

T.C  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MAKSİLLOFASİYAL KIRIKLARDA TOP KAL VE SİSTEMİK  
ÇİNKÜ KULLANIMININ YERİME ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
TAVAN MODELİNDE DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. SAZGIN

UZMANLIK TEZİ

KONYA-2014



T.C  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MAKSİLLOFASİYAL KIRIKLARDA TOP KAL VE SİSTEMİK  
ÇİNKO KULLANIMININ YERİME ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
TAVAN MODELİNDE DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. SAZGIN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF.DR.HAMD ARBA

KONYA-2014

## TE EKKÜR

*Uzmanlık e itimim sırasında kendisinden her konuda istifade etti im, teorik ve pratik uygulamalarda her zaman yardım ve deste ini benden esirgemeyen, aynı zamanda tez konusu olarak kendi hazır projesini bana vererek tez çalı mamda büyük yardımlarını gördü üm tez danı manım Prof. Dr. Hamdi ARBA 'a,*

*Ayrıca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, uzmanlık e itimim süresince her alanda deste ini gördü üm de erli hocalarım Prof. Dr. Fuat YÖNDEML ' ye, Prof. Dr.Ça atay Han ÜLKÜ' ye, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Akif ERYILMAZ'a, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Akif DÜNDAR'a ve Yrd. Doç. Dr.Mitat ARICIG L'e*

*Ayrıca tezimin hazırlanmasında büyük eme i geçen Selçuk Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisli i Anabilim Dalından Sayın Doç.Dr. Mahmut KU 'a, Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalından Sayın Yrd.Doç.Dr.Zeliha Esin ÇEL K'e, katkılarından dolayı KBB Bölümünde görevli tüm asistan, hem ire ve personel arkadaş larıma,her alanda gösterdi i sabır ve sınırsız destekle ya amımdaki en büyük mutluluk kayna ım olan e im Vesile'ye sonsuz te ekkürlerimi sunarım.*

**Ocak 2014**

**Dr. sa AZGIN**

# ÖZET

## MAKSİLLOFASYAL KIRIKLARDA TOP KAL VE SİSTEMİK ÇİNKO KULLANIMININ YERİ VE ETKİLERİNİN TAVAN MODELİNDE DEĞERLENDİRİLMESİ, DR. SAZGIN, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2014

Amaç: Maksillofasyal kırıklarda lokal ve sistemik çinko kullanımının kırık iyileşmesi üzerindeki etkisi olup olmadığını ortaya koymaktır.

Yöntem: Bu çalışmada 32 adet Yeni Zelanda tavanı kullanıldı. Denekler her bir grupta sekiz tane olacak şekilde rastgele dört gruba ayrıldı. Kontrol grubu olan birinci grupta, kırık hatları titanyum mikropaklarla fiksasyon yapılmadı. İkinci gruba ise çinko kaplamalı titanyum mikropaklarla fiksasyon yapıldı. Üçüncü gruba titanyum mikropakla fiksasyonu takiben tek doz intraperitoneal olarak 3 mg/kg çinko verildi. Dördüncü gruba çinko kaplamalı titanyum mikropakla fiksasyonu takiben tek doz intraperitoneal olarak 3 mg/kg çinko verildi. Titanyum mikropaklarda çinko kaplama işlemi PVD (Physical Vapour Deposition) tekniğiyle yapıldı. Tüm deneklerin nazal kemiklerindeki kırık hattı oluşturuldu ve beş delikli düz mikropak ve üç adet 5 mm mikrovida ile sabitlendi. Çalışılan grupların hepsi 6. Hafta sonunda kurban edilerek histolojik değerlendirildi.

Bulgular: Grupların histolojik incelemesine bakıldığında özellikle lokal ve sistemik çinko uygulanan gruplarda çinko uygulanmayan gruplara göre osteoblast sayısı daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ). Ayrıca woven kemik yüzdelere bakıldığında lokal ve sistemik çinko uygulanan gruplarda daha fazla bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). İmmünohistokimyasal incelemelerde değerlendirme kriterleri olarak immünreaktivite skoru kullanıldı. Igf-1 için immünreaktivite skoru çinko kullanılan gruplarda çinko kullanılmayan gruplara göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,05$ ). TGF- $\beta$  için immünreaktivite skorunun gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ).

Sonuç: Kırık iyileşmesinde lokal veya sistemik çinko kullanımının; osteoblastik aktiviteyi arttırdığı, kemik iyileşmesini gösteren woven kemik miktarını arttırdığı, lokal büyüme faktörü olarak görev yapan IGF-1 hormonunu arttırdığı görülmüştür. Dolayısıyla kırık hattının daha erken iyileşebileceği ve iyileşmenin çinko ile indüklenebileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Maksillofasyal travma, kırık iyileşmesi, çinko, IGF-1, TGF- $\beta$

# ABSTRACT

## THE EFFECT OF SYSTEMIC ZINC AND TOPICAL ZINC TREATMENT ON THE HEALING OF MAXILLOFACIAL FRACTURE IN RABBIT MODEL. DR. SAHAZGIN, SPECIAL PROJECT, KONYA, 2014

**Objective:** The aim of this study is to investigate the use of local and systemic zinc in the healing of maxillofacial fractures.

**Method:** In this study, 32 New Zealand rabbits were used. The subjects were randomly divided into four groups which contained eight subjects in each group. The fracture line was fixed with titanium microplates and drugs were not administered in the control group. The second group was fixed with zinc-coated titanium microplates. The third group was given a single dose 3 mg/kg zinc intraperitoneally followed by fixation with titanium microplates. The fourth group was given a single dose 3 mg/kg zinc intraperitoneally followed by fixation with zinc-coated titanium microplates. Zinc coating process of titanium microplates was performed with PVD (Physical Vapour Deposition) technique. All of the subjects were fractured on the nasal bones and the fracture lines were fixed with five-hole flat microplate and three 5 mm micro screws. All of the groups were sacrificed at the end of the sixth week and evaluated histologically.

**Results:** The local and systemic zinc-treated group had a higher number of osteoblast cells and there was a statistically significant difference ( $p < 0,05$ ). Also looking at the woven bone percentage, the group that treated with local and systemic zinc was found to be higher and there was a statistically significant difference ( $p < 0,05$ ). Immunohistochemical investigations were used for immunoreactivity score as the evaluation criteria. IGF-1 immunoreactivity score of the groups that used zinc were higher than the groups that didn't use zinc and there was a statistically significant difference ( $p < 0,05$ ). There was no statistically significant difference between the four groups on TGF- $\beta$  immunoreactivity score ( $p > 0,05$ ).

**Conclusion:** Local or systemic use of zinc in fracture healing has been seen to increase the osteoblastic activity, amount of woven bone and the IGF-1 hormone. Consequently it has been concluded that, the fracture line can recover earlier and may be induced with zinc.

**Key words:** Maxillofacial trauma, bone healing, zinc, IGF-1, TGF- $\beta$

# Ç NDEK LER

SAYFA NO

TE EKKÜR .....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	iii
Ç NDEK LER .....	iv
TABLOLAR Ç ZELGES .....	v
EK LLER Ç ZELGES .....	v
S MGELER VE KISALTMALAR.....	vii
1. G R VE AMAÇ .....	1
2. GENEL B LG LER.....	2
2.1. CERRAH ANATOM .....	2
2.2. MAKS LLOFASYAL KIRIKLAR.....	3
2.2.1. KIRIK TİPLERİ VE SINIFLANDIRMA .....	4
2.2.2. KIRIKLARDA TEDAVİ YÖNTEMLERİ: .....	6
2.3. KIRIK Y LE MES .....	8
2.3.1. KIRIK Y LE MES N N EVRELER .....	9
2.3.2. KIRIK Y LE MES N ETK LEYEN FAKTÖRLER.....	14
2.4. Ç NKO.....	21
2.4.1. ÇINKONUN FİZİKSEL VE KİMYASAL ÖZELLİKLERİ.....	21
2.4.2. ÇINKONUN BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ .....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	25
3.1. ÇALI MA GRUPLARI .....	25
3.2 Ç NKO KAPLI T TANYUM PLAKLARIN HAZIRLANMASI .....	26
3.2. HAYVAN MODEL VE CERRAH LEM.....	29
3.3 H STOLOJ K NCELEME .....	31
3.4. VER LER N STAT ST KSEL ANAL Z .....	33
4. BULGULAR .....	34
4.1 GENEL BULGULAR.....	34
4.2 H STOPATOLOJ K BULGULAR.....	34
4.3 MMÜNHISTOKİMYASAL BULGULAR: .....	38
5. TARTI MA:.....	44
6. SONUÇ VE ÖNER LER.....	50
7. KAYNAKLAR .....	51

## TABLolar Ç ZELGES

**Tablo 2.1:** Kırık tipleri ve sınıflandırılması

**Tablo 3.1:** Hayvan çalı masını gruplarının gösterilmesi

**Tablo 4.1:** Grupların osteoblast sayıları ve istatistiksel verileri

**Tablo 4.2:** IGF-1 için grupların mmünreaktivite skoru verileri

**Tablo 4.3:** TGF- $\beta$  için grupların mmünreaktivite skoru verileri

**Tablo 4.4:** IGF-1 ve TGF- $\beta$  için Partial Correlation test sonuçları

## EK LLER Ç ZELGES

**ekil 2.1 :** Frontal kraniofasyal iskelet görünümü

**ekil 2.2:** LeFort kırıklarının sınırları

**ekil 2.3:** Kırık iyile mesinde inflamasyon safhası

**ekil 2.4:** Kırık iyile mesinde yumu ak kallus olu ma evresi

**ekil 2.5:** Kırık iyile mesindeki kemik remodelizasyon evresi

**ekil 3.1:** Termal evapulator (Leybold PVD systems) cihazı

**ekil 3.2:** Çinko parçaları (Ted Pella Zinc Pieces 1-3 mm)

**ekil 3.3:** Termal evapulator cihazına mikroplakların ve çinkonun yerle tirilmesi

**ekil 3.4 :** Çinko kaplanmı ve çinko kaplanmamı titanyum mikroplak

**ekil 3.5:** Tav anın nazal bölgesinin ameliyat için hazırlanması

**ekil 3.6:** Kemik pencere açılmasında kullanılan tur ucu

**ekil 3.7:** Nazal kemi in ortaya konması ve kemikte olu turulan pencere

**ekil 3.8:** Çinko kaplı titanyum mikroplak ile sabitlendikten sonraki görünüm

**ekil 4.1:** Osteoblastik aktivite ve kallus olu mu görülmektedir. (Grup-1, Hematoksilen-Eozin x100)

**ekil 4.2:** Osteoblastik aktivite ve woven kemik yapısının görünümü (Grup-2, Hematoksilen-Eozin x100)



**ekil 4.3:** Yer yer kalsifiye yapıdaki kallus dokusuyla birlikte woven kemik yapısı görülmekte (Grup-3,Hematoksilen-Eozin x100)

**ekil 4.4:** Yer yer lameller kemik oluşumu mevcut olup osteoblastik aktivitenin en belirgin olduğu görünüm (Grup-4,Hematoksilen-Eozin x4)

**ekil 4.5:** Grupların ortalama osteoblast sayılarının dağılımı

**ekil 4.6:** Osteoblastik farklılaşmanın olduğu ve IGF-1 için yüksek IRS'a sahip Grup-4'e ait bir kesit görülmektedir. (Anti-Igf-1, x400).

**ekil 4.7:** Osteoblastik farklılaşmanın daha az olduğu ve IGF-1 için düşük IRS'a sahip Grup-1'e ait bir kesit görülmektedir. (Anti-Igf-1, x400).

**ekil 4.8:** Igf-1 antikor ile boyanan grupların ortalama immünreaktivite skorları

**ekil 4.9:** Çok az boyanmanın olduğu Grup-4'e ait bir kesit izlenmektedir. (Anti-TGF- $\beta$ , x400)

**ekil 4.10:** TGF- $\beta$  antikor ile boyanan grupların ortalama immünreaktivite skorları

**ekil 4.11 :** Korelasyon için scatterplot grafiği

## S İMGELER VE KISALTMALAR

<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik Asit
<b>G-CSF</b>	: Granülosit Stimule Edici Faktör
<b>GH</b>	: Büyüme Hormonu
<b>IGF-1</b>	: İnsülin Like Growth Factor -1
<b>IL-1</b>	: İnterlökin-1-
<b>MF</b>	: İntermaksiller Fiksasyon
<b>RS</b>	: İmmunreaktivite Skoru
<b>MÖ</b>	: Milattan Önce
<b>mRNA</b>	: Messenger Ribonükleik Asit
<b>NADPH</b>	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
<b>PBS</b>	: Phospat Buffered Solution
<b>PMNL</b>	: Polimorfonükleer Lökositler
<b>PVD</b>	: Physical Vapour Deposition
<b>RNA</b>	: Ribonükleik Asit
<b>TGF- <math>\beta</math>1</b>	: Transforming Growth Factor- $\beta$ 1
<b>yy</b>	: Yüz yıl

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde artan trafik ve iş kazaları nedeniyle kırık iyilemesi toplumun önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir. Maksillofasyal travmalar bu anatomik bölgenin özelliği yüzünden ciddi klinik ve kozmetik problemlere neden olabilmektedir (Malara P. 2006). Ara tırmacılar kırık iyilemesini geliştirmek ve hızlandırmak için yöntemler aramıştır.

Çeşitli metal kemik plakaları ve vidaları uzun yıllardır internal kemik fiksasyonu yönteminde kullanılmaktadır (Çetingül E. 2006). Diğer metal alaşımlara üstünlüğü ve doku dostu olması nedeniyle günümüzde titanyum plaklar daha çok kullanılmaktadır. Bununla birlikte kırık tedavisinde meydana gelen gelişmeler beklentileri artırmış ve titanyumdan daha farklı malzemeler geliştirmeye yönelik çalışmalar yanında kırık iyilemesini hızlandıracak sistemik ve lokal tedavi yöntemleri konusunda araştırmalar yapılmaktadır.

Kemik iyilemesine olumlu ya da olumsuz yönde etki eden pek çok lokal ve genel faktör bulunmaktadır. Biyolojik etkileşimlerin en yoğun gözlemlendiği kırık iyilemesinin erken dönemi bu faktörlerin etkisinin en çok gözlemlendiği dönemdir.

Bir eser element olan çinkonun, hayvanlar ve insanların gelişimi üzerinde hücresel düzeyde birçok fonksiyona sahip olduğu bilinmektedir (Tapiero A. 2003, Abrisham S.M. 2010). Çinko osteoblastik hücrelerdeki protein sentezini stimüle ederek osteoblast sayısını arttırmanın yanısıra kemik rezorpsiyonunu inhibe etmesi ve kemik formasyonunu stimüle etmesine bağlı olarak kemik yapısının korunmasında önemli bir fonksiyona sahiptir. Fraktür iyilemesinin erken döneminde kemik insülin like growth factor (IGF-1) ve transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) üretiminin arttığı bilinmektedir (Roughead Z.K. 2003). Çinkonun ayrıca antioksidan etkisi bulunmaktadır (Dede S. 2003).

Literatür taraması yapıldığında kırık iyilemesinde lokal ve sistemik çinkonun kırık iyilemesi üzerine etkilerini klinik olarak gösteren bir çalışmaya bulunamamıştır. Bu çalışmada maksillofasyal kırıklarda çinko kullanımının kırık iyilemesi üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL B LG LER

Kırıkların tedavisi ile ilgili ilk belgeler Babylon' da 2300 yıl önce bulunmu tur.1862 yılında Luxor' da bulunmu olan "Edwin Smith Papyrus'u " MÖ 1700 yılına ait olup medikal ve cerrahi bilgiler içeren en eski yazılı belge olma niteli ini ta ımaktadır. 1572 yılında ise Ambroise Pare' nin yayımladı ı kitapta yumu ak doku yaralanmalarının, çene ve burun kırıklarının tedavileri anlatılmaktadır. 19 yy' da Gilmer intermaksiller fiksasyonun, Fouchard, Thomas ise telle osteosentezin uygulayıcıları olmu tur. Hipocrates'den günümüze kadar kırık tedavileri için çok çe itli yöntemler gelmi tir. Günümüzde de çe itli tedavi seçenekleri uygulanarak, kırıkların tedavisi yapılmaktadır.

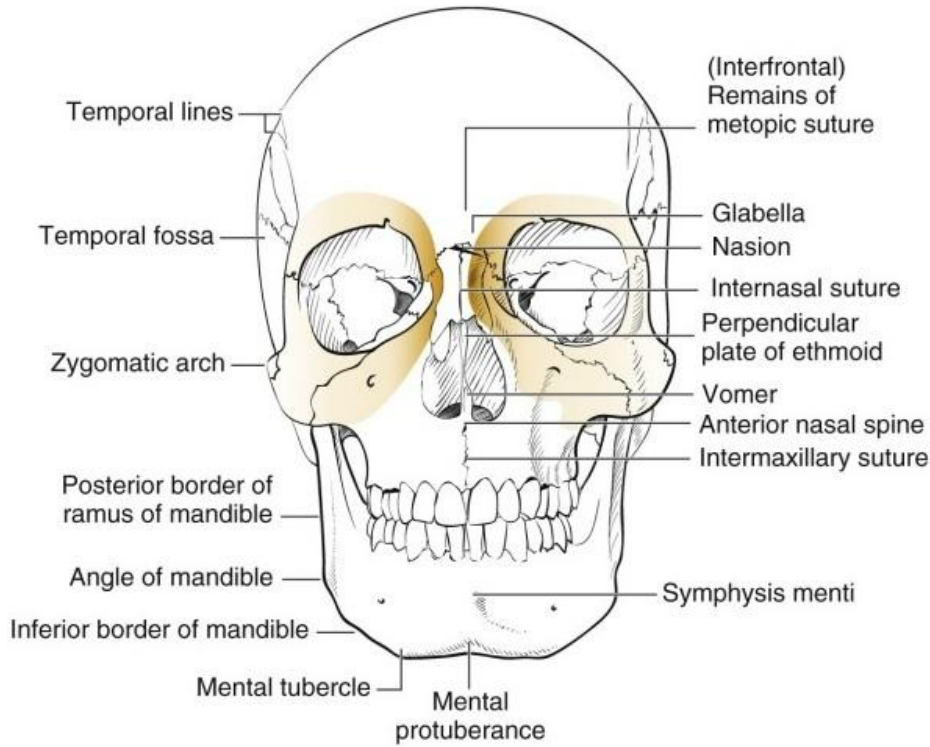
### 2.1. CERRAH ANATOM

Mandibula: Embriyolojik hayatta sağ ve sol iki yarım parçadan olunan mandibula orta çizgi üzerinde bağ dokusu ile birleşerek ilk yaş döneminde tek kemik haline gelir. Tek parça kemikten olunan mandibula vücutta tek çift taraflı eklemlerle birleşir. Bu eklemler birbiri ile kombine bir şekilde çalışarak rotasyon ve translasyon hareketlerini de beraber yaparlar. Kendine bu hareketleri sağlayan elemanlar (elevatör, abessör, propulsör ve retropulsör kaslar) her yönden mandibulaya tutunmu tur. Korpus mandibula; at nalı ekleminde olup dental arkı üzerinde ta ımaktadır. Mukoza ve deriye çok yakın olmasından dolayı travmaya do rudan açıktır. Ramus mandibula; masseter, iç pterigoid kas gibi güçlü kaslarla çevrelendi inden travmalara karşı daha fazla korunmu tur. Ancak bölgede bulunan fasiyal sinir a ları cerrahi müdahale esnasında sorun te kil eder.

Maksilla: Lateralde zigomadan medialde nazal kemiklere uzanır ve infraorbital kenarın medial kısmı ile anterior orbital tabanı oluşturur ve nazal kemiklere destek etkisi vardır ( ekil 2.1). Aynı zamanda apertura piriformisi oluştururlar ve nazolakrimal duktusu içerirler. Maksiller di ler çineme için önemlidir ve travma sonrası maksillanın uygun ekspoze edilmesi maksiller ve mandibular di ler arasındaki fonksiyonel oklüzyonun yeniden oluşturulması için önem ta ır. Superomedialde anterior lakrimal krest maksiller kemik tarafından

olu turulur. Bu bölgedeki fraktürler medial kantal ligamentlerin malpozisyonuna neden olur, bu da kozmetik bir deformite olan telekantusa sebep olur.

Maksilla, orta yanak, lateral burun, üst dudak ve gingiva ile üst di lerin duyusunu sa layan trigeminalsinin maksiller dalının terminal dalı olan infraorbital siniri içerir. Fraktürler bu siniri zedeleyebilir. Fraktürleri onarıırken dikkatle bu sinir korunmalı yada gerekli oldu unda dekompresyon yapılmalıdır. Maksilla burnun orta measına drene olan maksiller sinüsleri de içerir. Bu kanalların yaralanmaları nadirdir ancak obstrüksiyonları enfeksiyona yol açabilir.



**ekil 2.1** : Frontal kraniofasyal iskelet görünümü (Grant's Atlas of Anatomy, Baltimore, 1972, Williams & Wilkins)

## 2.2. MAKS LLOFASYAL KIRIKLAR

Maksillofasyal kırıklar genel olarak tüm orta yüz bölgesini içerirler. Maksiller kemikler çift olarak bulunurlar ve vertikal fasyal iskeletin temelini olu tururlar. Maksilla üst çeneyi olu turur ve anteroposterior planda yüzün projeksiyonunu sa lar. Okluzal düzlemin, süperiorda frontoetmoid bölge, sagitalde kafa tabanıyla, transvers ve koronal ekseninde zigoma ve orbital bölgelerle ili kisini kurar. Orbita,

nazal ve oral kaviterle önemli kom uluklar yapar. Bu sebeple maksilla travmalarıyla maloklüzyon, nazal hava yolu obstrüksiyonu, koku alma bozuklu u, lakrimal kanal obstrüksiyonu ve fasyal konfigürasyonun esteti inin bozulması gibi fonksiyonel ve kozmetik deformitelere yol açabilir.

## 2.2.1. KIRIK TIPLERİ VE SINIFLANDIRMA

Genel olarak kırıkların sınıflandırılması etiyolojisi, kemi in devamlılı ı, kırı ın dı ortamlı ili kisi, kırık özellikleri ve kırı ın tedavi tipi olmak üzere 5 ana ba lıkta sınıflandırılır(Çetingül E. 2006) (Tablo 2.1).

<p><b>1. Etiyolojisine Göre</b></p> <p>A. Travmatik kırıklar</p> <p>i. Direkt</p> <p>ii. İndirekt</p> <p>C. Patolojik kırıklar</p> <p>i. Lokal kemik bozuklukları</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Enfeksiyonlar</li><li>• Kistler</li><li>• Tümörler</li><li>• Radyum ve X ı ınları</li></ul> <p>ii. Genel kemik bozuklukları</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• İntoksikasyonlar</li><li>• Ra itizm</li><li>• Osteomalazi</li><li>• Osteoporoz</li><li>• Osteopetroz</li></ul> <p><b>2. Kemi in Devamlılı ına Göre</b></p> <p>A. Tam kırıklar</p> <p>i. Dislokasyonlu kırıklar</p> <p>ii. Dislokasyonsuz kırıklar</p> <p>B. Tam olmayan kırıklar</p> <p>i. Fissürler</p> <p>ii. Çökme kırı ı</p> <p>iii. Kompresyon kırı ı</p> <p>iv. Epifiz ayrılması</p>	<p><b>3. Kırı ın Dı Ortamlı li kisine Göre</b></p> <p>A. Açık kırıklar</p> <p>B. Kapalı kırıklar</p> <p><b>4. Kırık Özelli ine Göre</b></p> <p>A. Basit kırıklar</p> <p>B. Ye il a aç kırıkları</p> <p>C. Komleks kırıklar</p> <p>D. Parçalı kırıklar</p> <p><b>5. Kırı ın Tedavi Tipine Göre</b></p> <p>A. Favorable kırıklar</p> <p>B. Unfavorable kırıklar</p>
--	---

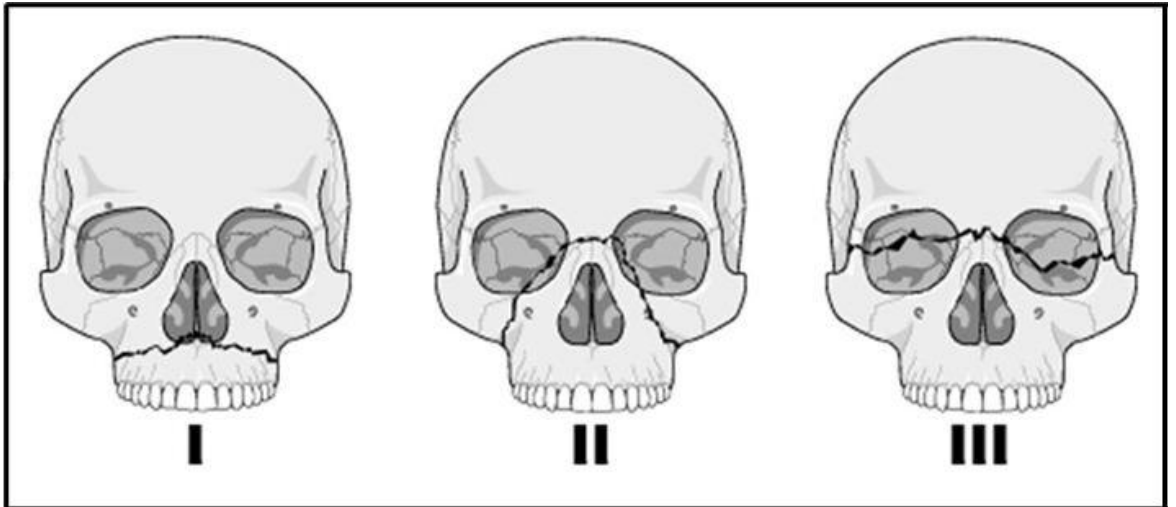
**Tablo 2.1:** Kırık tipleri ve sınıflandırılması

Ayrıca maksillofasyal bölgede görülen çoklu kırıklara yönelik birçok sınıflandırma tanımlanmı tır. Her zaman uygulanabilir olmasa da, en önemli olanı yakla ık 100 yıldan önce Rene LeFort tarafından tanımlanmı olanıdır ( ekil 2.2). Bu sınıflandırma kadvraların belli bir yükseklikten dü ürülmesiyle olu an yüz kırıklarının paterninin analiziyle olu turulmu tur.

LeFort I yada horizontal maksiller kırık; maksiller di lerin üzerinde görülür ve alveolus ile di leri di er kraniyofasyal iskeletten ayırır nazal septumdan geçer ve posterior maksiller duvar ile pterigoid kemiklere ula arak tamamlanır.

LeFort II yada piramidal kırık zigomatikomaksiller butressin bir tarafından ba lar yüzü çaprazlayarak süperomedial yönde ilerler, medial orbitaya geçer orta hattı burun kökünden yada nazal kemiklerden geçerek ve inferolateralde yüz iskeletinin kontralateraline ilerleyerek geride kalan kraniyofasyal iskeletten ayrılan piramidal inferior fasyal segmenti olu turur. LeFort I gibi, LeFort II de nazal septumu ve posterior maksiller duvarları ve pterigoid kemikleri kırar.

LeFort III kırığı yada komplet kraniyofasyal ayrılma kafa tabanı seviyesinde görülür, zigomaları temporal ve frontal kemiklerden ayırır, lateral ve medial orbitayı çaprazlar ve nazofrontal bile kede orta hatta ula ır ve nazal septumu ve pterigoid kemikleri bozar. Klinikte görülen birçok kırık bu sınıflandırma sistemine uymasa da, zamana kar ı bu sınıflandırma ayakta kalabilmi tir.



**ekil 2.2:** LeFort kırıklarının sınırları

Basit alveol kırıklarının tedavisinde ark bar kullanılır. Kırığın ciddiyetine göre plak ve vida da kullanılabilir. Ark bar kullanımı sa 4-12 hafta arasında tutulmalıdır. Major maksiller kırıkların tedavisinde en önemli nokta mandibulayla okluzyonun sa lanması ve orta yüz yapılarının rekonstrüksiyonudur. Amaç, orta yüz yapısının geni lik, yükseklik ve projeksiyonunu yeniden sa lamaktır. Okluzyon intermaksiller fiksasyon (IMF) ile sa lanır. Maksiller kırıklarda en önemli olan butresslerin

desteklenmesidir. Yüz kemiklerinin kalan kısımları bu butressleri olu tururlar ve bilateraldirler.

### **Vertikal Butressler;**

1. Nazofrontal : Piriform aperturadan medial orbital rime
2. Zigomatik : Maksilladan, zigoma ve zigomatikofrontal bölgeye
3. Pterigomaksiller : Maksillanın posteriorundan kranial tabana do ru

### **Horizontal Butressler:**

1. Orbital
2. Palatal
3. Frontal bar

Ayrıca mandibulanında vertikal ve horizontal butressleri vardır.

Le Fort I kırıklarda IMF veya miniplak-vida kullanılır. Le Fort II kırıklarda da IMF veya miniplak-vida kullanılır. IMF 4-8 hafta kadar tutulur. Maksillanın normal iyile me süresi 6 ile 8 hafta arasındadır. E er miniplak uygulanmı sa IMF erken ve hatta okluzyon sa landıktan sonra operasyon esnasında bile çıkarılabilir. Orbital geni leme varsa kemik grefti ile onarılmalıdır. Operasyon sonrası yumu ak diyet uygulanmalıdır. Okluzyonda bozulma olursa IMF tekrar kontrol edilir ya da traksiyon lastikleriyle dental ili ki restore edilmeye çalı ılır.

Le Fort III kırıklar genellikle tek taraflı veya bilateral zigomatik kırıklarla beraberdir. Tedavisi Le Fort II kırıklar gibidir.

nfraorbital rim ve alt göz kapa ı, üst gingivobukkal sulkustan ve gerekirse koronal insizyon kullanılarak kırık hatlarına ula ılır. Özellikle nazofrontal bile keye kadar uzanmı olan Le Fort II kırıklarda koronal insizyon gerekmektedir.

Maksiller kırıklarda non-union oldukça nadir görülür. E er meydana gelmi ise operasyon esnasındaki yanlış uygulamalardan dolayıdır. Böyle bir durumda tekrar operasyon dü ünülmelidir.

## **2.2.2. KIRIKLARDA TEDAVİ YÖNTEMLERİ:**

Primer tedavi çene kırıkları tedavisinin temelini olu turur. Acil tedaviyi takiben uygulanacak primer tedavi prognozu belirleyecektir. Tedavinin amacı sadece anatomik formu sa lamak de il aynı zamanda tam bir fonksiyon ve kaslarla tam bir uyum sa lamaktır, bunu sa lamak amacıyla üç a ama gereklidir.

- a. Enfeksiyondan koruma
- b. Kırık parçalarındaki de i meyi düzeltmek (kırı ın redüksiyonu)



Kırık mekanizmasının ortaya çıkmasından itibaren 8- 10 günden önce meydana gelen olgularda redüksiyon genellikle elle yapılabilir. Üst di kavsinde tam bir oklüzyon elde edilerek kırık parçalar kar ılıklı olarak bir araya getirilir. Ancak bu sadece yeterli sayıda di i olan, kapanı verebilen hastalar için geçerlidir. Bunların dı ındaki bulgularda farklı uygulamalar vardır.

**c. Kırık parçalarını hareketsiz hale getirmek (kırık ın fiksasyonu)**

Kırık fragmanlar arası iyilemenin meydana gelene kadar stabilizasyonunu sağlamak için cerrahidir. Hareketsizleştirilmesi için kullanılan yöntemler arasında apse, osteomyelit, pseudoartroz genellikle olur.

Kırıklarda tedavi yöntemleri ana başlıklarıyla 4 gruba ayrılır

- 1) Konservatif
- 2) Operatif
- 3) Kombine
- 4) Fonksiyonel

İlk üç tedavi seçeneği hareketsizleştirilmesi için fonksiyonel tedavi ise hareketliliği esas alır.

**Konservatif tedavi**

Oklüzyon düzlemi tedavinin temelini oluşturur, bundan dolayı; sayıda yeterli sayıda di i olan, kapanı verebilen olgularda kırık hattının arkasında di leri olan ve kapanı ı verebilen hastalarda dislokasyon görülen olgularda, repozisyonun tam ve kolay yapılabilirdi i olgularda kullanılır.

Bunlar için ligatürler, lineer, akrilik plak, çene alın başlıkları, ortodontik anoro ve arklardan yararlanır.

**Operatif tedavi yöntemleri:**

Çene ve yüz kırıklarının tedavisinde büyük amaçlar kat edilmesine rağmen di siz veya kapanı ın yeterli olmadığı hastalarda kırıkların tedavisi sorun olmaya devam etmektedir. Buna iyileşme süreci içerisinde kırık parçalarında tam bir hareketsizleştirilmesinin sağlanamamasının neden olduğu düşünülmü tür. te bu bölgedeki hareketli fragmanların hareketsizleştirilmesi için sağlamak amacıyla plak ve vida ile osteosentez yönteminin geliştirilmesi ile kırıkların tedavisinde ciddi bir amaç elde edilmiştir. Böylece konservatif tedavinin yetersiz olduğu olgularda da tam bir stabilizasyon elde edilmiştir.

### Nonstabil osteosentez

Kırık fragmanları arasında iyi bir birleşme sağlanmı olmasına karşın, kesin bir hareketsizliğin sağlanmadığı tedavi ektir. Bu amaçla tel ile osteosentez, Kirschner çivisi ve eksternal fiksatörlerle osteosentez gibi yöntemler kullanılmıdır. Tel ile osteosentez yönteminde çeşitli ligatürler kullanılarak fragmanlar birbirine bağlanmaya çalışılmı, bu amaçla transosseöz ligatürler, periosseöz ligatürler ve mikst ligatürlerden yararlanılmıdır.

### Stabil osteosentez

Plak vida ya da yalnızca vida kullanılarak kırık parçalarının kesin hareketsizliğin sağlanmasıdır. Bu amaçla basınçsız osteosentez ve basınçlı osteosentez yöntemleri geliştirilmiştir. Basınçsız osteosentezde kırık parçalarının redüksiyonu sağlandıktan sonra plakın adaptasyonu sağlanır ve vida için delikler açılarak fragmanların birbirine kuvvet uygulamadan birleşmesi sağlanırken, basınçlı osteosentez yönteminde ise vidalarda ve plaklarda bulunan deliklerin özelliklerine göre fragmanların birbiri üzerine belirli oranda basınç yaratması esasına dayanmaktadır.

### **Kombine tedavi**

Konservatif ve operatif immobilizasyon yöntemlerinin birlikte uygulandığı bir tedavi yöntemidir. Çoğu kez çocuklarda uygulanan bu tedavi ektir, hazırlanan özel plakların, erik hastalarda protezlerin ya da akrilden hazırlanmış aparatların perimandibüler ligatürlerle çeneye fiksasyonundan ibarettir.

### **Fonksiyonel tedavi**

Bu tedavi yöntemi processus condylaris kırıklarında uygulanır. İntraoral ya da ekstraoral yolla protrüzyon yaratacak bir traksiyon uygulaması esasına dayanır.

## **2.3. KIRIK Y İLE İYİLEŞİM**

Dıştan veya içten gelen zorlamalarla kemik dokusunun ayrılmasına, kemiğin anatomik bütünlüğünün ve devamlılığının bozulmasına kırık denir. Kırık iyileşimi inflamasyon, tamir (proliferasyon) ve yeniden şekillenme amaçları sonrasında travmatize kemiğin orijinal hale dönmesi olarak tanımlanmaktadır (Baldık Y. 2002). Kırık iyileşimi kırığın olumsuzlukta ve olgun, organize kemik dokusu ile kemik uçları bütünlüğüne kadar devam etmektedir (Kılıçoğlu SS. 2002).

Kırık oluşumu, kemik ve çevresindeki kas, tendon, ligament, damar, sinir gibi yumuşak dokuları içeren kompleks bir doku zedelenmesine yol açmaktadır.

Kırıktan hemen sonra ve onarım fazı süresince lokal dolasım bozukluğu ve lokal inflamasyonun belirtileri açık bir şekilde görülmektedir. Kırık olumu ile birlikte, lokal dolasım bozukluğu, inflamasyon, ağrı, eklemlerin ve kasların disfonksiyonunu da içine alan bu durum kırık hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Kırık iyilemesindeki kalıcı bozuklukların, kötü birleşme (malunion) veya birleşme (non-union) gibi kemik iyilemesi sürecinde karşılaşılabildiği muhtemel durumların kırık hastalığına bağlı olarak geliştiği belirtilmektedir (Müller ME. 1991).

### 2.3.1. KIRIK İYİLEME SÜRECİNİN EVRELERİ

Kırık iyilemesi dönemleri klasik olarak Cruess'un 1975'te tanımladığı 3 dönemden oluşmaktadır (Cruess RL. 1984):

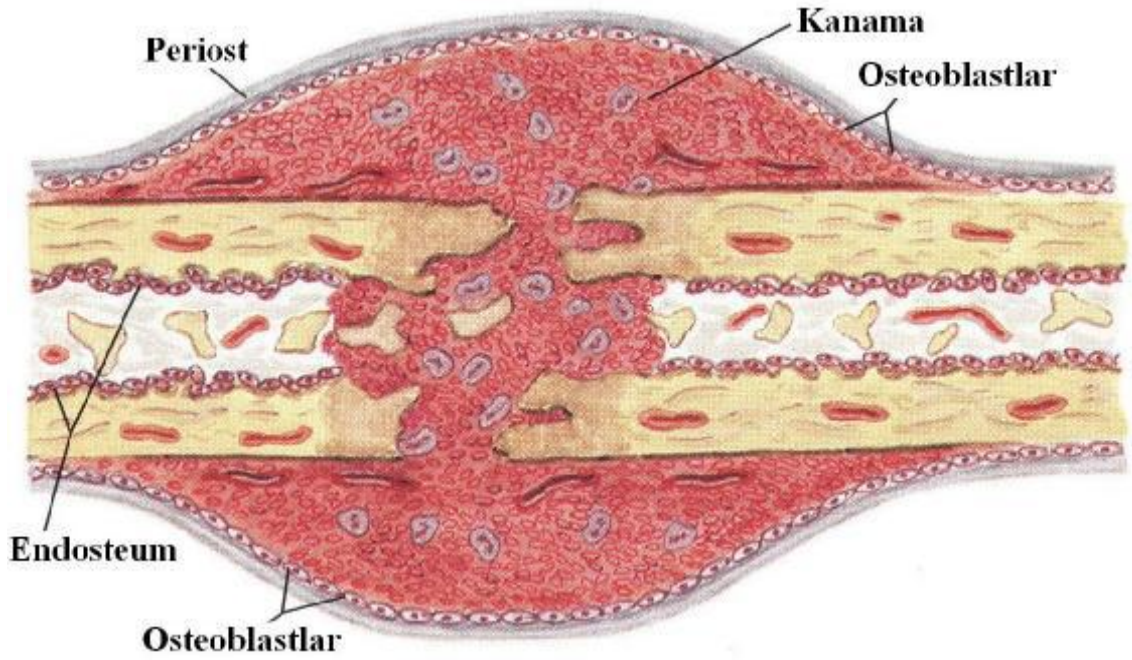
1. İnflamatuar dönem,
2. Tamir dönemi,
3. Yeniden şekillenme dönemi.

Histolojik olarak iyileme sürecindeki evreler birbirinden zaman olarak kesin sınırlarla ayrılamamaktadır. Bu üç dönem birbirinin içine girmiş bir şekilde ve her evre daima kendinden bir önceki veya bir sonraki evre içinde bulunmaktadır (Brinker MD. 1996). En kısa dönem inflamatuvar dönem iken en uzun dönem yeniden şekillenme dönemidir.

#### İnflamatuar Dönem (1-5 gün)

Tüm doku travmalarında ve kırıklarda, ilk verilen cevap inflamasyondur (Brand RA. 1990, Corbett SA. 1999). İnflamasyon dönemi, kırık iyilemesi için gerekli temel öğeleri içeren kırık hematomunun ilk oluşumu ve organizasyonunun başlangıç dönemidir (Şekil 2.3).

Yaralama sonucunda zedelenme bölgesindeki hücreler, lokal ve sistemik uyarılara karşı duyarlı hale gelmekte, bu hücrelere karşı çeşitli biyokimyasal ve biyofiziksel uyarılar oluşmaya başlamaktadır. Travmanın şiddetine bağlı olarak, kırık uçlarının komşuluğundaki periost ve çevre yumuşak dokular yırtılarak damarlar yaralanmaktadır. Kanamanın durmasını ve pıhtılaşmayı sağlamak için trombositlerin ve trombotik faktörlerin toplanmasıyla moleküler aracılar yaralanma bölgesine salınmakta ve kanın pıhtılaşması ile kırık uçları arasında hematom oluşmaktadır. Bu hematom kırık uçlarını ilk aşamada bir arada tutan bir köprü görevini görmektedir (Ege R. 2001).



**ekil 2.3:** Kırık iyile mesinde inflamasyon safhası(The Netter Collection of Medical Illustrations, 1999)

Kırık olu tuktan sonra geçici bir arteriyoler konstraksiyonu; arteriyol, kapiller ve venüllerin vazodilatasyonu izlemektedir. Bu cevap trombositlerden, ölü ve yaralanmı hücrelerden açığı çıkan inflamatuvar mediatörlere, mast hücreleri ve bazofillerden salınan histamine bağıdır. Vazodilatasyonla birlikte kan akımı ve kapiller membran permeabilitesinde artışı görülmektedir. Vazodilatasyon ve plazma eksudasyonuna bağılı olarak, kırık bölgesinde ilk 24 saat içinde ödem ve kemotaksis olmaktadır, nötrofiller, makrofajlar ve lenfositler ödemli bölgeye göç ederek kırık alanına hakim olmaktadır. Sirkülasyonda bol miktarda bulduklarından dolayı ilk göç eden hücreler polimorfonükleer lökositler (PMNL) olup bu hücreleri makrofaj ve lenfositler takip etmektedir(Kılıçoğlu SS. 2002).

Komsu havers sistemleri arasında fazla anastomoz olmadığından, kırık hattının her iki tarafında belirli bir mesafeye kadar olan bölgede dolaşım durmaktadır. Kırık bölgesindeki iktik ve iskemi sonucu bu bölgedeki beslenme bozulmakta ve kemik hücreleri ölmeye başlamaktadır. Kemik ve yumuşak dokularda travmanın etkisi ile oluşan iskemi, prostoglandinler gibi mediatörlerin salınımı ve ölü hücrelerden açığı çıkan toksinler nedeniyle nekrotik alan genişlemektedir. Nekrotik kemik uçlarından ve kırık hematomunda bulunan ölü hücrelerden salınan inflamatuvar mediatörler kapiller membran permeabilitesini artırarak inflamatuvar hücrelerin kırık

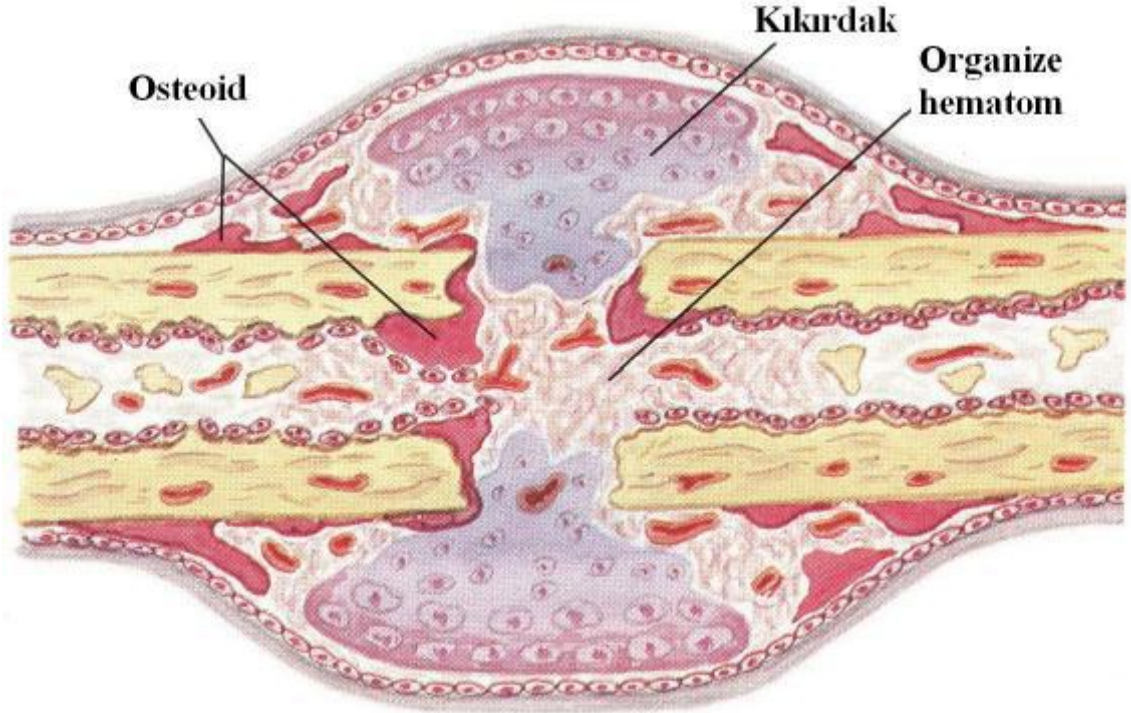
bölgesine gelmesine yol açmaktadır. İnflamatuar hücreler nekrotik dokuları rezorbe ederken, aynı zaman nekrotik kemiğin ortadan kaldırılmasından sorumlu olan osteoklastlar da görülmeye başlamakta ve sonrasında fibroblastlar bölgede belirerek yeni matriks üretimi ile tamir dönemi başlamaktadır(Ege R. 2001).

Defekt bölgesinde oluşan kan pıhtısı, bölgede fibrin ağı, fibroblast ve yeni kapiller yapıların gelişimine imkân sağlayan bir iskelet görevi üstlenerek organize olmaya başlamakta ve hematoma 48 saat içinde organize olup fibrinden zengin bir yapı olmaktadır. Fibroblastlar, mezenkimal hücreler, osteoprogenitör hücreler, yeni oluşan kapillerler de kırık alanında görülmeye başladıktan sonra, fagositer hücreler ve lizozomal mekanizmalarla nekrotik dokular uzaklaştırılmakta ve kırık uçları arasındaki granülasyon dokusu emillenmektedir. Bu dönemde fibrin ağından kemik yapımı için hücre çoğalması başlamakta ve fibrin matriksi içindeki öncü hücreler, çeşitli biyokimyasal etkilerle diferansiyel dokuları oluşturmak için farklılaşmaya hazır bulunmaktadır. İnflamatuar dönem, kırıkta ve kemik elemanlar görülene kadar sürmekte ve günlerce devam etmektedir(Kılıçoğlu SS. 2002).

### Tamir Dönemi (4-40 gün)

Tamir evresi, kırık oluşumundan sonraki saatlerde başlar ve yapısal olarak tipik hale gelmesi 7–12 gün sürmektedir. Tamir evresinin ilk basamağı hematoma organize olmasıdır. Lokal mekanizmalarla uyarılan öncü hücreler, yeni damar, fibroblast, hücrelerarası madde, destek hücreleri ve diğer hücreleri oluşturmak üzere farklılaşmaya ve düzenlenmeye başlamaktadır. Onarım mekanizmasında rol oynayan hücreler mezenkimal kökenli çok yönlü gelişim gücüne sahip hücrelerdir. Özellikle kırık bölgesindeki granülasyon dokusu içinden, ayrıca periosteumun osteojenik tabakası ve daha az olarak endosteumdan köken almaktadırlar. Bu hücreler farklılaşmaya başladığında, ilk diferansiyel üreyen hücreler, kılcal damarlarla hematoma içine giren fibroblastlardır. Fibroblastlar kollajen sentezlerken, kondroblastlar kollajen ve glukozaminoglikan, osteoblastlar ise osteoid oluştururlar. Özellikle kemiğin gerilmeye karşı dayanıklılığı, içerdiği kollajen miktarı ve tipi ile yakından ilişkilidir. Tamir evresinin ilk zamanlarında kırıkta oluşumu (kırıkta kallus) öncelikli iken, daha ileri evrelerde kemik oluşumu (kemik kallus) belirginleşmektedir (Şekil 2.4).

Kemik kalsifikasyonu, kollajen lifler üzerine kalsiyum fosfat kristallerinin birikmesi ile oluşmaktadır. Travmadan bir hafta sonrasına kadar kartilajinöz kemikleme ve osteoid mineralizasyonu görülmemekte, bir hafta veya daha sonra yeni sentezlenmiş organik matriks mineralize olmaya başlamaktadır. Kırık bölgesinde minerallerin görülmeye başlaması ile kalsiyum hidroksiapatit kristallerinin organize kollajen fibrillerin içinde ve etrafında toplandığı görülmektedir. Zamanla kırığın endosteum ve periostundan gelen kalsifiye dokunun yoğunluğu artarak kalsifiye kemiği meydana getirmektedir. Radyolojik olarak kaynama kırık hattındaki kallusun mineralize olmaya başlamasından (10–21 gün) sonra görülmeye başlar. Bununla birlikte kallusun 20 günden sonra sertleşmeye başladığı görülmektedir.



**ekil 2.4:** Kırık iyileşmesinde yumuşak kallus oluşma evresi (The Netter Collection of Medical Illustrations, 1999)

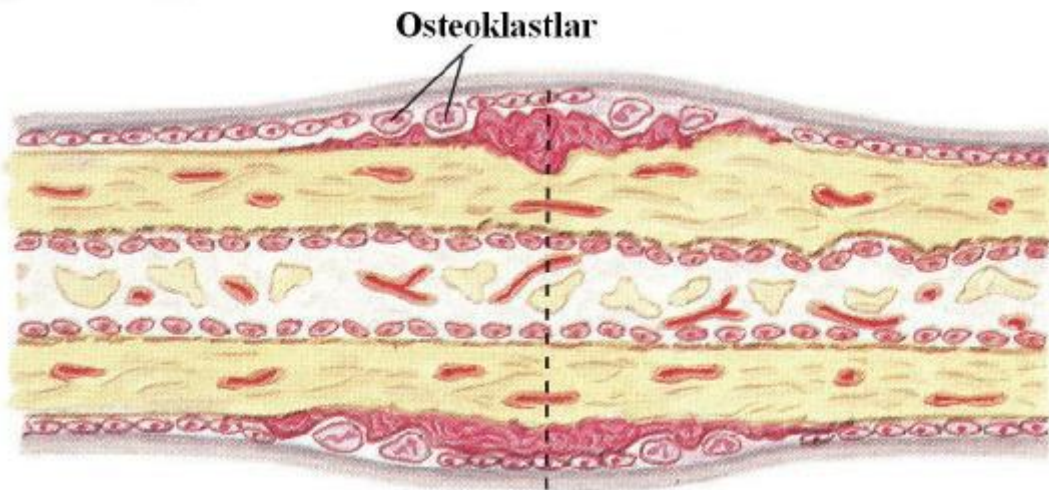
Oluşan ilk kallusun yeni kapiller ile tamamlanması 4–12. günler arasında gerçekleşmektedir. Oluşturulan kan damarları 2–3 günde ilk mikroskopunda görünür hale gelmekte ve birinci haftada belirginleşmektedir. Kanla beslenmenin yeterli olması osteoblastların kallus içinde normal kemik gelişimine elverişli matriks salgılamalarına yardımcı etmektedir. Kılcal damar gelişimi osteojenik hücre çoğalması kadar hızlı olmadığından, beslenmenin daha iyi olduğu kemiğe

yakın seviyedeki osteojenik öncü hücreler veya fibroblastlar, osteoblastlara dönüşmektedir. Kemik e yakın olmayan dolayım yönünden fakir hücreler, bu bölgedeki kılcal damarların gelişim hızı, hücre çoğalmasının hızına uyum gösteremediğinden, kondroblast ve kondrosite dönüşerek kırıkta dokuyu oluşturmaktadır. Kanlanmanın yeterli olduğu bölgelerde osteoblast haline gelen hücreler kemik trabeküllerini oluşturmaktadır.

Yaralanmadan sonra kallus oluşması ve mineralizasyonu 4–16 hafta arasında süre gerektirir. Kallus oluşumuyla beraber kemikte kaynamanın oluştuğu söylenebilir. Bununla beraber, kaynama henüz son noktasına ulaşmamıştır. Tamir devresinin ortasında, kallusun gereksiz ve etkisiz kısımlarının geri emilimi ile yeniden şekillenme evresi başlamaktadır (Kılıçoğlu SS. 2002).

### Yeniden şekillenme Dönemi (25-100 gün)

Kırık iyileşmesinin en son ve en uzun süren dönemidir. Onarım döneminin sonlarında immatür kemik in yerini lameller kemik in alması ve gereksiz kallusun rezorpsiyonu ile yeniden şekillenme dönemi başlamaktadır. Kemik ve kallusun yavaş yavaş şekillenmesi ile karakterize olup, kemik bu dönemde orijinal şeklini almaya başlamaktadır. Bu dönemde trabeküler kemik oluşmaya başlamakta, aynı zamanda osteoklastik rezorptif faaliyetler ile medullar kanal da kendine has trabeküler yapısını kazanmaya başlamaktadır. Bu evre güçlü ama düzensiz sert kallusun, normal veya normale yakın güçteki daha düzenli lameller kemik e dönüşümüdür (Şekil 2.5).



**Şekil 2.5:** Kırık iyileşmesindeki kemik remodelizasyon evresi (The Netter Collection of Medical Illustrations, 1999)

Yeniden ekillenme evresi için en önemli uyaran fiziksel strestir. 1892'de Wolf, kemik oluşumu ve i lev yani stres arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Bu kanuna göre, kemiğin i levsel durumundaki de i iklik, dokuda yapısal de i ikliklere yol açmaktadır. Mekanik strese maruz kalan kemiğin konveks yüzü pozitif, konkav yüz ise negatif elektrikle yüklendiğinden, osteoklastik aktivitenin hakim olduğu konveks yüzde rezorpsiyon ve osteoblastik aktivitenin hakim olduğu konkav yüzde ise yeni kemik yapımı olmaktadır.

Yeniden ekillenme dönemi tamir devresinin ortasında başlayıp, normalde 4– 6 hafta sürmektedir. Bununla birlikte yapım ve yıkım olayları ile kırığın yeniden ekillenmesi klinik ve radyolojik kaynama tamamlandıktan sonra bile yıllarca sürebilmektedir(Ege R. 2001, Kılıçoğlu SS. 2002).

### 2.3.2. KIRIK İLE MESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Bazen gecikmiş kaynama veya kaynamamalar belirgin bir neden olmaksızın olabilir. Ancak yaralanmanın kendisi, hasta ve tedavi ile ilgili de i kenlerin kırık iyileşmesi üzerine ters etki yaptığını gösterilmektedir. Bu de i kenler;

1. Açık ve yüksek enerjili kapalı kırıklarla ilişkili ciddi yumuşak doku hasarı
2. Enfeksiyon
3. Segmenter kırıklar
4. Patolojik kırıklar
5. Yumuşak doku interpozisyonunun etkilediği kırıklar
6. Yetersiz lokal kan dolaşımı
7. Sistemik hastalıklar
8. Malnütrisyon
9. Kortikosteroid kullanımı
10. atrojenik faktörler

Kırık iyileşmesini geciktirecek diğer bazı de i kenler bildirilmektedir. Bunlardan bazıları deneysel çalışmalarla ölçülen ters etkileri olmakla beraber, klinik olarak kırık iyileşmesini belirgin olarak etkilememektedir. Kırık sahasının distraksiyonu veya yumuşak dokuların interpozisyonu gibi faktörler ise deneysel çalışmalarda sistemik olarak incelenmemiştir, ancak klinik çalışmalarda kırık iyileşmesini engellediğini gösterilmektedir.



## I- YARALANMAYLA LG L DE KENLER

**1. Açık kırıklar:** Ciddi açık kırıklar; yumu ak doku hasarı, kırık deplasmanı ve önemli kemik kaybına yol açabilir. Yumu ak dokulardaki geni yırtılmalar ve ezilmeler, kırık hattında beslenmeyi bozabilir, kırık hematomunun oluşmasını engelleyerek iyileşme dokusunun gecikmesine neden olur. Etkilenmiş kemik ve yumu ak dokudaki hasara bağlı olarak nekrotik doku miktarında ve enfeksiyon riskinde artma görülür.

Ciddi açık kırıklarda, etkilenmiş kemik dokunun damarlı yumu ak doku flepleri ile erken dönemde kapatılması, dokunun beslenmesini sağlayarak yara iyileşmesini hızlandıracaktır. Açık kırıklarda oluşacak yumu ak doku hasarlarına ek olarak, enfeksiyon gelişme riski de yüksektir. Bu komplikasyonları önlemek için seçilecek yol, enfekte kemik ve yumu ak dokunun debridmanı ve antibiyotik tedavisidir. Her ne kadar enfeksiyon kırık iyileşmesini baskılasa da, enfekte kırıklar tespit edilip enfeksiyon baskı altına alınırsa kırık hattında kaynama olabilir.

**2. Yaralanmanın derecesi:** iddetli travmalar açık veya kapalı olabilir. Bu travmalar; geni yumu ak doku yaralanmaları, yumu ak doku kayıpları, kemik parçalarının yerden düşmesi, kemik kaybı veya kırık hattında azalmış kan akımına yol açabilirler. Parçalanmış kemiklerin varlığı, geni yumu ak doku zedelenmesi olduğunu gösterir. Bazı osteopenik vakalarda ise, düşük enerjili oluşan parçalı kırıklar, minimal yumu ak doku zedelenmesine yol açabilir. Kırık parçalarının yerden düşmesi ve yumu ak dokulardaki diğer travmalar, kırık iyileşmesini geciktirir. Muhtemelen geni yumu ak doku hasarı, ölü dokuların hacmini artırmakta, mezenkimal hücrelerin ve vasküler dokuların migrasyonunu engellemekte ve lokal kan akımını etkilemektedir. Diğer travmalarının az bir kısmında, hematom içeren sağlam bir yumu ak doku köprüsü kalmakta, bu doku, mezenkimal dokular için bir kaynak sağlamakta ve aynı zamanda parçaların hareketsizliğini sağlayarak internal splint rolü oynamaktadır.

**3. Eklem içi kırıklar:** Kırıkların eklem yüzeyine kadar uzanması ve hareket ve/veya yüklenme ile kırık parçalarının hareket etmesi, eklem içi kırıkların tedavisinde güçlükler ortaya çıkarmaktadır. Çoğu eklem içi kırık iyileşir, ancak dizilim ve eklem yüzeyi restorasyonu sağlanamazsa, eklem instabil olur ve bazı vakalarda, özellikle kırık rijit tespit edilmemesi, kaynama gecikmesi veya kaynamama görülebilir. Ayrıca uzamış tespitlerde, eklem sertleşmesi de gelişebilir. Bu nedenle uygun redüksiyon ve rijit tespit ile instabil kırıklar tedavi edilmeye çalışılmalıdır.

Redüksiyon sonrasında, uygun stabilizasyona rağmen eklem içi kırıklar, yüksek transartiküler kuvvetlere, stabilizasyon kaybına veya subkondral kanselloz kemik kollapsına bağlı olarak yer değiştirebilirler.

Bu geç redüksiyon kaybı, sıklıkla proksimal ve distal tibia ve distal radius kırıklarından sonra görülür.

**4. Segmental kırıklar:** Segmental kırıklar, uzun kemiklerde, ortadaki kırık parçalarının intramedüller beslenmesini bozarlar. Eğer ciddi bir yumu ak doku travması varsa, orta parçaların periosteal kan akımı da etkilenmektedir. Bu nedenle, bu tür kırıklarda gecikmi kaynama veya kaynamama görülme ihtimali artmaktadır. Bu problem, en sık tibia segmenter kırıklarında, özellikle de distal bölgelerde görülür.

Bunun aksine segmenter femur kırıklarında kaynamama daha az görülmektedir. Bunun nedeni ise daha iyi bir yumu ak doku örtümü ve beslenme olarak tahmin edilmektedir. Eğer segmenter kırıklarda internal tespit gerçeğe tirilecekse, orta parçanın yumu ak dokuları mümkün oldu unca korunmalıdır.

**5. Yumu ak doku interpozisyonu:** Kas, fasya, tendon ve daha az olarak sinir ve damarların kırık parçaları arasına girmesi, kırık iyileşmesini etkilemektedir. Eğer kırık uçları uygun pozisyona getirilemiyorsa veya uygun dizilim, kapalı redüksiyona rağmen sağlanamıyorsa yumu ak doku interpozisyonundan üphelenilmelidir. Eğer bu gerçeğe mi se, araya girmiş yumu ak dokuları kurtarmak için açık redüksiyon gerekebilir; böylece kırık uçları kabul edilebilir pozisyona getirilebilir.

**6. Kanlanmanın zarar görmesi:** Beslenmenin zarar görmesi durumunda kırık iyileşmesi gecikmektedir. Ciddi travmalara bağlı yumu ak doku veya kemik hasarları sonrasında yetersiz kan akımı, kırık iyileşmesinin gecikmesine yol açmaktadır. Zayıf kan dolaşımı olan femur başı, skafoid ve talus cismi gibi bölgelerdeki ağır yumu ak doku kaybı veya kemik deplasmanı, gecikmi kaynama veya kaynamamaya neden olmaktadır. Geniş cerrahi diseksiyon, özellikle, yetersiz kan akımı olan bölgelerde veya ağır yumu ak doku zedelenmesi olan kırıklarda veya distal tibia gibi minimal yumu ak doku ile örtülen yüzeylerde, kırık hattındaki vasküler desteği azaltmaktadır.

## II- HASTAYA A T DE KENLER

**1. Ya :** Hasta ya ı sıklıkla kırık iyile mesini etkilemektedir. Çocuklarda, kırık iyile me süresi en kısadır. Kırık iyile me hızı, ya ın ve iskelet olgunlaşma masının ilerlemesi ile geriler. Bununla beraber; iskelet geli imi tamamlandıktan sonra, kırık iyile me hızı ya la birlikte belirgin azalma göstermez. Çocuklardaki kırık iyile mesinin hızlı olmasının nedenlerinden biri, hücrelerin onarım dokusu olu turma yetene inin fazla olmasıdır. Ayrıca indifferansiyel mezenkimal havuz, çocuklarda daha geni tir ve genç hücreler mezenkimal dokulara daha hızlı diferansiyel olmaktadır. Buna ek olarak, çocuklardaki hızlı kemik remodelizasyonu daha yüksek derecedeki deformitelerin düzeltilmesine olanak vermektedir.

**2. Beslenme:** Kırık iyile mesinde hücrelerin migrasyon, proliferasyon ve matriks sentezi için, yüksek enerjiye ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, fazla miktarda kollajen, proteoglikan ve di er makro moleküllerin sentezlenmesinde, hücrelerin bol miktarda protein ve karbonhidratlara da ihtiyacı vardır. Sonuç olarak; hastanın metabolik durumu, kırık iyile mesinin ilerleyi ini belirler. A ır malnutrisyonlu hastalardaki yara iyile mesi, iyi beslenmi hastalara göre daha yava tır. Geli mi ülkelerde, ço unlu unu protein kalori malnutrisyonu ve di er diyet bozukluklarının olu turdu u a ır malnutrisyonlu hastalarla nadiren kar ıla ılmaktadır

Travma veya major cerrahi, malnutrisyona neden olabilmekte, bunun yanında immün direnci de azaltmaktadır. Multi travmalı hastalarda beslenme ve metabolik balansın düzenlenmesine dikkat edilmelidir. Tek kemik kırıklarında metabolik aktivitenin %20–25 arttı ı, çoklu yaralanmaların ve enfeksiyonların ise metabolik aktiviteyi %50 arttırdı ı belirtilmi tir. Artmı beslenme ihtiyacının kar ılanamaması; mortalite ve cerrahi komplikasyonlarda artı a, enfeksiyon, yara problemleri, gecikmi iyile me ve yava rehabilitasyona neden olmaktadır. Kırık iyile mesi ile ilgili yapılan deneysel bir çalı mada, beslenme yetersizli inde kallusun normal gücüne ula amadı ı ve proteinden az diyetle beslenmenin, kırık hattındaki sa lamlı ı ve enerji depolama kapasitesini azalttı ı gösterilmi tir. Bu nedenle travmalı hastaların tedavisinde beslenme deste i gerekmektedir.

**3. Sistemik hormonlar:** Kırık iyile mesini çok sayıda hormon etkilemektedir. Kortikosteroidler, kırık iyile mesini, muhtemelen mezenkimal hücrelerin osteoblastlara diferansiyasyonunu inhibe ederek etkilemektedir. Uzamı kortikosteroid tedavisi; kemik dansitesinde azalmaya, kalça, distal radius, kaburga ve vertebraların kırılma riskinin artmasına neden olmaktadır (Ege R. 2001). Büyüme

hormonun (GH) kırık iyile mesindeki rolü belli de ildir. Bazı deneysel çalı malarda GH eksikli inin kırık iyile mesini olumsuz etkiledi i ve replasmanının iyile meyi olumlu etkiledi i belirtilmektedir(Buckwalter AJ. 2006). Tiroit hormonu, kalsitonin, insülin ve anabolik steroidlerin kırık iyile mesini etkiledi i gösterilmi tir (Schenk RK. 2003). Diyabet, hipervitaminoz D ve riketsin, kırık iyile mesini geciktirdi i belirtilmi tir (Buckwalter AJ. 2006).

**4. Nikotin ve di er ajanlar:** Hormonlara ek olarak, birçok ajanın kırık iyile mesini etkiledi i gösterilmi tir. Tav anlarda tibial osteotomi iyile mesi ile ilgili yapılan bir çalı mada, nikotin verilenlerde, kırık ın daha geç iyile ti i ve kaynamama oranının daha fazla oldu u gösterilmi tir(Hollinger OJ. 1999). Ancak kemik grefti eklenen tav anlarda, nikotinin, otojen kemik greftinin vasküleritesini inhibe etti i gösterilmi tir (Buckwalter AJ. 2006). Kanser tedavisinde kullanılan ajanlar da kemik iyile mesini inhibe etmektedir (Çetingül E. 2006).

### III- DOKU LE LG L DE KENLER

**1. Kortikal veya kansellöz kemik:** Kansellöz veya kortikal kemik kırıklarının iyile mesi, muhtemelen yüzey alanı, sellülarite ve vaskülarite bakımından farklılıklar gösterir. Kansellöz kemik yüzeyleri kar ı kar ıya getirildi inde birle meleri hızlıdır. Bunun nedeni muhtemelen, geni yüzey alanı ve kansellöz kemikte hacim ba ına çok sayıda temas noktası olu ması, hücreden zengin olması, beslenme ve osteoblastların trabekülalarla direkt teması ile rahatlıkla yeni kemik doku olu turabilmesidir. Kansellöz kemikteki a sı kemik yapı teması artırmaktadır. Stabil kırıkların genel olarak kansellöz bölgede olu ması, impakte kırıklarda kırık parçalarındaki trabekülaların birbiri içine girmesi ve birbirini kuvvetlendirmesi, eksternal kallusun minimal görülmesi veya hiç olmaması kansellöz kemikte kırık iyile mesinin hızlı olmasının nedenlerindedir.

Kansellöz kemikte, kemik yüzeyleri impakte de ilse, yeni kemik olu umu temas noktalarından aradaki bo lu u doldurmaktadır. E er aradaki bo luk geni ve a ırı hareket varsa kırıkta içeren eksternal kallus geli ebilir. Buna kar ın kortikal kemiklerde hacim ba ına dü en yüzey alanı daha küçüktür ve beslenmesi daha zayıftır. Yeni kemik olu umu için nekrotik kemiklerin alınması gerekmektedir.

**2. Kemik nekrozları:** Normalde, kırık kaynaması, her iki kırık parçasında da görülür, ancak kırık parçalarından birinde beslenme bozulmu sa; iyile me, yumu ak dokular ve canlı bölgedeki kapillerlerden gerçekleşmektedir. E er bir kırık parçası avasküler ise iyile me hızı yava tır ve her iki parçası da beslenen

kırıklara göre kaynama daha yava tır. E er her iki parça da avasküler ise kaynama ansı çok daha azalır. Kan damarlarındaki travmatik veya cerrahi giriimler sırasında meydana gelen hasarlanmalarda, enfeksiyon, uzamı kortikosteroid kullanımı ve radyasyon tedavisi, kemik nekrozuna yol açabilir. İ nlanmı kemik tamamen nekrotik de ilse sıklıkla normal kemi e göre daha yava olarak iyile ir. Kaynamama, etkilenmi kemiklerde sıklıkla görülür. Bunun muhtemel nedeni, radyasyonun indükledi i hücre ölümü, damarlarda tromboz, ve kemik ili indeki fibrozistir. Bu de i iklikler onarıma katılan hücre sayısını etkilemekte, nekrotik doku hacmini artırmakta, kapillerin geli mesini ve fibroblastların kırık hattına ilerlemesini etkilemektedir.

**3. Kemik hastalıkları:** Patolojik kırıklar, hastalıklı kemiklerde görülür ve kırılmaları için normal kemiklere oranla daha az enerjiye ihtiyaçları vardır. Patolojik kırıkların bilinen nedenleri arasında osteoporoz, osteomalazi, primer malign kemik tümörleri, metastatik kemik tümörleri, benign kemik tümörleri, kemik kistleri, osteogenesis imperfekta, fibröz displazi, paget hastalığı, hiperparatiroidizm ve enfeksiyonlar bulunmaktadır. Primer veya sekonder malignitelere ba lı olarak geli en kırıklar, e er neoplazm tedavi edilmezse iyile mezler. Subperiostal yeni kemik ve kallus formasyonu olabilir, ancak malign hücrelerin olu turdu u kitle, kırık iyile mesini etkilemekte ve zayıflatmaktadır. Enfekte kemiklerde olu an kırıklarda da benzer problemler vardır. Buna ba lı olarak, maligniteler veya enfeksiyonlara ba lı geli en kırıklarda iyile me, lokal hastalığın altında olu an yeni kemi i de etkilemektedir. Kemi in etkilenen kısmına veya lezyonun saldırganlığı na ba lı olarak, malign olmayan basit kemik kisti ve paget hastalığı gibi tümörlerde kırıklar iyile ebilir. Sık gözlenen kemik hastalıklarından osteoporozda, kırık iyile mesi etkilenmemekte ancak kortikal ve kanselloz kemik yüzeylerindeki kontak temas yüzeyi, azalmı kemik kitlesine ba lı olarak azalmaktadır. Bunun yanında, azalmı kemik kitlesi internal fiksasyon sırasında kemik ve vidalar arasındaki stabiliteyi ve kuvveti azaltmaktadır. Bu da internal fiksasyonun zayıflamasına, kaynama gecikmesine veya kaynamamalara neden olmaktadır.

**4. Enfeksiyon:** Enfeksiyonlar, kırık iyile mesini yava latmakta ve geciktirmektedir. Kırık iyile mesinin en hızlı ekilde olabilmesi, lokal hücrelerin, kırık hattına en hızlı ekilde ulaşması ile mümkündür. E er enfeksiyon kırıktan sonra geli irse ço u hücre, enfeksiyonu sınırlamak için da ıllacak, enfeksiyonu elimine edecek ve enerji ihtiyacını artıracaktır. Bununla birlikte, enfeksiyon, normal

dokulara nekroza, ödeme, damarlarda trombozise neden olacak ve kırık iyile mesini geciktirecektir. Enfekte kırıklardaki cerrahi debridman daha fazla doku hasarına neden olmaktadır.

#### **IV- TEDAVİLELGİLİDEKİ KENLER**

**1. Kırık uçlarının pozisyonu:** Kırık uçları arasındaki mesafenin azalması, kırık iyile mesi sırasında onarım dokusu ihtiyacını azaltır. Kırık uçları arasındaki pozisyonun sağlanması, yumu ak dokuların araya girdiği durumlarda önem arz etmektedir. Önemli miktarda periost veya yumu ak dokunun sağlanması durumunda restorasyon daha hızlıdır.

**2. Yüklenme ve mikro hareket:** Kırık iyile mesinde önemli artlardan biri, onarım dokusunda yüklenmedir. Klinik çalışmalarda kırık hattında yüklenmenin kemik oluşumunu stimüle ettiği, yüklenmenin azalması durumunda ise iyileşmenin yavaşladığı gösterilmiştir. Buna ek olarak, deneysel çalışmalar ve klinik gözlemler erken veya olabildiince çabuk, kontrollü yüklenmelerin ve hareketlerin, uzun kemik kırıklarındaki mikro hareketi indüklediği ve iyileşmeyi artırdığını göstermektedir.

**3. Kırık stabilizasyonu:** Kırık stabilizasyonunun, traksiyon, alçı, eksternal fiksasyon ve internal fiksasyon ile sağlanması, onarım dokusunun dış etkenlerden etkilenmesini engelleyerek kırık iyileşmesini kolaylaştırır. Etkili olmayan stabilizasyona bağlı gelişen haddinden fazla hareket, tekrarlayan manipülasyon, aşırı yüklenme ve geç harekete bağlı olması kaynamamaya neden olabilmektedir. Bu yaralanmalardaki tekrarlayan hareketler, kırık hematomu ve kallus oluşumunda gecikmeye yol açmaktadır. Erken hareket devam ederse kırık uçlarında yarılmalar oluşur ve psödoartroz gelişebilir.

Bazı kırıkların iyileşmesinde stabilite önemli olmasına rağmen, hareket dışı faktörler kadar iyileşmeyi etkilemez. Yeni kanlanan bölgelerde kemiğin örtün yumu ak dokunun sağ kalması kırıkta stabilite ve kırık iyileşmesinin hızlı olmasını sağlamakta; fakat kırık hattındaki hissedilebilir hareketler haftalarca devam edebilmektedir. Örneğin kapalı kaburga, klavikula, diafiz humerus kırıkları, metakarpal ve metatarsal kırıklarda kallus stabilize oluncaya kadar kırık parçaları arasında hareket görülebilir.

Traksiyon ve alçı ile tespitiye karşı, bazı eksternal fiksasyonlar ve metalik implant içeren internal fiksasyon ile yapılan tespitler daha rijit stabilizasyon sağlarlar.

Kırıklarda yapılan rijit tespit, kırıkta ve bağ dokusu oluşumunu hızlandırmamaya yarar; ancak kırık iyileşmesini hızlandırmamaktadır.

Kırıkların rijit internal tespitinde, metalik implantların kullanımının çok sayıdaki avantajı yanında dezavantajları da vardır. Rijit tespit, yeniden ekillenme ve kemik yoğunluğunu artırır. Çünkü çözümlenmiş implantın sertliği kemikten farklıdır.

**4. Tedavinin iyileşmeye etkisi:** Kırıkların çözümlenmiş, cerrahi yöntemlerle tedavi edilir. Bunun yanında çözümlenmiş kırıkların iyileşme potansiyeli, özellikle çocuklarda, optimal tedavi olmadan da sonuca ulaşılabilir. Ancak bazı cerrahi ve cerrahi dışı girişimler, iyileşmeyi etkilemekte, gecikmiş kaynama veya kaynamamaya neden olabilmektedir. Cerrahi girişimler iyileşmeyi etkilemektedir. Kırık hematomu daılmakta, kırık hattında beslenmeyi sağlayan yumuşak dokular zarar görmekte ve kapalı kırıkların açılması ile enfeksiyon ihtimali artmaktadır (Çetingül E. 2006).

## 2.4. ÇİNKO

Çinko demir, alüminyum ve bakırdan sonra dünyada en yaygın olarak kullanılan dördüncü metaldir. Metalik çinko, endüstrinin pek çok alanında kullanım alanına sahiptir. Çinko en yaygın olarak, aynalama ve korozyona karşı demir ve çelik gibi metallerin kaplamasında kullanılmaktadır. Metalik çinko diğer metaller ile pirinç ve bronz gibi alaşımlar oluşturabilir. Çinko ve bakır içeren alaşımlar (% 97,6 çinko ve % 2,4 bakır) 1982'den bu yana Amerika'da bir cent (peni)'lik para yapımında kullanılmaktadır (Barceloux, D. G. 1999). Çinko tuzları içinde en geniş uygulama alanına sahip olan çinko oksittir ve vulkanizasyon (kükürtle sertleştirme) etkinleştiricisi ve hızlandırıcısı olarak kauçuk endüstrisinde kullanılmaktadır. Çinko oksit endüstriyel koruyucu (bakteriyel ve fungal bozulmaları engellemek için halı elyaflarına eklenir) olarak da kullanılmaktadır (U.S. EPA. 1992). Çinko klorür, çinko sülfat, çinko oksit ve çinko sülfid; kozmetik, diyet, medikal ve evsel uygulama alanlarına sahiptir (ATSDR. 2005).

### 2.4.1. ÇİNKONUN FİZİKSEL VE KİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Çinko mavi-beyaz özgül ağırlığı 714 g/cm<sup>3</sup> erime noktası 419° C ve kaynama noktası 906° C olan bir metaldir. Çinko buharları tek atomludur. Havada ince koruyucu bir oksit veya bazik karbonat tabakası ile kaplanarak geri kalan kütle korozyona karşı korunur. Oda sıcaklığında çinko kırılkan olup 100° C de tel ve

levha durumuna getirilebilir. Havada kaynama noktasına kadar ısıtıldı ı zaman ı ık yayarak yanabilir.

Çinko gerilim sırasındaki yerine uygun olmak üzere asitlerle hidrojen ayrı tırarak çözüdür. Çok saf çinko asitlerle bu reaksiyonu vermez. Çinko suda yüzeyinde koruyucu hidroksit olu turdu undan çözüdür. Fakat bazlarda çinkat vererek çözüdür. Nitrat asidinde artan konsantrasyona ba lı olarak NH<sub>3</sub> N<sub>2</sub>O NO ve NO<sub>2</sub> gibi ürünler olu turmak üzere çözüdür. Deri ik sülfat asidinde ise SO<sub>2</sub> çıkı ı olur. Çinko bile ikleri arasında en önemlileri ZnO ZnSO<sub>4</sub> ZnCl<sub>2</sub> dür.

## 2.4.2. ÇINKONUN BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Günümüzde çinko içerd i bilinen enzim sayısı, 300'ün üzerindedir. Pek çok enzim sisteminin de çinko ile aktive oldu u bilinmektedir. Memelilerde bulunan ba lıca çinko metalloenzimleri, karbonik anhidraz, alkalen fosfataz, alkol dehidrogenaz, laktik dehidrogenaz, karboksipeptitaz, DNA'ya ba ımlı RNA polimeraz, DNA polimeraz olup, çinko bu enzimlerin yapısal komponenti olarak rol oynamaktadır. Bu enzimler karbonhidrat, lipit, protein ve nükleik asit metabolizmasında önemli rol alırlar. Son yıllarda, çok geni bir protein ailesi olarak ortaya çıkan çinko parmak proteinlerinin i levleri ara tırıcıların yo un ilgisini çekmektedir (Berg JM. 1996).

Doku yaralanması veya inflamasyon sonucu aç ı a çıkan interlökin-1- (IL-1), kısmen akut-faz yanıtını uyaracak ekilde etki gösterir. Akut-faz yanıtı, karma ık bir biyolojik olaylar zincirini kapsar. Bunların arasında hormon üretimi (kortizon, glukagon, insülin), depo ve ta ıma havuzları arasında minerallerin da ılımında de i iklikler, T ve B hücre aktivasyonu, nötrofillerin üretimi ve serbestle mesi ile birçok hepatik proteinin sentezi bulunur (Lothar R. 2000).

Yarayı korumak ve yara iyile mesini hızlandırmak için çinko oksit ve di er çinko türevlerinin eski ça lardan beri kullanıldı ı bilinmektedir. Çinkonun yara iyile mesindeki etkileri Lavy (1972) ile Pories ve ark (1967)' nin çalı malarıyla gösterilmi tir. Yara iyile me-sinde, çinkonun kollajen metabolizmasını ilgilendiren çe itli basamaklarda önemli rolleri vardır. Çinko eksikli inde epitelizasyon hızı ve yara gerilim kuvveti azalır, kollajenin sentez hızı ve fiziksel özellikleri (üç boyutlu yapısı) olumsuz yönde etkilenir. Yara iyile mesinde sentezlenen kollajen miktarı ile birlikte kollajenin intra ve intermoleküler ba lanmalarının (cross linking) artması da önemlidir. Bu kovalent ba ların olu umundan bakır ba ımlı bir enzim olan lizil



oksidaz sorumludur. Bu enzimin aktivasyonunda çinkonun önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Çinko eksikliğinden önce zarar gören, hücre proliferasyonundan sorumlu olan çinko-bağımlı DNA polimeraz ve transkriptaz enzimleridir. Sonuçta, epitel ve fibroblast proliferasyonu oldukça yavaşlar.

Büyüme ve gelişme geriliği, çinko eksikliğinin en önemli bulgularıdır. Hücre bölünmesi ve proliferasyonu için gerekli olan çinko, hücre bölünmesinin hormonal regülasyonunu da etkilemektedir. Özellikle büyüme hormonu ve IGF-I (insülin-like growth factor I) çinko düzeyinden öncelikle etkilenmektedir. Çinko eksikliğinde, IGF-1'e cevap olarak hücre proliferasyonunu koordine eden membran sinyal iletim sistemi ve ikincil haberciler olumsuz etkilenmektedir. Hipofiz bezindeki diğer organlara göre daha yüksek konsantrasyonda çinko içermektedir ve çinko, hipofiz bezinin hormonal fonksiyonları için gereklidir. Çinko eksikliğinde büyüme hormonunun hipofiz bezinden sekresyonu ve dolağımdaki konsantrasyonu azalmaktadır (Roth HP. 1997).

Büyüme hormonunun en önemli hedef organlarından biri de kemiklerdir. Büyüme hormonu, karaciğerden IGF-1 salınımını uyarır ve IGF-I de büyüme hormonunun kemiklerdeki somatojenik etkilerine kısmen aracılık yapar (Ohlsson C. 1998). Çinko eksikliği olan ratlarda büyüme hormonu verildiğinde, IGF-1 konsantrasyonunun değımediği gösterilmiştir (Dicks D. 1993). Çinkonun, kemik hücre kültürlerinde IGF-1'in hem etkisini potansiyalize ettiği (Matsui T. 1995), hem de sentezini artırdığı (Yamaguchi M. 1994) gösterilmiştir. Bu nedenle büyüme hormonunun kemiklerde etkisini tam olarak gösterebilmesi için kemik çinko düzeyinin düşük olmaması gerekir. Büyüme hormonunda çinkonun bulunduğu bir bölge bulunmaktadır (Cunningham BC. 1991). Yüksek çinko düzeylerinde büyüme hormonu dimer yapı oluşturur ve oluşan bu dimerler parçalanmaya dirençlidir.

Büyüme hormonu, karaciğerde spesifik reseptörlerine bağlanarak IGF-1'in sentez ve sekresyonunu uyarmaktadır. Hepatik IGF-I sekresyonundaki azalmanın, büyüme hormonunun reseptör veya post-reseptör sinyal iletimindeki bir anomaliden kaynaklandığı düşünülebilir. Çinko eksikliği olan ratlarda, karaciğer büyüme hormon reseptörü, büyüme hormonu bağlayıcı protein ve IGF-1 mRNA düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir (McNall AD. 1995).

Çinko hücrenin çekirdek, çekirdekçik ve kromozomlarında da bulunmaktadır. Çinko DNA, RNA ve ribozomların stabilizasyonunu sağlamaktadır. RNA polimeraz, revers transkriptaz ve transkripsiyon faktör IIIA (Wu FY. 1992)



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalı ma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Ara tırma ve Uygulama Merkezi Deney Etik Kurul Ba kanlı ının 2011/57 sayılı izni ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Ara tırma ve Uygulama Merkezi'nde gerçekte tirildi. Çalı mada, a ırlıkları  $2300\pm 200$  gram, toplam 41 adet  $9\pm 1$  aylık Yeni Zelanda tav anı kullanıldı. Tav anların a ırlık ve ya ları açısından gruplar arasında fark yoktu. Dokuz denek postoperatif dönemde öldü ünden çalı maya tekrar eklendi. Hayvanlar çalı ma sonrasında standart laboratuvar artlarında, iki erli gruplar halinde kafeslerde,  $20-22^{\circ}$  C sıcaklıkta, 12 saat karanlık - 12 saat aydınlık ortamın sa landı ı ko ullarda ve uzman veteriner kontrolünde izlendi. Bütün gruplardaki hayvanların yem ve su ihtiyaçları düzenli olarak ve e it miktarda kar ılandı.

#### 3.1. ÇALI MA GRUPLARI

Bu çalı mada 32 adet Yeni Zelanda tav anı kullanıldı. Bu tav anlar her bir grupta sekiz tane olacak ekilde rastgele dört gruba ayrıldı (Tablo 3.1). Kontrol grubu olan birinci grupta, kırık hatları titanyum mikroplaklarla fikse edilerek ilaç uygulaması yapılmadı. kinci gruba ise çinko kaplamalı titanyum mikroplaklarla fiksasyon yapıldı. Üçüncü gruba titanyum mikroplakla fiksasyonu takiben tek doz intraperitoneal olarak 3 mg/kg çinko verildi. Dördüncü gruba çinko kaplamalı titanyum mikroplakla fiksasyonu takiben tek doz intraperitoneal olarak 3 mg/kg çinko verildi. Çalı ılan 4 gruptaki tav anların hepsi 6. Hafta sonunda sakrifiye edilerek kırık hattının histolojik de erlendirmesi amacıyla cerrahi saha spesmeni alındı.

Grup No	Özellik
Grup 1	Sadece titanyum mikroplakla fiksasyon yapılan grup
Grup 2	Çinko kaplamalı titanyum mikroplaklarla fiksasyon yapılan grup
Grup 3	Titanyum mikroplakla fiksasyonu takiben tek doz intraperitoneal çinko verilen grup
Grup 4	Çinko kaplamalı titanyum mikroplakla fiksasyonu takiben tek doz intraperitoneal çinko verilen grup

**Tablo 3.1:** Hayvan çalı masını gruplarının gösterilmesi

### 3.2 Ç NKO KAPLI T TANYUM PLAKLARIN HAZIRLANMASI

Çalı mada kullanılan titanyum mikroplaklar 5 delikli düz mikroplaklardı. Plakların boyutları delik çapı olarak 2.0mm eni 3.0 mm ve kalınlı ı 0,5 mm idi. Kullanılan mikrovidalar ise 1.6 mm çapında ve 5.0 mm boyundaydı. Plaklar saf titanyumdan yapılmı lardı (Trimed®Ti6Al4V).

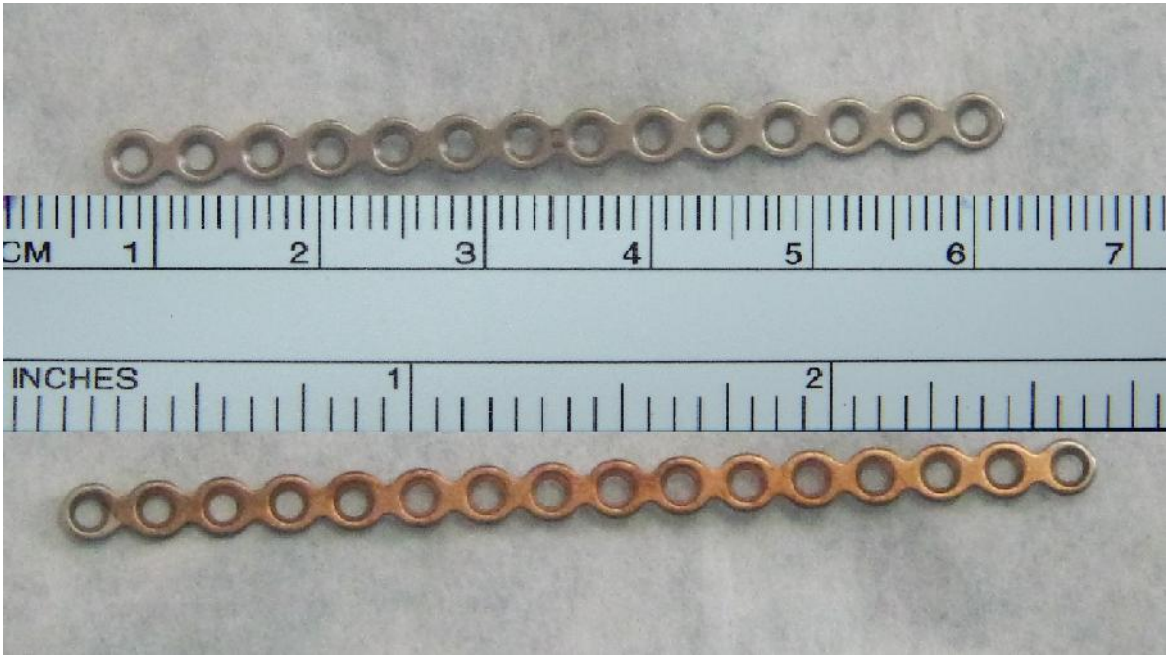
Titanyum mikroplaklarda çinko kaplama i lemi PVD (Physical Vapour Deposition) tekni iyle yapıldı. Bu teknikte titanyum mikroplaklar Termal evapulator (Leybold PVD systems) cihazına( ekil 3.1) yerle tirildi. Ardından pla ın alt kısmındaki tungsten potasına çinko parçaları (Ted Pella Zinc Pieces 1-3 mm) ( ekil 3.2) yerle tirildi ( ekil 3.4). Termal evapulator cihazında  $10^{-6}$  milibar basınç altında tungsten potasına akım uygulanarak çinko metali buharla tırıldı ve titanyum mikroplaklar çinko ile kaplandı( ekil 3.3).



**ekil 3.1:** Termal evapulator (Leybold PVD systems) cihazı



**ekil 3.2:** Çinko parçaları (Ted Pella Zinc Pieces 1-3 mm)



**ekil 3.3 :** Çinko kaplanmı ve çinko kaplanmamı titanyum mikroplak



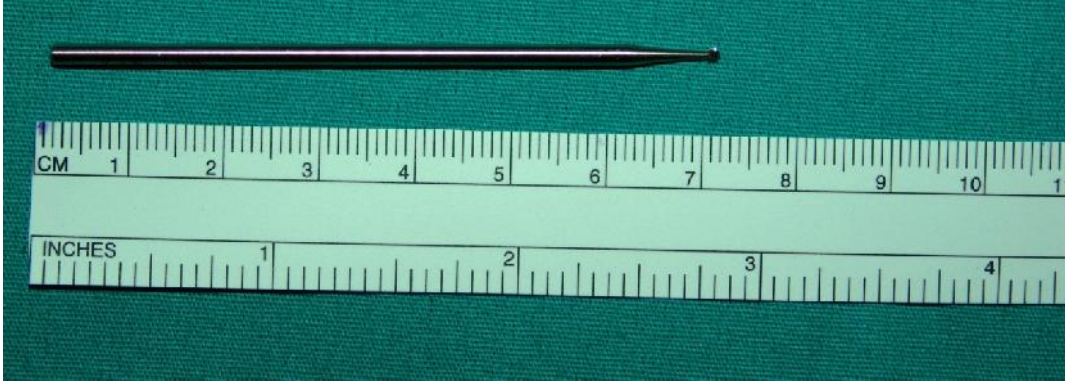
**ekil 3.4:** Termal evapulator cihazına mikroplakların ve çinkonun yerle tirilmesi

### 3.2. HAYVAN MODEL VE CERRAH LEM

Gerekli takip ve hazırlıkları yapılan hayvanlar ameliyathaneye alındı. Her bir tav anın a ırlı ı elektronik tartı ile tartılarak anestezi ilaç dozu hesaplandı. Anestezi olarak Ketamin (Ketalar®, Pfizer, Türkiye) 25 mg/kg ve Xylazine (Rompun®, Bayer, Türkiye) 2 mg/kg kombinasyonu kullanıldı. Anestezi kombinasyonu intramuskuler olarak uygulandı. Tav anların nazal bölgeleri tıra edildikten sonra povidoniodür (Batticon®, ADEKA, Türkiye) ile boyandı ( ekil 3.5). Frontonazal olarak iki santimetrelilik longitudinal insizyonla cilt cilt altı geçildi. Nazal kemik periostuna insizyon yapılarak periost kemikten elevatör yardımıyla lateralize edilerek nazal kemik ortaya kondu. Ardından 0,1mm kesici mikrotur( ekil 3.6) kullanılarak yaklaşık 1 cm<sup>2</sup> lik kemik pencere çıkartıldı( ekil 3.7). Ardından çıkarılan kemik pencere tekrar yerine yerleştirilerek be delikli düz mikroplak ve üç adet 5 mm mikrovida ile sabitlendi( ekil 3.8). Ardından 5.0 vicryl ile periost ve 5.0 prolen ile cilt suture edilerek operasyona son verildi. Operasyon sonrası üçüncü ve dördüncü gruba tek doz intraperitoneal olarak 3 mg/kg çinko verildi. Opere edilen tav anlar her kafeste 2 hayvan olacak ekilde postoperatif 6 hafta boyunca takip edildi.



ekil 3.5: Tav anın nazal bölgesinin ameliyat için hazırlanması



ekil 3.6: Kemik pencere açılmasında kullanılan tur ucu



ekil 3.7: Nazal kemi in ortaya konması ve kemikte olu turulan pencere





ekil 3.8: Çinko kaplı titanyum mikrolak ile sabitlendikten sonraki görünüm

### 3.3 HİSTOLOJİK İNCELEME

Altıncı haftada deneklerin sakrifiye edilmesinden sonra alınan tek parça kemik örnekleri tespit amacıyla, %10'luk formaldehit solüsyonunda, oda sıcaklığında bekletildi. Tespit sonrasında, demineralizasyon amacıyla %15'lük formik asite kondu. Dokular her gün kontrol edilerek 96 saat sonunda yumuşadı ve incelendi. Böylece dekalsifikasyon sağlandı. Her bir defekt çevre sağ lam doku ile birlikte 3–4 mm'lik kesilerek tek bir parafin bloğuna sıkıştırılarak ekilde ayarlandı, doku takip cihazına konmak üzere kasetlere yerleştirildi. Kasetler %10'luk formaldehit solüsyonu içinde doku takip cihazına (Leica ASP 300, Germany) kondu. Alkol ve ksilen solüsyonlarından geçirilen dokular daha sonra parafinde bekletildi (Dehidratasyon- effaflama-Parafinizasyon). Takiben bu dokular alınarak parafin blok makinesinde (Leica EG 1140 C, Germany) bloklandı. Her bir bloktan 4–5 mikrometre kalınlığında parafin kesitler 2 normal ve 3 lizimli lama (immünohistokimya için) alındı. Normal lamdaki kesitler Hematoksilen Eozin ile boyandı. Örnekler bilgisayar ortamına veri aktarımını sağlayan dijital ışık mikroskobu (Olympus BX–51, Olympus Corporation, Japan) ile görüntülendi.

iyileme bölgesi histolojik olarak incelendikten sonra, iyileme durumu tecrübeli bir patolog tarafından değerlendirildi. Hematoksilen Eozin ile boyanan her preparatta iyileme hattında kallus oluşumu, osteoblastik aktivite ve osteoblast

sayısı, kemik oluşumu ve intersitisyel alandaki ödem ve yağ dokusu da değerlendirildi.

### **İmmünohistokimyasal Boyalar ve Kullanımı**

İmmünohistokimya için Transforming Growth Factor Beta (TGFBeta) Ab-1 (Clone TGFB17) Mouse Mab IgG2b (Abcam plc, Cambridge, UK) ve IGF-I Ab-1 (Clone M23) kullanıldı.

1. Kemik kesitleri immünohistokimyasal boyama için 1 gece (16 saat) 60 C°'lik etüvde tutuldu.
2. 30 dakika ksilen uygulanarak effafla tırma geçekle tirildi.
3. 15 dakika absolü alkol (%99),15 dakika etil alkol (96%) olmak üzere azalan alkol serilerinden geçirildi.
4. 15 dakika distile suda ve ardından bir ba ka distile suda 15 dakika bekletildi.
5. ph=6 olan sitrat içinde basınç altında (basınçlı tencere) 20 dakika kaynatıldı.
6. 20 dakika oda sıcaklı nda bekletildi.
7. Tekrar distile suya alınarak 5 dakika bekletildi.
8. Dokuların etrafı hidrofobik kalemle çizildi.
9. 5 dakika PBS (Phospat Buffered Solution)'de bekletildi.
10. %3 'lük hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) damlatılarak 20 dakika bekletildi.
11. 5 dakika PBS (Phospat Buffered Solution)'de bekletildi.
12. Thermo Scientific marka Large volume Ultra V Block damlatılarak 7 dakika bekletildi.
13. Hızlı bir ekilde iki ayrı PBS alesine batırılıp çıkarıldı. Antikor a amasına geçildi.
14. 1 saat primer antikorlar (TGFBeta Ab-1, IGF-I Ab-1) damlatılarak nemli ortamda bekletildi.
15. Distile su ile yıkandı ve 5 dakika PBS'de bekletildi.
16. Sekonder antikorlardan Thermo Scientific marka Biotinylated Goat Anti-Polyvalent (sarı link) damlatılarak nemli ortamda 20 dakika bekletildi.
17. Distile su ile yıkandı ve 5 dakika PBS'de bekletildi.
18. Sekonder antikorlardan Thermo Scientific marka Streptavidin Peroxidase (kırmızı link) damlatılarak 20 dakika nemli ortamda bekletildi.
19. Distile su ile yıkandı ve 5 dakika PBS'de bekletildi.
20. Daha sonra Thermo Scientific marka DAB (Diaminobenzidine) kromojen [DAB substrate system (RTU)] damlatıldı ve 10 dakika bekletildi.

21. 2 ayrı distile su alesinde yıkandı ve Harris Hematoksilen boyası damlatıldı. 2 dakika bekletildi.
22. 5 dakika çe me suyunda yıkandı.
23. %1'lik Amonyaklı sudan geçirilerek boyanın parlaklığı sa landı.
24. Distile suyla yıkandı ve Thermo Scientific marka su bazlı kapama malzemesi (Vision Mount) ile kapatılarak boyama i leri sonlandırıldı.

### 3.4. VER LER N STAT ST KSEL ANAL Z

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21 programı kullanıldı. Kantitatif verilerin analizi için normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi, Shapiro-Wilk testi ve De i kenlik katsayıları dikkate alınarak incelenmi olup; normal dağılım sahip de i kenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılıma sahip olmayan de i kenlerin analizinde nonparametric yöntemler kullanıldı. Ba ımsız çoklu grupların bir biriyle karşılaştırılmasında One-Way Anova, Post Hoc analizler için LSD testleri kullanıldı. Kantitatif verilerin ana faktörleri kontrol altına alındıktan sonra de i kenlerin birbiriyle olan korelasyonlarını incelemek için ise Partial Correlation test kullanıldı. Kantitatif veriler tablolarda ortalama  $\pm$  std.(standart sapma) de erleri ekinde ifade edildi. Kategorik veriler ise n(sayı) ve yüzdelerle(%) ifade edildi. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmi olup p de eri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edilmi tir.

## 4. BULGULAR

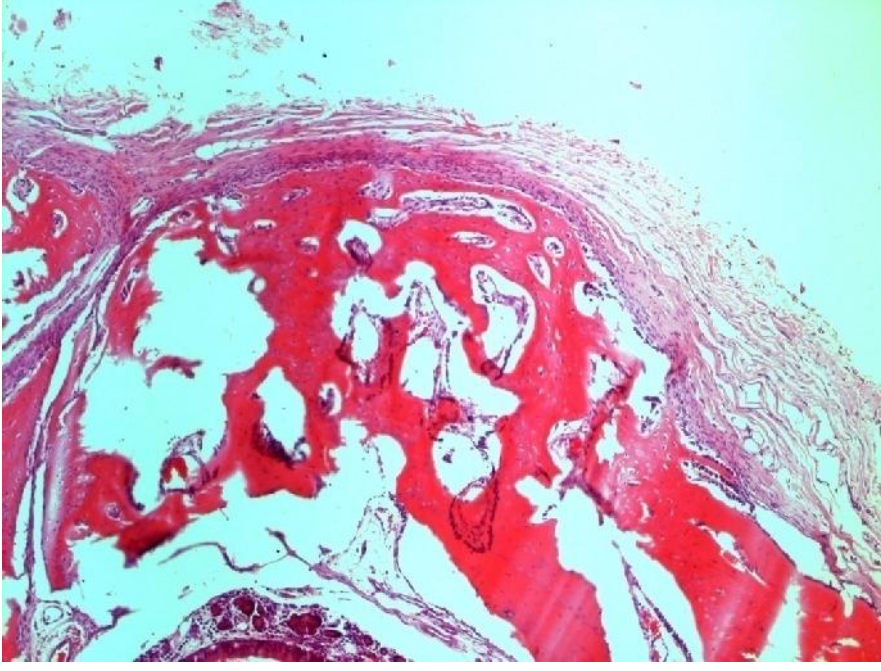
### 4.1 GENEL BULGULAR

Çalı maya herbir grupta 8 adet tav an olacak ekilde 32 tav anla ba landı. Çalı mada a ırlıkları  $2300\pm 200$  gram, ya ları  $9\pm 1$  ay arasında de i en, Yeni Zelenda tav anı kullanıldı. Tav anların a ırlık ve ya ları açısından gruplar arasında fark yoktu. Çalı manın ilk haftasında kontrol grubundan (Grup-1) 3 adet, Çinko kaplamalı titanyum mikroplaklarla fiksasyon yapılan gruptan (Grup-2) 3 adet, Titanyum mikroplakla fiksasyonu takiben tek doz intraperitoneal çinko verilen gruptan (Grup-3) 3 adet hayvan postoperatif dönemde öldü. Bu deneklerin her birinin yerine yeni bir denek opere edilerek idamesi sa landı. Di er deneklerde ameliyata ba lı lokal yada sistemik komplikasyonlar görülmedi.

### 4.2 H STOPATOLOJİK BULGULAR

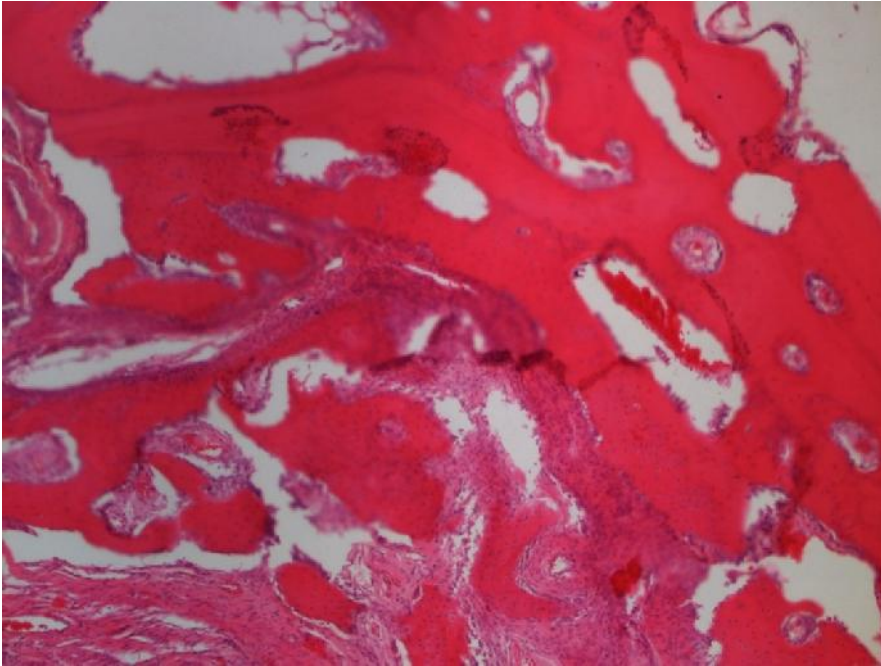
Çalı maya katılan 32 dene in hepsinde histopatolojik de erlendirme yapıldı. Kırık hattının iyile mesini de erlendirme amacıyla kırık hattındaki kallus olu umu, osteoblast sayısı, woven kemik yapısı ve tüm kemik alanına yüzdesi de erlendirildi. Osteoblast sayıları hesaplanırken x40 büyütmede bir alandaki yeni olu mu kemik etrafındaki osteoblastlar sayılarak toplam alan sayısı olan 5 ile çarpıldı ve çıkan sonuçlar de erlendirmeye alındı.

Grup-1(kontrol grubunda)' de kallus olu umu ve osteoblastik aktivite mevcuttu. Woven kemik yapısı çok az miktarda görülmekte olup tüm kemi e oranı %5-10 olarak izlendi. ntersitisyel alanda ya dokusu belirgin, genç ba dokusu olu umu ve ödem, konjesyone vasküler yapılar mevcuttu ( ekil 4.1).

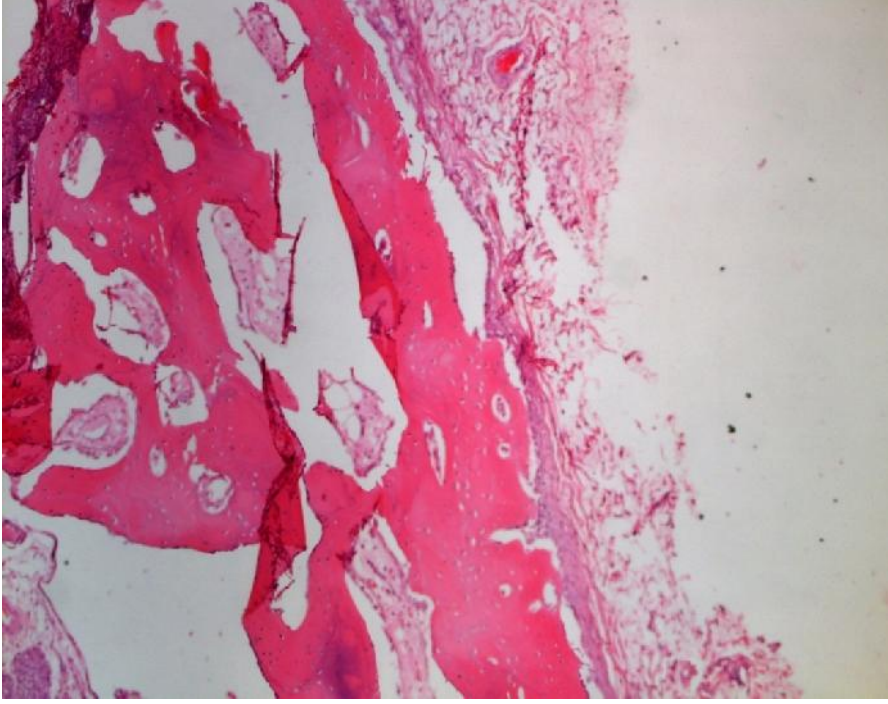


**ekil 4.1:** Osteoblastik aktivite ve kallus oluşumu görülmektedir. (Grup-1, Hematoksilen-Eozin x100)

Çinko kaplı titanyum mikropaklarla fiksasyon yapılan grup olan grup-2'de kallus oluşumu grup-1'e göre daha belirgin olmakla birlikte woven kemik yapısı daha ön plandaydı ve tüm kemik dokusuna oranı %60-70 olarak gözlemlendi. İntersitiyel alanda ya da dokusu grup 1'den daha az belirgin ve ödem belirgindi ( ekil 4.2).

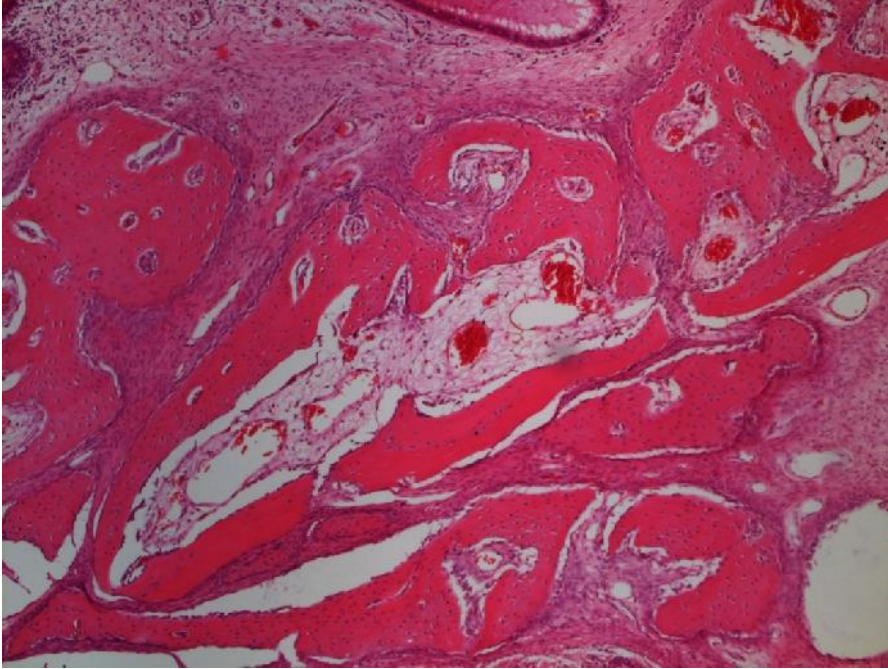


**ekil 4.2:** Osteoblastik aktivite ve woven kemik yapısının görünümü (Grup-2, Hematoksilen-Eozin x100)



**ekil 4.3:** Yer yer kalsifiye yapıdaki kallus dokusuyla birlikte woven kemik yapısı görülmekte (Grup-3,Hematoksilen-Eozin x100)

Titanyum mikropakla fiksasyonu takiben tek doz intraperitoneal çinko verilen grup olan grup-3' te kallus dokusu yer yer kalsifiyeydi ve woven kemik yapısının tüm kemik yapısına oranı %50-60 olarak izlendi. intersitisyel yağ dokusu az miktarda hala mevcut, ödem ve konjesyon da görülmekteydi ( ekil 4.3).

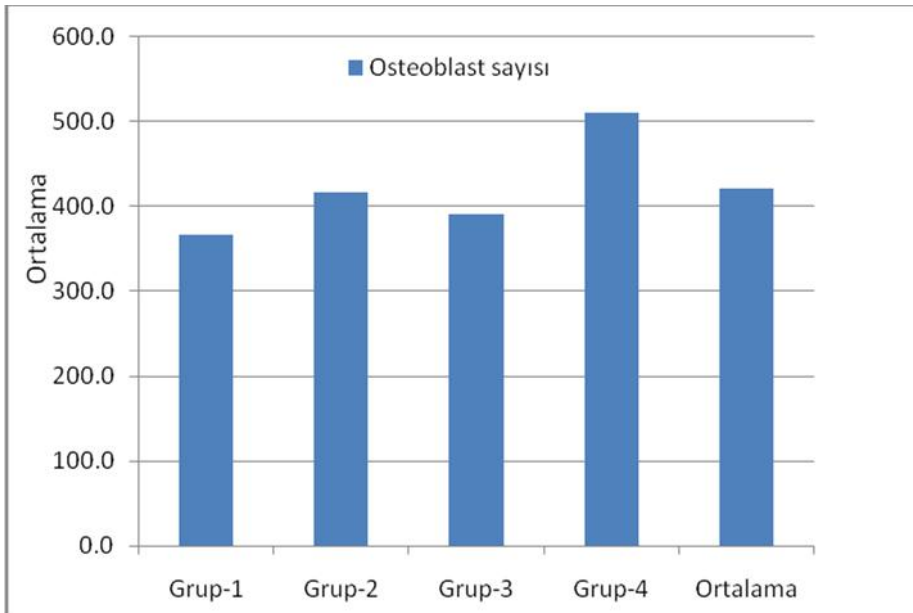


**ekil 4.4:** Yer yer lameller kemik olu umu mevcut olup osteoblastik aktivitenin en belirgin olduğu görünüm (Grup-4,Hematoksilen-Eozin x4)

Çinko kaplamalı titanyum mikroplakla fiksasyonu takiben tek doz intraperitoneal çinko verilen grup olan grup-4'te kallus dokusu yer yer kalsifiye yapıda ve woven kemik yapısı en yoğun olan gruptu ve tüm kemik yapısına oranı %80-85 olarak gözlemlendi. İnterstitiyel alanda ise hala yağ dokusu görülmekte ancak grup 1 ve 2 den daha azdı ve proliferatif fibroblastlar daha belirgin görünmekteydi ( ekil 4.4).

OLGULAR	GRUP-1	GRUP-2	GRUP-3	GRUP-4
1	385	440	360	650
2	375	410	550	700
3	360	325	340	330
4	375	460	475	460
5	370	410	355	540
6	355	475	410	650
7	360	385	325	410
8	350	420	310	330
<b>Ortalama±Ss</b>	366,3±11,8	415,6±46,7	390,6±83,2	508,8±148
<b>Minimum-maximum</b>	350-385	325-475	310-550	330-700
P değerleri				
<b>GRUP-1</b>	-	P<0,01	P=0,341	P<0,01
<b>GRUP-2</b>	-	-	P=0,124	P<0,01
<b>GRUP-3</b>	-	-	-	P<0,01

**Tablo 4.1:** Grupların osteoblast sayıları ve istatistiksel verileri



**ekil 4.5:** Grupların ortalama osteoblast sayılarının dağılımı

Osteoblast sayısı açısından gruplar birbirleri ile karşılaştırıldı. İndirgen osteoblast sayısının Grup-1 de (366,3±11,8) olduğu görüldü. Grup-1 ile Grup-2 ve Grup-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p<0,05). Grup-1 ile Grup-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilemedi (p>0,05).

Grup-2 nin osteoblast sayısı (415,6±46,7), Grup-1 ve Grup-3 ten fazla Grup-4 ten azdı. Grup-2 ile Grup-1 ve Grup-4 arasından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu (p<0,05). Grup-2 ile Grup-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilemedi (p>0,05).

Grup-3 ün osteoblast sayısı (390,6±83,2) Grup-1 den fazla Grup-2 ve Grup-4 ten daha azdı. Grup-3 ile sadece Grup-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut olup (p<0,05); diğer gruplarla arasında istatistiksel olarak fark yoktu (p>0,05).

Grup-4 osteoblast sayısı (508,8±148) en yüksek olan gruptu. Grup-4 ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p<0,05).

### 4.3 İMMÜNİSTOKİMYASAL BULGULAR:

Kırık hattındaki iyil menin immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi amacıyla IGF-1 ve TGF-β aktivasyonuna bakıldı. Değerlendirme kriteri olarak immünreaktivite skoru kullanıldı. Bunun için boyama yoğunluğu ve boyama yaygınlığı ayrı ayrı skorlanarak sonuçlar birbiriyle çarpıldı. Sonuçlarda 0-6 arası, düşük skor 8-12 arası, yüksek skor olarak belirlendi.

İmmünreaktivite skoru (RS): Boyanma yoğunluğu X Boyanma yaygınlığı

Boyanma Yaygınlığı:

%0-25: (+ skor:1)

%25-50: (++) skor:2)

%50-75: (+++ skor:3)

%75-100: (++++ skor:4)

Boyanma Yoğunluğu:

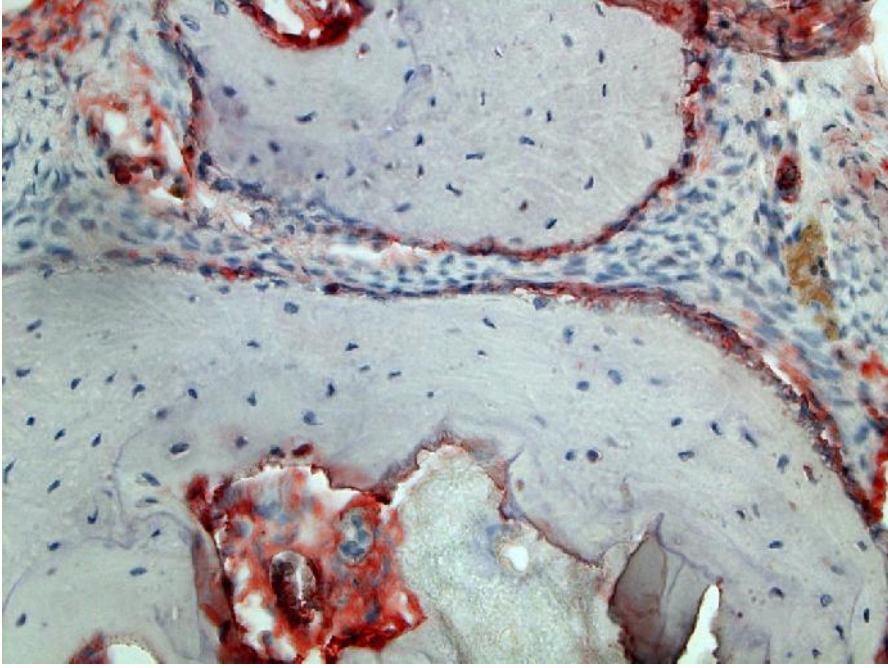
(+) skor:1

(++) skor: 2

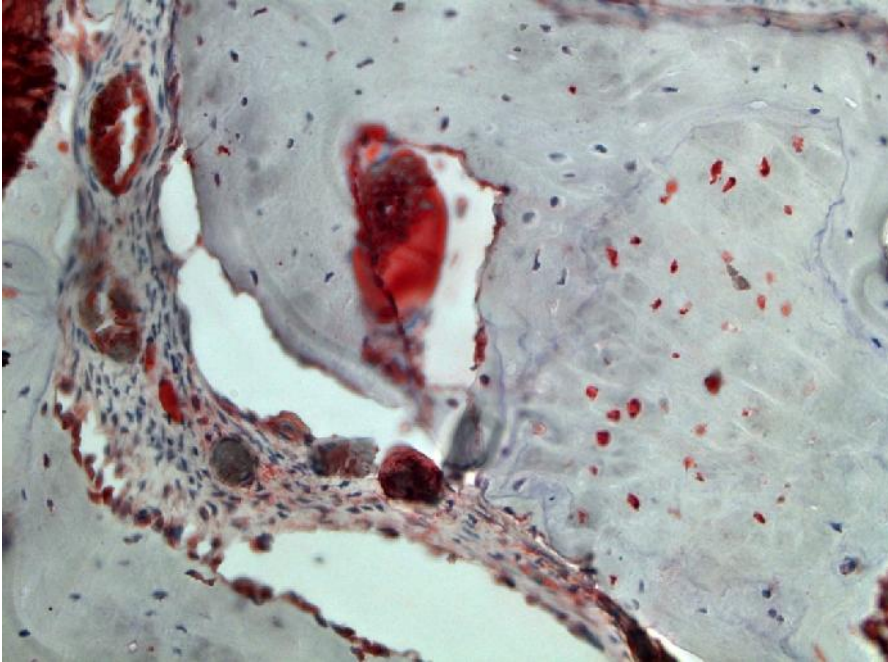
(+++) skor:3

Igf-1 antikor ile boyanan gruplar incelendiğinde en yüksek boyanmanın Grup-4 te (Şekil 4.6), en düşük boyanmanın Grup-1 de (Şekil 4.7) olduğu gözlemlendi.





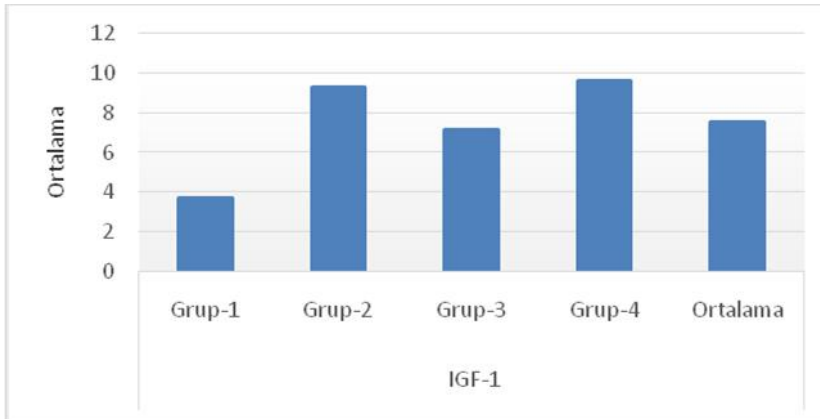
**ekil 4.6:** Osteoblastik farklılı manın oldu u ve IGF-1 için yüksek IRS'a sahip Grup-4'e ait bir kesit görülmektedir. (Anti-Igf-1, x400).



**ekil 4.7:** Osteoblastik farklılı manın daha az oldu u ve IGF-1 için dü ük IRS'a sahip Grup-1'e ait bir kesit görülmektedir. (Anti-Igf-1, x400).

OLGULAR	GRUP-1	GRUP-2	GRUP-3	GRUP-4
1	1	8	6	9
2	4	12	9	9
3	4	12	4	8
4	6	6	12	9
5	6	9	6	12
6	4	12	4	12
7	2	6	8	6
8	2	9	8	12
<b>Ortalama±Ss</b>	3,7±1,9	9,3±2,8	7,1±2,9	9,6±2,2
<b>Minimum-maximum</b>	1-6	6-12	4-12	6-12
P de erleri				
<b>GRUP-1</b>	-	P<0,001	P=0,024	P<0,001
<b>GRUP-2</b>	-	-	P=0,093	P=0,791
<b>GRUP-3</b>	-	-	-	P=0,049

**Tablo 4.2:** IGF-1 için grupların mmünreaktivite skoru verileri



**ekil 4.8:** IGF-1 antikor ile boyanan grupların ortalama immünreaktivite skorları

IGF-1 antikor ile boyanan gruplar incelendi inde dü ük RS sayısının kontrol grubu olan Grup-1’de en fazla oldu u izlendi. Grup-2, Grup-3 ve Grup-4’te yüksek RS sayısının %50’den fazla oldu u görüldü. En fazla yüksek RS sayısı %87,5 ile Grup-4’ te ( ekil 4.6) ve ikinci sırada %75 ile Grup-2’ de görüldü. Kontrol grubu olan Grup-1’ de ise hiç yüksek RS elde edilmedi ( ekil 4.7).

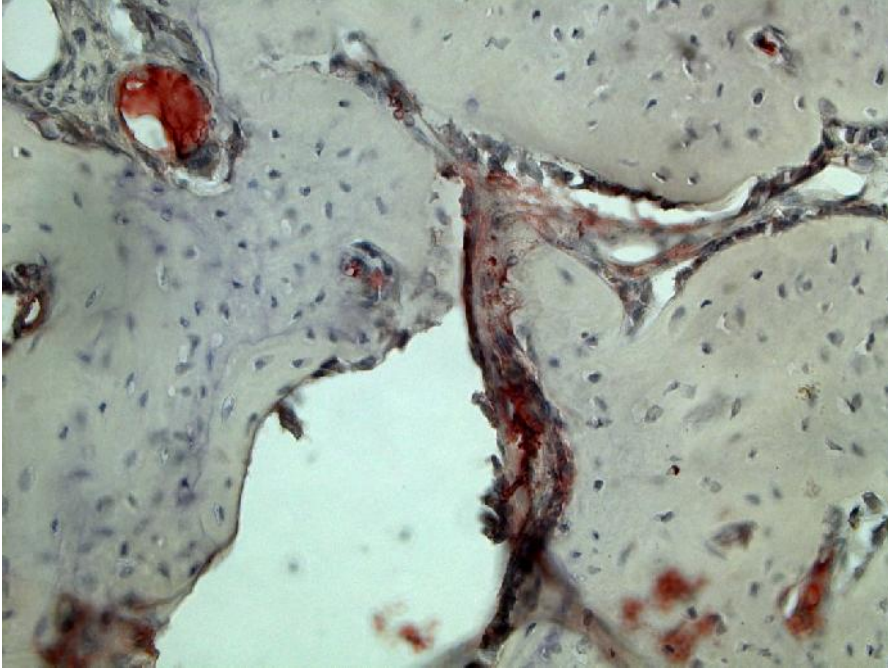
Grup-1(3,7±1,9) IRS ortalaması en dü ük olan gruptu. Grup-1 ile di er gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p<0,05).

Grup-2 nin IRS ortalaması ( $9,3\pm 2,8$ ), Grup-1 ve Grup-3 ten fazla Grup-4 ten azdı. Grup-2 ile sadece grup-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $p<0,05$ ).

Grup-3 ün IRS ortalaması ( $7,1\pm 2,9$ ), Grup-1 den fazla Grup-2 ve Grup-4 ten azdı. Grup-3 ile Grup-1 ve Grup-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcutken ( $p<0,05$ ) Grup-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilemedi ( $p>0,05$ ).

Grup-4 ( $9,6\pm 2,2$ ) IRS ortalaması olarak en yüksek gruptu. Grup-4 ile Grup-1 ve Grup-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $p<0,05$ ). Grup-4 ile Grup-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilemedi ( $p>0,05$ ).

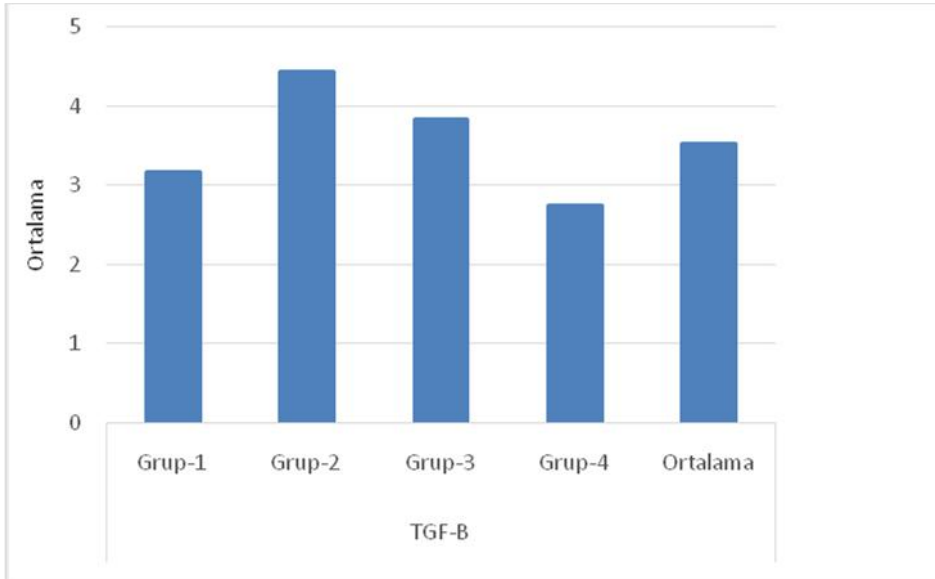
TGF- $\beta$  antikor ile boyanan gruplar incelendi inde tüm gruplarda genel olarak dü ük boyanmanın oldu u görüldü.



**ekil 4.9:** Çok az boyanmanın oldu u Grup-4'e ait bir kesit izlenmektedir. (Anti-TGF- $\beta$ , x400)

OLGULAR	GRUP-1	GRUP-2	GRUP-3	GRUP-4
1	2	6	2	2
2	1	6	1	1
3	4	3	3	4
4	4	4	9	4
5	2	2	4	3
6	3	8	6	1
7	6	2	2	3
8	4	4	3	4
<b>Ortalama±Ss</b>	3,2±1,7	4,4±2,3	3,8±2,8	2,8±1,3
<b>Minimum-maximum</b>	1-6	2-8	1-9	1-4
P de erleri				
<b>GRUP-1</b>	-	P>0,05	P>0,05	P>0,05
<b>GRUP-2</b>	-	-	P>0,05	P>0,05
<b>GRUP-3</b>	-	-	-	P>0,05

**Tablo 4.3:** TGF-  $\beta$  için grupların mmünreaktivite skoru verileri



**ekil 4.10:** TGF- $\beta$  antikor ile boyanan grupların ortalama immünreaktivite skorları

TGF- $\beta$  antikor ile boyanan gruplar incelendi inde genel olarak grupların hepsinin dü ük immünreaktivite skoru ile boyandı ı görüldü. Sadece Grup-2 ve

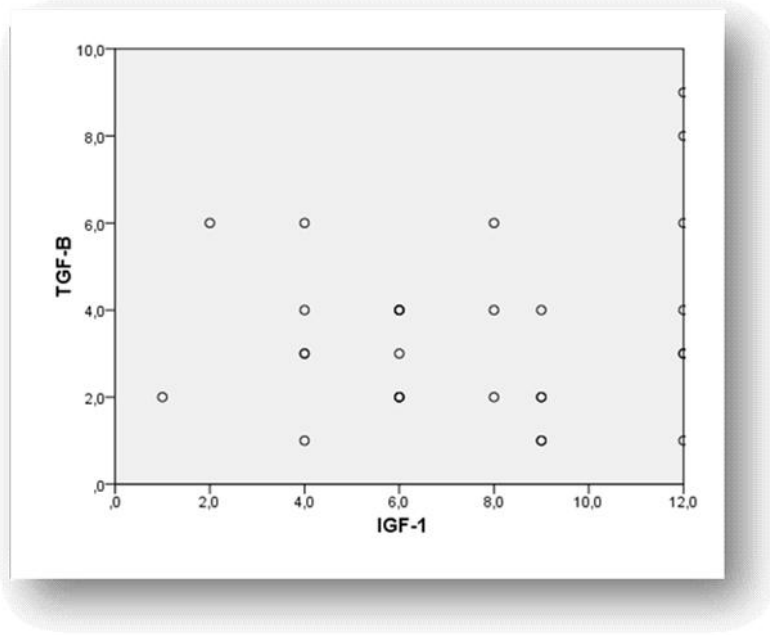
Grup-3' te birer adet yüksek immünreaktivite skoruyla boyanan olgu saptandı. Grupların RS ortalamalarına bakıldığında en yüksek ortalama Grup-2 de ( $4,4\pm 2,3$ ) en düşük ortalama Grup-4 te ( $2,8\pm 1,3$ ) saptandı. Grup-1 in IRS ortalaması ( $3,2\pm 1,7$ ), Grup-3 ün IRS ortalaması ( $3,8\pm 2,8$ ) idi.

TGF- $\beta$  için gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

Ayrıca IGF-1 antikor için RS değerleri ve TGF- $\beta$  antikor RS değerleri arasındaki ilişki değerlendirildi ve RS değerleri arasında zayıf korelasyon saptandı ( $r=0,175$ ). Bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

Değişkenler	r	P Değeri
TGF- $\beta$ * IGF-1	0,175	0,374

**Tablo 4.4:** IGF-1 ve TGF- $\beta$  için Partial Correlation test sonuçları



**ekil 4.11 :** Korelasyon için scatterplot grafiği

## 5. TARTI MA:

Kemikte kırık iyile mesi ve dolayısıyla yeni kemik oluşumu oldukça karmaşık bir sistemce kontrol edilmektedir. Sistemin bu denli detaylı organizasyonu dolaylı olarak birçok ara tırmaya konu olmasına rağmen, henüz bir fikir birliği sağlanamamıştır. Bu bir bakıma normaldir, çünkü iki kırık ve arasında yeni bir kemik köprü oluşmasının, matriks oluşumu, mineralizasyon ve remodeling gibi evreleri birbirlerine karşı çalıştıyormuş gibi görünen farklı hücrelerin ve farklı hormonlardan oluşan bir sistemin bütün halinde çalışması sonucunda gerçekleşmektedir.

Travmatik ve patolojik nedenlere bağlı olarak oluşan maksillofasyal kırıklarda, kemiğin komplikasyonsuz ve kısa sürede iyile mesi, tedavinin başarısında büyük öneme sahiptir. Kemik iyile mesi sırasında oluşabilecek komplikasyonların en sık görüldüğü dönem, dolayısıyla en kritik iyile me dönemi, ilk ossifikasyonun olduğu operasyon sonrası birinci aydır. Bu kritik dönemde uygulanacak tedavi programının oluturabileceği olumlu ya da olumsuz etkiler, cerrahi işlemin başarısını doğrudan etkileyecektir. Bu nedenlerle kemik iyile mesini hızlandırmak ve travmatize olmuş dokunun olabildiğince normal haline gelebilmesini sağlamak için çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.

Kırık iyile mesine bağlı yapılan çalışmaların çoğu deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarla sınırlı kalmaktadır ve insanlarda yapılan çalışmalar yeterli düzeyde değildir. Bu konuda yapılan çalışmalarda çalışılan bölge ve kullanılan materyale bağlı olarak değişik boyutta hayvan modelleri kullanılmaktadır. Literatürde kas-iskelet sistemi çalışmalarına bakıldığında yaklaşık %35 oranında tav an modeli kullanıldığı görülmektedir (Pearce Al. 2007). Bizim çalışmamızda tav an modelini kullanmamızın sebebi tav anların maksillofasyal kemik yapısının yerleştirilen mikropalak için yeterli büyüklükte olmasıdır.

Kırık uçlarının tespiti ve fiksasyonuna ilave olarak kırık iyile mesini hızlandırmak amacıyla çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. D vitamini, kalsiyum, ultrasonografi, pentoksifilin, propolis, tokoferol uygulamalarının kırık iyile mesi üzerine etkileri araştırılmaktadır. Bu çalışmamızda kemik metabolizmasına etkileri yeni yeni araştırılmaya başlanan çinko elementinin kırık iyile mesindeki etkilerini ara tırmayı hedefledik.

Çinko insan vücudunda en çok bulunan ikinci eser elementtir ve gen ekspresyonu, DNA sentezi, enzimatik kataliz, hormonların depolanması ve salınımı, nörotransmisyon, hafıza ve görme, büyüme ve gelişme gibi pek çok metabolik olaya katılmaktadır. Çinkonun vücuttaki rolü şimdi daha iyi bilinmektedir. Pek çok immün ve hormonal olaylar ve 300'den fazla enzimin aktivitesi çinkoya bağlıdır. Bu nedenle çinko eksikliğinde, hücre çoğalması, yara iyileşmesi, kemik oluşumu, membran stabilitesi, büyüme ve gelişme, gebelik, fertilité, beyin fonksiyonları, tat ve iştah gibi pek çok fizyolojik süreçlerde aksamlar ortaya çıkmaktadır.

Çinkonun insan iskeleti ve birçok hayvan iskeletinde normal büyüme için gerekli olduğu gösterilmiştir(Nakamura, T. 1993, Eberle, J. 1999). Çalınmalarda çinkonun kemik formasyonunun aktivasyonunda ve kemik rezorpsiyonunun inhibisyonunda görev aldığı iddia edilmiştir (MacCall K. 2000, Li Y. 2002).

Çinkonun hücrel mekanizmasına bakıldığında osteoblastik hücrelerin proliferasyonunda ve gelişiminde görev aldığı bilinmektedir(Yamaguchi M. 1999). Wang ve arkadaşları çinkonun osteoblastik aktiviteyi arttırdığını ve osteoklastik aktiviteyi inhibe ettiğini göstermişlerdir(Wang T. 2007). Abrisham ve arkadaşları tav anları üzerinde yaptıkları çalınmada oral çinko verilmesinin osteoblastik aktivite üzerinde anlamlı gelişimsel yol açmadığını savunmuşlardır (Abrisham S. 2010). Yamaguchi ve arkadaşları çinkonun hücrel düzeyde osteoblastik hücrelerin farklılaşmasını ve proliferasyonunu stimüle ettiğini, bunun yanında osteoklastik hücre aktivitesini inhibe ettiğini göstermişlerdir (Yamaguchi M. 2002).

Çalınmamızda osteoblast sayısı titanyum mikropalak kullanılan grupta (366), lokal çinko kullanılan grupta (415), lokal ve sistemik çinko kullanılan grupta (508) bulundu. Çinko kullanılan ve çinko kullanılmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu.

Çinko bağılı enzimler ve hormonlar kemik metabolizmasında rol almaktadır. Bunlardan biri olan ALP aktivitesi çinko ile artırılmaktadır(Hill T. 2005, Heather J. 2004). Bununla birlikte çinkonun kemik doku kültürlerindeki bir dizi etkisi sadece ALP' deki çinko varlığıyla açıklanamaz. (Moonga, B. 1995, Kirsch, T. 2000,). Önceki çalınmalar vitaminlerin çinko düzenlemesi altında kemik metabolizmasında rol oynadıklarını düündürmektedir(Calhoun, N. 1974, Becker, W. 1996).

Çinko desteğinin kırık iyileşmesi için uyarıcı bir faktör olarak yararlı bir araç olabileceği öne sürülmüştür (Igarashi A. 1999). Yamaguchi ve ark. tarafından yapılan çalışmada çinko ve genisteinin ratlarda kemik oluşumunu stimüle ettiği ve kemik gelişimi üzerinde sinerjistik etki gösterdiği görülmüştür (Yamaguchi M. 2002). Sadighi ve ark. travmatik kırığı olan 60 hastada yaptıkları çalışmada oral çinko takviyesinin 60 gün sonraki takiplerinde kallus formasyonunu kontrol grubuna göre belirgin şekilde arttırdığını göstermektedirler (Sadighi A. 2008). Rosi ve ark. Büyümekte olan ratlarda yaptıkları çalışmada çinko eksikliği sonucunda kemik büyümesinin gerilediğini ve fraktür oluşturmamak için daha az kuvvet gerektiğini göstermektedirler (Rossi L. 2001).

Çalışmamızda kallus formasyonu sonucunda oluşan woven kemik yüzdesi; titanyum mikropak kullanılan grupta (%5-10), lokal çinko kullanılan grupta (%60-70), lokal ve sistemik çinko kullanılan grupta (%80-85) bulundu. Çinko kullanılan ve çinko kullanılmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı.

Hallbook ve Lammer oral çinko takviyesinin sadece serum çinko düzeyi düşüktüğü anda kemik gelişimini etkileyeceğini ileri sürmüştür (Hallbook T. 1972). Kishi ve ark. B-Alanyl-L-Histidinat çinko verilmesinin ovariyektomiye bağlı kemik kaybını önleyebileceğini savunmuşlardır (Kishi S. 1994).

Çinko acetat'ın invitro olarak ve ratların femoral diafizinde kemik oluşumunu ve kalsifikasyonu uyarıcı güçlü etkisi olduğu gösterilmiştir. Hatta bu çalışmada ilginç olarak fraktür iyileşme döneminde femoral diafiz dokusunda çinko konsantrasyonunun düşüklüğü ve oral çinko takviyesiyle bu düşüklüğü düzeltileceğini savunmuşlardır (Yamaguchi M. 1998).

Büyüme hormonu (GH) bu konuda sıkça çalışılan ajanlardan biridir. İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), ise osteoblastların çoğalmasında ve in vivo olarak kemik matrisinin sentezini uyararak büyüme hormonlarından birisidir. Schmidmaier ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları çalışmada sistemik büyüme hormonu ve lokal olarak uygulanan IGF-1 ve TGF- $\beta$ 1'in kırık iyileşmesi üzerine etkilerini incelemiştir. Kontrol gruplarına göre verilen ajanların hepsinin iyileşmeyi hızlandırdığını gösterilmiştir. Kombine halde verilmektense ayrı ayrı kullanımların da etkilerinin daha olumlu olduğu bildirilmektedir (Schmidmaier G. 2002). Yapılan başka bir çalışmada ise histolojik ve biyomekanik olarak GH' un kemik iyileşmesini



hızlandırdı ı gösterilmi tir (Kolbeck S. 2003). GH' un ayrıca kemik defektlerinin iyile mesinin hızlandırılmasında da etkili oldu u belirtilmektedir (Theyse LF. 2006).

Kırık iyile mesi sırasında önemli etkiye sahip olan 66 kDa boyutunda protein molekülleri olan parathormon, IGF-1 ve TGF- $\beta$  çinko ile aynı etkiye sahiptir. Igarashi ve ark. femoral fraktür olu turdukları ratlarda yaptıkları çalı mada fraktürden 7 gün sonra femoral diafiz proteinleri incelendi inde 66kDa boyutundaki proteinlerin (Parathormon, IGF-1 be TGF- $\beta$ ) düzeyinin arttı ı gösterilmi tir hatta operasyon öncesi oral çinko takviyesi yapılan grupta ise bu proteinlerin daha çok arttı ını savunmu lardır (Igarashi A. 2002).

Bizim çalı mamızda IGF-1 düzeyi IRS ile de erlendirildi inde; titanyum mikroplak kullanılan grupta (3,7), lokal çinko kullanılan grupta (9,3), lokal ve sistemik çinko kullanılan grupta (9,6) bulundu. Özellikle lokal ve sistemik çinko kullanılan gruplarda kontrol grubuna oranla yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

TGF -1 kemik iyile mesinin erken safhalarında görev alan protein yapılı bir sinyal molekülüdür. Bu nedenle, herhangi bir kemik defektinin bulundu u bir bölgenin bu madde açısından yüksek aktivite göstermesi do aldır. Buna göre, uzamı etki ve aktiviteyi indükleyen bir yava salınım sisteminin iyile me hızını etkilemesi de beklenmelidir. Bu sayede yeni kemik olu umu ve yeniden yapılanma daha hızlı ve tam olacaktır. Bu fikir, biyolojik olarak yıkılabilir bir sistem olarak planlandı nda, materyalin erozyonu ve bölgeden uzakla tırılması sırasında yeni olu an kemik ile yer de i tirecek ve sonuç olarak defekt hızlı bir ekilde kapanacaktır. Transforming. Büyüme Faktörü b-1 (TGFb-1), kemik morfojenik protein ve insüline benzer büyüme faktörleri (IGF), kemik iyile mesini, yeniden yapılandırılmasını ve rezorpsiyonunu arttıran lokal aktif mediatörlerdir (Lind M. 1993). Her ne kadar bu proteinlerin etki mekanizmaları tam olarak anla ılamamı sa da, yarılanma ömürlerinin genellikle kısa oldu u ve etkilerinin kemik iyile mesi bölgesine sınırlı oldu u bilinmektedir. TGF-  $\beta$  in belli hücre tipleri ve tümör hücrelerinin büyümesini inhibe etti i, buna kar ılık yeni kırıkta ve kemik yapımını uyardı ı bildirilmi tir (Baylink DJ. 1993). Büyüme faktörü beta 1 (TGF- $\beta$ 1) do rudan kemik ekillenmesini ve kırık iyile mesinde yer alan farklı hücre tiplerini düzenler. Genel olarak, tedavi edilmemi bir defektin tamamen kapanması için 6 hafta yeterli olamamaktadır. Bu yeni tedavi yakla ımı ile, e er yeterli miktarda ve sürede TGF- $\beta$ 1 sa lanırsa, kapanmanın in vivo olarak gerçekte mesinin mümkün

oldu u gözlenmi tir. TGF- $\beta$ 1'in, serbest olarak ve tekrarlayan uygulamalarda ve çok daha yüksek dozlarda, kemik iyile mesine olan etkileri daha önce gösterilmi tir (Joyce ME. 1990, Centrella M. 1991)

Kırık iyile mesini hızlandırmak için yapılan çalı maların bir kısmı da sitokinler ve büyüme faktörleri üzerinedir. Kaygusuz ve arkada ları yaptıkları bir çalı mada Granülosit Stimule Edici Faktör (G-CSF) ve Naproksenin rat tibialarında olu turulan kırık modeli üzerine etkilerini ve bunların serum TGF- 1 ile olan ilgisini ara tırmı lardır. Bu çalı mada kırık iyile mesi ile serum TGF- 1'in korele oldu u gösterilmi tir. Tek ba ına Naproksen kullanımının kırık iyile mesini geciktirdi i, GCSF kullanımının kaynamayı hızlandırdı ı ve G-CSF ile Naproksen kullanımının kontrol grubuna göre bir fark yaratmadı ı bulunmu tur (Kaygusuz MA. 2006).

Kırık iyile mesinde TGF- düzeyi ile yapılan bir çalı mada total kalça artroplastisi uygulanan hastalarda serum TGF- düzeyinin en yüksek 15. günde oldu unu ve 30. güne kadar ameliyat öncesi de erlerle istatistiksel olarak önemli bir fark olmadı ını iddia edilmi tir.(Çakı HÇ. 2008).

Bizim çalı mamızda lokal ve sistemik çınko tedavisinin kırık dokusundaki TGF- $\beta$  de erlerini anlamlı derecede de i tirmede i bulundu. Bu durum aynı zamanda IGF-1 de erleriyle korele de ildi. Bu konuyla ilgili literatür taramasında bir adet çalı ma bulundu (Çakı HÇ. 2008). TGF-  $\beta$  de erlerinin anlamlı derecede de i memesinin, kırık iyile mesi sonrası takip etti imiz 6 haftada TGF-  $\beta$  düzeyinin de i memesiyle ilgili olabilece i dü ünüldü.

Bir kemik kırıldı ı zaman kırık bölgesinde arteriyel vazokonstrüksiyon geli mektedir. Bunu takiben geçici bir iskemik periyot, arteriyel vazodilatasyon ve kırık bölgesinde reperfüzyonda bir artı olmaktadır (Gurley AM.1992, Durak K. 1996, Göktürk E. 1997) serbest radikallerin osteoblastlar üzerinde sitotoksik etki gösterdi ini bildirmektedirler. Serbest oksijen radikallerinin olu umu ve etki mekanizmaları kırık iyile mesi üzerine de olumsuz etkilerinin bulunabilece ini dü ündürmektedir (Koveshnikov VG:1993, Turek JJ: 2003).

Çınko ve bakır, hücre membranı bütünlü ünde, bir antioksidan olarak immünitete, immün sistem fonksiyonunda, hücrenel solunum, redoks i lemleri, protein sentezi ve büyüme faktörlerinin gen ekspresyonunda önemlidir. Bu

elementler, antioksidan enzimlerin yapısına katılarak serbest radikal üretim zincirini kırar ve peroksidasyon oranını azaltarak serbest radikal oluşumunu baskırlar. Böylece kanser ve di er kronik hastalıkların önlenmesinde önemli rol oynarlar (Dede S. 2003).

Çinko aspartat içeren metal aspartatlar serbest oksijen radikal inhibitörüdürler. Bu bileşimler ksantinoksidaz ve NADPH oksidaz aktivitelerinin inhibisyonunu ile serbest oksijen radikalleri üzerinde etkili olmaktadır (Afanas'ev IB. 1995). Ozkan ve ark.(Ozkan KU. 2004)parenteral çinko aspartatın, tek taraflı testiküler torsiyonu sonrası meydana gelen iskemi reperfüzyon hasarını antioksidan etkisi ile azalttığını göstermişlerdir. Bir çalışmada da çinko aspartat uygulamasının ve belli bir süre devam edilmesinin doku iyileşme sürecini ilerlettiği ve doku hasarlanmasının ilerlemesini önlediği bildirilmiştir (Boran C. 2004).

## 6. SONUÇ VE ÖNER LER

Çalı mamızda tav anlar üzerinde maksillofasyal fraktür modeli olu turarak kırık tedavisinde stabilizasyon ve fiksasyona ilave olarak hastalarda lokal veya sistemik çinko kullanımının etkilerini osteoblast sayısı, kallus olu umu, woven kemik olu umu, IGF-1 ve TGF- $\beta$  düzeyiyle de erlendirdik. Kırık iyile mesinde lokal ve sistemik çinko kullanımının;

1. Osteoblast sayısını ve buna ba lı osteoblastik aktiviteyi arttırdı ı
2. Woven kemik olu umunu arttırdı ı,
3. Kırık bölgesindeki IGF-1 konsantrasyonunu arttırdı ı
4. Kırık bölgesindeki TGF- $\beta$  konsantrasyonunu de i tirmede i
5. Dolayısıyla kırık hattının daha erken iyile ebilece i ve iyile menin çinko ile indüklenebilece i sonucuna varılmı tır.
6. Bu çalı maya göre klinik pratikte halen kullanılan mikroplakların çinko ile kaplanması veya plakların çinko içeri inin olması gündeme getirilebilecektir.
7. Çinkonun kırık iyile mesindeki rolü hakkında deneysel, klinik ve biyomekanik çalı malara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

- Abrisham S.M, Masoud Y. Effect of Oral Zinc Therapy on Osteogenesis in Rabbits J Oral Maxillofac Surg 2010; 68:1676-1680.
- Afanas'ev IB, Suslova TB, Cheremisina ZP, Abramova NE, Korkina LG. Study of antioxidant properties of metal aspartates. *Analyst*. 1995 Mar;120(3):859-62.
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2005. Toxicological Profile for Zinc. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, 307p, Atlanta, GA.
- Baldık Y, Talu U, Altinel L, Bilge H, Toker A: Bone healing regulated by nitric oxide: an experimental study in rat. *Clin Orthop* 2002;404:343–352.
- Barceloux, D. G. Zinc. *Clinical Toxicology*. 1999; 37 (2), 279-292.
- Baylink DJ, Finkelman RD, Mohan S. Growth factors to stimulate bone formation. *J Bone Miner Res* 8: 1993:565, 993.
- Becker, W. M. and Hoekstra, W. G. Effect of vitamin D on <sup>65</sup>Zn absorption, distribution and turnover in rats. *J Nutr* 90:301–309; 1966.
- Berg JM, Shi Y. The galvanization of biology; a growing appreciation for the roles of zinc. *Science* 1996, 271: 1081-1085.
- Boran C, Ozkan KU. The effect of zinc therapy on damaged testis in pre-pubertal rats. *Pediatr Surg Int*. 2004 Jun;20(6):444-8. Epub 2004 Apr 17.
- Brand RA, Rubin CT: Fracture healing. In: Evans CMcM: *Surgery of the Musculoskeletal System*, 2th ed., Churchill-Livingstone, New York, 1990:93-114.
- Brinker MD, Miller MD: Bone. In: Miller MD: *Review of Orthopaedics*, 2th ed. W B Saunders Company, Philadelphia, 1996:1-22.
- Buckwalter AJ. Bone and Joint Healing. In: Bucholz R, Heckman J, Court- Brown C (Eds) *Rockwood and Green's Fractures in Adults*, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Vol 1:2006: 297-307.
- Bui LM, Dresendorfer RH, Keen CL, Summary JJ, Dubick MA. Zinc status and interleukin-1- induced alterations in mineral metabolism in rats. *PSEBM* 1994, 206: 438-444.
- Bunce GE. Interactions between zinc, vitamins A and D and hormones in the regulation of growth. *Adv Exp Med Biol* 1994, 352: 257-264.
- Calhoun, N. R., Smith, J. C., Jr., and Becker, K. L. The role of zinc in bone metabolism. *Clin Orthop* 103:212–234; 1974.
- Centrella M, McCarthy TL, Canalis E. Transforming growth factor b and remodeling of bone. *J Bone Joint Surg* 73A: 1418, 1991.

- Chesters JK, Petrie L, Travis AJ. A requirement for Zn<sup>2+</sup> for the induction of thymidine kinase but not ornithine decarboxylase in 3T3 cells stimulated from quiescence. *Biochem J* 1990, 272: 525-527.
- Corbett SA, McCarthy ID, Batten J, Hukkanen M, Polak JM, Hukkanen M, Polak JM, Hugles SP: Nitric oxide mediated vasoreactivity during fracture repair. *Clin Orthop* 1999;365:247–253.
- Cruess RL: Healing of bone, tendon and ligament: Rockwood CA. In: Green DP: *Fractures*, 2th ed, JB Lippincott Co, Philadelphia, 1984:147-167,
- Cunningham BC, Mulkerrin MG, Wells JA. Dimerization of human growth hormone by zinc. *Science* 1991, 253: 545-548.
- Çakı HÇ, Primer kalça artroplastisi uygulanan hastalarda serum Tgf- 1 düzeylerinin de i iminin de erlendirilmesi [Uzmanlık Tezi]. stanbul: Baltalimanı Metin Sabancı Kemik Hastalıkları E itim Ve Ara tırma Hastanesi; 2008
- Çetingül E. Çene ve Yüz Travmatoloji Kitabı. Ege Üniversitesi Di Hekimli i Fakültesi Yayınları 18, 47, 120- 5.
- Dede S, Deger Y, Mert N, Kahraman T, Alkan M, Keles I: Studies on the effects of x-ray on erythrocyte zinc and copper concentrations in rabbits after treatment with antioxidants. *Biol. Trace. Elem. Res.* 2003;92(1):55-6 0.
- Dicks D, Rojhani A, Cossack ZT. The effect of growth hormone treatment on growth in zinc deficient rats. *Nutr Res* 1993, 13: 701-713.
- Durak K., Bilgen Ö.F., Kaleli T., Tuncel P., Özbek R. and Turan K.. Antioxidant effect of alfa-tocopherol on fracture haematoma in rabbit. *J. Int. Med. Res.*, 1996:24: 419.
- Eberle, J., Schmidmayer, S., Erben, R. G., Stangassinger, M., and Roth, H. P. Skeletal effects of zinc deficiency in growing rats. *J Trace Elem Med Biol* 13:21–26; 1999.
- Ege R: *Travmatoloji*. 5. baskı, Bizim Büro Basımevi, Ankara, 2001:2–61.
- Göktürk E.. Sıçanlarda serbest oksijen radikallerinin kırık iyile mesine etkisi. *Acta Orthop. Traumatol. Turc.*, 1997:31: 353-356.
- Gurley A.M. and Roth S.I.. Bone. In: Sternberg S.S. (Ed.). *Histology for Pathologists*. New York: Raven Pres. 1992:61-69.
- Hallbook T, Lanner E: Serum-zinc and healing of venous leg ulcers. *Lancet* 2:780, 1972
- Heather J, Taylor C, Hope A. Zinc deficient rats have more limited bone recovery during repletion than diet restricted rats . *Exp Biol Med* 2004; 229: 303-311.
- Hill T, Meunier N, Andriollo M, Ciarapica D. The relationship between the zinc nutritive status and biochemical marker of bone turnover in older European adult: the ZENITH study. *Europ J of Clin Nutr* 2005; 59: 73-78.
- Hollinger OJ, Schmitt JM, Hwang K, Soleymani P, Buck D. Impact of nicotine on bone healing Inc. *J Biomed Mater Res*, 1999; 45, 294–301.

- Igarashi A and Yamaguchi M: Increase in bone growth factors with healing rat fractures: The enhancing effect of zinc. *Int J Mol Med* 8: 433-438, 2001.
- Igarashi A and Yamaguchi M: Stimulatory effect of zinc acetate administration on fracture healing of the femoral diaphyseal tissues in rats. *Gen Pharmacol* 32: 463-469, 1999.
- Igarashi A, Yamaguchi M. Characterization of the increase in bone 66 kDa protein component with healing rat fractures: stimulatory effect of zinc. *Int J Mol Med*. 2002 May;9(5):503-8
- Joyce ME, Jingshi S, Bolander ME. Transforming growth factor-beta in the regulation of fracture repair. *Orthop Clin North Am* 21: 199, 1990.
- Kamulagegeya A, Lakor F, Kahenge K. Oral Maxillofacial fractures seen at a Ugandan tertiary hospital: A six-month prospective study. *Clinics* 2009;64(9):843-8.
- Kaygusuz MA, Turan CC, Aydın NE, Temel I, Fırat S, Bulut T, et al. The effects of G-CSF and naproxen sodium on the serum TGF-beta1 level and fracture healing in rabbits. *Life Sci*. Dec 3;80(1):67-73, 2006
- Kılıçoğlu SS: Mikroskobik düzeyinde kırık iyileşmesi. *AÜ Tıp Fak Mecm* 2002 55:143-150.
- Kirsch, T., Harrison, G., Worch, K. P., and Golub, E. E. Regulatory roles of zinc in matrix vesicle-mediated mineralization of growth plate cartilage. *J Bone Miner Res* 15:261-270; 2000.
- Kishi S, Segawa Y, Yamaguchi M: Histomorphological confirmation of the preventive effect of beta-alanyl-L-histidine zinc on bone loss in ovariectomized rats. *Biol Pharm Bull* 17:862, 1994
- Kolbeck S, Bail H, Schmidmaier G, Alquiza M, Raun K, Kappelgard A, et al. Homologous growth hormone accelerates bone healing--a biomechanical and histological study. *Bone*. Oct;33(4):628-37, 2003.
- Koveshnikov V.G. and Pikaliuk V.S.. The proliferative processes in the skeleton of white rats administered dipal experimentally and after antioxidant therapy with tocopherol. *Morfologia*, 1993;104: 34-39.
- Lavy UI. The effect of oral supplementation of zinc sulphate on primary wound healing in rats. *Br J Surg* 1972, 59: 194-196.
- Li Y, Yu ZL. Effect of zinc on bone metabolism in fetal Mouse limb culture. *Biomed Environ Sci* 2002; 15: 323-329.
- Lind M, Schumacker B, Soballe K, Keller J, Melsen F, Bunger C. Transforming growth factor beta enhances fracture healing in rabbit tibiae. *Acta Orthop Scand* 1993;64: 553,
- Lothar R, Holger K. Zinc-altered immune function and cytokine production. *J Nutr* 2000; 130: 1407S-1411S.

- MacCall K, Huang C. Function and mechanism of zinc metalloenzymes. *J Nutr* 2000; 130: 1437S-1446S.
- Malara P, Malara B, Drugacz J. Characteristics of maxillofacial injuries resulting from road traffic accidents- a 5 year review of the case records from Department of Maxillofacial Surgery in Katowice, Poland. *Head Face Medicine* 2006;2:27.
- Matsui T, Yamaguchi M. Zinc modulation of insulin-like growth factor's effect in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Peptides* 1995,16: 1063-1068.
- McNall AD, Etherton TD, Fosmire GJ. The impaired growth induced by zinc deficiency in rats is associated with decreased expression of the hepatic insulin-like growth factor I and growth hormone receptor genes. *J Nutr* 1995, 125: 874-879.
- Mocchegiani E, Verbanac D, Santarelli L, Tibaldi A, Muzzioli M, Radosevic-Stasic B et al. Zinc and metallothioneins on cellular immun effectiveness during liver regeneration in young and old mice. *Life Science* 1997, 61: 1125-1145.
- Moonga, B. S. and Dempster, D. W. Zinc is a potent inhibitor of osteoclastic bone resorption in vitro. *J Bone Miner Res* 10:453-457; 1995.
- Müller ME: *Manuel of Internal Fixation*, 3th ed., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1991:1-3.
- Nakamura, T., Nishiyama, S., Futagoishi-Suginohara, Y., Matsuda, I., and Higashi, A. Mild to moderate zinc deficiency in short children: Effect of zinc supplementation on linear growth velocity. *J Pediatr* 123:65-69; 1993.
- Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG, Andreassen TT, Słotweg MC. Growth hormone and bone. *Endocrinol Rev* 1998; 19: 55-79.
- Ozkan KU, Boran C, Kilinc M, Garipardic M, Kurutas EB. The effect of zinc aspartate pretreatment on ischemia-reperfusion injury and early changes of blood and tissue antioxidant enzyme activities after unilateral testicular torsion-detorsion. *J Pediatr Surg*. 2004 Jan;39(1):91-5.
- Pearce AI, Richards RG, Milz S, Schneider E, Pearce SG. Animal models for implant biomaterial research in bone: a review. *Eur Cell Mater*, 2007 ;13:1-10.
- Pories WJ, Henzel JH, Rob CG. Acceleration of healing with zinc sulphate. *Ann Surg* 1967, 165: 432-436.
- Rossi L, Corsi A, Teti A. Reduced growth and skeletal changes in zinc-deficient growing rats are due to impaired growth plate activity and inanition. *J Nutr* 2001; 131: 1142-1146.
- Roth HP, Kirchgessner M. Course of concentration changes of growth hormone, IGF-1, insulin and C-peptide in serum, pituitary and liver of zinc-deficient rats. *J Anim Phys Anim Nutr* 1997; 77: 91-101.



- Roughead Z K, Henry C Lukaski. Inadequate copper intake reduces serum insulin-like growth factor-1 and bone strength in growing rats fed graded amounts of copper zinc *The Journal of Nutrition*; Feb 2003; 133, 2; 442.
- Sadighi A, Roshan MM, Moradi A, Ostadrahimi A. The effects of zinc supplementation on serum zinc, alkaline phosphatase activity and fracture healing of bones. *Saudi Med J*. 2008 Sep;29(9):1276-9.
- Schenk RK. Biology of fracture. In: Browner B, Jupiter J, Levine A, Trafton P (Eds) *Skeletal Trauma*. Saunders, Philadelphia, Vol 1 2003: 29-74.
- Schmidmaier G, Wildemann B, Heeger J, Gäbelein T, Flyvbjerg A, et al. Improvement of fracture healing by systemic administration of growth hormone and local application of insulin-like growth factor-1 and transforming growth factor-beta1. *Bone*. Jul;31(1):165-72, 2002.
- Stephen M. Krane S, Matrix metalloproteinases and bone *Bone* 2003; 43: 7–18.
- Tapiero A, Kenned D. Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins *Haim Tew Biomedicine & Pharmacotherapy* 2003; 53:399–411.
- Theyse LF, Oosterlaken-Dijksterhuis MA, vanDoorn J, Dhert WJ, Hazewinkel HA. Growth hormone stimulates bone healing in a critical-sized bone defect model. *Clin Orthop Relat Res*. May;446:259–67, 2006.
- Turek J.J., Watkins B.A., Schoenlein I.A., Allen K.G.D., Hayek M.G. and Aldrich C.G.. Oxidized lipid depresses canine growth, immune function, and bone formation. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2003;14: 24-31.
- U.S. EPA, 1992. R.E.D. Facts. U.S. Environmental Protection Agency. EPA-738-F- 92-007, 4p, Washington, DC.
- Wang T, Zhang J, Chen Y. Effect of zinc ion on the osteogenic and adipogenic differentiation of mouse primary bone marrow stromal cells and the adipocytic trans-differentiation of Mouse primary osteoblasts. *J Trace Ele Med Biol* 2007; 21: 84-91.
- Wu FY, Huang WJ, Sinclair RB, Powers L. The structure of the zinc sites of *Escherichia coli* DNA-dependent RNA polymerase. *J Biol Chem* 1992, 267: 25560-25567.
- Yamaguchi M and Gao YH: Potent effect of zinc acexamate on bone components in the femoral-metaphyseal tissues of elderly female rats. *Gen Pharmacol* 30: 423-427, 1998.
- Yamaguchi M, Ehara Y. Zinc decrease and bone metabolism in the femoral-metaphyseal tissues of rats with skeletal unloading. *Caicif Tissue Int* 1999; 57: 218-223.
- Yamaguchi M, Hashizume M. Effect of beta-alanyl-L-histidinato zinc on protein components in osteoblastic MC3T3-E1 cells: increase in osteocalcin, insulin-like growth factor-I and transforming growth factor-beta. *Mol. Cell Biochem* 1994, 136: 163-169.