

TC
Kırıkkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi

**Osteoporotik ratlarda oluşturulan kırık modelinin
iyileşmesine zoledronik asit tedavisinin histolojik ve
biyomekanik etkileri**

Dr Arif ASLAN

Uzmanlık tezi

Tez Danışmanı

Doç Dr. Mehmet TÜRKER

KIRIKKALE

2014

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan Osteoporotik ratlarda oluşturulan kırık modelinin iyileşmesine zoledronik asit tedavisinin histolojik ve biyomekanik etkileri isimli çalışma aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: --/--/2014

İmza

Doç. Dr. Bülent DAĞLAR

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ortopedi ve Travmatoloji AD

Jüri Başkanı

İmza

Doç. Dr Mehmet TÜRKER

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ortopedi ve Travmatoloji AD

Üye

İmza

Doç Dr. Meriç ÇIRPAR

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ortopedi ve Travmatoloji

Üye

Teşekkür

Kliniğimizin kurucusu, saygı değer hocamız Prof. Dr. Murat USLU'ya, klinik bilgi ve becerilerini bize babacan tavrı ile anlatan, zor günlerimde yanımda olan bana Ortopedi ve Travmatoloji bilimini sevdiren, doktorluk mesleğinde örnek aldığım saygı değer hocam Prof. Dr. Fatih EKŞİOĞLU'na, Çok çalışma fırsatı bulamasam da değerli hocamız Doç. Dr. Özgür ÇETİK'e bana olan katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, inceliğini ve beyfendiliğini örnek aldığım, pozitif elektriği ile çalışma şevki veren, yorulmak nedir bilmeyen saygıdeğer hocam Doç. Dr. Bülent DAĞLAR'a katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Ortopedi ve Travmatoloji bilgisine hayran olduğum ve bu bilgileri bizimle karşılıksız paylaşan, cerrahi tecrübelerinden faydalandığım, hastalarla ilgili olmayı öğreten, hayatla ilgili düşüncelerini de örnek aldığım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Mehmet TÜRKER'e teşekkür ederim.

Ağabey tavırlarıyla kliniğimizi çekip çeviren, her ne kadar bizlere kızsız da daha iyi olmamızı istediğini bildiğim sayın Doç. Dr. Meriç ÇIRPAR'a teşekkür ederim.

Aramıza sonradan katılmasına rağmen kendisini sevdiren, cerrahi tecrübelerinden faydalandığım, Yrd. Doç Dr. Birhan OKTAŞ'a teşekkür ederim.

Klinikte beraber çalıştığım, beraber ağlayıp beraber güldüğüm, yediğim ekmeği bölüştüğüm, acı ve tatlı anları paylaştığım dostlarım kardeşlerim Dr Serhat DURUSOY'a Dr. Hüseyin Fatih SEVİNÇ'e Dr. Mustafa ALTINTAŞ'a Dr. Cüneyt Emre OKKESİM'e teşekkür ederim.

Hayat arkadaşım, bana ve işime tahammül eden, bana her türlü desteği veren, biricik eşim Meryem Hilal ASLAN'A, canım kızım Ceylin İrmak ASLAN'a, beni yetiştiren, her zaman arkamda olduklarını bildiğim annem

Lütfiye ASLAN'a, babam Bekir ASLAN'a, kardeşlerim Faruk ASLAN ve Merve ASLAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Aslan A, Osteoporotik ratlarda oluşturulan kırık modelinin iyileşmesine zoledronik asit tedavisinin histolojik ve biyomekanik etkileri. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, 2014.

Osteoporoz; kemik gücünde azalma ile karakterize, kemik kırıklarına yol açan bir hastalıktır. Osteoporoz hastalarında osteoporotik kırıklar sık görülmekte ve hayat kalitesini azaltmaktadır. Zoledronat; en potent bifosfonattır ve remodelizasyon üzerindeki etkilerinden dolayı kırık tamiri ve iyileşmesindeki rolü diğer ilaçlardan daha fazladır. Çalışmamızda; osteoporotik ratlarda oluşturulan kırık modelinin iyileşmesinde zoledronik asit tedavisinin, kemik histolojisine ve kemiğin biyomekanik özelliklerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada, ağırlıkları 300- 350 gr olan toplam 48 adet Sprague-Dawley cinsi rat kullanılmıştır. Tüm ratlara overektomi uygulanarak, 1 hafta sonra 2IU/g subkütan heparin tedavisine başlanmıştır. Tedaviye başlamadan önce ve 4 hafta boyunca günlük enjeksiyon tedavisi sonrasında rastgele seçilen 4 ratın vertebra kemik mineral dansitesi ölçülmüş ve süreç sonunda ratlarda preoperatif ölçümlere göre osteoporoz olduğu tespit edilmiştir. Osteoporotik ratlar rastgele 4 gruba ayrılmıştır. Bu gruplardan kontrol grubu olan A grubundaki ratlara kırık modeli oluşturulup herhangi bir tedavi verilmemiştir. B grubundaki ratlara kırık modeli oluşturup 6 hafta D vitamini ve kalsiyum kompleksi oral gavaj olarak günlük verilmiştir. C grubundaki ratlara kırık modeli oluşturulup ameliyat sonrası 2. Haftada zoledronik asit 0.1 mgr/kg, subkutan verilmiştir. D grubundaki ratlara ise kırık modeli oluşturduktan sonra hem 6 hafta D vitamini ve kalsiyum kompleksi verilmiş hem 2. Haftada zoledronik asit subkutan enjeksiyonu yapılmıştır. 6 hafta sonra bütün ratlar sakrifiye edilmiştir. Sakrifikasyonun ardından sol tibialar rezeke edilerek çıkartılmış, histopatolojik ve biyomekanik incelemeleri yapılmıştır. Biyomekanik olarak maksimum burulma güçleri ve maksimum burulma açıları ölçülmüş ve burulma sertlikleri hesaplanmıştır. B grubundan 1

, C ve D gruplarından 2 şer adet örnek histopatolojik olarak incelenmiş ve karşılaştırılmıştır.

Biyomekanik çalışmaların istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics 20 programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirilmesi için Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır. Kruskal Wallis H testi sonuçları anlamlı çıktığında, çoklu karşılaştırma için Bonferroni'nin belirlediği Mann - Withney U testi kullanılmıştır.

Zoledronik asit tedavisi alan 3. grubun maksimum burulma gücü değerleri kontrol (grup 1) ve sadece kalsiyum ve D-vitamini alan gruplara (grup 2) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Zoledronik asit tedavisine ek olarak kalsiyum ve D-vitamini alan grubun (grup 4) maksimum burulma gücü değerleri kontrol grubuna (grup 1) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Kırılma sertliği değerlendirilmiş ve sonuçta yine Zoledronik asit ve Zoledronik asit ve D vitamini verilen gruplarda kontrol ve kalsiyum ve D vitamini verilen gruplara göre daha yüksek bulunmuş fakat istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır.

Sonuç olarak; osteoporotik ratlarda oluşturulan kırık modelinde tek doz zoledronik asit tedavisi kırık iyileşmesini biyomekanik ve histolojik olarak olumlu yönde etkilemiştir. Günlük verilen kalsiyum ve D vitamini ile yapılan tedavi kırık iyileşmesini etkilememiştir. Zoledronik asit tedavisine kalsiyum ve D vitamini eklenmesinin kırık iyileşmesine ek bir katkısı olmamıştır. Klinik kullanımda osteoporotik kırık tedavisi sırasında tek doz zoledronik asit tedavisi verilmesi kırık iyileşmesine olumlu katkıda bulunacaktır. Yapılacak klinik çalışmalar ile tek doz zoledronik asit uygulamasının osteoporotik kırık tedavisinde faydalı olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: osteoporoz, zoledronik asit, kırık, kırık iyileşmesi, rat, kemik, osteoporotik kırık, kaynama, tedavi, D vitamini kalsiyum

Aslan A, The Histological and Biomechanical Effect of Zoledronate During Healing Process of a Fracture Model in Rats, University of Kırıkkale, Faculty of Medicine Department of Orthopaedics and Traumatology, Resident Thesis, Kırıkkale 2014

Osteoporosis is a disease which decrease bone strength and cause bone fracture. Osteoporotic fractures are common in osteoporotic people and decrease the quality of life. Zoledronat is the most potent bisfosfonate and the role of zoledronate in fracture repair and healing is better than other drugs because of its effect on bone remodelization. Aim of our study is to explore **the effects of zoledronate therapy on** histological and biomechanical properties of bone healing via a fracture model generated on rats tibiae. In this study, we used total 48 spraque dawley rat which weight 300- 350gr. Overectomy was performed in all rats, after one week, we started 2IU/gr heparine injection subcutaneously. After 4 weeks of daily injections, 4 rats were randomly chosen and bone mineral dansity were measured. Osteoporosis was defined according to preoperatively measured bone mineral dansity. Osteoporotic rats were seperated in to four groups randomly. Rats in group A deserved as a control in which only fracture model was made and no treatmentwas given. Rats in group B received oral gavage containing calcium and vitamine D daily for six weeks. Rats in group C received 0,1 mgr/kg Zoledronat acid subcutaneously at the second week of the index operation namely ovariectomy. Rats in group D, had combination of the treatment modalilities in group B and C. Postoperatively at week six rats were sacrificed and then left tibias were resected and preserved for the study. . Histological and biomecanical test were conducted. Maximum torsion power, maximum torsion angle were measured biomechanically and torsion stiffness was calculated. One sample in group B and two samples group C and group D were evaluated histopatologically.

We used IBM SPSS Statistics 20 program for statically analisis for biomechanical studies. Kruskall Wallis H test was used to compare the peak

torque, torsion angle and torsional stiffness among groups. When Kruskal Wallis H test result was significant, Bonferroni adjusted Mann-Whitney U test was used in the multiple comparison.

We found values of the maximum torsional force in the group C in which Zoledronic acid was given; are significantly higher than control group (group A) and calcium and vitamin D given group (group B). Also we found values of the maximum torsional force in the group D which both Zoledronic acid and calcium and vitamin D were given, are significantly higher than control group (group A). Stiffness values were calculated and stiffness of the tibiae in the group which zoledronic acid and both zoledronic acid and calcium and vitamin D were higher rather than control group and Calcium and vitamin D group, however this result was not statistically significant.

In conclusion; single dose Zoledronate treatment improves fracture healing proven with histopathological findings and biomechanical test results in osteoporotic rat fracture model. Daily given calcium and vitamin D treatment had no effect on fracture healing. There is no additional improvement in fracture healing if you give calcium and Vitamin D to Zoledronic acid treatment. In clinical use; zoledronic acid treatment might have positive effect on fracture healing in osteoporotic fracture management. With future clinical studies zoledronic acid will become an important part of osteoporotic fracture treatment.

Key Words: osteoporosis, zoledronic acid, fracture, fracture repair, rat, bone, osteoporotic fracture, healing, treatment, vitamin D and calcium

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	1
SİMGELER ve KISALTMALAR	4
ŞEKİLLER	5
TABLolar	6
RESİMLER	7
GRAFİKLER	8
1.Giriş ve Amaç	9
2.Genel bilgiler	12
2.1 Kemik yapısı	12
2.1.1 Kemik tipleri	12
2.1.1.1 Kortikal kemik	12
2.1.1.2 Kansellöz kemik	12
2.1.2 Hücresel biyoloji	13
2.1.3 Matriks	15
2.1.4 Kemik dolaşımı	16
2.2 Kemikleşme tipleri	18
2.2.1 Enkondral kemikleşme	18

2.2.2 İntramembranöz kemikleşme	18
2.2.3 Apozisyonel kemikleşme	19
2.3 Kırık İyileşmesi	19
2.3.1 İnflamatuar faz	21
2.3.2 Yumuşak kallus fazı	22
2.3.3 Sert kallus fazı	22
2.3.4 Remodelling fazı	23
2.4 Kırık İyileşmesini etkileyen faktörler	25
2.5 Osteoporoz	28
2.5.1 Osteoporoz tanımı	28
2.5.2 Osteoporoz tedavisi	31
3. Gereç ve Yöntem	36
3.1 Osteoporoz oluşturulması	36
3.2 Grupların Belirlenmesi	39
3.3 Cerrahi prosedür	41
3.4 Postoperatif Bakım	44
3.5 Ratların Sakrifikasyonu	44
3.6 Mekanik İnceleme	45

3.7 Histolojik İnceleme	48
3.8 İstatistiksel Analiz	48
4. Sonuçlar	49
4.1 Biyomekanik sonuçlar	49
4.2 Histolojik sonuçlar	54
5. Tartışma	62
6. Sonuç ve öneriler	73
KAYNAKLAR	74

SİMGELER VE KISALTIMLAR

PDGF	platelet derived growth factor
IDGF	Insulin derived growth factor
PTH	parathormon
TNF β	tümör nekrozis faktör beta
IL	interlökin
TNF α	tümör nekrozis faktör alfa
COX-2	siklooksijenaz 2
NSAİD	non steroid antiinflamatuvar drug
Ihh	Indian hedgehog
PTHrP	parathormon related peptid
FGF	fibroblast growth faktör
BMP	bone morfogenic protein
VEGF	vaculoendotelyal growth factor
MMP	metalloproteinaz
Ca	kalsiyum
HIV	human immundeficiency virus
FDA	food and drug administration
AŞ	anonim şirketi
KMD	kemik mineral dansitesi
USA	United States of America
SPSS	Statistical Package for Social Science

ŞEKİLLER

1.1 Kortikal ve kansellöz kemik

1.2 Enkondral kemikleşme

1.3 İntramembranöz kemikleşme

1.4 Kırık iyileşmesi fazları

1.5 Kırık İyileşme Fazları

1.6 İnflamatuar dönem

1.7 Yumuşak ve sert kallus dönemi

1.8 Remodelling dönemi

1.9 Normal kemik ve osteoporotik kemik yapısı

1.10 1,25- dihidroksivitamin D

1.11 Zoledronik asit

4.2.1 ve 4.2.2 Olgu 1 histolojik kesitler x40 ve x100 büyütme

4.2.3 ve 4.2.4 Olgu 2 histolojik kesitler x40 ve x100 büyütme

4.2.5 ve 4.2.6 Olgu 3 histolojik kesitler x40 ve x100 büyütme

4.2.6 ve 4.2.7 Olgu 4 histolojik kesitler x40 ve x100 büyütme

4.2.8 ve 4.2.9 Olgu 5 histolojik kesitler x40 ve x100 büyütme

TABLULAR

1. Osteoporoz kriterleri (Dünya Sağlık Örgütü)
2. Ratlar ve ilk ve son kemik mineral dansite ölçüm değerleri
3. Maksimum Burulma güçleri (Nm)
4. Maksimum Burulma açıları (°)
5. Burulma sertlikleri
6. Grupların maksimum burulma güçleri, maksimum burulma açıları ve kırılma sertlikleri

RESİMLER

3.1, 3.2 Ratlara kemik dansitometri ölçülmesi

3.3 Ca+ D vitamin kompleksi

3.4 Zoledronik asit

3.5 Ratların sol alt ekstremitelerinin hazırlanması

3.6 İnsizyon ve cilt katlarının geçilmesi

3.7 Sol tibiaların 2.0 lık drill ile delinmesi ve kırık modeli oluşturulması

3.8: Kırık modeli

3.9 Cilt katlarının kapatılması

3.10 Rezeksiyon sonrası rat tibiası

3.11: Burma işlemi için kullanılan cihaz

3.12 Burma işlemi

3.13: Maksimum tork değerinin değerlendirilmesi

GRAFİKLER

1. Maksimum burulma gücü (Nm)
2. Maksimum Burulma açısı
3. Kırılma sertliği

1. Giriş ve Amaç

Osteoporoz; kemik gücünde azalma ile karakterize, kemik kırıklarına yol açan bir hastalıktır. [1] Osteoporoz hastalarında osteoporotik kırıklar sık görülmekte ve hayat kalitesini azaltmaktadır. Bifosfonatlar artmış osteoklastik aktivitenin altta yatan neden olduğu birçok kemik hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Bunların en önemlisi osteoporozdur. [2]

Osteoporoz; kemik kitlesinde azalma, mikro mimarisinde bozulma, kemik kırılabilirliğinde artma ve kırık riskinde artış ile karakterize bir hastalıktır. [3] Osteoporoz kemik mineral dansitesinin genç erişkin ortalamasına göre -2.5 standart deviasyon ve altı olması şeklinde tanımlanır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 4- 6 milyon kadın ve 1-2 milyon 50 yaş üzeri erkeğin osteoporozu bulunmaktadır. [4] Osteoporoz, tedavisi güç kırıklara neden olmaktadır ve osteoporotik kırıkların çoğu kansellöz kemiğin kortikal kemiğe göre daha fazla bulunduğu metafizer bölgelerde gerçekleşmektedir. Örnek olarak proksimal femur, distal radius, vertebralar ve kostalar verilebilir. 2005 yılında Amerika Birleşik devletlerinde osteoporotik kırıkların tedavisi için 17 milyar dolar harcanmıştır ve bunun 2025 yılında % 50 artması beklenmektedir. [4] Osteoporotik kırığı olan hastalarda ikinci kırık oluşma ihtimali artmaktadır. Örneğin kalça kırığı olan osteoporotik hastalarda tekrar kalça kırığı oluşma ihtimali 2.3 kat, vertebra kırığı olasılığı 2.5 kat artmıştır. [5] Osteoporozda kemik kalitesi dokuların yapısal yeteneklerini olumsuz yönde etkiler bu ise kırık iyileşmesi sırasında

komplifikasyon olmasý riskini artýrýr. Hücresel düzeydeki niteliksel ve niceliksel deęişimler, kemik doku kaynama yeteneęindeki artan bozulmayı açıklar. [51]

Bifosfonatlar yapılarında azot içerip içermemelerine göre iki gruba ayrılmaktadır. Zoledronik asitin bulunduğu azot içeren gruptaki ilaçlar daha potenttir. Bu gruptakiler mevalonat yolu ile etki ederler ve protein prenilasyonu ile osteoklastik hücrenin aktivitesini azaltýrlar ve hücrenin yaşam süresini kısaltýrlar. Prenilasyon ile osteoklastların fonksiyonları için önemli birtakım proteinlerin sentezi için sinyal oluşturulur. Kemik resorpsiyonu osteoklastlar tarafından yapılır ve bifosfonatlar bunu inhibe ederler. [6]

Vitamin D ise deri tarafından güneş ışığı altında sentezlenen bir sekosteroiddir. Aktif metaboliti olan 1,25- dihidroksivitamin D karaciğerde ve böbrekte yapılan iki adet hidroksilasyon ile oluşur. [7] 1,25- dihidroksivitamin D nin en önemli rolü serum kalsiyum seviyesinin normal olmasını sağlamaktır. 1,25- dihidroksivitamin D osteoklastların terminal dönüşümünü stimüle etmelerine rağmen kalsiyumun intestinal absorpsiyonunu da artırmaktadır. Osteoklastlar olgunlaştığında 1,25- dihidroksivitamin D ye olan duyarlılıklarını kaybetmelerine rağmen osteoblastların uyarılması için stokin salgıladığına inanılmaktadır. 1,25- dihidroksivitamin D osteoid matriksin mineralizasyonunu osteoblastları kullanarak artırır. Bu olay ekstraselüler kalsiyum ve fosfat konsantrasyonlarını normal sınırlarda tutarak gerçekleştirilir ve kemik matrikste hidroksiapatit deposu oluşmasına yardım eder.

Kiely ve ark. zolendronatın distraksiyon osteogenezi sırasında yeni kemik formasyonu oluşumunu stimüle ettiğini göstermiştir. Zoledronat ayrıca kırık kaynaması sırasında metafizdeki kemik kitlesini de artırmaktadır. [8]

D vitamini, hayvan çalışmalarında kallus gücünü artırdığı ve kırık iyileşmesindeki olumlu etkileri gösterilmiştir. [9,10,11] Ek olarak ucuz ve ulaşılabilirliği kolay bir ilaçtır.

Zoledronatın en potent bifosfonat olması ve remodelizasyon üzerindeki etkilerinden dolayı kırık tamiri ve iyileşmesindeki rolü diğer ilaçlardan daha fazladır. [12] Ayrıca tek doz olarak uygulanabilirliği ile uygulama kolaylığı da zoledronik asidin en önemli özelliğidir.

BU ÇALIŞMANIN AMACI; Osteoporotik ratlarda oluşturulan kırık modelinin iyileşmesinde zoledronik asit tedavisinin, kemik histolojisine ve kemiğin biyomekanik özelliklerine etkilerinin incelenmesidir. Çalışmada ek olarak; ikinci bir osteoporotik rat grubunda sadece kalsiyum ve D vitamini tedavisinin ve üçüncü bir rat grubunda zoledronik asit tedavisine kalsiyum ve D vitamini tedavisinin eklenmesinin sadece zolendronik asit tedavisine üstünlüğü olup olmadığı da araştırılacaktır.

Hipotezimiz; zoledronik asit tedavisi yapılan osteoporotik ratlarda kırık iyileşmesinin histolojik ve biyomekanik olarak tedavi verilmeyen ve sadece kalsiyum ve D vitamini verilen gruplara göre daha üstün olacağı ve zoledronik asit tedavisine kalsiyum ve D vitamini tedavisinin eklenmesi ile bu üstünlüğün daha da artacağıdır.

2. Genel Bilgiler:

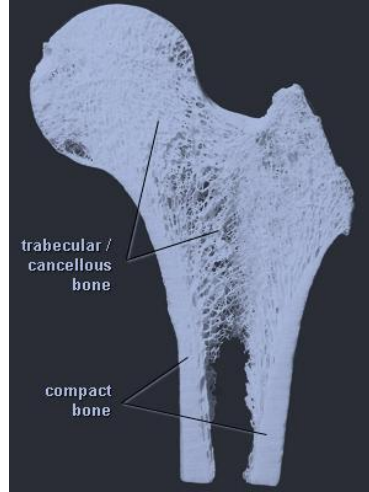
2.1 Kemik yapısı:

2.1.1 Kemik Tipleri:

Normal kemik lamellar yapıdadır ve kortikal veya kansellöz olabilir. İmmatur ve patolojik kemik ise örgülü yapıdadır. Daha düzensiz yapıda ve lamellar kemiğe göre daha çok osteosit içerir. Ayrıca lamellar kemiğe göre daha zayıf ve esnektir. Lamellar kemik stresse göre şekillenmiştir, örgü kemik ise stresse göre şekillenmemiştir.

2.1.1.1 Kortikal kemik: (Sert kemik) İskeletin %80 ini oluşturur. Sıkı paketlenmiş osteonlar ile arterioller, venülleri, sınırları ve lenf kanallarını içeren volkmann kanallarından oluşur. İntersitisiyel lameller osteonların arasında uzanır. Fibriller ise lamelleri sık sık bağlar. Kortikal kemiğin değişim hızı yavaştır. Young modulusu spongioz kemiğe göre yüksektir ve torsiyon ile bükülme kuvvetlerine daha yüksek dirence sahiptir.

2.1.1.2 Kansellöz kemik: (spongioz veya trabeküler kemik) Daha az yoğundur ve stres çizgilerine göre daha fazla yeniden şekillenme olur. Young Modulusu düşüktür, kortikal kemiğe göre daha elastiktir. (Şekil 1.1)



Şekil1.1 Kortikal ve kansellöz kemik

2.1.2 Hücresel biyoloji:

Osteoblastlar: kemiği oluştururlar. Farklılaşmamış mezenkimal hücrelerden oluşurlar. Bu hücrelerin, daha çok endoplazmik retikulumu, golgi cisimciği ve mitokondrisi bulunmaktadır. Daha farklılaşmış , metabolik aktif hücreler kemik yüzeyinde bulunurlar, daha az aktif hücreler ise dinlenme bölgelerinde bulunurlar. Sınırdaki hücre tabakasının bozulması bu hücreleri harekete geçirir. İn vivo osteoblast farklılaşması platelet derived growth factor(PDGF) ve insülin derived growth factor(IGF) gibi interlökinler tarafından kontrol edilir. Parathormonun osteoblastları etkilemesi ile alkalen fosfotaz, tip 1 kollajen, ve osteokalsin üretilir. Osteoblastların; PTH, 1,25-dihidroksivitamin D glukokortikoidler, prostaglandinler ve östrojen için reseptörleri vardır.

Osteositler: Kemiği tamir ederler. Matür iskelette, hücrelerin %90 ını oluşturur ve yeni oluşturulan matrikste osteoblastlara dönüşürler.

Osteositler, yüksek nükleus/ sitoplazma oranına sahiptir. Matriks faaliyeti osteoblastlar kadar aktif değildir. Ekstraselüler kalsiyum ve fosfor konsantrasyonlarının kontrolünde önemlidir. Kalsitonin tarafından direkt stimüle edilirler ve parathormon tarafından inhibe edilirler

Osteoklastlar: Kemiyi rezorbe ederler. Multinükleerdir. Hematopoietik dokudan köken alırlar ve irregüler yapıdadırlar. Osteoblastlar osteoklasttaki reseptörlere bağlanan RANK ligand üretirler bu ise kemik rezorpsiyonunu artırır. Osteoklastlar tartarat rezistant asit fosfataz üretirler. Osteoklastlar, kemik yüzeylere integrinler aracılığıyla tutunurlar. Osteoklastlar hidrojen iyonları üretirler bu iyonlar pH yı düşürürler ve hidroksiapatitlerin çözünebilirliğini artırır. Ek olarak organik matriks proleolitik çözülme ile yok olur. Osteoklastların kalsitonin için özel reseptörleri bulunur. Bu onlara kemik resorpsiyonunu direkt olarak kontrol etme şansı tanır. Osteoklastlar multipl myelom ve metastatik kemik hastalıklarındaki kemik resorpsiyonundan sorumludur. İnterlökin-1 osteoklastik kemik resopsiyonu için güçlü bir stimülatördür ve total eklem protezlerinin çevresindeki kemik kaybındaki membranlarda bulunur. İnterlokkin-10 osteoklast oluşumunu süprese eder. Bifosfanatlar asit hidrolaz sentezlenmesi için gerekli olan kırık yüzey oluşmasını önleyerek osteoklastların kemik resepsiyonunu önlerler ve multipl myelomu olan hastaların kırık oluşum sıklığını azaltır.

Osteoprogenitör hücreler: Osteoblast olurlar. Havers kanallarında, periost ve endosteum da çizgi halinde durarak osteoblastlara dönüşmek üzere sinyal beklerler.

Çizgi hücreleri: Kemik etrafını kuşatan dar, basık hücrelerdir.

2.1.3 Matriks:

Organik (%40) ve inorganik (%60) komponentlerden oluşur.

1. Organik komponentler: kemiğin kuru ağırlığının %40 ını oluşturur.

A) Kollajen: Birincil olarak tip 1 kollajenden oluşur. Kollajen liflerinin oluşturduğu moleküllerin bitim yerlerinde, çukur bölgeler vardır. Paralel moleküllerin aralarındaki bölgelerde gözenekler vardır. Bu gözeneklerde ve çukurlarda mineral depolanması olur. Çapraz bağlar kollajen çözünürlüğünü azaltarak çekme gücünü artırır.

B) Proteoglikanlar

C) Kollajen olmayan matriks proteinleri: osteokalsin parathormon tarafından inhibe edilirler ve 1,25- dihidroksivitamin D tarafından stimüle edilirler. Osteokalsin seviyeleri kemik metabolizmasını ölçmek için kullanılan, idrarda ve kanda bulunan belirteçtir. Paget hastalığında, renal osteodistrofi ve hiperparatiroidizmde artar.

D) Büyüme faktörleri ve sitokinler

2) İnorganik komponentler: Kuru ağırlığın %60' ını oluşturur.

a) kalsiyum hidroksiapatit

b) osteokalsiyum fosfat

2.1.4 Kemik Dolaşımı

1) Anatomi: bir organ olarak kemik kardiyak outputun %5-10 unu almaktadırlar. Uzun kemikler 3 yolla kan akımını alırlar: Besleyici arter

sistemi, metafizoepifizel sistem ve periost sistemi. Skafoid, talus, femoral baş ve odontoid gibi kemikler zayıf kan dolaşımına sahiptirler.

a) Besleyici arter sistemi: Büyük sistemik arterlerin dalı olan besleyici arterler, nutrisient foramenlerden diafiz korteksine girerler. Medullar kanal içinde antegrad ve retrograd olarak küçük arterler halinde seyrederler. Havers kanalındaki arterioller ile bu sistem diafizdeki kortikal alanın 2/3 ünü besler. Bu sistem yüksek basınçlıdır.

b) Metafizodiafizel sistem: Periartiküler vasküler plexustan kaynaklanır.

c) Periosteal sistem: Diafiz korteksinin dıştaki 1/3 lük kısmını primer olarak kapiller sistem ile besler. Düşük basınçta sahiptir.

2) Fizyoloji:

a) Kanlanmanın yönü: Olgun kemiğin arteriyel dolaşımını içten dışa doğrudur. Bu besleyici arteriyel sistemin yüksek basınçta olmasına ve periosteal sistemin düşük basınçta olmasına bağlıdır. Endosteal dolaşım sisteminin bozulduğu tamamen deplase olmuş kırıklarda basınç gradienti tersine döner ve periosteal dolaşım baskın hale geçer, ve kemiğin kanlanması tersine döner. Gelişmekte olan olgunlaşmamış kemiklerde dolaşım dıştan içe doğrudur çünkü periost kanlanması fazladır ve kemik dolaşımının baskın kısmını oluşturur. Olgun kemiğin venöz dolaşımını dıştan içe doğrudur. Kortikal kapiller, venöz sinüzoidlere drene olur. Onlar da birleşerek venöz sistemi oluşturur.

b) Kemiğin sıvı kompartmanları:

ekstravasküler (%65), haversiyen (%6), laküner (%6), alyuvarlar (%3), diğer (%20)

c) Kemik dolaşımını etkileyen fizyolojik durumlar:

hipoksi: dolaşımı artırır.

Hiperkapni: dolaşımı artırır.

Sempatektomi: dolaşımı artırır.

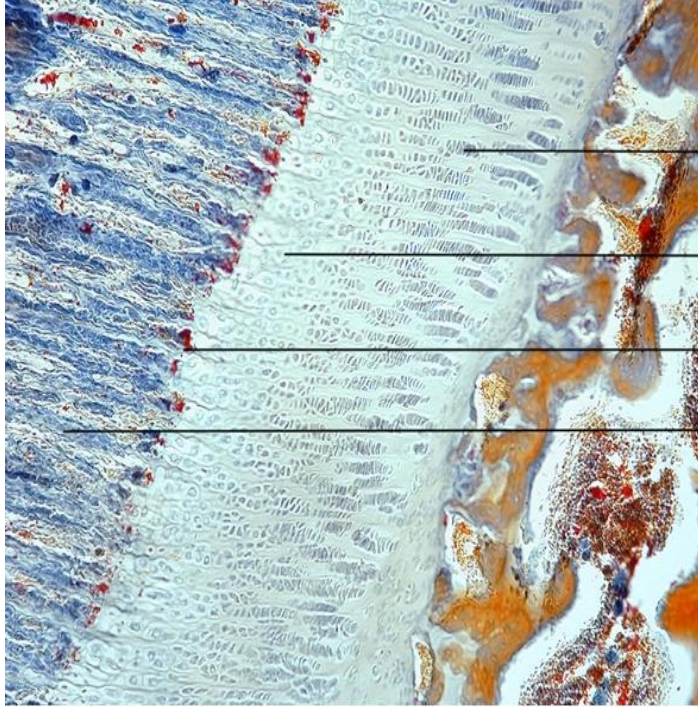
3) Kırık iyileşmesi: Kırık iyileşmesinin en önemli faktörü kemiğin kanlanmasıdır. Kemiğin kan dolaşımı kırık taraftaki besleyicilerden kaynaklanır. İlk cevap kırık bölgesindeki vasküler bozulmaya bağlı kemik kan dolaşımının azalmasıdır. Saatler günler içerisinde kemik kan dolaşımı artar. Yaklaşık İki haftada en yüksek düzeyine ulaşır ve 3-5 haftada normale döner. Oymasız intramedüller çivilerin en önemli avantajı endosteal kan dolaşımını korumasıdır. Kanal dolduran çivilerle karşılaştırıldığında kanalı tam olarak doldurmayan çiviler kortikal perfüzyonu yedekler ve daha hızlı perfüzyona olanak sağlar. Oyma işlemi korteksin iç %50-80ini devaskülarize eder. Bu endosteal kan dolaşımının geç revaskülarize olmasından kaynaklıdır.

4) Regülasyon: Kemik kan dolaşımı metabolik, hormonal ve otonom verilerin kontrolü altındadır. Kemiğin arteriyel sistemi yüksek vazokonstrüksiyon potansiyeline sahiptir.

2.2 Kemikleşme tipleri:

2.2.1 Enkondral kemikleşme: Farklılaşmamış hücreler kıkırdak matrikste saklanırlar ve kondrositlere dönüşürler. Matriks mineralize olur ve vasküler ağ oluşur. Bu ağ osteoprogenitör hücreleri getirir. Osteoklastlar kalsifiye kıkırdağı resorbe ederler ve osteoblastlar yeni kemiği oluşturur. Kemik kıkırdak model üzerine oturur, kıkırdak kemiğe dönüşmez. Örnek olarak embriyonun uzun kemik oluşumu, longitudinal

büyüme, kırık kallusu ve demineralize kemik matriksi kullanarak yeni kemik oluşumu verilebilir. (Şekil1.2)



Proliferatif tabaka

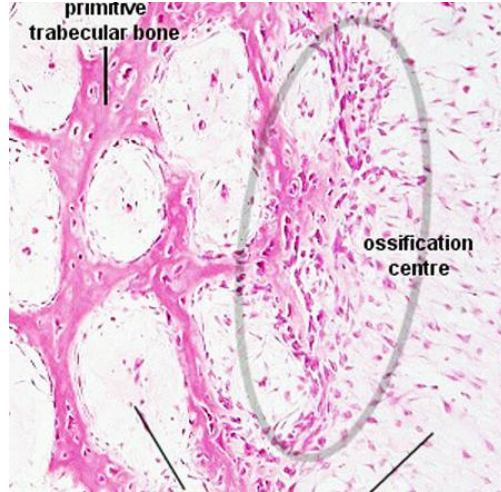
Hipertrofik tabaka

Kalsifikasyon tabakası

Kemik birikim tabakası

Şekil 1.2 Enkondral kemikleşme

2.2.2 İntramembranöz kemikleşme: Kıkırdak model olmadan meydana gelir. Farklılaşmamış mezenkimal hücreler tabakalara ayrılır. Bu hücreler osteoblastlara dönüşür ve organik matriks depolarlar sonrasında bu matriks kemik oluşumu için mineralize olur. Örnek olarak embriyonik yassı kemik oluşumu, distraksiyon osteogenezi sırasında kemik oluşumu ve kemik blasteması (amputasyonlu çocuklarda meydana gelir) verilebilir. (Şekil1.3)



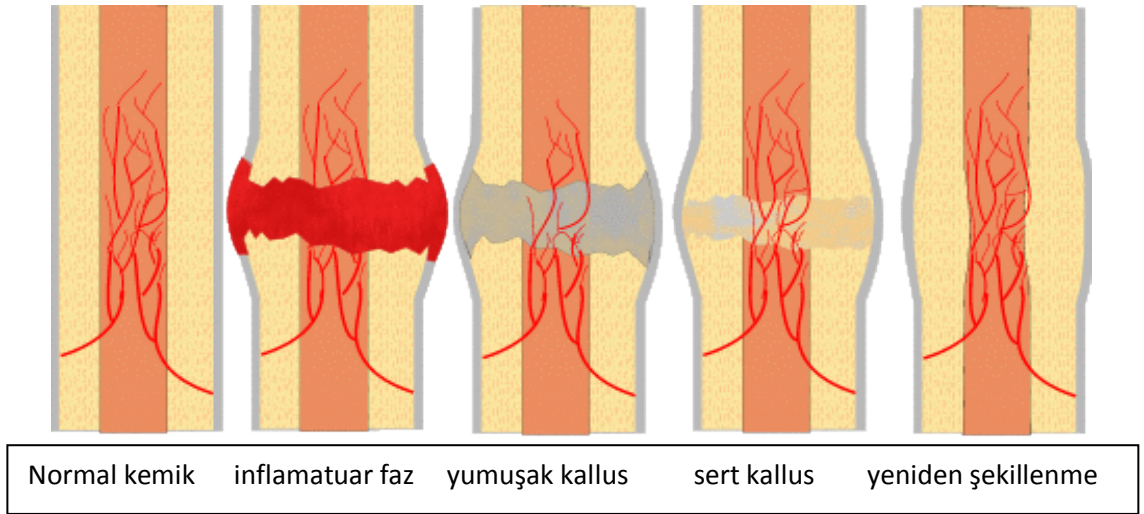
Şekil 1.3 İntramembranöz kemikleşme

2.2.3 Apozisyonel kemikleşme: Osteoblastlar, yeni oluşan kemiğin yüzeyine dizilerek yeni kemik oluşumuna neden olur. Örnek olarak periosteal enlemesine kemik büyümesi, kemik remodelizasyon fazında yeni kemik oluşumu verilebilir.

2.3 Kırık iyileşmesi:

Kemiğin yaralanma öncesine dönebilmesi sürecinde iç içe geçmiş birçok olayı içermektedir. Kırık kaynaması sürecinde olan olaylar klasik olarak 4 faza ayrılmaktadır.

1. İnflamatuar faz
2. Yumuşak kallus (Şekil1.4)
3. Sert kallus
4. Yeniden şekillenme



şekil 1.4 Kırık iyileşmesi fazları

İnflamatuvar fazda travmaya bağlı hematoma formu oluşur ardından hematomdaki inflamatuvar hücresel temizler ve dolaşımdaki hücrelerin tamire yardım edebilmelerini sağlar. İskelet progenitör hücreleri dolaşım sistemindedir, osteoblastlara ve kondroblastlara dönüşür, hematoma yavaş yavaş birincil olarak kırıkta oluşan yumuşak kallusa dönüşür. O sırada, kırık boşluğunun kenarında osteoblastlar yaka oluşturur. Gereкли olan stabilizasyon periodunun ardından kondrositler maturasyon perioduna girer, matrix kalsifiye olur, osteoklastlar kalsifiye kırıktağı kaldırırılar, ve endotelial hücreler kırıktağa invaze olur. Vaskülarizasyon olurken yumuşak kallus sert kallusa dönüşür. İskelet yaralanması tamamen tamir edildiğinde yeniden şekillenme başlar ve kemik iliği kavitesi restore edilir.

2.3.1 İnflamatuar faz:

İnflamasyon; kırık iyileşmesinin başlamasında kilit rol oynar. Tamirin inflamasyon fazında; makrofajları, nötrofilleri,ve degranüle plateletleri içeren lenfositler kırık sahasına infiltre olurlar ve platelet derived growth factor(PDGF), tümör nekrozis faktör β (TNF β), interlökin 1,6,10, ve 12 (IL-1, İL-6, İL-10,İL-12) ve tümör nekrozis faktör α (TNF α) içeren sitokinleri ortama bırakırlar. [12,13,14] Bu sitokinlerin bir kısmı travmanın ilk 24 saatinde kırık hattında tespit edilirler ve kemik iliğindeki, periosttaki ve kırık hematomundaki çeşitli hücreleri etkileyerek inflamatuvar yanıtın ilerlemesinde önem taşır. [13] İnflamatuar moleküller direkt olarak kemik kaynamasını regüle edebilir. TNF α yokluğunda hem encondral hem de intramembranöz kemikleşme yavaşlar. Bu bize bu molekülün, osteokondroproduktör hücrelerin oluşmasında ve farklılaşmasında önemli indüktör etkisinin olduğunu gösterir. [15,16] Araşidonik asid metabolizmasının ürünü olan, prostaglandin üretimi için enzim olan siklooksijenaz-2 (COX-2) inaktivasyonu, kırık iyileşmesi sırasında runx-2 ve osterix (osteoblast dönüşümü için gerekli transkripsiyon faktörü) baskılaması ile mezenkimal hücrelerin osteoblastik değişimini yavaşlattığı gösterilmiştir. [17] Ek olarak NSAİD COX enzimlerini inhibe ederek, kırık iyileşmesini baskılar. Araşidonik asid metabolizmasının diğer bir ürünü olan lökotrienler tamir sürecinin içindedir. [18]

2.3.2 Yumuşak Kallus fazı

Yaralanmayı takiben oluşan büyüme faktörleri ve sitokinlerin etkisiyle mezenkimal hücreler kırık sahasında çökelirler ve yoğunlaşırlar. Tamirin bu erken sürecinde, mekanik ortama göre kök hücreler kondrositlere ve osteoblastlara dönüşürler. Genel olarak; mekanik insitabilite kondrosit dönüşümünü uyarır ve enkondral kemikleşme ile sonuçlanır. Mekanik stabilite ise osteoblast dönüşümünü uyararak intramembranöz kemikleşme ile sonuçlanır. [19]

Enkondral kemikleşme sırasında, hücreler yoğunlaşarak kondrositlere dönüşürler. Kıkırdak oluşumu kırık sahasında stabilite sağlar ve kıkırdak çatı üzerinde sonuç olarak kemik oluşur. Ters olarak, intramembranöz kemikleşme sırasında mezenkimal hücreler yoğunlaşır ve osteoblastlara dönüşür, ayrıca endotelyal hücreler aralara girerek kan damarı oluştururlar. Klinik olarak, enkondral kemikleşme birincil kaynama modudur ancak intramembranöz kemikleşme; mekanik stabilite artmasına bağlı olarak değişik derecelerde görülür.

2.3.3 Sert Kallus fazı:

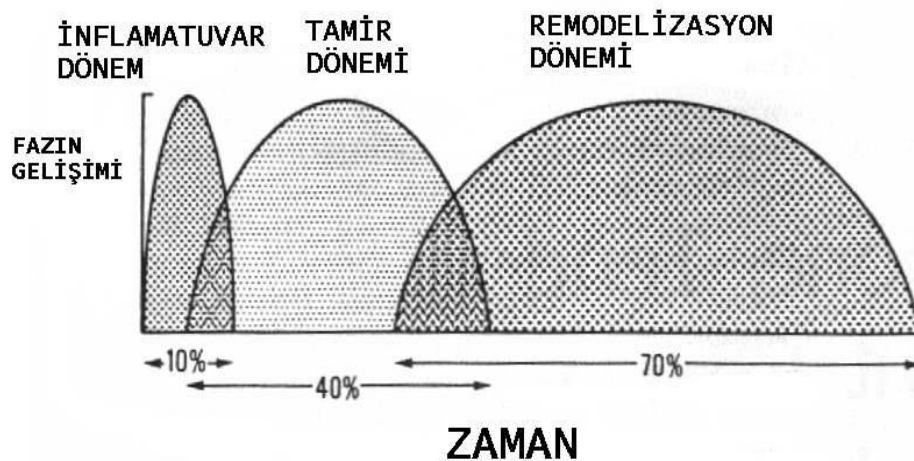
Kaynama süreci sırasında, enkondral kemikleşme ile yumuşak kallus yavaş olarak sert kallusa dönüşür. Kırık kallusundaki kondrositler kıkırdak matriks üretir ve olgunlaşma prosedürüne girerek son olarak hipertrofik kondrositlere dönüşür. Terminal dönüşüm süreci karmaşıktır ve birçok sinyal molekülü bu süreçte rol oynar. Örneğin indian hedgehog(Ihh), paratiroid hormon related peptid(PTHrP) fibroblast growth factor(FGF), bone morphogenic protein (BMP) gelişme sırasında, patern enkondral iskelette yer alır ve zamanlamayı, kondrosit

proliferasyonu, maturasyonu, hipertrofiyi, ve terminal dönüşüm lokalizasyonunu koordine eder. [20] Bu moleküller ve yollar yaralanma sonrasında tamiri stimüle etmek için bulunurlar.

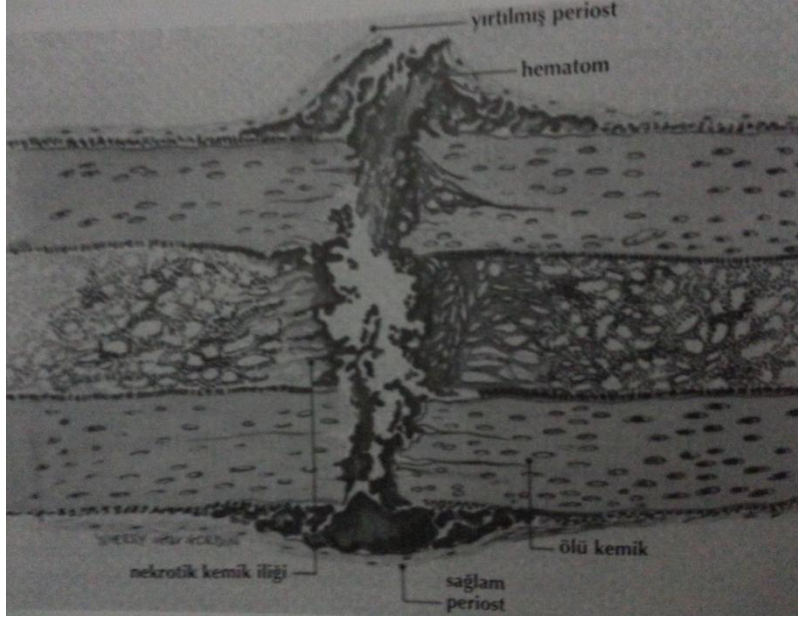
Kondrositlerin olgunlaşması devam ederken kondrositler kollajen tipX üretirler ve ekstraselüler matriks degradasyonunu sağlayan proteazlar (MMP13 gibi) salgırlar. [21] Ve vasküler endotelyal faktör (VEGF) gibi anjiyogenik faktörler üretir. [22] Sonuçta olgunlaşan kondrositler ve yeni kemik komşuluğundaki kırıldak kemikleşir. Sonra kondrositler apoptoza uğrar, ekstraselüler matrix degrade olur ve aralarda yeni damar oluşumu olur.

2.3.4 Remodelling fazı:

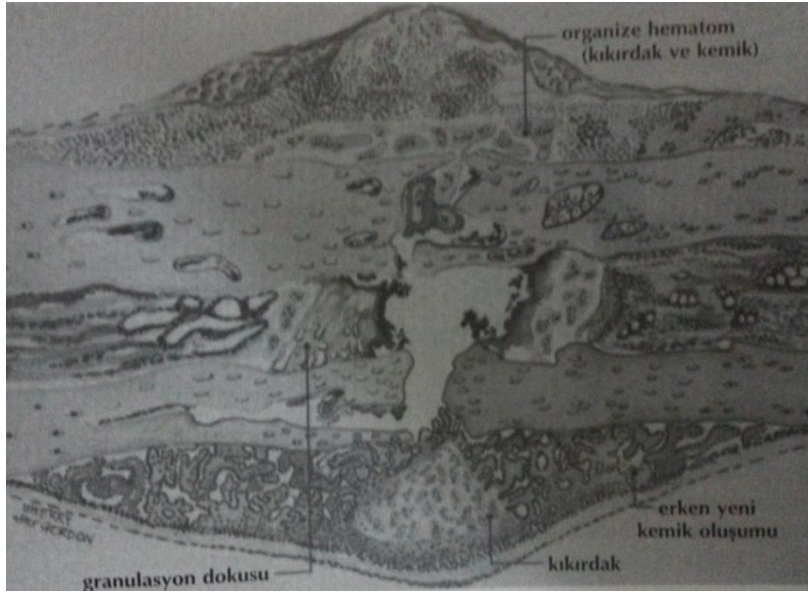
Organize olan osteoblast ve osteoklastların etkisi ile yeni oluşan örülmüş kemik remodele olur. Sonuçta yanındaki iskelet dokusundan ayırt edilemez hale gelir. (Şekil1.5)



Şekil 1.5: Kırık İyileşme Fazları



Şekil 1.6: İnflamatuvar dönem



Şekil 1.7: Yumuşak ve sert kallus dönemi



Şekil 1.8: Remodelling dönemi

2.4 Kırık iyileşmesini Etkileyen Faktörler:

Bir hastanın kırığını klinik olarak tedavi ederken birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Yaralanmanın şiddeti veya hastanın ek hastalıkları gibi faktörler değiştirilemez. Ancak diğerleri kaynama ihtimalini artırmak veya iyi bir sonuç elde etmek için manipüle edilebilir veya tedavi edilebilir. Hasta ile ilgili durumları ve ilaçları içeren bu diğer faktörleri düzelttiğimizde, kırık iyileşmesine yararlı olabiliriz.

Hasta İle İlgili Faktörler: Kırık iyileşmesini etkileyen hasta ile ilgili biline birçok değişken vardır. Sıklıkla bir hastada çok sayıda hastalık bulunur ve bu kırık iyileşmesini azaltmak için sinerjik olarak çalışır. Ek

olarak, hastalarının bağımsız yaşam sürelerinin artması ve ek hastalıklarının olması doktorların işini zorlaştırmaktadır.

Özellikle D vitaminindeki ve kalsiyum düzeyindeki anormallikleri içeren beslenme bozuklukları, kırık iyileşmesini olumsuz yönde etkiler. Açıklanamayan kırık kaynama sorunu olan hastaların endokrinolojik değerlendirilmelerinde; daha önce tanı konulmamış metabolik ve endokrin anormallikler olduğu bulunmuştur. Bir çalışmada, non union nedeniyle tedaviye alınana hastaların %84 ünde metabolik sorunlar olduğu, %68 inde D vitamin bozukluğu olduğu bulunmuştur. [23] Hayvan çalışmaları protein malnutrisyonunun kırık iyileşmesi üzerinde olumsuz etkisi olduğunu ve yüksek proteinli anabolik diyetin kırık iyileşmesini artırdığını göstermiştir. [24] Bugüne kadar kırık ve yara sahasına protein konulmasının etkisi insanlarda çalışılmamıştır.

Morbid obezite tedavisinde artan sıklıkta kullanılan gastrik bypass cerrahisinin kemik metabolizması üzerinde derin etkisi vardır. Sigara içilmesi geç kaynama ve kaynamama riskinin artmasıyla ilişkilidir. Nikotin doku değişimini ve kırık iyileşmesinin erken evrelerindeki anjiyojenik görevi engeller ve osteoblast fonksiyonlarını inhibe eder. Bir çalışmada grade 1 açık tibia cisim kırıkları değerlendirilmiş ve sigara içenlerde sigara içmeyenlere oranla %69 daha geç kaynama görülmüştür. İlizarov rekonstrüksiyonlarında yüksek oranlarda kaynamama bildirilmiştir. Pratik olarak hastalar kırıklarının iyileşmesi için sigarayı bırakmaları konusunda uyarılmalıdırlar. [25]

Diyabetes mellitus ve nöropati ile periferik vasküler hastalıklar gibi hastaların komplikasyonları ile komorbiditelerinin kırık iyileşmesini etkilediği bilinmektedir. Alt ekstremitte kırıkları olan diyabetik hastalarda

kontrol grubuna göre kırık iyileşmesinin 1.6 kat daha uzun sürdüğü gösterilmiştir. [26] Charcot artropatisi olan ayak bileği kırıklarında, koruyucu hissi olanlara göre 3 ay daha geç iyileştiği görülmüştür. Bunlar, kırık kalusundaki azalmış hücrelerden kaynaklanmaktadır ve bu hastalarda kallusun gücünün azaldığı gösterilmiştir. [28] Hayvan çalışmalarında, kan glikozunun insülin ile normale düzeye getirilmesi ile durum tersine dönmektedir. Bu, dikkatli şeker kontrolünün klinik uygulamada önemini göstermektedir. Antiretroviral ilaçların başarısından dolayı HIV; uzun dönem asemptomatik fazı olan kronik bir hastalık haline gelmiştir. HIV li hastalarda gecikmiş kemik ve doku iyileşmesine neden olan osteopeni, ostronekroz ve yorgunluk kırıkları görülmektedir.

İlaçlar: Toplumsal sağlık problemlerinin büyük kısmını oluşturan osteoporotik kırıklarda, bifosfonatlar tedavide kullanılmaktadır. Kalçadaki ve omurgadaki osteoporotik kırıkların insidansı bifosfanatların kullanımıyla beraber azalmıştır fakat uzun dönem kullanımı birtakım yan etkilerle ilişkili olabilir. Bifosfanatlar kemiğin osteoklastik rezorpsiyonunu engeller bundan dolayı yeniden şekillenmeyi yavaşlatır ve belki de kırık iyileşmesini yavaşlatabilmektedir. [29] Son radyolojik çalışmalar cerrahi olarak tedavi edilen el bileği kırıklarında uzun kaynama sürelerinin olduğunu göstermiştir [30] ve humerus kırıklarında yüksek oranda kaynamama görülmüştür. [31] Kaynama zamanı arttığında, ulaşılan kemik yoğunluğu ve kallus gücünün arttığı bildirilmiştir. Uzun dönem bifosfonat kullanımı atipik subtrokanterik ve femur cisim kırıklarına neden olmaktadır. [32, 33] Bu atipik kırıkların az oranda görülmesine rağmen birbirleriyle

ilişkinini göstermek için daha geniş skalada klinik çalışmaya ihtiyaç vardır. [34]

Hayvan çalışmalarında; sistemik uzun dönem kortikosteroid kullanımı kırık iyileşmesini ve kallus sertliğini engeller. [35] Klinik çalışmalarda İntertrokanterik kalça kırıklarının %6,5 oranında artmış kaynamama ile sonuçlandığı gösterilmiştir. [36] Steroidlere ek olarak NSAİDlerin antiprostaglandin aktivitelerinden dolayı uzamış kaynama zamanı ile ilişkilendirilmiştir. Hayvan verileri göstermiştir ki COX 2 selektif NSAİD lerin doz bağımsız olarak kırık iyileşmesini etkilemektedir ve kırık sonrası bakımın ilk aşamalarında uzak durulması gerekmektedir. [37]

2.5 Osteoporoz:

2.5.1 Osteoporoz tanımı: Metabolik kemik hastalıkları 2 kategoriye ayrılmaktadır.

- 1) Osteoporoz: kemik kitlesinde azalma ile karakterize
- 2) Osteomalazi ve rikets: kemiğin mineralizasyon defekti ile karakterize

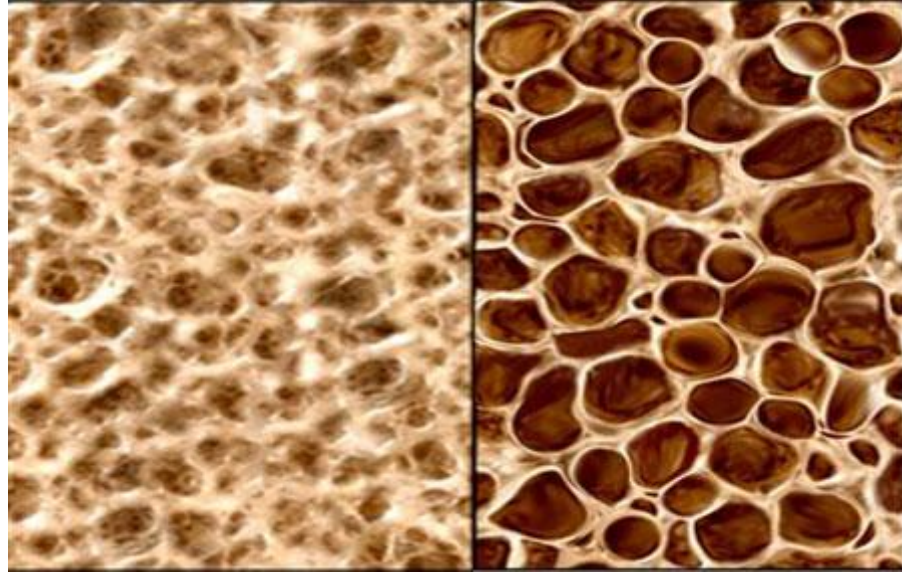
Osteoporoz en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır ve postmenopozal kadınlarda sık görülmektedir. Osteoporoz; kemik kitlesinde azalma, mikro mimarisinde bozulma, kemik kırılabilirliğinde artma ve kırık riskinde artış ile karakterize bir hastalıktır. (Tablo 1)

Osteoporoz kriterleri

Normal	Kemik mineral dansitesi genç erişkine göre -1 standart deviasyon ve üzeri
Osteopeni	Kemik mineral dansitesi genç erişkine göre -1 ile -2.5 standart deviasyon arasında
Osteoporoz	Kemik mineral dansitesi genç erişkine göre -2.5 standart deviasyon ve altı

Tablo 1 Osteoporoz kriterleri (Dünya Sağlık Örgütü)

Osteoporoz kemik mineral dansitesinin genç erişkin ortalamasına göre göre -2.5 standart deviasyon ve altı olması şeklinde tanımlanır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 4- 6 milyon kadın ve 1-2 milyon 50 yaş üzeri erkeğin osteoporozu bulunmaktadır. Ek olarak 13-17 milyon kadın ve 8-13 milyon erkeğin osteopenisi bulunmaktadır. [4] Osteopeni ise kemik mineral dansitesinin genç erişkin ortalamasına göre -1 ile -2.5 standart deviasyon arasında olması olarak tanımlanmaktadır. Osteoporozun etyolojisi multifaktoriyeldir ve birçok medikal durum armış osteoporoz ile ilişkilidir. (Şekil1.9)



Normal Kemik

Osteoporotik kemik

Şekil 1.9 Normal kemik ve osteoporotik kemik yapısı

2005 yılında Amerika Birleşik devletlerinde osteoporotik kırıkların tedavisi için 17 milyar dolar harcanmıştır ve bunun 2025 yılında % 50 artması beklenmektedir. [4] Bu verilere göre osteoporozun aranması ve tedavi edilmesi tüm sağlık harcamalarını azaltmaktadır. Çoğu osteoporotik kırık kansellöz kemikte gerçekleşmektedir. Örnek olarak proksimal femur, distal radius, vertebralar ve kostalar verilebilir. Osteoporotik hastaların uzun kemiklerinin kırık tedavisi normal hastaların uzun kemiklerinin kırıklarının tedavileri ile aynıdır. Ama ortopedik cerrahların osteoporozu olan hastaları ilerideki kırıkları önlemek için laboratuvar testlerini ve medikal tedavilerini düzenlemek üzere ilgili uzmana yönlendirmeleri önemlidir. Sıklıkla ortopedik cerrahın birinci endikasyonu kırığın tedavi edilmesidir.

2.5.2 Osteoporoz tedavisi:

Bifosfonatların gelişmesi osteoporoz tedavisinde dönüm noktası olmuştur. Ek olarak kalsiyum ve D vitamini, birtakım antiresoptif ajanlar (bifosfonatlar, kalsitonin, östrojen ve PTH analogları) osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır.

Östrojen:

Östrojen tedavisi aynı zamanda antiresoptif ajan olarak sınıflandırılabilir. Çünkü kemik dönüşüm siklusunun aktivasyon sıklığını azaltarak kemik resopsiyonunu önler. Osteoklastlarda ve osteoblastlarda östrojen reseptörü bulunmaktadır. [38] İlk iki yıllık tedavide östrojenin kemik kütledeki kazanca etkisi sınırlıdır ve en fazla %2-4 oranındadır. Östrojen tedavisinin endometrial hiperplazi, meme kanseri ve tromboembolik olayları içeren önemli birçok yan etkileri vardır.

Kalsitonin:

Kalsitonin de östrojenler gibi kemik resopsiyonunu önler, kemik kayıp oranını azaltır ve osteoporoz için diğer bir tedavi seçeneği oluşturur. Kalsitoninin en yararlı etkisi aralıklı pulsatil rejimlerle verildiğinde görülür. Kalsitoninin nörotransmitter olarak fonksiyon görmesinden dolayı analjezik özelliği de bulunmaktadır. Temel yan etkileri; flaşing, mide bulantısı, kusma ve diaredir. Bu yan etkiler nazal sprey formülü ile elimine edilmiştir.

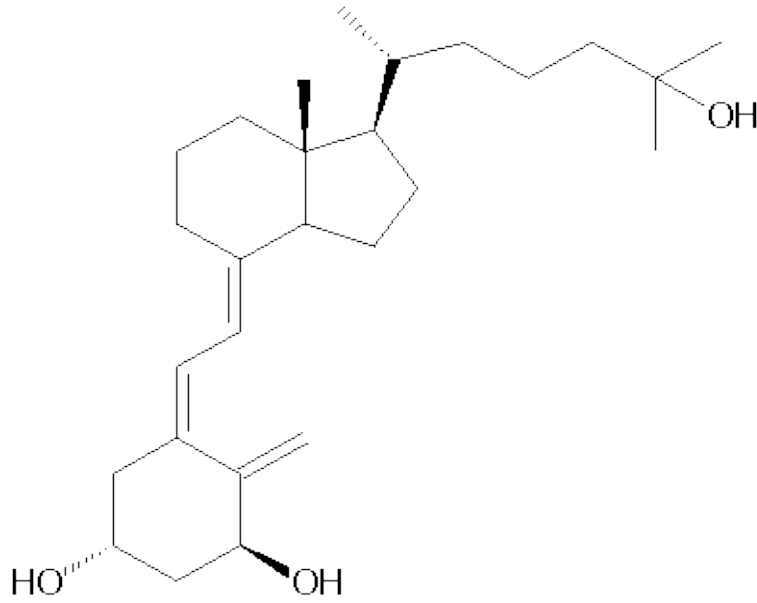
Teriparatid(PTH peptid):

Son yıllarda osteoporoz tedavisinde insan rekombinan PTH peptid kullanımında artış olmaktadır. Teriparatid 2002 yılında FDA tarafından onaylanmış PTH'nin ilk 34 aminoasidini içeren rekombinan bir

peptiddir. Teriparadidin sürekli verilmesi kemik kaybına neden olurken aralıklı verilmesinin kemik üzerinde anabolik etkisi vardır ve kemik oluşumunu stimüle eder. Kontrollü randomize çalışmalarda osteoporotik erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda güçlü pozitif etkilerinin olduğu gösterilmiştir. [39, 40] Postmenapozal kadınlarda, kemik mineral yoğunluğunda artış ile vertebral ve nonvertebral kırıklarda redüksiyon olduğu gösterilmiştir. [40] Erkeklerde kemik mineral yoğunluğunda artış ve kırık redüksiyonunda iyiye gidiş tespit edilmiştir. Teriparatidin anabolik etkilerinin yararlı olmasına rağmen osteosarkom oluşumuna potansiyel risk oluşturmaktadır. [41]

Vitamin D:

Vitamin D, (Şekil1.10) deri tarafından güneş ışığı altında sentezlenen bir sekosteroiddir. Aktif metaboliti olan 1,25- dihidroksivitamin D karaciğerde ve böbrekte yapılan iki adet hidroksilasyon ile oluşur. [7] 1,25- dihidroksivitamin D nin en önemli rolü serum kalsiyum seviyesinin normal olmasını sağlamaktır. 1,25- dihidroksivitamin D osteoklastların terminal dönüşümünü stimüle etmelerine rağmen kalsiyumun intestinal absorpsiyonunu da artırmaktadır. Osteoklastlar olgunlaştığında 1,25- dihidroksivitamin D ye olan duyarlılıklarını kaybetmelerine rağmen osteoblastların uyarılması için sitokin salgıladığına inanılmaktadır. 1,25- dihidroksivitamin D osteoid matriksin mineralizasyonunu osteoblastları kullanarak artırır. Bu olay ekstraselüler kalsiyum ve fosfat konsantrasyonlarını normal sınırlarda tutarak gerçekleştirilir ve kemik matrikste hidroksiapatit deposu oluşmasına yardım eder.



Şekil1.10 1,25- dihidroksivitamin D

Son zamanlarda artan sayıda hastada D vitamini sorunu görülmektedir. [42] Bunun dışarıda güneş ışığında az zaman geçirilmesine bağlı olduğuna inanılmaktadır. Vitamin D sentez sorunu tüm çocuklarda artmaktadır. Çünkü çocuklar dışarıda eskiye göre daha az oynuyorlar. Hatta siyahi çocuklarda D vitamini eksikliği daha çok görülmektedir, çünkü koyu deri D vitamini oluşumu için gerekli ultraviyole ışığın geçişini engellemektedir. Normal vitamin D seviyeleri elde etmek için dışarıda geçirilecek zaman coğrafik bölgelere göre farklılık gösterir çünkü bölgelerdeki güneş yoğunluğu ve açısı aynı değildir. Cam arkasından güneş ışığı görmek efektif değildir çünkü ışığın D vitamini üretimi için gerekli olan ultraviyole bandı camdan geçememektedir.

D vitamini; uzun yıllardır osteoporoz profilaksisinde ve tedavisinde kullanılmaktadır. İn vitro çalışmalarda; temelde kemik resorpsiyonunu artıran bir hormondur, [42, 43] ve son yıllardaki in vivo çalışmalarda kalsemik etkisinden bağımsız olarak kemik resorpsiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. [44] Ek olarak, hayvan çalışmalarında kallus gücünü artırdığı ve kırık iyileşmesindeki olumlu etkileri gösterilmiştir. [45, 46, 11]

Bifosfonatlar :

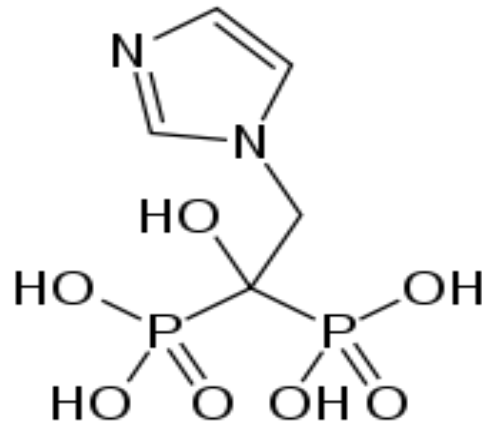
Bifosfonatlar ana iki gruba ayrılırlar. Birinci grup nitrojen içermeyen bifosfonatları içerir, ikinci grup ise daha potenttir ve nitrojen içerirler. Örnek olarak alendronat, pamidronat, risendronat ve zoladronat verilebilir. İkinci grubun üyeleri mevalonat biyosentez yolundan etki ederler. [47] Protein prenilasyonu ile hücre aktivitesine ve hücre yaşam süresine etki eder. Prenilasyon; osteoklastların, morfoloji, hücre iskeleti oluşturulması, zar kıvrılması, veziküllerin uyumu ve apoptoz gibi fonksiyonları için önemli olan sinyal proteinlerinin sentezlenmesi için önemlidir. [48] Kemik resorpsiyonu osteoklastlar tarafından yapılır ve bu osteoklastların çalışması sistemik bifosfonatlar tarafından inhibe edilir.

Bifosfonatların en önemli görevi özellikle daha önce efektif tedavisi bulunmayan birtakım hastalıklarda kemik resorpsiyonunu inhibe etmektir. Böylece bifosfonatlar yaygın osteoklastik aktivitesi olan birtakım hastalıklarda tedavi tercihi haline gelmiştir. Bu hastalıklar; osteoporoz, paget hastalığı, metastatik ve osteolitik kemik hastalıkları, malign hiperkalsemi ve osteogenezis imperfektadır. [49]

Bifosfonat tedavilerine rağmen, patolojik kırıklar ve bunların rekonstrüksiyonları için ortopedik girişimler hala gerekmektedir. [47, 48, 49]

Kiely ve arkadaşları zoledronatın distraksiyon osteogenezinde yeni kemik oluşumunda etkili olduğunu göstermiştir. [8] Ayrıca zoledronat kemik metafizindeki kemik miktarının artmasını da sağlamaktadır. [50]

Zoledronat, klinik kullanımdaki en potent bifosfonattır, Zoledronatın hidroksiapatite afinitesi aledronat, ibandronat, risedronat, etidronat ve kladronat ile karşılaştırıldığında daha yüksektir. [52] Zoledronatın hedef enzimi mevalonat biyosentez yolundaki farnesil pirofosfat sentazdır. İn vitro çalışmalarda zoledronatın farnesil pirofosfat sentazı inhibe etme özelliği risedronata, ibandronata, alendronata ve pamidronata göre sırasıyla 3 kat, 7 kat, 17 kat ve 67 kat daha fazladır. [53] Ayrıca, kemik yeniden şekillenmesindeki pozitif etkilerinden dolayı kırık iyileşme modeli için en uygun bifosfonattır. (Şekil 1.11)



Şekil1. 11 Zoledronik asit

3. Gereç ve yöntem

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü bünyesinde yürütülmüştür. 2012- 82 numaralı Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje desteği ile, Kobay DHL yerel etik kurulu 23/01/2012 tarih ve 31 numaralı onayı ile yapılmıştır.

Çalışmada, ağırlıkları 300- 350 gr olan toplan 48 adet Sprague-Dawley cinsi rat (Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı AŞ, Ankara) kullanılmıştır. Çalışma sırasında ameliyatlara ve deney hayvanları bakımı amacıyla Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı AŞ, ameliyathanesi ve bakım tesisi kullanılmıştır.

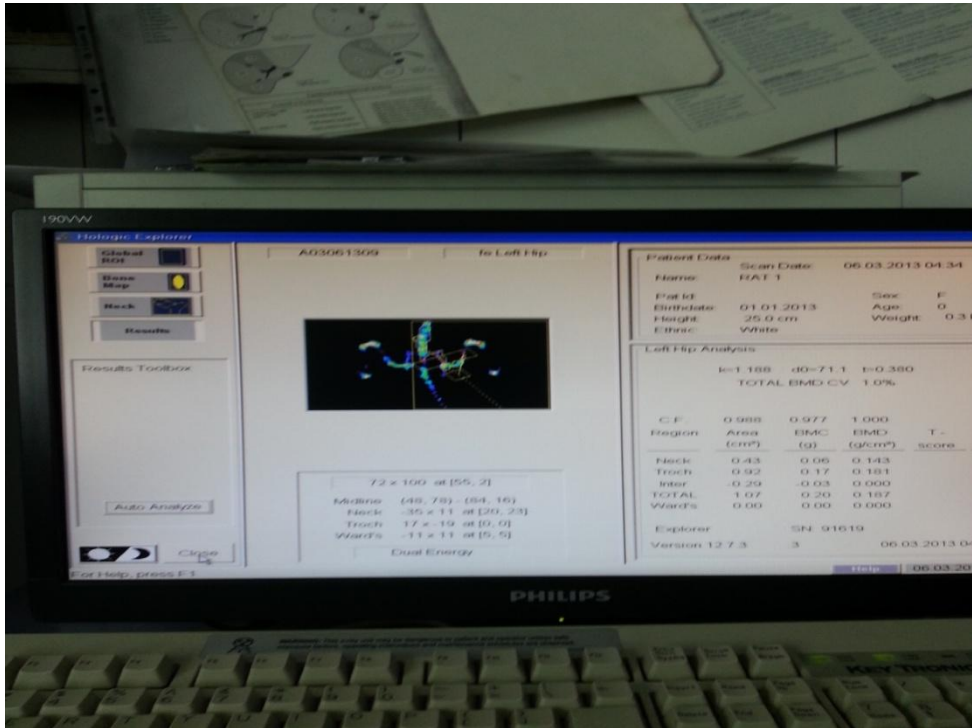
3.1 Osteoporoz oluşturulması

Tüm ratlara Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Anabilim Dalı' nın iki öğretim üyesi (Ö.B.T ve Z.E.D) tarafından overektomi uygulanmıştır. Overektomi preoperatif hazırlıkları takiben steril ameliyathane koşullarında, genel anestezi altında gerçekleştirilmiştir. Anestezik olarak Xylazine (Rompun®, Bayer, Türkiye) 10 mgr/kg verilmiştir. Profilaktik antibiyotik olarak sefazolin sodyum (Sefazol ® Mustafa Nevzat, Türkiye) 15mgr/kg verildi. Ameliyat öncesinde karın bölgesi traş edilerek, %7.5 povidon iyot (Batticon®, Adeka, Türkiye) çözeltisiyle saha temizliği yapılmıştır. Steril örtü ile örtülerek bikini insizyonu ile ameliyata başlanmıştır. Cilt ciltaltı geçilerek periton transvers olarak açılmıştır. Fallop tüpleri bulunarak takip edilmiş ve overler bulunmuştur. Fallop tüpleri proksimal uçlarından bağlanarak bilateral overektomi gerçekleştirilmiştir. Kanama

kontrolü yapılarak periton 4/0 krome katgüt ile kapatılmış, cilt ise 4/0 emilmeyen, monofilament dikiş ile kapatılmıştır. Takiben yaralara %7.5 povidon iyot ile pansuman yapılmış yara yeri kapatılmamıştır. Operasyonlar sırasında 2 rat ex olmuştur. Rastgele seçilen 4 adet ratın vertebra kemik mineral dansitesi Hologic NV/SA, Belçika ile ölçülmüştür. Resim 3.1) Ameliyatlardan 1 hafta sonra heparin 2IU/gr (Nevparin ® Mustafa Nevzat, Türkiye) subkutan olarak başlanmıştır. 4. Hafta sonuna kadar her gün verilmiştir. 6 rat bu 4 haftalık dönemde ex olmuştur. 4 hafta sonunda tekrar rastgele seçilen 4 ratın vertebra kemik mineral dansitesi ölçülmüş ve süreç sonunda ratlarda osteoporoz olduğu tespit edilmiştir. (Tablo 2)

	İlk KMD ölçümü	İkinci KMD ölçümü	Kemik yoğunluğunda Yüzdesele Azalma
Rat1	0.1490	0.1280	%14,01
Rat2	0.1570	0.1251	%20,31
Rat3	0.1410	0.1341	%4,89
Rat4	0.1520	0.1302	%14,34

Tablo 2: Ratlar ve ilk ve son kemik mineral dansite ölçüm değerleri



Resim 3.1, Resim 3.2 Ratlara kemik dansitometri ölçülmesi

3.2 Grupların belirlenmesi

Yapılacak olan çalışma için osteoporotik ratlar 4 gruba ayrılmıştır. Bu gruplardan kontrol grubu olan A grubundaki ratlara kırık modeli oluşturulup herhangi bir tedavi verilmemiştir. B grubundaki ratlara kırık modeli oluşturup 6 hafta D vitamini ve Ca kompleksi (Kaldeos® Abdi İbrahim, Türkiye) (Resim 3.3) oral gavaj olarak verilmiştir. C grubundaki ratlara kırık modeli oluşturulup ameliyat sonrası 2. Haftada zoledronik asit 0.1 mgr/kg, subkutan (Aclasta®, Novartis, Türkiye) olarak verilmiştir. Resim 3.4) D grubundaki ratlara ise kırık modeli oluşturduktan sonra hem 6 hafta D vitamini ve Ca kompleksi verilmiş hem 2. Haftada zoledronik asit subkutan enjeksiyonu yapılmıştır. (Tablo1)

	Grup Adı	Rat Sayısı
Kontrol	A	10
Kalsiyum+ D vitamini	B	10
Zoledronik asit	C	10
Kalsiyum+ Dvitamini Zoledronik asit	D	10

Tablo 1 Grupların oluşturulması



Resim 3.3 Ca+ Dvitamin kompleksi



Resim 3.4 Zoledronik asit

3.3 Cerrahi Prosedür

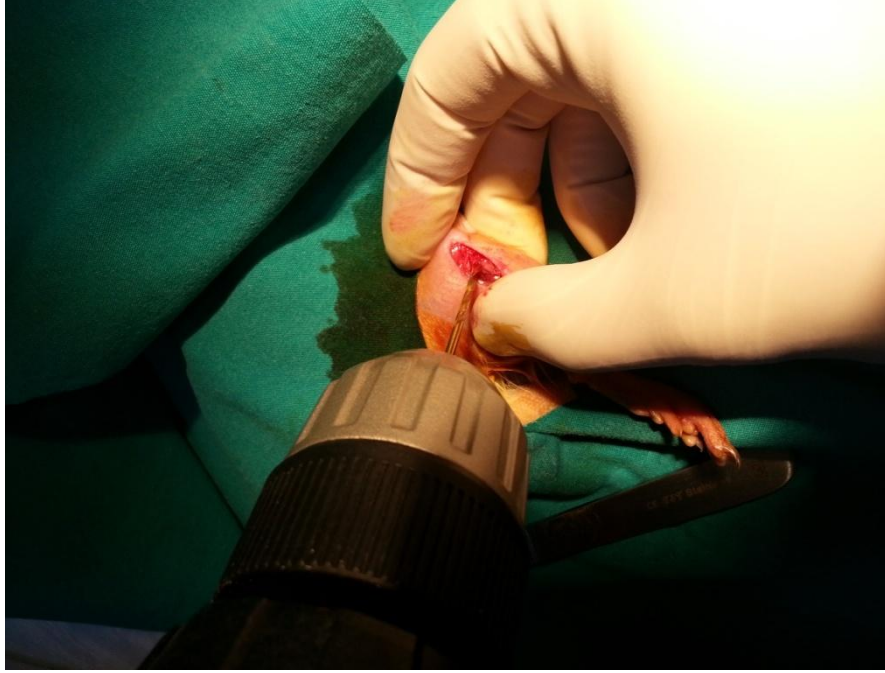
Steril ameliyathane koşullarında gerekli preoperatif hazırlıklar yapıldı. Xylazine 10 mg/kg sol kasık bölgesinden intraperitoneal olarak uygulanarak genel anestezi sağlanmıştır. Ameliyat hazırlıkları sırasında ratların sol alt ekstremiteleri traş edilerek %7.5 povidon iyot ile uygun saha temizliği yapılmış ve steril olarak örtülmüştür. (Resim 3.5) Sonra; tibia proksimal 1/3 lük kısım anteromedialinden 1.5 cmlik longitudinal insizyonla girilerek cilt, cilt altı geçilmiştir. (Resim 3.6) Kemiğe ulaşarak tüm ratların sol tibia proksimal metafizodiafizer bölgesinden 1200 devir/dk lık ve 2.0 mmlik elektrikli matkap ile transvers olarak delik açılarak kırık modeli oluşturulmuştur. (Resim 3.7 ve Resim 3.8) İlk kez Taguchi ve ark [71] ve Uchida ve ark [72] tarafından tanımlanan tibia metafizinde pencere kırık modeli kullanılmıştır. Ardından cilt 4/0 monofilament emilmeyen dikiş ile anatomik olarak kapatılmıştır. % 7.5 povidon iyot ile ameliyat sahasının pansumanı yapılmıştır. (Resim 3.9)



Resim 3.5: Ratların sol alt ekstremitelerinin hazırlanması



Resim 3.6: İnsizyon ve cilt katlarının geçilmesi



Resim 3.7: Sol tibiaların 2.0 lık drill ile delinmesi ve kırık modeli oluşturulması



Resim 3.8: Kırık modeli



Resim3.9 Cilt katlarının kapatılması

3.4 Postoperatif Bakım

Ratlar gruplarına göre farklı kafeslere konulmuştur. Ratlara normal diyet verilerek aktivite kısıtlaması yapılmamıştır. 6 hafta süreyle veteriner hekim kontrolünde hayvanlar bakım almışlardır. Çalışmanın bu bölümünde herhangi bir rat ölümü veya herhangi bir cerrahi veya cerrahi dışı komplikasyona rastlanmamıştır.

3.5 Ratların Sakrifikasyonu

Ratların sakrifikasyonu için yüksek doz anestezi madde verilmiştir. Ardından Sol tibialar rezeke edilerek çıkartılmıştır. (Resim 3. 10)

Çıkartılan tibialar; her gruptan 2 şer adet alınarak %10 luk formaldehid solusyonunda 4 gün tutularak fikse edilmiş ardından 15 gün %10luk formik asitte dekalsifiye edilmiştir. Sonrasında parafine gömülerek 4µm

longitudinal kesitleri alınarak hematoksil-eozin ile boyanmış ve mikroskopik incelemeye uygun hale getirilmiştir.

Diğer tibialar hazırlanarak radyolojik ve mekanik incelemeye alınmıştır.



Resim 3.10 Rezeksiyon sonrası rat tibiası

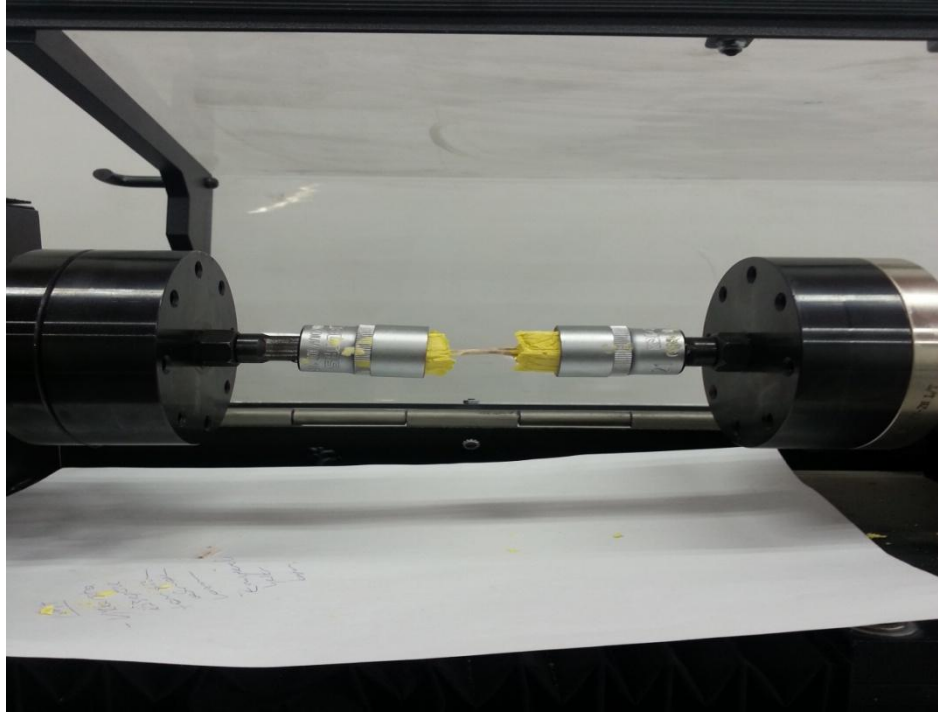
3.6 Mekanik inceleme:

Mekanik incelemeye alınacak olan tibialara; düşük kapasiteli burma test sistemi (Instron 55MT2 Instron inc., USA) ve özel burma testi yazılımı (Partner, Instron inc., USA) kullanılarak dayanıklılık ölçümü yapılmıştır. (Şekil3.11) Yapılan deneyler için TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Malzeme Test Laboratuvarı, (Ankara) kullanılmıştır. Tibiadaki kırık kallusunun dayanıklılık gücünün test edilebilmesi için cihazın çenelerine uygun hale getirilmesi gerekmektedir. Sert alçı kullanılarak tibiaların proksimal ve distal uçları

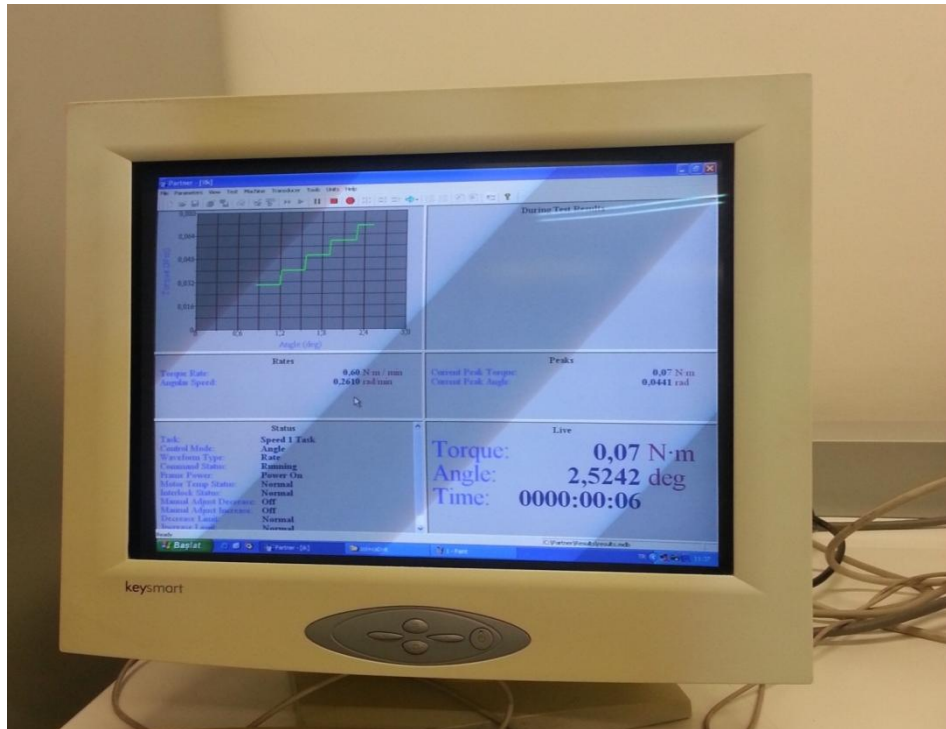
kırık kallusu dışarıda kalacak şekilde cihazın çenelerine uygun hale getirildi. Alçımın donması sırasında; akstaki bozukluğa bağlı olarak oluşabilecek bending veya shear güçleri engellemek amacıyla yarı silindir şeklinde özel olarak yapılmış bir aparat kullanılmıştır. Hazırlanan materyal sisteme oturtularak 2,5 derece/sn sabit açı ile burulmuştur. (Şekil 3.12) Yük /derece grafiği kayıt edilirken; kırılma sırasındaki ani düşüşün olduğu yerden önceki en yüksek tork değeri maksimum burulma dayanıklılık gücü (N.m) olarak nitelendirilmiştir. (Şekil3.13) Maksimum burulma dayanıklılık gücü; kırık anındaki burulma açısına bölünerek burulma sertliği hesaplanmıştır. Dayanıklılık gücü ve burulma sertliği parametreleri gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırma için kullanılmıştır.



Resim 3.11: Burma işlemi için kullanılan cihaz



Resim 3.12 Burma işlemi



Resim 3.13: Maksimum tork değerinin değerlendirilmesi

3.7 Histolojik İnceleme

Hazırlanan preparatlar Nikon DS-U3 Digital sight Y THS (Japan) isimli Işıık mikroskobunda x40 ve x100 büyütmelemlerde incelenmiş ve olgular kemik trabekular kalınlığı, kallus yapısı, kemik mikro mimarisi, kırık fazı açılarından değlerlendirilmiştir.

3.8 İstatistiksel Analiz:

Gruplar arasındaki maksimum burulma gücü, kırılma açısı ve kırılma sertliği sonuçlarının istatistiksel değlerlendirilmesi için Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır. Kruskal Wallis H testi sonuçları anlamlı çıktığında, çoklu karşılaştırma için Bonferroni'nin belirlediği Mann - Withney U testi kullanılmıştır. Değişkenler median değleri ve standart sapma olarak verilmiştir. İstatistiksel analiz IBM SPSS Statistics 20, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY kullanılarak yapılmıştır.

4. Sonuçlar :

4.1 Biyomekanik Test Sonuçları:

A,B,C ve D gruplarındaki ratların sakrifikasyon sonrasında işlem yapılan tibiaları torsiyonel güç uygulanarak kırılmış ve oluşan kırığın spiral oblik şeklinde olduğu ve oluşturulan kırık modeline ulaştığı gözlemlenmiştir. Ölçülen maksimum burulma gücü, maksimum burulma açıları ve kırılma sertlik değerleri ölçülmüştür.(Tablo 3, Tablo 4,Tablo 5)

Kontrol	Ca+ D vitamini	Zoledronik asit	Zoledronik asit ve Ca + D vit
0,11	0,29	0,38	0,25
0,23	0,23	0,31	0,49
0,22	0,18	0,3	0,25
0,21	0,26	0,36	0,33
0,24	0,21	0,25	0,29
0,29	0,25	0,4	0,36
0,25	0,24	0,34	0,15

Tablo3: Maksimum Burulma güçleri (Nm)

Kontrol	Ca+ D vitamini	Zoledronik asit	Zoledronik asit ve Ca + D vit
18,361	19,88	18,911	9,8811
14,747	17,182	23,872	24,259
15,571	11,055	17,507	11,125
11,618	19,392	15,591	24,404
23,556	15,224	20,555	29,996
13,882	9,105	17,227	22,906
18,2365	19,215	16,453	4,6058

Tablo4: Maksimum Burulma açıları (°)

Kontrol	Ca+ D vitamini	Zoledronik asit	Zoledronik asit ve Ca + D vit
0,006	0,0146	0,0201	0,0253
0,0156	0,0134	0,013	0,0202
0,0141	0,0163	0,0171	0,0225
0,0181	0,0134	0,0231	0,0135
0,0102	0,0138	0,0122	0,0097
0,0209	0,0275	0,0232	0,0157
0,0137	0,0125	0,0207	0,0326

Tablo 5: Burulma sertlikleri

Daha sonra istatistikleri yapılarak median değerlerinin ve standart sapmalarının bulunduğu tablo oluşturulmuştur.

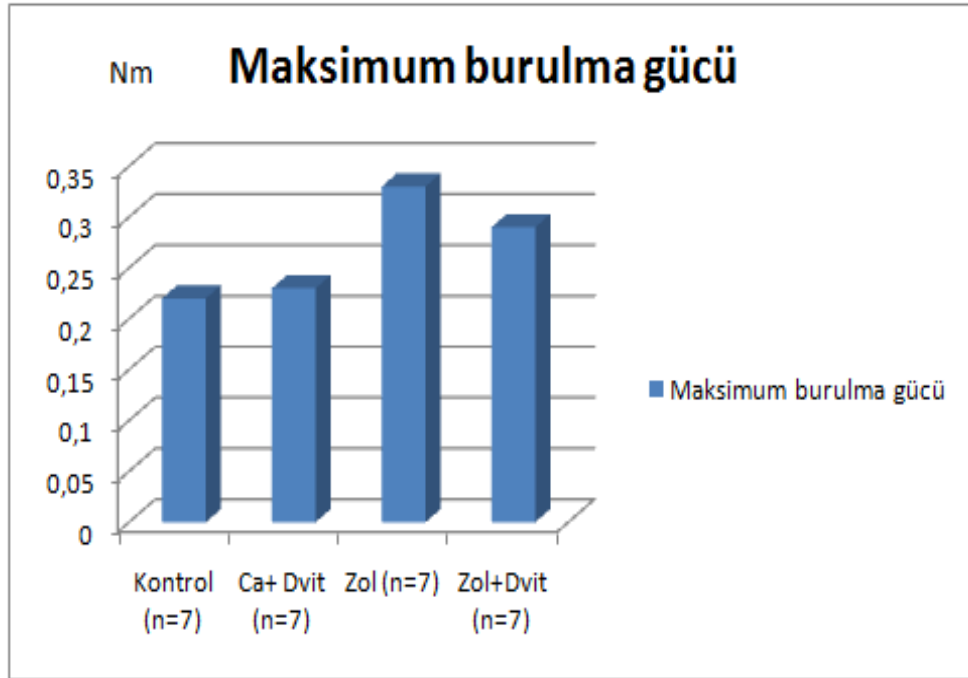
	Kontrol (n=7)	Ca+ Dvit (n=7)	Zol (n=7)	Zol+Dvit (n=7)	p
Maksimum burulma gücü	0.22 [0.03]	0.23 [0.05]	0.33 [0.08] _{a,b}	0.29 [0.11] ^a	0.005
Burulma açısı	15.571 [4.479]	15.3 [8.337]	18.9 [3.328]	22.906 [14.523]	0.371
Kırılma Sertliği	0.014 [0.008]	0.015 [0.003]	0.017 [0.01]	0.020 [0.011]	0.386
<i>Değerler median göstermektedir. [Standart sapma]</i>					
<i>^a: Kontrol grubundan istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. ^b: Dvitamini grubundan istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.</i>					

Tablo 6: Grupların maksimum burulma güçleri, maksimum burulma açıları ve kırılma sertlikleri (Değerler Nm olarak verilmiştir)

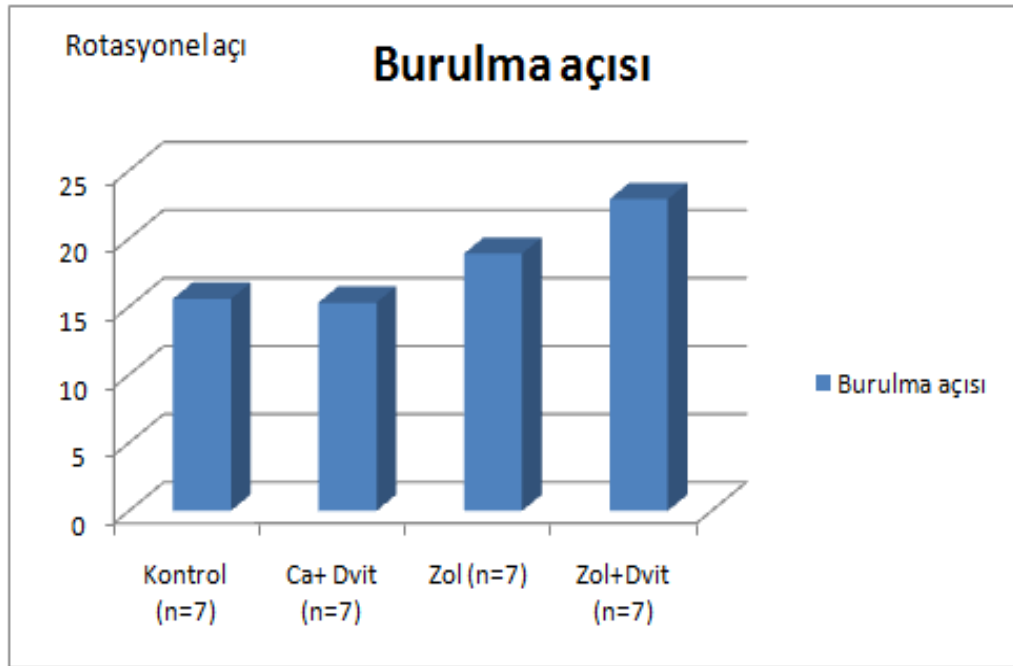
Gruplar arasında yapılan istatistiksel analiz sonucunda sadece maksimum burulma gücü bakımından fark bulunmuştur. Burulma açısı ve kırılma sertliği değerleri bakımından gruplar arasında fark saptanamamıştır.

Zolendronik asit tedavisi alan 3. grubun maksimum burulma gücü değerleri kontrol (grup 1) ve sadece kalsiyum ve D-vitamini alan gruplara (grup 2) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Zolendronik asit tedavisine ek olarak kalsiyum ve D-vitamini alan grubun (grup 4) maksimum burulma gücü değerleri kontrol grubuna (grup 1) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

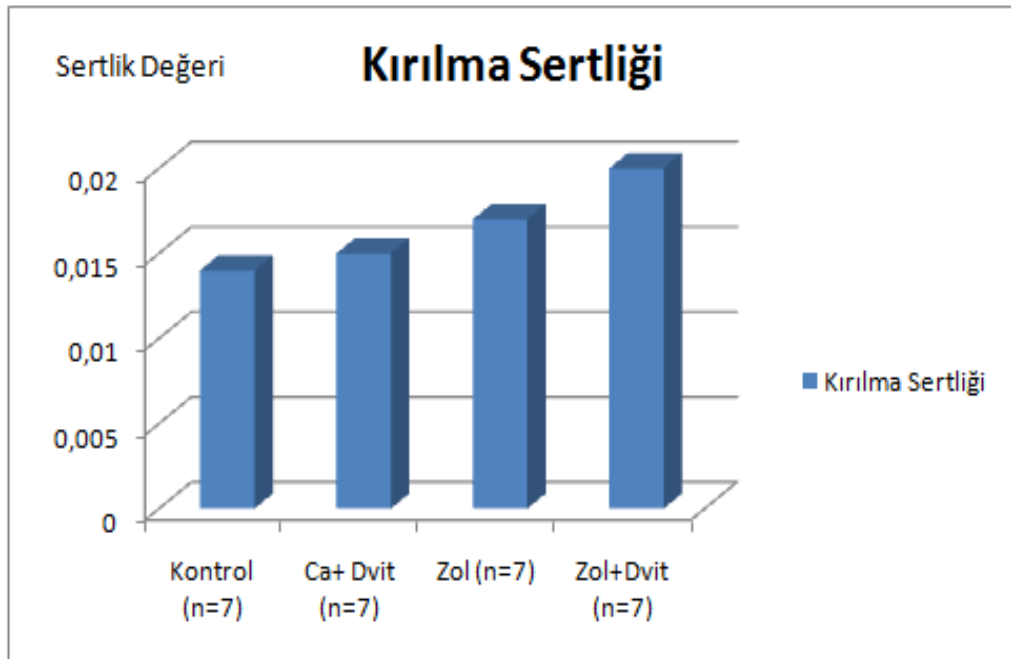
Burulma açısı değerlendirildiğinde, Zoledronik asit ve Zoledronik asit ve D vitamini verilen gruplarda maksimum burulma açısı kontrol ve kalsiyum ve D vitamini verilen gruplara göre daha yüksek bulunmuş fakat istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Son olarak kırılma sertliği değerlendirilmiş ve sonuçta yine Zoledronik asit ve Zoledronik asit ve D vitamini verilen gruplarda kontrol ve kalsiyum ve D vitamini verilen gruplara göre daha yüksek bulunmuş fakat istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. (Grafik 1, Grafik2, Grafik 3)



Grafik 1 Maksimum burulma gücü (Nm)



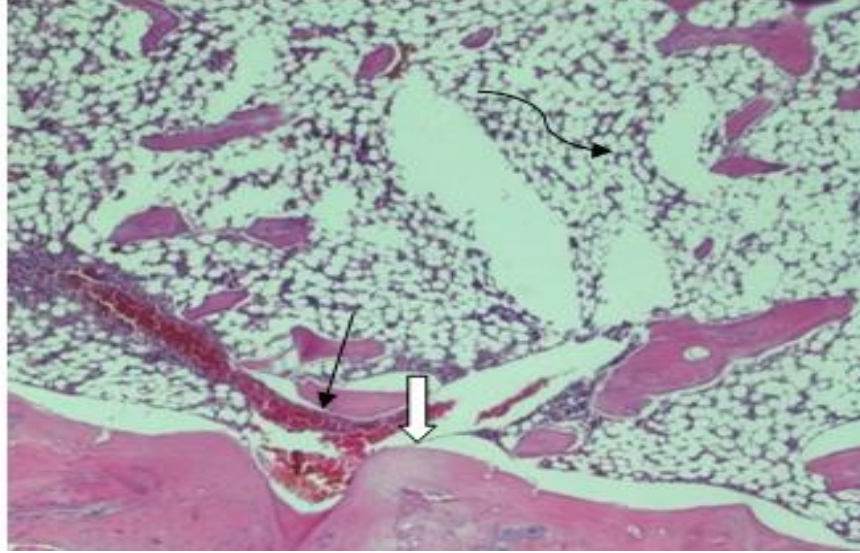
Grafik 2: Maksimum Burulma açısı



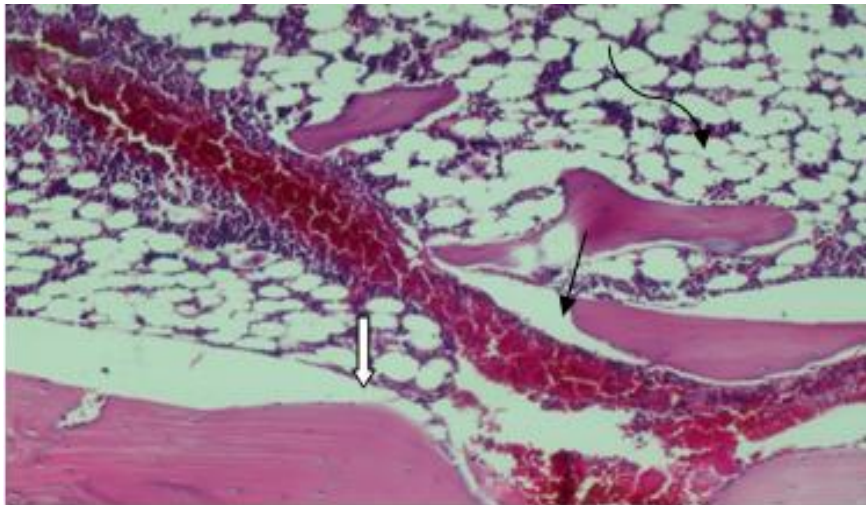
Grafik 3 Kırılma sertliği

4.2 Histolojik Sonuçlar:

Olgu1. Ca + D vitamini verilen grup



X40 büyütme

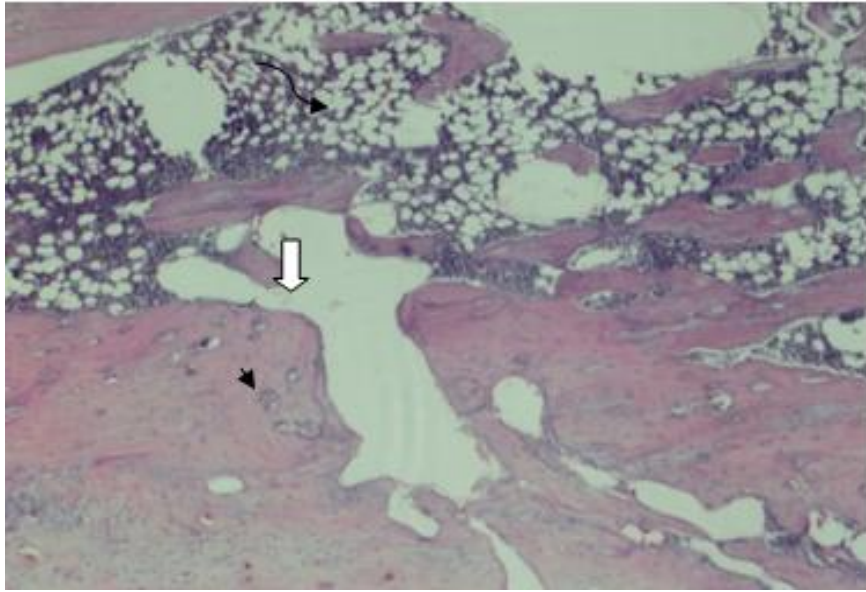


X100 Büyütme

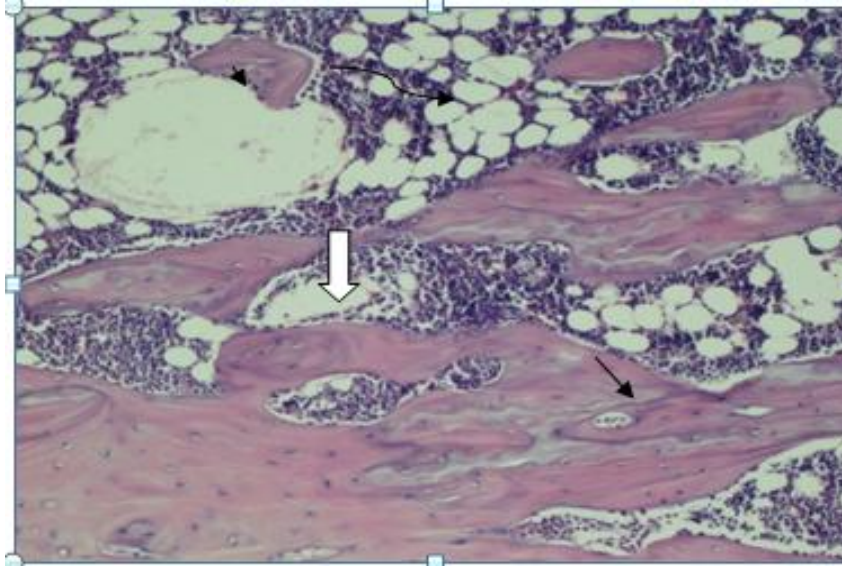
Şekil 4.2.1 ve Şekil4.2.2 : Siyah oklar girişim yapılan odaktaki hemorajiyi , Şefaf oklar matür lamellar kemik oluşumunu göstermektedir. Eğri oklar ise osteoporotik değişiklikleri yansıtan kemik iliği görünümüdür.

İncelenen kesitlerde invaziv girişim yapılan odakta hemoraji izlenmiştir. Kemik iliği mesafesi; osteoporotik değişiklikleri yansıtan sayıca azalmış ve nispeten incelmış görünümde izlenmiştir. Eozinofilik ve matür yapıda lameller kemik trabekülleri izlenmiştir. Kemikteki iyileşme tamamlanmıştır ve diğer olgulara göre iyileşmedeki kallus daha az olarak tespit edilmiştir.

Olgu2. Zoledronik Asit verilen grup



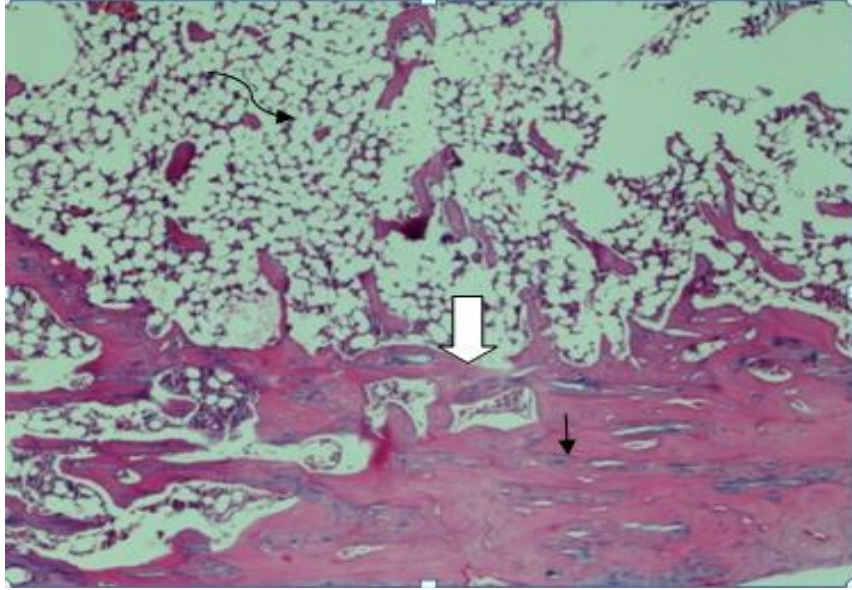
X40 Büyütme



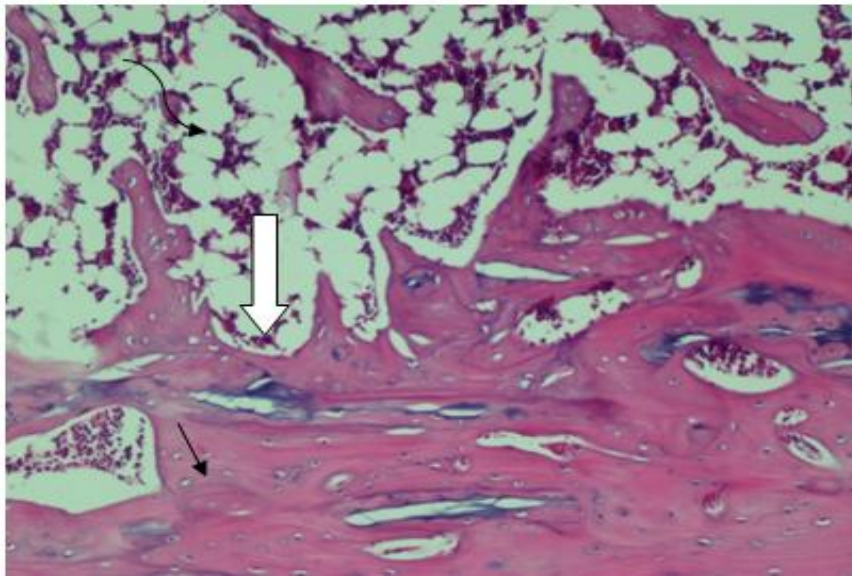
X100 Büyütme

Şekil 4.2.3 ve Şekil4.2.4: Siyah oklar sement çizgilerini, şeffaf oklar artmış korteks kalınlığını, eğri oklar ise medüller kavitedeki matür artmış kemik trabeküllerini göstermektedir.

Kesitlerde kırık alanı ile uyumlu olan odakta korteks kalınlığı artmış olarak değerlendirilmiştir, medüller kavitede matür ve kalınlaşmış kemik trabekülleri izlenmiştir. Remodelling evresinde izlenen ‘ union’ alanındaki kemik dokularında egzajere kemik yapımını düşündüren sement çizgileri mevcuttur.

Olgu3. Zoledronik asit verilen grup

X40 Büyütme

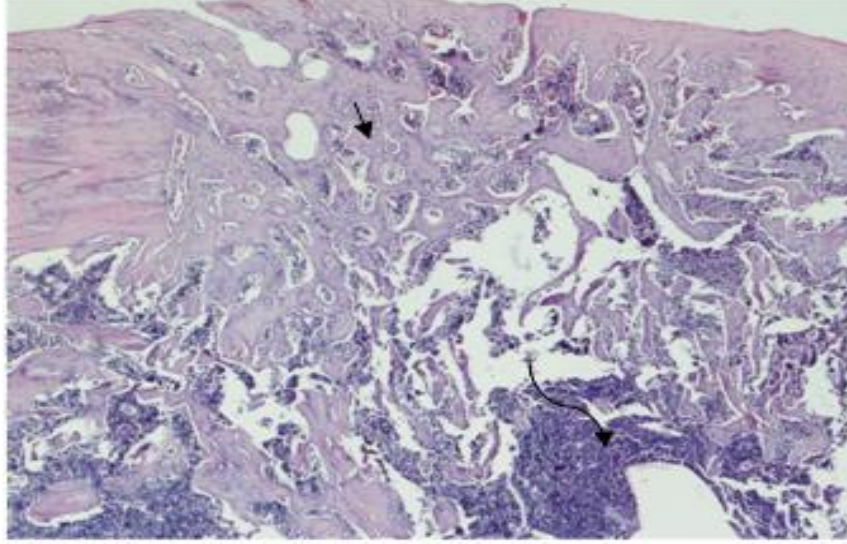


X100 Büyütme

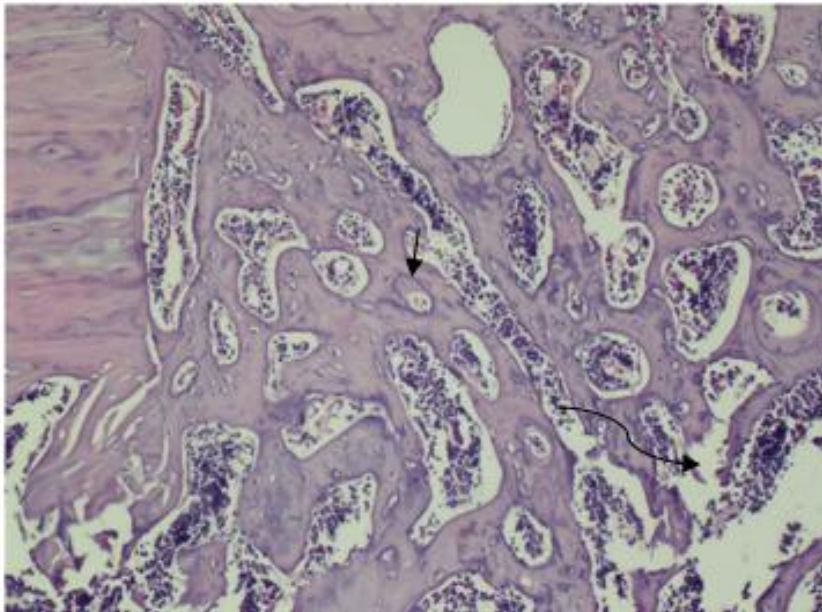
Şekil 4.2.5 ve Şekil 4.2.6: Siyah oklar sement çizgilerini, şeffaf oklar artmış korteks kalınlığını, eğri oklar ise medüller kavitedeki fokal osteoporotik değişiklikleri göstermektedir.

Kesitlerde kalınlaşmış kemik korteks ile devamlılık gösteren kırık alanında matür lameller kemik dokularında sement çizgileri mevcuttur. Medüller kavitede fokal osteoporotik değişiklikler izlenmektedir.

Olgu 4. Zoledronik asit + D vitamini verilen grup



X40 büyütme

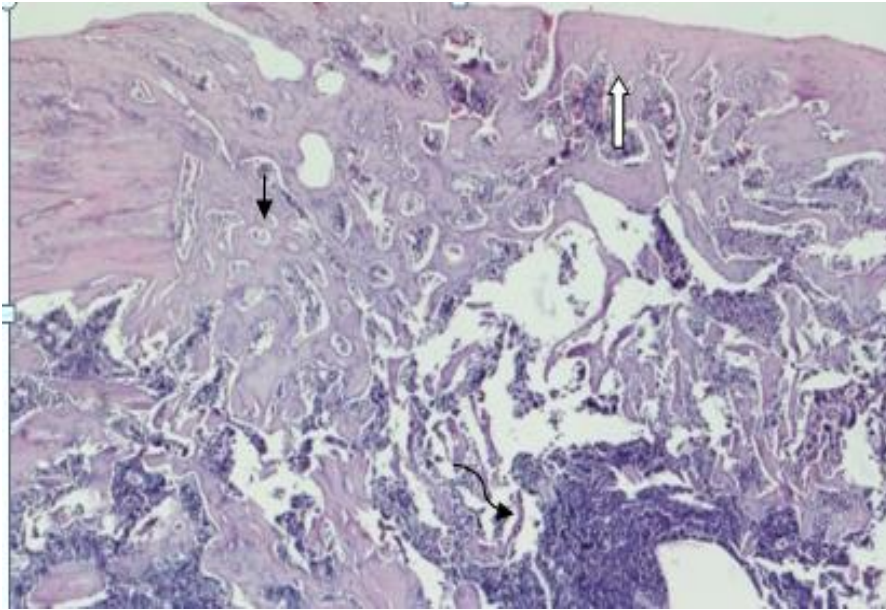


X100 Büyütme

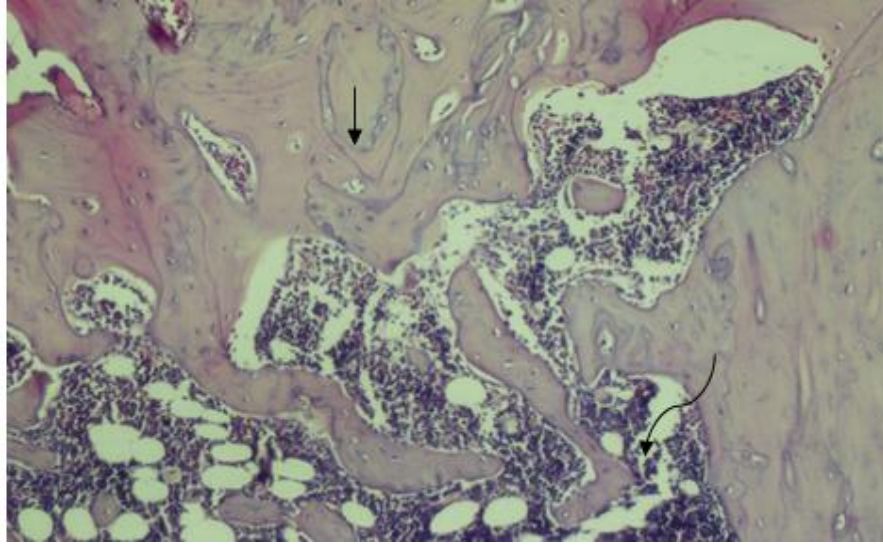
Şekil 4.2.7 ve Şekil4.2.8: Siyah oklar sement çizgilerini, eğri oklar medüller kavitenin daraldığını göstermektedir.

Oldukça kalınlaşmış görünümde korteks ile devamlılık gösteren kırık alanında köprüleşme gösteren ‘remodelling’ evresinde egzajere kallus formasyonu izlenmiştir. Sayı ve kalınlıkları nispeten artmış görünümde matür kemik trabeküllerinde sement çizgileri mevcuttur. Kemik iliği mesafesi fokal olarak daralmıştır.

Olgu 5. Zoledronik Asit + Dvitamini verilen grup



X40 Büyütme



X100 Büyütme

Şekil 4.2.9 ve Şekil4.2.10: Siyah oklar sement çizgilerini, şeffaf oklar artmış korteks kalınlığını, eğri oklar ise medüller kavitedeki matür artmış kemik trabeküllerini göstermektedir.

İncelenen kesitlerde kırık alanında kalınlaşmış korteks devamlılığında ‘remodelling’ evresinde izlenen matür lameller kemik trabeküllerinde sement çizgileri izlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Osteoporozla bağlı kırıklar yaşlılarda sık görülmektedir ve populyasyondaki yaş ortalamasının artmasına bağlı olarak da sıklığı her geçen gün daha da artmaktadır. Vertebra cismi, proksimal humerus, femur ve distal radius kırığı bu kırıkların en sık grlenlerindedir. Bu kırıklar yaşlılarda mortalite, morbidite, ve hastanede kalmaya neden olmaktadır.[67]Osteoporotik kalça kırıkları; endüstriyel ülkelerde yaşayan yaşlı hastalarda morbidite, mortalite ve özgürlük kaybının en önemli nedenidir.[68,69] İlk kırık oluşmasının ardından kalça kırıklarında trabeküler mimari immobilizasyona bağlı olarak değişir. 80 yaşın üzerinde olma ve immobilizasyon ikinci kırık olma olasılığını artırmaktadır. İskelet zerindeki yükün eksikliği, kemiklerdeki kalsiyumun mobilizasyonunun artmasına neden olur ayrıca kas tonusu azalmasına neden olarak düşme riskini ve ikinci kez kırık oluşma riskini artırmaktadır. [70]

Osteoporoz gibi kemik kırılğanlığında artış gösteren hastalıklarda ilk kez kırık görülmesi ve tekrar kırık oluşması görülmesi ihtimali artmaktadır. Osteomalazi, raşitizm ve osteoporoz gibi hastalıklar kırık oluşmasında en önemli risk faktörüdür.[73,74,75] Osteoporozun oluştuğunda tanınması ve doğru tedavisinin yapılması bugün hem bu kırıkların oluşmaması hem de kırıkların tedavilerinin yapılmasında önemli yer tutmaktadır. [76] Osteoporoz insidansı özellikle kadınlarda yaşam sürelerinin uzamasına bağlı olarak artmış ve bu yüzden osteoporotik kırıklar büyük sosyoekonomik sorunlara yol açmaktadır. Ortopedistler sık sık kemik metabolizma bozukluğuna bağlı kırıklarla karşılaşmaktadır.

Osteoporoz ilaçları temel amaç olan osteoporozun tedavisi ile kemik kırılabilirliğine bağlı kırıkları engeller. Ancak kırık oluştuğunda hızlı ve sorunsuz kırık iyileşmesi de çok önemlidir. İnsanlardaki kırık iyileşmesinde osteoporoz ilaçlarının etkileri az bilinmektedir. [77]

Bu çalışma ile bir osteoporotik ilaç olan zoledronik asitin ratlardaki osteoporotik kırık modelinde kırık iyileşmesini olumlu yönde etkilediği tespit edilmiş ve bu ilaç ile yapılacak insan çalışmaları ile klinikteki osteoporotik kırık iyileşmesinin bir parçası olabileceği ön görülmektedir.

Çok sayıda kırık; kırık iyileşmesinin gecikmesi nedeniyle komplike olmaktadır. Bu; yaşlı, osteoporotik, postmenopozal ve beslenme bozukluğu olan hastalarda daha belirgindir. Kırık kaynamaması; kaynama sürecinde belirgin duraklama ile karakterizedir ve çoğu vakada ek girişime ihtiyaç duymaktadır. Bu, hasta için hayatını olumsuz yönde etkileyen önemli bir komplikasyondur. Ayrıca sağlık harcamalarını da artırmaktadır.

Kırık iyileşmesinin biyolojik süreci komplekstir ve birçok dış faktörden etkilenmektedir. Bunlar hasta ile ilgili sağlık durumu ve beslenme durumu gibi faktörler olabildiği gibi hasta bağımsız kırık stabilizasyonu ve travma şiddeti gibi faktörler de olabilir.

Bizim çalışmamız kırık iyileşmesini etkileyebilecek diğer faktörleri engellemek amacıyla aynı şekilde beslenen aynı ortamda yaşayan aynı şekilde beslenen ağırlıkları benzer aynı cins hayvanlar üzerinde yapılmıştır . kırık stabilizasyonu ve travma şiddeti gibi faktörlerden etkilenmemesi amacıyla tüm ratlara aynı protokol ile kırık modeli oluşturulmuş ve kırık iyileşmesi histolojik ve biyomekanik olarak incelenmiştir.

Kırık iyileşme problemleri hastanın yaşamını olumsuz yönde etkiler ve sağlık harcamalarını artırır. İkinci bir cerrahi veya kemik biyolojisini stimüle etmek gerekir. Kırık iyileşmesini artırmak için yapılacak gelecek biyoteknolojik çalışmalar yararlı olacak ve bu tür sorunların çözümünde faydalı olabilecektir. [78]

Kırık kaynaması hızlı kemik rejenerasyonunu takiben yeni oluşturulan kemikte osteoklastların öncülüğünde yeniden şekillenme ile eski geometrik konfigürasyonuna ve yapısal integrasyonuna dönmesi olayıdır. Kırık iyileşmesi çoğu vakada sorunsuz olarak tamamlanır. Ancak %5-10 vakada gecikmiş kaynama ve kaynamama gerçekleşir. [79] Kaynamama; tedavideki bir bölümün yokluğuna bağlı yeni kemik oluşmasının bozulmasıdır. Bundan dolayı tam bir kırık iyileşmesi olabilmesi için normal bir biyolojik süreç gerekmektedir.

Çalışmada kullanılan zoledronik asitin birincil fonksiyonu osteoklast inhibisyonu ile olmaktadır. Çalışmamızda remodelling aşamasına kadar zoledronik asitin kırık iyileşmesini anlamlı olarak olumlu yönde etkilediği tespit edilmiştir. Ancak remodelling aşamasında kırık iyileşmesini nasıl etkileyeceği bu çalışma ile açığa kavuşturulamamıştır. Bu nedenle daha uzun takip sürelerini içeren yeni çalışmalara gereksinim olduğu aşikardır.

Birçok molekül ve ilaç kırık iyileşmesini hızlandırmak ve artırmak amacıyla denenmiş ve kullanılmıştır.

Hayvan çalışmalarında; sistemik uzun dönem kortikosteroid kullanımı kırık iyileşmesini ve kallus sertliğini engeller. [35] Klinik çalışmalarda intertrokanterik kalça kırıklarının %6,5 oranında artmış kaynamama ile sonuçlandığı gösterilmiştir. [36] Steroidlere ek olarak

NSAİDlerin antiprostaglandin aktivitelerinden dolayı uzamış kaynama zamanı ile ilişkilendirilmiştir. Hayvan verileri göstermiştir ki COX 2 selektif NSAİD lerin doz bağımsız olarak kırık iyileşmesini etkilemektedir ve kırık sonrası bakımın ilk aşamalarında uzak durulması gerekmektedir. [37]

Jejebalin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada metforminin kırık iyileşmesine herhangi bir etkisi olmadığını göstermiştir. [84]

Anjiogenez kırık sonrası rejenerasyonda temel rol oynamaktadır. 2 temel hormonal yolak anjiogenezi kontrol etmektedir. Bunlar VEGF yolağı ve anjiopietin yolağıdır. Keramaris ve arkadaşları [85] yaptıkları çalışmada VEGF ün kritik kritik boyutlardaki kemik defektlerinin tedavisinde anlamlı olabilmektedir. Ve VEGF ün temel olarak osteoprogenitör hücrelerin osteoblastalara dönüştüğünü ve rejenere olan kemik dokusundaki mineralizasyonu artırdığını bulmuşlardır.

Stronsiyum ranelat kemik yapımını artıran ve kemik resorpsiyonunu engelleyerek etki gösteren bir ilaçtır ve potansiyel olarak kemik iyileşmesini artırabilecek bir ilaçtır. Venöz tromboemboliye neden olması ve fenilketonurili hastalarda kullanılamaması nedeniyle klinik kullanımı kısıtlanmıştır. Kırık iyileşmesine olan etkileri az bilinmektedir ve kemik yapımında hem kemik yapımın artıma hem de resorpsiyonunu engellemesi sebebiyle stronsiyum ranelat ile ilgili yeni çalışmalar yapılmaktadır. Kırık iyileşmesine olumlu etkileri gösterilmiştir. Ülkemizde ise potansiyel yan etkilerinden dolayı kullanımı kısıtlanmıştır. Dolayısıyla kırık iyileşmesine olumlu etkileri gösterilmesine rağmen bu konudaki klinik kullanımı konusunda dikkatli olunması gereken bir moleküldür.

Paratiroid hormon osteoporoz tedavisinde kullanılan kemik üzerinde anabolik etki gösteren ilk moleküldür. Parat hormonun kırık iyileşmesine olan etkisini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar sonrasında parat hormon kırık iyileşme sorunu olan hastalarda potansiyel tedavi seçeneği olmuştur. Ancak bu konuda da çok sayıda klinik alışıma ihtiyaç vardır. [80]

Teriparatid 2002 yılında FDA tarafından onaylanmış PTH'nın ilk 34 aminoasidini içeren rekombinan bir peptiddir. Teriparatidin sürekli verilmesi kemik kaybına neden olurken aralıklı verilmesinin kemik üzerinde anabolik etkisi vardır ve kemik oluşumunu stimüle eder. Teriparatidin; kemik mimarisini güçlendiren, hem kansellöz hem de kortikal kemikte artış meydana getiren bir ilaçtır. Anabolik etkisini osteoblast stimülasyonu ile gerçekleştirir. Teriparatidin trabeküler kemikteki etkileri kortikal kemikteki etkilerinden daha fazladır. Çünkü trabeküler kemikteki osteoblastlara olan etkileri kortikal kemikteki osteoblastlara olan etkisinden daha fazladır. Teriparatidin kırık kallusunun gücünü artırarak kırık iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir. [86] Hayvan çalışmalarında encondral kemikleşme kemik yeniden şekillenmesini artırdığı gösterilmiştir. [86]

Chintamaneni ve ark [81] bir olgu sunumunda 57 yaşında erkek hasta motosiklet kazası sonrasında sternum kırığı geçiren bir hastayı tedavi etmişler. Tedavide sternum kırığında kaynamama görülmüş sonrasında teriperatid kullanmışlar ve 9 ay sonra kırık iyileşmesi gerçekleşmiştir. Rubery ve Bukata ise [82] tip 3 odontoid kırığı olan 3 hastayı konservatif olarak tedavi etmişler kırık kaynamaması sonrasında teriperatid kullanılarak klinik iyileşme biyolojik şekilde gerçekleştirilmiştir.

Denosumab, osteoklast formasyonunu ve fonksiyonunu inhibe ederek etki gösteren yeni satışı sunulan antiresorptif bir ajandır. Bir fare çalışmasında tek taraflı transvers femur kırığı oluşturulmuş, ve farelere 10mg/kg denosumab, alendronat 0,1 mg/kg 42 gün boyunca haftada iki kez verilmiş, kallustaki mineralize kıkırdak miktarında artış tespit edilmiş. Ancak remodelling ve kallus organizasyonu gecikmiştir. Kırık süreci gecikmiş olmasına rağmen kırık bölgesindeki kallus gücü kontrole göre anlamlı şekilde artmış olarak bulunmuştur. Bu çalışmada denosumabın etkileri bifosfonatlar ile aynıdır ama daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. [83]

Bizim çalışmamızda zoledronik asitin etkileri denosumab ile paralellik göstermektedir. Biz bunu etki mekanizmasındaki benzerliğe bağladık. Ancak bizim çalışmamızda osteoporoz oluşturulmuş olması osteoporoz tedavisinde kullanılan bu molekülün osteoporotik kırık iyileşmesi konusundaki etkisi gösterilmiştir.

Zoledronat; kırık kaynaması sırasında metafizdeki kemik kitlesini artıran, en potent bifosfonattır [8, 12] ve osteoporoz, paget hastalığı, metastatik ve osteolitik kemik hastalıkları, malign hiperkalsemi ve osteogenezis imperfekta gibi birçok hastalıklarda kullanılmaktadır. [49]

Yaptığımız çalışma ile amaçladığımız şekilde zoledronik asit tedavisi yapılan osteoporotik ratlarda kırık iyileşmesi zoledronik asit tedavisi alan ratların tibialarında tedavi verilmeyen ve kalsiyum ve D vitamini verilen rat tibialarına göre kemik iyileşmesi histolojik olarak daha fazla kallus dokusu içerir şekilde yani artmış kemik iyileşmesi ve biyomekanik olarak artmış burulma gücü ile daha sağlam kemik yapısına sahip olduğu ve bulunmuştur. Ancak zoledronik asit tedavisine

kalsiyum ve D vitamini eklenmesi ile histolojik ve biyomekanik kemik özelliklerinde ek bir değişim elde edilememiştir.

Bununla bağlantılı olarak osteoporotik kırığı olan hastaların tedavilerine tek doz Zoledronik asit eklendiğinde kırık kallusları daha güçlü olacaktır. Bu ise bize erken mobilizasyon imkânı ve daha iyi implant tutunumu sağlayacak ve sonuç olarak da ikinci kez kırık oluşma riskini azaltacaktır. Hastaların mortalite, morbidite ve hastanede kalış süresi azalacaktır.

Çalışmamızda; biyomekanik test sırasında kırık oluşturmak için uygulanan maksimum burma gücü zoledronik asit grubunda kontrol grubu ve kalsiyum ile D vitamini verilen gruba göre anlamlı olarak artmış olarak bulundu. Bu bize; yeniden kırık oluşturmak için Zoledronik asit verilen gruptaki kemiklere kontrol grubundaki ve kalsiyum ile D vitamini verilen gruptaki kemiklere oranla daha fazla kuvvet uygulamamız gerektiğini gösterdi. Ancak burulma açısı ve bu kuvvetin burulma açısına bölünmesi ile bulunan burulma sertliği değerlerinde anlamlı bir artış saptanmadı. Bir materyalin sertliği arttığında strese karşı verilen yanıtta gerinimi (strain) azalacak ve daha çabuk kırılma gerçekleşecektir. Bu açıdan burulma sertliğimizin anlamlı olarak artmaması kemiğin gelen streslere karşı gerinimini (strain) değiştirmemiş ve daha kolay kırılan bir kemik oluşmamıştır.

Çalışmamızda histolojik olarak tüm kesitlerde kırık kaynamasının remodelling safhasında olduğu görülmüştür. Zoledronik asit ve zoledronik asit ile D vitamini beraber verilen gruplarda kırık bölgesinde matür lameller kemik dokularında sement çizgileri görülmüştür. Bu bize kırık bölgesinde artmış bir kemik yapımı olduğunu göstermektedir.

Ayrıca kesitlerin bir bölümünde medullar kaviteyi daraltan köprüleşme gösteren aşırı kallus tespit edilmiştir. Ek olarak medüller kavitede matür ve kalınlaşmış kemik trabekülleri izlenmiştir. Kalsiyum ve D vitamini verilen grupta ise kemik iliği mesafesi; osteoporotik değişiklikleri yansıtan sayıca azalmış ve nispeten incelmış görünümde izlenmiştir ayrıca eozinofilik ve matür yapıda lameller kemik trabekülleri izlenmiştir. Kemikteki iyileşme tamamlanmıştır ve diğer olgulara göre iyileşmedeki kallus daha az olarak tespit edilmiştir.

Marcos Almeida Matos ve ark [2] yaptığı çalışmada zoledronik asitin kırık iyileşmesi üzerine olan histolojik etkileri incelenmiş ve kesitlerde geniş bir kallus oluşumu trabeküler kemik ile örgülü kemikte belirgin artış tespit etmişlerdir ve kırık iyileşmesini artırmadığını bulmuşlardır. Primer kemik yapımının arttığını yalnız remodelling fazındaki olası inhibisyona bağlı olarak bu durumun ortaya çıktığını savunmuşlardır. Bu çalışmada kırık oluşturulmasını takiben 1. 2. Ve 4. Haftalarda kesitler incelenmiş ve erken kırık iyileşme safhaları incelenmiştir. Bizim çalışmamızda ise kırık modeli oluşturulmasını takiben 6. Haftada kesitler incelenmiş ve remodelling fazındaki kırık iyileşmesi değerlendirilmiştir. Çalışmamızda ise kırık bölgesinde artmış lamellar kemik yapımı dikkati çekmektedir.

Klodronat, alendronat, etidronat ve incadronat gibi bifosfonatların kırık iyileşmesine olan etkisi araştırılmış ve kırık iyileşmesine etkisinin olmadığı gösterilmiştir. [58, 59,60] Ancak Kiely ve arkadaşları [8] distraksiyon osteogenezinde zoledronik asit kullanımı ile yeni kemik oluşumunda artış tespit etmiştir. Ayrıca zoledronatın metafizde kemik iyileşmesi sırasında muhtemelen remodelizasyon üzerinden yeni kemik oluşumunu artırdığı bildirilmiştir. [61] Bizim çalışmamızda da kırık

modelinin metafizer bölgede oluşturulmuş olması nedeniyle bu bölgede daha fazla kemik yapımı olduğu düşünülmüştür.

Matos çalışmasında, zoledronat alan grupta kallus hacminin daha geniş, örgümsü ve trabeküler kemikte belirgin şekilde artış tespit etmiştir. Bizim bulgularımızda Matos'un bulgularına paralel özelliktedir. Zoledronik asitin sadece osteoklastik aktivitenin azalması ile açıklanamayacak etkilerinin olması gerekmektedir. Çünkü Zoledronat alan iki çalışmada da yeni kemik oluşumunda artış tespit edilmiştir. Osteoklastik aktivitenin daha çok remodelling aşamasında etkili olduğu bilinmektedir ve erken kırık iyileşme döneminde neden kemik yapımının arttığına dair yeterince histopatolojik kanıt bulunmamaktadır. Erken dönem kemik miktarı ve hacim artışını açıklamak için daha ileri histopatolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Matos remodelizasyon aşamasında osteoklastik aktivitenin baskılandığını bulmuştur. Fakat yukarıda da tartışıldığı gibi geç dönem osteoklastik aktivitenin azalmasının erken dönem kemik yapımını açıklaması mümkün değildir. Zoledronik asitin erken iyileşme döneminde anabolik etki gösterme olasılığı yüksektir.

Zoledronatın etkisi diğer bifosfonatlardan farklı değildir. Peter, Li Goodship gibi yazarlar sırasıyla alendronat, incadronat ve pamidronat ile yapılan kemik iyileşmesi deneysel modellerinde yeni kemik oluşumunda artış olduğunu bildirmişlerdir. [62,63,64] Ayrıca bu çalışmaların hiçbirinde bifosfonatların kırık iyileşmesine olumsuz etki gösterdiği bildirilmemiştir.

Zoledronat en etkin bifosfonattır ve etki mekanizması pamidronat ile benzerdir. Amanat ve ark; [65] kemik iyileşmesinde zoledronatın, kallus kemik mineral içeriğini artırdığını, mekanik dayanıklılığı daha yüksek bir kemik doku edilmesini sağladığını tespit etmişlerdir.

Mc Donald ve ark da yaptığı çalışmada primer kemik trabeküllerinde bozulma, daha fazla miktarda kallus ve mekanik dayanıklılık elde etmişlerdir. [66]

Bütün bu çalışmalarda bifosfonat alan gruplarda yeni kemik hacminde artış olması, osteoklastik aktivitenin erken iyileşme fazında inhibisyonuna bağlı olarak ortamdan yeni kemik oluşumunun uzaklaştırılmamasına bağlı olabilir. Bununda göz ardı edilmemesi gerekir. Fakat neden ne olursa olsun bifosfonatların kırık iyileşmesine olumsuz bir etkisi yoktur. Daha önceki çalışmalar normal kemik dokusu üzerinde yapılmıştır. Bizim çalışmamız osteoporotik kemik dokusu üzerinde yapılmış ve sonuç olarak benzer kırık kallusu ve biyomekanik dayanıklılık artışı tespit edilmiştir.

Bir diğer çalışmada Yuji ve ark [54] ratlarda femoral kırık modelinde BMP2 ve zoledronik asitin kırık iyileşmesine olan etkilerini araştırmış ve 2. Haftada bakılan histolojik kesitlerinde kırık hattında kırık dokunun oluşumu ile immatür yeni kemik oluşumu tespit etmişlerdir.

Ozturan ve ark [55] yaptığı bir çalışmada osteoporotik ratlarda osteoporoz için kullanılan bir diğer ilaç olan stronsiyum ranelatin etkisi incelenmiş ve kırık iyileşmesinde artış tespit etmişlerdir. Bu çalışmada osteoporoz kriteri olarak BMD ölçümlerinde anlamlı düşme kriteri olarak alınmıştır ve BMD 0,27 den 0,26 ya düşmüştür sonuç olarak %3 KMD düşüşü görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise %4,89- %20,31 oranında KMD de düşme mevcuttur.

Bir diğer çalışmada, Shuid ve ark osteoporotik kemikte erken kırık iyileşme fazında alfa tokoferolün etkisini araştırmış ve kallus hacmi ile safhasında değişiklik olmamasına rağmen kırık iyileşmesini olumlu

etkilediğini bulmuş bunu da alfa tokoferolün anti oksidan etkisine bağlamıştır. [56]

Bir diğer çalışmada ise Lingjie Fu ve ark overektomize rat femurlarındaki kırık iyileşmesine 1-25 dihidroksi vitamin D nin etkilerini araştırmış ve 1, 25 dihidroksi vitamin D nin histomorfometrik parametreleri, mekanik dayanıklılığı artırarak kırık iyileşmesini güçlendirdiğini bulmuş ve [57] bu durumu ise örgülü kemiğin lamellar kemiğe dönüşümünü artırdığına bağlamışlardır. Yaptığımız çalışmada kalsiyum ve D vitamini verilen grupta diğer gruplara göre histopatolojik ve biyomekanik olarak kırık iyileşmesinde olumlu bir değişiklik tespit edilmemiştir. Bunun nedeni ise Lingjie Fu ve arkadaşlarının çalışmasında 3 nokta yüklenmesi ile tekrar kırık oluşturulmuş çalışmamızda ise burma ile tekrar kırık oluşturulmuştur bu ise farklılığın nedeni olabilir.

Ortopedistlerin görevi kırık stabilizasyonu ile bitmemektedir. Alta yatan hastalığın tedavisi ve kırık iyileşmesi olumlu yönde etkileyecek spesifik ilaçları kullanması gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Osteoporotik ratlarda oluşturulan kırık modelinde tek doz zoledronik asit tedavisi kırık iyileşmesini biyomekanik ve histolojik olarak olumlu yönde etkilemiştir.
2. Osteoporotik ratlarda oluşturulan kırık modelinde günlük verilen kalsiyum ve D vitamini ile yapılan tedavi kırık iyileşmesini etkilememiştir.
3. Zoledronik asit tedavisine kalsiyum ve D vitamini eklenmesinin kırık iyileşmesinin ek bir katkısı tespit edilememiştir.
4. Osteoporotik kırık tedavisi sırasında tek doz zoledronik asit tedavisi verilmesi kırık iyileşmesine olumlu katkıda bulunacaktır. Bunu net olarak söyleyebilmek için klinik çalışmalara gereksinim vardır.
5. Osteoporotik kırık tedavisine kalsiyum ve D vitamini verilmesinin ya da Zoledronik asit tedavisine eklenmesinin normal beslenen hastalarda her hangi bir katkısının olmayacağı düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

- 1) Giannoudis P ,Tzioupis C , Almalki T, Buckley R. Fracture healing in osteoporotic fractures: is it really different? A basic science perspective. *Injury* 2007; 38 (1): 90–99
- 2) Matos MA, Tannuri U, Guarniero R. The effect of zoledronate during bone healing. *J Orthop Traumatol.* 2010 March; 11(1): 7–12.
Published online 2010 February 19.
- 3) Greendale GA, Barrett-Connor E, Ingles S, et al. Late physical and functional effects of osteoporotic fracture in women. The Rancho Bernardo Study. *J Am Geriatr Soc* 43: 955–961.
- 4) Lim LS, Horksema LJ, Sherin K; ACPM Prevention Practice Committee: Screening for osteoporosis in the adult U.S population. ACPM position statement on preventive practice. *M J Prev Med* 2009; 36(4) :366-375.
- 5) Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *Bone Miner Res* 2000; 15(4): 721–739
- 6) Russell RGG. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1068: 367–401..
- 7) Rosen CJ ed: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of mineral metabolism*, ed 7. Washington DC, American Society of Bone and mineral research, 2008
- 8) Kiely P, Ward K, Bellamore MC, Briody J, Cowell CT, Little DG. Bisphosphonate rescue in distraction osteogenesis. a case series. *J Pediatr Orthop.* 2007;27(4): 467–471.
- 9) Brumbaugh PF, Speer DP, Pitt MJ, 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 a metabolite of vitamin D that promotes bone repair. *Am. J. Pathol.*, 1982; 106: 171–179.
- 10) Delgado-Martinez AD, Martinez ME, Carrascal MT, Rodriguez-Avial M , Munuera L, Effect of 25-OH-vitamin D on fracture healing in elderly rats. *J. Orthop. Res.*, 1998; 16: 650–653.

- 11) Omeroglu H, Ates Y, Akkus O, Korkusuz F, Bicimoglu A, Akkas N. Biomechanical analysis of the effects of single high-dose vitamin D3 on fracture healing in a healthy rabbit model. *Arch. Orthop. Trauma Surg.*, 1997; 116: 271–274.
- 12) Barnes GL, Kostenuik PJ, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Growth Factor Regulation of fracture repair. *J Bone Miner Res* 1999; 14(11): 1805-1815
- 13) Einhorn, Tajeska RJ, Rush EB, Levine PN, Horowitz MC. The expression of cytokine activity by fracture callus. *J Bone Miner Res* 1995;10(8): 1272-1281.
- 14) Rundle CH, Wang H Yu H. Microarray analysis of gene expression during inflammation and endochondral bone formation stages of rat femur fracture repair. *Bone* 2006; 38(4): 521-529
- 15) Gerstenfeld LC, Cho TJ, KonT. Impaired fracture healing in the absence of TNF- alpha signaling . The role of TNF- alpha in endochondral cartilage resorption. *J Bone Miner Res* 2003; 18(9): 1584-1592
- 16) Gerstenfeld LC, Cho TJ, KonT. Impaired intramembranous bone formation during bone repair in the absence of tumor necrosis factor- alpha signaling *Cells Tissues Organs* 2001;169(3): 285-294
- 17) Zhang X, Schwarz EM, Young DA, Puzas JE, Rosier RN, O’Keefe RJ. Cyclooxygenase- 2 regulates mesenchymal cell differentiation in to the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair. *J Clin Invest* 2002;109(11): 1405-1415
- 18) Gerstenfeld LC, Thiede M, Seibert K. Differential inhibition of fracture healing by non selective and cyclooxygenase- 2 selective nonsteroidal anti inflammatory drugs. *J Orthop Res* 2003;21(4): 670-675
- 19) Thompson Z, Miclau T, Hu D Helms JA. A model for intramembranous ossification during fracture healing. *J Orthop Res* 2002;20(5): 1091-1098

- 20) Kronenberg HM. PTHrP and skeletal development. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1068: 1-13
- 21) Behonick DJ, Xing Z, Lieu S. Role of matrix metalloproteinase 13 in both endochondral and intramembranous ossification during skeletal regeneration. *PLoS One* 2007;2(11): 1150
- 22) Colnot C, Thompson Z, Miclau T, Werb Z, Helms JA. Altered fracture repair in the absence of MMP9. *Development* 2003;130(17): 4123-4133
- 23) Brinker MR, O'Connor DP, Monla YT, Earthman TP. Metabolic and endocrine abnormalities in patients with nonunion. *J Orthop Trauma* 2007;21(8): 557-570.
- 24) Hughes MS, Kazmier P, Burd TA. Enhanced fracture and soft tissue healing by means of anabolic dietary supplementation. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88(11): 2386-2394
- 25) Wang A, Powell A. The effects of obesity surgery on bone metabolism: What orthopedic surgeons need to know. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2009;38(2):77-79
- 26) Loder RT. The influence of diabetes mellitus on the healing of closed fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1988;232: 210-216
- 27) Macey LR, Kana SM, Jinguishi S, Terek RM, Borretos J, Bolander ME: Defects of early fracture-healing in experimental diabetes. *J Bone Joint Surg Am* 1989;71(5): 722-733
- 28) Kayal RA, Alblowi J, Mv Kenzie E. Diabetes causes the accelerated loss of cartilage during fracture repair which is reversed by insulin treatment *Bone* 2009;44(2):357-363

- 29) Li C, Mori S, Li J. Long- term effect of incadronat disodium (YM-175) on fracture healing of femoral shaft in growing rats. *J Bone Miner Res* 2001;16(3):429-436
- 30) Rozental TD, Vazquez MA, Chacko AT, Ayogu N, Bouxsein ML. Comparison of radyographic fracture healing in the distal radius for patients on and off bisphosphonate terapy. *J Hand Surg Am* 2009;34(4): 595-602.
- 31) Solomon DH, HOchberg MC, Mogun H, Schneeweiss S: The relation between bisphosphonate use and non- union of fractures of the humerus in older adults. *Osteoporos Int* 2009;20(6): 895-901.
- 32) Lenart BA, Neviaser AS, Lyman S. Associated low energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: A case control study. *Osteoporos Int*2009;20(8): 1353-1362.
- 33) Kwek EB, Goh SK, Koh JS, Png MA,Howe TS. Emerging patern of subtrochanteric stres fractures: long term complication of alendronat terapy? *Injury* 2008;39(2): 224-231.
- 34) Black DM, Kelly MP, Genant HK. Fracture intervention Trial Steering Commitee; HORIZON pivotal fracture Trial Steering Commitee: Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric and diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010;362(19): 1761-1771.
- 35) Waters RV, Gamradt SC, Asnis P. Systemic corticosteroids inhibit bone healing in arabbit unlar osteotomy model. *Acta Orthop Relat Res* 1993;294: 181-186.
- 36) Bogoch ER, Ouellette G, Hastings DE: Intertrochanteric fractures of the femur in rheumatoid arthritis patients. *Clin Orthop Relat Res* 1993;294: 181-186.

- 37) Dimmen S, Nordsletten L, Madsen JR. Parecoxib and indomethacin delay early fracture healing: A study in rats. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467(8):1992-1999.
- 38) Rosen CJ, ed. *Primer on the metabolic Bone Diseases and disorders of mineral metabolism*, ed 7. Washington DC, American Society for Bone and Metabolic Research, 2008.
- 39) Bouxsein ML, Chen P, Glass EV, Kallmes DF, Delmas PD, Mitlak BH. Teriperatide and raloxifene reduce the risk of new adjacent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. Results from two randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91(6): 1329-1338.
- 40) Geusens P, Sambrook P, Lems W. Fracture prevention in men. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5(9): 497-504
- 41) Pleiner- Duxneuner J, Zwettler E, Paschalis E, Roschger P, Nell Duxneuner V, Klaushofer K. Treatment of osteoporosis with parathyroid hormone and teriparatide. *Calcif Tissue int* 2009;84(3) 159-170.
- 42) Raisz LG, Trummel CL, Holick MF, DeLuc HF. a, 1,25-dihydroxycholecalciferol: a potent stimulator of bone resorption in tissue culture. *Science* 1972; 175: 768–769.
- 43) Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr. Rev.*, 1999; 20: 345–357.
- 44) Shiraishi, Higashi S, Ohkawa H, Kubodera N, Hirasawa T Ezawa I. The advantage of alfacalcidol over vitamin D in the treatment of osteoporosis. *Calcif. Tissue Int.*, 1999; 65: 311–316

- 45) Brumbaugh PF, Speer DP, Pitt MJ. 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 a metabolite of vitamin D that promotes bone repair. *Am. J. Pathol.*, 1992; 106: 171–179
- 46) Delgado-Martinez AD, Martinez ME, Carrascal MT, Rodriguez-Avial M, Munuera L. Effect of 25-OH-vitamin D on fracture healing in elderly rats. *J. Orthop. Res.*, 1998; 16: 650–653
- 47) Russell RGG. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1068: 367–401.
- 48) Russell RGG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics.* 2007;119: 150–162.
- 49) Russell RG, Croucher PI, Rogers MJ. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. *Osteoporosis Int.* 1999;9: 566–580.
- 50) Matos MA, Araújo FP, Paixão FB. The effect of zoledronate on bone remodeling during the healing process. *Acta Cir Bras.* 2007;22: 115–119.
- 51) Tarantino U, Cerocchi I, Scialdoni A, Saturnino L, Feola M, Celi M, Liuni FM, Lolascon G, Gasbarra E. Aging *Clin Exp Res.* 2011;23(2): 62-66. Review.
- 52) Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone.* 2006;38(5): 617–627.
- 53) Dunford JE, Thompson K, Coxon FP. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;296(2): 235–242.
- 54) Yuji D, Masashi M, Toyomi Y, Katsutoshi H, Masashi K, Hiroshi T. Manipulation of the anabolic and catabolic responses with BMP-2 and zoledronic acid in a rat femoral fracture model. *Bone* 2011; 49: 777–782

- 55) Ozturan KE, Demir B, Yucel I, Cakıcı H, Yilmaz F, Haberal A. Effect of strontium ranelate on fracture healing in the osteoporotic rats. *J Orthop Res.* 2011;29(1): 138-42
- 56) Mohamad S, Shuid AN, Mohamed N, Fadzilah FM, Mokhtar SA, Abdullah S, Othman F, Suhaimi F, Muhammad N, Soelaiman IN. The effects of alpha-tocopherol supplementation on fracture healing in a postmenopausal osteoporotic rat model. *Clinics (Sao Paulo).* 2012; 67(9):1077-1162
- 57) Fu L, Tang T, Miao Y, Hao Y, Dai K. Effect of 1,25-dihydroxy vitamin D3 on fracture healing and bone remodeling in ovariectomized rat femora. *Bone.* 2009 ;44(5): 893-901.
- 58) Madsen JE, Berg-Larsen T, Kirkeby OJ, Falch JA, Nordsletten L. No adverse effects of clodronate on fracture healing in rats. *Acta Orthop Scand.* 1998;69: 532–536.
- 59) Li J, Mori S, Kaji Y, Kawanishi J, Akiyama T, Norimatsu H. Concentration of bisphosphonate (incadronate) in callus area and its effects on fracture healing in rats. *J Bone Miner Res.* 2000;15: 2240–2251.
- 60) Peter CP, Cook WO, Nunamaker DM, Provost MT, Seedor JG, Rodan GA. Effect of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs. *J Orthop Res.* 1996; 14: 79–84.
- 61) Matos MA, Araújo FP, Paixão FB. The effect of zoledronate on bone remodeling during the healing process. *Acta Cir Bras.* 2007;22: 115–119
- 62) Li J, Mori S, Kaji Y, Kawanishi J, Akiyama T, Norimatsu H. Concentration of bisphosphonate (incadronate) in callus area and its effects on fracture healing in rats. *J Bone Miner Res.* 2000;15: 2240–2251.
- 63) Peter CP, Cook WO, Nunamaker DM, Provost MT, Seedor JG, Rodan GA. Effect of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs. *J Orthop Res.* 1996;14: 79–84

- 64) Goodship AE, Walker PC, McNally D, Chambers T, Green JR. Use of a bisphosphonate (pamidronate) to modulate fracture repair in ovine bon. *Ann Oncol.* 1994;5(7): 53–55.
- 65) Amanat N, Mcdonald M, Godfrey C, Bilston L, Little D. Optimal timing of bolus intravenous zoledronic acid in a rat fracture model. *J Bone Miner Res.* 2007;22(6): 867–876.
- 66) McDonald MM, Dulai SK, Godfrey C, Szynda T, Little DG. Bolus or weekly zoledronic acid administration does not delay endochondral fracture repair but weekly dosing enhances delays in hard callus remodeling. *Bone.* 2008;43(4): 653–662
- 67) Guido G, Scaglione M, Fabbri L, Ceglia MJ. The “osteoporosis disease” *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2009;6(2):114–120.
- 68) Keene GS, Parker MJ. Mortality and morbidity after hip fractures. *BMJ.* 1993;307:1248–1250.
- 69) Cumming RG, Klineberg R, Katelari A. Cohort study of risk of institutionalization after hip fracture. *Aust N Z J Public Health.* 1996;20:579–582.
- 70) Angthong C, Suntharapa T, Harnroongroj T. Major risk factors for the second contralateral hip fracture in the elderly. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2009;43(3):193–198
- 71) Taguchi Y, Pereira BP, Kour AK, Pho RW, Lee YS. Autoclaved autograft bone combined with vascularized bone and bone marrow. *Clin Orthop Relat Res.* 1995;(320):220-250.
- 72) Uchida A, Nade S, McCartney E, Ching W. Bone ingrowth into three different porous ceramics implanted into the tibia of rats and rabbits. *J Orthop Res.* 1985;3(1):65-77.
- 73) Leali PT, Muresu F, Melis A, Ruggiu A, Zachos A, Doria C. Skeletal fragility definition. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2011;8(2):11-13.
- 74) Della Carbonare L, Giannini S. Bone microarchitecture as an important determinant of bone strength. *J Endocrinol Invest* 2004; 27(1):99-105.

- 75) Piscitelli P, Brandi ML, Chitano G, Argentiero A, Neglia C, Distante A, Saturnino L, Tarantino U. Epidemiology of fragility fractures in Italy. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2011;8(2):29-34.
- 76) Barnett E, Nordin BEC. The radiological diagnosis of osteoporosis a new approach. *Clin Radiol* 1960;11:166-175.
- 77) Alegre DN, Ribeiro C, Sousa C, Correia J, Silva L, de Almeida L. Possible benefits of strontium ranelate in complicated long bone fractures. *Rheumatol Int* 2012;32:439-443.
- 78) Otero- Alvaro A, Moreno E. Atrophic humeral shaft nonunion treated with teriparatide (rh PTH 1-34): a case report. *J Shoulder Elbow Surg* 2010;19(7): 22-30.
- 79) Bishop GB, Einhorn TA. Current and future clinical applications of bone morphogenetic proteins in orthopaedic trauma surgery. *Int Orthop* 2007;31(6):721-727.
- 80) Jørgensen NR, Schwarz P. Effects of Anti-osteoporosis Medications on Fracture Healing *Curr Osteoporos Rep* 2011;9:149-155.
- 81) Chintamaneni S, Finzel K, Gruber BL. Successful treatment of sternal fracture nonunion with teriparatide. *Osteoporos Int* 2010;21(6):1059-1122.
- 82) Rubery PT, Bukata SV. Teriparatide may accelerate healing in delayed unions of type III odontoid fractures: A report of 3 cases. *J Spinal Disord Tech* 2010;23(2):151-156.
- 83) Gerstenfeld LC, Sacks DJ, Pelis M, Mason ZD, Graves DT, Barrero M, Ominsky MS, Kostenuik PJ, Morgan EF, Einhorn TA. Comparison of effects of the bisphosphonate alendronate versus the RANKL inhibitor denosumab on murine fracture healing. *J Bone Miner Res* 2009;24:196-208.

84) Jeyabalan J, Viollet B, Smitham P, Ellis SA, Zaman G, Bardin C, Goodship A, Roux JP, Pierre M, Chenu C. The anti-diabetic drug metformin does not affect bone mass in vivo or fracture healing. *Osteoporos Int.* 2013 ;24(10) :2659-2729.

85) Keramaris NC, Calori GM, Nikolaou VS, Schemitsch EH, Giannoudis PV. Fracture vascularity and bone healing: a systematic review of the role of VEGF. *Injury.* 2008;39 (2):45-57.

86) Giannotti S, Bottai V, Dell'osso G, Pini E, De Paola G, Bugelli G, Guido G. Current medical treatment strategies concerning fracture healing. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2013 ;10(2):116-120.