



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ KLİNİĞİ

İBANDRONAT' IN RAT TİBİA MODELİNDE KIRIK İYİLEŞMESİ
ÜZERİNE ETKİSİ

Uzmanlık Tezi
Dr. Özer DÖKMECİ
Kahramanmaraş, 2011

TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. ALİ MURAT KALENDER



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ KLİNİĞİ

İBANDRONAT' IN RAT TİBİA MODELİNDE KIRIK İYİLEŞMESİ
ÜZERİNE ETKİSİ

Uzmanlık Tezi
Dr. Özer DÖKMECİ
Kahramanmaraş, 2011

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Murat KALENDER
Kahramanmaraş, 2011

K.S.Ü TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI' NA

Doktor Mehmet Özer DÖKMECİ tarafından hazırlanan “İBANDRONAT' IN RAT TİBİA MODELİNDE KIRIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ” adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Yrd. Doç. Dr. Ali Murat KALENDER
Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği/ oy çokluğu ile Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olaraktarihinde kabul edilmiştir.

Başkan:

Üye:

Üye:

Üye:

Üye:

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih: .../.../2011

DEKAN

Prof. Dr. Yakup GÜMÜŞALAN

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

ÖNSÖZ

İhtisas eğitimine başladığım 2006 Mayıs ayından bu yana asistanı olmaktan gurur duyduğum ve gurur duyacağım, yetişmemde büyük emeği bulunan, bizlerden esirgemediği bilgi ve tecrübelerini taşıyacağım, iyi bir hekim olmamız için üzerimize titreyen değerli hocam Doç. Dr. Murat ÜZEL'e,

Beş yıllık asistanlık eğitimim süresince bizlerden her fırsatta tecrübesini ve yardımını esirgemeyen, ileri görüşlülüğü ve geniş ufkuyla bizlere yön veren ve kendimize örnek aldığımız hocamız Yrd. Doç. Dr. Erkal BİLGİÇ'e,

2008 Temmuz ayında geldiğinden mezuniyetimize kadar özellikle ameliyathanede ve yanında kendimizi güvende hissettiğimiz, en çetrefilli vakaların bile üstesinden gelmeyi bize gösteren ve bizleri cesaretlendirip cerrahi nosyonunu aktararak hayata hazırlayan ve biz asistanlara bir abi kadar yakın olan saygıdeğer hocam Yrd. Doç. Dr. Ali Murat KALENDER'e,

Asistanlık eğitimim boyunca üzerimdeki emekleri yadsınamaz olan uzman ağabeylerim Dr.Özgür Oktay NAR, Fatih ERSAN ve Mustafa ALİMOĞLU ile bana her konuda her zaman destek olan asistan kardeşlerim Dr. Reşit SEVİMLİ, Dr. Barış AYRANCI, Dr.İbrahim KURT ve Dr.Ahmet AKAY'a, istatistik konusunda emek veren abimiz Dr. Ali ÇETİNKAYA'ya, tezimle ilgili yardımlarından ötürü hastanemiz Patoloji Uzmanı Yrd. Doç. Dr. Hamide SAYAR'a, beraber çalışmaktan zevk duyduğum hastanemiz klinikleri ve ameliyathanelerinde görevli doktor, hemşire, teknisyen ve diğer çalışanlarına, poliklinik sekreterimiz Aysun ALA'ya, bu çalışmanın gerçekleşmesinde laboratuvar imkânlarını ve yardımlarını esirgemeyen Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemi sağlayan, en kötü günlerimde bile hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan babam Hüseyin DÖKMECİ, annem Nebahat DÖKMECİ ve ablalarım,

En sıkıntılı zamanlarımda bile hep yanımda olan bana desteği ve sevgisi ile güç veren sevgili eşim Demet DÖKMECİ'ye ve oğlum Hüseyin Mert'e

SONSUZ TEŞEKKÜR VE SAYGILARIMI SUNARIM.

Dr.Özer DÖKMECİ

Kahramanmaraş, 2011

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VI
TABLO DİZİNİ	VII
ŞEKİL DİZİNİ	VIII
RESİM DİZİNİ	IX
GRAFİK DİZİNİ	X
1. GİRİŞ AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.KEMİK DOKUSUNUN GENEL ÖZELLİKLERİ	2
2.2. KEMİK HİSTOLOJİSİ	2
2.3. KEMİK MATRİKSİ	5
2.4. KEMİĞİ SARAN YAPILAR	5
2.5. KEMİĞİN HÜCRESEL BİYOLOJİSİ	6
2.6. KEMİĞİN KAN AKIMI	8
2.7. KEMİK OLUŞUMU	10
3. KIRIK TANIMI VE TİPLERİ	13
3.1. KIRIK TANIMI	13
3.2. KIRIK OLUŞ MEKANİZMASI VE SEBEPLERİ	14
3.3. KIRIK TİPLERİ VE SINIFLANDIRILMASI	15
3.4. BELİRTİ VE BULGULAR	16
4. KIRIK İYİLEŞMESİ	17
4.1. KIRIK İYİLEŞMESİNİN EVRELERİ	17
4.2. KIRIK İYİLEŞMESİNİN KONTROLÜ	23
4.3. KIRIK İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER	24
5. BİFOSFONATLAR	28
6. İBANDRONAT	30
7. MATERYAL VE METOD	32
7.1. ÇALIŞMA PLANI	32

7.2. CERRAHİ TEKNİK	33
8. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	36
8.1. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME	36
8.2. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	36
8.3. BİYOMEKANİK DEĞERLENDİRME	37
9. BULGULAR	39
9.1. RADYOLOJİK BULGULAR	39
9.2. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR	42
9.3. BİYOMEKANİK BULGULAR	46
10. TARTIŞMA	50
11. SONUÇLAR	55
KAYNAKLAR	56
ÖZGEÇMİŞ	61

ÖZET

Günümüzde Ortopedi ve Travmatoloji Kliniklerinin uğraştığı konuların başında kırık ve kırık iyileşmesi bulunur. Kırık iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen faktörler arasında ileri yaş, diyabet, anemi, vitamin eksikliği, tüberküloz, raşitizm, sigara, alkol alımı ve steroid kullanımı sayılabilir.

İbandronat osteoporoz tedavisinde osteoklastları inhibe ederek etki eder. Osteoporoz ile birlikte kırık çok sık görülmektedir. Amaç ibandronatın kırık iyileşmesine etkisinin araştırılmasıdır. Bu çalışmada bir bifosfonat olan ibandronatın kaynama üzerine etkisi sıçan modeli üzerinde araştırılmıştır.

60 adet Wistar-Albino tipi erkek sıçan Kontrol ve Çalışma (ibandronat) grubu olarak ikiye ayrıldı. Sedasyon anestezi altında tüm sıçanların sağ tibialarında üç nokta prensibi ile standart kapalı cisim kırıkları oluşturuldu. Kırık sonrası aynı günden başlamak üzere hayvanlar sakrifiye edilene kadar aylık ibandronat 250 µgr/ay' dan hesaplanarak uygulandı. Eşit sayıda sıçanda kırık oluşturulduktan sonra, 2., 4. ve 6. hafta sonrası sakrifiye edilerek, kırık iyileşmesi araştırılmak üzere (biyomekanik, radyolojik ve histolojik) değerlendirildi.

Biyomekanik, radyolojik ve histolojik inceleme sonucunda kontrol ve çalışma grubuna göre herhangi bir anlamlı fark saptanmadı.

Bu bulgular neticesinde ibandronat' ın özellikle kemik kaynamasında etkisi olmadığı anlaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kırık iyileşmesi, Rat, İbandronat

ABSTRACT

THE EFFECT OF IBANDRONAT ADMINISTRATION ON FRACTURE

HEALING OF RAT TIBIAS (An experimental study)

Today, fracture and fracture healing is the main issue for Orthopedics and Traumatology Clinics. Age, diabets, anemia, vitamin defficiency, tuberculosis, rachitis, smoking, taking alcohol and steroid can be considered as factors which effect the fracture healing in a negative way.

Ibandronate, inhibit the osteoclasts in the osteoporosis treatment. Fracture is mostly seen with the osteoporosis. The aim is to investigate the effects of ibandronat in the fracture healing. In this study, the aim is to investigate the effects of ibandronat, which is a bifosfonat, on fracture healing in an experimental rat model.

60 male, Wistar-Albino rats were divided randomly two groups; as Control Group and the Ibandronat Group. Standart right tibia closed shaft fractures of all rats were established with the use of the three point bending device under sedation anesrhesia. Starting the same day after fracture until the rats were sacrificed monthly ibandronat 250 µgr/month was administered.

Equal number of rats were sacrificed 2, 4 and 6 weeks after the creation of fractures, to investigate fracture healing (biomechanical, radiological, histological) was evaluated.

After the biomechanical, radiological and histological examination, according to Ibandronat and Control groups, were not found any significant difference.

As a result of these findings, ibandronat is not particularly effective for bone union was undestood.

Key Words: Fracture Repair, Ibandronat, Rat

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALP	: Alkalen fosfataz
BMP	: Kemik morfojenik proteini
Ca ⁺²	: Kalsiyum
CDGF	: Kondroblast kökenli büyüme faktörü
ECDGF	: Endotelial hücre kaynaklı büyüme faktörü
ECGF	: Epidermal hücre kaynaklı büyüme faktörü
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
Mgr	: Miligram
MDGF	: Makrofaj kaynaklı büyüme faktörü
NSAI	: Nonsteroid anti inflamatuvar
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PG	: Prostaglandin
PTH	: Paratiroid hormonu
vb	: ve benzeri
µgr	: mikrogram

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kemik tipleri	2
Tablo 2. Deney hayvanları dağılım tablosu	32
Tablo 3. Huo ve ark. kırık hattı histolojik bulguları	37
Tablo 4. 4. hafta radyolojik verileri (1. gözlemci)	40
Tablo 5. 4. hafta radyolojik verileri (2. gözlemci)	40
Tablo 5. 6. hafta radyolojik verileri (1. gözlemci)	41
Tablo 7. 6. hafta radyolojik verileri (2. gözlemci)	41
Tablo 8. 2. hafta histopatolojik değerlendirme sonuçları	42
Tablo 9. 4. hafta histopatolojik değerlendirme sonuçları	43
Tablo 10. 6. hafta histopatolojik değerlendirme sonuçları	43
Tablo 11. Biyomekanik değerlendirme sonuçları	47

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Matür kemik doku	3
Şekil 2. Volkmann-Haversian sistem	4
Şekil 3. Kemiğin yapısı	6
Şekil 4. Kemik hücrelerinin şematik görünümü	8
Şekil 5. Kemiğin kanlanması	9
Şekil 6. Kırık oluşturan kuvvetlerin yönü	14
Şekil 7. Kırık iyileşme dönemleri	18
Şekil 8. İnflamasyon dönemi	19
Şekil 9. Onarım dönemi	21
Şekil 10. Remodelizasyon dönemi	22
Şekil 11. Bifosfonatın kimyasal formülü	29
Şekil 12. İbandronatın kimyasal yapısı	31

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Tibia kesiti	4
Resim 2: Uzun kemiklerin encondral kemikleşmesi	12
Resim 3: Açık kırık	16
Resim 4: Deneyde kullanılan ratın hazırlanması	33
Resim 5: İnsizyon bölgesi	33
Resim 6: İntramedullar iğne ucunun yerleştirilmesi	34
Resim 7: İnsizyon sahasının sütürasyonu	34
Resim 8: Kırık oluşumunun radyolojik olarak doğrulanması (1)	35
Resim 9: Kırık oluşumunun radyolojik olarak doğrulanması (2)	35
Resim 10: Biyomekanik tespit yapılan cihaz	38
Resim 11: Cihazın kırma aparatı	38
Resim 12: 4. hafta kontrol grubu röntgen görüntüsü	40
Resim 13: 4. hafta çalışma grubu röntgen görüntüsü	40
Resim 14: 6. hafta kontrol grubu röntgen görüntüsü	41
Resim 15: 6. hafta çalışma grubu röntgen görüntüsü	41
Resim 16: 2. hafta kontrol grubuX100 büyütme	43
Resim 17: 2. hafta çalışma grubuX100 büyütme	44
Resim 18: 4. hafta kontrol grubuX100 büyütme	44
Resim 19: 4. hafta çalışma grubuX100 büyütme	45
Resim 20: 6. hafta kontrol grubuX100 büyütme	45
Resim 21: 6. hafta çalışma grubuX100 büyütme	46

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: 4. hafta kontrol grubu biyomekanik değerler grafiği	48
Grafik 2: 4. hafta çalışma grubu biyomekanik değerler grafiği	48
Grafik 3: 6. hafta kontrol grubu biyomekanik değerler grafiği	49
Grafik 4: 6. hafta çalışma grubu biyomekanik değerler grafiği	49

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kemik dokusu insan vücudundaki sistem ve organların düzgün çalışabilmesi için çatıyı teşkil eder. Trafik kazaları ve ev içi kazalar sonucunda kırık ile daha çok karşılaşmaktadır. Kemiğin fiziksel bütünlüğünün bozulması kırık olarak tanımlanabilir. Bu patoloji çevre yumuşak dokuları ve organ sistemleri olumsuz yönde etkiler. Hatta daha ileri giderek kişinin yaşamını kaybetmesine neden olabilir.

Ülkemizde her yıl pek çok insan kas iskelet sistemi travmasına maruz kalmaktadır ve bunun sonucunda kırıklar oluşmaktadır. Son yıllarda ortopedik tedavi protokollerinde gelişim ve değişim ile birlikte birçok sorunlu kırıkta başarılı sonuç elde edilmektedir. Tüm bu gelişmelere rağmen bazı kırıklarda yetersiz kaynama, bazılarında iyileşme süresinin uzamasına bağlı maddi ve manevi zarar oluşmakta hatta bazılarında kırık kaynamamaktadır. Tüm bu durumlar kişiyi olumsuz olarak etkilemekle birlikte yapılan sağlık harcamaları da ekonomiyi olumsuz olarak etkilemektedir. Durum böyle olunca birçok bilim adamı kırık iyileşmesini daha iyi anlamak ve iskelet sisteminin normal iyileşmesini sağlamak için yeni yaklaşımlar geliştirmeye çalışmaktadır

Bifosfanatlar günümüzde osteoporozun medikal tedavisinde en yaygın kullanılan ilaç grubudur. Bu grup ilaçların kırık iyileşmesine etkisinin gösterildiği birçok çalışma mevcut.

İbandronat nitrojen içeren bir bifosfanattır. İbandronat, kemiğin çözünüp azar azar kan dolaşımına karışarak kaybolmasını ve bu şekilde ortaya çıkan kemik kaybını engeller. İbandronat vücutta kemik oluşumu ve bozulma döngüsünü de değiştirir. Osteoklastları negatif yönde etkiler.

Kliniğimizde çok kullanılan bifosfanatların kırık iyileşmesi üzerine etki edip etmediği bizi bu konuda çalışmaya sevk etti.

Bu çalışmada ratların sağ tibialarında kırık oluşturup intramedüller tesbit yapılarak 2, 4 ve 6. haftalarda İbandronat' ın kırık iyileşmesi üzerindeki etkileri radyolojik, histopatolojik ve biyomekanik olarak araştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Dokusunun Genel Özellikleri

Kemik, iskelet sisteminin temelidir. Kemik doku yaşamsal organlara destek veren en sert dokulardan biridir. Uygulanan strese göre değişime uğrayarak uyum sağlayabilen dinamik bir yapıdır. Yaşamımız için temel iyon ve minerallerin vücuttaki konsantrasyonunun sağlanmasında görev alır (1, 2).

2.2. Kemik Histolojisi

Kemik Tipleri

Kemik yapı lamellerdir ve iki çeşittir; kortikal ve spongioz. Örgülü yapı ise matür olmayan ya da patolojik kemikte görülür ve lameller kemiğe göre daha fazla osteosit içerir. Mikroskopik incelemelerde örgülü kemiğe primer olgunlaşmamış, lameller kemiğe sekonder olgunlaşmış kemik denilmiştir. Sekonder olgunlaşmış kemik kendi arasında kortikal (kompakt) ve spongioz (trabeküler) olarak alt gruba ayrılır (3).

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

Tablo.1. Kemik tipleri

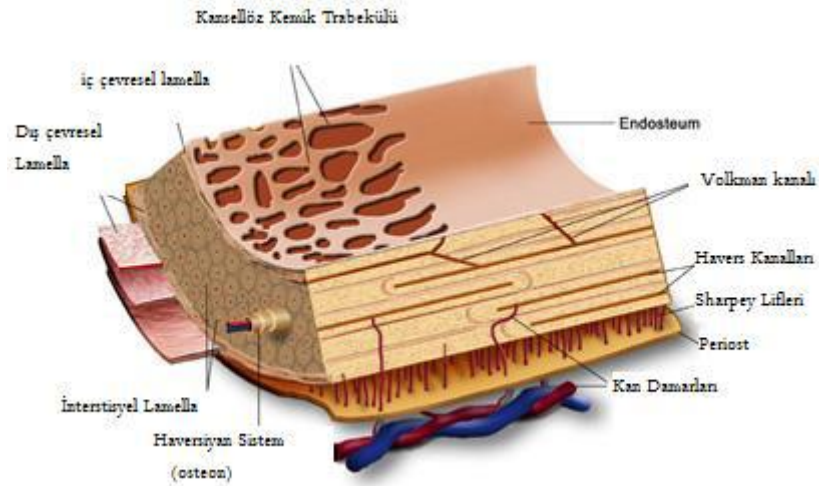
Primer Kemik: Embriyolojik gelişim sürecinde, patolojik yapılarda ve kırık iyileşmesinde ilk ortaya çıkan kemik türüdür. Lameller kemiğe göre daha fazla osteosit içerir. Yapım ve yıkım hızı artmıştır. Sekonder kemiğe göre daha dayanıksızdır ve daha yumuşak yapıdadır.

Sekonder Kemik: Erişkinde bulunan tiptir. Vasküler bir kanal etrafında kollajen lifler paralel olarak bulunur. “Havers sistemi” kan damarları, sinirleri ve gevşek bağ dokusunu içeren bir kanal etrafını saran, dairesel lamellerin meydana getirdiği bütünlüktür. Uzun bir silindir şeklindedir. Bu kanallar birbirlerine “volkmann kanalları” denilen oblik ve transvers kanallarla bağlıdır. Spongioz kemik ince uzun ve düzensiz trabeküllerden oluşur. Kanal sistemi ve damar içermez; beslenmesi içerisinde bulunan kemik iliği ile sağlanır. Kompakt kemikte ise damar ve kanal sistemleri bulunur. Kemik

yüzeyindeki nutrisyonel kanallardan kan damarları geçerek önce volkman sonra haversian kanallarına ulaşır ve iki yöne yayılır (1,4).

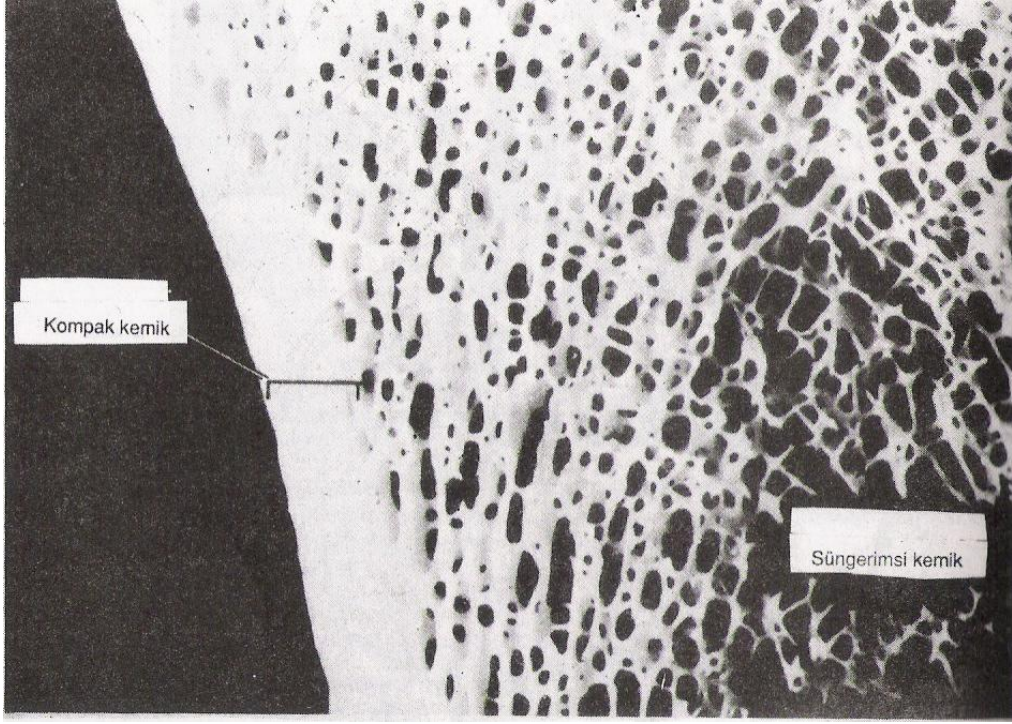
A-Kortikal (Kompakt) Kemik: İskeletin % 80' ini oluşturur. Kemiklerin çevresinde bulunan sert dokudur. Temel yapı elemanı osteonlardır. Osteon havers kanalı ve bunu çevreleyen lameller sistemdir. Bu sistem arteriol, venüller, kapillerler, sinirler ve lenfatik kanalıda içeren haversian ve volkman kanallarını içerir. Periost altından başlayarak kortikal dokuyu enlemesine geçen ve havers kanallarını birbirine bağlayan kanallara volkman kanalları denir.

Kompakt kemik spongioz kemiğe göre daha yavaş bir dönüşüm hızına, daha yüksek Young modulusuna, torsiyon ve bükülmelere karşı daha yüksek bir dirence sahiptir (3).

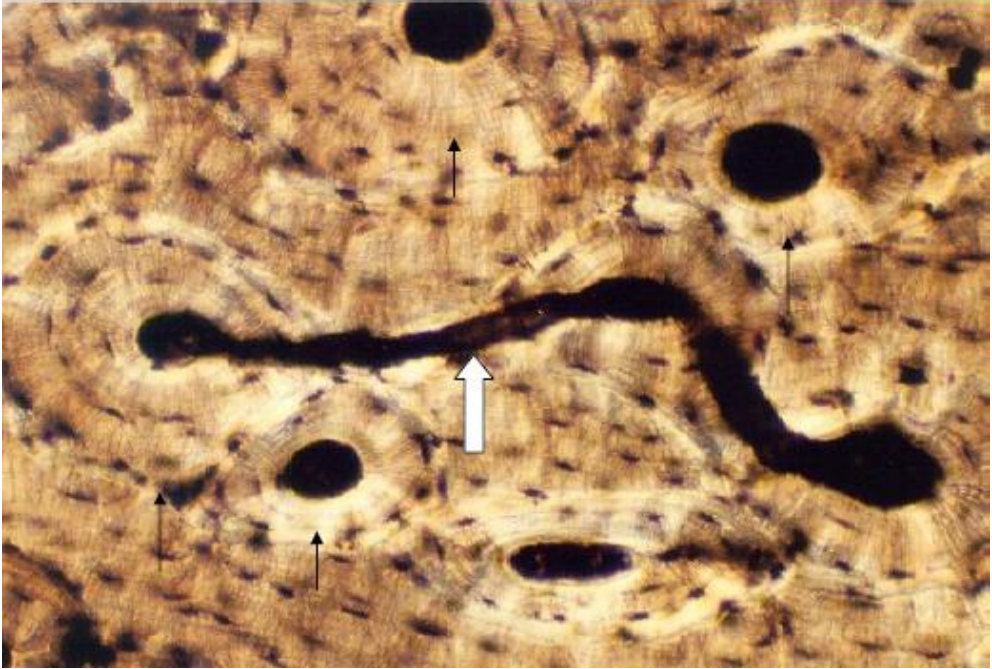


Şekil 1. Matür kemik doku kesiti

B-Spongioz (Trabeküler) Kemik: Kompakt kemiğe göre yoğunluğu daha az ve daha çok remodelizasyon hızına sahiptir. Kompakt doku içinde bulunan kemik trabeküllerinin birbiri ile birleşmesi sonucu oluşur. Trabeküller arasında bulunan küçük boşluklarda ise kemik iliği bulunur. Trabeküler kemik esas olarak uzun kemiklerin uçlarında ve vertebralarda bulunur. Trabeküler kemik plaklar halinde birbiri ile bağlantılı olması, yüksek metabolik aktivite yanında, kemiğe yansıyan çeşitli kompresif yüklere karşı kemiğin dayanma gücünü artırır (5). Kemik üzerine gelen zorlamaların değişmesine bağlı olarak trabeküllerin dizilim ve sayısı değişim gösterir. Buna Wolf' un dönüşüm yasası denir.



Resim.1. Bir tibia'nın kalın kesiti: Kortikal kompakt kemik ve trabekülalardan oluşmuş süngerimsi kemik görülmektedir.



Şekil 2. Volkmann kanalları (beyaz okla gösterilen) ve Haversian sistem (siyah oklarla gösterilen).

2.3. Kemik Matriksi

Kemik matriksi organik (%40) ve inorganik (%60) kısımdan oluşur. Organik komponentler başlıca kollajen, proteoglikanlar, glikoproteinler, fosfolipidler, fosfoproteinler, büyüme faktörleri ve sitokinlerden oluşur. Tip 1 kollajen organik bileşenin % 90' ını oluşturur ve kemiğin gerilme kuvvetinden sorumludur. Kompresif kuvvetten ise proteoglikanlar sorumludur. Kondroitin-4-sülfat, kondroitin-6-sülfat ve keratan sülfat gibi glikozaminoglikanlar ise sertlik ve dayanıklılıktan sorumludur (6,7). Kemiğin inorganik kısmını ise kalsiyum ve fosfatın birleşmesi ile oluşan kalsiyum hidroksiapatit ve osteokalsiyum fosfat tuzları oluşturur. Kalsiyum kemiğin kompresif kuvvetini sağlar ve birikimi çeşitli hormonların kontrolü altındadır.

2.4. Kemiği Saran Yapılar

Kemikler dış ve iç yüzünü örten periosteum ve endosteum adlı zarlarla çevrilidir.

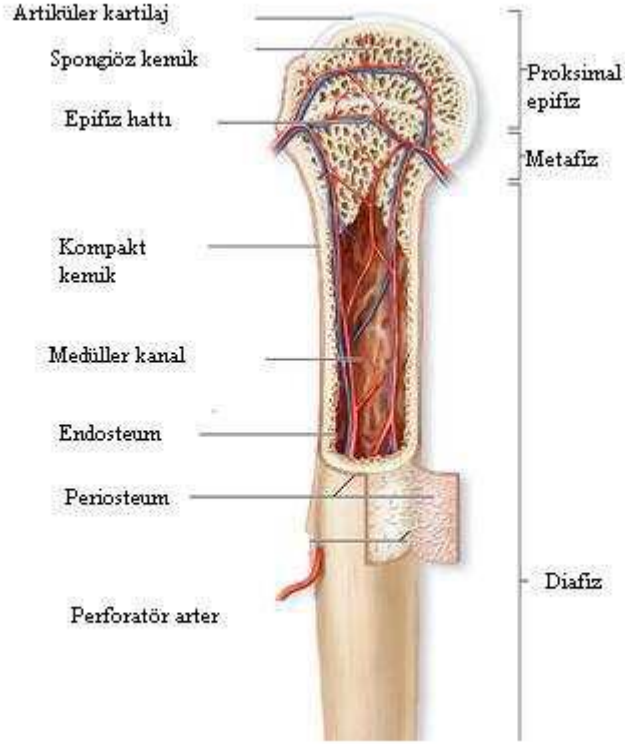
A-Periosteum

Eklem yüzeyleri dışında kemiğin tüm dış yüzünü örten zardır. İki tabakadan oluşur. Dış tabaka daha çok fibröz bağ dokusu, daha az olarak hücre içerir ve ligaman, tendon ve eklem kapsüllerinin yapışmasına izin verir. İç tabakası ise hücreden daha zengin ve daha vasküler olan kambiyum adı verilen osteojenik tabaka yer alır. Bu hücreler pluripotent hücre özelliğinde olup kemiğin enine büyümesinde ve kırık iyileşmesinde rol alırlar (6). Periost ayrıca kemiğin 1/3 beslenmesinde de rol alır. Yaşla birlikte periosteumun osteojenik ve kondrojenik kapasitesi azalır (8,9).

B-Endosteum

Kemik içindeki bütün boşlukları örter, osteoprogenitör hücre ve az miktarda bağ dokusu içerir. Periosta göre daha incedir.

Periosteum ve endosteumun temel işlevleri kemiğin beslenmesi, büyümesi ve onarımı için gerekli olan osteoblast yapımını sağlamaktır.



Şekil 3. Kemiğin yapısı

2.5. Kemiğin Hücresel Biyolojisi

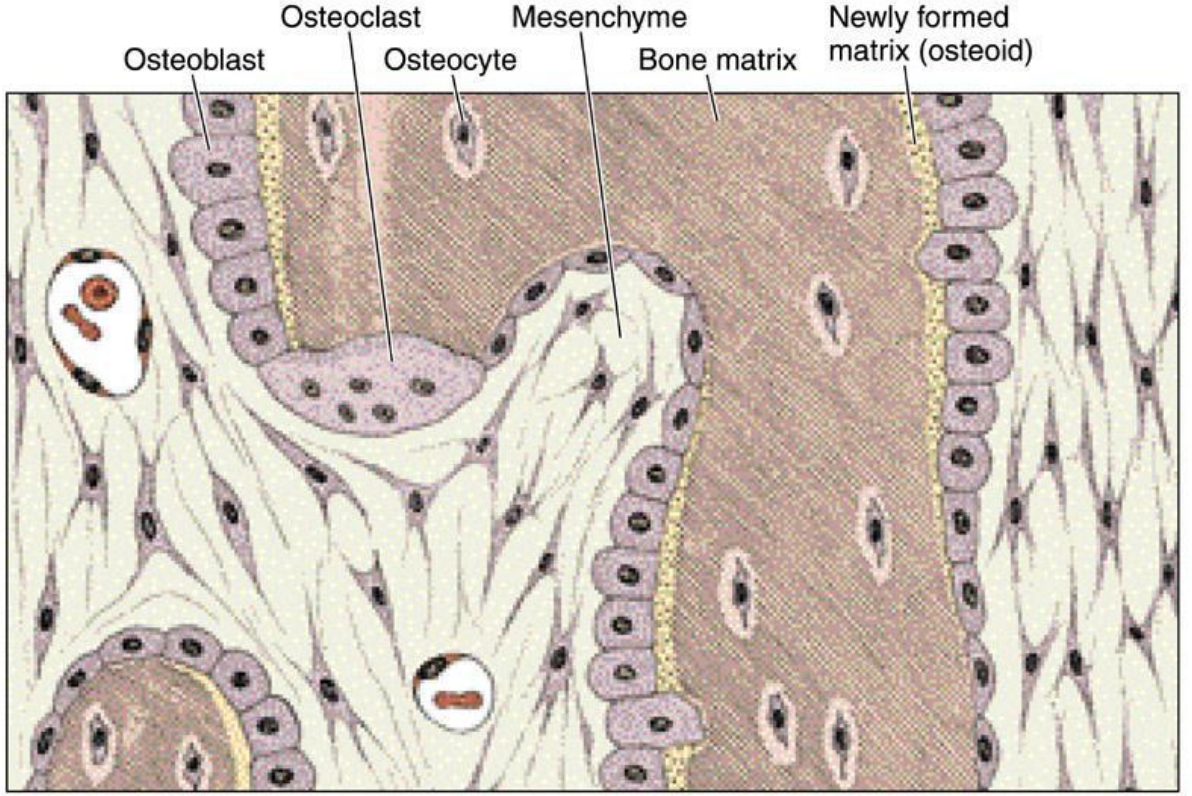
Osteoprogenitor Hücreler: Mezenkimal kökenli fuziform osteoprogenitör hücreler, haversian kanallarda, endosteum ve periosteumda bulunur. Yapı olarak fibroblastlara benzerler. Asidofilik stoplazmaları ve uzun bir çekirdekleri mevcuttur. Osteoblastların prekürsörleridir ve gerekli durumlarda farklılaşırlar (10).

Osteoblastlar: Pluripotent mezenkimal hücrelerden kaynaklanır. Esas fonksiyonu kemiğin organik hücreler arası maddesini (matriks) sentez edip, salgılamaktır. Bu olaya ossifikasyon denir. Osteoblastlar Tip 1 kollajen, proteoglikan, glikoprotein, osteokalsin, osteopontin ve kemik siyaloproteini gibi kemik matriksinin organik kısımlarının üretimini sağlarlar. İnorganik kısımların yapılabilmesi de osteoblastların varlığı sayesinde olur. Kemik yüzeylerinde epitel hücreleri gibi yan yana dizilirler. Matriks üretimi sırasında kübikten prizmatik şekle dönüşürler. Artan alkale fosfat (ALP) stoplazmalarını bazofilik hale getirir, sentez hızı azalırsa bazofilik özellikte azalır ve hücreler yassılaşır. Dizili osteoblastların birbiri ile temasını sağlayan stoplazmik uzantıları mevcuttur. Hücre kendi etrafını matriks ile sarmaya başladığı zaman bu stoplazmik uzantılar daha belirgin olur. Yeni matriks ile çevrildiklerinde osteosit adını

alırlar. Matriks yapımı sırasında osteoblastlar protein sentezi yapan ve salgılayan hücelere benzerler. Matriks salgılanması osteoblast yüzeyinden yapılır. Yeni ancak kalsifiye olmamış matriks, osteoblastlar ile daha önce meydana gelmiş kemik matriksi arasında yer alır. Bu olaya "kemik appozisyonu" denir. Bu doku daha sonra inorganik Ca^{+2} tuzlarının çökmesiyle kemik dokusuna dönüşür, böylece kalsifikasyon tamamlanır (4).

Osteoklastlar: Kemik iliğindeki hematopoetik mononükleer-fagositik seri hücrelerinden gelişirler. Öncü hücreler, kemik yüzeyinde füzyona uğrayarak osteoklast olarak bilinen 100 μm 'luk çapta, 10-12 çekirdekli dev hücelere dönüşürler. Makrofajlardan farklı olarak kıvrımlı sınırları, mitokondri ve vakuolden zengin sitoplazması ile kalsitonin reseptörleri vardır ve asit fosfataz üretirler (11). Osteoklastlar kemik rezorbsiyonunun başladığı yerde enzimatik olarak açılan Hawship Laküna'sı adı verilen çukurlarda bulunurlar. Rezorbsiyon sonrası apoptozise uğrarlar. Osteoklastların aktivasyonunu kalsitonin, D vitamini ve düzenleyici moleküller sağlarlar. Kemik matriksi etkileyen asit, kollajenaz ve diğer proteolitik enzimleri salgırlar. Aktif osteoklastlarda kemik matriksine bakan yüzde düzensiz yapıda fırçamsı kenarlar bulunur ve bu bölge kemik rezorbsiyonu için mikroçevre oluşturur (1,4).

Osteositler: Büyümesi tamamlanmış iskelet hücrelerinin %90' ını oluştururlar. Yapı olarak osteoblastlara göre daha yassı, daha elipsoid ve çekirdek yapıları daha yoğundur. Osteoblastlardan köken alırlar ve matriks lakünaları arasına yerleşmişlerdir. Her lakünada sadece bir osteosit vardır. Osteositler gerektiğinde osteoblastlara veya osteoklastlara dönüşebilir. 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 rezorbsiyonunda başlar (4).



Şekil 4. Kemik hücrelerinin şematik görünümü

2.6. Kemik Kan Akımı:

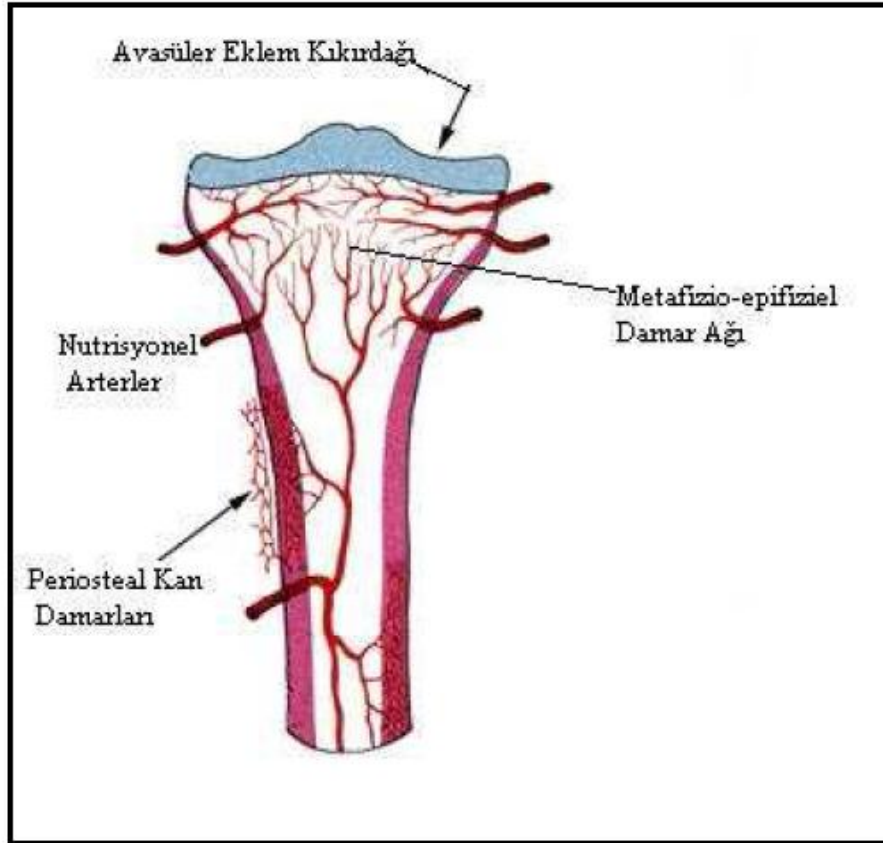
A. Anatomi: Kemik, kalp kan atımının yaklaşık %5-10' unu alır. Kırık iyileşmesinde kesin olarak gereklidir. Damarlanmayı azaltan maddeler klinik olarak kırık kaynamasını olumsuz olarak etkilerken, kan akımı ve damarlanmayı artıran maddeler ise kaynamayı hızlandırmak için kullanılabilirler (12,13). Kemığın kan ile beslenmesi üç yolla olur:

1- Metafizo-epifiziel sistem: Periartriküler damar ağlarından köken alırlar. Proksimal ve distal, metafiziel ve epifiziel arterler olarak anastomozlar yaparlar (12).

2- Periosteal sistem: Primer olarak çevre yumuşak dokulardan köken alan kapillerlerden oluşur. Korteksin dış 1/3' ünü besler. Erişkinde düşük basınçlı sistemdir (12).

3- Besleyici arter sistemi: Besleyici arterler ana sistemik arterlerden dallanır. Diafizyel kortekse nutrient forameninden girerler ve sonra medüller kanala girerek inen ve çıkan küçük arterlere dallanırlar. Bu damarlar endosteal kortekste arteriollere dallanırlar ve haversian sistemi içindeki damarlar aracılığıyla matür diafizyel korteksin iç yüzünün en az üçte ikisini beslerler. Besleyici arter sistemi yüksek basınçlıdır (6,12).

B. Fizyoloji: Kemikteki arteriel kan akımı sentrifugaldır, yani içten dışa doğrudur. Bu durum besleyici arteriel sistemin yüksek basınçta, periosteal sistemin ise düşük basınçta olmasından kaynaklanır. Deplase bir kırık durumunda endosteal dolaşımın kesilmesi sonucu periosteal kan akımı dominant hale geçer ve kan akışı dıştan içe yani sentripedal hale döner. Bu da kırık iyileşmesinde kilit önemi olan periosteal kemik yapımına izin verir. Gelişmekte olan immatür kemikte arteryal akım sentripedaldır. Çünkü periost yüksek oranda vaskülarizedir ve kemik kan akımının baskın bileşenidir. Matür kemikte venöz akım sentripedaldır. Kemikteki venöz sistemin kapasitesi arteriel sistemin 6 ila 8 katıdır. Perforan ve nütrient venler vasıtasıyla ekstremitelerin derin venlerine dökülürler (12).



Şekil.5. Kemğin Kanlanması

Kemğin sıvı bileşenleri; ekstrasvasküler %65, haversiyan %6, laküner %6, kırmızı kan hürelere %3 ve diğere %20.

Kemik kan akımındaki fizyolojik durumların etkileri;

Hipoksi akımı artırır,

Hiperkapni akımı artırır,

Sempatektomi akımı artırır.

C. Kırık iyileşmesi sırasında kan akımındaki değişimler: Kemik kan akımı kırık iyileşmesinin ana belirleyicisidir. Kemik kan akımı ana besinleri kemik yaralanması olan yere getirir. Kırık bölgesinde oluşan damar yaralanmasına bağlı olarak gelişen ilk tepki kemik kan akımında bir azalmanın olmasıdır. Saatler ya da günler içinde kemik kan akımı artar. İki haftada zirve yapar ve 3-5 ayda normale döner. Oymasız intramedüller çivilerin en büyük avantajı endosteal kan akımını korunmasıdır. Kanalın oyulması korteksin iç %50-80' ini devaskülarize eder. Bu endosteal kan akımının revaskülarizasyondaki gecikmenin en önemli sebebidir.

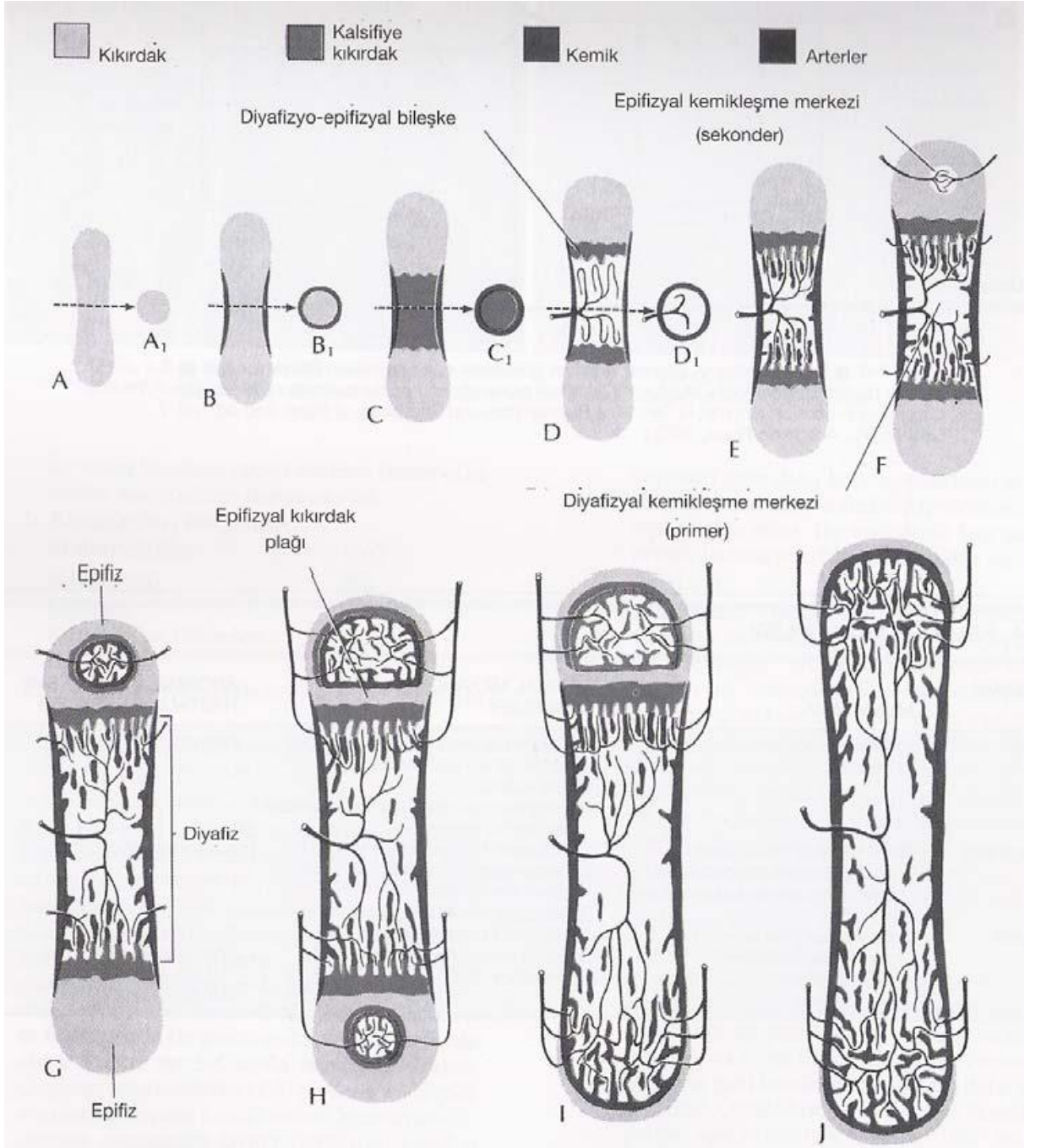
2.7. KEMİĞİN OLUŞUMU: İki yolla oluşur. Osteoblastlar tarafından salgılanan matriksin mineralizasyonu (intramembranöz kemikleşme) ve daha önce mevcut olan kıkırdak matriks üzerine kemik matriksin çökmesi ile (enkondral kemikleşme) oluşur. Her iki durumda da ortaya çıkan kemik dokusuna primer (olgunlaşmamış) kemik dokusu denir. Primer kemik dokusu kısa sürelidir ve bir süre sonra lamelli (sekonder) kemik dokusu oluşur. Sekonder kemiğe geçiş sırasında primer kemik alanı, rezorbe alanlar ve sekonder kemik adaları yanyana görülür.

2.7.1 Enkondral Kemik yapımı: Model olarak mineralize kıkırdağın kullanılarak kemik dokuya çevrilmesiyle oluşur (14). Uzun kemiklerin embriyolojik yapımı bu şekilde gerçekleşir. Uzun kemik, kısa kemik ve epifiz kemikleşme merkezlerinin oluşumundan sonra enkondral kemikleşme iskelet maturasyonuna kadar fizis ve epifizde devam eder (15,16). Değişim göstermemiş hücreler bir araya gelip kondrositlere farklılaşması ve kıkırdak matriksi sentezlemesiyle başlar. Daha sonra bu matriks mineralize olur ve vasküler tomurcuklar matrikste ilerler. İlerleyen tomurcuklar buldukları yerlere osteoprogenitör hücreleri taşır. Osteoprogenitör hücrelerden oluşan osteoblastlar yeni kemik yapımında rol alırken, osteoklastlar ise kalsifiye kıkırdağı rezorbe eder. Bu olay kartilajın kemik doku ile yer değiştirmesidir. Enkondral kemik yapımı kırık kallusunda, demineralize kemik matriksi kullanımındaki kemik oluşumunda, embriyonik dönemde uzun kemik oluşumunda ve uzunlamasına büyümede karşımıza çıkar (16).

2.7.2 İntramebranöz Kemik Yapımı: Kartilaj model olmaksızın farklılaşmamış mezenkimal hücrelerin katmanlar halinde birikimiyle oluşur. Yani kıkırdak oluşum dönemi olmadan sert kallus oluşturur. Kırık uçlarından uzakta oluşur. Sert kallus oluşturur. Kırık sonrası yedinci günde kallusta ve periost altında intramembranöz kemikleşme görülebilir. İkinci haftada kırık bölgesindeki kıkırdak doku kalsifiye olur (17,18). Sert ve yumuşak formda görülen kallusun kalsifikasyonu için matriks

proteolitik enzimleri kullanılır. Bu dönemde ALP aktivitesi en üst düzeydedir (19). Böylelikle kırıldak kalsifiye olur. Kırık sonrası intramembranöz kemikleşmeye ait olan proliferatif dönem ikinci haftanın sonunda azalırken kırıldak oluşumunun ön planda olduğu endokondral iyileşme dönemi başlar (17). 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.

2.7.3 Apozisyonel Kemik Yapımı: Kemiklerin periosteal genişlemesi ve kemik remodelizasyonu sürecinde gerçekleşir. Yani mevcut kemik yüzeyinde osteoblastların dizilimi sonucu yeni kemik oluşturulmasıdır.



Resim.2.Uzun kemiklerin endokondral kemikleşmesi. F-J fazları sıklıkla doğumdan sonra görülür.

3 KIRIK TANIMI ve TIPLERİ

3.1. KIRIK TANIMI

Herhangi bir kuvvete maruz kalma sonucunda kemiğin anatomik yapısının bozulmasına kırık denir. Bunun sonucunda hasar görmüş kemik doku buna cevap vererek yenilenme süreci geçirir. Kırık sonrası oluşan fizyolojik reaksiyonlar, bütünlüğün sağlanmasına yöneliktir. Kırık iyileşmesinde mekanik, moleküler ve biyolojik faktörlerin etkileşimi etkilidir (20). Kemik skarlaşma yapmadan remodelling yoluyla iyileşir. Kırık iyileşmesi kırık oluşumuyla başlar ve düzenli kemik doku ile kemik uçları birleşinceye kadar devam eder (20). Genel iyileşme gidişatında sırayla;

- Periosteal ve endosteal kallus oluşumu ve parçalar arası fibrokartilaj dönüşümü
- İntramembranöz ve enkondral kemikleşmeyle kemik devamlılığının sağlanması
- Nekrotik ve avasküler sahalarda yeni havers kanalları oluşumu
- Remodelling
- Fonksiyonel adaptasyon basamakları görülür (21).

Travma şiddetine ve kemiğin bu şoku absorbe edebilme yeteneğine göre kırıklar ufak bir çatlaktan (fissür), bir veya birçok kemiğin kırılmasına ve hatta komşu eklemlerde çıkık oluşturabilmesine (kırıklı-çıkık) kadar değişiklikler gösterebilir. Travma şiddetine göre oluşan kuvvet sadece kemik dokuda ayrılma değil çevre dokuda (deri, kaslar, tendonlar, ligamentler, damarlar, sinirler) ve hatta komşu organlarda hasar oluşabilir.

Kırık lokalizasyonları yaşlara göre farklılık gösterir;

- yeni doğan → düşme, dövülme, trafik ve ev içi kaza
- genç-erişkin → spor, trafik ve iş kazaları
- ileri yaş → düşme

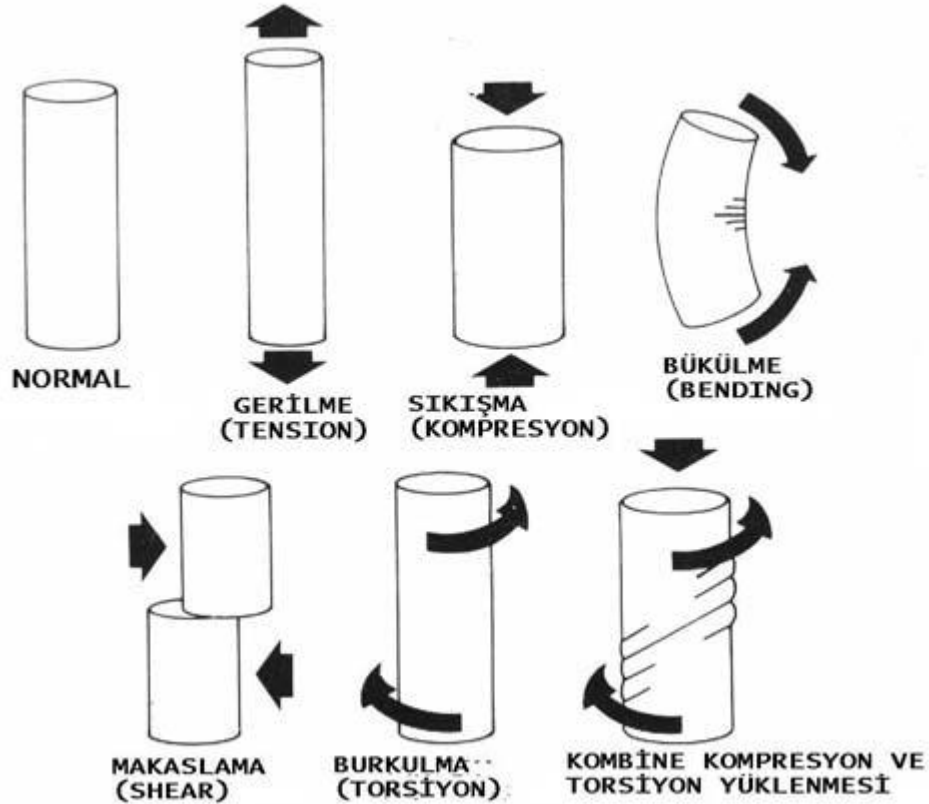
Yeni doğanlarda doğum travması sonucu genellikle klavikula, humerus ve femur cisim kırığı görülür. Çocuklarda ise femur cisim ile birlikte en çok suprakondiler humerus kırığı, dirsek çevresi ve ön kol kemik kırığı görülür. Genç ve orta yaşlarda ise radius distali, tibia ve femurda sıklıkla görülür. İleri yaşlarda ise femur boyun, trokanterik bölge, humerus proksimali ve radius distalinde kırık sıklığı artar.

3.2. KIRIK OLUŞ MEKANİZMASI VE SEBEPLERİ

Normal anatomi ve fizyolojiye sahip bir kemikte vücut ağırlığının taşınması ile kas ve ligamentlerin çekmesi gibi vücudun içinden etki eden kuvvetler ile dıştan etki eden kuvvetlerin şiddeti, doğrultusu, hızı ve etkileme süresine göre kırıklar meydana gelir (22) (Şekil. 6).

Stress kırıklarında tekrarlayan yorgunluk ve sürekli zorlama ile major bir travma olmadan kırık oluşabilir. Mesela maraton koşucularında oluşan metatars kırıkları gibi. Travma ile oluşan kırıklarda ise; araç içi ve dışı trafik kazası, yüksekte düşme, spor yaralanmaları, deprem gibi göçük altında kalma, ev içi kazalar, dayak yeme, düşme, ateşli silah yaralanması ve kesici delici aletlerle olan yaralanmalardır (22).

Patolojik kırıklarda ise; mevcut olan kemik ya da kemiğe etki eden organ hastalığı sonucu basit travma ile bazende travma olmaksızın oluşan kırıklardır. Genellikle altta yatan tümörler, osteoporoz, osteomalazi ve enfeksiyon sonucu oluşur.



Şekil.6. Kırık oluşturan kuvvetlerin yönleri

3.3. KIRIK TİPLERİ ve SINIFLANDIRILMASI

A- Kırık hattının, kemiği çevreleyen cilt yolu ile dış ortamla ilişkide olup olmamasına göre:

- Kapalı kırıklar
- Açık kırıklar

B- Kırık sayısına göre:

- Tek kırık hattı
- Birden fazla kırık hattı

C- Kırığı oluşturan kuvvete göre:

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

D- Kemik dokunun sağlamlığına göre:

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

E- Kırığın derecesine ve kırık hattına göre:

a) Ayrılmış (deplase) kırıklar

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

b) Ayrılmamış (non-deplase) kırıklar

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

F- Kırılan kemiğin histolojik yapısına göre:

- Spongioz bölge kırıkları

- Kortikal bölge kırıkları

G- Kırığın kemikteki anatomik lokalizasyonuna göre:

- Epifiz bölgesi kırıkları (Çocuklarda fizisler kapanmadan önceki dönemde fizis hattını etkileyen epifiz ve metafiz kırıkları)
- Cisim kırıkları (Diafiz bölgesi; 1/3 üst, 1/3 orta, 1/3 alt bölge olarak ifade edilir)
- Distal bölge kırıkları (Distal epifizer ve metafizer bölge; suprakondiler, malleoler, pilon, colles vb.)
- Proksimal bölge kırıkları (Proksimal epifizer ve metafizer bölge; trokanterik bölge, femur boynu, tibia kondili, vb.)
- Kırıklı - çıkıklar (Kırıkla birlikte kırığın olduğu kemiğin katıldığı eklemden çıkık olması) (22).



Resim.3. Açık Kırık

3.4. BELİRTİ ve BULGULAR

Tanı için hızla anamnez alımı, sistematik fizik muayene ve radyolojik değerlendirme yapılır. Kırık mevcutsa bazı belirtiler kırığa özgüdür. Kırıklarda görülebilecek tüm belirtiler; travmaya ait genel belirtiler ve kırığa özgü belirti ve bulgular diye iki aşamada değerlendirilir.

Travmaya ait genel belirti ve bulgular:

1. Ağrı ve duyarlılık
2. Hematom
3. Ekimoz
4. Fonksiyon bozukluğu

Kırığa özgü belirti ve bulgular:

1-Krepitasyon: Kırık uçlarının birbirine değmesi sonucu oluşan çıtırtıdır. Tespit edildiğinde kırık olduğunu gösterir.

2-Deformite: Kırık uçlarının kendi eksenlerinde dönmesidir. Kırık uçlarının yer değiştirmesi sonucu oluşur.

3- Hastanın duruşu: Hastanın postürü bazı kırıklar için tipiktir. Femur boyun ya da trokanterik bölge kırıklarında hastanın etkilenen ekstremitesi adduksiyon, dış rotasyonda ve kısa olarak karşımıza çıkar.

4-Radyolojik inceleme: Radyoloji kırık tanısını koymada, kırığın derecesi, lokalizasyonu, çıkık mevcudiyetini, redüksiyonun yeterliliği ve kaynamanın değerlendirilmesinde çok önemlidir.

Genel olarak kırık düşünülen bu bölgenin alt ve üstündeki eklemleride içine alacak şekilde grafi alınır. Pediatrik vakalarda karşı ekstremitede çekilir. Bölgenin standart olarak ön-arka ve yan grafileleri gerekli ise oblik grafileleri alınır. Hassasiyetin mevcut olduğu halde grafilelerde göze çarpan kırık yoksa ekstremitte on gün atele alınır. Daha sonra tekrar grafi kontrolü yapılır. Patolojik kırık, vertebra kırığı, eklem içi kırığı ve şüpheli durumlarda tomografi yaptırılır.

4. KIRIK İYİLEŞMESİ

4.1. KIRIK İYİLEŞMESİNİN EVRELERİ

Kırık oluştuktan sonra çeşitli fizyolojik olaylar silsilesi ile kemik bütünlüğü yeniden sağlanmaya çalışılır. Çoğu dokudan farklı olarak kemik dokusu skar bırakmadan aslına en yakın şekilde iyileşir. Kırık iyileşmesi kırığın olduğu andan itibaren başlar, kemik tekrar eski halini alıncaya kadar devam eder (20). Kırık iyileşmesinin 2 tipi vardır:

a. Primer Kırık İyileşmesi

Genellikle ayrılmamış ve rijit osteosentez uygulanan kırıklarda görülür. Kallus oluşumu görülmez. Bu nedenle rejenerasyon, fibröz ve kondral iyileşme safhaları olmadan direkt kemik oluşumu görülür. Kırık hattında canlı osteojenik hücrelerden osteoklast ve osteoblast farklılaşması olur. Osteoklastlar havers kanallarını genişletirler ve kırık uçlarında bulunan nekrozu rezorbe ederler. Osteoblastlarda genişleyen bu kanallara yerleşerek konsantrik lameller kemik oluştururarak, yeni kemik yapısını meydana getirirler. Periost reaksiyonu görülmez. Kırıkta süreç olmadığından dolayı intramembranöz kemikleşmeye benzetilir.

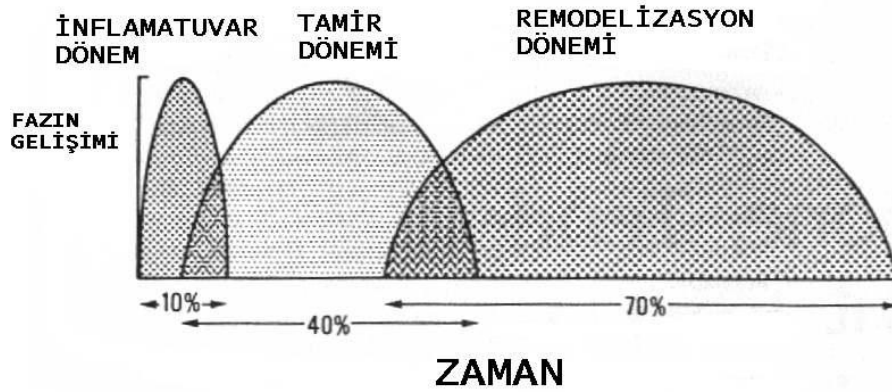
b. Sekonder Kemik İyileşmesi

Doğal iyileşme durumu olup kallus ile iyileşir. Embriyolojik kemik oluşumuna benzediği için enkondral kemikleşme de denir. Sekonder kırık iyileşmesine daha sık rastlanır. Kırığın rijit internal fiksasyon olmaksızın tedavi edilmesiyle meydana gelir.

Cruess ve Dumart' a göre sekonder kırık iyileşmesi 3 evrede oluşur;

- Enflamasyon
- Onarım
- Yeniden şekillenme (remodelling)

Histolojik olarak evreler birbirinden kesin sınırlarla ayrılamaz; her evre bir öncekinin ya da sonrakinin içinde bulunur. Yeniden şekillenme en uzun süren dönemdir (Şekil.7).



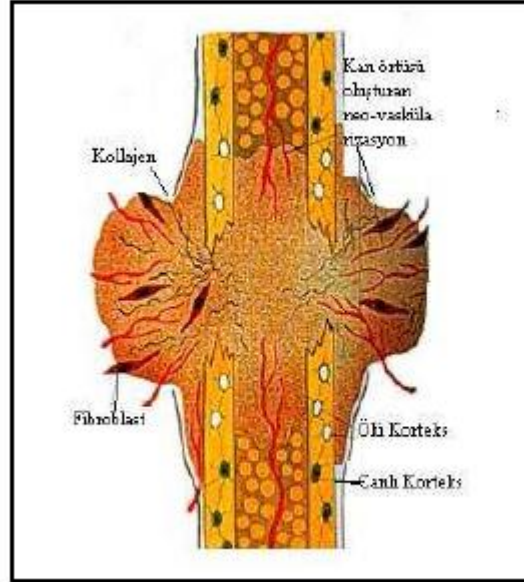
Şekil.7. Kırık iyileşmesi dönemleri

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

Kırıkla 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. Bu dönem ilk 3–4 günlük süreyi kapsar. Kırık kemik uçları arasına ve kırık uçların etrafına kan ve lenf sıvısı toplanır. Bu birikintiyeye kırık hematomu denir. Bu sıvı birikerek periostu kaldırır. Kanamanın durması ve pıhtılaşmayı sağlamak için bu bölgeye trombosit ve trombotik faktörler toplanırlar. Pıhtılaşma ile birlikte kırık uçları arasında, periost altında ve periost yırtılmışsa bunun etrafında hematom oluşur. Sağlam yumuşak dokular tarafından hematom sarılır. Hematomun basıncı kırık uçlarının bir arada tutulmasına yardım eder. Kırık hematomu sekonder kırık iyileşmesi için çok önemlidir. Cerrahi fiksasyon için açılan kırıklarda ve açık kırıklarda kırık hematomu dışarı boşaldığı için iyileşme süreci gecikebilir. Deneysel olarak hematom organize olduktan sonra çıkarıldığında osteojenik uyarının büyük bir kısmının yok olduğu öne sürülmüştür (20). Muhtemelen kırık hematomu onarım hücrelerinin aktivitelerini kolaylaştıracak fibrinden yapılmış bir iskelet rolü oynamaktadır. Ayrıca salınan büyüme faktörü ve bazı proteinler aracılığıyla kırık iyileşmesinde önemli olan hücre göçü, periosteal hücre çoğalması ve onarım dokusu

matriksinin sentezi için gereklidir (23). Kırık sonrasında geçici bir vazokonstrüksiyon izlenir. Ardından mast hücrelerinden salınan histamin ile hem arterioller hemde venüllerde genişleme gözlenir. Kılcal damar permabilitesi artar. Vazodilatasyon ve permabilitenin artması eksudasyona ve ilk 24 saatte ödeme yol açar. Ödemli bölgeye lökosit, monosit ve lenfositler başta olmak üzere enflamatuar hücreler göç eder. Yan yana bulunan havers sistemleri arasında yeterli anastomoz bulunmadığı için, kırık uçlarında bir miktar dolaşım sorunu ortaya çıkar. Her iki uca yaklaşık olarak 3-5 mm lik nekrotik alan oluşur. Bunun doğal sonucu olarak bu bölgedeki ostositler yok olur ve boş lakünalar görülür. Çevre dokulardan salınan prostoglandinler ve ortamdaki nekroz akut inflamasyonun başlatılmasında rol oynarlar (23).

Hematom 48 saat içinde kırık alanında organize olarak fibrinden zengin bir hal alır. Makrofaj ve polimorf nüveli lökositlerin diapezi ile fibrin matriks oluşur. Fibrin matriks içinde bulunan öncü hücreler bu dönemde lokal etkilerle değişik dokulara farklılaşabilirler. Bu dönemde kırık alanında pH asitken, önce nötrale daha sonra ise hafif alkaliye döner. Büyük kemik kırıklarında monositler ve makrofajlar tüm vücudu etkileyen sitokin olan IL-1 salgırlar. IL-1 yaralanma bölgesinde lenfositlerin göçünü, kemik rezorpsiyonunu ve ateş oluşumunda etkilidir.



Şekil. 8. İnflamasyon Dönemi

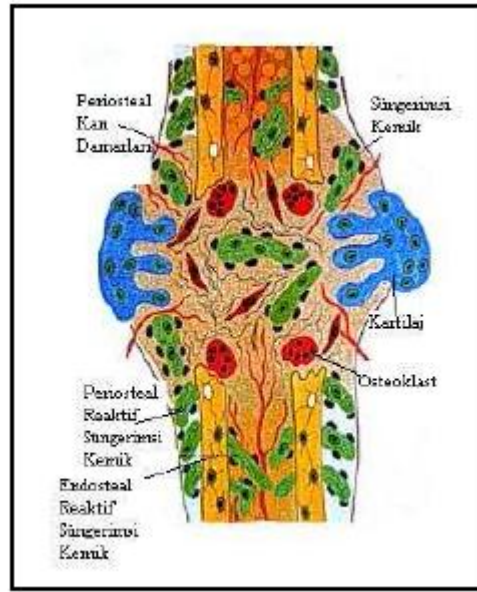
4.1.2. Onarım (Reperasyon) Dönemi (2-40 gün):

Kırık iyileşmesinin en önemli evresi onarım evresidir. Onarım evresi, kırık oluşumundan sonraki saatlerde başlasa da yapısal olarak tipik hale gelmesi 7–12 gün sürer. İlk aşamada hematoma organize olur. Tamir döneminde ilk 48 saat içinde periosteum, endosteum ve kırığa yakın yerlerdeki Havers kanallarının tabakalarından hücre proliferasyonu başlar; kırık hattı boyunca rezorbsiyon devam eder. Hücre proliferasyonu sonucu kırık uçlarındaki boşluklar hücrelerle dolar. Kırık hattına dolan hücreler kemiğin hücresel devamlılığının onarımına yardım eder. Öncül hücreler çeşitli mekanizmalarla farklılaşarak fibroblast, hücreler arası madde, yeni damar ve destek hücrelerini oluştururlar. Bu hücreler farklılaşmaya başladığında, ilk değişikliğe uğrayan hücreler, kılcal damarlarla hematoma içine giren fibroblastlardır. Üçüncü gün sonunda kırık uçlarında yoğun mezenşimal hücre mevcudiyeti vardır. Bu hücreler kırık parçaları arasında yumuşak bir granülasyon dokusu oluştururlar. Oluşan bu granülasyon dokusu periosteal ve endosteal osteojenik hücrelerle ve fibrin matriksteki fibroblastların çoğalıp farklılaşmasından kaynaklanır. Fibroblastlar kollajen sentezlerken, kondroblastlar kollajen ve glikozaminoglikan, osteoblastlar ise osteoidi salgılar. Kemiğin içerdiği kollajen miktarı iyileşme sürecindeki kemiğin gerilmeye karşı dayanıklılığını gösterir. Kırığın hareket derecesi oluşan kallus boyutu ile doğru orantılıdır. İleri yaşlarda bu hücrelerin farklılaşma kapasiteleri giderek azalır. Periosteumun hasar görmesi ya da ortamdan uzaklaştırılması da kırık iyileşmesini yavaşlatmaktadır (24).

Mezenşimal hücrelerin çoğalması kırık bölgesinde ilk 16 saatte saptanmıştır ve kırık sonrası 32 saatte en üst düzeye çıkar. Kırık iyileşmesinin ilk dönemlerinde periosteal damarlar, geç dönemde ise besleyici (nutrisyen) damarlar, kılcal damarların tomurcuklanmasına yardımcı olur. Kanla beslenmenin daha iyi olduğu kemiğe yakın seviyelerde hücreler osteoblastlara dönüşür, yakın olmayan kısımda kılcal damarların gelişim hızı, hücre çoğalmasının hızına uyum gösteremediğinden, hücreler kondroblast ve kondrosite farklılaşarak kırık dokuyu oluşturur. Osteoblast haline gelen kanlanmanın yeterli olduğu bölgelerdeki hücreler ise trabekülleri oluşturur. Böylece en dış tabakada kırık dokunun üstünü örten periosteumun derin tabakasından çoğalan osteojenik hücreler, orta tabakada kırık dokusu, daha derinde ise kemik trabekülleri bulunur. Kırık parçasının her iki ucunda oluşan kitleler birleşerek dış kallusu oluşturur. Bu sırada medullar kanalda endosteum ve kemik iliğinin osteojenik hücrelerinden gelişen trabeküllerle, kemik iliğinin köprülenmesi sağlanır ve iç kallus oluşur. İlk 7-12

günün sonrasında yumuşak kallus kitlesi, fibröz doku ve kıkırdaktan oluşmuştur ve kıkırdak sahasını çevreler (24,25).

Onarımın ilk zamanlarında kıkırdak oluşumu (kıkırdak kallus) belirginleşir. Kemik gelişimi kıkırdak kallus damarlanmasından sonra başlar. Kan damarlarının tomurcuklanması sonucu damar yenilenmesi oluşur ve yeterli beslenme desteği sağlanırsa osteoblastlar kallus içinde normal kemik gelişimine elverişli matriksi sağlamış olurlar. Hücre düzeyinde yapılan çalışmalara göre; damar endoteli sialik aside bağlı olarak, kıkırdak doku ise proteoglikanlardan zengin olduğu için negatif yüklüdür. Yani damarlanmayla kıkırdak doku arasında bir itme kuvveti mevcuttur, bu da damarlanmayı engellenmektedir. Kalsiyum bu negatif yükü pozitif çevirerek, yeni damarların kıkırdak dokuya yönelimini sağlamaktadır. Dolayısıyla kemik kallus dokusu gelişimi için damarlanma, bunun sağlanabilmesi için de osteoidin mineralizasyonu şarttır (23, 25, 26).



Şekil. 9. Onarım Dönemi

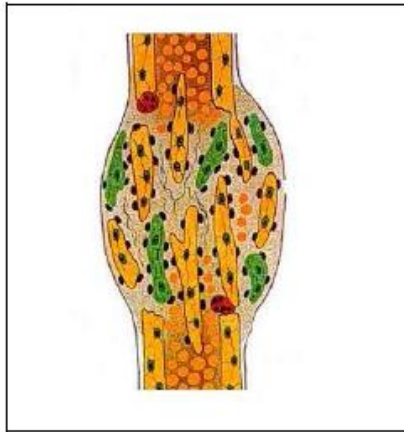
4.1.3. Yeniden Şekillenme (Remodelling) Evresi (25-100 gün):

Yeniden şekillenme evresi kemik iyileşmesinin en uzun evresi olup aylar sürebilir. Kemik uçları arasındaki stres aktarım yolundaki trabeküler kemik yerini kompakt kemiğe bırakır. Bu değişim aktivasyon, rezorpsiyon ve formasyon şeklinde sıralanabilir. Düzensiz kallusun bu evrede normale yakın güçteki daha düzenli lameller kemiğe dönüşümü gözlenir. Görevini tamamlamış kıkırdak kallusun rezorpsiyonu ile çok uzun sürecek olan yeniden şekillenme süreci başlamış olur. Rezorpsiyon sonrası kanallar

açılır, yani normal kemik yapısı kazanılır. Yani bir taraftan osteoblastik aktivite ile yeni kemik oluşumu gözlenirken, diğer taraftan osteoklastik aktivite ile rezorbsiyon gözlenir. Onarım evresinin ortalarında başlayıp 4-16 hafta sürebileceği gibi yıllarca da sürebilir. Yeniden şekillenme evresinde dört olay gerçekleşir:

- a. Kalsifiye kırıkta, osteoid dokuyla değişerek bir çeşit birincil trabeküler doku oluşur.
- b. Lameller kemik bu dokunun yerini alır.
- c. Kompakt kemik uçlarındaki kallus, lameller kemikten yapılmış ikincil osteonlara değişir. Lameller kemik, kas kuvveti ve mekanik streslere paralel olarak düzenlenmiş osteonlardan oluşur.
- d. İlik kanalı dereceli olarak yeniden şekillenir. Kanal içindeki kallus, osteoklastlar tarafından geri emilir ve boşluklar yeniden düzenlenir.

Remodelizasyon Wolf kanunlarına göre olur. Wolf' un 1892 yılında tanımladığı bu kanunun temeli iskelet sistemi yapısının, bu sistemin mekanik ihtiyacına uygunluk göstermesidir (23,24,26). Yani kemiğin işlevsel durumundaki değişiklik, kemik dokuda yapısal değişikliğe yol açmaktadır. Kemiğin yeniden şekillenmesinde günümüzde kabul edilen temel bir kuraldır. Mekanik strese maruz kalan kemiğin dış bükey yüzü pozitif, iç bükey yüzü ise negatif elektrikle yüklenir. Bu olay piezoelektriksel yüklenmedir. Pozitif osteoklastik aktivitenin hâkim olduğu dışbükey yüzde yıkım ve osteoblastik aktivitenin hâkim olduğu içbükey yüzde ise yeni kemik yapımı olmaktadır. Tüm bu olayların sonunda açılanma düzelir ve kemik düzgün duruma gelir (23, 24,26) (Şekil. 10).



Şekil.11. Remodelizasyon dönemi

Remodalizasyon kapasitesi, yani kusurlu kaynamanın zamanla düzelmeye miktarı, yaş ile ters orantılıdır. Genel olarak iyi remodele olan bölgeler fizise yakın bölgedeki ve metafizer bölgedeki açılanmalar, eklemin hareket düzlemindeki açılanmalar, humerus proksimali, femur distali ve radius distalindeki açılanmalardır.

4.2.KIRIK İYİLEŞMESİNİN KONTROLÜ

Kırık oluştuktan sonra, iyileşmenin yeterli olması için ortamda öncü ve destek hücrelerinin, sinir sisteminin, kılcal damarlarının yeterli olması gereklidir. Bölgede yerel olarak üretilen ya da dolaşım yoluyla gelen, lokal olarak kemik dengesini koruyabilen kenetleyici “coupling” faktörler mevcuttur (24,27,28,29).

1. Prostaglandinler (PG): Araşidonik asitten oluşan PG’ ler hücre duvarının ve kollajenin yaranmalarında sentezlenir. Güçlü vazodilatör etkileri vardır. İltihap hücrelerine kemotaktik etkiye sahiptir ve akut iltihabi reaksiyonda etkindirler. Mitojenik aktiviteyi desteklerler. İmmün düzenleyici olarak lenfosit antikor yapımını düzenlerler. PGE-2 ve PGI-2 → kemik geri emilim gücü mevcut.

PGE-1 ve PGE-2 → yeni kemik yapımını artırır

PGF2-α → kondroizis ve kondrogeneziste etkilidir.

2. Kemik uyarıcı faktörler: Osteoprogenitör hücrelerin mitozunu artırır ve yeni kemik hücrelerinin oluşumuna yol açar.

a. Kemik Morfojenik Proteini (BMP): Mitojenik ve dönüştürücü bir faktördür. Osteoprogenitör hücrelerin kemik ve kırıkta hücrelerine farklılaşmasına neden olduğu bildirilmiştir. BMP’ nin 1-10 arası alt grupları mevcuttur. BMP-7 osteojenik protein 1, BMP-8 ise osteojenik protein 2 olarak adlandırılmıştır (27).

b. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF): Kemik ve fibroblast hücreleri için mitojeniktir. Kan dolaşımında ve kırık sahasında bulunabilir. Bağ dokusunda kollajen sentezini artırır. Monosit ve makrofajların kırık bölgesine göçünü artırır. PDGF uygulamasıyla kallus yoğunluğu ve hacmi artmıştır (27).

c. Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta (TGF-β): İltihap ve doku tamirinden sorumludur. Oluşan tüm hücreler ara formlarının birinde TGF-β oluştururlar ve oluşan tüm hücreler TGF-β reseptörüne sahiptir. Ekstraselüler matriks ve trombositler en önemli kaynaktır. Kondrosit ile osteoblastlarda sentezlenir ve ekstraselüler matrikste birikir. Trombositlerden salınarak onarımda rol oynarlar. Makrofajlardan salınan en güçlü kemotaktik ajandır. Hücre dışı matriks bileşenlerinden fibronektinin proteoglikan ve kollajen oluşumunu artırır. Hasara yol açan proteolitik enzimleri baskılar. Bu da sonuç olarak granülasyon dokusu oluşumuna etki eder (27).

d. Fibroblast Kaynaklı Büyüme Faktörü (FGF): Kıkırdak oluşumu aşamasında kallusu genişletir. Kıkırdak ve fibroblastlar için mitojeniktir (27).

e. Makrofaj Kaynaklı Büyüme Faktörü (MDGF): Kondrosiler ve osteoblast benzeri hücreler için mitojeniktir (27).

f. Somatomedin C: Kondroblastların bölünme ve farklılaşması ile kemik matriksi oluşumunu hızlandırır (27).

g. Plazma Fibronektini: Anjiogenezisi aktive eder.

h. İnterlökinler (IL): Monosit ve makrofaj kaynaklıdır. IL-1; kollajenaz, PGE-2 ve fibroblast çoğalması ile ilgilidir. Osteoklastlara etki ederek kemik geri emilimini etkilerler (27).

i. Kondroblast Kökenli Büyüme Faktörü (CDGF): İki tipi mevcut olup Tip 2 kollajen ve hiyaluronik asit için düzenleyicidir (27).

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

4.3. KIRIK İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

İyileşme süreci organize olmuş birçok hücre tipinin katkılarıyla oluşan, birçok faktörün etkili olduğu karışık uzun fizyolojik bir süreçtir. Kırık lokalizasyonu, kanlanma özellikleri, kırığın açık veya kapalı oluşu, hastanın mevcut hastalıkları ve hastalığa bağlı kullanılan ilaçlar (örneğin; steroidler, antikoagülanlar vs.) gibi değişkenler kırık iyileşmesini etkiler.

İyileşme süreci üzerine yapılan araştırmaların temeli kan dolaşım durumu ve stabilite üzerine kuruludur. Kırık uçları birbirine yakınsa, uçlar arasında tespit uygulanmışsa, kırık bölgesinde kanlanma yeterli ise, bölgede enfeksiyon yoksa ve kırık bölgesi yumuşak doku örtüsünün iyi olması iyileşmeyi arttıran faktörlerdir. Klinik olarak kırık iyileşmesini etkileyen faktörlere baktığımızda, aşağı yukarı tüm sistemik ve çevresel faktörlerin olumlu ya da olumsuz bir etkisinin olabileceğini düşünebiliriz. Kırık iyileşmesini etkileyen faktörler sistemik ve lokal olmak üzere başlıca iki ana grupta incelenebilir.

4.3.1. SİSTEMİK FAKTÖRLER:

1. Yaş: Çocukluk çağında öncül hücrelerin daha hızlı farklılaşabilmesi ve yüksek mitoz hızı nedeniyle kırık iyileşmesi daha hızlıdır. İnfantlardaki kaynama hızı adölesanlara, adölesanlardaki kaynama hızı ise erişkinlere göre fazladır. Çocukluk çağında revaskülarizasyon ve mezenşimal hücre farklılaşması oldukça hızlı seyredir. Bu nedenle çocuklarda kırık iyileşmesi erişkinlerden daha hızlıdır. Ayrıca periosteumun kalınlığı ve kanlanmasında yaşla azaldığı bilinmektedir. (2,4).

2. Genel durum: Anemi, tüberküloz, raşitizm, diyabetes mellitus, beslenme bozukluklarının kırık iyileşmesini olumsuz etkilediği bilinmektedir. Tüberküloz, kronik

hastalıklar gibi iltihabi olaylar, hiperemi nedeniyle kalsiyum tuzlarının çözünmesini etkiler. Artan lökositlerin proteolitik enzimleri, matriksin bozulmasına neden olur ve osteoid oluşumunu engeller. Kronik alkoliklerde de kırık iyileşmesi yavaştır (22).

3. Hormonlar:

A- Paratiroid Hormon: Vücutta kalsiyum dengesini sağlayan temel hormondur. Kemik rezorbsiyonunu, böbrekten kalsiyum geri emilimini ve böbrekte kalsitriol yapımını artırarak serum kalsiyum düzeyini korur. PTH nun osteoklast sayısını arttırıcı, kemiğin yeniden şekillenmesini uyarıcı ve osteositleri uyararak osteolizi hızlandırıcı etkileri vardır. Net sonuç kemik kaybı ve kırık iyileşmesinin yavaşlamasıdır (4, 6, 25).

B-Kalsitonin: PTH'nun antagonistidir. Tiroidin parafoliküler-C hücrelerinde sentez edilir. Kalsitoninin en önemli etkisi plazma Ca⁺ konsantrasyonunu düşürmektir. Ekstrasellüler Ca⁺ düzeylerindeki artış kalsitonin sekresyonunu uyarır. Bu da osteoklastik aktiviteyi ve kalsiyumun kemikten mobilizasyonunu inhibe eder. Hem kompakt, hem de trabeküler kemik yapımını artırır.

C- İnsülin: Anabolizan bir hormondur. Somatomedin reseptörleri üzerinden indirekt yolla kemik formasyonuna katkıda bulunur. Kırık iyileşmesini hızlandırmaktadır. Kollajen yapımını artırır.

D- Kortikosteroidler: Kırık iyileşmesini yavaşlatır. Kallusun oluşumunu yavaşlatıp, somatomedin sentezini inhibe ederler. Bunun sonucunda osteoblast gelişiminin yavaşlamasına ve matriks protein sentezinin azalması görülür. FGF, EGF ve PDGF üzerine antagonist etki yaparak kırık iyileşmesini olumsuz yönde etkiler (20).

E- Tiroid Hormonu: Hem kemik yıkımı, hem de yapımını uyarır. Hipertiroidide kemik döngüsü artar ve kemik kaybı gelişir. Kemiğin yeniden şekillenmesinde de etkilidir. Paratiroid hormonu gibi kemiğin yeniden şekillenmesine yardım eder (6,20).

F- Büyüme Hormonu: Protein sentezi ve büyüme hızını artırarak büyüme ve gelişmeyi stimule eder. Kallusun hacminin artmasını sağlar. Kemik formasyonuna katkı sağlar.

G- Gonadal steroidler: Kemik gelişiminde ve bütünlüğünün sağlanmasında etkilidir. Androjenler kas gücünü arttırarak ya da dolaylı olarak kemik yapımını uyararak etkili olurlar. Menapoz sürecinde azalmış östrojen seviyesi sonucunda kemikte rezorbsiyon artışı olur.

4. Vitaminler: A vitamini normal dozda mezanşimal hücre farklılaşmasını uyararak kırık iyileşmesine yardım eder. Eksikliğinde osteoblast düzenlenmesinde ve osteoklast aktivitesinde bozulma olur ve kemik oluşumu engellenir (24). A vitamini fazlalığıdaysa

hücre çoğalmasının olmamasıyla birlikte kırıkta kolonlarında erozyon meydana gelir. Osteoklastlara farklılaşma uyarılır ve kırık iyileşmesi gecikir (20).

C vitamini, kollajen sentezine katkısından dolayı kemik iyileşmesini olumlu etkiler (29).

D vitamini normal dozlarda kırık iyileşmesini hızlandırır. Böbreklerden kalsiyum ve fosfat geri emilimini artırır. Dolaylı olarak barsaklardan fosfat emilimini artırır, matriks mineralizasyonunu kolaylaştırır. Kalsiyumun kemikten kana geçişini artırır bu etkisi PTH varlığında belirgindir. D vitamini eksikliğinde Ca²⁺ düzeyi düşer ve kemik kalsifikasyonu zayıflar. Ayrıca kemiğin yeniden şekillenme evresinde rol oynar. Sonuç olarak; D Vitamini normal dozda kırık iyileşmesini hızlandırırken, toksik dozda olumsuz etki eder (20).

5. İlaçlar: Nonsteroid anti-inflamatuarlar yeni kemik yapımını prostoglandin inhibisyonu sonucunda primitif osteoblastların fonksiyonunu engelleyerek veya prostoglandin inhibisyonu sonucunda lokal kan akımını azaltarak geciktirirler. Yapılan çalışmalarda NSAİ' lar osteogenezisin erken dönemindeki kan akımı artışını engelleyerek ya da mezenkimal hücre proliferasyonunu azaltarak etkili olabileceği gösterilmiştir. Toksik dozda indometazin kırık iyileşmesini durdurduğu bilinmektedir.

Antikoagülanlar osteogenezisi, mekanik olarak pıhtı oluşumunu engelleyerek ya da bölgedeki hücre sayısını değiştirip aktivitelerini etkileyerek geciktirirler.

Dikumoral, kondroidin sülfat ve hyaluronidaz; kırık iyileşmesine yardım eder. L-Dopa kırık iyileşmesini olumlu etkilediği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (30, 31).

6. Hiperbarik oksijen: Basıç altında oksijen solunması (2-3 atmosfer/günlük 2 saat) kırık iyileşmesini hızlandırmaktadır. Daha uzun süre (6 saat/gün) doz uygulamaların kırık iyileşmesini geciktirdiği izlenmiştir (20).

7. Kırık bölgesi stresleri: İyi redükte ve tespit edilmiş kırık kemiklere erkenden fonksiyon ve kontrollü yük verme kırık iyileşmesini uyarıcı etki gösterir. Bunun nedeni PGE-2 miktarının artması ve bu bölge dolaşımına olumlu bir etkisi olmasıdır (4,6,14, 20,23).

8. Sigara: Sigara içiminin kırık iyileşmesindeki inhibe edici etkisi deneysel modellerde gösterilmiştir. Tütün ürünlerini kullanan bireylerde kaynamama (nonunion) oranının 2-4 kat daha fazla olduğu bilinmektedir. Nikotinin kırık iyileşmesi ve füzyon üzerinde olumsuz etkisinin osteoindüktif kemik büyüme faktörü ile azaltılabileceği de belirtilmiştir.

4.3.2. LOKAL FAKTÖRLER

1- Travmaya Bağlı Nedenler: Travmanın şiddetine bağlı olarak kemik ve yumuşak doku hasarı oluşur. Çok parçalı, açık ve kirli yaralanmalarda kırık iyileşmesi gecikmektedir. Açık kırıklarda hematoma dışarı boşalması ve enfeksiyon riskinden dolayı kaynama olumsuz etkilenir. Eğer kırık sahasının kanlanması iyi değilse ve kırık fragmanları canlı değilse kallus oluşumunda problemler olacaktır. Femur başı, talus ve skafoid gibi bazı kemiklerde kan dolaşımının yetersiz olması kırık iyileşmesini geciktirir (16). Şiddetli travma sonucu kırık deplase olması sonucu kan dolaşımı bozularak kırık iyileşmesi olumsuz olarak etkilenir. Şiddetli travma ile oluşan deplase alana kas, fasya, tendon ve nadiren de damar ve sinirin girmesi kırık iyileşmesini geciktirir. Eklem içine uzanan kırıklarda; eklem sinovial sıvısında bulunan kollajenazlar, başlangıç matriksini bozar ve iyileşmenin ilk evresini yavaşlatırlar (1).

2. Enfeksiyon: Mevcut enfeksiyonun kırık iyileşmesindeki olumsuz etkileri ile kaynamamaya neden olduğu bilinmektedir. Enfeksiyonun varlığı fibröz kallus oluşumunu engeller. Açık yaralarda eksojen olarak, sistemik enfeksiyonun yayılımı ile ya da ameliyat sırasında iatrojenik olarak bulunur. Enfeksiyon kırık bölgesindeki granülasyon ve kemikleşme evrelerindeki dokuları olumsuz etkileyerek ve enfeksiyöz nedbe dokusu geliştirerek kırık iyileşmesini olumsuz etkiler (6).

3. Kırılan kemiğin türü: Kırılan kemiğin spongios ya da kortikal olması da kaynamayı etkiler. Spongios kemik yüzey alanı fazla, hücresel bakımdan zengin ve kanlanması iyi olduğu için daha kolay iyileşir (20).

4. Travmanın derecesi ve etkisi: Travmanın şiddetine bağlı olarak kemik ve yumuşak doku hasarı oluşur. Hasarın büyüklüğüne bağlı olarak oluşan nekrotik doku miktarı iyileşme için gerekli mezenkimal hücre göçü ve vasküler invazyon için bir engel oluşturur. Açık kırıklarda hematoma dışarı boşalması ve enfeksiyon riskinden dolayı kaynama olumsuz etkilenir (6,15,32).

5. Kırığın şekli: Segmenter kırıklarda intramedüller kanlanma da etkilendiği için kaynama daha geç olur (14). Eklem içi kırıklarda çoğunlukla açık redüksiyon gerektiği için lokal kanlanma bozulur (6,14,20).

5.BİFOSFONATLAR

Bifosfonatlar, günümüzde osteoporozda, Paget hastalığında, maligniteye bağlı hiperkalsemi, solid tümörlerin osteolitik kemik metastazlarında ve multipl miyelomanın osteolitik lezyonlarında tedavi amacıyla kullanılan ajanlardır. Bu bileşikler, kemik mineralizasyonunun fizyolojik bir inhibitörü olan pirofosfatların stabil karbon analoglarıdır (33).

Bifosfonatlar, 1990'lı yılların başında yapılan sınıflamaya göre başlıca 3 gruba ayrılmaktadır. Birinci jenerasyonu alkil derivatları olan etidronatın temsil ettiği grup, ikinci jenerasyonu ise alendronat ve pamidronat gibi terminal gruba sahip aminobifosfonatların temsil ettiği grup oluşturur. Üçüncü jenerasyon ise, zoledronat, risedronat, ibandronat gibi nitrojen içerikli bifosfonatlardan oluşmaktadır (34).

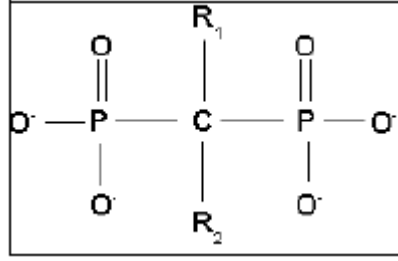
Bifosfonatların etki mekanizması “osteoklastlara etki ederek kemik rezorpsiyonunun azaltılması” olarak özetlenebilir. Bu bileşikler, kemik yüzeylerindeki mineral yapıya yüksek afinite gösterir. Bu nedenle de vücuda alındıklarında kemik yüzeylerine tutunur. Tekrarlanan dozlarda da kemik yüzeylerinde tabakalar halinde birikir. Kemik rezorpsiyonunda rol alan hücrelerin başında gelen osteoklastlar da kemik yüzeyine tutunduktan sonra kemiği rezorbe ederken orada bulunan bifosfonat moleküllerini hücre içine alır. Hücre içine alınan bifosfonat bileşiği, bir dizi enzimatik reaksiyon sonucunda aktif osteoklastın yüzeyindeki girintili çıkıntılı yapıyı bozarak kemik yüzeyine tutunmuş olan aktif osteoklastın buradan kopmasına ve sonuçta hücrenin fonksiyon görememesine yol açar. Kemik yüzeyinden ayrılan osteoklastlar zamanla apoptoza uğrar ve kemik rezorpsiyonu engellenmiş olur (33,35).

5.1 Bifosfonatların kimyasal yapısı

Bifosfonatlar, daha önce de belirtildiği üzere, kemik mineralizasyonunun endojen düzenleyicileri olan inorganik pirofosfatlar ile benzer kimyasal yapıda olan bileşiklerdir. Fosfoanhidrid bağları ile bağlı iki fosfat grubundan oluşan pirofosfatlardan (P-O-P) farklı olarak bifosfonatlarda bulunan iki fosfat grubu, oksijen atomu yerine karbon atomuna, fosfo-eter bağları ile bağlanmıştır (P-C-P). Bu yapı, bifosfonatların hidrolize karşı dirençli olmasını, böylelikle klinik kullanıma da uygunluğunu sağlamıştır (36).

Ayrıca bifosfonatlar molekül yapılarında pirofosfatlarda bulunmayan iki grup içermektedir. R1 ve R2 olarak bilinen bu iki grup, molekülün merkezindeki karbon atomuna bağlanmıştır. R1 ile birlikte bulunan fosfonat gruplarının, bifosfonatların

kemiğe tutunmalarından sorumlu olduğu, biyoaktif R2 yapının ise bifosfonatların kemik rezorpsiyonu üzerindeki etkisinden sorumlu olduğu bildirilmiştir (Şekil.11).



Şekil.11. Bifosfonatın kimyasal formülü

Bifosfonatların biyolojik ve klinik etkileri, yapılarındaki varyasyonlara bağlı olarak değişmektedir. Özellikle R2 yan zincirindeki nitrojen atomu varlığı önemlidir; en etkili bifosfonatlar, nitrojen içerikli olanlardır. Kemik rezorpsiyonunda sıklıkla kullanılan nitrojen içerikli bifosfonatlar; alendronat, risedronat, pamidronat, ibandronat ve zoledronat, içermeyenler ise etidronat, klodronat ve tiludronattır (36).

5.2. Bifosfonatların etki mekanizması

Bifosfonatlar, fizyolojik dozlarda verildiğinde, kemiğe yüksek afiniteleri nedeniyle kemik matriksine kolaylıkla bağlanır. Osteoklastik aktivitenin potansiyel inhibitörleridir. Kemik metabolizmasına, osteoklastların hem aktivitesini hem de sayısını azaltarak etki etmektedir. Moleküler düzeyde, alkil zincirlerindeki nitrojen atomu, osteoklastlar üzerinde toksik etki yaratır veya osteoklastlardaki özellikli hücre içi mekanizmalara zarar verir (36, 37, 38).

Bifosfonatlar osteoklastik kemik rezorpsiyonunu dört farklı şekilde engeller:

- 1) Osteoklastların kemik yüzeyinde toplanmasını engellemek,
- 2) Kemik yüzeyinde osteoklast aktivitesini inhibe etmek,
- 3) Osteoklastların yaşam sürelerinin kısaltmak,
- 4) Kemik mineralinin çözünüm hızını azaltmak. Bu etki, direkt veya indirekt yollarla oluşturulabilir (37).

Bifosfonatlar kemikte kalsiyum-fosfor kristallerine bağlanır ve minerallerin fazla çözünmesini engelleyerek kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Bu etkiyi:

- Osteoklastların farklılaştığı kök hücrelerin dağılım ve osteoklast gelişimi yönünde farklılaşmalarını baskılayarak
- Osteoklastların olgunlaşmasını baskılayarak
- Osteoklastların fonksiyonunu engelleyerek yapar (39).

5.3. Farmakodinamik özellikleri

Bifosfonatlar hem oral hem de intravenöz olarak alınabilir. Emilimleri ince barsaktan olur. Oral yolla alındıklarında çok azı emilebilen bifosfonat dozunun sadece %1'i bile etkindir. Bu yüzden yemeklerden 2 saat önce alınmaları daha uygundur (33). Vücutta kan ile dağılır, kemiklerde depo edilir ve böbreklerden hiçbir değişime uğramadan atılırlar. Başka farmakolojik ajanlarla etkileşimleri gözlenmemiştir.

5.4. Farmakokinetik özellikleri

In-vitro ve in-vivo çalışmalar, bifosfonatların gastrointestinal kanaldan parasellüler geçiş ile emildiğini göstermektedir; ancak bu emilimin zayıf olduğu bildirilmiştir. İlacın emilimi beslenmeyle birlikte, özellikle kalsiyum ve demir varlığında belirgin olarak azalır. Plazmadaki ömrü 0,5-2 saat olan bifosfonatlar, plazmadan hızlı bir şekilde geçer ve büyük bir kısmı kemik tarafından depolanır. Bu durum bifosfonatların hidroksiapatit kristallerine karşı gösterdiği afinite ile açıklanabilir. Kalan kısım ise, böbrekler tarafından atılır. Düşük dozlarda verildiğinde osteoklastlarda depo edilen bifosfonatlar, yüksek dozlarda uygulandığında ise rezorpsiyon ve apozisyon alanlarında depo edilir. Kemikte depolanmış olan bifosfonatlar rezorpsiyon aşamasında yeniden salınarak etki gösterir. Bu nedenle, bifosfonatların kemikteki yarılanma ömürleri 1-10 yıl arasında değişmek üzere çok uzundur. Bazı bifosfonatlar hayat boyu kemikte kalabilmektedir (40,41).

6. İBANDRONAT

İbandronat Avrupa, Amerika ve dünya çapındaki postmenapoz osteoporoz tedavisi gören kadınlarda aralıklı olarak 3 aylık iv veya oral ayda bir bifosfonat içerikli olarak uygulaması yapılmaktadır. Amerika' da ise postmenapozal osteoporoz tedavisinde ayda bir oral formül kabul edilmiştir (42).

İbandronat postmenapozal osteoporoz tedavisinde ilk adım olarak etkilidir. Ayda bir oral doz rejimi tedaviye uyma ve sürekliliği geliştirir; bunun sonucunda diğer bifosfanatlara alternatif olur.

İbandronat nitrojen içerikli güçlü bir bifosfanattır ve diğer bifosfanatlar gibi osteoklastlara etki ederek kemik rezorpsiyonunu önler (42, 44).

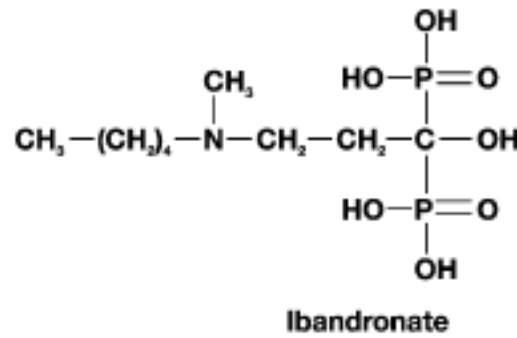
Oral ya da iv ibandronatın yarı ömrü 10-72 saattir. Maksimum plazma konsantrasyonu ancak oral ilaç alımını takip eden 1 saat (0,5-2 saat) içinde gerçekleşir. İbandronat sadece plazma proteinlerine bağlanır ve hepatik metabolizmaya girmez. Bu yüzden

metabolik ve ilaç etkileşim potansiyeli düşüktür. İlk sistematik alımdan sonra kemikte birikir ya da idrarla atılır (42,44).

İbandronat ve tamoksifen arasında hiç farmakokinetik ilişki görülmemiştir. Oral ibandronatın emilimi, kalsiyum içeren etkenler ve multivalent katyonlar yüzünden hasar görür (alimünyum, demir, magnezyum). Bu nedenle kalsiyum eklenmesi ve antasid ibandronat alımından en az 2 saat sonra alınmalıdır. İbandronatın doz ayarlaması H2 reseptör antagonistleri ile beraber kullanıldığında gerekli değildir (42, 43).

Diğer bifosfonatlar gibi oral ibandronat emilimi, yemekler ve içecekler tarafından belirgin şekilde etkilenir ve kalsiyum içeren etmenler ve diğer çok değerlikli katyonlar sayesinde zarar görür. Oral İbandronat alımının en uygun olduğu saatler sabah ilk yemekten 2 saat öncedir (44).

Vertebral ve nonvertebral meta-analiz ve geniş gözlenen çalışmaların sonuçları kırık riskindeki düşmeyi desteklemiştir. Klinik denemeler osteoporoz olan postmenapoz kadınlarda oral uygulanan 3 yıllık tedaviyle (aylık 150 mgr) ve iv (3 ayda 3mgr) ibandronat kullanılması lomber vertebra ve femur proksimalindeki sonuçları artış yönünde olmuştur. Aylık 1 oral ibandronat terapisi lomber vertebra BMD ve total kalça BMD artışında haftada 1 defa oral 70 mgr alendronattan aşağı değildir. Yıllık artış lomber vertebrada ibandronat' ta 0,040 iken, alendronat' ta ise 0,045 olarak bulunmuş. Femur boynunda ise yıllık artış ibandronat' ta 0,022 iken, alendronat' ta 0,023 olarak tespit edilmiş (43).



Şekil. 12. İbandronat'ın kimyasal yapısı

7. MATERYAL ve METOD

7.1. ÇALIŞMA PLANI

Biz bu deneysel çalışmamızda ibandronat' ın rat tibia kırık iyileşmesi üzerine etkilerini araştırdık. Bu amaçla 60 adet Wistar-Albino tipi erkek rat Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarından elde edildi. Çalışmaya başlanmadan önce Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve İnceleme Komisyonundan deney hayvanları etik kurul onayı alındı (Karar tarihi: 12.02.2009, Oturum No: 2009/2, Karar No: 3). Wistar -Albino tipi ratlar 12 haftalıktan büyük olacak şekilde seçildi. Ağırlıkları 280-320 gram arasında olan erkek ratlar seçildi.

Çalışma boyunca ratlara herhangi bir diyet kısıtlaması uygulanmadı. Denekler fizyoloji laboratuvarındaki optimal rat barınağında, ortalama 22 °C sabit sıcaklık ve 12 saat ışık-12 saat karanlık sağlanacak şekilde muhafaza edildi. Kuru fare yemi ile beslendi. Çalışma Radyoloji, Patoloji Anabilim Dallarının ve Gaziantep Üniversitesi Gıda Mühendisliği bölümünün katkılarıyla gerçekleştirildi. Çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Rastgele oluşturulan altı kafes A, B, C, D, E ve F olarak isimlendirildi. (Tablo 2)

	Grup	Rat sayısı
Kontrol 1	A	10
Çalışma 1	B	10
Kontrol 2	C	10
Çalışma 2	D	10
Kontrol 3	E	10
Çalışma 3	F	10

Tablo.2. Deneysel hayvanları dağılım tablosu

B, D ve F gruplarına İbandronat (Bonviva® tablet 150 mg, Roche, İstanbul, Türkiye) 250 µgr/ay olarak uygulandı (45). İbandronat F grubuna 1 ay arayla iki kez, B ve D grubuna bir kez verildi. Oral verimler 15 gauge plastik feeding ile nazogastrik gavaj yoluyla aynı kişi tarafından yapıldı. A ve B grubu 2. hafta, C ve D grubu 4. hafta ve E ve F grubundakiler ise 6. hafta itlaf edildiler. İlaç uygulanan gruplardaki ratlar ve kontrol gruplarındaki ratlar sırayla 2. 4. ve 6. haftalarda servikal dislokasyon yoluyla kurban edilerek deneyler sonlandırıldı.

7.2. CERRAHİ TEKNİK

7.2.1. Anestezi

Her bir deneğin ağırlığı elektronik tartı ile tartılarak anestezi ilaç dozu hesaplandı. Ratlara deneyin ilk günü 50 mg/kg Ketamin HCl (Ketalar ®, Pfizer-USA) intraperitoneal olarak sağ kasık bölgesinden verilerek anestezi uygulandı.

7.2.2 Cerrahi İşlem:

Anlatılan yöntemle anestezi sağlandıktan sonra Betadine scrub (10% povidoneiodine, Merkez-Türkiye) solüsyonu ile lokal saha temizliği yapıp ratlarda steril alan oluşturuldu (Resim 4).



Resim.4. Ratın Hazırlanması

Tibia platosu ön yüzünden anteromedial olarak 0,5 santimetrelilik longitudinal insizyon ile cilt geçildi (Resim.5). 0.5 mm'lik siyah iğne (22 G) ucuyla girilip tibia medullası açıldı ve iğne geri çekilerek 3 nokta bükme prensibine uygun olarak tibia cisim kırığı oluşturuldu (Resim.6).



Resim.5. İnsizyon Bölgesi

Kırık sonrasında 0,5 mm kalınlığındaki 22 gauge siyah enjektör iğnesi yardımıyla antegrad intramedüller olarak yerleştirilerek tesbit sağlandı. Kanal içinde kalan telin dışarıda kalan kısmı yan keski yardımı ile kesildi.



Resim.6. İğne ucunun yerleştirilmesi

Açılan insizyon yeri steril 10 cc SF ile yıkandı ve 2/0 ipek ile primer basit suture tekniği ile dikildi (Resim.7). Takiben yara yeri povidon iodür ile silinerek sıçan ameliyat masasından alındı.

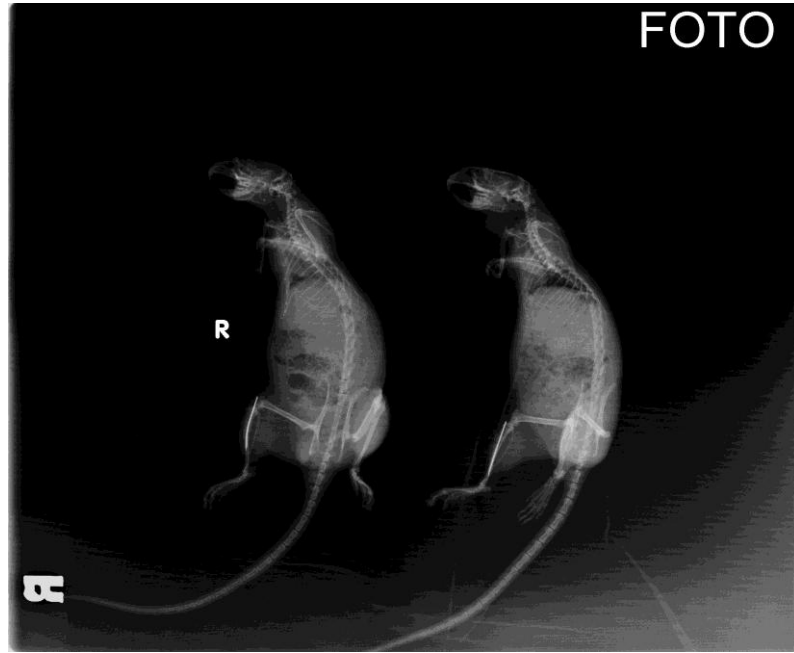


Resim.7. İnsizyon sahasının sutureasyonu

Her denekte yapılan operasyonunu takiben oluşturulan kırık hemen direk radyografilerle radyolojik olarak doğrulandı. 3 adet rat' a tekrar tespit yapıldı ve bütün ratlarda sağ tibia kırığı ve intramedullar tespit konfirme edildi (Resim. 8, 9).



Resim.8. Kırık oluşumunun radyolojik olarak doğrulanması



Resim.9. Kırık oluşumunun radyolojik olarak doğrulanması

8. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

- 1- Radyolojik inceleme
- 2- Histopatolojik inceleme
- 3- Biyomekanik inceleme

8.1. Radyolojik Değerlendirme

4 ve 6. hafta grupları radyolojik değerlendirme için kullanıldı. Konvansiyonel radyografi cihazında direkt grafi çekildi. Her grubun rat sayısına göre çekim yapılacak zemin üzerine ön arka grafi çekilecek şekilde yerleştirilmek üzere her grup için tek büyük kasete çekim yapıldı. Grafi ler birbirinden habersiz 2 farklı uzman tarafından değerlendirilip ortalamaları alındı. Sonuçlar Lane ve Sandhu sınıflamasına göre değerlendirildi (46).

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.

8.2. Histopatolojik Değerlendirme

2, 4 ve 6. haftalarda deneylerin sonlandırılmasını takiben önce radyolojik grafi ler çekildi; daha sonra biyomekanik 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 mikrotom yardımıyla 5mm'lik kesitlere ayrıldı. Alınan kesitler Hematoksilen-Eozin boyaları ile boyanıp incelendi. Dijital fotoğraf makinesi bağlantılı binoküler araştırma mikroskobu ile doku mikrografları patoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Tüm preparatlar fibröz doku, kıkırdak, yeni kemik ve olgun kemik oranlarına göre Huo ve arkadaşlarının önermiş olduğu skala ile değerlendirildi (47). Bu skalaya göre:

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

Tablo.3. Hou ve ark. kırık hattı histolojik bulguları

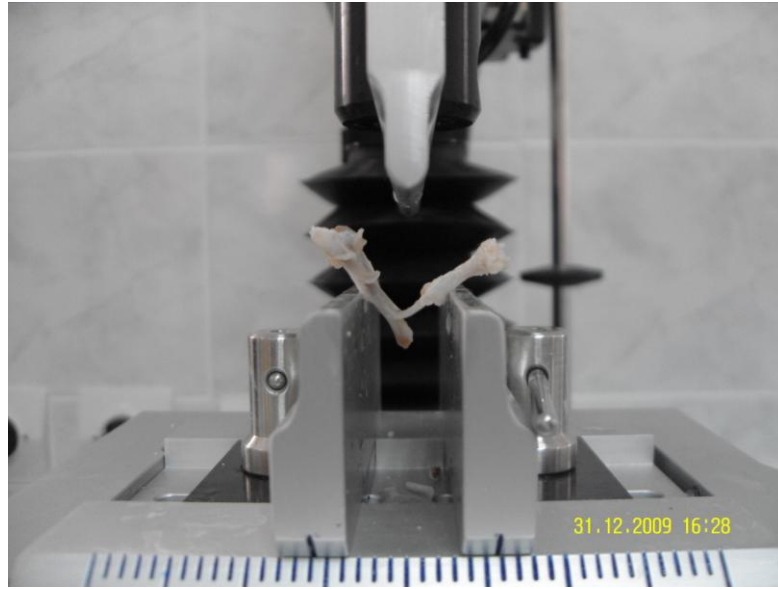
8.3. Biyomekanik Değerlendirme

2, 4 ve 6. haftalarda sakrifiye edilen ratlar biyomekanik değerlendirme için tibiaları ayrılarak formol ile tespit edilmeden çevresindeki kas ve yumuşak dokular iyice temizlendi. Tibia proksimal uçtaki giriş deliği bulunarak intramedullar tespit için gönderilen teller 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 Analyzer“ (Stable Micro Systems Ltd. Godalming, Surrey, UK) test cihazına yerleştirildi (Resim 10,11). Kallus bölgesine kuvvet uygulanarak her grubun elemanlarının bükülmeye karşı direnç kuvvetleri newton cinsinden ölçülüp karşılaştırıldı.



Resim.10. Biyomekanik tespit yapılan cihaz



Resim.11. Cihazın kırma aparatı

9. BULGULAR

Çalışmamız toplam 60 rat ile başladı. Deney sürecinde A grubundan 1, B grubundan 1, D grubundan 1 rat öldüğü, E ve F gruplarında 1' er adet ratta osteomyelit geliştiği için çalışma 55 rat ile tamamlandı. Gruplardaki rat sayıları A grubunda 9, B grubunda 9, C grubunda 10, D grubunda 9, E grubunda 9 ve F grubunda 9 olarak belirlendi. Bu sayılar istatistiksel olarak anlamlı sonuç verdiğinden çalışmaya rat eklenmedi.

1. Radyolojik Bulgular

2. Histopatolojik Bulgular

3. Biyomekanik Bulgular

9.1. RADYOLOJİK BULGULAR

2. hafta gruplarında radyolojik olarak kaynama görülmediği için değerlendirmeden çıkarıldı.

4. hafta kontrol grubunda kırığın proksimal ve distalinde deneklerin hepsinde kallus sonucu köprüleşme mevcuttu ancak tüm deneklerde kırık hattı gözlenebiliyordu. İbandronat kullanılan gruptaki radyolojik bulgular, kontrol grubuna benziyordu.

6. haftada kontrol grubundaki tüm deneklerde kallus oluşmuş ve köprüleşme mevcuttu. Deneklerin çoğunda kırık hattı kaybolmaya başlamıştı. Osseoz iyileşme başlamıştı. İbandronat grubunda da kallus ve köprüleşme görülüyordu ve kırık hattı görülen denek sayısı kontrol grubundan daha çok olduğu görüldü.

Tablo 1 ve 2' de birbirinden ve çalışmadan habersiz 2 farklı gözlemcinin (M.D, A.I) Lane ve Sandhu sınıflamasına göre sonuçları görülmektedir.

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 4. hafta 1. gözlemcide p değeri 0.680, 2. gözlemcide 0,593 bulundu ve farkın anlamsız olduğu görüldü.

6. hafta radyolojik verilerine aynı test uygulandığında p değeri 1. gözlemcide 0,622, 2. gözlemcide 0,491 olarak belirlendi ve yine farkın anlamsız olduğunu gösteriyordu.

1. Gözlemci

Çalışma Grubu	1-2	2-2	3-2	4-2	5-2	6-1	7-2	8-2	9-2	
Kontrol Grubu	1-2	2-2	3-1	4-2	5-2	6-2	7-2	8-2	9-2	10-1

Tablo. 4. 4. Hafta radyolojik verileri

2. Gözlemci

Çalışma Grubu	1-2	2-2	3-2	4-2	5-2	6-1	7-2	8-1	9-2	
Kontrol Grubu	1-2	2-2	3-2	4-2	5-1	6-2	7-2	8-2	9-2	10-1

Tablo. 5. 4. Hafta radyolojik verileri



Resim.12. 4. hafta kontrol grubu röntgen görüntüsü



Resim.13. 4. hafta çalışma grubu röntgen görüntüsü

1. Gözlemci

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

Tablo.6. 6. Hafta radyolojik verileri

2. Gözlemci

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

Tablo.7. 6. Hafta radyolojik verileri



Resim.14. 6. hafta kontrol grubu röntgen görüntüsü



Resim 15. 6. hafta çalışma grubu röntgen görüntüsü

9.2. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Radyolojik ve biyomekanik incelemeyi takiben tibialar materyal ve metod bölümünde belirtildiği şekilde histolojik inceleme için hazırlandı. Her bir tibiadan longitudinal olarak dört adet kesit alındı. Her bir kesit Huo ve arkadaşları tarafından belirtilen şekilde skorlandı.

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.

Kontrol grubundaki A grubunun ortalama skoru 7,66, C grubunun ortalama skoru 9,20 ve E grubunun ortalama skoru 9,77 iken, İbandronat verilen deney grubundaki B grubunun ortalaması 6,44, D grubunun ortalaması 7,88 ve F grubunun ortalaması ise 9,66 olarak tespit edildi. Her bir gruba ait skorlamaların dağılımları Tablo 8, 9, 10' da verilmiştir.

İstatistiksel analiz için 2, 4 ve 6. hafta verilerine kendi içlerinde Mann-Whitney testi uygulandı. Sırayla 2. haftada $p=0,130$, 4.haftada $p=0,210$, 6.haftada ise $p=0,609$ olarak bulundu. Her üç sonuçta istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığını gösteriyordu.

2. Hafta

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

Tablo. 8. Histopatolojik değerlendirme sonuçları

4. Hafta

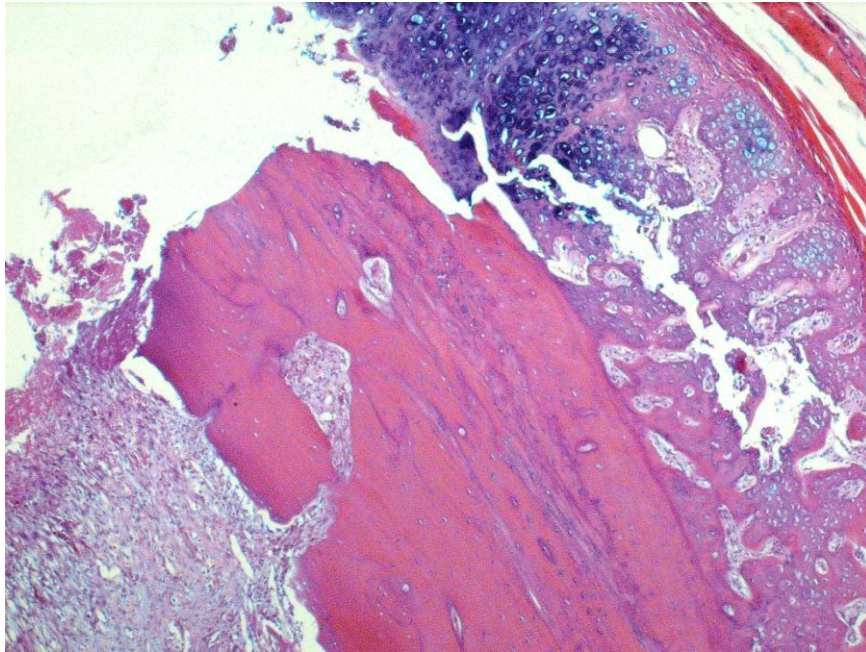
Çalışma Grubu	1-8	2-8	3-7	4-8	5-8	6-7	7-7	8-9	9-9	
Kontrol Grubu	1-9	2-9	3-9	4-9	5-9	6-9	7-9	8-10	9-10	10-9

Tablo. 9. Histopatolojik değerlendirme sonuçları

6. Hafta

Çalışma Grubu	1-10	2-10	3-10	4-10	5-9	6-10	7-9	8-10	9-9
Kontrol Grubu	1-10	2-10	3-10	4-9	5-10	6-9	7-10	8-10	9-10

Tablo. 10. Histopatolojik değerlendirme sonuçları



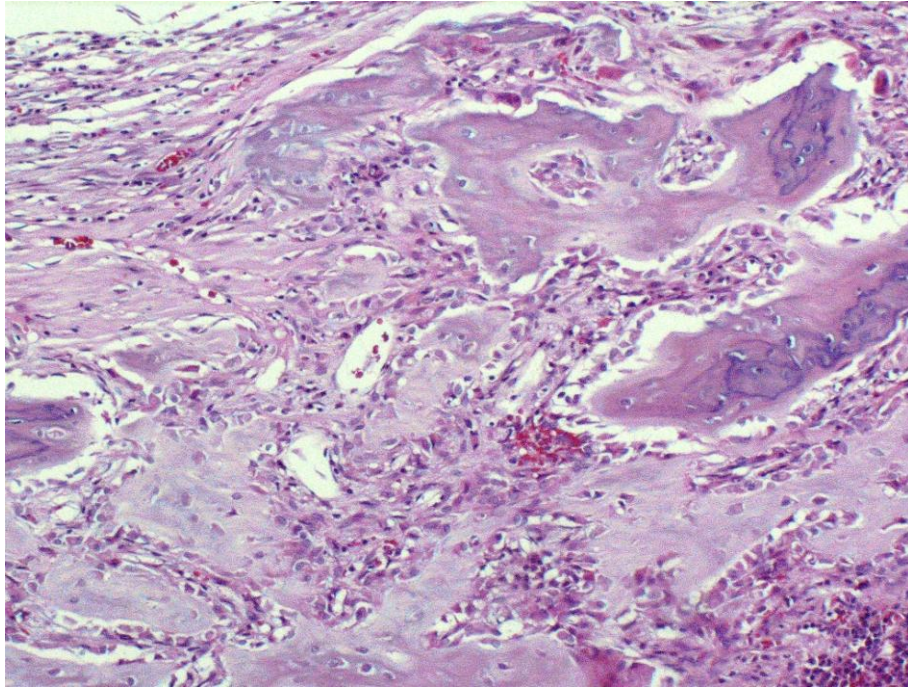
Resim.16. 2. Hafta kontrol grubu

Resim 16' da görüldüğü gibi 2. hafta kontrol grubundan alınan örneklerde az miktarda kemik iliği, baskın oranda immatür kemik ve az oranda kıkırdak oluşumu gözlemlendi.



Resim.17. 2. Hafta çalışma grubu

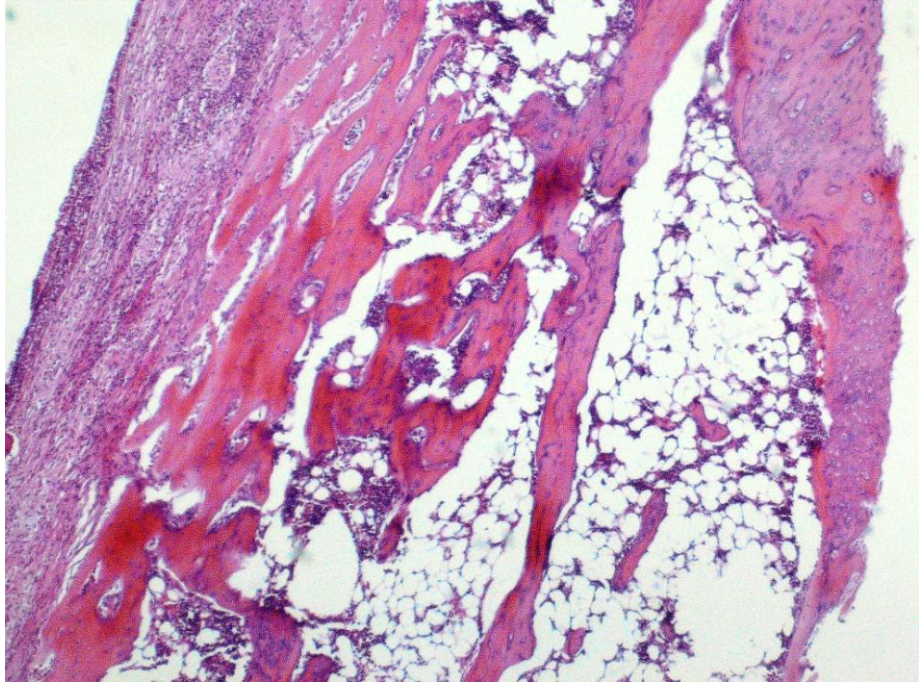
Resim 17’ de görüldüğü gibi 2. hafta ibandronat grubundan alınan örneklerde de yine baskın oranda immatür kemik ve az miktarda kıkırdak adacıkları oluşumu görüldü. İmmatür kemik oluşumu kontrol grubuna nispeten biraz daha az görünüyordu.



Resim.18. 4. Hafta kontrol grubu

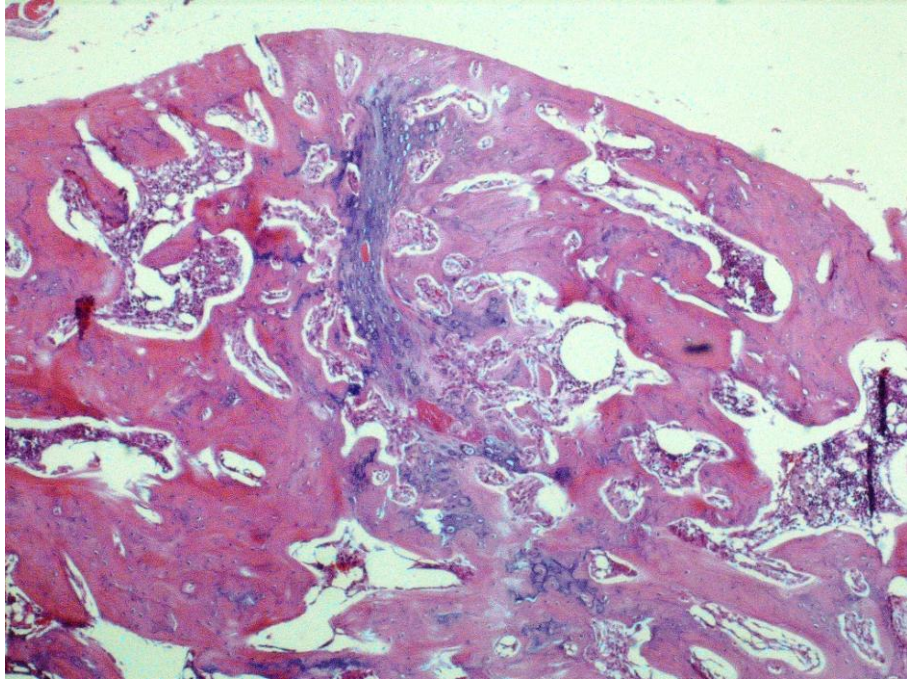
Resim 18’ de görüldüğü gibi 4. hafta kontrol grubundan alınan örneklerde baskın oranda immatür kemik oluşumu, az miktarda kıkırdak doku ve yine az miktarda matür

kemik dokusuna rastlandı. Örneklerden iki tanesinde sadece matür kemik yapımı gözlemlendi.



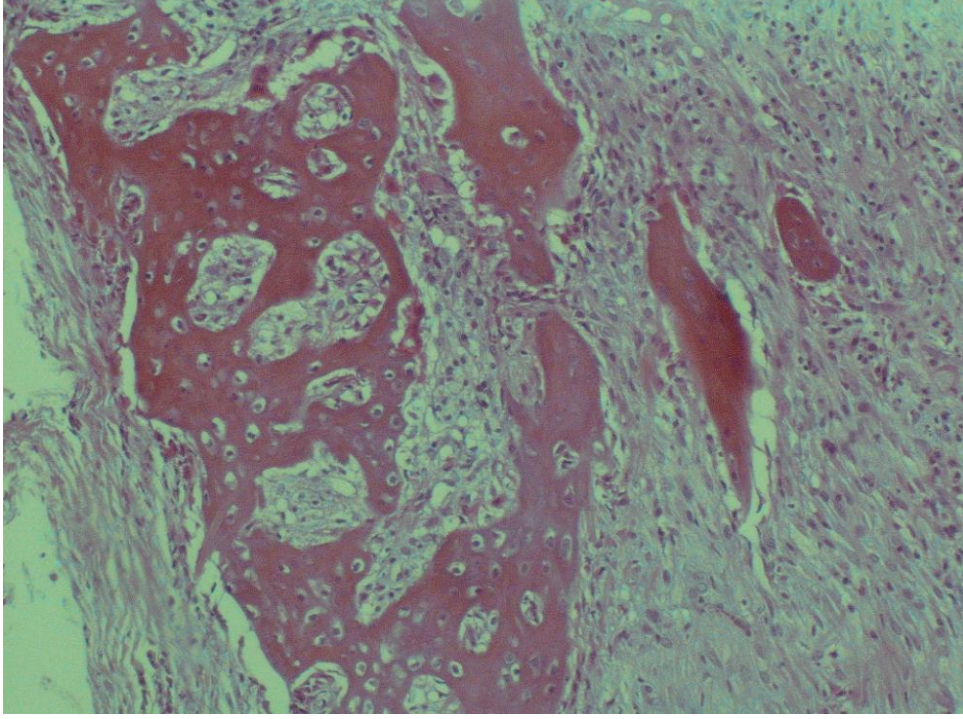
Resim. 19. 4. Hafta çalışma grubu

Resim 19' da görüldüğü gibi 4. hafta ibandronat grubundan alınan örneklerde ise çoğunlukla immatür kemik oluşumu gözlemlendi. Preparatların üçünde ağırlıklı olarak immatür kemik ve az oranda kırırdak, ikisinde ise immatür kemik ile beraber az miktarda matür kemik belirlendi.



Resim. 20. 6. Hafta kontrol grubu

Resim 20' de görüldüğü gibi 6. hafta kontrol grubundan alınan örneklerin çoğunda matür kemik oluşumu gözlenirken; sadece iki örnekte immatür kemik ve az miktarda matür kemik görüldü.



Resim. 21. 6. Hafta çalışma grubu

Resim 21' de görüldüğü gibi 6. hafta ibandronat grubundan alınan örneklerde kontrol grubu gibi çoğunlukla matür kemik oluşumu gözlenirken; üç örnekte ise immatür kemik oluşumu ve az miktarda matür kemik oluşumu görüldü.

9.3. BİYOMEKANİK BULGULAR

Çalışmaya başlandıktan sonra 4 ve 6. haftalarda hem ibandronat grupları hem de kontrol grupları sakrifikasyon sonrası üç nokta bükme testine (three point bending) yapıldı. 2. haftada yeterli kallus dokusu oluşmadığında bu test yapılamadı. İntramedullar materyal çekildikten sonra 4. ve 6. gruplarda her gruptan 7' şer adet tibiada teste cevap verecek ölçüde bütünlük mevcuttu ve kallus dokularının bükülme testine verdikleri cevap ölçülüp grafiklendi. Tablo 11' de tüm grupların biyomekanik çalışma sonunda elde edilen kırılma kuvvetlerinin newton cinsinden değerleri görülmektedir.

Tablo.11. Biyomekanik değerlendirme sonuçları (Newton olarak)

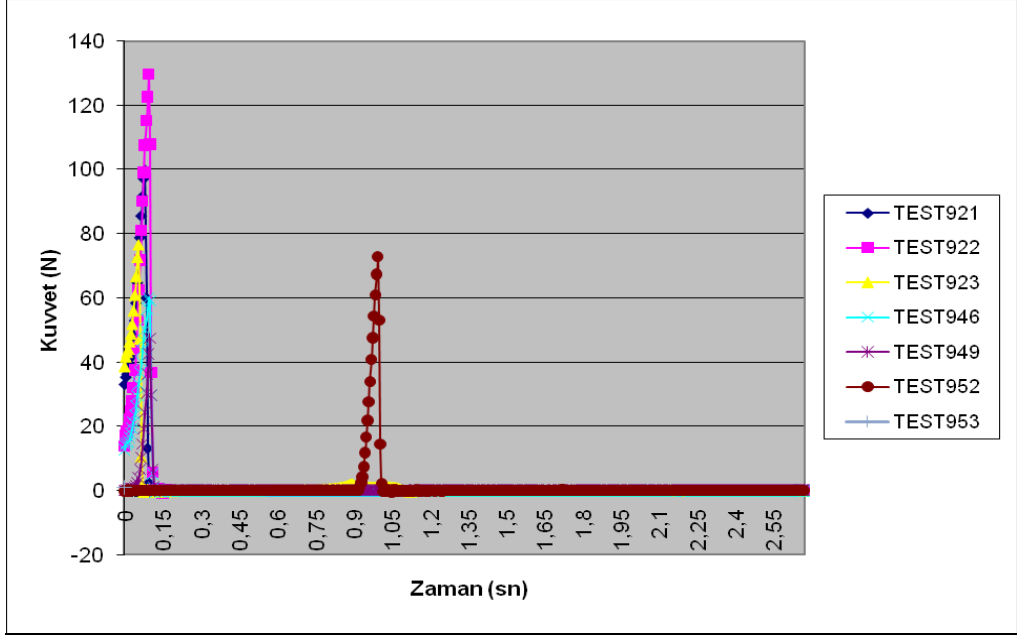
4. Hafta

Kontrol Grubu	alıřma Grubu
2.67	99.00
99.73	129,00
129.60	76,00
76.44	4,50
60,02	24,21
47.22	29,11
3.15	37,19

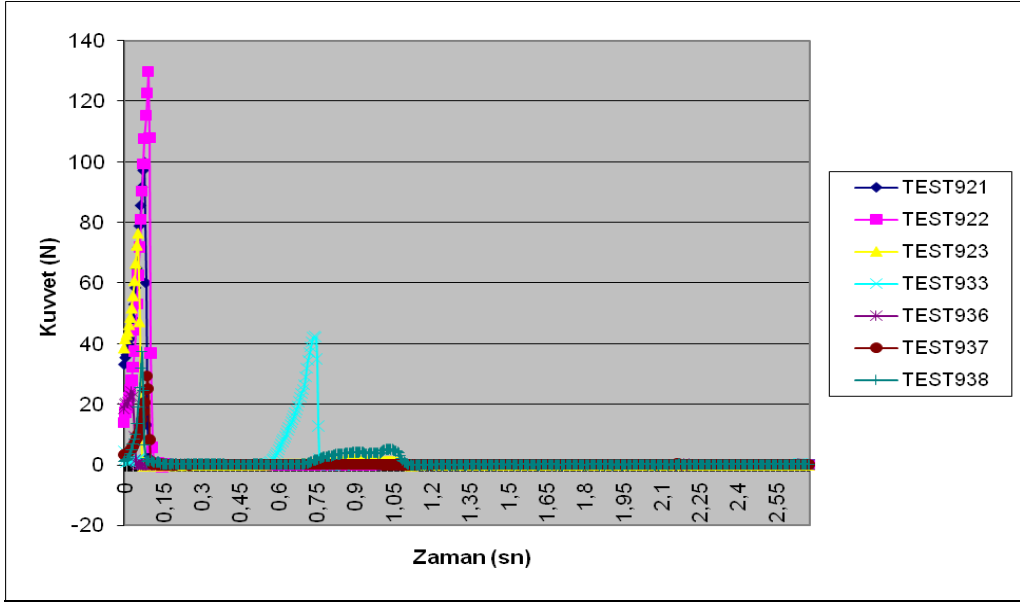
6.Hafta

Kontrol Grubu	alıřma Grubu
37,88	137,00
48,56	126,00
75,90	90,00
65,07	69,00
47,93	85,00
93,87	74,00
29,69	35,12

4. hafta çalışma ve kontrol gruplarının biyomekanik çalışma verileri önce grafiğe döküldü. Daha sonra veriler Mann-Whitney testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı sonuç bulunamadı ($p= 0.475$).

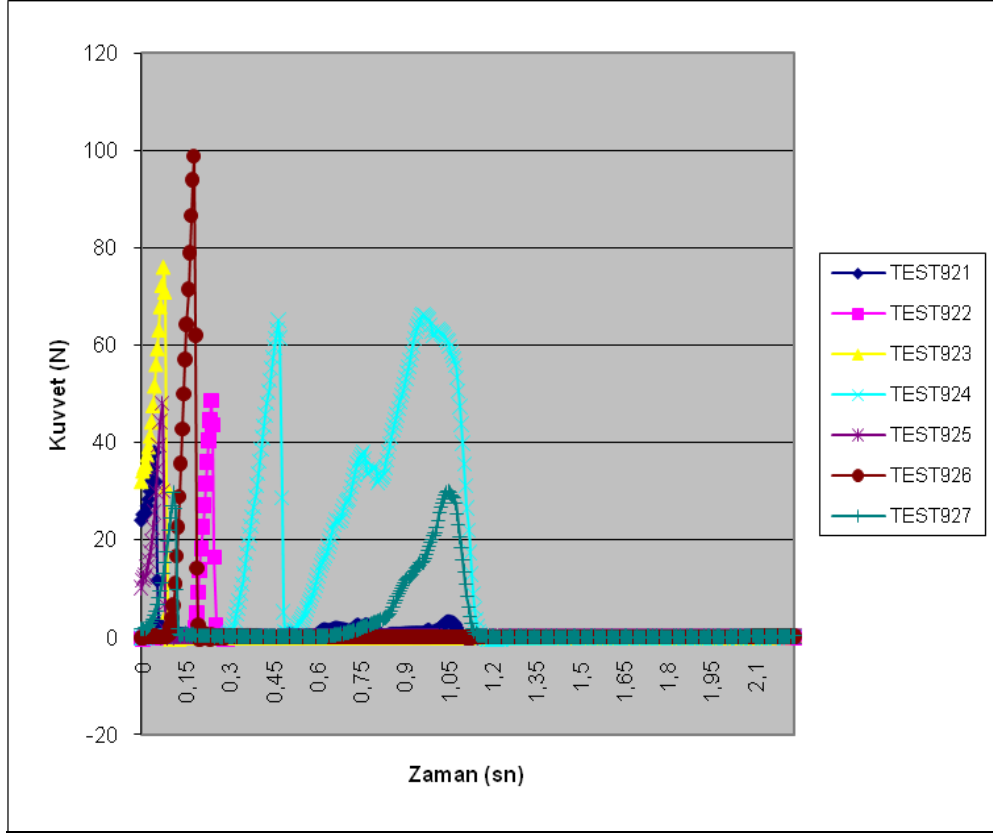


Grafik 1: 4.hafta kontrol grubu biyomekanik değerler grafiği

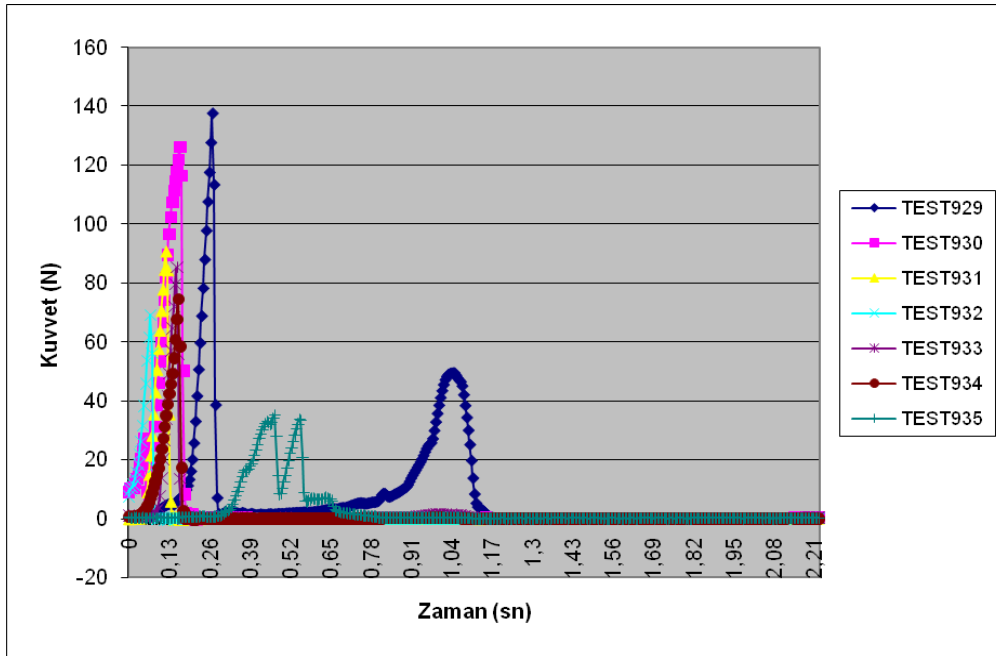


Grafik 2: 4. hafta çalışma grubu biyomekanik değerler grafiği

6. hafta çalışma ve kontrol gruplarının biyomekanik çalışma verileri önce grafiğe döküldü. Daha sonra veriler Mann-Whitney testi ile karşılaştırıldığında $p=0.110$ olarak bulundu. Bu değer anlamlı bir farkın olmadığını gösteriyordu.



Grafik 3: 6. hafta kontrol grubu biyomekanik değerler grafiği



Grafik 4: 6.hafta çalışma grubu biyomekanik değerler grafiği

10. TARTIŞMA

Kemik organizmanın iskelet desteğini oluşturan ve yaşamı boyunca sürekli kendini yenileyen, metabolik olarak aktif ve dinamik bir dokudur (47).

Osteoporoz en sık görülen kemik hastalığıdır. Dünya Sağlık Örgütü osteoporozu “düşük kemik kütlesi ve kemik dokusu yapı ve kalitesinin bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinde ve kırıklarda artma ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır” şeklinde tanımlar (48). Tip 1 osteoporoz hastalarda özellikle kalça ve vertebrada kırık riski arttığından; oluşumun önlenmesi ve dolayısıyla mortaliteyi azaltmak için profilaktik ilaçlar kullanılmaktadır.

30 yıl önce klinik kullanıma girmeye başlayan bifosfonatlar ile kemik bozukluklarının tedavisinde yeni bir çağ başlamıştır. Bifosfonatlar, kemik yüzeyinde depolanır ve osteoklastları ve dolayısıyla da kemik rezorpsiyonunu baskırlar. Bu nedenle bu grup ilaçlar Morbus Paget hastalığı, hiperkalsemi ve kemik metastazı olan hastalarda kullanılmaktadır. Günümüzde erkek ya da kadınlarda, birincil veya ikincil, yavaş ya da hızlı döngülü osteoporozun tüm alt gruplarında kullanılan en etkili ilaç grubu azot içeren bifosfonatlardır. Piyasada mevcut olan bifosfonatları zayıftan güçlüye doğru sıralarsak; Etidronate (Didronel), Clodronate (Bonefos), Pamidronate (Aredia), Alendronate (Fosamax), Risedronate (Actonel), Ibandronate (Bonviva) ve Zolendronik asit (Zometa, Aclasta).

Etidronate birinci kuşak bifosfonattır. Üç ayda bir, iki hafta boyunca günde 400 mgr dozda alınır (48). Günümüzde pek tercih edilmemektedir.

Maligniteye bağlı artan kemik rezorpsiyonunun düzeltilmesi ve hiperkalseminin tedavisinde başarıyla kullanılan Clodronate'nin 800 mgr. tablet formu günde iki kez oral olarak alınır.

Pamidronate Paget ve Multipl Myeloma'da kullanılan ilaç olup; 90 mgr. lık i.v. infüzyon şeklinde verilir (48).

Alendronate haftada bir kez 70 mgr. tableti oral olarak kullanılır. Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda kalça, el bileği ve vertebra dahil kırıkların önlenmesi için osteoporoz tedavisinde endikedir (48).

Risedronat vertebra ve kalça kırıklarına yönelik riski azaltmak üzere menopoz sonrası dönemdeki osteoporoz tedavisinde ve artmış osteoporoz riski bulunan, menopoz sonrası dönemdeki kadınlarda osteoporozun önlenmesinde endikedir. 35 mgr. tablet formu haftada bir, 75 mgr. ise ardışık iki günde alınarak aylık tedavi yapılır (48).

İbandronat son zamanlarda üretilen sentetik bir ilaçtır. İbandronat, kemiğin çözünüp azar azar kan dolaşımına karışarak kaybolmasını ve bu şekilde ortaya çıkan kemik kaybını engeller. İbandronat vücutta kemik oluşumu ve bozulma döngüsünü de değiştirir. Osteoklastları inhibe eder. Kemiklerdeki kaybı yavaşlatır. Ülkemizde ayda bir 150 mgr. lık tablet formu kullanılmaktadır (48).

Zolendronik asit nitrojen içerikli son jenerasyonun bilinen en güçlü ve en uzun süreli etkiye sahip bifosfonatıdır. 5mg/100 ml infüzyon çözeltisi 15 dakikada i.v. şeklinde verilerek yıllık tedaviye imkan sağlaması hasta konforunu arttırmaktadır (48).

Kırık iyileşmesi üzerine çeşitli yöntemlerin etkilerinin araştırıldığı deneysel çalışmalarda ratlar, tavşanlar, köpekler, koyunlar ve domuzlar gibi çok sayıda hayvan çeşidinin kullanıldığı literatürde gösterilmiştir. Genel olarak büyük hayvanlar özellikle yeni alet yapım aşamasında; küçük hayvanlar ise daha çok kemik iyileşmesinin moleküler mekanizmaları ve moleküler genetiğinde kullanılması konusunda fikir birliği sağlanmıştır. Literatürde de kırık iyileşmesi ile ilgili birçok çalışmanın ratlar üzerinde yapılması bu konuda bizi yönlendirdi (49,50). Kendi deneysel hayvan araştırma laboratuvarımızda üretilen ve izogenetik olduklarına güvendiğimiz ve yeterli sayıda elde edebildiğimiz ratları deney havyanı olarak kullanmaya karar verdik. Dişi memeli hayvanların dönemsel hormonal farklılıklara bağlı olarak stabil olmayan bir metabolizmaları vardır. Tüm bu nedenler göz önünde bulundurularak, bu çalışmada yetişkin erkek sıçanlar kullanılmıştır.

Kırık iyileşmesi üzerine ratlarda yapılan birçok çalışmada kemik modeli olarak, manüplasyonunun kolaylığı, ekspojurunun kolay olması ve histopatolojik preparatlarının kolay hazırlanması nedeniyle tibia ve femur kullanılmıştır (51, 52). Çalışmamızda mevcut yayınları göz önünde tutarak tibiayı kendimize model aldık.

Kırık modeli oluştururken açık ya da kapalı kırık oluşturma tekniği kullanılabilir. Kapalı kırık modeli yapılan literatürde birçok çalışma mevcuttur. Açık osteotomi ile oluşturulan kırıkta kaynamanın geç olduğu ve kaynamama mevcudiyeti nedeniyle tercih etmedik. Bu doğrultuda çalışmamızda üç nokta bükme prensibine dayalı kırık oluşturma tekniği uyguladık (49, 53).

Kortikal temas sağlanabilen kırıklarda kemik yüklenmeleri karşılar, bu da kırık iyileşmesini arttırır. Kırık kallusu, progresif olarak yüklenildiğinde iyileşme ve remodellingi stimüle eder. Biyomekanik açıdan da intramedüller çivilerin yükü taşıyan olmaktan çok yükü paylaşan bir yapıya sahip olmaları nedeniyle, kırık kaynamasında internal atel gibi davranarak, kemiğe uygun miktarda yük gelmesini sağlamaktadır. Bu

çalışma ile uzun kemik kırıklarında altın standart olan intramedullar çivileme tekniği kullanılmıştır.

Kırık oluşumundan sonra tespit yöntemleri ile ilgili olarak literatürde birçok tekniğin bahsi geçmektedir. Plakla tespit, eksternal fiksator ve intramedullar tespit uygulama bunlardan birkaçıdır (54,55). Çalışmamızda kırık oluşturduktan sonra diz eklemi açmadan kapalı olarak tibia proksimalinden girerek enjektör iğnesi ile intramedullar tespit uyguladık.

Bu teknik uygulama ve gerekli malzemenin temini açısından kolaydı ama rijid olmayan tespit mevcuttu. Bu dezavantajı sekonder kırık iyileşmesinin gözlenmesi kallus dokusunun rijid olmayan tespitlerde daha fazla olması nedeniyle avantaj olarak kabul ettik. Ratların tibialarının çok küçük olmasından dolayı literatürde çoğunlukla intramedullar tespit seçilmesi de bunu destekliyordu. Kırık sonrası intramedullar tespit yaptığımız hayvanlara ekstra bir tespit ya da alçı uygulamadık.

Literatürde kırık iyileşme süreçleri incelenirken çok değişik zaman dilimlerinin rehber alındığı görülmüştür. Post-operatif 3. günden başlayarak sırasıyla 6., 7., 10., 14., 21., 24., 28. ve 38. günde sakrifikasyon uygulanmış çalışmalar olduğu, sakrifikasyon süresinin 10., hatta 12. haftaya kadar uzatıldığı çalışmalar olduğu da görülmektedir. Ancak, en sık olarak 6. haftadaki iyileşmenin incelendiği dikkati çekmektedir (49, 55, 57). Altıncı haftada kallusun yerini artık tamamen lameller kemik almaya başlar; mineralizasyon gözlenebilecek duruma gelir. 2. ve 4. haftada sakrifikasyon uygulayarak inflamasyon ve onarım fazlarını gözlemlemeyi amaçladık. Bu nedenle, sözü edilen literatürlerle uyumlu olarak, kırık iyileşmesini incelemek için postoperatif 2., 4. ve 6. haftalar tercih edilmiştir.

Radyolojik değerlendirilmesi için literatürde çok farklı yöntemlerin kullanıldığını gördük. Bu çalışmalarda direkt grafilerle kırık uçları arasındaki köprüleşme durumu değerlendirilmişti. Çeşitli ölçüm teknikleri ile kallus boyutları ölçülmüş ve puanlama sistemleri kullanılmıştı. Biz çalışmamızda Şener ve ark. yaptığı çalışmada kullandığı Lane ve Sandhu' nun radyolojik skorlamasını uyguladık (45, 56).

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

Çalışmamızın histolojik değerlendirmesi sırasında literatüre baktığımızda bazı çalışmalarda Allen ve ark.'nın tarif ettiği değerlendirme skalası kullanılmıştır (50). 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 skalayı kullandık.

Çalışmamızın biyomekanik 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.

Radyolojik sonuçlara bakıldığında 4. haftada çalışma grubu ve kontrol grubu görüntülerinin benzerlik gösterdiği görüldü. Aynı sonuç 6. hafta içinde geçerliydi. İstatistiksel çalışmada anlamlı bir farkın olmadığı görülüyordu. Biz radyolojik değerlendirmenin ne olursa olsun kişisel farklılıklar gösterebileceğini varsayıp optimum bir sonuç veremeyeceğini düşündük. Bu eksikliği histopatolojik değerlendirmeyle 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 görünümüleri de birbirine benziyordu. Yani ilaç kısa dönemde kırık iyileşmesini pozitif yönde etkilememişti. İstatistiksel çalışmada her 2 grup sonuçlarında bunu göstermekte idi. 4. ve 6. hafta içinde 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 ibandronat'ın kırık iyileşmesini arttırmadığını düşünmekteyiz. Yine bir osteoporoz ilacı olan strontium ranelate Cebesoy ve ark. tarafından çalışmamıza paralel şekilde rat tibia kırıkları üzerindeki etkisini incelenmişlerdir. Ancak benzer şekilde gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır (57). Manabe ve ark. yaptığı çalışmada maymun femurları osteotomize edilerek paratiroid hormon verilip kırık iyileşmesi gözlenmiştir. PTH kırık kallusunda

mineralizasyonu arttırarak kırık iyileşme sürecini hızlandırmasına rağmen; gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır (58).

Paavolainen ve ark. nın rat kırıkları üzerinde kalsitonin ile yaptıkları kırık iyileşmesi yayının sonucunda da PTH' ya benzer şekilde kalsitoninin mineralizasyonu arttırmasına rağmen; gruplar arasında fark bulunmamıştır (59).

Çalışmamızda histopatolojik değerlendirmenin tek patoloğ tarafından yapılmış olması çalışmanın dezavantajı olarak değerlendirilebilir. Biyomekanik çalışma tamamen bilgisayar tarafından değerlendirildiği için radyolojik ve histopatolojik değerlendirmelerdeki dezavantajlar en az düzeydedir. Biyomekanik değerlendirmede 2. haftada yeterli kallus olmadığından biyomekanik test yapılamadı. 4. ve 6. haftada ise yine benzerlik vardı. Kırılma kuvvetlerinin ortalamaları zaman ilerledikçe artıyordu, bu da kallus dokusunun gün geçtikçe sağlamlığının arttığını gösteriyordu.

Çalışmamız sonucunda radyolojik, histopatolojik ve biyomekanik testlerden elde edilen veriler ibandronat' ın kırık iyileşmesi üzerine olumlu 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.

Ayrıca kırık iyileşmesine olumsuz bir etkisi olmadığıda bu çalışmada ortaya çıkan bir sonuçtur.

Osteoporoz ayrı bir hastalık, kırık iyileşmesi ayrı sağlık sorunu olarak değerlendirilirse, osteoporotik kırıklarda kırık iyileşmesine olumsuz bir etkisinin olmaması, bu tarz osteoporotik kırıklarda herhangi bir çekince olmadan kullanılabilceği sonucunu söyleyebiliriz. Ayrıca osteoporotik rat kırıklarında deneysel olarak ibandronat' ın etkisi çalışılabilcek ayrı bir konudur.

11. SONUÇLAR

Tibia kırığı oluşturulan ratlarda ibandronat'ın kırık iyileşmesi üzerine etkisi histopatolojik, radyolojik ve biyomekanik yöntemler kullanarak kemik dokuda ölçüm yapılarak incelendi ve aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

1. İbandronat'ın kırık iyileşmesi üzerine olumlu veya olumsuz bir etkisi olduğu tespit edilememiştir. Bu etkinin kullanım süresine bağlı olarak değişmediği gözlenmiştir.
2. İbandronat'ın kemik kallus dokusunda değişikliğe neden olarak biyoistatistik açısından parametrelerde yükselişe neden olmayıp kırık iyileşmesine olumlu katkı yapmadığı tespit edildi.
3. Radyolojik değerlendirme skorları karşılaştırıldığında ibandronat verilen gruplarda kırık iyileşmesinin kontrol gruplarına göre anlamlı fark olmadığı bulundu.
4. Histopatolojik değerlendirme sonuçları karşılaştırıldığında ibandronat verilen gruplarda kırık iyileşmesinin kontrol gruplarına göre anlamlı fark olmadığı bulundu.

KAYNAKLAR

1. Gartner LP, Hiatt JL. Color Textbook of Histology. (3.nd edition) 2007 s.136.
2. Elise F. Morgan, George L. Barnes, and Thomas A. Einhorn; Osteoporosis 3.rd Volume 1 The Bone Organ System: Form and Function; 3-28.
3. Brinker MR., O'Connor DP., Bone. In review of orthopaedics 4rd Ed. (Ed. Miller MD) 2004; 1
4. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic Histology (8.th edition) s.132-151.
5. Kutsal YG,(ed). Osteoporozda kemik kalitesi.1. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2006: 3-5, 235-242
6. Brinker MR., O'Connor DP., Bone. In review of orthopaedics 4rd Ed. (Ed. Miller MD) 2004; 3-11
7. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic Histology 1997 8th Edition A Lange Medical: 181-201
8. O'Driscoll SWM, Saris DBF, Ito Y, Fitzimmons JS. The chondrogenic potential of periosteum decreases with age. J Orthop Res. 2001; 19: 95-103
9. Phieffer LS, Meyer RA, Gruber HE, Easley M, Wattenbarger JM. Effect of interposed periosteum in an animal physal fracture model. Clin Orthop Rel Res. 2000;376: 15-25
10. Gartner LP, Hiatt JL. Color Textbook of Histology. (3.nd edition) 2007 s.138.
11. Bronner F., Rubin J., Osteoclast: Origin and Differentiation; Bone Resorption 2005; 2-42
12. Hoch B. , Klein M., Schiller A. , Bones and Joints; Rubin's Pathology : Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5th Edition ; p. 1086 - 1089
13. Hausman MN, Schaffler MB, Majeska RJ. Prevention of fracture healing in rats by an inhibitor of angiogenesis. Bone. 2001;29(6):560-564.
14. Schenk RK: Biology of fracture repair. In Browner BD, Jupiter JB, Levine AM, Trafton PG(ed).Skeletal Trauma Vol 1.First edition. Saunders Co, Philadelphia 1992; 31-72
15. Gartner LP, Hiatt JL. Color Textbook of Histology. (3.nd edition) 2007 s.146-150.
16. N. Ortega, J. Behonick; Matrix remodeling during endochondral ossification; TRENDS in Cell Biology Vol.14 No.2 February 2004

17. C. Gerstenfeld, J. Cho, T.A. Einhorn; Impaired Intramembranous Bone Formation during Bone Repair in the Absence of Tumor Necrosis Factor-Alpha Signaling; *Cells Tissues Organs* 2001;169:285–294
18. Phillips am: Overview of the fracture healing cascade. *Int. J Care Injured.* 2005; 36: 5-7
19. M. Ornitz, Pierre J. Marie; FGF signaling pathways in endochondral and intramembranous bone development and human genetic disease; *Genes Dev.* 2002 16: 1446-1465
20. Serinođlu S. Mikroskobik düzeyde kırık iyileşmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2002;55(2):143-150.
21. Browner BD, Jupiter MD, Levine AM, Trafton MD. *Skeletal Trauma.* First edition 1992 s.49
22. Us Ali Kemal. Kırıklar hakkında genel bilgiler. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji ders notları,* 2005
23. Charles Sfeir, Lawrence Ho, Bruce A. Doll; *Fracture Repair; Bone Regeneration and Repair;* Edit: R. Lieberman, E. Friedlaender, 2005; p. 21-24
24. Brinker MR., O'Connor DP., Bone. In review of orthopaedics 4rd Ed. (Ed. Miller MD) 2004, 1-19.
25. Gartner LP, Hiatt JL. *Color Textbook of Histology.* (3.nd edition) 2007 s. 150-155.
26. Weinstein, Stuart L.; Buckwalter, Joseph A.; *Turek's Orthopaedics: Principles and Their Application,* 6th Edition; p. 58-64
27. Charles Sfeir, Lawrence Ho, Bruce A. Doll; *Fracture Repair; Bone Regeneration and Repair;* Edit: R. Lieberman, E. Friedlaender, 2005; p. 25-33.
28. Ozaki A. Role of fracture hematoma and periyosteum during fracture healing inrats: interaction of fracture hematoma and the periyosteum in the initial step of thehealing process. *J. Orthop. Sci* 5(1):64–70, 2000
29. Valerie C. Scanlon, Tina Sanders, *Essentials of Anatomy and Physiology* 5th ed.2007; p.108
30. Ege R. *Travmatoloji. Kırıklar, Eklem ve Diğer Yaralanmalar* 4.Baskı. Ankara:1989; s.49-56.
31. D. Rash, Gang Li; *The biology of fracture healing: Optimising outcome;* Oxford Journals 1999; s.11

32. Ş.Kabak, F. Balkar, F. Duygulu; Kırık iyileşmesinde kırık hematomunun önemi
Acta Orthop Traumatol Turc 2001; 35: 252-259
33. Marx, R.E. (2007). Oral & Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws. History, Etiology, Prevention and Treatment
34. Perez-Lopez, F.R. (2004). Postmenopausal osteoporosis and alendronate.
Maturitas, 48
35. Van Beek, E.R., Löwik, C.W., Papapoulos, S.E. (2002). Bisphosphonates suppress bone resorption by a direct effect on early osteoclast precursors without affecting the osteoclastogenic capacity of osteogenic cells: the role of protein geranylation in the action of nitrogen-containing bisphosphonates on osteoclast precursors. Bone, 30, 64-70.
36. Cheng, A., Mavrokokki, A., Carter, G., Stein, B., Fazzalari, N.L., Wilson, D.F., Goss, A.N. (2005). The dental implications of bisphosphonates and bone disease.
37. Rodan, G.A., Fleisch, H.A. (1996). Bisphosphonates: mechanisms of action. Journal of Clinical Investigation, 97, 2692-2696.
38. Migliorati, C.A., Casiglia, J., Epstein, J., Jacobsen, P.L., Siegel, M.A., Woo, S.B. (2005). Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. Journal of American Dental Association
39. Tonino, R.P. , Meunier, P.J., Emkey, R., Rodriguez-Portales, J.A., Menkes, C.J., Wasnich, R.D., Bone, H.G., Santora, A.C., Wu, M., Desai, R., Ross, P.D. (2000). Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 85, 3109-3115.
40. Fleisch, H. (1998). Bisphosphonates: mechanisms of actions. Endocrine Reviews, 19: 80-100.
41. Li, J.H. (1996). Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. Bone, 18, 75-85.
42. James E Frampton, Caroline M Perry. (2008) Ibandronate. Drugs 68: 18, 2683-2707
43. Paul D. Miller, Sol Epstein, Farhad Sedarati and Jean-Yves Reginster Once-monthly oral ibandronate compared with weekly oral alendronate in postmenopausal osteoporosis: results from the head-to-head MOTION study Current Medical Research and Opinion Vol. 24, No. 1, 2008, 207–213
44. Roland D Chapurlat, Pierre D Delmas; Review of ibandronate in the treatment of osteoporosis; Drug Evaluation March 2003, Vol. 4, No. 3, Pages 391-396

45. Frieder Bauss, R. Graham, G. Russell; Ibandronate in osteoporosis: preclinical data and rationale for intermittent dosing; *Osteoporos Int* (2004) 15: 423–433
46. Lane JM, Sandhu HS. Current approaches to experimental bone grafting. *Orthop Clin North Ame.* 1987;18: 213-25.
47. 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.
48. Bartl R, Frisch B; Osteoporoz; s.24/128-144. Springer&Türkiye Klinikleri 2006.
49. Rasubala L, Yoshikawa H, Nagata K, Lijima T, et al: Platelet-derived growth factor and bone morphogenetic protein in the healing of mandibular fractures in rats. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2003;41: 173-78
50. Göktürk E, Turgut A, Bayçu C, Günal İ, et al: Oxygen-free radicals impair fracture healing in rats. *Acta Orthop Scand.* 1995;66(5):473-75
51. Kaygusuz A, Ataşlı N, Aydoğdu İ; GM-CSF nin kırık iyileşmesi üzerine etkisinin rat tibiaları üzerinde araştırılması; *Acta Orthopædica Turcica* 33,375-382,1999.
52. Cao Y, Mori S, Mashiba T; 1 α ,25-Dihydroxy-2 β (3-hydroxypropoxy)vitamin D3 (ED-71) suppressed callus remodeling but did not interfere with fracture healing in rat femora; *Bone* 40 (2007) 132-139
53. Bombacı H, Kafadar A, Aker F; Embriyonik mezenkim dokusunun kırık iyileşmesine etkisi; *Acta Orthopædica Turcica* 33: 335-342, 1999.
54. 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
55. Einhorn TA. Current concepts review, Enhancement of fracture-healing, *J Bone Joint Surg.* 1995;77: 940-56.
56. Şener N, Akman Ş, Göğüş A; The effect of calcium sulfate on fracture healing in rat tibial fractures; *Acta Orthopædica Turcica;* 2001; 35: 431-437.
57. Cebesoy O, Tutar E, Köse K; Effect of strontium ranelate on fracture healing in rat tibia; *Joint Bone Spine* 74 (2007) 590-593

- 58.** Manabe T, Mori S, Mashiba T; Human parathyroid hormone (1–34) accelerates natural fracture healing process in the femoral osteotomy model of cynomolgus monkeys; *Bone* 40 (2007) 1475-1482
- 59.** Paavolainen P, Taivainen T, Michelsson JE; Calcitonin and Fracture Healing An Experimental Study on Rats; *Journal of Orthopaedic Research* 7:100-106, 1989

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Mehmet Özer DÖKMECİ
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 17.05.1979 / Antakya-HATAY
Medeni hali : Evli
Telefon : 0.505.7725961
e-posta : odokmeci@hotmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet
Yüksek Lisans	KSÜ Ortopedi ve Travmatoloji	2011
Lisans	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi	2004
Lise	Merkez Lisesi	1995

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Mezuniyet Tarihi
2005	Reyhanlı 2 no.' lu Sağlık O.	2006