

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



RATLARDA SİSTEMİK KARNİTİN UYGULAMASININ
DENEYSEL KIRIK MODELİNDE KIRIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. SERDAR ERGİNOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. GÜRDAL NUSRAN

Çanakkale-2015

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Ortopedi ve Travmatoloji uzmanlık
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Dr.Serdar ERGİNOĞLU'nun **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 27.04.2015

TEZ KONU BAŞLIĞI
Ratlarda Sistemik Karnitin Uygulamasının Deneysel Kırık Modelinde
Kırık İyileşmesi Üzerine Etkisi

Tez Danışmanı: Yrd.Doç.Dr. Gürdal NUSRAN

Tez Jürisi Üyeleri:
Adı Soyadı

Doç.Dr. Erkam KÖMÜRCÜ

Yrd.Doç.Dr. Gürdal NUSRAN

Yrd.Doç.Dr. Mert ÇİFTDEMİR

imzası

.....
.....
.....

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki
jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim
Kurulunun 30/04/2015 tarih ve 1/2015/12 sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

.....
Dekan

Prof.Dr. Fevzi Sefa DEREKÖY
Dekan

TEŞEKKÜRLER

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda ihtisas eğitimim süresince bilgi ve deneyimi ile teorik ve pratik olarak bana kazandırdığı mesleki becerilerin yanı sıra hastalarımıza olan yaklaşımı ile bana daima örnek olan ve bana hekimlik mesleğini sevdiren saygıdeğer hocam sayın Yard.Doç.Dr.Gürdal NUSRAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca ihtisas eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle her zaman bana örnek olan sayın Doç.Dr. Erkam KÖMÜRCÜ, Yard.Doç.Dr. Burak KAYMAZ, Yard, Doç.Dr. Umut Hatay GÖLGE, Yard.Doç.Dr. Ferdi GÖKSEL ile Doç.Dr. Nihal KILINÇ'a çok teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, servis, ve ameliyathane hemşire ve personelimize teşekkürlerimi sunarım.

Beni her zaman destekleyip mesleğimde kendime olan güvenimi arttırmamda yardımcı olan sevgili eşim Didem ERGİNOĞLU'na

Bütün stres ve yorgunluğumu gideren canım oğullarım Ali Yağız ve Mert Efe'ye

Bu zamana kadar maddi ve manevi bana her zaman destek olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Serdar ERGİNOĞLU
Çanakkale, 2015

I. İÇİNDEKİLER

II. ÖZET

III. KISALTMALAR

IV. TABLO LİSTESİ

V. ŞEKİL LİSTESİ

VI. RESİM LİSTESİ

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik doku ve histolojisi

2.1.1. Kemik Hücreleri

2.1.2. Kemik Matriksi

2.1.3. Periosteum ve Endosteum

2.2. Kemik Tipleri

2.3. Kemiğin Oluşumu

2.3.1. İntramembranöz Kemikleşme

2.3.2. Enkondral Kemikleşme

2.4. Kemiğin Büyümesi ve Yeniden Şekillenme

2.5. Kemik Fizyolojisi

2.5.1. Destek ve Koruma

2.5.2. Şekillenebilme Özelliği

2.5.3. Kalsiyum Deposu

2.5.4. Fosfat

2.5.5. Beslenme

2.5.6. Hormonal Faktörler

2.5.7. Kemik Hücreleri Arasındaki İlişkiler

2.6. Kırık Tanımı ve Tipleri

2.6.1. Kırık Tanımı

2.6.2. Kırık Tipleri ve Sınıflandırılması

2.6.3. Kırıkları Oluşturan Sebepler ve Kırık Oluş Mekanizması

2.6.4. Kırık Belirti ve Bulguları

- 2.7. Kırık İyileşmesi
 - 2.7.1. Kırık İyileşmesinin Evreleri
 - 2.7.1.a. Primer Kırık İyileşmesi
 - 2.7.1.b. Sekonder Kırık İyileşmesi
 - 2.7.2. Kırık İyileşmesinin Kontrolü
 - 2.7.3. Kırık İyileşmesini Etkileyen Faktörler
 - 2.7.3.a Yerel Faktörler
 - 2.7.3.b. Genel Faktörler
- 2.8. L-Karnitin
 - 2.8.1. L-Karnitin Biyosentezi
 - 2.8.2. L-Karnitinin Fizyolojik Etkileri
 - 2.8.3. L-Karnitinin Biyokimyası ve Farmokinetiği

3. MATERYAL VE METOD

- 2.2. Çalışma Planı
- 2.3. Cerrahi Teknik
- 2.4. Radyolojik İnceleme
- 2.5. Klinik Muayene
- 2.6. Histolojik Muayene
- 2.7. İstatiksel Analiz

4. BULGULAR

- 4.1. Radyolojik Bulgular
- 4.2. Klinik Muayene Bulguları
- 4.3. Histolojik Bulgular
- 4.4. İstatiksel Bulgular

5. TARTIŞMA

6. SONUÇ

7. KAYNAKLAR

ÖZET

Amaç : Ortopedi ve Travmatoloji Kliniklerinin günümüzde uğraştığı başlıca konularından biri kırıklardır. Kırık iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen faktörler arasında alkol alımı ve sigara ile sistemik hastalıklar ve çeşitli ilaç kullanımları sayılabilir. Bu çalışmada bir antioksidan olan L-karnitin kaynama üzerine etkisi sıçan modeli üzerinde araştırılmıştır.

Yöntem : 42 adet Spraque-Dawley cinsi erkek sıçan Kontrol ve Deney (L-karnitin) grubu olarak ikiye ayrıldı. Genel anestezi altında tüm sıçanların sol femurlarında kemiğin diafiz bölgesi ortaya konularak çekiç-osteotom yardımıyla açık (cerrahi) model yöntemi ile standart cisim kırıkları oluşturuldu. Kırık sonrası aynı günden başlamak üzere hayvanlar sakrifiye edilene kadar günlük L-karnitin ve izotonik sodyum klorür enjeksiyonları uygulandı. Eşit sayıda sıçan kırık oluşturulmasından 7, 14, ve 21 gün sonra sakrifiye edilerek, kaynama dokusu araştırılmak üzere klinik, radyolojik ve histolojik olarak incelendi.

Bulgular : Karnitin kullanımının kırık iyileşmesi üzerine etkilerini tespit etmek üzere düzenlenen bu çalışmada, sonuçlar radyolojik ve histolojik olarak değerlendirilmiştir. Karnitin verilen ve verilmeyen gruplar hem kendi aralarında hem de birbirleri ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada kontrol ve Karnitin grubunda hafta sürelerinin radyolojik sonuçlarda farklılık oluşturmadığı görülmüştür. Histolojik bulgular incelendiğinde birinci hafta sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Birinci haftada Karnitin grubundaki kaynama miktarı daha fazla bulundu.

Sonuç: Kırık iyileşmesinin erken dönemi oldukça önemlidir. Başlangıç fazında (ilk beş gün) inflamatuvar hücreler (lökosit, makrofaj ve mast hücreleri) kırık bölgesine ulaşırlar. Literatürde polimorfonükleer lökositlerin aktivasyonu ile üretilen serbest oksijen radikallerinin yara iyileşmesi ve granülasyon dokusunu bozdukları bildirilmiştir. Erken dönem sonuçlarıyla bu bilgiler uyumludur. Klinik olarak kırık hastalarında erken dönemde Karnitin kullanımı kırık iyileşmesinin erken döneminde kırık iyileşmesine faydalı olabilir.

Anahtar Sözcükler: Kırık, Kaynama, L-karnitin

ABSTRACT

Purpose: Fractures are among the most common modern day practices of the Orthopedics and Traumatology. Alcohol, smoking, systemic diseases and various drug use can be considered to have negative effects on fracture healing. An antioxidant L-carnitine's effects on the fracture healing is studied in an experimental rat model in this research.

Methods: 42 male Sprague-Dawley rats were divided into two groups as the Control and the Resarch (L-carnitine) group. Left femoral standard body fractures were generated using open surgical method via hammer-osteotome. The diaphysis of the bones were exhibited in this method. Daily doses of L-carnitine and %0,9 NaCl solutions were injected starting the day of surgery until sacrifice. Equal number of rats from each group were sacrificed in 7th, 14th and 21st postoperative days in order to assess the state of the fracture healing process clinically, radiologically and histologically.

Findings: The results of this research which studies the effects of L-carnitine on the process of fracture healing were assessed radiologically and histologically. L-Carnitine and control groups were compared within and between the groups. There were no radiological differences between two groups in terms of time periods. However histological results have shown that fracture healing in L-carnitine group was better which was statistically significant.

Results: Ther early period in fracture healing is very important. In the first phase of healing (the first five days) inflammatory cells (leukocytes, macrophages and mast cells) reach the fracture site. It has been suggested that free oxygen radicals which were produced by activated polymorph-nuclear leukocytes tend to compromise the wound healing and the granulation tissue. Our early term results are also suggestive of this theory. Clinical uses of L-carnitine on patients who suffer from bone fractures may improve the fracture healing process.

Keywords: Fracture, Fracture healing, L-carnitine

III. KISALTMALAR

AIDS	Acquired immun deficiency syndrome (Kazanılmış immün yetmezlik sendromu)
ALP	Alkalen fosfataz
a-LC	Asetil-L-karnitin
ATP	Adenozin trifosfat
BMP	Kemik morfojenik proteini
Ca ⁺²	Kalsiyum
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
CAT	Katalaz
COX	Siklooksijenaz
DOX	Doksorubisin
ECDGF	Endoteliyal hücre kaynaklı büyüme faktörü
ECGF	Epidermal hücre kaynaklı büyüme faktörü
EGF	Epidermal büyüme faktörü
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
GVHD	Greft versus host hastalığı
GSHPx	Glutatyon peroksidaz
IGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
MDA	Malondialdehit
MDGF	Makrofaj kaynaklı büyüme faktörü

Mg	Miligram
Mrna	Mesajcı ribonükleik asit
NSAI	Nonsteroid anti inflamatuvar
PDE	Fosfodiesteraz
PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PG	Prostoglandin
p-LC	Propionil-L-karnitin
PO ₄	Fosfat
PTH	Paratiroid hormonu
ROM	Reaktif oksijen metabolitleri
SOD	Süperoksit dismutaz
TGF- α	Dönüştürücü büyüme faktörü-alfa
TGF- β	Dönüştürücü büyüme faktörü-beta
TNF- α	Tümör nekrozis faktör-alfa
vb	ve benzeri

IV. TABLO LİSTESİ

Tablo Adı

Tablo 1: Kemik Matriksi Bileşenleri

Tablo 2: Kemik Tipleri

Tablo 3: Kalsiyum ve Fosfat Regülasyonu

Tablo 4: Deney Hayvanları Dağılım Tablosu

Tablo 5: Radyolojik Bulguların Goldberg Sınıflamasına göre Değerlendirilmesi

Tablo 6: Klinik olarak Kallus Dokusunun Değerlendirilmesi

Tablo 7: Kırık İyileşmesinin Histolojik Değerlendirilmesinde Kullanılan Skorlama sistemi

Tablo 8: A Grubundaki Sıçanlara ait Femur Radyografilerinin 1. Ortopediste ait Değerlendirme Sonuçları

Tablo 9: B Grubundaki Sıçanlara ait Femur Radyografilerinin 1. Ortopediste ait Değerlendirme Sonuçları

Tablo 10: C Grubundaki Sıçanlara ait Femur Radyografilerinin 1. Ortopediste ait Değerlendirme Sonuçları

Tablo 11: D Grubundaki Sıçanlara ait Femur Radyografilerinin 1. Ortopediste ait Değerlendirme Sonuçları

Tablo 12: E Grubundaki Sıçanlara ait Femur Radyografilerinin 1. Ortopediste ait Değerlendirme Sonuçları

Tablo 13: F Grubundaki Sıçanlara ait Femur Radyografilerinin 1. Ortopediste ait Değerlendirme Sonuçları

Tablo 14: A Grubundaki Sıçanlara ait Femur Radyografilerinin 2. Ortopediste ait Değerlendirme Sonuçları

Tablo 15: B Grubundaki Sıçanlara ait Femur Radyografilerinin 2. Ortopediste ait Değerlendirme Sonuçları

Tablo 16: C Grubundaki Sıçanlara ait Femur Radyografilerinin 2. Ortopediste ait Değerlendirme Sonuçları

Tablo 17: D Grubundaki Sıçanlara ait Femur Radyografilerinin 2. Ortopediste ait Değerlendirme Sonuçları

Tablo 18: E Grubundaki Sıçanlara ait Femur Radyografilerinin 2. Ortopediste ait Değerlendirme Sonuçları

Tablo 19: F Grubundaki Sıçanlara ait Femur Radyografilerinin 2. Ortopediste ait Değerlendirme Sonuçları

Tablo 20 : İki ayrı Ortopedist Tarafından Değerlendirilen Radyolojik Bulguların Dağılımı

Tablo 21: A, B ve C Gruplarındaki Sıçanlara ait Femurlarda Kırık İyileşmesi Muayene Bulguları

Tablo 22: D, E ve F Gruplarındaki Sıçanlara ait Femurlarda Kırık İyileşmesi Muayene Bulguları

Tablo 23: A Grubuna ait Sıçanların Femurlarının Histolojik İnceleme Sonuçları

Tablo 24: B Grubuna ait Sıçanların Femurlarının Histolojik İnceleme Sonuçları

Tablo 25: C Grubuna ait Sıçanların Femurlarının Histolojik İnceleme Sonuçları

Tablo 26: D Grubuna ait Sıçanların Femurlarının Histolojik İnceleme Sonuçları

Tablo 27: E Grubuna ait Sıçanların Femurlarının Histolojik İnceleme Sonuçları

Tablo 28: F Grubuna ait Sıçanların Femurlarının Histolojik İnceleme Sonuçları

Tablo 29: Radyolojik ve Histolojik Sonuçlara ait Kolmogorov-Smirnov-Z Sonuçları

Tablo 30: Radyolojik Sonuçların İstatistiksel Olarak Dağılımı

Tablo 31: Histolojik Bulguların İstatistiksel Olarak Dağılımı

Tablo 32: Kontrol ve İlaç Gruplarının Haftalara Göre Histolojik Sonuçlarının Karşılaştırılması

V. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil Adı

Şekil 1: Kemiğin Beslenmesi

Şekil 2: Uzun Kemiklerin Afferent Vasküler Sistemi

Şekil 3: Bir tibianın Kalın Bileme Kesiti

Şekil 4: Bir Uzun Kemiğin Diyafiz Duvarı Şematik Çizimi

Şekil 5: Uzun Kemiklerin Enkondral Kemikleşmesi

Şekil 6: Tipik Bir Uzun Kemik Gelişimi

Şekil 7: Kıkırdak Model Üzerinde Oluşturulan Bir Uzun Kemik

Şekil 8: Tipik Büyüme Plağı Yapısı ve Vasküler Beslenmesi

Şekil 9: Kırık Oluşturan Kuvvetlerin Yönleri

Şekil 10: Kırık İyileşmesi Dönemleri

Şekil 11: Tamir Dönemi

Şekil 12: Karnitin Molekülünün Kimyasal Yapısı.

Şekil 13: Goldberg Skorlamasına göre Radyolojik Sonuçların Grafiği

Şekil 14: Histolojik Sonuçların Dağılım Grafiği

VI: RESİM LİSTESİ

Resim Adı

Resim 1 Sıçanın Diz Bölgesinin Ameliyat İçin Hazırlanması

Resim 2 Femur Kondillerinin Ortaya Konması ve İntramedüller Kanalın Hazırlanması

Resim 3 Kirschner Telinin İntramedüller Olarak Yerleştirilmesi

Resim 4 Kırık Oluşumlarının Radyolojik Olarak Doğrulanması

Resim 5 Radyolojik Bulguların Değerlendirilmesinde kullanılan Radyografilerden Örnekler

Resim 6 Mikroskopik olarak, Grade 3 Kondroid ve Fibröz Doku Görünümü.

Resim 7 İleri büyütmede, Grade 3 kondroid ve fibröz doku Görünümü

Resim 8 Mikroskopik Olarak, Grade 1 Yaygın Fibröz Doku Görünümü.

Resim 9 Mikroskopik Olarak, Grade 7 Konroid ve Woven Kemik Görünümü

Resim 10 Mikroskopik olarak, Grade 10 Kortikal ve Trabeküler Kemik Görünümü.

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 gelmiştir. 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.

Karnitin mitokondrial matriks geçisi için, uzun zincirli serbest yağ asitlerinin açıl karnitine dönüşmesini sağlayarak farklı oksidatif kaynaklardan enerji akışını düzenleyici görevi olan endojen bir kofaktördür. L-karnitin ve türevlerinin ROM (reaktif oksijen metabolitleri) oluşumunu önleme, serbest radikalleri süpürme ve hücreleri peroksidatif stresten koruma etkileri vardır. Kırık iyileşmesi için gerekli şartlardan biri kemiğin ve çevre dokuların kanlanmasıdır. Kırık iyileşmesinde en önemli faktör kanlanmadır. Bir kemik kırıldığı zaman kırık bölgesinde arteriyel vazokonstrüksiyon gelişmektedir. Bunu takiben geçici bir iskemik periyot, arteriyel vazodilatasyon ve kırık bölgesinde reperfüzyonda bir artış olmaktadır. Ayrıca ekstremitelerin ortopedik operasyonlarında kanamanın azaltılması, anatomik yapıların detaylı şekilde görünmesi amacıyla sıklıkla turnike uygulamaları yapılmaktadır. Turnike uygulamaları sırası ve sonrasında dokularda iskemi-reperfüzyon ve serbest oksijen radikalleri oluşmaktadır. Kırık iyileşmesi için çok önemli olan başlangıç fazında (ilk beş gün) lökosit, makrofaj ve mast hücreleri gibi inflamatuvar hücreler kırık bölgesine ulaşmaktadır.

Polimorfonükleer lökositlerin aktivasyonu ile üretilen serbest oksijen radikallerinin granülasyon dokusunu bozduğu, kırık ve yara iyileşmesini geciktirdiği bildirilmektedir. Literatür araştırıldığında Karnitin'in kırık iyileşmesi üzerine etkisi ile ilgili bir deneysel çalışma olmadığı görülmektedir. Karnitin'in ROM (reaktif oksijen metabolitleri) oluşumunu önleme, serbest radikalleri süpürme ve hücreleri peroksidatif stresten koruma etkileri olması nedeniyle kırık iyileşmesini hızlandırabileceği düşünülmüştür. Bu fikirden yola çıkılarak düzenlenen bu deneysel çalışmada Karnitin'in kapalı femur kırıkları üzerine olan etkisi klinik, radyolojik ve de histolojik olarak incelenmiştir.

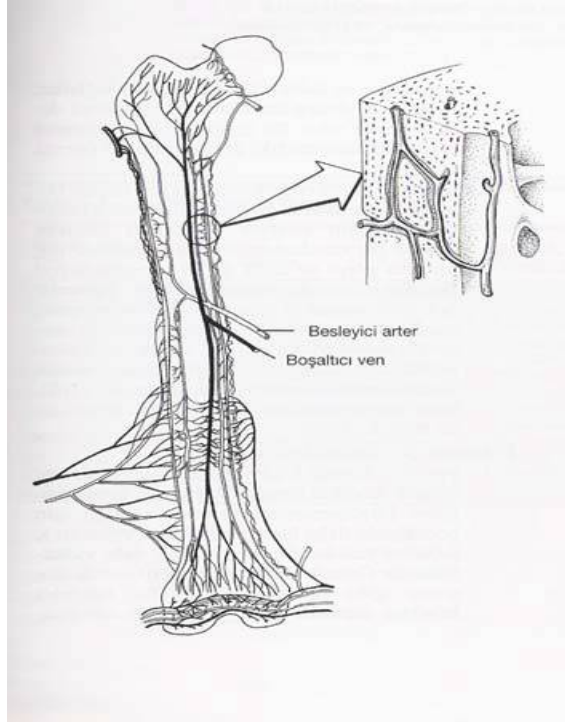
2.GENEL BİLGİLER

2.1. KEMİK DOKU ve HİSTOLOJİSİ

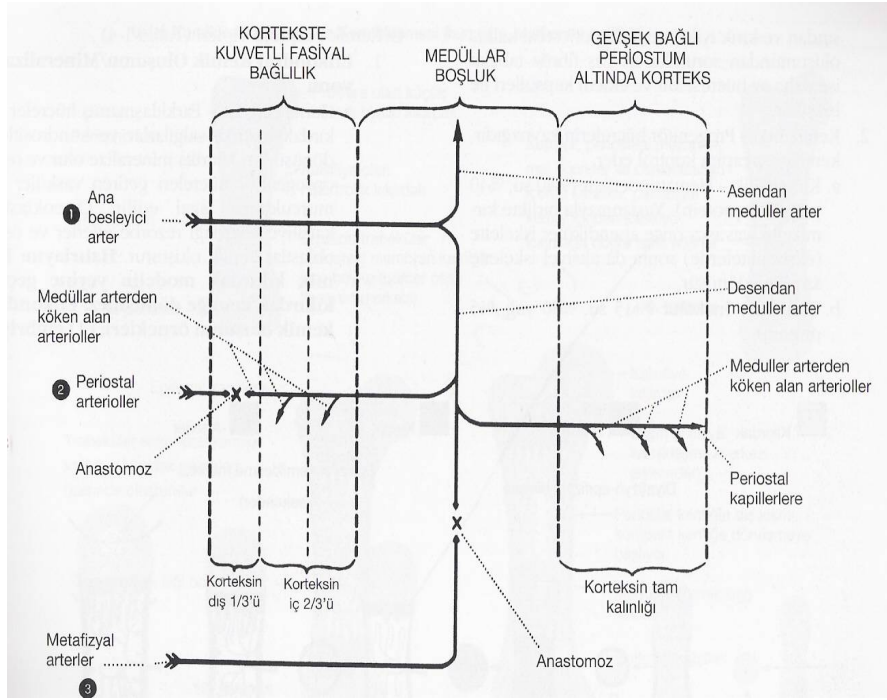
Kemik insan vücudunun en sert dokularından biridir. En önemli iki özelliği destek dokusu olması ve vücuttaki kalsiyum (Ca^{+2}) dengesi için bir banka görevi görmesidir. Darbelere karşı kıkırdak dokudan sonra en çok dayanıklı olan dokudur. Vücudun önemli boşluklarını dışarıdan sararak hayati organları korur. Kalsiyum, fosfat (PO_4) gibi minerallerin depolanması ve salınması, kan hücrelerinin sentezi kemik doku sayesinde olur. Kas kasılması ile oluşan kuvvetler kemiklerin oluşturduğu kaldıraç sistemleri sayesinde artarak vücutsal harekete dönüşür (1).

Bir organ olarak kemikler kardiyak çıkışın (output) %5-10'unu alırlar. Uzun kemikler üç kaynaktan beslenirler (Şekil 1 ve 2):

- 1- Besleyici arter sistemi
- 2- Metafiz-epifiz sistemi
- 3- Periost sistemi



Şekil 1: Kemik beslenmesi. (Brinker ve Miller, 1999)



Şekil 2: Uzun kemiklerin afferent vasküler sisteminin ana bileşenleri: Bileşenler 1, 2 ve 3 diafizın toplam beslenmesini oluşturur. Oklar kan akımı yönünü göstermektedir. (Rhineland, 1972)

Besleyici arterler ana sistemik arterlerden köken alırlar. Diafizal kortekste bulunan foramen nutrisiyadan girerek medüller kanalda inen ve çıkan küçük arterlere dallanırlar (Şekil 1). Havers sistemi içindeki damarlar aracılığıyla olgun diafiz korteksinin en az üçte ikisini beslerler. Besleyici arter sistemi yüksek basınçlıdır. Metafizyal-epifizyal sistem eklem çevresi vasküler pleksuslardan doğarlar. Periosteal sistem ise primer olarak olgun diafizal korteksin en çok dış üçte birini besleyen kapillerlerden oluşur. Bu sistem düşük basınçlıdır (2). Olgun kemikteki arteriyel akım yüksek basınçlı besleyici arteriyel sistemin (endosteal sistemin) ve düşük basınçlı periosteal sistemin net etkisinin sonucu olarak içten dışa doğrudur (sentrifugaldir) (Şekil 2).

Endosteal (besleyici) sistemin bozulduğu tamamen yer değiştirmiş bir kırıkta basınç gradienti tersine döner. Periosteal sistem basıncı baskın hale gelir ve kan akımı dıştan içe (sentripedal) doğrudur. Gelişmekte olan olgunlaşmamış kemikte arteriyel akım sentripedaldir. Çünkü periost yüksek oranda vaskülarizedir ve kemik kan

akımının baskın bileşenidir. Olgun kemikte venöz akım sentripedaldır. Kortikal kapillerler boşaltıcı venöz sisteme drene olan venöz sinüzoidlere açılırlar.

Kemiğin sıvı bileşenlerinin %65'i ekstravasküler alanda, %12'si Haversiyen ve laküner alanda, %3'ü kırmızı kan hücrelerinde ve %20'si diğer alanlardadır. Hipoksi, hiperkapni ve sempatektomi durumlarında fizyolojik kemik kan akımı artar (2). Kemik, özel bir bağ dokusudur. Kemik matriksi adı verilen hücreler arası madde kalsifiye olmuştur. Matriksi, kuru ağırlığının kabaca %40'ı oranında organik, %60 oranında da inorganik bileşenler oluşturur (2). Organik bileşenler arasında kollajen, proteoglikanlar, kollojen dışı matriks proteinleri, büyüme faktörleri ve sitokinler sayılabilir. Kollajen kısım primer olarak Tip 1 kollajenden oluşur ve bu molekülün sonlanma bölgelerinde bulunan boşluklara mineral birikimi olmasıyla kalsifikasyon sağlanır. Osteokalsin, matriks dışı organik proteinler arasındadır ve düzeyi kemik yapım ve yıkım olaylarının bir göstergesidir. Osteokalsin, Paratiroid hormon (PTH) tarafından inhibe ve 1–25 dihidroksivitamin D tarafından aktive edilir. İnorganik bileşenler arasında kalsiyum hidroksiapatit ve osteokalsiyum fosfat sayılabilir (2). Kemik matriksin bileşenleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Kemik dokuda; osteositler, osteoblastlar ve osteoklastlar olmak üzere üç ayrı hücre izlenir. Osteositler matriksin lakuna adı verilen boşluklarında yer alırlar. Kabaca kemik dokuyu idame ettirirler. Matür iskeletteki hücrelerin %90'ını osteositler oluşturur. Osteoblastlar, matriksin organik kısımlarının sentezini yaparlar. Osteoklastlar ise çok çekirdekli dev hücreler olup, kemik dokusunun rezorpsiyonu ve yeniden şekillenmesini sağlarlar.

Metabolitler difüzyonla kalsifiye kemik dokusundan geçemezler; bu yüzden osteositler ile kan damarları arasındaki madde alış verişi, matriksi ince ve silindirik olarak delip geçen kanaliküli adı verilen kanalcıklar içindeki hücresel ilişkiler sayesinde sağlanır. Bu kanalcıklar, osteositlerin ince uzun sitoplazmik uzantıları (floropodia) aracılığı ile komşu osteositlerle, kemiğin iç ve dış yüzeyleri ile ve de matriks içinde seyreden kan damarları ile olan iletişimi sağlar.

Bütün kemiklerin iç yüzleri endostium ve dış yüzleri periosteum adı verilen zarlarla kaplıdır. Bu zarlar osteojenik hücreler ihtiva etmektedir.

Tablo 1: Kemik matriksin bileşenleri

BİLEŞEN	FONKSİYON	TİPLER	ÖZELLİKLER
<i>Organik matriks</i>			
Kollajen	Gerilim gücü sağlama	Primer olarak tip 1kollajen	Organik matriksin %90'ı Yapı: iki α_1 ve bir α_2 zincirinin çeyrek atlamalı, bir fibril üretimi için düzenlenmiş.
Proteoglikanlar	Kompresif güçten kısmi sorumludurlar	Glikozaminoglikan (GAG)-protein kompleksleri	Mineralizasyon inhibisyonu
Matriks Proteinleri (kolojen olmayanlar)	Mineralizasyon ve kemik oluşumunu arttırmak		Osteoklastları etkiler;doğrudan kemik yoğunluğu regülasyonu;en çok kollajen olmayan matriks protein (%10-20'si).
			Osteonektin (SPARC). Trombositler ve osteoblastlarca salgılanır; Ca ++ regülasyonu veya matriks mineral organizasyonunda rolü olduğu düşünülür.
			Osteopontin. İntegrin'e benzer, hücre bağlayıcı protein
Büyüme Faktörleri ve Sitokinler	Kemik hücresi farklılaşması, aktivasyonu, büyümesi ve turnover'na yardım eder.		Transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β), İnsülin-benzeri büyüme faktörü (IGF). İnterlökinler (IL-1,IL-6). Kemik morfojenetik proteinleri (BMP1-6). Küçük miktarlarda kemik matriks içinde mevcut.
<i>İnorganik matriks</i>			
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

2.1.1 KEMİK HÜCRELERİ

Osteoblastlar:

Osteoblastlar, Tip 1 kollajen, proteoglikan ve glikoprotein sentezi yaparak Kemik matriksinin organik kısımlarının üretimini sağlarlar. İnorganik kısımların yapılabilmesi de osteoblastların varlığı sayesinde olur. Osteoblastlar kemik yüzeylerinde epitelyum hücreleri gibi yan yana dizilirler. Matriks sentezlemeye başladıklarında şekilleri kübikten prizmatığe kadar değişiklik gösterebilir. Alkalen fosfataz (ALP) aktivitesi artarak sitoplazmaları bazofilik hale gelir. Sentez işlemleri azaldıkça ALP aktivitesi azalır ve sitoplazmalarının bazofilik özelliği kaybolur. Bu esnada hücreler yassılaşıır.

Osteoblastların komşu osteoblastlarla temasını sağlayan sitoplazmik uzantıları vardır. Bu uzantılar, hücre kendi etrafını matriks ile sarmaya başladığı zaman daha belirgin hale gelir. Osteoblastlar yeni sentezi yapılmış matriks ile sarıldıklarında osteosit adını alırlar. Hücre ve sitoplazmik uzantıların etrafında matriksin oluşması ile lakuna ve kanalcıklar belirgin hale gelir. Matriks sentezi esnasında osteoblastlar yapısal olarak aktif protein sentezi yapan ve salgılayan hücrelere benzerler. Osteoblastlar kutuplaşmış hücrelerdir. Matriksin salgılanması, daha önce yapılmış kemik matriksi ile temas halinde olan osteoblast yüzeylerinden olur. Böylece yeni fakat henüz kalsifiye olmamış matriks, osteoblastlar ile daha önce meydana gelmiş kemik matriksi arasında yer alır. Bu olaya "kemik appozisyonu" denir ve zamanla Ca^{+2} tuzlarının çökmesi ile kalsifikasyon tamamlanır.

Osteositler:

Osteositler, osteoblastlardan kaynaklanırlar ve matriks lamelleri arasında bulunan lakunalar içine yerleşmişlerdir. Her lakunada sadece bir osteosit yer alır. Osteositlerin sitoplazmik uzantıları ince silindirik kanalcıklarla sarılmıştır. Komşu osteositler sitoplazmik uzantılarının birbirleri arasında yaptıkları hücre bağlantıları ile iletişimi oluşturup, besin maddelerinin hücreden hücreye geçişini sağlarlar. Osteositler ile kan damarları arasında süren moleküler alışveriş, osteositler ile kemik matriksi arasında bulunan çok az miktardaki ekstrasellüler madde vasıtasıyla da olur. Osteositler osteoblastlara göre yassı elips şeklindedir. Endoplazmik retikulumları ve

Golgi kompleksleri küçülmüştür. Nükleer kromatinleri daha yoğundur. Bu hücreler kemik matriksinin devamlılığı ile aktif olarak ilgilidirler. Osteositlerin ölümünü takiben matriks rezorpsiyonu izlenir.

Osteoklastlar:

Osteoklastlar çok büyük, ileri derecede dallanmış ve hareketli hücrelerdir. Hücre gövdelerinin genişlemiş kısmında 5–50 veya daha fazla çekirdek vardır. Hücrenin dalları oldukça düzensiz, farklı biçim ve kalınlıktadır. Bu hücreler kemik rezorpsiyonun başladığı bölgelerde, enzimatik olarak açılmış ve Howship lakunası adı verilen çukurcularda bulunurlar. Osteoklastlar kan kaynaklı monositlerin birleşmesi ile meydana geldikleri için "mononükleer fagositoz sistem"e dâhildirler.

Osteoklastların sitoplazmaları genellikle asidofiliktir. Aktif osteoklastlarda, kemik matriksine bakan yüzey, düzensiz olarak katlanıp, çoğu kez dallanarak, girintili çıkıntılı hale gelen fırçamsı bir kenar oluşturur. Bu yapı küçük partiküllerin yakalanıp enzimatik aktivite ile muamele edilebilmeleri için uygun ortam oluşturulması ile birlikte, aktif rezorpsiyon alanını da genişletir. Hücrede pek çok lizozomla birlikte, bol miktarda serbest polizom, bir parça granüler endoplazmik retikulum, çok sayıda mitokondriya ve gelişmiş Golgi kompleksi de vardır. Ca^{+2} içeren kristaller kıvrımlar arasında görüldüğü gibi, sitoplazmik vakuollerde de izlenebilir. Tüm bu olaylar hiçbir zaman hücrenin sitoplazmasında meydana gelmez. Osteoklastlar kemik matriksine hücum eden, asid, kollajenaz ve diğer proteolitik enzimleri salgırlar. Böylece kalsifiye olmuş temel maddeyi serbest hale getirirler ve kemik rezorpsiyonu sırasında meydana gelen artıkların da ortadan kaldırılmasında aktif rol alırlar.

2.1.2 KEMİK MATRİKSİ

İnorganik maddeler, kemiğin kuru ağırlığının yaklaşık %50-60'ını oluşturur. Özellikle Ca^{+2} ve PO_4 başta olmak üzere bikarbonat, sitrat, magnezyum, potasyum ve sodyum inorganik maddeler arasında bulunur. Organik madde Tip 1 kollajenden ve proteinler ile ilgili glikozaminoglikanları içeren amorf temel maddeden oluşur.

Kollajenden zengin olduğu için, dekalsifiye edilmiş kemik, kollajen boyaları ile koyu olarak boyanır. Hidroksiapatit ile kollajen lifler arasındaki bağlar, kemiğin karakteristik sertliğinden ve dayanıklılığından sorumludur. Kemik dekalsifiye edildikten sonra da şeklini korur, fakat bir tendon kadar esnek hale gelir. Çoğunluğu kollajenden oluşan matriksin organik kısımlarının ortadan kaldırılmasıyla kemiğin orjinal şekli bozulmaz, ancak kolayca kırılabilir hale gelir.

2.1.3 PERİOSTEUM VE ENDOSTEUM

Kemiğin dış ve iç yüzeyleri, kemiği oluşturan hücrelerden ve bağ dokusundan oluşan zarlarla örtülüdür. Bu zarlardan dıştakine periosteum, içtekine de endosteum denir. Periosteumun dış tabakası kollajen lifer ve fibroblastlardan oluşmuştur.

Demetler halinde periosteal kollajen liferden oluşan Sharpey lifleri, matriks içine girerek periostu kemiğe bağlar. Hücreden daha zengin olan periosteumun iç tabakası, bölünüp farklılaşarak osteoblastları oluşturabilme potansiyeline sahip olan yassı hücrelerden zengindir. Bu osteoprogenitör hücreler, konumları, yassı şekilleri, çok az miktarda granüler endoplazmik retikulumları ve az gelişmiş Golgi kompleksleri ile tanınırlar. Otoradyografik çalışmalar, osteoblastlarda da izlenen 3H Thymidine'i aldıklarını göstermiştir (1). Bu hücreler kemiğin büyümesi ve onarımında başlıca rolü oynarlar. Endosteum, kemiğin içindeki bütün boşlukları örter ve tek katlı yassı osteoprogenitör hücreler ile çok az miktarda bağ dokusundan oluşur. Endosteum periosteumdan oldukça incedir. Periosteum ve endosteumun temel işlevleri, kemik dokusunun beslenebilmesi, büyüebilmesi ve onarımı için gerekli olan yeni osteoblastları kesintisiz olarak sağlamaktır (1). Bu nedenlerle kemik cerrahisinde periosteum ve endosteumun korunmasına çok dikkat edilir.

2.2. KEMİK TIPLERİ

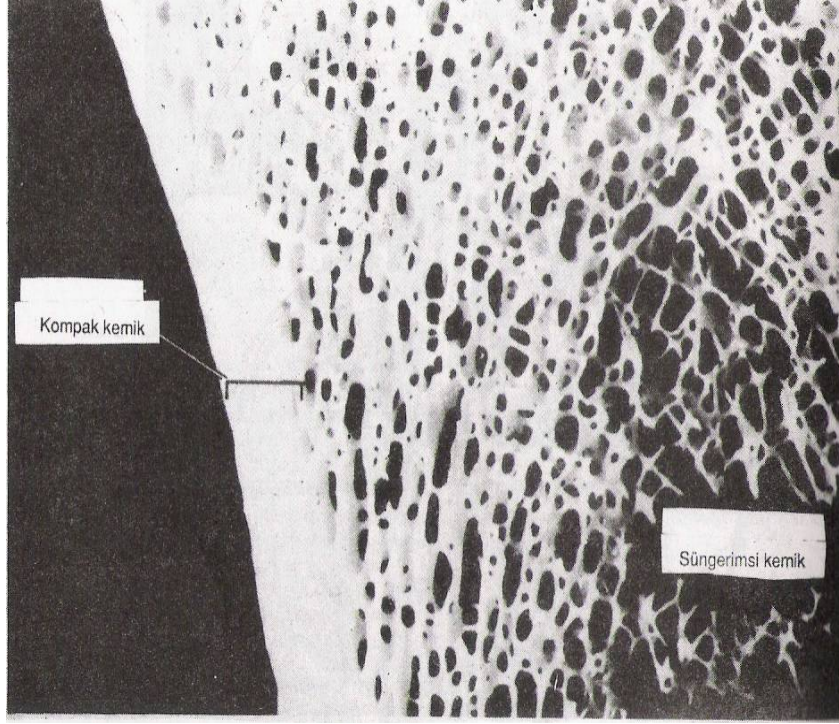
Kemiğin mikroskopik olarak araştırılması, iki farklı kemik tipi olduğunu göstermiştir. Primer, olgulaşmamış veya kaba lifli (woven bone) kemik ve sekonder, olgun veya lameller kemik (Tablo 2). Primer kemik embriyolojik gelişim sürecinde, kırık ve diğer onarım olaylarında ilk ortaya çıkan kemik türüdür. Sekonder kemiğin lameller halinde organize olmuş kollajen lif dağılımının aksine, primer kemik, rasgele ve değişik

yönlere dağılmış ince kollajen lifleri olması ile tanınır. Primer kemik geçicidir ve yetişkinlerde yerini sekonder kemiğe bırakır.

Tablo 2: Kemik tipleri

MİKROSKOPİK GÖRÜNÜM	ALT TİPLER	ÖZELLİKLERİ	ÖRNEKLER
Lamellar	Kortikal	Yapı stres çizgileri boyunca yönelmiştir. Güçlü	Femur cismi
Örgülü	Kansellöz	Kortikal kemikten daha elastik	Distal femoral metafiz
	İmmatür	Stres yönelimli değildir	Embriyonik iskelet Kırık kallusu
	Patolojik	Rasgele organizasyon Artmış turnover Zayıf Esnek	Osteojenik sarkom Fibröz displazi

Enine kesilmiş kemik kesitleri kabaca incelenirse; kavitesiz yoğun sahalar kompakt kemiği, çok sayıda birbiri ile ilişkili kavitelerden oluşan alanlar ise süngerimsi kemiği (cancellous-spongy bone) gösterir (Şekil 3). Oysa mikroskopik olarak gerek kompakt kemiğin, gerekse süngerimsi kemiğin kavitelerini birbirinden ayıran trabekülaların histolojik yapısı aynıdır (1).



Şekil 3: Bir tibianın kalın bileme kesiti: Kortikal kompakt kemik ve trabekülalardan oluşmuş süngerimsi kemik görülmektedir (Jungueira, 1992)

Uzun kemiklerin şişkince olan uç kısımlarına epifiz denir. Epifizler ince bir kompakt kemik tabakasıyla kaplanmış süngerimsi kemikten oluşmuştur. Diafiz adı verilen silindirik kısmın hemen hemen tümü kompakt kemikten yapıldır ve kemik iliği boşluğuna bakan yüzeylerinde çok az süngerimsi kemik vardır. Çoğu kez kısa kemiklerin merkezlerindeki süngerimsi kemik, kompakt kemikle çevrelenmiştir. Kafatası kemiklerini oluşturan yassı kemikler, diploe adı verilen süngerimsi kemik tabakasıyla ayrılan, plates (tabakalar) denilen iki kompakt kemik tabakasına sahiptir. Süngerimsi kemikle uzun kemiklerin diafizlerindeki kemik boşlukları iki tür kemik iliği ile doldurulmuştur. Bunlardan biri, kan hücrelerinin oluşturduğu kırmızı kemik iliği, diğeri ise çoğunluğu yağ hücrelerinden oluşan sarı kemik iliğidir.

Primer Kemik Dokusu

İlk ortaya çıkan kemik dokusu primer kemiktir. Geçicidir ve yetişkinlerde, kafadaki yassı kemik eklemleri, diş alveolleri ve tendonların kemiğe girdiği yerler gibi

birkaç yer dışında, yerini sekonder kemiğe bırakır. Primer kemik dokusu, sekonder kemik dokusuna nazaran, rasgele dizilmiş kollajen liflerin yani sıra daha az mineral ve sekonder kemik dokusundan daha fazla osteosit içerir.

Sekonder Kemik Dokusu

Sekonder kemik dokusu çeşitlidir ve genellikle yetişkinlerde bulunur. Kollajen lifler 3–7 mikron kalınlığında olup, birbirlerine paralel veya bir vasküler kanal etrafında dairesel olarak yerleşmiş lameller halinde düzenlenmiştir. Kan damarlarını, sınırları ve gevsek bağ dokusunu içeren bir kanal etrafını saran, dairesel lamellerin meydana getirdiği bütünlüğe Havers sistemi veya Osteon denir. Osteositleri içeren lakunalar lameller arasında ve nadiren de içinde bulunur. Bir lamelin kollajen lifleri birbirlerine paraleldir. Her Havers sisteminin etrafı, birkaç kollajen lif ve mineralize amorf matriksden oluşan yapıştırıcı madde (cementing substance) ile çevrelenir.

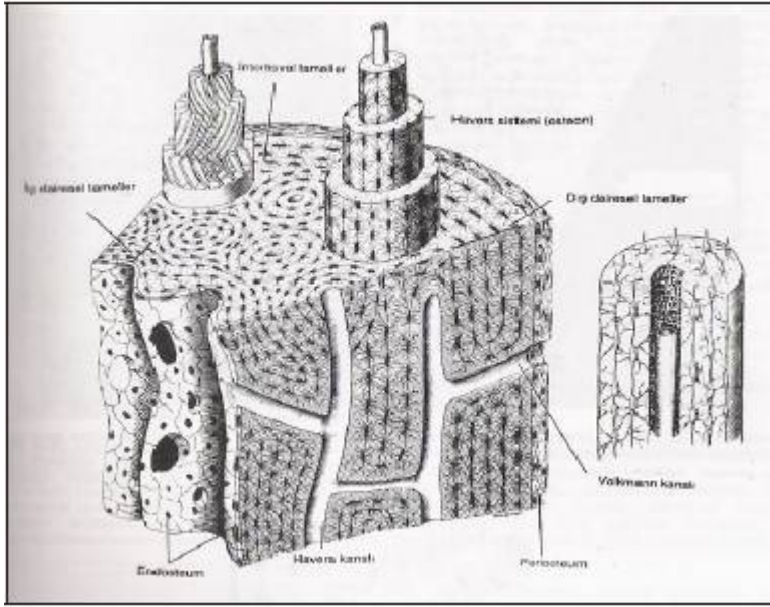
Kompakt kemikte lameller, tipik olarak (örneğin, uzun kemiklerin diafizlerinde) Havers sistemi lamelleri, dış dairesel lameller, iç dairesel lameller ve intertisiyal lameller olarak yapılanmışlardır. Lameller kemiğin bu dört tipi, enine kesitlerde rahatlıkla izlenir (Şekil 4). Havers sisteminin ana fonksiyonu besin maddelerini kompakt kemiğe getirmek olduğuna göre, bu sistemin ince spiküllerden oluşan süngerimsi kemikte görülememesi doğaldır. Burada besin maddeleri kemiksi yapının içine, civarındaki kan kapillerlerinden rahatlıkla geçebilir.

Her Havers sistemi uzun sıkça dallanan ve diafizin uzun eksenine paralel olan bir silindirdir. Merkezi bir kanal çevresinde yerleşmiş 4–20 dairesel lamelden oluşur.

Endosteum ile kaplı her kanal içinde kan damarları, sınırlar ve gevsek bağ dokusu bulunur. Havers kanalları, transvers veya oblik seyreden Volkmann kanalları aracılığı ile kemik iliği boşlukları, periosteum ve birbirleri arasında temas ve iletişim içindedir.

Volkman kanallarının dairesel lamelleri yoktur. Lamelleri delerek geçerler. Kemik dokusundaki tüm vasküler kanallar, daha önce var olan kan damarlarının etrafına matriksin çökmesi ile meydana gelirler.

Havers kanallarının çapları oldukça farklıdır. Her sistemin lamelleri dıştan içe doğru birbiri ardına oluşur. Bu nedenle genç sistemlerin kanalları daha büyüktür. Gelişmiş Havers sistemlerinde en yeni oluşan lamel, merkezi kanala en yakın olanıdır. Büyüme sırasında ve hatta yetişkin kemikte Havers sistemleri sürekli yıkılıp yeniden yapıldığı için, çoğu zaman oldukça büyük bir merkezi kanal ve bir iki lamelden ibaret sistemler görülebilir.



Şekil 4: Bir uzun kemiğin diafiz duvarını gösteren şematik çizimi: Havers sisteminde, dış ve iç dairesel lameller ve ara lamellerden oluşan dört tür lamel görülmektedir: Solda uzatılarak çizilen Havers sisteminde ise, kollajen liflerinin lamellerdeki yönleri gösterilmektedir. Sağdakinde ise lameller, ortadaki kan kapillerleri ve uzantıları ile birlikte osteositler görülmektedir (Jungueira, 1992).

İç ve dış dairesel lameller, adlarından da anlaşılacağı gibi, kemik iliği Boşluğunun etrafı ile periosteumun hemen altında yer alırlar. Lameller, merkezleri kemik iliği boşluğu olmak üzere, dairesel olarak yerleşmişlerdir. Dış dairesel lameller, iç dairesel lamellerden daha fazladır. Her iki dairesel sistem arasında çok sayıda Havers sistemi vardır. Havers sistemlerinin arasında da, üçgen veya düzensiz gruplar halinde, birbirlerine paralel lamelden oluşan intertisyal (veya intermediate) lameller

bulunur. Bunlar büyüme ve yeniden şekillenme sırasında yıkılan eski Havers sistemlerinden arta kalan lamellerdir.

2.3. KEMİĞİN OLUŞUMU

Kemik iki yolla şekillenir; osteoblastların salgıladıkları matriksin doğrudan doğruya mineralizasyonu ile (İntramembranöz kemikleşme) veya daha önce var olan kıkırdak matriks üzerine kemik matriksinin çöküşü ile (Enkondral kemikleşme). Bu her iki çeşit kemikleşme şeklinde de, ilk olarak ortaya çıkan kemik dokusu, primer veya olgunlaşmamış kemik dokusudur. Primer kemik dokusu geçicidir ve kısa bir süre sonra sekonder kemik dokusu (lamelli kemik) ile yer değiştirir. Büyüme sürecinde, primer kemik alanları, rezorbe olan alanlar ve lamelli kemik yan yana bulunur. Kemik sentezi ve yıkımı (yeniden şekillenme) sadece büyüyen kemiklerde görülmez, yetişkinlerde de hızını azaltarak hayat boyu devam eder.

2.3.1. İNTRAMEMBRANÖZ KEMİKLEŞME

Yassı kemiklerin oluş mekanizması olan “İntramembranöz Kemikleşme”ye, mezankimal doku yoğunlaşmaları içinde olduğu için bu ad verilmiştir. İntramembranöz kemikleşme kısa kemiklerin büyümesinde ve uzun kemiklerin kalınlaşmasında rol oynar.

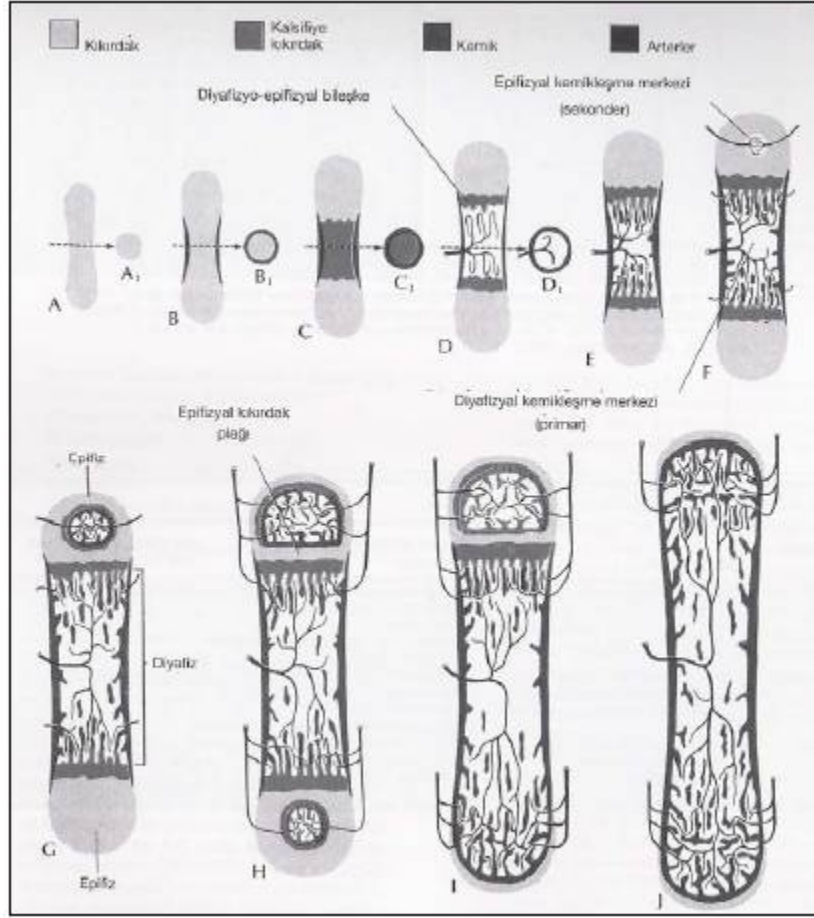
Mezankimal doku yoğunlaşmaları içinde ossifikasyonun başladığı ilk noktaya primer kemikleşme merkezi denir. Olay bir grup mezankimal hücrenin osteoblasta dönüşmesi ile başlar. Yeni kemik matriksinin oluşmasını, kalsifikasyon süreci takip eder. Bazı osteoblastların etrafları sarılarak osteosit haline gelmeleri sağlanır. Gelişmekte olan bu kemik adacıklarına spikül (iğnecik) adı verilir. Spikül olarak adlandırılmaları, histolojik kesitlerdeki görüntülerinden kaynaklanmıştır. Spiküller, aralarında kapillerler, kemik iliği hücreleri ve farklılaşmamış hücreler bulunduran kavitelerin uzamış duvarlarının kesitleridir. Böyle birkaç mezankimal oluşum, kemikleşme merkezinde hemen hemen aynı zamanlarda ortaya çıkarak, birleşip zamanla süngerimsi yapıyı meydana getirirler. Kemik spikülleri arasındaki bağ dokusuna, kan damarları ve daha fazla farklılaşmamış mezankimal hücrelerin girmesi ile kemik iliği hücreleri de meydana gelir.

Mezankimal doku yoğunlaşma alanlarında hücreler bölünerek, kemikleşme merkezinin devamlı olarak büyümesinden sorumlu olan hücreleri, yani osteoblastları meydana getirirler. Çeşitli ossifikasyon merkezleri radial olarak büyüyüp birleşerek, başlangıçtaki orjinal bağ dokusunun yerini alırlar. Bebeklerdeki bağ dokusundan oluşan, kafatasının henüz kemikleşmemiş yumuşak bölgeleri olan bingıldaklar bunlara tipik bir örnektir.

Özellikle doğumdan sonra, kafatasının yassı kemiklerinin iç ve dış yüzeylerindeki intramembranöz kemik yapımı, kemik yıkımına göre belirgin olarak artmıştır. Böylece iki tabaka kompakt kemik (iç ve dış tabakalar) oluşur. Bu iki tabaka arasındaki kısım (diploe mesafesi) süngerimsi yapısını korur. Bağ dokusunun kemikleşmeye katılmayan bölümleri ise, intramembranöz kemiğin periosteum ve endeosteumunu oluşturur.

2.3.2. ENKONDRAL KEMİKLEŞME

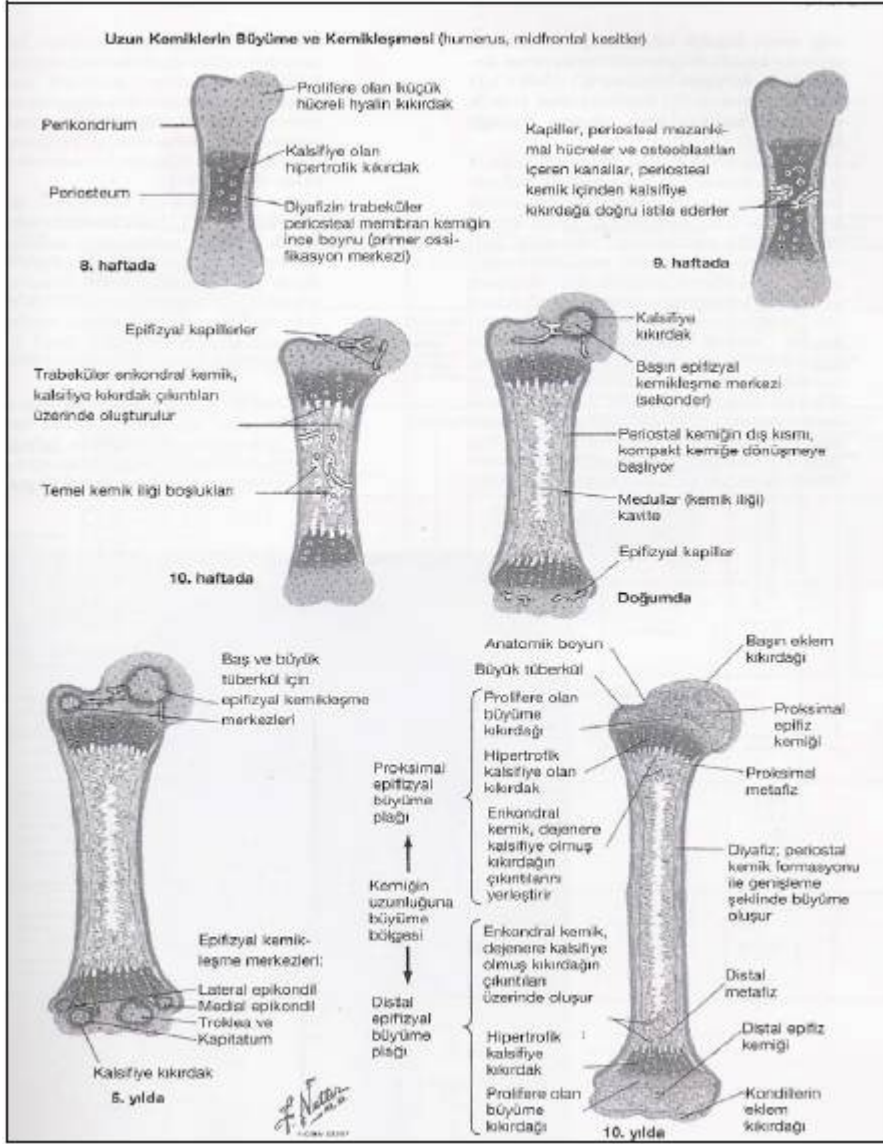
Enkondral kemikleşme, meydana getirilecek kemiğin şeklinin hyalin kıkırdaktan oluşmuş küçük bir modeli ile oluşması olarak tarif edilebilir. Bu kemikleşme türü kısa ve uzun kemiklerin şekillenmesinden sorumludur (Şekil 5, 6).



Şekil 5: Uzun kemiklerin endokondral kemikleşmesi. F-J fazları sıklıkla doğumdan sonra görülür. (Moore, 1982)

Temel olarak "endokondral kemikleşme" iki aşamadan oluşur. İlk aşama kemik modelindeki kondrositlerin hipertrofisi ve harabiyetidir. Geriye kalan, kalsifiye kıkırdak matriksi septalarının birbirinden ayırdığı genişlemiş alanlar olan lakunalardır. İkinci aşamada, osteoprogenitör hücreler ve kan kapillerlerinden oluşan osteojenik tomurcuk (osteogenic bud), dejenere olmuş kıkırdak hücrelerinden geriye kalan bu alanlara girer.

Osteoprogenitör hücreler, kıkırdağımsı septumun üstünü kemik matriksi ile kaplayan osteoblastlara dönüşür. Böylece kalsifiye kıkırdak dokusu septumları, başlayan ossifikasyona destek dokusu olarak bulunmaktadır.



Şekil 6: Tipik bir uzun kemik gelişimi. Büyüme plağının gelişimi ve sekonder kemikleşme merkezleri (The Ciba Collection of Medical Illustrations, 1987)

Uzun kemikler, her iki ucu genişlemiş (epifiz) ve silindirik bir şafttan (diyafiz) oluşan hyalin kıkırdak modellerden meydana gelirler. Ortaya çıkan ilk kemik dokusu diyafizleri saran perikondriumun içindeki intramembranöz kemikleşme yoluyla olur. Böylece kıkırdaklı saran perikondriumun iç kısmında kemik halkası (bone collar) adı verilen silindirik bir kemik tabakası meydana gelir. Yeni oluşan kemiği sardığı için perikondriuma da artık periosteum adı verilir. Yeni meydana gelen kemiksi halka besin

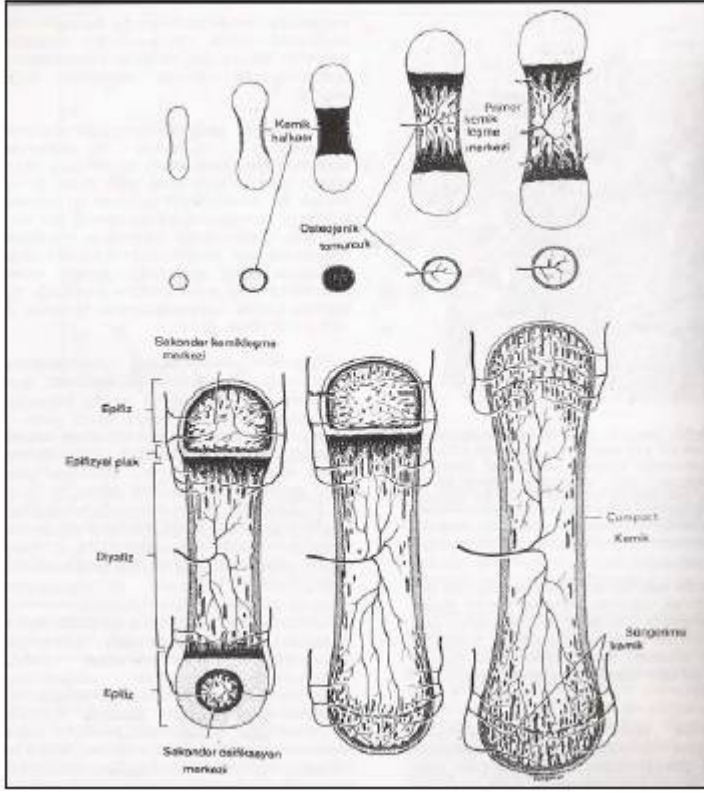
maddelerinin difüzyonuna engel olacağı için kemik halkanın içinde kalan kondrositler dejenere oldukça, kıkırdak matriksi kaybolduğu için, Ca^{+2} çökmeye başlar ve kıkırdak matriksi kalsifiye hale gelir.

Periosteumdan kaynaklanan osteojenik tomurcuğun kan damarları, osteoklastlar tarafından kemik halkada açılan deliklerden geçerek, kalsifiye olmuş kıkırdak matriksi içine girer. Kan damarlarının yanı sıra osteoprogenitör hücreler de bu alana girerler. Bu hücreler proliferasyon olarak osteoblastları oluştururlar. Osteoblastlar kalsifiye kıkırdak matriksi üzerinde, aralıksız bir tabaka oluşturarak kemik matriksinin sentezine başlarlar. Böylece primer kemiğin sentezi, kalsifiye olmuş kıkırdak artıkları üzerinde başlar. Ayrıca, osteojenik tomurcuk aracılığı ile kan dolaşımındaki kemik iliğinin ana hücreleride yeni oluşan kemiğin içine getirilir.

Histolojik kesitlerde, kalsifiye kıkırdak bazofilik, üzerine çökmüş kemik dokusu da asidofilik olarak birbirinden ayırt edilebilir. Kemik matriksi oluştuğunda, kalsifiye kıkırdak artıkları osteoklastlara benzeyen multinükleer dev hücreler tarafından ortadan kaldırılır.

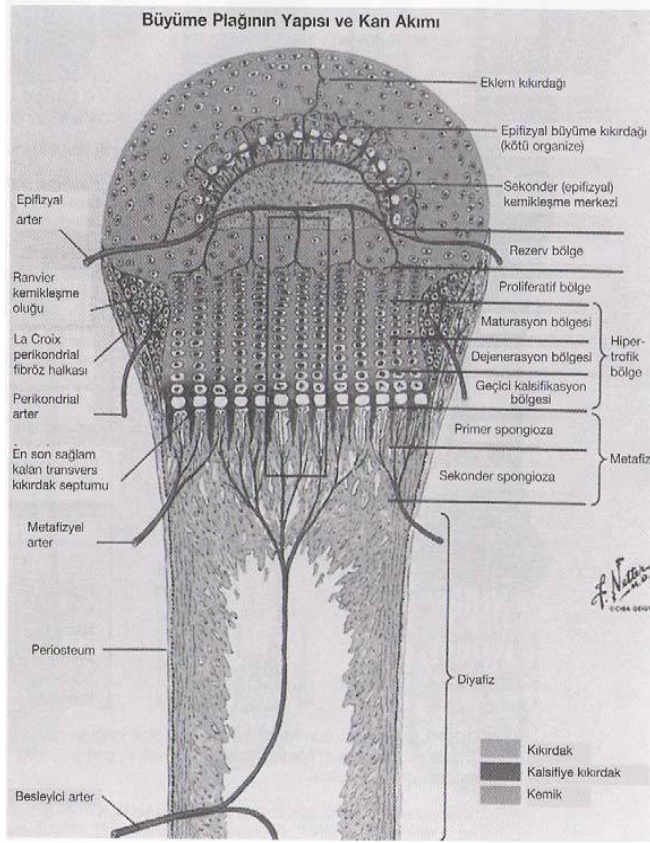
Açıklaması yapılan diafizlerdeki kemikleşme merkezine primer kemikleşme merkezi (primer ossification center) adı verilir (Şekil 7). Primer kemikleşme merkezinin genişlemesi, periosteal kemik halkasının epifizlere doğru olan genişlemesiyle birlikte olur. Osteoklastlar kemikleşme merkezi oluşumunun başlangıcından beri aktif haldedirler ve rezorpsiyonla kemiğin merkezindeki kemik iliği kavitesini oluştururlar. Bu kavite, modelin kemikleşmesi tamamlanıncaya kadar epifizlere doğru büyür.

Embriyonal gelişimin sonraki safhalarında, epifizlerin ortasında sekonder kemikleşme merkezleri (secondary ossification center) meydana gelir (Şekil 6). Ancak bu merkezlerin gelişimi aynı kemikte bile aynı anda olmaz (Şekil 5). Bu merkezlerin fonksiyonları da primer merkezlerinkine benzer, fakat büyüme yönleri uzunlamasına değil, ışınsaldır. Ayrıca eklem kıkırdaklarında perikondrium olmadığı için burada kemik halkaya benzer bir yapı da oluşamaz. Sekonder kemikleşme merkezlerinin oluşturduğu kemik dokusu epifizleri işgal ettiği zaman, kıkırdak iki yerde sıkışıp kalır. Bunlardan biri hayat boyu kalıcı olan ve kemik yapımına iştirak etmeyen eklem kıkırdağı (articular cartilage), diğeri ise epifizleri diafizlere bağlayan, epifizyal plak veya epifizyal kıkırdaktır. Epifizyal plağın kıkırdağı büyüdükçe büyük çoğunluğu diafiz merkezinde oluşan yeni kemik tarafından işgal edilir. Epifizyal plağın büyümesi sona erdiğinde kemik uzaması da durur.



Şekil 7: Kıkırdak model üzerinde oluşan uzun kemik: Hiyalin kıkırdak noktalı, kalsifiye kıkırdak siyah ve kemik dokusu yatay çizgili olarak gösterilmiştir. Aradaki beş küçük çizim üst sıradaki şekillerin orta noktalarının enine kesitlerini göstermektedir. (Bloom ve Fawcett,1968)

Epifizyal plak aynı zamanda büyüme plağı olarak da adlandırılır. Büyüme plağı ve metafiz; enfeksiyon, neoplazi, kırık, metabolik ve endokrin hastalıkların sık görüldüğü bir bölgedir. Çocukluk çağı kas iskelet sistemi hastalıklarının çoğunda büyüme plağında ortaya çıkan sorunlar gözlenir (3). Bu bölgenin yapısı ve kan akımı Şekil 8'de gösterilmektedir.



Şekil 8: Tipik büyüme plağı yapısı ve vasküler beslenmesi (The Ciba Collection of Medical Illustrations, 1987)

Kalsifikasyon Mekanizması

Henüz kalsiyum fosfatın kemik matriksi üzerine çöküşünü açıklayabilen, genel olarak kabul edilmiş bir hipotez yoktur. Kalsifikasyonun, Ca^{+2} tuzlarının kollajen fibriller üzerine çökmesi ile başladığı bilinmektedir (1). Bunu proteoglikanlar ve Ca^{+2} bağlamada yüksek afinitesi olan glikoproteinler (osteonektin) başlatır. İntrasitoplazmik veziküller içinde Ca^{+2} tuzlarının çökmesi belki de osteoblastların yardımı ile hızlandırılıp yoğunlaştırılır ve gerektiğinde ekstraselüler aralığa salgılanması sağlanır. Ayrıca kemikleşme yüzeylerinde bulunan ve osteoblastlar tarafından üretilen ALP, henüz bilinmeyen bir yolla kalsifikasyona yardım eder (1).

2.4. KEMİĞİN BÜYÜMESİ VE YENİDEN ŞEKİLLENME

Kemiğin büyümesi, daha önce oluşmuş dokunun bir bölümü yıkılırken (rezorpsiyon) aynı anda diğer bir bölümün yapımı (apozisyon) ile oluşur. Kemik yapım miktarı kemik kaybından daha fazladır. Böylece kemik büyürken aynı zamanda şekli de muhafaza edilir. Çocuklarda kemik daha hızlı şekillenir (bone turnover).

Uzun kemiklerin büyümesi oldukça karmaşık bir olaydır. Epifizler, kıkırdağın radial (ışınsal) büyümesini izleyip, endokondral kemikleşme yolunu takip ederek boyutlarını arttırlar. Bu yolla, epifizdeki süngerimsi kısımlar artar.

Diafiz esasen bir silindir kemikten ibarettir. Epifizlerin hızla büyümeleri sebebiyle, ekstremitelerin diafizleri çabucak büyür ve diafiz şaftı tarafından ayrılan iki diafiz hunisi (diaphyseal funnels) şekillenir.

Diafizyal şaftının boyu, genel olarak epifizyal plağın osteojenik aktivitesi ile, eni ise kemik kısmın dış yüzeyindeki periosteumun kemiği şekillendirmesi ile artar. Bu sırada kemik iliği kavitesinin çapındaki artma ile kemik iç yüzden uzaklaştırılır. Endosteumun osteojenik aktivitesi sebebiyle her iki diafiz hunisinin iç yüzeylerinde kemik depozisyonu oluşur. Aynı zamanda, kemik dış yüzeyi üzerindeki karşıt alanlardan rezorbe olur. Böylece diafiz hunilerinin dar kısımları zamanla silindirik hale gelir. Bu genelde epifiz plağının osteojenik aktivitesine bağlıdır. Bu işin sonunda, silindirik diafizyal şaftın uzunluğu artar ve iki diafiz hunisi kemik büyüdükçe birbirinden uzaklaşır. Daha sonra diafiz hunilerinin silindirik kısımlarındaki endosteumun, osteojenik faaliyeti sona ererek kemik iliği boşluğunun çapı korunur veya çok az rezorbe olarak bir miktar daha genişler. Merkezdeki kemik spikülleri, kemik iliğine yer açmak için erozyona uğrattılırken, epifizyal kıkırdak da çevresindeki kemik spikülleri ile epifizyal huniye tutunur.

Sonuçta, uzun kemikler, epifizyal plaklardaki faaliyet sonucu uzarlar ve periosteal apozisyonla da genişlerler. Epifizyal kıkırdak büyümesi sona erdiğinde, yerini kemiğe bırakır. Epifizlerin bu şekilde kapanmaları yaklaşık 20 yaş civarında olur. Bundan sonra artık kemik boyuna uzayamaz, ama enine olarak büyüyebilir.

2.5. KEMİK FİZYOLOJİSİ

2.5.1. DESTEK ve KORUMA

Kemikler vücudun ağırlığını taşıyan iskeleti oluştururlar. İskelet kasları tendonlar aracılığıyla periosteumun bağ dokusu ile birlikte kemik içine girerler. Uzun kemikler kaldıraçlardan oluşmuş sistemleri meydana getirmek suretiyle, kasların kasılması ile oluşan kuvvetleri arttırmaları. Kemikler, merkezi sinir sistemini, kemik iliğini ve göğüs kafesi içinde yer alan organları korurlar.

2.5.2. ŞEKİLLENEBİLME ÖZELLİĞİ

Sertliğine rağmen kemik karşılaştığı değişik kuvvetlerin etkisi ile içyapısını yeniden şekillendirebilir. Trabeküller, kemiğin üzerine etki eden bası ve çekme gerilimlerine göre dizilim gösterirler. Kemik üzerine gelen zorlanmaların değişmesine bağlı olarak trabeküllerin de dizilim ve sayısı değişir. Böylece kemik zorlayıcı etkiler altında yeniden şekillenme gösterir. Buna Wolf'un transformasyon yasası denir. Kuvvetin çektiği yerlerde kemik yapımı ve ittiği yerlerde de (zıt yönde) rezorbsiyon başlar. Bu yeniden modellenme yeteneği tüm kemikler için geçerlidir.

2.5.3. KALSİYUM DEPOSU

İskelet, vücudun Ca^{+2} miktarının %99'unu içerdiği için, Ca^{+2} deposu olarak da görev yapar. Kan ve dokulardaki Ca^{+2} miktarları çok iyi dengelenmiştir. Ca^{+2} kas ve sinir işlevlerinde, pıhtılaşma mekanizmasında ve pek çok başka alanda (endokrin sistem, kalp otonomisi, gastrointestinal sistem enzimlerinin kofaktörü, vb.) rol oynar. Kan ve kemik arasında, devamlı bir Ca^{+2} alışverişi vardır. Serum kalsiyumunun primer hemostatik düzenleyicileri PTH ve 1–25 dihidroksi vitamin D3'tür (Tablo1.3). Gıdalardan emilen Ca^{+2} , süratle kemiklerde depo edilir. Kalsiyumun fazlası dışkı ve idrarla atılarak, kan Ca^{+2} düzeyinin yükselmesine engel olunur. Kan Ca^{+2} miktar

azaldığında ise kemikteki Ca^{+2} serbest hale getirilir. Kemiğin kalsiyumu, biri süratli, diğeri yavaş olmak üzere iki mekanizma ile serbest hale getirilir. Bunlardan birincisi, iyonların basit olarak hidroksiapatit kristallerinden interstisiyel sıvıya, buradan da zamanla kana geçmesidir. Genellikle süngerimsi kemikte oluşan bu durum, hidroksiapatit kristallerinin geniş yüzey alanları sayesinde olur. Erişkin kemikte bile, çok az kalsifiye olmuş yeni lameller kalsiyumu kolayca alır ve verir. Kan Ca^{+2} seviyesinin korunmasında bu lamellerin rolü, asıl fonksiyonları koruma ve destek olan lamellerinkinden daha önemlidir (1). Kalsiyumun serbest hale gelmesindeki ikinci yol ise, kemiği etkileyen hormonlara bağlıdır. PTH kemik matriksinin rezorbsiyonunu başlatan hücreleri (osteoklastları) aktive edip sayılarını artırır ve sonuçta Ca^{+2} serbest hale gelir. Tiroid bezinin parafoliküler hücrelerinde sentezi yapılan kalsitonin, matriks rezorbsiyonunu inhibe eder. Kemik üzerindeki etkisi PTH etkisinin tersidir (1).

2.5.4. FOSFAT

Fosfor, kemik mineralinin anahtar bir bileşeni olmasına ek olarak, enzim sistemlerinde ve moleküler etkileşimlerde de önemlidir. Vücut fosfatının %85 kadarı kemikte depolanır. Plazma fosfatının çoğu bağlanmamıştır ve böbreklerin proksimal tübüllerinden geri emilir. PO_4 idrarla atılır. İnsan vücudundaki Ca^{+2} ve PO_4 regülasyonu Tablo 3'de gösterilmektedir.

Tablo 3: Kalsiyum ve Fosfat regülasyonu

PARAMETRE	PARATIROID HORMON (PTH) (PEPTİD)	1,25-(OH) ₂ D (STEROİD)	KALSİTONİN (PEPTİD)
Orijin	Paratiroid bezin ana hücreleri	Böbreğin proksimal tübülü	Troid bezinin parafoliküler hücreleri
Üretimi stimüle eden faktörler	Serum Ca ⁺² azalır	Yükselmiş PTH Azalmış serum Ca ⁺² Azalmış serum iyonik P	Yükselmiş serum Ca ⁺²
Üretimi inhibe eden faktörler	Serum Ca ⁺² yükselir Yükselmiş 1,25-(OH) ₂ D	Azalmış PTH Yükselmiş serum Ca ⁺² Yükselmiş serum iyonik P	Azalmış serum Ca ⁺²
Hormon faaliyetine göre uç organlar üzerine etki			
Barsak	Direkt etki yok Böbrekte 1,25-(OH) ₂ D üretiminin stimülasyonu ile barsak üzerinde indirekt olarak etki yapar.	Güçlü bir şekilde barsaktan Ca ⁺² ve P absorpsiyonunun stimülasyonu	?
Böbrek	Proksimal tübülüs hücre mitokondrilerinde 25-(OH)D-1 α-OH' laz 25-(OH)D'ı 1,25-(OH) ₂ D ye dönüşümü için stimüle eder. Filtre edilmiş Ca ⁺² ' nın fraksiyonel rezorpsiyonunu artırır. İdrarla P atılımını artırır.	?	?
Kemik	Kemiğin osteoklastik rezorpsiyonunu stimüle eder. Preosteoklastların toplanmasını stimüle eder.	Güçlü bir şekilde kemiğin osteoklastik rezorpsiyonunu stimüle eder	Osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Normal insan fizyolojisindeki rolü ?
Ekstrasellüler sıvı ve serumda Ca⁺² ve P konsantrasyonları üzerine net etkisi	Artmış serum Ca ⁺² Azalmış serum P	Artmış serum Ca ⁺² Artmış serum P	Azalmış serum Ca ⁺² (Geçici)

2.5.5. BESLENME

Kemik özellikle büyüme çağında beslenme faktörlerine hassastır. Yetersiz proteinle beslenme, amino asitlerin etkinliğini azaltır ve osteoblastlardaki kollajen sentezinin azalmasına yol açar. Ca^{+2} yetersizliği organik kemik matriksinin eksik kalsifikasyonuna sebep olur, bu da alınan gıdalarda yeterli miktarda Ca^{+2} olmamasına veya kalsiyumun ince barsaktan emilimi için gerekli olan D vitamininin eksikliğine bağlıdır. Çocuklardaki Ca^{+2} noksanlığı raşitizm'e (rickets) sebep olur. Bu hastalık kemik matriksinin normal olarak kalsifiye olamadığı ve epifiz plakları tarafından meydana getirilen kemik spiküllerinin normal vücut ağırlığı ve kas faaliyetleri karşısında bükülmeleri ile tanınır. Sonuçta bu seviyedeki kemikleşme süreci engellenir ve kemikler sadece yavaş büyümekle kalmaz, aynı zamanda şekilleri de deforme olur.

Yetişkinlerdeki Ca^{+2} yetersizliği ise, henüz meydana gelmiş kemiğin yetersiz kalsifikasyonu ve kalsifiye olmuş kemiğin de kısmen dekalsifikasyonu ile tanınan osteomalaziyi oluşturur. Fakat yetişkinde epifizyal kıkırdak olmadığı için çocuklarda görülen raşitizmde tipik olarak görülen uzun kemiklerin deformasyonu ve büyümedeki gecikme görülmez. Gebelik sırasında, geliştirmekte olan fetüsün çok miktarda kalsiyuma ihtiyaç duyması nedeniyle osteomalazi alevlenebilir.

Beslenme ile ilgisi olmayan osteoporoz, osteomalazi ile karıştırılmamalıdır. Osteomalazide kemik matriksi birimine düşen Ca^{+2} miktarı azalır. Osteoporoz, daha çok hareket edemeyen hastalarda ve menopoz sonrasındaki kadınlarda görülür. Burada rezorbsiyon artar veya kemik yapımının azalmasına bağlı kemik kitlesi eksilir. Bazen de bu her iki olay aynı anda olabilir. Osteoporozda mineral ve matriks oranı normaldir. D vitamininin daha önce sözü edilen kalsiyumun barsak emilimindeki rolüne ek olarak, invitro deneylerden anlaşıldığı kadarıyla doğrudan kemikleşme üzerine de etkisi vardır(1). D vitamini içermeyen kalsiyumdan zengin kültür ortamına ekilen kemik dokusu gerektiği gibi kalsifiye olamaz (1). Çok fazla D vitamini ise toksiktir ve pek çok yumuşak dokunun kalsifikasyonuna sebep olur. C vitamini de kemiği doğrudan etkileyen vitaminler arasında olup, osteoblast ve osteositlerin sentezledikleri kollajen için şarttır. C vitamini yetersizliği kollajen liflerin meydana gelişini değişikliğe uğratarak kemik büyümesini ve kırık onarımını olumsuz yönde etkiler.

2.5.6. HORMONAL FAKTÖRLER

PTH ve kalsitoninin yanı sıra kemiği etkileyen birkaç hormon daha vardır. Hipofizin ön lobunda sentezi yapılan büyüme hormonu özellikle epifizyal kıkırdakları uyararak kemiğin uzamasını sağlar. Büyüme çağındaki bu hormon eksikliği hipofiz cüceliğini (pituitary dwarfism) oluşturur. Fazlası ise uzun kemiklerin aşırı büyümesi sonucu gigantism adı verilen aşırı büyümeye sebep olur. Yetişkinlerin epifizyal kıkırdakları olmadığı için çok fazla büyüme hormonu ile uyarıldıklarında, boyları uzayamaz. Buna karşın periosteal apozisyon uyarılacağı için kemikler enine olarak büyür.

Gerek erkek ve gerekse dişi seks hormonlarının kemikler üzerinde karmaşık etkileri vardır. Genel olarak kemik yapımını uyarırlar. Bunlar, kemikleşme merkezlerinin ortaya çıkışı ve gelişim zamanlarını etkilerler.

Östrojen, kemik rezorbsiyonunu önleyerek kemik kaybını engeller. Ancak kemik yapımı ve yıkımı birbirlerine bağlı olaylar olduğu için östrojen tedavisi kemik oluşumunu da engeller (2).

Kortikosteroidler, kollojen sentezini önleyerek ve osteoblast verimliliğinin azaltarak kemik kaybını artırır (2).

Tiroid hormonları, kemik rezorbsiyonunu, kemik oluşumundan daha fazla etkileyerek osteoporoza neden olurlar (2).

Büyüme hormonu kalsiyumun barsaktaki emilimini, idrardaki atılımından daha çok artırarak pozitif bir Ca^{+2} dengesi oluşturur. İnsülin ve somatomedin bu etkiye katkıda bulunur (2).

2.5.7. KEMİK HÜCRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİLER

Kemik hücreleri hızla çoğalan yavru hayvanlara 3H-Thymidine verildikten sonra yapılan otoradyografik çalışmalar, osteoprogenitör hücrelerin farklılaşması ile oluşan osteoblastların ve osteositlerin tekrar bölünmediklerini göstermiştir (1). Bu çalışmalar aynı zamanda osteoblastların genellikle osteositlere değiştiğini, bunların sekonder kemikte uzun zaman varlığını koruyabildiğini veya primer kemikte kısa sürelerle yaşadığını göstermiştir. Hem osteoblastlar hem de osteositler osteoprogenitör hücreler haline dönebilirler. Kemik yapımı ile ilgili hücrelerin hızla osteoprogenitör hücre haline dönebilmeleri, değişen şartlara çabuk uyum sağlayabilen hücreler olduklarını gösterir (1,2).

2.6. KIRIK TANIMI ve TİPLERİ

2.6.1 KIRIK TANIMI

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.

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 (3,4).

2.6.2. KIRIK TIPLERİ ve SINIFLANDIRILMASI

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 (shaft) 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:

- Spongiöz bölge kırıkları
- Kortikal bölge kırıkları

2.6.3. KIRIKLARI OLUŞTURAN SEBEPLER ve KIRIK OLUŞ MEKANİZMASI

Travmatik yolla oluşan kırıklarda görülen başlıca sebepler: Trafik kazaları (araç içi veya araç dışı), düşme, çarpma, yüksekten 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 (5).

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.

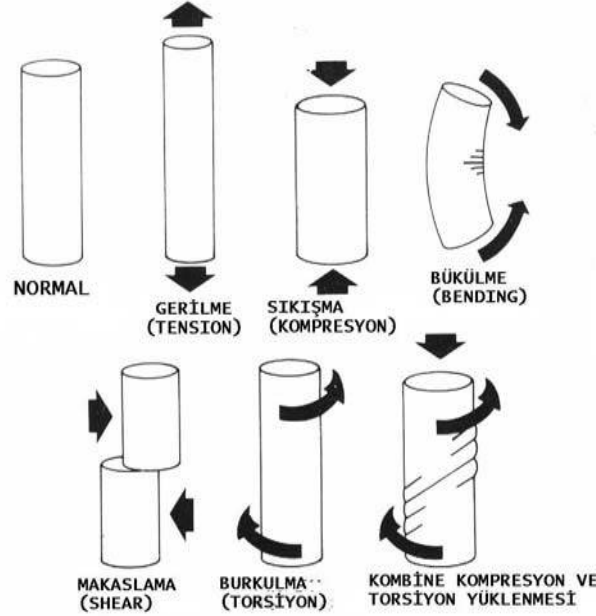
Normal anatomi ve fizyolojiye sahip bir kemikte dıştan etki eden kuvvetler ve vücut ağırlığının taşınması ile kas ve ligamentlerin çekmesi gibi vücudun içinden etki eden kuvvetlerin şiddeti, doğrultusu, hızı ve etkileme süresine göre kırıklar meydana gelir (5) (Şekil 9).

2.6.4. KIRIK BELİRTİ ve BULGULARI

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.



Şekil 9: Kırık oluşturan kuvvetlerin yönleri

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 fıstıklı yeşil 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 düşünölen kemiğın proksimal ve distal eklemlerinin de aynı film dâhilinde görölmesi gerekir. Çocuklarda ve gerekirse erişkinlerde de karşılaştırma amacıyla radyolojik inceleme simetrik yapılmalıdır. Her kemiğın 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 düşünölen 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 görüntöleme tekniğı de çok değerlidir.

Eklem içi kırıklar ve eklem içi patolojilerde, nörolojik defisit bulunan vertebra kırıklarında ve patolojik kırıklarda çok yararlı bilgiler verir (5).

2.7. KIRIK İYİLEŞMESİ (KAYNAMASI)

2.7.1. KIRIK İYİLEŞMESİNİN EVRELERİ

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

1-Primer Kırık İyileşmesi

2-Sekonder Kırık İyileşmesi

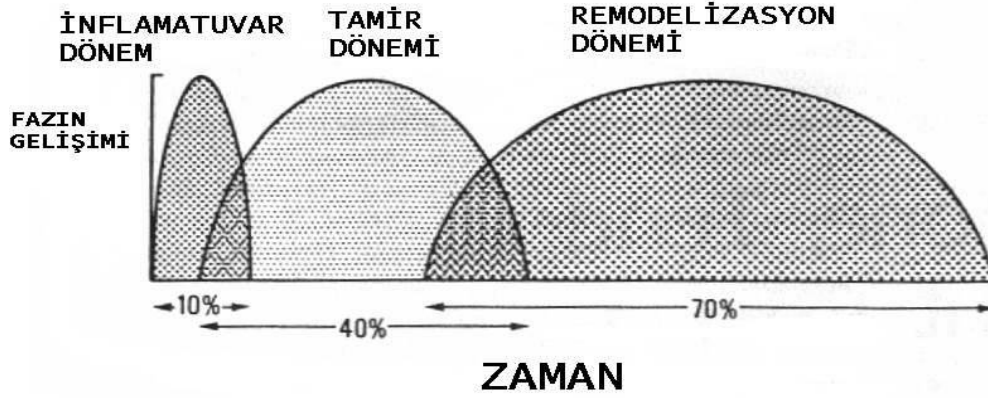
2.7.1.a. Primer kırık iyileşmesi

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.

2.7.1.b. Sekonder kırık iyileşmesi

Tabii iyileşme şekli budur. Radyolojik olarak kallus görülür. Sekonder kırık iyileşmesi, daha sık rastlanan, kırığın rijit internal fiksasyon olmaksızın tedavi edilmesiyle meydana gelir. Radyolojik ve histolojik olarak üç dönemde incelenir. Bu dönemler inflamatuvar dönem, tamir dönemi ve remodelizasyon dönemi olarak

isimlendirilirler. Histolojik olarak iyileşme süresindeki evreler birbirinden zaman olarak kesin sınırlarla ayrılamaz. Her evre daima kendinden bir önceki veya bir sonraki evre içinde bulunur. Histolojik görünüme göre yapılan sınıflamalarda ufak farklılıklar hariç, genel olarak aynı bulgular kabul edilip benzer sıralamalar yapılmıştır (7). En uzun süren dönem, remodelizasyon dönemidir (Şekil 10).



Şekil 10: Kırık iyileşmesi dönemleri

İnflamatuvar (Hematom, Yangı) Dönem (1–4 gün):

Tüm doku travmalarında, dolayısıyla kırıklarda, ilk verilen yanıt “inflamasyon” yani “yangı”dır. Bu dönem ilk 3–4 günlük süreyi kapsar. Travmanın şiddetine bağlı olarak, kemik kırıldığında kırık uçları, periost ve çevre yumuşak dokular ve damarlar yaralanır. Kırık kemik uçları arasına ve kırık uçların etrafına kan ve lenf sıvısı toplanır. Bu birikintiyeye kırık hematomu denir. Bu sıvı birikerek periostu kaldırır. Trombosit ve trombotik faktörler kanamanın durmasını ve pıhtılaşmayı sağlamak için bu bölgeye toplanırlar. Pıhtılaşma ile birlikte kırık uçları arasında, periost altında ve periost yırtılmışsa bunun etrafında hematom oluşur. Hematom sağlam yumuşak dokular tarafından sarılır. Hematomun basıncı kırık uçlarının bir arada tutulmasına yardım eder. Kırık hematomu sekonder kırık iyileşmesi için çok önemlidir. Kırık hematomunun boşalması bazı sorunlara neden olabilir. Açık kırıklarda kırık hematomunun dışarıya boşalması nedeniyle kırık iyileşmesi gecikir veya hiç olmaz.

Deneyisel olarak hematoma organize olduktan sonra çıkarıldığında osteojenik uyarının büyük bir kısmının yok olduğu öne sürülmüştür (6). Muhtemelen, kırık hematoma onarım hücrelerinin aktivitelerini kolaylaştıracak fibrinden yapılmış bir iskelet rolü oynamaktadır. Ayrıca kırık hematoma ortamında bulunan trombositler ve ortamdaki diğer hücreler büyüme faktörü ile birlikte diğer başka proteinleri [Epidermal büyüme faktörü (EGF), Fibroblast büyüme faktörü (FGF), Trombositten üretilmiş büyüme faktörü (PDGF), Dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- β), Kemikten türetilmiş büyüme faktörü (BDGF), İnterlökin-1 (IL-1)] salarlar (7). Bu faktör ve proteinler, kırık iyileşmesinde önemli olan hücre göçü, periosteal hücre çoğalması ve onarım dokusu matriksinin sentezi için gereklidirler (7,8). Yani kırık hematoma prostaglandinler, büyüme faktörleri [İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF), TGF- β , Kemik morfojenik proteini (BMP)], sitokinler (IL-1, IL-6), kemik yapım ve yıkımı arasında kenetleyici faktörler bulunmaktadır (5).

Kırık oluştuktan hemen sonra vazokonstriksiyon izlenir. Bunu takiben arteriol ve venüllerin vazodilatasyonu görülür. Mast hücrelerinin kırık bölgesine histamin salgılaması, bu bölgede vazodilatasyona sebep olur. Ayrıca kılcal damar permeabiliteside artar. Vazodilatasyon ve beraberinde plazma eksudasyonu nedeniyle, kırık bölgesinde ilk 24 saat içinde ödem oluşur. Bu bölgeye polimorf nüveli lökositler, monosit ve lenfositler başta olmak üzere akut yangı hücreleri göç ederler.

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. Kırık uçları ve çevre dokulardan prostoglandinlerin salınımı yanında ortamdaki nekrotik materyalin varlığı akut inflamasyonun başlatılmasında önemli rol almaktadır (7). Kırık bölgesindeki hematoma 48 saat içinde organize olup fibrinden bir yapı oluşturur. Fibrinojen eklenen lizin, fenilalanin, gamaglobulin ve albuminle fibrine dönüşür. Polimorf nüveli lökositler ve makrofajların damar dışına göç etmeleri ile fibrin matriks oluşur. Ayrıca makrofaj, histiosit ve fibroblastların yaptığı kollajen de fibrin matriksi oluşumuna etkilidir. Fibrin ağından da kemik yapımı için gerekli olan hücre çoğalması başlar. Bu dönemde fibrin matriksi içindeki öncü hücreler, lokal biyolojik etkilerle değişik dokuları oluşturmak için

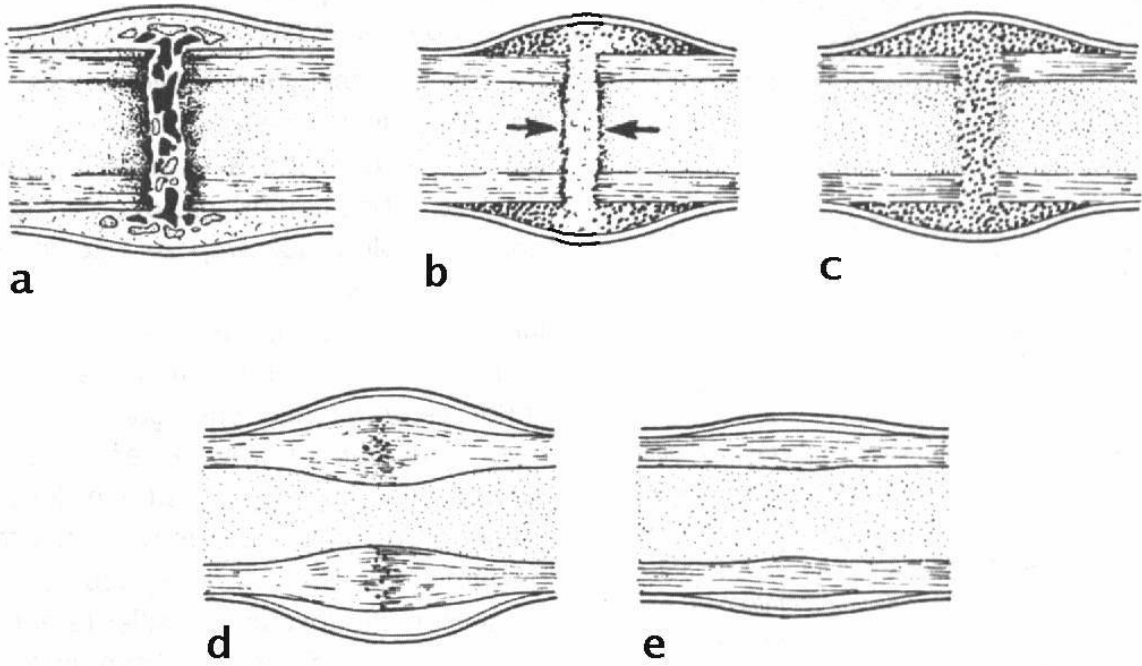
farklılaşmaya hazırdır. Kırık bölgesinde ortamın pH'sı asitken, daha sonra yavaş yavaş nötrale döner ve sonra hafif alkali seviyede kalır. Büyük kırıklarda makrofaj monositler, bütün vücudu etkileyen bir sitokin olan IL-1 salgılar. IL-1 yaralanma bölgesinde lenfositlerin göçü ile kemik geri emilimini (rezorbsiyon) sağlar ve orta beyin aracılığıyla ateş meydana getirir. IL-1 ayrıca kaslardan Prostoglandin-E2 (PG-E2) oluşumunu arttırır (8).

Onarım (Reperasyon) Dönemi (2- 40 gün):

Onarım evresi kırık iyileşmesinde en önemli kısımdır. İnflamatuar hücreler nekrotik dokuları rezorbe ederken, fibroblastlar bölgeye gelerek tamir dönemini başlatırlar. İlk basamak hematoma organize olmasıdır. Tamir döneminde ilk 48 saat içinde periost, endosteum ve kırığa yakın yerlerdeki Havers kanallarının tabakalarından hücre proliferasyonu başlar; kırık hattı boyunca rezorbsiyon devam eder. Hücre proliferasyonu sonucu kırık uçlarındaki boşluklar hücrelerle dolar. Kırık hattına dolan hücreler kemiğin hücresel devamlılığının onarımına yardım eder. Lokal aracılı mekanizmalarla öncü hücreler, yeni damar, fibroblast, hücreler arası madde, destek hücreleri ve diğer hücreleri oluşturmak üzere farklılaşmaya başlarlar. Kırık hattındaki hücresel aktivitenin başlaması için gerekli uyarım karmaşıktır. Kimyasal, elektriksel ve mekanik faktörler söz konusudur. Tamir için gerekli hücre çoğalmasının oluşumu, muhtemelen travma bölgesindeki elektriksel akımla başlamaktadır. Bu akım, kırık sonrası en yüksektir ve daha sonraki 2-3 hafta içinde yavaş yavaş azalır. Onarım evresi, kırık oluşumundan sonraki saatlerde başlasa da yapısal olarak tipik hale gelmesi 7-12 gün sürer. Onarım olayında rol oynayan hücreler mezanşimal kökenli, çok yönlü gelişim gücüne sahip olan (pluripotent) hücrelerdir. Bu hücreler çoğunlukla kırık bölgesindeki granülasyon dokusunun içinden, ayrıca periosteumun osteojenik tabakasından ve daha az oranda da endosteumdan köken alırlar. Bu hücreler farklılaşmaya başladığında, ilk değişikliğe uğrayan hücreler, kılcal damarlarla hematoma içine giren fibroblastlardır. Üçüncü günde karşı kırık uçlarında, yoğun olarak mezanşimal hücreler bulunur. Bu hücreler kırık parçaları arasında yumuşak bir granülasyon dokusu oluştururlar. Periosteal ve endosteal osteojenik hücrelerle, fibrin matriksteki fibroblastların çoğalıp farklılaşmasıyla, bir granülasyon dokusu gelişir. Fibroblastlar kollajen sentezlerken, kondroblastlar kollajen ve glikozaminoglikan,

osteoblastlar ise osteoidi salgırlar. İyileşen kemiğin gerilmeye karşı dayanıklılığı, içerdği kollajen miktarıyla yakın ilişkilidir. Oluşan kallusun boyutu kırığın hareket derecesiyle doğru orantılıdır. İleri yaşlarda bu hücrelerin farklılaşma kapasiteleri giderek azalır. Periosteumun hasar görmesi ya da ortamdan uzaklaştırılması da kırık iyileşmesini yavaşlatmaktadır.

Kırık bölgesinde mezanşimal hücre çoğalması ilk olarak 16. saatte saptanmıştır ve bu çoğalma, kırık sonrası 32 saatte en üst düzeye çıkmaktadır (7,9,10). Oluşmaya başlayan kan damarları 2–3 günde ışık mikroskopik düzeyde görünür hale gelirler ve birinci haftada belirginleşirler. Kırık iyileşmesinin ilk dönemlerinde periosteal damarlar, geç dönemde ise besleyici (nutrisyen) damarlar, kılcıl damarların tomurcuklanmasına yardımcı olur. Fakat kılcıl damar gelişimi osteojenik hücre çoğalması kadar hızlı olmadığından, beslenmenin daha iyi olduğu kemiğe yakın seviyedeki hücreler, osteoblastlara dönüşür. Kemiğe yakın olmayan, yakalığın orta kısmındaki hücreler dolaşım yönünden fakirdir. Bu bölgedeki kılcıl damarların gelişim hızı, hücre çoğalmasının hızına uyum gösteremediğinden, hücreler kondroblast ve kondrosite farklılaşarak kırık dokuyu oluşturur. Osteoblast haline gelen kanlanmanın yeterli olduğu bölgelerdeki hücreler ise trabekülleri oluşturur. Böylece en dış tabakada kırık dokunun üstünü örten periostun derin tabakasından çoğalan osteojenik hücreler, orta tabakada kırık doku, daha derinde ise kemik trabekülleri bulunur. Zamanla her iki kırık parçasının ucunda oluşan yakalılık tarzındaki kitle birleşerek, kırığa bütünlük sağlayan dış kallusu oluşturur. Dış kallusun devam eden gelişimi esas olarak kemik hücrelerinin çoğalmasına ve kırık dokudaki (orta tabakada) interstisyel büyümeye bağlıdır. Aynı şekilde medüller kanalda da aynı olaylar birbirini takip eder. Endosteum ve iliğin osteojenik hücresinden gelişen trabeküllerle, iliğin köprülenmesi oluşur ve iç kallus meydana gelir. İlk 7- 12 günün sonrasında yumuşak kallus kitlesi, fibröz doku ve kırıkdaktan oluşmuştur ve kırık dokusunu çevreler (9, 10). Özet olarak tamir döneminde (Şekil 11) hematoma içine yayılan makrofajlar ve osteoklastlar ölü kemiğin ortadan kaldırılmasını ve osteoblastlar kemik oluşumunu sağlar. Kırık hematoma 48 saat içinde organize olur. Hematomun çevresindeki damarlardan hematoma içine fibroblast infiltrasyonu gelişerek, geç vaskülarize granülasyon dokusunu oluşturur. Bu döneme fibröz kallus dönemi denir. Bu dönem ilk yedi günlük süreyi içerir.



Şekil 11: Tamir dönemi

Daha sonra, kıkırdak yapı ortama hâkim olur. Bu döneme kıkırdak kallus dönemi denir. Damar yenilenmesi, mevcut kan damarlarında tomurcuklanmayla olur ve kanla beslenme yeterli olursa, osteoblastlar kallus içinde normal kemik gelişimine elverişli matriksi sağlamış olurlar. Hücre düzeyinde yapılan çalışmalara göre; damar endoteli sialik aside bağlı olarak, kıkırdak doku ise proteoglikanlardan zengin olduğu için negatif yüklüdür (7,10,11). Yani damarlanmayla kıkırdak doku arasında bir itme kuvveti mevcuttur, bu da damarlanmayı engellenmektedir. Ca^{+2} ise bu negatif yükü pozitifçe çevirerek, yeni damarların kıkırdak dokuya yönelimini sağlamaktadır. Dolayısıyla sert kallus (kemik kallus) dokusu gelişimi için damarlanma, bunun sağlanabilmesi için de osteoidin mineralizasyonu şarttır (10,11).

Mineralizasyon (kalsifikasyon) olayında ortak teori; osteoiddeki matriks vezikülleri varlığına dayanır. Bu veziküller, yüksek konsantrasyonda Ca^{+2} ve PO_4 iyonları, siklik adenosin monofosfat (cAMP), adenosin trifosfat (ATP), adenosintrifosfataz, ALP, pirofosfataz, Ca^{+2} bağlayan protein ve fosfoerin içerirler. Matriks vezikül membranı, Ca^{+2} iyonlarını veziküle taşıyan çok sayıda Ca^{+2} pompasına sahiptir. Vezikül içindeki iyon konsantrasyonu arttığında, kristalizasyon oluşur ve büyüyen kalsiyum hidroksiapatit kristal parçaları membranı delip matriks vezikülünü

patlatarak içeriğini salar. Pirofosfataz enzimi, kalsifikasyonu önleyen pirofosfatları parçalar. ALP ise fosfat esterlerinden PO₄ iyonunu serbestleştirerek kalsiyumun çökmesini sağlar. Matriks veziküllerinden salınan kalsiyum hidroksiapatit kristalleri kristalizasyon kaynağı olarak hareket eder. Kristalizasyonun çevresindeki iyonların yüksek konsantrasyonu, kalsifikasyon faktörlerinin varlığı ve Ca⁺² bağlayan proteinler, matriks kalsifikasyonunu teşvik ederler (10,11).

Osteoidin mineralizasyonu, sert kallusun oluşumu ve yapısal stabilite için gereklidir. Bu süreç, osteoblastlar tarafından tropokollojen oluşturulmasıyla başlar. Tropokollojen, kollajen tellere polimerize olur. Kollajen teller kendilerine has bir iç düzenlemelerine sahiptir ve tellerin arasında boşluklar (hole zones) vardır. Değişebilen Ca⁺² ve PO₄ eriyikleri ile boşluk içindeki aminoasit zincirlerinin birbirini etkilemesi ile kırık bölgesinde minerallerin görülmeye başlamasının sonucu olarak, kalsiyum hidroksiapatit kristalleri dizili tellerin içinde veya etrafında kümelenir. Kalsifikasyon kemiğin telcikleri üzerine kalsiyum fosfat biriktiği zaman başlar. Bu olayın proteoglikanlar ve Ca⁺² bağlayan glikoprotein olan osteonektinle uyarıldığı bilinmektedir (8). Onarımın bu döneminde kırık uçları arasında kemik miktarı artarak fuziform bir kallus (kemik kallus) kitlesi ile kırık aralığı örtülür. Kallus oluşumu hem subperiosteal hem de endosteal gelişim gösterir.

Kıkırdak dokuda, kondrositler hipertrofiye kondrositlere dönüştüğü zaman ALP salgılanır. Ayrıca kondrositlerden kıkırdak matriks vezikülleri de atılmaya başlar. Kıkırdak matriks kalsifiye olur. Kalsifiye doku içinde kalan kondrositler sadece difüzyonla beslenebildikleri için artık beslenemezler ve ölürlür. Buldukları yerde lakunalar meydana gelir. Kondroklastik faaliyet başlar, geri emilim artar ve lakunalar genişler. Bu süreç devam ederken, lakunar boşluklara kılcal damarlar ve kemik hücreleri girmeye başlar. Zira kalsifikasyon olmaksızın damarlanma ilerleyemez. En sonunda oluşan trabeküler (süngersi) kemik içindeki trabeküller arasında kalsifiye kıkırdak artıkları görülebilir. Kıkırdak dokusundan kemik gelişiminde, FGF'nin de rolü olduğu söylenmektedir (8).

Nekrotik kırık uçları dolaşımdan yoksundur ve ortamdan kaldırılmaları gerekmektedir. Kırık iyileşmesinde gerekli olan bu fonksiyonun nasıl başladığı kesin bilinmemektedir. Fakat kırık bölgesinde önemli miktarda tespit edilen

prostoglandinlerin, yeni osteoklastlar oluşturmasıyla mevcut osteoklast aktivitesinde artışa neden olduğu ve böylelikle etki gösterdiği düşünülür. Osteoklastlarla meydana gelen geri emilim boşluklarını osteoblastlar sararak canlı kemik gelişmesini sağlarlar. Neticede nekrotik bölgenin tümü canlı kemikle yer değiştirir.

Kırık kemik uçları, iç ve dış kallus gelişimiyle çok sağlam bir yapıya kavuşur. Kallus oluşumu, yetişkinlerde çocuklardan, kompakt kemikte ise trabeküler kemikten daha yavaş meydana gelir. Yaralanmadan sonra kallus oluşması ve mineralizasyon süresi 4–16 hafta kadardır. Bu dönemde kırık uçları arasında sert bir köprü (sert kallus) oluşur ki bu mekanik zorlamalara oldukça dayanıklıdır. Kallus oluşumuyla beraber kaynamanın oluştuğu söylenebilir. Bununla beraber, kaynama henüz son noktasına ulaşmış değildir, onarım evresinin ortasında, kallusun gereksiz ve etkisiz kısımlarının geri emilimi ve trabeküler kemiğin stres çizgileri boyunca uzanması ile yeniden şekillenme evresi (remodeling) başlar.

Kemiğin Yeniden Şekillenme (Remodeling) 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 oluşur.
- 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 (7, 9, 11). Wolff kanunu, kemiğin remodalizasyon 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 (7, 9, 11). Genel olarak iyi remodele olan bölgeler fizise yakın bölgedeki ve metafizer bölgedeki açılanmalar, eklem hareket düzlemindeki açılanmalar; humerus proksimali, femur distali ve radius distalindeki açılanmalardır. Remodalizasyon kapasitesi, yani kusurlu kaynamanın zamanla düzelme miktarı, yaş ile ters orantılıdır. Ekleme yakın kırıklarda, eklem hareket 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.

2.7.2. KIRIK İYİLEŞMESİNİN KONTROLÜ

Kırık oluştuğu anda ortamdaki osteoblast ve osteoklast yoğunluğu iyileşme için yeterli miktarlarda değildir. İyileşmenin olması için gerekli kırık iyileşmesi öncü ve destek hücreleri, kılcal damar, lenf ve sinir sistemi ve yerel aracılı mekanizmalarla sağlanır. Kırık sahasında yerel olarak üretilen ya da kan dolaşımıyla gelen, bölgesel seviyelerde kemik dengesini koruyabilen kenetleyici "coupling" faktörlere ihtiyaç vardır (8, 9, 12, 13). Bu faktörler arasında prostoglandinler ve kemik uyarıcı faktörler, sayılabilir.

1. Prostoglandinler (PG): Hücre membranında bulunan araşidonik asitten meydana gelen yağ asitleridir. Araşidonik asitten siklooksijenaz enzimi yardımıyla her biri doymamış bağlantıya sahip iki yan zincirle birlikte bir veya iki halka yapıdan meydana gelen değişik PG'ler oluşur. Hücre duvarının ve kollajenin yaralanmalarında sentezlenir. İltihap hücrelerine kemotaktik etkiye sahiptir ve akut iltihabi reaksiyonun önemli araçlarıdır. Güçlü vazodilatatördürler. Hücre çoğalmasını hızlandırırlar. Lenfositlerin antikor yapımını düzenlerler (immün düzenleyici özellik). Hücre içine ve dışına Ca^{+2} hareketini kolaylaştırırlar. PGE-2 ve PGI-2'nin kemik geri emilim gücü fazladır. PGE-1 ve PGE-2 yeni kemik yapımını artırır. PGF2- α , kondrogenezis ve kondroliziste etkilidir. Kemik geri emiliminde yer alan ajanlardan; EGF, Dönüştürücü büyüme faktörü alfa (TGF- α), PDGF, bradikinin ve trombin etkilerini PGE2 aracılığıyla göstermektedir. PGF'nin de kemik gelişimini hızlandırdığı hakkında görüşler vardır (8).

2. Kemik uyarıcı faktörler: Farklılaşmamış mezanşimal hücrelerin mitozunu destekler ve yeni kemik hücrelerinin oluşumuna yol açarlar. Bu faktörlerin başlıcaları şunlardır.

a. Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta (TGF- β): İltihap ve doku tamirinden sorumludur. Tüm hücreler moleküler formlarının birinde TGF- β oluştururlar ve tüm hücreler bu faktörün reseptörüne sahiptir. En önemli kaynağı kemiğin hücre dışı matriksi ve trombositlerdir. TGF- β kondrosit ile osteoblastlarda sentezlenir ve enkontral kemikleşme sırasında hücre dışı matrikste birikir. Onarım zincirinde rol almak üzere trombositlerden de salınır. Makrofajlardan salınan en güçlü kemotaktik ajandır.

Hücrenin integrin reseptörlerini uyarmak yoluyla hücre dışı matriks bileşenlerinden olan kollajen, fibronektin ve proteoglikanların oluşumunu artırır. Bağ dokusunda hasara yol açan proteolitik enzimleri baskılar. Sonuç olarak granülasyon dokusu oluşumuna etki eder.

b. Kemik Morfojenik Proteini (BMP): Yaralanan kemik kaynaklı morfogenetik proteindir. Mitojenik ve dönüştürücü bir faktördür. Mezanşimal hücrelerin kıkırdak ve kemik hücrelerine farklılaşmasına, ektopik kemik uyarımının artmasına neden olduğu

ileri sürülmüştür. BMP'nin 1–10 arası on alt grubu vardır. BMP–7 osteojenik protein 1, BMP–8 ise osteojenik protein 2 olarak bilinir.

c. Fibroblast Kaynaklı Büyüme Faktörü (FGF): Kıkırdak ve fibroblastlar için mitojeniktir. Kıkırdak oluşumu aşamasında kallusu genişletir.

d. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF): Fibroblast ve kemik hücreleri için mitojeniktir. Kırık sahasında yerel olarak bulunabildiği gibi kan dolaşımında da bulunmaktadır. Bağ dokusunda kollajen sentezini artırır. Fibroblast çoğalmasını, mezanşimal hücre mitozunu, monosit ve makrofajların kırık bölgesine göçünü artırır. PDGF uygulamasıyla kallus yoğunluğu ve hacmi artmıştır.

e. İnterlökinler (IL): Makrofaj ve monosit kökenlidir. IL–1 fibroblast çoğalması, kollajenaz ve PGE–2 üretimiyle ilgilidir. Ayrıca osteoklastlar üzerine etkiyle kemik geri emilimini de etkiler.

f. Plazma Fibronektini: Yeni damar oluşumu için mitojeniktir.

g. Somatomedin C: İskelet sistemi üzerinde büyüme hormonuna benzer fonksiyonu vardır. Kondroblastların bölünme ve farklılaşmalarını, ayrıca kemik matriksi oluşumunu hızlandırır.

h. Epidermal Büyüme Faktörü (EGF): Kemik geri emilimini hızlandırır.

i. Kondroblast Kökenli Büyüme Faktörü (CDGF): İki tipi vardır ve Tip II kollajen ve hiyaluronik asit için düzenleyicidir.

j. Makrofaj Kaynaklı Büyüme Faktörü (MDGF): Sıçanlarda osteoblast benzeri hücreler ve kondrositler için mitojeniktir.

k. Epidermal Hücre Kaynaklı Büyüme Faktörü (ECGF): Kıkırdak ve kemik için mitojeniktir.

I. Endoteliyal Hücre Kaynaklı Büyüme Faktörleri (ECDGF): Yeni damar oluşumu için mitojeniktir.

2.7.3. KIRIK İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

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

2.7.3.a. Yerel Faktörler:

1. Travmanın derece ve etkisi (2, 4)
2. Kırık uçlarının birbirine göre konumu (4)
3. Kırık yerinin dolaşımı (7, 8, 9)
4. Eklem içi kırıklar (2, 4, 5, 6)
5. Kırılan kemiğin türü (6)
6. Kırık çizgisinin özelliği (4)
7. Cilt ve yumuşak doku yaralanması (2, 4)
8. Yerel bir enfeksiyon varlığı (2)
9. Yerel patolojik koşullar (1, 6)
10. Kırığın açık kırık olup kırık hematomunun dışarı akması (1, 2, 3, 4, 5, 12)
11. Elektrik akımı (5, 9)

12.Kırık bölgesinde denervasyon olması (4, 6)

13.Yeterli tespit yapılmaması veya tespit süresinin kısa tutulması (2, 3, 4, 5, 7)

2.7.3.b. Genel Faktörler:

1. Yaş: Azalan yaşla orantılı olarak mezenşimal hücre farklılaşması, yeni kemik dokusu gelişmesi ve kırığın yeniden şekillenmesi hızlanır (2, 3, 4).

2. Genel durum: Diyabet, anemi, tüberküloz, raşitizm gibi hastalıklar ve beslenme bozuklukları kırık iyileşmesini geciktirir. İltihabi olaylar (tüberküloz, kronik hastalıklar), hiperemi nedeniyle Ca^{+2} tuzlarının çözünmesini etkiler. Artan lökositlerin proteolitik enzimleri, matriksin bozulmasına neden olur ve osteoid oluşumunu engeller (5).

3. Hormonlar: PTH, osteoklast sayısını artırıcı, kemiğin yeniden şekillenmesini uyarıcı ve osteositleri uyarak osteolizi hızlandırıcı etkileri vardır. Osteoblastların üzerine dolaylı etkisi olsa da, net sonuç kemik kaybı ve kırık iyileşmesinin yavaşlamasıdır (1, 2, 7, 10). Kalsitonin PTH'nun antagonistidir. Hem kompakt, hem de trabeküler kemik yapımını artırır. Kalsitonin dozu ve yeni kemik oluşumu arasında doğru orantı vardır, fakat iyileşmeyi olumlu yönde etkileme mekanizması henüz açıklanamamıştır. İnsülin ve büyüme hormonu gibi anabolizan hormonlar kırık iyileşmesini hızlandırmaktadır. Büyüme hormonu ve diğer anabolizan hormonlar, proteine bağlı Ca^{+2} artışını etkileyerek kırık iyileşmesine yardımcı olur. Büyüme hormonu, kallus hacminde artışa sebep olur. Tiroid hormonu da PTH gibi kemiğin yeniden şekillenmesine yardım eder. Kırık iyileşmesine yardım ettiği ileri sürülmüştür (2, 6). Kortizon kırık iyileşmesini yavaşlatır. Mezanşimal hücrelerden osteoblast gelişimi ve matriks oluşumu için gerekli yapı taşlarının sentezini yavaşlattığından, kırık iyileşmesini geciktirir. Kortizon, aynı zamanda kallus oluşumunu azaltır. FGF, EGF ve PDGF üzerine antagonist etki yaparak kırık iyileşmesini olumsuz yönde etkiler (6).

4. Vitaminler: A vitamini normal dozda mezanşimal hücre farklılaşmasını uyarak kırık iyileşmesine yardım eder. Eksikliğinde osteoblast düzenlenmesinde ve

osteoklast aktivitesinde bozulma olur ve kemik oluşumu engellenir (8, 9, 11). A vitamini fazlalığında ise hücre çoğalmasının olmamasıyla birlikte kırık kolonlarında erozyon meydana gelir. Osteoklastlara dönüşüm fazla uyarılır ve kırık iyileşmesi gecikir (6). C Vitamini, dolaylı yoldan kemik iyileşmesini olumlu etkiler (13). D Vitamini, normal dozlarda kırık iyileşmesini hızlandırır. D Vitamini eksikliğinde Ca^{+2} düzeyi düşer ve kemik kalsifikasyonu zayıflar. Kalsiyumun kemikten kana geçişi yanında, kemik hücrelerinde sitrat üretimini artırır. Ayrıca kemiğin yeniden şekillenme evresinde rol oynar. Sonuç olarak; D Vitamini normal dozda kırık iyileşmesini hızlandırırken, toksik dozda olumsuz etki eder (6). B6 Vitamini eksikliği ve K Vitamini antagonistleri kırık iyileşmesine olumsuz etki ederler (6, 10, 11).

5. İlaçlar: Kondroitin sülfat, hiyalüronidaz ve dikumaral kırık iyileşmesine yardım eder. Deneysel çalışmalarda L-Dopa ve klonidinin büyüme hormonunu artırarak kırık iyileşmesini olumlu etkilediği gösterilmiştir (2, 6). İndometazin yüksek dozlarda kırık iyileşmesini durdurduğu bilinmektedir (5, 6). Lazer tedavisinin deneysel kırık iyileşmesi üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir (5-6).

6. Hiperbarik oksijen: Günde iki saat kadar 2–3 atmosfer basıncında uygulanan oksijen uygulanmasının kırık iyileşmesine yardım ettiği gözlenirken, 6 saat/gün dozda uygulamaların kırık iyileşmesini geciktirdiği izlenmiştir (6).

7. Kırık bölgesi egzersiz ve stresleri: İyi redükte ve tespit edilmiş kırık kemiklere erkenden fonksiyon ve kontrollü yük verilir veya yürütülürse kemik gelişimi uyarılarak iyi sonuç alınmaktadır (1, 2, 4, 6, 7). Bunun nedeni PGE–2 miktarının artması ve bu bölge dolaşımına olumlu bir etkisi olmasıdır.

8. Elektriksel uyarım ve ultrason: Gecikmiş kaynama ve kaynamama tedavisinde elektromanyetik uyarı 1970’li yılların başından beri kullanılmakta ve %64 ile %85 arasında değişen başarı oranları bildirilmektedir, ancak hala taze kırıkların tedavisinde etkili olduğu ispatlanamamıştır (14).

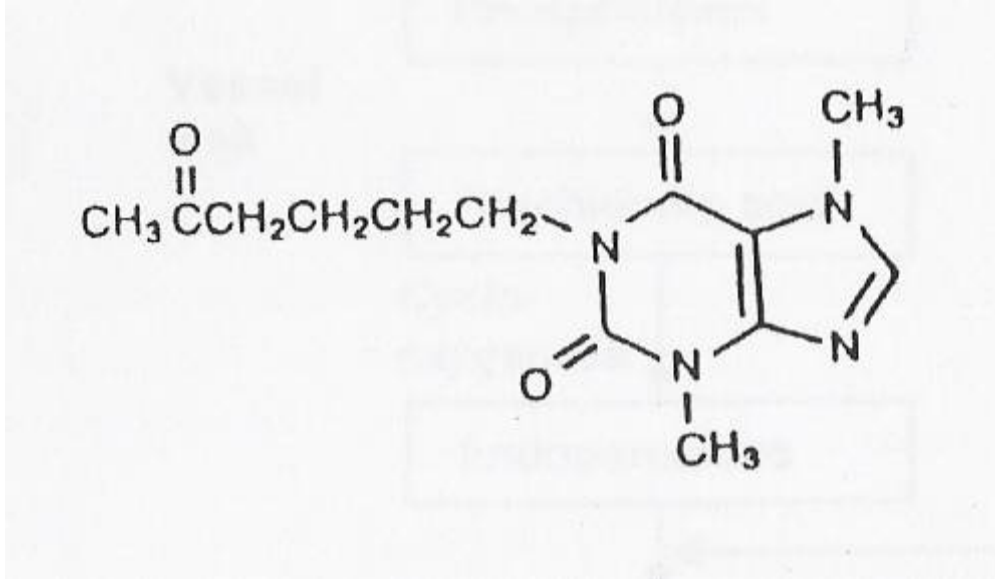
Kırık iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen faktörler: Yüksek enerjili travmalar ve geniş yumuşak doku hasarı bulunması, kırık uçların birbirinden ayrılması, araya yumuşak dokuların girmesi, besleyici damarların hasar görmesi, cerrahi redüksiyon yapılmışsa aşırı disseksiyon ve yumuşak doku hasarının varlığı, kırığın transvers, parçalı veya segmenter olması (spiral ve oblik kırıklar daha çabuk kaynar), açık kırık olması (hematomun boşalması, kontaminasyon ve enfeksiyon olasılığı ve aşırı yumuşak doku hasarı nedeniyle), redüksiyonun başarısızlığı, iyi ve yeterli süre tespit yapılmaması, kırık yerinde enfeksiyon olması, hastanın ileri yaşta olması, eklem içi kırık olması (sinovyal sıvının kırık iyileşmesini bozucu etkisi nedeniyle), kemikte önceden var olan patolojik bir durum olması, spongioza ihtiva etmeyen veya kortikal kemik içeriği yüksek kırık olması, beslenme ve sağlıklı metabolizmayı etkileyen her türlü sistemik hastalık (diabet, maligniteler, sistemik enfeksiyonlar, anemiler vb), kemoterapi, radyoterapi, sigara bağımlılığı (nikotin) ve kortikosteroidler kırık iyileşmesini olumsuz etkiler (5).

Kırık iyileşmesini olumlu yönde etkileyen faktörler: Olumsuz etkileyen faktörlerin tam tersi durumların kırık iyileşmesini olumlu yönde etkilemesinin yanı sıra; elektrik akımları, manyetik alan, ultrason, hiperbarik oksijen uygulamaları, düşük kuvvette lazer uygulaması, anabolik steroidler, D vitamini, kalsitonin, PTH, prostoglandinler, BMP, büyüme hormonu, büyüme faktörleri, kafa travması, ameliyatla uygulanan kemik grefti ve demineralize kemik matriksi ile gen tedavisi iyileşmeyi olumlu yönde etkileyen faktörlerdir (5).

2.8. L-KARNİTİN

Yapı olarak koline benzeyen, 3 metilli bir aminoasit olan L-karnitin (β -hidroksi- γ -trimetilamonyum butirik asit) küçük, suda eriyebilen vitamin benzeri bir maddedir. Serbest uzun zincirli yağ asitlerinin açıl karnitine dönüşmesini sağlar, ayrıca hücre enerji üretimi için beta-oksidasyona uğrayacak olan uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri matriksine taşınmasında kofaktör rolü oynar. L-karnitinin dışardan takviyesi iştahsızlık, kronik güçsüzlük, kardiyovasküler hastalıklar, difteri, hipoglisemi, erkek infertilitesi, miyopati durumlarında kullanılabilir. Preterm bebekler, diyaliz hastalarında

ve human immunodeficiency virus (HIV) pozitif bireyler için de L-karnitin önemli bir maddedir.



Şekil 12: Karnitin molekülünün kimyasal yapısı.

2.8.1. L-Karnitinin Biyosentezi

Karnitinin %75'i diyetten vücuda alınmaktadır. Ayrıca %25'i vücutta iskelet kası, kalp, beyin, karaciğer ve böbrek gibi organlarda esansiyel aminoasitler olan lizin ve metioninden endojen olarak sentezlenebilmektedir. Karnitin sentezi yapmayan organlar, ihtiyaçlarını kana verilen karnitinden karşılarlar (15). 70 kg'lık yetişkin bir insandaki toplam karnitin deposu 100 mmol kadar olup, bunun yaklaşık %98'i kaslarda, geri kalan bölümü ise karaciğer ve böbreklerde bulunur (16).

Latince et anlamına gelen *carnis* sözcüğünden kök alan karnitin, doğada en yüksek oranlarda kırmızı etlerde ve kümes hayvanlarının etlerinde bulunur, ayrıca yumurta ve sütte de çok az miktarda vardır. Meyve çeşitlerinde, sebzelerde ve fındıkta görülür. Etkisi itibariyle B grubu vitaminlerine benzetilen L-karnitin, yağ metabolizması ve dolayısıyla enerji üretimi için çok önemli bir maddedir.

Yukarıda da söz edildiği gibi, karnitinin karaciğer ve böbrekteki sentezi için başlıca lizin ve metionin, kofaktör olarak da askorbik asit (vitamin C), nikotinik asit,

vitamin B3, B6 ve B12, demir, magnezyum, metionin, betain ve α -ketoglutarat gerekmektedir. Sentez için öncelikle bir transferaz reaksiyonu ile lizine, metioninden metil grupları transfer edilerek 6-N-trimetil lizin'e dönüştürülür. Daha sonra bu molekül üzerinde hidroksilaz, dehidrojenaz ve aldolaz enzimleri etki göstererek sonuçta karnitin oluşturulur. Sentez, hücrenin hem mitokondriyal, hem de sitozolik fraksiyonunda yürütülmektedir.

L-karnitin vücutta serbest ve esterleşmiş halde açıl gruplarıyla bulunur (17). Bunlar; aLC ve p-LC'dir.

2.8.2. L-Karnitinin Fizyolojik Etkileri

Karnitinin esas görevi, mitokondrial matriks geçişi için, uzun zincirli serbest yağ asitlerinin açıl karnitine dönüşmesini sağlamaktır (18). Karnitin, enerji oluşması için keton metabolizmasında görev alır ve dallı-zincirli aminoasitlerin (valin, lösin ve izölösün) enerjiye dönüşmesinde rol oynar (19).

L-karnitin ve türevlerinin ROM oluşumunu önleme, serbest radikalleri süpürme ve hücreleri peroksidatif stresten koruma etkileri olduğu da bilinmektedir (20,21,22,23).

Karnitinin, organizmadaki metabolik işlevler üzerindeki başlıca etkilerini sıralayacak olursak:

1-Uzun zincirli yağ asitlerinin, β -oksidasyon yerleri olan, mitokondrial matrikse taşınmalarını sağlar. Kısa ve orta zincirli yağ asitlerinin mitokondri içindeki oksidasyonları karnitinden bağımsız olarak da oluşabildiği halde, uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu ancak karnitin varlığında gerçekleşebilmektedir. Çünkü mitokondrinin iç membranı uzun zincirli yağ asitlerine karşı geçirgen olmayan bir bariyerdir, bu bariyeri ancak karnitinle birleşerek geçebilirler. Karnitinin bu işlevi yerine getirmesinde en az onun kadar önemli bir diğer faktör de karnitin açıl transferazdır. Bu enzim farklı substratlara özgü olarak 3 farklı tipte karşımıza çıkmaktadır. Mitokondri iç membranının dış yüzeyinde bulunan bu enzimler, yağ asidinin KoA ile esterleşmesi yoluyla oluşan açıl KoA'daki açıl grubunun karnitine aktarılmasını sağlar ve açıl karnitin oluşur. Oluşan açıl karnitin, mitokondri iç membranının dış yüzeyinde bulunan karnitin açıl karnitin translokaz enzimi ile mitokondri iç membranından matrikse iletilir. Bu sırada karnitin ise yeniden mitokondri dışına taşınır (24).

2-Karnitin, benzer şekilde, peroksizomal yağ oksidasyonunda da rol oynamaktadır (24,25).

3-Normal şartlarda mitokondri içerisindeki total KoA miktarı sabit kalmalıdır. Serbest KoA, birçok enzimatik reaksiyonda gerekli bir maddedir. Karnitin, KoA-karnitin açıl transferaz enziminin etkisiyle mitokondrial açıl KoA miktarını azaltarak serbest KoA miktarını artmasına neden olur (açıl KoA + karnitin → açıl karnitin + KoA). Serbest KoA miktarının artması, α-ketoglutarat dehidrogenaz aktivitesini artırarak Krebs siklüsünü hızlandırır. Bu şekilde, mitokondrideki KoA/asetil KoA oranının korunması sağlanır (24,26).

4-Karnitin, açıl gruplarını temizleme sistemi olarak da görev yapmaktadır; bu yönüyle detoksifiye edici bir ajandır. Mitokondride biriktikleri takdirde birçok enzimi inhibe eden ve yıkıcı etkileri bulunan açıl gruplarının mitokondri dışına taşınmalarını sağlar. Uzun zincirli açiller düşük konsantrasyonlarda adenilat translokaz enzimini inhibe ederler; bu enzimin inhibisyonu durumunda ise adenzin trifosfat (ATP) 'ın mitokondri dışına taşınması durur. Daha yüksek miktarlarda ise deterjan etkilerinden dolayı intrasellüler membranlarda geri dönüşsüz hasar oluştururlar. Karnitin, uzun zincirli açıl KoA miktarını azaltarak bu istenmeyen etkilerini engeller (24,26).

5-Karnitin, organizmaya güçlü toksik etkileri olan, endojen veya eksojen organik asitlerin konjugasyonunda da görev yapmaktadır. Örneğin, artan glutamin ve amonyağın beyindeki düzeylerini azaltarak amonyak toksisitesinden beyni koruma görevi de üstlenir (27,28).

6-Yağ asitleri dışında, dallı zincirli aminoasitlerin (valin, lösin, izolösin) metabolizmasında da karnitinin yardımcı rolü vardır (29,30,47).

7-Ayrıca karnitin, akciğerlerin biyokimyasal ve morfolojik matürasyonunda da görev almaktadır (31).

8-İskemik dokularda karnitin rezervi hızla tükenir ve uzun zincirli yağ asitleri okside edilemez, trigliserid sentezi artar, bunun sonucunda da uzun zincirli açıl KoA ve uzun zincirli açıl karnitin esterleri birikir. Çeşitli deneysel iskemi modellerinde, karnitin ile mitokondrilerin metabolik hızı ve oksijen kullanımının arttığı gösterilmiştir (32,33). Doku karnitin seviyesinin normale yükseltilmesiyle uzun zincirli açıl KoA'dan açıl grupları ayrılarak intramitokondrial açıl KoA miktarı normale düşürülür ve yüksek açıl KoA seviyelerinin getirdiği olumsuz etkiler geri çevrilir. Ayrıca aerobik piruvat metabolizması uyarılarak piruvatın laktik aside dönüşmesi baskılanır; bu şekilde hücre içi laktik asit birikimi de önlenir (32,33)

9-Karnitinler, membran fosfolipid turnover'ında görev alırlar. Serbest radikal merkezli lipid peroksidasyonu, hücre membranı ve hücre hasarına neden olur; çünkü hücre membranı özellikle doymamış yağ asidi olan çok fazla lipid içerir.

Karnitin normal metabolizma sırasında üretilen serbest oksijen radikalleri tarafından perokside olan yağ asitlerini tersine çevirir (35). Reznick ve ark. (36) karnitinin, Fenton reaksiyonundaki hidroksil radikali üretimini suprese ettiğini göstermişlerdir.

Ayrıca L-karnitin ksantin oksidaz (XO) aktivitesini inhibe eder çünkü serbest radikal önleyici ve hücre membran stabilizatörü olarak rol oynar (35,36) Nitrik oksit sentetaz (NOS) aktivitesini de inhibe eder (37).

İskemi perfüzyonuna neden olan lipid peroksidasyonuna bağlı malondialdehit (MDA) yükselmesini önleyici etkisi vardır (20,38,39,40). Bunun yanında L-karnitin ve türevlerinin sıçanlarda, vasküler inflamasyon modellerinde, antiinflamatuvar etkisi (41) ve nöroprotektif etkisi olduğu kanıtlanmıştır (42,43).

Serbest radikallere karşı membran stabilizasyonu ile hücreleri hasardan korumakta ve mitokondrial hasarı önlemekte, böylece enerji üretimini artırıp, serbest radikallerin geçişini de azaltmaktadırlar.

2.8.3. L-karnitinin Biyokimyası ve Farmakokinetiği

Diyetle alınan karnitin, aktif transport ile duodenum ve jejunumdan emilir. Böbreklerde, glomerüler filtrata geçen bölümünün %90'ından fazlası tübüler reabsorbsiyona uğrar. Çok az bir bölümü feçes ile atılır (44).

Oral doz olarak alınınca biyoyararlanımı en düşük %16, en çok ise %87 arasındadır (45,46). İntravenöz yoldan uygulanan L-karnitin esas olarak renal yoldan atılır; metabolik bileşen, reversibl olarak L-karnitinin esterlerine dönüşümü dışında tamamen ihmal edilebilir düzeydedir. Buna karşılık oral uygulamayı takiben, L-karnitin bağırsak bakteri florası tarafından trimetilamin ve γ -butirobetain açığa çıkacak şekilde yıkıma uğratılır. Sistemik dolaşıma hiçbir değişime uğramadan geçtiğinden ve ilaç miktarı yaklaşık %10-20 civarında olduğundan, oral yoldan uygulanan bir L-karnitin dozunun yaklaşık %80-90'ının eliminasyonundan bağırsak metabolizmasının sorumlu olduğu düşünülebilir. Sistemik döngüde, karnitin ekstraselüler volüm gibi merkez

kompartmentlere dağılır. Karnitinin fizyolojik dağılım hacmi, kaslarda karnitinin depolanmasından dolayı yüksektir (47).

L- karnitinin oral dozu 2 g'dan fazla alınsa dahi bir yarar sağlamamaktadır, çünkü karnitinin mukozal absorpsiyonunun 2 g dozda doygunluğa ulaştığı görülmüştür (30). Maksimum kan konsantrasyonu oral doz verildiğinde yaklaşık 3-5 saattir ve yavaş bir şekilde azalır. Yarılanma ömrü yaklaşık 15 saattir (45).

İnsan vücudu L-karnitin üretmektedir ancak üretilen miktar vücut gereksiniminin ancak %10 u kadardır. Vücudumuz ortalama 20-25 mg L-karnitin barındırır. Vücudun günlük L-karnitin ihtiyacı 200-500 mg arasındadır. Fiziksel aktivite ve stres gibi faktörler eklenince bu ihtiyaç günlük 1200 mg'a kadar çıkabilir.

Erişkinlerde 50 kg ağırlığındaki hasta için tavsiye edilen doz günde 2-3 defa 1 g'dır. Başlıca yan etkileri; Nöbet (daha önce mevcut nöbet hikâyesi olanlarda, nöbet sıklık ve şiddetinde artma görülebilir), Bulantı, kusma, ishal, abdominal kramp gibi hafif ve geçici mide-barsak şikâyetleri, Balık kokusuna benzer vücut kokusu (yüksek doz verilenlerde), Hafif miyasteni semptomları (üremili hastalarda) L-karnitin ince bağırsak mukozası tarafından emilir ve nispeten yavaş bir şekilde kan dolaşımına katılır.

Bu çalışmada; literatürde daha önce çalışılmamış olan sıçanlarda kırık modeli oluşturarak Karnitin'in kırık iyileşmesi üzerine etkisinin radyolojik ve histolojik olarak araştırılması amaçlanmıştır.

3. MATERYAL ve METOD

3.1. ÇALIŞMA PLANI

Bu çalışmada 42 adet Wistar-Albino cinsi erkek sıçan (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çanakkale) kullanıldı. Çalışma öncesi Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hayvan Deneyleti Etik Kurulu'ndan çalışma için gerekli olan izinler alındı. Çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarında yapıldı. Çalışmaya dâhil edilen sıçanların ortalama yaşı 2,9 ay (2,6–3,2 ay) ve ortalama ağırlıkları 190 gram (173–214 gram) idi. Hayvanlar rastgele olarak 6 gruba ayrılarak her bir kafeste 7 hayvan olacak şekilde laboratuvar ortamında preoperatif 48 saat süre ile izlendiler. Çalışma süresince sıçanlara limitsiz olacak şekilde musluk

suyu (ad libitum) ve standart kemirgen yemi verildi. Hayvanlar 22 santigrad derece (°C) sıcaklıkta, 12 saat aydınlıkta ve 12 saat karanlıkta kalacak şekilde takip edildiler. Operasyon esnasında veya sonrasında antibiyotik profilaksisi yapılmadı. Çalışmada hiç hayvan kaybedilmedi. Takiplerde hiçbir sıçanda yara yeri enfeksiyonu izlenmedi. Altı kafes A,B,C,D,E ve F olarak isimlendirildi (Tablo 2.1). D (7 sıçan), E (7 sıçan) ve F (7 sıçan) gruplarına ameliyat gününden itibaren L-Karnitin (CARNITENE® ampul 1 gr 5 ampul, Santa Farma İlaç Sanayi A.Ş. Türkiye) 100 mg/kg/gün miktarda intraperitoneal olarak uygulandı. L-Karnitin D grubundakilere 7 gün, E grubundakilere 14 gün, F grubundakilere ise 21 gün süre ile verildi. Enjeksiyonlar insülin enjektörü ile hep sağ kasık bölgelerinden aynı kişi tarafından yapıldı. A (7 sıçan), B (7 sıçan) ve C (7 sıçan) gruplarındaki sıçanlara ise yine aynı metodla ve aynı bölgeye intraperitoneal olarak 0,5 cc izotonik Sodyum klorür (NaCl) enjeksiyonları kırık oluşmasından hemen sonra yapılmaya başlandı. A ve D grubu 7.gün, B ve E grubu 14. gün ve C ve F grubundakiler ise 21. günde itlaf edildiler. Ötenazi yöntemi olarak yüksek doz eter buharı kullanıldı. Sıçanlar öldürüldükten sonra sol femurları kalça ve diz eklemlerinden dezartiküle edildi. Femur üzerindeki yumuşak dokular kallus dokusuna zarar verilmeden nazikçe kemikten sıyrıldı. Tüm sol femurlar klinik, radyolojik ve histolojik olarak incelendiler.

Tablo 4: Deney hayvanları dağılım tablosu.

	Grup Adı	Sıçan Sayısı
Kontrol	A	7
	B	7
	C	7
Karnitin	D	7
	E	7
	F	7

3.2. CERRAHİ TEKNİK

Gerekli takip ve hazırlıkları yapılan hayvanlar ameliyathaneye alındı. Her bir sıçanın ağırlığı elektronik tartı ile tartılarak anesteziik ilaç dozu hesaplandı. Anesteziik olarak Ketamin (Ketalar®, Pfizer, Türkiye) 50 mg/kg ve Xylazine (Rompun®, Bayer, Türkiye) 10 mg/kg kombinasyonu kullanıldı. Anesteziik kombinasyonu intraperitoneal olarak sağ kasık bölgesinden uygulandı. Bonnarens tarafından tanımlanan yöntem cerrahi teknikte kullanıldı (48). Sıçanların sol diz bölgeleri traş edildikten sonra povidon iodyür (Batticon®, ADEKA, Türkiye) ile boyandı (Resim 1).



Resim 1: Sıçanın diz bölgesinin ameliyat için hazırlanması

Anteromedial olarak iki santimetrelik longitudinal insizyon ile cilt geçildi. Patella medialinden eklem kapsülü açıldı. Patella laterale devrilerek diz fleksiyona alındı. Femur kondilleri ortaya kondu (Resim 2).



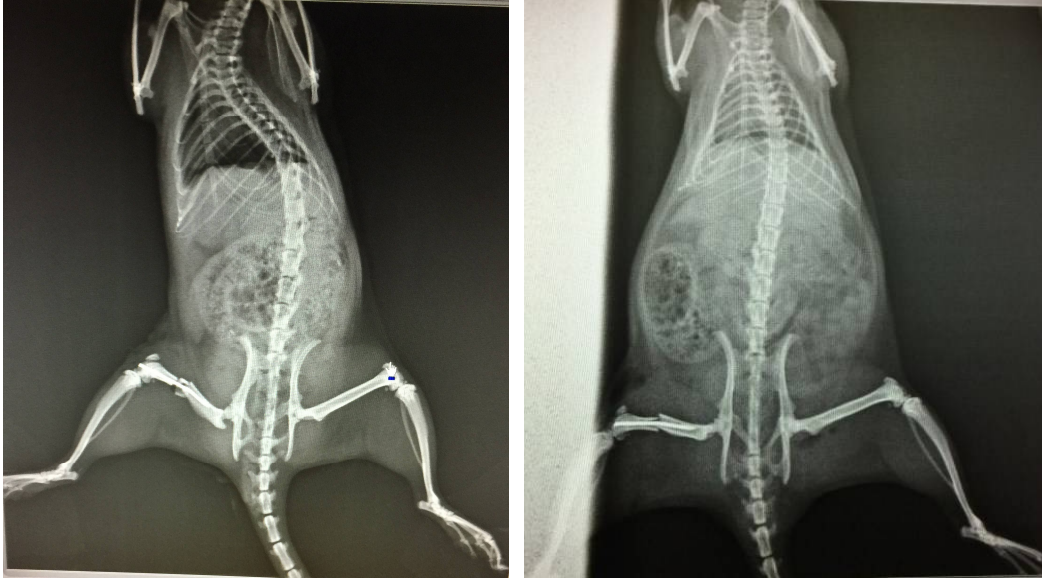
Resim 2: Femur kondillerinin ortaya konması ve intramedüller kanalın hazırlanması

Femur kondilleri arasından 1 mm'lik Kirschner teli (Hipokrat®, İzmir, Türkiye) ile elektrikli matkap kullanılarak femur kanalı hazırlandı. 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 itilerek yerleştirildi.(Resim 3)



Resim 3: Kirschner telinin intramedüller olarak yerleştirilmesi

Diz ekstansiyona alınarak patella redükte edildi. Kapsül 3/0 vicryl (Atramat®, Mexico, Meksika) ile dikildi. Cilt 2/0 ipek (Sterisilk®, Türkiye) ile kapatıldı. Takiben yara yeri povidon iodür ile silinerek sıçan ameliyat masasından alındı. Standart kapalı kırık oluşturmak için sıçanların sol femur diafizler bölgesi lateralden küçük bir kesi ile ortaya konulduktan sonra çekiç-osteotom yardımıyla kırık oluşturuldu. Klinik muayeneyi takiben oluşturulan kırık hemen direk radyograflerle radyolojik olarak doğrulandı (Resim 4). Radyolojik incelemenin ardından sıçanlara gruplarına göre izotonik NaCl veya Karnitin enjeksiyonları yapıldı.



Resim 4: Kırık oluşumlarının radyolojik olarak doğrulanması

3.3.RADYOLOJİK İNCELEME:

Sıçanlar öldürüldükten yapılan klinik değerlendirmenin ardından direk radyografiler alındı. Radyografiler Goldberg sınıflamasına (49) göre skorlandı. Skorlama çalışmadan bağımsız iki ayrı ortopedist tarafından değerlendirildi.

Tablo 5: Radyolojik bulguların Goldberg sınıflamasına göre değerlendirilmesi

Skor	Radyolojik bulgular
0	Kaynamama
1	Muhtemel kaynama
2	Tam kaynama

Buna göre kaynama olmaması 1, muhtemel kaynama 2 ve tam kaynama ise 3 puanla değerlendirilmektedir (Tablo 5).

3.4. KLİNİK MUAYENE:

Kaynamanın klinik olarak değerlendirilmesi Akman ve arkadaşlarının belirttiği şekilde yapıldı (50,51). Hayvanlar itlaf edildikten sonra sol femurları, diz ve kalça eklemlerinden dezartiküle edildi. Femur üzerindeki kaslar ve diğer yumuşak dokular sıyrıldı. Patolojik hareket muayenesi yapıldı. Makroskopik olarak iki planda 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 (1puan), her iki planda hareket olması kaynamama (0 puan) olarak yorumlandı (Tablo 6).

Tablo 6: 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. HİSTOLOJİK MUAYENE

Radyolojik ve klinik incelemenin ardından tüm femurlar %10'luk formol solüsyonunda iki hafta süre ile daha sonra Bouin's solüsyonunda iki gün süre ile fikse edildi. Fiksasyon sonrası %10'luk asetik asit, %0,85'lik NaCl ve %10'luk formalin solusyonunda dekalsifiye edildiler. Daha sonra parafin bloklara gömülen örnekler 3–4 mikronluk longitudinal kesitler halinde kesildi. Örnekler hematoksilen eosin ile boyandı. İyileşmenin histolojik olarak sınıflaması Huo ve arkadaşlarının yayınladığı (52) histolojik iyileşme skalasına göre yapıldı (Tablo 7).

Tablo 7: 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 aktararak yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde betimsel istatistiklerden ortalama ve standart sapmadan faydalanıldı. İstatistiksel analizlere başlamadan önce verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov-Z (KS) testi ile sınıandı. Kontrol ve ilaç grubuna göre karşılaştırmalarda radyoloji sonuçları için Mann-Whitney-U testi kullanılırken, histolojik sonuçlarda kontrol ve deney grubuna göre karşılaştırmalar bağımsız örneklem t testi ile sınıandı. Haftalara göre karşılaştırmalarda radyoloji sonuçları için Kruskal Wallis testi kullanılırken, histolojik sonuçlarda haftalara göre karşılaştırmalar tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile sınıandı. Araştırma boyunda önem düzeyi 0,05, 0,01 ve 0,001 olarak dikkate alınmıştır. Klinik değerlendirme için istatistiksel inceleme yapılmadı.

4. BULGULAR

4.1. RADYOLOJİK BULGULAR

Karnitin uygulanan ilaç grubu ve uygulanmayan kontrol grubundaki sıçanlar 7, ve 14. ve 21. günlerde yüksek doz eter buharı inhalasyonu yöntemi ile öldürüldüler. Kalça ve diz eklemlerinden dezartiküle edilen sol femurlar yumuşak dokularından kabaca sıyrıldıktan sonra röntgen kasetlerine yerleştirilerek ön-arka ve yan planda direkt radyografileri çekildi. Tüm grafiler Goldberg sınıflamasına göre deneyden bağımsız iki ayrı ortopedist (B.K, F.G) tarafından skorlandı. Goldberg sınıflamasına göre izotonik NaCl kullanılan kontrol gruplarından A grubunun ortalama skorları 1,21 ve 1,35; B grubunun ortalama skorları 1,71 ve 1.78; C grubunun ortalama skorları 2,07 ve 2,21 olarak belirlendi. Buna karşılık Karnitin kullanılan deney gruplarından D grubunun ortalama skorları 1,64 ve 1.92, E grubunun ortalama skorları 2,07 ve 2,14 ve

F grubunun ortalama skorları ise 2,14 ve 2,07 olarak tespit edildi. Tablo 8-19'da grupların skorlamaları gösterilmektedir.

Tablo 8: A grubundaki sıçanlara ait femur radyografilerinin 1. ortopediste ait değerlendirme sonuçları

Hayvan	Ön-Arka	Yan	Toplam	Ortalama
1	2	1	3	1.5
2	1	1	2	1.0
3	1	1	2	1.0
4	1	1	2	1.0
5	2	2	4	2.0
6	1	1	2	1.0
7	1	1	2	1.0
Toplam/Ortalama	9	8	17	8.5/1.21

Tablo 9: B grubundaki sıçanlara ait femur radyografilerinin 1. ortopediste ait değerlendirme sonuçları

Hayvan	Ön-Arka	Yan	Toplam	Ortalama
1	2	2	4	2.0
2	1	1	2	1.0
3	3	2	5	2.5
4	2	2	4	2.0
5	1	2	3	1.5
6	1	1	2	1.0
7	2	2	4	2.0
Toplam/Ortalama	12	12	24	12/1.71

Tablo 10: C grubundaki sıçanlara ait femur radyograflerinin 1. ortopediste ait değerlendirme sonuçları

Hayvan	Ön-Arka	Yan	Toplam	Ortalama
1	3	3	6	3.0
2	2	2	4	2.0
3	1	1	2	1.0
4	2	2	4	2.0
5	3	2	5	2.5
6	3	2	5	2.5
7	2	1	3	1.5
Toplam/Ortalama	16	13	29	14.5/2.07

Tablo 11: D grubundaki sıçanlara ait femur radyograflerinin 1. ortopediste ait değerlendirme sonuçları

Hayvan	Ön-Arka	Yan	Toplam	Ortalama
1	2	1	3	1.5
2	1	2	3	1.5
3	2	2	4	2.0
4	2	1	3	1.5
5	1	2	3	1.5
6	2	1	3	1.5
7	2	2	4	2.0
Toplam/Ortalama	12	11	23	11.5/1.64

Tablo 12: E grubundaki sıçanlara ait femur radyografilerinin 1. ortopediste ait değerlendirme sonuçları

Hayvan	Ön-Arka	Yan	Toplam	Ortalama
1	2	2	4	2.0
2	3	3	6	3.0
3	1	2	3	1.5
4	2	2	4	2.0
5	2	2	4	2.0
6	3	2	5	2.5
7	2	1	3	1.5
Toplam/Ortalama	15	14	29	14.5/2.07

Tablo 13: F grubundaki sıçanlara ait femur radyografilerinin 1. ortopediste ait değerlendirme sonuçları

Hayvan	Ön-Arka	Yan	Toplam	Ortalama
1	2	2	4	2.0
2	2	1	3	1.5
3	3	2	5	2.5
4	1	2	3	1.5
5	2	2	4	2.0
6	2	3	5	2.5
7	3	3	6	3.0
Toplam/Ortalama	15	15	30	15/2.14

Tablo 14: A grubundaki sıçanlara ait femur radyografilerinin 2. ortopediste ait değerlendirme sonuçları

Hayvan	Ön-Arka	Yan	Toplam	Ortalama
1	2	1	3	1.5
2	1	1	2	1.0
3	1	1	2	1.0
4	1	1	2	1.0
5	2	1	3	1.5
6	2	1	3	1.5
7	1	1	2	1.0
Toplam/Ortalama	10	7	17	9.5/1.35

Tablo 15: B grubundaki sıçanlara ait femur radyografilerinin 2. ortopediste ait değerlendirme sonuçları

Hayvan	Ön-Arka	Yan	Toplam	Ortalama
1	2	2	4	2.0
2	1	2	3	1.5
3	3	2	5	2.5
4	2	2	4	2.0
5	1	2	3	1.5
6	1	2	3	1.5
7	2	1	3	1.5
Toplam/Ortalama	12	13	25	12.5/1.78

Tablo 16: C grubundaki sıçanlara ait femur radyografilerinin 2. ortopediste ait değerlendirme sonuçları

Hayvan	Ön-Arka	Yan	Toplam	Ortalama
1	3	2	5	2.0
2	2	3	5	1.0
3	1	2	3	2.5
4	2	2	4	2.0
5	3	2	5	1.5
6	3	3	6	1.0
7	2	1	3	2.0
Toplam/Ortalama	16	15	31	15.5/2.21

Tablo 17: D grubundaki sıçanlara ait femur radyografilerinin 2. ortopediste ait değerlendirme sonuçları

Hayvan	Ön-Arka	Yan	Toplam	Ortalama
1	2	2	4	2.0
2	2	1	3	1.5
3	2	3	5	2.5
4	3	2	5	2.5
5	1	2	3	1.5
6	1	2	3	1.5
7	2	2	4	2.0
Toplam/Ortalama	13	14	27	13.5/1.92

Tablo 18: E grubundaki sıçanlara ait femur radyograflerinin 2. ortopediste ait değerlendirme sonuçları

Hayvan	Ön-Arka	Yan	Toplam	Ortalama
1	2	2	4	2.0
2	2	2	4	2.0
3	3	3	6	3.0
4	2	2	4	2.0
5	2	2	4	2.0
6	2	3	5	2.5
7	2	2	4	2.0
Toplam/Ortalama	15	16	31	15.5/2.14

Tablo 19: F grubundaki sıçanlara ait femur radyograflerinin 2. ortopediste ait değerlendirme sonuçları

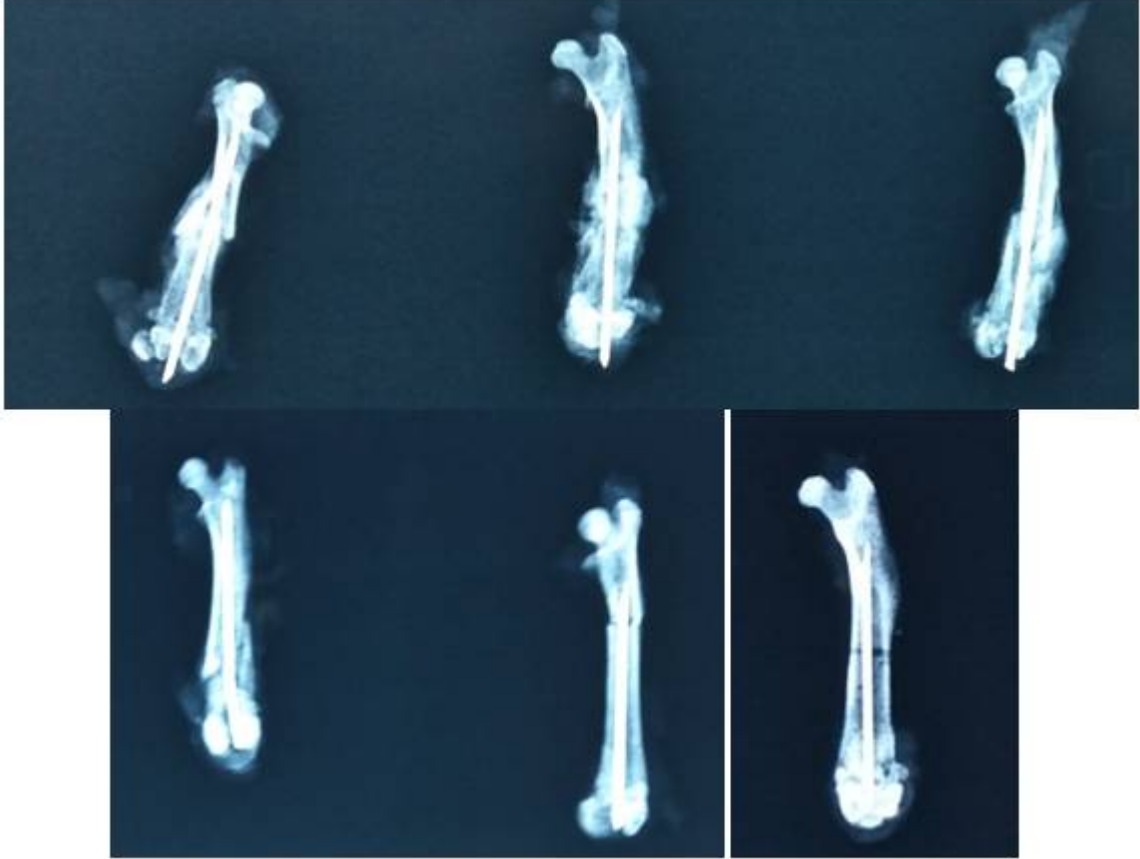
Hayvan	Ön-Arka	Yan	Toplam	Ortalama
1	1	2	3	1.5
2	2	1	3	1.5
3	3	3	6	3.0
4	1	2	3	1.5
5	3	2	5	2.5
6	2	2	4	2.0
7	3	2	5	2.5
Toplam/Ortalama	15	14	29	14.5/2.07

Her iki ortopedist tarafından saptanan radyolojik bulgular Tablo 20’de gösterilmektedir. Ayrıca radyolojik incelemede kullanılan radyograflardan örnekler Resim 5’de gösterilmektedir. Bu radyograflar sıçanlar sakrifiye edildikten sonra klinik muayene değerlendirilmesi öncesi alınmıştır.

Tablo 20: İki ayrı ortopedist tarafından değerlendirilen radyolojik bulguların dağılımı

Grup Adı	1. ortopedist	2. ortopedist
A	1.21	1.35
B	1.71	1.78
C	2.07	2.21
D	1.64	1.92
E	2.07	2.14
F	2.14	2.07

Resim 5: Radyolojik bulguların değerlendirilmesinde kullanılan radyografilerden örnekler.



4.2. KLİNİK MUAYENE BULGULARI

Radyolojik inceleme sonrası femurlar makroskopik hareket muayenesine tabi tutuldular. Hareket olmaması 2, tek planda hareket olması 1 ve iki planda hareket olması 0 puanla değerlendirildi. İzotonik NaCl verilen kontrol grubundan; A grubunun ortalaması 0.4, B grubunun ortalaması 0.8, C grubunun ortalaması 1.2 olarak bulundu. Buna karşılık Karnitin alan deney grubundan; D grubunun ortalaması 0.5, E grubunun ortalaması 1.1 ve F grubunun ortalaması 1.4 olarak saptandı. Her bir grubun dağılımı Tablo 3.14 ve 3.15'de gösterilmiştir.

Tablo 21: A, B ve C gruplarındaki sıçanlara ait femurlarda kırık iyileşmesi muayene bulguları

Hayvan	A Grubu	B Grubu	C Grubu
1	1	1	1
2	0	0	1
3	0	1	0
4	0	2	2
5	1	1	2
6	0	0	2
7	1	1	1
Toplam/ Ortalama	3/0.4	6/0.8	9/1.2

Tablo 22: D, E ve F gruplarındaki sıçanlara ait femurlarda kırık iyileşmesi muayene bulguları

Hayvan	D Grubu	E Grubu	F Grubu
1	1	0	0
2	0	2	2
3	1	1	1
4	0	1	2
5	1	1	2
6	0	2	2
7	1	1	1
Toplam/ Ortalama	4/0.5	8/1.1	10/1.4

4.3. HİSTOLOJİK BULGULAR

Radyolojik ve klinik incelemeyi takiben femurlar Materyal ve Metod bölümünde belirtildiği şekilde histolojik inceleme için hazırlandı. Her bir femurdan longitudinal olarak dört adet kesit alındı. Her bir kesit Huo ve arkadaşları tarafından belirtilen şekilde skorlandı (52). İzotonik NaCl verilen kontrol grubundaki A grubunun ortalama skoru 2.07, B grubunun ortalama skoru 7.17 ve C grubunun ortalama skoru 8.42 iken, Karnitin verilen deney grubundaki D grubunun ortalaması 4.96, E grubunun ortalaması 6.50 ve F grubunun ortalaması ise 8.32 olarak tespit edildi. Her bir gruba ait skorlamaların dağılımları Tablo 3.16 – 3.21’ te verilmiştir.

Tablo 23: A grubuna ait sıçanların femurlarının histolojik inceleme sonuçları

Hayvan	1. Kesit	2. Kesit	3. Kesit	4. Kesit	Toplam	Ortalama
1	1	1	2	2	6	1.50
2	2	2	3	3	10	2.50
3	2	2	2	2	8	2.00
4	1	1	2	2	6	1.50
5	1	1	2	2	6	1.50
6	3	3	3	3	12	3.00
7	2	2	3	3	10	2.50
Toplam/ Ortalama	12	12	17	17	58	14.5/2.07

Tablo 24: B grubuna ait sıçanların femurlarının histolojik inceleme sonuçları

Hayvan	1. Kesit	2. Kesit	3. Kesit	4. Kesit	Toplam	Ortalama
1	7	7	8	8	30	7.50
2	6	6	7	6	25	6.25
3	7	8	8	8	31	7.75
4	8	8	7	8	31	7.75
5	7	7	8	8	30	7.50
6	6	6	8	8	28	7.00
7	6	6	7	7	26	6.50
Toplam/ Ortalama	47	48	53	53	201	50.25/7.17

Tablo 25: C grubuna ait sıçanların femurlarının histolojik inceleme sonuçları

Hayvan	1. Kesit	2. Kesit	3. Kesit	4. Kesit	Toplam	Ortalama
1	8	7	8	8	31	7.75
2	8	8	8	9	33	8.25
3	8	8	9	9	34	8.50
4	9	9	10	10	38	9.50
5	7	7	8	8	30	7.50
6	7	8	8	8	31	7.75
7	9	10	10	10	39	9.75
Toplam/ Ortalama	56	57	61	62	236	59/8.42

Tablo 26: D grubuna ait sıçanların femurlarının histolojik inceleme sonuçları

Hayvan	1. Kesit	2. Kesit	3. Kesit	4. Kesit	Toplam	Ortalama
1	2	2	3	3	10	2.50
2	3	3	2	2	10	2.50
3	5	5	5	5	20	5.00
4	6	6	6	7	25	6.25
5	6	6	5	5	22	5.50
6	6	6	7	7	26	6.50
7	7	7	6	6	26	6.50
Toplam/ Ortalama	35	35	34	35	139	34.75/4.96

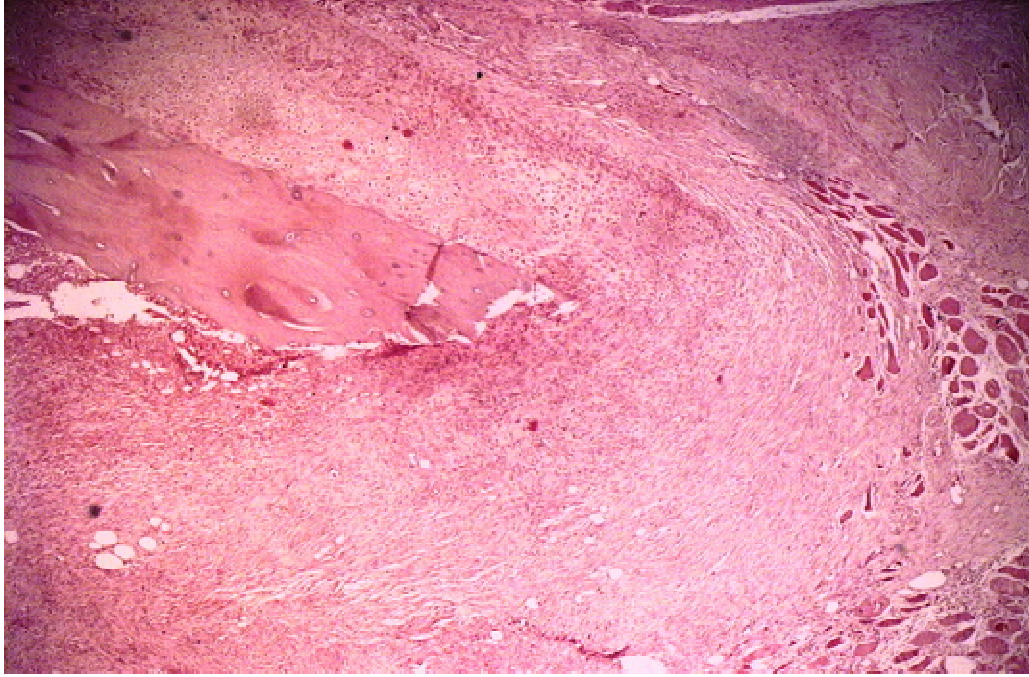
Tablo 27: E grubuna ait sıçanların femurlarının histolojik inceleme sonuçları

Hayvan	1. Kesit	2. Kesit	3. Kesit	4. Kesit	Toplam	Ortalama
1	5	6	5	6	22	5.50
2	7	7	7	7	28	7.00
3	7	6	7	6	26	6.50
4	6	6	6	6	24	6.00
5	7	7	6	6	26	6.50
6	6	7	7	7	27	6.75
7	8	7	7	7	29	7.25
Toplam/ Ortalama	46	46	45	45	192	45.5/6.50

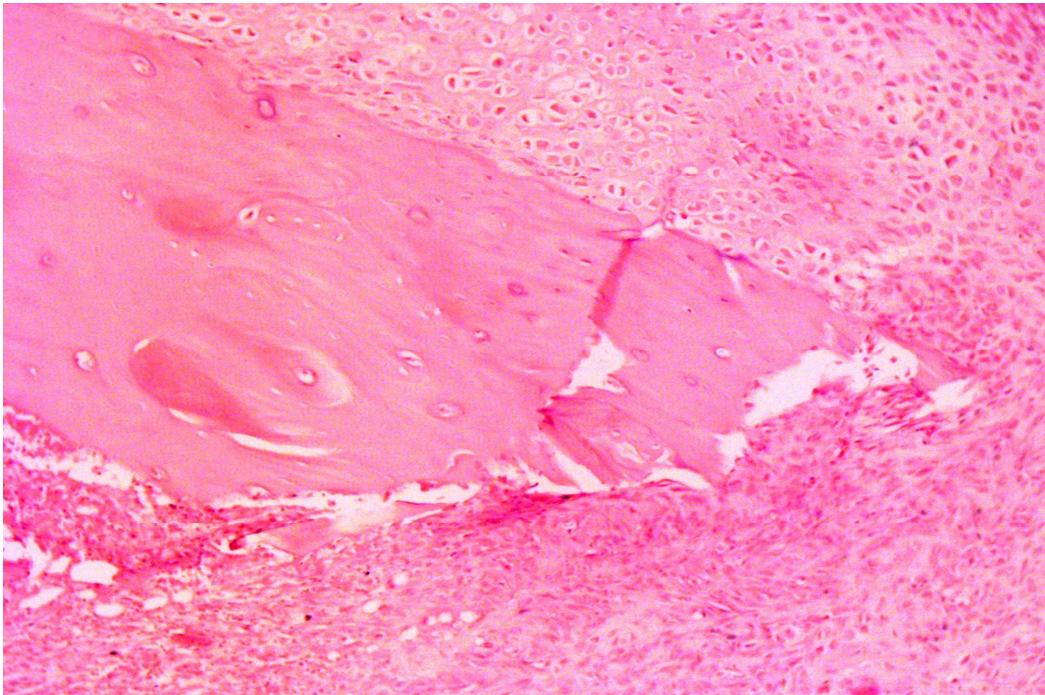
Tablo 28: F grubuna ait sıçanların femurlarının histolojik inceleme sonuçları

Hayvan	1. Kesit	2. Kesit	3. Kesit	4. Kesit	Toplam	Ortalama
1	7	7	8	8	30	7.50
2	8	8	9	9	34	8.50
3	8	8	8	9	33	8.25
4	9	9	9	9	36	9.00
5	7	8	8	8	31	7.75
6	8	8	9	9	34	8.50
7	8	9	9	9	35	8.75
Toplam/ Ortalama	55	56	60	61	232	58.25/8.32

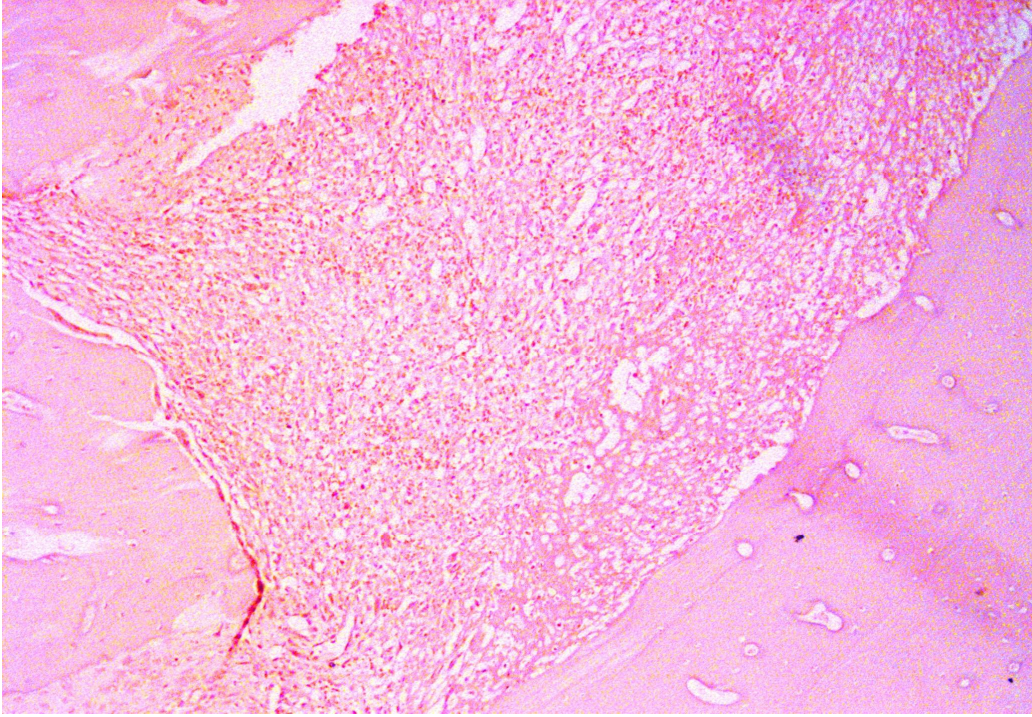
Histolojik bulguların değerlendirilmesinde kullanılan kesitlerden bazı örnek resimler Resim 6 -10'da gösterilmektedir.



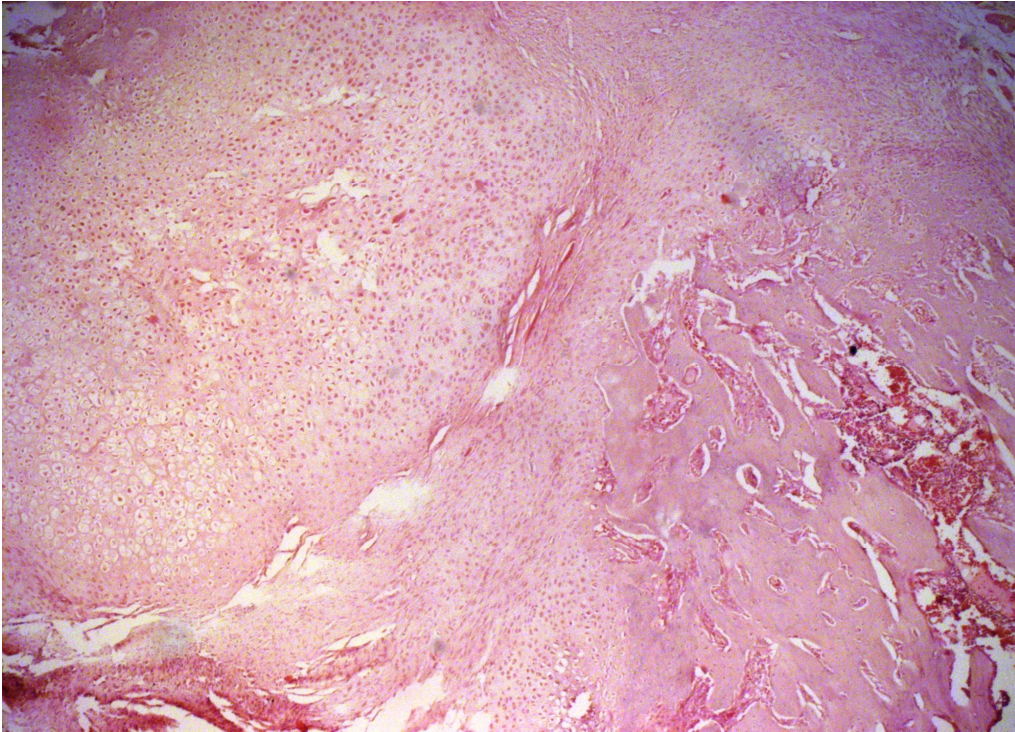
Resim 6: Mikroskopik olarak, Grade 3 kondroid ve fibröz doku görülmektedir (HEX40)



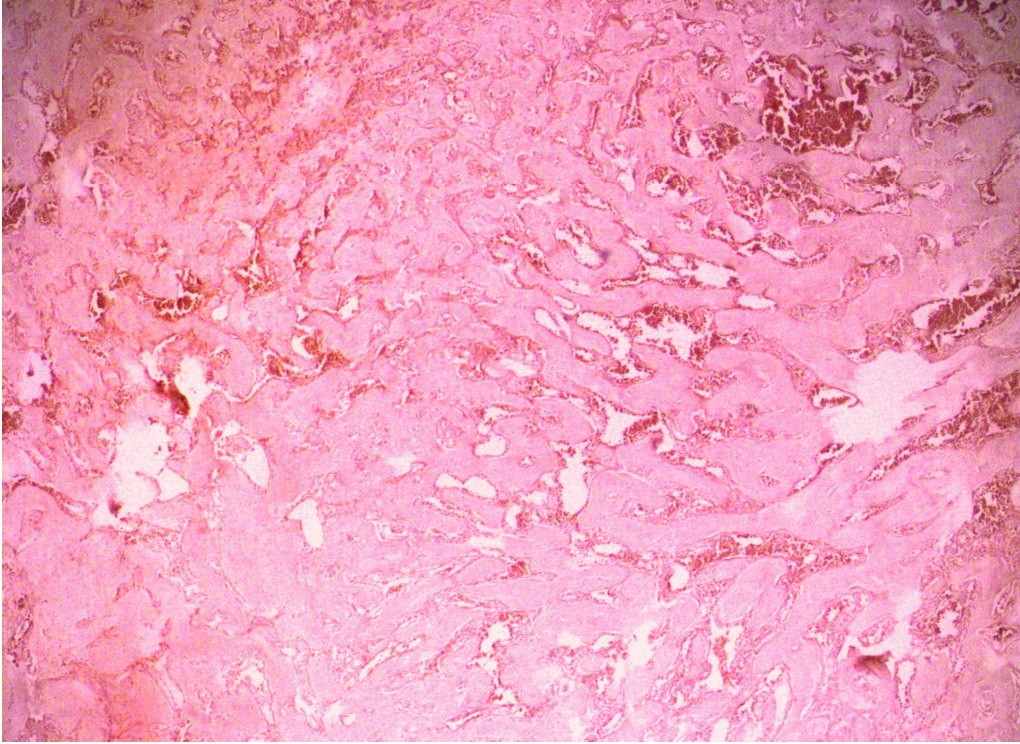
Resim 7: İleri büyütmede, Grade 3 kondroid ve fibröz doku (HEX200).



Resim 8: Mikroskopik olarak, Grade 1 yaygın fibröz doku görülmektedir (HEX100).



Resim 9: Mikroskopik olarak, Grade 7 konroid ve woven kemik görülmektedir (HEX40).



Resim 10: Mikroskopik olarak, Grade 10 kortikal ve trabeküler kemik görülmektedir (HEX40).

4.4. İSTATİKSEL BULGULAR

Çalışmada elde edilen veriler SPSS 19.0 (Statistical Package for The Social Science) programına aktarılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde betimsel istatistiklerden ortalama ve standart sapmadan faydalanılmıştır.

İstatistiksel analizlere başlamadan önce verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov-Z (KS) testi ile sınanmıştır. Nicel değişken olan radyolojik ve histolojik sonuçlar teste tabi tutulmuş ve elde edilen KS sonuçları Tablo 29'da verilmiştir.

Tablo 29. Radyolojik ve Histolojik sonuçlara ait Kolmogorov-Smirnov-Z sonuçları

	Radyolojik	Histolojik
Kolmogorov-Smirnov Z	1,557	1,241
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,016	,092

Tablo 29'dan, radyolojik sonuçlar değişkeninin normal dağılmadığı (Sig.=0,016<0,050), histolojik sonuçlar değişkeninin ise normal dağıldığı gözlenmiştir (Sig.=0,092<0,050). Buna göre, Radyolojik sonuçların incelendiği istatistiksel yöntemlerde parametrik olmayan testler kullanılmış, histolojik sonuçların incelendiği istatistiksel yöntemlerde parametrik testler kullanılmıştır.

Kontrol ve ilaç grubuna göre karşılaştırmalarda radyoloji sonuçları için Mann-Whitney-U testi kullanılırken, histolojik sonuçlarda kontrol ve deney grubuna göre karşılaştırmalar bağımsız örneklem t testi ile sınanmıştır. Haftalara göre karşılaştırmalarda radyoloji sonuçları için Kruskal Wallis testi kullanılırken, histolojik sonuçlarda haftalara göre karşılaştırmalar tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile sınanmıştır.

Araştırma boyunda önem düzeyi 0,05, 0,01 ve 0,001 olarak dikkate alınmıştır.

Tablo 30: Radyolojik sonuçların istatistiksel olarak dağılımı

	1.Hafta	2.Hafta	3.Hafta	Kruskal Wallis testi	p değeri
Kontrol Grubu	0,43±0,53	0,86±0,69	1,29±0,76	4,72	0,094
İlaç Grubu	0,57±0,53	1,14±0,69	1,43±0,79	4,94	0,084
Mann-Whitney-U testi	21	19	21,50		
p-değeri	0,606	0,431	0,674		

Tablo 30'dan elde edilen bulgular özetlenecek olursa;

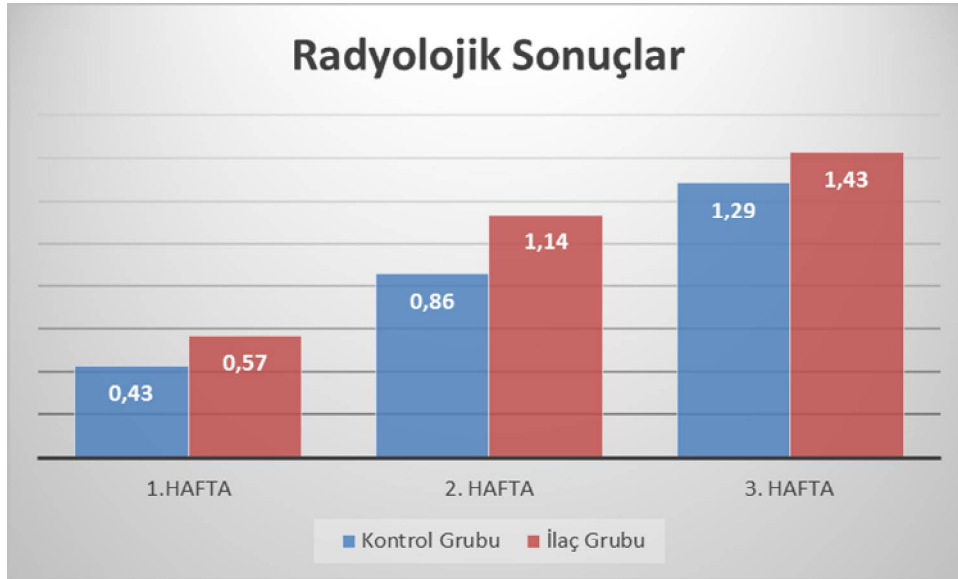
Kontrol grubunda hafta sürelerinin radyolojik sonuçlarda farklılık oluşturmadığı görülmüştür. (P=0,094>0,050). Yani kontrol grubunda yer alan deneklerden birinci, ikinci ve üçüncü hafta sonundaki radyolojik değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır.

İlaç grubunda hafta sürelerinin radyolojik sonuçlarda farklılık oluşturmadığı görülmüştür. ($P=0,084>0,050$). Yani ilaç grubunda yer alan deneklerin birinci, ikinci ve üçüncü hafta sonundaki radyolojik değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır.

Birinci hafta sonunda kontrol ve ilaç grubundaki deneklerin radyolojik sonuçları arasında farklılık görülmemiştir ($P=0,606>0,050$). Yani, birinci hafta sonunda kontrol ve ilaç grubunun radyolojik sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır.

İkinci hafta sonunda kontrol ve ilaç grubundaki deneklerin radyolojik sonuçları arasında farklılık görülmemiştir ($P=0,431>0,050$). Yani, ikinci hafta sonunda kontrol ve ilaç grubunun radyolojik sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır.

Üçüncü hafta sonunda kontrol ve ilaç grubundaki deneklerin radyolojik sonuçları arasında farklılık görülmemiştir ($P=0,674>0,050$). Yani, üçüncü hafta sonunda kontrol ve ilaç grubunun radyolojik sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır.



Şekil 13: Goldberg skorlamasına göre radyolojik sonuçların grafiği

Tablo 31: Histolojik sonuçların istatistiksel olarak dağılımı

	1.Hafta	2.Hafta	3.Hafta	ANOVA (F)	p değeri
Kontrol Grubu	2,07±0,61	7,18±0,61	8,43±0,89	156,32	0,000
İlaç Grubu	4,96±1,77	6,50±0,59	8,32±0,53	15,72	0,000
T testi (T)	-4,09	2,11	0,274		
p-değeri	0,002	0,056	0,789		

Tablo 32: Kontrol ve ilaç gruplarının haftalara göre histolojik sonuçlarının karşılaştırılması

Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi	Kontrol	İlaç
1.hafta/2. hafta	P<0,001	P<0,050
1.hafta/3. hafta	P<0,001	P<0,001
2.hafta/3. hafta	P<0,010	P<0,010

Tablo 31 ve Tablo 32'den elde edilen bulgular özetlenecek olursa;

Kontrol grubunda hafta sürelerinin histolojik sonuçlarda farklılık oluşturduğu görülmüştür. (F=156,32, P=0,000<0,001). Yani kontrol grubunda yer alan deneklerden birinci, ikinci ve üçüncü hafta sonundaki histolojik değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hangi hafta sonunda histolojik sonuçların farklılaştığını belirlemek için çoklu karşılaştırma testlerinden Tukey testi uygulanmış (Tablo 32) ve Tukey testi sonucunda, birinci hafta sonucunda elde edilen histolojik sonuçların ikinci ve üçüncü haftaya göre daha düşük olduğu, ikinci hafta sonuçlarının da üçüncü haftaya göre daha düşük olduğu görülmüştür. Yani kontrol grubu için hafta süreci arttıkça histolojik sonuçlarda artmıştır.

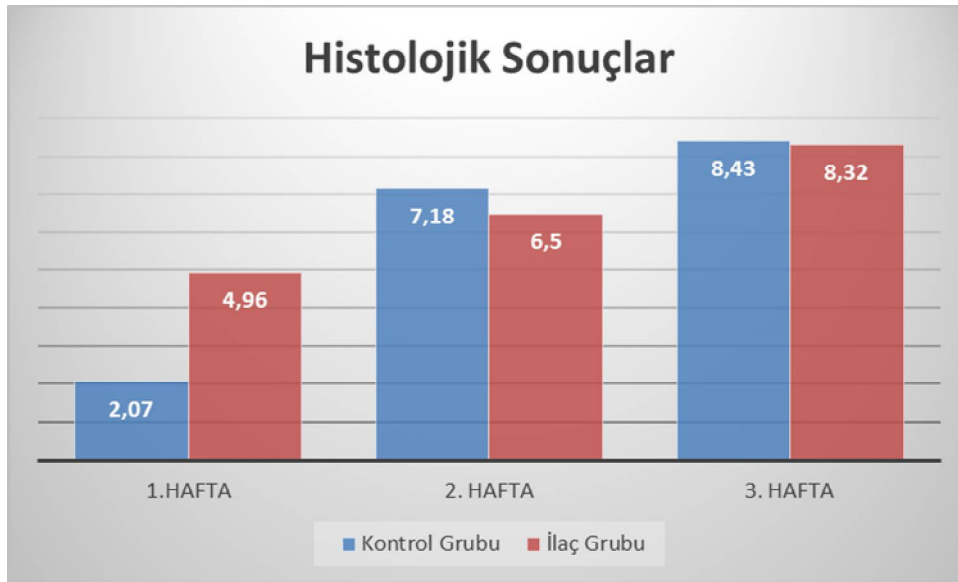
İlaç grubunda hafta sürelerinin histolojik sonuçlarda farklılık oluşturduğu görülmüştür. (F=15,72, P=0,000<0,001). Yani ilaç grubunda yer alan deneklerden birinci, ikinci ve üçüncü hafta sonundaki histolojik değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hangi hafta sonunda histolojik sonuçların farklılaştığını belirlemek için çoklu karşılaştırma testlerinden Tukey testi uygulanmış (Tablo 32) ve Tukey testi sonucunda, birinci hafta sonucunda elde edilen histolojik sonuçların ikinci ve üçüncü haftaya göre daha düşük olduğu, ikinci hafta sonuçlarının da üçüncü

haftaya göre daha düşük olduğu görülmüştür. Yani ilaç grubu için hafta süreci arttıkça histolojik sonuçlarda artmıştır.

Birinci hafta sonunda kontrol ve ilaç grubundaki deneklerin histolojik sonuçları arasında farklılık görülmüştür ($T = -4,09$, $P = 0,002 < 0,010$). Yani, birinci hafta sonunda kontrol ve ilaç grubunun histolojik sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Ortalamalar incelendiğinde birinci hafta sonucunda ilaç grubunun histolojik değerleri kontrol grubundakilere göre daha yüksektir.

İkinci hafta sonunda kontrol ve ilaç grubundaki deneklerin histolojik sonuçları arasında farklılık görülmemiştir ($T = 2,11$, $P = 0,056 > 0,050$). Yani, ikinci hafta sonunda kontrol ve ilaç grubunun histolojik sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır.

Üçüncü hafta sonunda kontrol ve ilaç grubundaki deneklerin histolojik sonuçları arasında farklılık görülmemiştir ($T = 0,274$, $P = 0,789 > 0,050$). Yani, üçüncü hafta sonunda kontrol ve ilaç grubunun histolojik sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır.



Şekil 14: Histolojik sonuçların dağılım grafiği

5. TARTIŞMA

L-karnitin küçük, suda çözünebilen vitamin benzeri bir moleküldür. Mitokondri tarafından yağ asitlerinin oksidasyonu için gereklidir. Transesterifikasyonda, dallanmış zincirli α -ketoasitlerin oksidasyonunda, mitokondriden toksik açıl karnitin esterlerinin uzaklaştırılmasında rol oynar.

Çalışmalarda L-karnitinin antioksidatif ve serbest radikal süpürücü etkisinin olduğu ortaya konulmuştur (20,53). L-karnitin ve esterleri, reaktif oksijen radikallerinin oluşmasını engeller ve hücreleri peroksidatif stresten korurlar (20,22,23,53,54,55). Lipid peroksidasyonu sonucu MDA artışına neden olan iskemi-reperfüzyon hasarı (20,38,39,96,97,98), adriamisin (35,56) ve DOX nedenli kardiyomiyopati (22,57,58) ve miyokard infarktüsü (59) gibi pek çok patolojik durumda L-karnitin ve türevlerinin koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, L-karnitin uygulamasının sıçanlarda PAF nedenli inflamasyonda eksudada süperoksit anyon oluşumunu azalttığı (60), serbest radikal süpürücü etkisi ile nöroprotektif (42,43) rol oynadığı bilinmektedir.

L-karnitin membran oluşumu ve bütünlüğü için gereken fosfolipid sentezini artırmakta ve fosfolipidlerin reaçilasyonu tarafından membran tamirinde önemli görev almaktadır. Son yapılan çalışmalarda, L-karnitin lipit peroksidasyonunun son ürünü olan lipofüksinlerin, yaşlanmaya bağlı artışını önlediği (61) kanıtlanmıştır. p-LC, ROM tarafından oluşturulan lipit peroksidasyonuna karşı düşük dansiteli lipoproteinleri ve eritrositleri korur (62). Pola ve ark. (63), p-LC'nin vaskülopatik cilt ülserlerinin regresyonunda rolü olduğunu rapor etmişlerdir.

Oksijen radikallerine karşı dokuları korumak, ancak antioksidan enzimler ve serbest radikal süpürücülerle mümkündür. Primer koruma sağlayan ve vücutta doğal olarak bulunan enzimler SOD, CAT ve GSHPx'tir. SOD enzimi süperoksid anyonunun dismutasyonunu sağlar ve oksidatif hasarı engeller.

Kırık iyileşmesi, halen Ortopedinin detayları tam olarak çözülemeyen konularından biridir. Kırık iyileşmesini etkileyen faktörler ve iyileşmenin hızlandırılması araştırmacıların üzerinde çalıştığı popüler konularından biridir. Özellikle kırık iyileşmesini

hızlandırmak için çok çeşitli çalışmalar düzenlenmektedir. Ayrıca sık kullanılan ilaçların kırık iyileşmesi üzerine etkileri de literatürde önemli bir yer tutmaktadır.

Nonsteroid Anti İnflamatuar İlaçların (NSAİ) büyük bir bölümünün kırık iyileşmesi üzerine olan olumsuz etkileri neredeyse kesinleşmiştir (50, 51, 52).

Siklooksijenaz 2 (COX-2) inhibitörleri son yıllarda selektif anti inflamatuar etkileri nedeniyle oldukça popüler olmuşlardır. Ağrı kesici özelliklerinin tatminkâr olması ve gastrointestinal yan etkilerinin az olması nedeniyle ortopedi kliniklerinde sıklıkla tercih edilmektedirler. Yapılan bir hayvan modeli çalışmasında, COX-2'lerin mezenşimal progenitör hücreleri etkileyerek osteoblast ve osteoklast oluşumunu azalttığı belirtilmekte ve bu durumun kemik iyileşmesinin özellikle remodelling safhasını etkilediği savunulmaktadır (64). Yine ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada Parecoxib'in metafizyel kemik iyileşmesini engellediği belirtilmektedir (65). Kemik iyileşmesi üzerine etkisini araştıran ve ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada; Rofecoxib'in kemik iyileşmesini kötü yönde etkilediği belirtilmekte ve kırık vakalarında dikkatli bir şekilde kullanılması önerilmektedir (66).

NSAİ grubu ilaçlardan Diclofenak'ın ratlarda oluşturulan kemik defektlerinin iyileşmesinde negatif yönde etkili olduğu gösterilmiştir (67). Başka bir klinik çalışmada, perioperatif dönemde kullanılan NSAİ ilaçların kemik iyileşmesini geciktirdiği belirtilmiştir (68).

Rat tibiaları üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada, NSAİ grubundan Tenoksikam'ın kırık iyileşmesini engellediği gösterilmiştir (69).

Yapılan başka bir hayvan modeli çalışmasında Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan Levodopa ve Levodopa-Carbidopa kombinasyonunun kırık iyileşmesi üzerine etkileri incelenmiş, Levodopanın tek başına kullanıldığında kaynamayı hızlandırdığı fakat Levodopa-Carbidopa kombinasyonun kaynama üzerine etkisiz olduğu gösterilmiştir (70).

Kaynama sürecini hızlandırmak kemik iyileşmesi üzerine yapılan çalışmalarda başlıca hedeflerden biridir. Çok değişik ilaçların etkisi deneysel hayvan modeli çalışmalarında incelenmektedir.

Kolesterol düşürücü ilaçlardan özellikle Simvastatin'in kırık iyileşmesini hızlandırdığına dair yayınlar son yıllarda artmaktadır. Tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, Simvastatin'in erken dönemde kaynamayı arttırdığı radyolojik, histolojik ve biyomekanik olarak gösterilmiştir (71). Adah ve arkadaşlarının (72) yaptığı başka bir çalışmada ise, rat femurlarında oluşturulan kemik defektlerinin statin kullanılması

sonrası durum incelenmiştir. Histolojik inceleme neticesinde kaynamanın kontrol gruplarına göre arttığı gösterilmiştir. Statinin osteojenik durumu hızlandığı belirtilmektedir. Erdemli ve arkadaşlarının yaptıkları iki çalışmada (73, 74), Simvastatin'in ratlarda oluşturulan kırık modelinde kırık iyileşmesini hızlandığı histolojik olarak gösterilmiştir.

Aminoasitlerden biri olan glutaminin kırık iyileşmesi üzerine etkisi ratlar üzerinde incelenmiş ve histolojik olarak iyileşmeyi minimal arttırdığı belirtilmiştir.(75)

Tavşanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada, oluşturulan kemik defektlerine hyaluronik asit ile muamale edilmiş kemik greftleri uygulanmış ve histoloji olarak kaynama durumları incelenmiştir. Kontrol deneklerine göre hyaluronik asitle muamale edilmiş greftlerde kaynama anlamlı düzeyde fazla bulunmuştur (76).

Nitrik oksit'in ratlarda oluşturulan hayvan modelinde kemik iyileşmesini radyolojik ve histolojik olarak arttırdığı gösterilmiştir (77).

Kemik iyileşmesi üzerine amniyotik sıvının etkisi incelenmiş, bu amaçla tavşan kalvaryumlarında defekt oluşturularak defekt sahasına, izotonik sodyum klorür solüsyonu ve amniyotik sıvı enjeksiyonları yapılmıştır. Amniyotik sıvı uygulanan defektlerdeki kemik iyileşmesinin diğer gruplara göre histolojik olarak daha fazla olduğu izlenmiştir (78).

Günümüzde immün sistem hastalıklarında sıklıkla kullanılan steroidler kırık iyileşmesini uzun süreli kullanımda olumsuz yönde etkilemektedir. Yapılan deneysel bir çalışmada ise kısa süreli sistemik steroid kullanımının kırık iyileşmesi üzerine belirli bir etkisi saptanmamıştır (79).

Ailevi Akdeniz Ateşi tedavisinde ve heterotopik ossifikasyon profilaksisinde kullanılan Kolşisin'in kaynamayı engellediği ve kemiğin dayanıklılığını azalttığı histolojik ve radyolojik olarak gösterilmiştir (80).

Lokal olarak kırık bölgesine uygulanan Vasküler Endotelial Growth Faktör'ün hem angiogenezi, hem de kırık iyileşmesini hızlandığı Street ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (81).

Travma cerrahisinin en önemli sorunlarından biri de enfeksiyonlardır. Özellikle açık kırıklar sonrası ortaya çıkan enfeksiyon, hem kırık iyileşmesini engellemekte hem de sistemik sorunlara yol açabilmektedir. Bu tür yaralanmalarda antibiyotik kullanmak zaruridir. Kapalı kırıkların cerrahi tedavisi esnasında da enfeksiyonu önlemek için antibiyotik profilaksisi yapılmaktadır. İşte bu antibiyotiklerin de kırık iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri söz konusudur.

Huddlestone ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada femur kırıkları sonrası uygulanan Sefazolin ve Siprofloksasin'in kırık iyileşmesi üzerine olan etkileri radyolojik, histolojik ve biyomekanik olarak incelenmiştir. Hiç ilaç tedavisi almayan grupta kaynama en hızlı bulunmuştur. Sefazolin alan gruptaki kaynama miktarı kontrol grubuna yakın olarak tespit edilmiştir. En geç kaynama ise Siprofloksasin grubunda saptanmıştır (82). Kinolon grubunun diğer antibiyotikleri olan Levofloksasin ve Trovofloksasin ile benzer bir deneysel çalışma yapılmış ve yine kırık iyileşmesinin geciktiği gözlenmiştir (83). Sık kullanılan antibiyotiklerden biri olan Gentamisin'in de kırık iyileşmesini engellediğine dair yayınlar mevcuttur.

Kırık iyileşmesini hızlandırmak amacıyla çeşitli ajanlar ve faktörler de araştırılmaktadır. Günümüzde en popüler ajanlarından biri BMP'dir (84). Rekombinan BMP-2'nin yapılan deneysel çalışmalarda kemik iyileşmesini hızlandığı belirtilmektedir (85, 86). Kaynamama ve geç kaynama durumlarında BMP klinik olarak kullanılmaya başlamıştır (87).

Büyüme hormonu (GH) yine bu konuda sıkça çalışılmış ajanlardan biridir. Schindmaier ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları bir çalışmada sistemik büyüme hormonu ve lokal olarak uygulanan IGF-1 ve TGF- β 1'in kırık iyileşmesi üzerine etkilerini incelenmiştir. Kontrol gruplarına göre verilen ajanların hepsinin iyileşmeyi hızlandığı gösterilmiştir. Kombine halde verilmektense ayrı ayrı kullanımlarında etkilerin daha olumlu olduğu bildirilmektedir (88). Yapılan başka bir çalışmada ise histolojik ve biyomekanik olarak GH'nun kemik iyileşmesini hızlandığı gösterilmiştir (89). GH'nun ayrıca kemik defektlerinin iyileşmesinin hızlandırılmasında da etkili olduğu belirtilmektedir (90).

Kırık iyileşmesini hızlandırmak için yapılan çalışmaların bir kısmı da sitokinler ve büyüme faktörleri üzerinedir. Kaygusuz ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Granülosit Stimule Edici Faktör (G-CSF) ve Naproksenin rat tibialarında oluşturulan kırık modeli üzerine etkilerini ve bunların serum TGF- β 1 ile olan ilgisini araştırmışlardır (91). Bu çalışmada kırık iyileşmesi ile serum TGF- β 1'in korele olduğu gösterilmiştir. Tek başına Naproksen kullanımının kırık iyileşmesini geciktirdiği, G-CSF kullanımının kaynamayı hızlandığı ve G-CSF ile Naproksen kullanımının kontrol grubuna göre bir fark yaratmadığı bulunmuştur.

Türk ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılan bir çalışmada E vitaminin kırık iyileşmesi üzerine etkisi incelenmiş ve E vitaminin kırık iyileşmesi üzerine olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir (92).

Yaptığımız literatür taramasında, deneysel kırık modelinde L-karnitin kırık iyileşmesi üzerine etkisi daha önce çalışılmamıştır. L-karnitin diğer sayılan antioksidan maddeler gibi antioksidatif özellik gösteren, serbest radikalleri süpürücü etkisi olan bir maddedir.

L-karnitinin iki değişik etkisi vardır. Serbest oksijen radikallerini süpürücü etkisi birçok çalışmada ortaya konulmuştur (20,38,39,54,93,94,95). L-karnitin Fenton reaksiyon sisteminde hidroksil radikalının oluşmasını inhibe eder. Hidroksil radikalının oluşması için gerekli demiri selasyona uğratar (36). Ayrıca ksantin-XO sistemine bağlı serbest oksijen radikallerinin oluşmasında L-karnitinin koruyucu etkisi Di Giacomo tarafından gösterilmiştir (96).

Bir kemik kırıldığı zaman kırık bölgesinde arterial vazokonstriksiyon gelişir. Takiben geçici bir iskemik periyod 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 sonra hemen sonra inflamatuvar, onarım ve remodelizasyon fazlarını içeren iyileşme periyodu 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.(97,98,99)

Serbest oksijen radikallerinin oluşum ve etki mekanizmaları göz önüne alındığında kırık iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri olacağı muhtemel görünmektedir. Nitekim Göktürk, önkollarını manuel kompresyon ile kırdığı sıçanların bir kısmına polimorfonükleer lökositlerdeki NADPH oksidazı uyararak serbest oksijen radikalleri oluşturmak için zymosan uygulamış ve bu gruptaki kırık iyileşmesinin bozulduğunu saptamıştır. Sonuç olarak serbest oksijen radikallerinin kırık iyileşmesinde önemli rolü olduğu kanaatine varmıştır.(98)

Garett ve arkadaşları kültür kemikleri üzerinde yaptıkları inceleme sonucunda serbest oksijen radikallerinin ve özellikle süperoksid'in osteoklast oluşumu ve aktivasyonunda dolayısıyla kemik rezorpsiyonunda arabulucu rol oynadıklarını göstermişlerdir.(100)

Durak ve arkadaşları femurlarını kırdıkları tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında, IM olarak serum fizyolojik verdikleri kontrol grubunda serbest oksijen radikallerinin etkilerinin kırık hematoma sıvısında plazmada daha kuvvetli olduğunu

bulmuşlardır. Buna kırık bölgesinde gelişen ve serbest oksijen radikal üretimi ve lipid peroksidasyon artışı ile sonuçlanan iskemi ve reperfüzyonun sebep olduğunu ileri sürmüşlerdir. Alfa-tokoferol enjekte edilen grupta ise plazma ve kırık hematoma sıvısında konjuge dien değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu tespit etmiş ve alfa-tokoferolün kırık hematoma sıvısında oluşan serbest oksijen radikalleri üzerinde antioksidan bir etkiye sahip olduğu sonucuna varmışlardır. Kırık iyileşmesinin başlangıç döneminde profilaktik olarak alfa-tokoferol (E vitamini) uygulamasının, femur kırığı gibi hemoraji riski olan olgularda serbest radikallerin bütün vücut sistemleri ve kırık iyileşmesi üzerine olan olumsuz etkilerini azaltacağını bildirmişlerdir.(97)

Kovishnikov ve arkadaşları bir peptisid olan Dipal verilen tavşanlarda osteoblast ve kartilaj hücrelerinin çoğalmasının gerilediğini, ancak bir antioksidan olan E vitamini Dipal'in etkilerini azalttığını bulmuşlardır.(101)

Melhus ve arkadaşları serbest oksijen radikal oluşumunu artırarak kemik rezorbsiyonuna sebep olduğu bildirilen sigaranın artırdığı kalça kırığı riskinin diyetle alınan vitaminlerle değişip değişmediğini inceledikleri çalışmalarında; diyetle yeterli miktarda E vitamini alınmasının kalça kırığı ihtimalini azalttığını tespit etmişlerdir.(102)

L-karnitin antioksidatif özellik gösteren, serbest radikalleri süpürücü etkisi olan bir maddedir. Bu çalışmada kırık bölgesindeki polimorfonükleer lökositlerin aktivasyonu ile üretilen serbest oksijen radikallerinin kırık iyileşmesini bozacakları düşünülmüştür. Dolayısıyla çalışma Karnitin'inin kırık iyileşmesini hızlandırabileceği fikri ile planlanmıştır. Kırık iyileşmesi modeli literatürdeki birçok çalışmada kullanılmıştır. Ratlara yapılan enjeksiyonlar her gün aynı saatte aynı kişi tarafından yapılmıştır. Kontrol grubuna da yapılan enjeksiyonlar nedeniyle hayvanlar üzerindeki stres faktöründe standartize edilmiştir. Radyolojik incelemeler çalışmadan bağımsız iki ortopedist tarafından yapılmıştır. Her iki inceleme sonucunun birbirleri ile uyumlu olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada kontrol grubunda hafta sürelerinin radyolojik sonuçlarda farklılık oluşturmadığı görülmüştür. Karnitin grubunda hafta sürelerinin radyolojik sonuçlarda farklılık oluşturmadığı görülmüştür. Birinci, ikinci, üçüncü hafta sonunda kontrol ve Karnitin grubundaki deneklerin radyolojik sonuçları arasında farklılık görülmemiştir. Histolojik bulgular incelendiğinde birinci hafta sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Birinci haftada Karnitin grubundaki kaynama miktarı daha fazla bulunmuştur. Kırık iyileşmesinin erken dönemi oldukça önemlidir. Başlangıç fazında (ilk beş gün) inflamatuvar hücreler (lökosit, makrofaj ve mast hücreleri) kırık bölgesine ulaşırlar. Literatürde polimorfonükleer lökositlerin

aktivasyonu ile üretilen serbest oksijen radikallerinin yara iyileşmesi ve granülasyon dokusunu bozdukları bildirilmiştir. Erken dönem sonuçlarıyla bu bilgiler uyumludur. Yapılan yayınlarda bu konu ile ilgili herhangi bir bilgi yoktur. Kırık iyileşmesinin başlangıç fazında oluşan serbest oksijen radikallerinin üzerinde Karnitin'in antioksidan bir etkiye sahip olduğu, erken dönemde kaynamanın hızlı olmasının mekanizması bu şekilde açıklanabilir.

Çalışmanın diğer limitasyonlarından biri de biyomekanik çalışma yapılmamasıdır. Kırık iyileşmesi üzerine yapılan çalışmaların bir kısmında biyomekanik incelemelerde yapılmaktadır. Fakat araştırmanın yapıldığı laboratuvar koşulları biyomekanik çalışmaya uygun değildi. Bu yüzden Karnitin'in kırık iyileşmesi üzerine olan etkisi biyomekanik olarak incelenemedi.

6. SONUÇ

Karnitin kullanımının kırık iyileşmesi üzerine etkilerini tespit etmek üzere düzenlenen bu çalışmada, sonuçlar radyolojik ve histolojik olarak değerlendirilmiştir. Karnitin verilen ve verilmeyen gruplar hem kendi aralarında hem de birbirleri ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada kontrol ve Karnitin grubunda hafta sürelerinin radyolojik sonuçlarda farklılık oluşturmadığı görülmüştür. Histolojik bulgular incelendiğinde birinci hafta sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Birinci haftada Karnitin grubundaki kaynama miktarı daha fazla bulunmuştur. Kırık iyileşmesinin erken dönemi oldukça önemlidir. Başlangıç fazında (ilk beş gün) inflamatuvar hücreler (lökosit, makrofaj ve mast hücreleri) kırık bölgesine ulaşırlar. Literatürde polimorfonükleer lökositlerin aktivasyonu ile üretilen serbest oksijen radikallerinin yara iyileşmesi ve granülasyon dokusunu bozdukları bildirilmiştir. Erken dönem sonuçlarıyla bu bilgiler uyumludur.

7. KAYNAKLAR

1. **Jungueria Carlos L, Carnerio J, Kelley O.** Bone. In: *Basic Histology*. Appleton and Lange, New Jersey, 132-151, 1995.
2. **Brinker Mark R, O'Connor D.** Kemik. In: Miller M (Ed) *Miller'ın Ortopedi Kitabı*. Çeviri editörleri Yetkin H, Yazıcı M, Ankara, Adya, 1-44, 2006.
3. **Wilkins Kaye.** Travma. In: Lynn Staheli (Ed) *Pediyatrik Ortopedi*. Çeviri editörü Yalçın S, Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul, 203-260, 2005.
4. **Schenk Robert K.** Biology of fracture. In: Browner B, Jupiter J, Levine A. Trafton P (Eds) *Skeletal Trauma*. Saunders, Philadelphia, Vol 1: 29-74, 2003.
5. **Us Ali Kemal.** Kırıklar hakkında genel bilgiler. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü Ders Notları*, Ankara, 2005.
6. **Kılıçoğlu Sibel Serin.** Mikroskopi düzeyinde kırık iyileşmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 55(2):143-150, 2002.
7. **Brond AR, Rubin TC.** Fracture Healing. In: *Surgery of the Musculoskeletal System*. Churchill Livingstone, New York 1: 93–114, 1990.
8. **Khan SN.** Bone growth factors. *Orthop Clin North Am.* 31(3): 375–388,2000.
9. **Miller Mark D.** Bone. In: Miller M (Ed) *Review of Orthopaedics*. Saunders, Philadelphia. 1–22, 1996.
10. **Gartner Leslie P, Hiatt James L.** Cartilage and bone. *Color Textbook of Histology*. Saunders, Saint Louis, 114–130, 1997.
11. **Cruess RL.** Healing of bone, tendon and ligament In: *Fractures*. Philadelphia, Lippincott Company, 1:147–167, 1984.
12. **Ozaki A.** Role of fracture hematoma and periyosteum during fracture healing in rats: interaction of fracture hematoma and the periyosteum in the initial step of the healing process. *J. Orthop. Sci* 5(1):64–70, 2000.
13. **Yılmaz C, Erdemli E, Selek H, Kırık H, Arıkan M.** The contribution of vitamin C to healing of experimental fractures. *Arch Trauma Surg* 121: 426–8, 2001.
14. **Wood G.** General principles of fracture treatment. In: Canale (Ed) *Campell' Operative Orthopaedics*. Mosby, Philadelphia, 2669-2724, 2003.

15. **Hoppel C.** 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; 1992: p.5-19.
16. **Bremer J.** Carnitine: metabolism and functions. *Physiol Rev* 1983; 63(4):1420-80.
17. **Famularo G, De Simone C.** A new era for carnitine? *Immunol Today* 1995; 16(5):211-3.
18. **Jogl G, Hsiao YS, Tong L.** Structure and function of carnitine acyltransferases. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1033:17-29.
19. **Platell C, Kong SE, McCauley R, Hall JC.** Branched-chain amino acids. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(7):706-17.
20. **Packer L, Valenza M, Serbinova E, Starke-Reed P, Frost K, Kagan V.** Free radical scavenging is involved in the protective effect of L-propionyl-carnitine against ischemia reperfusion injury of the heart. *Arch Biochem Biophys* 1991; 288:533-7.
21. **Rebouche CJ, Seim H.** Carnitine metabolism and its regulation in microorganisms and mammals. *Annu Rev Nutr* 1998; 18:39-61.
22. **Luo X, Reichetzer B, Trines J, Benson LN, Lehotay DC.** L-carnitine attenuates doxorubicin-induced lipid peroxidation in rats. *Free Radic Biol Med* 1999; 26(9-10):1158-65.
23. **Sener G, Paskaloglu K, Satiroglu H, Alican I, Kacmaz A, Sakarcan A.** L-carnitine ameliorates oxidative damage due to chronic renal failure in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43(5):698-705.
24. **Saggerson ED and Carpenter CA.** Carnitine palmitoyltransferase in liver and five extrahepatic tissues in the rat. *Biochem J* 1986; 236(1):137-41.
25. **Rinaudo MT, Curto M, Bruno R, Piccinini M, Marino C.** Acid soluble, short chain esterified and free carnitine in the liver, heart, muscle and brain of pre and post hatched chicks. *Int J Biochem* 1991; 23(1):59-65.
26. **Matsuishi T, Stumpf DA, Seliem M, Eguren LA, Chrislip K.** Propionate mitochondrial toxicity in liver and skeletal muscle: acyl CoA levels. *Biochem Med Metab Biol* 1991; 45(2):244-53.
27. **Belli M, Battelli D, Guarriero DM.** Changes in mitochondrial activity caused by ammonium salts and the protective effect of carnitine. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 158:181-8.
28. **Tao R, Pech G, Yoshimura NN.** Effect of carnitine on liver fat and nitrogen balance in intravenously fed growing rats. *J Nutr* 1981; 111:171-7.

29. **Bach AC, Schirardin H, Sihr MO, Storck D.** Free and total carnitine in human serum after oral ingestion of L-carnitine. *Diabete Metab* 1983; 9(2): 121-4.
30. **Brass EP, Hoppel CL, Hiatt WR.** Effect of intravenous L-carnitine on carnitine homeostasis and fuel metabolism during exercise in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55(6):681–92.
31. **Czeszynska MB.** Evaluation of fetal lung maturation in rabbits after giving carnitine and carnitine with betamethasone to pregnant rabbits. *Ann Acad Med Stetin* 1993; 39:185-205.
32. **Laschi R.** L-carnitine and ischemia a morphological atlas of the heart and muscle. *Fondazione Sigma-Tau, Pomezia* 1987; 33-7.
33. **Karmazyn M.** The 1990 merck Frosst Award: Ischemic and reperfusion injury in the heart: Cellular mechanisms and pharmacological interventions. *Can J Physiol Pharmacol* 1991; 69:719-30.
34. **Falk B, Einbinder M, Weinstein Y, Epstein S, Karni Y, Yarom Y, et al.** Blood lactate concentration following exercise: Effects of heat exposure and of active recovery in heatacclimatized subjects. *Int J Sports Med* 1995; 16(1):7-12.
35. **Kawasaki N, Lee JD, Shimizu H, Ueda T.** Long-term L-carnitine treatment prolongs the survival in rats with adriamycin-induced heart failure. *J Card Fail* 1996; 2(4):293-9.
36. **Reznick AZ, Kagan VE, Ramsey R, Tsuchiya M, Khwaja S, Serbinova EA, Packer L.** Antiradical effects in L-propionyl carnitine protection of the heart against ischemia reperfusion injury: the possible role of iron chelation. *Arch Biochem Biophys* 1992; 296(2):394-401.
37. **Virmani MA, Biselli R, Spadoni A, Rossi S, Corsico N, Calvani M, et al.** Protective actions of L-carnitine and acetyl-L-carnitine on the neurotoxicity evoked by mitochondrial uncoupling or inhibitors. *Pharmacol Res* 1995; 32(6):383-9.
38. **Akgun S, Tekeli A, Kurtkaya O, Civelek A, Isbir SC, Ak K, et al.** Neuroprotective effects of FK-506, L-carnitine and azathioprine on spinal cord ischemia-reperfusion injury. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25:105-10.
39. **Kocer I, Kulacoglu D, Altuntas I, Gundogdu C, Gullulu G.** Protection of the retina from ischemia-reperfusion injury by L-carnitine in guinea pigs. *Eur J Ophthalmol* 2003; 13:80-85.
40. **Loster H, Bohm U.** L-carnitine reduces malondialdehyde concentrations in isolated rat hearts in dependence on perfusion conditions. *Mol Cell Biochem* 2001; 217(1-2):83-90.

41. **Caruso A, Cutuli VM, De Bernardis E, Leonardi G, Amico-Roxas M.** Protective effect of propionyl-L-carnitine against PAF-induced rat paw oedema. *Pharmacol Res* 1995; 31(1):67-72.
42. **Binienda ZK.** Neuroprotective effects of L-carnitine in induced mitochondrial dysfunction. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 993: 305-12.
43. **Virmani A, Gaetani F, Imam S, Binienda Z, Ali S.** Possible mechanism for the neuroprotective effects of L-carnitine on methamphetamine-evoked neurotoxicity. *Ann N Y Acad Sci* 2003, 993:197-207.
44. **Siliprandi N, Santorelli L, Climan M.** Carnitine metabolism and clinical chemistry. *Clin Chim Acta* 1989; 183:3-12.
45. **Li B, Lloyd ML, Gudjonsson H, Shug AL, Olsen WA.** The effect of enteral carnitine administration in humans. *Am J Clin Nutr* 1992; 55(4):838-45.
46. **Bach AC, Schirardin H, Sahr MO, Storck D.** Free and total carnitine in human serum after oral ingestion of L-carnitine. *Diabete Metab* 1983; 9(2):121-4.
47. **Rebouche CJ, Chenard CA.** Metabolic fate of dietary carnitine in human adults: identification and quantification of urinary and fecal metabolites. *J Nutr* 1991; 121(4):539-46.
48. **Bonnarens F, Einhorn TA.** Production of a standard closed fracture in laboratory animal bone. *J Orthop Res.* 2(1):97–101, 1984.
49. **Goldberg VM, Powell A, Shaffer JW, Zika J, Bos GD, Heiple KG.** Bone grafting: role of histocompatibility in transplantation. *J Orthop Res* 3(4):389-404, 1985.
50. **Akman Ş, Göğüş A, Şener N, Bilgiç B, Aksoy B** Sıçan tibia kırıkları sonrası uygulanan diklofenak-sodyum'un kırık kaynaması üzerine etkileri *Hacettepe Ortopedi Dergisi*, 11(2):55–60, 2001.
51. **Şener N, Akman Ş, Göğüş A, Bilgiç B.** Sıçan tibia diafiz kırıklarında kalsiyum sülfatın kırık iyileşmesi üzerine etkileri *Acta Ortop Traumatol Turc* 35: 431–437,2001.
52. **Huo MH, Troiano NW** The influence of ibuprofen on fracture repair: biomechanical, biochemical, histologic, and histomorphometric parameters in rats. *J Orthop Res.* 9:3,383–390, 1991.
53. **Izgut-Uysal VN, Agac A, Derin N.** Effect of carnitine on stress-induced lipid peroxidation in rat gastric mucosa. *J Gastroenterol* 2001; 36:231-6.
54. **Derin N, Izgut-Uysal VN, Agac A, Aliciguzel Y, Demir N.** L-carnitine protects gastric mucosa by decreasing ischemia-reperfusion induced lipid peroxidation. *J Physiol Pharmacol* 2004; 55(3):595-606.

55. **Arockia Rani PJ, Panneerselvam C.** Carnitine as a free radical scavenger in aging. *Exp Gerontol* 2001; 36(10):1713-26.
56. **Sayed-Ahmed MM, Salman TM, Gaballah HE, Abou El-Naga SA, Nicolai R, Calvani M.** Propionyl-L-carnitine as protector against adriamycin-induced cardiomyopathy. *Pharmacol Res* 2001; 43(6):513-20.
57. **Sayed-Ahmed MM, Shaarawy S, Shouman SA, Osman AM.** Reversal of Doxorubicin induced cardiac metabolic damage by L-carnitine. *Pharmacol Res* 1999; 39(4):289-95.
58. **Yaris N, Ceviz N, Coskun T, Akyuz C, Buyukpamukcu M.** Serum carnitine levels during the doxorubicin therapy. Its role in cardiotoxicity. *J Exp Clin Cancer Res* 2002; 21(2):165-70.
59. **Singh RB, Niaz MA, Agarwal P, Beegum R, Rastogi SS, Sachan DS.** A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of L-carnitine in suspected acute myocardial infarction. *Post-grad Med J* 1996; 72(843):45-50.
60. **Caruso A, Cutuli VM, De Bernardis E, Leonardi G, Amico-Roxas M.** Protective effect of propionyl-L-carnitine against PAF-induced rat paw oedema *Pharmacol Res* 1995; 31(1):67-72.
61. **Tanaka Y, Sasaki R, Fukui F, Waki H, Kawabata T, Okazaki M, et al.** Acetyl-L-carnitine supplementation restores decreased tissue carnitine levels and impaired lipid metabolism in aged rats. *J Lipid Res* 2004; 45(4):729-35.
62. **Bertelli A, Conte A, Ronca G.** L-propionyl carnitine protects erythrocytes and low density lipoproteins against peroxidation. *Drugs Exp Clin Res* 1994; 20(5):191-7.
63. **Pola P, Flore R, Serricchio M, Tondi P.** New carnitine derivatives for the therapy of cutaneous ulcers in vasculopathics. *Drugs Exp Clin Res* 1991; 17(5):277-82.
64. **Kellinsalmi M, Parikka V, Risteli J, Hentunen T, Leskelä HV, Lehtonen S, et al.** Inhibition of cyclooxygenase-2 down regulates osteoclast and osteoblast differentiation and favours adipocyte formation in vitro. *Eur J Pharmacol.* 31;572(2-3):102-10, 2007.
65. **Meunier A, Aspenberg P.** Parecoxib impairs early metaphyseal bone healing in rats. *Arch Orthop Trauma Surg.* Sep;126(7):433-6, 2006.
66. **Leonelli SM, Goldberg BA, Safanda J, Bagwe MR, Sethuratnam S, King SJ.** Effects of a cyclooxygenase-2 inhibitor (rofecoxib) on bone healing. *Am J Orthop.* Feb;35(2):79-84, 2006.
67. **Krischak GD, Augat P, Blakytyn R, Claes L, Kinzi L, Beck A.** The nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac reduces appearance of

- osteoblasts in bone defect healing in rats. *Arch Orthop Trauma Surg.* Aug;127(6):453–8, 2007.
68. **Beck A, Salem K, Krischak G, Kinzl L, Bischoff M, Schmelz A.** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the perioperative phase in traumatology and orthopedics effects on bone healing. *Oper Orthop Traumatol.* Dec;17(6):569–78, 2005.
69. **Giordano V, Giordano M, Knackfuss IG, Apfel MI, Gomes RD.** Effect of tenoxicam on fracture healing in rat tibiae. *Injury.* Feb;34(2):85–94, 2003.
70. **Costa ER, Weinhold P, Tayrose GA, Hooker JA, Dahners LE.** The effect of levodopa or levodopa-carbidopa (sinemet) on fracture healing. *J Orthop Trauma.* Jul;20(7):470–5, 2006.
71. **Saraf SK, Singh A, Garbyal RS, Singh V.** Effect of simvastatin on fracture healing--an experimental study. *Indian J Exp Biol.* May;45(5):444–9, 2007.
72. **Adah F, Benghuzzi H, Tucci M, Russell G, England B.** Cholesterol production inhibitor (statin) increased bone healing in surgically created femoral defect in an animal model. *Biomed Sci Instrum.*;43:95–103, 2007.
73. **Erdemli B, Kılıçoğlu SS, Erdemli E.** A new approach to the treatment of osteoporosis. *Orthopedics.* Jan;28(1):59–62, 2005.
74. **Kılıçoğlu SS, Erdemli E.** New addition to the statin's effect. *J Trauma.* Jul;63(1):187–91, 2007.
75. **Polat O, Kılıçoğlu SS, Erdemli E.** A controlled trial of glutamine effects on bone healing. *Adv Ther.* Jan-Feb;24(1):154–60, 2007.
76. **Aslan M, Şimşek G, Dayı E.** The effect of hyaluronic acid-supplemented bone graft in bone healing: experimental study in rabbits. *J Biomater Appl.* Jan;20(3):209–20, 2006.8 5
77. **Baldık Y, Talu U, Altinel L, Bilge H, Demiryont M, Aykaç-Toker G.** Bone healing regulated by nitric oxide: an experimental study in rats. *Clin Orthop Relat Res.* Nov;(404):343–52, 2002.
78. **Karaçal N, Koşucu P, Çobanoğlu U, Kutlu N.** Effect of human amniotic fluid on bone healing. *J Surg Res.* Dec;129(2):283–7, 2005.
79. **Aslan M, Şimşek G, Yıldırım U.** Effects of short-term treatment with systemic prednisone on bone healing: an experimental study in rats. *Dent Traumatol.* Aug;21(4):222–5, 2005.
80. **Dudkiewicz I, Brosh T, Perelman M, Salai M.** Colchicine inhibits fracture union and reduces bone strength--in vivo study. *J Orthop Res.* Jul;23(4):877–81,2005.

81. **Street J, Bao M, deGuzman L, Bunting S, Peale FV Jr, Ferrara N, et al.** Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Jul 23;99(15):9656–61, 2002.
82. **Huddleston PM, Steckelberg JM, Hanssen AD, Rouse MS, Bolander ME, Patel R.** Ciprofloxacin inhibition of experimental fracture healing. *J Bone Joint Surg* Feb;82A(2):161–73, 2000.
83. **Perry AC, Prpa B, Rouse MS, Piper KE, Hanssen AD, Steckelberg JM, et al.** Levofloxacin and trovafloxacin inhibition of experimental fracture-healing. *Clin Orthop Relat Res*. Sep;(414):95–100, 2003.
84. **Westerhuis RJ, van Bezooijen RL, Kloen P.** Use of bone morphogenetic proteins in traumatology. *Injury*. Dec;36(12):1405–12, 2005.
85. **Eckardt H, Christensen KS, Lind M, Hansen ES, Hall DW, Hvid I.** Recombinant human bone morphogenetic protein 2 enhances bone healing in an experimental model of fractures at risk of non-union. *Injury*. Apr;36(4):489–94, 2005.
86. **Einhorn TA, Majeska RJ, Mohaideen A, Kagel EM, Boussein ML, Turek TJ, et al.** A single percutaneous injection of recombinant human bone Morphogenetic protein–2 accelerates fracture repair. *J Bone Joint Surg* Aug;85-A(8):1425–35, 2003.
87. **Einhorn TA.** Clinical applications of recombinant human BMPs: early experience and future development. *J Bone Joint Surg*;85-A Suppl 3:82–8. Review, 2003.
88. **Schmidmaier G, Wildemann B, Heeger J, Gäbelein T, Flyvbjerg A, et al.** Improvement of fracture healing by systemic administration of growth hormone and local application of insulin-like growth factor-1 and transforming growth factor-beta1. *Bone*. Jul;31(1):165-72, 2002.
89. **Kolbeck S, Bail H, Schmidmaier G, Alquiza M, Raun K, Kappelgard A, et al.** Homologous growth hormone accelerates bone healing—a biomechanical and histological study. *Bone*. Oct;33(4):628–37, 2003.
90. **Theyse LF, Oosterlaken-Dijksterhuis MA, van Doorn J, Dhert WJ, Hazewinkel HA.** Growth hormone stimulates bone healing in a critical-sized bone defect model. *Clin Orthop Relat Res*. May;446:259–67, 2006.
91. **Kaygusuz MA, Turan CC, Aydın NE, Temel I, Firat S, Bulut T, et al.** The effects of G-CSF and naproxen sodium on the serum TGF-beta1 level and fracture healing in rat tibias. *Life Sci*. Dec 3;80(1):67–73, 2006
92. **Türk C, Halıcı M, Güney A, Akgün H, Şahin V, Muhtaroğlu S.** Promotion of fracture healing by vitamin E in rats. *J Int Med Res*. Sep-Oct;32(5):507–12, 2004.

93. **Onal A, Astarcioglu H, Ormen M, Atila K, Sarioglu S.** The beneficial effect of L-carnitine in rat renal ischemia-reperfusion injury. *Ulus Travma Derg* 2004; 10:160-7.
94. **Atila K, Coker A, Sagol O, Coker I, Topalak O, Astarcioglu H, et al.** Protective effects of carnitine in an experimental ischemia-reperfusion injury. *Clin Nutr* 2002; 21:309-13.
95. **Calvani M, Arrigoni-Martelli E.** Attenuation by acetyl-L-carnitine of neurological damage and biochemical derangement following brain ischemia and reperfusion. *Int J Tissue React* 1999; 21:1-6.
96. **Di Giacomo C, Latteri F, Fichera C, Sorrenti V, Campisi A, Castorina C, Russo A, et al.** Effect of acetyl-L-carnitine on lipid peroxidation and xanthine oxidase activity in rat skeletal muscle. *Neurochem Res* 1993; 18(11):1157-62.
97. **Durak K, Bilgen ÖF, Kaleli T, Tuncel P, Özbek R, Turan K.** Antioxidant effect of alfa-tocopherol on fracture haematoma in rabbits. *J Int Med Res* 1996; 24: 419-424
98. **Göktürk E.** Sıçanlarda serbest oksijen radikallerinin kırık iyileşmesine etkisi. *Acta Orthop Traumatol Turc* 1997;31:353-356
99. **Turek SL.** Histology and histopathology of bone. In: *Orthopaedics: Principles and their applications*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Co, 1977: 31-81
100. **Garett IR, Boyce BF, Oreffo ROC, Bonewald L, Poser J, Mundy GR.** Oxygen- derived free radicals stimulate osteoclastic bone resorption in rodent bone in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 1990; 85: 632-629
101. **Koveshnikov VG, Pikaliuk VS.** The proliferative processes in the skeleton of White rats administered dipal experimentally and after antioxidant therapy with tocopherol. *Morfologija* 1993; 104: 34-39.
102. **Melhus H, Michalsson K, Holmberg I, Wolk A, Ljunghall S.** Smoking, antioxidant vitamins, and the risk of hip fracture. *J Bone Miner Res* 1999;14: 129-135