



T. C.

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**İNTRAMEDÜLLER ÇİVİLEMENİN AKCİĞER DOKUSU VE
OKSİDAN-ANTİOKSİDAN SİSTEMLERE ETKİLERİ
(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MEHMET KEMAL DEMİREL

KAYSERİ-2008



T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI

İNTRAMEDÜLLER ÇİVİLEMENİN AKCİĞER DOKUSU VE
OKSİDAN-ANTİOKSİDAN SİSTEMLERE ETKİLERİ
(DENEYSEL ÇALIŞMA)

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR.MEHMET KEMAL DEMİREL

Tez Danışmanı
Doç. Dr. MEHMET HALICI

KAYSERİ-2008

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemde büyük emeği olan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın hocam Prof. Dr. Mahmut ARGÖN başta olmak üzere bölümümüzdeki öğretim üyelerine ve bu tez konusunu bana veren, projelerini ve çalışmalarını bizzat destekleyerek yardımlarını esirgemeyen Sayın hocam Doç. Dr. Mehmet HALICI'ya teőekkürlerimi sunmayı borç bilirim.

Ayrıca tezimin biyokimyasal parametrelerinin çalışmalarını yapan Sayın Uz. Dr. Recep SARAYMEN'e, elektron mikroskopik çalışmalarını yapan Doç. Dr. Petek KORKUSUZ'a, patoloji çalışmalarını yapan Yrd. Doç. Dr. Hülya AKGÖN'e, istatistik çalışmalarımnda yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Kudret DOęRU'ya, genetik çalışmalarımnda yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Yusuf ÖZKUL'a ve biyolog Serpil TEKİN'e ve bana her konuda destek veren ve sıkıntılarıma katlanan eřim Arař. Gör. Dr. Ayšın DEMİREL ve aileme teőekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	4
FEMUR KIRIKLARI	4
FEMUR KIRIKLARININ TEDAVİSİ	4
İNTRAMEDÜLLER TESPİTLER.....	5
İNTRAMEDÜLLER ÇİVİLEMEDE KOMPLİKASYONLAR.....	10
YAĞ EMBOLİSİ SENDROMU.....	11
SERBEST RADİKALLER.....	19
MYELOPEROKSİDAZ	23
APOPTOZİSTE DNA KIRILMALARI.....	23
MATERYAL VE METOD	25
BULGULAR	39
TARTIŞMA	53
SONUÇLAR.....	70
KAYNAKLAR.....	73
TEZ ONAY SAYFASI.....	87

KISALTMALAR

AC	: Akciğer
AO/ASIF	:Arbeitsgemeinschaft fur Osteosynthesefragen/Association for the Study of Internal Fixation
ARDS	: Akut Respiratuvar Distress Sendromu
ark.	: Arkadaşları
ASD	: Atrial septal defekt
AT III	: Antitrombin III
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
BALS	: Bronko alveolar lavaj sıvısı
DIC	: Dissemine intravasküler koagülasyon
DLCO	: Difüzyon kapasitesi ölçümü
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EDTA	: Etilendiamin tetraasetikasit
GSH	: Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
HLA-DR	: İnsan lökosit antijeni DR
KAT	: Katalaz
KC	: Karaciğer
LPO	: Lipoksijenaz
MDA	: Malonildialdehit
Mg	: Magnezyum
MPO	: Myeloperoksidaz
NAC	: N-asetilsistein
NBT	: Nitroblue tetrazolium
O₂	: Oksijen
O₂⁻	: Süperoksit radikali
¹O₂	: Singlet oksijen
OH⁻	: Hidroksil radikali
PaO₂	: Arteriyal oksijen basıncı

PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
rpm	: Dakikadaki tekrar
SOD	: Süperoksit dismütaz
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
SDS	: Sodyum dodesil sülfat
sPLA₂	: Sekretuar fosfolipaz A ₂
TBA	: Tiyobarbitürük asit
TEE	: Transözefajial ekokardiyografi
TEM	: Transmisyon elektron mikroskopisi
TUNEL	: Terminal deoxyribonucleotidyl transferasemediated dUDP-biotin nick and labeling
XO	: Ksantin oksidaz
YES	: Yağ embolisi sendromu

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1 : Rimirizasyon ile çivi femur kontak yüzeyinin artışı.....	9
Tablo 2 : Gustavo ve ark. akciğer hasarının histopatolojik skorlanması.....	29
Tablo 3 : Plazma MDA düzeyleri.....	39
Tablo 4 : Akciğer dokusunda MDA düzeyleri	40
Tablo 5 : Plazma MPO düzeyleri	40
Tablo 6 : Akciğer dokusundaki MPO düzeyleri	41
Tablo 7 : Plazma SOD düzeyleri	41
Tablo 8 : Akciğer dokusu SOD düzeyleri	42
Tablo 9 : Plazma katalaz düzeyleri.....	42
Tablo 10 : Akciğer dokusu katalaz düzeyleri	43
Tablo 11 : Islak / Kuru oranları	43
Tablo 12 : Gustavo'nun histopatolojik skora bulguları	47

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa no

Resim 1: Oyma işlemi yapılmış ve yapılmamış kemiklerdeki çivi kontak yüzeyi farklılığı	5
Resim 2: (A) Femoral çivilemenin sistemik etkileri (B) intrapulmoner mikrovasküler patolojik değişiklikler	15
Resim 3: Cerrahi Alanın Hazırlanması	28
Resim 4: Sağ Femur Diafızının Eksplorasyonu	28
Resim 5: Gigli Testere Yardımıyla Kemığın Osteotomisi	28
Resim 6: Osteotomi Sonrası Kırık Hattı	28
Resim 7: Femurun Retrograd ve Antegrad Olarak Oyulması	28
Resim 8: İntramedüller Çivinin Retrograd Olarak Yerleştirilmesi	28
Resim 9: Kırığın Çivi Yardımıyla Redüksiyonu	29
Resim 10: Cerrahi Alanın Sütürasyonu	29
Resim 11: Çalışmada Kullanılan İntramedüller Çiviler ve Oyucular	29
Resim 12: RFK grubunda DNA fragmentasyonu	46
Resim 13: UFK grubunda DNA fragmentasyonu	46
Resim 14: KFK grubunda DNA fragmentasyonu	46
Resim 15: KFK, UFK ve RFK gruplarına ait kesitler	48
Resim 16: KFK, UFK ve RFK gruplarına ait yarı ince kesit mikrograflar	50
Resim 17: KFK, UFK ve RFK gruplarına ait yarı elektronmikrograflar	51
Resim 18: KFK, UFK ve RFK gruplarına ait yarı elektronmikrograflar	52

ÖZET

Amaç: Oymalı ve oymasız intramedüller çivileme yapılan tavşanların akciğer dokusu ve plazmasında myeloperoksidaz (MPO) ile antioksidan düzeylerinin (MDA, katalaz, SOD) karşılaştırılması ve akciğer dokusunda literatürde daha önce gösterilmemiş olan elektron mikroskopik farklılıkların ve DNA fragmantasyonlarının gösterilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmada 36 adet matür tavşan kullanıldı. Denekler üç ana gruba ayrıldı. Sadece femur kırığı oluşturulup alçı tespiti yapılan gruba KFK (n= 12), femur kırığı sonrası oyularak intramedüller çivi yapılan gruba RFK (n= 12) ve femur kırığı sonrası oyma işlemi yapılmadan intramedüller çivi yapılan gruba da UFK (n= 12) adı verildi. Her grup kendi içinde postoperatif sakrifikasyon sürelerine göre; 1. ve 7. gün olarak iki alt gruba ayrıldı. KFK₁ (n=6), KFK₇ (n=6), RFK₁ (n=6), RFK₇ (n=6), UFK₁ (n=6), UFK₇ (n=6). Tüm tavşanların sağ femurları 1/3 ortadan osteotomize edildi.

Sakrifikasyon işleminden önce tüm deneklerin biyokimyasal inceleme için (MPO, SOD, MDA ve katalaz) kan alındı. Tüm deneklerin sağ akciğerinden biyokimya, histopatoloji, elektron mikroskopi ve jel elektroforezi için doku örnekleri alındı.

Bulgular: 1.gün plazma SOD ve katalaz değerleri RFK grubunda KFK ve UFK grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). MDA ve MPO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). 7.gün plazma MDA ve MPO değerleri RFK grubunda UFK ve KFK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı, SOD düzeyi ise UFK grubunda RFK ve UFK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). 7. günde katalaz değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

1. gün AC doku katalaz ve MDA değerlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). SOD değeri RFK grubunda KFK ve UFK grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). 1. gün ve 7. gün elde edilen AC doku MPO değeri KFK grubunda UFK ve RFK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$). MDA, SOD ve katalaz değerlerinde anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

DNA kırılmaları en fazla 1. gün RFK ve UFK gruplarında, daha sonra 7. gün sakrifiye edilen RFK grubunda gözlenirken KFK grubunda belirgin bir kırılmaya rastlanmadı.

Histopatolojik ve elektron mikroskopik incelemede RFK ve UFK gruplarında daha belirgin olmak üzere 1 ve 7. gün örneklerinde dokuda lokal interalveolar ödem alanları ve konjestif damarlara rastlandı. KFK 1 ve 7. gün gruplarının normale en yakın morfoloji gösteren gruplar olduğu saptandı.

Sonuç: Çalışmamız akciğer kontüzyonunun olmadığı femur kırıklarında, oymalı intramedüller çivilemenin oymasız intramedüller çivileme kadar güvenli olabileceğini gösterdi.

Anahtar kelimeler: Femur kırığı, İntramedüller çivileme, Oyucu, Tavşan, Yağ embolisi

**THE EFFECTS OF INTRAMEDULLARY NAILING ON
TO THE LUNG TISSUE AND OXIDANT-
ANTIOXIDANT SYSTEMS
(AN EXPERIMENTAL STUDY)**

ABSTRACT

Objective: The aim of this study on to the rabbits which reamed and unreamed intramedullary nailings were applied was to compare myeloperoxidase (MPO) and antioxidants (MDA, SOD, catalase) levels at the lung and plasma and to show the differences of electron microscopic findings and DNA fragmentations which were undone before like this experimental model.

Materials and methods: In this study 36 mature rabbits were used. The enquetees divided into three main groups. Only femur fracture performed group was called as KFK (n=12), the group which reamed intramedullary nailing applied after

fracture was called as RFK (n=12) and the group which was unreamed intramedullary nailing applied was called as UFK (n=12). Each group was divided into two subgroups according to the time of sacrifice day 1 and 7. KFK₁ (n=6), KFK₇ (n=6), RFK₁ (n=6), RFK₇ (n=6), UFK₁ (n=6), UFK₇ (n=6).

The 1/3 femoral osteotomy was performed all of the rabbits. Before the sacrifices, blood samples were collected for biochemical (MDA, MPO, SOD, catalase) parameters. The right lung tissues samples were taken from all enquetees for biochemistry, histopathology, transmission electron microscopy and gel electrophoresis.

Results: At first day plasma SOD and catalase levels are statistically significant higher at RFK group than the UFK and the KFK groups ($p < 0,05$). There were no significant differences at MPO and MDA levels at day 1 ($p > 0,05$). At day 7. MDA and MPO levels were statistically significant higher at RFK group and SOD levels were significantly higher at UFK group than the other groups. There were no significant differences at catalase levels at day 7 ($p > 0,05$).

At day 1 lung tissue catalase and MDA levels were not significantly different ($p > 0,05$). SOD levels were statistically higher at RFK group than the KFK and UFK groups ($p < 0,05$). MPO levels were significantly decreased at the KFK group than the RFK and the UFK groups at day 1 and 7 ($p < 0,05$). There were no significant differences between MDA, SOD and catalase levels ($p > 0,05$).

There were excess DNA fragmentations at the RFK and the UFK groups at day 1 and less then respectively RFK group at day 7. There were no significant fragmentations at the KFK group. At the histopathological and electron microscopic examining local intraalveolar eudema fields and congestive arteriols were seen at the UFK and the RFK groups more than the KFK group. It was seen that the KFK 1 and KFK 7 groups were more normally than the others.

Conclusion: Our study showed that reamed intramedullary nailing is safe as well as unreamed intramedullary nailing at femur fractures without pulmonary contusion.

Key words: Femoral fracture, Fat embolism, Intramedullary nailing, rabbit

GİRİŞ VE AMAÇ

Femur cisim kırıkları alt ekstremitte travmaları içinde en sık görülen ve aynı zamanda mortalite ve morbiditesi yüksek olan bir yaralanmadır. Sıklıkla motorlu taşıt yaralanmalarından sonra oluşan bu kırıklar için intramedüller çivileme en iyi tedavi seçeneği olarak kabul görmektedir. İntramedüller çivilemenin, erken mobilizasyon, yük verme ve erken eklem hareketlerine olanak sağlaması yanında en önemli dezavantajı sistemik problemleri olan hastalarda komplikasyon riskinin yüksek olmasıdır.

Multipl travmalı hastalarda toraks travmalarının varlığı intramedüller çivilemenin sistemik komplikasyonlarını arttırmaktadır. Eşlik eden en sık yaralanma şekli akciğerde meydana gelen kontüzyondur (1). Bu durumun travmadan sonra çok önemli klinik etkileri bulunmaktadır. Ağır torasik travması olan hastalarda morbidite ve mortalite göğüs travması olmayan basit travmalı hastalarla kıyaslandığında büyük ölçüde artmıştır (2).

İntramedüller çivileme sırasında yağ ve kemik iliği elementlerinin embolizasyonu bilinmektedir. Bu olay özellikle intramedüller kanalın oyulması sırasında meydana gelmektedir. Bu nedenle bazı araştırmacılar, oyularak konulan intramedüller çivilerin potansiyel tehlikelerinin kırığın erken stabilizasyonu ile elde edilen avantajları gölgeleyebileceğini öne sürmüşlerdir (3,4). Bununla birlikte, akciğer kontüzyonunu ilgilendiren multipl travmalı hastalarda, medüller kanalın

enstrumantasyonu ARDS gibi posttravmatik komplikasyonların patogenezinde önemli rol oynayabileceği düşüncesi giderek artmaktadır (5-7).

Başlangıçta oymalı femoral çiviler kullanılırken, son yıllarda daha ince ve solid çivilerin kullanıma girmesi ile femoral kanalın oyulmadığı çiviler giderek yaygınlık kazanmıştır.

Literatürde aynı zamanda oyma işlemi yapılmayan intramedüller çivilemelerde de intramedüller basıncın artışına bağlı olarak görülen intravazasyonun, oyularak yapılan çivilerden az olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (8-11). Bu çalışmalarda medullar kaviteye az bir müdahalede bulunulmuş olursa dahi pulmoner sirkülasyona kemik iliği invazyonunun önlenemeyeceği vurgulanmaktadır.

Bu çalışmada oymalı ve oymasız intramedüller çivileme yapılan tavşanların akciğer dokusu ve plazmasında myeloperoksidaz (MPO) ile antioksidan düzeylerinin (MDA, katalaz, SOD) karşılaştırılması ve akciğer dokusunda literatürde daha önce gösterilmemiş olan elektron mikroskopik farklılıkların ve DNA fragmantasyonlarının gösterilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1-Femur Kırıkları

Femur kırıkları direkt ve indirekt mekanizma ile oluşur ve yüksek enerji gerektirir. İndirekt mekanizma ile kırıklar genelde yaşlı popülasyonda oluşur ve daha düşük enerjili travmalarla genelde patolojik kırık meydana gelir. Bu tip patolojik kırıklar metafizer kemikten başlayıp cisme doğru devam eder (12).

Bacağın ayak sabitken ani dönmesi sonucunda kas kontraksiyonları ve hatta yorgunluk stresi ile kırık oluşur. Kemik dayanıklılığını azaltan tümör, metabolik hastalıklar, osteoporoz gibi faktörler düşük enerjili travmalarla femur kırığı oluşmasına neden olurlar. Döndürücü kuvvetler spiral, bükücü kuvvetler kısa oblik, çekici kuvvetler transvers kırık hattı oluşturur (13). Direkt mekanizma daha sık gençlerde görülen yüksek enerjili travma sonucu parçalı ve kelebek fragmanlı kırıklar oluşturur. Bu hastaların politravmatize olma ihtimalleri yüksektir.

Normal bir erişkin femurunu kırmak için gerekli güç 250 newton/mt dir (14). En sık rastlanan sebepler sırasıyla trafik kazası, yüksekte düşme, ateşli silah yaralanmaları ve iş kazalarıdır. En sık rastlanan kırık tipi bending yüklenmesi sonucu oluşan transvers kırıktır (15) ve genelde orta diafizer bölgededir ve neden olarak ise femurun öne kavisli yapısı gösterilmektedir.

Femur anterolateral eğimli anatomisi nedeniyle anterolateral yüzde gerilme, posteromedial yüzde kompresyon kuvvetlerinin etkisinde kalır. Bir çok hastada yük

dağılımı neticesinde deplasman anterolaterale olur ve damar-sinir paketi travmadan korunur (16).

2-Tedavi

- **Konservatif Tedavi:**

Konservatif tedavi femur cisim kırıklarında tarihsel önemi olan tedavi şeklidir. Femur cisim kırıklarının tedavisi cerrahidir.

Traksiyon: Cilt traksiyonu veya iskelet traksiyonu şeklinde uygulanabilir. Cilt traksiyonu çocuk femur kırıklarında kas kitlesi az olduğu ve direncin düşük olması nedeniyle Bryant ve Russel traksiyon tekniklerinde çok yaygın kullanılır. Yetişkinde ise iskelet traksiyonu uygulama imkanı yok ise ağrı azaltma amaçlı ve acil immobilizasyon veya nakil durumlarında kullanılır. İskelet traksiyonu 1970'ler öncesinde primer tedavide kullanılmakta iken günümüzde kırığın preoperatif erken redüksiyonu ve immobilizasyonu amaçlı kullanılır. İskelet traksiyonu femur kırıkları için en sık tuberositas tibiadan uygulanır. Ancak dizde ligament hasarı varsa kontrendikedir.

Breys Tedavisi: Modern kırık tedavisinde yeri yoktur. Breys tedavisi için endikasyonlar:

1. Medikal veya cerrahi nedenlerle operasyona uygun olmayan distal 1/3 ve parçalı shaft kırığı olan hastalar
2. Rijid olmayan internal fiksasyon uygulanmış hastalara destek amaçlı.

- **Cerrahi Tedavi:**

Eksternal fiksasyon: Eksternal fiksasyon için en iyi endikasyonlar: Tip III açık kırıklar, enfekte femur cisim kırıkları ve politravmatize hastalardır. Avantajları açık yaraya kolay erişim, pansuman hatta debritleme imkanı sağlamasıdır. Dezavantajları ise pin trakt enfeksiyonları, uzun süre kullanımında quadriseps kas skarına bağlı diz hareket kaybıdır. Sirküler eksternal fiksatorlerin kırık komponentler üzerindeki stabilitesi daha fazladır (15).

İnternal fiksasyon:

Pin ve serklaj fiksasyon: Küntscher; pinler, rod ve çiviler arasında biyomekanik farklılıkları tanımlamıştır (15). Pinler sadece dizilim değişikliklerine karşı koyarlar. Rodlar dizilim ve translasyon değişikliklerine ve çiviler dizilim, translasyon ve rotasyon değişikliklerine karşı koyarlar. Pinler sıklıkla peroperatif geçici tespit amaçlı kullanılırlar. Eğer kalıcı fiksasyon amaçlı kullanılacaksa perkütan veya sınırlı açık redüksiyon da kullanılabilir ve alçı veya breys ile desteklenmeleri gerekir.

Serklaj fiksasyonu ise femur kırıklarında diğer implantlarla beraber kombinasyon halinde kullanılırlar. Kullanıldığı bölgede periost beslenmesini bozarak nonunion oranını arttırır (15).

Plak ve vida ile osteosentez: Plak ve vida ile anatomik redüksiyonu sağlamak kas, tendon ünitelerine ve eklemlere erken fonksiyon kazandırmak mümkündür. Dezavantajları ise erken yük verilememesi, iyileşme tamamlandıktan sonra plak çıkarılması ile refraktür riski, plak irritasyonu, plağın kullanıldığı alanda osteoporoz ve nadiren immünolojik reaksiyondur. Plak vida ile fiksasyon tensil kuvvetleri kompresyon kuvvetlerine dönüştürmesi amaçlı kemiğin konveks tarafından uygulanır. Konveks alan femur için lateral yüzeydir.

3) İntramedüller Tespitler

İntramedüller tespitler, uzun kemiklerin diafiz kırıklarında intramedüller çivilerin kemik iliğine yerleştirilmesidir: Uzun kemiklerin diafiz kırıklarında hastayı bir an önce aktif hale getirmek, eklem sertliklerinden korumak ve mümkün olan en kısa sürede yürütebilmek için bugün en etkili tedavi yöntemi intramedüller çivilemedir ve kırık tedavisinde yüzyılın en seçkin yöntemidir.

a) Tarihçesi

İlk uygulama örnekleri Aztek ve İnkalar zamanında görülmüştür. İlk olarak 16. yüzyılda yayınlanmıştır. Sporadik uygulamalar devam ede gelmiş ve çivilerin medüller kanal boyunca konulması gerektiğini ilk olarak 1897 yılında Norveçli Nicolaysen belirtmiş ve uygulamıştır (17). Medüller kanalın intramedüller çivilerle ve kemik boyunca doldurulmasını da Alman Schöne yapmış ve 1913'deki çalışmasında amacının rotasyonu kontrol etmek olduğunu belirtmiştir (17).

1939'da Rush yuvarlak kesitli bir ucu çakıp çıkarmak için baston sapı gibi eğri Steinman çivisi yapısında çiviye kullanmaya başlamıştır. İntramedüller çivilemenin en başarılı örnekleri ikinci dünya savaşı sırasında Küntscher tarafından yapılmış ve 1944'de yayınlanmıştır (17). Bu metod başta Avusturya, Fransa ve İtalya olmak üzere Avrupa'da çabuk benimsenmiştir. Küntscher'in bu konudaki kitabı savaş nedeniyle ancak 1944'te ve 1000 adet basılabilmıştır.

1950'den sonraki dönemde Stryker yonca yaprağı kesitli çiviler yerine, baklava dilimli kesitli çiviler kullanmaya başlamıştır. Bunların özellikle rotasyonel zorlamalara karşı daha dayanıklı olduğunu vurgulamıştır. Nitekim bu dönemde baklava dilimli kesitli çivilerde görülen kırılmaların, yonca yaprağı kesitli çivilere göre yarı yarıya az olduğunu anlatan yayınlar olmuştur. Buna karşın çivilerin bükülmesi yonca kesitlilerde daha az görülmüştür. Kilitli intramedüller çivilerin ilk örnekleri yine bu yıllarda görülmektedir (18).

1957 yılında Küntscher, kanal içinin fleksibl oyucular ile oyulmasını ve daha kalın çivilerle kemik temasını artırılması gerektiğini ileri sürmüş ve 1962'de kitabında yayınlamıştır. 1960'lı yılların başlarında skopinin yaygınlaşması sayesinde kapalı yöntemle çivilemeye ilgi artmış ise de, bu dönemlerin sonuna doğru plak sistemleri moda olmuştur (17). Kompresyonu intramedüller çivilerde Huckstep denemiştir. Femur kırıklarında özel geliştirdiği aparat ile distalden kilitleme yapmış ve proksimalden çekme ile kırık sahasındaki kompresyonu arttırmıştır (19).

1970'den sonraki yıllarda Ender'in kondrosefalik çivileri ile Grosse ve Kemp'in kilitli çivileri yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. 1980'den sonra kilitli çivilerde hızlı ilerlemeler olmuş, çiviler femurun anatomik eğimine uydurulmuştur (18).

b) İntramedüller Çiviler

İntramedüller çiviler 3 grupta toplanabilir (18,20,21):

1- Standart İntramedüller Çiviler: Bunlar intramedüller kanalı dolduracak genişlikteki tek çivilerdir. Küntscher, AO, Schneider, Sampson, Street, Hansen çivileri uygulamaya sokulmuşsa da en çok Küntscher tipi çivi kullanılır.

2- Fleksibl İntramedüller Çiviler: Rush ve Ender'in fleksibl çivileridir. Medullada 3 noktaya dayanan ve birden fazla kullanılan çivilerdir.

3- Kilitlenen (interlocking) İntramedüller çiviler: Uzun kemiklere intramedüller olarak yerleştirilen bu çivilerin proksimal ve distalindeki deliklerden geçirilen vidalarla çivinin dönme ve kayması önlenir. Bunlardan en çok kullanılan Grosse-Kemp, Russel Taylor ve AO tipleridir.

Kilitlenen çiviler; bunlara örnek Grosse-Kemp ve Russel-Taylor, AO/ASIF çivileri gösterilebilir. Bu çiviler sayesinde uzun kemiklerin hemen hemen her seviyesinde intramedüller tespit sağlanabilmektedir. Çivinin proksimal ve distalindeki deliklerden geçirilen vidalar sayesinde rotasyon, fragmanların iç içe girmesi önlenmekte ve kompresyon sağlanmaktadır. Hem üstten ve hem alttan aynı anda vida tespiti özellikle uzun anstabil parçalı kırıklarda yapılı ve statik bir fiksasyon olur. Sadece proksimal veya distalden kitleme yapıldığında dinamik fiksasyon olmaktadır. Genelde statik tespitlerden 6 hafta sonra dinamizasyona geçilmektedir (22).

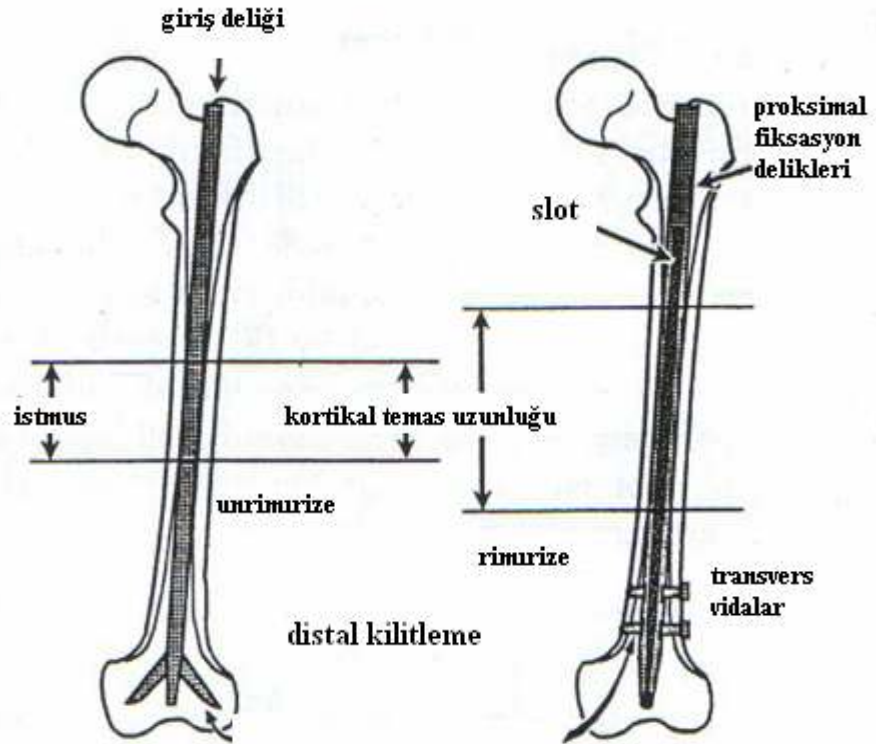
c) İntramedüller Çivi Kullanma Endikasyonları (18)

- 1-Açık kırıklar (enfeksiyon yayılmaması için)
- 2-Kırık bölgesi cildinde enfeksiyon ve hasar
- 3-Anesteziye dayanamayacak olan hastalar
- 4-Uzun kemiklerin shaft kırıkları (Kilitlenen çivilerin çıkmasıyla proksimal ve distal uçlara yakınlaşan kırıklarda da kullanma imkanı ortaya çıkmıştır)
- 5-Kemik deformiteleri (Paget vb)
- 6- Psödoartrozlar
- 7-Kemik uzatma ameliyatları

d) İntramedüller çivileme özellikleri

Oyucu: Kemiğin oyulması birçok amaca hizmet eder. Kemik ile çivi arasında daha fazla temas alanı sağlayarak fiksasyonun sürtünme komponentini artırır. Böylece kırık bölgesinin stabilitesini güçlendirir. Ayrıca daha geniş çaplı ve güçlü çivilerin yerleştirilmesine olanak sağlar ve kırık bölgesinde otolog kemik greft kaynağı yaratarak iyileşmeyi stimüle eder (17).

İNTRAMEDÜLLER ÇİVİ



Resim 1. İntramedüller çiviler. Oyulmuş ve oyulmamış kemiklerdeki çivi kontakt yüzeyi farklılığı

Temas Alanının Arttırılması: Oyma işlemi sabit çaplı kemiğin orta cisim bölgesinde isthmusu genişleterek temas alanını artırır (17).

Tablo1: Oyma işlemi ile çivi femur kontak yüzeyinin artışı

Reamerlanmış (mm)	Kemik yüzdesi (Sabit çapta)	Temas alanının artışı (%)
0	26	-
1.0	36	38
2.0	46	26
3.0	51	11
4.0	56	7

Tablo 1’de femurun kademeli oyulması ile temas alanındaki artış oranı gösterilmektedir. İkinci kolonda her bir milimetre oyulma artışının sabit çaptaki kemiğin yüzdesini göstermektedir. Üçüncü kolonda ise temas alanındaki artış yüzdesi gösterilmektedir. İki milimetreden sonraki oyulmanın temas alanındaki artışı daha az arttırdığı görülmektedir (17).

Çivi çapı: Oyma daha büyük çaplı ve güçlü intramedüller çivinin yerleştirilmesine olanak sağlar. Fleksural rijidite intramedüller çivinin yapısal dayanımına bağlıdır, daha büyük fleksural rijidite daha güçlü yapıyı gösterir. Fleksural rijidite atalet momentine bağlıdır ki bu da çivi çapının dördüncü kuvveti ile orantılı olduğundan çivi çapındaki küçük artışlar fleksural rijiditede büyük artışlara neden olur. Daha büyük intramedüller çivinin yerleştirilmesi amacı ile 2 mm. oyma dayanımı arttırırken kırılma şansını azaltır. Genel olarak yerleştirilecek çivi çapından 1 mm. daha fazla oyma işlemi önerilir (17).

Oyma işleminin kemik dayanımına etkisi: Yukarıda bahsedilen pozitif etkilerin yanı sıra oyma işlemi bazı dezavantajlar da getirir. Daha geniş ve güçlü intramedüller çivinin yerleştirilmesi amacıyla her bir mm. fazla oyma daha geniş temas alanı ve daha güvenli fiksasyon sağlarken kemik gücünde azalmaya sebep olur. Ancak yine de oyma yeterli gücü sağlayacak kadar kemik dokusunun kalmasına imkan verir (17).

Kadavra femurunda kanal kademeli olarak oyulmuş ve torsiyonel yüklenme altında gelişen gerilim hesaplanmıştır. Bu şekilde kemikte 10mm’den 12mm’ye

oyma maksimum kemik gerilimini %13 arttırırken 14mm'ye oyma %25, 16mm'ye oyma %70 artışa sebep olur. Uygulanan tork ile kıyaslandığında gerimdeki artış dayanımdaki azalmanın göstergesidir (17).

e) İntramedüller Çivilemede Komplikasyonlar

1) Operasyon esnasındaki komplikasyonlar: Oyulma veya çivinin çakılması esnasında çatlak olan fragmanlar ayrılabilir. Kanalin en dar yerinden daha kalın çivi kullanılırsa çivi inkarserasyonu oluşabilir. Gereğinden uzun çivi seçilirse eklem penetrasyonuna sebep olunabilir veya yumuşak doku irritasyonu gelişebilir. Statik tespitte kırık hattında gelişebilecek distraksiyon komprese edilmeden diğer taraf kilitlenirse psödoartroza sıklıkla neden olabilir (23).

2) Operasyon sonrası komplikasyonlar:

Enfeksiyon; iyi bir endikasyonla uygulanmış kapalı intramedüller çivilemede enfeksiyon oranı % 1 civarında bildirilmiştir (24).

Malunion ve malrotasyon; 10 dereceden fazla angulasyon ve 10mm'den fazla kısalık malunion olarak belirtilmiştir. Rotasyon olarak en çok eksternal rotasyon deformitesi görülür. Bu deformitenin özellikle 1/3 distal kırıklarda görüldüğü belirtilmiştir. Medial desteksiz trokanterik kırıklarda özellikle varus deformitesi gelişebilmektedir. Yine lateral pozisyonda çivilenen femur kırıkları ile subistmal kırıklarda valgus deformitesi geliştiği gözlenmiştir (23).

İmplant yetersizliği; erken yada geç dönemde görülebilir. Erken dönemde; zamanından önce mobilizasyona, yeterli kalınlıkta çivi kullanılmamasına, çivinin yanlış yönlendirilmesine bağlı oluşan deformitelerin yarattığı anormal streslere, çok parçalı kırıklarda distal fragmana etki eden kasların yarattığı deforme edici güçlere ve hastanın aşırı şişman oluşuna bağlı olabilir. Geç dönemde ise genellikle gecikmiş kaynamaya veya kaynamamaya bağlı olur. Oyma yapılmadan kullanılan çivilerde vidaların üzerindeki streslerin aşırı olması nedeniyle vida kırıkları olduğu bildirilmiştir (21).

Refraktür; aynı bölgede yeniden kırık olması literatürde %2-11,3 arasında bildirilmiştir. Bu komplikasyon çoğunlukla yeniden düşme sonucu ortaya çıkmaktadır (23).

Eklem sertliği; intramedüller çivilerin en önemli avantajlarından birisi erken hareket olduğu için çok seyrek rastlanan bir komplikasyondur. Özellikle gecikmiş kaynama veya kaynamama nedeniyle en çok diz ekleminde görülebilir (23).

Sinir yaralanması ve kompartman sendromu; özellikle femoral intramedüller çivileme sonrası aşırı traksiyona bağlı siyatik sinir yaralanması görülebilir. Tibial intramedüller çivileme sonrasında ise özellikle aşırı traksiyona bağlı veya kırığın aşırı traksiyon durumunda kilitlenmesine bağlı geliştiği düşünülen kompartman sendromu bildirilmiştir (23).

Pulmoner tromboemboli; yakın zamanda yapılan çalışmalarda oyma işleminin intramedüller basıncı arttırdığı ve bu işlemin kemik iliği yağının embolizasyonuna sebep olduğu gösterilmiştir. Bu olay özellikle göğüs travması olan hastalarda ciddi pulmoner tromboemboli komplikasyonlarına neden olabilmektedir.

4) Yağ Embolisi Sendromu (YES)

İlk kez 1861’de Zenker bir demiryolu işçisinin akciğer kapillerlerinde torakoabdominal travmadan sonra yağ damlacıklarını göstermiştir. Bugün yağ embolisi sendromu (YES), adult respiratuar distress sendromunun en önemli subtiplerinden biri sayılmakta ve ortopedi ve travmatoloji pratiğinde “belalı bir sorun” olarak yerini korumaktadır (25).

Yağ embolisi sendromu (YES), genellikle uzun kemik fraktürleri sonucunda yırtılan medüller venlerden dolaşıma giren yağ damlacıklarıyla oluşmaktadır (26). YES genellikle uzun kemik fraktürlerinin eşlik ettiği travmalardan sonra ortaya çıkmakla birlikte daha az sıklıkta olmak üzere ciddi yanıklar, yumuşak doku yaralanması, pankreatit, diyabet, osteomyelit, kan transfüzyonu, koroner by-pass, liposuction, kemik iliği transplantasyonu, ortopedik girişimler, orak hücreli anemi ve kemik tümörlerinin lizisi sırasında da görülebilmektedir (27).

Asemptomatik YES oranının yüksek olması nedeniyle pulmoner YES insidansını kesin olarak verebilmek güçtür. Klinik semptomların eşlik ettiği YES uzun kemik kırıklı hastaların %0,5-2'sinde görülürken, anstabil pelvis kırığıyla birlikte olan multipl kırıklarda %10 oranında görülmektedir (28). Ancak subklinik YES hemen tüm uzun kemik kırıklarından sonra ortaya çıkmakta, fakat bu tablo yalnızca arteriyel kan analiziyle saptanabilmektedir ve özellikle altta yatan akciğer hastalığı olan hastalarda klinik olarak önemli hale gelebilmektedir. Uzun kemik veya pelvik fraktürü olan hastaların % 90'ının kanında yağ damlacıkları saptanmış ve bunların genellikle asemptomatik oldukları görülmüştür (27).

Bu sendrom yalnızca kırıklardan sonra değil, total kalça protezi, total diz protezi ve intramedüller çivilemelerden sonra da görülebilmektedir (16). Mortalite oranı serilere göre değişiklik göstermektedir. Fuschsig ve ark.'nın Almanya'da yaptıkları on yıllık bir çalışmada; 861 travmalı hastada, direkt YES'na bağlı ölüm oranı %5,5 olarak bulunmuştur (29).

Klasik YES tablosu genellikle travmadan 24-72 saat sonra ortaya çıkmaktadır. Bu süre nedeniyle travmadan hemen sonra ortaya çıkan pulmoner kontüzyondan da ayrılmaktadır. Nadiren bu süre 2 haftaya kadar çıkabilmektedir. Ancak masif embolizasyon olduğu zaman operasyon ya da travmadan hemen sonra pulmoner dolaşımın ani tıkanıklığına bağlı sağ kalp yetmezliğinden ölüm de görülebilmektedir. Tipik YES olgusu solunumsal, nörolojik ve cilt semptomlarıyla ortaya çıkmaktadır.

PATOGENEZ

Klinik YES'nun patofizyolojisi günümüzde hala tartışmalı bir konudur. İlk başlarda kemik iliğindeki yağ globüllerinin, kırık sırasında zedelenecek damarlar yoluyla sağ kalbe oradan da pulmoner dolaşıma geçerek, YES'na yol açtığı sanılıyordu. Bu teorem çok mantıklı olmakla birlikte, ağır yanıklar, diabetes mellitus, kronik alkolizm, inhalasyonlu genel anestezi, ağır enfeksiyon ve toksik zehirlenmeler, ilaç (fosfat) zehirlenmesi, osteomyelit ve kardiovasküler ameliyatlardan sonra da görülen YES'nun patogenezini açıklayamamaktadır. Ayrıca

miyelografi, üretrografi, histerosalpingografi, lenfanjiografilerin çekiminden sonra da YES görüldüğü yayınlanmıştır.

YES'nun patogeneziyle ilgili olarak birkaç teori bulunmaktadır (26,27). Bunlardan biri Fraser ve Pare'nin yaptıkları bir çalışmada, parçalanan yağın lasere olmuş medüller venlere girerek pulmoner mikrovasküler sisteme ulaştığını ve burada mekanik obstrüksiyon meydana getirdiğini yayınlamışlardır (26). En yaygın kaynak kemik iliğidir. Travma sırasında artan medüller basınç lasere olmuş venlere yağın girişini kolaylaştırmaktadır. YES'nun kemik iliğinden kaynaklandığını gösteren bazı bulgular vardır: Kırığın çevresindeki venlerde yağın bulunması, kırık ve ortopedik girişimlerden sonra kanda yağ damlacıklarının bulunması, kemik kırıklarının ciddiyetiyle YES'nun ciddiyeti arasında korelasyon olması, deneysel çalışmalarda ekstremitelere turnike koyduktan sonra yapılan kırıklarda kanda yağ damlacıklarının görülmemesi ve kemik iliği boyandıktan sonra oluşturulan kırıklarda akciğerlerde boyalı kemik iliği elemanlarının bulunmasıdır.

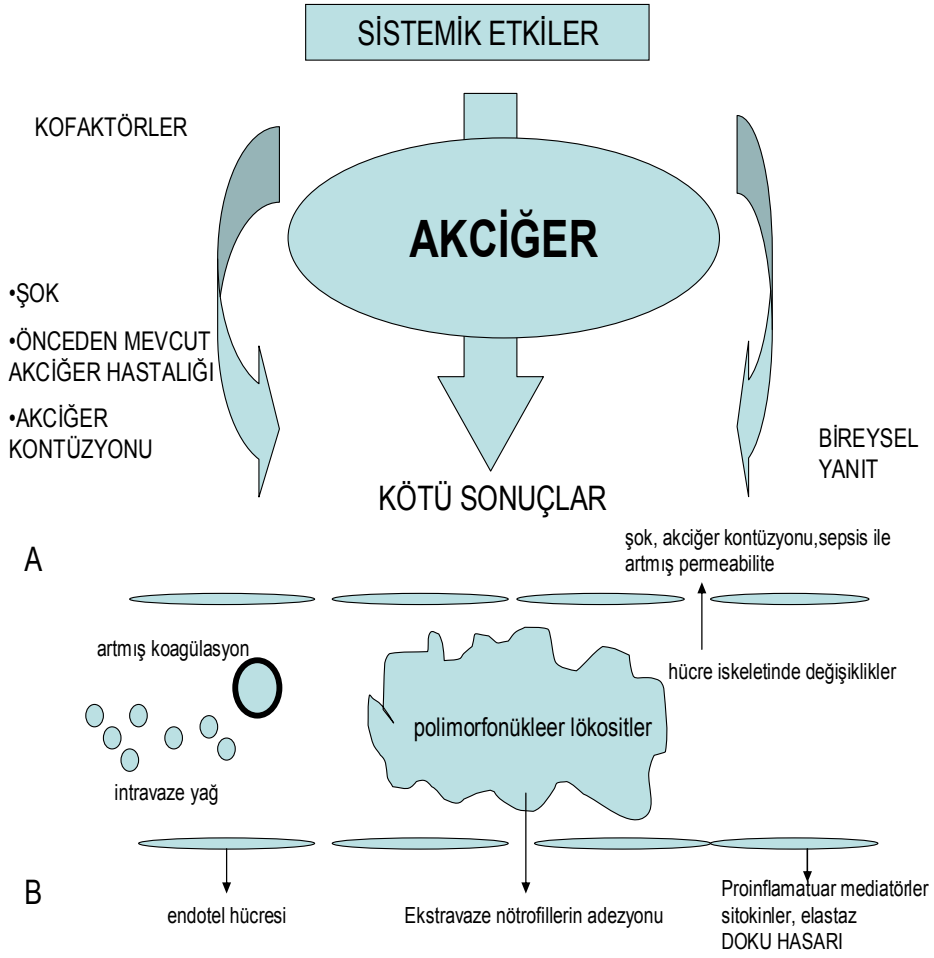
Peltier ve ark.'nın yaptıkları çalışmada savundukları diğer bir teori (30) ise; venöz sisteme giren nötral trigliseritlerin akciğere taşınması ve burada endotelial lipazın etkisiyle serbest yağ asitlerine dönüşmesidir. Serbest yağ asitleri kapiller endotelde hasar meydana getirir ve nötrofillerden oluşan hücre göçü ve kimyasal mediatörlerin salınmasını tetikler. Lökositlerden salınan toksinler, şilomikronlar ve kompleman aktivasyonu sonucunda hasar artar. Ayrıca yağın kendisinden kaynaklanan tromboplastinin etkisiyle intravasküler koagülasyon da oluşmaktadır. Klinik tablonun 1-2 gün sonra ortaya çıkmasının nedeni serbest yağ asitlerine dönüşüm ve sonrasında gelişen olayların zaman almasıdır. Özellikle sistemik bulgulardan serbest yağ asitleri sorumlu tutulmaktadır. Patolojik kesitlerde akciğerlerde hemoraji ve ödem görülür, ayrıca damarlarda ve alveoler makrofajlarda 20-40µ büyüklüğünde yağ damlacıkları ve çevresinde sıkışmış eritrositler görülmektedir. Yağ damlacıklarının çapı 2-200µ arasında değişmektedir. Bu yağ damlacıklarının %80'i 10µ çapındaki pulmoner mikrovasküler yatakta tutulmaktadır. Daha küçük çaplı olan yağ damlacıkları ve serbest yağ asitleri ise pulmoner

dolaşımdan sistemik dolaşıma geçmektedir. Patent foramen ovale, ASD ya da intrapulmoner şant yoluyla sistemik dolaşıma geçen yağ damlacıkları ve serbest yağ asitleri sistemik bulgulara neden olmaktadır. Ayrıca embolinin etkisiyle artan pulmoner basınç, intrapulmoner şantların artmasına ve dolayısıyla sistemik dolaşıma geçen yağ miktarının da artmasına ve sistemik belirtilerin oluşmasında en çok rol oynayan mekanizma olarak karşımıza çıkmaktadır. YES oluşumunda mekanik obstrüksiyonun katkısı bulunmaktadır. Ancak serbest yağ asitlerinin oluşumundan sonra ortaya çıkan hasarın daha önemli olduğu düşünülmektedir (26).

Bu yüzden Peltier'in travma sonucu, endojen lipazın nötral yağ globüllerini serbest yağ asitlerine çevirdiği ve bu ürünlerin YES'na yol açtığı hipotezi bu konudaki çalışmaları hızlandırmıştır (30). Yapılan bir çalışmada; uzun kemik kırıklarından sonra kemik iliği elamanlarıyla birlikte, bol miktarda doku tromboplastininin açığa çıktığını ve bunun Faktör VII'yi direkt aktive ederek, kompleman sisteminin ve ekstrinsik koagülasyon sisteminin aktivasyonunu sağladığını yayınlamıştır. Bu da fibrin ve fibrin yıkım ürünleriyle intravasküler koagülasyona yol açmakta ve bu kan elemanları; lökositler, trombositler ve yağ globülleri çeşitli vazoaktif maddeleri açığa çıkartarak ve endotelial hatta kombine bir etki göstererek pulmoner vasküler permeabilitede artışa neden olmaktadır (31). Ek olarak aynı maddeler trombosit aggregasyonunun aktivasyonuna da yardım etmektedirler. Ayrıca travmalı hastada fibrinolitik sistemin supresyona uğraması nedeniyle, trombositler yağ globülleri ve sellüler agregatlar sistemik dolaşıma geçmeden akciğer kapillerlerinde tıkanma ve dolayısıyla nekroza yol açmaktadır.

Bir başka çalışmada vurgulanan diğer bir nokta da, retiküloendotelial sistem ve opsonik proteinlerin kan dolaşımından, yabancı materyalleri temizlediğidir. Travmayı takiben retiküloendotelial sistemin temizleme fonksiyonundaki depresyon vücudun mikroagregatlara karşı savunma mekanizmasını bozmaktadır. Ayrıca plazma fibronektinin ($\alpha 2$ -yüzey-bağlayıcı glikoprotein) travmalı hastada azalması da opsonik aktivitenin düşmesine ve retiküloendotelial sistemin temizleme fonksiyonunun bozulmasına yol açmaktadır (32). Tüm bu çalışmalar

retikuloendotelial sistemin depresyona uğradığı travmalı hastada, kırık sonucu ortaya çıkan ilik elemanlarının akciğere kaçarak gaz değişimini nasıl bozduğunu anlamamızı kolaylaştırmıştır. Gerçekten de yanıklı hastalarda plazma fibronektin içeren taze dondurulmuş plazma verilmesi, ihtimalen dolaşımdaki mikroagregatların retikuloendotelial sistem tarafından temizlenmesini stimüle ederek yaşamı tehdit eden pulmoner disfonksiyonu düzeltmiştir.



Resim 2A-B. (A) Femoral çivilemenin sistemik etkileri ve (B) intrapulmoner mikrovasküler patolojik değişiklikler.

KLİNİK BULGULAR

Solunum Sistemi Semptom ve Bulguları

YES'li hastaların % 85'inde semptom ve bulgular ilk 48 saat içinde ortaya çıkmaktadır. Solunumsal semptom ve bulgular dispne, taşipne, hiperpne, hemoptizi, taşikardi ve daha az sıklıkta siyanoz, ateş ve göğüs ağrısıyla karakterizedir. Nadiren ARDS'ye kadar gidebilen solunum yetmezliği de görülmektedir. Ancak YES'na bağlı ARDS diğer nedenlere bağlı ARDS'ye göre daha selim seyirlidir.

Radyolojik Bulgular

Bir çok olguda ciddi YES olmadığı için akciğer grafisi genellikle normaldir. Travmadan sonra lipidürisi olan hastaların %87'sinin akciğer grafilерinin normal olduğu bildirilmiştir (26). Akciğerlerdeki radyolojik bulgular genellikle travmadan 1-2 gün sonra ortaya çıkmakta ve 7-10 günde rezolüsyona uğramaktadır. Radyografik görünüm ARDS'ye benzer şekilde periferik konsolidasyonlarla karakterizedir. Kardiyotorasik oran normaldir. Plevral effüzyon genellikle görülmez. Akciğer perfüzyon sintigrafisinde periferik alanlarda benek şeklinde subsegmental perfüzyon defektleri görülmektedir.

Nörolojik Bulgular

YES'li hastaların %85'inde nörolojik semptom ve bulgular bulunmaktadır (26). Hastaların çoğunda akut konfüzyon gelişir ve huzursuzluk, stupor, deliryum ve koma da görülebilir. Nadiren anizokori, hemipleji, afazi gibi fokal nörolojik defisitlere neden olabilmektedir. Kalıcı hasar nadirdir. Nörolojik bulguların oluşumunda serbest yağ asitlerine bağlı olarak oluşan beyin ödemi ve intrakraniyal basınç artışı, mikrovasküler yataktaki yağ globüllerinin etkisiyle oluşan iskemi ve infarkt alanları ve pontin hemoraji gibi fokal hasarlar rol oynamaktadır. Patolojik olarak beyaz cevherde peteşiyal hemorajiler bulunur.

Dermatolojik Bulgular

Dermatolojik bulgular YES tanısında patognomoniktir. Bununla birlikte olguların sadece %20-50'sinde görülmektedir (23,27). Özellikle baş, boyun, toraks ön duvarı ve aksiller bölgede peteşilerle karakterizedir. Özellikle 10 μ 'dan küçük olan yağ globülleri ve serbest yağ asitlerinin pulmoner dolaşımı geçerek sistemik dolaşıma girmesi ve emboli sonucunda oluşan yüksek pulmoner basıncın etkisiyle intrapulmoner şantların artmasıyla da daha büyük yağ globüllerinin de sistemik dolaşıma geçmesiyle cilt bulguları oluşmaktadır. Dolayısıyla cilt bulguları arteriyel yoldan meydana gelmektedir. Bu bulguların özellikle baş, boyun, toraks ön duvarı ve aksiler bölgede ortaya çıkmasının yağların özgül ağırlığının düşük olması nedeniyle sol ventriküldeki kanın üst kısmında bulunması ve pompalandıktan sonra aortadan ilk çıkan arterlere girmesi sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Peteşiler, dermal kapillerde kalan yağ damlacıklarının etkisiyle damar dışına çıkan eritrositlerden kaynaklanmaktadır. Sıklıkla solunumsal ve nörolojik bulgulardan sonra ortaya çıkar ve 5-7 günde kaybolur.

Diğer Klinik Bulgular

Şantla arteriyel sisteme geçen yağ miyokard dokusunda, konjonktivalarda, retinada ve böbrekte de bulunabilmektedir. Ayrıca nadiren dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) benzeri koagülasyon bozukluğu da görülebilir.

Laboratuvar Bulguları ve Tanı

Yağ embolisi sendromu için spesifik bir tanı yöntemi yoktur. YES tanısı travmadan 1-3 gün sonra ortaya çıkan solunumsal, nörolojik bulgular ve peteşilerden oluşan triadın varlığında konur. Bazen bu tabloya ateş eşlik eder. Serbest yağ asitlerinin kalsiyuma olan afinitesi nedeniyle hipokalsemi görülebilir. Trombositopeni yaygındır ve bazen DIC ile birlikte olabilir (26). Yağ damlacıklarının sistemik dolaşıma geçmesiyle lipidüri görülebilir. Uzun kemik travması olan hastalarda solunumsal semptom olmaksızın PaO₂ (arteriyel oksijen

basıncı) ve DLCO (Difüzyon kapasitesi ölçümü)'da azalma görülmesi subklinik YES'nun bulgusu olabilir (26). Bronkoalveolar lavaj sıvısı (BAL) ve balgamda makrofajlarda yağ damlacıklarının bulunması tanıyı destekleyebilir. Bununla birlikte YES olmayan travmalılarda ve hatta travması olmayan hastalarda bile bulunabilir. Bunun nedeni ölü hücreler, şilomikronlar ve VLDL'ye bağlı olarak BAL'daki makrofajlarda yağ görülebilir. Yağ içeren makrofajların belli bir eşik seviyenin üzerinde olmasının daha anlamlı olabileceği düşünülmekte, ancak bu eşğin düzeyi hakkında kesin bilgi bulunmamaktadır (26). Pulmoner arterlerden alınan kanda yağ damlacıkları saptanabilir. Ancak YES olsun ya da olmasın travmalı hastaların çoğunda bulunduğu için spesifitesi düşüktür. Lipidüri saptanmasının YES tanısında duyarlılığı düşüktür. King ve ark.'nın (27) yaptıkları bir çalışmada YES'li 17 hastanın sadece 6'sında lipidüri saptanmıştır. Serum lipaz seviyesinin ölçümü ve trombositopeni saptanmasının tanısal değeri tartışmalıdır.

Tedavi

YES tedavisinde destek tedavi çoğu kez yeterli olmaktadır. Kırıkların erken tedavisi ve immobilizasyonu doku basıncını ve dolayısıyla yağ damlacıklarının salınımını azaltarak YES oluşumunu önleyebilmektedir. Uzun kemik ve/veya pelvik fraktürlü 600 hastanın retrospektif değerlendirildiği bir çalışmada konservatif tedaviyle karşılaştırıldığında erken internal fiksasyon yapılanlarda YES insidansının %22'den %4.5'e düştüğü bildirilmiştir (33). Tedavide albümin, heparin, etanol, dekstran, nonsteroid antiinflamatuvar ve glukoz-heparin infüzyonu gibi değişik yöntemler denenmiş, ancak hiçbiri rutin uygulamaya girebilecek etkinlikte bulunmamıştır. ARDS'de olduğu gibi YES tedavisinde de steroidlerle tedavi konusu problem olmaya devam etmektedir. Ciddi YES insidansı %5'ten azdır. Ayrıca steroidle tedavi edilmeyenlerde mortalite çok düşüktür (27). Guenter ve ark.'ı steroid tedavisi verilmeyen 54 hastalık çalışmalarında mortalite görülmediğini bildirmişlerdir (34). Literatürdeki olgu sunumlarında genellikle destek tedavisiyle birlikte yüksek doz kortikosteroidlerin kullanıldığı görülmektedir (35). Mellor ve ark. retrospektif serilerde klinik olarak önemli hastalık insidansının %1'in altında

olduğunu ve destek tedavisinin yeterli olduğunu bildirmişlerdir (36). Tedavide kullanılan yüksek doz steroidlerin yan etkileri de dikkate alınmalıdır.

Yağ embolisi sendromu profilaksisinde kortikosteroidlerin kullanımı da tartışılmaya devam etmektedir. Yağ asitleri ortaya çıktıktan sonra enflamasyon ve akciğer hasarını önlemek zorlaşmaktadır. YES'te yağ damlacıkları salındıktan 1-3 gün sonra hasar ortaya çıktığı için bu interval döneminde kortikosteroidlerin etkili olabileceği düşüncesiyle araştırmalar yapılmıştır. Lindeque ve ark. izole tibia ya da femur fraktürlü 55 hastayı içeren çalışmasında başlangıçta ve 4 saat sonra verilen 30 mg/kg metilprednisolonun kontrol grubuna göre hipoksemiye azalttığını, ancak YES insidansında ya da ciddiyetinde önemli bir azalma yapmadığını görmüşlerdir (37). Kallenbach ve ark. düşük doz steroidle (günde 6 kez 1.5 mg/kg) hem hipoksi hem de YES insidansının azaldığını, kontrol grubundaki hiçbir hastada mekanik ventilasyon gerekmediğini, ancak tedavi grubundaki bir hastanın steroide bağlı sepsisten öldüğünü bildirmişlerdir (38). YES gelişimi için yüksek risk grubundaki hastaları tespit edebilecek bir test bulunmamaktadır. Ayrıca klinik olarak ciddi ve önemli hastalık insidansı da düşüktür. Bütün bunlarla birlikte steroidlerin potansiyel yan etkileri de dikkate alındığında profilaktik steroid tedavisi önerilmemektedir.

Prognoz

YES'in prognozu genellikle iyidir. YES'in solunumsal semptomlarına sahip hastaların yaklaşık %10'unda solunum yetmezliği gelişmektedir ve bunların önemli bir bölümü destek tedavisine iyi yanıt vermektedir. Hastalar genellikle normal solunum fonksiyonlarına dönmekte ve herhangi bir nörolojik ya da sistemik bozukluk kalmamaktadır. Nadiren travmayı takiben oluşan kardiyovasküler kollapşa bağlı ölüm görülebilmektedir.

SERBEST RADİKALLER

Serbest radikal terimi, bir birim gibi davranan, radikal olmayan bileşiklerin elektron kaybetmesi ya da kazanması ile meydana gelen atom grupları için kullanılır.

Serbest radikaller, bir veya daha fazla sayıda paylaşılmamış elektron içeren yapılardır. Serbest radikaller, ayrıca, radikal olmayan molekülleri redükleyerek radikal haline çevirebilirler (39).

Serbest Oksijen Radikalleri

Moleküler oksijen (O_2), spinleri aynı yönde paylaşılmamış iki elektron taşıdığından, kararsız yapıdadır. Bu nedenle, O_2 , dışarıdan elektron alarak kararlı bir hale dönmeye çalışır. Aerobik canlılarda, moleküler oksijenin % 90'dan fazlası, mitokondrial sitokrom oksidaz sistemi ile 4 elektron alarak tamamen suya redüklenmektedir (39). Ancak oksijenin kısmi redüksiyonu, süperoksit radikali (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali (OH) gibi serbest oksijen radikalleri (SOR)'nin oluşmasına yol açmaktadır. Ayrıca, oksijenin aynı spinli paylaşılmamış elektronlarının uyarılmasıyla da singlet oksijen (1O_2) oluşur.

Serbest Oksijen Radikalleriyle Oluşan Doku Hasarı Mekanizmaları

Oksijenle yaşayan tüm canlılarda, normal metabolizma sırasında SOR oluşumu, kaçınılmaz bir olaydır. Bu nedenle, mitokondriyal elektron transport zinciri, mikrozomal sistem, fagositoz, peroksizomal ve diğer bazı sitozolik enzim aktiviteleri, SOR'un endojen kaynaklarını oluştururlar (39).

Diğer taraftan, hiperoksi durumu, iskemi, inflamasyon, ağır egzersiz, aromatik hidrokarbonlar, fotokimyasal maddeler, antineoplastik ajanlar, antibiyotikler, anestetikler, radyasyon, sigara dumanı ve hava kirliliği gibi çevresel faktörler, serbest radikallerin ekzojen kaynaklarıdır. Ekzojen kaynaklar, ya serbest radikal şeklinde etki yapabilmekte yada intraselüler metabolizma ve detoksifikasyon sırasında radikallere çevrilebilmektedir (39).

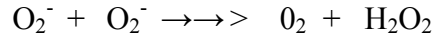
Canlı organizmalar bu endojen ve ekzojen kaynaklı radikallere karşı biyolojik bütünlüklerini koruyabilmek için, birçok savunma mekanizması geliştirmişlerdir (46). Bununla beraber, antioksidan savunma sistemleri ile SOR arasındaki dengenin bozulmasıyla, aşırı miktarda üretilen serbest radikaller; enzimler ve diğer çeşitli proteinler, nükleik asitler, polisakkaritler ve membranlar üzerinde toksik etkiler

yaparak, çeşitli hücre ve dokularda hasara neden olmaktadır (40). Oksidatif hücre hasarı bakımından, membran lipidlerinin oksidasyonu, büyük önem taşımaktadır (39).

1) Süperoksit dismutaz

Süperoksit dismutaz (EC. 1.15.1.1), aerobik hücrelerde yaygın olarak bulunan ve oksijen toksisitesine karşı, ilk doğal savunmayı gerçekleştiren bir metalloproteindir (41). Reaksiyon denkleminde görüldüğü gibi, süperoksit anyonunun H_2O_2 'e dismutasyonunu katalizleyen SOD; spontan reaksiyon hızını yaklaşık bin kat artırmakta ve böylece O_2^- ve H_2O_2 bir arada bulunmasını ve birlikte OH^- radikali oluşturmalarını önlemektedir.

SOD



Memelilerde, dismutasyon reaksiyonunu katalizleyen 3 tip SOD mevcuttur (41):

Sitoplazmik SOD (Cu-Zn SOD) : Hücrelerin sitozolünde bulunan enzim dimerik yapıdadır. Her alt ünite birer atom bakır ve çinko içerir. Enzimin aktivasyonu ve O_2^- nin dismutasyonu için bakır iyonunun varlığı gereklidir. Çinko iyonları ise Cu-Zn SOD'nin stabilizasyonunu sağlamaktadır.

Mitokondriyal SOD (Mn-SOD) : Mitokondriyal matrikste lokalize olan enzim, tetramerik yapıdadır. Her alt ünite bir Mn atomu içerir. Mangan atomu aktif merkezden uzaklaştırılınca, enzimin katalitik aktivitesi kaybolur.

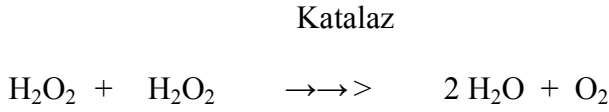
Ekstraselüler SOD (EC-SOD) : Sitoplazmik SOD'dan farklı, bakır ve çinko içeren, tetramerik yapıda bir glikoproteindir. Plazma gibi ekstraselüler ortamlarda ve akciğerlerde bulunmaktadır.

Superoksit anyonunun dismutasyonu ile oluşan H_2O_2 , normal metabolik şartlarda, glutatyon redoks siklusu ve katalaz tarafından ortamdan uzaklaştırılmaktadır.

2) Katalaz

Katalaz (E.C.1.11.1.6), aerobik hücrelerde yaygın olarak bulunan, tetramer yapıda bir hemoproteindir (42).

Reaksiyon denkleminde görüldüğü gibi;



Katalaz, substratı olan H_2O_2 'in su ve oksijene yıkılmasını katalizlemekte ve böylece H_2O_2 'in Fenton reaksiyonu aracılığıyla OH^\cdot radikali oluşturmasını önlemektedir.

KC, böbrek gibi dokular ve eritrositler, katalaz bakımından zengindir. Katalazın bulunduğu dokularda subselüler dağılımı henüz tam olarak belirlenmiş değilse de; peroksizomların yüksek katalaz aktivitesine sahip olduğu bilinmektedir. Peroksizomal oksidazlar tarafından üretilen H_2O_2 'in büyük bir kısmı, peroksizomal katalaz ile metabolize edilmektedir. Katalaz aktivitesi, selüler H_2O_2 üretimi arttıkça, yükselmektedir. Böyle bir metabolik durumda, H_2O_2 , GSH-Px'dan çok, katalaz ile yıkılacağından; hücrenin GSH içeriği korunmaktadır (42).

Katalazın, H_2O_2 üzerindeki katalitik aktivitesinin yanı sıra, peroksidatif aktiviteye de sahip olduğu öne sürülmektedir. Katalaz, peroksidatif aktivitesiyle, peroksitleri tüketirken; etanol, metanol, formik asit, tiyoller ve fenoller gibi hidrojen donörlerini oksitleyebilmektedir. Fakat, organizmada katalaz için bu aktivitelerden hangisinin daha önemli olduğu, henüz açıklık kazanmış değildir (42).

3) Malondialdehit (MDA)

Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda malondialdehit (MDA) meydana gelir. MDA kanda ve idrarda ortaya çıkar, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü olmamakla beraber lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir. Bu nedenle biyolojik materyalde MDA ölçülmesi lipid peroksit seviyelerinin indikatörü olarak kullanılır.

Nonenzimatik lipid peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direkt olarak membran yapısına ve ürettiği reaktif aldehitlerle indirekt olarak diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Böylece doku hasarına ve birçok hastalığa neden olur.

Myeloperoksidaz (MPO)

Myeloperoksidaz (MPO), (verici H₂O₂ oksidoraductaz, EC 1.11.1.7) memeli nötrofillerinin granüllerinde yer alan bir enzim olup, dokudaki aktivitesi dokuya nötrofil infiltrasyonunu gösteren sensitif bir indekstir. Enzimin I,II ve III olarak tanımlanmış 3 tipi mevcuttur. Kristal yapısı X ışınlarıyla incelenmiş olup, her MPO molekülünün 2 alt birimden oluştuğu tespit edilmiştir. Toplam molekül ağırlığı 140000 olup, iki uzun iki de kısa poliopeptit zinciri vardır.

MPO 1940'lı yıllarda Verdoperoksidaz olarak anılmakta iken sonradan Myeloperoksidaz olarak isimlendirilmiştir.

Enzimin total ağırlığının ortalama % 3-4'ü karbonhidrattır. Bir çok enzimde olduğu gibi spesifik inhibitörü de bildirilmiştir, Asidik olarak da bilinen bu inhibitör MPO aktivitelerini bloke etmektedir (43).

Apoptoziste DNA Kırımları

Apoptoz Yunanca'da apo(ayrı) ve ptosis(düşmek) kelimelerinden oluşan ve ilk olarak Kerr, Wyllie ve Currie adlı patologlar tarafından 1972 yılında kullanılan bir terimdir (44). 1983 yılında Gavrieli ve ark (45), jel elektroforezi ile apoptozda endonükleazların aktive olarak DNA kırıklarına neden olduğunu göstermesi ile hücre ölümünün ilk biyokimyasal kanıtı elde edilmiş ve apoptoz ile ilgili çalışmalar hızlanmıştır. Apoptoz hasta ve gerekmeyen hücrelerin kontrollü ve genetik olarak kontrol edilen bir mekanizma ile çevre hücrelere zarar verilmeden yok edilme olayıdır (44). Apoptoz fizyolojik durumlardaki hücre ölümü olsa da bazı patolojik etkenlerle de ortaya çıkabilir, hücre bütünlüğünü bozarak nekroza neden olan her durum hücre hala yaşıyorsa apoptozla sonuçlanabilir.

Hücrelerde apoptozu açan bir tek mekanizma olmamakla birlikte pek çok hücre tipinde erken apoptozda sitoplazmada iyonize kalsiyumun arttığı izlenmiştir (46). Apoptozda en önemli biyokimyasal olay endojen endonükleaz enziminin aktivasyonu ile DNA'nın kırılmasıdır. Bu enzim Ca⁺⁺ ve Mg bağımlı olduğundan

aktivasyonu için hücre içi kalsiyumun artması gerekmektedir. Enzim DNA'yı 200 baz çiftlik parçalara ayırarak kırılmalar oluşturur ve jel elektroforezinde merdiven paterninin oluşmasına yol açar.

Buna karşılık nekrozda çok sayıda endonükleaz enzimi aktive olduğundan DNA düzensiz parçalanarak merdiven paterni oluşmaz (46). Apoptozda transglutaminaz aktivitesi artarak apoptoza giden hücrenin zarı değişikliğe uğrar ve proteolize dirençli hale gelir. Bununla birlikte hücre içi çapraz bağların artması ile hücre içeriği dışarıya çıkmaz ve inflamatuvar cevap oluşmaz. Değişen zar yapısı çevre hücrelerin apoptotik hücreyi tanımasına olanak tanıdığından hücreler fagosite edilir.

Apoptozun varlığı elektron mikroskopi, agaroz jel elektroforez, flow sitometri ve in situ işaretleme teknikleri ile gösterilebilir. Bugün için en sık kullanılan in situ işaretleme tekniği TUNEL (terminal deoxyribonucleotidyl transferasemediated dUDP-biotin nick and labeling) adı verilen parçalanmış DNA kırıklarının tespitini sağlayan yöntemdir (45). Apoptoza gidecek olan bir hücrenin erken evrede gösterilmesi ise son yıllarda tanımlanan M30 fare monoklonal antikoru ile yapılan immün enzim köprü tekniği ile olabilmektedir.

-DNA kırıklarının oluşumu

Sonlandırıcı kaspazlar aktive olduktan sonra sitoplazmada ve çekirdek içinde hedef proteinleri yıkarlar. Hedef proteinlerden biri olan DNA endonükleaz ile çapraz bağ oluşur. Kaspazlar bu proteini yıkarak endonükleazı serbestleştirirler. Çekirdek içine giren Ca^{++} - Mg^{++} bağımlı endonükleaz, DNA kırıkları oluşturur. Kırıklar nükleozomların arasından mono veya oligonükleozomal olarak meydana gelir. 180 baz çifti ve katları şeklinde kırılma oluşur (47).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, 28 Nisan 2006 – 29 Kasım 2007 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırmalar Merkezi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Patoloji Anabilim Dalı, Genetik Anabilim Dalı ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı imkanları kullanılarak gerçekleştirildi.

Çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alınarak ve Bilimsel Araştırma Projeler Biriminden (Proje no:TT-06-10) alınan mali destekle yapılmıştır.

Çalışmamızda Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Veterinerlik Fakültesi'nden temin edilen ağırlıkları ortalama 2000-2500 gr. olan 36 adet matür (24-32 hafta) Yeni Zellanda türü Albino tavşan kullanıldı. Tavşanlar Tecnoplast Buguggiate® (İtalya) marka kafeslerde 3 ve 4' erli gruplar halinde çalışma boyunca muhafaza edildi.

Denekler üç ana guruba ayrıldı ve hepsinin sağ femurları 1/3 cisim bölgesinden gigli testere yardımıyla osteotomize edildi. Sadece femur kırığı oluşturulup alçı tespiti yapılan gruba KFK (n= 12) adı verildi. Femur kırığı oluşturulup rimirizasyon uygulanarak intramedüller çivi uygulanan gruba RFK ve femur kırığı oluşturulup rimirizasyon yapılmadan (unrimirize) intramedüller çivi yerleştirilen gruba da UFK adı verildi. Her grup kendi içinde postoperatif sakrifikasyon sürelerine göre; 1. ve 7. gün olarak iki alt gruba ayrıldı.

KFK₁ (n=6): Sadece femur kırığı oluşturulup birinci gün sakrifiye edilen grup

KFK₇ (n=6): Sadece femur kırığı oluşturulup yedinci gün sakrifiye edilen grup

RFK₁ (n=6): Femur kırığı oluşturduktan sonra rimirize intramedüller çivileme yapılan ve birinci gün sakrifiye edilen grup

RFK₇ (n=6): Femur kırığı oluşturduktan sonra rimirize intramedüller çivileme yapılan ve yedinci gün sakrifiye edilen grup

UFK₁ (n=6): Femur kırığı oluşturduktan sonra unrimirize intramedüller çivileme yapılan ve birinci gün sakrifiye edilen grup

UFK₇ (n=6): Femur kırığı oluşturduktan sonra unrimirize intramedüller çivileme yapılan ve yedinci gün sakrifiye edilen grup

Cerrahi Uygulama

Tavşanlar kuru temiz bir ortamda yaşatılmış ve ezilmiş arpa, kuru yonca ve mevsime uygun yeşilliklerle beslenmiştir. Müdahale hayvanların yerlerine alışması için bir ay sonra yapılmıştır ve operasyondan 12 saat önce hayvanlar aç bırakılarak yalnızca su içmelerine izin verildi.

Ameliyattan bir saat önce tüm tavşanlara profilaktik olarak 75mg/kg Sefazolin (Sefazol[®] Mustafa Nevzat İlaç Sanayi-İstanbul-Türkiye) intramusküler (im) yolla verildi. Ameliyatlarda anestezi yöntemi olarak intramusküler yolla 80mg/kg Ketamin hidroklorür(Ketalar[®] Parke & Davis-Türkiye) ile 8mg/kg Midazolam (Dormicum[®], Roche, Fransa) verilerek genel anestezi sağlandı. Daha sonra operasyon için tavşanların sağ tibia ve femuru kasıklarına kadar tıraş edildi. Denek operasyon masasına alındıktan sonra, sağ alt ekstremitesi kasığa kadar Polivinil Pirolidon-İyot (Batticon[®], Adeka, Samsun, Türkiye) ile dezenfekte edilip boyandı. Ameliyat sahası açıkta kalacak şekilde steril kompresler örtüldü ve sağ ayak steril spançla kapatıldı. Sağ uyluk 1/3 orta lateral kesim anterior yüzde bacak uzun eksen doğrultusunda yapılan 2-3cm insizyonla cilt, cilt altı, fascia geçilip periosta ulaşıldı. Femur 1/3 orta kısımdan periostun hemen altından periost sıyrılmadan gigli testere yardımıyla transvers olarak osteotomize edildi. Oyma işlemi uygulanan deneklerde kesilen

seviyeden proksimal ve distale doğru kemiğin medullası, uygun kalınlıktaki oyucular ile oyularak rimirize edildi. Bu gruptaki tüm deneklerin femurlarına medüller kanalın en dar genişliğine uygun olarak 4.5mm'lik Kirschner teli kırık alanından proksimale doğru gönderilip fossa priformisten retrograd olarak çıkartılıp kırığı distal parçasına intramedullar olarak yerleştirildi ve çivi suprakondiler femur distaline dayanacak kadar proksimalden gönderilip, intramedüller tespit yapıldı.

Oyma işlemi uygulanmayan deneklere 4.0mm'lik solid intramedüller çivi yerleştirildi. Yara, cildin 3/0 keskin iğneli Vicryl (Johnson & Johnson®, Brüksel, Belçika) ile usulüne uygun olarak kapatıldı ve Polivinil Piroolidon-İyot (Batticon®, Adeka, Samsun, Türkiye) ile silinerek üzeri steril gazlı bezle örtüldü. Kontrol grubundaki deneklere beli saran alçı uygulandı, diğer gruplardaki deneklere ise ek tespit uygulanmadı. Tavşanlar anestezi etkisinden kurtulup uyanana kadar diğer tavşanlardan izole edildi. Daha sonra normal günlük aktivitelerini yapacak şekilde önceki kafeslerine alındı. Tavşanlara her hangi bir hareket kısıtlaması uygulanmadı. Ameliyat sonrası ilk günde sakrifikasyon uygulanmayacak deneklere tek doz 75 mg / kg Sefazolin (Sefazol® Mustafa Nevzat İlaç Sanayi—İstanbul-Türkiye) intramusküler (im) yolla verildi.

Enstrumanlar ve İmplantlar

Kullanılan enstruman ve implantlar standart AO/ASIF çivileme tekniğini tavşanda uygulamak için özel olarak yaptırıldı. Eğimli keskin uçlu 3mm'lik Steinman çivisi medüller kaviteyi açmak için kullanıldı. Oyucular femur diafiz shaftına uygun olarak 3.2mm'den başlayıp 0.2mm artan çaplarla en son 4.4mm olarak hazırlandı. İntramedüller çiviler 3.5, 4.0 ve 4.5mm'lik solid çivi olarak dizayn edilip özel sipariş olarak yaptırıldı (Hipokrat®, İzmir, Türkiye).



Resim 3. Cerrahi alanın hazırlanması



Resim 4. Sağ femur diafizinin eksplorasyonu



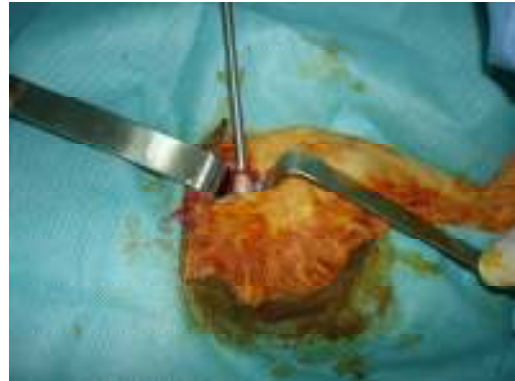
Resim 5. Gigli testere yardımıyla kemiğin osteotomi yapılması



Resim 6. Osteotomi sonrası kırık hattı



Resim 7. Femurun retrograd ve antegrad olarak oyulması



Resim 8. İntramedüller çivinin retrograd olarak yerleştirilmesi



Resim 9. Kırığın çivi yardımıyla redüksiyonu



Resim 10. Cerrahi alanın sutureasyonu



Resim 11. Çalışmada kullanılan intramedüller çiviler ve oyucular

Tablo 2. Gustavo ve ark. akciğer hasarının histopatolojik skorlanması

Akciğer Histopatolojisinin Sayısal Skorlaması

	0	1	2	3
Alveolar septa	Tüm septalar ince	Sahanın 1/3 ünden az alanında konjuge alveolar septa	Sahanın 2/3 lük kısmında konjuge alveolar septa	2/3 lük kısmından daha fazla konjuge alveolar septa
Alveolar hemoraji	Hemoraji yok	5 alveolide en az 5 eritrosit	5-10 alveolide en az 5 eritrosit	10 dan fazla alveolide en az 5 eritrosit
İntraalveolar fibrin	Fibrin yok	Sahanın 1/3 ünden az alanında	Sahanın 2/3 ünden az alanında	Sahanın 2/3 fazla alanında
İntraalveolar infiltrasyonlar	Her intraalveolar alanda beşten az hücre	Her sahada 5- 10 hücre	Her sahada 10- 20 hücre	Her sahada 20 den fazla hücre

Operasyondan sonraki ilk gün KFK₁, RFK₁ ve UFK₁ grubundaki deneklerin, yedinci günde KFK₇, RFK₇ ve UFK₇ grubundaki denekler sakrifiye edildi. Sakrifikasyon işleminden önce tüm deneklerin biyokimyasal inceleme için [myeloperoksidaz (MPO), Süperoksit dismutaz (SOD), Malonildialdehit (MDA) ve katalaz] kulak venlerinden 10cc venöz kan örneği alınarak düz, EDTA'lı ve heparinize tüplere konulup serum örnekleri 15 dakika içinde, oda sıcaklığında 3500 devir/dak hızda beş dakika süreyle santrifüj edilip serum ve plazması ayrıldıktan sonra oksidan-antioksidan düzeylerinin ölçümleri için test gününe kadar -70 derecede saklandı (SANYO® MDF-U73V Osaka, Japonya).

Sakrifikasyon işlemi ketamin/xylasin anestezisi altında %26 Sodyum Pentobarbital'in (Pentothal Sodium®-Abbott, Illinois, U.S.A.) 1mg/kg intraperitoneal yolla verilmesiyle yapıldı.

Sakrifiye edilen tavşanların sternum üstünden göğüs boşlukları açılarak genetik ve biyokimyasal incelemeler için sağ akciğerin her üç lobundan olacak şekilde 0.5x0.5cm'lik ve 1cm derinlikte akciğer dokuları alınıp endorf tüplere yerleştirildi. Transmisyon elektron mikroskopisi (TEM) için sağ akciğerin üst lobundan olmak üzere tamponlanmış %1 Osmium tetroxit içeren tüplere akciğer dokuları yerleştirildi. Histolojik değerlendirme için % 10'luk tamponlanmış formalin solüsyonu içine yine sağ akciğerin üst lobundan akciğer dokuları tespit için konuldu. Her deneğin akciğer sağ orta lobundan 5mm x 5mm x 10mm ebadında akciğer dokusu da elde edilerek elektronik hassas terazide tartılıp yaş ağırlık olarak kaydedildi. Daha sonra bu dokular alüminyum folyoya sarılarak etüvün içinde 90°C'de 72 saat kuruması beklendi. Daha fazla ağırlık değişiminin olmadığı tespit edilince dokular tekrar tartılarak kuru ağırlık sonuçları elde edildi.

Histopatolojik İnceleme

Histolojik inceleme hem Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı hemde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında görevli birbirinden bağımsız iki araştırmacı tarafından yapıldı. Akciğer dokusu değişik derivasyonlarda alkolde dehidrate edilip ksilol ile muameleyi takiben

parafin bloklara gömüldü. Takiben 5µ kalınlığında kesitler alınarak Hematoksilen-Eosin ile boyandı ve ışık mikroskobunda x400 büyütme altında yaklaşık her sahada 300 alveoli sayılarak değerlendirildi.

Akciğerde saptanan akut travma bulguları tavşan akciğerinde Gustavo ve ark. tarafından Tablo 2’de tanımlanmış bir derecelendirme sistemi ve hasarlanma skorlama formülü kullanılarak sınıflandırılıp değerlendirildi (48).

$$\text{Hasarlanma skoru} = \left[\frac{(\text{alveolar hemoraji skoru} / \text{saha sayısı}) + 2 \times (\text{alveolar infiltrasyon skoru} / \text{saha sayısı}) + 3 \times (\text{fibrin skoru} / \text{saha sayısı}) + (\text{alveolar septal konjesyon skoru} / \text{saha sayısı}) \right] / \text{toplam alveol sayısı}$$

Elektron Mikroskopik İnceleme

Transmisyon elektron mikroskopi (TEM) incelemeleri için Hacettepe Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında yapıldı. Akciğerin hep aynı bölgesinden yaklaşık 5x5x10 mm boyutta elde edilen doku örnekleri Sorenson’un fosfat tamponu içindeki % 2.5’luk gluteraldehit ile iki saat oda sıcaklığında tespit edildikten sonra tampon solüsyonunda yıkandı. Daha sonra doku parçaları fosfat tamponlu %1’lik Osmiyum tetroksit içinde 4⁰C’de bir saat süreyle tekrar tespit edildi. Dereceli etil alkollerden geçirilerek dehidrate edilen spesmenler araldite (Cy 212, Agar) gömüldü. Yarı ince kesitler, metilen mavisi-Azur II ile boyandıktan sonra Leica DMR model (Wetzlar, Almanya) ışık mikroskobu ve bağlantılı dijital kamera ile incelenip kaydedildi. İnce kesitler uranil asetat - kurşun sitratla boyandıktan sonra Jeol JEM1400 (Tokyo, Japonya) marka elektron mikroskobunda Orius marka dijital kamera ile incelenerek kaydedildi. Yarı ince ve ince kesitler kan-hava bariyerinin yapısı ve hücresel içeriği açısından, birbirinden bağımsız iki histolog tarafından, her örnekten en az 4 blok yapılarak, her bloktan en az 10’ar kesit incelenmek suretiyle x400 büyütmede değerlendirilerek elde edilen sonuçlar not edildi.

DNA Fragmantasyonunun Değerlendirilmesi

Alınan akciğer dokularındaki DNA kırılmalarını göstermek için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Ana Bilim Dalında doku örnekleri üç kez %96'lık Etanol'den geçirildi ve kurumaya bırakıldı. Dokular kuruduktan sonra çekirdek parçalama tamponu (10mM Tris-HCL (PH=7.5) 0.44M NaCl, 2mM EDTA (PH=7,2)) ile etkileştirildi. zerine 50µl (25 mg/ml) proteinaz-K eklendi. 56°C'de homojenize olana kadar inkübe edildi (homojenize olma süresi içerisinde belli aralıklarla Proteinaz-K eklendi). Dokular homojenize olduktan sonra üzerine eşit hacimde fenol-kloroform (1:1) eklendi ve iyice vortekslendi. 13.000rpm'de 3 dak santrifüj edildi. st kısmı eşit hacimde İzopropanol içerisine alındı. Alt st edildi. 13000rpm'de 3 dak santrifüj edildi. st kısmı atılarak alttaki DNA pelleti % 70'lik Etanol ile yıkandı ve kurumaya bırakıldı. Kurutulduktan sonra üzerine 100µl distile su eklendi (49). Ardından 37 C'de 30dak inkübe edildi ve eşit hacimlerdeki örnekler alınarak %2'lik agaroz jele yüklendi. DNA belirteci eşitliğinde 75V'ta 90 dak süresince yürütüldü. UV transilminatr ile fotoğraflar çekildi.

Biyokimyasal Değerlendirme

Toplam 36 deneğin akciğer dokularından ve sakrifikasyon öncesi elde edilmiş olan plazmasına ayrılmış venöz kanlarından alınan örneklerde Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalında Malonildialdehit (MDA), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve myeloperoksidaz (MPO) düzeyleri çalışıldı.

Malonildialdehit Tayini

Lipid peroksidasyonunun yıkım ürünlerinden olan MDA'in ölümünde kullanılan spektrofotometrik metodların büyük bir kısmı, MDA'in, tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girerek, 532nm dalga boyunda maksimum absorbands veren pembe renkli bir kompleks oluşturması prensibine dayanmaktadır (50).

Doku ve plazma MDA Tayini

Plazma ve akciğer dokusu MDA tayininde, Ohkawa ve ark. (50) tarafından geliştirilen metod kullanıldı.

Çözeltiler

1. % 8.1 Sodyum dodesil sülfat (SDS)
2. % 20 Asetik asit, pH 3.5
3. %0.8 TBA
4. n-Butanol/Piridin karışımı (15:1; v/v)
5. 5.848 M MDA (stok standart)

Çalışma

Akciğer doku homojenatı (1/10 w/v)'nın santrifüjlenmesiyle ve buzları çözülen plazmalardan elde edilen süpernatant, MDA ölçümünde kullanıldı. Süpernatantlardan 0.1 ml alınıp kapaklı cam tüplere konuldu. Üzerlerine sırasıyla 0.1 ml SDS, 0.75 ml asetik asit, 0.75 ml TBA ve 0.3 ml distile su eklenerek iyice karıştırıldı. Tüpler, kaynar su banyosunda 60 dk kaynatıldı. Musluk suyu altında soğutulan tüplere 0.5 ml distile su ve 2.5 ml n-butanol/piridin karışımı ilave edilerek vorteksle iyice karıştırıldı. Ekstraksiyonu takiben, 4°C'de 4000 rpm'de 15 dk santrifüj edilen tüplerin üst kısmında oluşan, pembe renkli organik fazın absorbansı, 532 nm'de, distile su ile aynı şekilde çalışılan köre karşı ölçüldü. Değerlendirme standart eğri üzerinden yapıldı.

Standart Serinin Hazırlanması

Stok MDA (5.848 M) çözeltisinden 100nmol/ml konsantrasyonda ara stok hazırlandı. Ara stok standarttan, deney ortamında (2.0 ml) 0.25; 0.5; 1.0; 1.5; 2.0; 3.0nmol MDA/ml olacak şekilde, sırasıyla 5; 10; 20; 30; 40; 60nmol/ml konsantrasyonlarında MDA çalışma standartları hazırlandı. Standart serinin her birinden 0.1ml alınarak numune gibi çalışıldı.

Standart eğriden bulunan plazma MDA seviyeleri nmol/ml olarak verildi. Standart eğriden bulunan doku MDA seviyeleri (nmol/ml), aynı süpernatantlarda tayin edilen, miligram protein başına verildi (nmol MDA/mg protein).

Süperoksit Dismutaz Aktivitesi Tayini

Çalışmaya alınan tavşanların plazma ve akciğer dokularındaki süperoksit dismutaz aktivitesi tayininde, Sun ve ark. (51) tarafından geliştirilen metod kullanıldı.

Metodun prensibi: Ksantin oksidaz (XO) ile ksantin oksidasyonu sırasında açığa çıkan O_2^- , nitroblue tetrazolium (NBT) gibi boyar maddeleri redükleyerek formazonlan oluşturmaktadır. Süperoksit anyonunun, H_2O_2 'ye dismutasyonunu sağlayan SOD varlığında, XO reaksiyonuyla üretilen O_2 sürekli tüketileceğinden, NBT ile reaksiyona giren O_2 miktarı azalacak ve bu yolla formazon oluşumu önlenecektir. SOD aktivitesi, XO'nun katalizlediği tepkimede, NBT redüksiyonunun inhibisyon derecesine bağlı olarak ölçülebilir.

Çözeltiler

1. 0.01 M Fosfat tamponu, pH7.0
2. 0.3 mM Ksantin
3. 150 μ M NBT
4. 0.4 M Sodyum karbonat
5. 0.6 mM EDTA
6. 1 gr/L BSA
7. 0.8 mM $CuCl_2$
8. 2 M Amonyum sülfat
9. 167 Ü/L XO (Sigma X- 1875) (2 M soğuk amonyum sülfat içinde hazırlanır)
10. 0.6 mg/ml SOD (Sigma S- 2515) (stok standart)

Akciğer Doku Örneklerinin Hazırlanması: Akciğer doku homojenatı (1/10 w/v)'nın 13.200rpm'de 30 dakika santrifüjlenmesiyle elde edilen süpernatanın 0.05 ml' si, 0.01 M fosfat tamponu (pH 7.0) ile 1/10 oranında dilüe edilerek, SOD ölçümünde kullanıldı.

Çalışma

SOD aktivitesi tayin edilecek plazma ve AC dokusundaki her numune için, toplam hacim 2.45 ml olacak şekilde, aşağıdaki konsantrasyonlarda bir deney karışımı hazırlandı:

0.3 mM Ksantin	1.0 ml
150 µM NBT	0.5ml
0.4 M Sodyum karbonat	0.3 ml
0.6 mM EDTA	0.5 ml
1 gr/L BSA	0.15ml

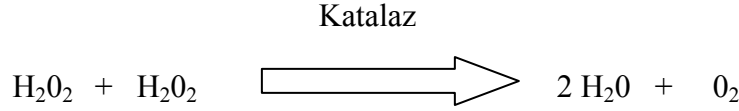
Deney karışımı pipetlenen numune tüplerinin üzerine plazma yada AC doku homojenatlarından elde edilen, 0.5 ml dilüe süpernatant ve deney karışımı içeren kontrol tüpüne, 0.5 ml 0.01 M fosfat tamponu (pH 7.0) ilave edildi. Deney tüpleri 25 °C'de 5 dak inkübe edildikten sonra, her birinin üzerine, eşit zaman aralıkları ile, 0.05 ml 167 U/L XO eklenerek reaksiyon başlatıldı. Tüpler, 25 °C'de 20 dak süreyle tekrar inkübe edildi. Bu sürenin sonunda yine eşit zaman aralıklarıyla tüplere 1 ml 0.8mM CuCl₂ ilavesi ile reaksiyon durduruldu. Numune ve kontrol tüplerinde, formazon oluşumundan kaynaklanan renk şiddeti, 560nm dalga boyunda, distile su körüne karşı, spektrofotometrede okundu. SOD içermeyen kontrol tüpünde maksimum formazon oluşumu (OD: 0.250) gözlemlendi.

Plazma sonuçları spesifik aktivite cinsinden, Ü/ml şeklinde verildi. Protein miktarı da tayin edilen AC doku homojenatlarında, SOD aktivitesi, spesifik aktivite cinsinden, Ü/mg protein olarak verildi.

Katalaz Aktivitesi Tayini

Katalaz aktivitesi, plazmada Beers ve Sizer (52) ve AC dokusunda, Lück (53) tarafından geliştirilen metodlarla tayin edildi.

Bu metodlar (52,53), prensip olarak, katalaz ile su ve oksijene parçalanan H₂O₂ miktarının, 240nm'de zamana bağlı OD düşüşü şeklinde izlenmesi esasına dayanmaktadır.



Çözeltiler

1. 0.05 M Fosfat tamponu, pH 7.0
2. 37.5 mM Tamponlanmış H₂O₂ substratı (taze hazırlanır)
3. 1/150 M Fosfat Tamponu, pH 7.0
4. 17.0 mM Tamponlanmış H substratı (taze hazırlanır)

Plazmanın Hazırlanması: Çalışma günü çözdürülen plazmalar, soğuk distile su ile 1/5 oranında dilüe edilerek, 3000 rpm'de 20 dk santrifüjlendi. Elde edilen plazma 0.05 M fosfat tamponu (pH 7.0) ile 1/500 oranında dilüe edildikten sonra, 5 dk içinde, katalaz aktivitesi tayininde kullanıldı.

AC Doku Örneklerinin Hazırlanması: AC doku homojenatı (1/10 w/v)'nın, 13200 rpm'de 30 dk santrifüjlenmesiyle elde edilen süpernatant, 1/150 M fosfat tamponu (pH 7.0) ile 1/10 oranında dilüe edildikten sonra, 5 dk içinde, katalaz aktivitesi tayininde kullanıldı.

Çalışma

Plazma katalaz aktivitesi tayini sırasında, quartz küvetlere aktarılan 2.0 ml dilüe plazma üzerine 1.0 ml 37.5 mM tamponlanmış H₂O₂ substratı pipetlenerek reaksiyon başlatıldı.

AC katalaz aktivitesi tayini sırasında, quartz küvetlere aktarılan 3.0 ml 17.0 mM tamponlanmış H₂O₂ substratı üzerine 20 µl dilüe doku süpernatantı pipetlenerek reaksiyon başlatıldı. Oda sıcaklığında yürütülen reaksiyonlar sırasında, plazma ve AC doku örneklerine ait numune tüplerinin OD'leri, kendi fosfat tamponu körlerine

karşı, UV-spektrofotometrede 240 nm dalga boyunda izlendi. Δt değeri 60 Saniye (sn)'den fazla olan reaksiyonlar, numune hacmi arttırılarak tekrarlandı.

Plazmaya ait deney karışımlarındaki ünite değerleri, çalışma sırasında yapılan işlemlere karşılık gelen dilüsyon faktörleriyle çarpılarak, Ü/ml değerlerine geçildi. AC dokusu katalaz aktivitesi, miligram protein başına (Ü/mg protein) hesaplanarak, spesifik aktivite cinsinden verildi.

Miyeloperoksidaz (MPO)Aktivitesi

Lökosit aktivasyonun göstergesi olarak doku MPO aktivitesi ölçümü kullanıldı.

Plazmanın Hazırlanması: MPO aktivitesi, tetrametilbenzidinin H₂O₂ bağımlı oksidasyonun ölçülmesiyle tayin edildi (54). Toplam 1 ml olan aktivite ölçüm ortamı;

- 1) 50 mM fosfat tamponu (pH: 5.4)
- 2) % 0.5 HETAB,
- 3) 1.6 mM tetrametilbenzidin
- 4) 50 ml enzim
- 5) 1 mM hidrojenperoksit içermektedir.

Çalışma

Tepkime hidrojenperoksit eklenmesiyle başlatıldı ve ilk hızı spektrofotometrede 655 nm'de yazıcıyla kaydedildi. İlk hızın lineer olduğu bölgeden yararlanılarak dakikada optik dansite değişimi bulundu. 37 C° 'de dakikada 10 optik dansite değişmesini sağlayan enzim aktivitesi bir ünite olarak tanımlandı ve enzim aktivitesi gram yaş dokusu başına uluslararası ünite (IU) olarak hesaplandı.

Plazmaya ait deney karışımlarındaki ünite değerleri, çalışma sırasında yapılan işlemlere karşılık gelen dilüsyon faktörleriyle çarpılarak, Ü/ml değerlerine geçildi.

AC Doku Örneklerinin Hazırlanması: Akciğer sağ lobu MPO aktivitesi ölçmek için kullanıldı. Akciğer dokusunda MPO aktivitesi MPO tarafından oksitlenen H₂O₂'nin, O-dianisidine redüklenmesi ve bu redüklenmiş ürünün 460 nm'de absorbanslarının ölçülmesi esasına dayanmaktadır (54).

Çözeltiler:

1. 50 mM/L $K_2HPO_4/KHPO_4$ tamponu (pH=6)
2. O-dianisidine dihidroklorid (%1)
3. 5 mM/L EDTA
4. 100 mM/L potasyum fosfat tamponu
5. %3 H_2O_2
6. %0.5 hexadecylmetil amonyum bromid

Çalışma :

Doku örneklerinin her biri tartılarak 50 mM/L potasyum fosfat tamponu, 5 mM/L EDTA ve %0.5 hexadecylmetil amonyum bromid içinde 1:10 homojenize edilmiştir. Hazırlanan homojenizatlar 3000 g'de 30 dakika 4°C'de santrifüj edilip süpernatantlarına ayrılmıştır. 100 µl süpernatanta 2.90 ml (100 mM/L potasyum fosfat tamponu + %3 H_2O_2 +O-dianisidine dihidroklorid karışımı) eklenerek 460 nm'de 3 dakikalık absorban değişimleri gözlenmiştir.

AC dokusu MPO aktivitesi H_2O_2 'nin molar absorbtivite katsayısı kullanılarak üniteye çevrilip değerler miligram protein başına (Ü/mg protein) doku olarak alınmıştır.

İstatistiksel Değerlendirme

Tüm veri istatistikleri SPSS for Window's 11.0 istatistik programı ile gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi ve normal dağılıma uygun bulundu. Gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal Wallis ANOVA test ile yapıldı. Anlamlılık durumunda Mann-Whitney U test kullanıldı. Birinci ve 7. günde ki grup içi verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U test kullanıldı. Verilerin doku ve plazma değerleri ile ıslak/kuru oranları ve histopatolojik skorlama arasında bağlantı olup olmadığı Pearson Correlation test ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel değerlendirmeler için $P<0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

BİYOKİMYASAL BULGULAR

Plazmada MDA ölçüm sonuçlarına göre; 1.gün plazma MDA düzeyleri açısından gruplar karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel anlamlı fark bulunmazken 7.gün plazma MDA düzeyleri RFK grubunda KFK ve UFK gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Tüm gruplarda birinci gün ve 7. gün ölçülen grup içi plazma MDA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). 7. gün ölçülen MDA değerleri tüm gruplarda artmıştı (Tablo 3).

Tablo 3. Plazma MDA düzeyleri (nmol/ml)

	1. gün	7. gün	Z	p
RFK	2,64 ± 0,47	6,50 ± 1,46 *	-2,201	0,028
KFK	1,917± 0,29*	2,63 ± 0,36	-2,201	0,028
UFK	2,71 ± 0,30	3,46 ± 0,40	-2,201	0,028
X²	9,78	14		
p	0,07	0,01		

Akciğer dokusunda MDA ölçüm sonuçlarına göre; 1.gün ve 7. gün akciğer MDA düzeyleri açısından gruplar karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel anlamlı fark bulunmazken ($p>0,05$), RFK grubunda 1.gün ve 7. gün elde edilen doku MDA değerleri açısından 7. günde ölçülen MDA düzeyi 1. gündeki MDA değerlerinden anlamlı olarak düşük olarak bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Akciğer dokusunda MDA düzeyleri (nmol MDA/mg protein)

	1. gün	7. gün	Z	p
RFK	0,65 ± 0,18	0,19 ± 0,02	-2,201	0,028
KFK	0,59 ± 0,11	0,24 ± 0,42	-0,105	0,91
UFK	0,51 ± 0,34	0,17 ± 0,04	-1,57	0,11
X²	0,43	1,36		
P	0,80	0,504		

Plazmada ölçülen MPO sonuçlarına göre; 1. gün plazma MPO düzeyleri açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p>0,05$), 7. gün plazma MPO düzeyi RFK grubunda UFK ve KFK gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). UFK grubunda elde edilen değer KFK grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Tüm gruplar arasında, birinci gün ve 7. gün ölçülen plazma MPO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). 7. gün ölçülen MPO değerleri tüm gruplarda azalmıştı (Tablo 5).

Tablo 5. Plazma MPO düzeyleri (Ü/ml)

	1. gün	7. gün	Z	p
RFK	127,2 ± 16,3	108,2 ± 19,2*	-2,201	0,028
KFK	134,3 ± 38,3	77,4 ± 20,2	-2,201	0,028
UFK	115,9 ± 15,5	91,1 ± 11,3*	-2,201	0,028
X²	1,36	6,77		
p	0,504	0,034		

Akciğer dokusunda ölçülen MPO sonuçlarına göre; 1. gün ve 7.gün MPO düzeyleri açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. KFK grubundaki 1. ve 7. gündeki MPO düzeyleri UFK ve RFK grubundan anlamlı olarak düşüktü ($p<0,05$). Tüm gruplar arasında, birinci gün ve 7. gün ölçülen plazma MPO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). 7. gün ölçülen MPO değerleri tüm gruplarda azalmıştı (Tablo 6).

Tablo 6. Akciğer dokusundaki MPO düzeyleri (Ü/mg protein)

	1. gün	7. gün	Z	p
RFK	4,72 ± 0,88	3,19 ± 1,02	-2,20	0,028
KFK	3,24± 0,506*	2,62 ± 0,39*	-2,20	0,028
UFK	4,61 ± 0,86	4,07 – 0,74	-2,20	0,028
X²	7,90	6,77		
p	0,019	0,034		

Plazmada ölçülen SOD sonuçlarına göre; 1. gün ve 7. gün plazma SOD düzeyleri açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). 1. gün elde edilen değerlerde RFK grubunda daha yüksek SOD düzeyleri tespit edilirken 7. gündeki plazma SOD düzeyi UFK grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Tüm gruplar arasında, birinci gün ve 7. gün ölçülen plazma SOD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). RFK grubunda 1. günde elde edilen SOD düzeyinin 7. gün azaldığı, KFK ve UFK gruplarında ise 7. gün artış olduğu tespit edildi (Tablo 7).

Tablo 7. Plazma SOD düzeyleri (Ü/ml)

	1. gün	7. gün	Z	p
RFK	2,08 ± 0,33*	1,81 ± 0,22	-2,201	0,028
KFK	1,20 ± 0,18	1,50 ± 0,12	-2,201	0,028
UFK	1,70 ± 0,33	2,25 ± 0,30*	-2,201	0,028
X²	12,03	13,20		
p	0,002	0,001		

Akciğer dokusunda ölçülen SOD sonuçlarına göre; 1. gün elde edilen değerler karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0,05$). RFK grubunda elde edilen doku SOD düzeyi KFK ve UFK gruplarına göre anlamlı olarak yüksekti. 7. günde ölçülen SOD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Tüm gruplar arasında, birinci gün ve 7. gün ölçülen plazma SOD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu

($p < 0,05$). RFK ve UFK grubunda 1. günde elde edilen SOD düzeyinin 7. gün azaldığı, KFK grubunda ise 7. gün artışın olduğu tespit edildi (Tablo 8).

Tablo 8. Akciğer dokusu SOD düzeyleri (Ü/mg protein)

	1. gün	7. gün	Z	p
RFK	1,32 ± 0,10*	0,79 ± 0,06	-2,201	0,028
KFK	0,60 ± 0,07	0,75 ± 0,04	-2,201	0,028
UFK	1,06 ± 0,07	0,86 ± 0,08	-2,201	0,028
X²	14,74	4,99		
p	0,001	0,082		

Plazmada ölçülen katalaz sonuçlarına göre; 1. gün RFK grubunda elde edilen plazma katalaz düzeyi KFK ve UFK gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$). Yedinci günde ölçülen katalaz değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$). RFK ve KFK gruplarında 1. gün ve 7. gün elde edilen plazma katalaz düzeyleri istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). RFK grubunda 1. gündeki değerler 7. günde azalmış olarak tespit edilirken KFK grubunda 7. gündeki değerlerde yükselme olduğu tespit edildi. UFK grubunda 1. ve 7. gün elde edilen değerler arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi ($p < 0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Plazma katalaz düzeyleri (Ü/ml)

	1. gün	7. gün	Z	p
RFK	5,78 + 0,97*	4,68 ± 0,98	-2,201	0,028
KFK	4,20 ± 0,28	5,39 ± 0,44	-2,201	0,027
UFK	4,91 ± 0,77	5,19 ± 1,16	-2,201	0,60
X²	8,56	1,73		
p	0,014	0,42		

Akciğer dokusunda ölçülen katalaz sonuçlarına göre 1. gün ve 7. gün ölçülen düzeyler açısından tüm gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmedi ($p > 0,05$). RFK ve KFK gruplarında 1. gün ve 7. gün elde edilen plazma katalaz düzeyleri istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). RFK grubunda 1. gündeki değerler 7. günde yükselmiş olarak tespit edilirken, KFK

grubunda 7. gündeki değerlerde azalmanın olduğu tespit edildi. UFK grubunda 1. ve 7. gün elde edilen değerler arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi ($p < 0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10 . Akciğer dokusu katalaz düzeyleri (Ü/mg protein)

	1. gün	7. gün	Z	p
RFK	0,56 ± 0,35	0,76 ± 0,05	-1,99	0,046
KFK	0,78 ± 0,06	0,71 ± 0,06	-1,99	0,046
UFK	0,51 ± 0,45	0,78 ± 0,06	-0,94	0,34
X²	1,62	3,40		
p	0,44	0,182		

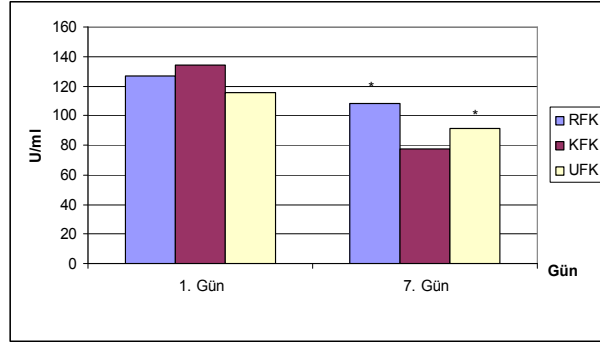
ISLAK / KURU ORANLARININ DEĞERLENDİRME BULGULARI

1. gün elde edilen ıslak/kuru oranları açısından gruplar karşılaştırıldığında KFK grubunda elde edilen değerler RFK ve UFK grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,05$). 7. gün elde edilen değerler gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmedi ($p > 0,05$). Tüm gruplar arasında, 1. gün ve 7. gün elde edilen ıslak/kuru oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo11).

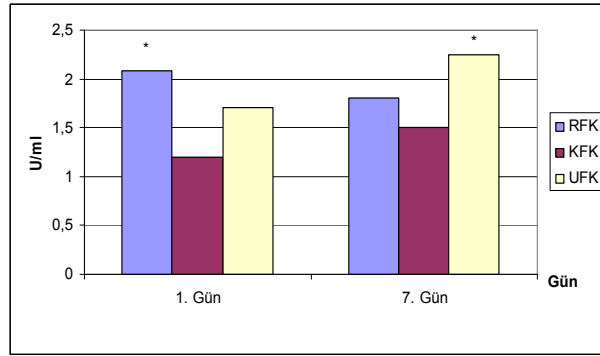
Tablo 11. Islak / Kuru oranları düzeyleri (gr).

	1. gün	7. gün	z	p
RFK	0,00144 ± 0,0004	0,0020 ± 0,0011	-1,48	0,13
KFK	0,0002 ± 0,00089*	0,0013 ± 0,00029	-1,57	0,116
UFK	0,0009 ± 0,00036	0,0008 ± 0,00034	-0,13	0,89
X²	6,86	5,82		
p	0,032	0,054		

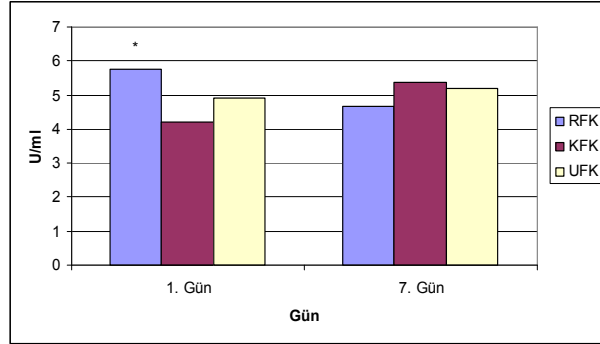
Grafik 1. Plazma MDA düzeyleri



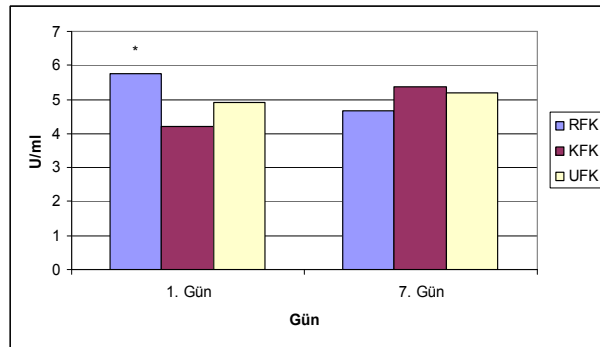
Grafik 2. Plazma MPO düzeyleri



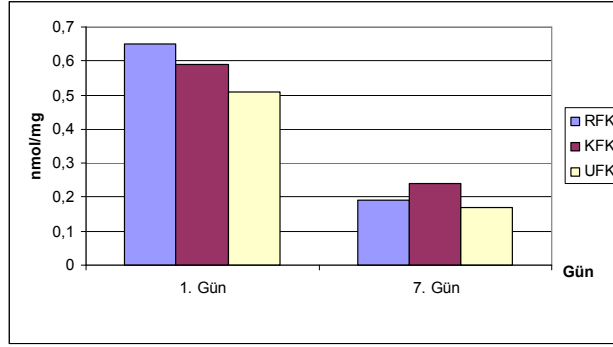
Grafik 3. Plazma SOD düzeyleri



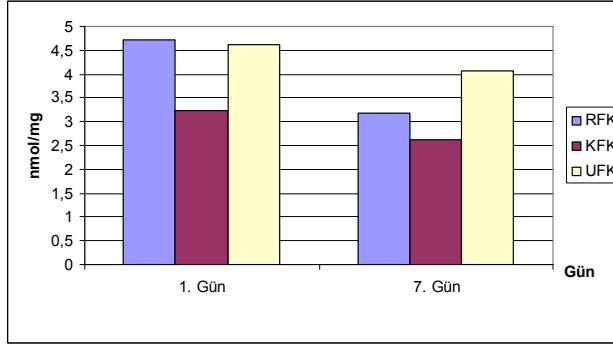
Grafik 4. Plazma katalaz değerleri



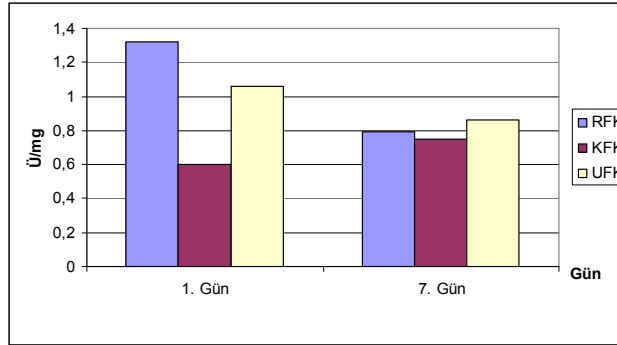
Grafik 5. Akciğer MDA düzeyleri



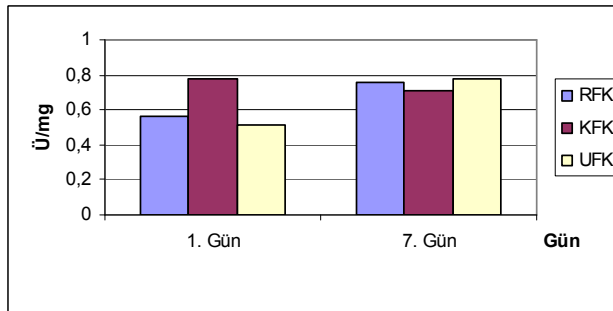
Grafik 6. Akciğer MPO düzeyleri

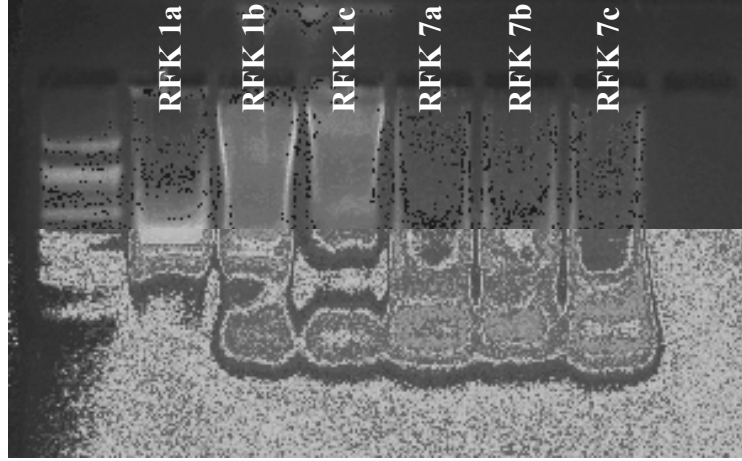


Grafik 7. Akciğer SOD düzeyleri

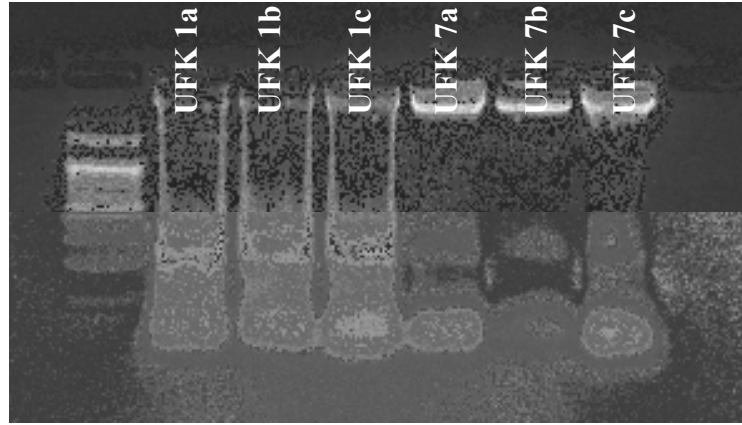


Grafik 7. Akciğer katalaz düzeyleri

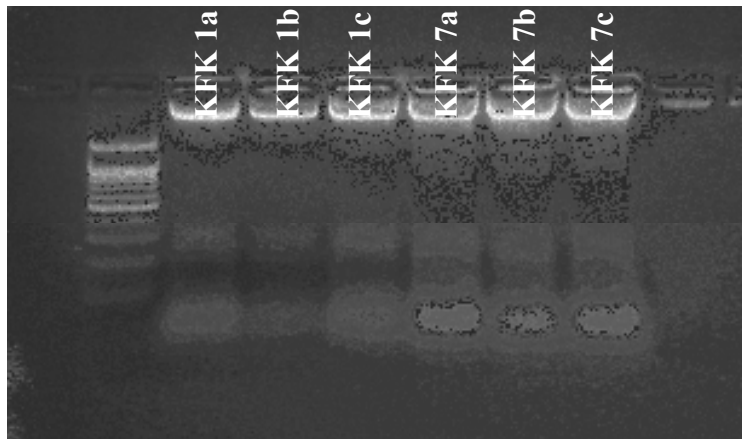




Resim 12. RFK1 (ilk üç sıra) gurubundaki kırılma miktarının fazlalığı ve kırılmanın RFK7 (sağdaki üç sıra) gurubunda devam edişi.



Resim 13. UFK1 gurubunda (baştan ilk üç sıra) kırılma miktarının fazlalığı ve kırılmanın UFK7 (sağdan ilk üç sıra) gurubunda azalarak devam edişi.



Resim 14. En az kırılmaların KFK1 (soldaki ilk üç sıra) ve KFK7 (sağdan ilk üç sıra) gurularında olduğu görülüyor.

DNA FRAGMENTASYONU BULGULARI

Elde ettiğimiz bulgularda en az DNA kırılmasının, KFK1 ve KFK7 olarak adlandırdığımız kontrol grubunda meydana geldiğini gördük. En fazla kırılma ise 1. gün elde edilen RFK ve UFK gruplarında gözlemlendi. 7. günde gözlemlenen kırılmaların UFK grubunda devam ettiğini fakat kırılmaların RFK grubundaki kadar fazla olmadığı görüldü. RFK grubunda gözlemlenen DNA kırılmalarının 1. günde meydana gelen kırılmalar gibi azalmadan aynı şekilde devam ettiği gözlemlendi.

HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

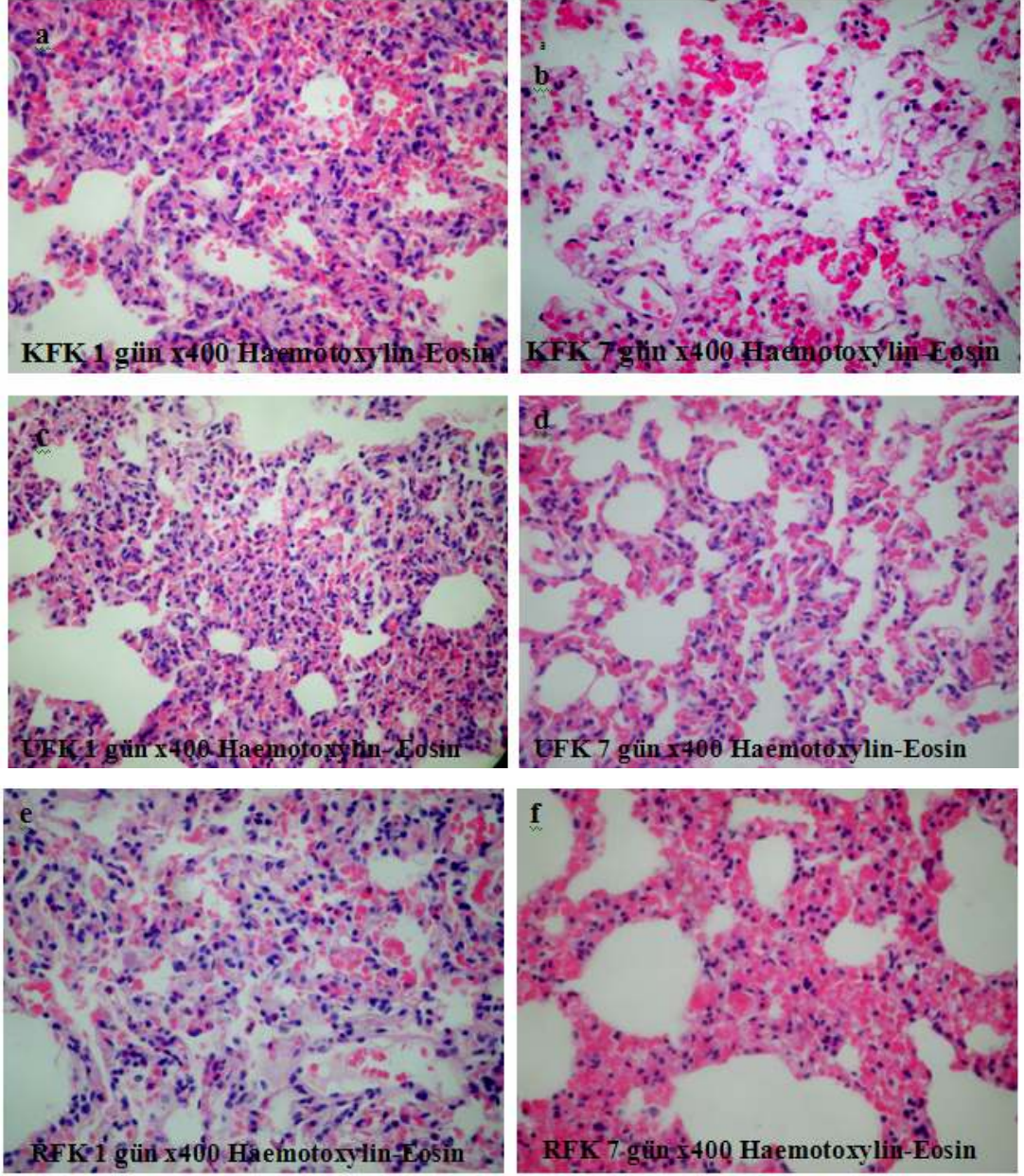
Histolojik incelemelerde kontrol ve deney gruplarına ait tavşan akciğer örneklerinden elde edilen kesitlerde, alveoli duvarı, interalveolar septum ve kan-hava bariyerine ait yapılar karşılaştırmalı olarak değerlendirildi (Resim 15).

Hiçbir grupta alveol duvarında yırtılma ya da ayrılmaya rastlanmadı. Yine hiçbir deney grubunda damar endotelinin bütünlüğünde bozulma ya da infarkt alanı saptanmadı. Deney gruplarının hepsinde intraalveolar inflamatuvar hücre izlendi (Resim 15a, c). RFK ve UFK gruplarında daha belirgin olmak üzere 1 ve 7. gün örneklerinde dokuda lokal interalveolar ödem alanları ve konjestif damarlara rastlandı (Resim 15d, f). KFK 1 ve 7. gün gruplarının normale en yakın morfoloji gösteren gruplar olduğu saptandı.

1. gün RFK ve UFK gruplarında görülen histopatolojik hasarlanmanın KFK grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlemlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). 7. günde gözlemlenen histopatolojik hasarlanma skorunun RFK grubunda UFK ve KFK grubuna göre anlamlı olarak daha az olduğu bulundu ($p < 0,05$). RFK ve KFK gruplarında 1. ve 7. gün elde edilen skor istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). RFK grubunda 7. gün hasarlanmada azalma gözlemlenirken, KFK grubunda 7. gün hasarlanmanın arttığı gözlemlendi. UFK grubunda ise 1. ve 7. gün elde edilen değerlerde anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 12. Gustavo'nun Histopatolojik Skorlama Bulguları

	1. gün	7. gün	Z	p
RFK	4,66 ± 0,64	3,44 ± 0,58*	-2,20	0,027
KFK	3,74 ± 0,48	4,29 ± 0,82	-1,78	0,074
UFK	5,29 ± 1,45*	4,84 ± 0,75	-0,94	0,34
X²	5,99	7,09		
p	0,050	0,029		



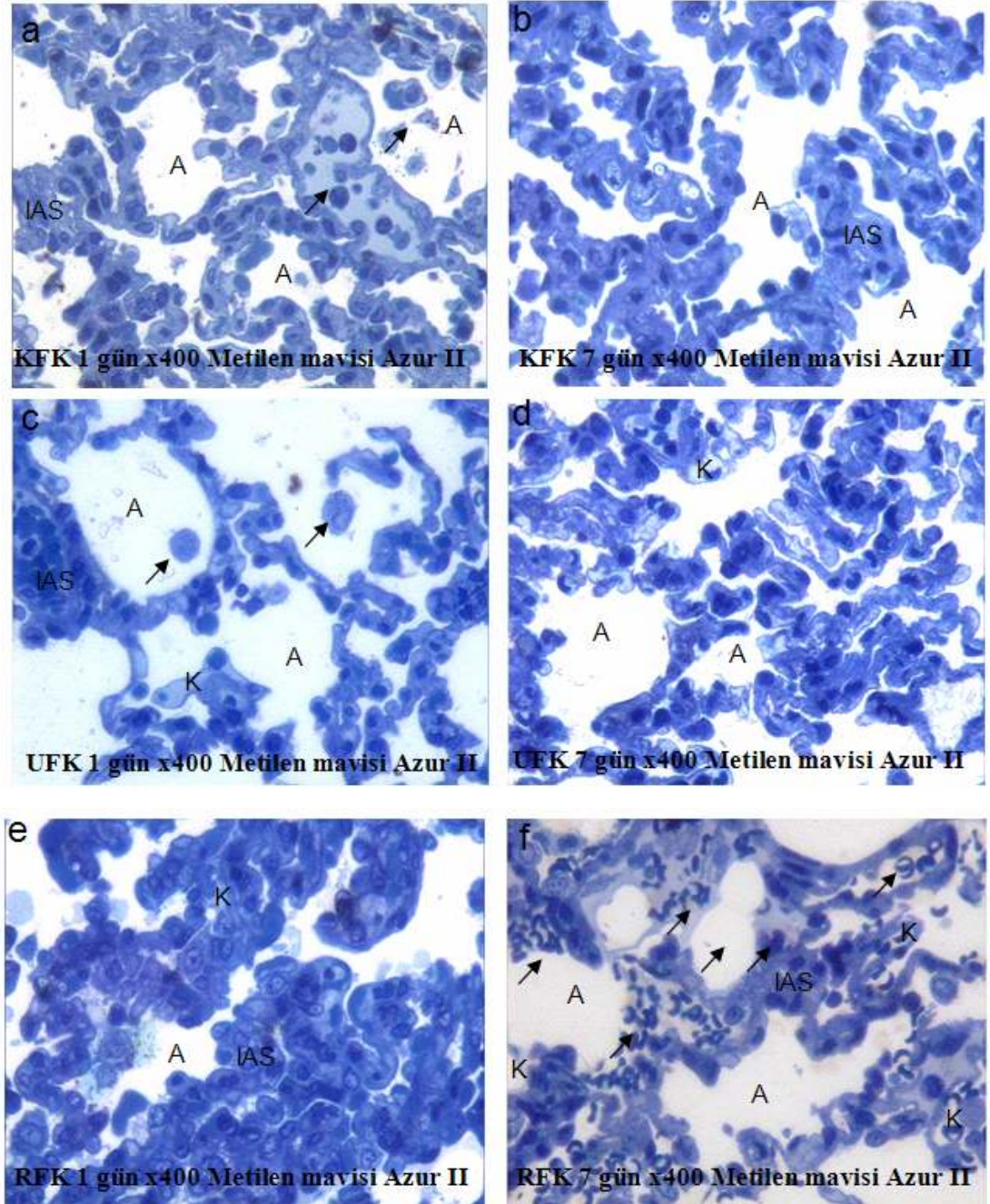
Resim 15. KFK, UFK ve RFK gruplarında 1 ve 7. günlere ait kesitlerde alveol boşluklarını döşeyen duvarın özellikle e ve f’de daha belirgin olmak üzere kalınlaştığı izlenmektedir. İnteralveolar septumda (IAS) ve alveol boşluğunda tek tek ya da gruplar halinde inflamatuvar hücreler ve eritrositlerle dolu konjestif kapillerler görülmektedir. F’de interalveolar septumda konjestif kapillerler ve iltihabi hücre infiltratlarının yoğunluğunun dikkat ediniz.

TRANSMİSSİON ELEKTRON MİKROSKOPİSİ BULGULAR

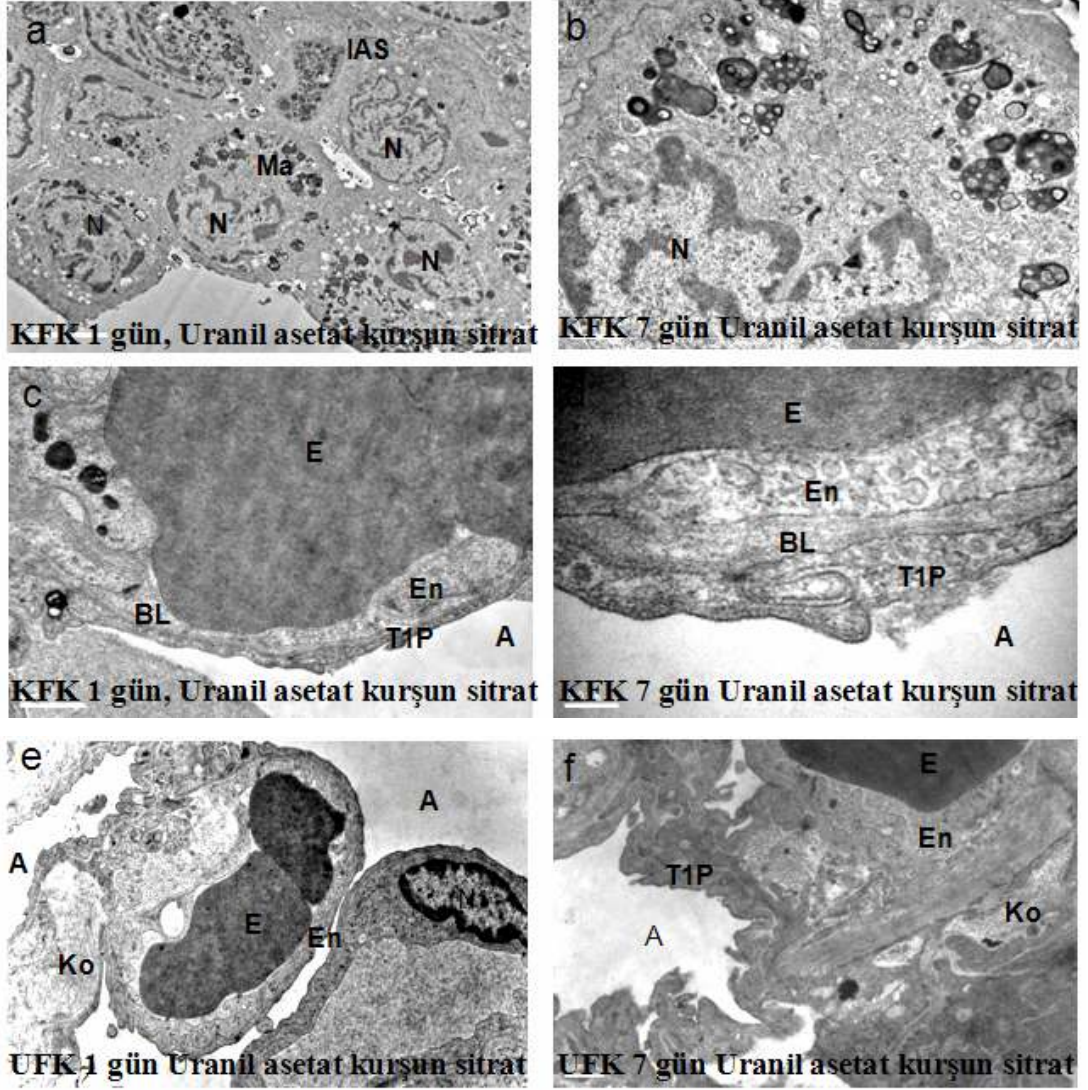
Akciğerde kan-hava bariyerinin fizyolojik işlevi gereği, alveol duvarını stabilize etmek amacıyla granüler Tip II pnömositler sürfaktan içeriklerini sürekli olarak duvar yüzeyine ince bir tabaka oluşturacak biçimde boşaltmaktadır. Bu nedenle sağlıklı akciğerlerde bu hücrelerin sürfaktanı salgılamış olarak yarı ince kesitlerde içlerinin yer yer boşalmış görünmesi doğaldır. Bu görünüm, çalışmamızda; organel yozlaşmasına gitmediği takdirde normal yansıtır şekilde değerlendirildi.

Yarı ince kesitlerde UFK ve RFK gruplarında KFK gruplarına göre daha belirgin olmak üzere grupların tümünde, interalveolar septumun genişlediği ve inflamatuvar hücreleri barındırdığı izlendi (Resim 16). İnflamatuvar hücreler; parçalılar, makrofajlar ve lenfositleri de içerecek biçimde alveollerin lümeninde de gözlemlendi (Resim 16, oklar). Bu hücreler KFK 1 ve 7. gün gruplarında tek tek gözlenirken, UFK ve RFK gruplarında infiltratlar yapacak şekilde yığınlar halinde izlendi.

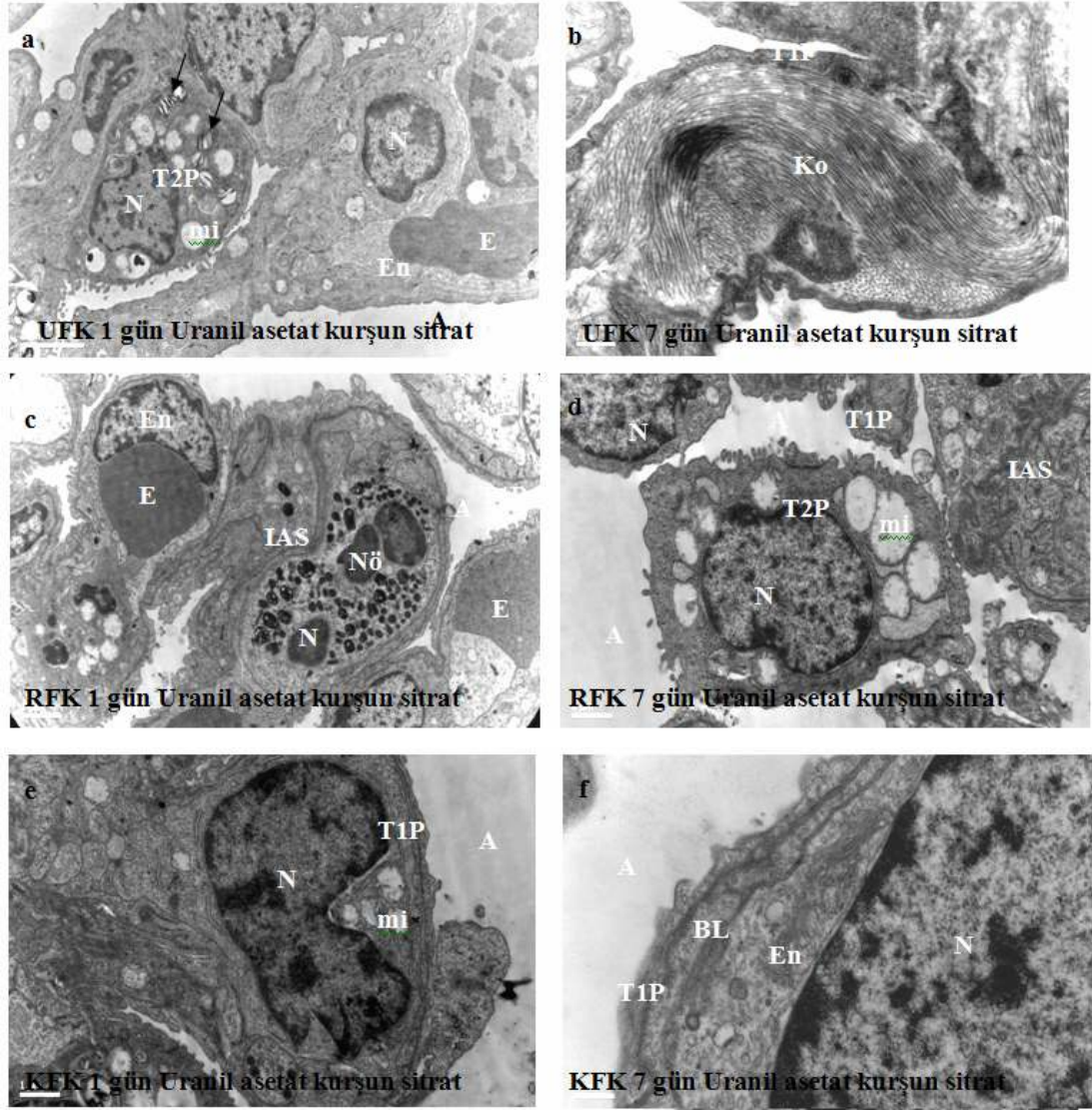
İnce yapı düzeyinde RFK ve UFK gruplarında daha belirgin olmak üzere alveol duvarının kalın parçası; interalveolar septumda inflamatuvar hücrelerin (Resim 17a, b, 18c) varlığı teyid edildi. Septumun kalınlaştığı dikkati çekti. KFK 1 ve 7. gün örneklerinde (Resim 17a-d) alveol duvarını döşeyen hücrelerin ince yapı düzeyinde RFK ve UFK gruplarına göre göreceli olarak daha sağlıklı görünümde olduğu saptandı. Özellikle UFK grubunda interalveolar septumda sayıca artmış kollagen fibril dağılımı izlendi (Resim 18b). Deney ve kontrol gruplarında Tip II pnömositlerin çoğunluğunun sitoplazmalarının boşaldığı, bu boşalmanın deney gruplarında yer yer organel yozlaşmasına giden bir deplesyon olduğu, bu hücrelerin mitokondriyonlarının şiştiği ve kristallarının silindiği dikkati çekti (Resim 18a, d). Tüm gruplarda endotel hücre sitoplazmalarının ileri derecede incelenerek, ince bir şerit halinde kapiller duvarını çevrelediği, bölge bölge ondülasyonlar yaparak lümeni genişlettiği dikkati çekti (Resim 17e-f, 18a, c). Tip 1 pnömosit sitoplazması ile endotel hücre sitoplazmalarının aralarındaki birleşmiş devamlı bazal laminanın varlığı ile sağlıklı alveolokapiller membran yapısını koruduğu ince yapı düzeyinde teyid edildi (Resim 17, 18).



Resim 16. KFK, UFK ve RFK gruplarına ait 1 ve 7. günlere ait yarı ince kesit mikrograflarında alveol boşluklarını (A) döşeyen duvarın özellikle e ve f’de daha belirgin olmak üzere kalınlaştığı izlenmektedir. İnteralveolar septumda (IAS) ve alveol boşluğunda tek tek ya da gruplar halinde (ok) inflamatuvar hücreler ve eritrositlerle dolu konjestif kapillerler görülmektedir. F’de konjestif kapillerler ve alveol lümenlerindeki hücre infiltratlarının yoğunluğunun dikkat çekmektedir.



Resim 17. KFK ve UFK gruplarına ait 1 ve 7. günlere ait elektronmikrograflarda alveol (A) duvarının yapısı, alveolokapiller membran (kan hava bariyeri) ve interalveolar septuma (IAS) ait yapılar izlenmektedir. A'da KFK grubundan elde edilen ince kesitte IAS'da yerleşik makrofaj (Ma) B'de büyük büyütmede çekirdeği (N) ve fagositik vakuolleriyle sağlıklı görünümde izlenmektedir. C-F'de içi eritrosit (E) ile dolu kapiller damar endotel hücrelerinin ince sitoplazması (En) ve alveol duvarını döşeyen ileri derecede incelmış tip 1 pnömosite ait sitoplazma parçası (T1P) ile aralarındaki birleşmiş intakt bazal lamina (BL) sağlıklı görünümündedir. Yani kan-hava bariyeriince yapı düzeyinde korunmaktadır. UFK grubunda IAS'de kollagen fibrillerin (Ko) varlığı dikkat çekmektedir.



Resim 18. UFK ve RFK gruplarına ait 1 ve 7. günlere ait elektronmikrograflarda alveol boşlukları (A), kan hava bariyeri ve interalveolar septuma (IAS) ait yapılar izlenmektedir. A ve D’de sırasıyla UFK ve RFK grubuna ait örneklerde kristalleri silinmiş, içleri boşalmış dev mitokondriyonlarıyla (mi) tip 2 pnömositler (T2P) izlenmektedir. Oklar T2P’in sufaktan granüllerini göstermektedir. B’de UFK grubunda 7. günde IAS’daki yoğun kollagen fibriller (Ko) dikkati çekmektedir. C’de hemen alveol komşuğuındaki bir nötrofil lökosit (Nö) görülmektedir. Alveol duvarı kalınlaşmış olmasına rağmen E ve F’de kan hava bariyerinin korunduğu görülmektedir. **E:** eritrosit; **En:** endotel, **T1P:** tip 1 pnömosite ait sitoplazma parçası; **BL:** birleşmiş bazal lamina

TARTIŞMA

Femur kırıklarının tedavisinde, 1960'lı yıllardan sonra cerrahi tedavi ağırlıklı bir uygulama olarak yaygınlaşmıştır. En iyi şartlarda tedavi edilse bile morbiditesi yüksek bir kırık olduğundan dolayı konservatif tedavi uygulanması kabul edilemez. Genel olarak travmadan hemen sonra kırık sahasının rijit bir şekilde stabilizasyonunun en iyi tedavi olduğuna inanılır (55). Özellikle erişkin ve adölesan hasta grubunda, femur cisim kırıklarının tedavisinde intramedüller çivilemenin seçkin tedavi yöntemi olduğu artık kesin olarak kabul görmektedir (56,57).

Intramedüller çivileme yönteminin en önemli teknik avantajı yüklenmeye izin veren rijit bir fiksasyon sağlamasıdır. Femur cisminin anatomisi intramedüller tespit için uygundur (9). İntramedüller çiviler vücudun hareket merkezine daha yakın olduğundan daha az yüke maruz kalır (58). Ayrıca kortikal kontakt sağlanabilen kırıklarda kemik yüklenmeleri karşılar, bu da kırık iyileşmesini artırır. Kırık kallusu, progresif olarak yüklenildiğinden iyileşme ve remodellingi stimüle eder (59). Biyomekanik açıdan da intramedüller çivilerin yükü taşıyan olmaktan çok yükü paylaşan bir yapıya sahip olmaları nedeniyle, kırık kaynamasında internal atel gibi davranarak, kemiğe uygun miktarda yük gelmesini sağlamaktadır.

Başta femurun intramedüller çivilemesi ile yağ embolisi sendromu arasında ilişki 1952'de Peltier (30) tarafından dökümante edilmiş, lakin 1980'in ortalarına kadar beklenmeyen pulmoner problemlere geniş dikkat çeken yayınlar olmamıştır.

Multisentrik bir çalışmada Ecke ve ark. (60) 1127 femur shaft kırıklı hastanın datalarını analiz etmişler ve primer oyma işlemi uygulanmış 30 yaşından genç hastalarda beklenmeyen pulmoner komplikasyonların yüksek oranda olduğunu göstermişlerdir.

Uzun kemik kırıklarında cerrahi prosedürler ve stabilizasyon zamanı farklı araştırmacı gruplar arasında tartışılan ana konu olmuştur (3,61). Bununla birlikte, akciğer kontüzyonunu ilgilendiren multipl travmalı hastalarda, medüller kanalın enstrumantasyonunun ARDS gibi posttravmatik komplikasyonların patogenezinde önemli rol oynayabileceği düşüncesi giderek artmaktadır (6,7).

Femur kırıklı multipl travmalı hastalarda eşlik eden en sık ek yaralanma göğüs travmasıdır (1). Bu durumun travmadan sonra çok önemli klinik etkileri bulunmaktadır. Ağır göğüs travması olan hastalarda, morbidite ve mortalite göğüs travması olmayan basit travmalı hastalarla kıyaslandığında büyük ölçüde artmıştır. Bu gözlem doğrudan yada dolaylı olarak pulmoner fonksiyonların bozulduğu posttravmatik görülen ARDS için destekleyici bir temeldir (3,4). Doğrudan hasarlanma travmanın etkilediği alanı bozarken, indirekt travma sistemik inflamatuvar reaksiyonla etkilenmemiş akciğer alanlarını da ve hatta diğer karşı lobları da etkileyerek hasarlanma oluşturmaktadır (5).

Aktive olmuş nötrofillerden salgılanan oksijen radikalleri, proteazlar, proinflamatuvar sitokinlerin akciğer endotelinin hasarına neden olduğu ve bu aktive nötrofillerle ARDS arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir (62). Akciğer mikrovasküler geçirgenliğin azalmasının bir sonucu olarak akciğer ödemi gelişir. ARDS, alveolo-kapiller membranın fonksiyonunun bozulması sonucu ortaya çıkar. ARDS, akciğerler için primer bir hasarın ve sistemik inflamasyonun belirtisidir. Endoteliyal hücrelerle nötrofillerin karşılıklı etkileşimi, vasküler endoteliumdaki adezyon moleküllerinin uyarılmasına, nötrofiller tarafından üretilen serbest oksijen radikalleri ile birlikte vasküler endotelde hasara neden olarak kapiller lümeninde daralma, obstrüksiyon ve kapillerlerin fonksiyonunun bozulması ile sonuçlanır (62).

PMNL adı verilen artmış inflamatuvar hücre invazyonu ve buna bağlı pulmoner permeabilitede artış işaretleri birçok çalışmada yayınlanmıştır (63-65).

ARDS tanısı almış hastaların bronkoalveolar sıvılarında artmış sayıda PMNL gösterilmiştir (63). Bu durum ARDS'den ölen hastaların yapılan otopsilerinde akciğer intersisyumunda ve kapillerinden sekestre edilen sıvıda da artmış sayıda PMNL gösterilmesiyle doğrulanmıştır (66). ARDS'li hastaların ekspirasyon havalarında hasarlanmış akciğer dokusundaki inflamatuvar hücrelerden üretildiği düşünülen süperoksit ve hidrojen peroksit bulunmuştur (67).

Moleküler biyoloji ve moleküler tıbbın ilerlemesiyle travmadan ve cerrahi hasarlanmadan hemen sonra başlayan bu inflamatuvar reaksiyonları karakterize etmek mümkün olabilmektedir. Başlangıçtaki travmatik hasar inflamatuvar bir evre oluşturur ve bu inflamatuvar sürecin etkileri doku travmasını ağırlaştırarak ARDS ve multipl organ yetmezliğine neden olur. Öyle gözükmektedir ki ev sahibinde bulunan sitokinler, lökositler, endotelyum ve endotelial hücre ile etkileşime giren lökositler anahtar oyunculardır (68). Reaktif oksijenin, eikozoidlerin ve mikrosirküler hasarlanmanın bu ekseninde rolleri bulunmaktadır (68).

Femoral çivilemenin inflamatuvar sistem üstüne potansiyel etkileri travmadan hemen sonra başlamaktadır (69) ve femoral çivileme bu reaksiyonları arttırmaktadır (70). Kanal enstrumantasyonundan sonra pulmoner arteriyel basıncın artışına neden olan kemik iliği embolizasyonunun, akciğer hasarlanmasını indükleyen sekonder mekanizmanın yağ embolizasyonunun sonucu olduğunu birçok otör göstermiştir (71,72). Ortopedik cerrahide "hasar kontrol" konsepti (61) şiddetli travmaya maruz kalmış hastalarda femur şaft kırıklarının "second-hit" fenomeni yapan pro-inflamatuvar sitokinlerin tedavi edilmesini savunur. Günümüzde Pape ve ark'nın (73) "damage control" cerrahisiyle ilgili prospektif, randomize çalışmasında sitokinlerin salınımını içeren inflamatuvar yanıtın, intramedüller femoral çivilemenin ilk 24 saatte yapılmasından sonra çok güçlü şekilde geliştiğini, fakat ilk olarak eksternal fiksasyon uygulandığında bu yanıtın fazla olmadığını yayınladılar.

Femoral kanal enstrumantasyonu intramedüller kanal basıncını artırarak kemik iliği yağının sistemik intravazasyonuna neden olmaktadır (74). Bu problemlerin en çok medüller kanal oyulmasıyla ortaya çıktığı yayınlanırken (70), diğer bazı çalışmalarda oyulmadan yapılan çivilemenin de intramedüller basıncın önemli

ölçüde artmasına neden olduğunu göstermektedir (75,76). Lokal hipoksemi ve hemen sonrasında meydana gelen pulmoner disfonksiyonun (71) ve pulmoner arter basıncındaki değişikliklerin (72), pulmoner mikrovasküler yapının kemik iliğinin yağ embolisinin sonucu olan oklüzyonundan kaynaklandığı ortaya atılmıştır. Lakin bu mekanizmanın görülen tüm bu değişiklikleri açıklamada yetersiz kaldığı düşünülmektedir.

Oyularak ve oyulmadan yapılan primer femoral intramedüller çivilemenin akciğer fonksiyonlarına ve pulmoner dinamiklere olan etkileri salınan inflamatuvar mediatörler karşılaştırılarak incelenmiştir (8). Kemüluminisans ile ölçülen PMNL'in artmış stimulusuyla ilişkili olarak rimirize femoral çivileme yapılan hastaların santral venöz kanlarında anlamlı miktarda elastaz seviyesinin arttığı gözlemlenmiştir (8). Giannoudis ve ark'nın (6) yaptıkları klinik bir çalışmada oyarak çivileme ve oymadan çivileme tekniğinin PMNL elastaz salınımı ve adezyon molekül sentezini (plazmin elastaz-1 antitripsin kompleks ve CD11b) benzer miktarlarda arttırdığını, kırık cerrahisinin proinflamatuvar stimulusa kendi başına bir sebep olduğunu bildirmişlerdir.

Intrapulmoner pıhtılaşma sistemik koagülasyon yanıtının indüklediği bir olaydır ve ARDS patogeneğinde esas rolü oynadığına inanılır. Medüller kanala basınç uygulanmasıyla salınan yağ içeriklerinin trombojenik olduğu, koagülasyon ve fibrinolitik kaskadları aktive ettiği bilinmektedir (7). Elektif cerrahi sırasında gözlemlenen aktivasyonun uzantısı femoral çivileme sonrasında kemik iliğinin indüklediği embolinin şiddeti ile ilişkilidir (77). Koagülopatik basamaklar akciğerde pulmoner disfonksiyon süresince demonstre edilebilir. Bu çivileme prosedürü sonrası sistemik yağ embolisinin tromboplastik etkisinin sonucu olabilir (78). Pape ve ark (72) koyunda oyularak ve oyulmadan femoral çivilemeyi kıyaslamışlardır. Pulmoner hemodinamikler, arteriyel oksijenizasyon ve koagülasyonla ilgili (fibrinojen ve antitrombin III gibi) parametrelerdeki değişimleri çalışmışlar ve oyma işleminin pulmoner arter basıncını ve koagülasyonla ilgili parametreleri arttırdığını göstermişlerdir.

Koagulasyon kaskadında değişik noktalarda bozukluklar gözlemlenebilmektedir. Heim ve ark. (75) koagulasyonla ilişkili parametrelere (AT III, fibrinojen aktivitesi, ve platelet sayısı) akciğer kontüzyonu oluşturmada tavşanın sağlam femuruna oyarak intramedüller çivileme ve oymadan intramedüller çivileme yaptıktan sonra bakmışlar, oyarak ve oymadan uygulanan çivileme arasında platelet aktivasyonunun anlamlı derecede farklı olduğunu ve oyarak intramedüller çivileme yapılan grupta fibrinojen ve AT III seviyesinde anlamlı derecede azalma olduğunu yayınlamışlardır. Bu çalışmada platelet hücre sayısında ve biyokimyasal parametrelerde (fibrinojen, TG, LPO, ve AT III) üç grup arasında da fark görülmemiştir.

Brundage ve ark.'nın (79) yaptıkları retrospektif bir çalışmada femur şaft kırıklı 1362 hastanın morbidite ve mortalitesi, ARDS, hastanede kalış süreleri, yoğun bakımda yatış süreleri ve Glasgow koma skalası skoru değişimleri karşılaştırılmış ve en iyi sonucun travmadan sonraki ilk 24 saatte opere olan hastalarda olduğu gözlemlenmiştir.

1990'ların başında, özellikle göğüs travmalı hastalarda erken femoral çivilemenin ARDS'nin yüksek sıklığı ve artmış mortaliteyle ilişkili olduğunu gösteren birçok yayın yapılmıştır (3,80,81). Bu durum oymadan intramedüller çivileme tekniğinin uzun kemik kırıklarında kullanım alanını genişletip güçlendirdi. Kuzey Amerika'dan iki çalışma ARDS riskini arttıran ve mortalite oranını yükselten göğüs travması olan hastalarda femoral kırıkta oyu olarak intramedüller çivilemenin bir tedavi metodu olamayacağını yayınladılar (82,83). Pape ve ark. erken fraktür stabilizasyonu yapılan ve anlamlı göğüs travmalı hastalarda geç çivileme yapılanlara göre daha yüksek ARDS insidansı ve daha yüksek mortalite olduğunu bildirdiler. ARDS'de daha yüksek insidansa karşı eğilim olduğu için (istatistiksel olarak anlamlı değil) femoral kanalı oymanın pulmoner fonksiyon üstüne zararlı etkileri olabileceğini öne sürmüşler ve femoral fraktürlü olan göğüs travmalı hastaların oyma işlemini uygulanmayan çivilemeyle tedavi edilmesini önermişlerdir.

Kanada ortopedik travma cemiyetinin yayınladığı geniş prospektif randomize bir çalışmada 319 hastanın 322 femur şaft kırığına travmadan 24 saat sonra oyarak

ve oymadan intramedüller çivileme uygulanmış, ARDS gelişim oranları karşılaştırılmış ve sonuçta oyularak yapılan grupta bu oranın diğer gruba göre anlamlı derecede yüksek olmadığı gözlemlenmiştir (84).

Anwar ve ark.'nın (85) yaptığı randomize prospektif bir klinik çalışmada femur shaft kırıklı hastalarda oyarak ve oymadan femoral intramedullar çivilemenin akut ve geç komplikasyonlarını, preoperatif ve postoperatif hastaların kan gazlarını, PaO₂ /FiO₂ oranları, pnömoni, ARDS ve solunumsal yetmezlik oranlarını karşılaştırmışlar ve 15 aylık takip sonucunda her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır.

Olured ve ark. koyunlarda oyma yapılan ve oyulma işlemi yapılmayan gruplarda pulmoner geçirgenliğin arttığını bulmuşlar, fakat oyma yapılan grupta bunun daha fazla olduğunu ve oyularak yapılan çivilemenin daha ileri akciğer hasarına neden olabileceğini yayınlamışlardır (20). Wozasek ve ark. koyun modelinde akciğer permeabilitesinde hipotansiyonun tek başına geçici değişiklikler yaptığını bulmuşlardır ve oyularak intramedüller çivilemenin hipotansiyon yapmadığını savunmuşlardır (11). Wolinsky ve ark. nın yaptıkları deneysel bir çalışmada koyunlarda akciğerde pulmoner permeabilite artışına neden olan perilla keton infüzyonuyla ARDS benzeri bir tablo oluşturup osteotomize femurda oyma yapılan intramedüller çivilemenin pulmoner mekaniklere, oksimetrik ve hemodinamik verilere etkilerini sadece perilla keton infüzyonu yapılan kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak her iki grup arasında da tüm verilerde anlamlı fark bulamayıp oyma işleminin ARDS şiddetini etkilemediğini savunmuşlardır (86).

Hücre ve dokuların yapısal bütünlüğünün korunmasında ve normal fonksiyonlarını yerine getirmelerinde oksidan ve antioksidan sistem arasındaki mevcut dengenin korunması büyük önem taşımaktadır. Bu dengenin bozulması organizmada oksidatif strese; oluşan serbest radikaller ve radikal oksijen metabolitleri ise vücudumuzun temel yapısal molekülleri olan lipidlerin, proteinlerin ve DNA'nın oksidatif hasarlanmasına neden olur (87). Akut akciğer hasarında histopatolojik değişiklikler akciğer hücrelerinde serbest oksijen radikallerinin (SOR)

oluşması ile başlar, daha sonra bu bölgede nötrofillerin artması, aktive olması ve bu hücrelerden büyük miktarlarda serbest radikallerin salınması ile ilerler.

Süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (KAT) gibi antioksidan enzimler ve bunların aktiviteleri canlıyı hidrojen peroksit, superoksit anyonu ve hidroksil gibi radikallere karşı koruyan en önemli sistemlerdir (88). Araştırmalar oksidoradikal hasarını oksijen radikallerinin yanı sıra, SOD ve KAT'ın bölgesel kombinasyonunun ortaya çıkardığını göstermektedir (89). Gago ve ark.'nın (90) yaptıkları kliniksel çalışmada intramedüller çivileme yapılan femur kırıklı hastaların venöz kanlarında operasyon öncesi ve sonrası 3, 6, 12, 18 ve 24. saatlerde SOD ve intravaze olan kemik iliği hücrelerinde de sPLA₂ (sekretuar fosfolipaz A₂) yükselmelerine bakmışlar ve sonuç olarak fiksasyondan 3 ile 6 saat sonra SOD seviyesinde preoperatif olarak ölçülen değerlerin 3 kat kadar, sPLA₂ seviyesinde de 3.5 kat kadar artış gözlemlenmiştir.

Literatürde deneysel bir modelde MDA, SOD ve katalaz gibi antioksidanların, akciğer endotelinde meydana gelen hasarlanma mekanizmasına etkisinin ölçümlerinin gösterildiği bir çalışma yoktur.

Bizim çalışmamızda plazma ve akciğer dokusunda ölçülen SOD seviyelerine göre, oyma işlemi yapılmayan grupta artışın kontrol grubundan daha fazla olduğu ancak en fazla artışın oyma yapılan grupta meydana geldiği gözlemlendi. Tüm gruplarda birinci gün ve yedinci gün ölçülen grup içi SOD sonuçları istatistiksel olarak anlamlıydı. Elde edilen plazma katalaz sonuçlarına göre ise ilk gün sakrifiye edilen gruplarda SOD seviyelerine benzer olarak oyma yapılan grupta yükselmenin en fazla olduğu görülürken, oyma yapılmayan grubunda kontrol grubuna göre katalaz seviyelerinde anlamlı artışın olduğu gözlemlendi. 7. gün sakrifiye edilen grupların plazma ve akciğer dokusu katalaz seviyelerinde ise anlamlı bir fark tespit edilemedi.

SOR'ların hücre ve dokularda yol açtığı hasarlardan başlıcası lipid peroksidasyonudur (LP) ve bunun sonucunda hücre zarının yapısı ve fonksiyonu değişir. Malonildialdehid (MDA), alkoller, etan, pentan, 4-hidroksinonetal oluşan son ürünlerden bazılarıdır. Bu yüzden MDA lipid peroksidasyonun indirekt

göstergesi olarak kullanılmaktadır. Organizmada oksidatif stresin göstergesi olarak birçok yöntem kullanılmaktadır. Bunlar içerisinde lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden biri olan MDA miktarının tiobarbitirik asit yöntemi ile ölçülmesi mevcut klinik ve deneysel çalışmalarda en çok kullanılan yöntemdir (91). Lipid peroksidasyonu akciğer hasarının sorumlusudur ve yıkım ürünleri en fazla karaciğer, akciğer ve plazmada birikmektedir (92). Çalışmamızda oksidatif hasar, akciğer doku örneklerinde tiobarbitirik asit yöntemi ile MDA miktarı ölçülerek gösterilmeye çalışılmıştır. Bu çalışmadaki bulgulara göre akciğer dokusunda 1.gün ve 7.günde sakrifiye edilen gruplardaki bulunan MDA değerleri arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. RFK grubunda akciğer dokusunda 7. gün elde edilen MDA değerleri 1. günde ölçülen değerlerden anlamlı olarak düşük bulundu. Plazmada ise RFK grubunda 7. gün sakrifiye edilen hayvanlardan elde edilen MDA değeri KFK ve UFK grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu.

Yağ intravazasyonu ve inflamatuvar reaksiyonların sebep olduğu mikrovasküler obstrüksiyon etkisinin nötrofil aracılıklı hasarlanma oluşturarak nötrofil kinetiklerini modifiye ettiği düşünülmektedir (93). Normal akciğer damarlanmasında lokalize nötrofillerin zayıf çekici güçler ve partikül akım karakteristiklerinin sonucunda marjinasyonu veya damar duvarı boyunca yuvarlandıkları düşünülmektedir (93). Bu marjinasyon fenomeni sistemik vasküler yataklardaki postkapiller venüllerde gösterilmiştir. Lien ve ark. (94) köpeklerde subplevral pulmoner sirkülasyonun videomikroskopisini kullanarak nötrofillerin kapiller yataklarda tutunduğunu, postkapiller venüllerde olmadığını bildirdi. Worthen ve ark. (95) nötrofil aktivasyonu veya hücre iskeletinin bozulması ile değişen hücre katılığının 5µm filtrelerden geçmek için nötrofil yeteneğini değiştirdiğini gösterdi. Bu bulgular pulmoner kapiller yatakta fiziksel tutunma, aktive nötrofil hücre iskeleti katılığı ve adezyon reseptör mekanizmaların akut akciğer hasarının erken nötrofil kinetik yanıtlarında rol oynadığını desteklemektedir.

Mastrangelo ve ark. (96) oleik asitlere izole insan nötrofil maruziyetinin CD11b' nin afinite durumunda ve hücre yüzeyi ekspresyonunda hızlı artışa yol açtığını yayınlamışlardır. Bu gözlem uzun kemik kırıkları sonrası ve femoral kanalın

rimirizasyonu sırasında salınan yağ materyali derivesi olan oleik asitin polimorfonükleik lökosit upregülasyonuna yol açan temel faktörlerden biri olabileceğini desteklemektedir. Partrick ve ark. (97) yağ mediatörlerinin (lökotrien B4) PMNL'de potansiyel stimülatör etkisini vurgulayarak CD11b' yi upregüle ettiğini ve insan nötrofillerinde eş zamanlı süperoksit ve elastaz salınımında ilk olduğunu bildirdi. Yukarıdaki gözlemlerin tümü endotele nötrofil aderansının lokal doku hasarının gelişmesinde kritik bir basamak olduğunu belirterek akciğer hasarının mikroçevre teorisini desteklemektedir.

Femoral çivilemede ikinci darbeden sorumlu (baştaki travma ilk darbe sayılırsa) değişik inflamatuvar mediatörler çalışmalarda ölçülmüştür (6). Otörler oyularak ve oyulmadan intramedüller çivilemeyi karşılaştırmışlardır. Nötrofil aktivasyonu, elastaz salınımı, IL-6 ve adezyon moleküllerinin salınımı için benzer sorumluluk yayınlamışlardır (6). Smith ve ark. (98) femoral çivilemenin immunsupresyon etkilerini IL-10 salınımı ve Class II HLA-DR'nin periferik kandaki mononükleer hücrelerden salınımını ölçerek incelemişlerdir. Oyularak femoral çivilemede oyulmadan yapılan femoral çivilemeye nazaran daha fazla immun reaksiyonlarda bozulmanın olduğunu yayınlamışlardır.

Myeloperoksidaz (MPO), memeli nötrofillerinin granüllerinde yer alan bir enzim olup, dokudaki aktivitesi dokuya nötrofil infiltrasyonunu gösteren sensitif bir indekstir (41). Willis ve ark. (99) rat femurlarında kırık oluşturarak oyularak ve oyulmadan femoral intramedüller çivilemeyi karşılaştırmışlar ve sonuç olarak oyulmadan intramedüller çivileme yaptıkları grupta akciğer dokusu MPO miktarını sadece kırık oluşturulup bırakılan kontrol grubundan daha yüksek olarak ölçmüşlerdir. Oyma işlemi uygulanan grupta ise MPO aktivitesinde sadece kırık oluşturulan kontrol grubuna göre anlamlı bir artış görmemişlerdir. Aynı çalışmada pulmoner mikropermeabilite artışı kapiller filtrasyon katsayısı monitorizasyonu ile ölçülmüş ve sonuç olarak oyularak ve oymadan intramedüller teknik uygulanan gruplarda kapiller permeabilitenin sadece kırık oluşturulan grupla karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde arttığını ancak iki grup arasında fark olmadığı gösterilmiştir.

Aoki ve ark.'nın koyun femurlarında kırık oluşturmada yaptıkları deneysel bir çalışmada normal akciğeri ve enfeksiyonu olmayan, hipovolemik olmayan koyunlarda oymadan ve oyma işlemi uygulandıktan 6 saat sonra denekleri sakrifiye ettiklerinde bozulan pulmoner hemodinamik parametreler, oksimetrik parametreler ve koagülasyon yanıtını araştırmışlar, ek olarak inflamasyon kaskadının aktivasyonu ile ortaya çıkan myeloperoksidaz aktivitesini ölçmüşlerdir. Son olarak aynı deneysel düzenekte BALS'ı yağ globüllerinin indüklediği YES veya ARDS tablosuna oyma işlemi uygulanan çivilemenin mi yoksa uygulanmayan çivilemenin mi neden olduğunu göstermek için incelemişler sonuç olarak akciğer dokusunun MPO aktivitesinin oyularak intramedüller çivileme yapılan grupta diğer iki gruba kıyasla anlamlı yüksek bulmuşlardır. Oymadan intramedüller çivileme yapılan grupta ise kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek bulmuşlar ve BALS'da lökosit hücre sayısı oyularak ve oymadan intramedüller çivileme yapılan gruplarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır. Oyularak intramedüller çivileme ve oyulmadan intramedüller çivileme yapılan gruplar arasında anlamlı fark bulamamışlardır (100). Diğer yaptıkları bir çalışmada Aoki ve ark (101) lipid bağlı hücrelerin doğrudan pulmoner dolaşıma akan yağ globüllerinin olduğunu ve oyularak intramedüller çivilemenin de yağ globüllerinin pulmoner dolaşıma geçmesini sağladığını savunmuşlardır.

Pulmoner damarlarda yağ embolisinin indüklediği yada doğrudan travmada oluşabilecek pulmoner hasarlanma nötrojeni indüklenerek önlenir (64). Nötrofillerin fonksiyonel manüplasyonlarının ARDS'de önemleri dikkat çekicidir. Siklooksijenaz inhibitörleri kullanılan hayvan modellerinde akciğer hasarlanmasının azaldığı gösterilmiştir (102). Timlin ve ark.'nın (103) ratlarda yaptıkları bir çalışmada ratlar 4 gruba ayrılmış; kontrol grubuna sadece anestezi uygulanmış, ikinci gruptaki ratların her iki femurunda kırık oluşturulduktan sonra intramedüller çivileme yapılmış, üçüncü gruptaki ratlara anesteziyi takiben NAS (N-asetilsistein) intraperitoneal uygulanmış, son gruba ise bilateral femur kırığı yapıldıktan sonra intramedüller çivileme yapıp NAS uygulaması yapılmış. Tüm gruplar işleminden 24 saat sonra sakrifiye edilmiş ve BALS, akciğer dokularının ıslak/kuru ağırlıkları ve

doku MPO aktiviteleri karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak kırık oluşturulmayan grupların BALS'da NAS'ın etkisinin olmadığı ancak kırık oluşturulan gruplarda NAS'nin BALS'da kırık sonrası artan proteinin miktarını anlamlı şekilde azalttığı görülmüştür. Islak/kuru ağırlık açısından gruplar arasında pek fark bulunmazken bilateral femur kırığı oluşturulan gruptaki ratlarda MPO aktivitesinin anlamlı olarak arttığı, NAS'nin ise bu artışı önlediği gösterilmiştir.

Bu çalışmadaki bulgularda da akciğer dokusunda oyma işlemi yapılan ve yapılmayan gruplarda cerrahi işleminden sonra hem ilk gün hem de 7. gün ölçülen MPO aktivitesinin kontrol grubundan yüksek olduğu, ancak oyma yapılan grupla oyma işlemi yapılmayan gruplar arasında anlamlı bir farkın olmadığı gözlemlendi. Plazmada ise Willis ve ark'nın (99) yaptıkları çalışmadakine benzer olarak ilk gün sakrifikasyon uygulanan gruplarda MPO aktivitesinde ilk gün anlamlı fark bulunmazken 7. günde elde edilen MPO bulgularında oyma yapılan grupta MPO aktivitesinin diğer iki gruba kıyasla anlamlı yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Proglamlanmış hücre ölümü olan apopitozda intrinsik bir intihar programı harekete geçmekte ve hücre sistematik olarak tahribata uğramaktadır. Nispeten kontrollü bir olay olan apopitozda, çevredeki diğer doku ve hücrelere zarar verebilecek olan parçalayıcı enzimler ve diğer unsurlar çok az miktarda salgılanmaktadır. 1983 yılında Gavrieli ve ark.'nın (45) jel elektroforezi ile apopitozda endonükleazların aktive olarak DNA kırıklarına neden olduğunu göstermesi ile hücre ölümünün ilk biyokimyasal kanıtı elde edilmiş ve apopitoz ile ilgili çalışmalar hızlanmıştır. Apopitoz hasta ve gerekmeyen hücrelerin kontrollü ve genetik olarak kontrol edilen bir mekanizma ile çevre hücrelere zarar verilmeden yok edilme olayıdır (46). Apopitozda en önemli biyokimyasal olay endojen endonükleaz enziminin aktivasyonu ile DNA'nın kırılmasıdır. Enzim DNA'yı 200 baz çiftlik parçalara ayırarak kırılmalar oluşturur ve jel elektroforezinde merdiven paterninin oluşmasına yol açar.

Literatürde intramedüller çivilemenin ve tekniklerinin akciğer üstündeki inflamatuvar yanıtının ve bu yanıtın meydana getirdiği etkilerin jel elektroforeziyle DNA kırılmalarının gösterildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda

akciğer dokusunda KFK1 ve KFK7 gruplarında belirgin bir DNA fragmentasyonuna rastlanmadı. RFK1 ve UFK1 grubunda ise DNA fragmentasyonunun fazla olduğu ve bu sürecin RFK7 grubunda azalmadan devam ettiği, UFK7 grubunda ise azaldığı tespit edildi.

Hildebrand ve ark.'nın (104) yapmış olduğu deneysel bir çalışmada tüm gruplardaki koyunlara operasyondan 1 saat önce deneysel olarak akciğer kontüzyonu uygulanmış ve koyunlar iki farklı gruba ayrılmış, femur osteotomize edilmeden bir gruba eksternal fiksator, diğer gruptaki koyunlara oyma işlemi sonrası intramedüller çivileme uygulanmış ve denekler operasyondan 4 saat sonra sakrifiye edilmiştir. BALS'da görülen protein oranı oarak intramedüller çivileme yapılan grupta eksternal fiksasyon yapılan gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Oarak intramedüller çivileme yapılan grupta diğer gruba kıyasla PMNL kapasitesinde azalma gözlemlenmiştir. Histopatolojik incelemede intersisyel ödemin ve PMNL diapedizinin oarak intramedüller çivileme yapılan grupta anlamlı yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Heim ve ark.'nın (75) tavşanlarda kırık oluşturmadan yaptıkları bir deneysel çalışmada, deneklerin cerrahi işlemde 60 dakika sonra sakrifikasyonunun ardından akciğer dokularının histopatolojisini incelemişler oarak yapılan ve oyma yapılmayan gruplar arasında anlamlı bir fark olamadığını ancak her iki grupta da akciğer hasarlanmasının meydana geldiğini göstermişlerdir.

Buttaro ve ark. (105) domuz modelinde kırık oluşturmadan dizden retrograd olarak intakt femura oyma işlemi yaparak ve yapmadan intramedüller çivileme yapıp sadece insizyon yapılan grupla akciğerdeki patolojik değişiklikleri karşılaştırdıklarında intramedüller çivileme yapılan her iki grupta kontrol grubuna kıyasla küçük çaplı arterlerde daha fazla oklüzyonun meydana geldiğini ve daha fazla hemorajik enfaktüsün geliştiğini gözlemlemişlerdir. Oyma yapılan grupla yapılmayan grup arasında ise anlamlı fark bulamamışlardır.

Çalışmamızdaki histopatolojik bulgular da yukarıdaki deneysel çalışmaların sonucuna benzerlik gösterdi. Tüm gruplarda sitoplazmik ve endotelial hasarlanma gözlemlenmesine rağmen en fazla organel yozlaşmasının ve alveolar hemorajin

oyulma yapılan ve yapılmayan gruplarda olduğu gözlemlendi. Ancak her iki grup arasında hasarlanma skoru açısından belirgin bir fark görülmedi. Doku ödeminin bir göstergesi olan ıslak/kuru ağırlık oranları ise ilk günkü gruplarda oyma yapılan ve yapılmayan gruplarda kontrol grubuna kıyasla fazlayken yedinci günde alınan değerlerde gruplar arasında anlamlı fark gözlemlenmedi.

Intramedüller çivilemede oyma ve oymama işleminin akciğer üzerindeki etkilerinin transmisyon elektron mikroskopik bulgularına ilişkin bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada tüm gruplarda endotel hücre sitoplazmalarının ileri derecede incelenerek, ince bir şerit halinde kapiller duvarını çevrelediği, bölge bölge ondüasyonlar yaparak lümeni genişlettiği dikkati çekti. İnce yapı düzeyinde RFK ve UFK gruplarında daha belirgin olmak üzere alveol duvarının kalın parçası; interalveolar septumda inflamatuvar hücrelerin varlığı saptandı. Önemli bulgulardan biriside septumda kalınlaşmanın varlığıydı.

Oyma işleminin veya meduller rodun insersiyosu sırasında emboli fenomeninin gerçekleşmesi hala tartışılmaktadır. Wenda ve ark.(10) sağ kalpte transözefageal EKO'da geniş sonografik ekoları, pulmoner hasarlanmanın nedeni olarak artmış intramedüller basıncı tahmin ederek göstermiştir. Buttaro ve ark. (105) domuz modelinde iyatrojenik femur kırığı sonrası oyma ile intramedüller çivileme ve oymadan intramedüller çivileme uygulamışlar ve işlem sırasında meydana gelen pulmoner değişiklikleri ve emboli miktarını TEE (transözefajial ekokardiyografi) ile ölçmüşlerdir. Sonuç olarak her iki grup arasında anlamlı fark bulamamışlardır.

Diğer taraftan Pape ve ark.(72) artmış pulmoner arter basıncını ve artmış pulmoner trigliserid seviyesini hemorajik şokla ve akciğer kontüzyonuyla koyun deneysel modelinde göstermiştir. Burada Pape ve ark (72) koyunların akciğerinde lenf fistülü oluşturup kırık yapmadan pulmoner kontüzyon ve şok oluşturup oyma ile intramedüller çivileme ve oymadan intramedüller çivileme sonrası pulmoner disfonksiyonu araştırmışlardır. Oyma prosedürünün pulmoner arter basıncında ve pulmoner trigliserid seviyesinde akut yükselmeye neden olduğunu bulmuşlar ve oyma yapmayınca pulmoner hasarlanmanın daha az olduğunu yayınlamışlardır.

Wozasek ve ark. (11) Pape ve ark.'ninki gibi lenf fistülü ile kontrol grubu oluşturdular ve koyunda sağlam femur ve tibiaya oyarak intramedüller çivileme uygulayıp oyarak intramedüller çivilemenin akciğere olan etkilerini araştırdılar. Oyma işleminin pulmoner basıncı arttırdığını ancak pulmoner damarlarda geçirgenliği etkilemediğini buldular. Duwelius ve ark. (106) koyunlarda akciğer kontüzyonu varken ve yokken oyma yapılmayan ve oyarak intramedüller çivilemeyi karşılaştırmışlardır. Oyarak intramedüller çivileme yapılan ve oymadan intramedüller çivileme yapılan gruplar arasında fark bulmamışlar ve pulmoner kontüzyonun intramedüller çivileme sonrasında pulmoner disfonksiyon oluşumu için riski arttırmadığı sonucuna varmışlardır.

Schemitsch ve ark. (107) köpek femur ve tibiasının bir tarafına kemik sementi yerleştirerek yağ embolisi oluşturmaya çalışmış ve daha sonra sementli tarafın karşısına osteotomi uygulayıp oyarak intramedüller çivileme, oymadan intramedüller çivileme ve plaklama uygulamıştır. Her üç grupta da birçok hemodinamik parametreleri incelemiş, oyarak yapılan intramedüller çivileme ve oymadan intramedüller çivileme yapılan gruplarda plaklama yapılan gruba göre daha fazla akciğer fonksiyonlarında bozulma saptamış ama iki grup arasında anlamlı fark bulamamıştır.

Otörler tarafından tartışılan diğer bir konu da çoklu travması olan hastalarda femur kırığına müdahale zamanı olmuştur. Travmadan sonraki inflamatuvar yanıt major operasyon zamanına bağlıdır, o sebeple progresif doğadaki inflamatuvar posttravmatik değişiklikler operasyon sırasında ve sonrasında görülebilmektedir (108).

Femoral medüller kanal enstrümantasyonunun kemik iliğinden yağın intravazasyonuna sebep olduğuna dair kanıtlar vardır. Oyma prosedürü sırasında femoral venden elde edilen kan örneklerinde ilik doku elementlerine rastlanmıştır (109). Bilateral femoral çivilemeden sonra erken ölen bir hastanın postmortem incelemesinde akciğerlerde, böbreklerde ve beyin dokusunda ilik yağı gösterilmiştir (79). İntraoperatif transözefageal ekokardiografi kullanımı akciğer damarlarına yağ intravazasyonunu göstermiştir (101).

Moussavi ve ark.'nın deneysel bir çalışmasında femoral midshaft osteotomisi sonrası koyunlarda değişik çaptaki oyucuların intramedüller basınç artışını nasıl etkilediğini ve bu işlem sırasında meydana gelen yağ embolizasyonunu TEE ile monitorizasyonunu göstermişler ve sonuç olarak düşük çaplı oyucuların kullanılmasının yağ embolisini azaltabileceğini savunmuşlardır (110). Joist ve ark. 14 koyunun intakt femurlarına standart oyucularla ve oyma işlemi sırasında kemik iliğini aspire edebilen "Rinsing-Suction reamer" (RSR) tip oyucuları karşılaştırmışlar ve sonuç olarak RSR (emicili) kullandıkları deneklerde intramedüller basıncın ve kemik iliğinden yağ invazyonunun daha az olduğunu göstermişlerdir (111).

Shindo ve ark. (112) klinik bir çalışmada tibia ve femura olarak intramedüller çivileme ve oymadan intramedüller çivileme uyguladıktan sonra BALS'da lipid bağlı hücreleri ölçmüşler ancak oyularak intramedüller çivileme yapılan grupta oyulmadan intramedüller çivileme yapılan gruba göre anlamlı sonuç bulamadıklarını yayınlamışlardır.

Helttula ve ark.'nın yaptıkları klinik bir çalışmada femur kırığı sonrası 18 hastaya travmadan sonra intramedüller çivileme tedavisi uygulanırken oyularak ve oyulmadan yapılan intramedüller çivilemenin santral hemodinamikleri ve oksijenasyonları karşılaştırılmış ve kardiyopulmoner veriler açısından oymama işleminin oyularak yapılandan fazla bir üstünlük sağlamadığı görülmüş (113).

Yağın sistemik intravazasyonundan sorumlu birçok doğru etyolojik faktörün mekanizmaları tahmin edilebilmektedir. İntramedüller basınç artmasının patofizyolojik sonuçları birkaç araştırmayla teyit edilmiştir. Deneysel olarak, basıncın hayvanlarda 300mmHg kadar arttığı bildirilmiştir (114). Stürmer ve Schuchardt (114) koyun modelinde tibiayı kullanarak basıncın 1000mmHg kadar arttığını tespit etmişlerdir. Hayvan çalışmalarında, intakt intramedüller femoral kaviteye 300-400mmHg basınç uygulandığında ve vena kavadan kan toplandığında kemik iliği yağının ve 3 cm uzunluğunda trombosit kümelerinin geniş embolisi görülmüştür (115). Femur kırığı olan hastalarda 140 ile 830mmHg arasında intramedüller basınç artışı gözlemlenmiştir (74). Femurun suprakondiler bölgesindeki yegâne venöz drenaj sistemi diğer uzun kemiklerle karşılaştırıldığında

ve intramedüller damarların yapısal hasarları karşılaştırıldığında femoral kavitedeki basınç artışından sonra kemik iliğinin intravazasyonu komplikasyonları açıklayabilir (114).

Yağ embolizasyonunu oyucuyla ilişkilendirmek ince solid çivilerin oyulmadan yerleştirilmesinin gelişmesini desteklemiştir. Çoğu otör yağ embolizasyonu derecesini oyarak ve oymadan yapılan çivileme tekniğiyle tespit etmeyi denemişlerdir. Neudeck ve ark. (116) intramedüller basıncı koyun femurunda oyarak çivileme, oymadan çivileme ve AO plak stabilizasyonu yaparken ölçmüşlerdir. Oyarak ve oymadan çivileme tekniğinde benzer intramedüller basınç artışlarını görmüşler, AO plakta ise ayırıcı olma özelliği olmayan bir basınç artışı ölçmüşlerdir. Kröpfl ve ark. (74) oymadan yapılan çivilemenin insersiyosunun önemli miktarda intramedüller basınç artışına neden olduğunu yayınlamışlardır.

Transözefageal ekokardiografi kullanıldığında çelişkili sonuçlar yayınlanmıştır. Bazı otörler her iki teknikle femoral çivileme sırasında (117) benzer emboli yaygınlığını tariflemişler ve diğerleri de oyularak yapılan çivilemede artmış sayı ve genişlikte solid partiküller olduğunu göstermişlerdir (11). Bu kanıt bilateral oyularak yapılan femoral çivilemeden sonra gelişen pulmoner komplikasyonların yayınlanmasıyla güçlenmiştir (118).

Travmatize olmuş akciğerlerde bulunan asemptomatik yağ embolizasyonunun oyularak yapılan femoral intramedüller çivilemeyle birlikte semptomatik hale geldiği bir çok çalışmada gösterilmiştir (3,70,72,94). Pape ve arkadaşları göğüs travması olan multitravmalı ancak pulmoner travması olmayan hastalara ilk 24 saatte femur intramedüller çivileme uyguladıklarında oyma işleminin akciğer fonksiyonunu bozduğunu bildirmişlerdir. Oksijen oranlarının 48 saatte normale döndüğünü belirtip, oyma işleminin akciğere verdiği zarardan bahsederek oymadan çivilemeyi savunmuşlardır (72).

Duwayne ve ark'nın (119) akciğer kontüzyonuna eşlik eden femur kırıklı 593 hastalık klinik bir çalışmada YES, ARDS gelişim oranları ve bu pulmoner komplikasyonlardan dolayı meydana gelen mortalite oranlarını oyarak ve oymadan

intramedüller çivileme tedavisi uygulanan hastalarda karşılaştırmış ve sonuçta her iki teknikte anlamlı bir fark bulunamamışlardır.

Bazı otörlerin demonstre ettikleri gibi oyma işlemini yapılmadığı rod kullanarak medüller kaviteye az miktarda müdahalede bulunulmuşsa dahi pulmoner dolaşıma kemik iliği invazyonu önlenemez (11). Eğer normal intramedüller tensiyonu 30mmHg olarak biliyorsak ve 50mmHg civarındaki tensiyonda dolaşıma kemik iliği pasajına neden oluyorsa hangi metod kullanılırsa kullanılsın femur kırığı stabilizasyonu YES'nu tetikler.

Bu çalışmaya göre oyularak ve oymadan yapılan intramedüller çivilemenin akciğer üzerine olan inflamatuvar ve mekanik etkileri karşılaştırıldığında biyokimyasal, genetik ve mikroskopik parametreler açısından medüller kaviteyi oymama işleminin oyma işlemi uygulananlara karşılaştırıldığında pek fazla üstünlüğü bulunmamaktadır. Bu açıdan akciğerinde kontüzyonu veya ek patolojisi bulunmayan femur kırıklı hastalarda oyularak yapılarak intramedüller çivilemenin en az oyulmadan yapılan intramedüller çivileme kadar güvenli olduğu düşünülebilir.

SONUÇLAR

Bu çalışmada, femur kırığında oymalı ve oymadan yapılan intramedüller çivileme tekniklerinin akciğerde meydana getirdiği inflamatuvar yanıt, oksidan ve antioksidan enzimler ölçülerek ve bu inflamatuvar yanıt sonucu meydana gelen apoptotik hücre ölümlerindeki DNA fragmantasyonları, akciğer dokusundaki vasküler endotelyal hasarının ışık mikroskopik ve elektron mikroskopik bulguları ve oksidan-antioksidan düzeyleri 36 adet matür Yeni Zelanda tipi Albino tavşan modelinde araştırıldı ve aşağıdaki sonuçlara varıldı.

1. 1.gün plazma MDA düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmazken 7.gün plazma MDA düzeyleri RFK grubunda KFK ve UFK gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. 1.gün ve 7. gün akciğer MDA düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.
2. 7. gün plazma MPO düzeyi RFK grubunda UFK ve KFK gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. UFK grubunda elde edilen değer ise KFK grubundan anlamlı olarak yüksekti. Gruplar arasında ise 1.günden sonra MPO aktivitesi tüm gruplarda azalmıştı. Akciğer dokusunda 1. ve 7. gündeki MPO aktivitesi KFK grubunda UFK ve RFK grubundan anlamlı olarak düşüktü. 7. gün elde edilen doku MPO düzeyleri tüm gruplarda azalmıştı.

3. Plazmada ölçülen SOD değerlerine göre 1. gün elde edilen değerlerde RFK grubunda daha yüksek SOD düzeyleri tespit edilirken 7. gündeki plazma SOD düzeyi UFK grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. RFK grubunda elde edilen doku SOD düzeyi KFK ve UFK gruplarına göre anlamlı olarak yüksekti.
4. Birinci gün ve 7.gün sakrifikasyon uygulanan grupların akciğer dokularından elde edilen katalaz değerlerinde anlamlı fark elde edilmedi, plazmada ise RFK1 ve UFK1 gruplarında KFK1 grubuna göre artmış katalaz plazma seviyeleri elde edildi. RFK7, UFK7 ve KFK7 grupları arasında anlamlı fark bulunmadı.
5. 1. gün elde edilen ıslak/kuru oranları açısından gruplar karşılaştırıldığında KFK grubunda elde edilen değerler RFK ve UFK grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. 7. gün elde edilen değerler gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmedi.
6. RFK1 ve UFK1 grubunda DNA fragmentasyonunun fazla olduğu ve bu sürecin RFK7 grubunda devam ettiği, UFK7 grubunda ise azaldığı tespit edildi. KFK1 ve KFK7 gruplarında ise belirgin bir DNA fragmentasyonuna rastlanmadı.
7. Histopatolojik olarak UFK ve RFK gruplarında KFK gruplarına göre daha belirgin olmak üzere grupların tümünde, interalveolar septumun genişlediği ve inflamatuvar hücreleri barındırdığı izlendi. Bu hücreler KFK 1 ve 7. gün gruplarında tek tek gözlenirken, UFK ve RFK gruplarında infiltratlar yapacak şekilde yığınlar halinde izlendi. KFK 1 ve 7. gün gruplarının normale en yakın morfoloji gösteren gruplar olduğu saptandı.
8. TEM sonuçlarına göre RFK ve UFK gruplarında daha belirgin olmak üzere interalveolar septumda inflamatuvar hücrelerin varlığı teyid edildi. Özellikle

UFK grubunda interalveolar septumda sayıca artmış kollagen fibril dağılımı izlendi. Tüm gruplarda endotel hücre sitoplazmalarının ileri derecede incelendiği gözlemlendi. KFK 1 ve 7. gün örneklerinde alveol duvarını döşeyen hücrelerin ince yapı düzeyinde RFK ve UFK gruplarına göre göreceli olarak daha sağlıklı görünümde olduğu saptandı.

KAYNAKLAR

1. Bardenheuer M, Obertacke U, Waydhas C, Nast-Kolb D. Epidemiologie des schwerverletzten-eine prospektive erfassung der praklinischen und klinischen versorgung. Unfallchirurg 2000; 103: 355-63.
2. Waydhas C, Nast-Kolb D, Trupka A, et al. Die Bedeutung des traumatisch hamorrhagischen schocks und der thoraxverletzung für die prognose nach polytrauma. Hefte Unfallheilkd 1990; 212 :104-5.
3. Pape HC, Auf'm Kolk M, Paffrath T, et al. Primary intramedullary femur fixation in multiple trauma patients with associated lung contusion: a cause of post-traumatic ARDS? J Trauma 1993; 34: 540-8.
4. Stellin G. Survival in trauma victims with pulmonary contusion. Ann Surg 1991; 57: 780-4.
5. Allen GS, Coatee NE. Pulmonary contusion: a collective review. Ann Surg 1996; 62: 895-900.
6. Giannoudis PV, Smith RM, Bellamy MC, et al. Stimulation of the inflammatory system by reamed and unreamed nailing of femoral fractures; an analysis of the second hit. J Bone Joint Surg 1999; 81-B: 356-61.
7. Regel G, Dwenger A, Seidel J, et al. Induction of pulmonary injury by polymorphonuclear leukocytes after bone marrow injection and endotoxemia: a sheep model. Theor Surg 1989; 101: 1-9.
8. Pape HC, Regel G, Dwenger A, Krumm K, Schweitzer G, Krettek C, et al. Influences of different methods of intramedullary femoral nailing on lung function in patients with multiple trauma. J Trauma 1993; 35: 709-16.

9. Winquist RA, Hansen ST Jr, Clawson DK. Closed intramedullary nailing of femoral fractures. A report of five hundred and twenty cases. *J Bone Joint Surg* 1984; 66-A: 529–539.
10. Wenda K, Runkel M, Degreif J, et al. Pathogenesis and clinical relevance of bone marrow embolism in medullary nailing. Demonstrated by intraoperative echocardiography. *Injury* 1993; 24(Suppl. 3): 73–81.
11. Wozasek GE, Simon P, Redl H, et al. Intramedullary pressure changes and fat intravasation during intramedullary nailing: an experimental study in sheep. *J Trauma* 1994; 36: 202–207.
12. Chapman, M.W.: The effect of reamed and nonreamed intramedullary nailing on fracture healing. *Clin Orthop* ; 355: 230-238, 1998.
13. Charles, M., Court –Brown, M.D.: Femoral Diaphyseal Fractures; Skeletal Trauma Basic Science, Management and Reconstruction; Bruce D. Browner, M.D., F.A.C.S., Alan M. Levine, M.D., Jesse B. Jupiter, M.D., Peter G. Trafton, M.D., F.A.C.S.; 3rd Ed, Vol:2, pg: 1882-1888; Saunders 2003.
14. Christie J, Court-Brown C, Kinninmonth A.W.G, Howie C.R. Intramedullary locking nails in the management of femoral shaft fractures. *J Bone Joint Surg* 1988; 70B: 206-210.
15. Claiborne, A., Christian: General principles of fracture treatment; Campbell's Operative Orthopaedics; Terry Canale (eds), 9th. Ed., Vol.3, pg: 1993-2042; Mosby 1998.
16. Clawson K, Smith R, Hansen S. Closed intramedullary nailing of the femur. *J Bone Joint Surg* 1971; 53A: 681-692.

17. Bechtold, J. E., Kyle, R. F., Peren, S. M.: Biomechanics of intramedullary nailing.; In the science and practice of intramedullary nailing; ed. Browner B.D; 2nd. ed. pg: 89- 101; Baltimore Williams & Wilkins, 1996
18. Ege R. Travmatoloji 3 (Femur Cisim Kırıkları, İntramedüller Çivi). Ankara: Kadioğlu Matbaası, 1989.
19. Huckstep JR. Proceedings: An intramedullary nail for rigid fixation and compression of fractures of the femur. J Bone Joint Surg 1975 May;57(2B):253-259.
20. Olerud S, Karistrom G. The spectrum of intramedullary nailing of the tibia. Clin Orthop 1986; 212: 101-112.
21. Bachut PA; O'Brien PJ; Meek RN, Broekhuysen BM. Interlocking intramedullary nailing with and without reaming for the treatment of closed fractures of the tibial shaft. A. Prospective randomized study. Bone Joint Surg 1997; 79-A: 640-646.
22. Whittle AP. Fractures of lower extremity. In Canale ST,(ed). Campbell' s Operative Orthopaedics. St Louis: Mosby, 1998: 2085-2094.
23. Littenberg B, Weinstein LP, McCarrey M, Mead T, Swiontkowski MF, Rudicel SA, Heck D. Closed fractures of the tibial shaft, J Bone Joint Surg 1998; 80-A 174-183.
24. Court-Brown CM, Keating FJ, McQueen MM. Infection after intramedullary nailing of the tibia. J Bone Joint Surg 1992; 74-B: 770-774.
25. Evarts CM, Mayer JP: Complications: Fractures. 2'd edition. Rockwood CA, Gren DP (ed) JB Lippincott, Philadelphia Vol. II: 647-665, 1990

26. Fraser RS, Pare PD. Emboli of extravascular tissue and foreign material. In:Fraser RS, Pare PD (eds). Synopsis of Diseases of the Chest. 4th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1999. pp. 1845-76.
27. King MB, Keith HR. Unusual forms of pulmonary embolism. Clin in Chest Med 1994; 15(3): 561-80.
28. Ganong RB : Fat emboli syndrome in isolated fractures of the tibia and femur. Clin Orthop 1993; 291: 208-214.
29. Fuchsig P.: Fat embolism (author's transl). Langenbecks Arch Chir. 1974; 337: 176-8.
30. Peltier LF : The diagnosis and treatment of fat embolism. J Trauma 1971; 11: 661-665.
31. Gossling HR, Pellegrini VD Jr : Fat embolism syndrome : A review of the pathophysiology and physiological basis of treatment. Clin Orthop 1982; 165: 68-76.
32. Lauser M, Saba T, Scovill W : Opsonic glycoprotein (plasma fibronectin) levels after burn injury. Relationship to extent of burn and development of sepsis. Ann Surg 1980; 192: 776-785.
33. Riska R, Myllynen P. Fat embolism in patients with multiple injuries. J Trauma 1982; 22: 891-4.
34. Guenter C, Braun T. Fat embolism syndrome: Changing prognosis. Chest 1981;79:143-5.
35. Castella X, Valles J, Cabezuelo MA, et al. Fat embolism syndrome and pulmonary microvascular cytology. Chest 1992; 101: 1710-1.
36. Mellor A, Soni N. Fat embolism. Anaesthesia 2001; 56 (2): 145-54.

37. Lindeque B, Schoeman H, Dommissie G et, al. Fat embolism and the fat embolism syndrome. *J Bone Joint Surg* 1987; 69-B: 128-31.
38. Kallenbach J, Lewis M, Zaltaman M, et al. Low dose corticosteroids prophylaxis against fat embolism. *J Trauma* 1987; 27: 1173-6.
39. Halliwell B. Free radicaais, antioxidants, and human disease: curiosity, cause or consequence? *Lancet* 1994, 344: 721-724.
40. Bast A, Haenen GR, Doelman CJA Oxidants and antioxidants : State of the art. *Am J Med* 1991; (Suppl 3 C): 2S-13S.
41. Halliwell B. Free radicaais, antioxidants, and human disease: curiosity, cause or consequence ? *Lancet* 1994, 344:721-724.
42. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicaais in Biology and Medicine* (2 ed). Ciarendon Press, Oxford 1989, pp 10, 73-128, 247-249.
43. Weiss,SJ.: Tissue Destruction by Neutrophils. *N Eng J Med* 1989 320: 365-376,
44. Kerr JFR, Willie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide ranging implications in tissue kinetics. *J Cancer* 1972; 26-B: 239-257.
45. Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA. Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *J Cell Biol* 1992; 119: 493-501.
46. Carson DA, Rbiero JM. Apoptosis and disease. *The Lancet* 1993; 341: 1251-1254.

47. Sheikh MS, Fornace Aj-Jr. Role of p53 family members in apoptosis. *J Cell Physiol* 2000; 182: 171-181.
48. Gustavo M.B., Charles W., Osamu K., David R. Septic Shock and Acute Lung Injury in Rabbits with Peritonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 234-243.
49. Williams C, Weber L, Williamson R8 M. Guthrie spots for DNA-based carrier testing in cystic fibrosis. *The Lancet* 1988: 693-697.
50. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95: 351-358.
51. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988; 34 : 497-500.
52. Beers RF, Sizer W. A spectrophotometric method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase. *J Biol Chem* 1952; 95: 133-140.
53. Lück FI. Catalase. in: Bergmeyer 1-IU (eds), *Methods of Enzymatic Analysis*. Verlag Chemic-GMBH, Weinheim, New York and London 1965, pp. 885-894.
54. Bradley PP, Priebat DA, Christensen RD, et al. Measurement of cutaneous inflammation: Estimation of neutrophil content with an enzyme marker. *J Invest Dermatol* 1982; 78: 206-9.
55. Goris RJA, Gimbrere JST, Van Niekerk JLM, Scoots JF, Body LHD. Early osteosynthesis and prophylactic mechanical ventilation in the multitrauma patient. *J Trauma* 1982; 22: 895–903.

56. Johnson KD. Femoral shaft fractures. In: Browner BD, Jupiter JB, Levine AM, Trafton PG, editors. Skeletal trauma: fractures, dislocations, and ligamentous injuries. 1st ed. Vol. 2, Philadelphia: WB Saunders Co.; 1992. p. 1525-641. (208):300-12.
57. Bucholz RW, Jones A. Fractures of the shaft of the femur. *J Bone Joint Surg* 1991; 73-A: 1561-6.
58. Alho, A., Stremese, K., Ekeland, A. Locked intramedullary nailing of femoral shaft fractures. *J Trauma* 1991; 31: 49-59.
59. Folleras G, Ahlo A, Stromsoe K. Locked intramedullary nailing of fractures of femur and tibia. *Injury* 1990; 21: 385-389.
60. Ecke H, Faupel L, Quoika P: Gedanken zum Zeitpunkt der Operation bei Frakturen des Oberschenkelknochens. *Unfallchirurgie* 1985; 11: 89-93.
61. Scalea TM, Boswell SA, Scott JD, et al. External fixation as a bridge to intramedullary nailing for patients with multiple injuries and with femur fractures: damage control orthopedics. *J Trauma* 2000; 48: 613-21.
62. Hartwig W, Carter E, Jimenez R, Jones R, Fischman A, Fernandez-del Castillo, et al. Neutrophil metabolic activity but not neutrophil sequestration reflects the development of pancreatitis-associated lung injury. *Crit Care Med* 2002; 30: 2075-82.
63. Balk RA, Jakobs RJ, Tryka AF, et al. Effects of ibuprofen on neutrophil function and acute lung injury in canine shock. *Crit Care Med* 1988; 16: 1121-7.
64. Russel JR, Melatonin: Lowering the high price of free radicals. *News Physiol Sci* 2000; 15: 246-250.

65. Stephens KE, Ischizaka A, Wu ZH, et al. Granulocyte depletion prevents TNF mediated acute lung injury in guinea pigs. *Am Review Resp Dis* 1988; 138: 1300.
66. Baldwin SR, Simon RH, Grum CM, et al. Oxidant activity in expired breath of patients with adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1986; 4: 11-4.
67. Orell SR. Lung pathology in respiratory distress syndrome following shock in adults. *Acta Path Microbiol Scand* 1971; 79: 65-71.
68. Cipolle MD, Pasquale MD, Cerra FB: Secondary organ dysfunction: From clinical perspectives to molecular mediators. *Crit Care Clin* 1993; 9: 261–297.
69. Giannoudis PV, Smith RM, Banks RE, et al: Stimulation of inflammatory markers after blunt trauma. *Br J Surg* 1998; 85: 986–990.
70. Pape HC, Dwenger A, Grotz M, et al. Does the reamer type influence the degree of lung dysfunction after femoral nailing following severe trauma? An animal study. *J Orthop Trauma* 1994; 8: 300-9.
71. Moore FA, Moore EE. Evolving concepts in the pathogenesis of post injury multiple organ failure. *Surg Clin North Am* 1995; 75: 257-77.
72. Pape HC, Dwenger A, Regel G, et al. Pulmonary damage due to intramedullary femoral nailing in severe trauma in sheep—is there an effect from different nailing methods? *J Trauma* 1992; 33: 574-9.
73. Pape HC, P. Giannoudis; The biological and physiological effects of intramedullary reaming. *J Bone Joint Surg* 2007; 11B: 1421-1426.

74. Wenda K, Ritter G, Ahlers J, et al. Nachweis und effekte von knochenmarseinschwemmungen bei operationen im bereich der femurmarkhohle. Unfallchirurg 1990; 93: 56-62.
75. Heim D, Regazzoni P, Tsakiris DA, et al. Intramedullary nailing and pulmonary embolism: does unreamed nailing prevent embolization? An in vivo study in rabbits. J Trauma 1995; 38: 899-907.
76. Kropfl A, Berger U, Neureiter H, et al. Intramedullary pressure and bone marrow fat intravasation in unreamed femoral nailing. J Trauma 1997; 42: 946-54.
77. Pape HC, Bartels M, Pohlemann T, et al. Coagulatory response after femoral instrumentation following severe trauma in sheep. J Trauma 1998; 45: 720-8.
78. Robinson CM, Ludlam CA, Ray DC, et al. The coagulative and cardiorespiratory responses to reamed intramedullary nailing of isolated fractures. J Bone Joint Surg 2001; 83-B: 963-73.
79. Brundage I., McGhan R., Jurkovich J., Mack C.; Timing of femur fracture fixation: Effect on outcome in patients with thoracic and head injuries. J Trauma 2002; 52: 299-307.
80. Nast-Kolb D, Waydhas C, Jochum M, et al: Is there a favorable time for the management of femoral shaft fractures in polytrauma? Chirurgie 1990; 61: 259–265.
81. Reikeras O: Cardiovascular reactions to intramedullary nailing of long bones in dogs. Acta Anaesth Scand 1987; 31: 48–51.
82. Bone LB, Anders MJ, Rohrbacher BJ: Treatment of femoral fractures in the multiply injured patient with thoracic injury. Clin Orthop 1998; 347: 57–61.

83. Bone LB, Babikian G, Stegemann PM: Femoral canal reaming in the polytrauma patient with chest injury. *Clin Orthop* 1995; 318:91–94.
84. Canadian Orthopaedic Trauma Society. Reamed vs unreamed intramedullary nailing of the femur: comparison of pulmonary complications. *J Orthop Trauma* 2006; 20: 384–387.
85. Anwar IA, Battistella FD, Neiman R, et al. Femur fractures and lung complications: a prospective randomized study of reaming. *Clin Orthop* 2004; 422: 71–76.
86. Wolinsky PR, Parker RE, Snapper JR. Reamed intramedullary femoral nailing after induction of an “ARDS-like” state in sheep: effect on clinically applicable markers of pulmonary function. *J Orthop Trauma* 1998; 12: 169–176.
87. Paz-Elizur T, Krupsky M, Blumenstein S, Elinger D, Schechtman E, Livneh Z. DNA repair activity for oxidative damage and risk of lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(17): 1312-9.
88. Zimmerman JJ. Oxyradical species and their relationship to pathophysiology in pediatric critical care illness. *Crit Care Clin* 1988; 4: 645-60.
89. Aaseth J, Haugen M, Forre O. Rheumatoid arthritis and metal compounds-perspectives on the role of oxygen radical detoxification. *Analyst* 1998; 123: 3-6.
90. Gago L, Ernest E, David A, Angela M, Davis M. Secretory Phospholipase A₂ cleavage of intravasated bone marrow primes human neutrophils. *J Trauma* 1998; 44(4): 660-664.

91. Galley HF, Davies MJ, Webster NR. Xantine oxidase activity and free radical generation in patients with sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1996; 24: 1649-53.
92. Goode HF, Webster NR. Free radicals and antioxidants in sepsis. *Crit Care Med* 1993; 21: 1770-6.
93. Doerschuk CM, Allard MF, Hogg J: Neutrophil kinetics in rabbits during infusion of zymosan-activated plasma. *Am Physiol Soc* 1989; 7:88–95.
94. Lien DC, Wagner Jr WW, Capen RL, et al: Physiological neutrophil sequestration in the lung: Visual evidence for localization in capillaries. *J Appl Physiol* 1987; 62: 1236–1243.
95. Worthen GS, Schwab B, Elson EL, Downey GP: Mechanics of stimulated neutrophils: Cell stiffening induces retention in capillaries. *Science* 1989; 245:183–186.
96. Mastrangelo AM, Jeitner TM, Eaton JW: Oleic acid increases cell surface expression and activity of CD 11b on human neutrophils. *J Immunol* 1998; 161: 4268–4275.
97. Partrick DA, Moore EE, Moore FA, Barnett CC, Silliman CC: Lipid mediators up-regulate CD11b and prime for concordant superoxide and elastase release in human neutrophils. *J Trauma* 1997; 43: 297–302.
98. Smith RM, Giannoudis PV, Bellamy MC, et al: Interleukin-10 release and monocyte human leukocyte antigen-Dr expression during femoral nailing. *Clin Orthop* 2000; 373: 233–240.
99. Willis BH, Carden DL, Sabasivan KK: Effect of femoral fracture and intramedullary fixation on lung capillary leak. *J Trauma* 1999; 46: 687–692.

100. Aoki N, Soma K, Kubota M, Katagiri M, Sekine T; Effects of Reamed or Unreamed Intramedullary Nailing Under Non-Damaged Conditions on Pulmonary Function in Sheep. *J Trauma* 2005; 59: 647– 658.
101. Aoki N, Soma K, Shindo M, et al: Evaluation of potential fat emboli during placement of intramedullary nails after orthopaedic fractures. *Chest* 1998; 113:178–181.
102. Carey PD, Leeper-Wodford SK, Harney EW, et al. Delayed cyclooxygenase blockade reduces the neutrophil respiratory burst and tumor necrosis factor levels in sepsis-induced acute lung injury. *J Trauma* 1991; 31: 733-41.
103. Timlin M, Condrón C, Toomey D, Power C, Thornes B; N- Acetylcysteine attenuates lung injury in a rodent model of fracture. *Acta Orthop Scand* 2004; 75(1): 61-65.
104. Hildebrand F, Giannoudis P, van Griensven M, et al.;Secondary effects of femoral instrumentation on pulmonary physiology in a standardised sheep model: what is the effect of lung contusion and reaming? *Injury* 2005; 36(4): 544-555.
105. Buttaró M, Mocetti E, Alfie V, et al.; Fat embolism and related effects during reamed and unreamed intramedullary nailing in a pig model. *J Orthop Trauma* 2002; 16(4): 239-244.
106. Duwelius PJ, Huckfeldt R, Mullins RJ, et al. The effects of femoral intramedullary reaming on pulmonary function in a sheep lung model. *J Bone Joint Surg* 1997; 79-A: 194–202.

107. Schemitsch EH, Jain R, Turchin DC, Mullen JB, Byrick RJ, Anderson GI, Richards RR. Pulmonary effects of fixation of a fracture with a plate compared with intramedullary nailing. *J Bone Joint Surg.* 1997; 79A: 984–996.
108. Pape HC, van Griensven M, Rice J, et al: Major secondary surgery in blunt trauma patients and perioperative cytokine liberation: Determination of the clinical relevance of biochemical markers. *J Trauma* 2001; 50: 989–1000.
109. Danckwardt-Lilliestrom G: Reaming of the medullary cavity and its effect on diaphyseal bone. *Acta Orthop Scand Suppl* 1969; 128:1–30.
110. Mousavi M, David R, Schwendenwein I, et al: Influence of controlled reaming on fat intravasation after femoral osteotomy in sheep. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 394: 263-270.
111. Joist A, MD, Schult M, Ortmann C, Frerichmann U: Rinsing-Suction Reamer Attenuates Intramedullary Pressure Increase and Fat Intravasation in a Sheep Model. *J Trauma* 2004; 57: 146–151.
112. Shindo M, Tanaka K, Hirata M, Souma K, Ohwada T, Itoman M. Does unreamed nailing prevent pulmonary fat embolism? Analysis of bronchoalveolar lavage fluid. *J Jpn Orthop Assoc* 1999; 73: 649-654.
113. Helttula I, Karanko M, Gullichsen E: Similar Central Hemodynamics but Increased Postoperative Oxygen Consumption in Unreamed Versus Reamed Intramedullary Nailing of Femoral Fractures. *J Trauma* 2006; 61: 1178–1185.
114. Sturmer KM: Measurement of intramedullary pressure in an animal experiment and propositions to reduce the pressure increase. *Injury* 1993; 24(Suppl):S7–S21.

115. Nerlich ML, Wisner DH, Albes JM, Sturm JA, Tscherne H: Pulmonary effects of IV injection of bone marrow fat and endotoxemia in sheep. *Langenbecks Arch Chir* 1985; 13: 55–58.
116. Neudeck F, Obertacke U, Wozasek G, et al: Pathophysiologic consequences of various osteosynthesis procedures in polytrauma patients: Part I. Experimental studies of intramedullary pressure development in reamed and unreamed intramedullary nailing and plate osteosynthesis of the femur. *Actuelle Traumatol* 1994; 24: 114–120.
117. Coles RE, Clements FM, Lardenoye JW, et al: Transesophageal echocardiography in quantification of emboli during femoral nailing: Reamed versus unreamed techniques. *J South Orthop Assoc* 2000; 9: 98–104.
118. Giannoudis PV, Cohen A, Hinsche A, et al: Simultaneous bilateral femoral fractures: Systemic complications in 14 cases. *Int Orthop* 2000; 24: 264–267.
119. Duwayne A, George H, Kaehr D, Misinski M, Hage J. Femur fractures in chest-injured patients. *J Orthop Trauma* 1998; 12(3): 164-168.

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Mehmet Kevâf Demirel'e ait İnfrared Işık Ciltle-
nem Akut ve Kronik Akutobakteriyel İritasyon Etkeni
tarafından.....Ortopedi ve Dermatoloji.....adlı çalışma, jürimiz
Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

İmza

Başkan.....Prof. Dr. Mahmut ARKUN.....İmza

Üye Prof. Dr. C. Yekim TÜRK.....İmza

Üye Doç. Dr. Mahmut MURCU.....İmza

Üye Doç. Dr. Mehmet HALICI.....İmza

Üye Doç. Dr. Kudret DOĞRU.....İmza