

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ELEKTROMANYETİK ALAN VE PENTOKSİFENOLİNİN KEMİK ÜZERİNE ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK AÇIDAN DENEYSEL OLARAK
ARAŞTIRILMASI

DOKTORA TEZİ

YUSUF ATALAY

DANIŞMAN
PROF.DR.REZZAN GÜNER

AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE
CERRAHİ SAĞLIK BİLİM DALI

DİYARBAKIR 2012

Bu Doktora Tezi Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Koordinatörlüğünce Desteklenmiştir.
Proje No: 11-DH-07

ADI SOYADI: YUSUF ATALAY DİCLE ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOKTORA TEZİ 2012

**T.C.
D CLE ÜN VERS TES
SA LIK B L MLER ENST TÜSÜ**

**ELEKTROMANYET K ALAN VE PENTOKS F L N' N KEM K
Y LE MES ÜZER NE ETK S N N H STOPATOLOJ K AÇIDAN
DENEYSEL OLARAK ARA TIRILMASI**

(DOKTORA TEZ)

YUSUF ATALAY

**DANI MAN
PROF.DR.REZZAN GÜNER**

**A IZ - D - ÇENE HASTALIKLARI ve CERRAH S
ANAB L M DALI**

D YARBAKIR 2012

T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SALİHLİK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

“Elektromanyetik Alan ve Pentoksifilin’in Kemik iyilemesi Üzerine Etkisinin Histopatolojik Açısından Deneysel Olarak Araştırılması” başlıklı Doktora tezi 28.06.2012 tarihinde tarafımızdan değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Prof.Dr.Rezzan GÜNER

Tezi Teslim Eden : Dt.Yusuf ATALAY

Jüri Üyesinin Ünvanı	Adı Soyadı	Üniversitesi
Başkan	: Prof.Dr.Osman Taha KÖSEKÇİ	Hacettepe Üniversitesi
Üye	: Prof.Dr.Rezzan GÜNER	Dicle Üniversitesi
Üye	:Prof.Dr. Beyza KAYA	Dicle Üniversitesi
Üye	:Doç.Dr. S.Serhat ATILGAN	Dicle Üniversitesi
Üye	:Doç.Dr. Sezgin Behiye BOLGÜL	Dicle Üniversitesi

Yukarıdaki imzalar tasdik olunur.

28/06/2012

Prof. Dr. Salih HOŞKUN
Dicle Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TE EKKÜR

Doktora eitimim süresince bilgi birikimlerini, tecrübe ve öngörülerini, anlayı ve sabır içinde benden esirgemeyen, bana her konuda örnek olan ve yönlendiren, uzman olarak yeti memde büyük eme i geçen de erli hocam Prof.Dr.Rezzan GÜNER'e,

Doktora eitimim boyunca üzerimde eme i bulunan Dicle Üniversitesi A ız,Di ,Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı ö retim üyelerine,

Çalı mamın her a amasında yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaş larıma,
Histolojik de erlendirmelerdeki katkılarından dolayı patoloji uzmanı sayın Dr.Ula ALABALIK'a,

Elektromanyetik alan cihazlarının kurulumu, uygulamaları ve takibi sırasında hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen Dicle Üniversitesi Biofizik Anabilim Dalı Ba kanı Prof.Dr.M.Salih ÇEL K ve Doç.Dr.Veysi AKPOLAT'a,

Hayatı benimle payla tı ı gibi doktora süresince tüm güçlükleri de benimle payla an, her zaman beni destekleyen ve hep yanımda olan biricik e im Fatma ATALAY'a,

Doktora tezimin son 1 yılında hayatıma giren ve geceleri uyumayarak ve a layarak tez yazımına e lik eden biricik o lum Tarık Eymen ATALAY'a,

Tüm ya amım boyunca bana olan güvenlerini hiç kaybetmeyen ve her zaman beni destekleyen aileme,

Tüm içtenli imle sonsuz te ekkürlerimi sunarım.

Dr.Yusuf ATALAY

Diyarbakır-2012

THAF

Üniversite yıllarıma ba ladı ım ilk günden itibaren bir e itimci olarak her zaman doktora e itimi almamı tavsiye eden ve doktora e itimime ba ladı ım ilk ayın sonunda kaybetti ım biricik annem Lale ATALAY'a ithaf ediyorum.

Ç NDEK LER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	I
TE EKKÜR.....	II
THAF.....	III
Ç NDEK LER D Z N	IV
EK LLER D Z N	VII
RES MLER D Z N	VIII
TABLolar D Z N	IX
S MGELER VE KISALTMALAR D Z N	X
ÖZET	XI
ABSTRACT.....	XIII
1.G R VE AMAÇ.....	1
2.GENEL B LG LER.....	4
2.1.KEM K YAPISI.....	4
2.1.1.Kemik Tipleri.....	4
2.1.1.1.Kompakt Kemik.....	4
2.1.1.2.Spongiyoz Kemik	6
2.1.1.3.Woven ve lameller kemik.....	7
2.1.2.Kemik Hücreleri.....	7
2.1.2.1.Osteoprogenitör Hücreler.....	8
2.1.2.2.Osteoblastlar.....	8
2.1.2.3.Osteoklastlar.....	9
2.1.2.4.Osteositler.....	10
2.1.3.Kemik Matriksi ve Bile enleri.....	11
2.1.3.1.Organik Bile enler.....	11
2.1.3.2. norganik Bile enler.....	11
2.1.4.Periosteum ve Endosteum.....	12
2.1.4.1.Periosteum.....	12
2.1.4.2.Endosteum.....	13
2.1.5.Kemik Yapımı.....	14
2.1.5.1.Enkondral kemik yapımı.....	14
2.1.5.2. ntramembranöz kemik yapımı.....	14
2.1.5.3.Apozisyonel kemik yapımı.....	15

2.2.KIRIK Y İLE MES	15
2.2.1.Primer Kırık yile mesi	15
2.2.2.Sekonder Kırık yile mesi	16
2.2.2.1.Yangı (Enflamasyon) Evresi	16
2.2.2.2.Onarım (Reperasyon) Evresi	18
2.2.2.3.Kemi in Yeniden ekillenme (Remodeling) Evresi	20
2.2.3.Kırık yile mesini Etkileyen Faktörler	21
2.2.3.1.Yaralanmaya Ba lı Faktörler	21
2.2.3.1.1.Yaralanmanın iddeti	21
2.2.3.1.2.Yumu ak Doku nterpozisyonu	22
2.2.3.1.3.Kan Akımının Zarar Görmesi	22
2.2.3.2.Hastaya Ba lı Faktörler	22
2.2.3.2.1.Ya	22
2.2.3.2.2.Beslenme	22
2.2.3.2.3.Hormonlar	23
2.2.3.2.4.Nikotin ve laçlar	23
2.2.3.3.Dokuya Ba lı Faktörler	24
2.2.3.3.1.Kemi in Yapısal Tipi	23
2.2.3.3.2.Kemik Patolojileri	24
2.2.3.3.3.Enfeksiyon	24
2.2.3.4.Tedaviye Ba lı Faktörler	24
2.2.3.4.1.Redüksiyonun Ba arısı	24
2.2.3.4.2.Stabilizasyonun Ba arısı	25
2.3.Kırık yile mesini Hızlandırmak Amaçlı Yapılan Tedaviler	26
2.3.1. laç Uygulamaları	26
2.3.1.1.Büyüme Faktörleri	26
2.3.1.2.D Vitamini	28
2.3.1.3.Hormonlar	29
2.3.1.4.Di er Tedaviler	29
2.3.2.Fiziksel Tedaviler	30
2.3.2.1.Mekanik Stimulasyon	30
2.3.2.2.Hiperbarik Oksijen Tedavisi	30
2.3.2.3. ok Dalgası Uygulaması	31
2.3.2.4.Dü ük Enerjide Lazer Uygulaması	31

2.4.PENTOKS F L N.....	33
2.5.ELEKTROMANYET K ALAN.....	36
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1.Gruplar.....	41
3.2.Cerrahi Uygulama.....	42
3.3.Cerrahi Sonrası Bakım.....	45
3.4.Elektromanyetik Alan ve Pentoksifilin Uygulamaları.....	45
3.5.Histopatolojik Analiz.....	47
4.BULGULAR.....	48
4.1.Histopatolojik Bulgular.....	48
4.1.1. 21. Günde Sakrifiye Edilen Grupların Histopatolojik Bulguları.....	50
4.1.2. 30. Günde Sakrifiye Edilen Grupların Histopatolojik Bulguları.....	50
4.2.Deney Gruplarının Histopatolojik Resimleri.....	54
4.3. istatistiksel Bulgular.....	59
5.TARTI MA.....	63
6.SONUÇLAR.....	74
7.KAYNAKLAR.....	75
8.ÖZGEÇM	95

EK LLER

ekil 2.1: Kortikal kemi in morfolojik yapısı

ekil 2.2: Kansellöz kemi in morfolojik yapısı

ekil 2.3: Kemik hücrelerinin ve farklılaşma yolları

ekil 2.4: Periosteum ve endosteumun kemi i sarı ının hematik görünümü

ekil 4.2.1: 21. Gün Kontrol Grubunun Histopatolojik Görünümü

ekil 4.2.2: 21. Gün EMA Grubunun Histopatolojik Görünümü

ekil 4.2.3: 21. Gün Pentoksifilin Grubunun Histopatolojik Görünümü

ekil 4.2.4: 21. Gün EMA+Pentoksifilin (M X) Grubunun Histopatolojik Görünümü

ekil 4.2.5: 30. Gün Kontrol Grubunun Histopatolojik Görünümü

ekil 4.2.6: 30. Gün EMA Grubunun Histopatolojik Görünümü

ekil 4.2.7: 30. Gün Pentoksifilin Grubunun Histopatolojik Görünümü

ekil 4.2.8: 30. Gün EMA+Pentoksifilin (M X) Grubunun Histopatolojik Görünümü

RESİMLER

Resim 3.1: Ratın femur bölgesinin ameliyat için hazırlanması

Resim 3.2: Ratın femur bölgesinin ameliyat için hazırlanması

Resim 3.3: Cilt Kesisi

Resim 3.4: Cilt altı ve periost kesisi ile kemiğin açığa çıkartılması

Resim 3.5: Mikroplak Uygulaması

Resim 3.6: Kemik kesisinin uygulanması

Resim 3.7: Cilt altı suturasyon

Resim 3.8: Cilt suturları

Resim 3.9: Faraday Kafesi ve Elektromanyetik Alan Üreteci

Resim 3.10: Digital Gauss / Teslameter 7030 Hall Effect Gaussmeter, F.W.Bell, Syprus,
Orlando, Florida, USA

Resim3.11:Trental® ampul 100 mg, Sanofi Aventis, İstanbul, Türkiye

TABLÖLAR

Tablo 3.1: Elektromanyetik alanın kemik iyile mesi üzerine etkisinin ara tırılması

Tablo 4.1: Kırık iyile mesinin histolojik de erlendirilmesinde skorlama sistemi

Tablo 4.2: 21 günlük kontrol grubunun Huo ve arkada larının yayınladı ı histolojik iyile me skalasına göre skorları

Tablo 4.3: 21 gün elektromanyetik alan uygulanan grubun Huo ve arkada larının yayınladı ı histolojik iyile me skalasına göre skorları

Tablo 4.4: 21 gün pentoksifilin uygulanan grubun Huo ve arkada larının yayınladı ı histolojik iyile me skalasına göre skorları

Tablo 4.5: 21 gün elektromanyetik alan ve pentoksifilin kombin e uygulandı ı grubun Huo ve arkada larının yayınladı ı histolojik iyile me skalasına göre skorları

Tablo 4.6: 30 gün elektromanyetik alan uygulanan grubun Huo ve arkada larının yayınladı ı histolojik iyile me skalasına göre skorları

Tablo 4.7: 30 gün elektromanyetik alan uygulanan grubun Huo ve arkada larının yayınladı ı histolojik iyile me skalasına göre skorları

Tablo 4.8: 30 gün pentoksifilin uygulanan grubun Huo ve arkada larının yayınladı ı histolojik iyile me skalasına göre skorları

Tablo 4.9: 30 gün elektromanyetik alan ve pentoksifilin kombin e uygulandı ı grubun Huo ve arkada larının yayınladı ı histolojik iyile me skalasına göre skorları.

Tablo 4.10: Parametrelerin Mann Whitney-U testi kullanılarak ikili kar ıla tırması

Tablo 4.11: Parametrelerin Mann Whitney-U testi kullanılarak ikili kar ıla tırması

Tablo 4.12: 21 Gün Gruplarının Kendi çlerinde Ki-Kare Testi ile De erlendirilmesi

Tablo 4.13: 21 Gün Gruplarının Kendi çlerinde Ki-Kare Testi ile De erlendirilmesi

Tablo 4.14: 30 Gün Gruplarının Kendi çlerinde Ki-Kare Testi ile De erlendirilmesi

Tablo 4.15: 30 Gün Gruplarının Kendi çlerinde Ki-Kare Testi ile De erlendirilmesi

KISALTMALAR

PTX: Pentoksifilin

EMA: Elektromanyetik Alan

DFDYEMA: Düşük frekanslı ve düşük yoğunluklu elektromanyetik alan

DFEMA: Düşük frekanslı elektromanyetik alan

PTH: Parathormon

IL: İnterlökin

TNF: Tumor Necrosis Factor

TGF: Transforming growth factor

PG: Prostaglandin

BMP: Bone morfogenetik proteinler

Ca: Kalsiyum

CAMP: Cyclic adenosine monophosphate

ATP: Adenozintrifosfat

FGF: Fibroblastik Growth Faktör

EGF: Epidermis Growth Faktör

PDGF: Platelet Derived Growth Faktör

IGF: İnsüline benzer büyüme faktörü

FDA: Food and Drug Administration

ALP : Alkelen fosfotaz

MHC: Major histocompatibility complex

cAMP: Cyclic adenosine monophosphate

AIDS: Acquired Immundeficiency Syndrome)

PDE: Phosphodiesterase

H&E: Hematoksilen & Eosin

He: Helyum

Ne: Neon

SOR: Serbest oksijen radikalleri

mT: Militesla

Hz: Hertz

G: Gauss

ÖZET

ATALAY Y. (2012) Elektromanyetik Alan ve Pentoksifilin' in Kemik iyilemesi Üzerine Etkisinin Histopatolojik Açından Deneysel Olarak Araştırılması. Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Diyarbakır.

Maksillofasiyal alan travmalardan en çok etkilenen bölgelerden birisidir. Multisistem travmalı hastaların % 60'ından fazlasında fasiyal yaralanmanın mevcut olduğu literatürde vurgulanmaktadır. Etiyolojide; trafik kazaları, darp, düme, ateşli silah yaralanması, spor yaralanmaları ve iş kazaları önemli faktörlerdir. Günümüzde Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Kliniklerinin başlıca uğraş alanlarından biri çene fraktürleridir. Maksillofasiyal fraktürler ile ilgili çalışmalarda; tanı, tedavi yöntemleri, komplikasyonlar kadar kemik iyilemesi üzerinde yapılan çalışmalar da oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Kemik iyileme mekanizmasının sağlıklı ileyişi, greft uygulamaları, ortognatik cerrahi işlemler ve kemik defektlerinin onarımı gibi çok çeşitli cerrahi prosedürlerde de başarının temelini oluşturan faktörlerdendir.

Bu çalışmada bir periferik vazodilatatör olan pentoksifilin'in (PTX) ve düşük yoğunluklu pulsatif elektromanyetik alanın (DYPEMA) fraktür iyilemesi üzerine etkisinin deneysel olarak araştırmak ve karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Araştırmamızda, 80 adet 300±20 gr. ağırlığında 6 aylık, erkek Wistar Albino rat kullanıldı. Hayvanlar her grupta 10'ar adet olmak üzere randomize şekilde paylaştırıldı. Genel anestezi altında tüm ratların sol femurlarında tek taraflı horizontal kemik kesisi yapıldı. Kırık kemik segmentleri repoze edilip, mikroplak ve mikrovidalar ile tespit edildi. 1.kontrol grubunda ratlara mikro plak uygulandıktan sonra iyileme takip edilip 21. günde sakrifiye edildi. 2.kontrol grubunda ratlara mikro plak uygulandıktan iyileme takip edilip 30. günde sakrifiye edildi. 3.grupta ratlara mikro plak uygulandıktan sonra elektromanyetik alan uygulanarak, iyileme takip edilip 21.günde sakrifiye edildi. 4.grupta ratlara mikro plak uygulandıktan sonra elektromanyetik alan uygulanarak, iyileme takip edilip 30.günde sakrifiye edildi. 5.grupta ratlara mikro plak uygulandıktan sonra pentoksifilin uygulanarak, iyileme takip edilip 21.günde sakrifiye edildi. 6.grupta ratlara mikro plak uygulandıktan sonra pentoksifilin uygulanarak, iyileme takip edilip 30.günde sakrifiye edildi. 7.grupta

ratlara mikro plak uygulandıktan sonra pentoksifilin ve elektromanyetik alan uygulanarak, iyile me takip edilip 21.günde sakrifiye edildi. 8.grupta ratlara mikro plak uygulandıktan sonra pentoksifilin ve elektromanyetik alan uygulanarak, iyile me takip edilip 30.günde sakrifiye edildi. Sakrifiye edilen tüm ratlar, kırık iyile mesi ara tırlmak üzere histopatolojik olarak incelendi. Veriler istatistiksel olarak analiz edildi.

Sonuç olarak EMA ve pentoksifilin 21 günlük ve 30 günlük dönemlerde kemik iyile mesindeki olumlu etkileri histopatolojik ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak EMA ve pentoksifilin kombine uygulandı 1 gruplarda kemik iyile mesinde histopatolojik ve istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamadı.

Anahtar Sözcükler: Elektromanyetik Alan, Pentoksifilin, Kemik, Rat, Kırık yile mesi

ABSTRACT

ATALAY Y. (2012) An Experimental Investigation of Histopathologic Aspects of Electromagnetic Field And Pentoxifylline Effects On Bone Healing. Institute for Health Sciences. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, University of Dicle, Doctora thesis Diyarbakir, Turkey.

Maxillofacial area is one of the mostly effected region in facial traumas. Facial injury is present in more than % 60 of patients with multi-system trauma are emphasized in the literature. Traffic accidents, fall downs, gunshot injuries, work accident and sport injuries are the important etiologic factors in facial injuries. Today, jaw bone fracture plays major role in the field of Oral and Maxillofacial Surgery. In the literature; bone healing is as important as diagnosis, treatment, complications of the maxillofacial fractures. The healthy physiology of the bone healing is one of the essential factors in the success of a wide variety of surgical procedures such as graft application, orthognatic surgery and repairing of bone defects.

The aim of this study is to research and compare the repairing effect of pentoxifylin as a periferic vasodilatator and pulsed low density electromagnetic field application on bone fracture healing in rat model.

In our study, 80 male Wistar Albino rats 300 ± 20 gr weights, 6 months old-were used. They were divided randomisely at 8 groups, per group included 10 rats. Under general anesthesia. Left femurs of all rats horizontal bone incision was made unilaterally. After the reposition of bone segments, was applied by microplate and microscrews. After the application of micro plate, healing to be followed and animals were sacrificated in 21th day in first control group and second control group was sacrificated in 30th day. Rats in group 3 after the application of micro plate by applying electromagnetic field, healing to be followed and animals were sacrificated in 21th day. Rats in group 4 after the application of micro plate by applying electromagnetic field, healing to be followed and animals were sacrificated in 30th day. Rats in group 5 after the application of micro plate by applying pentoxifylline, healing to be followed and animals were sacrificated in 21th day. Rats in group 6 after the application of micro plate by applying pentoxifylline, healing to be followed and animals were sacrificated in 30th day. Rats in group 7 after the application of micro plate by applying pentoxifylline and electromagnetic field, healing to be followed and animals were sacrificated

in 30th day. Rats in group 8 after the application of micro plate by applying pentoxifylline and electromagnetic field, healing to be followed and animals were sacrificed in 30th day. All rats sacrificed, examined histopathologically to investigate fracture healing. Datas were analyzed statistically

In the conclusion, 21 day and 30 day periods of EMA and pentoxifylline applications, microscopically and statistically were found significant on bone healing. However, the combined groups of EMA and pentoxifylline, result was found insignificant on bone healing.

Key Words: Electromagnetic Field, Pentoxifylyn, Bone, Rat, Fracture Healing

1. G R VE AMAÇ

Maksillofasiyal travmalar çene ve yüz bölgesinde sıklıkla görülen, fraktür ve yumu ak doku yaralanmaların tanısı, acil müdahaleler ve uygun yöntemlerle tedavilerini gerektiren yaralanmalardır (Tanrıku,1997) (1). Yapılan istatistiksel ara tırmalarda, tüm vücut yaralanmalarının %75'ine ba -boyun bölgesi yaralanmalarının e lik etti i belirlenmi tir (2). Bu yaralanmaların büyük bir ço unlu unda çene yüz fraktürleri meydana gelmektedir. Fraktür tedavisinde temel prensip fragmanların 3 boyutlu redüksiyonu ve açık veya kapalı yöntemlerle fiksasyonu ile fonksiyon ve esteti in sa lanmasıdır. Kırıkların tedavisinde önerilen fiksasyon süresi, hastanın ya ı ve sistemik durumuna ve uygulanan tedavi yöntemine ba lı olarak 3 ile 8 hafta arasında de i mektedir. Fiksasyon süresinin uzun olması, hastanın ya am kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (3-5).

Hastaların cerrahi sonrasında normal fonksiyonlarını daha hızlı ekilde kazanmaları amacıyla günümüzde kemik iyile mesini hızlandırmak için birçok ara tırma yapılmaktadır. Bunların arasında; lokal ve sistemik ilaç uygulamaları (kalsiyum fosfat, kemik morfojenetik proteinler, vitamin D, büyüme faktörleri, hormonlar), hiperbarik oksijen tedavisi ve fiziksel stimülasyon sayılabilir (6-10).

Kırık iyile me sürecini hızlandırmak ve komplikasyonlarını azaltmaya yönelik olarak uygulanan tekniklerden olan elektromanyetik alan uygulamaları ve periferik vazodilatatör ilaç tedavileri son yıllarda ara tırma konusu olarak literatürlerde yer almaya ba lamı tır.

Kırık iyile mesi için gerekli ve hatta en önemli faktörün kemi in ve çevre dokuların yeterli kanlanması oldu u bilinmektedir. Kırık iyile mesi; kemikten, periosttan ve çevre yumu ak dokulardan gelen kanın kırık sahasına birikmesiyle ba lar. Bu dönem hematom fazı olarak bilinir ve yakla ık 24-48 saat kadar sürer. Kırık iyile mesi için gerekli inflamatuar mediatörler, büyüme faktörleri ve fibroblastlar bu kanama sayesinde kırık bölgesine ta nırlar (11-15).

Bir fosfodiesteraz inhibitörü olan Pentoksifilin metilksantin türevi bir ajan olup güçlü bir periferik vazodilatatördür. Di er periferik vazodilatatör ilaçlardan farklı olarak reolejik özellikleri de mevcuttur. Kanın akı kanlık özellikleri olan reolojik etkiler; organizmanın yeterli oksijenizasyonu ve canlılı ın sürdürülmesinde belirleyici bir rol oynar. Halen büyük

oranda nöroloji ve kardiyovasküler cerrahi kliniklerinde periferik ve beyin damarlarına ait hastalıkların ve mikrosirkülasyon bozukluklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Son yıllarda cerrahi kliniklerinde flep cerrahisi sonrası kan dolaımının artırılması amacıyla da kullanılmaktadır (11-15).

Pentoksifilin'in (PTX) kırık bölgesindeki kanamayı ve mikro dolaımı arttırarak kırık iyilemesinde etkili olan mediatörlerin kırık sahasındaki yoğunluğunu arttırabileceği ve böylelikle kırık iyilemesini hızlandırabileceği düşünülmüştür.

Elektromanyetik alanın (EMA) hastalıkların tedavisi amacıyla kullanımı çok eski çağlara dayanmakta ve bu konuda ilginç teorilere rastlanılmaktadır. Eski çağlarda fizikçi Scribonius Largus başlıca tedavisi için hastalara kumsala gitmelerini ve elektrik balığının yanında durmalarını önermiştir. Paracelsus (1493-1542) epileptik, diarezi olan veya kanamalı hastalarda tedavi amacıyla mıknatıs tını kullanmıştır. Sir Kenelm Digby (1603-1665) yaraların manyetik tedavisi konulu kitap yazmıştır. 19. yüzyılda dünyanın pek çok ülkesinde, manyetik korseler ve manyetik botlar birçok hastalığın tedavisinde kullanılmıştır (16).

İlk olarak Bassett ve ark. (1974), köpeklerde yaptıkları deneysel çalışmada, EMA'nın kırık iyilemesi üzerine etkilerini araştırmışlardır. Deneyde EMA uygulaması köpeğin üzerine yerleştirilen portatif bir cihazla eksternal olarak lokal uygulanmıştır. Sonuç olarak 20mV/cm ve 65Hz frekanslı EMA uygulamasının kırık iyilemesinde anlamlı fark oluşturduğunu saptanmıştır (17).

Bassett ve ark.'nın bu öncü çalışmalarından (17,18) sonra ilk klinik çalışmalar FDA'nın onayıyla yine Bassett ve ark. (1977) tarafından başlatılmıştır (19). 2 yıl süresince takip edilen ve her türlü cerrahi ve medikal tedaviye karşı kırık iyilemeyen ve amputasyonla karşı karşıya kalınan 127 tibial kırık vakasında EMA'nın iyilemeye etkisinin araştırıldı. Çalışmada, vakaların % 87'sinde EMA tedavisi sonrasında iyileme sağlandı. Rapor edilmiştir (19).

Bu başlıca klinik ve deneysel çalışmalar birçok araştırmacıya yol göstermiştir (20-26). Klinik ve deneysel çalışmalarda EMA'nın kırık iyilemesinde, özellikle geç iyilemeyen veya iyilemeyen kırıklarda, psödoartrozların tedavisinde başarılı olduğu bildirilmiştir (27). Ancak EMA'nın bu etkiyi nasıl sağladığı, hücresel düzeyde hangi aktiviteleri arttırıp,

hangilerini azalttı ı henüz tam olarak aydınlatılmamı tır. EMA'nın kırık iyile me safhalarından hangilerini nasıl etkiledi i ve EMA'nın hormonlarla özellikle de PTH'la etkile imi bir çok ara tırmacının cevap aradı ı soruların ba ında gelmektedir (28,29).

EMA uygulamalarında etkili bir tedavi protokolünün geli tirilmesi çok uzun yıllar alaca ı dü ünülmektedir. Özellikle elektromanyetik alan uygulamalarında frekans, dalga boyu, süre, tekrarlama sıklı ı, uygulama iddeti gibi bir çok faktörün etkili olması nedeniyle, ne kadar fazla ara tırma yapılırsa o kadar ba arılı ve alternatif tedavi seçenekleri geli tirilerek belirli bir tedavi protokolü olu turulmasının mümkün olabilece i literatürde vurgulanmaktadır (29).

Bu fikirlerden yola çıkılarak düzenlenen bu çalı mada PTX ve EMA'nın deneysel olarak olu turulan rat femur kırıklarının 21. ve 30. gün histopatolojik bulgularına dayanarak kırık iyile mesi üzerinde etkilerinin ara tırılması ve kar ıla tırılması amaçlanmı tır.

2. GENEL B LG LER

2.1.KEM K YAPISI

Kemi i ilgilendiren birçok cerrahi müdahalenin ba arısı, kemi in temel özellikleri ile ilgilidir (30). Kemik; bir çatı içerisinde bütünle mi birçok hücreden olu an, metabolik ve biyolojik yönden dinamik bir dokudur. Kemik dokusu, kalsiyum, fosfat ve di er iyonları (Mg, Zn, Fe vs.) barındırıp, gerekti inde kana geçi ini sa layan, kemik ili i stromal hücrelerinin hematopoetik hücrelerle ili kisi ile de hematopoezde görev alan, ya ayan, dinamik, konnektif, ileri derecede özelle mi bir ba dokusudur (31). Bu özellikleri dikkate alındı nda, büyüme ve iyile mesi çok sayıda biyokimyasal, biyomekanik, hücrenel, hormonal ve patolojik olayın zincirleme reaksiyonu gibi dü ünülebilir (32,33).

Kemik dokusu kendisini yapısal olarak yenileyebilen, eklini, hacmini ve içeri ini dı tan gelen mekanik uyarınlara do rultusunda yönlendirebilen ve ya am süresince istemli fiziksel aktivitelere direnç ve destek sa layan bir yapıya sahiptir (34-38).

Kemik dokusu, ekillenmesi göz önüne alındı nda kompakt ya da spongiyoz yapıda olabilir.

2.1.1. Kemik Tipleri

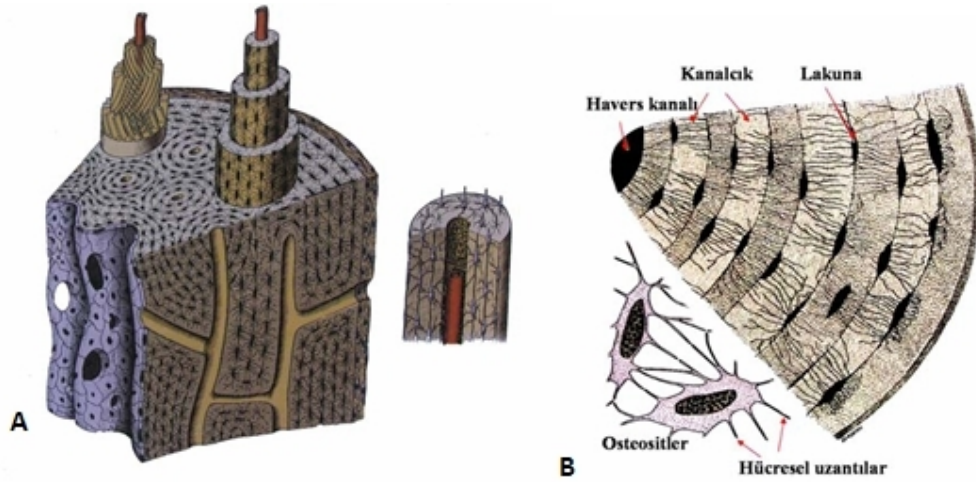
2.1.1.1 Kompakt Kemik:

Kompakt kemik, kortikal veya lameller kemik olarak da adlandırılır. skelet sisteminin % 80'inini olu turur; kemiklerin dı ve iç tabakalarını meydana getirir. Kortikal kemik vital organları korur, biyofonksiyonel kuvvetlere direnç gösterir, harekete olanak verir ve iç denge için uygun bir kaynak olu turur (39).

Kompakt kemik dokusu mikroskobik olarak incelendi inde, Havers ve Volkmann kanalları olmak üzere iki çe it kanal sistemi ile donanmı oldu u görülür. Havers kanalları kompakt kemi in uzun eksenine paralel yönde ve aralıklarla yerle mi lerdir. Volkmann

kanalları ise Havers kanallarını birbirine ba layan yan kollardır. Kemik yüzeylerindeki foramen nutritium'dan giren kan damarları ve sinirler Volkmann kanallarından geçerek daha derinlerdeki Havers kanallarına girerler. Böylelikle kompakt kemi in bütün kısımlarını geçerek ilik bo lu una da ula ırlar. Kanallardaki kan damarları ince bir ba dokusu ile çevrilmi tir (40,41).

Kortikal kemikteki haversian sistemi (osteon) biyofonksiyonel kuvvetlere cevap vermek için düzenlenmi tir. Hizalama diafize paraleldir. Ayrıca santral kanaldan santrifuj do rultusunda ilerlersek her konsantrik lamel bile eni ters do rultuda spiral yapar (Saat yönünde ve sonra saatin aksi istikametinde). Böylelikle baskı ve torsiyon kuvvetlerine en dirençli hale gelir (42).

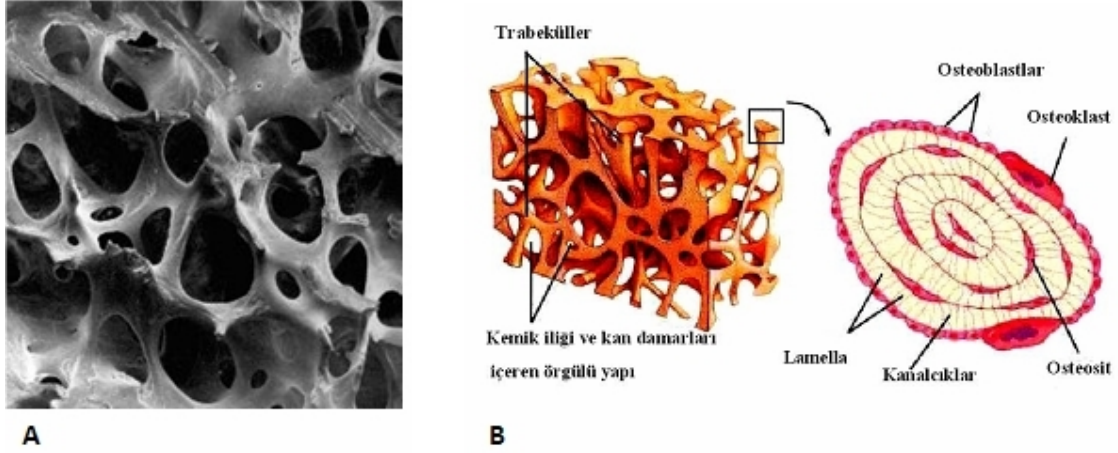


ekil 2.1 : Kortikal kemi in morfolojik yapısı (A) Havers ve Volkmann kanallarının kemik yapı içerisindeki yerle imleri. Sa da içerisinde kapiller arter geçen bir havers sistemi ve etrafındaki lameller yapı görülmekte. (B) Birden fazla paralel ve farklı yönlerde dizilimli kollajen liflerinden olu mu lameller yapılar izlenmekte. Lakunadan uzanan birden fazla sayıdaki kanalikül yapılarla Havers kanalları arasındaki ba lantı sa lanmakta (Junqueira L. C.ve Carneiro J. Basic Histology, 10th ed., McGraw-Hill, New York, Chapter eight, page: 144-146, 2003).

2.1.1.2. Spongiyoz Kemik:

Spongiyoz kemik, trabeküler veya kansellöz kemik olarak da adlandırılır. Spongiyoz kemikler, uzun kemiklerin epifizer ve metafizer bölgelerinde, kompakt kemiğin iç yüzünde görülür. Yassı kemiklerin ise iki kompakt tabakası arasında yer alır. Spongiyoz kemik dokusu birbiriyle anastomozla anıncı trabeküllerden oluşur. Spongiyoz kemiklerdeki trabeküllerde kemik lamelleri paralel seyirlidir. Trabeküllerin aralarında, kemik iliği ile dolu, düzensiz şekilli boşluklar vardır. Bunların içinde damar bulunmaz, besin maddelerini aralarında bulunan kemik iliğindeki kan damarlarından alırlar. Havers sistemine sahip değildirler (40,43,44).

Trabeküler kemik yüklemeye göre gelişir ve fizyolojik uyarılara çok çabuk yanıt verir. Bunun sebebi de kansellöz kemikteki yüzey alanının 20 kat daha fazla olması ve birim alandaki hücre yoğunluğudur (45,46).



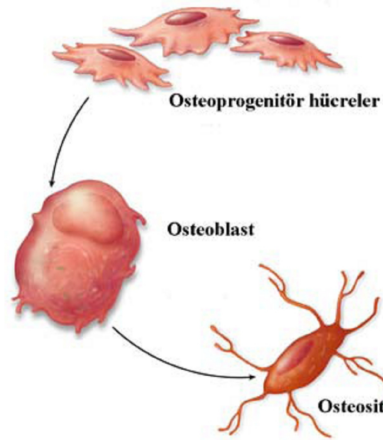
ekil 2.2: Kancellöz kemiğin morfolojik yapısı (A) Kancellöz kemiğin gevrek trabeküler yapısının görünümü. (B) Kancellöz kemiğin trabeküler yapısının ve kemik iliği ile kan damarını içeren örgütlü yapınınematik görünümü (47).

2.1.1.3.Woven ve lameller kemik:

Woven ve lameller kemik; embriyonik dönemde, kırık iyilemesinde, hiperparatiroidizm ve Paget hastalığı gibi patolojik süreçlerde vardır. Gelişigüzel dizili kollajen lifler ve osteoblastlar ile düzenli vasküler boşluklardan oluşur. Daha sonra yeniden yapılanma ile kortikal veya kansellöz kemiğe dönüşür (46).

2.1.2 Kemik Hücreleri

- Osteoprogenitör hücreler,
- Osteoblastlar,
- Osteoklastlar,
- Osteositler,



ekil 2.3: Kemik hücrelerinin ve farklılaşma yollarınınematik gösterimi. Osteoklastlar, kemik ilinde yer alan makrofaj öncülerinden köken alan monositlerin füzyonuyla oluşur. Osteoprogenitör hücreler ise kemikteki aktiviteye göre osteoblastlara, osteoblastlar da osteositlere farklılaşabilir (Kierszenbaum A.L. Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology, Mosby Inc., St. Louis, Chapter 5, page 127, 2002).

2.1.2.1. Osteoprogenitör Hücreler:

Periosteum ve endosteum tabakalarında bulunan bu hücreler embriyonal mezenkimden kaynak alıp stromal hücrelerin farklılaşması sonucu oluşurlar (48). Mitoz yeteneğine sahip olup, olgun kemik hücrelerine farklılaşma kapasitesine sahiptir (49). Bu hücreler kemik yüzeyinde, periostun iç yüzeyinde, endoste ve kompakt kemiğin vasküler kanallarında bulunur. Elektron mikroskopu ile yapılan çalışmalar sonucunda iki tip osteoprogenitör hücre saptanmıştır. Bunlardan birincisi gelişimi endoplazmik retikulum ve az gelişmiş Golgi cisimciği ile tanınan preosteoblastlardır. Bu hücrelerden osteoblastlar gelişir. Diğerleri ise belirgin mitokondri ve serbest ribozomları ile tanınan hücrelerdir (50). Bu hücreler ise osteoklastlara öncülük eder. Özellikle kemik hücreleri kemiğin oluşumundan, rezorpsiyonundan ve kemik yapısının devamlılığını sağlamakla sorumludur (51).

2.1.2.2. Osteoblastlar:

Osteoblastlar organik matriksin sentezi ve mineralizasyon gibi kemiğin metabolik faaliyetlerinde önemli görevlere sahip hücrelerdir. Kaynağını iskelet sistemi içindeki mezenkimal hücrelerden alan ve mitoz bölünme yeteneğine sahip osteoblast ön hücreleri, kemik yüzeyine yakın periosteum, endosteum ve komülik stromasında bulunurlar. Aktif hale gelen osteoblastlar kollajen olan ve olmayan kemik proteinlerini sentezleyen tek çekirdekli hücrelerdir (52-55).

Osteoblastların çok sayıda girintili çıkıntılı endoplazmik retikulumları, bol serbest ribozom ve poliribozomları olduğu görülür. Golgi bölgesi gelişmiş ve mitokondriler çok sayıdadır. Geniş ovoid çekirdek dışı merkezli olarak yerleşmiştir. Hücre yüzeyinde az miktarda kısa mikrovilluslar vardır (56,57).

Osteoblastlar, periosteumun iç yüzeyinden, kambium tabakasından ya da komülik osteoprogenitör hücrelerin mezenkimal dokularından farklılaşır (54,55,58,59).

Kollagen, kollagen yapıda olmayan proteinler, birçok sitokin, alkali fosfataz, prostaglandinler, nötral proteazlar; osteoblastlar tarafından salgılanan matriks bile enleridir (60,61).

Osteoklastlarla beraber kemik rezorbsiyonunun düzenlenmesinde de rol alırlar. Paratiroid hormonu, prostoglandinler, D vitamini metabolizması yan ürünleri, adrenal ve gonadal steroidler, sitokinler ve lenfokinler gibi moleküller için özel reseptörler içerirler. Kemik olu turma i lemi tamamladıktan sonra bazı osteoblastlar osteositlere dönü ür, bir kısmı ise periosteum ve endosteumda varlıklarını sürdürürler (36).

Osteoblastlar, osteoklastların kemik ili inde olu umu ve parathormon (PTH)'un osteoklastları uyarma a amasında varlıkları art olan hücreler olup, yüzey hücreleri ve osteositlerin de dahil oldukları osteoblastik seri hücreleri mekanik yüklenme, hormonlar ve di er faktörlerin uyarısını algılayarak kemik döngüsünü kontrol ederler (62).

Osteoblastların aktif yaşam ömrü 1-10 hafta arasındadır; bazıları kemik yüzeyini dö eyen hücrelere, % 15 lik bir kısmı da osteosite dönü ür. Bu dönü ümün nasıl oldu u belirgin de ildir (63).

2.1.2.3 Osteoklastlar:

Osteoklastlar hormonal ve hüresel mekanizmaların kontrolünde, 4 ile 40 arasında çekirdekleri olan ve kemik rezorpsiyonu yapan hücrelerdir. Kemik yüzeylerine tutunmu “cutting cones” olarak adlandırılan gruptaki bu hücrelerin fonksiyonu; içerdikleri kollajenaz ile di er proteolitik enzimleri salgılamak, kemi in inorganik ve organik matriksi ile kalsifiye kartilajı çözmektir. Bu süreç sonunda “Howship Lakünaları” olarak adlandırılan kemik yüzeyi erozif alanları olu ur. Osteoklastlar, kemik ili inde yer alan granülositik makrofaj öncülerinden köken alan monositlerin füzyonuyla olu ur (31).

IL-1, -3, -6 (nterlökin-) ve -11, TNF- (Tümör Nekroz Faktör-) ve TGF- 'nın (Transforming Growth Faktör) osteoklast olu umunu etkileyen faktörler oldu u dü ünülmektedir. Osteoblasta etki ederek osteoklast geli imini uyaran hormon ve faktörler;

kalsitriol, Parathormon (PTH), TNF-beta, Prostaglandin (PGE2), IL-1,11 ve 6'dır. Baskılayanlar ise; IL-4, 13 ve interferon gama'dır (31).

Osteoklastlar hormonlara karşı da çok duyarlıdır. Parathormon, kalsitonin ve osteoblast stimule edici faktör baskılayan reseptörleri vardır. Örneğin paratiroid hormonu hücrede RNA sentezini arttırmada etkili olurken, kalsitonun hormonu bunun tersi etki yapmaktadır. Kemik yıkımı, kemiğin ekillenmesinde önemli rol oynar. Bu olay osteoklast ve osteoblastların uyumlu çalışması neticesinde gerçekleşmektedir (32,33,64).

2.1.2.4. Osteosit:

Osteoblastlar, kemik trabeküllerinin yüzeyinde yer alarak osteoid sentezlerler. Kemik matriksi olan osteoid kalsifikasyona uğrayarak hidroksiapatit kristallerini oluşturur. Bu süreç sırasında bazı osteoblastlar kemik içinde kalarak osteosit dönüşür (65). Kemik canlılığı ve iç denge için çok kritik olan osteositler, metabolik açıdan osteoblastlara oranla inaktif hücrelerdir. Osteosit dönüşüm en osteoblastların sayısı kemik oluşum hızına bağlıdır. Oluşum hızı arttıkça bölge hacmi içinde kalan osteosit sayısı da artar (46,66). Genel bir kural olarak embriyonik ağırlığı (woven) kemik veya tamir kemiği lameller kemiğine göre daha fazla sayıda osteosit içerir. Oluşumlarının ardından osteositler yavaş yavaş matriks üretme yeteneklerini kaybederler ve boyut olarak küçülürler. Zaman içinde çevrelerindeki matriksi rezorbe ederek osteositik lakünleri oluştururlar. Osteositler matriks lamelleri arasında bulunan lakünalar içerisinde bulunur (67). Her lakünada sadece bir osteosit vardır Osteositler osteoblastlarla kıyaslandığında yassı elips şeklindedir. Küçük çekirdekleri ve az sayıda mitokondriyi seyrek sitoplazmaları vardır ve golgi kompleksleri ve endoplazmik retikulumları dikkati çekecek kadar küçülmüştür. Çekirdek kromatinleri daha yoğundur. Bu hücreler kemik matriksinin devamlılığında aktif rol alırlar (68). Kemiğin canlılığı, birbirleri ile ilişkili halde olan kanaliküllerin içinde meydana gelen, osteositik sitoplazmik ilişkiler bütünlüğü içinde sağlanır. Bu yapı, osteositlerin boşluklar sayesinde birbirleriyle ilişkili olmalarını, osteoblastlara sinyal iletimini ve osteoblastlardan da osteositlere iletimini sağlar (53). Osteosit, osteoblast ve osteoklastların birbirleriyle reaksiyonları tam olarak açıklanamamıştır. Ama bu üç hücre kalsiyum regülasyonunda, kemik homeostazında, ekillenme ve yeniden ekillenme amaçlarında yönetici rol oynarlar (63).

Osteositlerin yasam ömrü birkaç yıldır. Osteositler son üründür ve yenilenemezler. Popülasyonun devamı osteoblast prekürsor hücrelerinin differansiyasyonu sonucu olur (69).

2.1.3 Kemik Matrisi ve Bileşenleri

Kemik incelendiğinde kemik dokusunun hacimsel olarak %90'ından fazlasını kemik matrisinin oluşturduğu görülür (70). Kemik matrisi; organik ve inorganik elemanlardan oluşur. Kemik organizmadaki gerekli işlevlerini tam olarak yerine getirebilmesi ancak dokudaki organik ve inorganik matris elemanlarının uyumlu birlikteliğine bağlıdır (32,33,64).

2.1.3.1. Organik Bileşenler

Kemik kuru ağırlığının yaklaşık % 35'i organik matristir. Tip I kollajen ana bileşendir (% 90) ve kalanı da (% 10) non kollajen bileşenlerdir. Bone morfogenetik proteinler (BMP), non kollajen bileşeni iyi bir örnektir (56,71).

Organik kısım temel olarak kollajenden meydana gelir. Kemik esnekliğini verir ve elastisite sağlar. Kollajenler büyük oranda Tip I'dir. Bunun yanında az miktarda tip V ve Tip XII kollajen bulunur (72,73). Organik matriste kollajen olmayan proteinler de bulunur. Bunlar, osteokalsin, osteonetin, proteoglikanlar, sialoproteinler ve fosfoproteinlerdir (70,72). Organik matris aynı zamanda büyüme faktörleri de içerir. Ancak bu faktörlerin kemik içinde sentezlenip sentezlenmediği henüz kesinlik kazanmamıştır (72,73).

2.1.3.2. İnorganik Bileşenler

İnorganiklerin başında kalsiyum, fosfat, sitrat, magnezyum gibi maddeler gelir. Kalsiyum ve fosfat hidroksiapatit kristalleri içerindedir ve kemik kollajenlerinin yanında amorf madde ile birlikte iç içe organize olmuşlardır. Hidroksiapatit kristallerinin kemikteki önemi, kollajenlerle beraber kemik sertliğini ve dayanıklılığını sağlar. İnorganik maddeler kemik kuru ağırlığının yaklaşık % 50'sini oluştururlar (74).

norganik kısım ya kemik a ırlı ının yakla ık olarak % 65'ni olu turur (70). Temel olarak kalsiyum fosfat ve kalsiyum karbonattan olu ur. Ayrıca az miktarda kalsiyum florid ve magnezyum florid içerir. Kalsiyum fosfat hidroksiapatit kristalleri eklindedir. norganik matriks iyon rezervuarı olarak görev yapar ve kemi in dayanıklılık ve sertli ini sa lar (70, 73,75,76).

2.1.4 Periosteum ve Endosteum

Kemi in dı ve iç yüzeyleri, kemi i olu turan hücrelerden ve ba dokusundan olu an zarlarla örtülüdür. Bu zarlardan dı takine periosteum, içtekine de endosteum denir (74).

2.1.4.1 Periosteum

Ba dokusundan yapılı olan bu tabaka eklem yüzeyleri hariç tüm kemi i dı tan çevreler. Periosteumun; kemi e desteklik yapmasında, beslenmesinde, geli iminde ve tamir olaylarında büyük önemi vardır. Yapısında kollajen ve elastik lifler bulunur. Ayrıca Sharpey lifleri adı verilen kollajenler de matriks içine do ru ilerleyerek periosteumu kemi e ba lamaktadır. Bunlar dı esas lameller ile ara lamellere kadar uzanabilirler (74).

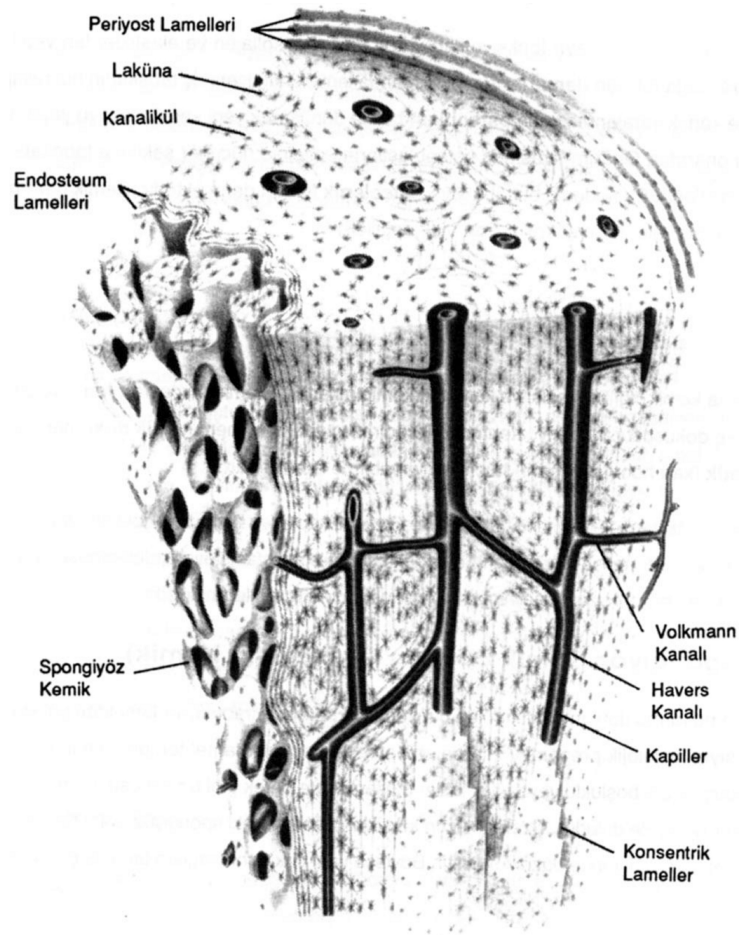
Perikondrium bol damar içerir ve 2 tabakası bulunur:

- a-** Dı tabaka daha çok sıkı ba dokusu yapısındadır.
- b-** ç tabaka gev ek ba dokusundan olu mu tur ve hücreden zengindir.

Tabakaların her birinin ayrı fonksiyonları vardır. Dı kat, kollajen ve elastiklerden olu mu tur, metabolizmada rol alan vasküler yapıları ve lenfatikleri içerir. ç tabakanın hücreleri ise özellikle kemik yaralanmasında osteoblast haline dönü erek yeni kemik dokuyu yapar ve o bölgeyi onarırlar. Onarım sırasında osteoblastların epiteloid hücreler eklinde tabakala ma yaptı ı gözlenir. Bu nedenle bu tabakaya osteojenik kat da denmektedir. Kemik onarımına katılan bu hücreler normal ko ullarda aktif de illerdir (74).

2.1.4.2 Endosteum

Bu tabaka kemik ili i kavitesini ve kompakt kemi in kanal sistemlerini çevreleyen ince bir retikuler ba dokusudur ve periosteumdan incedir. Bu tabakanın hem kemik doku hem de hemopoetik hücreleri yapabilme özelli i vardır (74). Görüldü ü gibi kemi in belirli bo luklarını ve yüzeyini kaplayan bu iki ba dokusu tabakası çok önemli rolleri üstlenmi oldu undan herhangi birisinin bozulması veya zedelenmesi durumunda kemik için hayati önemi olan fonksiyonlar da olumsuz etkilenmektedir (74).



ekil 2.4. Periosteum ve endosteumun kemi i sarı ının ematik görünümü (77).

2.1.5 KEMİK YAPIMI

skelet sisteminde kemik yapımı üç farklı şekilde olur: (78,79)

- 1- Endokondral kemik yapımı
- 2- İntramembranöz kemik yapımı
- 3- Apozisyonel kemik yapımı

2.1.5.1. Endokondral Kemik Yapımı

Endokondral kemikleme, önce farklılaşmamış hücrelerin bir araya gelip kondrositlere farklılaşması ve kıkırdak matriksi sentezlemesiyle başlar (79). Hyalin veya hyalin benzeri kıkırdak oluşumu sırasında diafiz çevresinde periost çevrelemesi görülür. Bazı bölgelerde kıkırdak matriksi mineralize olur, kondrositler genleşir, damarlar kıkırdakı invaze eder ve kan yoluyla gelen hücreler kıkırdakın merkezini rezorbe ederek medüller bölge oluştururlar (79). Osteoprogenitör hücreler osteoblastlara dönüşür ve mineralize kıkırdak üzerinde osteoid matriksi oluşturur. Daha sonra osteoklastlar bu kalsifiye kıkırdak ve immatür kemiği rezorbe eder. Osteoblastlar rezorbe olan kalsifiye kıkırdak ve immatür kemik kalıntılarının yerine matür lamellar kemiği oluşturur (79).

2.1.5.2. İntramembranöz Kemik Yapımı

Kartilaj model olmaksızın farklılaşmamış mezenchimal hücrelerin katmanlar halinde birikimiyle oluşur. Bu hücreler daha sonra osteoblastlara dönüşerek organik matriks üretirler. Bu matriks içinde mineralizasyon başlar ve kemik oluşur (80). Bu tip kemik yapımına örnek embriyonik dönemde yassı kemik oluşumu (pelvis, klavikula, kafatası kemikleri), distraksiyon osteogenezi yoluyla oluşan kemik yapımı ve çocuk amputasyonlarında görülen kemik blastemasıdır (80).

2.1.5.3. Apozisyonel kemik yapımı

Bu kemikle me ekinde, kemiklerin periosteal kalınlaşması ve ortopedik kemik ekillenmesi esnasında olur. Endokondral ve intramembranöz kemikle menin aksine burada yeni oluşmuş olan kemik yüzeyinde osteoblastların birikmesi ile başlar. Bu hücreler ileride kemik dokusuna dönüşecek olan baş dokusu niteliğinde olan “osteoid” dokuyu sentezlerler, böylece tabakalar halinde lameller kemik oluşur (70,72).

2.2. KIRIK İYİLE MESİ

Dıştan veya içten gelen zorlamalarla kemiğin anatomik bütünlüğünün bozulmasına kırık denir (72). Kemik iyilemesi, orijinal kemik yapısı ve fonksiyonunu geri kazandırabilmek için kompleks rejeneratif süreçler barındıran fizyolojik olaylar dizisidir (81).

Fizyolojik reaksiyonlar, bozulan kemik bütünlüğünün yeniden sağlanmasına yöneliktir. Kemik, skar dokusu oluşturmaz ve yeniden ekillenme ile iyileşir. Kırık iyilemesi kırık oluştuğundan itibaren başlar, düzenli kemik dokusu ile kırık uçları birleştirene kadar devam eder. Bir kırıktaki hücreler ve sinyal faktörleri embriyogenik kemik formasyonundakiler ile aynıdır (66).

Kırık iyilemesinin temelde 2 tipi vardır: (82-84)

- 1- Primer (direkt) kırık iyilemesi
- 2- Sekonder (indirekt) kırık iyilemesi

2.2.1. Primer Kırık iyilemesi

Kırıkların, açık pozisyon ve stabil osteosentezinde görülen iyileşme ektidir. Belirli miktarda eksternal kallus oluşmadan sadece iç kallusla devam eden kontakt iyileşmedir. Kemiğin rejenerasyonu, fibröz ve kondral safhalar olmadan, kemik eksenine paralel osteon oluşumuyla meydana gelir (85,86). Kırık korteksinin kontaktlı bir osteon oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Kırık çizgisinin iki tarafında kapiller ve Havers kanallarının canlı kalan

osteojenik hücreleri çoğaltmaya başlarlar (85,86). Bu hücrelerin bazıları osteoklastlara farklılaşarak Havers kanallarını genişletir. Osteoblastlar, genişleyen Havers kanallarına yerleşerek konsantrik lamellerin oluşumunu sağlarlar. Yeni oluşan osteonlar, endosteumdan kaynaklanan iç kallusla yer değiştirebilirler. Bu olay diafiz osteonal remodelasyonuna benzemektedir (85,86).

Primer kemikle mede periost reaksiyonu görülmez, intermediyer destek dokusundan ayırt edilemez. Primer kırık iyileşmesinde, yeni Haversien sistemlerin oluşumu ve fragmanları zayıf tespit eden iç kallusun yerini alması sürecinde stabil osteosentez gereklidir (85,86). Stabilitenin sürekliliği bozulduğunda, instabilite kallusu görülür. Primer kırık iyileşmesinde radyolojik olarak gerçek kallus imajı alınmaz (85,86).

2.2.2. Sekonder Kırık iyileşmesi

Cruess ve Dumont' a göre ikincil kırık iyileşmesinin 3 evresi vardır: (87)

- 1- Yangı (Enflamasyon) evresi,
- 2- Onarım (Reperasyon) evresi,
- 3- Yeniden şekillenme (Remodeling) evresi.

2.2.2.1. Yangı (Enflamasyon) Evresi (1-4 Gün):

Bir kemik kırığı matrikste hasara, hücrelerde ölüme, periosteum ve endosteumda yırtıklara ve kırık kemik uçlarında yer değiştirmeye neden olur. Tüm doku travmalarında, dolayısıyla kırıklarda, ilk verilen yanıt “enflamasyon” yani “yangı”dır (88).

Travmanın şiddetine bağlı olarak, kırık uçları komşulu undaki periost ve çevre yumuşak dokular yırtılarak, damarlar yaralanır. Kırık uçlarını karşıklı karşıklı çaprazlayan kan ve lenf damarlarının yaralanmasıyla, bu uçlar arasındaki kemik iliğinde ve etrafında kan ve lenf sıvısı toplanır. Bu sıvı birikerek periostu kaldırır. Kanamanın durmasını ve pıhtılaşmayı sağlamak için trombositlerin ve trombotik faktörlerin toplanmasıyla moleküler aracılar yaralanma bölgesine salınır. Kanamanın pıhtılaşması ile kırık uçları arasında, periost altında

ve periost yırtılmı sa bunun etrafında hematoma olu ur. Hematom sa lam yumu ak dokular tarafından sarılır (88).

Kırık hematomaunun ikincil kırık iyile mesinde önemli bir rolü vardır. Hematomun basıncı kırık uçlarının bir arada tutulmasına yardım eder. Açık kırıklarda kırık hematomaunun dı arıya bo alması ile kırık iyile mesi gecikir veya hiç olmaz. Deneysel olarak hematoma organize olduktan sonra çıkarıldı nda, osteojenik uyarının büyük bir kısmının yok oldu u öne sürülmü tür (88). Kırık hematomaunun onarım hücrelerinin göçünü kolayla tırarak fibrinden bir yapı iskeleti sa ladı ı dü ünülmektedir. Ayrıca kırık hematoma ortamaındaki trombositler ve hücrelerden büyüme faktörü ve di er proteinler salınır (88). Bunlar, kırık onarımında yeri olan hücre göçünde, periosteal hücre ço almasında ve onarım dokusu matriksinin sentezinde aracılırlar (88).

Kırık olu tuktan sonra geçici bir arteriyoller daralmayı, arteriyol, kılcal damar ve venüllerin geni lemesi izler. Bunun nedeniyse dokudaki mast hücrelerinin kırık bölgesine histamin salgılamasıdır (88). Ayrıca kılcal damar zar geçirgenli i artar. Vazodilatasyon ve plazma eksudasyonuna ba lı olarak, kırık bölgesinde ilk 24 saat içinde ödem olu ur. Polimorf çekirdekli lökositler, monosit ve lenfositleri içeren akut yangı hücreleri, ödemli bölgeye do ru göç eder (88).

Kom u Haversiyen sistemler arasında fazla anastomoz olmadı ndan, kırık hattının her iki tarafında belirli bir mesafeye kadar olan bölgede dola ım durur. Buradaki osteositler piknotik hale gelir ve lizise giderek bo lakunalar bırakırlar. Sonuçta kırık uçlarında nekroz bölgesi olu ur. Kırık ve çevre dokudan prostoglandinlerin salınımının yanı sıra nekrotik materyalin varlı ı, akut yangının ba latılmasında önemli rol oynamaktadır (89).

Kırık bölgesindeki hematoma 48 saat içinde organize olup fibrinden bir yapı olu turur. Fibrinojen eklenen lizin, fenilalanin, gamaglobin ve albuminle birlikte fibrine dönü ür (89). Polimorf çekirdekli lökositler ve makrofajların diyapedezi ile fibrin matriks olu ur. Makrofaj, histiyosit ve fibroblastların yaptı ı kollajen de fibrin matriksi olu umunda etkilidir. Fibrin a ndan da kemik yapımı için hücre ço alması ba lar (89). Bu dönemde fibrin matriksi içindeki öncü hücreler, lokal biyolojik etkilerle de i ik dokuları olu turmak için farklıla maya

hazırdır. Kırık bölgesi pH'sı asitken, daha sonra yavaş yavaş nötrale döner ve ılımlı bir alkali seviyede kalır (89).

2.2.2.2. Onarım (Reperasyon) Evresi (2-40 Gün)

Onarım evresi kırık iyilemesinde en önemli amaçtır. İlk basamağı hematoma organizasyonu, lokal aracılı mekanizmalarla hasarlı alan öncül hücreler, yeni damar, fibroblast, hücreler arası madde, destek hücreleri ve diğer hücreler oluşturmak üzere farklılaşmaya ve düzenlenmeye başlar (90). Kırık hattındaki hücrelerin farklılaşması için gerekli uyarım karmaşıktır. Kimyasal, elektriksel ve mekanik faktörler söz konusudur. Tamir için gerekli hücre çoğalmasının oluşumu, muhtemelen travma bölgesindeki elektriksel akımla başlanmaktadır (aracı mekanizma). Bu akım kırık alanında en yüksektir ve daha sonraki 2-3 hafta içinde yavaş yavaş azalır (90).

Onarım evresi, kırık oluşumundan sonraki saatlerde başlar ve yapısal olarak tipik hale gelmesi 7-12 gün sürer. Onarım mekanizmasında rol oynayan hücreler mezanimal kökenli çok yönlü gelişim gücüne sahip (pluripotent) hücrelerdir. Çoğunlukla kırık bölgesindeki granülasyon dokusunun içinden, ayrıca periosteumun osteojenik tabakası ve daha az olarak endosteumdan köken alırlar (90). Bu hücreler farklılaşmada, ilk defa iktile üreyen hücreler, kılcal damarlarla hematoma içine giren "fibroblastlar"dır. Üçüncü günde kırık uçlarında, yoğun mezanimal hücre mevcudiyeti vardır. Bu hücreler kırık parçaları arasında yumuşak bir granülasyon dokusu oluşturur. Bu doku periosteal ve endosteal osteojenik hücrelerle, fibrin matriksteki fibroblastların çoğalıp farklılaşmasıyla oluşur. Fibroblastlar kollajen sentezlerken, kondroblastlar kollajen ve glikozaminoglikan, osteoblastlar ise osteoid salgırlar. Bu hücreler kemik gerilmeye karşı dayanıklılığı, içerdiği kollajen kapsamıyla yakınılıdır. Kallusun boyutu kırığın hareket derecesiyle doğru orantılıdır. Kırık yerlerinde bu hücrelerin farklılaşma kapasiteleri azalır. Periosteumun hasar görmesi ya da ortamdaki uzaklaşması kırık iyilemesini yavaşlatır (90).

Kırık bölgesinde ilk 16 saatte mezanimal hücre çoğalması saptanmıştır. Bu çoğalma, kırık sonrası 32 saatte en üst düzeye çıkar. Oluşturulan kan damarları 2-3 günde ilk mikroskopisinde görünür hale gelirler ve 1. haftada belirginleşirler. Kırık iyilemesinin ilk

dönemlerinde periosteal damarlar, geç dönemde ise besleyici (nutrisyen) damarlar, kılcal damar tomurcuklanmasına yardımcı olur. Fakat kılcal damar gelişimi osteojenik hücre çoğalması kadar hızlı olmadığından, beslenmenin daha iyi olduğu kemiğe yakın seviyedeki hücreler, osteoblastlara dönüşür (88,90). Kemiğe yakın olmayan orta kısımdaki hücreler dolayım yönünden fakirdir. Bu bölgedeki kılcal damarların gelişim hızı, hücre çoğalmasının hızına uyum gösteremediğinden, hücreler kondroblast ve kondrosite farklı olarak kırık dokuyu oluşturur (88,89). Osteoblast haline gelen kanlanmanın yeterli olduğu bölgelerdeki hücreler ise trabekülleri oluşturur. Böylece en dışı 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 parçası da uçunda oluşan yakalılık tarzındaki kitle birleşerek, kırığa bütünlük sağlayan dı kallusu oluşturur. Dı kallusun devam eden gelişimi esas olarak kemik hücrelerinin çoğalmasına ve kırık dokudaki (orta tabakada) interstisyel büyümeye bağlıdır. Aynı şekilde ilik boşluğunda da aynı olaylar birbirini takip eder. Endosteum ve ilik içinde osteojenik hücrelerinden gelişen trabeküllerle, ilik içinde köprülenmesi olur ve iç kallus meydana gelir. İlk 7- 12 günün sonrasında yumuşak kallus kitlesi, fibröz doku ve kırıktan oluşur ve kırık sahasını çevreler (88,90).

Onarım evresinin ilk zamanlarında, kırık dokusu (kırık kallus) belirginleşir. De Palmo'ya göre kallusun damarlanmasından sonra kemik gelişimi başlar. Damar yenilenmesi, mevcut kan damarlarında tomurcuklanmayla olur ve kanla beslenme yeterli olursa, osteoblastlar kallus içinde normal kemik gelişimine elverişli matriks salgılayıcı olarak, kırık dokuda da proteoglikanlardan zengin olduğu için negatif yüklüdür. Yeni damarlanmayla kırık doku arasındaki bu itme kuvveti nedeniyle, damarlanma engellenmektedir. Kalsiyum (Ca) bu negatif yükü pozitif çevirerek, yeni damarların kırık dokuya yönelimini sağlamaktadır. Dolayısıyla sert kallus (kemik kallus) dokusu gelişimi için damarlanma, bunun sağlanabilmesi içinse osteoidin mineralizasyonu gereklidir (87,88,91).

Kırık dokuda, kondrositler hipertrofiye kondrositlere dönüşümünde alkalen fosfataz salgılanır (92). Kondrositlerden kırık matriks vezikülleri de atılmaya başlar. Kırık matriks kalsifiye olur. Kalsifiye doku içinde kalan kondrositler difüzyonla beslenemediğinden ölür ve buldukları yerde lakunalar meydana gelir. Kondroklastik faaliyetle

geri emilim artar ve lakunalar geni ler. Bu süreç devam ederken, lakunar bo luklara kılcal damarlar ve kemik hücreleri girmeye ba lar. Zira kalsifikasyon olmaksızın damarlanma ilerleyemez. Parçalanmış kalsifiye kırıkda ın yerini almak için damarlı doku ve osteoblastlar gerekli mekanik uyarılarla kemik yapımına ba larlar. En sonunda olu an trabeküler (süngerli) kemik içindeki trabeküller arasında kalsifiye kırıkda artıkları görülebilir. Kırıkda dokusundan kemik geli iminde, Fibroblastik Growth Faktör'ün (FGF) de rolü oldu u ileri sürülmektedir (92).

Nekrotik kırık uçları dola ımdan yoksundur ve ortadan kaldırılması gerekmektedir. Kırık iyile mesinde gerekli olan bu fonksiyonun nasıl ba ladı ı kesin olarak bilinmemektedir. Fakat kırık bölgesinde önemli miktarda tespit edilen prostoglandinlerin (PG) yeri osteoklast olu umuyla mevcut osteoklast aktivitesinde artı a neden oldu u dü ünülür. Osteoklastlarla meydana gelen geri emilim (rezorpsiyon) bo luklarını osteoblastlar sararak canlı kemik geli mesini sa larlar. Neticede nekrotik bölgenin tümü canlı kemikle yer de i tirir (90,91).

Kırık kemik uçları, iç ve dı kallus geli imiyle çok sa lam bir yapıya kavu ur. Kallus olu umu, yeti kinlerde, çocuktan ve kompakt kemikte, trabeküler kemikten daha yava meydana gelir. Aralanmadan sonra kallus olu ması ve mineralizasyonu 4-16 hafta arasında zaman gerektirir. Kallus olu umuyla beraber kaynamanın olu tu u söylenebilir. Bununla beraber, kaynama henüz son noktasına ula mı de ildir, onarım evresinin ortasında, kallusun gereksiz ve etkisiz kısımlarının geri emilimi ve trabeküler kemi in stres çizgileri boyunca uzanması ile yeniden ekillenme evresi (remodeling) ba lar (93).

2.2.2.3. Kemi in Yeniden ekillenme (Remodeling) Evresi (25-100 Gün)

Kemi in ekillenmesi en uzun evre olup, aylar yıllar sürebilir. Bu evre güçlü ama düzensiz sert kallusun, normal veya normale yakın güçteki daha düzenli lameller kemi e dönü ümüdür. Onarım evresinin ortasında ba layıp, normalde insanlarda 4-16 hafta sürerken, yıllar boyunca da devam edebilir (87,89,90).

Yeniden ekillenme evresinde 4 olay gerçeikle ir:

- 1- Kalsifiye kırıkda, osteoid dokuyla de i erek bir çe it birincil trabeküler doku olu ur.
- 2- Lameller kemik bu dokunun yerini alır.

3- Kompakt kemik uçlarındaki kallus, lameller kemikten yapılmı ikincil osteonlara de i ir. Lameller kemik, kas kuvveti ve mekanik streslere paralel olarak düzenlenmi osteonlardan olu ur.

4- lik kanalı dereceli olarak yeniden ekillenir. Kanal içindeki kallus, osteoklastlar tarafından geri emilir ve bo luklar yeniden düzenlenir (87,89,90).

1892’de Wolf, iskelet sistemi yapısının, bu sistemin mekanik ihtiyacına uygunluk gösterdi ini, daha sonra kendi adıyla anılan kanun ile tanımlanmı tır. Wolf, i lev yani stres arasındaki ili kiyi ortaya koymu tur. Bu kanuna göre kemi in i levsel durumundaki de i iklik, dokuda yapısal de i ikliklere yol açmaktadır. Bu kanun günümüzde de kemi in yeniden ekillenmesinde temel bir kural olarak kabul edilmektedir. Mekanik strese maruz kalan kemi in konveks yüzü pozitif, konkav yüzü ise negatif elektrikle yüklendi inden, osteoklastik aktivitenin hakim oldu u konveks yüzde geri emilim ve osteoblastik aktivitenin hakim oldu u konkav yüzde ise yeni kemik yapımı olmaktadır. Yani, “kırı n konkav tarafında kemikle me, konveks tarafında geri emilim” olur (87,89,90).

Bu evreden sonraki kemi in tıra lanıp yeniden eski haline döndü ü “ ekillenme evresi” 1-2 yıl sürer ve yalnız çocuklar ve adolesanlarda görülür (93).

2.2.3. Kırık iyile mesini Etkileyen Faktörler

2.2.3.1.Yaralanmaya Ba lı Faktörler

2.2.3.1.1.Yaralanmanın iddeti:

Yüksek enerjili yaralanmalarda, segmental ve açık kırıklarda; yumu ak doku hasarı, kemik ve yumu ak doku kaybı, kırık uçlarının deplasmanı ve kırık bölgesinin beslenme bozuklu u sık kar ıla ılan sorunlardır (94,95). Tüm bu doku hasarları kırık bölgesinde nekrotik doku hacminin artmasına neden olur. Ayrıca mezenkimal hücre göçüne ve vasküler invazyona engel olarak lokal kan akımının da azalmasına neden olur. Tüm bu ko ullar kırık iyile mesini olumsuz yönde etkiler. Açık kırıklar da; hem kırık hematomunun zarar görmesi hem de yüksek enfeksiyon riski nedeniyle kırık iyile mesini olumsuz etkiler (94,95).

Segmental kırıklarda intramedüller kan akımı da bozulacağından özellikle yumuşak doku desteğinin az olduğu kemiklerde özellikle tibia distal fragmanda nonunion ile kendini gösterir (96).

2.2.3.1.2.Yumusak Doku İnterpozisyonu:

Kırık fragmanları arasında; kas, fasya, tendon hatta damar ve sinir girmesi kırık iyileşmesini engelleyebilir. Kapalı redüksiyonda düzgün dizilimin sağlanamamasına neden olabilir ve açık redüksiyon gerektirebilir (94).

2.2.3.1.3.Kan Akımının Zarar Görmesi:

Ayrıca cerrahi disseksiyon, parçalı deplase kırıklar ve femur başı, skafoid, talus (el bilek kemikleri) gibi kanlanması sınırlı bölgelerin kırıkları geç iyileşme ve nonunion için predispozisyon oluşturlar (94,95).

2.2.3.2.Hastaya Bağlı Faktörler

2.2.3.2.1.Yaş :

Azalan yaşla orantılı olarak mezenjimal hücre farklılaşması, yeni kemik dokusu gelişmesi ve kırığın yeniden ekillenmesi hızlanır (97,98,99).

2.2.3.2.2.Beslenme:

Kırık iyileşmesi sırasında kollajen, proteoglikan ve diğer makromoleküllerin sentezi için protein ve karbonhidrat gereksinimi doğar. Travma ve cerrahi, malnutrisyon ve immünitinin bozulmasına yol açar. Tek uzun kemik kırığı metabolik gereksinimi %20-25 arttırmaktadır. Leung ve arkadaşları tav anlarında iki haftalık kırık kallusundaki Adenozintrifosfat (ATP) içeriğinin normal kemikten 1000 kat fazla olduğunu göstermişlerdir (100,101). Deneysel bir çalışmada diyetel protein eksikliğinde kallusun dayanıklılığında ve enerji

depolama kapasitesinde azalma gösterilmiştir (100,102). Bu nedenlerle travmalı hastanın tedavisine nutrisyonel destek mutlaka eklenmelidir.

2.2.3.2.3.Hormonlar:

Parathormonun (PTH), osteoklast sayısını artırıcı, kemiğin yeniden ekillenmesini uyarıcı ve osteositleri uyarak osteolizi hızlandırıcı etkileri vardır. Osteoblastların üzerine dolaylı etkisi olsa da, net sonuç kemik kaybı ve kırık iyileşmesinin yavaşlamasıdır (93,97,103,104). 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+} artımını etkileyerek kırık iyileşmesine yardımcı olur. Büyüme hormonu, kallus hacminde artışa sebep olur. Tiroid hormonu da PTH gibi kemiğin yeniden ekillenmesine yardımcı eder (97,105). Kortizon kırık iyileşmesini yavaşlatır. Mezanimal hücrelerden osteoblast gelişimi ve matriks oluşumu için gerekli yapıtaşlarının sentezini yavaşlattığından, kırık iyileşmesini geciktirir. Kortizon, aynı zamanda kallus oluşumunu azaltır. Ayrıca; Fibroblastik Growth Faktör (FGF), Epidermis Growth Faktör (EGF) ve Platelet Derived Growth Faktör (PDGF) üzerine antagonist etki yaparak kırık iyileşmesini olumsuz yönde etkiler (105).

2.2.3.2.4.Nikotin ve ilaçlar:

Nikotin kırık iyileşmesini olumsuz etkiler. Tavşanlarda tibial osteotomi sonrası nikotin verilen grupta kırık iyileşmesi çok daha yavaş gelişti ve nonunion daha fazla görüldü (106). Yorgancıgil ve arkadaşları nikotinin ratlarda kırık iyileşmesini geciktirdiğini göstermişlerdir. Bu etkinin de; vazokonstriksiyon ve osteoprogenitör hücrelerin direkt tahribine bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir (107).

Kondroitin sülfat, hiyalüronidaz ve dikumaral kırık iyileşmesine yardımcı eder. Deneysel çalışmalarda L-Dopa ve klonidinin büyüme hormonunu artırarak kırık iyileşmesini olumlu etkilediği gösterilmiştir (97,105). Endometazin yüksek dozlarda kırık iyileşmesini

durdurdu u bilinmektedir (105,108). Lazer tedavisinin ise deneysel kırık iyile mesi üzerine olumlu etkisi gösterilmi tir (105,108).

2.2.3.3. Dokuya Ba lı Faktörler

2.2.3.3.1.Kemi in Yapısal Tipi:

Spongioz ve kortikal kemik kırıklarının iyile meleri farklılık gösterir. Burada yüzey alanları, sellülarite ve vaskülarite farklılıkları önemlidir. Kar ılıklı gelen spongioz kemik uçları kortikal kemi e oranla daha hızlı kaynar. Temas yüzey alanının geni li i, kan ve hücre bakımından zenginli i spongioz kemi e avantaj sa lar. Kortikal kırık uçları arası temas alanı dar ve kanlanması daha zayıftır (94,95).

2.2.3.3.2.Kemik Patolojileri:

Patolojik kemikte kırık olumu çok daha dü ük kuvvetlerle gerçekleşir. Primer ve sekonder malign kemik tümörleri, benign kemik tümörleri, osteogenesis imperfekta, osteomalazya, osteoporoz, fibröz displazi ve Paget gibi birçok kemik patolojisinde kırık geli ebilir. Malignite zemininde geli en patolojik kırıklarda patoloji tedavi edilmeden kırık iyile mesi gerçekleşmez (94,95). Kallus ve subperiosteal yeni kemik yapımı olsa da malign hücreler buna zarar verirler ve kemik iyile mesini engellerler. Paget ve kist gibi benign patolojilerde ise kırık sorunsuz iyile ebilir. Osteoporozun kırık iyile mesi üzerine olumsuz bir etkisi yoktur. Fakat azalmı kemik kitlesine ba lı temas yüzeyi azalaca ndan, iyile me daha uzun sürede gerçekleşir. Ayrıca kemik kitlesinin azalmasına ba lı olarak internal fiksasyonda da stabilite sorunları olu abilir (94,95).

2.2.3.3.3.Enfeksiyon:

Enfekte kemi in kırılması veya kırık sonrası olu an enfeksiyon, kırık iyile mesini yava latır ve engeller. Hücreler, kırık ı tamir ve enfeksiyonu elimine etmeye çalı acaklarından enerji gereksinimi de oldukça artar. Ayrıca enfeksiyon; dokuda nekroz, ödem ve damarlarda

tromboza yol açarak kırık iyileşmesini engeller. Enfekte kırıklarda yapılan cerrahi debridman da doku hasarını arttırır (94).

2.2.3.4. Tedaviye Bağlı Faktörler

2.2.3.4.1.Redüksiyonun Bağırsı:

Kırık fragmanları arası mesafe ne kadar yakın olursa gereken tamir dokusu miktarı da o kadar az olur. Kırık fragmanlarının apozisyonu, özellikle yumuşak doku interpozisyonu da varsa oldukça önemlidir. Periost ve yumuşak dokular intakt ise veya orjinaline yakın redüksiyon yapılmısa kaynama olumsuz etkilenmez. Redüksiyon manevralarının sayısının artması; kırık uçları arası damar ağızlamalarını, kırık hematomunu ve çevre yumuşak dokuyu bozarak onarımı olumsuz etkiler (94,95).

2.2.3.4.2.Stabilizasyonun Bağırsı:

Özellikle yumuşak doku yaralanmasının fazla olduğu kırıklarda, kanlanmanın kritik düzeyde olduğu durumlarda ve sinovyal eklem içindeki kırıklarda stabilite önem kazanır. Yetersiz stabilizasyona sekonder oluşan ağrı hareket, tekrarlayan manipulasyonlar ve ağrı yüklenme kırık iyileşmesini olumsuz etkiler. Eksternal tespitlerde; eklem hareketlerinde kısıtlanma ve osteopeni riski mevcuttur (94,95). Rijid yani mutlak stabilite sonucu primer kallussuz kırık iyileşmesi olur. Rijid tespitin avantajları yanı sıra dezavantajları da mevcuttur. Kemikten çok daha sert ve elastisite modülü yüksek metallerin tespit materyali olarak kullanımı sonucu, kemiğe kalkan görevi görerek kemik kitlesinde lokal azalma ve implant çıkarılması sonrası tekrarlayan kırık riskinde artışa yol açar. Kesit alanı daraltılması ve elastisite modülü daha düşük, sertliği daha az materyal kullanımı ile kemik dansitesindeki azalmanın önüne geçilebilir (94).

Ayrıca internal tespit için gereken cerrahi açılımlar hasarlı yumuşak dokudaki hasarı daha da arttıracak ve kan akımını olumsuz etkileyecektir. Kırık uçları arasında kompresyon değil de distraksiyon olursa, bu pozisyondaki internal tespit kırık uçlarında rezorbsiyona ve minimal kallus oluşumu ile iyileşme sorunlarına yol açacaktır. Tüm bu nedenlerle rijid

internal tespit her kırıkta uygulanmamalı ve gerektiği durumlarda iyi planlanarak ve cerrahi tekniğe bağlı olarak uygulanmalıdır (94,95).

2.3. Kırık iyilemesini Hızlandırmak Amaçlı Yapılan Tedaviler

Araştırmacılar, kırık iyilemesini olumsuz yönde etkileyen sistemik ve lokal faktörlerin önüne geçmek ve kırık tedavisini daha kısa sürede bitirip hastanın günlük yaşamına kavuşmasını sağlamak amacıyla yeni yöntem ve teknikler üzerinde çalışmalar yapmaktadır. Kırık iyilemesini hızlandırmak amacıyla yapılan araştırmalar ve tedaviler; temel olarak ilaç uygulamaları ve fiziksel tedaviler olarak iki grupta sınıflandırılabilirler (109).

2.3.1. İlaç Uygulamaları

İlaç tedavileri, kırık iyilemesini olumsuz yönde etkileyen sistemik bir hastalığı veya metabolizma bozukluluğunu antagoneze edecek şekilde ya da kırık iyilemesini hızlandırdığı düşünülen bir ilacın sistemik yoldan ya da lokal olarak uygulanması şeklinde yapılabilmektedir.

2.3.1.1. Büyüme Faktörleri

1921 yılında büyüme hormonunun ve 1965 yılında kemik morfogenetik proteinlerinin (BMP) tanımlanmasından sonra bu moleküller ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır (109). İmdiye kadar yapılmış olan birçok çalışmada, bazı büyüme faktörlerinin kırık iyilemesini düzenlediği gösterilmiştir. Bunlar arasında en önemlileri; trombosit esaslı büyüme faktörü (PDGF- β), transforming büyüme faktörü (TGF- β), insüline benzer büyüme faktörü (IGF) ve fibroblast büyüme faktörüdür (FGF). Büyüme faktörleri yeni kemik oluşumunu tetiklerler. Büyüme faktörleri, dokulara özgü polipeptidlerdir ve biyolojik fonksiyonlarını hedef hücrelerin yüzeylerindeki reseptörlere bağlanarak gerçekleştirirler (70). Yüzeylerine yapıtkıları hücreleri uyarak bir takım protein kinazların salınımını sağlarlar. Bu protein kinazların görevleri proteinlerin sentezini sağlayan mRNA'lara özgü genleri ortaya çıkartmaktır (109). Büyüme faktörleri bu şekilde hücreler arasında farklılaşma ve protein

sentezleme mekanizmalarında düzenleyici rol oynarlar. Sonuç olarak bu peptidler kırık iyilemesi çalışmalarında önemli bir yere sahiptirler (109).

Joyce et al. 1990 yılında TGF- β 'nin endokondral kemikle temas sırasında kondrositler ve osteoblastlar tarafından sentezlendiğini, trombosit reseptörleri aracılığıyla kırık bölgesindeki hematoma içerisine salındığını rapor etmişlerdir (110). Bu faktör aynı zamanda osteoblastların sayısı ve seviyelerini artırarak intramembranöz kemikle teması da rol oynar. TGF- β 'nin kırık iyilemesini artırıcı etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Lind ve ark. (110) tav an tibiasında osteotomi gerçekleştirilerek, deney grubundakilere artan dozlarda lokal TGF-enjeksiyonu uygulamışlardır. Araştırmacılar 6. haftada sakrifiye edilen tav anlarda yapılan histolojik incelemede deney grubunda, kontrol grubuna kıyasla kallus hacminde anlamlı şekilde artış saptamışlardır.

PDGF, iki adet polipeptide sahip bir dimerdir. Trombositler, makrofajlar, monositler ve endotel hücreleri tarafından sentezlenir. Osteoblastlar dahil olmak üzere tüm mezenchimal hücreler üzerinde mitoz bölünmeyi tetikleyici etkilere sahiptir (111). PDGF'nin diğer biyolojik etkileri arasında yer alan DNA, kollajen ve non-kollajen proteinlerin sentezlerini artırması kırık iyilemesi açısından önemlidir (111). Nash et al. (112) 1994 yılında tav an tibiasında gerçekleştirdikleri deneysel kırık çalışmasında, 4 hafta boyunca kırık bölgesine 80 mikrogram PDGF enjeksiyonu uygulanan tibialarda anlamlı şekilde daha fazla olgunlaşmış kemik oluşumu ve yüksek mekanik direnç ulaşıldığını bildirmişlerdir. PDGF'nin kırık iyilemesine olan olumlu etkileri göz önüne alınarak trombositten zengin plazmanın kemik greftleri ile karıştırılması ile osteoindüktif etkinin artırılabilirliği ileri sürülmüştür (112). Yapılan birçok çalışmada trombositten zengin plazma ile karıştırılan kemik greftlerinin karıştırılmayana oranla daha hızlı şekilde kemik dokusu oluştuğu görülmüştür (112).

Insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) iskelet sistemi ve vertabralarda bulunan bir büyüme faktörüdür. Büyüme hormonuna cevap olarak salgınır. Özellikle kortikal kemik oluşumu ve kemik matriksi sentezini tetikler (113). Stewart et al. tav an mandibulasında distraksiyon osteogenesis ile ilgili gerçekleştirdikleri araştırmada iki farklı distraksiyon protokolünde lokal IGF enjeksiyonu ile osteoblastik aktivitenin anlamlı şekilde arttığını bildirmişlerdir (114).

Fibroblast büyüme faktörü (FGF) osteoblastların ve kondrositlerin proliferasyon ve sentetik aktivitelerini arttırıcı etkiye sahiptir. Kırık iyilemesinin vaskularizasyon fazında etkinlik gösterir (115). Gong et al. (115) tav an mandibulasında olu turdukları deneysel kırık ardından deney grubundaki hayvanlara dı arıdan lokal olarak FGF uygulayıp, immunohistokimyasal inceleme sonunda FGF'nin kırık iyilemesinde mikrovaskuler yapıların olu umunu stimule etti ini bildirmi lerdir.

Osteojenik aktiviteye sahip proteinler genel olarak kemik morfogenetik proteini (BMP) olarak adlandırılırlar (116). 1965'te Speer et al. (109) tarafından bulunan bu proteinler 1988'te Wozney et al. (116) tarafından safla tırlımı tır. TGF- üst grubuna aittirler ve insan genlerinde DNA'lardan bu proteinleri sentezleyen genlerin tiplerine göre 15 subtipi tarif edilmi tir (117). Mezen imal hücrelerin kondrosit ve osteoblastlara dönü mesini sa layan proteinlerdir. Kemik yapımında kritik öneme sahiptirler. Kas içine enjeksiyonu ile bölgede kalsifikasyon ba ladı ı görüldükten sonra kemik iyilemesini inceleyen birçok ara tırmada etkinlikleri gösterilmi tir (118).

Hayvan kaynaklı kemik greftleri elde edilirken BMP'lerin etkinli inin kaybolmaması için özel i lemler geli tirilmi tir. Lokal uygulamalar için BMP emdirilmi rezorbe olabilen tamponlar ya da sı ır kaynaklı hidroksiapatit kullanılmaktadır (118,119).

2.3.1.2. D Vitamini

D vitamini kalsiyum metabolizmasında son derece önemli bir yere sahiptir. Eksikli inde meydana gelen hastalı a çocuklarda Rickets, eri kinlerde Osteomalasia adı verilir (120). 1919 yılında Mellanby Rickets hastalı ını tanımladı , 1922 yılında Mc Collum ve ark. hastalı ını "D Vitamini" adını verdikleri bir maddenin eksikli ine ba lı geli ti ini açıkladı lar (121). Kırık iyilemesini hızlandırmak amacıyla oral veya paranteral D vitamini uygulaması ile ba arılı sonuçlar bildirilmi tir. Delgado-Martinez ve ark. 15-18 aylık ratların femur kemiklerinde olu turdukları kırık sonrasında subkütan yoldan 25-OH-Vitamin D uygulanan deneklerde 5. haftada kırık bölgesinin mekanik direncinin anlamlı ekilde arttı oldu unu göstermi lerdir (122,123).

2.3.1.3. Hormonlar

PTH'nun, osteoklast sayısını artırıcı, kemiğin yeniden ekillenmesini uyarıcı ve osteositleri uyararak osteolizi hızlandırıcı etkisi vardır. Osteoblastların üzerine dolaylı etkisi olsa da, net sonuç kemik kaybı ve kırık iyileşmesinin yavaşlamasıdır (93,97,103,104). 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 (104). 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 ekillenmesine yardımcı eder. Kırık iyileşmesine yardımcı ettileri sürülmüştür (97,105). Kortizon kırık iyileşmesini yavaşlatır. Mezanimal hücrelerden osteoblast gelişimi ve matriks oluşumu için gerekli yapıtaşlarının sentezini yavaşlattığından, kırık iyileşmesini geciktirir. Kortizon, aynı zamanda kallus oluşumunu azaltır. FGF, EGF ve PDGF üzerine antagonist etki yaparak kırık iyileşmesini olumsuz yönde etkiler (105).

2.3.1.4. Diğer Tedaviler

Kırık iyileşmesini hızlandırmak amacıyla denenen ajanların sayısı hızla artmaktadır. Etkinliği araştırılmakta olan ve ileriki yıllarda bu alandaki en önemli araştırma konusu olacakları düşünülen tedavi yöntemi, gen tedavisidir (124). Kırık iyileşmesinde genlerin yaptıkları kodlamaların proteinleri dolayısıyla kemik matriksin yapımını gerçekleştirdiği bilinmektedir. Son yıllarda yapılan bölgesel gen terapilerinin kırık iyileşmesinde potansiyel olumlu etkileri gösterilmiştir (124).

Gen terapileri dışında kırık iyileşmesinde denenen diğer tedaviler; sistemik çinko tedavisi (125), subkütan yoldan düşük dozda parathormon tedavisi (130), prostaglandin E2 reseptör agonistleri ile tedavi (126), kemik iliği kaynaklı osteoprogenitif hücreler ile oluşturulmuş kemik kalıpları ile tedaviler (127), sistemik kalsitonin tedavisi (128), alendronate tedavisi (129) ve sistemik östrojen (129) tedavileridir.

2.3.2. Fiziksel Tedaviler

Son 30 yılda kemik iyileşmesini hızlandırmak veya kaynağını kemik kırıklarının tedavileri için birçok fiziksel uygulama geliştirilmiştir. Hepsinde öne sürülen mekanizmalar farklı olsa da sonuç olarak kemik oluşumunu tetikleyici kimyasal salınımlar sağlamak hedeflenmektedir (130).

2.3.2.1. Mekanik Stimulasyon

Kemiklerin üzerlerine gelen yüklerin şiddeti ve yönüne adapte olduğu ve fonksiyon kazandığını açıklayan Wolf kanunundan yola çıkarak, kontrollü şekilde uygulanan yüklerin kemik iyileşmesini hızlandıracağı ve mekanik özellikleri daha güçlü bir kemik yapısının oluşumunu sağlayacağı öne sürülmüştür (130).

Mekanik stimulasyonların kırık iyileşmesinde klinik olarak uygulanması uzun yıllardır araştırma konusu olmuştur. Birçok geniş çaplı klinik çalışmada, aktif yük taşıma esnasında, kırık segmentlerin üzerine aksiyal yönde dinamik sıkı tırma etkisi yaratan plakların kırık iyileşmesini ve kallus dokusunun hacmini artırdığı ve kırık iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir (131,132). Kırık iyileşmesini hızlandırmak için farklı teknikler geliştirilmiştir. Kenwright et al. 82 hastalık tibia kırıkları serilerinde, eksternal fiksasyon üzerine yerleştirdikleri günde 1 mm'lik aksiyal hareket siklusu sağlayan bir pompa geliştirmişler (20 dakika boyunca, 0,5 Hertz) ve bu tedavinin kırık iyileşme süresini % 30 oranında kısalttığını bildirmişlerdir (133).

2.3.2.2. Hiperbarik Oksijen Tedavisi

Hiperbarik oksijen tedavisi tüm vücuda aralıklı olarak normal atmosfer basıncının üstündeki basınçlarda oksijen uygulanması şeklinde yapılır. Normal atmosferde, hava basıncı santimetre kareye 1 kg (1 ATA) ve oksijen konsantrasyonu % 20 iken, hiperbarik oksijen tedavisinde % 100 oksijen 2,5 ATA'ya kadar basınçlarda verilmektedir. Gaz iletisi tek kişilik kabinlerde ya da çok kişilerin girebildiği odalarda yapılabilmektedir (134).

Yüksek basınçta oksijen altında plazmada çözünmüş oksijen miktarı artmaktadır. Damarsal yapıların, dolayısıyla doku perfüzyonun bozulduğu durumlarda hiperbarik oksijen tedavisinin yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir. Radyoterapi almış çenelerde diş çekimi öncesinde ve sırasında yüksek basınçta oksijen kabul edilen bir tedavi protokolü haline gelmiştir (135).

Hiperbarik oksijen tedavisinin kırık iyileşmesine olan etkileri ilk defa Yablon ve Cruess tarafından ratlarda oluşturulmuş deneysel kırıklarda araştırılmıştır (136). 1994 yılında van Merkesteyn ve ark. mandibulasında radyasyon tedavisi sonrası patolojik kırık gelişen bir hastayı hiperbarik oksijen tedavisi ile başarılı şekilde tedavi etmişlerdir (137). Muhonen ve ark. tav anlarda radyoterapi uygulanmış mandibulaya distraksiyon osteogenezisi ile ilgili olarak bir gruba hiperbarik oksijen tedavisi vermişlerdir (138). Araştırmacılar hiperbarik oksijen tedavisinin distraksiyon alanındaki kemikle ilgili olarak anlamlı şekilde artırdığını bildirmişlerdir (138).

2.3.2.3. Akustik Dalgası Uygulaması

Ekstrakorpeal akustik dalgaları, supersonik akustik basınç yaratan dalgalardır (139). Doku ile temasından sonra doku içerisinde hava kabarcıkları oluşur ve bu kabarcıklar doku içerisinde hızlı şekilde hareket eder. Uygulanacak tedavinin yeri ve biçimine göre odaklanmalı ya da odaklanmamalı şekilde uygulanabilir. Akustik dalgaları üreten cihazın aplikatörü doku ile teması getirilir, aplikatör ile doku arasına iletici sağlayan bir jel sürülür (139).

Ekstrakorpeal akustik dalgalarının kortikal kemikte mikro çatlaklar yaratmasının belirlenmesi üzerine kırık iyileşmesini stimule edebileceği düşünülmüştür. 1994 yılında Delius ve ark. tav an femurlarına 27,5 Kilowatt dozunda 1500 akustik dalgası uygulamaları ve tedavinin kortikal kemikte appozisyon sağladığını medullanın genişlediğini ve trabeküllerin arttığını bildirmişlerdir (140). Kusnierczak ve ark. 2000 yılında yaptıkları in vitro çalışmada yüksek enerjide iletilen akustik dalgalarının osteoblastların tip-I kollajen sentezini azalttığını bildirmiş ve kırık iyileşmesi amaçlı akustik dalgası uygulamasının düşük dozlarda yapılması gerektiğini vurgulamışlardır (141). Hsu ve ark. tav an tibiasında yaptıkları plasebo kontrollü osteotomi deneyinde ekstrakorpeal akustik dalgası uygulamasının kırık iyileşmesinin sadece

erken fazında etkili oldu unu ve etkinli inin doz ile ba lantılı olmadı nı bildirmi lerdir (142).

2.3.2.4. D   k Enerjide Lazer Uygulaması

Kemik iyile mesinde etkinli i son 10 yıldır ara tırılan di er bir fiziksel tedavi ekli de d   k dozda enerji iletimi veren lazer sistemleri ile stimulyondur (143). Bu amaç için sıklıkla Helyum-Neon (He-Ne) lazerler kullanılmaktadır. He-Ne Lazerler 0.01 Joule gibi d   k düzeylerde enerji iletimi yapabilecek ekilde ayarlanabilmektedir (143). Kırık iyile mesi stimulyonu için kullanımı denenen dozlar, 0.03 ile 4 Joule arasında de i mektedir. Hücre kültürü deneylerinde olumlu sonuçları gösterilse de, in vivo çalı malarda eli kili sonuçlar yayınlanmı tır. David ve ark. rat tibiasında hazırladıkları bilateral kırıklarda 2–6 hafta süren He-Ne Lazer uygulamasının iyile meye etkisi olmadı nı bildirmi lerdir (143). Yaakobi ve ark. 1996 yılında rat tibiasında y r ttikleri kemik defekti ara tırmasında (144), Garavello ve ark. 2003 yılında rat tibiasında gerçekle tirdikleri kırık çalı masında aynı uygulamanın kemik iyile mesini stimule etti ini bildirmi lerdir (145).

2.4.PENTOKS F L N

Pentoksifilin (Trental); 1-(5-oxyohehyl)-3,7 dimethylxantin,1- (5-oxyohehyl) teobromin ve oxyptentifilin olarak ta bilinen, teobromin, kafein ve teofiline benzer özellikleri olan güçlü hemoreolojik özellikte bir metilksantin türevidir (146). Kanın akı kanlık (reolojik) özellikleri organizmanın yeterli oksijenizasyonu ve canlılı ın sürdürülmesinde belirleyici bir rol oynar. Pentoksifilin fosfodiesteraz inhibasyonu yapan, kimyasal olarak üç elemanı de i tirilerek olu turulan bir ksantin derivesidir. Kan viskozitesine etki eder. Mide ve barsak kanalından emilir ve karaci erde yıkılır. Eleminasyon yarı ömrü yakla ık 2 saat kadardır. Pentoksifilin'in di er metilksantinlere göre kardiyak yan etkileri çok azdır (147).

Di er periferik vazodilatatör ilaçların ço undan farklı olarak kanda reojenik etkiler de gösterir (148,149). Periferik ve beyin damarlarına ait hastalıkların ve mikrosirkülasyon bozuklu u içeren hastalıkların tedavisinde kullanılan hemoreolojik bir ajandır. Kronik oklüzif hastalı ı olanlarda kladikasyon (periferik damar hastalı ı olanlarda iskemiye ba lı egzersiz sırasında geli en, istirahatte geçen bacak a rısı) olu ma süresini belirgin ekilde arttırdı ı gösterilmi tir (148,149). Asıl terapötik etkinli i, hemoreolojik etkileriyle kan akımı ve dokuların oksijenasyonunu artırmasına ba lıdır (148,149). Bu hemoreolojik etkileri sonucu;

- 1- Eritrositlerin esnekli ini (deformibilitesini) artırır
- 2- Fibrinojen deri imini azaltır
- 3- Trombosit agregasyonunu ve trombus olu umunu azaltır
- 4- Kan viskozitesini dü ürür, kan akı kanlı ını artırır
- 5- Lökositlerin endotele adezyonunu azaltır, lökosit aktivasyonu ve bunun neden oldu u endotel hasarını azaltır (148)

Muller 1981'de yayınladı ı makalede iskemik ekstremitede artmış kan akımının pentoksifilinin hemoreolojik etkisinden kaynaklandı ını bildirmi tir (150). Eritrosit fleksibilitesindeki artı total kan viskozitesinde azalma yaparak kan akımına olan rezistansta dü ü e yol açar (150).

in vitro olarak klidasyonu olanlarda ilaç ilave edilmi kanda çalı ma yapılmı ve eritrosit fleksibilitesinde artı saptanmı tır (151-154). ntraeritrositer ATP seviyesinde artı , (155-157) potasyum giri inde azalma meydana gelir ve eritrosit agregasyonu önlenir. Eritrosit fleksibilitesindeki artı bir membran fenomenidir, kapillerden eritrosit geçi ini kolayla tırır (158).

Pentoksifilin in vitro ve in vivo ortamda mezan imal hücre proliferasyonunu baskıladı ı gösterilmi tir (159,160). Yine renal fibroziste önemli rolleri olan lenfosit ve renal fibroblastların aktivasyonunu ve proliferasyonunu inhibe eder. Pentoksifilin antiproliferatif etkisini, hem proliferasyonda rol alan sitokin ve büyüme faktörlerinin in vivo ekspresyonunu azaltarak hem de bu mediatörleri sentezleyen hücreleri (inflamatuvar, mezenkimal hücreler, renal fibroblastlar) sayıca azaltarak gösterir (159).

Hayvanlardaki deneysel mezan imal proliferatif glomerulonefrit modelinde pentoksifilin, interstisyel dokuda makrofajların, lenfositlerin ve MHC (Major histocompatibility complex) klas II antijeni ta ıyan di er hücrelerin akümülyasyonunu azaltmı tır (159). Bu antienflamatuvar davranı proteinüri ve azoteminin zayıflaması, glomerüler kresent, skleroz olu umunun ve interstisyel fibrozisin azalması gibi renoprotektif etkiler ile ili kilendirilir (159). Antienflamatuvar etki MHC klas II antijen ekspresyonunun azalmasının yanı sıra di er proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin (TNF (Tumor Nekroz Faktör) , IL-1, IL-6 (nterlökin) sekresyonunun da inhibe edilmesiyle olu ur (161).

Pentoksifilin'in immün reaksiyon ve ok sırasında geli en nterlökin 1 ve 6'nın ekspresyonundaki artmayı antagonize etti i ve damar endotelini stabilize etti i bulunmu tur (162). Ayrıca, lökositlerin nterferon-alfa üretme kapasitesini artırır ve dokulardaki TNF- , ka ektin üretimini inhibe eder; bu nedenle deney hayvanlarında yapılan deneysel AIDS (Acquired Immundeficiency Syndrome) benzeri enfeksiyonun belirtilerini azalttı ı ve ka eksiği önledi i bulunmu tur (133,134,144).

Pentoksifilin dola ım düzenleyici etkisinden yıllarca yararlanılmı , son yıllarda nötrofillerde kuvvetli inhibitör etki sa ladı ı, özellikle hasarlı dokularda O₂ 'i ba ta olmak üzere nötrofillerden serbest oksijen radikallerinin (SOR) ve lizozomal enzimlerin salınımını

inhibe etti i, hasarlı dokuda OH-’lerini temizledi i belirlenmi tir (164-166). Lipid peroksidasyonunu önleyici etkisi görülmü tür.

Antioksidan olarak kullanıldı ı çalı malarda ise farklı sonuçlar elde edilmi tir. Sulkawska ve ark. (168) siklofosfamide ba lı serbest radikallerle olu an akci er hasarını önledi ini, karaci erin oksidatif hasarını önlemede ise yetersiz kaldı nı saptadıklarını bildirmi lerdir (167). Viladkar ve ark. (168) pentoksifilin in insan kronik miyelositer lösemi hücrelerinde doksorubisin birikimini artırarak, doksorubisinin antitümör etkisini arttırdı nı rapor etmi lerdir.

Günlük toplam doz olan 600 miligram (mg) oral yoldan iki ya da üçe bölünerek verilebilir veya parenteral olarak 100 mg ile ba layıp 50 mg/gün eklenerek 400 mg’a kadar çıkılıp sıvı içinde dilüe ederek intravenöz infüzyon ekinde de uygulanabilir (148).

Ba lıca yan etkileri; bulantı, yüzde kızarma, ba a rısı, ba dönmesi ve gastrointestinal bozukluklardır. Kan basıncı ve kalp hızına hafif etki eder. Ancak tedavi sırasında ortaya çıkan bu yan etkilerin iddetinin çok hafif oldu u ve tedavinin ilerleyen günlerinde kendili inden azaldı ı tespit edilmi tir (149).

Son yıllarda yapılan çalı malarda fosfodiesteraz inhibitörü olan Pentoksifilin’in özellikle Tümör Nekrozis Faktör alfa’yı (TNF-) azaltarak nterlökin (IL)-1 ve IL-6 gibi kemotaktik mediatörlerin yapımını azalttı ı ve bu yüzden de inflamatuvar reaksiyonları baskıladı na dair yayınlar vardır (148). Ayrıca intraselüler fosfodiesterazı inhibe ederek TGF- ailesinin üyesi olan BMP-2’yi arttırdı ı ve böylelikle yeni kemik olu umunu arttırdı ı da bildirilmektedir (169).

2.5 ELEKTROMANYETİK ALAN

İnsanlığın varlığından beri elektromanyetik alanlar ve biyolojik sistemler arasındaki etkileşimin anlaşılabilmesi büyük bir merak konusudur. Manyetik alan tedavisinin kullanımı tarihte ilk kez eski Mısır'da kraliçe Kleopatra döneminde başının üzerine konulan bir halka ile ağrı ve motivasyonu koruma amaçlı olarak kullanılmıştır (170). Eski Hindistan'da manyetik alanın çeşitli amaçlarla kullanıldığı saptanırken, M.S. (Milattan sonra) 2.yy'da ise Yunanlı doktor Galen manyetik alanı tedavi için kullanılmıştır (170). 15.yy'da İsviçreli doktor ve kimyacı Paracelsus manyetik alanın hastalıkları vücuttan uzak tutabileceğini savunmuştur. Bu erken dönem çalışmalarına karşın manyetik alan tedavisi uzun yıllar boyunca yalnızca alternatif tıpta etkili bir yöntem olarak kullanılmıştır (170).

DeneySEL sonuçların çoğu elektromanyetik alanların kemik yoğunluğu üzerinde de olumlu bir etkisi olduğunu göstermektedir (Basset,1982; Chang and Chang, 2003) 1950'lilerin ortalarında Fukada ve Yasuda yaptıkları çalışmada, kemiğin deforme olduğu zaman elektriksel polarizasyon gösterdiğini ortaya koymuşlardır (171). Bu gözlemler ve EMA ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu, kemiğin mekanik faktörlere yapısal cevabı da eklendiğinde, osseoz dejenereasyonların kemik hücreleri üzerindeki elektriksel polarizasyonla sağlanabileceğini göstermiştir (171). Becker ve Yasuda belirgin mekanik dejenereasyon olmadan zayıf elektrik akımı ile osteogenezisin artmasının başlatılabileceğini gösteren çalışmalarla bu öneriyi desteklemiştir (172,173). 1979 yılında da FDA, kemik büyümesini teşvik etmek üzere tasarlanmış darbeli elektromanyetik alanları kullanan non-invazif cihazları onaylamıştır (174). Chang (2003) PEMF'in (Pulsu elektromanyetik alan) overektomili sıçanlarda kortikal kemik kalınlığında gözlenen herhangi bir etkisi olmaksızın trabeküler kaybı inhibe ettiğini göstermiştir (175,176). Bu çalışmalardan sonra elektromanyetik alan uygulamaları büyük ilgi uyandırmış ve bir çok araştırmacı PEMF'in kemik üzerine olumlu etkilerini araştırmak için klinik çalışmalara başlamıştır (19,175,176).

ÇALISMA	HAYVAN MODEL	ETK
Petersson ve ark.(1982)	Tav an fibulasında gecikmi kırık	Kaynamanın Hızlanması
Inoue ve ark.(2002)	Köpek tibiasında osteotomi	yile menin Hızlanması
Fredericks ve ark.(2004)	Tav an tibiasında osteotomi	yile menin Hızlanması
Bringhton ve ark.(1985)	Tav an fibulasında osteotomi	yile menin Hızlanması
Bassett ve ark.(1982)	Köpek radius'unda osteotomi	yile menin Hızlanması

Tablo3.1: Elektromanyetik alanın kemik iyile mesi üzerine etkilerinin ara tırılması (176)

Dü ük frekanslı elektromanyetik alanlar non-iyonize radyasyon üretirler. Frekansları termal etki yaratmayacak kadar dü ük olup 200-300 Hz'den azdır. Genellikle kullanılan sistemlerde manyetik alan iddeti 100 gauss'tan daha dü üktür (177,178,179).

lk olarak Bassett ve arkadaşlarının (1974) geli tirdi i manyetik alan üreten sistemlerde, bobinlerin sekli ve uygulama pozisyonları uygulanan EMA'nın etkinli ini do rudan de i tirmektedir (171). Bassett ve ark., geli tirdikleri Helmholtz bobin sisteminde fizyolojik aktivitede indüksiyon akımı olu turabilmek için uygulanan bobinler arasındaki uzaklı m, bobinlerin iç çapına e it veya daha küçük olması gerekti ini vurgulamı larıdır. Bobinler, lezyonu sistemin, merkezine alacak ekilde yerle tirilir ve böylece iki bobin sistemi tek bir solenoid gibi davranır (171).

Klinik kullanımda darbeli elektromanyetik alanlar, zamanla de i en akım üreten ve bu akımı iletkenine geçiren bir jeneratör tarafından üretilir. Darbeli elektromanyetik alan iletken yüzeyinden yayılarak dokulara penetre olur ve dokularda elektrik akımı olu turur. Bu akımların büyüklü ü jeneratör tarafından verilen voltajla belirlenir (180). Pratikte iletkenler kar ı kar ıya gelecek ekilde yerle tirilir. Uygulama alanı iki iletkenin arasındadır. Biri akımı iterken di eri çeker. Iletkenler arasında mesafe iletken çapına e it yada daha küçükse uniform bir manyetik alan olu ur. Hücre yanıtının olu abilmesi için, indüklenen akım yada voltajın yeterli olması gerekir (180).

Son yıllarda yapılan çalı malarda elektromanyetik alanların hücrel etkilerinin yanı sıra transdüksiyon sinyalleri ve büyüme faktörleri üzerine olan etkileri de ara tırılmaya

ba lanmı tır. Fitzsimmons ve ark. yaptıkları çalı malarda elektromanyetik alanların IGF-II salgılanmasını stimule etti ini bildirmi lerdir (181). Fitzsimmons ve ark. (1989) özellikle kısa süreli elektromanyetik alan uygulamalarını takiben olu an cevap elektromanyetik alanların büyüme faktörlerini stimule etmesine ba lı olabilece ini göstermi lerdir (181).

Yapılan hücre kültürü çalı malarında elektromanyetik alanların hücreler üzerine etkileri; hücre membranlarından iyon ve protein göçünün düzenlenmesi, DNA sentezi üzerine etkiler, mRNA transkripsiyonunu de i tirmesi, hormon, nörotransmitter ve büyüme faktörlerine cevabın düzenlenmesi ve kalsiyum akımının de i mesidir (175,178).

Elektromanyetik alanların biyolojik olarak etkili olabilmesi için darbenin anplitüdü, ekli, geni li i ve frekansı önem ta ımaktadır (86).

Kırık iyile mesinde elektromanyetik alanın etkisinin frekansa ba lı oldu u Bassett (1974) tarafından gösterilmi tir. Belli akım yo unlu u sinyal tipi ve frekansın, kırık iyile mesinde optimal etki yaptı ı dü ünülürse, di er uygulamaların etkili olamayabilece i, hatta inhibe edebilece i olasılı ı üzerinde durulmaktadır (181).

Lynch ve ark. 26 hastada yaptıkları klinik çalı mada daha önce bir veya birkaç kez cerrahi olarak tedavi denenmi fakat ba arısızlıkla sonuçlanmı inatçı iyile meyen kırıklarda, ilave tedavi yöntemi olarak EMA uygulamasının etkinli ini ara tırmı lardır (182). Femur, tibia, radius ve ulna gibi uzun kemiklerin kırıklarının çalı maya alındı ı ara tırmada, hastaların hikayesinde en yakın kırık zamanı 9 ay öncesine dayanmaktadır. Ortalama 21 hafta ve günde 10sa EMA uygulaması sonrasında 26 vakanın 23'ünde (% 83) radyolojik olarak kırık hattında tam iyile me saptanmı tır. Ba arısız olunan vakalarda ise ba arısızlık nedeninin enfeksiyondan kaynaklandı nı bildirilmi tir. Ara tırmacılar EMA uygulamasının di er tedavi yöntemleriyle birlikte kullanıldı nda ba arıyı arttırdı nı, bu etkiyi de EMA'nın osteoblast ve kollagen sentezini arttırmasına ve kalsiyum kullanımını arttırması nedeniyle gerçekle tirdi i görüsüne dayandırmı lardır (182).

Sharrard ve ark. 53 iyile meyen birle memi kırıkta yaptıkları çalı mada EMA uygulamasının iyile meye olan katkısını incelemi lerdir (183). ncelenen hastalarda ortalama

kırık süresi 28 aydır. Bu sürede hastalar bir veya birkaç kez cerrahi operasyon geçirmi fakat ba arısız olunmu tur. Ancak hastalar EMA tedavisinden 6 ay öncesine kadar herhangi bir operasyon geçirmemi tir. Hastalara portatif bir cihazla, 15Hz'lik, 5msn dalga geni li inde EMA, günde 12-16sa uygulanmı tır. Çalı manın sonunda 38 vakada (% 71) 3-16 ayda iyile me oldu u saptanmı tır. Ara tırmacılar, çalı manın sonunda özellikle cerrahi tedaviyle birlikte immobilizasyonun uygulandı ı vakalara ilave olarak EMA uygulaması ile tedavide ba arı yüzdesinin arttı mı bildirmi lerdir (183).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ara tırmamız, Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Ara tırma ve Uygulama Merkezinde üretilmi 80 adet, (300±20) gr. a ırlı ında 6 aylık erkek Wistar Albino rat üzerinde gerçekte tirildi. Çalı ma öncesi Dicle Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan çalı ma için gerekli olan etik kurul izinleri alındı.

Çalı mamızda ;

- enfeksiyon profilaksisi için Sefazolin Ampul (Cefamezine®, Eczacıba ı, Türkiye)
- Genel anestezi için Ketamin HCL Flakon (Ketalar®, Pfizer, Türkiye)
- Genel anestezi için Xlazine HCL (Rompun®, Bayer, Türkiye)
- Antisepsi amacı ile yodin Solüsyonu (Batticon®, Adeka, Türkiye)
- Yumu ak doku ve kemik cerrahisi için gerekli steril cerrahi el aletleri
- Kemik kesisi yapma amaçlı 1 mm çapında paslanmaz çelik fissur frez
- Kemik kesisi yapma amaçlı fizyodispenser ve mikromotor (Nouvag®, St Galen, sviçre)
- Kemik kesisi yapmak için piyasamen (Nouvag®, St Galen, sviçre)
- Kırık kemik segmentlerini sabitlemek için arası açık dört delikli titanyum mikroplak (Trimed®,Türkiye)
- Kırık kemik segmentleri sabitlemek amacı ile 1 mm çapında 5 mm uzunlu unda titanyum mikrovida (Trimed®,Türkiye)
- Sütür materyeli 3/0 ipek 22 mm (Ruschmed)
- Sütür materyeli 3/0 Kat Gut 18 mm (Ruschmed) kullanılmı tır.

Çalı ma süresince ratlar limitsiz musluk suyu ve standart kemirgen yemi ile beslendi. Hayvanlar 22 °C sıcaklıkta, 12 saat aydınlıkta ve 12 saat karanlıkta kalacak ekilde takip edildiler. Operasyon sonrasında 3 gün antibiyotik profilaksisi yapıldı (Sefazolin Ampul (Cefamezine®, Eczacıba ı, Türkiye 25mg/kg). Operasyon sonrası ilk 24 saat içinde kontrol grubundan bir rat anestezi komplikasyonuna ba lı olarak kaybedildi. Bu dene in yerine aynı i lemlerin gerçekte tirildi i yeni rat konularak grupların planlanan sayıları korundu. Takiplerde hiçbir ratta yara yeri enfeksiyonu, deri nekrozu, kıl dönmesi, nörolojik sekel ya da ba ka herhangi bir komplikasyon izlenmedi.

3.1.GRUPLAR

Belirlenen ana gruplar ve alt grupları aşağıdaki gibidir;

Grup 1: KONTROL GRUBU (SADECE M KRO PLAK)

1a) KONTROL GRUBU (21 GÜN)

Deney hayvanlarının femurlarında kemik kesisi yapılarak mikro plak uygulandıktan 21 gün sonra sakrifiye edilmesi planlanan grup.

1b) KONTROL GRUBU (30 GÜN)

Deney hayvanlarının femurlarında kemik kesisi yapılarak mikro plak uygulandıktan 30 gün sonra sakrifiye edilmesi planlanan grup.

Grup 2: M KRO PLAK+EMA UYGULAMASI

2a) M KRO PLAK+EMA GRUBU (21 GÜN)

Deney hayvanlarının femurlarına kemik kesisi yapılarak mikro plak fiksasyonu sonrasında manyetik alan uygulanan (Günde 6 saat 50Hz) iyilemenin takip edilip post-operatif 21.günde sakrifiye edilmesi planlanan grup.

2b) M KRO PLAK+EMA GRUBU (30 GÜN)

Deney hayvanlarının femurlarında kemik kesisi yapılarak mikro plak fiksasyonu sonrasında manyetik alan uygulanarak (Günde 6 saat 50Hz), iyilemenin takip edilip post-operatif 30.günde sakrifiye edilmesi planlanan grup.

Grup 3 : M KRO PLAK+PENTOKS F L N UYGULAMASI

3a) M KRO PLAK+PENTOKS F L N GRUBU (21 GÜN)

Deney hayvanlarının femurlarına kemik kesisi yapılarak mikro plak fiksasyonu sonrasında pentoksifilin verilerek (50 mg/kg/gün), iyilemenin takip edilip post-operatif 21.günde sakrifiye edilmesi planlanan grup.

3b) M KRO PLAK+PENTOKS F L N GRUBU (30 GÜN)

Deney hayvanlarının femurlarında kemik kesisi yapılarak mikro plak fiksasyonu sonrasında pentoksifilin verilerek (50 mg/kg/gün), iyilemenin takip edilip post-operatif 30.günde sakrifiye edilmesi planlanan grup.

Grup 4 : M KRO PLAK+EMA+PENTOKS F L N UYGULAMASI

4a) M KRO PLAK+EMA+PENTOKS F L N GRUBU (21 GÜN)

Deney hayvanlarının femurlarında kemik kesisi yapılarak mikro plak fiksasyonu sonrasında manyetik alan uygulanıp (Günde 6saat 50Hz) pentoksifilin verilerek (50mg/kg/gün) iyilemenin takip edilip post-operatif 21.günde sakrifiye edilmesi planlanan grup.

4b) M KRO PLAK+EMA+PENTOKS F L N GRUBU (30 GÜN)

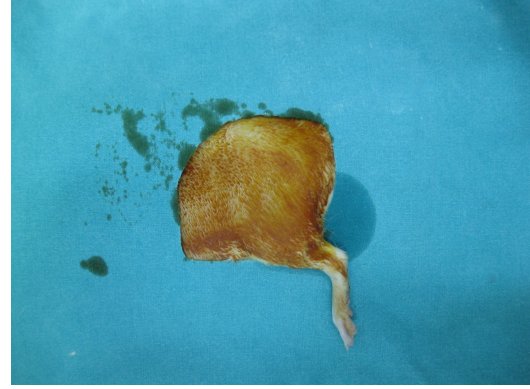
Deney hayvanlarının femurlarına kemik kesisi yapılarak mikro plak fiksasyonu sonrasında manyetik alan uygulanan (Günde 6saat 50Hz) pentoksifilin verilerek (50mg/kg/gün) iyilemenin takip edilip post-operatif 21.günde sakrifiye edilmesi planlanan grup.

3.2.CERRAH UYGULAMA

Gerekli takip ve hazırlıkları yapılan hayvanlar ameliyathaneye alındı. Anestezik olarak Ketamin (Ketalar®, Pfizer, Türkiye) 50 mg/kg ve Xylazine (Rompun®, Bayer, Türkiye) 10 mg/kg kombinasyonu kullanıldı. Hazırlanan ilaç sa bacanın iç yüzünden intramüsküler olarak verildi. Ratların sol femur bölgeleri tra edildikten sonra povidon iodyür (Batticon®, ADEKA, Türkiye) ile boyandı (Resim1, Resim2).

Sa ve sol bacaklar fleksiyon pozisyonuna getirilerek sol femurun medial yüzeylerine ulaşmak amacıyla 20-25 mm uzunluğunda longitudinal yönde cilt, cilt altı ve periost kesisi yapıldı. Künt diseksiyonla femurun medial yüzeyi açılarak çıkarılarak yumuşak dokular ekarte edildi (Resim3, Resim4).

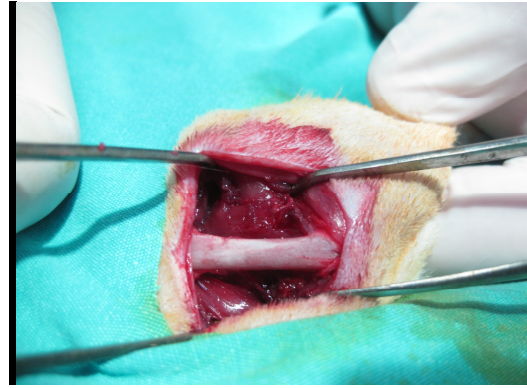
Kemik kesisinden önce arası açık dört delikli mikroplak kemiğe adapte edildi (Resim5). Mikroplak sabitlendikten sonra 1 mm çapında fissur frez ile bukkal kortikal kemikten başlayıp lingual kortikal kemiğe kadar geçen bikortikal kemik kesisi yapıldı. Kemik kesisinden sonra mikroplak ve vidalar ile kırık segmentlerin rijit şekilde stabilizasyonu tekrar kontrol edildi. Stabilizasyon sonrasında kemik segmentleri arasında frez kalınlığı kadar (1 mm) aralık kalması sağlandı (Resim6). Cilt ipek ve cilt altı dokular katmanlar halinde rezorbe olabilen diki materyalleri ile suture edildi (Resim7-8).



Resim 3.1-2: Ratın femur bölgesinin ameliyat için hazırlanması



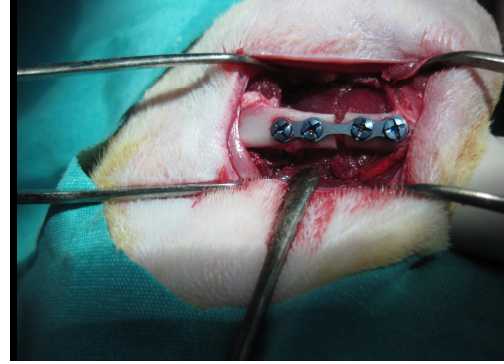
Resim 3.3: Cilt Kesisi



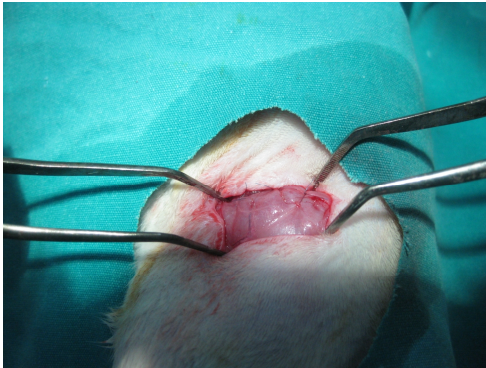
Resim 3.4: Cilt altı ve periost kesisi ile kemiğin açığa çıkartılması



Resim3.5: Mikroplak Uygulaması



Resim3.6: Kemik kesisinin uygulanması



Resim 3.7: Cilt altı suturasyon



Resim 3.8: Cilt suturları

3.3.CERRAH SONRASI BAKIM

Hayvanlar operasyon sonrasında her grup ayrı ayrı kafeslere yerleştirildi. Operasyondan hemen sonra ve takip eden 3 gün boyunca infeksiyon profilaksisi amacıyla 25 mg/kg Sefazolin 1x1 IM olarak uygulandı. Hayvanlar ilk günden itibaren normal diyetleriyle beslenmeye başladılar.

3.4. ELEKTROMANYETİK ALAN VE PENTOKSİFENOL UYGULAMALARI

Deneyden gelebilecek manyetik alan (MA) etkilerini engellemek için düzenek Faraday Kafesi (130cm x 65cm x 80cm) içerisine yerleştirildi (Resim 9). MA gruplara engelsiz ulaşabilmesi için çapları; 43cm x 42cm x 15cm olan flexiglas kafesler kullanıldı. Çalınan maddelere uygulanan PEMA (Pulsu Elektromanyetik Alan), iç çapları 47 cm olan ve aralarında 70 cm lik bir mesafe bulunan, deney olarak bir Faraday kafesi içine yerleştirildi ve sarım sayısı 125 olan bir çift Helmholtz bobininden elde edildi. (Resim 9) Deney düzeni; Faraday kafesi içindeki iki özde Helmholtz bobini olup bu bobinlere aynı miktarda (48 V, 40 amp) voltaj ve akım üreten iki özde güç kaynağı kullanıldı. Ratların MA uygulaması boyunca kondukları flexiglas kafeslerin içindeki 15 farklı noktada manyetik alan ölçümleri dijital teslametre (Digital Gauss / Teslameter 7030 Hall Effect Gaussmeter, F.W.BELL, SYPRUS, Orlando, Florida, USA) ile düzenli olarak yapıldı (Resim 10). Ölçüm sonucunda ortalama pik değeri $1,5 \pm 0,2$ militesla (mT) olarak tespit edildi. Puls jeneratörü kapatıldıktan sonra kafes ortamında ölçülen EMA (yani background) $5 \pm 0,2$ mikro tesla, frekans 50Hz, ve pik süresi 1,3ms bulundu.

Deney grubundaki PEMA uygulanacak hayvanlara postoperatif 1. günden başlayarak PEMA uygulaması yapıldı. Elektromanyetik alan uygulaması 2a-4a gruplarına 21 gün ve 2b-4b gruplarına 30 gün boyunca her gün, günde 1 defa olmak üzere $1,5 \pm 0,2$ mT değeri ve 50 Hz frekansında 6 saat süresince uygulandı. Uygulama için hayvanlar grupları halinde hareketlerinin kısıtlanmadığı flexiglass kutulara yerleştirildi. Bu kutular da elektromanyetik alan cihazını da içine alan Faraday kafesine yerleştirildi ve cihaz aktive edildi (Resim 9). Uygulama sırasında hayvanlara sedatif ajan verilmedi. Tüm uygulama

boyunca bir gözlemci uygulamanın yapıldığı odayı saat başı düzenli ziyaret etti ve ilerlemin kesintisiz şekilde ilerlemesini sağladı.

Deney grubundaki pentoksifilin uygulanacak hayvanlara postoperatif 1.günden başlayarak pentoksifilin uygulaması yapıldı. Pentoksifilin uygulaması 3a, 4a gruplarına 21 gün ve 3b, 4b gruplarına 30 gün boyunca her gün, günde 1 defa olmak üzere Pentoksifilin (Trental® ampul 100 mg, Sanofi Aventis, İstanbul, Türkiye) (Resim 11) 50 mg/kg/gün miktarda intraperitoneal olarak uygulandı.



Resim 3.9: Faraday Kafesi ve Elektromanyetik Alan Üretici



Resim 3.10: Digital Gauss / Teslameter 7030 Hall Effect Gaussmeter, F.W.BELL, SYPRUS, Orlando, Florida, USA



Resim3.11: Trental® ampul 100 mg, Sanofi Aventis, stanbul, Türkiye

3.5.Histopatolojik Analiz

21. ve 30. gündeki sakrifikasyon tarihlerine göre toplam 4 a amada gruplar halinde tüm deney ve kontrol hayvanlarının operatif i lemleri tamamlandı. Postoperatif 21. veya 30. günde yüksek dozda dietil eter anestezisinin irreversible dönemdeki letal etkisi görüldükten sonra tüm deney ve kontrol gruplarının sakrifikasyon işlemleri tamamlandı. Ratların sol femurları çıkartıldıktan sonra materyaller % 10'luk tamponlanmış formole yerle tirildi.

Histopatolojik de erlendirmeler için materyaller D.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi. Çalı mamızdaki materyallerin kemik dokusunun histolojik de erlendirilmesi için %10'luk tamponlanmış formaldehitte tespit edilen femurların fazla kısımları temizlendi. Kemik spesmenlerinin formik asit-sodyum sitrat çözeltisinde dekalsifiye edilmesinden sonra mikroskopik kesitler alındı. Spesmenler rutin doku takibinden geçirildi ve parafin bloklar hazırlandı. Elde edilen parafin bloklardan 5-7 µm kalınlığında seri kesitler alınarak Hematoksilen & Eosin (H&E) ile boyandı ve 1 ık mikroskobu ile incelendi.

4. BULGULAR

Çalı mamızda toplam 80 adet Wistar-Albino rat kullanılmı tır. Ratları sakrifikasyon günlerine göre 21. ve 30. olmak üzere iki ana gruba ayrılmı tır. Her bir grupta kontrol grubu, elektromanyetik alan uygulanan grup, pentoksifilin uygulanan grup ve elektromanyetik alan ve pentoksifilinin kombine uygulandı ı grup olmak üzere 4'erli gruplara ayrılmı ve toplamda 8 grup elde edilmi tir. Çalı mamız süresince, anestezi komplikasyonu nedeniyle kaybetti imiz tek rat dı ında, ratlarda ölüm, kilo kaybı, nörolojik hasar vb. gibi komplikasyonlar görülmemi tir.

4.1.Histolojik Bulgular

Çalı mamızda kullanılan rat femurları materyal ve metot bölümünde belirtildi i ekilde histolojik inceleme için hazırlandı. Her bir femurdan longitudinal olarak kesit alındı. yile menin histolojik olarak sınıflaması Huo ve arkadaş larının yayınladı ı (184) histolojik iyile me skalasına göre yapıldı (Tablo 4.1).

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

Tablo 4.1: Kırık iyile mesinin histolojik de erlendirilmesinde skorlama sistemi

Huo ve arkadaşlarının yayınladığı histolojik iyileşme skalasına göre (184)

21 gün kontrol grubunun ortalama skoru.....	<u>6.3</u>
21 gün EMA grubunun ortalama skoru	<u>7.2</u>
21 gün Pentoksifilin grubunun ortalama skoru.....	<u>7.6</u>
21 gün EMA+Pentoksifilin grubunun ortalama skoru	<u>5.4</u>
30 gün kontrol grubunun ortalama skoru	<u>6.5</u>
30 gün EMA grubunun ortalama skoru	<u>7.8</u>
30 gün Pentoksifilin grubunun ortalama skoru	<u>7.8</u>
30 gün EMA+Pentoksifilin grubunun ortalama skoru.....	<u>5.9</u>

olarak tespit edildi. Her bir gruba ait skorlamaların dağılımları Tablo 4.2-9' da verilmiştir.

4.1.1 21. Günde Sakrifiye Edilen Grupların Histopatolojik Bulguları

4.1.1.1. 21.Gün Kontrol Grubu:

21. GÜN KONTROL GRUBU	SKORLAR
RAT 1	6
RAT 2	5
RAT 3	6
RAT 4	9
RAT 5	6
RAT 6	6
RAT 7	6
RAT 8	7
RAT 9	6
RAT 10	6
TOPLAM	63
ORTALAMA	6,3

Tablo 4.2: 21 günlük kontrol grubunun Huo ve arkada larının yayınladı ı histolojik iyile me skalasına göre skorları.

4.1.1.2. 21.Gün Elektromanyetik Alan(EMA) Grubu:

21. GÜN ELEKTROMANYETİK ALAN GRUBU	SKORLAR
RAT 1	7
RAT 2	7
RAT 3	7
RAT 4	6
RAT 5	7
RAT 6	7
RAT 7	8
RAT 8	8
RAT 9	7
RAT 10	8
TOPLAM	72
ORTALAMA	7,2

Tablo 4.3: 21 gün elektromanyetik alan uygulanan grubun Huo ve arkada larının yayınladı ı histolojik iyile me skalasına göre skorları.

4.1.1.3. 21.Gün Pentoksifilin Grubu:

21. GÜN PENTOKSİLİN GRUBU	SKORLAR
RAT 1	6
RAT 2	9
RAT 3	7
RAT 4	9
RAT 5	7
RAT 6	7
RAT 7	7
RAT 8	9
RAT 9	8
RAT 10	7
TOPLAM	76
ORTALAMA	7,6

Tablo 4.4: 21 gün pentoksifilin uygulanan grubun Huo ve arkadaşlarının yayınladığı histolojik iyileşme skalasına göre skorları.

4.1.1.4. 21.Gün Pentoksifilin+EMA(Kombine) Grubu:

21. GÜN PENTOKSİLİN+EMA GRUBU	SKORLAR
RAT 1	4
RAT 2	5
RAT 3	3
RAT 4	7
RAT 5	7
RAT 6	6
RAT 7	5
RAT 8	6
RAT 9	5
RAT 10	6
TOPLAM	54
ORTALAMA	5,4

Tablo 4.5: 21 gün elektromanyetik alan ve pentoksifilin kombine uygulandığı grubun Huo ve arkadaşlarının yayınladığı histolojik iyileşme skalasına göre skorları.

4.1.2. 30. Günde Sakrifiye Edilen Grupların Histopatolojik Bulguları

4.1.2.1. 30.Gün Kontrol Grubu:

30. GÜN KONTROL GRUBU	SKORLAR
RAT 1	5
RAT 2	6
RAT 3	7
RAT 4	6
RAT 5	7
RAT 6	6
RAT 7	7
RAT 8	7
RAT 9	7
RAT 10	8
TOPLAM	65
ORTALAMA	6,5

Tablo 4.6: 30 gün elektromanyetik alan uygulanan grubun Huo ve arkada larının yayınladı 1 histolojik iyile me skalasına göre skorları.

4.1.2.2. 30.Gün Eloktrromanyetik Alan Grubu:

30. GÜN ELEKTROMANYET K ALAN GRUBU	SKORLAR
RAT 1	7
RAT 2	7
RAT 3	6
RAT 4	8
RAT 5	9
RAT 6	9
RAT 7	10
RAT 8	8
RAT 9	6
RAT 10	8
TOPLAM	78
ORTALAMA	7,8

Tablo 4.7: 30 gün elektromanyetik alan uygulanan grubun Huo ve arkada larının yayınladı 1 histolojik iyile me skalasına göre skorları.

4.1.2.3. 30.Gün Pentoksifilin Grubu:

30. GÜN PENTOKS F L N GRUBU	SKORLAR
RAT 1	7
RAT 2	9
RAT 3	7
RAT 4	7
RAT 5	9
RAT 6	7
RAT 7	9
RAT 8	8
RAT 9	7
RAT 10	8
TOPLAM	78
ORTALAMA	7,8

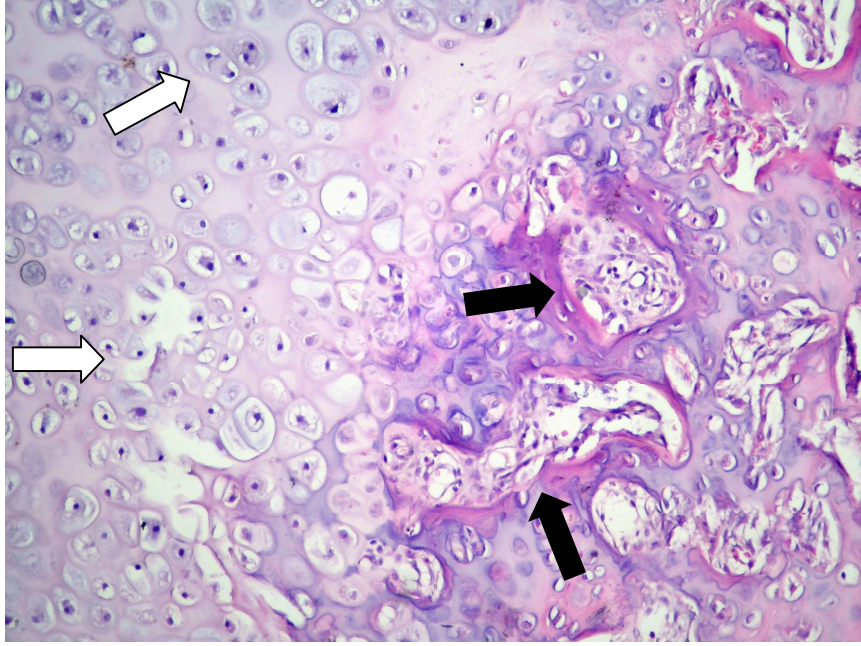
Tablo 4.8: 30 gün pentoksifilin uygulanan grubun Huo ve arkada larının yayınladı ı histolojik iyile me skalasına göre skorları.

4.1.2.4. 30.Gün Pentoksifilin+EMA Grubu:

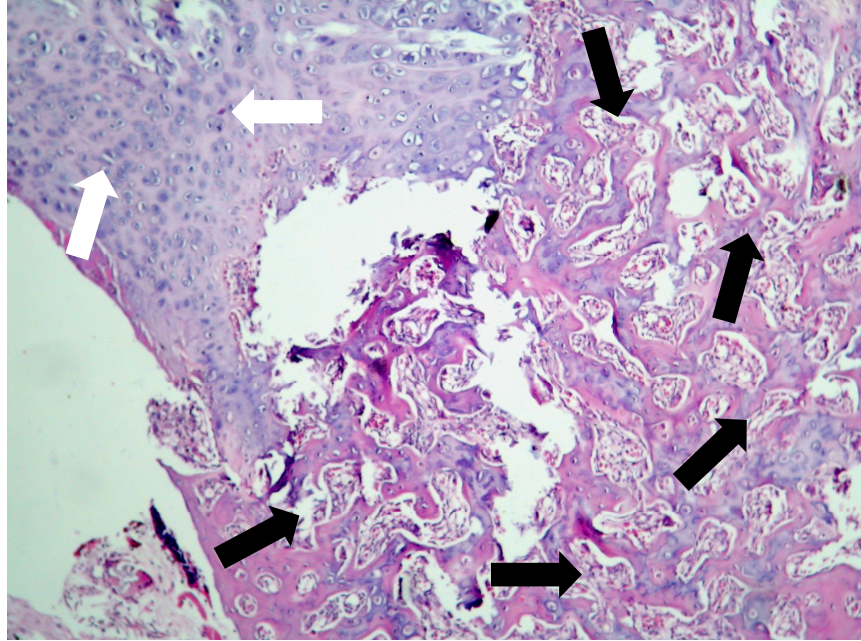
30. GÜN PENTOKS F L N+EMA GRUBU	SKORLAR
RAT 1	5
RAT 2	4
RAT 3	7
RAT 4	5
RAT 5	6
RAT 6	7
RAT 7	6
RAT 8	7
RAT 9	7
RAT 10	5
TOPLAM	59
ORTALAMA	5,9

Tablo 4.9: 30 gün elektromanyetik alan ve pentoksifilinin kombine uygulandı ı grubun Huo ve arkada larının yayınladı ı histolojik iyile me skalasına göre skorları.

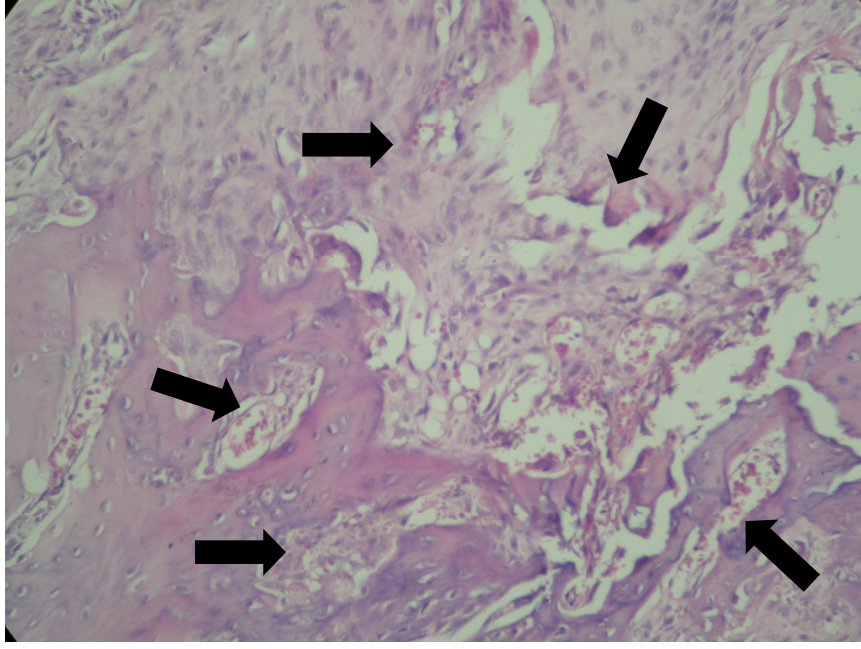
4.2.Deney Gruplarının Histopatolojik Resimleri



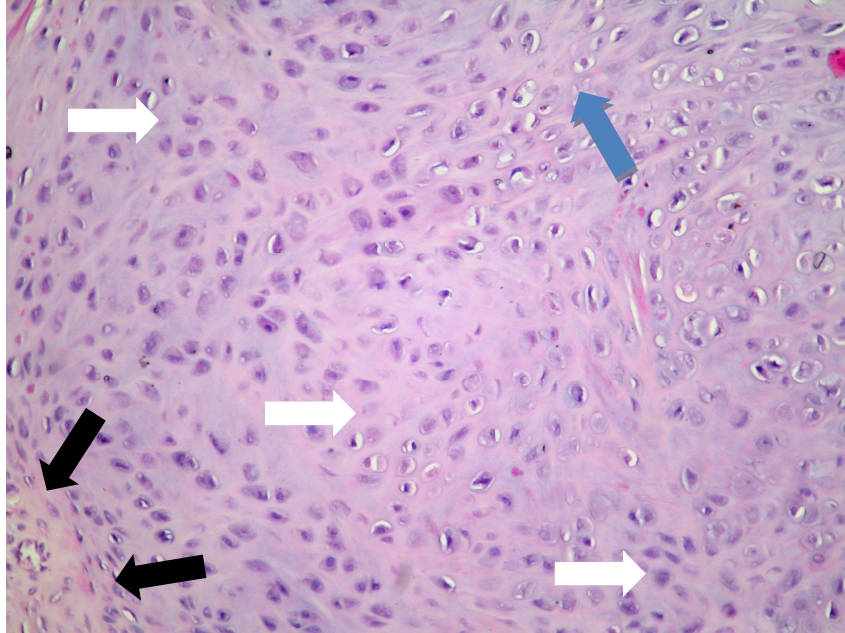
ekil 4.2.1. 21. Gün Kontrol Grubunun Histolojik Görünümü (H&E,200X) Kıkırdak doku(Beyaz Ok işaretleri) mmatur kemik (Siyah Ok işaretleri)



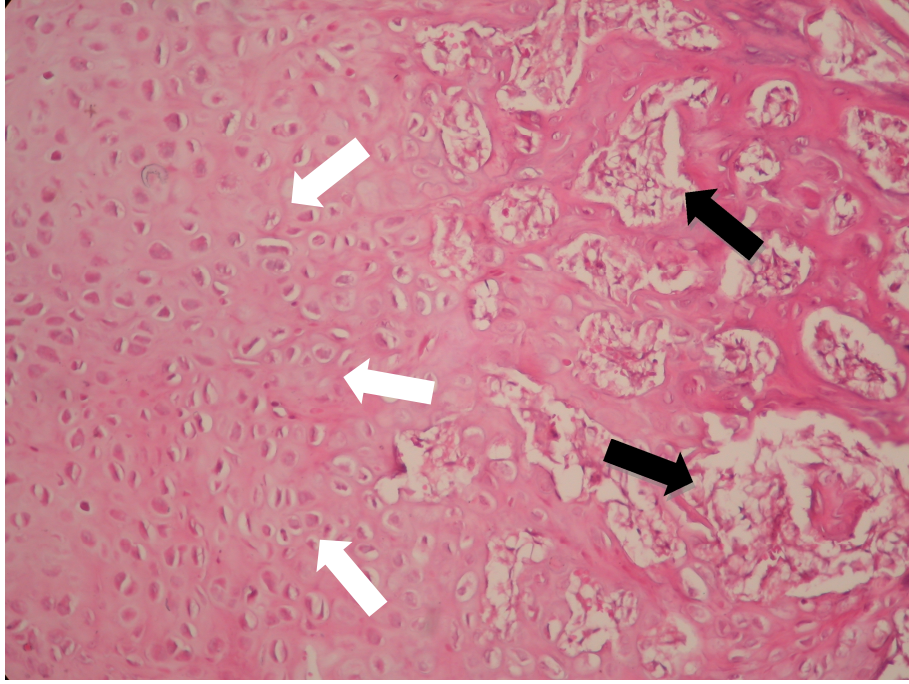
ekil 4.2.2. 21. Gün EMA Grubunun Histolojik Görünümü (H&E,200X) Kıkırdak doku(Beyaz Ok işaretleri) mmatur kemik (Siyah Ok işaretleri)



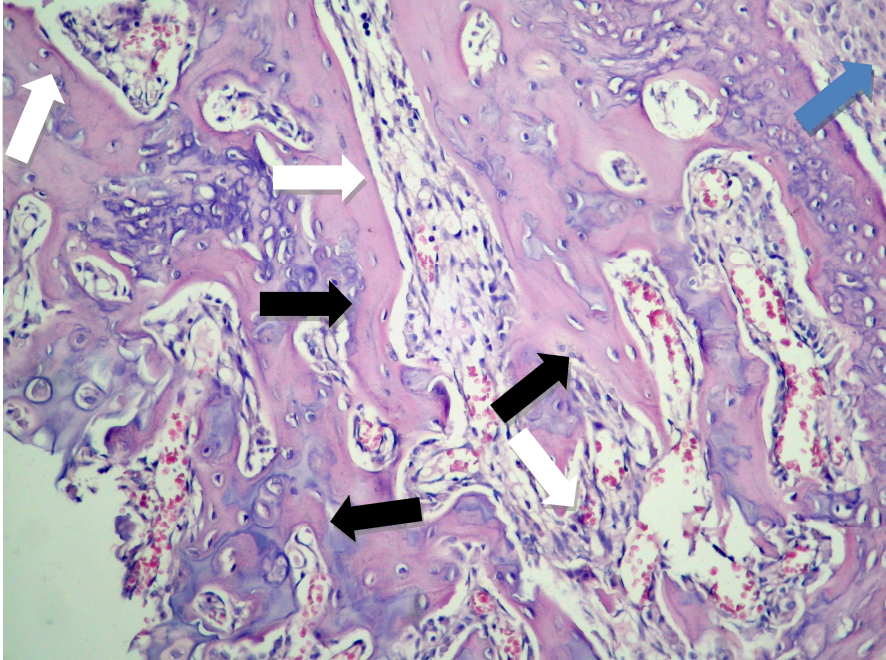
ekil 4.2.3. 21. Gün Pentoksifilin Grubunun Histolojik Görünümü (H&E,200X) mmatür kemik (Siyah Ok aretleri)



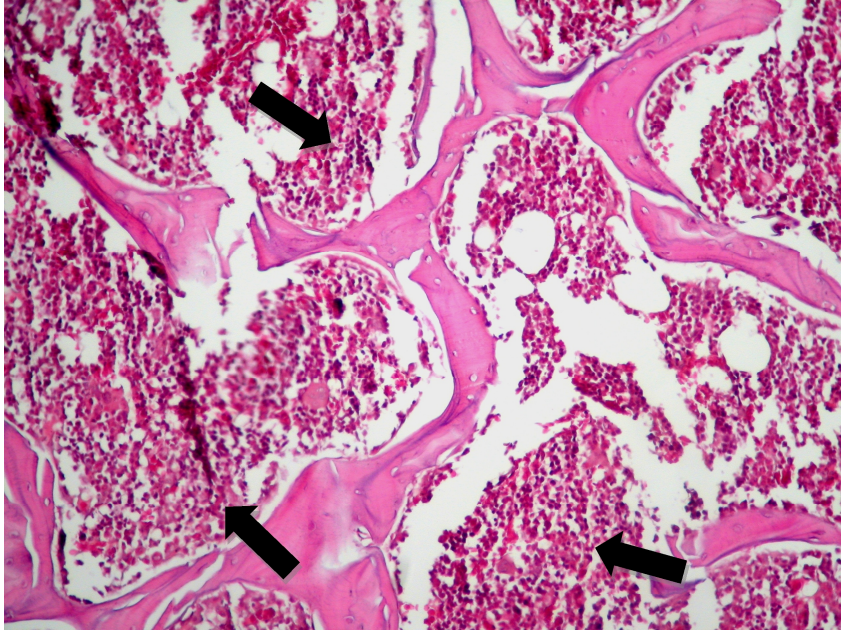
ekil 4.2.4. 21. Gün EMA+Pentoksifilin(M X) Grubunun Histolojik Görünümü (H&E,200X) Kıkırdak doku(Beyaz Ok aretleri) Fibröz Doku (Siyah Ok aretleri) mmatür Kemik (Mavi Ok areti)



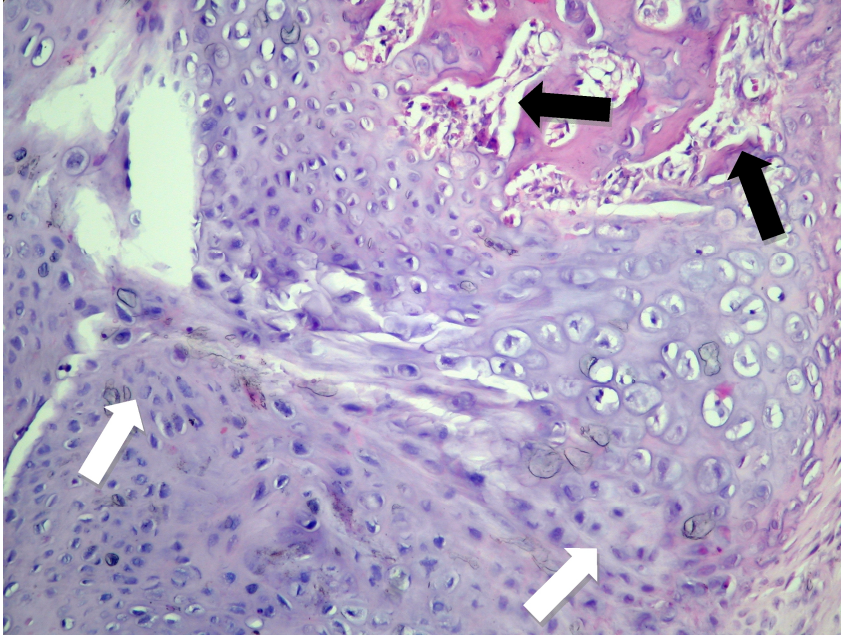
ekil 4.2.5. 30. Gün Kontrol Grubunun Histolojik Görünümü (H&E,200X) Kıkırdak doku(Beyaz Ok işaretleri) mmatur kemik (Siyah Ok işaretleri)



ekil 4.2.6. 30. Gün EMA Grubunun Histolojik Görünümü (H&E,200X)) mmatur Kemik(Beyaz Ok işaretleri) mmatur Kemik (Siyah Ok işaretleri) Kıkırdak doku (Mavi Ok işreti)



ekil 4.2.7. 30. Gün Pentoksifilin Grubunun Histolojik Görünümü (H&E,200X) mmatür Kemik (Siyah ok i aretleri)



ekil 4.2.8. 30. Gün EMA+Pentoksifilin(M X) Grubunun Histolojik Görünümü (H&E,200X) Kıkırdak doku(Beyaz Ok aretleri) mmatür Kemik (Mavi Ok areti)

Histopatolojik sonuçların mikroskopik olarak karşılaştırılması çalışmaya dahil olmayan 2 patoloğ tarafından yapıldı.

Kırık olu turulduktan sonra 21 günlük histopatolojik bulgularda, kontrol grubunda az miktarda olarak kırık ve az miktarda immatür (woven) kemik (ekil 4.2.1), EMA uygulanan grupta az miktarda olarak immatür kemik ve az oranda kırık doku (ekil 4.2.2), pentoksifilin uygulanan grupta tamamen immatür kemik (ekil 4.2.3), EMA ve pentoksifilin kombinelerinde uygulandı 1 gruplarda da az miktarda fibröz doku, az miktarda kırık doku ve çok az miktarda immatür kemik izlendi (ekil 4.2.4). EMA ve pentoksifilin uygulanan grupların kontrol grubu ile yapılan karşılaştırılmasında histopatolojik olarak anlamlı fark bulunmadı. EMA ve pentoksifilin kombinelerinde uygulandı 1 grubun kontrol grubu ile yapılan karşılaştırılmasında da mikroskopik olarak anlamlı fark bulunamadı.

Kırık olu turulduktan sonra 30 günlük histopatolojik bulgularda, kontrol grubunda az miktarda olarak kırık ve az miktarda immatür (woven) kemik (ekil 4.2.5), EMA uygulanan grupta az miktarda olarak immatür kemik, az oranda matür kemik ve çok az oranda kırık doku (ekil 4.2.6), pentoksifilin uygulanan grupta tamamen immatür kemik (ekil 4.2.7), EMA ve pentoksifilin kombinelerinde uygulandı 1 gruplarda da az miktarda fibröz doku , az miktarda kırık doku ve çok az miktarda immatür kemik izlendi (ekil 4.2.8). EMA uygulanan grubun kontrol grubu ile yapılan karşılaştırılmasında histopatolojik olarak anlamlı fark bulunmadı, pentoksifilin uygulanan grubun kontrol grubu ile yapılan karşılaştırılmasında da histopatolojik olarak anlamlı fark bulunmadı. EMA ve pentoksifilin kombinelerinde uygulandı 1 grubun kontrol grubu ile yapılan karşılaştırılmasında da histopatolojik olarak anlamlı fark bulunamadı.

Pentoksifilin ve EMA gruplarının birbirleri ile histopatolojik karşılaştırılmasında 21. ve 30. Günlerde histopatolojik olarak anlamlı bir fark saptanmadı. EMA grubunun 21 ve 30 gün sonuçları arasında ve pentoksifilin grubunun 21 ve 30 gün histopatolojik sonuçları arasında mikroskopik olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

4.3 istatistiksel Bulgular

De erlendirilen tüm parametrelerden elde edilen veriler, istatistiksel de erlendirme için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, USA) for Windows v.15.0 programına aktarıldı. Tüm verilerin ortalama ve standart sapmaları hesaplandı. Parametrelerin ikili karşılaştırması başlıca bağımsız değişkenler için çift yönlü non-parametrik bir test olan Mann-Whitney-U testi kullanılarak yapıldı ve $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Grupların çoklu histolojik parametreleri Ki-kare testi ile de erlendirildi ve $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Yapılan istatistiksel de erlendirmede kontrol grubu, Pentoksifilin grubu, EMA grubu ve M X grup hem kendi içlerinde ve hem de birbirleri ile karşılaştırmalı olarak incelendi. EMA, pentoksifilin ve M X gruplarının kontrol grupları ile Mann-Whitney-U testi kullanılarak yapılan karşılaştırmalarında 21 ve 30 gün gruplarının EMA ve Pentoksifilin gruplarında anlamlı sonuçlar elde edildi. M X grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılmasında ulaşılan sonuç anlamlı de ildi (Tablo 4.10-11).

Pentoksifilin ve EMA gruplarının birbirleri ile karşılaştırılmasında 21. ve 30. günlerde anlamlı bir fark saptanamamıştır. EMA grubunun 21 ve 30 gün sonuçları arasında ve Pentoksifilin grubunun 21 ve 30 gün sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı.

21. gün gruplarının tümünün kendi aralarında ki-kare ile yapılan istatistiksel de erlendirmesinde anlamlı fark saptandı ($p=0.005$) ancak 30. gün gruplarının tümünün kendi aralarında ki-kare ile yapılan istatistiksel de erlendirmesinde anlamlı fark saptanamadı ($p=0,126$).

	n=10	KG/EMA	KG/PENT	KG/M X	EMA/PENT	EMA/M X	PENT/M X
21.GÜN	p	<u>0.009</u>	<u>0.006</u>	0,144	0,453	<u>0.001</u>	<u>0.001</u>
30.GÜN	p	<u>0.038</u>	<u>0.011</u>	0,160	1,000	<u>0.005</u>	<u>0.001</u>

Tablo 4.10: Parametrelerin Mann Whitney-U testi kullanılarak ikili karılaştırılması

n=10	21KG/30KG	21EMA/30EMA	21PENT/30PENT	21M X/30M X
p	0,203	0,250	0,622	0,389

Tablo 4.11: Parametrelerin Mann Whitney-U testi kullanılarak ikili karılaştırılması

			kare				Total
	Kontrol Grubu	EMA Grubu	PENT Grubu	M X Grubu	1		
SKORI	3,00	Adet	0	0	0	1	1
		%	,0%	,0%	,0%	10,0%	2,5%
	4,00	Adet	0	0	0	1	1
		%	,0%	,0%	,0%	10,0%	2,5%
	5,00	Adet	1	0	0	3	4
		%	10,0%	,0%	,0%	30,0%	10,0%
	6,00	Adet	7	1	1	3	12
		%	70,0%	10,0%	10,0%	30,0%	30,0%
	7,00	Adet	1	6	5	2	14
		%	10,0%	60,0%	50,0%	20,0%	35,0%
	8,00	Adet	0	3	1	0	4
		%	,0%	30,0%	10,0%	,0%	10,0%
	9,00	Adet	1	0	3	0	4
		%	10,0%	,0%	30,0%	,0%	10,0%
Total		Adet	10	10	10	10	40
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 4.12: 21 Gün Gruplarının Kendi içerisinde Ki-Kare Testi ile Değerlendirilmesi

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	36,857(a)	18	,005
Likelihood Ratio	38,079	18	,004
Linear-by-Linear Association	1,531	1	,216
N of Valid Cases	40		

Tablo 4.13: 21 Gün Gruplarının Kendi içerisinde Ki-Kare Testi ile Değerlendirilmesi

			kare				Total
			Kontrol Grubu	EMA Grubu	PENT Grubu	M X Grubu	2
SKOR1	4	Adet	0	0	0	1	1
		%	,0%	,0%	,0%	10,0%	2,5%
	5	Adet	1	0	0	3	4
		%	10,0%	,0%	,0%	30,0%	10,0%
	6	Adet	3	2	0	2	7
		%	30,0%	20,0%	,0%	20,0%	17,5%
	7	Adet	5	2	5	4	16
		%	50,0%	20,0%	50,0%	40,0%	40,0%
	8	Adet	1	3	2	0	6
		%	10,0%	30,0%	20,0%	,0%	15,0%
	9	Adet	0	2	3	0	5
		%	,0%	20,0%	30,0%	,0%	12,5%
	10	Adet	0	1	0	0	1
		%	,0%	10,0%	,0%	,0%	2,5%
Total		Adet	10	10	10	10	40
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 4.14: 30 Gün Gruplarının Kendi içerisinde Ki-Kare Testi ile Değerlendirilmesi

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	24,948(a)	18	,126
Likelihood Ratio	29,761	18	,040
Linear-by-Linear Association	1,284	1	,257
N of Valid Cases	40		

Tablo 4.15: 30 Gün Gruplarının Kendi içerisinde Ki-Kare Testi ile Değerlendirilmesi

5. TARTI MA

Kırık iyile mesini etkileyen faktörler ve iyile menin hızlandırılması travmatoloji alanında ara tırıcıların üzerinde çalı tı ı önemli konularından birisidir. Kırık iyile mesini olumlu ya da olumsuz etkileyen lokal ve sistemik faktörlerle ilgili birçok çalı ma yapılmı olmasına kar ın kırık iyile mesinin fizyopatolojisi ve iyile meyi etkileyen faktörlerin mekanizması hala tam olarak anla ılamamı tır (185-197). Kırık iyile mesini stimule etme çalı maları; otojenik kemik greftlerinin kullanımıyla ba lamı daha sonra osteoindüksiyonun tanımlanması ve kemik morfogenetik proteinin kullanıma girmesiyle ilgili çalı malar daha da hız kazanmı tır (198-202).

Günümüzde çe itli lokal ve sistemik faktörlerin, ilaçların, fiziksel ajanların, farklı enerji türlerinin, osteoindüktif ajanların ve vazodilatörlerin kırık iyile mesi üzerine etkisi ile ilgili deneysel ve klinik çalı malar devam etmektedir. Bu çalı maların sonuçlarına ilave olarak yapılacak yeni çalı malarla veya bu çalı maların geli tirilmesi ve klinik uygulanabilirliklerinin gösterilmesi ile birlikte gelecekte kırık iyile mesini etkileyen faktörleri ve kar ıla ılan sorunları daha iyi anlamamızı sa layacaktır. Ve bunun sonucunda da daha sa lıklı ve hızlı tedavi yöntemleri gerçekte tirilebilecektir (198-202).

Kırık iyile mesinde elektriksel uyarı yöntemleri uzun yıllardır ara tırılmaktadır. Bu tedavi metotlarının geli imi, 1950 ve 1960'larda kemi in elektriksel özelliklerinin bulunmasıyla ba lamı tır (171). Kemi in piezoelektrik özelli ini bularak tüm dünyaya duyuran ilk yayın Japon ara tırmacılar Fukada ve Yasuda tarafından yayınlanmı tır (171). Fukada ve Yasuda kuru kemik örneklerini inceleyerek, kemikte deformasyona ba lı elektrik potansiyellerinin olu tu unu göstermi lerdir. Bu çalı ma ile kemi in piezoelektrik özelli i açıklanmı ve daha sonraları yapılacak birçok ara tırmaya temel olu turmu tur. Fukada ve Yasuda'dan sonra Friedenbergl ve Brighton, kemik büyümesi ve iyile mesinin elektriksel bir aktiviteye sahip oldu unu iddia etmeleri ve Bassett ve ark. ise dü ük frekanslı ve dü ük yo unluklu elektromanyetik alanların (DFDYEMA) kemik yapımını artırdı ını göstermeleriyle konu yeni bir boyut kazanmı tır (171,202,203). Daha sonra da, Anderson, Pienkowski ve Shamons ıslak kemi in de piezoelektrik özellikleri gösterdi ini çe itli çalı malarla bildirmi lerdir. Ardından elektromanyetik alan (EMA) uygulamalarının kırık

iyilemesine etkileri üzerine pek çok çalışma yapılmış olup, günümüzde de bu çalışmalar devam etmektedir (204-208).

1960'lı yıllardan günümüze bir çok araştırmada elektromanyetik alanların kırık iyileşmesi üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir. Ancak bu olumlu etkilerin mekanizması halen tam olarak aydınlatılamamıştır (16,17,86,180,209-213).

Yapılan bu çalışmalar sonucu; deformasyona veya uygulanan yüklere ve gerilimlere bağlı olarak elektrik potansiyellerin, kemik onarımında ve yeniden şekillenmesinde hücresel aktiviteleri düzenleyen temel sinyaller olduğu hipotezi ortaya çıkmıştır. Bu öngörü; dinamik yüklerin oluşturduğu gerilimler altında tüm dokuların (kemik, kırıkta, tendon, vasküler endotelium), hücresel aktivitelerini düzenlemek ve onarım için elektriksel sinyaller kullandıkları görüşüyle genişletilmiştir (16,17,86,180,209,210,211).

Literatürde düşük frekanslı elektromanyetik alanların (DFEMA) kemik doku ve kırık iyileşmesine olumlu veya olumsuz etkisini bildiren çalışmaların yanında etkisinin olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (203). Diğer yandan, DFEMA ile yapılan bu deneysel çalışmaların yanı sıra önceki klinik çalışmalar gecikmiş kaynamanın gecikmeli veya hiç olmaması durumunda elektromanyetik uyarıyla % 64 ile % 85 arasında değişen başarı oranları bildirilmiştir. Ancak hala taze kırıkların tedavisinde etkili olup olmadığını netlik kazanmamıştır (203,214-225).

EMA uygulamalarında bir çok farklı parametre tedavi neticesine doğrudan etkili olmaktadır. EMA'nın frekansı, şiddeti, uygulama süresi; farklı dokularda farklı sonuçların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. FDA'ın da onayladığı birkaç hastalığında (gecikmiş veya inatçı iyileşmeyen kırıklar), EMA kullanımında tam anlamıyla bir tedavi protokolü geliştirilememiştir. Bunda da en önemli etken farklı parametrelerin farklı kombinasyonlarının, değişik dokularda etkilerinin ayrı olmasıdır. Bu nedenle de EMA'ların osteogenezis üzerine etkilerini inceleyen farklı araştırmalar etkin bir tedavi protokolü geliştirme açısından önemlidir (16,86,179,180,226). Bizde çalışmamızda EMA'nın frekansı (50 Hz), şiddeti ($1,5 \pm 0,2$ mT) ve uygulama süresini (6 saat/gün) yapılan çalışmaları göz önünde bulundurarak minimuma yakın değerlere indirerek bir tedavi protokolü gerçekleştirdik (16,86,179,180,226).

Buradaki amacımız EMA' nın farklı dokulardaki etkilerinin en aza indirilmesi ve EMA' nın kırık iyile mesindeki etkinli inin dü ük frekans (50 Hz), dü ük iddet (1,5±0,2 mT) ve dü ük uygulama süresi (6 saat/gün) altında ara tırılmasıydı.

Ottani ve ark. 'nın ratlarda yaptıkları çalı mada, EMA'ın kemik iyile mesi üzerine etkilerini histopatolojik olarak incelemi lerdir (227). Çalı mada 3 aylık Wistar cinsi 250-300g a ırlı nda ratlar kullanılmı tır. Tibialarda kırık olu turulmu ve kırık ın stabilizasyonu için 1mm'lik çelik tel kemi in meduller kanalına yerle tirilmi tir. Denekler 30 cm çapında ve 20 cm uzunlu unda silindirik formda homojen 50Hz, 70G elektromanyetik alan üreten sisteme günde 3 saat ve 30'dk aralıklarla yerle tirilmi . Denekler 2, 3, 5, ve 8. haftalarda sakrifiye edilmi ve tibialar histopatolojik incelemeye alınmı tır. Kırık olu turulduktan sonra, 2 haftalık histopatolojik bulgularda; kontrol grubunda, sadece damardan zengin ba dokusunun kırık sahasını doldurdu u izlenirken, periostun kom ulu undaki kallusta yer yer hipertrofik kalsifiye olmu kıkırdak hücrelerine rastlanılmı tır. Deney grubunda ise, kırık uçlarını ba layan birle tirici kallusun ba dokusuyla kaplandı ı ancak yer yer kıkırdak nodüllerinin olu tu u izlenmi tir. Periostun kom ulu undaki kallusta ise primer kemik yapım alanlarıyla birkaç kıkırdak hücresi nodüllerine rastlanılmı tır (227). 5 haftalık histopatolojik bulgularda ise; deney grubunda kontrol grubuna oranla periosta kom u alanlarda daha yaygın remodelling alanlarıyla, kırık uçları arasında kalan di er kesimlerde daha fazla lameller kemik olu um alanları izlenmi tir (227). Ara tırmacılar bu bulgular ı ı nda elektromanyetik alanların primer ossifikasyonu hızlandırarak osteogenezisi arttırdı ını bildirmi lerdir (227). Bizim çalı mamızda da 30 gün EMA uygulanan deney gruplarında yapılan histopatolojik incelemelerde yer yer lameller kemik olu um alanları izlenmi olup Ottoni ve arkadaş larının 5 haftalık histopatolojik bulguları ile uyumluluk göstermektedir. Ayrıca bizim çalı mamızda 21 günlük kontrol grubunun histopatolojik bulgularında, a ırlıklı olarak kıkırdak ve az miktarda immatür (woven) kemik izlenmi ve Ottoni ve arkadaş larının 2 haftalık kontrol grubu histopatolojik bulguları ile uyumluluk göstermi tir (227).

Fredericks ve ark. EMA uygulamasının tav anlarda tibial distraksiyon süresine etkilerini inceledikleri çalı mada 2,75-3,5 kg a ırlı nda New Zealand cinsi tav anlar kullanılmı lardır (228). Tav anların tibialarında 1mm'lik osteotomi ile kırık olu turularak eksternal fiksator uygulanmı tır. Distraksiyon post-operatif 1 günde ba lamı tır. Günde 2 kez

0,25 mm'lik distraksiyon 21 gün süresince toplam 10,5 mm olacak şekilde uygulanmıştır. Aynı amaçta deneklere her gün günde 1saat olmak üzere 1.5Hz'lik EMA tatbik edilmiştir. Tav anlar distraksiyondan sonra 9, 16 ve 23.günlerde sakrifiye edilmiştir. Sakrifiye edilen tav anların tibiaları alınmış ve tibialara torsiyon kuvveti uygulanarak oluşturdukları direnç de değerlendirilmiştir. EMA uygulanmış grupta distraksiyondan sonra 16.günde tibianın torsiyon kuvvetlerine direnci normal kemikle aynı de erde bulunmuştur. 23.günde ise tibianın torsiyonel kuvvetlere direnci normal kemikten daha iyi de erlere ulaşmıştır. Buna karşın kontrol grubunda 23. günde kemiğin torsiyonel kuvvetlere direncinin henüz normal kemik derecesine gelememiş gözlenmiştir (228). Yapılan radyografik analizler sonucunda EMA uygulanan grupta kallus oluşumunda artış ve kırık iyileşmesinin olgunlaşmasının daha erken meydana geldiği izlenmiştir ve buna bağlı olarak da kemiğin mekanik streslere direncinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalmanın sonucunda ara tırmacılar günde 1saat, 1.5Hz'lik EMA uygulamasının distraksiyon sonrası kemik iyileşmesini hızlandırdığını ve iyileşme kalitesini yükselttiğini bildirmişlerdir. Ancak uygulanacak EMA frekansının ve şiddetinin; tedaviyi etkileyen ana faktör olduğunu vurgulayan ara tırmacılar, farklı doz ve frekanslarda uygulamanın farklı sonuçlar doğurabileceğini vurgulamışlardır (228).

Takano ve ark. (212) yaptıkları deneysel çalışmada, EMA'ların ratlarda kemik iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmışlardır. Çalışmalarında Wistar cinsi ratları kullanmışlardır. Deneklerin premaksillasında 2 mm çapında kemik defektleri açmışlardır. Manyetik alan üretici, 60 cm uzunluğunda, 30 cm çapında silindirin üzerine 1mm'lik bakır telin 600 sarım olacak şekilde hazırlanmasıyla oluşturulmuştur. Sistem 100Hz'lik ve 1.8 Gauss şiddetinde elektromanyetik alan oluşturacak şekilde ayarlanmıştır. Denekler günde 12 saat olmak üzere 21 gün EMA'a maruz bırakılmıştır. Denekler defekt, defekt+DBM, defekt+DBM+EMA, defekt+EMA olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Yapılan histopatolojik incelemeler sonucunda Defekt+DBM+EMA grubunda diğer gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış yeni kemik oluşumu saptanmıştır. Sadece EMA uygulamasının yeni kemik oluşumunu anlamlı derece arttırmadığı vurgulanmıştır (212). Aynı çalışmada ALP (Alkelen fosfotaz) aktivitesi de değerlendirilmiştir. Yine DBM+EMA grubunda özellikle 7. günden itibaren hızlı ALP aktivite artışı gözlenmiştir ve bu artışın 14.güne kadar yükseldiği, 14. günden sonra azalarak 21. Günde diğer gruplarla eşit seviyeye geldiği gözlenmiştir. Sadece EMA uygulanan gruptaki ALP aktivitesi her ne kadar sadece defekt

olu turulan gruba göre özellikle 7. Günden sonra hızlı bir artı gösterse de bu artı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamı tır. Sonuçlar Ca² kullanımı yönünden incelendi inde EMA ve DBM uygulanan grupta Ca² tutulumu 14. günde en yüksek safhadayken, sadece EMA uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı derece artı gözlenmemi tir. 21. günde tüm grupların Ca² tutulumu aynı seviyeye gelmi tir (212). Histopatolojik incelemede ise greftlenmeyen yani sadece defekt ve EMA gruplarında 21.günde defekt sahasını fibröz doku doldururken, 35. günde yer yer yeni kemik yapım alanları görülmü tür. DBM ve DBM+EMA uygulanan gruplarda ise 21. günde defekt sahasını kaplayan osseos köprüler görölürken, 35. günde defekt sahasının neredeyse tamamının yeni kemik yapım alanlarıyla kaplandı ı izlenmi tir. Sonuç olarak ara tırmacılar EMA uygulamasının DBM'nin kemi i rejenere edici etkisini arttırdı ı ancak sadece EMA uygulamasının kemik iyile mesini anlamlı derecede arttırmadı ını bildirmi lerdir (212). Bizim yaptı ımız çalı mada Takano ve ark.'nın yaptı ı çalı mada uygulanan EMA frekansının (50Hz) ve süresinin (6 saat/gün) yarısı uygulanmasına kar ın 21 gün EMA uygulanan deney grubunun 21 gün kontrol grubu ile yapılan kar ıla tırılmasında a ırlıklı olarak immatür kemik ve az oranda kıkırdak doku izlenmi tir ve anlamlı sonuçlar elde edilmi tir. Bu sonuçlar bize EMA'nın frekansı, iddeti, uygulama süresinin, farklı ko ullarda farklı sonuçların ortaya çıkmasına neden oldu unu göstermektedir.

Valerio ve ark. eksperimental olarak yaptıkları çalı malarında deney hayvanı olarak kullandıkları atların sol metacarpal kemiklerine 3cm çapında defekt olu turularak EMA'nın iyile me üzerine etkilerini ara tırmı lardır (229). Yeni kemik minerilizasyon alanlarının ara tırılması için, deneklere 30 gün boyunca 75Hz'lik ve 28 G iddetinde EMA uygulanmı tır. Cerrahi operasyondan 15 ve 25 gün sonra hayvanlara 25-30mg/kg dozunda tetrasiklin klorid I.V. olarak enjekte edilmi tir. Deneklerden sakrifikasyonundan sonra defekt sahalarından kesitler alınarak mikro radyografi yöntemiyle inceleme yapılmı tır. Yapılan çalı ma sonucunda EMA'nın kemik iyile mesi sırasında osteoblastları stimule ederek, osteogenezisi hızlandırdı ını tespit etmi lerdir (229).

Midura ve ark.'nın (230) sıçanlarda yaptıkları çalı mada, fibular osteotomi sonrasında, EMA'nın kemik iyile mesi üzerine etkilerini mikro CT yöntemi kullanarak ara tırmı lardır. Çalı mada, 15 Hz ve 2 mT iddetinde manyetik alan üreteci kullanmı , günde 3 saat olmak üzere haftada 7 gün ve 5 hafta boyunca EMA uygulaması yapılmı tır. Operasyondan sonraki

13-20 günler arasında kallus hacminin EMA uygulanan grupta 2 kat daha fazla oldu u gözlenmi tir (230). Bu sonucun EMA'nın kemik iyile mesinin erken dönemlerinde yani proliferasyon ve diferansiasyon evrelerinde etkili olmasından kaynaklanabilece i vurgulanmı tır. 5 haftalık EMA uygulaması sonunda kemik defektinin EMA uygulanan grupta daha fazla trabeküler kemikle doldu unu, kortikal kemik geli iminin daha iyi oldu unu ve bunların sonucunda defekt sahasının iyile mesinin daha anlamlı oldu u ara tırmacılar tarafından bildirilmi tir (230).

Darendeliler ve ark. (231) 30 erkek guinea pig'de yaptıkları çalı mada, EMA'nın kemik iyile mesi üzerine etkilerini incelemi lerdir. Deneklerin mandibula gonial bölgelerine 3x1.5mm ölçülerinde defekt olu turarak 9. gündeki kemik iyile mesini kar ıla tırmı lardır. 15Hz frekanslı, 1.8mT iddetinde elektromanyetik alan günde 8sa uygulanmı tır. Ara tırmacılar, 9.gün sonunda kontrol grubunda, defekt sahasında ba dokusu ve vasküler dokuların tamirinin gerçekleşti ini gözlemlemi ler, EMA uygulanan grupta ise bunlara ilaveten yer yer yeni kemik yapımının ba ladı mı bildirmi lerdir. Elde edilen verilere göre EMA uygulanan gruptaki yeni kemik yapımının kontrol grubuna oranla daha hızlı oldu unu, bunun nedeninin de EMA uygulanan grupta Ca² 'nin tutulumunun daha iyi olmasından kaynaklandı ı dü ünülmü tür (231).

Buch ve ark. (232)'nin yaptıkları deneysel çalı mada, EMA stimülasyonu sonrası kemik rejenerasyonunun miktarını ara tırmı lardır. Çalı mada 4-6 kg a ırlı nda tav anlar kullanılmı tır. Tav anların proximal tibial metafizlerine 6 mm geni li inde, 10mm uzunlu unda, silindirik formda, ortası istenildi i zaman çıkarılabilen ve istenildi i zaman vidalarla etrafındaki implanta sabitlenebilen, yerle tirildikten sonra ortasındaki deliklerden implantın içine do ru iyile en kemik göçüne izin veren implant sistemi yerle tirilmi tir. 72 Hz ve 3 mT iddetinde EMA lokal olarak 3 hafta boyunca günde 2 saat uygulanmı , yerle tirilen implantın ortasındaki, vidayla tutturulmu hareketli parça çıkarılarak yine implantın alt tarafındaki delikten implantın içine do ru büyüyen kemik 1 kez EMA uygulamasından önce, 6 kez uygulama sırasında, 2 kez de uygulamadan sonra biyopsi amacıyla alınarak incelenmi tir. Ara tırmanın sonunda 72 Hz'lik EMA uygulaması kontrol grubuna oranla yeni kemik olu umunu az da olsa arttırmakta oldu u saptanmı tır. Ancak bu artı ın istatistiksel olarak anlam ta imadı ı ara tırmacılar tarafından bildirilmi tir.

Genç ve arkadaşlarının (2008) yaptığı çalışmada; manyetik alanın, 1 aylık süre uygulanmasıyla eritrosit deformabilitesini azalttı ve 3 aylık uygulamanın ise arttırdığı görülmüştür (233). Manyetik alanın bu 1 aylık süredeki etkilerinin, bizim çalışmamızda mix grupta pentoksifilin etkilerini baskılayarak, eritrosit deformabilitesini azaltarak, kan viskozitesini arttırdığı ve bunun sonucunda kemik iyileşmesini geciktirdiği düşünülmektedir (233).

Ksantin türevi (teofilin benzeri) bir fosfodiesteraz inhibitörü olan Pentoksifilin periferik vazodilatör bir ilaçtır. Periferik vazodilatör ilaçların çoğundan farklı olarak kanda reolojik etkiler de gösterir ve kanın viskozitesini azaltır (149). Kanın akı kanlık (reolojik) özellikleri organizmanın yeterli oksijenizasyonu ve canlılığının sürdürülmesinde belirleyici bir rol oynar. Pentoksifilin de tedavideki etkinliği esas olarak hemoreolojik etkileriyle kan akımını ve dokuların oksijenlenmesini arttırmasına bağlıdır. Pentoksifilin primer hemoreolojik etkisi eritrosit deformabilitesini arttırmak ve kan viskozitesini düşürmektir. Ancak bu temel hemoreolojik etkisinin yanında antiproliferatif, antiinflamatuar, antifibrotik etkileri de mevcuttur (149).

Pentoksifilin yeni doğan ratlardaki akciğer hasarında etkileri konusunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Enflamatuar hücreleri baskılamasının yanı sıra, pulmoner epitelyum hücrelerinden kemokin salınımının da pentoksifilin tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir (234). Hayvan deneyleri sonucunda pentoksifilin akciğer hasarı üzerine etkileri konusunda farklı sonuçlar alınmıştır. Sıçanlarda endotoksin ile geliştirilen akut akciğer hasarında pentoksifilinden fayda görülmüştür (234).

Gavino ve arkadaşları pentoksifilin hiperoksi uygulanan sıçanlarda pnömositlerin apoptozunu engellediğini göstermişlerdir (235). Ter Horst ve arkadaşları yaptıkları çalışmanın sonucunda, hiperoksi uygulanan yeni doğan sıçanlarda 150 mg/kg/g dozunda pentoksifilin kullanımı ile kontrol gruba göre sağ kalımın uzadığını, fibrin birikiminin belirgin azaldığını bildirmişlerdir (236).

Ratlarda oluşturulan pyelonefrit modelinde ise Yamurlu ve ark. intraperitoneal yoldan 100 mg/kg/gün dozunda verilen Pentoksifilin'in renal skar formasyonunu önlediğini göstermişlerdir (237).

Kurtulu ve arkadaşları ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada yeni doğanda görülen büyüme geriliği, düşük doğum ağırlığı ve düşük kemik mineral yoğunluğu gibi parametreleri incelemişler ve bunların maternal nikotin kullanımı ile doğrudan ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (238). Bu zararlı etkileri önlemek için hamilelik esnasında verilen Pentoksifilin'in, ratlarda, maternal nikotin kullanımının özellikle düşük doğum ağırlığı ve kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisini önleyebildiği belirtilmiştir. Bu çalışmada Pentoksifilin'in, yeni kemik oluşumunu ve kemik yoğunluğunu artırdığını destekleyen bir sonuç vermektedir (238).

Xu ve arkadaşları tarafından farelerde yapılan bir hayvan modeli çalışmasında, intrauterin fetal gelişme geriliği ve iskelet gelişme geriliğinin lipopolisakkaritlerle olan ilgisi araştırılmıştır (239). Maternal lipopolisakkarit fazlalığının, fetal gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı ve iskelet sistemi gelişiminde problemlere neden olduğu gösterilmiştir. Lipopolisakkarit enjeksiyonları sonrası, TNF- α ve mRNA (mesajcı RNA) sentezi hem maternal karaciğerde hem de plasentada artmış olarak bulunmuştur (239). Keza TNF-konsantrasyonu hem maternal serumda hem de amniyotik sıvıda artmış olarak saptanmıştır. Burada TNF-artışının gelişme geriliğine sebep olduğu savunulmaktadır. Çünkü aynı çalışmada maternal Pentoksifilin kullanımının (TNF-inhibitörü) fetal mortalite oranını ve lipopolisakkarit kökenli intrauterin büyüme ve iskelet gelişim problemlerini önlediği gösterilmiştir (239).

Pentoksifilin'in osteoblastlarını yoksa osteoklastlarını artırdığını net olarak bilinmemektedir. 2005 yılında Takami ve arkadaşları yayınladıkları bir makalede; fosfodiesteraz inhibitörlerinin hücre içi cAMP (Cyclic adenosine monophosphate) yıkımını engellediklerini ve böylelikle osteoklast üretimini arttırdıklarını bildirmişlerdir (240). Aynı makalede fosfodiesteraz inhibitörlerinin osteoklastların osteoblastlara dönüşümüne neden olan faktör üretimini arttırdıkları, osteoblastlardaki çeşitli reseptörleri uyararak osteoblast yapımını stimule ettikleri ve özellikle fosfodiesteraz 4'ün regülasyonda anahtar rol oynadığını belirtmişlerdir (240).

Lima ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise ratlarda oluşturdıkları periodontitisin tedavisinde Pentoksifilin'in etkili olduğunu göstermişlerdir. Bu etkiyi de Pentoksifilin'in TNF- α ve diğer sitokinlerin sentezini inhibe etmesine bağlamaktadırlar (241).

Tsutsunimoto ve arkadaşları Pentoksifilin'in TGF- β kaynaklı BMP-4 sentezi ile mezenimal osteoprogenitör hücrelerin, kondrojenik veya osteojenik reseptörlere yönlendirilebileceklerinden bahsetmektedirler. Böylelikle kemik oluşumunu artırmak için Pentoksifilin'in kullanılabilirliğini belirtmektedirler(242).

Aynı çalışmaları grubunun aynı yıl yayınladıkları diğer bir çalışmada ise osteoblastik hücre reseptörlerinin özellikle PDE2 (phosphodiesterase), PDE3 ve PDE4 inhibisyonu sayesinde BMP-4'ün artarak ALP aktivitesinin arttığını göstermişlerdir (243). Çalışmanın sonuç kısmında PDE enzimlerinin özellikle erken safhadaki osteoblastik hücre yapımının denetlenmesinde görevli oldukları belirtilmektedir. Selektif olarak PDE2, PDE3 ve PDE4, osteojenik hücrelerin osteoblastik yönde diferansiyasyon olmalarını sağlamaktadır (243).

Rawadi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise Pentoksifilin'in osteoblastik belirleyicileri arttırdığını, BMP bağımlı osteokalsini ise indüklediği belirtilmektedir (244).

cAMP fosfodiesteraz inhibitörü olan Pentoksifilin ve Rolipramın farelerde kemik oluşumunu artırdığını gösteren bir hayvan çalışması Kinoshita ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (245).

Pentoksifilin'in kırık iyileşmesi üzerine etkisinin, literatürde tek bir araştırma olduğu görülmektedir. Aydın ve arkadaşlarının (2007) kırık iyileşmesi üzerine yaptıkları çalışmada radyolojik incelemesinde kontrol ve Pentoksifilin gruplarının karşılaştırılmasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (11). Fakat birinci ve ikinci hafta sonuçlarına göre Pentoksifilin grubunda sayısal olarak kontrol grubuna göre daha fazla oranda kaynama saptanmıştır. Üçüncü hafta sonuçlarında ise durum tam tersidir. Kontrol grubundaki kaynama miktarının Pentoksifilin grubundan daha fazla olduğu saptanmıştır. Histolojik bulgular incelendiğinde ise birinci ve

üçüncü hafta sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmu tur (11). Birinci haftada Pentoksifilin grubundaki kaynama miktarı daha fazla iken, üçüncü haftada kontrol grubundaki kaynama daha fazla olarak bulunmu tur (11). Bizim yaptı ımız çalı mada da 21 gün ve 30 gün pentoksifilin uygulanan grupların kontrol grubu ile yapılan kar ıla tırılmasında histopatolojik ve istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmu tur. 21 gün ve 30 gün pentoksifilin uygulanan grupların kar ıla tırılmasında ise histopatolojik olarak az bir fark bulunurken istatikselsel olarak bu fark anlamlı bulunamamı tır.

Bu ilaç, periferik vazodilatatör etkisi nedeniyle dola ım sorunlarının tedavisinde ve kan akımının arttırılması gereken durumlarda klinikte sıklıkla kullanılmaktadır. Kanın viskozitesini azaltarak dokuların kanlanmasını ve oksijenlenmesini arttırmaktadır (11). Bu çalı mada kırık bölgesine kan akımının artması ile tamir olayında rol oynayan mediatör ve sitokinlerin kırık bölgesine ta ınarak konsantrasyonlarının arttırdı ı kanısına varılmı tır. Dolayısıyla çalı mamızda Pentoksifilin'in kırık iyile mesini hızlandırabilece i fikrine ula ılmı tır.

Pentoksifilin kullanımının ve EMA uygulamalarının kırık iyile mesi üzerine etkilerini tespit etmek üzere düzenlenen bu çalı mada, sonuçlar histolojik olarak de erlendirilmı tır. 21 ve 30 gün olmak üzere iki ana gruba ayrılan çalı mamızda; Pentoksifilin verilen, EMA uygulanan ve pentoksifilin+EMA' nın kombine uygulandı ı gruplar hem kendi aralarında hem de kontrol grupları ile kar ıla tırılmı tır.

Kırık olu turulduktan sonra 21 günlük histopatolojik bulgularda, kontrol grubunda a ırlıklı olarak kırık ve az miktarda immatür (woven) kemik, EMA uygulanan grupta a ırlıklı olarak immatür kemik ve az oranda kırık doku, EMA ve pentoksifilin kombine uygulandı ı gruplarda da az miktarda fibröz doku , a ırlıklı kırık doku ve çok az miktarda immatür kemik izlendi. EMA uygulanan grubun kontrol grubu ile yapılan kar ıla tırılmasında histopatolojik olarak anlamlı bulundu, pentoksifilin uygulanan grubun kontrol grubu ile yapılan kar ıla tırılmasında da histopatolojik olarak anlamlı fark bulunmu tur. EMA ve pentoksifilin kombine uygulandı ı grubun kontrol grubu ile yapılan kar ıla tırılmasında da histopatolojik olarak anlamlı fark bulunamamı tır.

Kırık olu turulduktan sonra 21 günlük histopatolojik bulgular istatistiksel olarak de erlendirildi inde; hem EMA ve hem de PTX uygulanan gruplarda kontrol grubu ile yapılan kar ıla tırılması istatistiksel olarak anlamlı bulunmu tur (EMA $p=0,009$, PTX $p=0,006$). EMA ve pentoksifilinin kombine uygulandı ı grubun kontrol grubu ile yapılan kar ıla tırılması istatistiksel olarak anlamlı bulunamamı tır ($p=0,144$). 21 günlük histopatolojik bulguların tüm gruplarının ki kare testi ile yapılan de erlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmu tur ($p=0,005$).

Kırık olu turulduktan sonra 30 günlük histopatolojik bulgularda, kontrol grubunda a ırlıklı olarak kırık ve az miktarda immatür (woven) kemik, EMA uygulanan grupta a ırlıklı olarak immatür kemik, az oranda matür kemik ve çok az oranda kırık doku, EMA ve pentoksifilinin kombine uygulandı ı gruplarda da az miktarda fibröz doku , a ırlıklı kırık doku ve çok az miktarda immatür kemik izlenmi tir. EMA uygulanan grubun kontrol grubu ile yapılan kar ıla tırılmasında histopatolojik olarak anlamlı, pentoksifilin uygulanan grubun kontrol grubu ile yapılan kar ıla tırılmasında da histopatolojik olarak anlamlı fark bulunmu tur. EMA ve pentoksifilinin kombine uygulandı ı grubun kontrol grubu ile yapılan kar ıla tırılmasında da histopatolojik olarak anlamlı fark bulunamamı tır.

Kırık olu turulduktan sonra 30 günlük histopatolojik bulgular istatistiksel olarak de erlendirildi inde; EMA uygulanan grubun kontrol grubu ile yapılan kar ıla tırılması istatistiksel olarak anlamlı bulunmu tur ($p=0,038$). Pentoksifilin uygulanan grubun kontrol grubu ile yapılan kar ıla tırılması da istatistiksel olarak anlamlı bulunmu tur ($p=0,011$). EMA ve pentoksifilinin kombine uygulandı ı grubun kontrol grubu ile yapılan kar ıla tırılması istatistiksel olarak anlamlı bulunamamı tır ($p=0,160$). 30 günlük histopatolojik bulguların tüm gruplarının ki kare testi ile yapılan de erlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı bulunamamı tır ($p=0,126$).

6. SONUÇLAR

Çalı mamızda, elektromanyetik alan ve pentoksifilin kemik iyile mesi üzerine etkileri histopatolojik olarak incelenmiştir. Yapılan de erlendirmeler istatistiksel olarak kıyaslanmı ve elde edilen sonuçlar a a ıda sıralanmı tır;

- 1- EMA (Elektromanyetik alan) uygulanan grubun 21 günlük dönemde kontrol grubu ile kar ıla tırılmasında kemik iyile mesinde olumlu etkileri oldu u histopatolojik olarak ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- 2- EMA (Elektromanyetik alan) uygulanan grubun 30 günlük dönemde kontrol grubu ile kar ıla tırılmasında kemik iyile mesinde olumlu etkileri oldu u histopatolojik olarak ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- 3- Pentoksifilin uygulanan grubun 21 günlük dönemde kontrol grubu ile kar ıla tırılmasında kemik iyile mesinde olumlu etkileri oldu u histopatolojik olarak ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- 4- Pentoksifilin uygulanan grubun 30 günlük dönemde kontrol grubu ile kar ıla tırılmasında kemik iyile mesinde olumlu etkileri oldu u histopatolojik olarak ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- 5- EMA ve Pentoksifilin kombine uygulandı ı grubun 21 günlük dönemde kontrol grubu ile kar ıla tırılmasında kemik iyile mesindeki etkileri histopatolojik olarak ve istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı.
- 6- EMA ve Pentoksifilin kombine uygulandı ı grubun 30 günlük dönemde kontrol grubu ile kar ıla tırılmasında kemik iyile mesindeki etkileri histopatolojik olarak ve istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı.
- 7- 21 günlük grupların tümünün kendi arasında ki kare testi uygulanarak yapılan kar ıla tırılmasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi.
- 8- 30 günlük grupların tümünün kendi arasında ki kare testi uygulanarak yapılan kar ıla tırılmasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilemedi.

7. KAYNAKLAR

1. Maksillo-Fasiyal Travmalı Hastalarda Orta-Yüz ve Mandibuler Kondil Fraktürlerinin De erlendirilmesinde Bilgisayarlı Tomografi le Konvansiyonel Radyografik Yöntemlerin Etkinli inin Kar ıla tırılması. Doktora Tezi Rezzan Tanrıkulu Diyarbakır 1997
2. Uyanık O.L, Yazıcıo lu D. Sayan B.N, Maksillofasiyal Kırıklarda Oklüzyon ve Maksillomandibular Fiksasyon Türkiye Klinikleri J.E.N.T. 2008; 1(4) : (42-50)
3. Neil H. Yuyk. Principles of management of fractures of the mandible. In : Larry J. Peterson Ed. *Priciples of Oral and Maxillofacial Surgery*, Philedelphia: Lippincott-Raven Publication; 1992: 407.
4. Amaratunga NA. The relation of age to the immobilization period required for healing of mandibular fractures. *J Oral Maxillofac Surg*, 1987;45:111-113.
5. Adell R, Eriksson B, Nylén O. Delayed healing of fractures of the mandibular body. *Int J Oral Maxillofac Surg* ,1987;16:15-24.
6. Bouxsein ML, Turek TJ Blake CA. Recombinant human bone morphogenic prtein-2 accelerates healing in a rabbit ulnar ulnar osteotomy model. *J Bone Joint Surg*, 2001;83:1219-1230.
7. Higgins TF, Dodds SD, Wolfe SW. A biomechanical analysis of fixation of intra-articular distal radial fractures with calcium-phosphate bone cement. *J Bone Joint Surg Am*, 2002;Sep:84:1579-1586.
8. Leisner S, Shahar R, Aizenberg I, Lichovsky D, Levin-Harrus T. The effect of short-duration, high-intensity electromagnetic pulses on fresh ulnar fractures in rats. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, 2002;49:33-37.
9. Doetsch AM, Faber J, Lynnerup N, Watjen I, Bliddal H, Dannekiold-Samsoe B. The effect of calcium and vitamin D3 supplementation on the healing of the proximal humerus fracture: a randomized placebo-controlled study. *Calcif Tissue Int*, 2004;75:183-8.
10. Larrson S, Kim W, Caja VL, Egger EL. Effect of early axial dynamization on tibial bone healing, *Clin Orthop Rel Res*, 2001;388:240-251.
11. Pentoksifilin kullanımının kırık iyile mesi üzerine etkisinin ratlarda incelenmesi Uzmanlık Tezi Dr. Bahattin Kerem AYDIN stanbul, 2007

12. Haines E. Pentoxifylline therapy in dermatology. *Dermatologic Clinics* 1988; 6(4):585-608.
13. Parfitt K (Ed). *Martindale: The Complete Drug Reference* (32nd ed). London: Pharmaceutical Press, 1999.
14. Perego MA, Sergio G, Artale F, Giunti P & Danese C. Haemorrhological improvement by pentoxifylline in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Current Medical Research & Opinion* 1986; 10(2):135-8.
15. Hood SC, Moher D & Barber GG. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials [comment]. *CMAJ Can Med Assoc J* 1996; 155(8):1053-9.
16. Otter MW, McLeod KJ, Rubin CT. Effects of electromagnetic fields in experimental fracture repair. *Clin Orthop Relat Res* 1998;Oct: 90-104.
17. Bassett C.A.L., Pawluk R.J., Pilla A.A. Acceleration of fracture repair by electromagnetic fields. A surgically noninvasive method. *Ann N Acad Sci* 1974; 238: 242-261.
18. Bassett CAL, et al. Effects of electrical current on bone in vivo. *Nature*. 1964; 204: 652.
19. Bassett CAL, Mitchell SN, Norton L, Pilla AA. A non-operative salvage of surgically resistant pseudoarthrosis and non-unions by PEMF. *Clin Orthop* 1977;1245: 128-143.
20. Colson DJ, Browett JP, Fiddian NJ, Watson B. Treatment of delayed non-union of fractures using PEMF. *J Biomed Eng* 1988; 10(4): 301-304.
21. Heckman JD, Ingram AJ, Loyd RD, et al. Nonunion treatment with pulsed electromagnetic fields. *Clin Orthop* 1981; 161: 58-66.
22. Lynch AF, MacAuley P. Treatment of bone non-union by electromagnetic therapy. *IJMS* 1985; 154(4): 153-155.
23. Murray JC, Farndale RW. Modulation of collagen production in cultured fibroblasts by a low-frequency, pulsed magnetic field. *Biochim Biophys Acta* 1985; 28.
24. Norton LA. Pulsed electromagnetic field effects on chondroblast culture. *Reconstr Surg Traumatol* 1985;19: 70-86.
25. Sharrard WJW, Sutcliffe ML, Robson MJ, Maceachern AG. The treatment of fibrous non-union of fractures by pulsing electromagnetic stimulation. *J Bone and Joint Surgery* 1982;64-B(2): 189-193.

26. Trock DH, Bollet AJ, Dyer RH, et al. A double-blind trial of the clinical effects of pulsed electromagnetic fields in osteoarthritis. *J Rheumatol* 1993; 20:2166-2167.
27. Bassett CAL, Mitchell SN, Schink MM. Treatment of therapeutically resistant non-unions with bone grafts and pulsing electromagnetic fields. *The journal of bone and joint surgery* 1982; 64-A(8): 1214-1220.
28. Otter MW, McLeod KJ, Rubin CT. Effects of electromagnetic fields in experimental fracture repair. *Clin Orthop Relat Res* 1998;Oct: 90-104.
29. Ryaby JT. Clinical effects of electromagnetic and electric fields on fracture healing. *Clin Orthop Rel Res* 1998; 355S: 205-215.
30. Roberts WE, Hartsfield JK. Bone development and function: genetic and enviromental mechanisms. *Semin Orthod*, 2004;10:100-122.
31. Tanakol R. Fizyopatolojik Etmenler içinde Gökçe Kutsal Y(Ed.) *Osteoporoz*. Günes Kitabevi Ltd.Sti., Ankara,2005:3-70
32. Bancroft JD, Stevens A: *Theory and Practice of Histological Techniques*. 4th ed. Churchill Livingstone, Newyork, Chapter 15, page 309-339, 1996
33. Junqueira LC, Carneiro J: *Basic Histology*, 10th ed., McGraw-Hill, New York, Chapter 8, page: 144-146, 2003
34. Bernard GW. Healing and repair of osseus defects. *Dent Clin North Am* 1991; 35: 469-477
35. Doblare M, Garcia JM, Gomez MJ. Modelling bone tissue fracture healing: a reiew. *Engineering Fracture Mechanics* 2004; 71: 1809-1840
36. Hüsmani T. Siklosporin-A uygulanan sıçanlarda, antioksidanların (selenium ve vitamin E), çekim yarası iyileşmesi izerine etkilerinin histopatolojik ve biyokimyasal olarak incelenmesi. stanbul Üniversitesi SağlıkBilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, stanbul, 2007
37. Sikavitsas VI,Temenoff JS, Mikos AG. Biomaterials and bonemechanotransduction *Biomaterials* 2001; 22: 2581-2593
38. Sirin SY. Deneysel olarak meydana getirilen kemik defektlerine yerlestirilen farklı tipteki yapay kaynaklı greft materyallerinin kemikleşmesinde hiperbarik oksijen uygulamasının etkilerinin incelenmesi. stanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, stanbul, 2005

39. Martin, R.B. Burr, D.B., Mechanical adaptation, in Structure, Function and Adaptation Of Compact Bone. Raven Press, New York, 1989,chaps.2,4,7 and 8.
40. Erkoçak A. (1983). Genel Histoloji 4. Baskı. Okan Da ıtımcılık Yayıncılık Ltd. ti. stanbul.
41. Sa lam, M. (1984). Genel Histoloji. 2.Baskı. Ogun Karde ler Matbaacılık Sanayii, Ankara.
42. Cowin, S. C. Bone Mechanics Handbook. 2nd edn. Boca, Raton, London, New York, Washington: CRC Press. 2001; Bölüm 1: 1-68, Bölüm 2: 1-24.
43. Aslanbey,D.(1996). Veteriner Ortopedi ve Travmatoloji. ^Bakı, Medisan Yayınevi, Ankara.VIII+341.
44. Whittick, W.G (1974). Canine Orthopedics. Lea and Febiger, Philadelphia, XIII+481
45. Marks S.C., Popoff S.N. Bone cell biology: The regulation of development , structure, and function in the skeleton. The American Journal of Anatomy 1988; 183: 1-44.
46. Tanrıkulu R., Erol B.,Büyükbayram H., Görgün B. Yönlendirilmi Kemik Rejenerasyonunda Tip I Kollajen Membran ve nsan Perikardı Kullanımının Histopatolojik Olarak Kar ıla tırılması T.Klin J Dental Sci 2001 7:59-64
47. Trombositten zengin ve fakir plazmanın kritik boyutta kemik defekti iyile mesine etkisi uzmanlık tezi Dr. Kemal Fındıkçio lu Ankara2006
48. Tuskan C, Yaltırık M. Oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılan Biyomateryaller.Bölüm I,II, .Ü. Dishekimliği Fakültesi Yayınları, stanbul, 2002
49. Garant, P. R. Oral Cells And Tissues. Quintessence Publishing Co. Inc. Illinois: 2003 Chapter 7-8.
50. Rubin E, Farber J.L. Pathology. Philadelphia: JB Lippencott, 1988.
51. Caplan A.I., Pechak D. The cellular and molecular biology of bone formation. In: Peck W.A.(Ed). Bone and Mineral Research. New York:Elsevier, 1987:117.
52. Fawcett DW, Bloom W. A textbook of histology. WB Saunders Comp. 10th ed. Philadelphia, London, Toronto 1975; 244,282.
53. Price JS, Oyajobi BO, Russel RGG. The cell biology of bone growth. nternette web sayfası, Erisim 01.10.2006, Department of human metabolismand clinical biochemistry, Sheffield University Medical School UK
54. Atalay B. Deneysel Olarak Demir Eksikliği Anemisi Yapılan Sıçanlarda Kemik Defektlerine Yerlestirilen Greft Materyallerinin Kemik yilesmesine Etkisinin

- Histopatolojik Olarak ncelenmesi. stanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, stanbul, 2007
55. Ham AW, Cormack DH. *Histophysiology of Cartilage, Bones and Joints*. Philadelphia, JB Lippincott, 1979
56. Çankaya AB. Deneysel olarak oluşturulan kemik defektlerinde iki farklı kriyojen madde olan sıvı nitrojen ve karbondioksit gazı uygulamasının kemik iyileşmesi üzerine olan etkilerinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi. stanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, stanbul, 2006
57. Junguiera LC, Carneiro J, Kelley RO. *Temel Histoloji*. 8.Baskı. _stanbul :Baris Kitabevi Ltd. Sti. 1998; 132-151
58. Owen M. The origin of bone cells. *Int Rev Cytol*1970; 28: 213 Young RW. Nucleic acids, protein synthesis and bone. *Clin Orthop Rel Res* 1963; 26: 147
59. Young RW. Nucleic acids, protein synthesis and bone. *Clin Orthop RelRes* 1963; 26: 147
60. Çakarar S. Sıçan tibialarında oluşturulan distraksiyon osteogenezisinde trombin peptidi (TP508) uygulamasının kemik üzerindeki histopatolojik etkilerinin incelenmesi. _stanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, stanbul, 2008
61. Jee WSS. Integrated bone tissue physiology, Anatomy and physiology. n Cowin SC(Ed) *Bone Mechanics Handbook*. 2. ed. Florida: CRC press; 2001:1-68
62. Gürgan T. Jinekolojik yönden Osteoporozu Yaklaşım. _çinde Gökçe Kutsal Y(Ed.) *Osteoporoz*. Günes Kitabevi Ankara 2005;213-230
63. Puzas, F. J. and Lewis, G. D., Biology of osteoclasts and osteoblasts, in Orthopaedics. Principles of Basic and Clinical Science, Bronner,F., and Worrell, R. V., Eds., CRC Press, Boca Raton, FL, 1999, chap. 3.
64. Kierszenbaum AL: Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology, 1st ed.Mosby Inc., St. Louis, Chapter 5, page 131, 2002
65. Buckwalter J.A., Glimcher M.J., Cooper R.R., Recker R. Bone biology. Part 1. Structure, blood supply, cells, matrix and mineralization. *J Bone Joint Surg Am*. 1995; 77A: 1256.
66. Bernard G.W. Healing and repair of osseous defects. *Dent Clin North Am*. 1991; 35: 469-477.

67. Hollinger J.O., Buck C.D., Bruder P.S. Biology of Bone Healing: Its Impact on Clinical Therapy. In "Tissue Engineering: Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics". Lynch S.E., Genco R.J., Marx, R.E. 1st edition Quintessence Publishing, 1999, chap 1.
68. Marie ,P.J. Celluler and moleculer alterations of osteoblasts in human disorders of bone formation. *Histol. Histopathol*,1999; 14, 525.
69. Junguiera, L.C., Carneiro, J., Kelley, R.O. Temel Histoloji. 8.Baskı. _stanbul : Baris Kitabevi Ltd. Sti. 1998; 132-151.
70. Bostrom MPG, Yang X, Koutras I. Biologics in bone healing. *Curr Opin Orthop*, 2000;11:403-412.
71. Jee WSS. Structure and function of bone tissue, in Bronner F, Worrell RV(Eds) *Orthopaedics, Principles of Basic and Clinical Science*, CRC Press,Boca Raton, FL, 1999, chap. 1.
72. Nancy A, Whitson SW, Bianco P. Bone. In: Antonio Nanci Ed. *Ten Cate's Oral Histology*, St. Louis, Missouri: Mosby Inc; 2003:111-145.
73. Tanrıku R., Erol B.,Büyükbayram H.Kemik Defektlerinin Rejenerasyonunda Yalnızca Allojenik Kemik Greftinin ve Kollajen Membran ile Birlikte Kullanımının Deneysel Olarak Ara tırılması T.Klin J Dental Sci 2001 7:59-64
74. stanbul Teknik Üniversitesi Metalurji ve Malzeme Mühendisli i MBM 514 Biyomalzemeler Ortopedik Biyomalzeme Uygulamaları Prof.Dr. Gültekin Göller2010-2011 Bahar Dönemi
75. Buckwalter J, Glimcher M, Cooper R. *Skeletal Growth and Development: Clinical Issues and Basic Science Advances*. 1st Ed. River Road Rosemont, Illinois: American Academy of Orthopaedic Surgeons Press: 1998
76. Cowin S. Properties of cortical bone and theory of bone remodelling. *J Biomech*, 1990;2:119-153
77. Pasinli A.,Aksoy S.,Yapay Kemik Uygulamaları cin Hidroksiapatit, Biyoteknoloji Elektronik Dergisi ,Cilt 1 ,No 1,2010, zmir
78. Schenk RK: Biology of fracture repair.In Browner BD,Jupiter JB,Levine AM,Trafton PG(ed).Skeletal Trauma Vol 1.Third edition.Saunders Co,Philadelphia 2003;29-73
79. Buckwalter JA,Glimcher MJ,Cooper RR,Recker R: Bone biology-II.In PritchardDJ(ed). Instructional Course Lectures Volume 41,AAOS,1996;387-99

80. Extrakorporeal sok dalgası tedavisinin normal ve deperioste rat femurlarında kırık iyilemesi üzerine etkilerinin karşılaştırılması Dr. Birhan OKTAS uzmanlık tezi düzce,2008
81. Oral O. L-Dopa'nın allojenik kemik grefti uygulanan ve uygulanmayan kemik defektlerinde iyileşme üzerindeki etkilerinin incelenmesi. stanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2000
82. . Einhorn TA: The cell and molecular biology of fracture healing. Clin Orthop Relat Res.
83. Phillips AM: Overview of the fracture healing cascade.Injury 2005; 365:5-7
84. Cornell CN,Lane JM: Newest factors in fracture healing. Clin Orthop Relat Res. 1992;277:297-311
85. Brond AR, Rubin TC. Fracture healing. Surgery of the musculoskeletal system.2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1990; 1: 93-114.
86. Çağlar Ö. Darbeli gürültü tarzındaki elektromagnetik alanın taze kırıklarda kırık iyileşmesi üzerine etkileri : deneysel araştırma. Uzmanlık Tezi, stanbul Üniv.Tıp Fakültesi 1991; stanbul.
87. Cruess RL. Healing of bone,tendon and ligament : Fractures. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Co, 1984:1:147-167
88. Gartner Leslie P, Hiatt James L. Color Textbook of Histology. 1997: 114-130
89. Brond AR, Rubin TC. Fracture Healing. Surgery of the Musculoskeletal System. 2nd ed. New York:Churchill Livingstone, 1990:1: 93-114
90. Miller Mark D. Review of Orthopaedics. 2nd edition.1996: 1-22
91. 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 2000: 5(1):64-70
92. Khan SN. Bone growth factors:Orthop. Clin. NorthAm. 2000: 31(3):375-388
93. Sibel Serin Kılıço lu Mikroskopi düzeyinde kırık iyilemesi Ankara üniversitesi tıp fakültesi mecmuası cilt 55, sayı 2, 2002
94. Buckwalter JA,Einhorn TA,Marsh JL: Bone and joint healing. In Bucholz W,HeckmanJD (ed). Fractures in Adults Vol 1. Fifth edition. Lippincott Co,Philadelphia 2001; 245-71

95. Ege R: Kırık iyileşmesi(biyolojisi).In Travmatoloji:kırıklar,eklem ve digeryaralanmalar.Cilt 1.Besinci baskı. Ankara ,2001;55-94
96. Woll TS, Duwelius PJ: The segmental tibia fracture. Clin Orthop Relat Res. 1992; 281:204-207
97. Brinker Mark R, O'Connor D. Kemik. In: Miller M (Ed) *Miller'in Ortopedi Kitabı*. Çeviri editörleri Yetkin H, Yazıcı M, Ankara, Adya, 1-44, 2006
98. Wilkins Kaye. Travma. In: Lynn Staheli (Ed) *Pediatric Ortopedi*. Çeviri editörü Yalçın S, Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul, 203-260, 2005.
99. 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.
100. Jensen JE, Jensen TG,Smith TK,et al: Nutrition in orthopaedic surgery. J Bone Joint Surg 1982;64A:1263-72
- 101.Leung KS, Sher AH,Lam TSW,et al: Energy metabolism in fracture healing. J Bone JointSurg 1989;71B:567-660
- 102.Einhorn TA, Bonnarens F, Burstein AH: The contributions of dietary protein and mineral to the healing of experimental fractures:a biomechanical study. J Bone Joint Surg1986;68A:1389-95
- 103.Jungueria Carlos L, Carnerio J, Kelley O. Bone. In: *Basic istology*.Appleton and Lange, New Jersey, 132-151, 1995.
- 104.Brond AR, Rubin TC. Fracture Healing. In: *Surgery of the MusculoskeletalSystem*. Churchill Livingstone, New York 1: 93–114, 1990.
- 105.Gartner Leslie P, Hiatt James L. Cartilage and bone. *Color Textbook ofHistology*. Saunders, Saint Louis, 114–130, 1997.
- 106.Raikin SM, Landsman JC, Alexander VA,et al: Effect of nicotine on the rate and strength of long bone fracture healing. Clin Orthop Relat Res. 1998 ;353:231-37
- 107.Yorgancıgil H, Özerdemoglu RA, Korkusuz F, Erdogan N: Nikotinik sıçanlarda kırık iyileşmesi üzerindeki etkileri.Turkish Journal of Arthroplasty and Arthroscopic Surgery.1998;9(1):32-35
- 108.Us Ali Kemal. Kırıklar hakkında genel bilgiler. *Ankara Üniversitesi TıpFakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü Ders Notları*, Ankara, 2005.
- 109.Speer Dp, Urst Mr. Experimental Intracellular Calcification Of Muscle. *Clin Orthop Relat Res*, 1965;39:213-231.

- 110.Lind M, Schumacker B, Soballe K, Keller J, Melsen F, Bunger C. Transforming growth factor-beta enhances fracture healing in rabbit tibiae. *Acta Orthop Scand*, 1993;64:553-556.
- 111.Linkhart TA, Jennings JC, Mohan S, Wakley GK, Baylink DJ. Characterization of mitogenic activities extracted from bovine bone matrix. *Bone*, 1986;7:479-487.
- 112.Nash TJ, Howlett CR, Martin C, Steele J, Johnson KA, Hicklin DJ. Effect of platelet-derived growth factor on tibial osteotomies in rabbits. *Bone*, 1994;15:203-208.
- 113.Schmid C. The regulation of osteoblast function by hormones and cytokines with special reference to insulin-like growth factors and their binding proteins. *J Intern Med*, 1993;234:535-542.
- 114.Stewart KJ, Weyand B, van't Hof RJ, White SA, Lvoff GO, Maffulli N, Poole MD. A quantitative analysis of the effect of insulin-like growth factor-1 infusion during mandibular distraction osteogenesis in rabbits. *Br J Plast Surg*, 1999;52:343-350.
- 115.Gong ZY, Zhou SX, Gu XM, Li DC, Sun ML. Effect of recombinant human basic fibroblast growth factor on angiogenesis during mandible fracture healing in rabbits. *Chin J Traumatol*, 2003;6:242-244.
- 116.Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, Mitsock LM, Whitters MJ, Kriz RW, Hewick RM, Wang EA. Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. *Science*, 1988;242:1528-1534.
- 117.Yazawa M, Kishi K, Nakajima H, Nakajima T. Expression of bone morphogenetic proteins during mandibular distraction osteogenesis in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg*, 2003;61:587-592.
- 118.Valentin-Opran A, Wozney J, Csimma C, Lilly L, Riedel GE. Clinical evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Clin Orthop Relat Res*, 2002;395:110-120.
- 119.Payne JM, Cobb CM, Rapley JW, Killoy WJ, Spencer P. Migration of human gingival fibroblasts over guided tissue regeneration barrier materials. *J Periodontol*, 1996;67:236-244.
- 120.Frame JW. Porous calcium sulphate dihydrate as a biodegradable implant in bone. *J Dent*, 1975;3:177-187.
- 121.Borrelli J Jr, Prickett WD, Ricci WM. Treatment of nonunions and osseous defects with bone graft and calcium sulfate. *Clin Orthop Relat Res*, 2003;411:245-254.

- 122.DeLuca HF, Krisinger J, Darwish H. The vitamin D system. *Kidney Int Suppl*, 1990;29:2-8.
- 123.Delgado-Martinez AD, Martinez ME, Carrascal MT, Rodriguez-Avial M, Munuera L. Effect of 25-OH-vitamin D on fracture healing in elderly rats. *J Orthop Res*, 1998;16:650-653.
- 124.Baltzer AW, Lieberman JR. Regional gene therapy to enhance bone repair. *Gene Ther*, 2004;11:344-350.
- 125.Igarashi A, Yamaguchi M. Characterization of the increase in bone 66 kDa protein component with healing rat fractures: stimulatory effect of zinc. *Int J Mol Med*, 2002;9:503-508.
- 126.Li M, Ke HZ, Qi H, Healy DR, Li Y, Crawford DT, Paralkar VM, Owen TA, Cameron KO, Lefker BA, Brown TA, Thompson DD. A novel, non-prostanoid EP2 receptor-selective prostaglandin E2 agonist stimulates local bone formation and enhances fracture healing. *J Bone Miner Res*, 2003;18:2033-2042.
- 127.Schantz JT, Hutmacher DW, Lam CX, Brinkmann M, Wong KM, Lim TC, Chou N, Guldberg RE, Teoh SH. Repair of calvarial defects with customised tissue-engineered bone grafts II. Evaluation of cellular efficiency and efficacy in vivo. *Tissue Eng*, 2003;9:127-139.
- 128.Paavolainen P, Taivainen T, Michelsson JE, Lalla M, Penttinen R. Calcitonin and fracture healing. An experimental study on rats. *J Orthop Res*, 1989;7:100-106.
- 129.Cao Y, Mori S, Mashiba T, Westmore MS, Ma L, Sato M, Akiyama T, Shi L, Komatsubara S, Miyamoto K, Norimatsu H. Raloxifene, estrogen, and alendronate affect the processes of fracture repair differently in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res*, 2002;17:2237-2246.
- 130.Mofid MM, Inoue N, Atabey A, Marti G, Chao EY, Manson PN, Vander Kolk CA. Callus stimulation in distraction osteogenesis. *Plast Reconstr Surg*, 2002;109:1621-1629.
- 131.De Bastiani G, Aldegheri R, Renzi Brivio L. The treatment of fractures with a dynamic axial fixator. *J Bone Joint Surg Br*. 1984;66:538-545.
- 132.Lazo-Zbikowski J, Aguilar F, Mozo F, Gonzalez-Buendia R, Lazo JM. Biocompression external fixation. Sliding external osteosynthesis. *Clin Orthop Relat Res*, 1986;206:169-184.

133. Kenwright J, Richardson JB, Cunningham JL, White SH, Goodship AE, Adams MA, Magnussen PA, Newman JH. Axial movement and tibial fractures. A controlled randomised trial of treatment. *J Bone Joint Surg Br*, 1991;73:654-659.
134. Gill AL, Bell CN. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. *QJM*, 2004;97:385-395.
135. Hupp JR, Duddlestone DN. Medical management of the surgical patient. In: Michael Milioro Ed. *Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery*, Ontario: BC Decker Inc; 2004: 17-47.
136. Yablon IG, Cruess RL. The effect of hyperbaric oxygen on fracture healing in rats. *J Trauma*. 1968;8:186-202.
137. Van Merkesteyn JP, Balm AJ, Bakker DJ, Borgmeyer-Hoelen AM. Hyperbaric oxygen treatment of osteoradionecrosis of the mandible with repeated pathologic fracture. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1994;77:461-464.
138. Muhonen A, Muhonen J, Lindholm TC, Minn H, Klossner J, Kulmala J, Happonen RP. Osteodistraction of a previously irradiated mandible with or without adjunctive hyperbaric oxygenation: an experimental study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2002;31:519-524.
139. Chung B, Wiley JP. Extracorporeal shockwave therapy: a review. *Sports Med*. 2002;32:851-865.
140. Delius M, Draenert K, Al Diek Y, Draenert Y. Biological effects of shock waves: in vivo effect of high energy pulses on rabbit bone. *Ultrasound Med Biol*, 1995;21:1219-1225.
141. Kusnierczak D, Brocai DR, Vettel U, Loew M. Effect of extracorporeal shockwave administration on biological behavior of bone cells in vitro. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*, 2000;138:29-33.
142. Hsu RW, Tai CL, Chen CY, Hsu WH, Hsueh S. Enhancing mechanical strength during early fracture healing via shockwave treatment: an animal study. *Clin Biomech*, 2003;18:S33-39.
143. David R, Nissan M, Cohen I, Soudry M. Effect of low-power He-Ne laser on fracture healing in rats. *Lasers Surg Med*, 1996;19:458-464.
144. Yaakobi T, Maltz L, Oron U. Promotion of bone repair in the cortical bone of the tibia in rats by low energy laser (He-Ne) irradiation. *Calcif Tissue Int*, 1996;59:297-300.

145. Garavello-Freitas I, Baranauskas V, Joazeiro PP, Padovani CR, Dal Pai-Silva M, da Cruz-Hofling MA. Low-power laser irradiation improves histomorphometrical parameters and bone matrix organization during tibia wound healing in rats. *J Photochem Photobiol B*, 2003;70:81-89.
146. Samlaska CP, Winfield EA. Pentoxifylline. Clinical review. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 603-621.
147. Kahya AS. Kolon obstrüksiyonu nedeni ile uygulanan rezeksiyon sonrası, düşük molekül a ırlıklı heparin, papaverin ve pentoksifilinin anastomoz iyile mesi üzerine etkileri. Ü Cerrahpa a Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi. stanbul, 2001.
148. Ward A, Clissold S. Pentoxifylline: A review of its Pharmacodynamics and Pharmacokinetic Properties, and its Therapeutic efficacy. *Drugs* 34: 50-97, 1987.
149. Kayaalp O uz S. Tıbbi Farmakoloji. Feryal Matbaacılık, Ankara, Cilt 2. 1200-1201, 1992.
150. Muller R. Hemorheology and peripheral vascular diseases: A new therapeutic approach. *J Med* 12: 209-236. 1981
151. Ehrly AM. the effect of pentoxifylline on the deformability of erythrocytes and on the muscular oxygen pressure in patients with chronic arterial disease. *J Med* 10: 331-338. 1979
152. Leonhardt H, Grigoleit HG. Effects of pentoxifylline on red blood cell deformability and blood viscosity under hiperosmolar conditions. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 299: 197-200. 1977.
153. Angelkort B, Maurin N, Boateng K. Influence of pentoxifylline on erythrocyte deformability in peripheral occlusive arterial disease. *Curr Med Res Opin* 6:255-258. 1979.
154. Aviado DM. Peripheral vasodilators versus pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication *Ric Clin Supplement* 1.
155. Guillot M, Marcel GA, Stoltz FF. Influence of pentoxifylline on erythrocyte filtrability and microrheology. A pharmacological study. 3rd Int Congr Biorheology. La Jolla. CA. 1978.
156. Buchanan N, Moodly GP. The effect of pentoxifylline on human erythrocyte adenosine triphosphate. *IRCS Med Sci* 5:43. 1977

157. Stefanovic V. Effect of pentoxifylline on energy rich phosphates in rat's erythrocytes. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 10: 747-750. 1975
158. Seiffge D: Effect of pentoxifylline on red cell aggregation. *IRCS Med Sci* 8:727. 1982
159. Lin SL, Chen YM, Chien CT, Chiang WC, Tsai CC, Tsai TJ. Pentoxifylline attenuated the renal disease progression in rats with remnant kidney. *J Am Soc Nephrol* 2002 ;13(12):2916-2929.
160. Tsai TJ, Lin RH, Chang CC, Chen YM, Chen CF, Ko FN, Teng CM. Vasodilator agents modulate rat glomerular mesangial cell growth and collagen synthesis. *Nephron* 1995;70(1):91-99.(In medline)
161. Heystek HC, Thierry AC, Soulard P, Moulon C. Phosphodiesterase 4 inhibitors reduce human dendritic cell inflammatory cytokine production and Th1-polarizing capacity. *Int Immunol* 2003;15(7):827-835.(In medline)
162. Wood G. General principles of fracture treatment. In: Canale (Ed) *Campbell's Operative Orthopaedics*. Mosby, Philadelphia, 2669-2724, 2003
163. Horiuchi H, Saito N, Kinoshita T, Wakabayashi S, Tsutsumimoto T, Takaoka K. Enhancement of bone morphogenetic protein-2-induced new bone formation in mice by the phosphodiesterase inhibitor pentoxifylline. *Bone*. Mar;28(3):290-4, 2001.
164. Pasquier C, Franzini E, Abedinzaldelr Z, Hakim J. Protective effect of pentoxifylline against hydroxyl radical-induced damage to proteins in pentoxifylline and analogues: effects on leukocyte function. In: Hakim J, Mandel GL (Eds). Basel: Karger; 1988; 91-6.
165. Freitas JP, Filipe P, Guerra Rodrigo F. Potential antioxidative effects of pentoxifylline. *C R Seances Soc Biol Fil* 1995;189:401-5.
166. Sener G, Akgun U, Satiroglu H, Topaloglu U, Keyer-Uysal M. The effect of pentoxifylline on intestinal ischemia/reperfusion injury. *Fundam Clin Pharmacol* 2001;15:19-22.
167. Sulkowska M, Sulkowski S, Skrzydlewska E. The effect of pentoxifylline on ultrastructure and antioxidant potential during cyclophosphamide-induced liver injury. *Submicrosc Cytol Pathol* 1999;31:413-22.
168. Viladkar A, Juvekar A, Chitnis M, Advani S. Amelioration of doxorubicin resistance by pentoxifylline in human chronic myeloid leukemia cells in vitro. *Sel Cancer Ther* 1991;7:119-26.

- 169.Horiuchi H, Saito N, Kinoshita T, Wakabayashi S, Tsutsumimoto T, Takaoka K. Enhancement of bone morphogenetic protein-2-induced new bone formation in mice by the phosphodiesterase inhibitor pentoxifylline. *Bone*. Mar;28(3):290-4, 2001.
- 170.Kirsch DL. Cranial electrotherapy stimulation for anxiety, depression, insomnia, cognitive dysfunction, and pain. In: Rosch PJ, Markov MS (Eds). *Bioelectromagnetic Medicine*. Marcel Dekker, Inc 2004.
- 171.Fukada E, Yasuda I. On the piezoelectric effect of bone. *J Physiol Soc Japan*1957; 12: 121-128.
- 172.Becker RO, et al. A method for producing cellular dedifferentiation by means of very small electrical currents. *NY Acad Sci* 1967; 29: 606.
- 173.Yasuda, I. Dynamics callus and electric callus. *J. Bone and Joint Surg.* 1958;40-A: 227.
- 174.Leisner S, Shahar R, Aizenberg I, Lichovsky D, Levin-Harrus T. The effect of short-duration, high-intensity electromagnetic pulses on fresh ulnar fractures in rats. *J VetMed A Physiol Pathol Clin Med.* 2002 Feb;49(1):33-37
- 175.Gossling HR, Bernstein RA, Abbott J. Treatment of ununited tibial fractures: A comparison of surgery and PEMF. *Orthopedics* 1992; 15(6): 711-719.
- 176.Murray DG. The electrical control system regulating fracture healing in amphibians. *Clin. Orth.* 1970; 73: 169.
- 177.Cumalı .A. Bası yaralarında ultriviolet ışınları, çok düşük frekanslı pulse elektromanyetik alan ve konvansiyonel yara bakımı uygulamalarının etkinliği. *Uzmanlık Tezi, Ege Üniv. Tıp Fakültesi* 1998; zmir.
- 178.Eyres KS, Saleh M, Kanis JA. Effect of pulsed electromagnetic fields on bone formation and bone loss during limb lengthening. *Bone* 1996; 18: 505-509. Orzan C. Lomber spondilartrozda çok düşük frekanslı pulse elektromanyetik alan tedavisinin etkinliği. *Uzmanlık Tezi. Ege Üniv. Tıp Fakültesi* 2001; zmir.
- 179.Orzan C. Lomber spondilartrozda çok düşük frekanslı pulse elektromanyetik alan tedavisinin etkinliği. *Uzmanlık Tezi. Ege Üniv. Tıp Fakültesi* 2001; zmir.
- 180.Bassett CAL. The development and application of pulsed electromagnetic fields for ununited fractures and arthrodeses. *Orthop Clin North Am* 1984; 15: 61- 87.

- 181.Fitzsimmons RJ, Farley J, Adey WR, Baylink DJ. Frequency dependence of increased cell proliferation, in vivo, in exposures to a low-amplitude, lowfrequency electric field. *J Cell Physiol* 1989; 139: 586-591.
- 182.Lynch AF, MacAuley P. Treatment of bone non-union by electromagnetictherapy. *IJMS* 1985; 154(4): 153-155.
- 183.Sharrard WJW, Sutcliffe ML, Robson MJ, Maceachern AG. The treatment of fibrous non-union of fractures by pulsing electromagnetic stimulation. *J Boneand Joint Surgery* 1982;64-B(2): 189-193.
- 184.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.
- 185.S Kabak, F Balkar, F Duygulu. The importance of fracture hematoma in fracture union Replacement of hematoma over the fracture site: an experimental study. *Acta OrthopTraumatol Turc*, 2001; 35: 252–259.
- 186.Kırdemir V. Kırık tedavisinin genel prensipleri. in Akgün I, çeviri ed. *Campbell'sOperative Orthopaedics* 10th. Ed. (Türkçe Baskı). Hayat tıp Kitapçılık, 2007. s; 2686–7.
- 187.Orhan Z, Alper M, Senel F, Yılmaz N, Sayar U: The effect of extracorporeal shockwave treatment on the healing of experimental rat tibial fractures. *Acta OrthopTraumatol Turc* 2001; 35(4); 351–357.
- 188.Gaston, M. S.; Simpson, A. H. R. W. Inhibition of fracture healing. *J Bone JointSurg [Br]* 2007; 89-B: 1553–60.
- 189.Baldık Y,Talu U, Altınel L,Bilge H,Toker G.A. Radiographic evaluation of the effect of nitric oxide on bone healing: an experimental study. *Acta Orthop Traumatol Turc*2000; 34: 190–197.
- 190.Ömeroglu H. Kırık iyileşmesi ve büyüme faktörleri. *Aklüel Tıp Dergisi.* 1999;4(8): 403–405.
- 191.Kılıçoğlu S. S. Mikroskopi düzeyinde kırık iyileşmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2002; 55(2): 143–150
- 192.Aydın B.K. Pentoksifilin kullanımının kırık iyileşmesi üzerine etkisinin ratlarda incelenmesi. *Tıpta uzmanlık tezi.* 2007 stanbul .

- 193.Çetinkanat H. Uzun kemiklerin kaynama yokluğu sagaltımında darbeli elektromanyetik alan uygulamaları. Tıpta uzmanlık tezi. Eskisehir 2002.
- 194.Grundnes O. Reikeras O. The importance of hematoma for fracture healing in rats. *Acta Orthop. Scand.* 1992; 64 (3) : 340–342.
- 195.Buckwalter J. A.Cruess R. L: Healing of the Musculoskeletal Tissues, In *Fractures in Adults*. Ed. Rockwood J. A. 3rd. Ed; 181–203, J. B. Lippincott Co. Philadelphia, 1996.
- 196.Miller Mark D. Bone. In: Miller M (Ed) *Review of Orthopaedics*. Saunders, Philadelphia. 1996.p:1–22.
- 197.Schenk RK. Biology of fracture repair. In: Browner BD, Jupiter JB, Levine AM, Trafton PG, eds. *Skeletal Trauma*. 2th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 33-78.
- 198.Rogers J. Autogenous Bone Grafting for Fracture of the Patella. *Ann Surg.* 1914;59(4):483–5.
- 199.Martin F. Repair By Autogenous Bone Grafting In Fractures of Long Bones. *AnnSurg.* 1919;70(3):305–58.
- 200.Urist MR. Bone: Formation by autoinduction. *Science.*1965;150:893–9.
- 201.Urist MR, Strates BS. Bone morphogenetic protein. *J Dent Res.*1971;50:1392-406.
- 202.Friedenberg ZB, Brighton CT. Bioelectric potentials in bone. *J Bone Joint Surg(Am).* 1966; 48(5): 915–23.
- 203.Basett CAL, Pawluck PJ, Pilla AA: Augmentation of bone repair by inductively coupled electromagnetic fields. *Science* 1974; 184:575–577.
- 204.Deibert, M.C, B.R.Mcleod, S.D.Smith and A.R.Liboff. _on electromagnetic field stimulation of fracture healing in rabbit with fibular osteotomy. *J.Orthoped.Res.*1994; 12:878-85.
- 205.Galloni P, Parazzini M, Piscitelli M, Pinto R, Lovisolo GA, Tognola G, Marino C, Ravazzani P. Electromagnetic fields from mobile phones do not affect the inner auditory system of Sprague-Dawley rats. *Radiat Res.* 2005; 164(6): 798–804.
- 206.Lai, H. Research on the neurological effects of nonionizing radiation at the University of Washington. *Bioelectromagnetics.* 1992; 13: 513–526.
- 207.Leisner S, Shahar R, Aizenberg I, Lichovsky D, Levin-Harrus T. The effect of short-duration, high-intensity electromagnetic pulses on fresh ulnar fractures in rats. *J VetMed A Physiol Pathol Clin Med.* 2002 Feb;49(1):33–7

208. Marino, A.A., Cullen, J.M., Reichmanis, M. and Becker, R.O. Fracture Healing in Rats Exposed to Extremely Low-Frequency Electric Fields. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1979; 145: 239–244
209. Rubin CT, Hausman MR. The cellular basis of Wolff's Law. *Orthopedic Surgery and Degenerative Arthritis* 1988; 14(3): 503-515.
210. Sönmez M. Darbeli elektromanyetik alanın kaynama gecikmeleri ve yalancı eklemlere etkileri ve darbeli elektromanyetik alan üreticinin tasarımı ve yapımı. Yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enst. 1988
211. Trock DH. Electromagnetic fields and magnets. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 2000; 26(1): 51-62.
212. Takano YT, Kawakami M, Sakuda M. Effect of a pulsing electromagnetic field on demineralized bone matrix induced bone formation in bony defect in the premaxilla of rats. *J Dent Res* 1992; 71(12): 1920-1925.
213. Huiskes R. If bone is the answer, then what is the question. *J Anat* 2000; 197:145-156.
214. Bassett CA, Valdes MG, Hernandez E. Modification of fracture repair with selected pulsing electromagnetic fields. *J Bone Joint Surg Am.* 1982; 64(6):888–95.
215. Ottani V, De Pasquale V, Govoni P, Castellani PP, Ripani M, Gaudio E, Morocutti M. Augmentation of bone repair by pulsed electromagnetic fields in rats. *Anat Anz.* 1991; 172(2): 143–7.
216. Sarker AB, Nashimuddin AN, Islam KM, Rabbani KS, Rahman M, Mushin AU, Hussain M. Effect of PEMF on fresh fracture-healing in rat tibia. *Bangladesh Med Res Counc Bull.* 1993; 19(3): 103–12.
217. Grace KL, Revell WJ, Brookes M. The effects of pulsed electromagnetism on fresh fracture healing: osteochondral repair in the rat femoral groove. *Orthopedics.* 1998; 21(3): 297–302.
218. Giannini S, Silvestre M, Di Guizzardi S, Govoni P, Scandroglio R, Cadossi R. Histological evaluation of spin fusion after stimulation with pulsed electromagnetic fields (PEMF). *Electricity and magnetism in biology and medicine.* San Francisco Press, San Francisco 1993; 359–362.
219. Diniz P, Shomura K, Soejima K, Ito G. Effects of pulsed electromagnetic field (PEMF) stimulation on bone tissue like formation are dependent on the maturation stages of the osteoblasts. *Bioelectromagnetics.* 2002; 23(5): 398–405.

220. Marino AA, Cullen JM, Reichmanis M, Becker RO. Fracture healing in rats exposed to extremely low-frequency electric fields. *Clin Orthop Relat Res.* 1979; 145:239–44.
221. Muhsin AU, Islam KM, Ahmed AM, Islam MS, Rabbani KS, Rahman SM, Ahmed S, Hossain M. Effect of pulsed electromagnetic field on healing of experimental nonunion in rat tibiae. *Bangladesh Med Res Counc Bull.* 1991;17(1):1–10.
222. Hannay G., Leavesley D., Percy M. Timing of pulsed electromagnetic field stimulation does not affect the promotion of bone cell development. *Bioelectromagnetics.* 2005; 26(8): 670–6
223. De Haas WG, Lazarovici MA, Morrison DM. The effect of low frequency magnetic fields on the healing of the osteotomized rabbit radius. *Clin Orthop Related Res* 1979;145: 245–51.
224. Roermund M.P, Romeny H.M.B, Hoekstra A, Schoonderwoert G.C, Brant M.W.C. Bone growth and remodeling after distraction epiphysiolysis of the proximal tibia of the rabbit. *Clinical Orthopaedics and Related Research.* 1991; 266: 304–311.
225. De Barros Filho TE, Rossi JD, Lage Lde A, Rodrigues CJ, de Oliveira AS, Pinto FC, dos Reis GM, Rodrigues Junior AJ. Effect of electromagnetic fields on osteogenesis: an experimental study on rats. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 1992;47(3): 128–30.
226. Durmus A. Tip I kompleks rejonel agrı sendromunda pulse elektromanyetik alan tedavisinin etkinligi. *Uzmanlık Tezi.* 1999.
227. Ottani V, Pasquale V, Govoni P et al. Augmentation of bone repair by pulsed ELF magnetic fields in rats. *Anat Anz Jena* 1991; 172: 143-147.
228. Fredericks DC, Piehl DJ, Baker JT et al. Effects of pulsed electromagnetic field stimulation on distraction osteogenesis in the rabbit tibial leg lengthening model. *Journal of Pediatric Orthop* 2003; 23: 478-483.
229. Valerio C, Paolo B, Silviana S. Pulsed magnetic fields improve osteoblast activity during the repair of an experimental osseous defect. *J Orthop Res* 1993;11: 664-670.
230. Midura RJ, Ibiwoye MO, Powell KA et al. Pulsed electromagnetic field treatments enhance the healing of the fibular osteotomies. *J Orthop Res* 2005;23: 1035-1046.
231. Darendeliler MA, Darendeliler A, Siclair PM. Effects of static magnetic and pulsed electromagnetic fields on bone healing. *Int J Adult Orthop* 1997; 12: 43-53.

232. Buch F, Johnsson B, Mallmin H, Kalebo P. The quantification of bone tissue regeneration after electromagnetic stimulation. *Arch Orthop Trauma Surg* 1993;112:75-78.
233. Krakauer T. Pentoxifylline inhibits ICAM-1 expression and chemokine production induced by proinflammatory cytokines in human pulmonary epithelial cells. *Immunopharmacology* 2000;46:253-261. (In medline)
234. Michetti C, Coimbra R, Hoyt DB, Loomis W, Junger W, Wolf P. Pentoxifylline reduces acute lung injury in chronic endotoxemia. *J Surg Res* 2003;115:92-99.
235. Gavino R, Johnson L, Bhandari V. Release of cytokines and apoptosis in fetal rat type II pneumocytes exposed to hyperoxia and nitric oxide: modulatory effects of dexamethasone and pentoxifylline. *Cytokine* 2002;20(6):247-255.
236. Ter Horst SAJ, Wagenaar GTM, de Boer E, van Gastelen MA, Meijers JCM, Biemond BJHM, Walther FJ. Pentoxifylline reduces fibrin deposition and prolongs survival in neonatal hyperoxic lung injury. *J Appl Physiol* 2004;2014-2019.
237. Yagmurlu A, Boleken ME, Ertoy D, Ozsan M, Gokcora IH, Dindar H. Preventive effect of pentoxifylline on renal scarring in rat model of pyelonephritis. *Urology* 2003;61(5):1037-1041.
238. Kurtulu S, Güne T, Köklü E, Batu O, Canöz O, Kula M, et al. Influence of maternal nicotine exposure on neonatal rat bone: protective effect of pentoxifylline. *Exp Biol Med (Maywood)*. Mar; 232(3):398-405, 2007.
239. Xu DX, Chen YH, Wang H, Zhao L, Wang JP, Wei W. Tumor necrosis factor alpha partially contributes to lipopolysaccharide-induced intra-uterine fetal growth restriction and skeletal development retardation in mice. *Toxicol Lett*. May 5;163(1):20-9. Epub 2005 Nov 2, 2006.
240. Takami M, Cho ES, Lee SY, Kamijo R, Yim M. Phosphodiesterase inhibitors stimulate osteoclast formation via TRANCE/RANKL expression in osteoblasts: possible involvement of ERK and p38 MAPK pathways. *FEBS Lett*. Jan 31;579(3):832-8, 2005.
241. Lima V, Vidal FD, Rocha FA, Brito GA, Ribeiro RA. Effects of tumor necrosis factor-alpha inhibitors pentoxifylline and thalidomide on alveolar bone loss in short-term experimental periodontal disease in rats. *J Periodontol*. Jan;75(1):162-8, 2004.

242. Tsutsumimoto T, Wakabayashi S, Kinoshita T, Horiuchi H, Takaoka K. A phosphodiesterase inhibitor, pentoxifylline, enhances the bone morphogenetic protein-4 (BMP-4)-dependent differentiation of osteoprogenitor cells. *Bone*. Sep;31(3):396-401, 2002.
243. Tsutsumimoto T, Wakabayashi S, Kinoshita T, Horiuchi H, Takaoka K. Involvement of phosphodiesterase isozymes in osteoblastic differentiation. *J Bone Miner Res*. Feb;17(2):249-56, 2002.
244. Rawadi G, Ferrer C, Spinella-Jaegle S, Roman-Roman S, Bouali Y, Baron R. 1-(5-oxohexyl)-3,7-Dimethylxanthine, a phosphodiesterase inhibitor, activates MAPK cascades and promotes osteoblast differentiation by a mechanism independent of PKA activation *Endocrinology*. Nov;142(11):4673-82, 2001.
245. Kinoshita T, Kobayashi S, Ebara S, Yoshimura Y, Horiuchi H, Tsutsumimoto, et al. Phosphodiesterase inhibitors, pentoxifylline and rolipram, increase bone mass mainly by promoting bone formation in normal mice. *Bone*. Dec;27(6):811-7, 2000.

8. ÖZGEÇM

1984 yılında Üsküdar'da doğdum. İlkokul, orta okul ve lise öğrenimimi İzmir'de tamamladım. 2002 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesinden başladığım üniversite eğitimimi 2007 yılında tamamladım. Aynı yıl Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız-Diğer Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalında doktora eğitimime başladım.