



T.C
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

RATLARDA NARKOTİK AJANLARIN KIRIK KAYNAMASINA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Evren ÖZŞEKER

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Aydın KALACI

HATAY - 2017

T.C
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

RATLARDA NARKOTİK AJANLARIN KIRIK KAYNAMASINA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Evren ÖZŞEKER

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Aydın KALACI

HATAY – 2017

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

RATLARDA NARKOTİK AJANLARIN KIRIK KAYNAMASINA ETKİSİ

Dr. Evren ÖZŞEKER

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekan

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

Prof. Dr. Aydın KALACI
Anabilim Dalı Başkanı

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

Tez Danışmanı.....Prof. Dr. Aydın KALACI

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof.Dr. Aydın KALACI
2. Prof. Dr. Yunus DOĞRAMACI
3. Doç. Dr. Cenk ÖZKAN

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
TABLO DİZİNİ.....	III
ŞEKİL DİZİNİ.....	V
RESİM DİZİNİ.....	VI
TEŞEKKÜR.....	VII
ÖZET.....	VII
ABSTRAC.....	IX
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Kemik Doku.....	3
2.1.1. Kemik Dokusu Tanımı	3
2.1.2. Kemik Histolojisi.....	3
2.1.3. Kemik Zarları	5
2.1.4. Kemik Matriksi.....	6
2.1.5. Kemiğin Hücresel Yapısı.....	7
2.1.6. Kemik Dolaşımı ve Fizyolojisi.....	8
2.2. Kemik Oluşumu Tipleri	11
2.2.1. Enkondral Kemik oluşumu.....	12
2.2.2. İntramembranöz Kemikleşme.....	12
2.3. Kemiğin Yaralanması ve Tamiri.....	12
2.3.1. Kırık ve Kırık İyileşmesi Tanımı.....	13
2.3.2. Kırık İyileşmesi.....	13
2.3.3. Kırık İyileşmesini Etkileyen Faktörler.....	18
2.3.3.1. Yerel Faktörler.....	18
2.3.3.2.Genel Faktörler.....	21
3. MATERYAL VE METOD.....	25
3.1. Ratların Madde Bağımlısı Yapılması.....	26
3.2. Cerrahi Teknik	27
4. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	33

4.1. Biyomekanik Değerlendirme.....	33
4.2.Histopatolojik Değerlendirme	36
4.3.Radyolojik Değerlendirme.....	40
5. BULGULAR VE İSTATİKSEL ANALİZ.....	45
5.1. Biyomekanik Değerlendirme.....	45
5.2.Histopatolojik Bulgular.....	49
5.3.Radyolojik Bulgular	54
6. TARTIŞMA.....	58
7. SONUÇ.....	66
8. KAYNAKLAR.....	67
9. ÖZGEMİŞ.....	73

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Deney hayvanları dağılım tablosu	25
Tablo 2. Histopatolojik değerlendirmede kullanılan skorlama sistemi	37
Tablo 3. Radyolojik değerlendirmede kullanılan skorlama sistemi.....	40
Tablo 4. Biyomekanik değerlendirme sonuçları (Newton olarak).....	45
Tablo 5. Biyomekanik verilerin Kruskal Wallis testine göre median ve standart sapma değerleri.....	47
Tablo 6. Biyomekanik verilerin Kruskal Wallis testi sonuçları	48
Tablo 7. Kontrol grubu ve morfin grubu biyomekanik verilerinin Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılması.....	48
Tablo 8. Kontrol grubu ve kokain grubu biyomekanik verilerinin Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılması.....	48
Tablo 9. Kontrol grubu ve esrar grubu biyomekanik verilerinin Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılması.....	49
Tablo 10. Histopatolojik değerlendirme sonuçları.....	50
Tablo 11. Histopatolojik verilerin Kruskal Wallis testine göre median ve standart sapma değerleri.....	51
Tablo 12. Histopatolojik verilerin Kruskal Wallis testi sonuçları	51
Tablo 13. Kontrol grubu ve morfin grubu histopatolojik verilerinin Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılması.....	52
Tablo 14. Kontrol grubu ve kokain grubu histopatolojik verilerinin Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılması.....	53
Tablo 15. Kontrol grubu ve esrar grubu histopatolojik verilerinin Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılması.....	53
Tablo 16. Radyolojik puanlarının ortalama değerleri.....	54
Tablo 17. Radyolojik verilerin Kruskal Wallis testine göre median ve standart sapma değerleri.....	55
Tablo 18. Radyolojik verilerin Kruskal Wallis testi sonuçları.....	55
Tablo 19. Kontrol grubu ve morfin grubu radyolojik verilerinin Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılması.....	56
Tablo 20. Kontrol grubu ve kokain grubu radyolojik verilerinin Mann-Whitney	

U testi ile karşılaştırılması.....	56
Tablo 21. Kontrol grubu ve esrar grubu radyolojik verilerinin Mann-Whitney	
U testi ile karşılaştırılması.....	57



ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Osteon yapısı ve Haversiyan sistemin yerleşimi.....	4
Şekil 2. Trabeküler kemik yapısı.....	5
Şekil 3. Kemik beslenmesi	9
Şekil 4: Uzun kemiklerin afferent vasküler sisteminin ana bileşenleri	10
Şekil 5 : Enkondral kemikleşme	12
Şekil 6. Kırık iyileşmesinde enflamasyon evresi.....	16
Şekil 7. Kırıkta kallus oluşumu (onarım evresi).....	17
Şekil 8: Kırık iyileşmesinde sert kallus oluşma evresi	17
Şekil 9: Kırık iyileşmesindeki kemik remodelizasyon evresi	18
Şekil 10: Biyomekanik sonuçların ortalama kuvvet değerlerini gösteren grafik.....	46
Şekil 11. Histopatolojik sonuçların ortalama değerlerini gösteren grafik.....	51
Şekil 12. Radyolojik sonuçların ortalama değerlerini gösteren grafik.....	55

RESİM DİZİNİ

Resim 1. Ratlara narkotik madde enjekte edilmesi.....	26
Resim 2. Ratlara anestezi verilmesi ve sonrasında cerrahi alanın traş edilmesi	27
Resim 3. Ratlarda cerrahi alanın steril olark hazırlanması ve betadine ile lokal saha temizliği.....	28
Resim 4. Cilt ve ciltaltı insizyonu.....	29
Resim 5. Kas dosunun künt diseksiyonu.....	29
Resim 6. Femur shaftının ortaya konması.....	30
Resim 7. Akülü motor kullanılarak K-teli ile kırık hattının tespit edilmesi ve kırık tespitinin kontrol edilmesi.....	31
Resim 8. 2/0 prolen sütür ile insizyonunun primer sütürasyonu.....	31
Resim 9. Morfin enjeksiyonu sonrası biyomekanik olarak incelenecek rat femurları..	33
Resim 10. Kokain enjeksiyonu sonrası biyomekanik olarak incelenecek rat femurları.....	34
Resim 11. Esrar enjeksiyonu sonrası biyomekanik olarak incelenecek rat femurları.	34
Resim 12. Biyomekanik ölçümlerin yapıldığı ZWICK/Z100 çekme makinası.....	35
Resim 13. Çekme makinesine aparatların ve kemiklerin yerleştirilmesi	36
Resim 14. Morfin enjeksiyonu sonrası radyolojik ve histopatolojik olarak incelenecek rat femurları.....	38
Resim 15. Kokain enjeksiyonu sonrası radyolojik ve histopatolojik olarak incelenecek rat femurları.....	39
Resim 16. Esrar enjeksiyonu sonrası radyolojik ve histopatolojik olarak incelenecek rat femurları.....	40
Resim 17. Kontrol grubu rat femur grafileri.....	41
Resim 18. Morfin enjeksiyonu yapılan rat femur grafileri.....	42
Resim 19. Kokain enjeksiyonu yapılan rat femur grafileri.....	43
Resim 20. Esrar enjeksiyonu yapılan rat femur grafileri.....	44

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi sürecimde bana katkıda bulunan ve bugünlere gelmemde emeği geçen Mustafa Kemal Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim dalında görev yapmakta olan hocalarım Prof. Dr. Aydıner KALACI, Prof. Dr. Yunus DOĞRAMACI, Doç. Dr. Raif ÖZDEN, Doç. Dr. Vedat URUÇ, Yrd. Doç. Dr. İ. Gökhan DUMAN ve Yrd. Doç. Dr. Serkan DAVUL'a;

Beş yıllık süre içerisinde yine üzerimde emeği olan ve řu anda uzman olarak çalışmakta olan MKÜ Ortopedi ve Travmatoloji bölümü mezunlarına; beraber çalışmakta olduğum asistan arkadaşlarıma;

Beraber çalıştığım servis hemşirelerim, sekreter arkadaşlarım ve tüm ameliyathane personeline;

Tez çalışmam sırasında görüşlerini ve tecrübelerini benden esirgemeyen tez hocam Prof. Dr. Aydıner KALACI'ya. Yine tez çalışmamda bana yardımcı olan Prof. Dr. Sinem KARAZİNCİR, Doç. Dr. Tümay ÖZGÜR ve Arş. Gör. Dr. Mehmet ERDEM'e;

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan annem, babam ve kardeşlerimle birlikte eğitim sürecimde yanımda olan ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen eşime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Evren ÖZŞEKER

ÖZET

Hareket için olması gereken temel yapılar iskelet ve kas sistemidir. Kemik yapının devamlılığının ve anotomik bütünlüğünün bozulması kırık olarak tanımlanır. Kemik yapıya uygulanan mekanik güç kemiğin taşıyabileceği kapasiten fazla ise kemik yapı kırılır. Tedavi, kırığın oluştuğu andan itibaren başlar. Kırık iyileşmesinin olmaması, gecikmesi veya yanlış olması ortopedi ve travmatoloji klinisyenlerinin başlıca sorunlarından biridir.

Birçok faktörün kırık iyileşmesi üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ratlarda narkotik ajanların kırık kaynamasına yönelik biyomekanik, histopatolojik ve radyolojik etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda ağırlıkları yaklaşık 250-300 mg olan 64 adet Wistar-Albino tipi erkek rat kullanılmıştır. Daha az sayıda denek feda edebilmek için radyolojik olarak incelenecek rat femurlarının, direk grafi sonrası histopatolojik olarak incelenmesi uygun görüldü. Böylelikle 8 adet biyomekanik çalışma, 8 adet radyolojik ve histopatolojik inceleme amaçlı olmak üzere toplam 16 adet kontrol grubu; 8 adet biyomekanik çalışma, 8 adet radyolojik ve histopatolojik inceleme amaçlı olmak üzere toplam 16 adet intraperitoneal yolla morfin (0.3 mg/kg) enjekte edilen rat grubu; yine 8 adet biyomekanik çalışma, 8 adet radyolojik ve histopatolojik inceleme amaçlı olmak üzere toplam 16 adet intraperitoneal yolla kokain (2 mg/kg) enjekte edilen rat grubu; 8 adet biyomekanik çalışma, 8 adet radyolojik ve histopatolojik inceleme amaçlı olmak üzere toplam 16 adet intraperitoneal yolla esrar (1 mg/kg) enjekte edilen rat grubu olmak üzere dört gruba ayrıldı. 1. grup herhangi bir madde verilmeyen erkek rat kontrol grubu, 2. grup morfin enjekte edilen erkek rat çalışma grubu, 3. grup kokain enjekte edilen erkek rat çalışma grubu, 4. grup esrar enjekte edilen erkek rat çalışma grubu olarak belirlendi. İlk hafta hergün 2. gruba 0.3 mg/kg morfin, 3. gruba 2 mg/kg kokain, 4. gruba ise 1 mg/kg esrarın intraperitoneal yolla enjekte edilerek madde bağımlılığı sağlandı. Birinci haftanın sonunda her gruptaki deneklere sedoanaljezi yapıp sağ femur kemiklerinde, kemik makası kullanılarak femur orta diafiz bölgesinden ostetomi yöntemi ile transvers kırık oluşturuldu. Sonrasında femur kırıkları eşit kalınlık ve eşit boydaki (2 mm) Kirschner Teli (K-Wire) ile

retrograd olarak tespit edildi. Ardından 6 hafta boyunca hergün 2. gruba 0.3 mg/kg morfin, 3. gruba 2 mg/kg kokain, 4. gruba ise 1 mg/kg esrar intraperitoneal yolla enjekte edildi. 6 haftanın sonunda, her gruptaki denekler yüksek doz anestezi sonrası kalpten kan alma yöntemi ile kurban edilerek, ratlarda narkotik ajanların kırık kaynamasına etkisi biyomekanik, radyolojik ve histopatolojik olarak araştırılıp değerlendirildi. Fazla sayıda denek feda etmemek için radyolojik olarak incelenecek rat femurlarının, direk grafi sonrası histopatolojik olarak incelenmesi uygun görüldü.

Yapılan biyomekanik radyolojik ve histopatolojik incelemeler sonucunda kontrol ve çalışma grupları arasında edinilen bulgulara göre, erkek rat femur kırık modelinde narkotik ajanların kırık kaynaması üzerine biyomekanik, radyolojik ve histopatolojik olarak değişen derecelerde etkileri saptandı.

Anahtar Kelimeler: Kırık Kaynaması, Erkek Rat, Narkotik Ajan, Morfin, Kokain, Esrar.

ABSTRACT

The basic structures which are necessary to move are skeletal and muscular systems. The continuity of the bone and anatomical integrity of the deterioration is defined as fractures. Bone is broken if the mechanical strength which applied the bone structure is more than the carrying capacity of the bone. Treatment begins as soon as the fracture occurs. Being the absence, in correct or delayed of fracture healing is one of the major problems of the orthopedics and traumatology clinicians.

Many factors have been shown to have an effect on the fracture healing. In this study aimed to investigate the effect of boiling fractures of narcotic agent in rats in the point of biomechanic, histopathological and radiological effects.

Male Wistar Albino rats (n=64) weighing 250-300 mg were used in this experimental study. 4 groups (1 control and 3 experiments) constituted and each group had 16 rats. Also the groups were divided to two groups for histopathologic and biomechanic research. First and second groups were respectively intraperitoneally (i.p) administered morphine (3mg/kg) and cannabis (1 mg/kg) which was. The last group were given cocaine hydrochloride dissolved in normal saline (i.p) administered (2 mg/kg). These doses of morphine, cocaine and cannabis were administered to each group every day to addict the drug of abuse for two weeks.

Transverse fracture was created from the mid-diaphyseal region using bone shear in the right femur bone by osteotomy method after sedoanalgesia was made all groups, including control group at the end of the first week. Femoral fractures were detected as retrograde with Kirschner Wire (K-Wire) which had equal thickness and size (2mm). Morphine, cocaine and cannabis were given to all groups through out 6 weeks. They were sacrificed by cardiac blood collection method at the end of sixth week after high-dose anesthesia was administered all rats.

The effects of boiling fractures of narcotic agent in rats in the point of biomechanic, histopathological and radiological effects were researched and evaluated.

Key Words: Fracture Healing, Male Rat, Morphine, Narcotic Agent, Cocaine, Cannabis.

1. GİRİŞ

Kemik dokusunun işlevleri; gövdeye mekanik destek olma, hareketi sağlama, beyin, kalp, akciğerler gibi yaşamsal organları koruma ve destek, kemik iliği içermesi nedeniyle, dolaylı olarak kan yapımı ve bazı mineralleri depolamadır (1, 2).

Günümüzde Ortopedi ve Travmatoloji Kliniklerinin başlıca uğraştığı konularından biri kırıklardır. Kırık, kemik ve ilgili yumuşak dokuların iç veya dış kuvvetlere bağlı olarak bütünlüğünün tam veya kısmen bozulması olarak tanımlanmaktadır (1).

Kırık iyileşmesi, bireysel olduğu kadar sosyoekonomik sonuçlar bakımından da önemli bir süreçtir (3). Kırık iyileşme sürecinde hasarlanan dokuların rekonstrüksiyonu diğer bazı dokuların iyileşme süreci gibi değildir. Kırık iyileşmesiyle ilgili değişiklikler bazı fazların üst üste binmesiyle fakat sırası bozulmadan meydana gelir. Bu fazlar inflamasyonun tetiklenmesiyle başlar. Kırık iyileşmesinin fazları erken hasar, savunma ve yıkım, iyileşme ve rejenerasyon ile remodeling (yeniden şekillenme) olarak 1967 yılında tanımlanmıştır (4-9).

Kırıklar, geçici veya kalıcı fonksiyon kayıplarına yol açabilmektedirler. Fonksiyon kayıpları ve buna benzer olumsuzlukları giderebilmek ve kemiğin normal fonksiyonel anatomisine hızlıca kavuşmasını sağlamak için kırık iyileşmesinin nasıl olduğu ve hangi faktörlerin etki ettiğini iyi bilmek gerekir. Ortopedi ve Travmatoloji kliniğinin en çok karşılaşılan problemlerinden olan kırıklarda başlıca hedef, kırığa konservatif veya cerrahi olarak en kısa zamanda müdahale edilmesi, mümkün olan en kısa sürede iyileşmesinin sağlanması ve hastanın mobilizasyonunun sağlanmasıdır (10).

Alkolün kötüye kullanımının osteopeni ve kırık riski artışı ile ilişkisi gösterilmiştir (11).

Yine sigara kullanımının kemik kaynaması gecikmesine katkısı olduğu, sigara kullananların dezavantajlı olduğu ve iyileşme süresinin önemli ölçüde uzadığı gösterilmiştir (12).

Bu çalışmada ratlara ilk bir hafta narkotik ajan verilerek madde bağımlısı yapma, birinci haftanın sonunda sağ femurlarında transvers kırık oluşturup retrograd olarak K teli ile intramedüller tespit yapma ve hergün narkotik ajan enjeksiyonu sonrası 6. Hafta sonunda narkotik ajanların kırık kaynaması üzerindeki etkilerinin radyolojik, histopatolojik ve biyomekanik olarak araştırılması amaçlandı.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Kemik Dokusu

2.1.1.Kemik Dokusu Tanımı

Kemik insan vücudunun en sert dokularından biridir ve kıkırdak dokudan sonra darbelere en çok dayanıklı olan dokudur. En önemli iki özelliği dengeyi sağlayan destek dokusu olması ve metabolik olarak vücuttaki kalsiyum (Ca^{+2}) dengesi için depo görevi görmesidir. Hayati organları ve vücutun önemli boşluklarını dışarıdan kuşatarak korur. Kan hücrelerinin sentezi, kalsiyum, fosfat (PO_4) gibi minerallerin depolanması ve alınması kemik doku sayesinde gerçekleşir. Kas kasılması ile oluşan kuvvetler kemiklerin oluşturduğu kaldıraç sistemleri sayesinde artarak vücutsal harekete dönüşür (13).

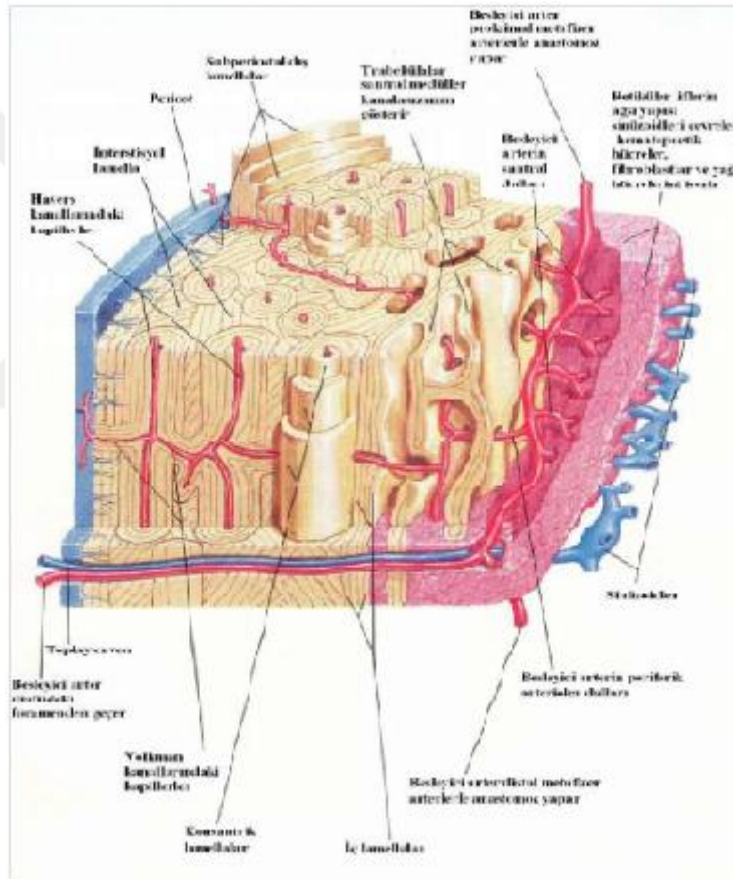
2.1.2.Kemik histolojisi

Kemik dokusu, mimari şekillenmesine göre, kompakt veya spongiyöz yapıda olabilir. Kemik kütlelerinin %80'i kortikal kemikten, %20'si ise trabeküler kemikten oluşur. Kortikal kemik, kemik gövdesinin duvarını oluştururken, trabeküler kemik her iki uçta yoğunlaşmıştır (14).

Kortikal(Kompakt) kemik; Uzun kemiklerin dış tabakasını oluşturan, yoğun ve sert bir yapıya sahiptir. Metabolik hızı yavaş olup; esas fonksiyonel yapısı osteon veya haversian sistemidir. Kemiği besleyen damar ve sinirler haversian kanallarında yer alır. Lateral dallar, Volkmann kanalları olarak adlandırılır ve bir osteondan diğer osteona kan damarlarını taşır (Şekil 1). Periosteal, endosteal ve haversian kanal yüzeyindeki kemik hücreleri kortikal kemik remodolizasyonunu sağlar. Kortikal kemik, eğici, bükücü ve torsiyonel kuvvetlere karşı dirençlidir. Endosteum ve periosteum kemik korteksinin kalınlığını belirleyen yapılardır. Periosteum, kemik dokunun beslenebilmesi, büyüebilmesi ve onarımı için gerekli olan yeni osteoblastları sağlar.

Bu nedenle ortopedik cerrahilerde periosteumun korunmasına dikkat edilmelidir.

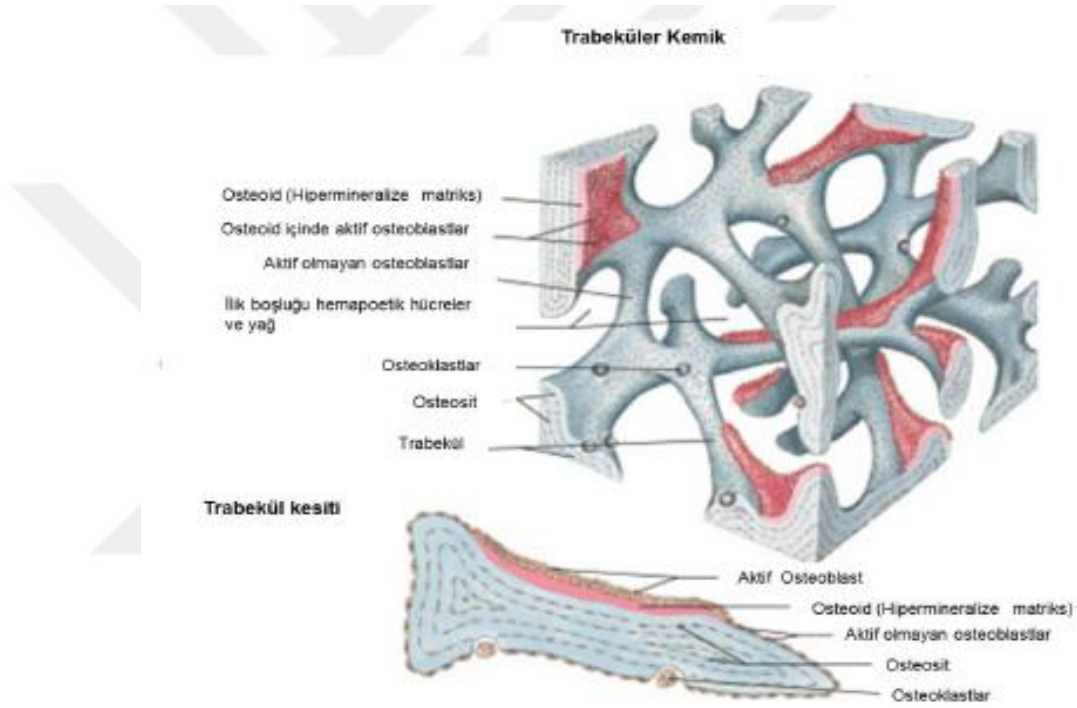
Periosteumun dış tabakası fibroblastlar ve kollajen lifler tarafından oluşmuştur. Periostal kollajen liflerden oluşan Sharpey lifleri, matriks içine girerek periostu kemiğe bağlarlar. Periosteumun iç yüzündeki osteoprogenitör hücreler, kemiğin büyümesi ve onarımında başlıca rolü oynarlar. Uzun kemiklerin meduller kavitesini döşeyen endosteum tabakasında, yaşam boyu kompleks, metabolik ve yapısal aktiviteler gerçekleşir (14).



Şekil 1. Osteon yapıların ve Haversiyen sistemin kemikte yerleşimi (15).

Spongioz(trabeküler) kemik; Kemiğin bu formu kompakt kemiğe benzemektedir fakat trabeküller lamelden yoksundur. Buna karşılık bol boşluklu petek benzeri bir dokusu vardır. Bu boşluklarda kemik iliği mevcuttur (Şekil 2). Özellikle uzun kemiklerin epifizindeki spongioz doku basıncın veya kuvvetin geldiği yönde

düzenlenmiştir. Bu nedenle yapı çok daha sağlam hale gelmektedir. Trabeküler kemikler kural olarak uzun kemiklerin metafiz ve epifizlerinde, vertebra gibi küboid kemiklerde bulunur. Spongios kemiğin iç hüzmeleri üç boyutlu olarak stres yönünde dizilim gösterir ve sayısı değişir. Böylece kemik maruz kaldığı strese karşı yeniden şekillenir. Bu olaya Wolff yasası denir (16).



Şekil 2. Trabeküler kemik yapı (15).

2.1.3. Kemik Zarları

Kemiğin iç ve dış yüzeyleri; kemik üreten hücreler ve bağ dokusundan oluşan zarlarla örtülüdür, bu zarlar içten dışa doğru; endosteum ve periosteum olarak adlandırılırlar.

Periosteum; eklem yüzeyleri haricinde tüm kemiği kaplayan vasküler-konnektif bağ dokusu tabakasıdır. Fibröz bir dış tabaka ile hücre ve damarlardan zengin olan iç tabaka olarak iki tabakadan oluşur. Dış tabaka kalındır ve 'fibröz tabaka' olarak

adlandırılır. Düzensiz yoğun konnektif dokudan oluşur. İnce ve zayıf olan iç tabaka ise 'osteojenik tabaka-cambium' olarak adlandırılır. Hücreden zengin, gevşek bağ dokusundan oluşur. Her bir tabakanın ayrı fonksiyonları mevcuttur. Dış tabaka kemiğin metabolizmasında görev alan damarları ve lenfatikleri içerir (17).

Endosteum; iç tabakadır hücreleri ise özellikle kemik yaranmasında osteoblast haline dönüşerek yeni kemik dokuyu yapar ve o bölgeyi onarırlar. Onarım esnasında osteoblastlar epiteloid hücreler şeklinde tabakalaşma yaptığı gözlenir. Bu nedenle bu tabakaya osteojenik kat da denmektedir. Kemik onarımına katılan bu hücreler normal şartlarda aktif değildir (18).

2.1.4. Kemik matriksi

Kemik matriksi organik ve inorganik bileşiklerden oluşur.

Organik matriks; büyük bölümü kollajen liflerden (%90 Tip 1), protein, lipid ve glikozaminoglikanlardan oluşan temel maddeden (ground substance) yapılmıştır. Gelişmiş bir kemik dokuda lifler paralel ve belirli aralıklarla aralarında porlar bırakacak şekilde yerleşmiş olup aralarında hidroksiapatit kristalleri yerleşiktir (18). Hidroksiapatit kristallerinin yüzeyindeki iyonlar su ile karışıktır ve kristalin etrafında su ve iyon tabakası oluşturur. Hidratasyon kabuğu denilen bu tabaka kristaller ile vücut sıvıları arasındaki iyon değişimini kolaylaştırır (25).

İnorganik matriks(mineral); inorganik komponent kemik yapının kompresif güçlere karşı direncini sağlar. Kemik kuru ağırlığının yaklaşık 2/3'ünü mineraller oluşturur. Bu mineraller kollajen fibrillerinin arasında ve içinde iğne, plak, çubuk, şeklinde küçük kristaller meydana getirir ve bu kristal yapılar kalsiyum hidroksiapatit olarak isimlendirilir. Hidroksiapatit yapısında fosfat grubu yerine karbonat, hidroksil grubu yerine ise klor ve flor bulunabilir. Böylece kristalin çözünbilme gibi fiziki özellikleri değiştirebilir. Bu mineraller kalsiyum, fosfat, karbonat, sodyum, potasyum, manganez ve floridden oluşur (19- 22).

Hidroksiapatit yüzeyinde bulunan iyonlar suya doyurulduğu için kristalin etrafında su ve iyonlardan oluşan tabaka hidrasyon tabakası olarak adlandırılır ve bu tabaka ile vücut sıvıları ile iyon dengesi sağlanır (23).

2.1.5. Kemiğin hücresel yapısı

4 tip kemik hücresi tarif edilmiştir. Bunlar osteoprogenitör hücreler, osteosit, osteoblast ve osteoklastlardır.

Osteoprogenitör hücreler; kemiğin ana hücreleri olup mezenşimden kaynaklanırlar. Endosteumda, periosteumun iç katında ve Haversian kanalları gibi bölgelerde bulunurlar.

Bu hücreler mitoz bölünmeyle olgun kemik hücrelerine farklılaşmaktadır. Böylelikle kemik büyümesinde, zedelenmesi veya kırık tamirinde aktif hale geçerek bölünürler ve osteoblast hücrelerine dönüşürler (24).

Osteoblastlar; kemik matriksinin Tip I kollajen, proteoglikanlar ve glikoproteinler gibi organik kısımlarının üretiminden sorumludurlar. Osteoblastların varlığı, kemiğin inorganik kısımlarının çökebilmesini sağlar. Osteoblastlar özellikle kemik yüzeylerinde, yan yana, tek katlı epiteli andıracak şekilde bulunurlar. Bazı osteoblastlar yeni meydana gelmiş matriks ile kuşatılarak osteosit haline gelirken laküna adı verilen boşluklar meydana gelir. Lakünaların içinde osteosit ve uzantıları ile az miktarda kalsifiye olmamış matriks vardır. Hücre yüzeylerinden salgılanan matriks elemanları osteoid adı verilen yeni fakat kalsifiye olmamış bir tabaka oluşturur. Kalsiyum tuzları osteoid yapının içine çökerek organik matriksi sertleştirir ve böylelikle mekanik direnç karşısında kemiğin dayanma gücü artar. Osteoblastlar tarafından salınan alkalen fosfataz enzimi, ara madde içinde birikerek kalsiyum tuzlarının fosfat grupları ile birleşmesini sağlar ve kemiğin mineralizasyonu gerçekleşir (24).

Osteositler; esas kemik hücreleri olup, olgun kemik hücresi olarak adlandırılırlar. Gelişimlerini tamamlamış olduklarından sentez yapama özellikleri yoktur (18). Lakünalarda yer alırlar ve her boşluk içerisinde bir osteosit bulunur. İnce silindirik matriks kanalcıkları, osteosit uzantılarını barındırır. Komşu hücre uzantıları hücreler arası bağlantılar yaparak birbirleri ile ilişki sağlar. Bu yapılar aracılığıyla moleküller hücreden hücreye transfer olur. Osteositler aktif olarak kemik matriksinin bakımından sorumludurlar ve ölümlerini takiben matriks erimesi görülür (25).

Osteoklastlar; osteoklastlar çok büyük, ileri derecede dallanmış hareket kabiliyeti olan hücrelerdir. Hücre gövdesinin geniş kısmında 5–50 veya daha fazla çekirdek bulunur. Hücredeki dallar oldukça düzensiz, farklı biçim ve kalınlıktadır. Bu hücreler kemik rezorbsiyonun başladığı, enzimatik olarak açılmış Howship lakunası adı verilen çukurculuklarda bulunurlar. Osteoklastlar kan kaynaklı monositlerin birleşmesi ile meydana geldikleri için “mononükleer fagositoz sisteme” dâhil ediler.

Sitoplazması genellikle asidofiliktir. Aktif osteoklastlarda, kemik matriksine bakan yüzey, düzensiz olarak katlanıp çoğu kez dallanarak, girintili çıkıntılı hale gelen fırçamsı bir kenar meydana getirir. Bu yapı küçük partiküllerin yakalanıp enzimatik aktivite ile muamele edilebilmeleri için uygun ortam oluşturur. Aynı zamanda aktif rezorbsiyon alanının da genişlemesini sağlar. Hücre içerisinde pek çok lizozomla birlikte, bol miktarda serbest polizom, bir parça granüler endoplazmik retikulum, çok sayıda mitokondri ve gelişmiş Golgi kompleksi mevcuttur.

Ca²⁺ içeren kristaller kıvrımlar arasında görülebildiği gibi, sitoplazmik vakuollerde de izlenebilir. Bu olaylar hiçbir zaman hücre sitoplazmasında gerçekleşmez. Asid, kollajenaz ve proteolitik enzimleri salgılayarak hücre matriksine hücum ederler. Böylelikle kalsifiye olmuş temel maddeyi serbest hale getirirler ve kemik rezorbsiyonu sırasında meydana gelen artıkların ortadan kaldırılmasına yardımcı olurlar (26).

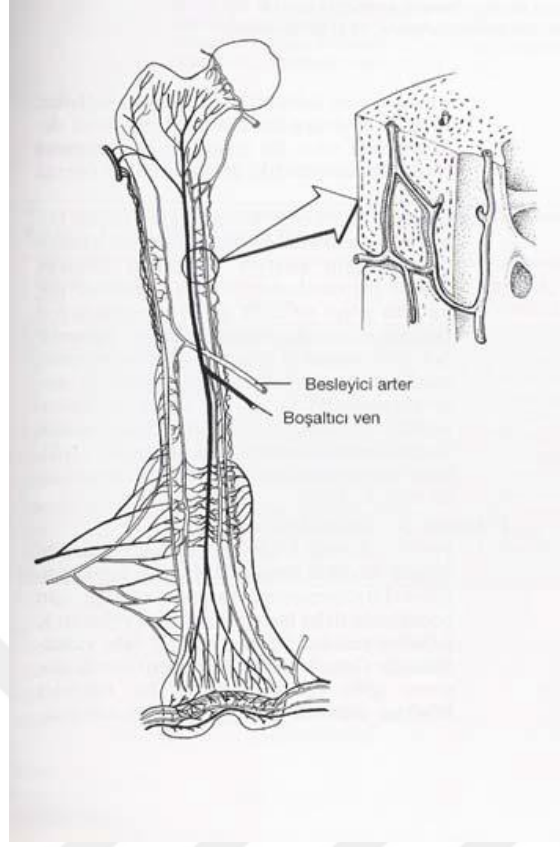
2.1.6 Kemik Dolaşımı ve Fizyolojisi

Kemikler kardiyak out-put un %5-10'unu alırlar ve uzun kemikler 3 kaynaktan beslenirler. Bunlar;

1. Besleyici arter sistemi

2. Metafiz-epifiz sistemi

3. Periost sistemidir.



Şekil 3. Kemik beslenmesi (Brinker ve Miller, 1999).

Besleyici arterler ana sistemik arterlerden köken alırlar. Diafiz korteksinde yer alan foramen nutrisiadan girip medüller kanalda inen ve çıkan küçük arterler olarak dallanırlar. Havers sistemi içerisindeki damarlar aracılığı ile diafiz korteksinin en az üçte ikisini beslerler. Besleyici arter sistemi yüksek basınçlı bir sistemdir.

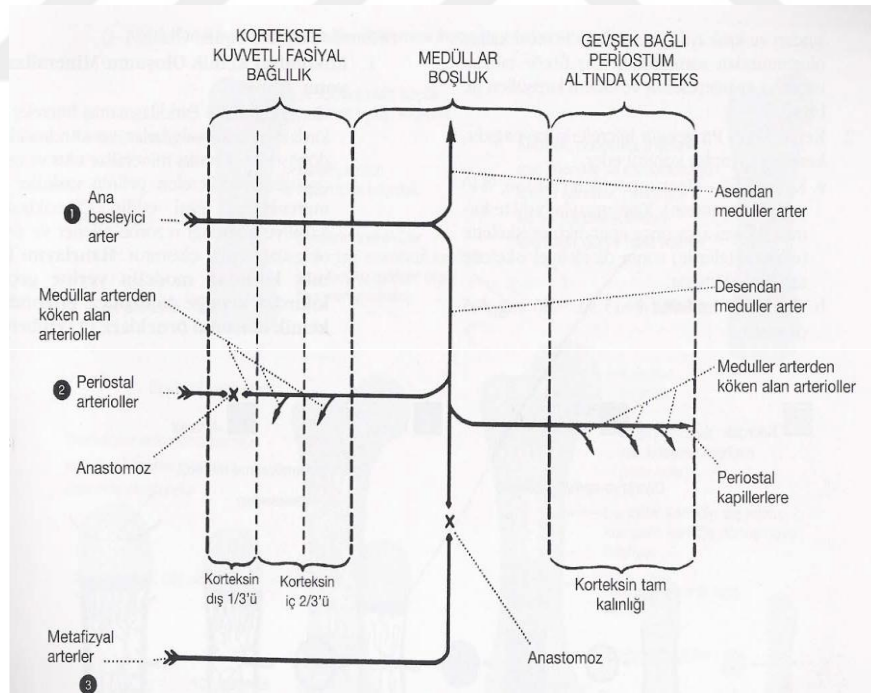
Metafizyal-epifizyal sistem ise eklem çevresi vasküler pleksuslardan köken alır. Periosteal sistem, primer olarak diafizyal korteksin dış üçte birini besleyen kapiller damarlardır. Bu sistem ise düşük basınçlıdır. Olgun kemikteki arteriyel akım sentrifugaldir (içten dışa doğru). Bu, yüksek basınçlı besleyici arteriyel sistemin (endosteal sistemin) ve düşük basınçlı periosteal sistemin net etkisinin sonucudur (Şekil 3).

Endosteal (besleyici) sistemin bozulduğu tamamen yer değiştirmiş bir kırıkta basınç gradienti tersine döner, yani periosteal sistem basıncı baskın hale gelir ve kan akımı sentripedal (dıştan içe doğru) olur. Gelişmekte olan olgunlaşmamış kemiklerde de

arteryal akım sentripedaldır. Bunun nedeni periostun yüksek oranda vaskülarize olması ve kemik kanakımının baskın bileşeni olmasıdır. Olgun kemiklerde venöz akım sentripedaldır. Kortikalkapillerler venöz sinüzoidlere açılırlar böylelikle boşaltıcı venöz sisteme drene olurlar (Şekil 4). Kemiğin sıvı bileşenlerinin %65'i ekstravasküler alanda, %12'si Haversiyan velaküner alanda, %3'ü kırmızı kan hücrelerinde %20'si ise diğer alanlardadır. Hipoksi, hiperkapni ve sempatektomi gibi durumlarında fizyolojik kemik kan akımı artar (27).

Kırık iyileşmesinde ise kan akımı, kırık iyileşmesinin temel faktötüdür. Kırığın oluştuğu bölgede damar yaralanması meydana gelir ve buna bağlı gelişen ilk tepki kemik kan akımında azalmadır. Günler içinde kemik kan akımı giderek artar ve iki haftada zirveye ulaşır, 3-5 ay sonra ise normale geri döner (28).

Metabolik, humoral ve otonom sistem kemik kan akımı kontrolünü sağlar. Kemiğin arteryel sistemi vazodilatasyona göre daha çok vazokonstrüktif potansiyele sahiptir. Kemik içindeki damarlar birçok vazoaktif reseptörler içerir (29).

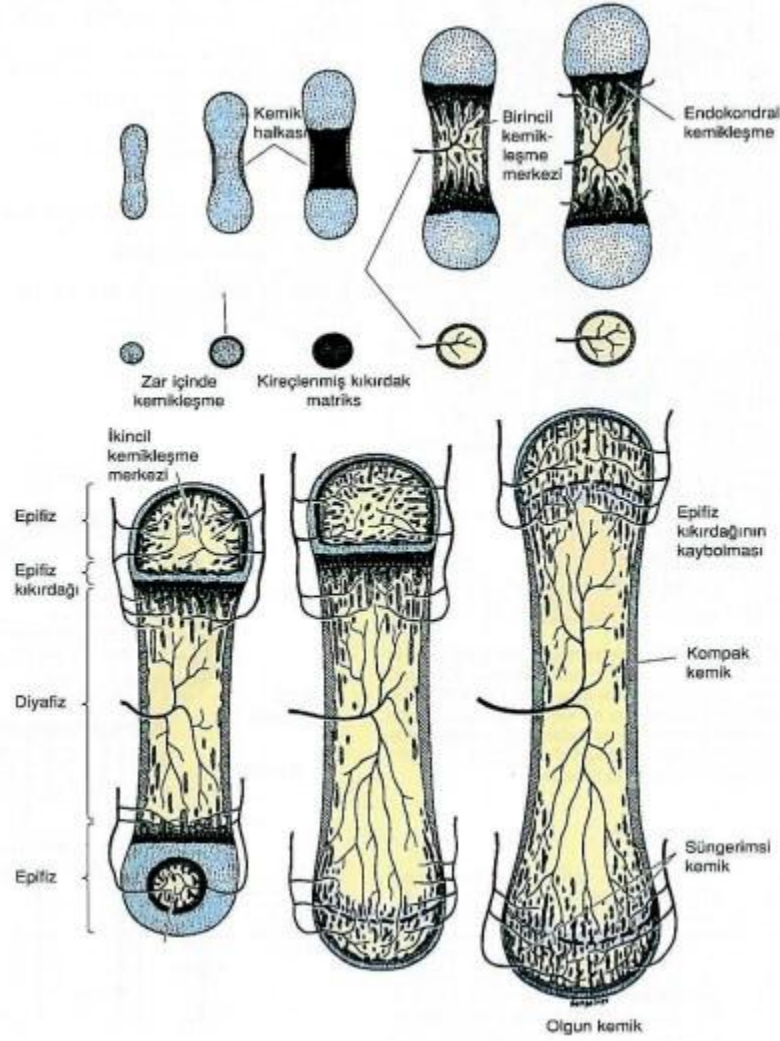


Şekil 4. Uzun kemiklerin afferent vasküler sisteminin ana bileşenleri: Bileşenler 1, 2ve 3 diafizın toplam beslenmesini oluşturur. Oklar kan akımı yönünü göstermektedir (Rhineland, 1972).

2.2 Kemik oluşumu tipleri

İntramembranöz ve Enkondral olmak üzere iki tür kemikleşme vardır. İntramembranöz kemikleşme bağ dokusu katılımı ile oluşurken; enkondral kemikleşme kıkırdak dokunun katılımıyla oluşmaktadır. İlk oluşan kemik dokusu primer kemik, yani olgunlaşmamış kemik dokusudur. Primer kemik dokusu kalıcı olmayıp yerini olgun lamelli kemik dokuya bırakmaktadır (18).

Enkondral kemik oluşumu; Mineralize kıkırdağın model olarak kullanılıp kemik dokuya çevrilmesiyle meydana gelir (20). Uzun kemiklerin yapımı embriyolojik hayatta bu şekilde gerçekleşmektedir (20,30). Doğumdan sonra stabil olmayan koşullardaki kırık iyileşmesinde rol almaktadır (20,30,31). Enkondral kemikleşme, farklılaşmamış hücrelerin bir araya gelerek kondrositlere farklılaşıp kıkırdak matriksi sentezlemesiyle başlar. Hyalin veya hyalin benzeri kıkırdak oluşumu sırasında diafiz etrafında periost çevrelemesi görülür. Bazı bölgelerde kıkırdak matriks mineralize olur, kondrositler genişler. Damarlar kıkırdağı invaze ederek kan yoluyla gelen hücreler kıkırdağın merkezini rezorbe eder ve medüller boşluğu meydana getirirler. Osteoprogenitör hücreler ise osteoblastlara dönüşüp mineralize kıkırdak üzerinde osteoid matriksi oluştururlar. Sonrasında kalsifiye kıkırdak ve immatür kemiğe osteoklastlar tarafından resorbe edilirler (Şekil 5). Rezorbe olan kalsifiye kıkırdak ve immatür kemik karışımının yerine osteoblastlar tarafından matür lamellar kemik oluşturulur (30).



Şekil 5. Endokondral kemikleşme (Moore, 1982).

İntramembranöz kemikleşme; Kemikğin bu şekildeki oluşumu bağ dokusu tarafından gerçekleştirilir. Bu kemikler membran kemikleri olarak da adlandırılır. Kemikğin gelişmesi sırasında, önce mezenkim hücreleri damarlar etrafında toplanıp çoğalırken aradaki boşluklar ise sertleşmemiş matris ve içindeki kollajen liflerle doldurulur. Mezenkim hücreleri osteoblastlara dönüşebilen hücrelerdir. Bu hücreler hücreler arası madde ve lif sentezini de yaparak osteositlere farklılaşırlar. Bu bölgeye kemikleşme merkezi adı verilir. Oluşan kemik trabeküler yapıdadır ve lamel içermez. Araya kalsiyum bileşikler henüz çökmemiştir. Damar etrafındaki osteoblastların osteositlere dönüşmesi sonrası boşalttıkları yerlere yeni hücrelerin gelmesi olaya devamlılık sağlamaktadır. Trabeküller büyüyüp çoğalır. Ardından anastomozlaşarak spongiyöz kemik dokusunu şekillendirir. Bu tür kemikleşme tipinde periosteum ve

endosteum kemikleşmeye katılmayan bağ dokusu tarafından yapılır. Trabeküller arası boşluklardaki bağ dokusu ise kemik iliğinin miyeloid veya hemapoetik dokusuna dönüşür (18).

Apozisyonel Kemik Yapımı; Kemiklerin periosteal genişlemesi ve kemik remodelizasyonu sürecinde gerçekleşmektedir. Kemik yüzeyine osteoblastların dizilimiyle başlar ve bu hücreler üst üste dizilip kemik lamellalarını oluşturan osteoidi sentezlerler. Enkondral veya intramembranöz kemikleşme ile oluşan ilk kemik yapı periost ile çevrilidir. Periosteal osteoblastlar kemiğin dış yüzeyinde osteoid sentezleyip yeni kemik üretirler ve tabaka tabaka kemik çapını genişletirler. Bu sırada kemik remodelasyonunun formasyon fazında osteoblastlar rezorbsiyon sahasında tabaka tabaka osteoid sentezlerler, bu da apozisyonel kemik yapımı şeklinde olur (30).

2.3 Kemiğin Yaralanması ve Tamiri

2.3.1 Kırık ve Kırık İyileşmesi Tanımı

İskelet yapının dayanabileceğinin üzerinde herhangi bir kuvvete maruz kalması sonrası, kemik dokunun akut olarak bütünlüğünün bozulması kırık olarak adlandırılır. Kemik ve yumuşak dokudaki yaralanmanın ciddiyetini belirleyen faktör maruz kalınan kuvvetin büyüklüğüdür. Kemiğin kırılmasına neden olan yaralanma matriks ve damarsal yapılarla beraber periost ve kasların da yaralanmasına yol açar. Kırık iyileşmesi sistematik, birbiriyle bütünleşmiş olaylar zincirinden oluşur. Kırık iyileşmesi tamamlandığında kemik yaralanma öncesi eski durumuna geri döner. İyileşme sonrası kemik anatomisinin bire bir orijinal restorasyonu sadece çocuklarda görülebilir. Erişkinde ise radyolojik olarak iyileşmiş kemiğin görünümü, yaralanma öncesinin tamamen aynısı olmaz. Fakat yeni oluşmuş kemikte mekanik olarak stabildir (32, 33).

Kapalı kırıklarda cilt sağlamken, açık kırıklarda cilt ve yumuşak doku bütünlüğü bozulmuştur (34).

2.3.2 Kırık İyileşmesi

Primer kırık iyileşmesi; kırık uçlarının tam redüksiyonu sonrası görülen iyileşme türüdür (32,35-37). Bu iyileşme türünde kallus dokusu oluşumu görülmez. Bu

yüzden rejenerasyon, fibröz ve kondral iyileşme evreleri görülmeksizin direkt kemik oluşumu meydana gelir. Kırık ucunda periost reaksiyonu olmadan canlı osteogenik hücrelerden osteoklast ve osteoblast farklılaşması görülür. Osteoklastlar Havers kanallarını genişletirken osteoblastlar da genişleyen bu kanallara yerleşip konsantrik lamellar kemik oluşumunu sağlarlar (35,36).

Sekonder kemik iyileşmesi; kırık iyileşmesinin en sık görülen formu olup; hem encondral hem de intramembranöz kemik iyileşmesini kapsar. Kırığın anatomik redüksiyonu veya rijit bir tespiti gerekli olmayıp, tam tersine mikro hareket ve yük verme kırık iyileşmesini olumlu etkiler. Fakat aşırı yük verme ve aşırı hareket de kaynamada gecikmeye neden olabilir (38). Sekonder kırık iyileşmesi kırık kemiği orijinal haline getiren yangı (enflamasyon), onarım (reperasyon) ve yeniden şekillenme (remodelizasyon) olarak evrelere ayrılabilir (35-37,39). Histolojik olarak ise iyileşme sürecindeki evreler birbirlerinden zaman olarak kesin sınırlar ile ayrılamaz ve her evre daima kendinden bir önceki veya bir sonraki evre içinde yer alır (37).

1-Yangı (İnflamasyon,hematom) evresi (1-4 gün):

Kırıklarda dahil olmak üzere tüm doku travmalarında, verilen ilk yanıt “inflamasyon” yani “yangı” dır. Bu dönem ilk 3–4 günlük süreyi kapsamaktadır. Travmanın şiddetine bağlı olarak, kırık uçları tarafından periost, çevre yumuşak doku ve damar yaralanması meydana gelir. Kırık uçları arasında ve etrafında toplanan kan lenf sıvısı kırık hematomu olarak adlandırılır. Kırık hematomu birikerek periostu kaldırır. Kanamanın durması ve pıhtılaşmanın meydana gelmesi için trombosit ve trombotik faktörler bu bölgeye toplanırlar. Hematom sağlam yumuşak dokular tarafından sarılır. Hematomun meydana getirdiği basınç kırık uçlarının bir arada durmasına yardımcı olur (Şekil 6). Kırık hematomu sekonder kırık iyileşmesi için çok önemlidir, hatta hematomunun boşalması birtakım sorunlara yol açar. Bu nedenle açık kırıklarda kırık hematomu dışarıya boşaldığı için kırık iyileşmesi gecikir veya iyileşme olmaz. Hematomun organize olduktan sonra çıkarılması, deneysel olarak osteojenik uyarının büyük bir kısmının ortadan kalktığını öne sürülmüştür (37).

Muhtemelen, kırık hematomunun onarım hücrelerini aktivite edecek fibrinden yapılmış bir iskelet rolü bulunmaktadır. Ayrıca kırık hematomu ortamında bulunan

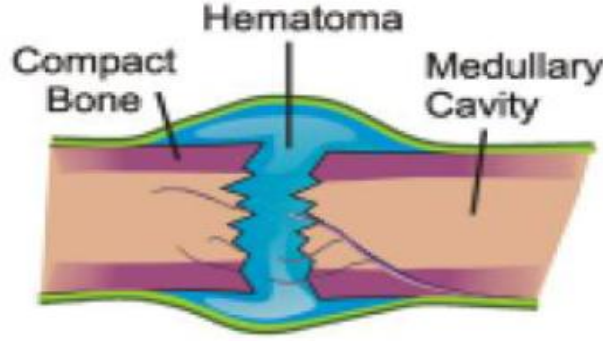
trombositler ve ortamdaki diğer hücreler büyüme faktörü ile birlikte Epidermal büyüme faktörü (EGF), Fibroblast büyüme faktörü (FGF), Trombositten üretilmiş büyüme faktörü (PDGF), Dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- β), Kemikten türetilmiş büyüme faktörü (BDGF), İnterlökin-1 (IL-1) gibi diğer başka proteinleri salarlar (40).

Bu faktör ve proteinler, kırık iyileşmesinde önemli olan hücre göçü, periosteal hücre çoğalması ve onarım dokusu matriksinin sentezi için gereklidir (40,41). Yani kırık hematoma prostaglandinler, büyüme faktörleri [İnsülinbenzeri büyüme faktörü (IGF), TGF- β , Kemik morfojenik proteini (BMP)], sitokinler (IL-1, IL-6), kemik yapım ve yıkımı arasında kenetleyici faktörler bulunmaktadır (42).

Kırık meydana geldikten hemen sonra vazokonstriksiyon görülür. Ardından arteriol ve venüllerin vazodilatasyonu izlenir. Mast hücreleri kırık bölgesine histamin salgılayarak kırık bölgesinde vazodilatasyona yol açar ve kılcal damar permeabilitesi artar. İlk 24 saat içinde vazodilatasyonla birlikte plazma eksudasyonu olması, kırık bölgesinde ödem oluşumuna sebep olur. Bu bölgeye polimorf nüveli lökositler, monosit ve lenfositler başta olmak üzere akut yangı hücreleri göç ederler. Komşu Haversiyen sistemleri arasında yeterli anastomoz bulunmaz. Bu da, kırık uçları arasındaki iki tarafta belirli bir mesafeye kadar olan alanda dolaşımın durmasına neden olur. Buradaki osteositler lizise uğrar ve yerlerini boş lakunalar alır. Sonuçta kırık alanında, kemik dokuda daha geniş olmak üzere nekroz bölgeleri meydana gelir. Kırık uçlarda 1-5mm arasında nekroz gelişir. Kırık uçlarından ve çevre dokulardan prostoglandinlerin salınımı ile bölgedeki nekrotik materyalin varlığı akut inflamasyonun başlatılmasında önemli rol almaktadır (40).

Kırık bölgesindeki hematoma 48 saat içerisinde organize olur ve fibrin bir yapı oluşturur. Fibrinojene lizin, fenilalanin, gamaglobulin ve albumin eklenerek fibrin oluşturulur. Makrofajlar ve polimorf nüveli lökositlerin damar dışına göç etmesiyle fibrin matriks meydana gelir. Makrofaj, histiosit ve fibroblastların yapmış olduğu kollajen de fibrin matriksi oluşumuna etki eder. Fibrin ağından ise kemik yapımı için gerekli olan hücre çoğalması başlar. Bu aşamada fibrin matriksi içinde yer alan öncü hücreler, lokal biyolojik faktörlerle birlikte değişik dokuları oluşturmak için farklılaşmaya hazırdırlar. Kırık bölgesinde ortam pH'sı asitken, sonrasında yavaş yavaş nötrale döner. Son olarak hafif alkali seviyede kalır. Büyük kırıklarda makrofaj

monositler, bütün vücudu etkileyen birsitokin olan IL-1 salgılar. IL-1 yaralanma bölgesinde lenfositlerin göçüyle kemiğin geri emilimini yani rezorbsiyonunu sağlar. Orta beyin aracılığıyla hipertermi meydana getirir. IL-1ayrıca kaslardan Prostoglandin-E2 (PG-E2) oluşumunu artırır (41).



Şekil 6. Enflamasyon evresi(Jay R. Lieberman MD, Kemik onarım ve yeniden Gekillenmesi, 2007).

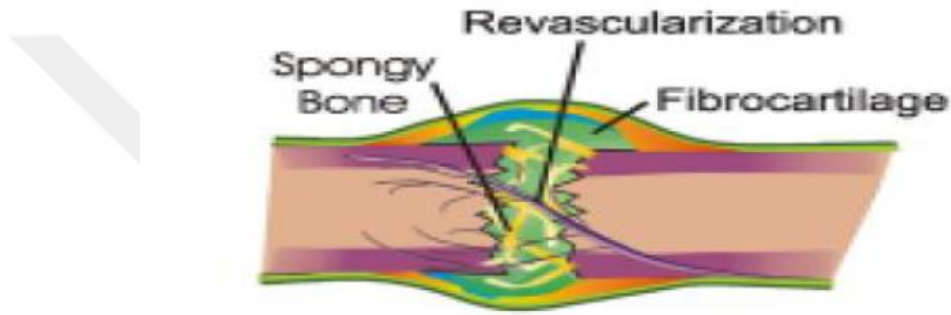
2. Onarım (Reperasyon) evresi (2-40 gün)

Kırık bölgesindeki hematomun organize olması ile onarım evresi başlamış olur. Kırık meydana geldikten sonraki saatlerde başlayabilse de yapısal olarak tipik hale gelebilmesi 7-12 gün kadar sürer (37). Onarım evresinde; mezenşimal kök hücrelerin, periosteumun iç tabakasındaki osteoprogenitör hücrelerin ve endosteumdaki osteoblastların önemli rolleribulunmaktadır (35-37,43). Mezenşimal hücreler çoğalıp farklılaşarak fibröz doku, kıkırdak ve birincil kemikten oluşan sert kemik veya yumuşak yapıllı fibrokartilaj kallus oluşumunu sağlar (Şekil 7). İlk olarak, kırık periferinde intramembranöz olarak şekillenmiş olan kallus sert yapıllı kallust dokusudur (Şekil 8). Oksijen basıncının düşük olduğu santral bölgelerde fibröz ve kıkırdak dokunun şekillenmesiyle meydana gelen kallus ise yumuşak kallus dokusudur. Yumuşak kallus, zaman içerisinde endokondral ossifikasyon yoluyla kemikleşerek kırık uçlarının stabilitesini artırır (35-37,43).

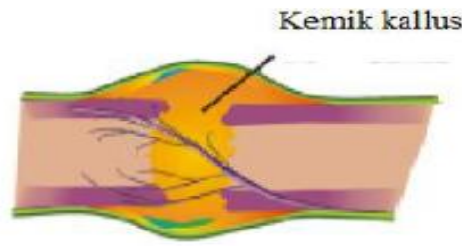
Kırık iyileşmesinde en önemli faktör kanlanmadır. Vasküler invazyona bağlı olarak kapiller damar gelişiminin yeterli olması, hücrelerin osteoblastlara dönüşümünü ve kemik doku oluşumunu kolaylaştırırken; yetersiz olması hücrelerin kondroblastlara

dönüşümünü, yani kırıkta doku oluşumunu artırır (35-37,43).

Bazı hücreler aktivite eder kallusun mineralize olmasını sağlar. Öncelikle yüksek konsantrasyonda Tip I kollajen fibrilleri içeren matriks sentezlenir, sonra hidroksiapatit kristallerinin depolanması için uygun ortam hazırlanır. Mineralizasyonla birlikte oluşan internal ve eksternal kallusun etkisiyle kırık fragmanlarının stabilitesi gitgide artar ve kaynama gerçekleşir. Fakat kaynama henüz bitmemiştir. Onarım evresinin ortasında, kallusun gereksiz kısımlarının rezorbe olduğu, trabeküler kemiğin stres çizgileri boyunca uzandığı yeniden şekillenme evresi (remodelizasyon) başlar (35,37).



Şekil 7.Kırıkta kallus oluşumu (onarım evresi)(Jay R. Lieberman MD, Kemik onarım ve yeniden şekillenmesi, 2007).

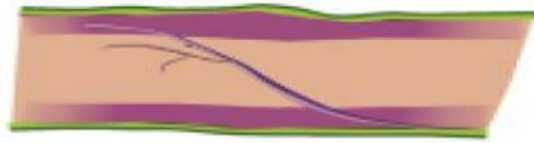


Şekil 8. Kırık iyileşmesinde sert kallus oluşma evresi(Jay R. Lieberman MD, Kemik onarım ve yeniden şekillenmesi, 2007).

3. Yeniden yapılanma (Remodelizasyon) evresi (25-100 gün):

Kırık iyileşmesinin uzun evresidir. Bu evre aylar hatta yıllar sürebilir. Onarım evresinin ortasında başlar ve kırık klinik olarak iyileşse dahi uzun süre devam eder.

Olgunlaşması tamamlanmamış zayıf kemiğin yerini olgunlaşmış normal güçteki lamellar kemik alır ve kallusun fazla kısmı rezorbe olur (Şekil 9) (35-37). Kemiğin yeniden yapılanmasında kabul gören üç temel teori mevcuttur. Bunlardan ilki; kemiğe verilen yükü göre yeniden şekillenme esasına dayanan Wolff Kanunu'dur. Bu kanuna göre mekanik yükün artırılması kemik kütlelerinde artış sağlarken; yükün ortadan kaldırılması belirgin kemik yıkımına sebep olur. İkincisi; kemiğin elektriksel yüklerle göre remodelizasyonunu esasına dayanan Piezoelektrik Yükler Teorisi'dir. Bu teoriye göre ise, kemiğin kompresyon yüzü elektronegatif olup osteoblastları uyarır. Yani kemik yapımı artar. Gerilme yüzü ise elektropozitif olup osteoklastları uyarır. Böylelikle kemik yıkımı artar. Son teori ise, yeniden şekillenmeyi sistemik hormonlar ve lokal sitokinler tarafından düzenlenen temel çok hücreli birimlere dayandıran Hueter-Volkmann Kanunu'dur (39).



Şekil 9. Kırık iyileşmesindeki kemik remodelizasyon evresi (Jay R. Lieberman MD, Kemik onarım ve yeniden şekillenmesi, 2007).

2.3.3. Kırık İyileşmesini Etkileyen Faktörler

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

2.3.3.1. Yerel Faktörler

Kırık uçların birbirinden uzaklaşması

İnkomplet veya kompresyon yöntemiyle rijid olarak fiks edilmiş kırıklarda primer kemik iyileşmesi çok iyidir. Fragmanlar birbirinden uzaklaştıkça arada oluşacak olan hematoma büyük olur. Böylelikle hematoma içerisine göç edecek hücre farklılaşmaları bir o kadar az ve zayıf olacaktır (44).

Kırık uçları arasına kas, fasya, tendon gibi yumuşak dokuların girmesi kırık hattında hematom ve kallus gelişimi engel olur.

Travmanın şiddeti

Travmanın şiddetine göre meydana gelen kırığın tek, parçalı veya segmenter olması; beraberinde yumuşak doku yaralanmasının olması kırık beslenmesini etkiler (45,46).

Kırık yerinin dolaşımı

Kan akımı kırık iyileşmesini etkileyen en önemli nedenlerden biridir. Yeterli kanlanma olduğunda kırık bölgesine hücre göçü de yeterli olacaktır (39).

Kemik fragmanı kaybı nedeniyle kanlanma bozulabilir. Kırık ile birlikte besleyici damarların yaralanması da kan akımını olumsuz yönde etkileyecektir (40).

Femur boynu, tibia orta ve alt 1/3 birleşim yeri, humerus, radius ve ulna orta 1/3 kısmı, scaphoid ve talus damarlarının bozulması sonucu kırık kaynamasının önemli derecede etkilendiği bazı bölgelerdir. Femur baş ve boynu genellikle posterior kapsüldeki arterlerden beslenir. Bu nedenle femur boyun kırıklarında ve travmatik kalça çıkıklarında, femur başıda avasküler nekrozuna bağlı olarak kaynama olmaması sık görülen bir tablodur.

Kırık karakteri

Kırık uçlarının birbirine yakın olması kırık iyileşmesini olumlu yönde etkiler. Transvers kırıkların kaynaması zordur. Uçları ayrılmamış spiral oblik kırıklarda temas yüzeyi fazlalığına bağlı olarak damarlanmanın da daha fazla olması nedeniyle kaynama daha çabuk gerçekleşir. Kelebek fragmanının olduğu parçalı kırıklarda besleyici damarlar hasarlanmış olup, sadece periosteal damarlar mevcuttur. Bu nedenle kanlanma azalır ve kaynama gecikir (44).

Kırılan kemiğin kansellöz (spongios) veya kortikal yapıda kaynamanın gidişatını etkiler. Kansellöz yapıdaki kemik kırıklarında aradaki defekt çabuk dolar, damarlanma hızlı olur. Böylelikle kemik doku çabuk gelişir ve kaynama çabuk olur.

Kırılan kemik kortikal yapıdan zenginse, kırık uçları yeterli komprese edilip sıkı temas sağlandığında kaynama şansı bulur. Fakat, tespit yetersiz ve temas azsaeksternal kallusla uzun sürede iyileşme gerçekleşebilir (47).

Yumuşak doku hasarının olduğu açık kırıklarda hem kırık hematomunun dışarıya akması hemde dışardan kırık bölgesine gelen yabancı cisim ve mikroorganizmalar nedeniyle kırık iyileşmesi olumsuz yönde etkilenir (44,46).

Kusurlu tedavi

İyi bir redüksiyon sonrasında kırık yerinin güvenli tespiti yani hareketsizliği genel tedavi ilkesidir. Esas hedef anatomik redüksiyon ve fonksiyonel onarımın gerçekleştirilmesidir. Bu tedavi prensibini içermeyen diğer kusurlu tedaviler kırık iyileşmesini engeller.

Yetersiz redüksiyon: Kırık fragmanları arasındaki boşluk fazla ise büyük kırık hematomu ve kallus köprüsü meydana gelir. Bu da kaynama sürecinin uzamasına neden olur.

Tekrarlayan manipulasyon ve redüksiyonlar: Değişik aralıklarla yapılan redüksiyon denemelerinde her seferinde yeni bir kanama ve aşırı bir kallus gelişimi gerçekleşir. Bu da kaynamanın bozulmasına sebep olur.

Kusurlu tespit: Kırık kapalı yöntem ile tedavi edilecekse kırık bölgesinin distal ve proksimal eklemleri içine alacak şekilde tespit yapılmalıdır. Bu şekilde yapılmayan tespitlerde kırık hattında hareketlenme olur. Buna bağlı olarak kaynama gecikir.

Tespit süresi: Kısa süre içerisinde tespit yapılması, kuvvetli internal kallus yerine zayıf eksternal kallus oluşumuna neden olur. İdeal kaynama süresinden daha erken kırık kemiğe hareket başlanması henüz sağlam olmayan onarım bölgesinde yeni kanamalara sebebiyet verir. Böylelikle fibröz dokuda parçalanma ve kırık uçları arasında yabancı eklem oluşur.

Cerrahi redüksiyon: Cerrahi esnasında yumuşak dokular ve periost zarar göreceğinden dolayı kemiğe ulaşan arterler yaralanır. Bu nedenlerle kanlanma yetersiz olur (44-47,48).

Enfeksiyon

Kırık bölgesinde enfeksiyon meydana gelmesi ya da enfeksiyonun olduğu bir bölgede kırık oluşması kaynamanın zorlaşmasına neden olur. Enfeksiyon, hem granülasyon oluşumunu hem de kemik dokuyu bozar. Aynı zamanda fibröz doku ve nedbe dokusu gelişimine sebep olarak kırık iyileşmesini zorlaştırır (46).

Lokal patolojik koşullar

Kemiğin elastik yeteneği bozulduğundan dolayı küçük travmalarda bile kırık meydana gelebilir. Dejeneratif, metabolik, enfeksiyöz durumlar, radyoterapi veya tümör sonrasında bu tip patolojik kırıklara rastlanabilir. Kemikte enfeksiyon veya malign tümör olduğunda iyileşme hücreleri gerektiği şekilde görev yapamazlar. Bundan dolayı iyileşme gecikir. Osteoporozun esas olarak kırık kaynamasına olumsuz etkisi olmaz fakat kırık uçları arasında temas yüzeyi azalacağı için kemik kalitesine bağlı fiksasyonun yeterince stabil olmamasından kaynaklı kaynama gecikir (31,49).

Bu tür patolojik kırıkların tedavisinde öncelik mevcut olan problemin düzeltilmesidir. Radyoterapi almış olan kemiklerde kırılabilirlik artar ve iyileşme görülmeyebilir. Kemikleşme için gerekli olan kapiller oluşamaz (13).

Radyoterapi verilen sahada hücre ölümü, damarlarda tromboz, kemik iliğinde fibrozis oluşur bu da iyileşmeyi geciktiren nedenlerdendir (50).

2.3.3.2.Genel Faktörler

Yaş

Yaşın azalması ile orantılı olarak mezenşimal hücre farklılaşması hızlanır. Böylece yeni kemik dokusu oluşumu ve kırığın yeniden şekillenmesi hızlanır (27, 44, 51).

Genel durum

Diyabet, anemi, tüberküloz, raşitizm gibi hastalıklar ve beslenme bozuklukları kırık iyileşmesinin gecikmesine neden olur. İltihabi olaylar (tüberküloz,

kronik hastalıklar), hiperemi nedeniyle Ca^{+2} tuzlarının çözünmesini etkiler. Artan lökositlerin proteolitik enzimleri, matriksin bozulmasına neden olur ve osteoid oluşumunu engeller (42).

Hormonlar

PTH, osteoklast sayısını artırır. Kemikğin yeniden şekil almasını uyarıcı ve osteositleri uyarak osteolizi hızlandırıcı etkileri mevcuttur. Osteoblastların üzerine dolaylı yoldan etkisi olsa da, net sonuç olarak kemik kaybı ve kırık iyileşmesini yavaşlatır (13,27,40,52).

Kalsitonin hem kompakt, hem detrabeküler kemik yapımının artışını sağlar aynı zamanda PTH'un antagonistidir. Kalsitonin düzeyi ile yeni kemik oluşumu arasında doğru orantı mevcuttur. Ancak iyileşmeyi olumlu yönde etkileme mekanizması henüz açıklanamamıştır. İnsülin ve büyüme hormonu gibi hormonlar anabolizan hormonlardır ve kırık iyileşmesini proteine bağlı Ca^{+2} artışını etkileyerek olumlu yönde etkiler. Growth hormon, kallus hacminde artış sağlar. Tiroid hormonu da PTH gibi kemikğin yeniden şekillenmesine yardımcı olan hormonlardandır (27,37).

Kortizon, mezanşimal hücrelerden osteoblast gelişimi ve matriks oluşumu için gerekli yapı taşlarının sentezini yavaşlattığından kırık iyileşmesini yavaşlatır. Aynı zamanda, kallus oluşumunu, FGF, EGF ve PDGF üzerine antagonistik etki yaratarak kırık kaynamasını olumsuz yönde etkiler (37).

Vitaminler

A vitamini normal dozlarda mezanşimal hücre farklılaşmasını uyarak kırık iyileşmesine yardım ederken; eksikliğinde osteoblast düzenlenmesinde ve osteoklast aktivitesinde bozulma meydana gelir böylece kemik oluşumu engellenmiş olur (41,53,54).

A vitamininin fazla olması durumunda hücre çoğalması olmaz, bununla birlikte kırıkta kolonlarında erozyon meydana gelir. Ayrıca osteoklastlara dönüşüm fazla uyarıldığından kırık iyileşmesinde gecikme meydana gelir (37).

C Vitamini, dolaylı yoldan kemik iyileşmesini olumlu yönde etkiler (55). D

vitamini, normal dozlarda kırık iyileşmesini hızlandırır. Eksikliğinde ise Ca+2 düzeyinde düşme nedeniyle kemik kalsifikasyonunda zayıflama olur. Kemik hücrelerinde sitrat üretimini sağlar ve kalsiyumun kemikten kana geçişini artırır. Ayrıca kemiğin yeniden şekillenme evresinde rol oynayan vitaminlerdendir. Sonuç olarak; D vitamini normal dozda kırık iyileşmesini hızlandırırken, toksik dozda olumsuz etki eder (37).

B6 Vitamini eksikliği ve K vitamini antagonistleri (warfarin) kırık iyileşmesine olumsuz yönde ederler (37,52,54).

İlaçlar

Kondroitin sülfat, hiyalüronidaz ve dikumaral kırık iyileşmesine yardımcı olur. Deneysel çalışmalarda L-Dopa ve klonidinin büyüme hormonunu düzeyini arttırarak kırık iyileşmesini hızlandırır (27, 37). Yüksek dozda indometazin kırık iyileşmesini durdurduğu bilinmektedir (37,42). Kırık iyileşmesi üzerinde olumlu etkisi olan bir diğer faktör lazer tedavisidir (37,42).

Hiperbarik oksijen

Günde yaklaşık saat 2–3 atmosfer basınçta oksijen uygulmasının kırık iyileşmesini olumlu yönde etkilediği gözlenmiştir. Günde 6 saat dozda uygulamaların kırık iyileşmesini geciktirdiği gözlenmiştir (37).

Kırık bölgesi egzersiz ve stresleri

İyi redükte edilmiş veya tespiti iyi yapılmış olan kırıklara erken fonksiyon kazandırılıp kontrollü yük verildiğinde veya yürütüldüğünde kemik gelişiminde olumlu sonuçlar alındığı görülmüştür (13,27,37,40,44).

Nedeni ise PGE–2 miktarında artış olması ve buna bağlı olarak dolaşımın da olumlu etkilemesidir.

Elektriksel uyarım ve ultrason

Gecikmiş kaynama olması ve kaynamama durumunda elektromanyetik uyarı

1970'li yılların başından beri kullanılmakta ve %64 ile %85 arasında değişen başarı oranları bildirilmektedir. Fakat hala taze kırıkların tedavisinde etkili olduğu ispatlanamamıştır (10).

Kırık iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen faktörler; travmanın yüksek enerjili olması, geniş yumuşak doku hasarının meydana gelmesi, araya yumuşak doku girmesine neden olacak kadar kırık uçlarının birbirinden ayrı olması, besleyici damar yaralanmaları, cerrahi esnasında aşırı diseksiyon yapılması veya yumuşak doku hasarının olması, kırığın transvers, segmenter veya parçalı olması, hematoma boşalmasına veya kontaminasyon ile enfeksiyona sebebiyet veren olan açık kırıklar, cerrahi redüksiyonun başarılı olmaması, iyi ve yeterli sürede tespit yapılmaması, hasta yaşının ileri olması, kırık hattına enfeksiyon olması, eklemi ilgilendiren kırıklar (sinovyal sıvının kırık iyileşmesini geciktirici etkisi vardır), kemikte daha öncesinden mevcut olan patolojik bir durum bulunması, trabeküler içeriğin az veya kortikal kemik içeriğinin yüksek olduğu kemik kırıkları, kötü beslenme, sağlıklı metabolizmayı olumsuz yönde etkileyen diabet, maligniteler, sistemik enfeksiyonlar, anemiler gibi tüm sistemik hastalıklar, kemoterapi veya radyoterapi alan hastalar, sigara bağımlılığı, kortikosteroid kullanımı (11,12,56).

Kırık iyileşmesini olumlu yönde etkileyen faktörler; olumsuz etkileyen faktörlerin tam tersi durumlarında kırık iyileşmesini olumlu yönde etkilenir. Aynı zamanda elektrik akımları, manyetik alan, ultrason, hiperbarik oksijen uygulaması, düşük kuvvette lazer uygulanması, anabolik steroid kullanımı, D vitamini, kalsitonin, PTH, prostoglandinler, BMP, büyüme hormonu, büyüme faktörleri, kafa travması, ameliyatla uygulanan kemik grefti ve demineralize kemik matriksi ile gen tedavisi iyileşmeyi olumlu yönde etkileyen faktörlerdir (56).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma deneysel bir çalışma olduğundan çalışma öncesi, T.C. Mustafa Kemal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan gerekli izinler alındı. Bu deneysel çalışmada ratlarda narkotik ajanların kırık kaynamasına etkisi, rat femur orta diafizde kırık oluşturularak incelenmesi planlandı. 64 adet Wistar-Albino tipi erkek rat Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarından temin edildi. Wistar -Albino tipi ratlar 10-12 haftalıktan büyük, ağırlıkları 250-300 gram arasında olacak şekilde seçildi. Deneysel çalışma, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinde (MKÜ- DETAUM) yapıldı. Denekler kontrol grubu, morfin enjekte edilen grup, kokain enjekte edilen grup ve esrar enjekte edilen grup olarak dört gruba ayrıldı (Tablo 1).

Tablo 1. Deneysel hayvanları dağılım tablosu

	Rat sayısı
Kontrol Grubu	16
Morfin Enjekte Edilen Grup	16
Kokain Enjekte Edilen Grup	16
Esrar Enjekte Edilen Grup	16

Kontrol grubu ve çalışma gruplarına çalışma süresince herhangi bir diyet kısıtlaması yapılmadı. Femur kırığı oluşturulan bütün sıçanlara peroperatif 50 mg/kg tek doz sefazolin sodium (Sefazol®, Mustafa Nevzat İlaç Sanayi, İstanbul) uygulandı. 3R kuralı dikkate alındı. Denekler fizyoloji laboratuvarındaki optimal rat barınağında, ortalama 22 °C sıcaklıkta ve 12 saat ışık-12 saat karanlık ortamda olacak şekilde muhafaza edildi. Kuru fare yemi ile beslenme sağlandı. Wistar-albino tipi ratların ilki kontrol grubu olarak seçildi. İkinci, üçüncü ve dördüncü gruba kırık oluşturulmadan önce hergün sırası 0.3 mg/kg morfin (2.grup), 2 mg/kg kokain (3.grup) ve 1 mg/kg esrar (4.grup) intraperitoneal yolla enjekte edilerek madde bağımlısı yapıldı. Birinci haftanın sonunda her gruptaki deneklere sedoanaljezi yapıp sağ femur kemikleri,

kemik makası kullanılarak orta diafiz bölgesinden ostetomi yöntemi ile transvers kırık oluşturuldu. Ardından femur kırıkları eşit kalınlık ve eşit boydaki (2 mm) Kirschner Teli (K-Wire) ile retrograd olarak tespit edildi. Sonrasında deneklere 6 hafta boyunca hergün 2. gruba 0.3 mg/kg morfin, 3. gruba 2 mg/kg kokain ve 4. gruba 1 mg/kg esrar intraperitoneal yolla enjekte edildi. 6 haftanın sonunda, her gruptaki denekler yüksek doz anestezi sonrası kalpten kan alma yöntemi ile kurban edilerek, ratlarda narkotik ajanların kırık kaynamasına olan etkisi biyomekanik, histopatolojik, radyolojik olarak araştırılıp değerlendirildi ve sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

3.1. Ratların Madde Bağımlısı Yapılması

İlki kontrol grubu olarak seçilen Wistar-albino tipi ratlara herhangi bir madde verilmedi ve serbest yaşamlarının devamı sağlandı. İlk bir hafta ikinci, üçüncü ve dördüncü gruba kırık oluşturulmadan önce hergün sırası 0.3 mg/kg morfin (2.grup), 2 mg/kg kokain (3.grup) ve 1 mg/kg esrar (4.grup) intraperitoneal yolla enjekte edilerek madde bağımlısı yapıldı.



Resim 1. Ratlara narkotik madde enjekte edilmesi

3.2. Cerrahi Teknik

Anestezi;

Denekler sırasıyla elektronik tartı ile tartılarak ağırlıklarına göre anestezi ilaç dozları belirlendi. Cerrahi yapılmadan önce denekler 4 saat aç bırakıldı. Anestezi ilaç olarak ratlara 50 mg/kg Ketamin HCl (Ketalar®, Pfizer-USA) ve Xylazine(Rompun®, Bayer, Türkiye) 10 mg/kg kombinasyonu intraperitoneal olarak sağ kasık bölgesinden enjekte edildi. Ratların cilt ya da parmak kıstırma yanıtlarına bakılarak cerrahiye başlanmasına karar verildi. Lüzum halinde cerrahi sırasında ilave doz olarak 15 mg/kg ketamine HCl yapıldı.



Resim 2. Ratlara anestezi verilmesi ve sonrasında cerrahi alanın traş edilmesi

Cerrahi İşlem

Anestezi sonrası sağ bacakta cerrahi yapılacak alan traş edildi. Betadine scrub (10% povidoneiodine, Merkez-Türkiye) solüsyonu ile lokal saha temizliği yapıp usule uygun örtünme sağlanarak steril alan yaratıldı.



Resim 3. Ratlarda cerrahi alanın steril olark hazırlanması ve betadine ile lokal saha temizliği.

İşlem öncesi ve sonrasında profilaktik antibiyoterapi olarak 50 mg/kg Sefazolin sodyum (Sefazol flk. ®, Mustafa Nevzat, İstanbul) intramuskular olarak enjekte edildi. Femur cisim lateralinden yaklaşık 3 cm'lik longitudinal insizyon yapılarak, kas yapıya ulaşıldı.

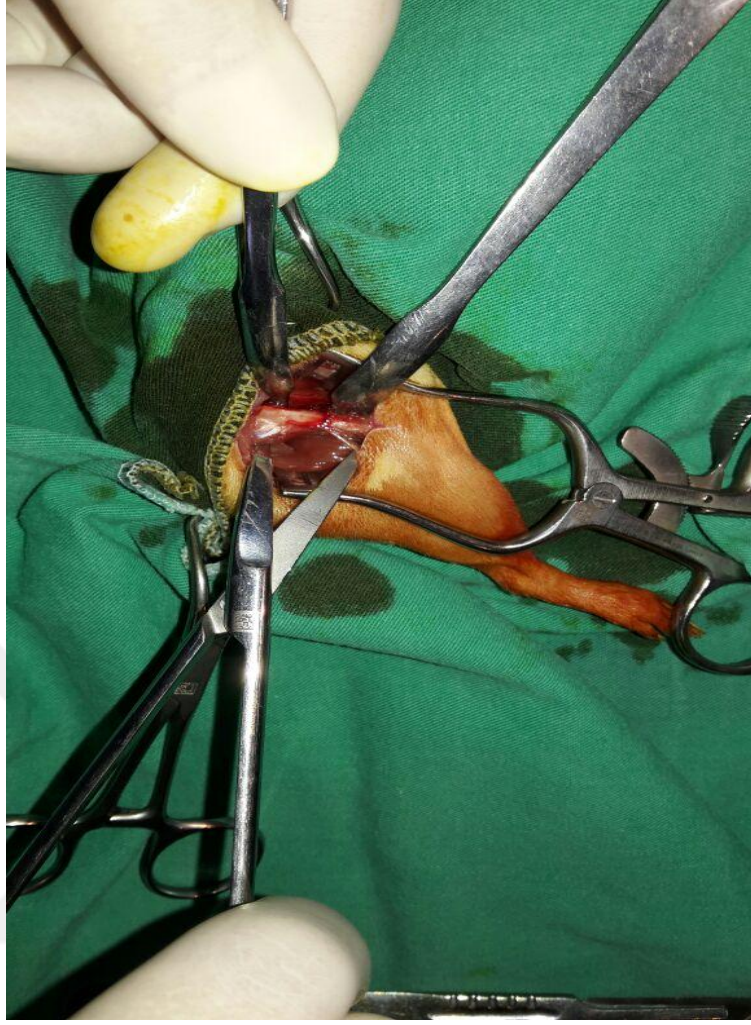


Resim 4. Cilt ve ciltaltı insizyonu

Fasia geçilip kas dokusuna ulaşıldı. Kaslar künt disseksiyonile disseke edilip femur shaftı ortaya çıkartıldı.



Resim 5. Kas dokusunun künt disseksiyonu



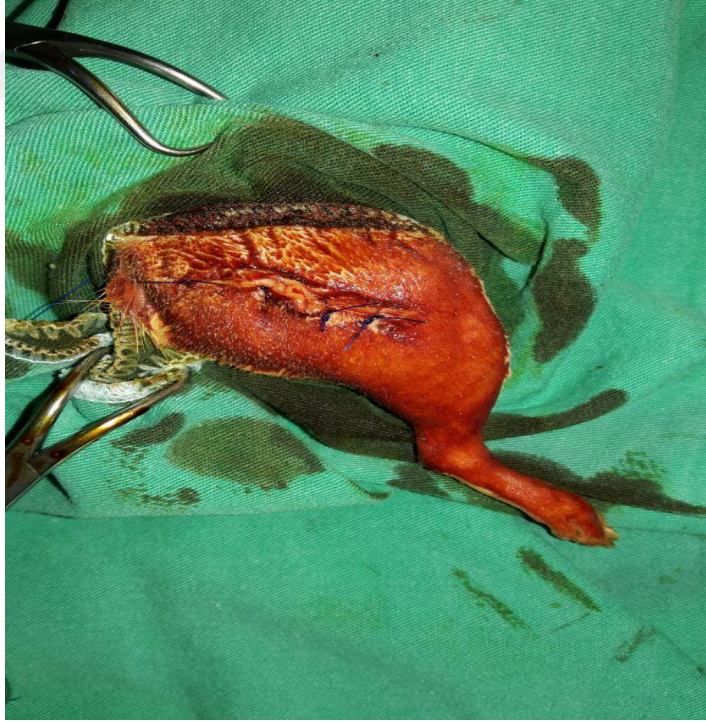
Resim 6. Femur shaftının ortaya konması.

Kemik makası kullanılarak femur shaftı orta hatta transvers kırık meydana getirildi. Kırık hattından distale doğru anterograd olarak 2 mm'lik Kirschner teli (K-wire) pilli matkap yardımı ile diz hiperfleksiyondayken ilerletildi ve patellar ligamentin medialinden çıkması sağlandı. Tel distale doğru çekildi ve kırık hattı redükte edildikten sonra retrograd olarak proksimale doğru ilerletildi. Kanal içinde olan telin dışarıda kalan kısmı tel kesme makası yardımı kullanılarak dizde ve kalçada cildi rahatsız etmeyecek şekilde kesildi. Kırık hattının stabil olup-olmadığı kontrol edildi.



Resim 7. Akülü motor kullanılarak K-teli ile kırık hattının tespit edilmesi ve kırık tespitinin kontrol edilmesi.

İnsizyon bölgesi kemik tespiti sonrası steril 10 cc SF ile yıkandı ve 2/0 prolon iplik primar basit suture tekniği ile suture edildi.



Resim 8. 2/0 prolon suture ile insizyonunun primar sutureasyonu

Ardından yara yeri povidon iodür ile silinerek ameliyata son verildi. Cerrahi sonrası atel kullanılmadı ve ratların serbest hareket etmelerine müsaade edildi.

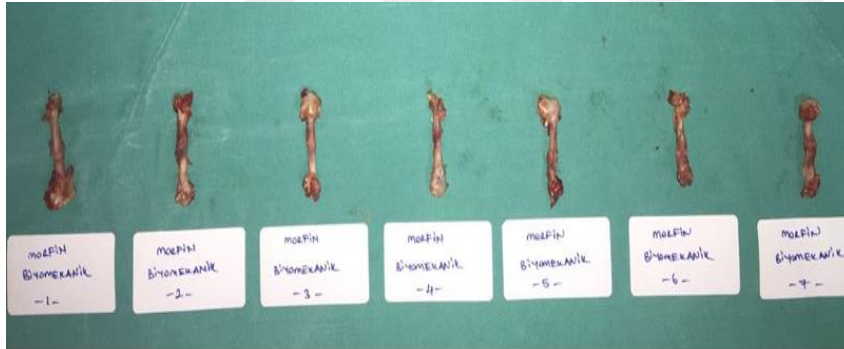
Ratların bakımları ve beslenmeleri Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarında, veteriner hekim kontrolünde ve bakım sorumluları tarafından sağlandı. Deneklere veteriner hekim tarafından 2. gruba 0.3 mg/kg morfin, 4. gruba 2 mg/kg kokain ve 4. gruba 1 mg/kg esrar intraperitoneal yolla hergün olacak şekilde altı hafta boyunca enjekte edildi. Altı haftalık deney sürecinde morfin enjekte edilen gruptan 4 adet, kokain enjekte edilen gruptan 2 adet, esrar enjekte edilen gruptan 6 adet rat çeşitli nedenlerle öldü. Bu nedenle morfin enjekte edilen 2. grup 6 adet biyomekanik, 6 adet radyolojik ve histopatolojik inceleme; kokain enjekte edilen 3. grup 7 adet biyomekanik, 7 adet radyolojik ve histopatolojik, esrar enjekte edilen 4. grup 5 adet biyomekanik, 5 adet radyolojik ve histopatolojik inceleme yapılacak şekilde ayarlandı. Ardından denekler işlemde 6 hafta yüksek doz anestezi (100mg/kg Ketamin) uygulandıktan sonra kalpten kan alma yöntemi ile sakrifiye edildi. Ardından deneklerin femurları eski insizyon yerinden girilerek kalça ve dizden dezartiküle edildi. Çevre yumuşak dokular temizlenerek kemik eksize edildi.

Eksize edilen femurlar biyomekanik, radyolojik ve histopatolojik çalışma yapılmak üzere %10 tampon formalin solüsyonuna yerleştirildi.

4.SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

4.1. Biyomekanik Değerlendirme

Test için 6. haftada sakrifiye edilen kontrol grubundan 8 adet, morfin enjekte edilen 2. çalışma grubundan 6 adet, kokain enjekte edilen 3. çalışma grubundan 7 adet ve esrar enjekte edilen 4. çalışma grubundan 5 adet denek biyomekanik incelemeye alındı. İşleme alınan rat femurlarının yumuşak dokuları disseke edildiler ve bütünlüğü korunarak vakit kaybetmeden oda sıcaklığında (23°C) ÜNE (üç noktadan eğme) testine tabi tutuldular. Bu test MMK Holding mekanik laboratuvarında bulunan ZWICK/Z100 çekme makinesine (Zwick Roell AG, Ulm, Germany) cihazına ek 2 aparat yerleştirilerek yapılmıştır.



Resim 9. Morfin enjeksiyonu sonrası biyomekanik olarak incelenecek rat femurları.



Resim 10. Kokain enjeksiyonu sonrası biyomekanik olarak incelenecek rat femurları.



Resim 11. Esrar enjeksiyonu sonrası biyomekanik olarak incelenecek rat femurları.



Resim 12. Biyomekanik ölçümlerin yapıldığı ZWICK/Z100 çekme makinası.

Femurlar eğilme kuvveti ön-arka planda olacak şekilde alttaki aparata serbest olarak yerleştirildiler. Mesnet aralığı 20 mm dir. Çekme kuvveti aparata yerleştirilmiş olan rat femurlarının orta kısmına, kallus hattına gelecek şekilde simetrik tarzda uygulandı.



Resim 13. Çekme makinesine aparatların ve kemiklerin yerleştirilmesi

Çekme kuvvetine 0 N (Newton) ile başlanıp ağırlık artışı 20 mm/dk olacak şekilde femurlar kırılıncaya kadar devam edildi. Kırılma noktasında uygulanan nihai yük sisteme bağlı bilgisayar tarafından kaydedildi.

4.2. Histopatolojik Değerlendirme

Herhangi bir madde enjekte edilmeyen 1. gruptan 8 adet, morfin enjekte edilen 2. gruptan 6 adet, kokain enjekte edilen 3. gruptan 7 adet, esrar enjekte edilen 4. gruptan 5 adet rat; 6. haftada sakrifiye edildikten sonra, femurdan yumuşak dokular temizlendi ve MKÜ Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda %10'luk nötral formolin solüsyonu içerisinde 48 saat saklandı. Daha sonra spesmenler %10' luk formik

asit solüsyonu içinde dekalsifiye edildi. Yaklaşık bir hafta içinde dekalsifiye olan femurlar ototeknikonda dehidrasyon, şeffaflama ve parafinizasyon aşamalarından geçirildikten sonra parafin içine gömülerek bloklandı. Kırık hattına dik geçen ve kallus merkezine yakın 5-6µm kalınlığında longitudinal kesitler alınarak Hematoksilen-Eosin (H.E) boyasıyla boyandı. Hazırlanan preparatların patoloji uzmanı tarafından histolojik olarak değerlendirmesi doku mikrografları dijital fotoğraf makinesi bağlantılı binoküler araştırma mikroskobu ile yapıldı. Tüm preparatlar fibröz doku, kırık dokusu, yeni kemik ve olgun kemik oranlarına göre Huo ve arkadaşlarının önermiş olduğu skorlama sistemi ile değerlendirildi (Tablo 2) (57). Bu skorlama sistemine göre;

Tablo 2. Histopatolojik değerlendirmede kullanılan skorlama sistemi

Grade	Histolojik bulgular
1	Fibröz doku
2	Ağırlıklı fibröz doku, az miktarda kırık dokusu
3	Esit oranda fibröz ve kırık dokusu
4	Ağırlıklı kırık dokusu, az miktarda fibröz doku
5	Kırık dokusu
6	Ağırlıklı kırık dokusu, az miktarda immatür kemik
7	Esit oranda kırık dokusu ve immatür kemik dokusu
8	Ağırlıklı immatür kemik, az miktarda kırık dokusu
9	immatür kemik ile kırık iyileşmesi
10	Matür kemik ile kırık iyileşmesi



Resim 14. Morfin enjeksiyonu sonrası radyolojik ve histopatolojik olarak incelenecek rat femurları.



Resim 15. Kokain enjeksiyonu sonrası radyolojik ve histopatolojik olarak incelenecek rat femurları.



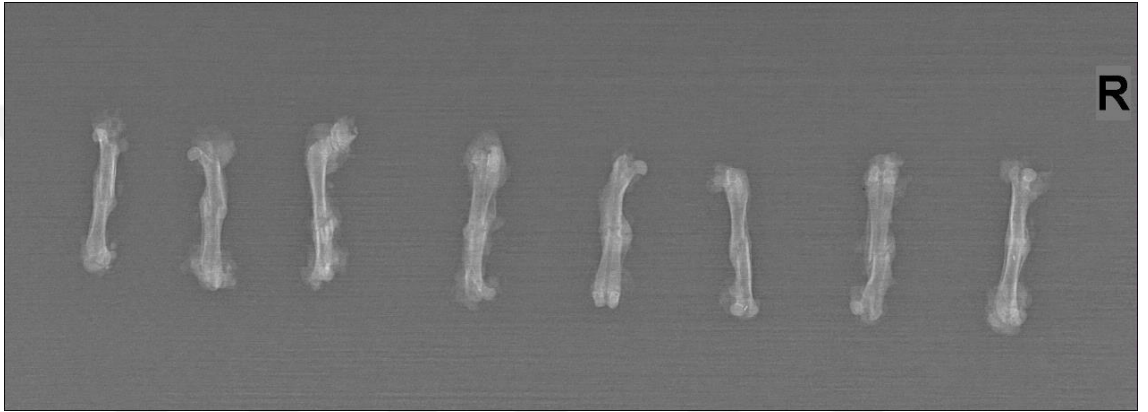
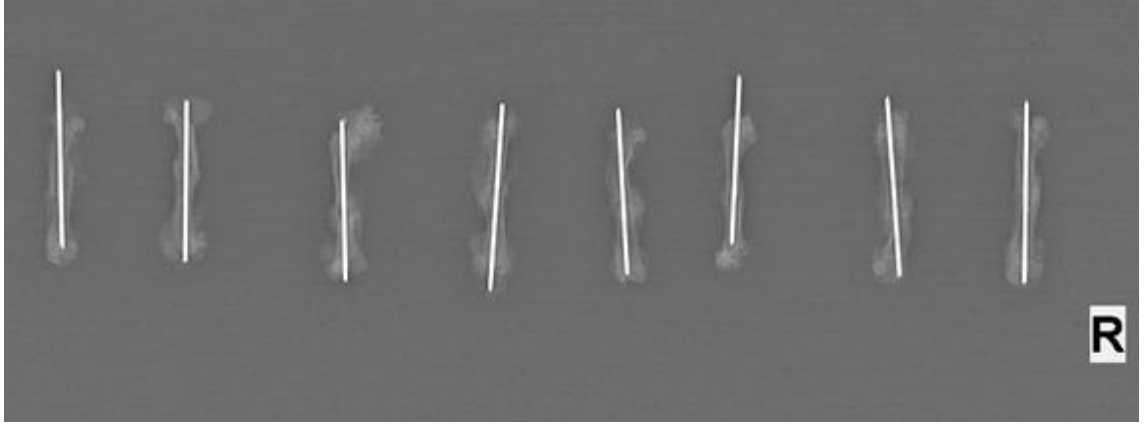
Resim 16. Esrar enjeksiyonu sonrası radyolojik ve histopatolojik olarak incelenecek rat femurları.

4.3 Radyolojik Değerlendirme

Herhangi bir madde enjekte edilmeyen 1. gruptan 8 adet, morfin enjekte edilen 2. gruptan 6 adet, kokain enjekte edilen 3. gruptan 7 adet, esrar enjekte edilen 4. gruptan 5 adet ratın femurları kalça ve dizden dezartiküle edildi. Yumuşak dokular temizlendikten sonra röntgen kasetlerine yerleştirilerek ön-arka ve yan planda, tüp mesafesi 40 cm, kullanılan enerji düzeyi 40 kV, 100 mA/0.03 sn olacak şekilde direk grafileri çekildi. Çekilen grafilere Lane ve Sandhu'nun radyolojik skorlama sistemi ile sayısal olarak puanlandırıldı (tablo.3) (58).

Tablo 3. Radyolojik değerlendirilmede kullanılan skorlama sistemi

Skor	Radyolojik bulgular
0	İyileşme yok
1	Kallus formasyonu
2	Kaynama başlangıcı
3	Kırık hattının kaybolmaya başlaması
4	Tam kaynama

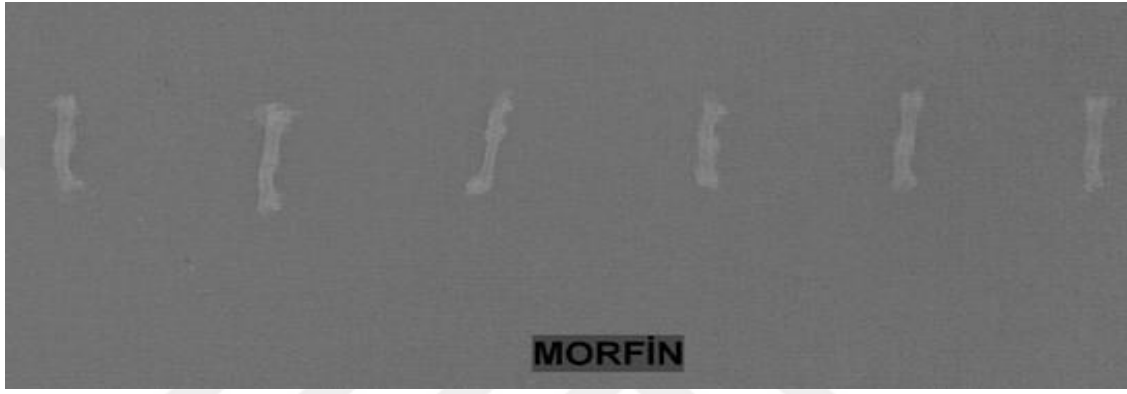
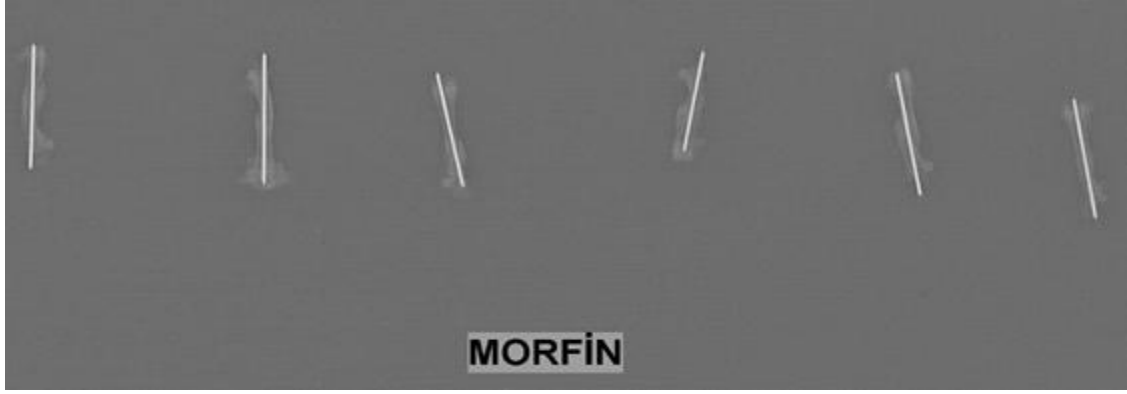


1. KONTROL

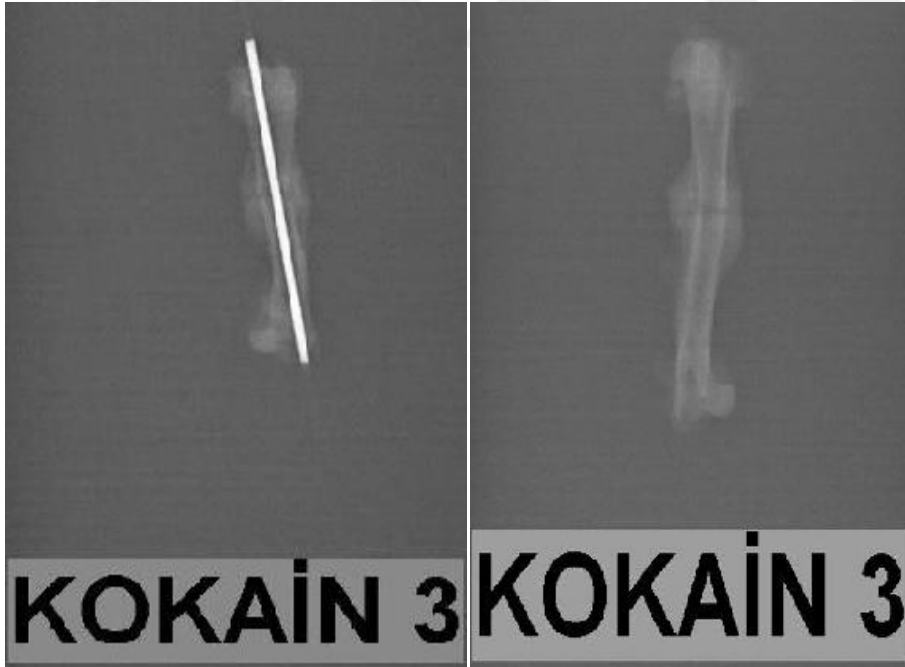
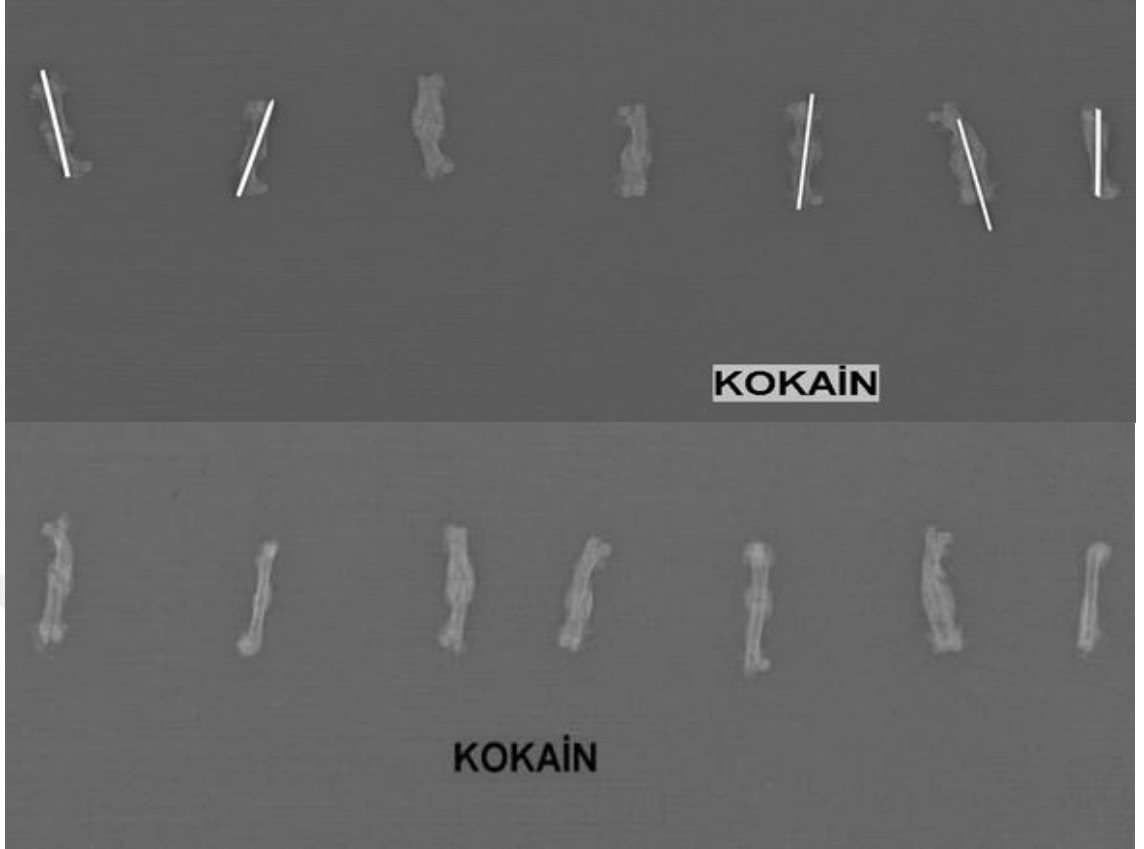


1. KONTROL

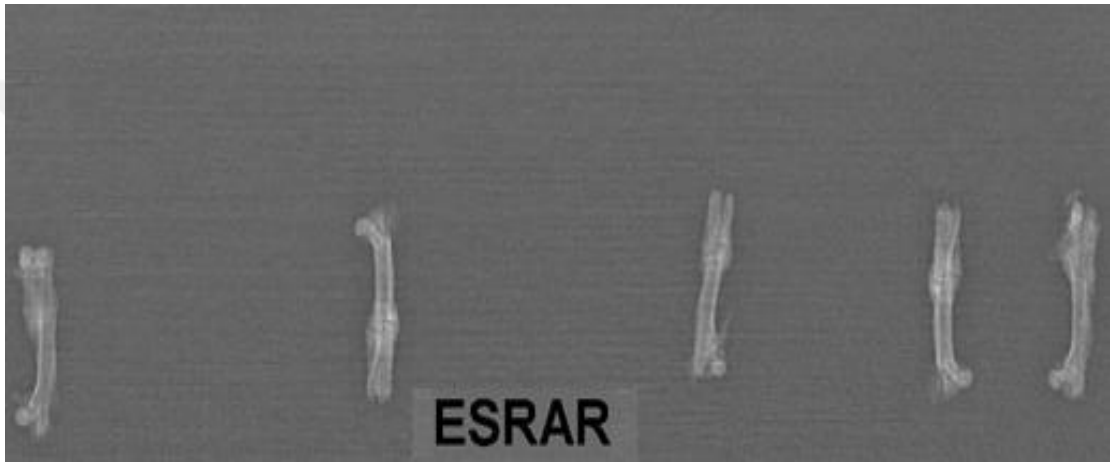
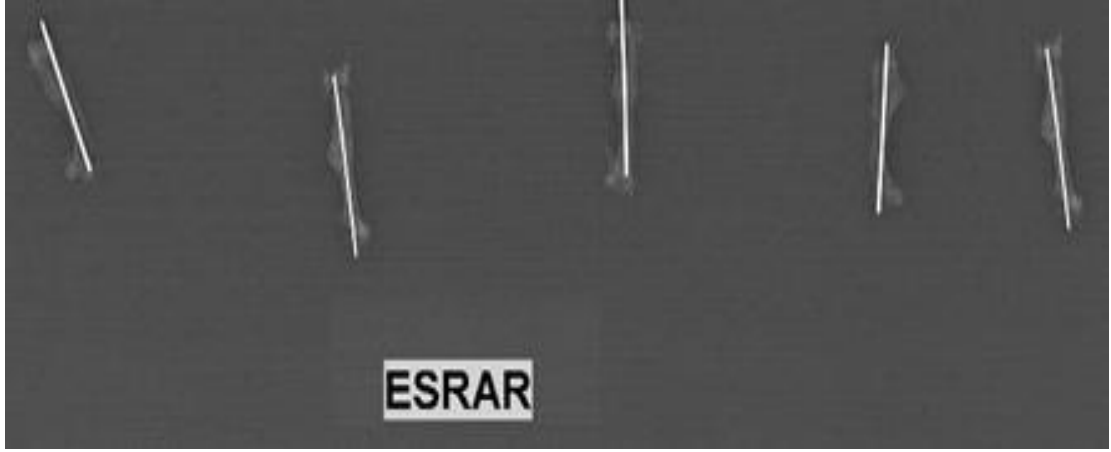
Resim 17. Kontrol grubu rat femur grafileri.



Resim 18. Morfin enjeksiyonu yapılan rat femur grafileri.



Resim 19. Kokain enjeksiyonu yapılan rat femur grafileri.



Resim 20. Estrar enjeksiyonu yapılan rat femur grafileri.

5. BULGULAR VE İSTATİKSEL ANALİZ

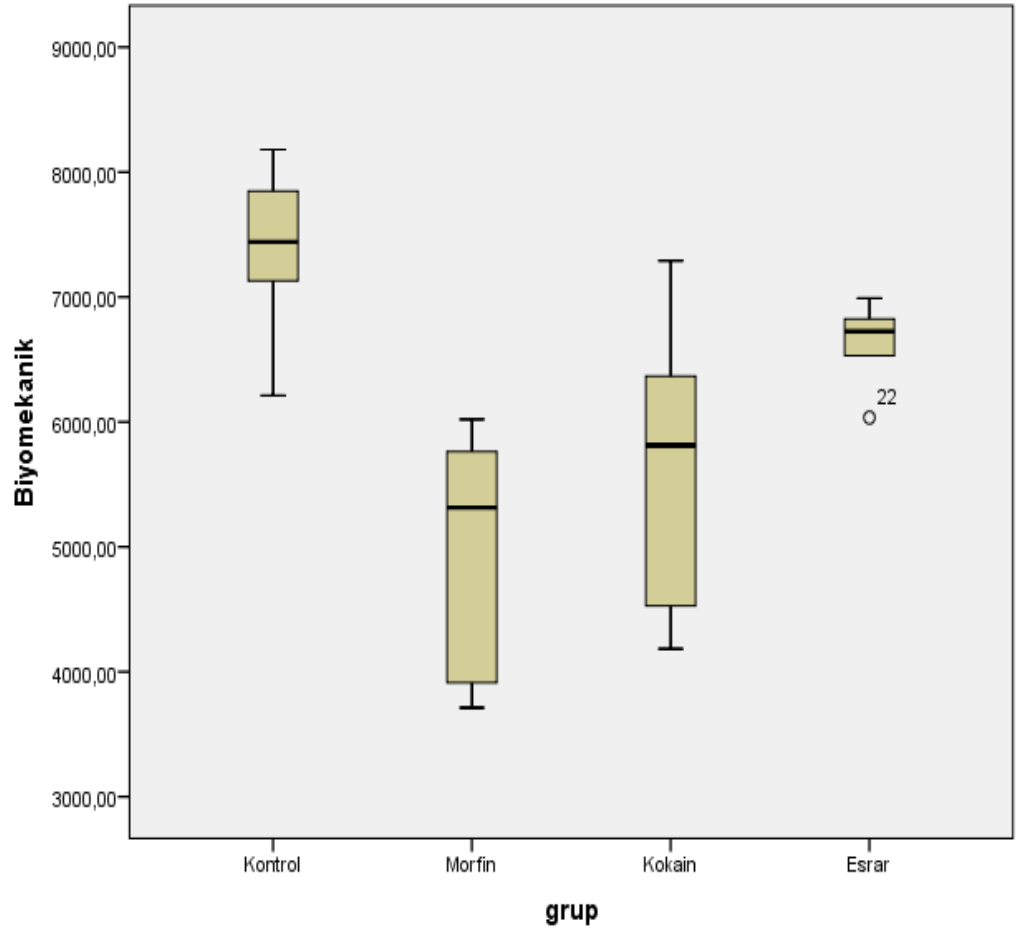
5.1. Biyomekanik Bulgular

Herhangi bir madde verilmeyen 1. gruptan 8 adet, morfin enjekte edilen 2. çalışma grubundan 6 adet, kokain enjekte edilen 3. çalışma grubundan 7 adet ve esrar enjekte edilen 4. çalışma grubundan 5 adet denek sakrifiye edilerek femurları yumuşak dokudan arındırıldı ve intramedüller K telleri çıkartıldı. Ardından vakit kaybetmeden üç nokta bükme testi (three point bending) uygulandı. Tüm deneklerin femuru test uygulanabilecek şekilde ve bütünlükteydi. Test uygulanırken kallus dokularının bükülme testine verdikleri cevap ölçülüp grafiklendi. Dört grubun biyomekanik çalışma sonunda elde edilen kırılma kuvvetlerinin newton cinsinden değerleri sırası ile yazıldı (Tablo 4).

Tablo 4. Biyomekanik değerlendirme sonuçları (Newton olarak)

	Kontrol grubu (narkotik ajan verilmeyen grup)	2. Çalışma grubu (morfin enjekte edilen grup)	3. Çalışma grubu (Kokain enjekte edilen grup)	4. Çalışma grubu (Esrar enjekte edilen grup)
Rat 1	62.12	39.12	65.14	60.35
Rat 2	78.30	60.20	46.15	68.25
Rat 3	71.42	37.12	72.91	67.25
Rat 4	71.90	56.15	41.84	65.30
Rat 5	76.93	57.62	58.12	69.90
Rat 6	78.65	50.14	62.19	
Rat 7	71.16		44.39	
Rat 8	81.80			

İkiden daha fazla grup olduğu için; kontrol grubu ve çalışma gruplarının biyomekanik inceleme verileri median değerleri ve standart sapmaları hesaplanarak ilk olarak Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi (Tablo 5). Kruskal Wallis testinde kontrol grubu ile çalışma grupları arasında farklılıklar saptandı (Tablo 6) ve grafiğe döküldü (Şekil 10). Ardından Mann-Whitney U testi ile çalışma grupları ve kontrol grubu ikili gruplar halinde incelendi. Kontrol grubu ile çalışma gruplarının biyomekanik verilerinin karşılaştırılmasında IBM SPSS 23.0 versiyon (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) yazılım programı kullanıldı. Bütün istatistiklerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.



Şekil 10. Biyomekanik sonuçların ortalama kuvvet değerlerini gösteren grafik.

Tablo 5. Biyomekanik verilerin Kruskal Wallis testine göre median ve standart sapma değerleri.

Grup	Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
Kontrol	7403,5	8	620,82	7441,5	6212,0	8180,0
Morfin	5005,8	6	984,06	5314,5	3712,0	6020,0
Kokain	5582,0	7	1186,30	5812,0	4184,0	7291,0
Esrar	6621,0	5	367,51	6725,0	6035,0	6990,0
Total	6209,3	26	1268,46	6366,5	3712,0	8180,0

Tablo 6. Biyomekanik verilerin Kruskal Wallis testi sonuçları .

	Biyomekanik
Chi-Square	16,281
df	3
Asymp. Sig.	,001

Kontrol grubu ile morfin grubu biyomekanik inceleme verileri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldığında istatistiklerde $p=0.02$ ($p<0.05$) değeri anlamlı olarak kabul edildi (Tablo 7). Bu da morfinin kullanımının kırık kaynaması üzerine olumsuz yönde etki ettiğini, morfin verilmeyen ratlarda kırık kaynamasının daha güçlü olduğunu gösterdi.

Tablo 7.Kontrol grubu ve morfin grubu biyomekanik verilerinin Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılması

Grup	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kontrol	8	10,50	84,00
Morfin	6	3,50	21,00
Total	14		

Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	21,000
Z	-3,098
Asymp. Sig. (2-tailed)	,002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,001 ^b

Kontrol grubu ile kokain grubu biyomekanik inceleme verileri yine Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. İstatistiklerde $p=0.011$ ($p<0.05$) değeri anlamlı olarak kabul edildi (Tablo 8). Bu da kokain kullanımının morfin kullanımı gibi kırık kaynaması üzerine olumsuz yönde etki ettiğini, kokain verilmeyen ratlarda kırık kaynamasının daha güçlü olduğunu gösterdi.

Tablo8. Kontrol grubu ve kokain grubu biyomekanik verilerinin Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılması.

Grup	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kontrol	8	10,75	86,00
Kokain	7	4,86	34,00
Total	15		

Mann-Whitney U	6,000
Wilcoxon W	34,000
Z	-2,546
Asymp. Sig. (2-tailed)	,011
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,009 ^b

Kontrol grubu ile esrar grubu biyomekanik inceleme verileri yine Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı (Tablo 9). İstatistiklerde $p=0.019$ ($p<0.05$) değeri anlamlı olarak kabul edildi. Bu da esrar kullanımının morfin ve kokain kullanımı gibi kırık kaynaması üzerine olumsuz yönde etki ettiğini, esrar verilmeyen ratlarda kırık kaynamasının daha güçlü olduğunu gösterdi.

Tablo 9.Kontrol grubu ve esrar grubu biyomekanik verilerinin Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılması.

Grup	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kontrol	8	9,00	72,00
Esrar	5	3,80	19,00
Total	13		

Mann-Whitney U	4,000
Wilcoxon W	19,000
Z	-2,342
Asymp. Sig. (2-tailed)	,019
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,019 ^b

5.2. Histopatolojik Bulgular

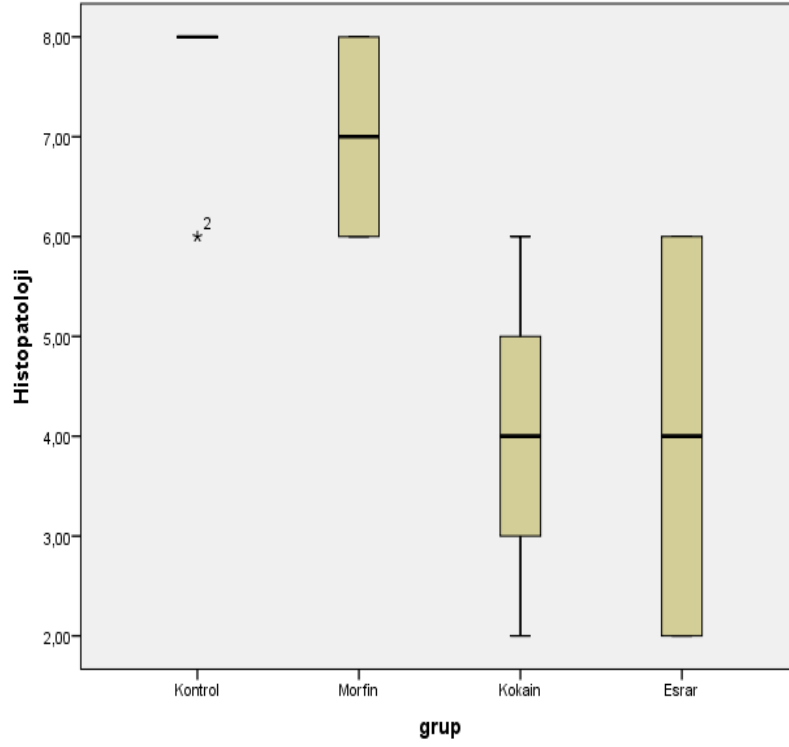
Sakrifiye edilen deneklerin femurları diseke edilip yumuşak dokular temizlendikten sonra 10'luk nötral formolin solüsyonu içerisinde 48 saat saklandı. Daha sonra spesmenler %10' luk formik asit solüsyonu içinde dekalsifiye edildi. Yaklaşık bir hafta içinde dekalsifiye olan femurlar ototeknikonda dehidrasyon, şeffaflama ve parafinizasyon aşamalarından geçirildikten sonra parafin içine gömülerek bloklandı. Kırık hattına dik geçen ve kallus merkezine yakın 5-6µm kalınlığında longitudinal olarak dörer adet kesit alınarak Hematoksilen-Eosin (HE) boyasıyla boyandı. Her kesit Huo ve arkadaşları tarafından tariflenen şekilde skorlandı (57).

Kontrol grubundan alınan örneklerin histopatolojik incelemesinde kallus oluşumu yüksek oranda düzenli bir görünüme sahipti ve çoğunluğunun matür kemik dokusu ile iyileşmiş olduğu görüldü. Morfin grubundan alınan örneklerin histopatolojik incelenmesinde yine kontrol grubu gibi kallus oluşumu yüksek oranda ve düzenliydi. Çoğunlukla matür kemik dokusu ile iyileşme mevcuttu. Fakat kokain ve esrar gruplarından alınan örneklerin histopatoloji incelemesinde daha çok fibröz doku yapımı, kıkırdak doku ve immatür kemik yapıları izleniyordu (Histopatolojik değerlendirme sonuçları Tablo 10 da verilmiştir.).

Tablo 10. Histopatolojik değerlendirme sonuçları

	Kontrol grubu (narkotik ajan verilmeyen grup)	2. Çalışma grubu (morfin enjekte edilen grup)	3. Çalışma grubu (Kokain enjekte edilen grup)	4. Çalışma grubu (Esrar enjekte edilen grup)
Rat 1	8	8	6	2
Rat 2	6	6	4	6
Rat 3	8	8	6	6
Rat 4	8	6	4	2
Rat 5	8	8	2	4
Rat 6	8	6	2	
Rat 7	8		4	
Rat 8	8			

Biyomekanik incelemede olduğu gibi; ikiden daha fazla grup olduğu için; kontrol grubu ve çalışma gruplarının histopatolojik inceleme verileri medain ve standart sapma değerleri ilk olarak Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi (Tablo 11). Sonrasında kontrol grubu ile çalışma grupları arasında farklılıklar saptandı (Tablo 12) ve grafiğe döküldü (Şekil 11). Ardından Mann-Whitney U testi ile çalışma grupları ve kontrol grubu ikili gruplar halinde incelendi. Kontrol grubu ile çalışma gruplarının biyomekanik verilerinin karşılaştırılmasında IBM SPSS 23.0 versiyon (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) yazılım programı kullanıldı.



Şekil 11. Histopatolojik sonuçların ortalama değerlerini gösteren grafik

Tablo 11. Histopatolojik verilerin Kruskal Wallis testine göre median ve standart sapma değerleri

Grup	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Median
Kontrol	8	8	6,00	8,00	7,7500	,70711
Morfin	6	6,00	8,00	7,0000	1,09545	7
Kokain	7	2,00	6,00	4,0000	1,63299	4
Esrar	5	2,00	6,00	4,0000	2,00000	4

Tablo 12. Histopatolojik verilerin Kruskal Wallis testi sonuçları.

	Histopatoloji
Chi-Square	17,566
df	3
Asymp. Sig.	,001

Kontrol grubu ile morfin grubu histopatolojik inceleme verileri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldığında istatistiklerde $p=0.139$ ($p>0.05$) değerinin anlamlı olmadığı görüldü (Tablo 13). Bu da morfinin kullanımının kırık kaynaması üzerine olumsuz yönde etki etmediğini; morfin kullanımında kırıklarının daha olgun kallus dokusu ile iyileştiğini gösterdi.

Tablo 13.Kontrol grubu ve morfin grubu histopatolojik verilerinin Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılması

Grup	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kontrol	8	8,63	69,00
Morfin	6	6,00	36,00
Total	14		

Mann-Whitney U	15,000
Wilcoxon W	36,000
Z	-1,481
Asymp. Sig. (2-tailed)	,139
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,282 ^b

Kontrol grubu ile kokain grubu histopatolojik inceleme verileri yine Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı (Tablo 14). İstatistiklerde $p=0.01$ ($p<0.05$) değeri anlamlı olarak kabul edildi. Bu da kokain kullanımının kırık kaynaması üzerine olumsuz yönde etki ettiğini, kokain kullananlarda kırıklarının daha çok fibröz doku ve kırıkta zeminde immatür kemik ile iyileştiğini ve kokain verilmeyen ratlarda kırık kaynamasının daha güçlü olduğunu gösterdi.

Tablo 14. Kontrol grubu ve kokain grubu histopatolojik verilerinin Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılması

Grup	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kontrol	8	11,38	91,00
Kokain	7	4,14	29,00
Total	15		

Mann-Whitney U	1,000
Wilcoxon W	29,000
Z	-3,323
Asymp. Sig. (2-tailed)	,001
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,001 ^b

Kontrol grubu ile esrar grubu histopatolojik inceleme verileri diğer gruplarda olduğu gibi Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı (Tablo 15). İstatistiklerde $p=0.02$ ($p<0.05$) değeri anlamlı olarak kabul edildi. Bu da esrar kullanımının kokain kullanımı gibi kırık kaynaması üzerine olumsuz yönde etki ettiğini, esrar kullananlarda kırıklarının daha çok fibröz doku ve kıkırdak zemininde immatür kemik ile iyileştiğini ve esrar verilmeyen ratlarda kırık kaynamasının daha güçlü olduğunu gösterdi.

Tablo 15. Kontrol grubu ve esrar grubu histopatolojik verilerinin Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılması

Grup	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kontrol	8	9,38	75,00
Esrar	5	3,20	16,00
Total	13		

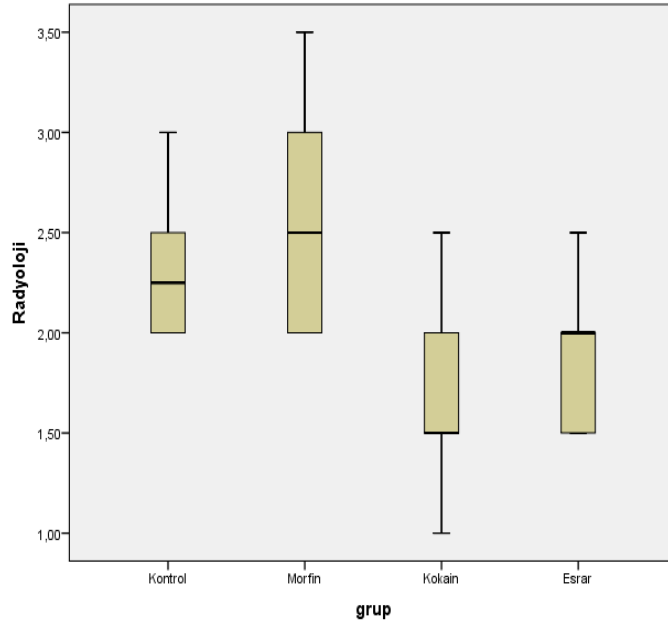
Mann-Whitney U	1,000
Wilcoxon W	16,000
Z	-3,048
Asymp. Sig. (2-tailed)	,002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,003 ^b

5. 3 Radyolojik Bulgular

Grafler ilk olarak radyolojik veri şeklinde puanlandırıldı (Tablo 16). Elde ettiğimiz verilerimiz Kruskal Wallis testi ile değerlendirilip median ve standart sapma değerleri hesaplandı (Tablo 17). Daha sonra biyomekanik ve histopatolojik çalışmada olduğu gibi grafiğe döküldü (Şekil 12). Kruskal Wallis testinde kontrol grubu ile çalışma grupları arasında farklılıklar saptanmadı (Tablo 18). Fakat daha güvenilir sonuçlar elde edebilmek için yine biyomekanik ve histopatolojik incelemede olduğu gibi gruplar ikili olarak Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Kontrol grubu ile çalışma gruplarının biyomekanik verilerinin karşılaştırılmasında IBM SPSS 23.0 versiyon (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) yazılım programı kullanıldı.

Tablo 16. Radyolojik puanlarının ortalama değerleri

	Kontrol grubu (narkotik ajan verilmeyen grup)	2. Çalışma grubu (morfin enjekte edilen grup)	3. Çalışma grubu (Kokain enjekte edilen grup)	4. Çalışma grubu (Esrar enjekte edilen grup)
Rat 1	2	3,5	1,5	2,5
Rat 2	2,5	2	1,5	2
Rat 3	2	2,5	1,5	1,5
Rat 4	2,5	2	2,5	2
Rat 5	2	2,5	2	1,5
Rat 6	2,5	3	2	
Rat 7	2		1	
Rat 8	3			



Şekil 12.Radyolojik sonuçların ortalama değerlerini gösteren grafik

Tablo 17. Radyolojik verilerin Kruskal Wallis testine göre median ve standart sapma değerleri

Grup	Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
Kontrol	2,3125	8	,37201	2,2500	2,00	3,00
Morfin	2,5833	6	,58452	2,5000	2,00	3,50
Kokain	1,7143	7	,48795	1,5000	1,00	2,50
Esrar	1,9000	5	,41833	2,0000	1,50	2,50
Total	2,1346	26	,55781	2,0000	1,00	3,50

Tablo 18.Radyolojik verilerin Kruskal Wallis testi sonuçları

	Radyoloji
Chi-Square	9,421
df	3
Asymp. Sig.	,024

Kontrol grubu ile morfin grubu radyolojik inceleme verileri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldığında (Tablo 19) istatistiklerde $p=0.37$ ($p>0.05$) değerinin anlamlı olmadığı görüldü. Bu da morfinin kullanımının kırık kaynaması üzerine olumsuz yönde etki etmediğini gösterdi.

Tablo 19.Kontrol grubu ve morfin grubu radyolojik verilerinin Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılması

Grup	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kontrol	8	6,69	53,50
Morfin	6	8,58	51,50
Total	14		

Mann-Whitney U	17,500
Wilcoxon W	53,500
Z	-,896
Asymp. Sig. (2-tailed)	,370
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,414 ^b

Kontrol grubu ile kokain grubu radyolojik inceleme verileri diğer gruplarda olduğu gibi Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı (Tablo 20). İstatistiklerde $p=0.025$ ($p<0.05$) değeri anlamlı olarak kabul edildi. Bu da esrar kullanımının kırık kaynaması üzerine olumsuz yönde etki ettiğini, kokain verilmeyen ratlarda kırık kaynamasının daha güçlü olduğunu gösterdi.

Tablo 20.Kontrol grubu ve kokain grubu radyolojik verilerinin Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılması

Grup	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kontrol	8	10,31	82,50
Kokain	7	5,36	37,50
Total	15		

Mann-Whitney U	9,500
Wilcoxon W	37,500
Z	-2,241
Asymp. Sig. (2-tailed)	,025
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 ^b

Kontrol grubu ile esrar grubu radyolojik inceleme verileri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı (Tablo 21). İstatistiklerde $p=0.10$ ($p>0.05$) değerinin anlamlı olmadığı görüldü. Bu da esrar kullanımının morfin kullanımı gibi kırık kaynaması üzerine olumsuz yönde etki etmediğini gösterdi.

Tablo 21. Kontrol grubu ve esrar grubu radyolojik verilerinin Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılması

Grup	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kontrol	8	8,31	66,50
Esrar	5	4,90	24,50
Total	13		

Mann-Whitney U	9,500
Wilcoxon W	24,500
Z	-1,644
Asymp. Sig. (2-tailed)	,100
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,127 ^b

6. TARTIŞMA

Kemik dokusunun birçok işlevi vardır. Bunlar; gövdeye mekanik destek olma, hareketi sağlama, beyin, kalp, akciğerler gibi yaşamsal organları koruma ve onlara destek olma, içerdiği kemik iliği sayesinde kan yapımı ve bazı mineralleri depolamadır (1, 2).

Kırıklar; günümüzde Ortopedi ve Travmatoloji Kliniklerinin başlıca uğraştığı konularından biridir Kırık, kemik ve ilgili yumuşak dokuların iç veya dış kuvvetlere bağlı olarak bütünlüğünün tam veya kısmen bozulması olarak tanımlanmaktadır (59).

Kırık iyileşmesi, bireysel bir sorun olmakla beraber, sosyoekonomik sonuçlar bakımından da önemli bir süreçtir (3). Kırık iyileşme sürecinde yaralanan dokuların rekonstrüksiyonu diğer dokuların iyileşme sürecinden farklıdır. Kırık iyileşmesiyle ilgili değişiklikler sırası bozulmadan bazı fazların üst üste binmesiyle gerçekleşir. Bu fazlar inflamasyonun tetiklenmesiyle başlar. Kırık iyileşmesinin fazları erken hasar, savunma ve yıkım, iyileşme ve rejenerasyon ile remodeling (yeniden şekillenme) olarak 1967 yılında tanımlanmıştır (4-10).

Kırıklar, geçici veya kalıcı fonksiyon kayıplarına yol açabilmektedirler. Fonksiyon kayıpları ve buna benzer olumsuzlukları giderebilmek ve kemiğin normal fonksiyonel anatomisine hızlıca kavuşmasını sağlamak için kırık iyileşmesinin nasıl olduğu ve hangi faktörlerin etki ettiğini iyi bilmek gerekir. Ortopedi ve Travmatoloji kliniğinin en çok karşılaşılan problemlerinden olan kırıklarda başlıca hedef kırığa konservatif veya cerrahi olarak en kısa zamanda müdahale edilmesi, mümkün olan en kısa sürede iyileşmesinin sağlanması ve hastanın mobilizasyonunun sağlanmasıdır (10).

Ortopedi ve travmatoloji hastalarında Nonsteroid Anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİ) analjezik ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle sık kullanılan ilaçlardır. Prostoglandin sentizini inhibe ederek inflamatuvar yanıtı baskılayarak etki gösterirler. Kemik iyileşmesinde başlangıçta inflamatuvar bir süreç olduğu için kemik metabolizması

iyileşmesi üzerinde olumsuz etkilerini gösteren deneysel ve klinik çalışmalar mevcuttur. Özellikle ibuprofen ve indometazinin kaynama dokusu oluşumunda yavaşlamaya neden olduğu deneysel çalışmalarla ortaya konmuştur (11-13,57,60-63).

Özellikle postop dönemde analjezik olarak nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların 4 haftayı geçen kullanımlarında, kaynamama oranında artış olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Yine başka bir çalışmada NSAİİ'lerin geç dönemde kullanılması sonrası (60 ve 90. günler) geç kaynama veya kaynamama ile ilgili bulgulara ulaşılmıştır. Altıncı haftadan itibaren kallusun yerini tamamen lameller kemik almaya başlar. Bu nedenle birçok çalışmada kırık iyileşmesi araştırırken postoperatif 2. 4. ve 6. haftalar tercih edilmiştir (13,69,70).

Natividad-Pedreño M. ve arkadaşları tarafından ratlarda kırık iyileşmesinde terapötik dozlarda sefazolin ve sefuroksimin (en sık kullanılan iki beta laktam antibiyotiği) etkisini belirleme amaçlı 75 yetişkin wistar albino tipi erkek ratlar (3 aylık) seçilip her biri 25 hayvandan oluşan üç gruba ayrılmış (plasebo, sefazolin ve sefuroksim). Her sıçanın sağ femurunun orta üçte birinde kapalı bir kırık yapıлып Kirschner teli ile sabitlenmiş. Her gruba kırık iyileşmesi sırasında terapötik dozlarda salin (plasebo), sefazolin veya sefuroksim verilip kırılmadan dört hafta sonra sıçanlar öldürülmüş. Ardından mekanik ve histolojik testlerle femoral analiz yapılmış ve sefuroksim ile tedavi edilen grup iyileşme kallusunun daha düşük mekanik direnci ve plaseboya göre histolojik derecenin daha düşük olduğu gösterilmiş. Sefazolin ile tedavi edilen grupta plaseboya benzer sonuçlar edilmiş (71).

Kemik kallusu, kırık iyileşmesi sırasında üretilir ve cerrahi prosedürler sırasında genellikle uzaklaştırılır. Han W. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kemik kallusunun osteojenik potansiyeli ve kemik grefti gerektiren hastalar için otogreft materyali olarak kullanılması araştırılmış. Erken evre kallus (kırıktan sonra 3 ay içinde), orta - (3-9 ay) ve geç evre (9 aydan uzun) kalluslara kıyasla belirgin şekilde gelişmiş osteojenik özellikler bulunmuş. Sonuçlar, kemik kalusunun fare modelinde yeni kemik oluşumuna neden olduğunu ortaya koymuş ve erken evre kalus 8 ve 12 haftada yeni kemik oluşumunun başlatılmasında orta ve geç evre kallusa göre daha iyi performans gösterdiği raporlanmış. Bu bulgular, kemik kallusun, özellikle erken evre kallüsün osteojenik potansiyele sahip olduğunu ve potansiyel olarak kemik greftleri için

alternatif bir materyal kaynağı olarak kullanılabilceği kanaatine varılmış (72).

Alkolün kötüye kullanımının osteopeni ve kırık riski artışı ile ilişkisi gösterilmiştir (11). Sigara kullanımının kemik kaynaması gecikmesine katkısı olduğu, sigara kullananların dezavantajlı olduğu ve iyileşme süresinin önemli ölçüde uzadığı gösterilmiştir (12).

Distal tibia kırıkları, özellikle doku sorunları ve kötü kan dolaşımının sıklıkla birarada olması nedeniyle ortopedi ve travmatoloji kliniklerindeki en sıkıntılı yaralanmalardan biridir. Sigara, kırık iyileşmesi üzerinde olumsuz bir etki yaratarak birleşme süresini uzatır. Distal tibia kırığı olan ve iyileşme sürecini en üst düzeye çıkarmak için eksternal fiksator ile tespit yapıldığı halde 60 yaşında ağır sigara içen bir kişinin (günde yaklaşık 20 sigara) verileri rapor edilmiş ve iyileşme için altı aydan uzun süreye ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir (12).

Kronik nikotin kullanımı, hasta memnuniyetinde azalma, hastanede kalma sürelerinin uzaması ve hastaneye yatış oranının artması gibi daha kötü sonuçlara yol açan perioperatif komplikasyonlar ile ilişkilendirilmiştir. Sigaranın, kırık riskinin artması, ağrının artması, postoperatif yara ve kemik iyileştirme komplikasyonları, füzyon oranlarının azalması ve postoperatif tendon ve ligaman iyileşmesinde gecikme gibi komplikasyonlara neden olur. Ayrıca azalmış kemik mineral yoğunluğu için negatif bir risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır. Farmakoterapi planlarını içeren, ancak bunlarla sınırlı kalmayıp, hekimin öncülüğünde preoperatif sigara bırakma programlarının primer cerrahi sonuç oranlarını iyileştirdiği gösterilmiştir. Sigara içimi, spesifik fizyolojide zararlı etkilere sahiptir; Bununla birlikte, birincil sonuçları geliştirebilecek müdahale için çok etkili seçenekler olduğu gösterilmiştir (73).

Yapılan son çalışmalarda, sigara içen kişilerde değişen kemik homeostazını, osteoporoz için bir risk faktörü ve kırık iyileşmesini olumsuz yönde etkilediğini göstermiştir. Sigara dumanının, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminde artış ile vücutta oksidatif stres oluşturduğu bilinmektedir. ROS'daki bu artışların kemik oluşturan osteoblastlara zarar verdiği düşünülmektedir. Doğal olarak meydana gelen, yeşil çay ekstraktında (GTE) bulunan polifenoller, örneğin kateşinlerin, anti-oksidatif özelliklere sahip oldukları bilinmektedir. Bu nedenle Holzer N ve arkadaşları yeşil çay

ekstraktının (GTE) ve özellikle kateşinlerin birincil insan osteoblastlarını sigara dumanı kaynaklı hasardan korumakta olup olmadığını ve alttaki mekanizmaları araştırmayı amaçlamışlardır. Primer insan osteoblastları hastanın femur başlarından izole edilip gaz yıkama şişesi kullanılarak sigara dumanı ortamı (CSM) elde edilmiş ve $\lambda = 320$ nm'de optik yoğunluğu [OD (320)] ile standartlaştırılmıştır. Yeşil çay ekstraktının (GTE) direkt radikal temizleme özelliklerinin yanı sıra GTE ve kateşinler osteoblastları sigara dumanı ortamı (CSM) kaynaklı hasardan koruduğu gösterilmiştir. Anti-oksidatif enzim HO-1'in inhibisyonu, GTE anti-oksidatif etkide bu enzimin kilit rolünü vurgulayan GTE ve kateşinlerin koruyucu etkisini önemli ölçüde azalttığı görülmüş. Elde edilen verler yeşil çay ekstraktı (GTE) açısından zengin bir diyet veya takviyenin ardından kemik homeostazı, kırık iyileşmesi ve kemik mineral yoğunluğu üzerine olası yararlı etkilerini göstermiştir (74).

Alkol kötüye kullanımı, kemik hasarı ve kırıkla ilişkili komplikasyonlar için bir risk faktörüdür. B-katenin sinyali yoluyla, kanonik Wnt sinyalleme, yeni kemik ve kırık hücrelerinin farklılaşmasını uyararak kırık onarımında kilit rol oynamaktadır. Lauing KL ver arkadaşları orta şaft tibial kırığı yapılan ratlarda Wnt yolunda alkolün kırık iyileşmesi üzerine olan etkisini araştırmış. Ratlara intraperitoneal olarak günde 3 doz alkol veya salin verilmesi sonrası biyomekanik kuvvet, kallus dokusu kompozisyonu ve Wnt / β -katenin sinyali analizi için kırık bölgesinden 6, 9 ve 14. günlerde örnekler alınıp incelenmiş. Akut alkol maruziyetinin, kırıktan sonra kallus hacmi, çap ve biyomekanik direncinde belirgin bir azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Histolojik olarak, kırık bölgesinde kırık ve kemik oluşumunda alkole bağlı azalma olduğu, normal kırık olgunlaşmasını engellediği tespit edilmiş. Bu veriler kanonik Wnt yolunun kemikteki alkol için bir hedef olduğunu ve alkolün kötüye kullanımının kırık iyileşmesinin olumsuz yönde etkilediğini kısmen açıklayabilmektedir (75).

Ortopedik ağrı kontrolünün temel dayanağı opioid analjeziklerdir ancak literatürde opioidlerin kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerini değerlendiren çok az çalışma bulunmaktadır. Çalışmamıza en yakın literatür olarak Chrastil J ve arkadaşları tarafından postoperatif stabilize kırıkta akut (4 hafta) ve subakut (8 hafta) opioid uygulamasının osseöz yapıya olan etkilerini değerlendirmek için sıçan kırığı modeli

kullandıkları çalışma incelendi (76). Morfinin oluşan kallus gücünü, hacmini, morfolojisini ve remodelizasyonu değiştirip değiştirmediğinin araştırıldığı görüldü. 50 adet Sprague-Dawley türü rat femurlarına osteotomi yapılmış olup; ameliyat sonrası çalışma grubu ratlara tedavi amaçlı morfin verilirken kontrol grubuna herhangi bir madde verilmemiş. Her bir gruptan eşit sayıda sıçanın ameliyattan 4 hafta ve 8 haftasonra ötenazi yapıp kallus kuvvetini değerlendirmek için üç noktalı biyomekanik testi uygulanmış ve morfinin postoperatif kallus hacmini, erken remodeling oluşumunu, morfolojisini ve özelliklerini değerlendirmek için mikro-BT taramaları yapıp histolojik olarak incelenmiş. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise wistar albino tipi ratlar kullanılmış olup yine Chrastil J ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi femur kemiklerine osteotomi yaptık. Süre olarak ise 6 hafta boyunca terapötik dozlarda morfini intraperitoneal yoldan enjekte ettik. Sakrifikasyon sonrası Chrastil J ve arkadaşları 8 hafta morfin enjekte edilen rat femurlarını biyomekanik olarak incelediklerinde bizim çalışmamızda da olduğu gibi morfin ile tedavi edilen hayvanlarda kallus kuvvetinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu saptamışlardır. Radyografik ve histolojik analiz 8 haftalık kontrol hayvanlarına kıyasla morfin grubunda Chrastil J ve arkadaşlarının incelemesinde kallus matürasyonunda gecikme ve remodeling eksikliği gösterilmişken bizim çalışmamızda radyolojik ve histopatolojik olarak herhangi bir fark saptanmamıştır. Chrastil J ve arkadaşları 4 hafta boyunca morfin verilen (Akut) çalışma grubunda kallus inhibisyonu belirgin olmadığını tespit etmiş. Böylece 8 hafta boyunca morfin uygulanan ratlarda kallus kuvvetinin inhibe edildiği görülmüş. Bu da; muhtemelen kallusun ve iyileşen kemiğin 8 hafta sonra görülen olgunlaşma ve yeniden şekillendirme oranının düştüğü gözlemiyle tutarlıdır. Bu çalışma, bir opioid ağrısı ilacının verilmesinin zayıf kallusa neden olduğunu ve kallus olgunlaşmasını engellediğini göstermektedir.

Literatürler incelendiğinde morfin, esrar ve kokain gibi narkotik ajan bağımlılarına yönelik herhangi bir ayrıntılı çalışma yapılmadığı görülmüştür. Alkol ve sigara bağımlılarının diğer narkotik ajanları kullanma eğiliminin yüksek olması ve narkotik ajanlarla ilgili literatürde herhangi bir ayrıntılı çalışma olmaması bizi bu konu ile ilgili çalışma yapılmasına yönlendirmiştir.

Kırık sonrası iyileşme üzerine yapılmış literatürler incelendiğinde çoğunlukla

ratlar olmak üzere; fare, tavşan, köpek gibi farklı hayvanlar kullanıldığı görülmüştür. Çalışmamızda ratları denek olarak seçme sebebimiz; fazla sayıda denek gerekmesi, kolayca temin edilebilmesi, enfeksiyona dirençli olması, şartlara adaptasyonunun hızlı olması, maliyetinin ucuz olması, kolayca manevra yapılabilmesi gibi nedenlerdir (64, 65). Kemik modeli, ulaşım kolaylığı, histopatolojik olarak kolay preparat hazırlanabilmesi ve birçok literatürde kullanılmış olması nedeniyle deneklerin femur kemiğini kullanmayı tercih ettik.

Morfin, esrar ve kokain gibi narkotik ajanlar genellikle ilk dozlardan sonra bağımlılık yapan ajanlardır. Bağımlılık sonrası sürekli kullanım ihtiyacı olur ve kullanılacak olan doz ilk dozlardan daha düşük olmamalıdır. Bu nedenle çalışmamızda ilk olarak bir hafta deneklere hergün morfin, esrar ve kokaini intraperitoneal yolla verip bağımlı hale getirdik. Bağımlı olduğu ve yoksunluk sendromu belirtilerinin olduğu birinci haftanın sonunda rat femurlarına açık osteotomi yöntemi ile kırık meydana getirdik. Açık osteotomi tercih etme sebebimiz ise bu yöntemde, kırıkta kaynamanın geç olması, kaynamamaya yatkınlık oluşturması, kullanılacak tedavi yönteminin etkinliğini göstermede daha başarılı olabileceğinin belirtilmiş olmasıdır (68,77). Kırık oluşturulduktan sonra yine birçok literatürde olduğu gibi intramedüller K-teli ile tespit sağladık (66-68).

Altıncı hafta sonrasında kallusun yerini tamamen lameller kemik almaya başlar (13,69,70). Bu nedenle narkotik ajan verilmesi sonrası kırık iyileşmesini araştırırken postoperatif 6. haftayı tercih ettik. Bu süre zarfında yukarıda da belirtildiği gibi tüm deneklere altı hafta boyunca hergün morfin, esrar ve kokaini intraperitoneal yolla enjekte ettik.

Kırık iyileşmesinin histolojik olarak incelenmesinde literatürde çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Huo ve arkadaşları kırık bölgesindeki hücresel farklılaşmayı 1 den 10' a kadar puan vererek derecelendirmişler (57). Ek olarak literatürde Modifiye Lane-Sandhu histolojik skorlama sistemi kullanılmıştır. Bu skorlamada, spongios kemik ve kemik iliği ayrı ayrı değerlendirilerek toplam 20 puan üzerinden derecelendirilmektedir. Çalışmamızda tüm denekler histopatolojik olarak incelemelerinde, hem intramembranöz hem de endokondral kemikleşme alanları görüldü. Bu nedenle histopatolojik değerlendirme yöntemi olarak Huo ve arkadaşlarının tanımladığı histolojik

değerlendirme skalasını dikkate aldık (57).

Allen ve arkadaşları ise kallus dokusunun iyileşme aşamalarının 0'dan 4'e kadar Lane-Sandhu sınıflamasına göre puanlamışlardır (58). İncelenen çalışmalarda kırık iyileşmesinin radyolojik olarak değerlendirilmesinde direkt grafilere bakılarak kırık hatları arasındaki köprüleşmenin durumu değerlendirilmiş ve çeşitli puanlama sistemleri kullanılmıştır. Bu çalışmada bir çok literatürde kullanılan Lane ve Sandhu'nun radyolojik skorlama sistemini kullandık (58,78).

Çeşitli literatürlerde biyomekanik değerlendirme için çoğunlukla üç noktadan eğme veya kemiğin uç kısımlarından tespit sonrası çekme testleri yapıldığı görülmüştür. Yük-yer değiştirme grafiklerinde en yüksek değerler veya hesaplanan biyomekanik parametreler karşılaştırılmıştır (79,80).

Bu çalışmada üç nokta bükme testini (three point bending) uygulayıp gruplar arasında fark olup-olmadığını karşılaştırdık. Kemik etrafındaki yumuşak doku kırılma kuvvetini engelleyebileceğinden dolayı doğru ölçüm yapabilmek için öncelikle rat femuru etrafındaki yumuşak dokuları temizledik. Kırılma anında femurların kaynama noktasından kırılması sağlanmaya çalışıldı. Ortaya çıkan değerler sistem tarafından bilgisayar ortamına aktarılarak ölçüldü.

Altıncı hafta sonunda genel anestezi altında kalpten kan alma yöntemi ile sakrifiye ettiğimiz rat femurları yumuşak dokulardan arındırıldı. Kontrol grubu ile çalışma grupları biyomekanik verileri, üç nokta eğilme testine tutulan kallus dokusunun maksimum defleksiyon değerinin bilgisayar tarafından ölçülmesi ile elde edildi. Çalışmamızda kontrol grubu, morfin, kokain ve esrar grupları ilk olarak Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Üç grupta istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlandı.

Daha güvenilir sonuçlar elde edebilmek için kontrol grubu verilerini sırasıyla morfin, kokain ve esrar grupları ile karşılaştırmak istedik. İkili gruplar halinde karşılaştırmak için Mann-Whitney U testini kullandık. Üç narkotik ajanında p değeri 0,05 in altında elde edildi. Bu da narkotik ajanların kırık kaynaması üzerinde olumsuz etki ettiğini ve narkotik ajan kullanmayanlarda kırıkların daha güçlü kallus dokusu ile iyileştiğini düşündürdü.

Yine altıncı hafta sonrasında kontrol grubu ve deney gruplarından örnekler alınıp preparatlar hazırlandı. Kontrol grubundan elde edilen preparatlar histopatolojik incelendi. İmmatür ve matür kemik dokusunun gelişmiş olduğu, fakat matür kemik dokusunun ağırlıklı olduğu görüldü. Morfin grubundan alınan örnekler incelendiğinde; kontrol grubu gibi matür kemik dokunun ağırlıklı olduğu görülürken; istatistiksel çalışmada da kontrol grubu ile morfin grubu arasında anlamlı farklılıklar saptanmadı. Kokain ve esrar gruplarından alınan örneklerin histopatolojik incelemesinde ise çoğunlukla kırık dokusu mevcutken az miktarda immatür kemik dokusu görüldü. Ardından Huo ve arkadaşlarının histopatolojik skalası baz alınarak puanlandırıldı ve elde edilen veriler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kokain ve esrar gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılması sonrası p değerlerinin 0.05 in altında olduğu görüldü. Bu da kokain ve esrar kullanımının kırık kaynaması üzerine histopatolojik olarak olumsuz etki ettiğini gösterirken; morfin kullanımının herhangi bir olumsuz etkisi olmadığını düşündürdü.

Radyolojik inceleme için elde edilen femur ratlarının direk grafileri çekildi. Kontrol grubu ve morfin grubu incelemelerinde ağırlıklı olarak kaynama başlangıcı ve kırık hattının yavaş yavaş kaybolmaya başladığı görüldü. Esrar grubunda ise çoğunlukla kaynama başlangıcı görülürken bazı femurlarda kallus oluşumu, bazılarında ise kısmen kırık hattının kaybolmaya başladığı görüldü. Kokain grubu rat femurlarında çoğunlukla kallus oluşumu ve kaynama başlangıcı mevcuttu. Arıdnan kontrol grubu ile çalışma grubu rat femurları Lane ve Sandhu'nun radyolojik skorlama sistemi baz alınarak puanlandırıldı. Elde edilen kontrol grubu verileri; Mann-Whitney U testi kullanılarak morfin, kokain ve esrar grubu verileri ile karşılaştırıldı. Kontrol grubu ile kokain grubu karşılaştırılmasında P değerinin 0.05 in altında olduğu görülürken; morfin ve esrar gruplarında 0.05 in üzerinde olduğu görüldü. Bu da narkotik ajanlardan kokain kullanımının radyolojik olarak kırık kaynamasına olumsuz yönde etkisi olduğunu düşündürürken morfin ve esrar kullanımının radyolojik olarak kırık kaynamasına herhangi bir etkisi olmadığını düşündürdü.

7. SONUÇ

Bu çalışmada elde edilen biyomekanik, histopatolojik ve radyolojik verilerin sonuçları ayrı ayrı değerlendirildiğinde kokain kullanımının üç incelemede de kırık kaynaması üzerinde olumsuz etki ettiği; esrar kullanımının hem biyomekanik hem histopatolojik; morfin kullanımının ise sadece biyomekanik olarak kırık kaynamasına olumsuz yönde etkisi olduğu görüldü. Narkotik ajanlardan özellikle kokain ve esrar kullananlarda meydana gelebilecek herhangi bir kırık daha dikkatli, daha yakından ve daha radikal tedavi edilmeli. Elde edilen sonuçlar narkotik ajan kullanımının, kırık iyileşmesi gecikmesine neden olan faktörlerin araştırılması gerektiğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Gartner LP, Hiatt JL. Color textbook of histology. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001. p. 129-82.2. Ege R. Kırıkların Etyopatolojisi. Travmatoloji, 4. Cilt, Kadioğlu Matbaacılık, Ankara, 2- 61, 1989.
2. Miller JD, McCreadie BR, Alford AI, Hankenson KD, Goldstein SA. Form and function of bone. In: Einhorn TA, O’Keefe RJ, Buckwalter JA, editors. Orthopaedic basic science. Foundations of clinical practice. 3rd ed. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2007. p. 129-59.
3. Baker SP. Injuries: the neglected epidemic. J Trauma 1987; 27:343–8
4. White AA, Panjabi MM, Southwick WO. The four biomechanical stages of fracture repair. J Bone Joint Surg Am 1977; 59: 188-92.
5. Simmonds DJ. Fracture healing perspectives. Clin Orthop 1985; 200: 100-13.
6. White AA, Panjabi MM, Southwick WO. The four biomechanical stages of fracture repair. J Bone Joint Surg Am 1977; 59: 188-92.
7. Lane JM. and Wertz JR. The Biology of Fracture Healing. In : Lane JM. ed. Fracture Healing Perspectives. New York: Churchill Livingstone, 1987; 49-60.
8. Hulth A. Current concepts of fracture healing. Clin Orthop 1989; 249: 265-84.
9. Buckwalter JA, Einhorn TA, Bolander ME. Healing of the Musculoskeletal Tissues. In Rockwood CA, Green DP. (eds). Fractures in Adults Philadelphia:Lippincott-Raven, 1996: 268-92.
10. Wood G. General principles of fracture treatment. In: Canale (Ed) Campbell’s Operative Orthopaedics, Mosby, Philadelphia, 2669-70, 2003.
11. Fredrik Nyquist, Mats Berglund, Bo E. Nilsson and Karl J. Obrant, Depertmans of Orthopaedics and Alchol Diseases, Nature and healing of tibial shaft fractures in alchol abuses.1997 Jan-Feb;32(1):91-5.
12. Salvi AE, Chelnokov AN, Roda S. Smoking Effects in a Distal Tibia Fracture Treated With External Fixation. Orthop Nurs. 2016 Nov/Dec;35(6):426-428.
13. Jungueria Carlos L, Carnerio J, Kelley O. Bone. In: Basic Histology. Appleton and Lange, New Jersey, 132-151, 1995.

14. Netter FH. Kemiğin oluşumu ve yapısı. A Tansu, Kayalar Ak G (Editörler). The netter collection of medical illustrations. Ankara: Güneş Tıp Yayınevi; 2009. s.169-74.
15. F.H, Kemiğin Oluşumu ve Yapısı. In: The Netter Collection Of Medical Illustrations. Cilt 8. Kas-İskelet Sistemi. Kısım 1. Anatomi Fizyoloji ve Metabolik Bozukluklar. Arasıl T, Ak KG (Editörler), İstanbul: Güneş Tıp Kitap Evi, 2009: 169-72.
16. Bağcı V. Alt ekstremitte kırıklarının plak ile biyolojik tespiti. Tez çalışması Şişli Etfal Eğitim ve Arş. Hastanesi 2005, İstanbul
17. Junqueira LC, Carneiro J: Basic Histology, 10th ed., McGraw-Hill, New York, Chapter8, page: 144-46, 2003.
18. Bayram N. Histoloji. Anadolu Üniv. Yayınları 1995;125-132
19. Kutsal Y.G.,(ed). Osteoporoz.2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2005:39.
20. Buckwalter, J.A., et al., Bone biology. I: Structure, blood supply, cells, matrix, and mineralization. Instr Course Lect, 1996. 45: p. 371-86.
21. Schenk RK: Biology of fracture repair. In Browner BD. Jupiter JB, Levine AM,Trafton PG (ed). Skeletal Trauma Vol 1.Third edition. Saunders Co,Philadelphia 2003;29-73.
22. Hing, K.A., Bone repair in the twenty-first century: biology, chemistry or engineering? Philos Trans A Math Phys Eng Sci, 2004. 362(1825): p. 2821-50.
23. Cowin, S.C. Bone Mechanics Handbook. 2nd edn. Boca, Raton, London, New York,Washington: CRC Press. 2001; Bölüm 1: 1-68, Bölüm 2:1-24.
24. Sunay Özgür. Adipoz kökenli kök hücre yardımcı distraksiyon osteogenez. Tez çalışması. Dokuz Eylül Üniversitesi. 2010, İzmir.
25. Kotan LD. Silika metodu ile kemikten DNA ekstraksiyonu. Tez çalışması. Çukurova Üniversitesi 2010, Adana.
26. Aydın Bahattin Kerem. Pentoksifillin kullanımının kırık iyileşmesi üzerine etkisinin ratlarda incelenmesi. Tez çalışması, 2007. İstanbul.
27. Brinker Mark R, O'Connor D. Kemik. In: Miller M (Ed) Miller'ın Ortopedi Kitabı. Çeviri editörleri Yetkin H, Yazıcı M, Ankara, Adya, 1-44, 2006.
28. Miller MD. Bone. Miller M (Ed), Review of Orthopaedics. Philadelphia: Saunders, 2004: 266-305.

29. Yetkin H, Yazıcı M., (ed). Miller'in Ortopedi Kitabı. Ankara: Akademi DoktorlarYayınevi, 2006: 5.
30. Buckwalter JA,Glimcher MJ,Cooper RR,Recker R: Bone biology-II.In Pritchard DJ(ed).Instructional Course Lectures Volume 41,AAOS,1996;387-99.
31. Buckwalter JA,Einhorn TA,Marsh JL: Bone and joint healing. In Bucholz RW,Heckman JD (ed). Fractures in Adults Vol 1. Fifth edition. Lippincott Co,Philadelphia 2001; 245-71.
32. Einhorn TA. The cell and molecular biology of fracture healing. Clin Orthop Relat Res. 1998; 355S: S7 - S21.
33. Glowacki J. Angiogenesis in fracture repair. Clin Orthop Relat Res. 1998; 355S: S82 – S89.
34. Wraight PJ, Scammell BE. Principles of fracture healing. Acute Care. 2007; 3; 243-51.
35. Bucholz RW, Heckman JD, Court-Brown C: Rockwood and Green's Fractures in Adults. Sixth ed., Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2006, pp.297-330.
36. Weinstein SL and Buckwalter JA: Turek Ortopedi İlkeler ve Uygulamaları (Çev. Alpaslan AM). Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2009, s.57-71.
37. Kılıçoğlu SS: Mikroskopi düzeyinde kırık iyileşmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 55(2): 143-150, 2002.
38. Marsell R and Einhorn TA: The biology of fracture healing. Injury. 42(6): 551-555, 2011.
39. Miller MD: Miller'in Ortopedi Kitabı (Çev. Yetkin H ve Yazıcı M). Akademi Doktorlar Yayınevi, Ankara, 2006, s.1-23.
40. Brond AR, Rubin TC. Fracture Healing. In: Surgery of the Musculoskeletal System. Churchill Livingstone, New York 1: 93–114, 1990.
41. Khan SN. Bone growth factors. Orthop Clin North Am. 31(3): 375–388, 2000.
42. Us Ali Kemal. Kırıklar hakkında genel bilgiler. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü Ders Notları, Ankara, 2005.
43. Gartner LP and Hiatt JL: Color Textbook of Histology. Second ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2001, pp.134-154.
44. Schenk RK: Biology of fracture. In: Browner B, Jupiter J, Levine A, Trafton P (eds) Skeletal Trauma, Saunders, Philadelphia, 2003, pp. 29-74.

45. Schenk RK: Biology of fracture. In: Browner B, Jupiter J, Levine A, Trafton P (eds) Skeletal Trauma, Saunders, Philadelphia, 2003, pp. 29-74. Miller MD: Miller'in Ortopedi Kitabı (Çev. Yetkin H ve Yazıcı M) Akademi Doktorlar Yayınevi, Ankara, 2006, s. 24-44.
46. Miller MD: Miller'in Ortopedi Kitabı (Çev. Yetkin H ve Yazıcı M) Akademi Doktorlar Yayınevi, Ankara, 2006, s. 24-44.
47. Muscler FG. Bone Healing and Grafting. In: Orthopaedic Knowledge Update 8, Rosemont, 29-37, 2005.
48. Ege R: Travmatoloji Kırıklar ve Eklem Yaralanmaları. Kadioğlu Matbaası, Ankara, 1989, s. 1-61
49. Ege R. Travmatoloji. Kırıklar, Eklem ve Diğer Yaralanmalar 5. Baskı. Ankara:2003; 55- 94.
50. Persson, B.M., et al., Favourable results of acrylic cementation for giant cell tumors. Acta Orthop Scand, 1984. **55**(2): p. 209-14.
51. Wilkins Kaye. Travma. In: Lynn Staheli (Ed) Pediatrik Ortopedi. Çeviri editör Yalçın S, Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul, 203-260, 2005.
52. Gartner Leslie P, Hiatt James L. Cartilage and bone. Color Textbook of Histology. Saunders, Saint Louis, 114–130, 1997.
53. Miller Mark D. Bone. In: Miller M (Ed) Review of Orthopaedics. Saunders, Philadelphia. 1–22, 1996.
54. Cruess RL. Healing of bone, tendon and ligament In: Fractures. Philadelphia, Lippincott Company, 1:147–167, 1984.
55. Yılmaz C, Erdemli E, Selek H, Kınık H, Arıkan M. The contribution of vitamin C to healing of experimental fractures. Arch Trauma Surg 121: 426–8, 2001.
56. Baumann TW: Some thoughts on the physiology of caffeine in coffee- and glimpse of metabolite profiling. Braz. J. Plant Physiol, 18(1): 243-251, 2006
57. Huo, M.H., et al., The influence of ibuprofen on fracture repair: biomechanical, biochemical, histologic, and histomorphometric parameters in rats. J Orthop Res, 1991. **9**(3): p. 383-90.
58. Lane, J.M. and H.S. Sandhu, Current approaches to experimental bone grafting. Orthop Clin North Am, 1987. **18**(2): p. 213-25.
59. Ege R. Kırıkların Etyopatolojisi. Travmatoloji, 4. Cilt, Kadioğlu Matbaacılık, Ankara, 2- 61, 1989

60. Nilsson OS, Bauer HCF, Brosjö O, Törnkuist H. A comparison of indomethacin and diclofenac in the inhibition of experimental heterotopic new bone formation. *Internal Orthopaedics (SICOT)* , 11:283-287,1987.
61. Reikeraas O and Engebretsen L: Effects of ketoralac tromethamine and indomethacin on primary and secondary bone healing. An experimental study in rats. *Acta OrthopTrauma Surg* ,118:50-52,1998.
62. Hogevoid HE, Grogaard B, Reikeraas O: Effects of short-term treatment with corticosteroids and indomethacin on bone healing. *Acta Orthop Scand* ,63(6):607-611,1992.
63. Keller J, Bünger C, Andreassen TT, Bak B, Lucht U: Bone repair inhibited by indomethacin. Effects on bone metabolism and strength of rabbit osteotomies. *Acta Orthop Scand*, 58:379-383,1987.
64. Hausman M. R, Schaffler M. B, Majeska R. J, Prevention of Fracture Healing in Rats by Inhibitor of Angiogenesis, *Bone Vol. 29*, 560-564; 2001
65. Urutia J, Mardones R, The effect of ketoprofen on lumbar spinal fusion healing in a rabbit model, *Journal Neurosurg spine*, 631-636, 2007
66. A. Demirtaş, I. Azboy, M. Bulut, B.Y. Ucar, U. Alabalıklı, N.S. Necmioglu. Investigation of the effects of Enoxaparin, Fondaparinux, and Rivaroxaban used in thromboembolism prophylaxis on fracture healing in rats. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2013; 17: 1851
67. Zimmermann, G., et al., TGF-beta1 as a marker of delayed fracture healing. *Bone*, 2005. 36(5): p. 779-85.
68. Öztuna V. Ortopedi ve travmatolojide kullanılan deneysel hayvan modelleri. *Totbid Dergisi* 2007; 6: 47-55.
69. Karaman Y, Çukurova I., Efficacy of Dexketopofen trometamol for acute postoperative pain relief after ent surgery *Resarch article* 6 /2, 1998
70. Bhattacharyya T, Levin R, Vrahas MS, Solomon DH: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and nonunion of humeral shaft fractures. *Arthritis Rheum*, 53(3): 364-7, 2005.
71. Natividad-Pedreño M, Nuñez-Chia A, Cobo-Valenzuela N, Alcantara-Martos T, Carrascal MT, Delgado-Martinez AD. Effect of cefazolin and cefuroxime on fracture healing in rats. 2016 Sep;47 Suppl 3:S3-S6.
72. Han W, He W, Yang W, Li J, Yang Z, Lu X, Qin A, Qian Y. The osteogenic potential of human bone callus. 2016 Oct 31:6.
73. Wright E, Tzeng TH, Ginnetti M, El-Othmani MM, Saleh JK, Saleh J, Lane JM, Mihalko WM, Saleh KJ. Effect of Smoking on Joint Replacement Outcomes: Opportunities for Improvement Through Preoperative Smoking Cessation. 2016;65:509-20.
74. Holzer N, Braun KF, Ehnert S, Egaña JT, Schenck TL, Buchholz A, Schyschka

- L, Neumaier M, Benzing S, Stöckle U, Freude T, Nussler AK. Green tea protects human osteoblasts from cigarette smoke-induced injury: possible clinical implication. 2012 Mar;397(3):467-74.
75. Lauing KL, Roper PM, Nauer RK, Callaci JJ. Acute alcohol exposure impairs fracture healing and deregulates β -catenin signaling in the fracture callus. 2012 Dec;36(12):2095-103.
76. Chrastil J, Sampson C, Jones KB, Higgins F. Postoperative opioid administration inhibits bone healing in an animal model. Clin Orthop Relat Res. 2013 Dec; 471 (12): 4076-81.
77. Nunamaker, D.M., Experimental models of fracture repair. Clin Orthop Relat Res, 1998(355 Suppl): p. S56-65.
78. Orhan Z, Alper M, Şenel F. Ekstrakorporeal şok dalgası tedavisinin sıçanlarda kırık iyileşmesi üzerine etkileri. Acta Orthop Traumatol Turc 2001; 35: 351-357.
79. Molster, A.O., Biomechanical effects of intramedullary reaming and nailing on intact femora in rats. Clin Orthop Relat Res, 1986(202): p. 278-85.
80. Çömelekoğlu Ü, Mutlu H, Yalın S. Normal ve osteoporotik sıçan femurunda kemiğin biyomekanik kalitesinin biyomekanik testle ve sonlu elemanlar analizi ile belirlenmesi. Acta Orthop Traumatol Turc 2007; 41: 53-57.

ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Mersin'in Tarsus ilçesinde doğdum. İlköğretim ve liseyi Tarsus'ta okudum. 2002 yılında Trakya Üniversitesi Tıp fakültesini kazandım ve 2008 yılında mezun oldum.

Tıp fakültesinden mezun olduktan sonra Adana'nın Pozantı ve Tufanbeyli ilçelerinde pratisyen hekim olarak zorunlu hizmetimi tamamladım. 2010 yılı Haziran ayında Çukurova Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak görev yaptım. 2011 Eylül ayında tekrar uzmanlık sınavına girme kararı aldım ve Mustafa Kemal Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalını kazandım. 2012 yılı Ocak ayında araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım ve 2017 yılı Ocak ayında Mustafa Kemal Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalından uzman hekim olarak mezun oldum.