



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**FONDAPARİNUKS'UN KIRIK İYİLEŞMESİ
ÜZERİNE ETKİSİNİN RADYOLOJİK,
HİSTOPATOLOJİK ve BİOMEKANİK
YÖNDEN ARAŞTIRILMASI
(RATLARDA DENEYSEL ÇALIŞMA)**

UZMANLIK TEZİ

**Arş.Gör.Dr. Mustafa IŞIK
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet SUBAŞI**

Haziran-2008

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**FONDAPARİNUKS'UN KIRIK İYİLEŞMESİ
ÜZERİNE ETKİSİNİN RADYOLOJİK,
HİSTOPATOLOJİK ve BİOMEKANİK
YÖNDEN ARAŞTIRILMASI
(RATLARDA DENEYSEL ÇALIŞMA)**

UZMANLIK TEZİ

Arş.Gör.Dr. Mustafa IŞIK

ORTOPEDİ ve TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Mehmet SUBAŞI**

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ORTOPEDİ ve TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

FONDAPARİNUKS'UN KIRIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN RADYOLOJİK, HİSTOPATOLOJİK ve BİOMEKANİK YÖNDEN ARAŞTIRILMASI (RATLARDA DENEYSEL ÇALIŞMA)

Dr. Mustafa IŞIK

11.06.2008

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Ayşe BALAT
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının 'Tıpta Uzmanlık' derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. M.Ömer ARPACIOĞLU
Ortopedi ve Travmatoloji. A.D. Bşk.

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile 'Tıpta Uzmanlık' tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Prof. Dr. Mehmet SUBAŞI
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

İMZA

1. Prof. Dr. M.Ömer ARPACIOĞLU
2. Prof. Dr. M.Akif GÜLEÇ
3. Prof. Dr. Mehmet SUBAŞI
4. Prof. Dr. Ünsal ÖNER
5. Doç. Dr. Savaş GÜRİSOY

ÖNSÖZ

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim döneminde iyi bir uzman hekim olarak yetişmem için emeği geçen, maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyip bilgi ve klinik tecrübelerini benimle paylaşan, birlikte çalışmaktan ayrıca onur duyduğum saygıdeğer hocalarımdan Başhekimlik gibi ağır bir yüke rağmen her türlü problemimizde yardımcı olan ve Anteplilik özelliklerinden zerre kadar kaybetmeyen Prof.Dr. M. Ömer Arpacıoğlu'na, engin tecrübelerini ve bilgi birikimlerini her zaman bizlerle paylaşan Prof.Dr. M. Akif Güleç'e, her zaman güler yüzlü ve candan tavırlarıyla bende ayrı bir yeri olan Prof.Dr. Orhan Büyükbebeci'ye, tez danışmanım, her zaman şık giyimli ve çalışma sürecinde özveri ve sabırla bana çok şeyler öğreten Prof.Dr. Mehmet Subaşı'na, hertürlü vakaya güvenle girmemde büyük payı olan yürüyen textbook hocam Doç.Dr. Günhan Karakurum'a, Pub-Med nedir, yayın nedir gibi sorularla kafasını şişirdiğim ve bana hep yardımcı olup bilimsellik adına katkıda bulunan Yrd.Doç.Dr. Oğuz Cebesoy'a sonsuz minnet ve saygılarımı sunarım.

Sonsuz fedakarlıklarla beni yetiştirip bugünlere gelmemde ödenemez emeği olan aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Yoğun asistanlık temposunda her türlü fedakarlığı gösterip dayanma gücümü artıran eşime ve aramıza katılmasıyla hayatımıza renk katan oğluma sevgilerimi sunarım.

Tez hazırlama sürecinde yardımlarını esirgemeyen patoloji bölümünden Yrd.Doç.Dr Ediz Tutar'a, Fizyoloji bölümünden Prof.Dr. Cahit Bağcı'ya, Arş.Gör.Dr. Yasemin Baltacı ve Arş.Gör.Dr. Nurgül Yılmaz'a, Gıda Mühendisliği hocalarından Prof.Dr. Ahmet Kaya ve Arş.Gör. Dilek Büyükbeşe'ye teşekkür ederim.

Yoğun ve stresli asistanlık sürecinde yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma, teknisyenlerimize, hemşirelerimize ve personellerimize de teşekkür ederim.

Dr. Mustafa Işık

Gaziantep-2008

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	V
KISALTMALAR.....	VI
TABLO LİSTESİ.....	VII
ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
RESİM LİSTESİ.....	IX
GRAFİK LİSTESİ.....	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. KEMİK DOKUSU ve İÇERİĞİ.....	2
2.1.1. KEMİĞİN HÜCRESEL BİLEŞENLERİ.....	2
2.1.2. KEMİK MATRİKSİ:	4
2.1.3. KEMİK TİPLERİ:	5
2.1.4. HİSTOGENEZ:	6
2.2. KIRIK İYİLEŞMESİ	6
2.2.1. Yangı (inflamasyon) Evresi:	7
2.2.2. Onarım (reperasyon) Evresi:	8
2.2.3. Yeniden Şekillenme (remodelling) Evresi (25-100 gün):	10
2.3. KIRIK İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER:	11
2.3.1. SİSTEMİK FAKTÖRLER	11
2.3.2. LOKAL FAKTÖRLER.....	16
2.4. PIHTILAŞMA MEKANİZMASI.....	17
2.5. DERİN VEN TROMBOZU	18
2.5.1. DVT Profilaksisi	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. ÇALIŞMA GRUPLARI:.....	23
3.2. KIRIK MODELİ OLUŞTURULMASI:	23
3.2.1. Anestezi.....	23
3.2.2. Kırık Modeli Oluşturulması ve Tesbit Yöntemi.....	24
3.2.3. İlaç Uygulaması:	25
3.2.4. Deneylerin Sonlandırılması:	25

3.3.SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	25
3.3.1- Radyolojik Değerlendirme	25
3.3.2- Histopatolojik Değerlendirme	26
3.3.3. Biomekanik Değerlendirme.....	27
3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	28
4. BULGULAR	29
4.1. RADYOLOJİK BULGULAR	29
4.2. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR	32
4.3. BİOMEKANİK BULGULAR	35
5-TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	44
7. KAYNAKLAR	45

ÖZET

FONDAPARİNUKS'UN KIRIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN RADYOLOJİK, HİSTOPATOLOJİK ve BİOMEKANİK YÖNDEN ARAŞTIRILMASI (RATLARDA DENEYSEL ÇALIŞMA)

Dr. Mustafa IŞIK

UZMANLIK TEZİ

ORTOPEDİ ve TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Mehmet SUBAŞI

Haziran-2008, 50 Sayfa

Kırık iyileşmesi tüm dünyada ortopedistlerin en çok araştırma yaptığı konulardan biridir. Pulmoner emboli kırıklardan sonra ve büyük cerrahilerden sonra görülebilen bir komplikasyondur. Günümüzde tromboemboli profilaksisi için çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin ve standart heparinin kırık iyileşmesini geciktirdiği bilinmektedir. Bu çalışmada fondaparinuksun kırık iyileşmesi üzerine etkisinin olup olmadığının saptanması amaçlandı.

Çalışmada 50 adet rat kullanıldı ama 2 rat öldüğü için çalışma dışı bırakıldı. İlk olarak tüm ratların tibialarında kırık oluşturuldu. Daha sonra 2 grup oluşturuldu ve her grup 3 alt gruba ayrıldı. Çalışma grubundaki ratlara subkutan olarak fondaparinuks verildi. Kontrol grubundakilere herhangi bir ilaç verilmedi. 2. 4. ve 6. haftalarda deneyler sonlandırıldı. Ratların tibiaları radyolojik, histopatolojik ve biomekanik olarak araştırıldı. Radyolojik sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.005$). Histopatolojik sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.005$). Biomekanik sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.005$).

Çalışma sonucunda fondaparinuksun kırık iyileşmesini üzerine herhangi bir etkisinin olduğu gösterilemedi.

Anahtar Kelimeler: Fondaparinuks, Kırık iyileşmesi, Düşük molekül ağırlıklı heparin

ABSTRACT**RADIOLOGICAL, HISTOPATHOLOGICAL AND BIOMECHANICAL
RESEARCH OF EFFECT OF FONDAPARINUKS ON FRACTURE
HEALING (AN EXPERIMENTAL STUDY WITH RATS)****Dr. Mustafa IŞIK****DISSERTATION THESIS****DEPARTMENT OF ORTHOPAEDIC SURGERY AND TRAUMATOLOGY****SUPERVISOR****Prof. Mehmet SUBAŞI****June-2008, 50 Pages**

Fracture healing is one of the most research field for orthopedic surgeons in the world. Pulmoner emboly is a complication, that can be seen after fractures and major surgeries. Currently, several drugs are used for proflaxia of tromboemboly. It's known that low moleculer weight heparines and standart heparines delay fracture healing. We aimed to find any effect of fondaparinux on fracture healing or not.

50 rats were used in the study but, two rats died and, leaved from study. Firstly fracture performed at the all rats's tibias. Afterward, two groups were established equally and, each groups were seperated three subgroups.) Fondaparinux were given subcutaneously to working groups rats. No drugs were given to control groups rats. Tests were stopped at 2. 4. and 6. weeks. Rats's tibias were researched radiologically, histopathologically and biomechanically.

There was no significant statistically difference between radiological results ($p>0.005$).

There was no significant statistically difference between histopatological results ($p>0.005$). There was no sigificat statistically difference between biomechanical results ($p>0.005$).

Effect of fondaparinuks on fracture healing couldn't be shown at the end of study.

Key Words: Fondaparinuks, Fracture healing, Low moleculer weight heparin

KISALTMALAR

BMP	: Kemik kaynaklı morfojenik protein
Ca	: Kalsiyum
CDGF	: Kondrosit kaynaklı büyüme faktörü
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
DVT	: Derin ven trombozu
ECDGF	: Endotel hücre kaynaklı büyüme faktörü
ECGF	: Epidermal hücre kaynaklı büyüme faktörü
EGF	: Epidermal kaynaklı büyüme faktörü
FDGF	: Fibroblast kaynaklı büyüme faktörü
IL	: İnterlökin
İM	: İntramüsküler
MDGF	: Makrofaj kaynaklı büyüme faktörü
PDGF	: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
PE	: Pulmoner emboli
PGE	: Prostaglandin E
PGF	: Prostaglandin F
PPMH	: Puliripotent mezenkimal hücreler
PTH	: Paratiroid hormon
S.C	: Subkutan
TFPI	: Doku faktörü yolu inhibitörü
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü
UFH	: İntravenöz standart heparin

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Pıhtılaşma Faktörleri	18
Tablo 2. 4. Hafta radyolojik verileri.....	30
Tablo 3. 6.Hafta radyolojik verileri.....	30
Tablo 4. Histopatolojik değerlendirme sonuçları.....	35
Tablo 5. Biomekanik değerlendirme sonuçları.....	36

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kemik hücrelerinin şematik görünümü	3
Şekil 2. Kemik doku kesiti.....	5
Şekil 3. Kırık iyileşmesinin şematik görünümü.....	11

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Deneyde kullanılan ratlardan bir örnek	22
Resim 2: Rat tibiasının medullasının oyulması.....	24
Resim 3: Tibia kırığının intramedüller tesbiti.....	24
Resim 4: Biomekanik test yapılan cihaz.....	27
Resim 5: Cihazın kırma deneyi parçası	27
Resim 6: 4.hafta çalışma grubu röntgen görüntüsü.....	30
Resim 7: 4. hafta kontrol grubu röntgen görüntüsü	30
Resim 8: 6. hafta çalışma grubu röntgen görüntüsü.....	31
Resim 9: 6. hafta kontrol grubu röntgen görüntüsü	31
Resim 10: 2. hafta kontrol grubuX100 büyütme.....	32
Resim 11: 2. hafta çalışma grubuX100 büyütme	32
Resim 12: 4. hafta kontrol grubuX100 büyütme.....	33
Resim 13: 4. hafta çalışma grubuX100 büyütme	33
Resim 14: 6. hafta kontrol grubuX100 büyütme.....	34
Resim 15: 6. hafta çalışma grubuX100 büyütme	34

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: 2. hafta çalışma grubu biomekanik değerler grafiği.....	36
Grafik 2: 2. hafta kontrol grubu biomekanik değerler grafiği	37
Grafik 3: 4. hafta çalışma grubu biomekanik değerler grafiği.....	37
Grafik 4: 4. hafta kontrol grubu biomekanik değerler grafiği	38
Grafik 5: 6. hafta çalışma grubu biomekanik değerler grafiği.....	38
Grafik 6: 6. hafta kontrol grubu biomekanik değerler grafiği	39

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kırık iyileşmesi geçmişten günümüze, üzerinde hep araştırma yapılan bir konu olagelmıştır. Gelişen toplumumuzda artan kazalar, kullanılan değişik özellikteki implantlar, yeni kullanıma giren ilaçlar ve bunların etkileri araştırmacıların bu konuya yoğunlaşmasında etkili olmuştur.

Birçok etkenin kırık iyileşmesi üzerine etkisinin araştırılması sonucunda kırık iyileşmesi alanında büyük ilerlemeler elde edilmesine rağmen halen bazı kırıklarda kaynama problemleri yaşanmaktadır. Gelişen teknoloji ve tıbbi yaklaşımlara rağmen kırık iyileşmesindeki bazı sis perdeleri hala aydınlatılamamıştır.

Düşük molekül ağırlıklı heparinler ortopedi kliniklerinde venöz tromboemboli profilaksisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçların kırık iyileşmesini geciktirdiği yönünde görüş bildiren çalışmalar mevcuttur.

Fondaparinuxs mevcut DMAH (düşük molekül ağırlıklı heparin)'lerden farklı bir etki mekanizmasına sahip bir antitromboembolik ajan olarak kullanıma girmiştir.

Çalışmamız süresince fondaparinuxs'un kırık iyileşmesi üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalara rastlamamamız, bizi bu konuda araştırma yapmaya sevketmiştir.

Bu çalışmada ratların sol tibialarında kırık oluşturup intramedüller tesbit yapılarak 2,4,6. haftalarda fondaparinuxs'un kırık iyileşmesi üzerindeki etkileri radyolojik, histopatolojik ve biomekanik olarak araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KEMİK DOKUSU ve İÇERİĞİ

Kemik doku organizmaya mimari destek vererek hayati organlara koruma sağlayan, vücudun en sert dokularından biri olmakla birlikte, uygulanan strese göre değişime uğrayarak uyum sağlayabilen dinamik bir yapıdır.

Kemik kalsifiye olmuş ekstraselüler matriks içine dizilim gösteren hücrelerden oluşan bir yapıya sahiptir. Synovial dokular, kan damarları, kemik iliği gibi yapılar kemik dokuyla sıkı bir ilişki halindedirler (1).

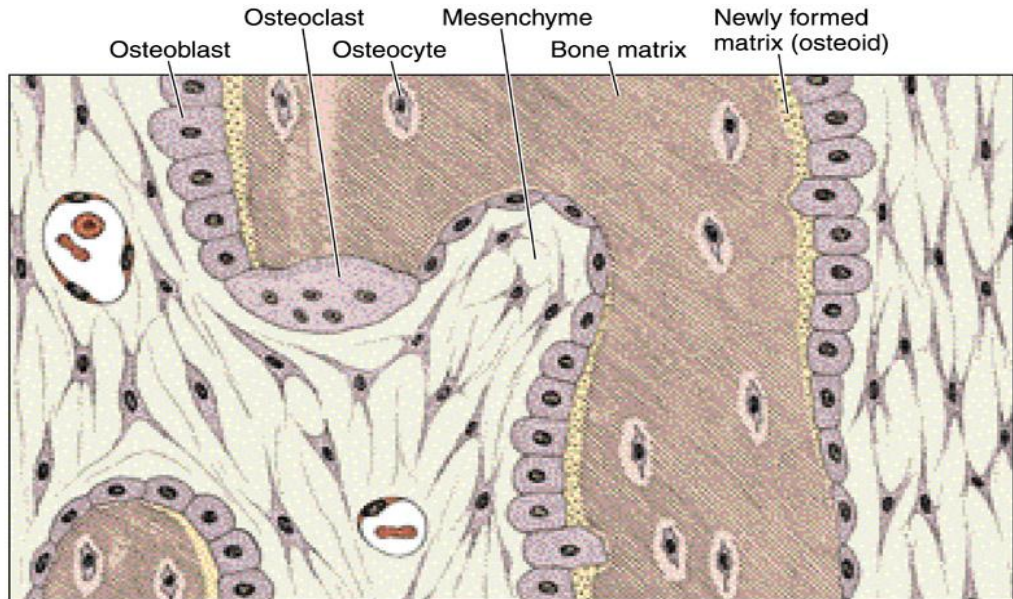
2.1.1. KEMİĞİN HÜCRESEL BİLEŞENLERİ

OSTEOPROGENİTOR HÜCRELER: Kemığın yoğun sert yapısının dış kısmını periosteum, iç kısmını da endosteum oluşturur. Burada mezenkimal kökenli fuziform osteoprogenitor hücreler bulunur. Fibroblastlarla zor ayırt edilebilir bir yapıya sahiptirler. Uzunca bir çekirdekleri ve asidofilik sitoplazmaları vardır. Bu hücreler osteoblastların inaktif prekürsörleridir. Kırık iyileşmesi ve kemik büyümesi dönemlerinde aktive osteoblastlara dönüşürler (2).

OSTEOBLASTLAR: Osteoblastlar kemik matriksinin organik bileşenlerinin sentezinden sorumludur. Tip 1 kollajen, osteokalsin, osteopontin ve kemik siyeloproteini gibi ürünler sentezlerler. Osteoblastlar kemik yüzeylerinde epitel hücreleri gibi yan yana dizilim gösterirler. Matriks yapımına başlayınca kübik halden prizmatik hale dönüşürler. Sitoplazmaları bazofilik olur, sentez faaliyeti azaldıkça bu özellikler de azalır. Osteoblastların birbirleriyle temasını sağlayan sitoplazmik uzantıları vardır. Osteoblastlar yeni matriks ile çevrelediklerinde osteosit adını alırlar (3).

OSTEOSİTLER: Yapı olarak osteoblastlara göre daha yassı ve elipsoiddirler ve çekirdek yapıları daha yoğundur. Osteoblastlardan köken alırlar ve matriks lakünaları arasına yerleşmişlerdir. Her lakünada sadece bir osteosit vardır. Komşu osteositler sitoplazmik uzantılar ile temas kurup besin maddelerini bu şekilde taşırlar. Bu hücreler kemik matriks devamlılığı için aktif rol alırlar. Bir kemiğin canlılığı osteositlerin canlılığıyla orantılıdır. Osteosit ölümüyle birlikte matriks rezorpsiyonu da başlar (3).

OSTEOKLASTLAR: Osteoklastlar dallanmış yapıda, çok büyük (150 mikron) ve hareketli hücrelerdir. Osteoprogenitor kökenli olmayıp monosit-makrofaj orjinlidirler. Çok sayıda çekirdek içerirler. Sitoplazmaları asidofiliktir. Hücre içinde çok sayıda lizozom, granüllü endoplazmik retikulum, çok sayıda mitokondri ve iyi gelişmiş golgi cisimciği bulunur. Osteoklastlar kemik rezorpsiyonunun başladığı yerde enzimatik olarak açılan Howship Lakünası adı verilen çukurlarda bulunurlar. Kemik rezorpsiyonu tamamlandıktan sonra apoptozise uğrarlar. Osteoklastların aktivasyonu kalsitonin, D vitamini ve bazı düzenleyici moleküllerle sağlanır. Osteoklastlar kemik matriksini etkileyen asit, kollajenaz ve diğer proteolitik enzimleri salgırlar. Şekil 1'dede kemik hücrelerinin şematik görünümü izlenmektedir. Aktif osteoklastlarda kemik matriksine bakan yüzde düzensiz yapıda fırçamsı kenarlar bulunur ve bu bölge kemik rezorpsiyonu için mikro çevre oluşturur (Osteopetrozis hastalığında fırçamsı kenarlarda yapısal bozukluk vardır.) (1-3).



Şekil 1. Kemik hücrelerinin şematik görünümü

2.1.2. KEMİK MATRİKSİ:

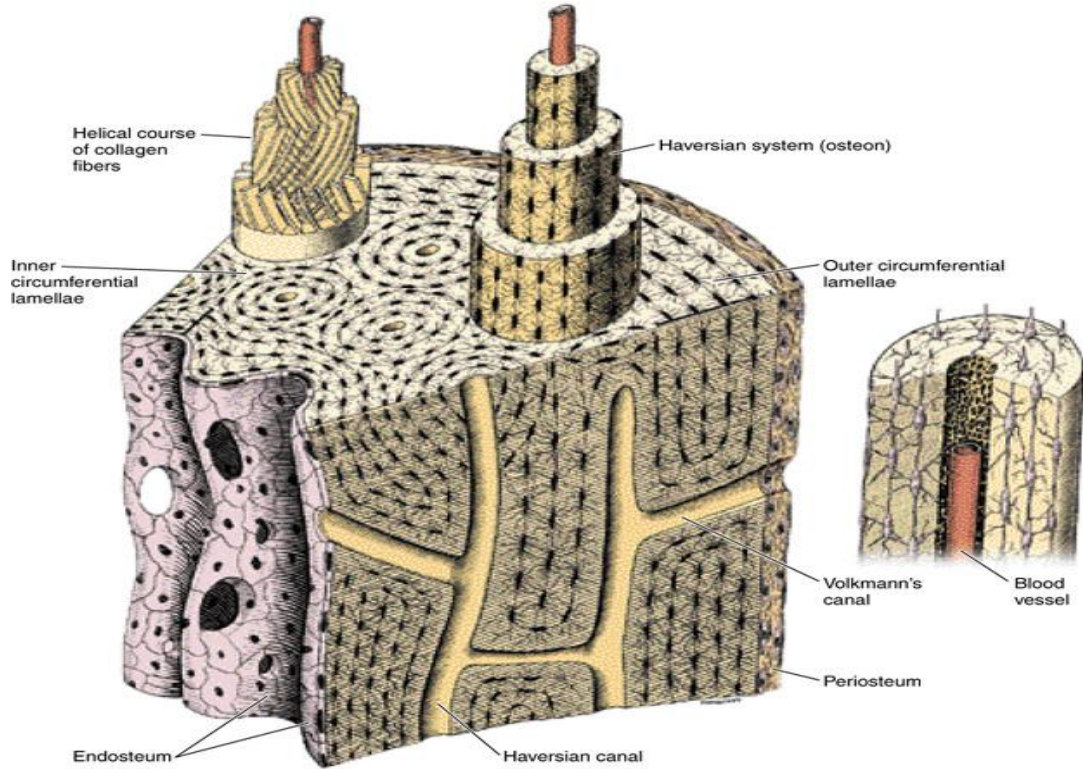
Kemik matriksi organik ve inorganik moleküllerden oluşmuştur. İnorganik bölüm kuru ağırlığın %65 kadarını oluşturur. Çoğunluğunu kalsiyum ve fosfor ile bunların bikarbonat, sitrat ve magnezyum gibi moleküllerle oluşturduğu bileşenler teşkil eder.

Kalsiyum ve fosfor değişik bir kompozisyonda birleşerek hidroksiapatit kristallerini oluştururlar. Hidroksiapatit yüzeyindeki iyonlar suya doyurulduğu için etrafında su ve iyonlarla kaplı bir tabaka vardır. Hidrasyon kabuğu adı verilen bu tabaka sayesinde diğer vücut sıvılarıyla iyon alışverişi sağlanır. Hidroksiapatit ve kollajen lifleri arasındaki ilişki kemiğin sertlik ve dayanıklılık özelliğinden sorumludur.

Organik bölüm kuru ağırlığın %35 kadarını oluşturur. Büyük çoğunluğunu tip1 kollajen meydana getirir. Matrikste kemik siyaloproteini, osteokalsin, osteopontin gibi bazı glikoprotein yapılar da bulunur ve hücrelerin birbirleriyle olan ilişkilerini düzenler (1,3).

PERİOSTEUM: Kemik dokunun kırkırdak yapı dışındaki bölümü periost denilen sıkı bir bağ doku ile çevrilidir. Periostun dış kısmı kollajen lifler ve fibroblastlardan oluşmuştur. Periostal kollajen liflerden oluşan ‘sharpey lifleri’ periostun kemik matrikse bağlanmasını sağlar. Periostun iç kısmı ise bölünüp farklılaşabilen hücreler bakımından zengindir. Bu osteoprogenitör hücreler az miktarda granüllü endoplazmik retikulum ve golgi içerirler(1,3).

ENDOSTEUM: Kemiğin içindeki bütün boşlukları örter, tek kat yassı osteoprogenitör hücreler ve az miktarda bağ doku içerir. Periosta nazaran daha ince yapıdadır. Periosteum ve endosteumun temel işlevleri kemiğin beslenmesi, büyümesi ve onarımı için gerekli olan yeni osteoblastların yapımını sağlamaktır. Bu nedenle cerrahi sırasında özenle korunmalıdır. Şekil 2 de kemiğin periosteumundan endosteumuna kadar alınmış bir kesitin şematik görünümü izlenmektedir (1,3).



Şekil 2. Kemik doku kesiti

2.1.3. KEMİK TİPLERİ:

Mikroskopik incelemeler sonucunda 2 farklı tip kemik oluşumu gözlenmiştir; Primer olgunlaşmamış kemik ve sekonder olgunlaşmış kemik şeklinde sınıflanabilir. Olgun kemikler ise kompakt ve spongioz olmak üzere iki alt gruba ayrılabilirler.

PRİMER KEMİK: Embriyolojik gelişim sürecinde ve kırık iyileşmesinde ilk ortaya çıkan kemik türüdür. Geçicidir ve yetişkinde diş alveolleri ve tendon-kemik bileşkesinde bulunur. Diğer bölgelerde yerini sekonder kemiğe bırakır. Rastgele ve değişik yönlere dağılmış ince kollajen lifler içerir.

SEKONDER KEMİK: Genelde erişkinlerde bulunan kemik tipidir. Kollajen lifler paralel ve vasküler bir kanal etrafında yerleşmiş şekilde bulunurlar. Kan damarlarını, sinirleri ve gevşek bağ dokusunu içeren bir kanal etrafını saran, dairesel lamellerin meydana getirdiği bütünlüğe “havers sistemi”denir. Uzun bir silindir şeklindedir. Havers kanalları birbirleriyle “volkman kanalları”denilen oblik ve transvers kanallarla bağlanırlar. Spongioz kemik ince uzun ve düzensiz trabeküllerden oluşur. Kanal sistemi ve damar içermez ve beslenmesi içerisinde bulunan kemik iliği ile sağlanır.

Kompakt kemikte ise damar ve kanal sistemleri bulunur. Kemik yüzeyindeki nutrisyonel foramenlerden kan damarları geçerek önce volkman sonra havers kanallarına ulaşır ve iki yöne doğru yayılırlar. Bu sayede kompakt kemik beslenmesi sağlanır (1,3).

2.1.4. HİSTOGENEZ:

Kemik iki yolla oluşur. Osteoblastların salgıladıkları matriksin doğrudan doğruya mineralizasyonu (intramembranöz kemikleşme) ya da, daha önce var olan kıkırdak matriks üzerine kemik matriksinin çökmesi (enkondral kemikleşme) ile oluşur.

İNTRAMEMBRANÖZ KEMİKLEŞME: Pek çok yassı kemiğin kaynaklandığı intramembranöz kemikleşmeye, mezenkimal doku yoğunlaşmaları içinde olduğu için bu ad verilmiştir. Bir gurup mezenkimal hücrenin osteoblastlara dönüşmesi ile başlar. Yeni matriks oluşumunu kalsifikasyon takip eder. Sonuçta osteositler meydana gelir. Kemikleşme merkezinde hemen hemen aynı zamanlarda böyle birkaç grup ortaya çıkar ve bunlar birleşerek süngerimsi yapıyı oluşturur. Bağ dokunun kemikleşmeye katılmayan kısımları ise, intramembranöz kemiğin periosteum ve endosteum yapılarını oluşturur.

ENKONDRAL KEMİKLEŞME: Hyalen kıkırdaktan oluşmuş küçük bir model içinde cereyan eder. Bu tür kemikleşme kısa ve uzun kemiklerin şekillenmesinden sorumludur. Enkondral kemikleşme iki aşamadan oluşur. İlk aşamada kondrositlerin hipertrofisi ve harabiyeti sözkonusudur. İkinci aşamada osteoprogenitör hücreler harabiyet oluşan boşluklara yerleşirler. Burada osteoblastlara dönüşürler. Osteoblastlar kalsifiye kıkırdak matriksi üzerinde aralıksız bir tabaka oluşturarak kemik matriksini sentezlemeye başlarlar. Böylece primer kemik sentezi başlamış olur (3).

2.2.KIRIK İYİLEŞMESİ

Herhangi bir kuvvete maruz kalma sonucunda kemiğin anatomik yapısının bozulmasına kırık denir. Kırık oluşmasından sonra başlayan fizyolojik reaksiyonlar, bozulan bütünlüğün yeniden sağlanmasına yöneliktir. Kırık iyileşmesinde mekanik, moleküler ve biyolojik faktörlerin etkileşimi söz konusudur (4).

Kemik skarlaşma yapmadan remodeling yoluyla iyileşir. Kırık iyileşmesi kırık oluşumuyla başlar ve düzenli kemik doku ile kemik uçları birleşinceye kadar devam eder (4).

Kırık iyileşmesinin doğal gidişatı şu evreleri içerir (5):

1-Periosteal ve endosteal kallus oluşumu ve fragmanlar arası fibrokartilaj dönüşümü.

2-İntramembranöz ve enkondral kemikleşmeyle kemik devamlılığının sağlanması.

3-Nekrotik ve avasküler sahalarda yeni havers kanalları oluşumu.

4-Remodelling.

5-Fonksiyonel adaptasyon.

Primer kırık iyileşmesi genelde dış kallus dokusu oluşmadan iç kallus oluşumuyla devam eden temas (kontakt) iyileşmedir, ameliyatla iç sabitleme (internal fiksasyon) sonrası görülür. Sekonder kırık iyileşmesi ise ameliyatsız tedavi sonrası görülür. Histolojik olarak iyileşme evreleri sırayla değil birbiriyle iç içe görülür (6).

Kırık İyileşmesinin Evreleri (7):

1-Yangı (inflamasyon)

2-Onarım

3-Yeniden şekillenme (remodelling)

2.2.1.Yangı (inflamasyon) Evresi:

Kırık oluşumuyla birlikte matriks hasarı, periosteum ve endosteum yırtıkları, kırık uçlarının yer değiştirmesi gözlenebilir. Tüm travmalarda olduğu gibi kırık sonrasında da verilen ilk cevap inflamasyon yani “yangı”dır.

Oluşan travmayla birlikte kırık uçları periost ve çevre yumuşak doku hasarı oluşturur. Yırtılan küçük damarlar ve lenfatiklerden sızan kan ve lenf sıvıları aynı bölgede toplanır. Kanama olan bölgeye pıhtılaşmayı sağlamak amacıyla trombotik faktörler salınır. Pıhtılaşma başlayınca da hem kırık uçları arasında hem de periost altında hematoma meydana gelir. Hematom kırık uçlarını bir arada tutar ve sekonder iyileşmede önemli bir rol alır.

Açık kırıklarda ve cerrahi fiksasyon için açılan kırıklarda kırık hematomu dışarı boşaldığından iyileşme süreci biraz gecikir, hatta kaynamama bile gözlenebilir. Kırık hematomu fibrin yapıda bir iskelet oluşturarak onarım hücrelerine yardımcı olur. Ayrıca salınan büyüme faktörü ve bazı proteinler aracılığıyla periosteal hücre artışına ve matriks sentezi artışına yardımcı olur (1).

Kırık sonrasında önce geçici bir arterioller daralma olur, hemen sonrasında mast hücrelerinden histamin salınımıyla hem arterioller hem venüller hem de kılcal damarlarda genişleme gözlenir. Kırık bölgesinde kılcal damarların geçirgenliğinin artmasıyla da ödem oluşur. Son olarak ta lökosit, monosit ve lenfositler ödemli bölgeye doğru yer değiştirirler.

Komşu havers sistemleri arasında çok yetersiz anastomozlar olması nedeniyle kırık hattının her iki tarafında bir miktar dolaşım bozukluğu oluşur ve nekroz gözlenir. Akut yangının başlamasında nekrotik dokular ve kırık bölgesinde açığa çıkan prostoglandinler etkilidirler (6).

Kırık bölgesindeki hematoma 48 saat içinde organize olarak fibrin bakımından zengin bir hal alır. Lökosit ve makrofaj diapedezi ile fibrin matriks oluşur. Büyük kemik kırıklarında makrofaj ve monositler interlökin-1 salgırlar. İnterlökin-1 lenfosit göçünü, kemik geri emilimini (rezorbsyon) sağlar ve ateş oluşumunda görev alır.

2.2.2. Onarım (reperasyon) Evresi:

Onarım evresinin ilk aşaması hematoma organize hale gelmesidir. İyileşme evrelerinin en önemli kısmıdır. Çeşitli mekanizmalarla hassaslaşan öncü hücreler farklılaşarak yeni damar, fibroblast, hücreler arası madde ve destek hücreler oluştururlar. Onarım evresi kırık oluştuktan birkaç saat sonra başlar ama 7-12 gün içinde belirgin hale gelir.

Onarım mekanizmasında rol alan hücreler çok yönlü gelişim gücüne sahip hücrelerdir. Bu hücreler kırık bölgesindeki granülasyon dokusundan, periosteumun osteojenik tabakasından ve nadiren de endosteumdan köken alırlar. Bu hücreler farklılaşmaya başlayınca öncelikle kılcal damarlarla hematoma içine giren fibroblastlar değişikliğe uğrarlar. Üçüncü gün sonunda kırık uçlarında yoğun mezenşimal hücre mevcudiyeti vardır. Bu hücreler kırık uçları arasında yumuşak bir granülasyon dokusu oluşturur. Bu granülasyon dokusu periosteal ve endosteal osteojenik hücrelerle ve fibrin matriksteki fibroblastların çoğalıp farklılaşmasıyla oluşur. Fibroblastlar kollajen sentezlerken kondroblastlar kollajen ve glikozaminoglikan, osteoblastlar ise osteoid salgırlar. İyileşme sürecindeki kemiğin gerilmeye karşı dayanıklılığı içindeki kollajenle orantılıdır. Kallus boyutu kırığın hareket derecesiyle doğru orantılıdır.

Yaşlanmayla birlikte bu hücrelerin farklılaşma kapasiteleri azalır. Periosteumun hasar görmesi yada ortamdan uzaklaştırılması kırık iyileşmesini geciktirir (8-10).

Kırık bölgesinde mezenşimal hücrelerin çoğalması ilk 16 saatte saptanmıştır. Bu çoğalma, kırık sonrası 32 saatte en üst düzeye çıkar. Kırık iyileşmesinin ilk dönemlerinde periosta ait damarlar, geç dönemde ise besleyici damarlar kılcal damar tomurcuklanmasına yardımcı olur. Kanla beslenmenin daha iyi olduğu kemiğe yakın seviyedeki hücreler osteoblastlara dönüşür, yakın olmayan kısımda kılcal damarların gelişim hızı hücre çoğalmasının hızına uyum gösteremediğinden, hücreler kondrosit ve kondroblasta farklılaşarak kırık dokuyu oluşturur (4,10). Onarımın ilk zamanlarında kırık dokunun oluşumu (kırık dokusu) belirginleşir. Kırık dokusunun damarlanmasından sonra kemik gelişimi başlar. Kan dolaşımı yeterli düzeyde olursa osteoblastlar kırık dokusunda normal kemik gelişimine elverişli matriksi sağlamış olurlar. Hücre düzeyinde yapılan çalışmalara göre; damar endoteli sialik asit bağli olarak, kırık dokuda proteoglikanlardan zengin olduğu için negatif yüklüdür. Yeni damarlar ile kırık dokusu arasındaki bu itme kuvveti nedeni ile damarlanma engelleniyor gibi gözükmektedir. Ca bu negatif yükü pozitif çevirerek, yeni damarların kırık dokuya yönelimini sağlamaktadır. Dolayısıyla kemik kırık dokusu gelişimi için damarlanma, bunun sağlanabilmesi için de osteoidin mineralizasyonu gereklidir (11).

Periostun iç (kambiyum) tabakasındaki Pluripotent Mezenkimal Hücreler-(PPMH) kırık bölgesindeki erken dönem kemik yapımında rol alırlar. Bunlar doğrudan osteoblastlara farklılaşarak periostal intramembranöz kemikleşmeyi başlatırlar. Yani periosttan kaynaklanan intramembranöz kemik yapımı, kırıktan hemen sonra başlar. Oluşan intramembranöz woven kemik kırık hattının her iki kenarına bitişik olarak görülmeye başlar ve kırık merkezine doğru ilerler. İnamembranöz kemikleşme sonucu meydana gelen kırık dokusu kemik kırık dokusu (*sert kırık dokusu*) denir. İnamembranöz kemikleşme kırık sonrasında 8-16 günde periost altında belirgindir (12,13).

Bir yandan periostal kemikleşme devam ederken bir yandan da diğer çevre yumuşak dokulardan ve kandan gelen PPMH, hematoma yerini alan granülasyon dokusu içinde yer alırlar. Kırık sonrası 4. günde PPMH'nin çoğalması ve farklılaşması ile kırık dokusu oluşumu başlar. Bu noktada yeni kemik oluşumu belirgindir. Bu hücreler fibroblastlara ve kondroblastlara farklılaşır ve granülasyon dokusunun merkezinde kırık dokusu oluşumu başlar. İlk kırık dokusu hücreleri 4. günde belirlemeye başlar.

Fakat kırık hattında ve çevresinde kırık dokunun görülmeye başlaması kırık sonrası 8. günde olur. Kırık iyileşmesinin 2. haftasının ortalarında kırık bölgesini yaygın olarak kırık dokusu kaplar ve kalsifikasyon için biyokimyasal hazırlığa başlarlar. Bu aşamadaki kallus *kırık dokusu* (*yumuşak kallus*) olarak bilinir (12,13).

Kırık kemik uçları iç ve dış kallus gelişimiyle çok sağlam bir yapı oluşturur. Kallus gelişimi çocukta daha hızlı olur. Ayrıca trabeküler kemikte kompakt kemiğe göre daha hızlı olur. Kırık sonrası kallus oluşumu ve mineralizasyonu 4-16 haftayı gerektirir. Kallus kaynamanın bir belirteci olmasına rağmen son nokta değildir. Onarım evresinin ortalarında gereksiz ve etkisiz kallus dokusunun geri emildiği remodeling başlar.

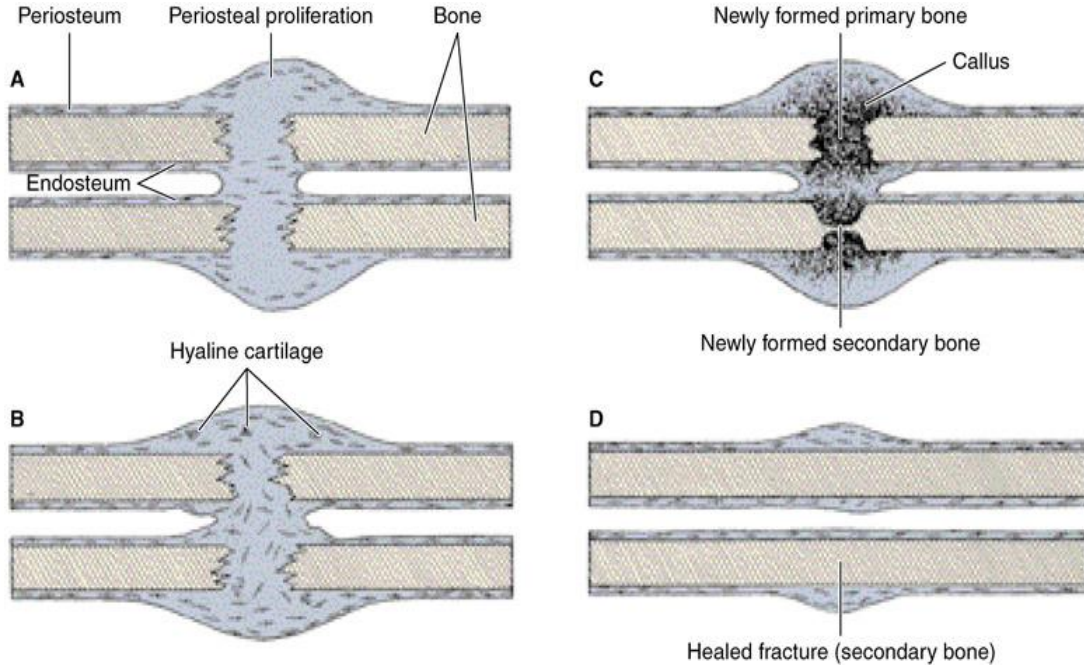
2.2.3. Yeniden Şekillenme (remodelling) Evresi (25-100 gün):

Kırık iyileşmesi evrelerinden en uzun sürenidir. Bu evrede güçlü ve düzensiz kallusun normale yakın güçteki düzenli lameller kemiğe dönüşümü gözlenir. Onarım evresinin ortalarında başlayıp 4-16 hafta sürebileceği gibi yıllarca da devam edebilir (14).

Yeniden şekillenme döneminde başlıca 4 olay gözlenir:

- 1- Kalsifiye kırık dokusu, osteoid dokuyla değişip birincil trabeküler dokuya dönüşür.
- 2- Lameller kemik oluşan dokunun yerini alır.
- 3- Kompakt kemik uçlarındaki kallus lameller kemikten yapılan ikincil osteonlara dönüşür. Lameller kemik, kas kuvveti ve mekanik streslere paralel olarak düzenlenmiş osteonlardan oluşur.
- 4- İlik kanalı dereceli olarak yeniden şekillenir. Kanal içindeki kallus rezorbe olarak boşluklar yeniden düzenlenir.

1892 yılında Wolf, iskelet sistemindeki yapılanmanın, kemikler üzerindeki mekanik baskılara uygun bir yapılanma gösterdiğini ifade etmiştir. Daha sonra Wolf kanunu olarak isimlendirilen bu kanuna göre kemiğin işlevsel durumundaki bir değişiklik, dokuda yapısal değişikliklere yol açmaktadır. Bu kanun günümüzde de kemiğin yeniden şekillenmesinde temel bir kural olarak kabul edilmektedir. Mekanik strese maruz kalan kemiğin dış bükey yüzü pozitif, iç bükey yüzü ise negatif elektrikle yüklendiğinden, osteoklastik aktivitenin hakim olduğu dışbükey yüzde yıkım ve osteoblastik aktivitenin hakim olduğu içbükey yüzde ise yeni kemik yapımı olmaktadır. Sonuç olarak yapılanma düzelir ve kemik düzgün duruma gelir. Kırık iyileşmesinin şematik görünümü şekil 3'te görülmektedir (11,12,15).



Şekil 3. Kırık iyileşmesinin şematik görünümü

2.3. KIRIK İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER:

Kırık iyileşme süreci organize olmuş bir çok hücre tipinin katkılarıyla gerçekleşen, bu süreç boyunca bir çok faktörün etkili olduğu, hayli karışık fizyolojik bir süreçtir. Kırığın olduğu yer, kırık yerinin kanlanma özellikleri, kırığın açık veya kapalı oluşu ve muhtemelen kullanılan ilaçlar (örneğin; steroidler, nonsteroid antiinflamatuvarlar, antikoagulanlar) gibi bir çok değişken kırık iyileşmesini etkiler. Şayet kırık uçları birbirine çok yakınsa, kırık uçlarında yeterli tespit yapılmışsa, kemiğin kanlanması iyiye, kırık yeri yumuşak doku örtüsü iyi ve iltihap yoksa genelde kırık iyileşir (16).

Kırık iyileşmesini etkileyen faktörler sistemik ve lokal olmak üzere başlıca iki ana grupta incelenebilir (6,10,17-20).

2.3.1. SİSTEMİK FAKTÖRLER

A-Yaş: Hasta yaşı ile kırık iyileşme süreci birbiri ile direkt bağlantılıdır. Çocukluk çağında revaskülarizasyon ve mezenşimal hücre farklılaşması oldukça hızlı seyredir. Bu nedenle çocuklarda kırık iyileşmesi erişkinlerden daha hızlıdır.

B-Beslenme Durumu: Kırık iyileşmesi çok hassas dengeler üzerine kurulu bir sistemdir. Çok basit açlık durumunun kırık iyileşmesini olumsuz etkilediği deneysel modellerde gösterilmiştir.

C-Hormonlar:

Büyüme Hormonu: Kırık iyileşmesi üzerine etkileri halen tartışmalıdır. Büyüme hormonu miktarındaki azalmanın kırık iyileşmesini yavaşlattığına ait çalışmaların varlığı yanında bu hormon miktarındaki fizyolojik sapmaların kırık iyileşmesinde çok az etkisi olduğuna ait çalışmalar da mevcuttur. Büyüme hormonunun, kallus hacminde artışa sebep olduğu belirtilmektedir.

Paratiroid Hormon: Paratiroid hormonun(PTH) osteoklast sayısını artırıcı, kemiğin yeniden şekillenmesini uyarıcı ve osteositleri uyurarak osteolizi hızlandırıcı etkileri vardır. Osteoblastların üzerine dolaylı etkisi olsa da, net sonuç kemik kaybı ve kırık iyileşmesinin yavaşlamasıdır.

Kalsitonin: PTH'un antagonistidir. Hem kompakt, hem de trabeküler kemik yapımını artırır. Kalsitonin dozu ve yeni kemik oluşumu arasında doğru orantı vardır. Ancak iyileşmeyi olumlu yönde etkileme mekanizması henüz açıklanamamıştır.

İnsülin: Kırık iyileşmesini hızlandırmaktadır. Proteine bağlı kalsiyum artışını etkileyerek kırık iyileşmesine yardımcı olur. Hayvan modellerinde diyabet varlığının mezenkimal hücre proliferasyonunu inhibe ederek kırık iyileşmesini olumsuz etkilediği ortaya konarken, insülinin kemikteki kollajen sentezini stimüle edici etkisi son derece önemli bir durum olarak belirtilmiştir.

Tiroid Hormonu: Tiroid hormonu da paratiroid hormonu gibi kemiğin yeniden şekillenmesine yardım eder. Kırık iyileşmesine de yardım ettiği ileri sürülmüştür.

Kortikosteroidler: Kortizon kırık iyileşmesini yavaşlatır. Mezanşimal hücrelerden osteoblast gelişimi ve matriks oluşumu için gerekli moleküllerin sentezini yavaşlatıp, kırık iyileşmesini geciktirir; ayrıca kallus oluşumunu azaltır. FDGF, EGF, ve PDGF üzerine antagonist etki yaparak kırık iyileşmesini olumsuz yönde etkiler.

D-Sistemik Hastalıklar: Diyabetes mellitus, anemi, tüberküloz, raşitizm gibi sistemik hastalıklar da kırık iyileşmesini geciktirir. İltihabi olaylar (tüberküloz, kronik hastalıklar), hiperemi nedeniyle kalsiyum tuzlarının çözünmesini etkiler. Artan lökositlerdeki proteolitik enzimler matriksin bozulmasına neden olur ve osteoid

oluşumunu engeller. Dolaşım sistemi ile ilgili hastalıklardaki hiperemi kemikleşmenin azalmasına ve osteoporoza neden olur.

E-Vitaminler: A vitamini normal dozda mezanşimal hücre farklılaşmasını uyararak kırık iyileşmesine yardımcı olur. Eksikliğinde osteoblast düzenlenmesinde ve osteoklast aktivitesinde bozulma olur ve kemik oluşumu engellenir. A vitamini fazlalığındaysa hücre çoğalmasının olmamasıyla birlikte kırıkta kolonlarında erozyon meydana gelir. Osteoklastlara farklılaşma fazla uyarılır ve kırık iyileşmesi gecikir. C vitamini, dolaylı yoldan kemik iyileşmesini olumlu etkiler. D vitamini, normal dozlarda kırık iyileşmesini hızlandırır.

D vitamini eksikliğinde kalsiyum düzeyi düşer ve kemik kalsifikasyonu zayıflar. D vitamini kalsiyumun kemikten kana geçişini ve kemik hücrelerinde sitrat üretimini artırır.

Ayrıca kemiğin yeniden şekillenme evresinde rol oynar. Sonuç olarak; D vitamini normal dozda kırık iyileşmesini hızlandırırken, toksik dozda olumsuz etki gösterir. B5 vitamini eksikliği ve K vitamini antagonistleri kırık iyileşmesine olumsuz etki ederler.

F-İlaçlar

Antikoagülanlar: Bu grup ilaç alan hastalarda oluşabilecek kırıklarda iyileşme sürecinde genellikle önemli bir farklılık saptanmamıştır. Bunun yanı sıra heparin ve kumadin sağaltımında iyileşmelerin sınırlı kalabileceği de vurgulanmıştır.

Nonsteroid Anti-inflamatuarlar: Etki mekanizması tam olarak belirtilmemiş olsa da kırık iyileşmesi üzerine inhibe edici etkisi saptanmıştır. Deneysel çalışmalar NSAİİ'lerin kemik matriksinin osteoindüktif içeriğini değiştirmediğini ancak inflamatuvar cevabı azaltarak ve prostoglandin sentezinin inhibe ederek etkili olduğunu göstermiştir. Başka çalışmalar ise NSAİİ'lerin osteogenezisin erken dönemindeki kan akımı artışını engelleyerek ya da mezenkimal hücre proliferasyonunu azaltarak etkili olabileceği gösterilmiştir.

G- Merkezi Sinir Sistemi Travmaları: Travmatik beyin hasarlı hastalarda uzun kemiklerde ve eklemlerde artmış bir osteogenesis saptanmıştır.

H- Diğer Maddeler:

Nikotin: Sigara içiminin kırık iyileşmesindeki inhibe edici etkisi deneysel modellerde gösterilmiştir. Bununla birlikte nikotinin kırık iyileşmesi ve füzyon üzerine olumsuz etkisinin osteoindüktif kemik büyüme faktörü ile azaltılabileceği de belirtilmiştir.

Tütün ürünlerini kullanan bireylerde kaynamama (nonunion) oranının 2-4 kat daha fazla olduğu başka çalışmalarla da gösterilmiştir. Tavşanla yapılan deneysel posterolateral spinal füzyon modelinde spinal füzyon sırasında sitokin salınımı üzerine nikotinin etkileri araştırılmış ve nikotinin sitokinlerin salınımı inhibe ettiği bundan dolayı neovaskülarizasyon ve osteoblastik dönüşümü olumsuz etkilediği gösterilmiştir.

I- Sistemik Büyüme Faktörleri: Polipeptid yapıda olan büyüme faktörleri hücre fonksiyonunun lokal düzenleyicisidirler. Kırık oluşumu sırasında osteoblast ve osteoklastlar iyileşme için yeterli miktarlarda değildir.

Bu dönemde kırık iyileşmesi öncü ve destek hücreleri, kılcal damar, lenf, sinir sistemi ve yerel aracılı mekanizmalarla sağlanır. Kırık sahasında yerel olarak üretilen ya da kan dolaşımıyla gelen, bölgesel seviyelerde kemik dengesini koruyabilen kenetleyici "coupling" faktörlere ihtiyaç vardır. Bu faktörler arasında prostoglandinler ve kemik uyarıcı faktörler sayılabilir.

1-Prostaglandinler: Hücre membranında bulunan araşidonik asitten meydana gelen yağ asitleridir. Araşidonik asitten siklooksijenaz enzimi yardımıyla her biri doymamış bağlantıya sahip iki yan zincirle birlikte bir veya iki halka ile meydana gelen değişik prostoglandinler oluşur. Hücre duvarının ve kollajenin yaralanmalarında sentezlenir. İltihap hücrelerine kemotaktik etkiye sahiptir ve akut iltihabi reaksiyonun önemli araçlarıdır. Güçlü vazodilatatördürler. Hücre çoğalmasını hızlandırırlar. Lenfositlerin antikor yapımını düzenlerler (immün düzenleyici özellik). Hücre içine ve dışına Ca hareketini kolaylaştırır. PGE2 ve PGI2' nin kemik geri emilim (rezorpsiyon) gücü fazladır. PGE1 ve PGE2 yeni kemik yapımını artırır. PGF2 alfa, kondrogenezis ve kondroliziste etkilidir. Kemik geri emiliminde yer alan ajanlardan; EGF, TGF-alfa, PDGF, bradikinin ve trombin etkilerini PGE2 aracılığıyla göstermektedir. PGF'nin de kemik gelişimini hızlandığı hakkında görüşler vardır.

2-Kemik Uyarıcı Faktörler: (8,10,19-21)

Farklılaşmamış mezanşimal hücrelerin mitozunu destekler ve yeni kemik hücrelerinin oluşumuna yol açarlar.

TGF-beta: Dönüştürücü büyüme faktörüdür. İltihap ve doku tamirinden sorumludur. Tüm hücreler moleküler formlarının birinde TGF-beta oluştururlar ve tüm hücreler bu faktörün reseptörüne sahiptir. En önemli kaynağı kemiğin hücre dışı matriksi ve trombositlerdir.

TGF-beta kondrosit ile osteoblastlarda sentezlenir ve encondral kemikleşme sırasında hücre dışı matrikste birikir. Onarım zincirinde rol almak üzere trombositlerden de salınır. Makrofajlardan salınan en güçlü kemotaktik ajandır. Hücrenin integrin reseptörlerini uyarmak yoluyla hücre dışı matriks bileşenlerinden olan kollajen, fibronektin ve proteoglikanların oluşumunu artırır. Bağ dokusunda hasara yol açan proteolitik enzimleri baskılar. Sonuç olarak granülasyon dokusu oluşumuna etki eder.

BMP: Yaralanan kemik kaynaklı morfojenetik proteindir. Mitojenik ve dönüştürücü bir faktördür. Mezanşimal hücrelerin kırıkta ve kemik hücrelerine farklılaşmasına, ektopik kemik uyarımının artmasına neden olduğu ileri sürülmüştür.

BMP 1-10 olmak üzere 10 alt grubu vardır. Bunlardan BMP-1, TGF-beta ailesinin alt grubuna bağlı değildir. BMP-7 osteojenik protein 1, BMP-8 ise osteojenik protein 2 olarak bilinir.

FDGF: Fibroblast kaynaklı büyüme faktörüdür. Kırıkta ve fibroblastlar için mitojeniktir. Kırıkta oluşumu aşamasında kallusu genişletir. Yüksek dozda kemik gerilimini artırır.

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

İnterlökinler: Makrofaj ve monosit kökenlidir. IL-1 fibroblast çoğalması, kollajenaz ve PGE2 üretimiyle ilgilidir. Ayrıca osteoklastlar üzerine etkiyle kemik geri emilimini etkiler.

Plazma Fibronektini: Yeni damar oluşumu için mitojeniktir.

Somatomedin C: İskelet sistemi üzerinde büyüme hormonunun arasındadır. Kondroblastların bölünme ve farklılaşmalarını, ayrıca kemik matriksi oluşumunu uyarır.

EGF: Epidermal büyüme faktörüdür. Kemik geri emilimini hızlandırır.

CDGF: Kondroblast kökenli büyüme faktörüdür. 2 tipi vardır ve Tip II kollajen ve hyaluronik asit için düzenleyicidir.

MDGF: Makrofaj kaynaklı büyüme faktörüdür. Sıçanlarda osteoblast benzeri hücreler ve kondrositler için mitojeniktir.

ECGF: Epidermal hücre kaynaklı büyüme faktörüdür. Kıkırdak ve kemik için mitojeniktir.

ECDGF: Endotelial hücre kaynaklı büyüme faktörleridir. Yeni damar oluşumu için mitojeniktir.

2.3.2. LOKAL FAKTÖRLER

A. Travmaya Bağlı Nedenler

Çok parçalı, açık ve kirli yaralanmalarda kırık iyileşmesi gecikmektedir. Eğer kırık sahasının kanlanması iyi değilse ve kırık fragmanları canlı değilse kallus oluşumunda problemler olacaktır. Kırığın deplase olması travmanın şiddetinin büyük olması kan dolaşımını bozarak kırık iyileşmesini olumsuz etkiler (1).

B. Sağaltıma Bağlı Nedenler: Yeterli şekilde ve sürede tespit kırık kaynamasının temel prensibidir. Stabil bir fiksasyon kırık iyileşmesini arttırırken erken yük verilmesine olanak sağlayan tesbitler mikro hareketlerle kırık iyileşmesini olumlu yönde etkiler. Stabilizasyon yapılırken kanlanmayı olumsuz yönde bozan yumuşak doku ve kemikteki tahribat kaynamayı olumsuz yönde etkiler. Ultrasonun kırık iyileşmesindeki etkilerini ortaya koymak için birçok çalışma yapılmıştır. Klinik çalışmalarda ekstrakorporal şok dalgalarının uzun kemiklerde kırık iyileşmesinde etkili olduğu ve gecikmiş kaynama ya da kaynamama durumlarında faydalı olabileceği bildirilmiştir. Deneysel hayvan modellerinde aralıklı hiperbarik oksijen uygulamasının kırık iyileşmesini olumlu etkilediği bildirilmiştir.

C. Travma, Sağaltım veya Komplikasyonlarına Bağlı Nedenler: Kemiklerde dejeneratif, metabolik, tümöral, enfeksiyon, radyasyon gibi nedenlere bağlı olarak kırılmaya eğilim artabilir ve ufak bir travma ile kırıklar gelişebilir. Kırılan kemik bölgesinde lokal malign tümörler ya da enfeksiyon varlığında bölgedeki malignite ve enfeksiyona ait hücreler nedeniyle kırık iyileşmesinde sorunlar yaşanabilir. Bu olgularda altta yatan sebebe yönelik sağaltım yapılmadan sağlıklı bir kırık iyileşmesi güç bir ihtimaldir.

Mevcut patolojinin varlığına bağlı olarak iyileşme oranı ve süresi değişmekle birlikte osteoporoz gibi malign olmayan lezyonlarda kırık kaynamasına osteoporozun olumsuz etkisi olmadığı belirtilse de kaynama yüzey miktarındaki azlıktan dolayı kırık bölgesinin sağlaşmasında süre daha fazla olarak saptanır.

Tüberküloz, Bruselloz gibi enfeksiyöz olaylarda kırık sahasındaki hiperemi nedeniyle kalsiyum tuzlarının çözünmesi etkilenir, artan lökositlerin proteolitik enzimleri matriksin bozulmasına neden olur ve osteoid oluşumu engellenir.

D. Enfeksiyon: Enfeksiyonun kırık iyileşmesindeki olumsuz etkileri ile nonuniona sebep olduğu bilinen bir gerçektir. Enfeksiyöz materyal fibröz kallus oluşumunu engeller. Bu olgularda enfeksiyon kontrol altına alınabilirse sahada yoğun kollajen skarın oluştuğu bildirilmiştir. Enfeksiyon kırık bölgesine eksojen olarak açık yaralanmalarla, iatrojenik olarak cerrahi müdahalelerle çok ender olarak da sistemik enfeksiyonun kırık bölgesine gelmesi ile oluşabilir. Enfeksiyon kırık bölgesindeki granülasyon ve kemikleşme evrelerindeki dokuları olumsuz etkileyerek ve enfeksiyöz nedbe dokusu geliştirerek kırık iyileşmesini olumsuz etkiler.

2.4. PIHTILAŞMA MEKANİZMASI

Pıhtılaşma, kanamanın durması sırasında damar dışında, tromboz sırasında ise damar içinde meydana gelir. Bu durum pıhtılaşma faktörleri adı verilen ve çoğu birer plazma proteini olan, doğal maddelerin kendi aralarında belirli bir hiyerarşik düzene göre etkileşimleriyle oluşur. Trombosit aktivasyonu pıhtılaşma olayına kısmen öncülük eder (22).

Pıhtılaşmayı oluşturan olaylar zincirinin, pıhtılaşmanın plazmadaki (intrensek) veya dokudaki (ekstrensek) başlatıcı sistemlerinin aktivasyonu ile başlatmasına göre ilk kısım farklıdır. Sonraki kısım her iki durum için ortaktır.

Pıhtılaşma faktörlerinin başlıcaları Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Pıhtılaşma Faktörleri (22).

Numaraları	İsimleri
Faktör I	Fibrinojen
Faktör II	Protrombin
Faktör III	Doku Tromboplastini
Faktör IV	Ca ⁺⁺
Faktör V	Labil Faktör (Akselatör Globulin)
Faktör VII	Prokonvertin
Faktör VIII	Antihemofilik Globulin
Faktör IX	Christmas Faktörü
Faktör X	Stuart Faktörü
Faktör XI	Plazma Tromboplastin Öncüsü
Faktör XII	Hegeman Faktörü
Faktör XIII	Fibrin Stabilize Edici Faktör
HMW-K (Fitzgerald Faktörü)	Yüksek Molekül Ağırlıklı Kininojen
Pre-K (Fletcher Faktörü)	Prekalikrein
Ka	Kalikrein

2.5. DERİN VEN TROMBOZU

DVT (derin ven trombozu) veya flebotromboz, derin venlerin trombus nedeniyle kısmen veya tamamen tıkanmasıdır. Trombozlar baldır venlerinde, popliteal, femoral venlerde veya iliak venlerde oluşabilir. En sık trombozun baldır venlerinde görülmesine rağmen, ölümcül akciğer embolisine yol açan trombusların kaynağı çoğunlukla femoral ve iliak venlerdir. DVT, erken dönemde akciğer embolisine, geç dönemde ise posttrombotik sendroma sebep olabilir (22,23). DVT'nin triadı 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanmış ve günümüze kadar geçerliliğini korumuştur. Virchow DVT oluşumunda üç önemli faktör tanımlamıştır (22,24,25). Bunlar; staz, intimal hasar ve hiperkoagülopatidir.

2.5.1. DVT Profilaksisi

DVT riskini azaltmak için birçok yöntem vardır.

2.5.1.1. Mekanik Yöntemler

DVT önleyici çoraplar; yüzeysel kan akımını derin venlere kanalize ederek derin ven akımını artırır.

Havalı kompresyon cihazları; mekanik etki ile venöz akımı artırır. Sadece hasta mobilize oluncaya kadar kullanılır.

Egzersizler; aktif ayak bileği hareketleri femoral ven akımını %100, pasif ayak bileği hareketleri %50 artırır.

Sürekli pasif hareket yaptıran cihazlar.

Vena cava filtreleri; DVT riski yüksek olan hastalarda kullanılabilir. Dezavantajı, rutin kullanımı pratik değil, aynı zamanda fiyat açısından avantajı yoktur (23).

2.5.1.2. Farmakolojik Yöntemler

DVT'nun akut tedavisi ve sekonder oluşumunun önlenmesinde antikoagulan tedavinin uygulanmasının etkinliği gösterilmiştir. Gelişmiş etkinlik ve güvenlik profiline, düşük monitorizasyon gereksinimine sahip yeni ajanların kullanılabilirliği tromboprofilaksinin uygun bir şekilde yapılmasında ortopedistlere yardımcı olabilmektedir. Geçmişten günümüze kadar tromboprofilaksiste kullanılan bazı ilaçlar şunlardır:

- 1- Dekstran
- 2- Aspirin
- 3- Vitamin K Antagonistleri
- 4- İntravenöz Standart Heparin (UFH)
- 5- Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)
- 6- Direk Trombin İnhibitörleri (Lepirudin, desirudin, bivalirudin, argatroban)
- 7- Sentetik, İndirek F Xa İnhibitörleri (**Fondaparinuxs**)

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler (DMAH)

Heparinin kimyasal ve enzimatik depolimerizasyonu ile daha düşük molekül ağırlıklı heparin preparatları elde edilmiştir (26). Molekül ağırlıkları 3.000–10.000 dalton arasında değişmektedir. En sık kullanılanlar Nadroparin, enoxaparin, dalteparin, tinzaparin'dir.

Heparinden üretilen tüm DMAH'ler farklı uzunluklarda mukopolisakkarit zincirlerin karışımı halindedir (27). Daha fazla uzun zincire sahip olan DMAH daha yüksek oranda sülfatlanabilir. Buda protamin sülfatla daha etkili bir şekilde nötralize edilebilmektedir.

DMAH'ler pıhtılaşma şelalesi üzerinden etki gösterirler. Dolaşımdaki faktör IIa lokal hemostaz için gereklidir. Trombüsün önlenmesi için ise Faktör Xa'nın inhibisyonu gerekir. Faktör IIa'nın inhibisyonu trombin ile AT-III arasında bir köprü oluşmasıyla mümkündür. Bu köprü heparin ile oluşmasına rağmen, DMAH'le oluşmamaktadır. Bu köprü Faktör Xa inhibisyonu için gerekli değildir. Dolayısıyla DMAH yüksek anti-Faktör Xa aktivasyonu gösterirken rölatif olarak düşük anti-Faktör IIa etkisi gösterir.

Heparin ve DMAH'ler uygulandıktan sonra, uygulama dozuna bağlı olarak endotelden TFPI (doku faktör yolu inhibitörü) salınır. TFPI artışı aslında heparinin antikoagulan etkisinin yaklaşık 1/3'ünden sorumludur. Heparinin etkisinin kalan 2/3'ü AT-III tarafından ağlanmaktadır (28,29). Ancak heparin uygulamasından sonra endotelde TFPI tükenir. Etkisi geçince tükenmiş olan TFPI nedeniyle bir çeşit "geri çekilme" etkisi meydana gelir ve pıhtılaşma süreci yeniden aktive olabilir (30). DMAH kullanılması TFPI'nin serbestleşmesine de sebep olur. Bu da antikoagulan etkinin güçlenmesine sebep olur. Heparin birçok pıhtılaşma faktörüne etki ederken, DMAH özellikle Faktör Xa üzerine etki eder.

Bu durumda heparin, uzamış pıhtılaşma zamanı (aPTT, TT) ile kanama riskini artırırken, DMAH; antitrombin aktivitesi üzerine etki etmeyerek dolayısıyla aPTT'ye minimal etki ederek kanama riskini azaltır. Heparinde anti-Faktör Xa etkisinin anti-Faktör IIa etkisine oranı 1/1 iken, DMAH'lerde bu oran 3/1'dir. Heparinin trombositlerin kümeleşmesini önleyici etkisi mevcutken, DMAH'lerin bu etkisi 10 kat daha azdır (31).

DMAH'ler plazma proteinlerine daha az bağlanır ve daha yüksek biyoyararlanıma sahiptirler. Dolayısıyla subkütan (s.c) yoldan uygulandıktan sonra daha tutarlı bir antikoagulan etki gösterirler (32). DMAH'lerin biyoyararlanımı s.c. enjeksiyon ardından %100'lere ulaşırken heparin yaklaşık %30 biyoyararlanıma sahiptir (33,34).

DMAH'lerin yıkılması neredeyse tamamen renal yoldan gerçekleşir; verilen dozun %80-90'ı idrarla ve yalnızca %1-2'si gaita ile atılmaktadır. DMAH'lerin kan seviyesi direkt olarak ölçülemez. Ancak klinik araştırmalar için anti-Faktör Xa ve anti-Faktör IIa aktivitesi ölçülebilir. Heparine göre DMAH ler üç kat daha az trombostopeniye sebep olur (35).

Fondaparinuks Sodyum

Bu molekül glukoz, glikozamin ve sellobiozdan kimyasal sentez yoluyla elde edilen yeni bir pentasakkarittir (36).

Plazmadaki tek hedefi AT-III'e kuvvetle bağlanmaktır. Faktör Xa aracılığıyla doğal olarak meydana gelen inaktivasyonunu artırmak üzere çok özel olarak tasarlanmıştır (37). Faktör Xa'nın seçici bir inhibitörüdür. Fondaparinuks'un her molekülü belirli bir bölgedeki bir AT-III molekülüne oldukça yüksek bir afiniteyle bağlanır. Bağlanma hızlı, non-kovalent ve geri dönüşümlüdür. AT-III'teki pentasakkarit bağlanma bölgesine yaklaşır ve yüksek afiniteyle bağlanır. Bu bağlanma AT-III'te dizilim değişikliği yaparak faktör Xa'yı bağlayan arginin kalıntısı içeren bir döngü sergiler. Arginin içeren döngüye maruziyet, AT-III'ün Faktör Xa'ya afinitesini artırarak AT-III'ün faktör Xa'ya karşı doğal inhibitör etkisini kuvvetlendirir. AT-III, Faktör Xa'ya kovalent bağlandıktan sonra, daha ileri bir dizilim değişikliği fondaparinuksu değişmemiş olarak bağlanma bölgesinden serbest bırakır. Böylece, fondaparinuks serbest kalınca daha fazla AT-III molekülünün Faktör Xa'ya bağlanmasını sağlar (38).

Ayrıca, fondaparinuks aktivitesi AT-III varlığına bağlı olduğundan, doz aşımı durumunda AT-III fondaparinuksun antikoagulan aktivitesinide sınırlamayacaktır.

AT-III doyduğunda fondaparinuksun antitrombotik etkisi plato yapar ve ilaç hızla böbreklerden temizlenir. Fondaparinuksun trombin üzerine direk etkisi yoktur (39). Bununla birlikte, Faktör Xa'nın nötralizasyonu hem ektrensek hem de intrensek yollarla trombin üretimini doza bağımlı olarak inhibe eder (40,41). Trombositler üzerine herhangi bir etkisi saptanmamıştır (41). Protamin heparine kuvvetle bağlanabilen bir proteindir ve heparinin doz aşımında kullanılır (42).

Protamin DMAH kullanımında da önerilir. Fondaparinuks doz aşımında da indüklenen trombin üretimi inhibisyonu, aktive rekombinant Faktör VII (rVIIa, NovoSeven®) ile önemli ölçüde tersine çevrilebilir (43).

Fondaparinuks'un plazma preteinlerine az oranda bağlanması s.c. enjeksiyondan sonra %100'lere varan biyoyararlanımı sağlar. Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 17-20 saat civarındadır, eliminasyonu ise renal yoldan gerçekleşir (43,44).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Ocak-Mart 2008 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalındaki hayvan laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışma Radyoloji, Patoloji, Bioistatistik Anabilim Dallarının ve Gıda Mühendisliği bölümünün katkılarıyla gerçekleştirildi. Çalışmaya başlanmadan önce Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve İnceleme Komisyonundan deney hayvanları etik kurul onayı alındı (Karar tarihi: 28-05-2007, No: 05-2007/26).

Bu çalışmada, 50 adet Sprague-Dawley cinsi erişkin erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar, rastgele seçilerek her kafeste 25 sıçan olacak şekilde 2 ayrı kafeste bakıma alındı. Kafeslerden biri Fondaparinuks grubu diğeri kontrol grubu olarak ayrılıp kafes üzerine gerekli bilgiler yazıldı.

Fondaparinuks grubundaki sıçanların ortalama ağırlıkları 230 gr, kontrol grubundaki sıçanların ortalama ağırlıkları 220 gr olarak bulundu. Sıçanlar fizyoloji laboratuvarındaki optimal rat barınağında, ortalama 22 derece santigrat sabit sıcaklık ve 12 saat ışık-12 saat karanlık sağlanacak şekilde muhafaza edildi (Resim 1).

Sıçanlar çalışma boyunca tek tip palet yem ve damacanelarla sağlanan kaynak suyu ile beslendiler. Çalışma sürecinde her iki gruptan birer tane olmak üzere toplam 2 adet sıçan telef oldu.



Resim 1: Deneyde kullanılan ratlardan bir örnek

3.1. ÇALIŞMA GRUPLARI:

2 ana çalışma grubu belirlenip bu gruplar da kendi içlerinde 2,4 ve 6. haftalarda incelenmek üzere üçer alt gruba ayrıldılar.

GRUP 1 (n=24): Fondaparinuks grubu

GRUP 1A (n=8): Fondaparinuks grubu 2.hafta

GRUP 1B (n=8): Fondaparinuks grubu 4.hafta

GRUP 1C (n=8): Fondaparinuks grubu 6.hafta

GRUP 2 (n=24): Kontrol grubu

GRUP 2A (n=8): Kontrol grubu 2.hafta

GRUP 2B (n=8): Kontrol grubu 4.hafta

GRUP 2C (n=8): Kontrol grubu 6.hafta

3.2.KIRIK MODELİ OLUŞTURULMASI:

3.2.1. Anestezi

Çalışmada kullanılan ratlara solunum yollarının tıkanmasını engellemek amacıyla 0.18mg/kg Atropin sülfat (atropin amp., Biosel, İstanbul) İM olarak verilip anestezi premedikasyon sağlandı. İşlem öncesi profilaktik antibiyoterapi amacıyla 50 mg/kg sefazolin sodyum (Sefazol flk., Mustafa Nevzat, İstanbul) intraperitoneal olarak verildi.

Operatif anestezi amacıyla 50 mg/kg Ketamine hidroklorid (Ketalar flk., Parke Davis, İstanbul) intraperitoneal olarak uygulandı. Anestezi durumu 5 dakikada bir sıçan derisi sıkıştırılarak verilen tepkiye göre izlendi.

İşlem sonrası analjezi amacıyla 10 mg/kg dozunda Morfin HCL (Morfin HCL amp., Biosel, İstanbul) subkutan olarak uygulandı.

3.2.2. Kırık Modeli Oluşturulması ve Tesbit Yöntemi

Anlatılan yöntemle anestezi sağlandıktan sonra betadine solüsyonu ile lokal saha temizliği yapıp ratlar steril yeşil örtülerle örtüldü. Sol diz anteriordan yaklaşık 5 mm insizyonla girilip cilt ve ciltaltı doku geçildi. Tibia platosu ön yüzünden 0.5 mm'lik matkap ucuyla girilip tibia medullası açıldı. Daha sonra 3 nokta bükme prensibine uygun olarak tibia cisim kırığı oluşturuldu.

Kırık sonrasında 0.3 mm kalınlığındaki enjektör iğneleri yardımıyla intramedüller tesbit sağlandı. Açılan insizyon yeri 4/0 ipek ile primer basit suture tekniği ile dikildi (Resim 2,3).



Resim 2: Rat tibiasının medullasının oyulması



Resim 3: Tibia kırığının intramedüller tesbiti

3.2.3. İlaç Uygulaması:

Deney grubundaki tüm ratlara standart olarak aynı işlemler uygulandıktan 1 gün sonra kontrol grubu dışındaki tüm çalışma grubu ratlarına günlük olarak betadine solüsyonu ile lokal saha temizliği sonrasında 0.03mg/kg dozunda Fondaparinux Sodyum enjeksiyonu subkutan (s.c) olarak uygulanmaya başlandı.

3.2.4. Deneylerin Sonlandırılması:

İlaç uygulanan gruplardaki ratlar ve kontrol gruplarındaki ratlar sırayla 2. 4. ve 6. haftalarda servikal dislokasyon yoluyla sakrifiye edilerek deneyler sonlandırıldı.

3.3.SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

- 1-Radyolojik inceleme
- 2- Biomekanik inceleme
- 3- Histopatolojik inceleme

3.3.1- Radyolojik Değerlendirme

Radyolojik değerlendirme için 4. ve 6. hafta grupları kullanıldı. Konvansiyonel radyografi cihazında direkt grafler çekildi.

Çekim için 8 adet sıçan bacağı grubuna göre çekim yapılacak zemin üzerine ön arka grafi çekilecek şekilde yerleştirilmek suretiyle her grup için tek büyük kasete çekim yapıldı. Grafler birbirinden habersiz 3 farklı uzman tarafından değerlendirilip ortalamaları alındı. Sonuçlar Lane ve Sandhu sınıflamasına göre değerlendirildi (45). Bu sınıflamaya göre:

0= Kallus yok.

1= Kallus formasyonu var.

2= Kemiksel kaynama başlangıcı.

3= Kırık hattının görülmemesi

4= Tam kemiksel kaynamanın görülmesi şeklinde değerlendirildi.

3.3.2- Histopatolojik Değerlendirme

Deneilerin 2,4 ve 6. haftalarda sonlandırılmasını takiben önce radyolojik grafler çekildi; daha sonra biomekanik inceleme yapıldı. Son olarak histopatolojik değerlendirme için kırık bölgesinden örnekler alındı. Alınan kemik doku örnekleri %10'luk nötral formaldehit içerisinde fiske edilip %5'lik formik asitte bekletildi. Rutin histopatolojik hazırlıklardan sonra parafin bloklara alınan materyaller Leica Rotary mikrotom yardımıyla 5µm'lik kesitlere ayrıldı.

Alınan kesitler Hematoksilen-Eozin ve Hematoksilen Van Giesson boya ile boyanıp incelendi. Doku mikrografları dijital fotoğraf makinesi bağlantılı binoküler araştırma mikroskobu ile patoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Tüm preparatlar fibröz doku, kıkırdak, yeni kemik ve olgun kemik oranlarına göre Huo ve arkadaşlarının önermiş olduğu skala ile değerlendirildi (46). Bu skalaya göre:

Grade1: Fibröz doku

Grade 2: Ağırlıklı fibröz doku, az miktarda kıkırdak

Grade 3: Eşit oranda fibröz ve kıkırdak doku

Grade 4: Ağırlıklı kıkırdak, az miktarda fibröz doku

Grade 5: Kıkırdak doku

Grade 6: Ağırlıklı kıkırdak, az miktarda immatür kemik

Grade 7: Eşit oranda kıkırdak ve immatür kemik doku

Grade 8: Ağırlıklı immatür kemik, az miktarda kıkırdak doku

Grade 9: İmmatür kemik ile kırık iyileşmesi

Grade 10: Matür kemik ile kırık iyileşmesi şeklinde değerlendirme söz konusuydu.

3.3.3. Biomekanik Değerlendirme

Biomekanik değerlendirme için ratlar 2,4 ve 6. haftalarda sakrifiye edildikten sonra tibialar ayrılarak formol ile tesbit edilmeden çevresindeki yumuşak dokular iyice temizlendi. İntramedüller tesbit için gönderilen ince teller proksimal uçtan çıkarıldı. Sonrasında tibialar üç nokta bükme testi uygulamak amacıyla, uzama kontrollü olarak çalışan, saniyede 2 mm hızla hareket ederek uygulanan kuvveti bilgisayar ekranına grafiksel ve sayısal olarak aktarabilen "The TA-XT2i Texture Analyser" (Stable Micro Systems Ltd., Godalming, Surrey, UK) test cihazına yerleştirildi(Resim 4,5).

Kallus bölgesine kuvvet uygulanarak her grubun elemanlarının bükülmeye karşı direnç kuvvetleri Newton cinsinden ölçülüp karşılaştırıldı.



Resim 4: Biomekanik test yapılan cihaz (Texture Analyser)



Resim 5: Cihazın kırma deneyi parçası

3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada radyolojik, histopatolojik ve biomekanik veriler ayrı ayrı Mann-Whitney testi ile değerlendirildi ve $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

1. Radyolojik Bulgular
2. Histopatolojik Bulgular
3. Biomekanik Bulgular

4.1. RADYOLOJİK BULGULAR

4. haftada kontrol grubunda kırığın proksimal ve distalinde deneklerin biri dışında hepsinde köprüleşme mevcuttu ama tüm deneklerde kırık hattı belirgin olarak gözlenebiliyordu. Fondaparinuxs grubundaki radyolojik bulgular da kontrol grubundakilere benziyordu ama köprüleşmelerin daha az olduğu görülmekteydi (Resim 6,7). Tablo 2 ve tablo 3'te birbirinden ve çalışmadan habersiz 3 farklı gözlemcinin radyolojik değerlendirmeleri görülmektedir.

Tablo 2. 4. Hafta radyolojik verileri

1. Gözlemci		2. Gözlemci		3. Gözlemci	
Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu
1-2	1-2	1-2	1-3	1-2	1-3
2-2	2-2	2-2	2-1	2-2	2-2
3-2	3-3	3-2	3-3	3-3	3-3
4-2	4-2	4-1	4-2	4-2	4-2
5-2	5-1	5-1	5-0	5-2	5-1
6-3	6-1	6-1	6-1	6-3	6-2
7-2	7-2	7-1	7-1	7-2	7-2
8-1	8-2	8-2	8-1	8-2	8-2

Tablo 3. 6.Hafta radyolojik verileri

1. Gözlemci		2. Gözlemci		3. Gözlemci	
Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu
1-2	1-2	1-2	1-2	1-2	1-3
2-2	2-1	2-2	2-0	2-3	2-2
3-2	3-2	3-2	3-2	3-3	3-3
4-2	4-2	4-1	4-2	4-3	4-2
5-2	5-2	5-2	5-1	5-3	5-2
6-3	6-2	6-1	6-2	6-2	6-2
7-2	7-2	7-1	7-1	7-2	7-2
8-2	8-4	8-2	8-3	8-2	8-4



Resim 6: 4.hafta çalışma grubu röntgen görüntüsü



Resim 7: 4. hafta kontrol grubu röntgen görüntüsü

6. haftada kontrol grubundaki tüm deneklerde kallus oluşmuş ve köprüleşme mevcuttu. Yani osseöz iyileşme başlamıştı. Deneklerin çoğunda kırık hattı kaybolmaya başlamıştı. Fondaparinuxs grubunda da kallus ve köprüleşme görülüyordu ama kırık hattı görülen denek sayısı daha fazlaydı (Resim 8,9).



Resim 8: 6. hafta çalışma grubu röntgen görüntüsü



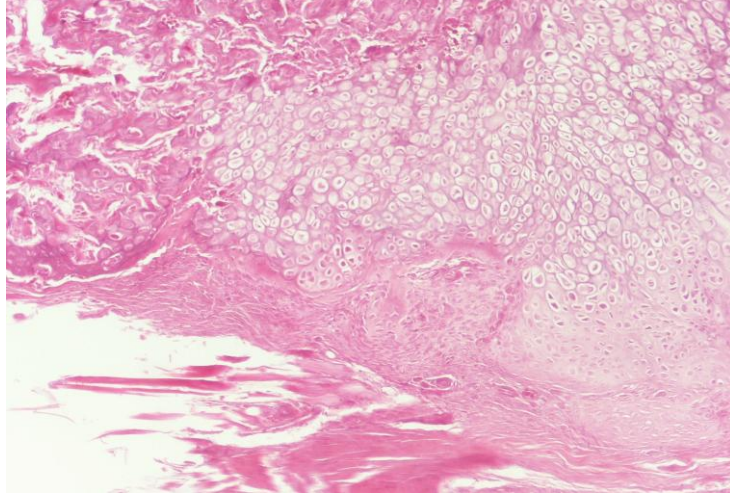
Resim 9: 6. hafta kontrol grubu röntgen görüntüsü

4. hafta çalışma grubu ve kontrol grubu radyolojik verilerine istatistiksel analiz için Mann-Whitney testi uygulandı. P değerinin 0.05 ten küçük olması anlamlı kabul edildi. Test sonucunda p değeri 0.645 bulundu ve farkın anlamsız olduğuna karar verildi.

6. hafta radyolojik verilerine aynı test uygulandığında p değeri 0.798 olarak belirlendi ve yine farkın anlamsız olduğunu gösteriyordu.

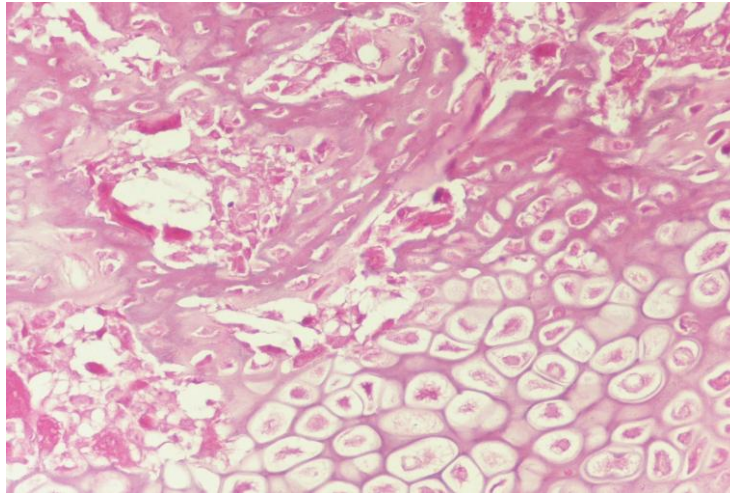
4.2. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Resim 10’da görüldüğü gibi 2. hafta kontrol grubundan alınan örneklerde baskın oranda kıkırdak adacıkları ve az miktarda immatür kemik oluşumu gözlenmekteydi. Az miktarda kemik iliği mevcuttu.



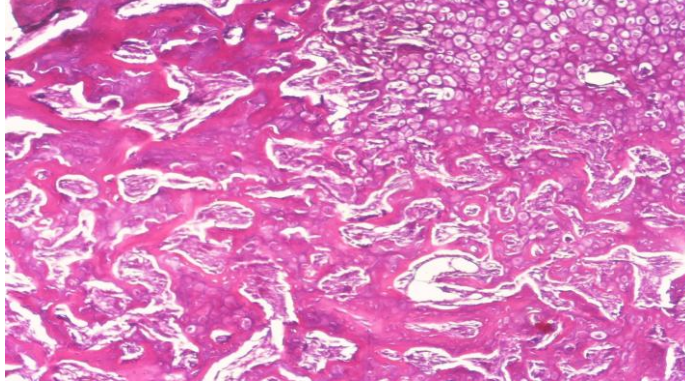
Resim 10: 2. hafta kontrol grubu (X100 büyütme)

Resim 11’de görüldüğü gibi 2. hafta fondaparinux grubundan alınan örneklerde de yine baskın oranda kıkırdak adacıkları ve az miktarda immatür kemik oluşumu görülmekteydi. İmmatür kemik oluşumu kontrol grubuna nispeten biraz daha az görünüyordu.



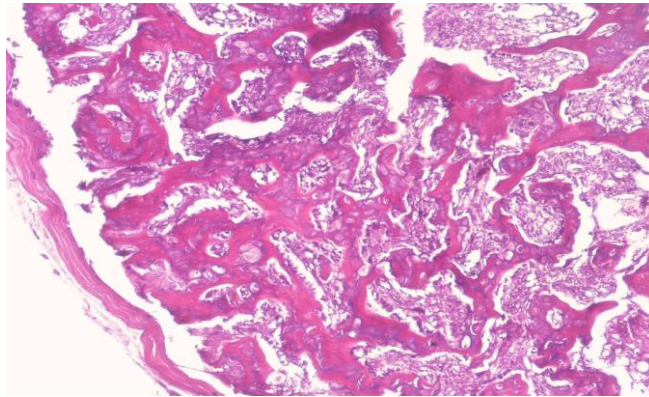
Resim 11: 2. hafta çalışma grubuX (100 büyütme)

Resim 13'te görüldüğü gibi 4. hafta kontrol grubundan alınan örneklerde baskın oranda immatür kemik oluşumu, az miktarda kıkırdak doku ve yine az miktarda matür kemik dokusuna rastlandı. Örneklerden bir tanesinde sadece immatür kemik yapımı gözleniyordu.



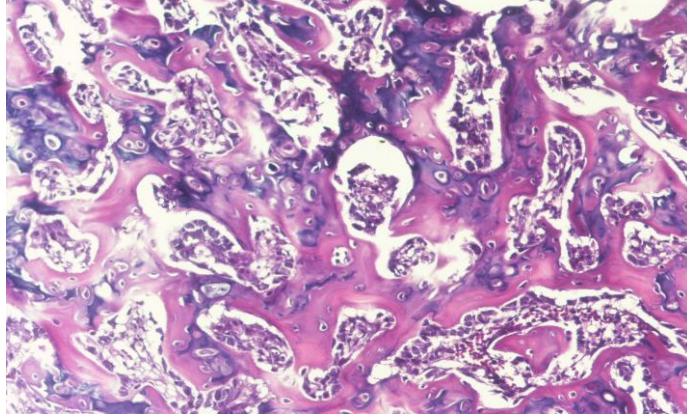
Resim 12: 4. hafta kontrol grubu (X100 büyütme)

Resim 13'te görüldüğü gibi 4. hafta fondaparinux grubundan alınan örneklerde ise yine kontrol grubunda olduğu gibi baskın oranda immatür kemik oluşumu ve az miktarda kıkırdak adacıkları gözlemlendi.



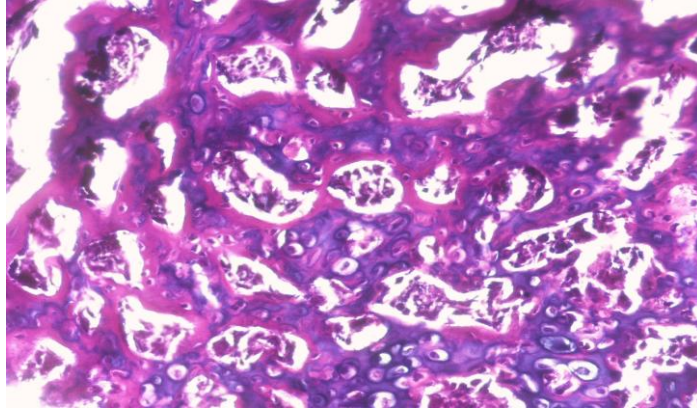
Resim 13: 4. hafta çalışma grubu (X100 büyütme)

Resim 14'te görüldüğü gibi 6. hafta kontrol grubundan alınan örneklerde tamamen immatür kemik oluşumu ve bir miktar matür kemik oluşumu gözlemlendi.



Resim 14: 6. hafta kontrol grubu (X100 büyütme)

Resim 15'te görüldüğü gibi 6. hafta fondaparinuxs grubundan alınan örneklerde immatür kemik oluşumu baskın olmakla birlikte yer yer kıkırdak oluşumları da mevcuttu.



Resim 15: 6.hafta çalışma grubu (X100 büyütme)

Tablo 4'te 2,4 ve 6. haftalardaki histopatolojik değerlendirme sonuçları görülmektedir.

Tablo 4. Histopatolojik değerlendirme sonuçları

2. Hafta		4. Hafta		6. Hafta	
Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu
1- 5	1- 5	1- 7	1- 7	1- 8	1- 8
2- 5	2- 5	2- 7	2- 7	2- 8	2- 8
3- 5	3- 6	3- 7	3- 7	3- 7	3- 9
4- 6	4- 6	4- 7	4- 8	4- 8	4- 8
5- 5	5- 5	5- 7	5- 7	5- 8	5- 8
6- 5	6- 5	6- 8	6- 7	6- 8	6- 9
7- 5	7- 6	7- 7	7- 7	7- 8	7- 8
8- 5	8- 5	8- 7	8- 7	8- 7	8- 9

Kontrol gruplarından alınan örneklerdeki kallus oluşumu büyük oranda düzenli bir görünüme sahipti. Süre arttıkça kemik iliği gözlenme oranı da artıyordu. Çalışma gruplarından alınan örneklerde ise fibröz doku yapımı (özellikle 2. hafta sonunda) görülüyordu ama süre arttıkça bu görünüm iyice kaybolmuştu.

İstatistiksel analiz için 2,4 ve 6. hafta verilerine kendi içlerinde Mann-Whitney testi uygulandı. P değerleri sırayla 2. haftada 0.442, 4.haftada 1.00, 6.haftada ise 0.130 olarak bulundu. Her üç sonuç ta istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığını gösteriyordu.

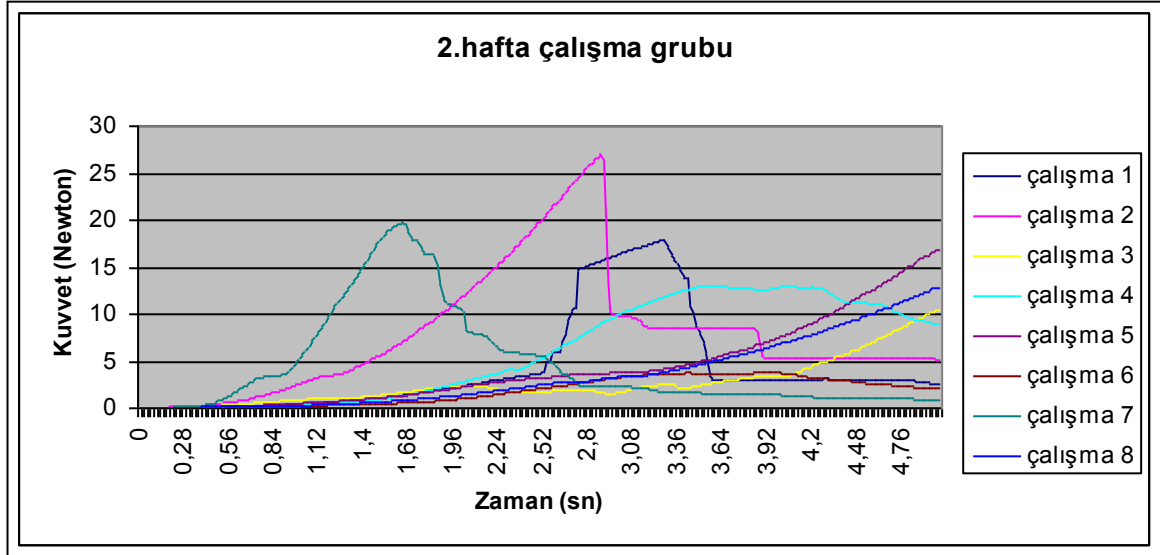
4.3. BIOMEKANİK BULGULAR

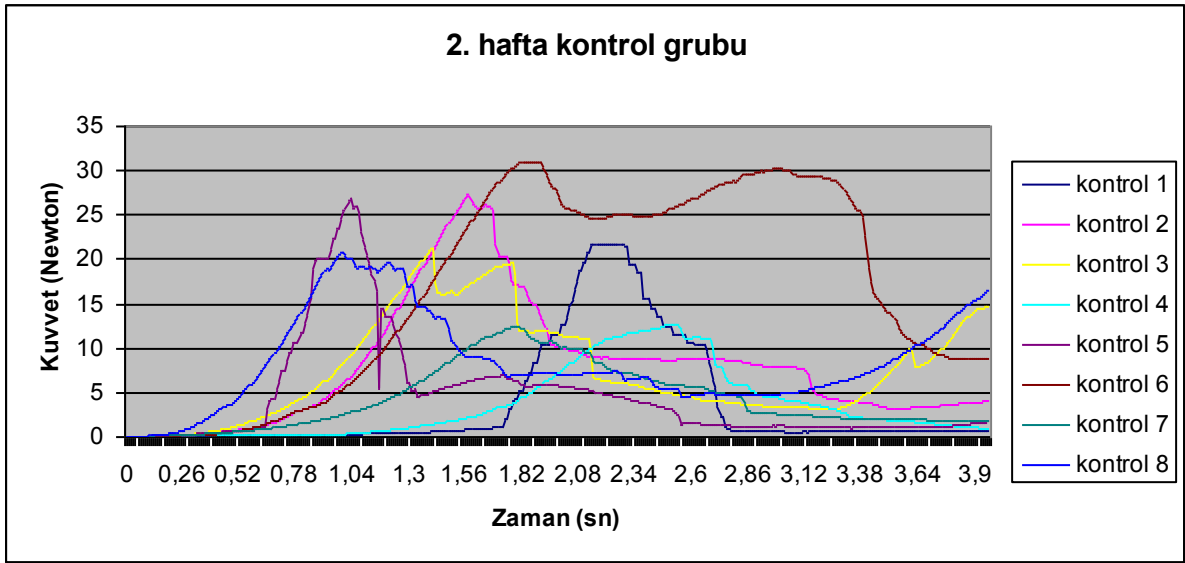
Çalışmaya başladıktan sonra 2,4 ve 6. haftalarda hem fondaparinuks grupları hem de kontrol grupları sakrifiye edildikten sonra üç nokta bükme testine (three point bending) maruz bırakıldı. Tüm gruplarda oluşan kallus dokularının bükülmeye karşı dirençleri ölçülüp grafiklendi. Tablo 5'te tüm grupların biomekanik çalışma sonunda elde edilen kırılma kuvvetlerinin Newton cinsinden değerleri görülmektedir.

Tablo 5. Biomekanik değerlendirme sonuçları (Newton olarak)

2. Hafta		4. Hafta		6. Hafta	
Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu
1- 15,190	1- 21,775	1- 43,428	1- 112,343	1- 73,984	1- 77,993
2- 27,008	2- 26,131	2- 25,247	2- 28,698	2- 93,794	2- 131,478
3- 18,565	3- 21,263	3- 28,723	3- 40,976	3- 99,517	3- 78,859
4- 12,987	4- 12,622	4- 85,947	4- 12,625	4- 122,945	4- 133,877
5- 27,550	5- 26,772	5- 33,493	5- 28,453	5- 123,183	5- 117,729
6- 23,357	6- 30,998	6- 55,445	6- 36,458	6- 124,520	6- 61,580
7- 19,718	7- 12,364	7- 46,206	7- 88,870	7- 68,831	7- 143,526
8- 23,610	8- 20,767	8- 50,435	8- 55,489	8- 91,211	8- 113,155

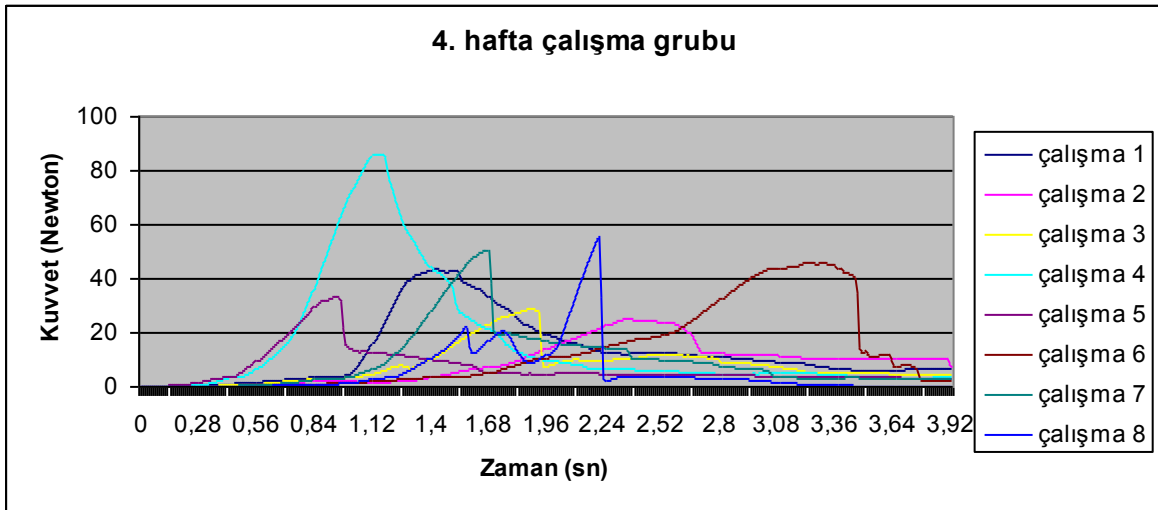
2. hafta çalışma ve kontrol gruplarının biomekanik çalışma verileri önce grafiğe döküldü (grafik 1,2). Daha sonra veriler Mann-Whitney testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında p değeri 0.798 bulundu. Bu değer anlamlı bir fark olmadığını gösteriyordu.

**Grafik 1: 2.hafta çalışma grubu biomekanik değerler grafiği**

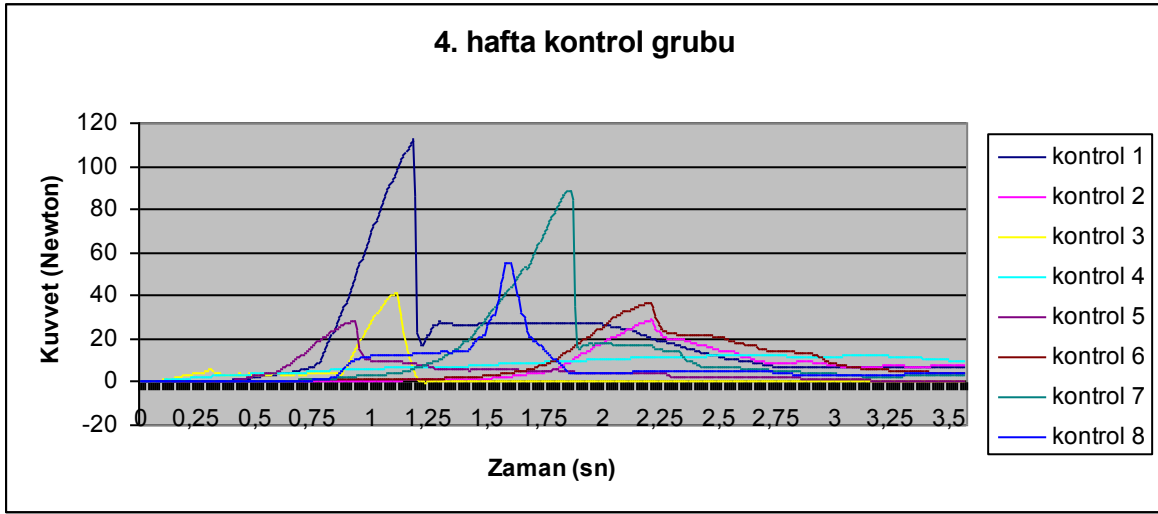


Grafik 2: 2. hafta kontrol grubu biomekanik değerler grafiği

4. hafta çalışma ve kontrol gruplarının biomekanik çalışma verileri önce grafiğe döküldü (Grafik 3,4). Daha sonra veriler Mann-Whitney testi ile karşılaştırıldığında p değeri 0.959 olarak bulundu. Bu sonuç anlamlı bir farkın olmadığını gösteriyordu.

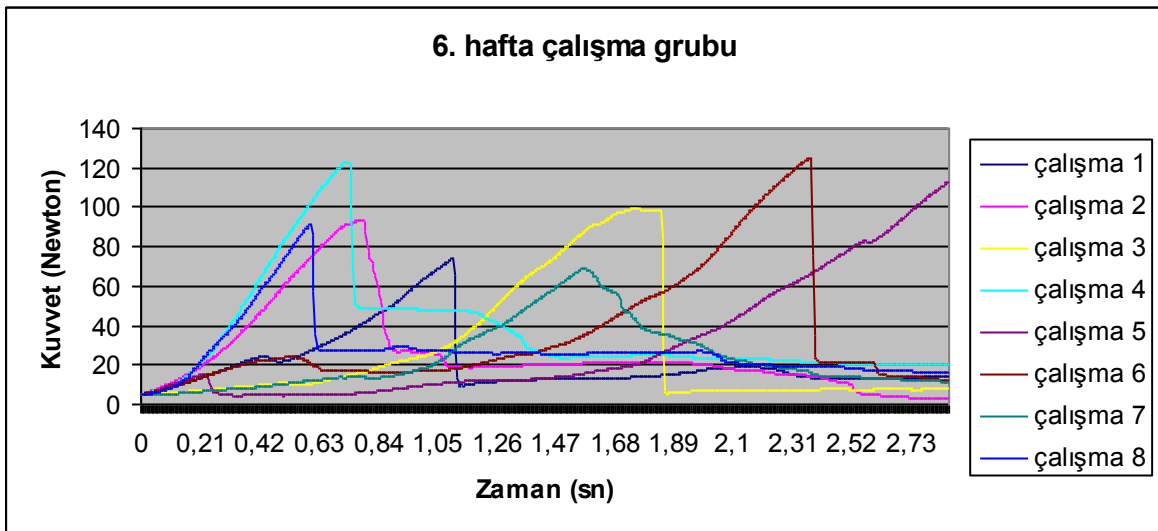


Grafik 3: 4. hafta çalışma grubu biomekanik değerler grafiği

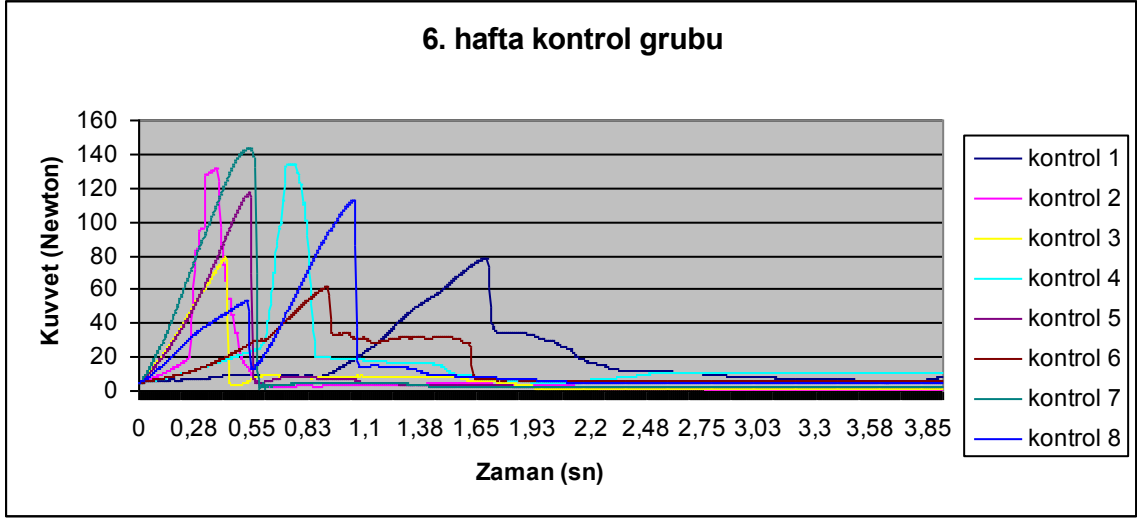


Grafik 4: 4.hafta kontrol grubu biyomekanik değerler grafiği

6. hafta çalışma ve kontrol gruplarının biyomekanik çalışma verileri önce grafiğe döküldü (Grafik 5,6). Daha sonra veriler Mann-Whitney testi ile karşılaştırıldığında p değeri 0.574 olarak bulundu. Bu değer anlamlı bir farkın olmadığını gösteriyordu.



Grafik 5: 6.hafta çalışma grubu biyomekanik değerler grafiği



Grafik 6: 6. hafta kontrol grubu biomekanik değerler grafiği

5-TARTIŞMA

Kemik; organizmanın iskelet desteğini oluşturan ve yaşamı boyunca sürekli kendini yenileyen, metabolik olarak aktif ve dinamik bir dokudur (47). Travmatik veya başka nedenlerle kemiğin anatomik ve fonksiyonel bütünlüğünün bozulduğu kırıklar, ortopedi ve travmatoloji kliniklerinde en sık rastlanan yaralanmalardandır. Kırık oluştuğunda kemikle birlikte çevre yumuşak dokular da etkilenir (48). Kırık iyileşmesi döneminde remodeling yeteneği ile diğer dokulardan farklı olarak skar dokusu bırakmadan orjinaline en yakın şekilde iyileşme görülür (48,49). Kırık iyileşme sürecine etkisi olan birçok faktör tanımlanmıştır. Travmanın şekli, kırık tedavi seçeneği, tesbit şekli, sistemik problemler bunlardan bazılarıdır (50,51). Kırıklar büyük oranda konservatif veya cerrahi tedavi yöntemleriyle kaynarlar. Sadece %5-10'luk bir bölümü kaynamama veya geç kaynama gibi sorunlar gösterirler (49,52). Kırık iyileşmesi; inflamasyon, onarım ve remodelling olmak üzere üç dönemde gerçekleşir (47). Kırık iyileşmesi sadece kemik dokunun değil; çevresindeki periostun, yumuşak dokunun ve medullanın rol oynadığı oldukça karmaşık hücrel ve biyokimyasal süreçler sonucunda gerçekleşir (48).

Herhangi bir büyük kemik kırığı nedeniyle uzun süre immobilize olan hastalarda DVT riski arttığı için pulmoner emboli oluşumunu ve dolayısıyla mortaliteyi azaltmak için profilaktik ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar genelde heparin benzeri etki göstermektedir. Fondaparinuxs son zamanlarda üretilen sentetik bir ilaç olup özellikle kalça kırıklarında tromboemboli riski için profilaktik olarak kullanıma girmiştir.

Biz bu çalışmada Fondaparinuxs'un kırık kaynaması üzerine etkisinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Kırık iyileşmesi üzerine çeşitli yöntemlerin etkilerinin araştırıldığı deneysel çalışmalarda ratlar, tavşanlar, köpekler, koyunlar ve domuzlar gibi çok sayıda hayvan çeşidinin kullanılabildiği literatürde gösterilmiştir (53). Biz bu deneysel çalışmamızın proje aşamasında cerrahi ve modelleme açısından daha gerçekçi olacağını düşünerek tavşanlarda çalışmayı planlamıştık.

Ancak gerek izogenetik hayvan bulmada, gerekse de bulunan hayvanların laboratuvar ortamında çok çabuk ölmeleri gibi sorunlar bizi kendi fizyoloji laboratuvarımızda üretilen, izogenetik olduklarına güvendiğimiz ve yeterli sayıda elde edebildiğimiz ratları deney hayvanı olarak kullanmaya yöneltti. Literatürdeki kırık iyileşmesi ile ilgili birçok çalışmanın da ratlar üzerinde yapılması bu konuda bizi yönlendirdi (54,55).

Çalışmamızda deney hayvanlarının çalışma grubundakilere hergün fondaparinux enjeksiyonu yapıldı. 2. 4. ve 6. haftalarda kırık iyileşmesi değerlendirildi.

Kırık modeli oluşturulurken açık veya kapalı yöntemle kırık oluşturma teknikleri kullanılabilir. Kapalı kırık modeli literatürde birçok çalışmada kullanılmıştır. Açık osteotomi ile oluşturulan kırıkta kaynamanın geç olması ve kaynamamaya yatkınlık oluşturması nedeniyle biz tercih etmedik. Ancak literatürde tedavi yöntemlerinin mukayese edilmesi için açık osteotomi tekniğini öneren çalışmalar da mevcuttur (56). Biz de bu doğrultuda çalışmamızda üç nokta bükme prensibine dayalı kapalı kırık oluşturma tekniğini uyguladık.

Kırık oluşturduktan sonra tespit yöntemleri ile ilgili olarak literatürde birçok tekniğin bahsi geçmektedir. İntramedüller tespit, plakla tespit ve eksternal fiksator uygulama bunlardan bazılarıdır (53,57,58). Biz çalışmamızda kırık oluşturduktan sonra diz eklemine açmadan kapalı olarak tibia proksimalinden girerek enjektör iğnesi ile intramedüller tespit uyguladık.

Bu teknik gerekli malzemenin temini ve uygulama açısından kolaydı ama rijid olmayan tespit yapması dezavantaj gibi görünüyordu.

Bu dezavantaj sekonder kırık iyileşmesinin gözlenmesi ve dolayısıyla kallus dokusunun rijid olamayan tesbitlerde daha fazla olması nedeniyle avantaja dönüştü. Ratların tibiaları çok küçük olduğundan tespit yöntemi olarak literatürde çoğunlukla intramedüller tespitinin seçilmesi de bunu desteklemekteydi (55,58,59). Kırık sonrası intramedüller tesbit yaptığımız hayvanlara dışarıdan ekstra bir tesbit ve immobilizasyon (alçı) uygulamadık.

Kırık iyileşmesinin radyolojik değerlendirilmesi için literatüre göz atıldığında çok farklı yöntemlerin kullanıldığını gördük. Bazı çalışmalarda direkt grafilerle kırık uçları arasındaki köprüleşmenin durumu değerlendirilmişti (58). Çeşitli ölçüm teknikleri ile kallus boyutları ölçülmüş ve puanlama sistemleri kullanılmıştı (60).

Ancak tüm bu değerlendirmelerin kırık iyileşmesini değerlendirmede yeterince objektif olmadığı ve değerlendirmenin kişiden kişiye farklılık gösterdiği yönünde bilgiler mevcuttur. Bu nedenle biz radyolojik değerlendirme yaparken birbirinden habersiz üç farklı cerrahın kendilerine verilen skorlamaya göre yaptıkları değerlendirmelerin ortalamaları alındı. Sonuçların sadece histolojik değerlendirmemize bir destek olabileceği düşünüldü (45).

Çalışmamızın histolojik değerlendirmesi sırasında literatüre baktığımızda bazı çalışmalarda değerlendirmelerin puanlama olmaksızın gross olarak kalitatif şekilde yapıldığını gördük (59,61). Bazı çalışmalarda ise Allen ve ark'nın tarif ettiği değerlendirme skalası (62) kullanılmıştır. Bu skala iyileşme dokusunun hangi aşamada olduğunu gösteren 0-4 arası puanlamaya dayalı bir değerlendirme yöntemidir. Literatürde ayrıca Huo ve arkadaşlarının tariflediği histolojik değerlendirme skalası da kullanılmıştır (46). Bu skalada iyileşme kriteri olarak kırık hattının proksimal ve distal tarafında oluşan iyileşme alanındaki fibröz doku, kıkırdak doku, immatür ve matür kemik oranları skorlanmıştı. Biz de çalışmamızda histolojik değerlendirme amacıyla bu yöntemi kullandık.

Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin kırık iyileşmesini geciktirdiğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Street ve arkadaşları enoksaparinin kırık iyileşmesini geciktirdiğini göstermişlerdir (63). Lindner ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hem heparinin hem de warfarinin kırık iyileşmesini geciktirdiğini göstermişlerdir (64). Ama bu çalışmada fondaparinuxun in vitro olarak pek etkisinin olmadığına değinilmişti. Biz de mevcut çalışmalara bakarak fondaparinuxun da diğer antikoagülanlar gibi benzer etkiyle kırık iyileşmesini geciktireceğini düşündük ama in vitro çalışmanın bunu desteklememesi bizi tersi yönde hipotez kurmaya teşvik etti.

Çalışmamızın biomekanik değerlendirmesi sırasında ratların tibialarını kırmak için uygulanan kuvvetler ölçüldü. Doğru sonuçlara erişmek için öncelikle kırma sırasında tüm ratların tibialarının aynı yerden kırılmasına özen gösterildi.

Deney sonrasında ölçüme geçilmeden önce kemiklerin üzerindeki yumuşak dokular tamamen sıyrıldı. Böylece yumuşak dokuların kırılma kuvvetini etkileme olasılıkları engellendi.

Deneyin tüm aşamaları tamamlandı değerlendirme yapıldığında sonuçta fondaparinuxun kırık iyileşmesini geciktirmediğini gördük.

Radyolojik sonuçlara bakıldığında 4. haftada çalışma grubu ve kontrol grubu görüntülerinin benzerlik gösterdiği görüldü. Aynı sonuç 6. hafta için de geçerliydi. İstatistiksel çalışma da anlamlı bir fark olmadığını gösteriyordu ($p>0.005$). Biz radyolojik değerlendirmenin ne olursa olsun kişisel farklılıklar gösterebileceğini varsayıp optimum bir sonuç veremeyeceğini düşünündük. Bu eksikliği histopatolojik değerlendirmeye aşmayı planladık.

Histopatolojik değerlendirmede tüm örnekleri kırığın hem proksimal hem distalinden aldık. Böylece iyileşme bölgesini daha iyi değerlendirdik. 2. hafta histopatolojik değerlendirmede çalışma grubu ve kontrol grubunda kaynama başlangıcı mevcuttu. Mikroskopik görünümleri de birbirine benziyordu. Yani ilaç kısa dönemde kırık iyileşmesini negatif yönde etkilememişti. İstatistiksel çalışma da her 3 hafta sonuçlarında bunu göstermekte idi ($p>0.005$). 4. ve 6. hafta için de aynı değerlendirmeleri yaptığımızda zamanın ilerlemesi nedeniyle kallus dokusunun doğal olarak daha çok olduğunu ama yine gruplar arasında büyük oranda benzerlik olduğunu gördük. Bu da ilacın kırık iyileşmesini etkilemediğini göstermiştir.

Radyolojik ve histopatolojik sonuçlar tek tek ele alındığında veya birlikte düşünüldüğünde fondaparinuxun kırık iyileşmesini geciktirmediğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda histopatolojik değerlendirmenin tek patoloğ tarafından yapılmış olması çalışmanın dezavantajı olarak değerlendirilebilir.

Biomekanik çalışma tamamen bilgisayar tarafından değerlendirildiği için radyolojik ve histopatolojik değerlendirmelerdeki dezavantajlar en az düzeydedir.

Biomekanik değerlendirmede 2. hafta sonuçları incelendiğinde kırılma kuvvetleri, çalışma ve kontrol gruplarında benzerlik gösteriyordu.

4. ve 6. haftada yine benzerlik vardı. Kırılma kuvvetlerinin ortalamaları zaman ilerledikçe artıyordu, bu da kallus dokusunun gün geçtikçe sağlamlığının arttığını gösteriyordu.

Çalışmamız sonucunda radyolojik, histopatolojik ve biomekanik testlerden elde edilen veriler Fondaparinux'un kırık iyileşmesi üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığını gösterdi. Ancak çalışmada kullanılan rat sayısının azlığı ve histopatolojik değerlendirmeyi yapan patoloğun tek olması gibi eksiklikler mevcuttur. Daha geniş denek sayısı ve birden fazla patoloğ tarafından değerlendirilmesi ile çalışmanın daha güçlü olacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

- 1- DVT ve pulmoner emboli ortopedik hastalar için de ciddi tehlike oluşturmaktadır.
- 2- Uzun süre hareketsiz kalacak hastalara ve büyük cerrahi geçiren hastalara tromboemboli profilaksisi yapmak tıbbi ve hukuki yükümlülüktür.
- 3- Literatürde DMAH'ler ve standart heparin kırık iyileştirmesini geciktirdiği belirtilmektedir.
- 4- Fondaparinuxs etki mekanizması klasik heparinden ve DMAH'lerden farklı olan yeni nesil anti tromboembolik bir ilaçtır ve çalışmamız sonucunda kırık iyileşmesini geciktirmediği görülmüştür.
- 5- Fondaparinuxs uzun süre hareketsiz kalacak olan kırıklı hastalarda kullanılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Gartner LP, Hiatt JL. Color Textbook of Histology. (2.nd edition) 1997 s.132-152.
2. Fawcett DW, Ronald P. Jensch RP. Concise Histology. (2.nd edition) 2002 s.88.
3. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic Histology (8.th edition) s.132-151.
4. Serinođlu S. Mikroskopik düzeyde kırık iyileşmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2002;55(2):143-150.
5. Browner BD, Jupiter MD, Levine AM, Trafton MD. Skeletal Trauma. (second edition) 1997 s.51.
6. Brond AR, Rubin TC. Fracture healing. Surgery of the Musculoskeletal system New York: Churchill Livingstone, 1990:1;93-114.
7. Miller MD. Review of orthopaedics. 2004 s.16.
8. Ozaki A. Role of fracture hematoma and periosteum during healing in rats. Interaction of fracture hematoma and periosteum in the initial step of the healing process. J Orthop Sci. 2000;5(1): 64-70.
9. Hulth A. Current concepts of fracture healing. Clin Orthop. 1989;249:265-284.
10. Brinker RM, Miller MD. Basic sciences, Review of Orthopaedics. (2nd ed.) WB Saunders Co, Philadelphia, 1996 s1-26.
11. Palma D. The management of fractures and dislocations. (2nd ed.) London, WB Saunders Co. 1970:1:10-20.
12. Ege R. Travmatoloji-Kırıklar, eklem ve diğer yaralanmalar. Cilt 1, 5. baskı. Ankara 2001.

13. Einhorn TA. The cell and molecular biology of fracture healing. Clin Orthop Rel Res. 1998;355:7-21.
14. Doblare M, Garcia JM, Gomez MJ. Modelling bone tissue fracture and healing: a review. Engineering Frac Mechanics. 2004;17:1809-1840.
15. Cruess RL, Dumont J. Healing of bone, tendons and ligament. in: Rockwood and Green's fractures. 1sted. J.B. Lippincott, Philadelphia-1975:97-118.
16. Cook SD, Dalton JE, Barrack RL. Basic science in orthopedic surgery, Current Diagnosis&Treatment in Orthopedics; 1 st ed.; ed. by Skinner H; Appleton&Lange, 1995:1-44.
17. Paloğlu S. Spinal fizyon. 2002 s 11-30.
18. Gartner LP, Hiatt JL. Color Textbook of Histology. 1997:114-130.
19. Khan SN. Bone growth factors. Orthop Clin North Ame. 2000;31(3):375-378.
20. Yılmaz C, Erdemli E, Selek H, Kınık H, Arıkan M. The contribution of vitamin C to healing of experimental fractures. Arch Trauma Surg. 2001;121:426-428.
21. Douglas J, Pritchard MD, Instructional Course Lectures 1996:371-413.
22. Greenfield LJ. Venous and lymphatic disease. Principles of surgery. 1994;6:989-1014.
23. Lieberman JR, Geerts WH. Prevention of venous thromboembolism after total hip and knee arthroplasty. J Bone Joint Surg. 1994;76(A):1239-50.
24. Harkess JW. Arthroplasty of hip. 1998;1: 296-471
25. Kalafat H. Genel cerrahide tromboemboli profilaksisi. Tromboz Bülteni, 1993;1:26-30.

26. Quader MA, Stump LS, Sumpio BE. Low molecular weight heparins: current use, and indications. *J Am Coll Surg*. 1998;187:641–58.
27. Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. *Blood*. 1992;79:1–17.
28. Warkentin TE. Heparin induced thrombocytopenia. *Transfus Med Rew*. 1996;10: 249–58.
29. Sandset PM, Bendz B, Hansen JB. Physiological function of tissue factor pathway inhibitor and interaction with heparins. *Haemostasis*. 2000;30(2):48–56.
30. Bendz B, Hansen JB, Anderson TO, Ostergaard P. Partial depletion of tissue factor pathway inhibitor during subcutaneous administration of unfractionated heparin, but not with two low molecular weight heparins. *Br J Haematol*. 1999;107:756–62.
31. Sharrock NE, Salvati EA. Hypotensive epidural anesthesia for total hip arthroplasty: a review. *Acta Orthop Scand*. 1996;67:91–107.
32. Haines ST, Bussey HI. Thrombosis and the pharmacology of antithrombotic agents. *Ann Pharmacother*. 1995;29:892–905.
33. MacFarlane LL, Weart CW. An introduction to low-molecular-weight heparins and their use in the treatment of deep venous thrombosis. *Am J Ther*. 1995;2:569–80.
34. Johansen KB, Larnkjaer A. Heparin (overview). In: *Polymeric Materials Encyclopedia*, Boca Raton: CRC Pres, 1996;5:2948–54.
35. Warwick D, Bannister GC, Glev D, Mitchelmore A. Perioperative low-molecular-weight heparin. Is it effective and safe? *J Bone Joint Surg*. 1995;77:715–19.
36. Paulocci F, Clavies M, Donat F. Fondaparinux sodium mechanism of action: identification of specific binding to purified and human plasma derived proteins. *Clin Pharmacokin*. 2002;41:11–18.

37. Kubitzka D, Haas S. Novel Faktor Xa inhibitors for prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006;15(8):843–855.
38. Kenneth A, Bauer MD, Bengt I. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med*. 2001;345(18):1305–10.
39. Van Boeckel CAA, Petitou M. The unique antitrombin III binding domain of heparin: a lead to new synthetic antithrombotics. *Angew Chem*. 1993;32:1671–90.
40. Lormeau JC, Herault JP. The effect of the synthetic pentasaccharide on trombin generation ex vivo is uniquely due to AT-III mediated neutralization of Faktor Xa. *Thromb Haemost*. 1995;74:1474–77.
41. Herbert JM, Petitou M, Lormeau JC. A novel anti-Faktor Xa antithrombotic agent. *Cardiovasc Drug Review*. 1997;15:1–26.
42. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG. Sixth ACCP Consensus Conference on antithrombotic therapy. *Chest*, 2001;119:64–94.
43. Bijsterveld NR, Moons AHM, Boekholdt SM. Ability of recombinant activated Faktor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation*. 2002;106:2550–54.
44. Lieu C, Shi J, Donat F. Fondaparinux sodium is not metabolised in mammalian liver fractions and does not inhibit cytochrome P450-mediated metabolism of concomitant drugs. *Clin Pharmacokin*. 2002;41:19–26.
45. Lane JM, Sandhu HS. Current approaches to experimental bone grafting. *Orthop Clin North Am*. 1987;18:213–25.
46. Huo MH, Troiano NW, Pelker RR, Gundberg CM, Friedlaender GE. The influence of ibuprofen on fracture repair: biomechanical, biochemical, histologic, and histomorphometric parameters in rats. *J Orthop Res*. 1991;9:383–90.

47. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R: Bone biology-I. In Pritchard DJ(ed). Instructional Course Lectures. AAOS;1996(45):371-86.
48. Einhorn TA. The cell and molecular biology of fracture healing. Clin Orthop Relat Res. 1998;355:7-21.
49. Einhorn TA. Current concepts review, Enhancement of fracture-healing, J Bone Joint Surg. 1995;77:940-56.
50. Cornell CN, Lane JM. Newest factors in fracture healing. Clin Orthop Relat Res. 1992;277:297-311.
51. Ege R: Kırık iyileşmesi (biyolojisi). In: Travmatoloji: Kırıklar, eklem ve diğer yaralanmalar. Beşinci baskı. Ankara. 2001;(1):55-94.
52. Claes L, Willie B. The enhancement of bone regeneration by ultrasound. Prog in Biophysics and Mol Bio. 2006:1-15.
53. Nunamaker DM. Experimental models of fracture repair. Clin Orthop Relat Res. 1998;355:56-65.
54. Schmidmaier G, Wildeman B, Ostapowicz D, Kandziora F. Long term effects of local growth factor(IGF-I and TGF- β 1) treatment on fracture healing: A safety study for using growth factors. J Orthop Res. 2004;22:504-19.
55. Kaygusuz MA, Ataşlı N, Aydoğdu I, Özen S. GM-CSF'nin kırık iyileşmesi üzerine etkisinin sıçan tibiaları üzerinde araştırılması. Acta Orthop Traumatol Turc. 1999;33:205-10.
56. Jackson RA, McDonald MM, Nurcombe V, Little DG, Cool SM. The use of heparan sulfate to augment fracture repair in a rat fracture model. J Orthop Res. 2006;4:636-44.
57. Eckardt H, Christensen KS, Lind M, Hansen ES. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 enhances bone healing in an experimental model of fractures at risk of nonunion. Injury. 2005;36:489-94.

58. Schmidmaier G, Wildeman B, Ostapowicz D, Kandziora F. Long term effects of local growth factor(IGF-I and TGF- β 1) treatment on fracture healing: A safety study for using growth factors. *J Orthop Res.* 2004;22:504-19.
59. Einhorn TA, Majeska RJ, Mohaideen A, Kagel EM: A single percutaneous injection of recombinant human bone morphogenetic protein-2 accelerates fracture repair. *J Bone Joint Surg.* 2003;85(A):1425-35.
60. Radomsky ML, Aufdemorte TB, Swain LD, Fox CW. Novel formulation of fibroblast growth factor-2 and hyaluronan gel accelerates fracture healing in nonhuman primates. *J Orthop Res.* 1999;17:607-14.
61. Kirker CA, Gerhart TN, Armstrong N, Schelling SH, Carmel LA. Healing bone using recombinant human bone morphogenetic protein 2 and copolymer. *Clin Orthop Relat Res.* 1998;349:205-17.
62. Göktürk E, Turgut A, Bayçu C, Günel İ. Oxygen-free radicals impair fracture healing in rats. *Acta Orthop Scand.* 1995;66(5):473-75.
63. Street JT, Mc Grath M, Regan K, Wakai A. *Clin Orthop Relat Res.* 2000. 12;(381):278-89.
64. Lindner T, Cockbain AJ, El Masry MA, Katonis P. *Expert opin pharmacother.* 2008. 5;9(7):1169-87.