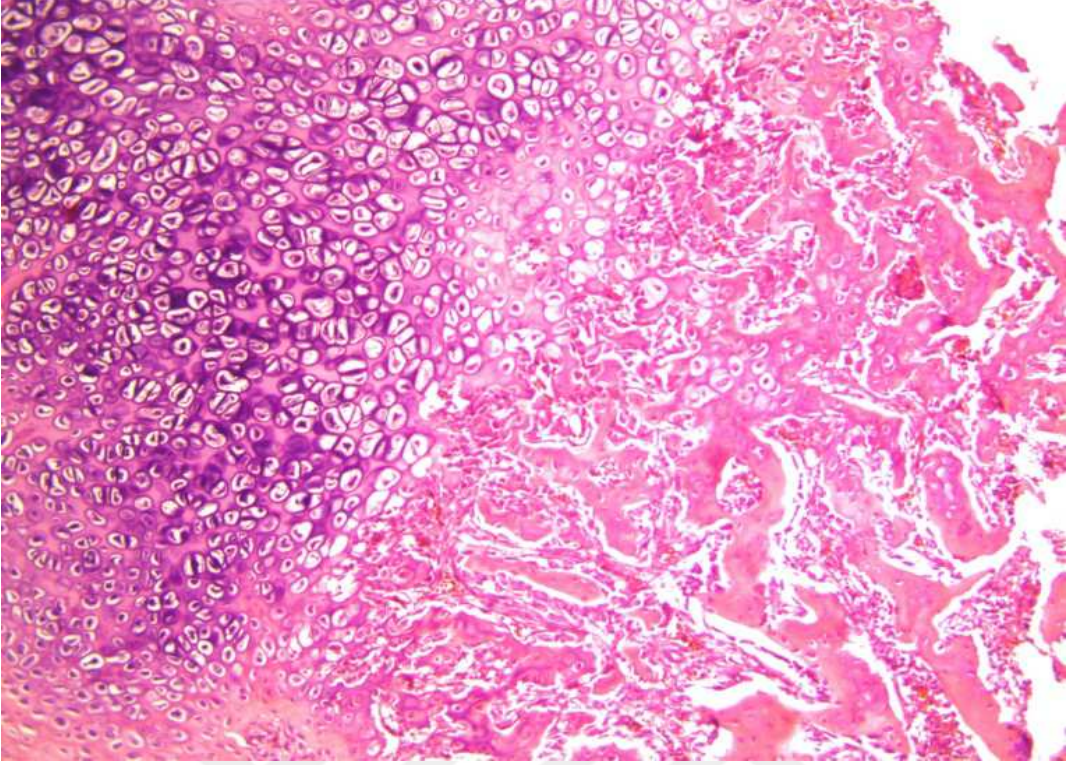
Tüm kemikler %10'luk formol solüsyonunda 2 gün süre ile fikse edildi. Fiksasyon sonrasında %10'luk asetik asit, %0,85'lik NaCl ve %10'luk formalin solüsyonunda dekalsifiye edildi. Dokular longitudinal olarak ikiye bölündü. Daha sonra parafin bloklara gömülen örnekler 4-5 mikronluk kesitler halinde kesildi. Örnekler Hematoksilen-Eosin ile boyandı. İyileşmenin histolojik olarak sınıflaması Huo ve arkadaşlarının(54) yayınladığı histolojik iyileşme skalasına göre yapıldı (Resim 6-7-8-9). Yapılan değerlendirmelerde toplam histolojik iyileşme skoru Hiperbarik (H) grubunda 56 puan,Karbojen(K) grubunda 57 ve Kontrol (S) grubunda 50 olarak puanlandı (Tablo 15).

Tablo 15. Hiperbarik Oksijen, Karbojen ve Kontrol grubundaki femurlarda kırık iyileşmesi histopatolojik bulgular

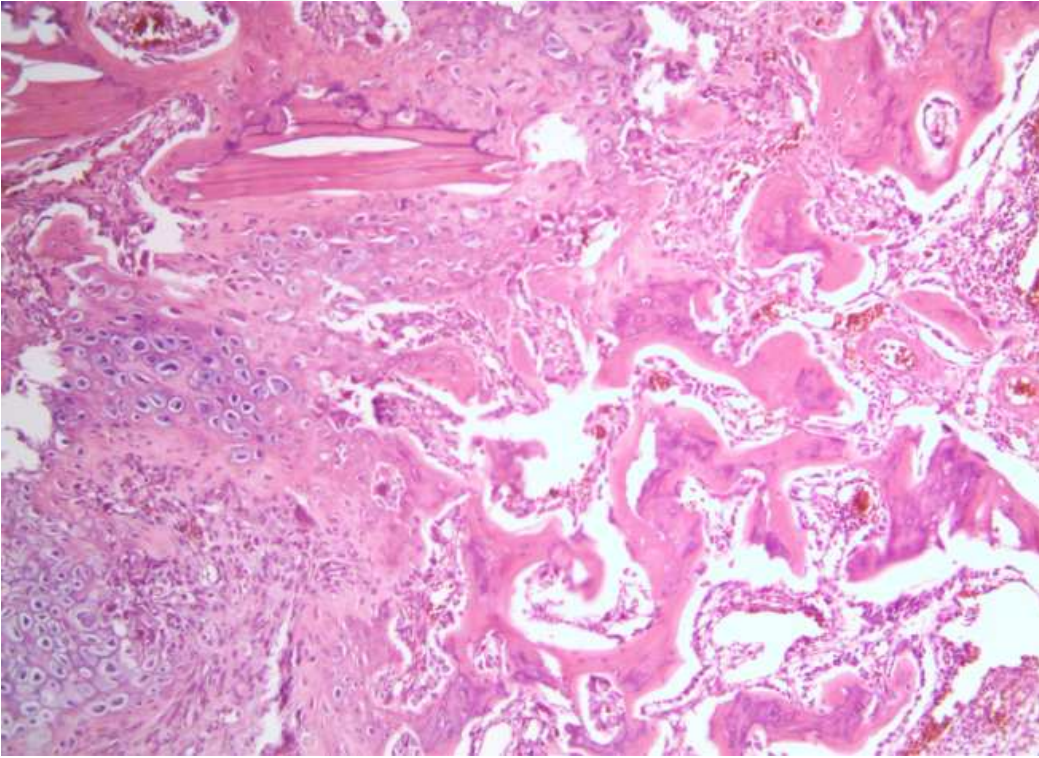
Karbojen Grubu	Skor	Hiperbarik Oksijen Grubu	Skor	Kontrol Grubu	Skor
K1	7	H1	6	S1	5
K2	8	H2	8	S2	6
K3	7	H3	7	S3	7
K4	6	H4	7	S4	6
K5	7	H5	8	S5	6
K6	8	H6	6	S6	7
K7	6	H7	7	S7	6
K8	8	H8	7	S8	7
Toplam Skor	57		56		50



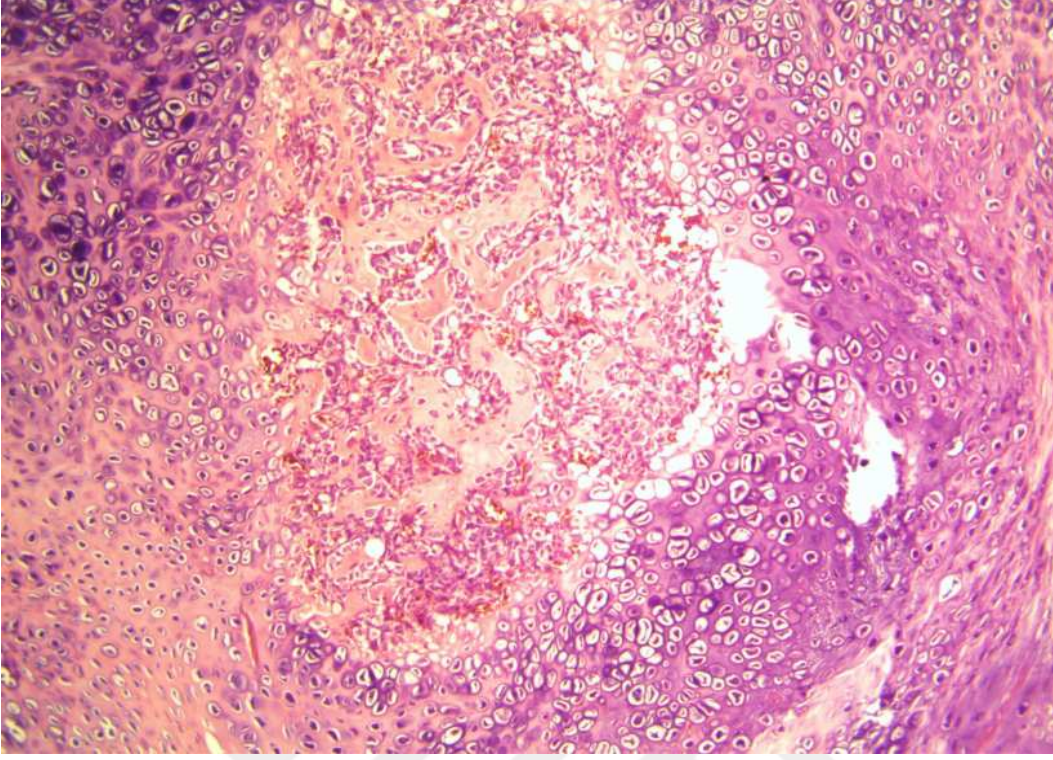
Grafik 3. Hiperbarik Oksijen, Karbojen ve Kontrol grubundaki femurlarda kırık iyileşmesi histopatolojik değerlendirme



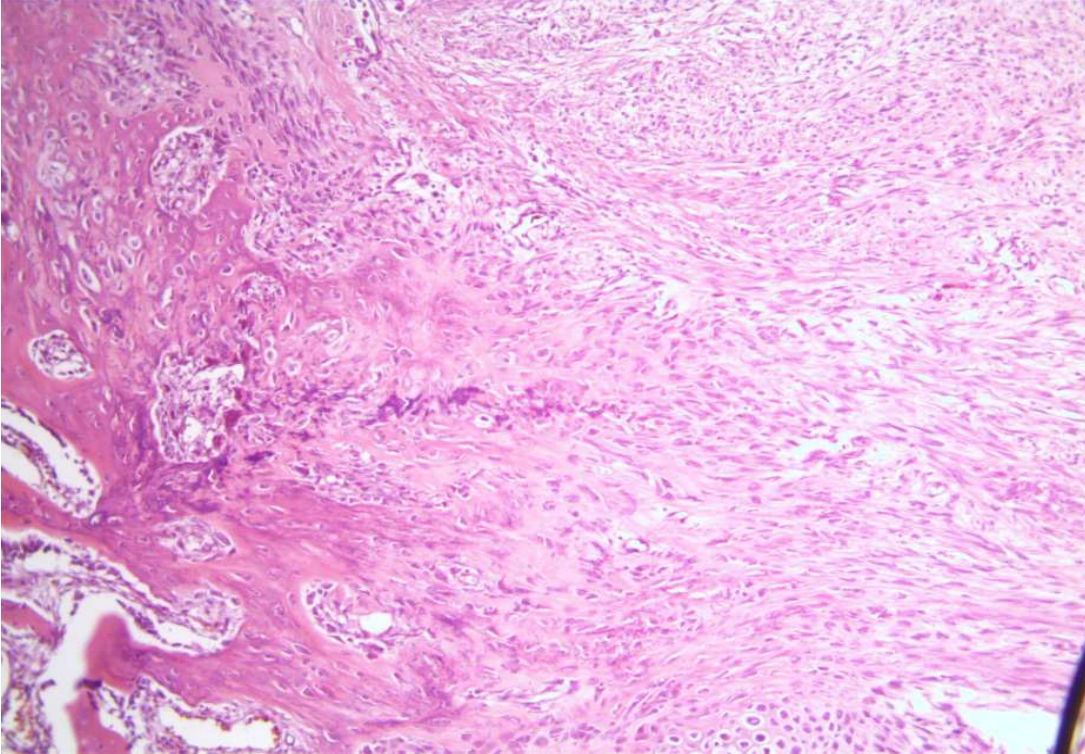
Resim 9. Evre 6 kallus formasyonu; eşit oranda kıkırdak ve immatür (Woven) kemik (H&E X 40)



Resim10. Evre 7 kallus formasyonu; maturasyonunu tam tamamlamış (immatür)kemik ve az miktarda kondroid doku (H&E X 40)



Resim 11. Evre 5 kallus formasyonu; ağırlıklı olarak kıkırdak ve az miktarda immatür (Woven) kemik (H&E X 40)



Resim 12. Evre 8 kallus formasyonu; tamamen immatür (Woven) kemik (H&E X 100)

4.4. İSTATİKSEL ANALİZ

Radyolojik bulguların değerlendirilmesinde iki bağımsız ortopedistin uyumunun değerlendirilmesinde çapraz tablolar ve sperman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Radyolojik, klinik ve histolojik bulguların karbojen, hiperbarik ve kontrol gruplarına göre farklılaşmaları non-parametrik bir test olan Kruskal Wallis ile sınanmıştır. Araştırma boyunca 0,05 ve 0,01 önem düzeyleri dikkate alınmış yani analiz çıktıları %95 ve %99 güven de değerlendirilmiştir.

Tablo 16. Ortopedist 1 ve Ortopedist 2'nin karbojen grubunu değerlendirmesi

		Ortopedist 2		Toplam
		Muhtemel Kaynama	Tam Kaynama	
Ortopedist 1	Muhtemel Kaynama	2	0	2
	Tam Kaynama	1	5	6
Toplam		3	5	8

Sperman Korelasyon=0,745*

Tablo 16'da bağımsız ortopedistlerin Karbojen grubundaki 8 denek ilişkin değerlendirmelerinin karşılaştırılması verilmiştir. Ortopedistler 2 muhtemel kaynama olan hastayı doğru sınıflandırır iken, 1. ortopedistin tam kaynama olarak sınıflandırdığı hastayı. 2. ortopedist muhtemel kaynama olarak sınıflandırmıştır. Karbojen grubunda radyolojik incelemeyi yapan iki bağımsız ortopedist arasındaki uyum %95 güvenle istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Sperman Korelasyon=0,745, Sig.=0,034<0,050))

Tablo 17. Ortopedist 1 ve Ortopedist 2'nin hiperbarik grubunu değerlendirmesi

		Ortopedist 2		Toplam
		Muhtemel Kaynama	Tam Kaynama	
Ortopedist 1	Muhtemel Kaynama	2	1	3
	Tam Kaynama	0	5	5
Toplam		2	6	8

Sperman Korelasyon=0,745*

Tablo 17'de bağımsız ortopedistlerin Hiperbarik grubundaki 8 hastaya ilişkin değerlendirmelerinin karşılaştırılması verilmiştir. Ortopedistler 5 tam kaynama olan hastayı doğru sınıflandırır iken, 1. ortopedistin muhtemel kaynama olarak sınıflandırdığı hastayı 2. ortopedist tam kaynama olarak sınıflandırmıştır. Hiperbarik grubunda radyolojik incelemeyi yapan iki bağımsız ortopedist arasındaki uyum %95 güvenle istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Sperman Korelasyon=0,745, Sig.=0,034<0,050))

Tablo 18. Ortopedist 1 ve Ortopedist 2'nin kontrol grubunu değerlendirmesi

		Ortopedist 2		Toplam
		Muhtemel Kaynama	Tam Kaynama	
Ortopedist 1	Muhtemel Kaynama	3	3	6
	Tam Kaynama	2	0	2
Toplam		5	3	8

Sperman Korelasyon= -0,447

Tablo 18’de bağımsız ortopedistlerin Kontrol grubundaki 8 hastaya ilişkin değerlendirmelerinin karşılaştırılması verilmiştir. 1. ortopedistin muhtemel kaynama olarak sınıflandırdığı 3 hastayı. 2. ortopedist tam kaynama olarak sınıflandırmış, 1. ortopedistin tam kaynama olarak sınıflandırdığı 2 hastayı ise ortopedist muhtemel kaynama olarak sınıflandırmış, kontrol grubunda radyolojik incelemeyi yapan iki bağımsız ortopedist arasındaki uyum %95 güvenle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Sperman Korelasyon=-0,447, Sig.=0,267>0,050).



Tablo 19. Karbojen, hiperbarik ve kontrol grubunun radyolojik bulgularına ilişkin betimsel istatistikler

		N	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama İçin %95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Radyolojik Bulgular	Karbojen	8	1,6875	0,45806	1,3046	2,0704
	Hiperbarik	8	1,6875	0,45806	1,3046	2,0704
	Kontrol	8	1,3125	0,25877	1,0962	1,5288

Tablo19'de karbojen, hiperbarik ve kontrol grubunun radyolojik bulgularına ilişkin betimsel istatistiklerden ortalama, standart sapma ve ortalamanın %95 güven aralığı verilmiştir. Karbojen ve hiperbarik grubunun ortalama skorları $1,6875 \pm 0,45806$ iken, kontrol grubunun ortalama skoru $1,3125 \pm 0,25877$ olarak elde edilmiştir.

Tablo 20. Karbojen, hiperbarik ve kontrol grubunun klinik muayene bulgularına ilişkin betimsel istatistikler

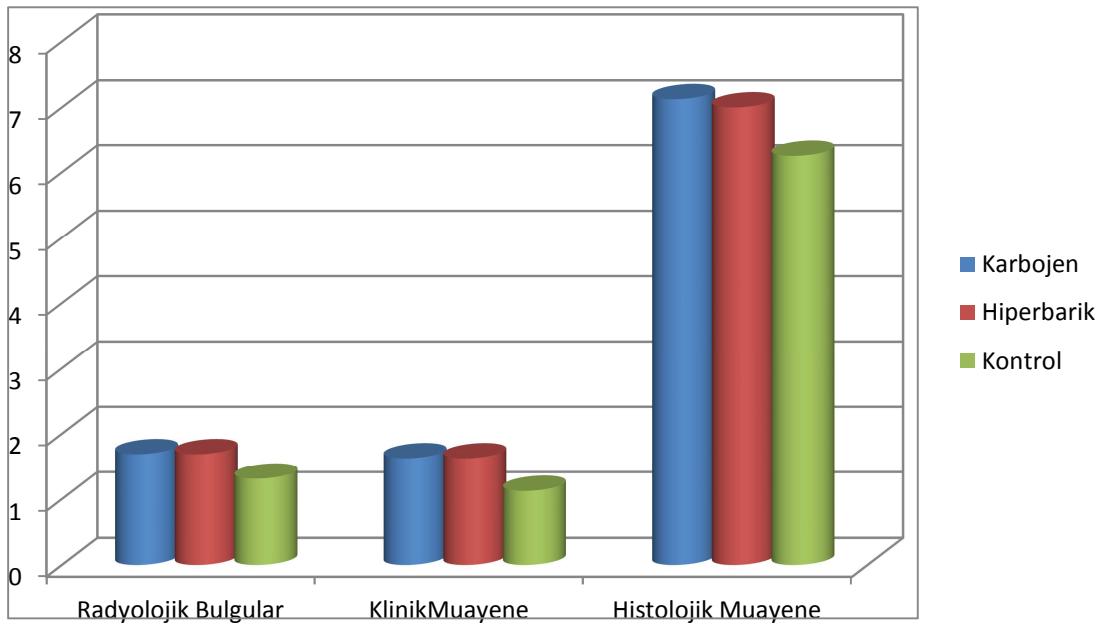
		N	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama İçin %95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Klinik Muayene Bulguları	Karbojen	8	1,6250	0,74402	1,0030	2,2470
	Hiperbarik	8	1,6250	0,74402	1,0030	2,2470
	Kontrol	8	1,1250	0,83452	,4273	1,8227

Tablo 20'de karbojen, hiperbarik ve kontrol grubunun klinik muayene bulgularına ilişkin betimsel istatistiklerden ortalama, standart sapma ve ortalamanın %95 güven aralığı verilmiştir. Karbojen ve hiperbarik grubunun ortalama skorları $1,6250 \pm 0,74402$ iken, kontrol grubunun ortalama skoru $1,1250 \pm 0,83452$ olarak elde edilmiştir.

Tablo 21. Karbojen, hiperbarik ve kontrol grubunun histolojik muayene bulgularına ilişkin betimsel istatistikler

		N	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama için %95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Histolojik Muayene Bulguları	Karbojen	8	7,1250	0,83452	6,4273	7,8227
	Hiperbarik	8	7,0000	0,75593	6,3680	7,6320
	Kontrol	8	6,2500	0,70711	5,6588	6,8412

Tablo 21’de karbojen, hiperbarik ve kontrol grubunun histolojik muayene bulgularına ilişkin betimsel istatistiklerden ortalama, standart sapma ve ortalamanın %95 güven aralığı verilmiştir. Karbojen grubunun ortalama skoru $7,1250 \pm 0,83452$ olarak elde edilirken, hiperbarik grubunun ortalama skoru $7,0000 \pm 0,75593$ olarak elde edilmiş, kontrol grubunun ortalama skoru ise $6,2500 \pm 0,870711$ olarak elde edilmiştir.



Grafik 4 Karbojen, Hiperbarik ve Kontrol Grubunun Değerlendirme Tipine Göre Grafiği

Tablo 22. Karbojen, Hiperbarik ve Kontrol Grubunun Radyolojik Bulguları Arasındaki Farka İlişkin Kruskal Wallis Testi Sonuçları

	Grup	N	Ortalama Rank	χ^2	Serbestlik Derecesi	Sig.
Radyolojik Bulgur	Karbojen	8	14,56	4,463	2	0,098
	Hiperbarik	8	14,56			
	Kontrol	8	8,38			

Karbojen, hiperbarik ve kontrol grubunun radyolojik bulguları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılığının sınanmasında Kruskal Wallis testi kullanılmış ve sonuçları Tablo 22’de verilmiştir. Karbojen ve hiperbarik gruplarının ortalama rankları 14,56 iken kontrol grubunun ortalama rankı 8,38’dir. Üç grubun ortalama ranklar arasındaki farkı değerlendiren $\chi^2 = 4,463$ istatistik değeri %95 güvenle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Sig.=0,098>0,05). Yani karbojen, hiperbarik ve kontrol grubunun radyolojik bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 23. Karbojen, hiperbarik ve kontrol grubunun klinik muayene bulguları arasındaki farka ilişkin kruskal wallis testi sonuçları

	Grup	N	Ortalama Rank	χ^2	Serbestlik Derecesi	Sig.
Klinik Bulgur	Karbojen	8	13,94	2,668	2	0,263
	Hiperbarik	8	13,94			
	Kontrol	8	9,63			

Karbojen, hiperbarik ve kontrol grubunun klinik muayene bulguları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılığının sınanmasında Kruskal Wallis testi kullanılmış ve sonuçları Tablo 23’de verilmiştir. Karbojen ve hiperbarik gruplarının ortalama rankları 13,94 iken kontrol grubunun ortalama rankı 9,63’dür. Üç grubun ortalama ranklar arasındaki farkı değerlendiren $\chi^2 = 2,668$

istatistik değeri %95 güvenle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Sig.=0,263>0,05). Yani karbojen, hiperbarik ve kontrol grubunun klinik muayene bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 24. Karbojen, hiperbarik ve kontrol grubunun histopatolojik değerlendirmeleri arasındaki farka ilişkin kruskal wallis testi sonuçları

	Grup	N	Ortalama Rank	χ^2	Serbestlik Derecesi	Sig.
Histolojik Bulgur	Karbojen	8	15,06	4,845	2	0,089
	Hiperbarik	8	14,13			
	Kontrol	8	8,31			

Karbojen, hiperbarik ve kontrol grubunun histopatolojik değerlendirmeleri ile arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılığının sınanmasında Kruskal Wallis testi kullanılmış ve sonuçları Tablo 24'de verilmiştir. Karbojen grubunun ortalama rankı 15,06 iken hiperbarik grubunun ortalama rankı 14,13, kontrol grubunun ortalama rankı 8,31'dir. Üç grubun ortalama rankları arasındaki farkı değerlendiren $\chi^2 = 4,845$ istatistik değeri %95 güvenle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Sig.=0,089>0,05). Yani karbojen, hiperbarik ve kontrol gruplarının histopatolojik değerlendirilme ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

5.TARTIŞMA

Kemik kırıkları ortopedik hekimlerin en temel problemlerinden biri olup kırık oluşma ve iyileşme mekanizmaları ve bu mekanizmalara olumlu ya da olumsuz etkileyen faktörler uzun zamandan beri araştırma konusu olmuştur. Kemik kırık iyileşmesi de yara iyileşmesine benzer mekanizmalarla oluşmakta ve kırık iyileşmesi fazında birçok sitokin ve mediatör rol almaktadır (17,18,19,28,31). Bu mediatörlerin yanı sıra kırık bölgesindeki vaskülarizasyon, kırık hattındaki mekanik faktörler ve serbest radikaller de kırık iyileşmesini etkilemektedir. Hiperbarik oksijen tedavisi kırık iyileşmesine Endotelin1, VEGF, FGF, TGF β 1, PDGF β gibi sitokin salınımında artış, IFN-gama, IL-1 ve IL 6 gibi sitokinlerde baskılanma sağlayarak yara iyileşmesini düzenlemektedir.

Bir kemik kırıldığı zaman kırık bölgesinde arterial vazokonstruksiyon gelişir. Takiben geçici bir iskemik peryod ve arterial vazodilatasyon ve kırık bölgesinde reperfüzyonda bir artış olur. Kırığın çevresindeki yumuşak dokuların zedelenmesine neden olan unsurlardan birisininde iskemi-reperfüzyon olduğu bilinmektedir. Kırık oluştuktan hemen sonra inflamatuvar, onarım ve remodeling fazlarını içeren iyileşme peryodu başlar. Kırık hematomu kırık iyileşmesi için gerekli temel öğeleri içerir. Kırık iyileşmesinin erken dönemi oldukça önemlidir. Başlangıç fazında (ilk beş gün) inflamatuvar hücreler (lökosit, makrofaj ve mast hücreleri) kırık bölgesine ulaşırlar. Polimorfonükleer lökositlerin aktivasyonu ile üretilen serbest oksijen radikallerinin yara iyileşmesi ve granülasyon dokusunu bozdukları bildirilmiştir(13,14,15)

Hiperbarik oksijen tedavisinin etki mekanizmaları primer ve sekonder etki olmak üzere iki ana başlıkta incelenebilir. Primer etki olarak dokularda oksijenasyonun ve vaskülaritenin arttırılması ve olay sahasındaki sitokin dengesinin düzenlenmesi olarak gösterilebilir. Sekonder etki olarak olay sahasındaki oksidatif stresin düzenlenmesi (ki buna antimikrobiyal etki de dahildir), iskemi reperfüzyon hasarının azaltılması ve yara iyileşmesinin indüklenmesidir. Yara iyileşmesinin indüklenmesi lokal ve sistemik birçok ortak faktörün karmaşık mekanizması ile ortaya çıkmaktadır, bunlardan lokal olanlara

olay bölgesindeki sitokin oksijen gradientinin dengelenmesi, makrofajların olay bölgesine toplanması örnek gösterilebilir. Sistemik faktörlere de olay bölgesine kemik iliğinden progenitör hücrelerin toplanmasının sağlanması örnek gösterilebilir. Sonuçta net etki yara iyileşmesinin desteklediği yeni kalıcı damar oluşumu (neovaskülogenezis) ve arttırılmış kollajen oluşumudur(48).

Hiperbarik oksijen tedavisine yönelik yapılan çalışmalarda, literatürde geniş yer verilmesine karşın etkisi net olarak ortaya konamamıştır.

Literatüre bakıldığında son yıllardaki HBO ve kemik doku ile ilgili çalışmaların daha çok distraksiyon osteogenezine, otojen kemik greftlerinin kaynamasına ve radyasyona maruz kalan kemik dokudaki değişikliklere HBO tedavisinin etkisini araştıran çalışmalar olduğu dikkati çekmektedir.

Eralp ve arkadaşları ratlarda radyoterapi uyguladıkları otojen kemik greftlerinin kaynaması ile ilgili yaptıkları deneysel çalışmada HBO uygulamasının kemik iyileşmesi üzerine etkisine de bakmışlar ve HBO uygulanan deneklerde histolojik ve radyolojik iyileşmenin daha üstün olduğunu görmüşlerdir (49). Clark ve ark. tavşan mandibulalarında yaptıkları distraksiyon osteogenezini modelinde bilgisayarlı tomografi ile kemik yoğunluğunu ölçmüşler ve HBO tedavisi uygulanan grupların kemik yoğunluğunun istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır(50). Yine Muhonen A ve ark. yaptıkları benzer çalışmada HBO uygulamasının osteoblastik aktiviteyi ve yeni damar oluşumunu arttırdığını saptamışlardır (51).

Distraksiyon osteogenezinin kemik iyileşme modeli olarak kullanıldığı bir başka deneysel çalışmada Wang ve ark. HBO tedavisini farklı sürelerde uygulamışlar ve farklı iyileşme dereceleri elde etmişlerdir (52).

Çalışmanın diğer parametrelerinden olan karbojen tedavisi temel olarak sistemik vazodilatasyon etkisi ve bu etkiye ikincil olarak oluşturulması planlanan kırık bölgesinde kan akımının arttırılması ve kırık iyileşmesine olan etkisi incelendi. Karbojen tedavisi status epilepticus, Sensörinöral işitme kaybı, gastrointestinal sistem maligniteleri, santral sinir sistemi dolaşım ve retinal arter oklüzyonu gibi farklı konularda çalışılmış olup, kırık iyileşmesi ile ilgili çalışmalara literatürde rastlanılmamıştır (52-56).

Bunun yanı sıra literatüre bakıldığında Chen ve arkadaşları yaptığı çalışmada karbojen solunumu ile hiperkapniye zorlanan deneklerin beyin dokularında ve kapiller mikrodolaşımda oksijenasyonu arttırdığını göstermiştir (57). Ayrıca Powell ve arkadaşları insan tümöral dokularında yaptığı araştırmalarda karbojen ile muamele edilen dokulardaki oksijenasyonun ve mikrodolaşımın arttığını göstermiştir. Bu bağlamda karbojen verilen tümöral dokuların kanlanması artırılıp daha radyosensitif hale getirilmiştir(58).

Karbojen tedavisi klinik olarak CO zehirlenmelerinde ve deneysel olarak ağırlıklı olarak tümör oksijenasyonunun ve kanlanmasının değiştirilmesi, beyin ve iç kulak gibi organ patolojilerinde perfüzyonu ve oksijenasyonu düzenlediği çalışmalar literatürde mevcuttur (59).

Karbojen tedavisinin kırık iyileşmesine olası muhtemel etkisi vazodilatasyon sonucunda oluşan kan dolaşımının yanı sıra mikrodolaşımda oksijen seviyesini yükseltmesi ve inflamasyon sahasında serbest radikal azaltılması ile beraber kaliteli bir kollajen oluşumunun desteklendiğini düşünmekteyiz.

Bu bilgiler ışığında ratlarda yaptığımız deneysel kırık modelindeki kırık iyileşmesini hiperbarik oksijen, Karbojen ve herhangi bir gaz verilmeyen gruplardaki etkileri incelendi.

Çalışma sonrasında oluşturulan istatistiksel veriler incelendiğinde yapılak kırık modelindeki iyileşme oranları 3 ana başlıkta toplandı ve ilk olarak radyolojik incelemede iki bağımsız ortopedistin puanlaması değerlendirildi .İlk olarak iki ortopedist arasındaki uyum %95 güvenle istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Sperman Korelasyon=0,745, Sig.=0,034<0,050))

Ortopedistlerin radyolojik değerlendirmesinde karbojen ve hiperbarik grubundaki denekler kontrol grubuna göre ortalama skoru daha yüksek olmakla beraber Kruskal Wallis Testi testi ile yapılan değerlendirmede karbojen ve hiperbarik grubundaki deneklerin kontrol grubundaki deneklere göre kırık iyileşmesinde istatistiksel anlamlı fark bulunamadı.(Sig.=0,098>0,05).

İkinci başlıkta yapılan klinik muayene değerlendirmesinde de karbojen ve hiperbarik grubundaki denekler kontrol grubuna göre ortalama skoru daha yüksek olmakla beraber Kruskal Wallis Testi testi ile yapılan değerlendirmede

karbojen ve hiperbarik grubundaki deneklerin kontrol grubundaki deneklere göre kırık iyileşmesinde istatistiksel anlamlı fark bulunamadı.

Son olarak değerlendirmenin üçüncü başlığında da karbojen ve hiperbarik oksijen grubundaki denekler histolojik muayeneye göre kontrol grubuna göre daha yüksek skor alırken istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (Sig.=0,089>0,05)

Tüm gruplar ve değerlendirmeler göz önüne alındığında; karbojen ve hiperbarik oksijen grubunun diğer gruplara göre yüksek skor almasına rağmen istatistiksel anlamlı fark bulunamaması denek sayısının az olması belki de istatistiksel anlamlılığa ulaşmamızı engellemiş olabilir.

Deneklerin karbojen ve hiperbarik oksijen uygulanması için gaz tanklarına alınması, kapalı bir alanda tutulmaya çalışılması hayvanlarına aşırı strese maruz kalmasına, bununda sempatik system aktivasyonu ile kırık iyileşmesi üzerinde olumsuz etki yaratması muhtemeldir. Ayrıca hayvanların kapalı Alana bırakılırken fiziksel olarak da fazlaca hareket etmeleri kırık bölgesinde aşırı harekete sebebiyet vererek kırık iyileşmesini olumsuz etkilemiş olabilir. Bu olumsuzluklara rağmen yinede hiperbarik oksijen ve karbojen gruplarında değerler daha iyi bulunmuş ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır.

6.SONUÇ

Karbojen ve hiperbarik oksijen kullanımının kırık iyileşmesi üzerine etkilerini tespit etmek üzere düzenlenen bu çalışmada sonuçlar klinik, radyolojik ve histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Dört haftalık gaz uygulaması sonucunda Karbojen ve Hiperbarik Oksijen grubu deneklerindeki kırık iyileşme skorları kontrol grubuna göre istatistiksel fark bulunamamasına rağmen yüksek skor almıştır. Yapılan literatür çalışmalarında Hiperbarik Oksijen ve Karbojen uygulamasının doku oksijenasyonunu arttırdığı, serbest radikal oluşumunu azalttığı ve doku kanlanmasını arttırdığı gösterilmiştir. Hayvanların kapalı ortamda aşırı strese maruz kalması, kapalı ortamda deney tankının içinde aşırı hareket, denek sayısının azlığı gibi sorunları çözüme ulaştırdığımız zaman istatistiksel olarak anlamlı bir farkın ortaya çıkacağını düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

- 1- Baykal, B., Kırdemir, V.(2002).Hiperbarik oksijen tedavisini ve Ortopedik uygulamaları. TOTBİD Dergisi (1)-2; p:114-5
- 2-Chaturvedi, Rc., Rai, RM., Sharma, RK.(1990). Therapeutic role of carbogen in impaired hearing. Indian Med Res 92:420-3.
- 3-Shikowitz, MJ.(1991). Sudden Sensorineural hearing loss. Medical Clin North Am. 75:1239-50 .
- 4- Winstein, SL., Buckwalter, JA. (2009).Turek Ortopedi İlkeler ve Uygulamaları, 6: p:10-17.
- 5- Dische, S., Rojas, A., Rugg, T., Hong, A., Michael BD.(1992) Carbogen breathing: a system for use in man. Br J Radiol.65(769):87-90.
- 6- Kaanders, JHAM., Popa, LAM., Marresb, HAM., van der Maazen, RWM., van der Kogela, AJ., van Daala, WAJ. (1995) Radiotherapy with carbogen breathing and nicotinamide in head and neck cancer: feasibility and toxicity. Radiotherapy and Oncology.37(3),p.190-8.
- 7- Atebara, NH., Brown, GC., Cater J. (1995). Efficacy of anterior chamber paracentesis and Carbogen in treating acute nonarteritic central retinal artery occlusion. Ophthalmology.102(12):2029-34.
- 8- Flynn, JM. (2011) American Academy of Orthopedic Surgeons, Orthopedic Knowledge Update. Vol 10. Section one: chapter 2.
- 9-Barnes, GL., Kostenuik, PJ.,Gerstenfeld, LC.,Einhorn, TA.(1999). Growth Factor regulation of fracture repair. J bone miner Res.14(11): 1805-15
- 10-Rundle, CH.,Wang, H.,Yu, H.,et al.(2006). Microarray analysis of gene expression during the inflamation and endo-chondral bone formation stages of rat femur fracture repair. Bone. 38(4):521-29 .
- 11-Gerstenfeld, LC.,Cho, TJ., Kon, T.,et al. (2001). Impaired intramembranous bone formation, during bone repair in the absence of tumor necrosis factor-alpha signaling. Cells Tissue Organs. 169(3):285-294.
- 12- Gerstenfeld, LC., Cho, TJ., Kon, T., et al. (2003). Impaired fracture healing in the absance of TNF-alpha signaling: The role of TNF alpha in endochondral cartilage resoprtion. J bone Miner Res. 18(9):1584-92.

- 13- Thompson, Z., Miclau, T., Hu, D., Helms, JA. (2002) A model for intramembrane ossification during fracture healing. *J orthop Res*;20(5):1091-98
- 14-Brond, AR., Rubin, TC. (1990) Fracture Healing. In: *Surgery of the Musculoskeletal System*. Churchill Livingstone, New York 1: 93–114.
- 15-Miller MD. Bone. (1996) In: Miller M (Ed) *Review of Orthopaedics*. Saunders, Philadelphia. 1–22.
- 16-Cruess RL. (1984) Healing of bone, tendon and ligament In: *Fractures*. Philadelphia, Lippincott Company, 1:147–167.
- 17- Brinker MR, O'Connor DP, Monla YT, Earthman TP. (2007). Metabolic and endocrine abnormalities in patients with non unions. *J Orthopedic Trauma*;21(8): 557-570.
- 18-Wang, A., Powell A. (2009) The effects of obesity surgery on bone metabolism: What orthopedic surgeons need to know. *Am J Orthop*(belle Mead NJ). 38(2):77-79.
- 19-Schmitz MA, Finnegan M, Natrajan R, Champine J. (1999) Effect of smoking on tibial shaft fracture healing. *Clin Orthop Relat Res*.365:184-200
- 20- Loder RT. (1988) The influence of diabetes mellitus on the healing of closed fractures. *Clin orthop Relat Res*. 232:210-216
- 21-Li, C., Mori, S., Li, J., et al. (2001) Long-term effect of incadronate disodium (YM-175) on fracture healing of femoral shaft in growing rats. *J Bone Miner Res*. 16(3):429-436
- 22- Dimmen, S., Nordsletten, L., Madsen, JE. (2009) Parecoxib and indomethacin delay early fracture healing: A study in rats. *Clin Orthop Relat res*. 467(8):1992-1999
- 23- Nguyen, H., Morgan, DA., Forwood, MR.(2001) Sterilization of allograft bone; Effects of gamma irradiation on allograft biology and biomechanics *Cell Tissue Bank*.8(2):93-105
- 24-Drosos, GJ., Kazakos, Kl., Kouzoumpasis, P., Verretas, DA. (2007) Safety and Efficacy of commercially available demineralized bone matrix preparations, A critical review of clinical studies. *Injury*;38:p13-21

- 25- Gandhi. A., Doumas, C., O'Connor, JP., Parsons, JR., SS, Lin.(2006). Erratum to "The effects of local platelet rich plasma delivery on diabetic fracture healing". Bone 38(4), p540-546
- 26- Griffin, XL., Smith, CM., Costa, ML. (2009) The clinical use of platelet rich plasma in the promotion of bone healing:A systematic review. Injury. 40(2):158-162
- 27- Ramoshebi. LN., Ripamonti, U. (2000). Osteogenic protein-1, a bone morphogenetic protein, induces angiogenesis in the chick chorioallantoic membrane and synergizes with basic fibroblast growth factor and transforming growth factor-beta1. Anat Rec. 259(1):97-107.
- 28- Carvalho, RS., Einhorn, TA., Lehmann, W., et al. (2004) The role of angiogenesis in a murine tibial model of distraction osteogenesis. Bone.34:849-861
- 29-Kempen, DH., Lu, L., Heijink, A., et al. (2009)Effect of local sequential VEGF and BMP-2 delivery on ectopic and orthotopic bone regeneration. Biomaterials. 30:2816-25.
- 30- Nakajima, F., Ogasawara, A., Goto, K., (2001) Spatial and temporal gene expression in chondrogenesis during fracture healing and the effects of basic fibroblast growth factor. J Orthop Res.19(5):935-944.
- 31-Maus, U., Andereya, S., Ohnsorge, JA., Gravius, S., Siebert, CH., Niedhart, C. (2008) A FGF/TCP-composite inhibits bone formation in a sheep model . J Biomed Mater Res B Appl biomater. 85(1):87-92.
- 32-Birnbaum, K., Wirtz, DC., Siebert, CH., Heller, KD. (2002)Use of extracorporeal shock-wave therapy(ESWT) in the treatment of non unions. : A review of literature. Arch Orthop Trauma Surg.122(6):324-330.
- 33-Wood, G. (2003) General principles of fracture treatment. In: Canale (Ed) *Campell' Operative Orthopaedics*. Mosby, Philadelphia, 2669-2724.
- 34- Yurttaş, Y. (2004)Hiperbarik Oksijen tedavisinin distrikte kas ve kemik dokusu üzerine olan etkisinin araştırılması. GATA
- 35-Haroon, Z.A, Raleigh, J.A., Greenberg, C.S., and Dewhirst, M.W. (2000) Early wound healing exhibits cytokine surge without evidence of hypoxia. Ann. Surg. 231, 137–147.

- 36-Kalns, J., Dick, E.J., Jr., Scruggs, J., Kieswetter, K., and Wright, J. (2003) Hyperbaric oxygen treatment prevents upregulation of angiogenesis following partial-thickness skin grafts in the pig. *Wound Repair Regen.* 1, 139–144.
- 37- Lindell, K. Weaver. *Hyperbaric Oxygen Therapy Indications Thirteenth Edition The Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report.*
- 38- Douglas, TA., Lawson, DD., Ledingham, I. McA., Norman, JN., Sharp, G.R., Smith, G. (1961). Carbogen in Experimental Carbon-monoxide Poisoning. *Br Med J.* 2(5268): 1673–1675.
- 39- Brizel, DM., Lin. S., Johnson, JL., Brooks, J., Dewhirst, MW., Piantadosi, CA. (1995) The mechanisms by which hyperbaric oxygen and carbogen improve tumour oxygenation. *Br J Cancer.* 72(5): 1120–1124.
- 40- Ashkanian, M., Borghammer, P., Gjedde, A., Ostergaard, L., Vafaei, M. (2008) Improvement of brain tissue oxygenation by inhalation of carbogen. *Neuroscience.* 156(4):932-8.
- 41 Neveu, MA., Bol, V., Bol, A., Bouzin, C., Grégoire, V., Feron, O., Jordan, BF., Gallez, B. (2015). The increase in tumor oxygenation under carbogen breathing induces a decrease in the uptake of [(18)F]-fluoro-deoxy-glucose. *Radiother Oncol.* 116(3):400-3.
- 42- Hou, H., Khan, N., Lariviere, J., Hodge, S., Chen, EY., Jarvis, LA., Eastman, A., Williams, BB., Kuppusamy, P., Swartz, HM. (2014) Skeletal muscle and glioma oxygenation by carbogen inhalation in rats: a longitudinal study by EPR oximetry using single-probe implantable oxygen sensors. *Adv Exp Med Biol.* 812:97-103.
- 43- Cugati, S., Varma, DD., Chen, CS., Lee, AW. (2013) Treatment Options for Central Retinal Artery Occlusion. *Curr Treat Options Neurol.* 15:63–77
- 44- Us AK. (2005). Kırıklar hakkında genel bilgiler. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü Ders Notları, Ankara.
- 45- Kılıçoğlu SS. (2002) Mikroskopi düzeyinde kırık iyileşmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 55(2):143-150.
- 46- Wood, G. (2003) General principles of fracture treatment. In: Canale (Ed) *Campbell' Operative Orthopaedics.* Mosby, Philadelphia, 2669-2724.

- 47- Hoppel, C. (1992) The physiological role of carnitine. In: Ferrari R, Di Mauro S, Sherwood G. Lcarnitine and its role in medicine: from function to therapy. London: Academic Pres. p.5-19.
- 48- Heyboer, M., Sharma, D., Santiago, W., McCulloch, N. (2017) Hyperbaric Oxygen Therapy: Side Effects Defined and Quantified. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 6(6): 210–224.
- 49- Eralp, L., Kocaoğlu, M., Atalar, AC. et al. (2000) Hiperbarik oksijen uygulamasının sıçanlarda irradiye otojen kemik grefti üzerine etkisi: Deneysel çalışma. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 34:499-511.
- 50- Clark, CL., Strider, J., Hall, C., et al. (2006) Distraction osteogenesis in irradiated rabbit mandibles with adjunctive hyperbaric oxygen therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 64:589-593.
- 51- Muhonen, A., Haaparanta, M., Grönroos, T., Bergman, J., Knuuti, J., Hinkka, S., Happonen, RP. (2004) Osteoblastic activity and neoangiogenesis in distracted bone of irradiated rabbit mandible with or without hyperbaric oxygen treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 33(2):173-8.
- 52- Wang, C., Ueng, SWN., Yuan, LJ., et al. (2005) Early administration of hyperbaric oxygen therapy in distraction osteogenesis: A quantitative study in New Zealand rabbits. *J Trauma*. 58:1230-1235
- 53- Forsyth, R., Martland, T., Lai, M., Vadlamani, G., Hogan, V. (2016). 5% Carbon Dioxide is safe but of limited efficacy as a treatment for paediatric non-convulsive status epilepticus: An open label observational study. *Eur J Paediatr Neurol*. 20(4):560-5.
- 54- Wallace, TE., Patterson, AJ., Abeyakoon, O., Bedair, R., Manavaki, R., McLean, MA., O'Connor, JP., Graves, MJ., Gilbert, FJ. (2016). Detecting gas-induced vasomotor changes via blood oxygenation level-dependent contrast in healthy breast parenchyma and breast carcinoma. *J Magn Reson Imaging*. 44(2):335-45.
- 55- Zhang, LJ., Zhang, Z., Xu, J., Jin, N., Luo, S., Larson, AC., Lu, GM. (2015) Carbogen gas-challenge blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging in hepatocellular carcinoma: Initial results. *Oncol Lett*. 10(4):2009-2014.
- 56- Khan, N., Hou, H., Eskey, CJ., Moodie, K., Gohain, S., Du, G., Hodge, S.,

- Culp, WC., Kuppusamy, P., Swartz, HM. (2015) Deep-tissue oxygen monitoring in the brain of rabbits for stroke research. *Stroke*.46(3):p62-6.
- 57- Cugati, S., Varma, DD., Chen, CS., Lee, AW. (2013). Treatment options for central retinal artery occlusion. *Curr Treat Options Neurol*.15(1):63-77.
- 58- Powell, MEB., Hillb, SA., Saunders, MI., Hoskin, PT., Chaplinb, DJ. (1996) Effect of carbogen breathing on tumour microregional blood flow in humans. *Radiotherapy and Oncology*. 41(3), p 225–231
- 59- Schuurin, J., Bussink, J., Bernsen, HJ., Peeters, W., van der Kogel, AJ. (2006). Effect of carbogen breathing on the radiation response of a human glioblastoma xenograft: analysis of hypoxia and vascular parameters of regrowing tumors. *Strahlenther Onkol*.182(7):408-14.
- 60- Bennett, MH., Stanford, R., Turner, R. (2005) Hyperbaric oxygen therapy for promoting fracture healing and treating fracture non-union. *Cochrane Database Syst Rev*. (1):CD004712.