

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

ATROFİK VE HİPERTROFİK UZUN KEMİK
PSÖDOARTROZLARINDA; PSÖDOARTROZ DOKUSU VE SERUMDA
KALSİYUM VE FOSFOR DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Kemal YÜCE
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Uğur Erdem IŞIKAN

ŞANLIURFA

2015

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

ATROFİK VE HİPERTROFİK UZUN KEMİK
PSÖDOARTROZLARINDA; PSÖDOARTROZ DOKUSU VE SERUMDA
KALSİYUM VE FOSFOR DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Kemal YÜCE

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Uğur Erdem IŞIKAN

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından
..... tarih ve protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2015

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince hiçbir konuda desteğini esirgemeyerek beni teşvik edip yönlendiren başta tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Uğur Erdem IŞIKAN ve eğitimime çok emeği geçen sayın Doç. Dr. M. Akif ALTAY, sayın Doç. Dr. Cemil ERTÜRK, sayın Yrd. Doç. Dr. Serkan SİPAHIOĞLU, sayın Yrd. Doç. Dr. Baran SARIKAYA hocalarıma en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezimin ve asistanlık hayatımın tüm aşamalarında katkı ve desteği ile hep yanımda olan mesai arkadaşlarım, kardeşlerim Arş. Gör. Dr. Ali LEVENT ve Metin YAPTI'ya çok teşekkür ederim.

Tezimin tamamlanmasında katkılarından dolayı emeği geçen asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personel arkadaşlarımıza teşekkür ederim.

Tezimin tamamlanması aşamasında yardımlarını esirgemeyen Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi ve Anabilim Dalı Başkanı Sayın Nurten Aksoy başta olmak üzere tüm laboratuvar ekibine teşekkür ederim.

Tezimin laboratuvar çalışmalarında ve istatistiksel analizinde büyük emeği geçen Tıbbi Biyokimya Öğr. Gör. Abdullah Taşkın'a da her şey için teşekkür ederim.

Ayrıca uzmanlık eğitimine başladığım günden beri bu zorlu süreci geçirmemde bana destek olan, hayat arkadaşım sevgili eşim Gözde'ye, kızlarım Hatice İdil ve Beste 'ye ve özellikle tüm hayatım boyunca yanımda olan ve hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen başta anne ve babam olmak üzere kardeşlerime çok teşekkür ederim.

Dr. Kemal YÜCE

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
TABLolar DİZİNİ	V
GRAFİKLER DİZİNİ	VI
RESİMLER DİZİNİ	VII
KISALTMALAR	VIII
ÖZET	X
ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kemiğin yapısı	2
2.1.1. Kemiğin hücresel yapısı	2
2.1.2. Kemik matriksi	3
2.1.3. Kemiğin mineral yapısı	4
2.2. Kemik tipleri	5
2.3. Kemik dokunun vasküler yapısı	8
2.4. Kemiği çevreleyen yapılar	10
2.5. Kemiğin oluşumu	11
2.5.1. Enkondral kemikleşme	11
2.5.2. İntramembranöz kemikleşme	12
2.5.3. Apozisyonel kemikleşme	13
2.6. Kırığın tanımı ve kırık iyileşmesi	13
2.6.1. İnflamasyon evresi	14
2.6.2. Onarım evresi	16
2.6.3. Remodeling ve yeniden şekillenme evresi	18

2.7. Kırık kaynamasını etkileyen faktörler	20
2.7.1. Sistemik faktörler	20
2.7.2. Lokal faktörler	26
2.7.3. Diğer etkenler	27
2.8. Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri	29
2.8.1. Kemik yapım ve yıkım parametrelerinin kullanım amaçları	30
2.8.2. Kemik yapım belirteçleri	30
2.8.3. Kemik yıkım belirteçleri	31
2.9. Nonunion ve psödoartroz tanımı ve etyolojisi	34
2.9.1. Sınıflama	35
2.9.1.1. Hipertrofik (hipervasküler) nonunionlar	35
2.9.1.2. Atrofik (avasküler) nonunionlar	37
2.9.2. Nonunionların tedavisi	38
3. METARAL METOD VE YÖNTEM	41
3.1. Hastalar	41
3.2. Kalsiyum ve Fosfor Düzeylerinin Ölçülmesi	43
3.3. Yapılan İstatistiksel Analizler	44
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ	61
KAYNAKLAR	62

Œekil-1: Kemik tipleri	5
Œekil-2: Uzun kemik korteksinin yapısını gösteren Œematik çizimi	6
Œekil-3: Uzun kemiklerin afferent vasküler sisteminin ana bileŒenleri	9
Œekil-4: Kemiğin damarsal yapısı	10
Œekil-5: Uzun kemiklerin enondral kemikleŒmesi	12
Œekil-6: Kırık iyileŒmesinin dđnemleri	14
Œekil-7: Kırık iyileŒmesinde inflamasyon evresi	15
Œekil-8: Kırık iyileŒmesinde yumuŒak kallus oluŒma evresi	17
Œekil-9: Kırık iyileŒmesinde sert kallus oluŒma evresi	18
Œekil-10: Kırık iyileŒmesinde remodelizasyon evresi	19
Œekil-11: Hipertrofik nonunion tipleri	36
Œekil-12: Atrofik nonunion tipleri	37

Tablo-1: Uygulanan tespit yöntemlerine göre kırık iyileşmesi çeşitleri	28
Tablo-2: Hipertrofik ve Atrofik Pseudoartroz gruplarının demografik özellikleri	48
Tablo-3: Hipertrofik ve Atrofik Pseudoartroz gruplarında etkilenen kemiğe göre ortalama kaynamama süreleri	48
Tablo-4: Hipertrofik ve Atrofik Pseudoartroz gruplarında ortalama kaynamama süreleri	49
Tablo-5: Gruplar Arası Sigara Kullanımının Karşılaştırılması	50
Tablo-6: Hipertrofik ve Atrofik Pseudoartroz Doku Örneklerindeki Ca ve P Düzeyleri	50
Tablo-7: Hipertrofik ve Atrofik Pseudoartroz Serum Örneklerindeki Ca ve P Düzeyleri	52

Grafik-1: Atrofik psödoartrozlu hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı	45
Grafik-2: Atrofik Psödoartrozlu Grup 1 hastaların etkilenen kemiğe göre dağılımı	46
Grafik-3: Hipertrofik psödoartrozlu hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı	46
Grafik-4: Hipertrofik Psödoartrozlu Grup 2 hastaların etkilenen kemiğe göre dağılımı	47
Grafik-5: Hipertrofik ve Atrofik Pseudoartroz gruplarında ortalama kaynamama süreleri	49
Grafik-6: Hipertrofik ve Atrofik Pseudoartroz Doku örneklerinin Ca Düzeylerinin Ortalamaları ve Dağılımları	51
Grafik-7: Hipertrofik ve Atrofik Pseudoartroz Doku örneklerinin P düzeylerinin ortalamaları ve dağılımları	51
Grafik-8: Hipertrofik ve Atrofik Pseudoartroz Serum örneklerinin Ca düzeylerinin ortalamaları ve dağılımları	53
Grafik-9: Hipertrofik ve Atrofik Pseudoartroz Serum örneklerinin P düzeylerinin ortalamaları ve dağılımları	53

Resim-1: Osteoprogenitör hücrelerin osteoblast ve diğer hücelere farklılaşması	3
Resim-2: Kortikal ve spongioz kemik yapısı	7
Resim-3: Kırık iyileşmesinin fazları	20
Resim-4: Humerus atrofik psödoartrozlu anteroposterior ve yan grafileleri	42
Resim-5: Femur hipertrofik psödoartrozlu anteroposterior ve yan grafileleri	42
Resim-6: Hipertrofik tibia psödoartrozlu hastadan operasyon sırasında eksize edilen psödoartroz dokusu	43

KISALTMALAR

ALP	: Alkalen fosfataz
PTH	: Paratroid hormon
TGF-β	: Transforming growth faktör beta
IGF	: İnsülin like growth faktör
IL	: İnterlökin
BMP	: Bone morfogenik protein
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
ECGF	: Epidermal cell growth faktör
CDGF	: Kondroblast deriwed growth faktör
EGF	: Epidermal growth faktör
PDGF	: Platelet-derived growth faktör):
VEGF	: Vasküler endotelyal growth faktör
IGF	: İnsülin like growth faktör
FGF	: Fibroblast growth faktör
DNA	: Deoksiribonükleik asit
PICP	: Tip I kollajen karboksi-terminal propeptid
PINP	: Tip I kollajen amino-terminal propeptid
ELISA	: Enzyme-linked immuno sorbent Assay
NTx	: Tip 1 Kollajen N- Telopeptid
CTx	: Tip 1 Kollajen C- Telopeptid
TRACP	: Tartarat Dirençli Asid Fosfataz
HYP	: Hidroksiprolin
PYD	: Piridinolin
DPD	: Deoksipiridinolin

BSP	: Kemik Siyaloproteini
OPG	: Osteoprotegerin
RANK	: Receptor activator of nuclear factor kappa
FDA	: United States Food and Drug Administration
P	: Fosfor
Ca	: Kalsiyum
Vb	: Ve benzeri

ÖZET

Atrofik ve Hipertrofik Uzun Kemik Psödoartrozlarında; Psödoartroz Dokusu ve Serumda Kalsiyum ve Fosfor Değerlerinin Karşılaştırılması

Dr. Kemal YÜCE

Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Bu çalışmamızdaki amacımız psödoartroz dokusunun biyokimyasal yapısının daha iyi anlaşılması ve serum parametreleri ile arasında bir etkileşim olup olmadığının değerlendirilebilmesidir.

Hastalar ve Yöntem: Ocak 2013-Ocak 2015 yılları arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji A.D. ve Şanlıurfa ili Devlet Hastanelerinde opere edilen toplam 42 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya sadece uzun kemik olan humerus, femur ve tibia psödoartrozları dahil edildi. Hastalar atrofik (grup I) ve hipertrofik (grup II) psödoartrozlu olarak iki gruba ayrıldı. Hastalardan alınan preop kan ve operasyon sırasında eksize edilerek alınan psödoartroz doku örnekleri çalışılmak üzere saklandı. Grup 1 hastalar 19 hastadan (E/K = 18 / 1) oluşmaktaydı. Grup 2 hastalar 23 hastadan (E/K = 14 / 9) oluşmaktaydı.

Bulgular: Dokuda ölçülen ortalama kalsiyum değerleri grup I hastalarda, grup II hastalara göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Dokuda ölçülen ortalama fosfor değerleri grup I hastalarda, grup II hastalara göre daha yüksek bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir. Serumda ölçülen ortalama kalsiyum değerleri grup I hastalarda, grup II hastalara göre daha düşük bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir. Serumda ölçülen ortalama fosfor değerleri grup I hastalarda grup II hastalara göre daha yüksek bulunarak istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Sonuç: Atrofik psödoartrozlu hastalarda hipertrofik psödoartrozlu hastalara göre serum ve doku P düzeyi yüksek olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Atrofik psödoartrozlu hastalarda hipertrofik psödoartrozlu hastalara göre serum Ca düzeyi düşük olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Dokuda ise Ca düzeyi atrofik psödoartrozlu hastalarda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Psödoartroz, kaynamama, nonunion, kırık iyileşmesi, atrofik, hipertrofik, kalsiyum (Ca), Fosfor (P)

ABSTRACT

Comparing serum and pseudoarthrotic tissue phosphor and calcium levels in artrophic and hypertrophic pseudoarthrosis of long bones.

Kemal Yüce MD

Specialty Thesis, Department of Orthopaedics and Traumatology

Purpose: We aimed to investigate a better understanding pseudoarthrotic tissue's biochemical structure and whether there is an association with serum parameters levels.

Materials and Methods: We conducted total 42 patients who were operated in the Department of Orthopaedics and Traumatology at Harran University and other government hospitals in Şanlıurfa between January 2013 - January 2015 Patients who were diagnosed pseudoarthrosis in humerus, femur and tibia long bones were only included. The patients were selected from two groups as artrophic (group I) and hypertrophic (group II) pseudoarthrosis. Preoperative blood samples and intraoperative exsized pseudoarthrotic tissue materials were taken from patients stored in order to study. Group I, consist of 19 patients (M/F= 18/1) and Group II were 23 patients (M/F= 14/9)

Results: Calcium levels in tissue were higher in Group I; however, they were statistically insignificant. Phosphor levels in tissue were assessed significantly higher in Group I than Group II. On the other hand, Calcium and Phosphor levels in the serum were significantly higher in Group I than Group II.

Conclusion: In conclusion, serum and tissue phosphor values were significantly higher in patients with athrophic pseudoarthrosis when compared to patients with hypertrophic pseudoarthrosis. Calcium levels in serum were significantly lower in patients with athrophic pseudoarthrosis than patients with hypertrophic pseudoarthrosis. On the other

hand, Calcium levels in tissue were higher in patients with atrophic pseudoarthrosis however, they were statistically insignificant.

Keywords: Pseudoarthrosis, nonunion, fracture healing, atrophic, hypertrophic, calcium(Ca), phosphor (P)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kemik kırıkları sonrası gelişebilen psödoartroz tedavisi; ortopedi ve travmatolojideki en sıkıntılı sorunlardan biridir, yaşamsal ve işlevsel bir öneme sahiptir. Geçmişe göre, günümüzde daha az sıklıkta görülmesine rağmen, kırık kaynama yokluklarının tedavisi hala, ortopedik cerrah için çözümü güç sorunlardandır. Kaynamanın zorluğu yanında, şekil bozuklukları, enfeksiyon ve ekstremitte eşitsizliği gibi ciddi sorunlar da çoğunlukla tabloya katılırlar. Nedeni ne olursa olsun, komplikasyonun eşlik ettiği bir kaynamama tablosu, hasta açısından dramatik bir durum ve hekim açısından zor ve zahmetli bir tedavi demektir. Psödoartroz kaynamanın olmaması ve yalancı bir eklem oluşturarak patolojik hareket, ağrı, ekstremitte kısıtlılığı gibi sıkıntılara yok açmaktadır. Psödoartrozlar atrofik ve hipertrofik olarak ikiye ayrılmaktadır. Tedavisi ise temel olarak psödoartroz dokusunun eksizyonu, greftleme ve tespitten (internal/eksternal fiksator) ibarettir.

Bu çalışmamızda radyografik yöntemlerle ve fizik muayene ile psödoartroz tanısı konan hastalardan preop alınan serum örnekleri ile ameliyat sırasında eksize edilen psödoartroz dokusunda Ca ve P değerleri karşılaştırıldı.

Çalışmamızdaki amacımız psödoartroz dokusunun biyokimyasal yapısının daha iyi anlaşılması ve serum parametreleri ile arasında bir etkileşim olup olmadığının değerlendirilebilmesidir. Daha önce literatürde böyle bir çalışmaya rastlamadığımız için özgün bir çalışma olacağını düşünüyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemiğin Yapısı

Kemik organik ve inorganik kısımlardan oluşan özelleşmiş bir bağ dokusudur. Başlıca görevleri kaslar için yapışma yeri sağlayarak vücudun hareket ve dengesi için iskelet oluşturmak, yaşamsal organları (medulla spinalis, beyin ve akciğer gibi) çevreleyerek korumak, kan hücrelerinin sentezlenmesi, kalsiyum ve fosfat gibi minerallerin depolanarak gerektiğinde kullanılmasıdır (1-5).

Kemik hücreler arası kalsiye olmuş matriks ve bu matriks içinde dizilim gösteren hücrelerden oluşmaktadır. Bunlar osteositler, osteoblastlar, osteoklastlar ve osteoprogenitör hücrelerdir. Matriks kuru ağırlığının yaklaşık olarak %40 'ı organik, % 60 'ı inorganik maddelerden oluşmaktadır (5,6).

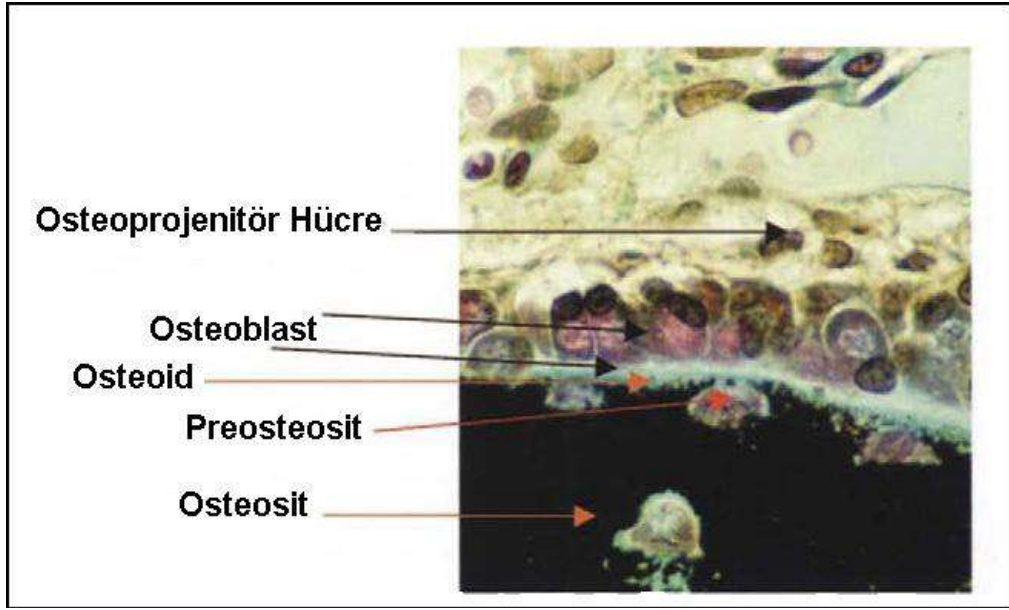
2.1.1. Kemiğin Hücresel Yapısı

A) Osteoblastlar: Osteoprogenitör hücrelerden gelişerek tip 1 kollajen ve nonkollajen proteinlerin sentezini sağlarlar. Kemik yapımından esas sorumlu hücrelerdir. Sialoprotein, osteonektin, osteopontin ve alkalen fosfataz (ALP) sentezlerler. Ortalama yaşam süreleri 1 ila 10 hafta arasındadır. Bir kısmı apoptozis ile kaybolurken, bir kısmında osteosite dönüşür (6-9).

B) Osteoklastlar: Kemik iliğindeki monosit-makrofaj progenitör hücrelerden farklılaşan çok çekirdekli dev hücrelerdir. Mononükleer fagositer sistem üyesidirler. Paratroid hormon (PTH), D vitamini, prostoglandinler, troid hormonu ve glukokortikoidler tarafından uyarılırken, kalsitonin tarafından inhibe edilirler. Kemik rezorpsiyonundan sorumludurlar (10-13).

C) Osteositler: Osteoblastların farklılaşması ile oluşurlar ve matür kemik dokusunun % 90 'ını oluştururlar. Matriksin kalsiyum ve fosfor dengesini düzenlerler (8,14).

D) Osteoprogenitör Hücreler: Mitoz yeteneğine sahip olup uygun mediatörlerin varlığında aktive olarak osteoblast veya osteoklast gibi diğer tip kemik hücrelerine dönüşebilen osteoprogenitör hücreler doğrudan kemik yapımında yer almayıp mezenkim kaynaklı kök hücrelerin bir alt grubudur (6,7,15).



Resim-1: Osteoprogenitör hücrelerin osteoblast ve diğer hücrelere farklılaşması (Lian JB, Stein GS. Osteoblast Biology. In Marcus R, Feldman D, Kelsey J (ed). Osteoporosis. Third Edition. San Diego, CA: Academic Press 2008;93-150. Türkçeye çevrilerek alındı.)

2.1.2. Kemik Matriksi

Kemik matriksi organik ve inorganik maddelerden oluşur. Kemığın yaş ağırlığının % 65 'ini inorganik, %20 'sini organik, % 10 'unu su ve % 5' ini ise diğer organik moleküller ve amorf inorganik tuzlar oluşturur (7,9).

A) Organik Matriks: Organik matriks kollajen, proteoglikanlar, kollajen dışı matriks proteinleri, büyüme faktörleri ve stokinleri içerir. Hemem hemen hepsi Tip 1 kollajen olmakla

beraber matriksin % 90 ' ı kollajen tarafından oluşturulur. Proteoglikanlar, glikoproteinler, fosfolipidler kısmen kompresif güçlere dayanıklılık sağlarken, kollajen gerilim kuvvetlerine dayanıklılık sağlamaktadır. Kemik mineralizasyonunu ve kemik oluşumunu osteokalsin, osteonektin ve osteopontin gibi kollajen dışı matriks proteinleri sağlarken; proteoglikanlar inhibe eder. Matrikste az miktarlarda bulunan TGF- β , IGF, IL-1, IL-6 ve kemik morfojenik proteinleri (BMP1-6) hücre farklılaşması, aktivasyonu, büyümesi ve döngüsünden sorumludur (16,17).

B) İnorganik Matriks: Kemik matriksinin kuru ağırlığının % 60-70 ' ini oluşturur. Vücut kalsiyumunun % 99 ' unu, fosfatının % 80 ' ini, sodyum, magnezyum, sitrat ve karbonatın büyük çoğunluğunu barındırır. Kalsiyum ve fosfat çoğunlukla hidroksiapatit kristalleri şeklindedir ve bunların birlikteliği kemiğe sertliğini ve gücünü vermektedir. Temel olarak mineralizasyon arttıkça kemiğin sıklığı artar, dekalsifiye olduğunda ise şeklini korur ancak çok esnek bir hal alır. Organik kısım azalırsa kemik yine şeklini korur fakat kırılabilirliği artar (10,16,18).

2.1.3. Kemiğin Mineral Yapısı

Hidroksiapatit matür bir kemiğin kemik mineralidir. Mineralizasyon amorf kalsiyum fosfat veya oktakalsiyum fosfatın kemik matriksi içinde yerleşmesi ile başlar. Kemiğin mineral yapısındaki en yoğun bulunan katyon kalsiyum, sonrasında ise magnezyumdur. Magnezyumun % 50 ' si kemikte bulunur. Kurşun, sodyum, florid, çinko, bakır, stronsiyum ve radyum ise kemikte az miktarda depolanırlar (19).

a) Kalsiyum: Kemik dokusu toplam vücut kalsiyumunun % 99 ' unu içerir. Kalsiyumun çoğunluğu hidroksiapatit ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$), daha az olarak da amorf kalsiyum fosfat halinde bulunur. Kalsiyumun kas kasılması ve sinir iletimi ile pıhtılaşma mekanizması gibi önemli alanlarda işlevi vardır. Serum kalsiyumu, parathormon (PTH) ve 1-25 OH D3 tarafından regüle edilir. Duedonumdan aktif transport ile, jejunumdan pasif difüzyonla emilir.

Böbrekten büyük oranda proksimal tübüllerden reabzorbe edilir. Günde yaklaşık 1 gram feçesle, 150-300 mg idrarla atılır (19).

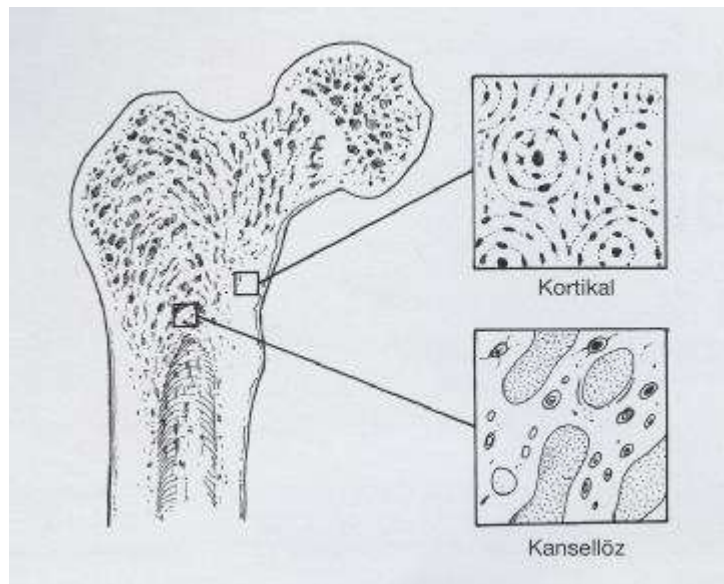
b) Fosfor: Vücuttaki fosforun % 85 ' i kemikte depolanır. Kalsiyumdan sonra kemiğin en önemli ikinci mineralidir. Böbrekte proksimal tübüllerden emilir. PTH kontrolü altında alınan fosforun % 50-80 ' i idrarla atılır (19).

2.2. Kemik Tipleri

Kemikler şekillerine göre üç gruba ayrılırlar

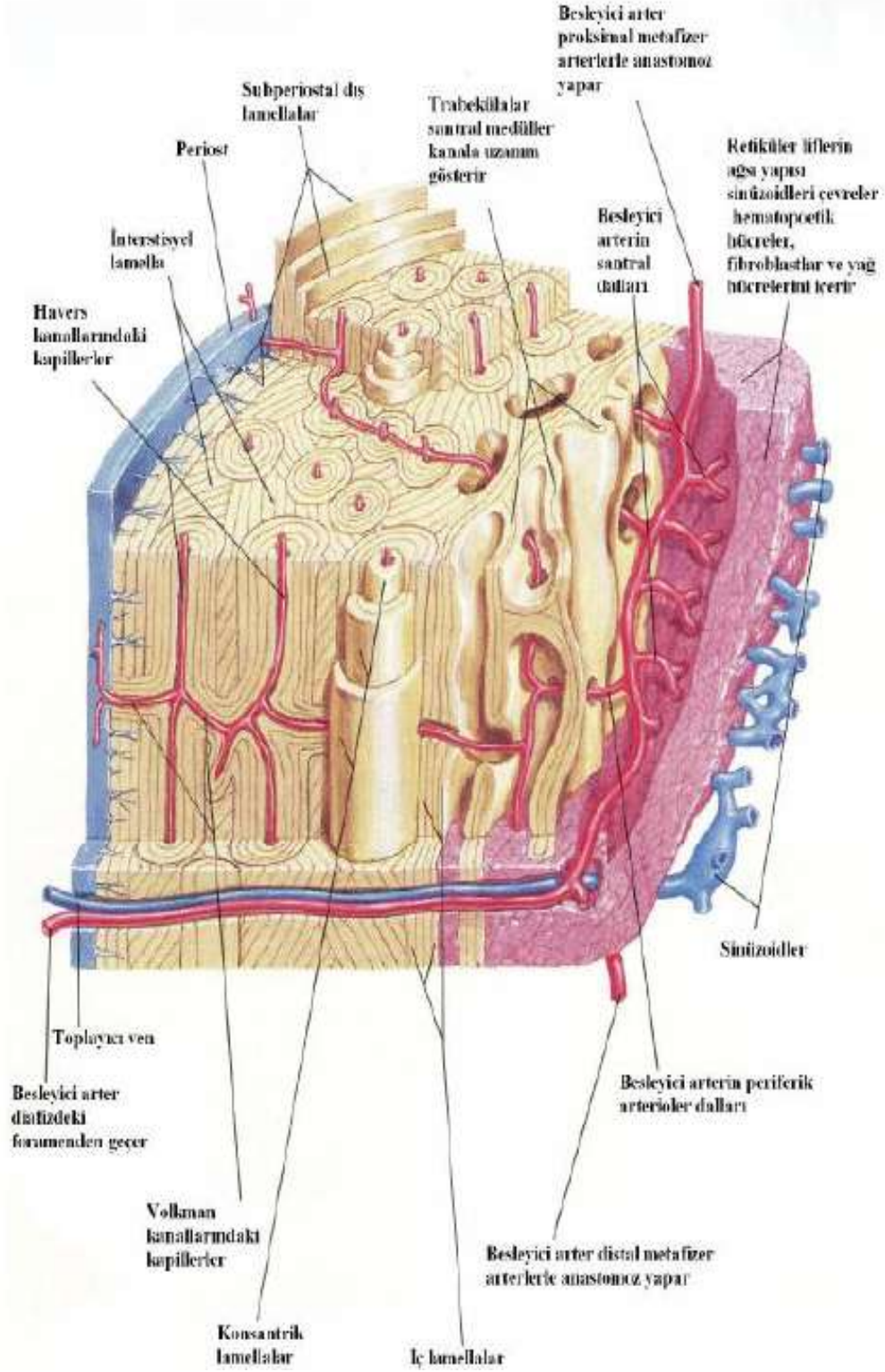
- 1) **Uzun kemikler:** Femur, tibia, humerus...
- 2) **Kısa Kemikler:** Karpal kemikler, tarsal kemikler, vertebra...
- 3) **Yassı Kemikler:** Skapula, iliak kemik...

Kemik dokusu makroskopik olarak iki gruba ayrılır



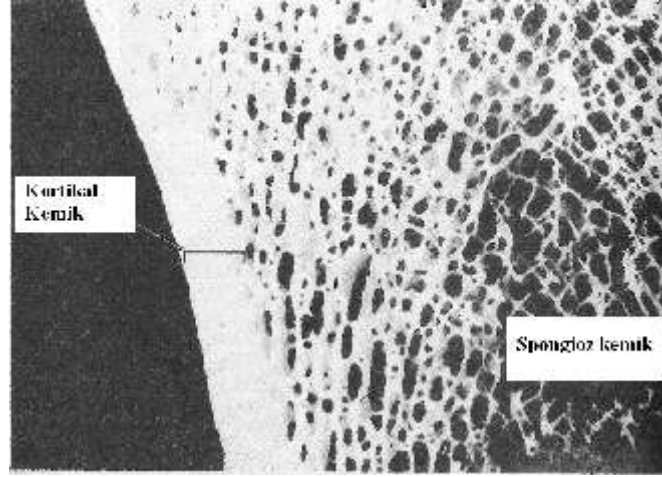
Şekil-1: Kemik tipleri (Miller's Orthopaedics, 2004)

A) Kortikal Kemik: Vücut iskeletinin % 80 ' ini oluşturur. Volkman kanallarıyla birbirleriyle bağlantılı osteon veya haversiyan sistemlerinden oluşur. Bu kanallarda arterioller, venüller, kapillerler, lenfatikler ve sinirler yer alır (20).



Şekil-2: Uzun kemik korteksinin yapısını gösteren şematik çizimi (The Netter Collection of Medical Illustrations, 1999)

B) Spongioz (kansellöz) Kemik: Kortikal kemiğe göre yoğunluğu daha azdır ve stres çizgilerine göre daha fazla yeniden şekillenme meydana gelir (Wolf Kanunu). Young modülüsü daha küçüktür ve bu nedenle kortikal kemiğe göre daha elastik bir yapıya sahiptir (21).



Resim-2: Bir tibia kesitinde kortikal kemik ve trabekülalardan oluşmuş spongioz kemik görülmektedir. (Jungueira, 1992)

Kemikler mikroskopik yapılarına göre iki grupta incelenir.

A) İmmatür (Woven) Kemik: Patolojik kemik ve immatür kemik örgülü yapıdadır. Embriyolojik hayatta ve ilk 3-4 yaştaki iskeleti oluşturur. Yapım ve yıkım döngüsü lamellar kemiğe göre daha fazladır ve lamellar kemiğe göre daha esnek, daha kolay deforme olabilen, daha dayanıksız bir yapıya sahiptir. Kırık iyileşmesi sırasında oluşan kallus yapısında, Paget hastalığı ve osteogenezis imperfekta gibi bazı metabolik hastalıklarda, büyüme plaklarında, tendon ve ligamentlerin yapışma yerlerinde, implantların osteointegrasyon sahasında immatür kemik dokusu bulunabilir (7,9,22).

B) Matür (Lamellar) Kemik: Doğumdan itibaren görülmeye başlar ve büyüme ile beraber immatür kemiğin yerini alır. Tabakalar halinde paralel dizilmiş yoğun kollajen

fibrilleri lamellar kemikte sıkı bağlantı yapar ve kemiğin sağlamlığını artırır. Kortikal ve kansellöz kemikten oluşmaktadır (20).

2.3. Kemik Dokunun Vasküler Yapısı

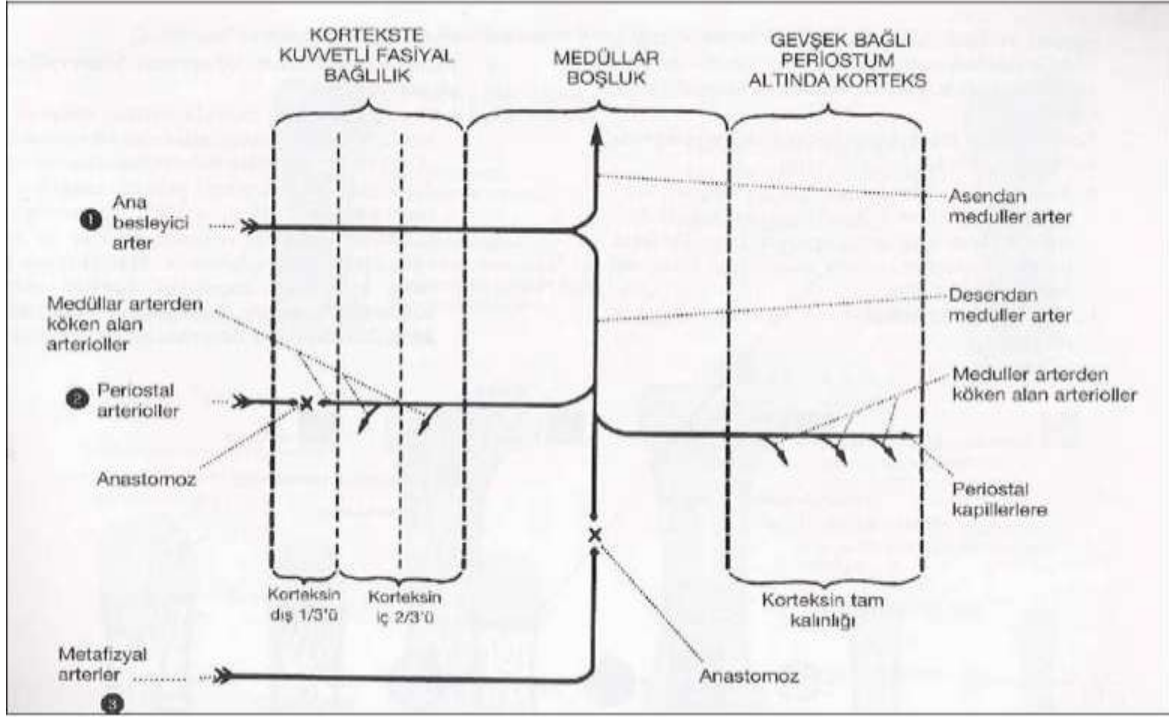
Etkili bir tedavi ve başarılı bir operasyon planlanabilmesi için kas iskelet sistemi yaralanmalarında kemik kanlanmasının iyi bilinmesi gerekmektedir. Çünkü özellikle talus, skafoid, tibia distali, femur başı ve boynu gibi bölgelerde operasyon sırasında kanlanma kolaylıkla bozulabilmektedir. Kanlanma oranı kemik boyunca değişiklik göstermekle beraber, anatomik olarak her kemik için benzerlik göstermektedir. Kemikler kardiyak çıkışın % 5-10'unu alır (7,23).

Uzun kemiklerin diafiz ve metafiz bölgelerinin kanlanması üç kaynak ile olur (8,23,24).

a) Besleyici (Nutrient) Arter Sistemi: Sistemik dolaşımdan dallanarak foramen nutrisyumdan diafizyal korteksten medüller kanala girerek inen ve çıkan dallara ayrılırlar. Bu dallar haversiyan sistem aracılığıyla tüm endosteal tabakayı ve diafizyal korteksin iç kısmının en az üçte ikisini beslerler. Nutrient arter sistemi yüksek basınçlı bir sistemdir (20,25).

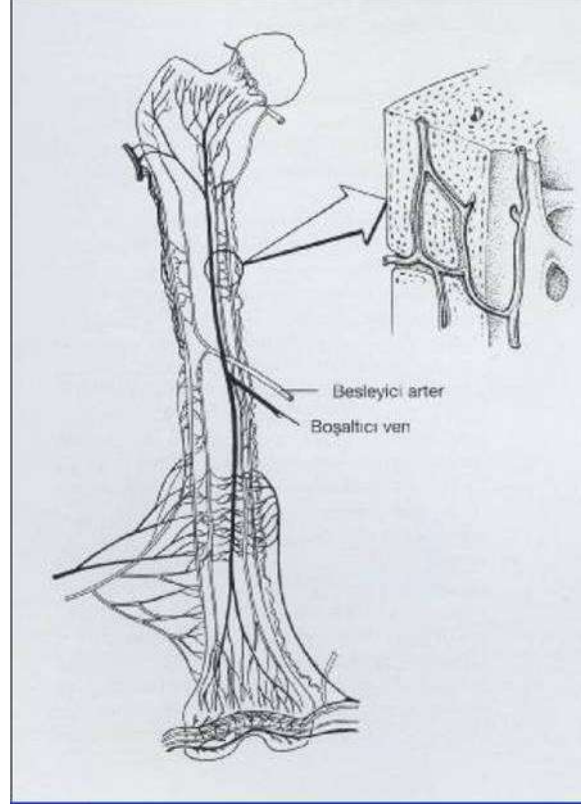
b) Metafiz ve Epifizi Penetre Eden Arter Sistemi: Periartiküler vasküler pleksustan köken alırlar. Distal ve proksimal metafizial ve epifizial arterler olarak anastomoz yaparlar (25).

c) Periosteal Sistem: Korteksin dış üçte birini besleyen çevre yumuşak dokudaki kapillerden oluşan düşük basınçlı bir sistemdir (25).



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

Kemikteki arteryel kan akımı sentrifugaldır; yani yüksek basınçlı içteki besleyici arter sisteminden, düşük basınçlı periosteal sisteme doğrudur. Deplase bir kırık olması durumunda endosteal dolaşım bozularak basınç gradienti tersine döner. Bu durumda periosteal dolaşım baskın hale gelerek, kan akımı sentripedal (dıştan içe doğru) bir hal alır. Bu durum periosteal kemik yapımına sebep olarak kırık iyileşmesinde önemli bir rol oynar. Çocuklarda periosteumun kalın ve zengin bir vasküler yapıda olması nedeniyle sentripedal akım hakimdir (25-27).



Şekil-4: Kemğin damarsal yapısı (Miller's Orthopaedics, 2004)

Kemikteki venöz sistemin kapasitesi arteryel sistemin 6 - 8 katı kadardır. Matür kemikte venöz sistem sentripedal olarak çalışmakta ve kortikal kapillerler venöz sinüzoidlere, bunlarda perforan ve nutrient venler vasıtasıyla ekstremitelelerin derin venlerine drene olmaktadır (25).

2.4. Kemği Çevreleyen Yapılar

a) Periost: Osteojenik bağ dokusu olan periost eklem yüzeyleri hariç kemğin dış yüzeyini örtmektedir. Dış tabaka ve iç tabaka olmak üzere iki kısımdan oluşur. Periostun dış kısmı fibroblastlardan ve kollajen liflerden meydana gelmiştir. Sharpey lifleri, periosteal kollajen liflerden meydana gelmekte olup periostun kemik matrikse temasını sağlamaktadır. Periostun kemğe bakan iç yüzü mikrovasküler açıdan ve bölünüp farklılaşabilen hücreler

açısından zengindir. Osteoprogenitör hücreler, osteoblastlar, fibroblastlar ve sempatik sinirler kambiyum da denilen bu iç tabakada yer alırlar (3,15,28,29).

Matriks sentezleyerek kemik çapının artırılmasında ve hyalin kıkırdak sentezleyerek ekstraosseöz kallus oluşumunda periost görev alır. Çocuklarda periost hücre sayısı ve kalınlığı fazla iken yaş büyüdükçe azalır (7,22).

b) Endosteum: Endosteum osteoprogenitör hücreler ile çok az miktardaki bağ dokusundan oluşmaktadır. Kemiğin içindeki bütün boşlukları örterek; kemik dokusunun beslenebilmesi, büyüebilmesi ve onarımı için gerekli olan osteoblastları sağlamaktadır. Bu nedenle cerrahi sırasında periosteum ve endosteumun korunması kırık kaynaması açısından önemlidir (5,11,18).

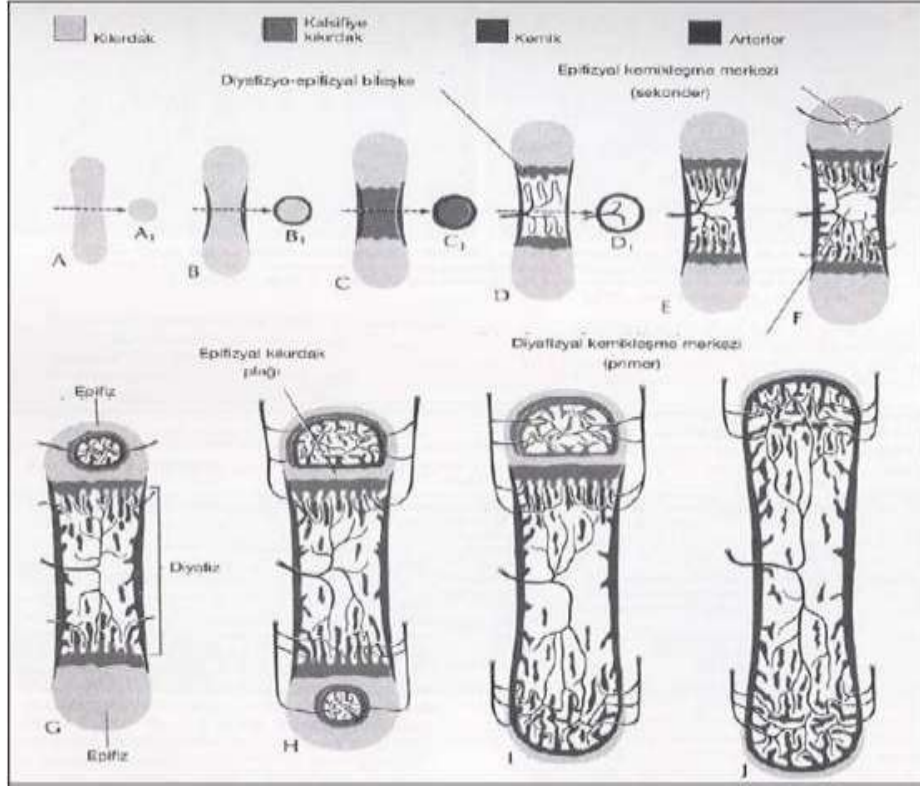
2.5. Kemiğin Oluşumu

Kemik intramembranöz ve enkondral olmak üzere iki yolla şekillenir. İntramembranöz kemikleşmede osteoblastların salgıladıkları matriksin doğrudan mineralizasyonu olur. Enkondral kemikleşme ise daha önceden var olan kıkırdak matriks üzerine kemik matriksin çökmesi ile oluşur (9,11,18,23).

2.5.1. Enkondral Kemikleşme

İskeletin kıkırdaktan oluşmuş kısımlarının embriyolojik yaşamdan başlayıp büyüme tamamlanıncaya kadar kemik yapıya dönüşmesi olayı enkondral kemikleşme mekanizmasıyla olur (9,22,30). Doğum sonrası kırıklarda stabil tespit yapılmayan hastalardaki kırık kaynamasıda bu mekanizmayla olur (9,30).

İki aşama ile endokondral kemikleşme oluşur. Birinci aşamada kondrositlerin hipertrofisi ve harabiyeti, ikinci aşamada ise oluşan boşluklara osteoprogenitör hücreler yerleşir ve osteoblastlara farklılaşır. Kalsifiye kıkırdak matrisi üzerinde osteoblastlar kemik matrisini üretmeye başlarlar ve primer kemik yapımı bu şekilde başlar (3).



Şekil-5: Uzun kemiklerin endokondral kemikleşmesi. F-J fazları sıklıkla doğumdan sonra görülür. (Moore, 1982)

2.5.2. İnamembranöz Kemikleşme

Birçok kemikleşmede görülen kıkırdak model inamembranöz kemikleşmede görülmez. İnamembranöz kemikleşmede asıl olan matrisin doğrudan kalsifikasyonudur ve bu olayda bağ doku desteği vardır. İnamembranöz kemikleşme özellikle yassı kemiklerin embriyolojik gelişiminde rol alır. Ayrıca doğum sonrası görülen kırık tamirinde ve kemik defektlerinin rejenerasyonunda çok önemli rol sahibidir (30).

Sürecin başlaması membran halinde veya tabakalar halinde farklılaşmamış mezenkimal hücrelerin birikmesiyle meydana gelir. Söz konusu bu hücreler gevşek yapılı organik matriks üretirler. Bu organik matriks fibroblastları, kan damarlarını ve osteoprogenitör hücreleri içerir (9,30).

Osteoblastlar, osteoprogenitör hücrelerden oluşur ve daha sonra mineralize olacak organik yapıdaki kemik matriksini sentezleyerek biriktirirler. Bu matriks adacıklarının özellikle yüzeyini osteoblastlar kaplar ve yeni kemik matriksi oluştururlar. Uzun stoplazmik uzantılara sahip osteositler; matrikslerle çevrelenen osteoblastların farklılaşmasıyla oluşur. Oluşan bu osteoid matriks mineralize olduğu takdirde matür kemik şeklini alır (30).

2.5.3. Apozisyonel Kemikleşme

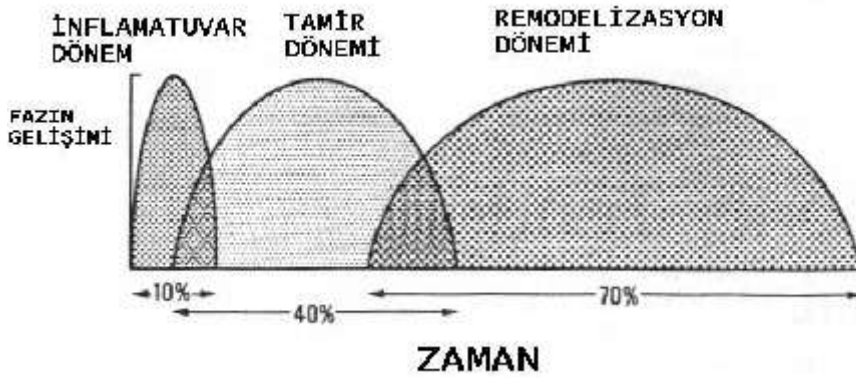
Apozisyonel olarak kemik oluşumu periostun gelişimi ve yeniden şekillenmesiyle gerçekleşir. Apozisyonel formasyon kemik yüzeyi boyunca osteoblastların dizilimine göre gerçekleşir ve bu şekilde intramembranöz ve enkondral kemik oluşumundan ayrılır. Hücreler birbirini izleyen tabakalar şeklinde ve kemik lamellası şeklinde osteoid matriks üretirler. İskelet sisteminin gelişmesi, büyümesi ve matürasyonu sırasında periosteum intramembranöz ve enkondral kemikleşme esnasında ilk oluşan ossifikasyondan sonra primitif kemik yapı çevresini sarar. Bu durumdan sonra kemik yüzeyine yeni kemik eklenir ve kemikleşmenin katman katman genişlemesi periosteal osteoblastların yeni osteoid senteziyle olur.

2.6. Kırığın Tanımı ve Kırık İyileşmesi

Kemiğin anatomik yapı ve bütünlüğünün ve dokusundaki devamlılığın kısmen ya da tam bozulmasına kırık denir. Kırıklar çok parçalı olabileceği gibi basit bir fissür şeklinde de olabilir. Kırığa çevre yumuşak doku (periost, kas, tendon, sinir) yaralanmaları çeşitli derecelerde daima eşlik eder (31).

Kırık iyileşmesinde kemik dokusunun yeniden yapılanması ile kırık öncesindeki dokunun özellikleri aynen korunmuş olur. Bu özelliğiyle skatris dokusu geliştirerek iyileşme sağlayan dokulardan ayrılır ve oldukça karmaşık bir fizyolojik süreçtir (32).

Kırık iyileşmesi toplamda üç evreden oluşur ve bu evreler birbirini ard arda takip eder. Bu evrelerin süreleri beraberindeki yumuşak doku travmasının şiddeti, hastanın yaşı, cinsiyeti, kırığın anatomik yeri ve şekli, çeşitli endokrin faktörler, tedavi biçimi, kullanılan ilaçlar gibi değişken etkenlere bağlılık gösterir. Evreler inflamasyon, onarım ve yeniden şekillenme evresidir. Nonunion (kırık iyileşmesinin olmaması) durumu dışında şartlar ve etkenlerden bağımsız olarak bu üç evre ardışık olarak gerçekleşir (33,34).



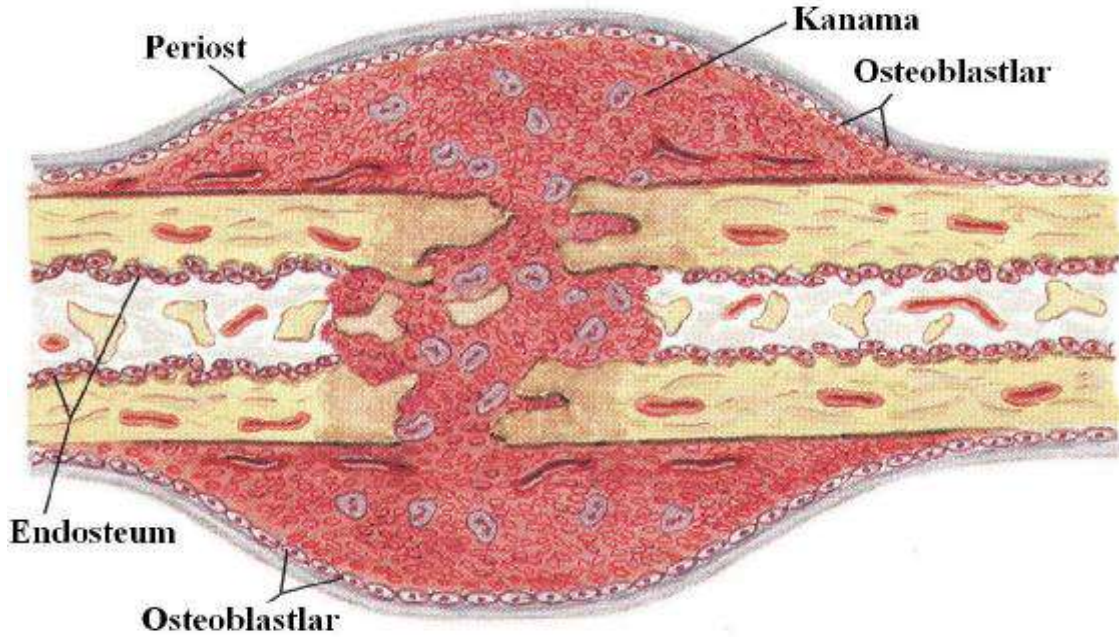
Şekil-6: Kırık iyileşmesinin dönemleri (Travmatoloji, 1989)

2.6.1. İnflamasyon evresi (1-7 gün)

Kırık oluşunca kan akımında ve kapiller yataktaki geçirgenlik artışı geçici arteriolar vazokonstriksiyonu takiben ortaya çıkan vazodilatasyon nedeniyledir. Plazmanın eksüdasyonuna öncelik eden ise artmış olan bu kapiller geçirgenliktir. Şişlikler genellikle hemorajiye bağlı oluşur (34). Dolaşımdaki mononükleer fagositler, bazofiller, nötrofiller dakikalar içinde bölgeye çekilirler ve bu çekilme kemotaksis ile meydana gelir (35,36). Pıhtılaşma kaskatını aktive eden yapılar salınan doku faktörleridir. İlk 24 saat içinde hasar görmüş damarların büyük kısmı pıhtı ile kapatılır.

Kemiğin bütünlüğünü bozan, kemiği kıran bir yaralanmada sadece kan damarları, kemik matriksi ve mikroskopik hücelere değil çevre yumuşak dokularda da ciddi bir zarar vardır. Kırık uçları arasında, ayrılmış periost arasında medüller kanal içine hematoma birikir. Osteositlerin beslenmesi kemik kırığına sekonder gelişen kemik kan damarlarının yaralanmasıyla bozulur. Beslenmenin bozuk olduğu kollateral kanalların birleşim yerinin gerisinde kalan osteositler ölür ve bu şekilde kırık uçları canlı hücelerden yoksun kalır. Kırık bölgesinde biriken nekrotik materyalin oluşmasında şiddetli bir şekilde yaralanmış periost ve kemik iliğide diğer yumuşak dokular kadar pay sahibidir.

Kırık hematomunun organize olması inflamatuvar evre boyunca oluşur. Bu esnada dokuların temizlenmesi fagositler ve lizozomal mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşir. Nekrotik doku ve eksudanın geri emilmesi inflamatuvar cevabın azalmasıyla olur. Fibroblastların ortaya çıkmasıyla yeni matriks sentezlenmeye başlanır (36-38).

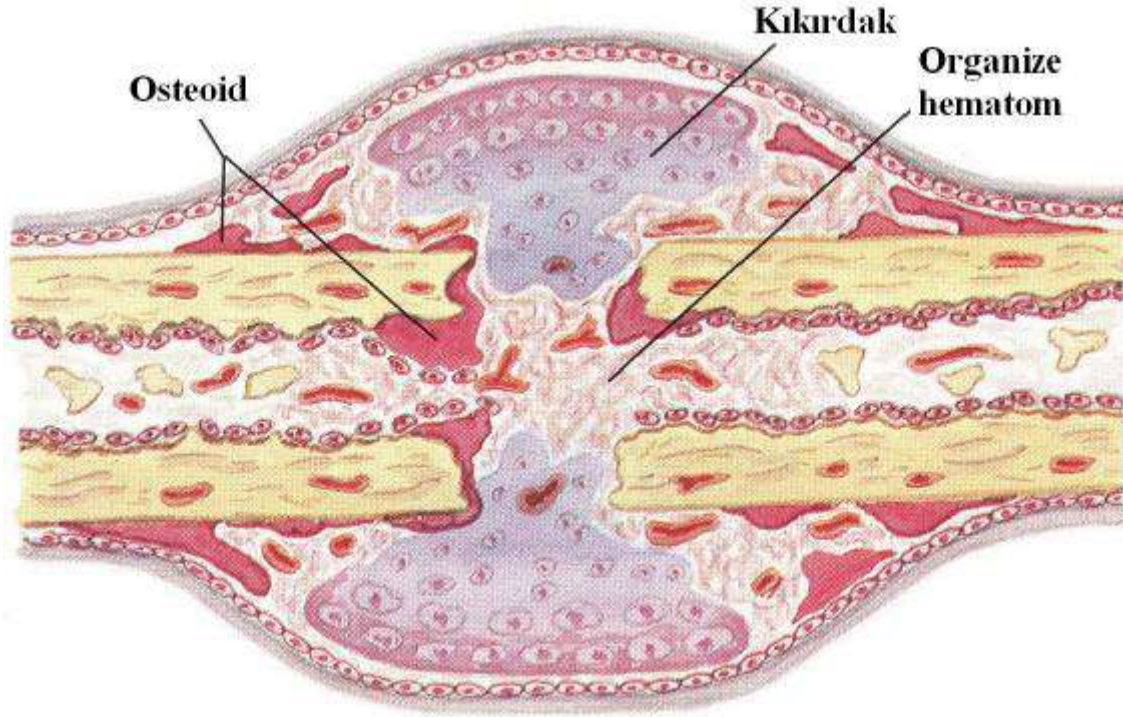


Şekil-7: Kırık iyileşmesinde inflamasyon safhası: Travma sonrası intraosseöz, periosteal ve çevre kan damarlarının zedelenmesi sonucu hematoma oluşur. Kırık kenarlarındaki kemik ölür. Lökositler, makrofajlar, mast hücreleri ve fibroblastlar pıhtıya infiltre olur ve ölü kemiği uzaklaştırmaya başlarlar. (The Netter Collection of Medical Illustrations, 1999)

2.6.2. Onarım Evresi (4-40 gün)

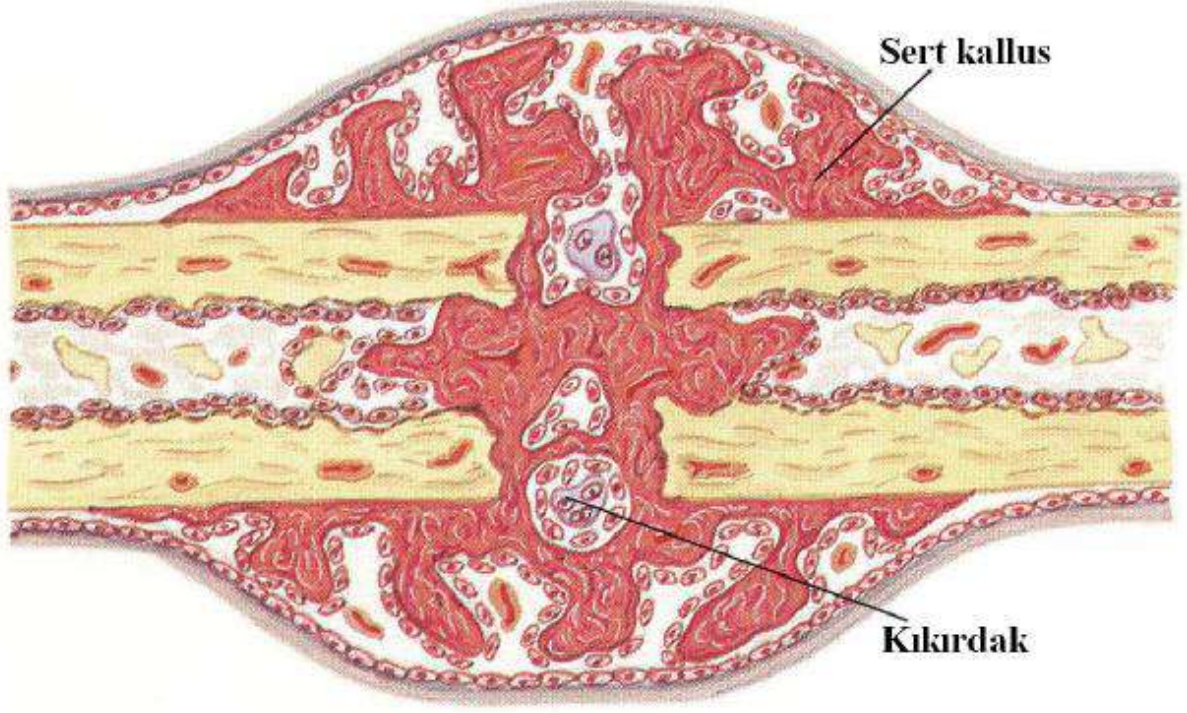
Bu evre travmaya bağlı kırık oluşumundan hemen sonraki ilk saatlerde başlasa da ancak 7 – 12 gün sonra belirgin hale gelmektedir. Hematomun organize olması tamir evresinin ilk basamağında görülür. Lokal ajanlar lokal öncü hücrelerini uyarırlar ve uyarılan bu hücreler destek hücreleri, hücreler arası madde, fibroblast, yeni damar ve diğer hücreleri oluşturmak üzere farklılaşırlar. Dış etkenlerin kırık iyileşmesindeki etkisi bu evrede çok belirgindir ve kırığın nasıl stabilize edildiği kırık iyileşmesinde çok önemlidir. Çok yönlü gelişim gücüne sahip mezenkimal kaynaklı hücreler onarım mekanizmasında rol oynayan hücrelerdir. Bu hücrelerin köken aldığı bölge sıklıkla kırık bölgesindeki granülasyon dokusu, periostun osteojenik tabakası ve daha nadir olarak endosteumdur. Kılcal damarlardan hematoma içine giren fibroblastlar, bu hücrelerin farklılaşmaya başladığı anda ilk değişikliğe uğrayan hücrelerdir. Kollajen sentezi fibroblastlar tarafından yapılır. Kondroblastlar ise fibroblastlardan farklı olarak ayrıca glikozaminoglikan sentezlerler. Osteoidleri oluşturan da osteoblastlardır. Kollajen miktarı ve kollajenin tipi, iyileşen kemiğin gerilmeye dayanıklılığı ile yakın ilişki içindedir. Kırıkta kallus bu evrenin ilk aşamalarında oluşurken, kemik kallus ilerleyen evrelerde belirginleşir.

Yumuşak kallusun oluşumu ağrı ve şişliğin gerilemesiyle oluşur. Kırık parçalarının serbest olarak hareket edemediği kırıktan sonraki üçüncü hafta bu döneme uyar. Bu dönemde hareketlilik oranı açılanmayı engelleyemez, fakat kısılalığı engelleyebilen etkenlerden biridir. Yumuşak kallus dönemiyle karakterize olan damarlanmada artış ve hücresel çoğalmadır. Bu dönemde kırık uçlarında kondroblastların oluştuğu gözlenirken, yeni kemik oluşumu subperiosteal olarak devam eder (39).



Şekil-8: Kırık iyileşmesinde yumuşak kallus oluşma evresi: pıhtı; kollajen lifleri ve damarsal elemanlarca organize edilir. Yeni damarlar oluşur. Osteoprogenitör hücreler, preosteositler ve periost kaynaklı osteoblastlar ile endosteum gelişir. Mezenkimal orijinli osteoblastlar ve kondroblastlar da pıhtıda görülmeye başlar. Yumuşak kallusu osteoid, kıkırdak ve kollajen karışımı oluşturur. (The Netter Collection of Medical Illustrations, 1999)

Sert kallus tam kaynama gerçekleşene kadar devam eder. Kırık uçları birbirine yumuşak kallusla tutunduktan sonra ancak bu dönem başlayabilir. Yumuşak kallusun sert kalsifiye yapıya dönüşümü endokondral ve intramembranöz kemikleşme ile meydana gelir. Yapılan incelemelerde oluşan kallusun kırık uçlarından uzakta başlayıp kırık hattına doğru ilerlediği gösterilmiştir (39).



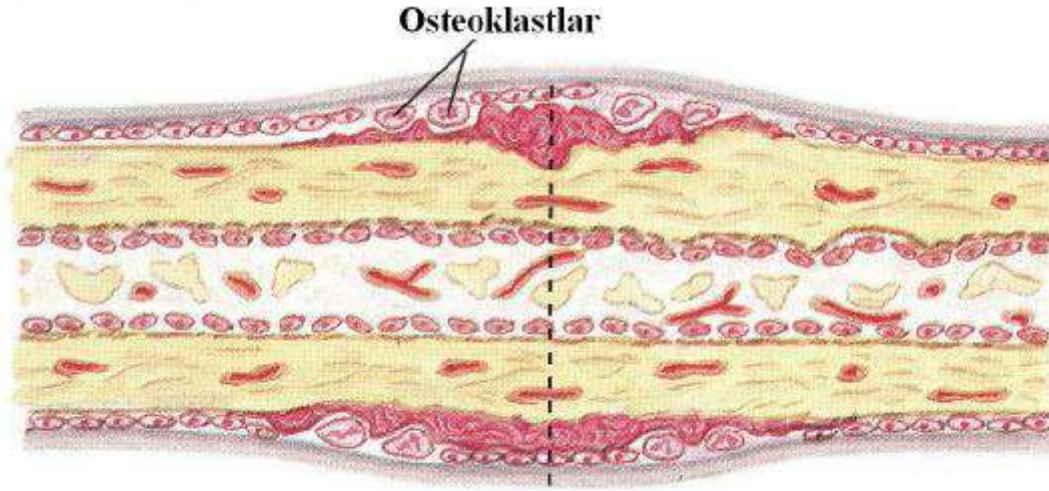
Şekil-9: Kırık iyileşmesinde sert kallus oluşma evresi: eksternal, periostal ve medüller yumuşak kallus, sert kallusa dönüşürken mineralize olur. (The Netter Collection of Medical Illustrations, 1999)

Başlangıçtaki kallus grafilerde görülmez ve yumuşaktır. Daha sonra kondroblastlar osteoblastlara dönüşür ve osteoblastlardan osteoid üretimi gerçekleşir. İlk kallusun şekillenmesi kalsiyum tuzlarının (hidroksiapatit) ortama çökmesi sonucu oluşur ve bu işlem 2 - 3 hafta devam eder. Bu esnada oluşan kallus artık sert bir yapıdadır, fakat dayanıksızdır. Medüllada kan damarları tekrar şekillenmeye başlamıştır. Aynı zamanda periost ve endosteumdan köken almış osteoblastlar osteoid yapımına başlar. 4 – 6 hafta sonra kemik kallus ön kallusun yerini almaya başlar (40,41).

2.6.3. Remodeling ve Yeniden Şekillenme Evresi (25-100 gün)

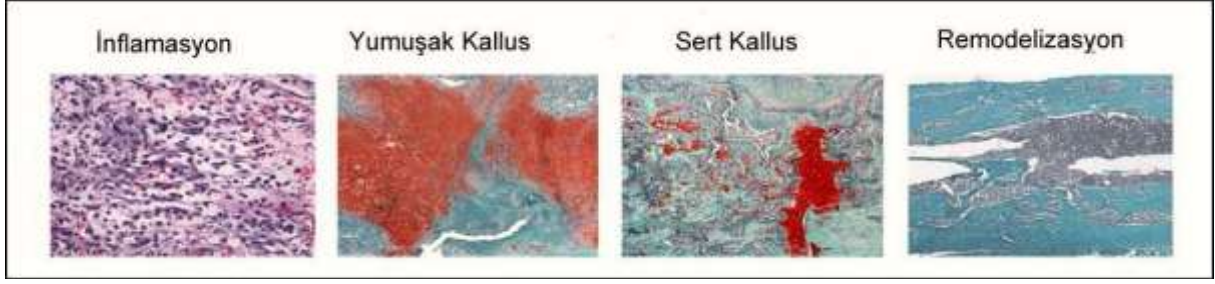
Tüm evreler içinde en uzun sürendir. Kallusun düzenli lamellar kemiğe dönüşümünün gözlenmesi bu evrede olur. Bu evre 4 – 16 hafta sürebileceği gibi yıllarcada devam edebilir (42). Bu evrede gözlenen başlıca dört olay vardır.

- 1) Birincil trabeküler dokuya dönüşen, osteoid dokuyla değişim gösteren kalsifiye kıkırdaktır.
- 2) Oluşan dokunun yerini lamellar kemik alır.
- 3) Lamellar kemikten yapılan ikincil osteonlara dönüşen yapı kompakt kemik uçlarındaki kallustur. Lamellar kemik mekanik stres, kas kuvveti gibi değişkenlere paralel olarak düzenlenmiş osteonlardan oluşur.
- 4) Medüller kanal kademeli olarak yeniden şekillenir. Kanal içindeki boşlukların düzenlenmesi kallus rezorpsiyonuyla olur.



Şekil-10: Kırık iyileşmesindeki kemik remodelizasyon evresi: osteoklastik ve osteoblastik aktivite sert kallusu lamellar kemiğe dönüştürür. Normal kemik konturları oluşur, hatta angulasyon kısmi veya tam olarak düzelir. (The Netter Collection of Medical Illustrations, 1999)

Kemik üzerindeki mekanik baskılara uyumlu bir korelasyon içindeki bir yapılanma 1982 yılında Wolf tarafından ifade edilmiştir. Sonraları ‘Wolf Kanunu’ olarak adlandırılan bu kanuna göre kemiğin işlevsel ve fonksiyonel durumundaki bir değişiklik yapısal değişikliklere yol açmaktadır. Kemiğin mekanik strese maruz kalan dış bükey yüzü pozitif, iç bükey yüzü ise negatif elektrikle yüklenir. Dış bükey yüzde osteoklastik aktivite, iç bükey yüzde ise osteoblastik aktivite hâkimiyeti vardır. Sonuç olarak kemik düzgün duruma gelebilir ve açılanma düzelir (14,21,43).



Resim-3: Kırık iyileşmesinin fazları (Schindeler A, McDonald MM, Bokko P, Little DG. Bone remodeling during fracture repair: The cellular picture. Semin Cell Dev Biol 2008;19(5):459-466. Türkçeye çevrilerek alındı.)

2.7. Kırık Kaynamasını Etkileyen Faktörler

Hayli karışık fizyolojik bir süreçtir. Birbirleriyle organize olmuş birçok hücre tipinin etkinliğinde gerçekleşen bu süreçte birçok faktörün etkili olduğu gösterilmiştir. Kırığın açık veya kapalı olması, kırık yerinin kanlanma özellikleri, kırığın anatomik lokalizasyonu ve kullanılan ilaçlar (antikoagülanlar, steroidler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar vb.) gibi birçok değişken kırık iyileşmesini etkiler. Kırığa yeterli tespit yapılmışsa, kanlanması iyi ise, kırığın üstündeki yumuşak doku canlı ve enfeksiyon yok ise, kırık uçları birbirine yakınsa genellikle kırık iyileşir. Kırık kaynamasını etkileyen faktörleri iki grup altında toplayabiliriz (17,44,45,46).

2.7.1. Sistemik Faktörler

A) Yaş: Yaş kırık iyileşme sürecine çok ciddi bir şekilde etki eden ve direk bağlantılı olan bir etkidir. Özellikle revaskülarizasyon ve mezenşimal hücre farklılaşmasının çok hızlı olduğu çocuklarda kırık iyileşmesi erişkinlerden çok daha hızlıdır (47).

B) Beslenme: Deneysel modellerde çok basit bir açlık durumunun bile kırık iyileşmesini olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Kırık iyileşmesi hassas dengelerle düzenlenmiş bir sistemdir.

İltihabi olaylar kalsiyum tuzlarının çözünmesini engeller, lökositlerce salınan proteolitik enzimler osteoid oluşumunu engelleyerek matriksin bozulmasına neden olur. Diyabet, anemi ve raşitizm gibi sistemik hastalıklar kırık iyileşmesini geciktirir (48).

C) Hormonlar: PTH (paratroid hormon), osteoblastların üzerine dolaylı bir etkisi olmasa da esas etkisini osteoklastlar üzerine göstermektedir. Osteoklast sayısını artırıcı ve osteositleri uyararak osteolizi uyarıcı etkisinden dolayı net sonuç kemik kaybı ve kırık iyileşmesindeki yavaşlamadır (47,49). PTH böbrekten kalsiyum geri emilimini, kemik rezorpsiyonunu ve böbrekte kalsitriol yapımını artırarak serum kalsiyum düzeyini dengeler (50).

Kalsitonin hem kompakt hemde trabeküler kemik üzerine etkili olduğundan genel olarak kemik yapımını artırır. PTH 'nın kemik doku üzerindeki antagonistidir. Troidin parafoloiküler-C hücrelerinde sentezlenir. Kemik yapımını osteoklastik aktiviteyi ve kalsiyumun kemikten mobilizasyonunu durdurarak artırır (47,51).

İnsülin somatomedin reseptörleri aracılığıyla indirekt yolla kollajen yapımını artırarak kemik formasyonuna katkıda bulunmaktadır (17,52).

Büyüme hormonu, büyüme ve gelişme üzerine olan etkilerini protein sentezini artırarak yapmaktadır. Bu hormonun kallus hacim ve miktarında artışa neden olduğu belirtilmektedir (47,51,53).

Kortikosteroidler osteoblast gelişimini yavaşlatarak ve matriks protein sentezinin azalmasına neden olarak somatomedin sentezini inhibe ederler, kallus oluşumunu yavaşlatırlar ve kırık iyileşmesini geciktirirler (47,51).

Sex steroidlerinde kemik gelişiminde yeri vardır. Östrojen epifizlerin kapanması için mutlak gereklidir. Androjenler ise kas gücünü artırarak veya dolaylı yoldan kemik yapımını uyarırlar. Menapozda östrojen miktarının azalması sonucu kemik rezorbsiyonunda artış görülür (50).

Kalsitriol kemik mineralizasyonunu barsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini artırarak etkilemektedir. Yüksek konsantrasyonda ve kalsiyum-fosfor eksikliğinde ise kemik yıkımında artış görülür. Kalsitriol osteoblast aktivitesini doğrudan uyararak bölünmelerine ve diferansiye olmalarına neden olmaktadır (12,50).

Troid hormonları da kemik yapımını ve yıkımını uyararak kemiğin yeniden şekillenmesini etkilemektedir. Kırık iyileşmesine yardım ettiği bildirilmiştir. Hipertroidide kemik döngüsü artarak kemik yıkımı meydana gelmektedir (47,50).

D) Vitaminler: A vitamini normal dozlarda mezenşimal hücrelerin farklılaşmasını uyararak kırık iyileşmesini etkilemektedir. Eksikliğinde osteoblastlarda düzensizlik ve osteoklast aktivitesinde bozulma meydana gelerek kemik oluşumu engellenir, epifizyel kırıkta hücrelerinde büyüme azalarak endokondral büyüme durmaktadır. A vitamini fazlalığında ise hücre farklılaşması yavaşlar, osteoklastlara dönüşüm uyarılır ve kırık iyileşmesi gecikir (17,47).

C vitamini eksikliğinde kollajen sentezi bozularak kırık iyileşmesi olumsuz yönde etkilenir (54).

D vitamini böbreklerden kalsiyum ve fosfat geri emilimini, dolaylı yoldan barsaklardan fosfat emilimini artırarak kemik mineralizasyonuna katkıda bulunur ve kemiğin yeniden şekillenme evresinde rol oynar. Aşırı dozda ise olumsuz etki eder. Eksikliğinde ise kemik kalsifikasyonu azalır (47).

E) İlaçlar: Antikoagülanlar pıhtı oluşumunu engelleyerek ya da kırık bölgesindeki hücrelerin aktivitelerini değiştirerek kırık iyileşmesini olumsuz yönde etkilemektedirler (47,51).

Non-steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) prostoglandin sentezini inhibe ederek bölgedeki lokal kan akımını azaltıp yada osteogenezin erken dönemindeki osteoblastların fonksiyonuna engel olarak kırık iyileşmesini geciktirirler. İndometazin yüksek dozlarda kırık iyileşmesini durdurmaktadır (47,51).

Kondroitin sülfat, dikumarol ve hyalüronidaz kırık iyileşmesini olumlu yönde etkilemektedirler (47,51).

Nikotin (sigara kullanımı) kırık iyileşmesini olumsuz yönde etkilemektedir. Osteoporoz ve osteoporotik kırık riskini artırmaktadır (55-58).

Alkol hücre proliferasyonunu inhibe ederek ve matriks sentezini baskılayarak kemik döngüsüne etki eder ve sonuçta dayanıksız, sertliği ve mineral içeriği düşük bir kemik dokusu oluşur (55-59).

F) Kemik Uyarıcı Faktörler: Otokrin, parakrin ve endokrin etkileşimlerle kırık hattındaki mezenkimal kök hücrelerin migrasyon, proliferasyon ve farklılaşmalarını sağlayarak osteoindüktif etki gösterirler. Genetik mühendisliği ve moleküler biyolojideki gelişmelerle birlikte özellikle son yirmi yılda kırık iyileşmesi üzerine olan etkilerinin araştırılması için çok sayıda hayvan deneyi ve klinik çalışmalar yapılmıştır (60-62).

ECGF (Epidermal Cell Growth Faktör): Epidermal hücrelerden kaynaklanır. Kırıkta ve kemik için mitojenik özellik gösterir (17,63,64,65).

CDGF (Kondroblast Deriwed Growth Faktör): Kondroblastlardan kaynaklanarak tip 2 kollajen ve hyalüronik asit için düzenleyici rol üstlenir (17,63,64,65).

EGF (Epidermal Growth Faktör): Epidermal kaynaklıdır ve kemik geri emilimini hızlandırır (17,63,64,65)

PDGF (Platelet-Derived Growth Faktör): Damar duvarının zarar görmesi sonucu o bölgeye gelen plateletlerin α -granüllerinden salınır. Mezenkimal kök hücreler üzerinde mitojenik etki göstererek mezenkimal öncü hücreler ve osteoblastların migrasyonunu uyarır. Kırık iyileşmesi üzerindeki rolü yapılan çalışmaların yetersizliği nedeniyle halen tam anlaşılamamıştır (61,62,66,67).

VEGF (Vasküler Endotelial Growth Faktör): Kırık iyileşmesinde angiogenezi uyarmakla görevlidir. Osteoblastlar ve endotelial hücrelerce sentezlenip, depolanır. Bunun homoloğu olan plasental growth faktör (PIGF)' deosteojenik hücelere dönüşümü ve hücre farklılaşmasını uyararak kırık iyileşmesini etkilemektedir (25,68,69).

IGF (İnsülin Like Growth Faktör): IGF-1 ve IGF-2 olmak üzere iki formdadır. IGF-1 growth hormon bağımlı olup erişkinlerde osteojenik etki gösteren formdur. IGF-2 fetus ve embriyodaki gelişimde etkilidir. IGF dolaşımında taşıyıcı proteinlere bağlanarak taşınır. Osteoblast ve kondrosit fonksiyonlarını etkiler. IGF-1 'in kemik iyileşmesi sırasında hem enkondral, hemde intramembranöz kemikleşme üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (61,70,71,72).

TGF- β (Transforming Growth Faktör Beta): Başlıca kemik, kırıkta ve trombositlerde bulunmasına rağmen birçok dokuda bulunur. Özellikle kırık sonrası hematomdaki trombositlerden salınır. Başlıca görevleri fibroblast ve makrofajlar için

kemotaktik etki, kollajen sentezi ve mezenkimal hücre farklılaşmasının uyarılması, mezenkimal hücreler aracılığıyla anjiogenez ve ekstraselüler matriks yapımının uyarılmasıdır. Ayrıca osteoblast ve kondrositler üzerinde reseptörlerinin olması kırık iyileşmesinin bütün aşamalarında rol aldığını düşündürmektedir (61,62,66,73).

FGF (Fibroblast Growth Faktör): Birbirine benzer yapıda 9 farklı formu vardır. Osteoblast, kondrosit, monosit ve makrofajlarca sentezlenir. FGF-1 ve FGF 2 'nin kırık iyileşmesinin erken dönemlerinde etkili olduğu görülmüştür. FGF trombositlerdeki α -granüllerinde depolanır ve kırık olduğunda buradan salınır. FGF-1 'in kemik dokuda yüksek konsantrasyonda bulunarak osteoblastlara etki etmesi, kırık iyileşmesinde etkili olduğunu düşündürmektedir. FGF-2 osteoblast, kondrosit, fibroblast proliferasyonu ve anjiogenezisi uyarıcı etki gösterir. FGF reseptörlerindeki bozukluklar, intramembranöz ve endokondral kemikleşme bozukluklarıyla ilişkilidir. FGF 'nin kırık iyileşmesi üzerine olumlu etkileri hayvan deneyleriyle gösterilmiştir (61-76).

Somatomedin-C: İskelet sistemi üzerinde büyüme hormonu benzeri etki göstererek kondroblastların bölünme ve farklılaşmalarını, ayrıca kemik matriksi oluşumunu uyarır (63-65).

BMP (Bone Morfogenik Protein): yaklaşık 20 farklı formu bulunmuştur; ancak bunlardan sadece birkaçının kemik yapımını uyarıcı etkisi gösterilmiştir. BMP 2-4-7 kemik iyileşmesinde önemli formlarıdır. Özellikle intramembranöz kemikleşme üzerine olan etkisini, mezenkimal hücrelerin osteoblast ve kondrositlere farklılaşmasını sağlayarak gösterir. Klinik çalışmalar ve hayvan deneylerinde BMP 'nin kırık iyileşmesinde olumlu etkileri gösterilmiştir. Rekombinant DNA teknolojisi ve genetik mühendislikteki gelişmeler sonucu günümüzde BMP 'ler üretilmektedir (77-82).

2.7.2. Lokal Faktörler

A) Kırık Bölgesinin Kanlanması: Kanlanması sınırlı olan kemiklerin (talus, skafoid, femur boynu ve başı, tibia distal 1 / 3 'ü) kaynaması da daha geç olur (22,51).

B) Kırık Uçlarının Konumu: Kırık uçlarının arasındaki mesafenin artması ve araya yumuşak doku girmesi kaynamayı geciktirir. Çünkü oluşacak olan kallusun kanlanması periosttan kaynaklanan yeni damarların gelişimiyle sağlanacaktır (22,83).

C) Kemığın Türü: Spongios kemik kanlanması daha iyi, hücresel bakımdan daha zengin ve yüzey alanı daha geniş olduğu için daha kolay kaynar (84)

D) Travmanın Şekli: Hematomun dışarı boşalması ve enfeksiyon riskinden dolayı açık kırıklarda kaynama olumsuz etkilenir (22,51).

Travmanın şiddetine bağlı olarak oluşan nekrotik doku miktarı iyileşme için gerekli olan mezenkimal hücre göçü ve vasküler invazyon için bir engel oluşturur (85).

E) Kırığın Şekli: Oblik ve spiral kırıklarda kaynama yüzey alanı daha geniş ve damarlar aynı seviyede yaralanmadığı için kaynama transvers kırığa oranla daha iyidir (83)

Segmenter kırıklarda intramedüller kanlanmadaki bozulma nedeniyle kaynama daha geç olur (86).

Eklem içi kırıklarda eklem sıvısının enzimatik aktivitesinden dolayı ve eklem içi kırıklar çoğunlukla açık redüksiyon gerektirip lokal kanlanmanın bozulmasından dolayı kaynama olumsuz etkilenebilir (22,51).

F) Yerel Patolojik Koşullar: Kırık hattında enfeksiyon olması hücrel beslenmeyi bozarak iyileşmeyi geciktirir (87).

Radyoterapi, tümör gibi durumlarda iyileşme hücreleri gerektiği görev yapamazlar (22,51).

Osteoporozun kırık kaynamasına olumsuz etkisi yoktur, fakat temas yüzeyi azlığı ve kemik kalitesine bağlı fiksasyon kaybindan ötürü kaynama geç olur (22,51).

2.7.3. Diğer Etkenler

Kırık bölgesinde sinir hasarı olması kaynamayı olumsuz etkilemektedir (85).

Düşük doz lazer uygulamasının hayvan deneylerinde kırık kaynamasını olumlu etkilediği gösterilmiştir (88).

Düşük doz ses dalgasının hem taze kırıklarda, hemde kaynaması gecikmiş kırıklarda kaynamayı hızlandırdığı gösterilmiştir (85).

İyi tespit edilmiş kırıklarda kontrollü erken yük verme kan dolaşımını ve prostoglandin E2 miktarını artırarak kırık iyileşmesini olumlu etkiler (85).

Lokal elektriksel uyarım hücre sentezini ve farklılaşmasını uyararak kaynamayı hızlandırabilir (54).

Redüksiyon yapılmış kırıkta tekrar hareket oluşması kallusun kanlanması bozulmasına, yeni oluşan damarların parçalanmasına ve oluşan fibrin köprülerinin zarar görmesine neden olarak kırık iyileşmesini geciktirir (89).

Basınçlı oksijen desteği verilmesi (2 - 3 atmosfer / günlük 2 saat) kırık iyileşmesini hızlandırmakta, daha fazla verilmesi ise kırık iyileşmesini geciktirmektedir (51,74).

Yeterli kırık tespiti (alçı, atel, fiksator, intamedüller çivi vs.) kırık iyileşmesini olumlu yönde etkilerken, yetersiz tespit kırık iyileşmesini geciktirmekte hatta nonunion denilen kaynama yokluğuna neden olabilmektedir (22,41).

Kırık hattında mikrohareket varlığı, kırık iyileşmesini olumlu yönde etkilemektedir (90).

Tablo-1: Uygulanan tespit yöntemlerine göre kırık iyileşmesi çeşitleri (Miller's Orthopaedics, 2004)

STABİLİZASYON TİPİ	BASKIN OLAN İYİLEŞME TİPİ
Alçı (kapalı tedavi)	Periosteal köprüleşen kallus ve interfragmanter encondral kemikleşme
Kompresyon plağı	Primer kortikal iyileşme
İntramedüller çivi	Erken: Periosteal köprüleşen kallus, encondral ossifikasyon Geç: Medüller kallus
Eksternal fiksator	Rijiditenin uzunluğuna bağlı Az rijid: Periosteal köprüleşen kallus Çok rijid: Primer kortikal iyileşme
Yeterli kan akımıyla beraber immobilizasyon yetersizliği	Hipertrofik kaynamama
Yeterli kan akımı yokluğunda yetersiz immobilizasyon	Atrofik kaynamama
Kırık hattında ayrılma ile birlikte yetersiz redüksiyon	Oligotrofik kaynamama

2.8. Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirteçleri

Metabolik olarak aktif bir doku olan kemikte remodeling süreci yaşam boyu devam etmektedir. PTH, D vitamini, seks hormonları, glukokortikoidler, prostoglandinler, kalsitonin, büyüme faktörleri ve sitokinler bu süreçte rol alırlar. Osteoklastlar tarafından kemik yüzeyinin bölgesel olarak asiditesinin artırılması ve proteinazların salınması ile kemik yıkımı yürütülmektedir. Yıkım sürecinde kalsiyum ve fosfor açığa çıkarken bir yandan da osteoklastlar kemik tip 1 kollajenini parçalarlar. Kollajenin parçalanması ile ortaya çıkan protein parçaları idrar ve serumda ölçülerek iskelet sistemine ait kemik yıkım hızı ölçülmeye çalışılmaktadır (91,92).

Osteoblast gelişiminin değişik evrelerinde direkt veya indirekt olarak aktif kemik yapım parametreleri osteoblastlardan üretilmektedir. Kemik yapımını gösteren 4 parametre vardır. Osteoblastlarca sentezlenen kemik spesifik alkalin fosfataz, kemik matris proteini olan osteokalsin ve kollajen sentezinin yan ürünleri olan Tip I kollajen karboksi-terminal propeptid (PICP) ve Tip I kollajen amino-terminal propeptid (PINP) serum düzeyleri osteoblastik aktiviteyi göstermekte, böylelikle kemik yapımının belirlenmesine yardımcı olmaktadır (92,93).

Birden fazla kırığı olan veya yüksek riskli hastalarda tedavi başlangıcından sonra kemik yıkım belirteçleri ile izlem, tedavi protokolünün takibi ve değerlendirilmesi açısından önemlidir. Kemik yıkımını belirleyen parametrelerin düzeylerinde tedaviden 3–4 hafta sonra düşüş gözlenmekte iken, kemik dansitometrik ölçümler ise tedavi başarısı hakkında yaklaşık 1 yıl sonra bilgi verebilmektedir. Kemik yıkımını gösteren 6 parametre kullanılmaktadır. Tip I kollajenin çapraz bağlı telopeptidleri olan Karboksi-terminal ve amino-terminal telopeptidler, osteoklastlara özgü enzim olan tartarata dirençli asid fosfataz, kollajen yıkım ürünleri olan hidroksiprolin, piridinolin ve deoksipiridinolin. Tartarata dirençli asid fosfataz serumda, hidroksiprolin düzeyi ise idrarda ölçülebilirken diğer parametreler hem serumda hem de idrarda ölçülebilmektedir (93).

2.8.1. Kemik Yapım ve Yıkım Parametrelerinin Kullanım Amaçları

Vücutun tedaviye cevabını değerlendirmek ve ilaçların etkinliğini izlemek
Metabolik kemik hastalıklarının ayırıcı tanısını yapmak
Osteoporotik kırık riski taşıyan ve hızlı kemik kaybı olan hastaların saptanması
Tedavi seçimine yardımcı olmak
Hastalıkların erken tanısına yardımcı olmak

2.8.2. Kemik Yapım Belirteçleri

A) Prokollajen Tip 1 Propeptidler: Bağ dokusunda fibroblastlardan ve kemikte osteoblastlardan sentezlenen yeni kollajenin sentezindeki değişiklikleri, serum Tip 1 kollajen karboksi-terminalpropeptid (PICP) ve amino-terminal propeptid (PINP) düzeyleri gösterir. Bunlar tip 1 kollajenin öncül formudurlar. Spesifik poliklonal immunassay yöntemleri ile ölçülebilirler. Plazma total ALP aktivitesi ile Serum PICP konsantrasyonu ile plazma total ALP aktivitesi arasında iyi bir korelasyon olduğu belirtilmiştir. PICP'nin dezavantajı kemik dışı dokularda da gözlenebilmesi ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, tirotoksikoz durumlarında metabolik klirensinin değişmesidir (92,94).

B) Alkalen Fosfataz (ALP): ALP barsak, plasenta, kemik, karaciğer ve böbrekten köken almaktadır. Osteoid mineralizasyonu ve formasyonunda önemli rolü vardır. Normal karaciğer fonksiyonuna sahip olan bir erişkinde serum ALP aktivitesinin %50'si karaciğer, %50'si ise kemik kökenlidir. İmmunoradyometrik ve enzim immunassay yöntemleri ile serumda kemik ALP ölçümü yapılabilir. Serum kemik ALP izoenziminin ELISA ile ölçümü daha yüksek özgüllüğe sahiptir (91-95).

C) Osteokalsin: Osteokalsin, kollajen kaynaklı olmayan bir protein olup sentezi K vitaminine bağlıdır. Osteoblastlar, odontoblastlar ve bir miktarda kondrositlerden sentezlenir ve kemik matriksinde yer alır. 1,25-OH Vitamin D3 osteokalsin sentezini uyarır. Pubertedeki hızı ile serum osteokalsin değeri arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Osteokalsinin

görevi tam olarak bilinmemekle birlikte negatif feedback mekanizması ile kemiğin yeniden yapılandırılmasında görev aldığı düşünülmektedir. Menapozdan sonra kemik döngüsündeki osteoblastik aktiviteyi yansıtır. Osteoblast fonksiyonunu spesifik olarak osteokalsin göstermektedir ve serum düzeyleri ile kemik yapımı koreledir (92).

2.8.3. Kemik Yıkım Belirteçleri

A) Tip 1 Kollajen N- Telopeptid (NTx) ve Tip 1 Kollajen C- Telopeptid (CTx):

Kollajen molekülleri arasında oluşan çapraz bağlar, kollajen yapısını stabilize etmekte ve sağlamlaştırmaktadır. Kemik kollajeninin yıkımı esnasında kollajene çapraz bağlarla bağlı olan telopeptidler (amino ve karboksi-terminal fragmanları) dolaşıma salınmakta ve idrarla da vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Fazla kemik yıkımı durumunda NTx 'in konsantrasyonu artmaktadır. NTx metabolik kemik hastalıkları ve osteoporoz gibi diğer kemik yıkımının arttığı hastalıklarda kemik yıkım oranını gösteren bir parametre olarak kabul edilmektedir. NTx ve CTx değerlerinin idrar ve serumda immünassay yöntemi ile ölçümü yapılır. Bifosfonat kullanan hastalarda yapılan çalışmalarda idrar N - Telopeptid düzeyi ölçümünün, kemik yıkımı için Deoksipiridinolenden daha iyi bir belirleyici olduğunu gösterilmiştir. Gün içinde serum değeri en fazla değişim gösteren parametre ise C-Telopeptid olmakla beraber, her ikisinin de serum düzeyleri gün içinde değişim gösterir (92,96,97).

B) Prolidaz: Prolidaz enzimi manganeze bağımlı bir metalloproteinazdır ve karboksil terminal ucundaki prolin veya hidroksiprolin içeren prokollojen, kollajen ve proteinlerin hidrolizini katalizler. Prolin tekrar protein sentezinde kullanılırken hidroksiprolin idrarla atılmaktadır. Prolidaz, Kollajen metabolizmasında, yeni matriks oluşumunda ve hücre büyümesinde rol alır. Kollajen yapısında bulunan aminoasitlerin yaklaşık dörtte birini prolin ve hidroksiprolin oluşturmakta olup, prolidaz kollajen yıkımında önemli rol sahibidir. Prolidaz aktivesi serum, plazma, eritrosit ve lökositlerde, amniyon sıvısında, intestinal mukoza, böbrek, karaciğer, beyin, kalp, uterus ve timus gibi çeşitli dokularda gösterilmiştir. Prolidaz enzim aktivesi ölçüm yöntemi için en sık olarak Chinard tarafından tanımlanan Ninhidrin reaksiyonu kullanılmaktadır. Bu reaksiyon daha sonradan Myara ve ark. tarafından bazı değişiklikler yapılarak optimize edilmiştir (98-100).

C) Tartarat Dirençli Asid Fosfataz (TRACP): Aktif kemik yıkımı sırasında osteoklastlardan salınan bir enzimdir ve birçok dokudan kaynaklanabilmektedir, hatta kan alımı sırasında oluşabilecek hemolizden etkileneceğinden kan alımı sırasında dikkat edilmelidir. Tartarat dirençli asid fosfataz TRACP- 5a ve 5b olmak üzere iki alt forma sahiptir ve sadece TRACP-5b karakteristik olarak osteoklastlara özgüdür. TRACP-5b çeşitli immunassay yöntemleri ile ölçülebilmektedir ve osteoklast aktivitesini gösteren spesifik bir parametre olduğu düşünülmektedir (92,101).

D) Hidroksiprolin (HYP): Vücuttaki tüm kollajenin içinde bulunan temel aminoasittir. Kollajen prolin açısından oldukça zengindir ve prolin post-translasyonel hidroksilasyon ile hidroksiproline dönüştürülür. Serbest hidroksiprolin karaciğer tarafından metabolize edilmekte olup yaklaşık % 90 'ı kemik kaynaklıdır. Kemik yıkımı sırasında açığa çıkan hidroksiprolinin sadece % 10'u idrara geçer ve böylece idrar hidroksiprolini toplam kollajen yıkımının sadece % 10'unu yansıtmaktadır. İdrarda kolorimetrik yöntemlerle ölçülebilmektedir. İdrar hidroksiprolini yeni oluşan kollajenden, kompleman yıkımından, kemik dışındaki dokulardan veya diyetten etkilenebilmektedir. Bu nedenle kollajen düngüsünün nonspesifik bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (92,102).

E) Hidroksilizin: Hidroksilizin, diyetten etkilenmeyerek kemik kollajen yıkımını hidroksiproline göre daha spesifik olarak göstermekte, kemik yıkımı sırasında metabolize olmadan salınmakta ve idrarla tamamı atılmaktadır. Hidroksilizin glikozidleri iki formda bulunur. Deri kollajeni içinde bulunan Glikozil-galaktozil-hidroksilizin (Glc-Gal-Hyl) ve kemik kollajeninde bulunan galaktozil-hidroksilizin (Gal-Hyl) kollajen yıkımı sırasında dolaşıma salınır ve kolorimetrik yöntemler ile idrarda ölçülebilir. Dezavantajları, kolorimetrik yöntemin pahalı olması yanısıra uygun immunassay yönteminin olmamasıdır (92,103).

F) Piridinolin (PYD) ve Deoksipiridinolin (DPD): Piridinolin ve deoksipiridinolin, lizin ve hidroksilizin posttranslasyonel modifikasyonu ile oluşan ürünlerdir. Ekstrasellüler matriks içinde bulunan kollajenin stabilizasyonunu sağlarlar. Olgun kollajenin yıkımı ile açığa çıkmaktadırlar. İdrar düzeyleri osteoklastik kemik yıkımını

göstermektedir. İdrarda kalsiyum ve hidrokspirolin değerleri ile karşılaştırıldığında, kemik rezorpsiyonunun daha hassas göstergeleridir ve diet ile alınan kollajen ve kalsiyumdan etkilenmemektedirler. Deoksipiridinolin sadece kemik ve dentinde bulunurken, piridinolin kıkırdak, kemik, ligamentler ve damarlarda bulunur. Deoksipiridinolinin kemik dokusuya spesifitesi yüksek, kemik kitlesi ile ters orantılı ve kemik yıkımı ile doğru orantılı olması sebebiyle klinikte tercih edilen bir parametredir. Piridinolin ve deoksipiridinolin ters-faz iyon-eşli HPLC yöntemi ile ölçülmektedir. İdrarda piridinolin ve deoksipiridinolinin % 40'ı serbest halde iken % 60'ı ise taşıyıcı proteine bağlı halde bulunur. Serbest formları doğrudan immünassay yöntemleri ile ölçülebilmektedir. Piridinolin ve deoksipiridinolin idrar düzeyleri sirkadyen ritme sahip olup sabaha karşı 02:00 ile 05:00 arasında en yüksek düzeylerde ve bu nedenle gün içinde % 75'e varan değişiklikler görüldüğünden dolayı önemli tedavi değişikliği öncesinde ölçümleri tekrarlanmalıdır. Piridinolin ölçümü serumda yapılacak ise kan örnekleri sabah saat 10.00'dan önce alınmalıdır. Metabolik kemik hastalıklarının belirlenmesi ve tedavinin izlenmesi, kemik kaybı riskine sahip kişilerin belirlenmesi amacıyla klinikte kullanılmaktadırlar (92,104).

G) Kemik Siyaloproteini (BSP): Osteoblast ve odontoblastların temel sentetik ürünleridir. Kemik matiksinin nonkollajen kısmının % 5-10 'unu oluşturur. Kemik siyaloproteini mineralize dokuların ekstrasellüler matrikslerinin organizasyonunda ve hücre-matriks adezyonunda önemli görev alır. Serum düzeylerinin bifosfonat tedavisi sonrası hızla azaldığı saptanmıştır ve bu nedenle kemik siyaloproteininin kemik yıkımı ile yakın ilişkili olduğu düşünülmektedir (92).

H) Osteoprotegerin (OPG): Sitokin ailesinden bir glikoproteindir. Osteoklast diferansiyasyon faktörüne bağlanmak için reseptör aktivatörü (RANK) ile yarışır ve böylelikle osteoklast olgunlaşmasını in vivo ve in vitro olarak inhibe eder. Bir çalışmada, serum osteoprotegrin düzeylerindeki değişimlerin yüzdesi idrar deoksipiridinolin düzeyleri ile kuvvetli pozitif korelasyon göstermiştir ki, bu osteoklastik kemik rezorpsiyonu ile yakından ilişkili olduğunu desteklemektedir (105).

2.9. Nonunion ve Psödoartroz Tanımı ve Etyolojisi

Nonunion ve psödoartrozlar ortopedik cerrahinin en sıkıntılı ve en fazla uğraş gerektiren kırık komplikasyonlarından biridir. 1960 yılında Cave nonunionu kaynama durması olarak tanımlamıştır (106). Kırık sonrası beklenen sürede kaynamanın olmamasına kaynama gecikmesi, kaynamanın hiç meydana gelmemesine kaynamama yani nonunion denir. Kırık için nonunion terimini kullanmak kaynamanın durduğunu ve yüksek ihtimalle hiç olmayacağını belirtmektir. Kırığın kaynamadığının klinik muayene ve radyolojik olarak ortaya konulması gereklidir. 1986 yılındaki FDA (United States Food and Drug Administration) panelinde ‘ Yaralanmadan sonra minimum 9 ay geçmesi ve son üç ay içinde de herhangi bir iyileşmeyi gösteren kaynama belirtisi olmaması durumudur’ olarak nonunion tanımlanmıştır (107). Fakat bu tanımlama tüm kırıklar üzerinde uygulanamaz; çünkü bir femur boyun kırığında 3 ay sonrasında kaynamama belirtileri görülmemesi nonunion olarak kabul edilirken, uzun kemik diafiz kırıkları için bu süre 6 aydır. Kaynamamış kırıkların bir kısmının son halinde, kırık uçlarının skleroze olduğu, yüzeylerinde fibrokartilajinöz bir doku, sinovyal bir zar, müsinoz jelatinimsi bir sıvı ve yalancı bir eklem olduğu görülür (108-110). Bier ‘in tanımladığı gibi ‘bütün eklem tiplerini taklit edebilen fakat yük vermeye hiçbir zaman dayanıklı olmayan bir eklem oluşur’ ve bu durum psödoartroz olarak adlandırılır (111-115).

Nonunionlarda etyoloji tam olarak bilinmemekle beraber oldukça komplekstir. Sistemik ve lokal faktörlerin etikili olduğu düşünülmektedir (111-117).

Sistemik faktörler tek başlarına nonunion sebebi olmayıp, gelişmesini kolaylaştırırlar. Bunlara ileri yaş, obesite, sigara ve alkol kullanımı, yetersiz beslenme, diyabetes mellitus, steroid kullanımı, yanıklar örnek olarak verilebilir (111-118).

Transvers ve segmenter kırık şekli, yetersiz immobilizasyon, yumuşak doku interpozisyonu, fragmanların distrakte olarak arada gap olması, malpozisyon, fragmanların deplase olması, fragmanlar arasında kemik kaybının olması, kırılan kemiğin dolaşımının bozulması, açık kırıklar, periost ve çevre yumuşak dokuların aşırı zarar görmesi, yumuşak

dokuların korunmadığı cerrahi teknik, kırıkta serbest ve avasküler fragman olması, kırığın çok parçalı olması, enfeksiyon varlığı, implant yetersizliği, patolojik kırıklar lokal faktörler arasında sayılabilir (109-118).

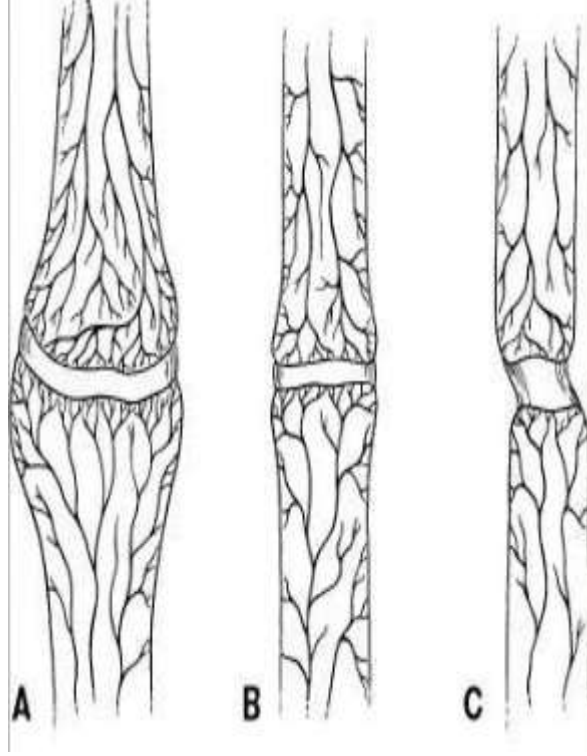
2.9.1. Sınıflama

1976 yılında Weber ve Cech kırık uçlarının yaşamsal faaliyetine ve röntgende kallus dokusunun varlığına sınıflayarak 2 ana gruba ayırmışlardır (101,107,119).

2.9.1.1. Hipertrofik (Hipervasküler) Nonunionlar

Yapılan sintigrafik çalışmalarda fragmanların uçlarında kan akımının artmış olarak saptandığı, biyolojik olarak aktif yaşamsal faaliyet gösteren ancak uygulanan tespit yetersizliğine bağlı olarak, yoğun kallus dokusunun görüldüğü nonunion şeklidir. Yapılan çalışmalarda sintigrafik olarak incelenen nonunion sahasında tutulum olmayıp soğuk görüntü elde edilmekte, fakat kırık fragmanlarının uç kısımlarında tutulum artmış olarak saptanmaktadır (107,120). Hipertrofik nonunionda biyolojik olarak iyileşme potansiyeli mevcuttur ve stabilite artırılırsa kaynama elde edilebilir (107,116,120). Hipertrofik nonunion elektrik stimülasyonuna cevap verir ve tedavide bir alternatif olarak kullanılabilir; bu nedenle gerçek sinovyal psödoartrozdan ayrılmalıdır (111-116).

Oligotrofik nonunion hipertrofik nonunionun bir formudur, fakat prognozu ve tedavisi farklı olduğu için atrofik nonuniondan ayrımının dikkatli bir şekilde yapılması gerekir. Hipertrofik nonunionlar 3 farklı formda incelenir (107-120).



Şekil-11: Hipertrofik nonunion tipleri (Mosby, Inc. items and derived items copyright ©2003, Mosby, Inc. All rights reserved.)

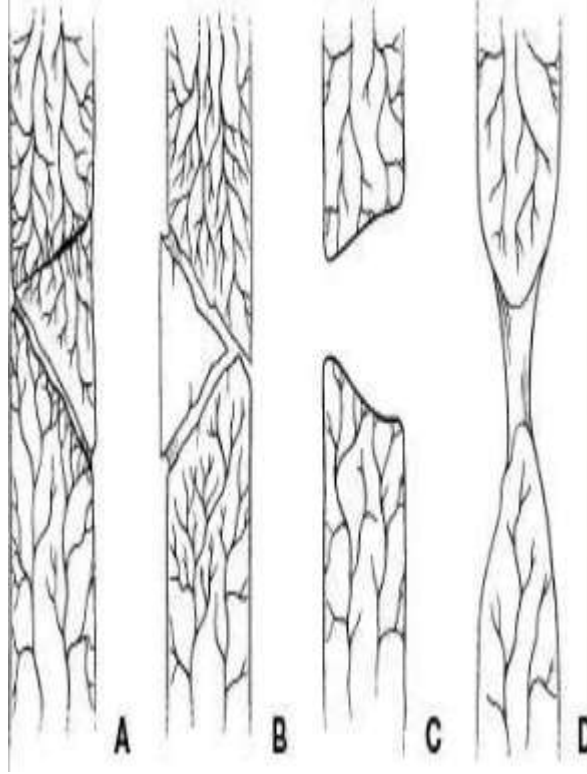
A) Fil ayağı tipinde nonunionlar (Elephant foot nonunion): Kırık uçlarının canlı ve bol kallus dokusunun olduğu yetersiz tespit ve erken yük vermeye bağlı olarak gelişen formdur benden (111-114).

B) At ayağı tipinde nonunionlar (Horse foot nonunion): Plak vida ile yapılan stabil olmayan tespitlerden sonra tipik olarak görülür. Kırık fragmanları arasında bir miktar skleroz, bir miktarda kallus dokusu vardır, fakat burada oluşan kallus dokusu kırığın kaynaması için yeterli değildir (111-114).

C) Oligotrofik nonunionlar: Kırık fragmanlarının arasında distraksiyon, deplasmanın fazla olması ve yeterli redüksiyon sağlanmayan yapılan internal fiksasyonlardan sonra meydana gelir. Bu tip nonunionlarda kallus dokusu gözlenmez ve kırık fragmanlarının uçları hipertrofik değildir (111-114).

2.9.1.2. Atrofik (avasküler) Nonunionlar

X-ray grafilerde kallus dokusunun görülmediği, sintigrafide çalışmalarda kırık uçlarında kan akımının zayıf olduğu ve kırık hattında biyolojik reaksiyonların yetersiz olduğu nonunion formudur. Dört alt grubu vardır (111,116,120,121).



Şekil-12: Atrofik nonunion tipleri (Mosby, Inc. items and derived items copyright © 2003, Mosby, Inc. All rights reserved.)

A) Defektli nonunionlar: Fragmanlar arasında defektin olduğu nonunionlardır. Kırık fragmanlarının uçları burada canlıdır; ancak defekt olan bölgenin kallus dokusuyla dolması mümkün değildir ve zaman ilerledikçe canlı olan kırık uçları atrofik bir hal alır. Defektli tip nonunionlar özellikle kemik kaybının olduğu açık kırıklar sonrası, tümör eksizyonları sonrasında ve osteomyelit sekestrasyonu sonrası görülebilir (111-114).

B) Atrofik nonunionlar: Bu tip nonunion grubunda fragmanların uçları osteoporotik ve atroftiktir. Bunlar ara fragmanın olmadığı ve defektif bölgenin osteojenik potansiyelinin olmadığı skar dokusu oluşumu ile karakterizedir (111-114).

C) Torsiyon kama tipi parça içeren nonunionlar (Distrofik): Bu tip nonunionlarda ara fragmanda kan akımı azalmış veya hiç yoktur; aynı zamanda bu ara fragman ana fragmanlardan birisi ile kaynamamış, diğeri ile kaynamış durumdadır. Kaynamayan tarafta arada bir fibröz doku varken, kaynayan tarafta ise revaskülarizasyon gelişmiştir. Bu formun bir alt tipi olan nekrotik formda ise ara fragman her iki ana fragmanla da kaynamamış ve her iki fragmanla arasında bir fibröz doku vardır (111-114).

D) Parçalı nonunionlar: Parçalı nonunion tipi kallus dokunun röntgende görülmediği ve nekrotik dokunun bir veya daha fazla olduğu tiptir. Yeni kırıkların tespiti sırasında kullanılan plakların kırılması sonucu oluşabilir (111-114).

2.9.2. Nonunionların Tedavisi

1855 yılında ilk defa yük verme cihazı nonunionları tedavisinde kullanılmıştır. 1878 yılında osteomyelite bağlı kemik defekti için defektif alana kemik grefti uygulanmıştır. 1930-1940 yılları arasında kaynamamış kırık tedavisi için kırık uçlarının tazelenmesi, kemik grefti ve rijid fiksasyon prensipleri geliştirilerek kullanılmaya başlanmıştır. 1940-1950 yılları arasında kompresif internal fiksasyon önerilmiştir. 1979 yılında kırık bölgesine elektrik akımı verildiğinde osteogenezisin uyarıldığı tespit edilmiştir (111-123).

Nonunionların tedavisi zor ve zahmetlidir. Tedavideki temel amaç kaynamanın elde edilmesidir (117,124). Tedavinin zorluğu nedeniyle hasta defalarca ameliyat geçirebilmekte ve ameliyat sayısının artması ile başarı oranı azalmakta ve komplikasyonlar daha sık görülmektedir. Komplikasyonların azaltılması için hasta iyi değerlendirilmeli, kırıklar ve

seçilen tedavi yöntemi iyi bilinmeli, nonuniona eğilimli olan olgular tespit edilerek dikkat edilmelidir (107-120).

Yapılacak olan cerrahi tedavi yöntemi uygulanmadan önce, nonunion ve hasta iyice değerlendirilerek; hastanın tedaviye uyumu, beklentileri göz önünde bulundurularak hastaya göre en uygun tedavi yöntemi belirlenmelidir (111-114).

Klasik non-union tedavisi yıllar içinde şekillenerek; kırık uçlarının tazelenmesi (freshing), rijid internal fiksasyon, internal ve intramedüller tespit yöntemleri ile kompresif osteosentez uygulanması, eksternal fiksatörler ile kompresyon-distraksiyon uygulamaları ve kemik grefti uygulanması olarak belirlenmiştir (109,122).

Açık ve patolojik kırığı olan hastalar, sistemik hastalığı olanlar, obezler, alkol ve sigara kullanımı ve osteoporotik hastaların nonuniona eğilimli oldukları belirtilmiştir. Çoğunlukla hipertrofik nonunionlarda fragmanların stabil olarak tespiti yeterli, atrofik nonunionlarda ise dekortikasyon yapılarak skleroze kemik dokuları eksize edilmeli ve osteoindüktif kemik greftleri ile osteosentezin desteklenmesi gereklidir (107-125).

Uygulayacağımız cerrahi tedavideki temel prensip fragmanlar arasındaki hareketin ortadan kaldırılmasıdır. Bu nedenle hipertrofik nonunionlarda kırık fragmanlarının uçlarında canlılık ve kaynama potansiyeli olduğundan yeterli stabilizasyonu sağlayarak hareketi önlemek ve kompresyonu sağlamak genellikle kaynamanın elde edilmesi için yeterli olacaktır. Kaynamanın indüklenmesi için kemik grefti uygulanması genellikle gerekli değildir (107-125).

Kırık kaynamasının tamamen durmuş olduğu atrofik nonunionlarda ise kırık fragmanlarının ucu canlılığını kaybettiği için tedavide stabilitenin sağlanmasının yanında kırık uçları tazelenerek yeniden kanlanması sağlanmalı ve kaynamanın artırılması osteoindüktif greftlerle desteklenmelidir. Cerrahi sırasında uygulanacak olan kemik greftinin osteoindüktif potansiyelinin daha fazla olduğu için otojen spongiöz kemik grefti olması önerilmektedir. Bazı otörler yapmış oldukları çalışmalarda plak-vida osteosentezi uyguladıkları ve spongiöz kemik grefti ile destekleri hastalarda kaynama oranının daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (107-125).

Kaynamayan kırıklarda intramedüller çivi uygulaması hem kemik grefti ile hemde kemik kullanılmadan yapılabilir; bu konu ile ilgili bazı yazarlar kemik grefti uygulamasının gereksiz olduğunu çünkü intramedüller çivileme sırasında medullanın oyularak uygulanması sırasında internal greftlemenin yapılmış olduğunu belirtmişlerdir. Bunun aksini savunan bazı yazarlarda intramedüller çivi uygulamasının endosteal dolaşımı ve kaynamayı olumsuz yönde etkilediğini belirtmektedirler (107-125).

3. METOD VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Ocak 2013 – Ocak 2015 yılları arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Araştırma ve Uygulama Hastanesi ve Şanlıurfa Balıklıgöl Devlet hastanesinde ameliyat edilen 42 psödoartrozlu hasta çalışma kapsamına alındı. Hastalar Weber sınıflamasına göre atrofik psödoartroz ve hipertrofik psödoartroz olmak üzere iki gruba ayrıldı (165). Atrofik psödoartroz grubuna 19 hasta ve hipertrofik psödoartroz grubuna 23 hasta dâhil edildi. Enfekte psödoartrozu olan, Ca ve fosfor metabolizma bozukluğu olan, malabzorbsiyon bozukluğu olan ve kırık ile beraber nörovasküler komplikasyon gelişmiş hastalar çalışma dışında tutuldu. Yalnız uzun kemik (tibia, femur ve humerus) diafizinde gelişmiş psödoartrozları çalışma grubuna dâhil edilirken, uzun fakat ince kemik (ulna, radius ve fibula) ve küçük ve orta kemik psödoartrozları değerlendirilmeye alınmadı.

Atrofik psödoartrozlu hastalardan oluşan grup I' deki hastaların dokuzu kadın 10' u erkek hastadan oluşmaktaydı ve yaş ortalaması 39,34 (18-64) idi. Etkilenen kemiklerin 8' i humerus, 5' i femur, 6' sı tibia idi. 9 hastada ateşli silah yaralanması sonrası, 7 hastada trafik kazası sonrası, 2 hastada da düşme sonrası kırık meydana gelmiş. Bu hastaların 11 tanesinde açık kırık meydana gelmiş ve bunların 3 tanesine ilk etapta eksternal fiksator ile tedavi uygulanmış sonrasında internal tespit uygulanmış, diğer hastalara ise ilk operasyon sırasında internal tespit uygulanmıştı. Ortalama kaynamama süresi, kırık tedavisi için geçirilen ilk ameliyattan itibaren geçen süre dikkate alındığında $11,79 \pm 3,55$ aydı. Hastaların sistemik muayenesinde 2 hastada hipertansiyon mevcuttu. Grup I hastalarda gelişen psödoartrozun 4 tanesinin cerrahi teknik hatadan, 5 tanesinde kemik defekti sebebiyle olduğu düşünüldü.



Resim-4: Humerus atrofik psödoartrozlu anteroposterior ve yan grafileri

Grup II' deki hastalar hipertrofik psödoartrozlu hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların 9' u kadın 14' ü erkek ve yaş ortalaması 46,73 (16-58) idi. Etkilenen kemiklerin 7' si humerus, 9' u femur, 7' si tibia idi. 6 hastada ateşli silah yaralanması sonrası, 16 hastada trafik kazası sonrası, 1 hastada da düşme sonrası kırık meydana gelmiş. Bu hastaların 8 tanesinde açık kırık meydana gelmiş ve bunların 2 tanesine ilk etapta eksternal fiksator ile tedavi uygulanmış sonrasında internal tespit uygulanmış, diğer hastalara ise ilk operasyon sırasında internal tespit uygulanmıştı. Ortalama kaynamama süresi $13,00 \pm 4,10$ aydı. Hastaların sistemik muayenesinde 4 hastada hipertansiyon, 2 hastada tip 2 diabet mevcuttu. Grup II deki hastalarda gelişen psödoartrozun 16 tanesinin implant yetmezliğinden olduğu düşünülmektedir.



Resim-5: Femur hipertrofik psödoartrozlu anteroposterior ve yan grafileri

Psödoartroz tedavisi için ameliyat kararı verilen hastaların öncelikle klinik ve radyolojik muayenesi yapıldı. Çalışma kapsamına alınmaya uygun olan hastalardan kan serum örnekleri

alındı ve iki yönlü direk grafileri çekildi. Ameliyat sırasında psödoartroz alanı açıldıktan sonra psödoartroz alanından tüm psödoartroz dokusu eksize edildi ve biyokimyasal çalışma için muhafaza edildi. Psödoartroz dokusu temizlendikten sonra hastalara uygun olan psödoartroz tedavisi uygulandı.



Resim-6: Hipertrofik tibia psödoartrozlu hastadan operasyon sırasında eksize edilen psödoartroz dokusu

Tüm hastaların serum ve doku örnekleri Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında toplandı. Operasyon öncesinde hastadan alınan kan örnekleri 4000 rpm’de 5 dakika santrifüj edildi ve serum kısımları daha sonra çalışılmak üzere -80 C^0 ’de saklandı. Operasyon esnasında hastadan alınan psödoartroz doku örneklerinden kemik parçaları, kan ve diğer dokular ayrıldı ve % 0,9 serum fizyolojik ile yıkandı. Elde edilen doku örnekleri çalışılincaya kadar -80 C^0 ’de muhafaza edildi. Çalışma günü serum ve doku örnekleri, çalışılmak üzere çözdürüldü. Analizden önce, bütün yumuşak doku örnekleri mekanik karıştırıcıda düşük hızda homojenize edildi. Homojenat 4000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası süpernatant’larda ve serum örneklerinde kalsiyum ve fosfor düzeyleri ölçüldü. Doku örneklerinde ayrıca mikroprotein düzeyleri ölçüldü, sonuçlar gram protein cinsinden ifade edildi.

3.2. Kalsiyum (Ca) ve Fosfor (P) Düzeylerinin Ölçülmesi

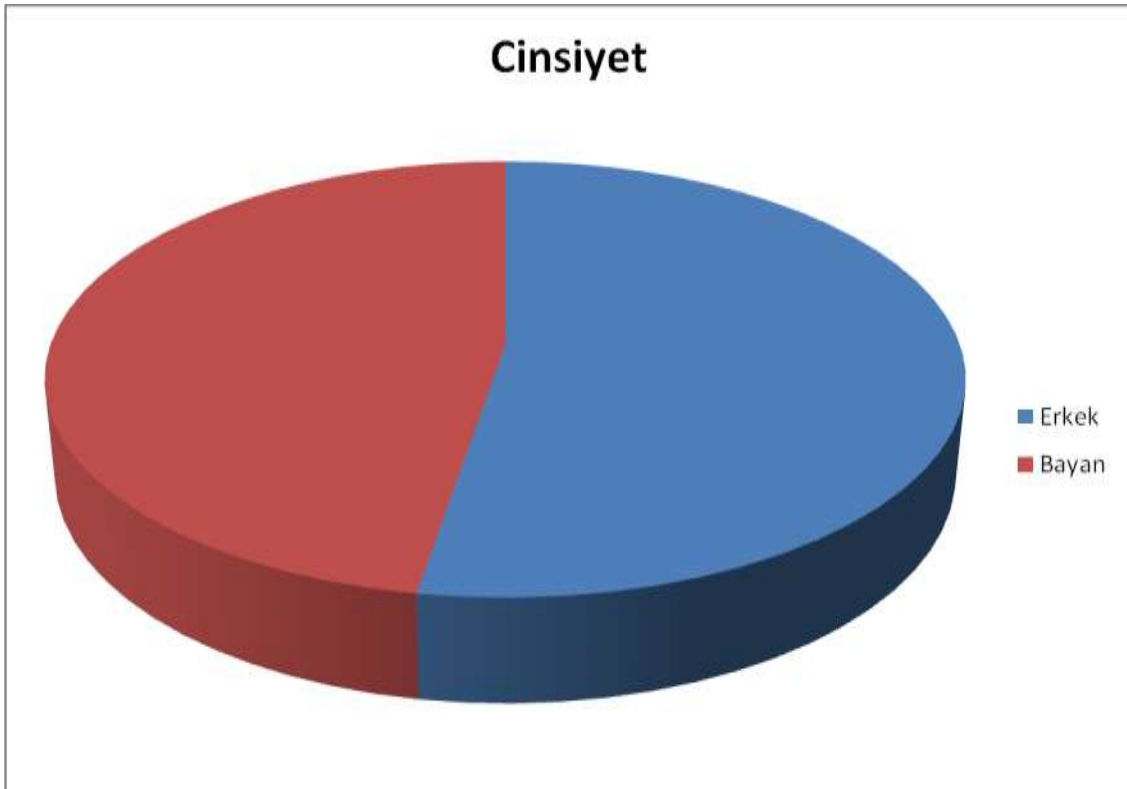
Hipertrofik ve Atrofik Pseudoartroz Serum/Doku örneklerindeki Ca ve P düzeyleri, Roche Cobas integra 800 biyokimya otoanalizör cihazında yine Roche marka kitleler kullanılarak Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilimdalı Laboratuvarında ölçülmüştür. Serum örnekleri için her iki parametrenin birimi mg/dL olarak ifade edilirken doku örnekleri için mg/gram protein olarak ifade edilmiştir. Doku örneklerindeki mikroprotein düzeyleri Lowry yöntemiyle ölçülmüştür (166).

3.3. Yapılan İstatistiksel Analizler

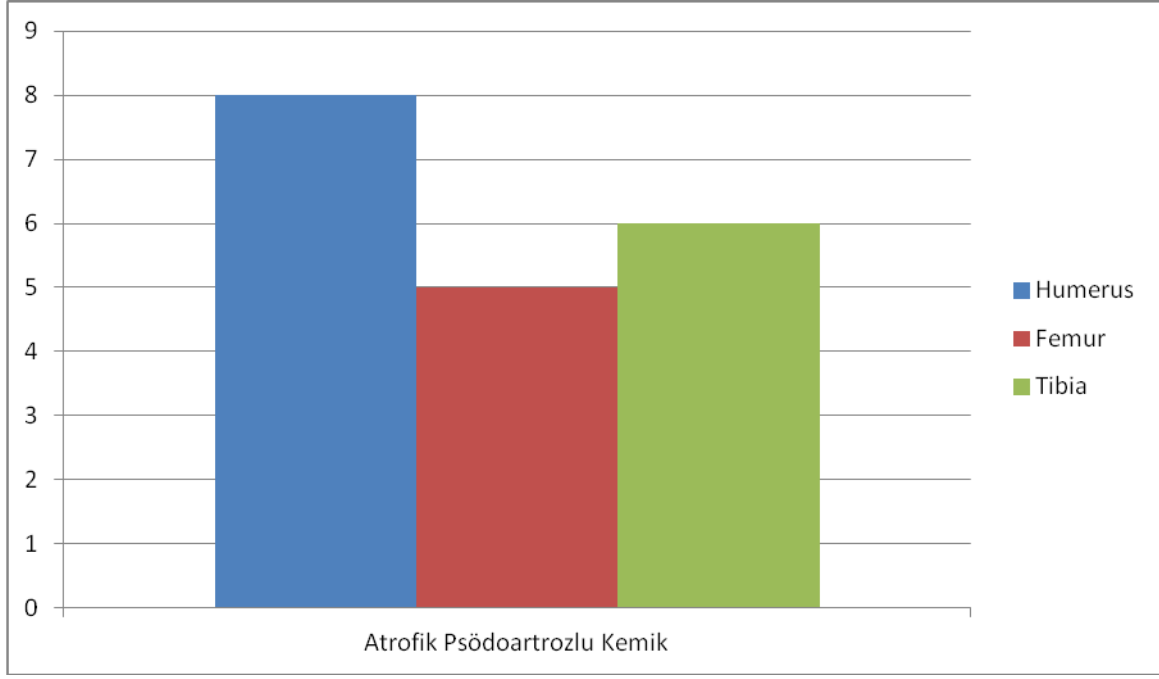
İstatistiksel analiz, SPSS programı (SPSS® for windows 11,5 Chicago IL.) kullanılarak yapıldı. Sürekli veriler ortalama \pm standart sapma olarak belirlendi. Normal dağılımın değerlendirilmesinde one-sample Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Kategorik veriler için ki-kare testi, her iki gruptaki sürekli verilerin karşılaştırılmasında Student's t-testi, gruplar arasındaki verilerin karşılaştırılmasında ise One-Way ANOVA testi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi.

4. BULGULAR

Atrofik psödoartrozlulardan oluşan hastalar birinci grup olarak kabul edildi. Bu grupta 19 hasta yer almaktaydı. Birinci grup hastaların 9 tanesi bayan (%47.36) ve 10 tanesinde erkek (%52.63) hastadan oluşmaktaydı (Grafik 1). Yaş ortalamaları $33,05 \pm 11,80$ idi. Bu gruptaki psödoartrozlu kemikler humerus:8, femur:5, tibia:6 adet idi (Grafik 2).

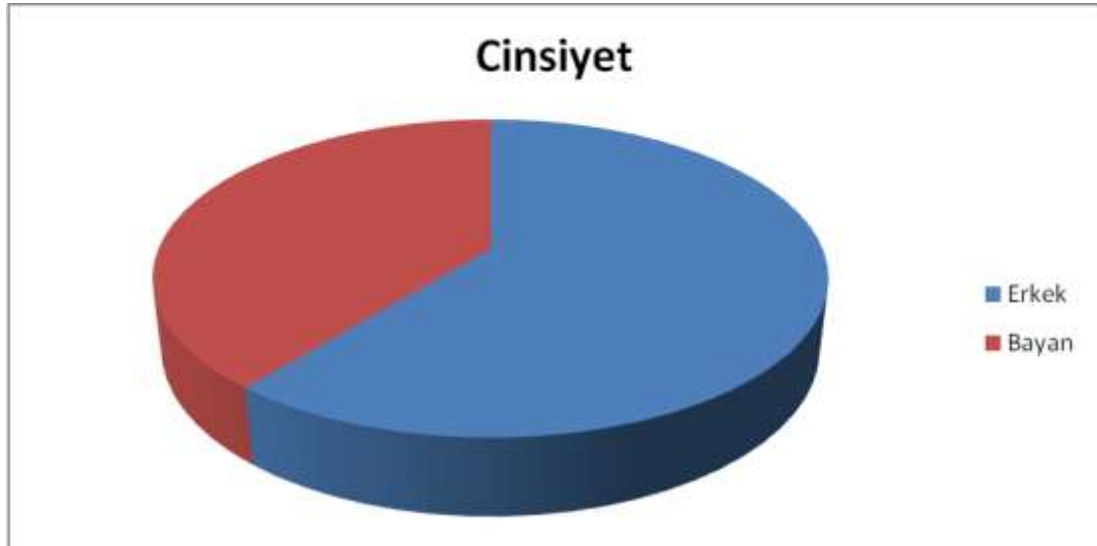


Grafik-1: Atrofik psödoartrozlu hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı

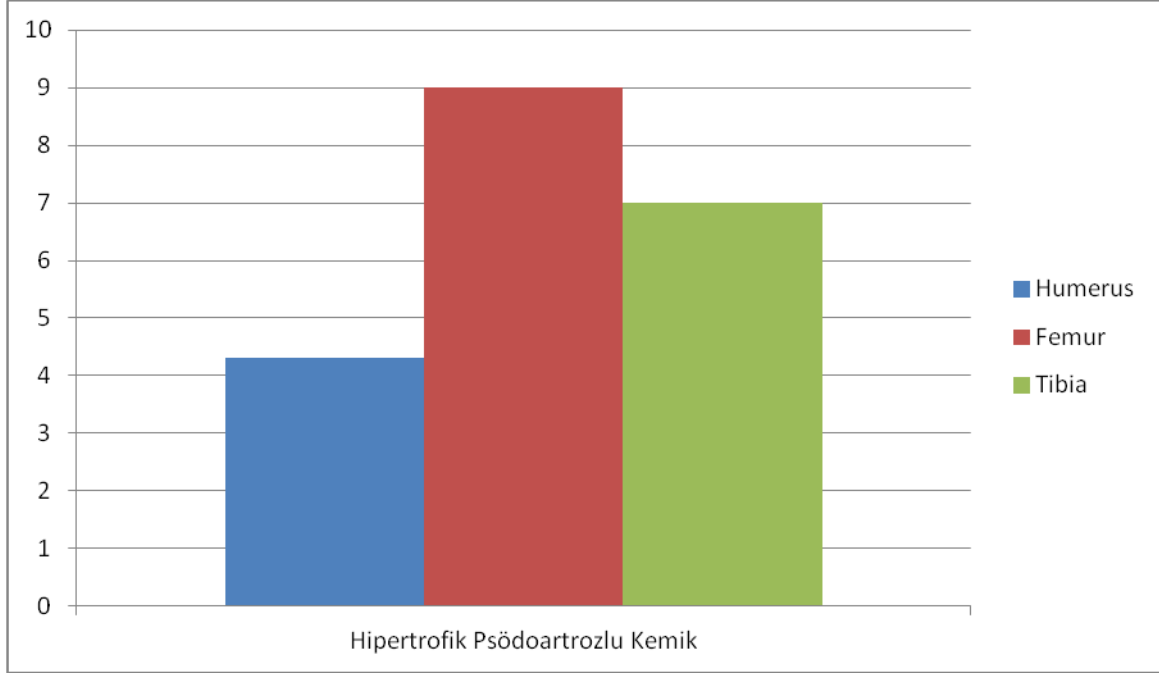


Grafik-2: Atrofik Psödoartrozlu Grup I hastaların etkilenen kemiğe göre dağılımı

İkinci gruptaki hastalar 23 hipertrofik psödoartrozlu hastadan oluşmaktaydı. Bu hastalardan 9 tanesi bayan (%39.13) ve 14 tanesi erkek (%60.86) idi (Grafik 3). Yaş ortalamaları $39,34 \pm 13,19$ idi. Bu gruptaki psödoartrozlu kemikler humerus:7, femur:9, tibia:7 adet idi (Grafik 4).



Grafik-3: Hipertrofik psödoartrozlu hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı



Grafik-4: Hipertrofik Psödoartrozlu Grup II hastaların etkilenen kemiğe göre dağılımı

İki grup arasındaki demografik özellikler karşılaştırıldığında birinci grup yaş ortalaması $33,05 \pm 11,80$, ikinci grup yaş ortalaması $39,34 \pm 13,19$ olup, p değeri 0.115 bulunarak anlamsız olarak kabul edilmiştir.

Birinci grup 10 erkek, 9 bayandan oluşmakta; ikinci grup 14 erkek, 9 bayandan oluşmaktaydı ve her iki grup karşılaştırıldığında p değeri 0.591 olarak bulunarak anlamsız olarak kabul edilmiştir.

Birinci grupta psödoartrozlu kemikler humerus 8, femur 5, tibia 6 adet; ikinci grupta psödoartrozlu kemikler humerus 7, femur 9, tibia 7 adet idi ve her iki grup karşılaştırıldığında p değeri 0.633 olarak bulunarak anlamsız olarak kabul edilmiştir.

Demografik özellikler karşılaştırıldığında iki grup arasında yaş, cinsiyet ve psödoartrozlu kemik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$) (Tablo 2).

Tablo-2: Hipertrofik ve Atrofik Pseudoartroz gruplarının demografik özellikleri

	GRUP I (ATROFİK)	GRUP II (HİPERTROFİK)	<i>p</i>
Yaş (Yıl) (Mean ± Standart)	33,05 ± 11,80	39,34 ± 13,19	0,115
Çinsiyet (E/K)	10/9	14/9	0,591
Ekstremitte (Femur/Humerus/Tibia)	5/8/6	9/7/7	0,633

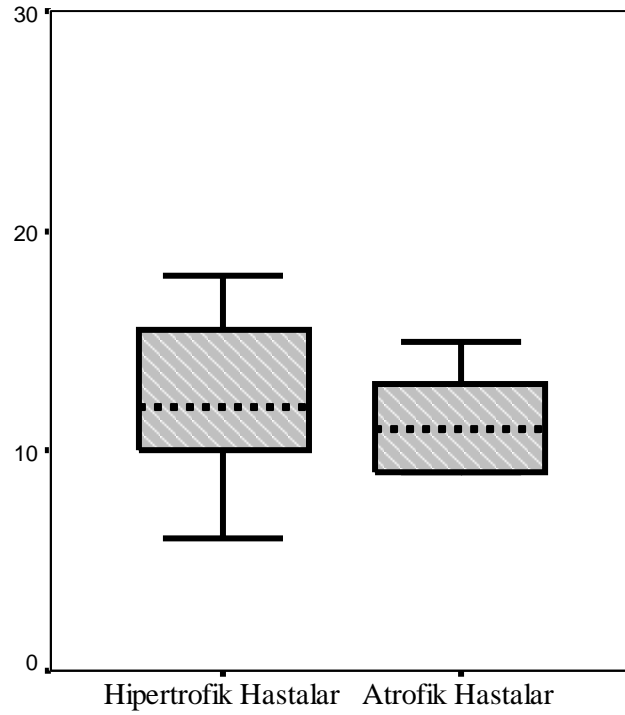
Grup I hastaların geçirdikleri operasyon sonrasındaki gelişen psödoartroz için ortalama kaynamama süreleri femur için $11,00 \pm 1,58$ ay, humerus için $10,25 \pm 1,58$ ay, tibia için $14,50 \pm 5,16$ ay ve $p=0,064$ olarak bulunarak istatistiksel olarak anlamsız olarak değerlendirilmiştir. Grup II hastaların geçirdikleri operasyon sonrasındaki gelişen psödoartroz için ortalama kaynamama süreleri femur için $13,78 \pm 5,58$ ay, humerus için $12,29 \pm 3,59$ ay, tibia için $12,71 \pm 2,36$ ay ve $p=0,769$ olarak bulunarak istatistiksel olarak anlamsız olarak değerlendirilmiştir (Tablo 3). Grup I ve grup II hastaların ortalama kaynamama süreleri de kendi aralarında karşılaştırıldığında grup I için $11,79 \pm 3,55$ ay, grup II içinse $13,00 \pm 4,10$ ay olarak hesaplanmış ve p değeri de $0,31$ olarak bulunarak anlamsız olarak değerlendirilmiştir (Tablo 4)(Grafik 5).

Tablo-3: Hipertrofik ve Atrofik Pseudoartroz gruplarında etkilenen kemiğe göre ortalama kaynamama süreleri (Mean ± Standart Deviation)

	Femur	Humerus	Tibia	<i>p</i>
Grup I (Atrofik)	$11,00 \pm 1,58$	$10,25 \pm 1,58$	$14,50 \pm 5,16$	0,064
Grup II (Hipertrofik)	$13,78 \pm 5,58$	$12,29 \pm 3,59$	$12,71 \pm 2,36$	0,769

Tablo-4: Hipertrofik ve Atrofik Pseudoartroz gruplarında ortalama kaynamama süreleri (Mean \pm Standart Deviation)

	Grup I (Atrofik Hastalar)	Grup II (Hipertrofik Hastalar)	<i>p</i> değeri
Ortalama Kaynamama Süresi (Ay)	11,79 \pm 3,55	13,00 \pm 4,10	0,31



Grafik-5: Hipertrofik ve Atrofik Pseudoartroz gruplarında ortalama kaynamama süreleri (Mean \pm Standart Deviation ay)

Grup I hastalarda 10 kişi (% 52,63) sigara kullanmakta, grup II hastalarda ise 13 kişi (% 56,52) sigara kullanmakta idi. Sigara kullananlar ve kullanmayanlar kıyaslandığında $p=0,801$ olarak saptanıp anlamsız ($p>0,05$) olarak kabul edilmiştir (Tablo 5).

Tablo-5: Gruplar Arası Sigara Kullanımının Karşılaştırılması

	Grup I	Grup II	<i>p</i>
Sigara Kullanan Hasta Sayısı	10	13	0,801

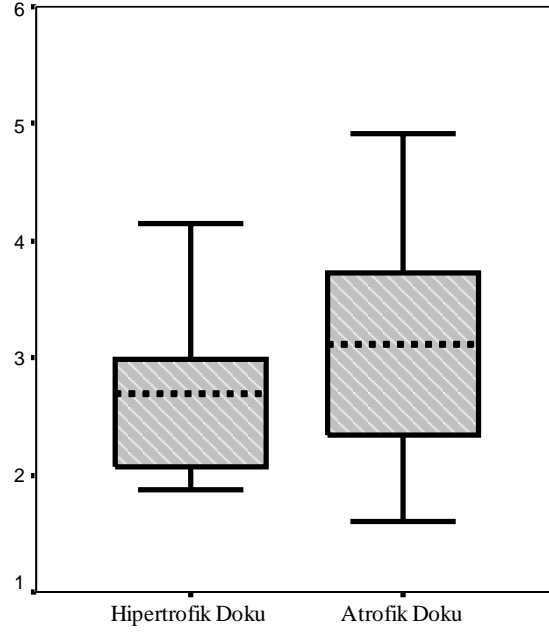
Yapılan çalışmamızda dokuda ölçülen kalsiyum değerleri Grup I hastalarda $3,02 \pm 0,95$ mg/gr protein olarak saptanmış olup ve bu değer Grup II hastalarda saptanan $2,73 \pm 0,77$ mg/gr protein değeri ile karşılaştırıldığında yüksek olduğu görülse de *p* değeri 0.280 olarak bulunduğu için istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$)(Tablo 5)(Grafik 6).

Grup I hastalarda dokuda ölçülen fosfor değeri 30.85 ± 8.63 mg/gr protein olarak saptanmış olup Grup II hastalarda ölçülen 21.03 ± 4.19 mg/gr protein değerine göre yüksek olarak saptanmış olup istatistiksel olarak değerlendirildiğinde $p < 0,001$ olarak bulunarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$)(Tablo 5)(Grafik 7).

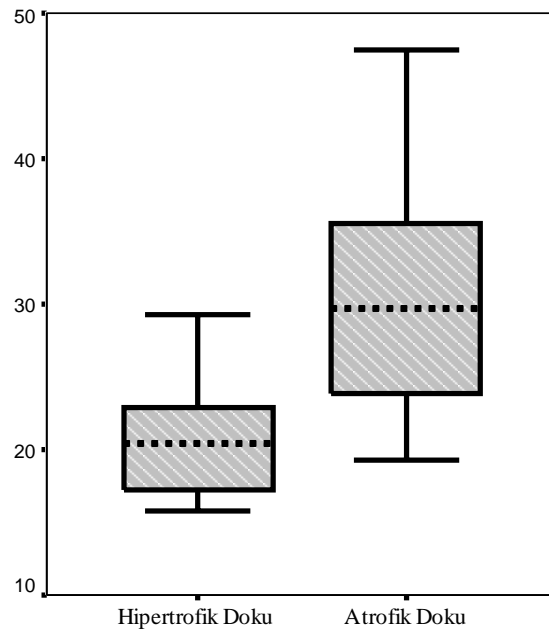
Tablo-6: Hipertrofik ve Atrofik Pseudoartroz Doku Örneklerindeki Ca ve P Düzeyleri (Mean \pm Standart Deviation)

	Grup I ATROFİK (N=19)	Grup II HİPERTROFİK (N=23)	<i>p</i>
Kalsiyum (mg/gr protein)	$3,02 \pm 0,95$	$2,73 \pm 0,77$	0,280
Fosfor (mg/gr protein)	$30,85 \pm 8,63$	$21,03 \pm 4,19$	$<0,001$

Grafik-6: Hipertrofik ve Atrofik Pseudoartroz Doku örneklerinin Ca Düzeylerinin Ortalamaları ve Dağılımları



Grafik-7: Hipertrofik ve Atrofik Pseudoartroz Doku örneklerinin P düzeylerinin ortalamaları ve dağılımları



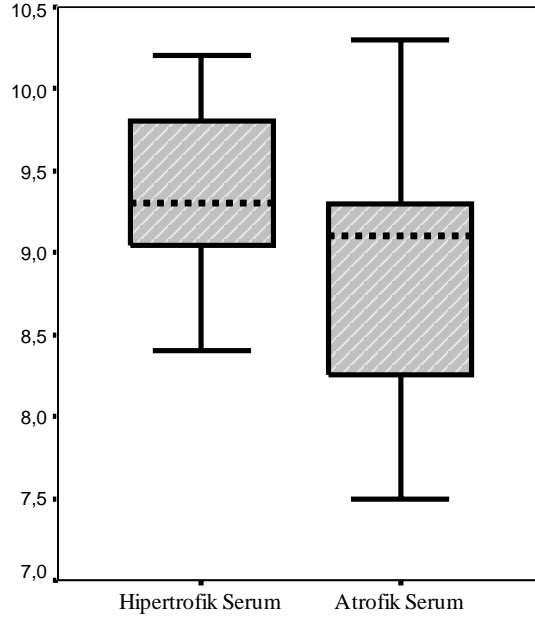
Çalışmamızda serumda ölçülen kalsiyum değerleri Grup I hastalarda $8.87 \pm 0,78$ mg/dL olarak saptanmış olup ve bu değer Grup II hastalarda saptanan $9.37 \pm 0,50$ mg/dL değeri ile karşılaştırıldığında düşük olduğu görülmüş ve p değeri 0.017 olarak bulunduğu için istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p < 0.05$)(Tablo 6)(Grafik 8).

Grup I hastalarda serumda ölçülen fosfor değeri 4.75 ± 0.63 mg/dL olarak saptanmış olup Grup II hastalarda ölçülen 3.64 ± 0.93 mg/dL değerine göre yüksek olarak saptanmış olup istatistiksel olarak değerlendirildiğinde $p < 0,001$ olarak bulunarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$)(Tablo 6)(Grafik 9).

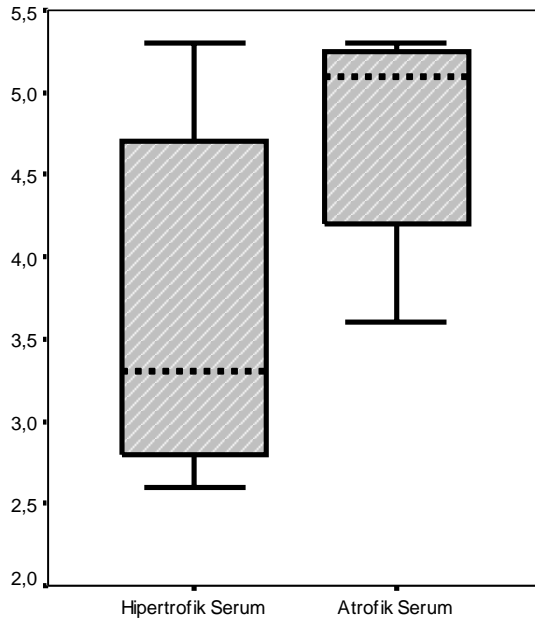
Tablo-7: Hipertrofik ve Atrofik Pseudoartroz Serum Örneklerindeki Ca ve P Düzeyleri (Mean \pm Standart Deviation)

	Grup I ATROFİK (N=19)	Grup II HİPERTROFİK (N=23)	p
Kalsiyum (mg/dL)	$8,87 \pm 0,78$	$9,37 \pm 0,50$	0,017
Fosfor (mg/dL)	$4,75 \pm 0,63$	$3,64 \pm 0,93$	<0,001

Grafik-8: Hipertrofik ve Atrofik Pseudoartroz Serum örneklerinin Ca düzeylerinin ortalamaları ve dağılımları



Grafik-9: Hipertrofik ve Atrofik Pseudoartroz Serum örneklerinin P düzeylerinin ortalamaları ve dağılımları



5. TARTIŞMA

Günümüzde psödoartroz halen ortopedik cerrahlar için en çok korkulan kırık komplikasyonlarından biridir. Halen etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber çoğunlukla implant yetersizliği, cerrahi teknik hata, enfeksiyon, sigara, beslenme bozukluğu, endokrin ve metabolik nedenler vb. suçlanmaktadır.

Kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin klinik kullanıma girmesiyle kırık kaynamasının takibinde kullanılabilirliği tartışılmaktadır. Klinik çalışmalarda birkaç parametre kaynamanın takibinde ve normal ve gecikmiş kaynama ayrımında kullanılabileceği gösterilmiştir (167,168,169). Karboksiterminal propeptid, prokollajen tip1, kemiğe spesifik alkalen fosfataz, kollajen 3 aminoterminal propeptid gibi kemik yapım ve yıkım ürünleri kırık iyileşmesi ve kaynamama takibini izlemde kullanılabileceği bildirilmiştir (167,168,169). Ek olarak bazı parametrelerin (Osteokalsin, kemik spesifik alkalen fosfotaz, deoksipiridinolin) enfekte kaynamamaları da ayırabileceği bildirilmiştir (170). Ancak psödoartroz parametreleri değerlendiren çalışma literatürde rastlanmamıştır.

Bu nedenle birçok parametrenin rol aldığı psödoartroz olayında kan, idrar ve doku örneklerinden başlayarak bir kapı açmak istenildi. Çeşitli kan ve idrar değerleri ile bazı hormonlar çalışma programına alındı. Ancak:

- a- Teknik olanaksızlıklar,
- b- Maddi olanaksızlıklar,
- c- Planlanan çalışma süresinin uzaması,

d- Etik kurallar göz önüne alındığında elimizde sunduğumuz veriler kaldı. Yine de bildiğimiz kadarıyla psödoartroz dokusunda yapılan ilk çalışma olması nedeniyle literatür değerini koruyacaktır düşüncesindeyiz.

Yukarıdaki paragraftan anlaşılacağı üzere çalışmanın bir kaç zayıf noktası vardır. Bilinen kemik belirteçleri, hormonlar (parathormon, D vitamini vb.) verilere eklenebilmeli idi. Normal doku değerleri yanında, tespit uygulanmış ve kaynama elde edilmiş doku değerleri de tarafımızdan bilinmediğinden karşılaştırma amacıyla atrofik ve hipertrofik psödoartroz grubu oluşturuldu. Çünkü kontrol grubu için sağlam hastalardan veya kırık tespiti uygulanmış hastalardan belirli süre sonrasında doku örneği alınması gerektiğinden, bu şekilde bir uygulamanın hasta sağlığını olumsuz etkileyebileceği ve etik olmama düşüncesi nedeniyle kontrol grubu oluşturulamadı. Kontrol grubu için daha sonraki zamanlarda tespit uygulanmış ve kaynama sonrası implantı çıkarılacak olan hastalardan operasyon sırasında doku örneği alınarak kontrol grubu oluşturulup daha spesifik bir çalışma elde edilebilir yada kontrol grubu oluşturulacak şekilde hayvanlar üzerinde deneysel bir çalışma yapılabilir.

Çalışma grubunun oluşturulmasında yardımlarını gördüğümüz Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Şanlıurfa Balıklıgöl Devlet hastanesi hekim ve yöneticilerine teşekkürü borç biliriz. Şehrimiz hastanelerinin desteği ile 2 senede biten bu çalışma için başlangıçta komşu iller hastaneleri ile de konuşulmuş, materyal toplama şekli belirtilmişti. Ancak çeşitli nedenlerle komşu illerden olgu toplanamadı. Bu nedenle de süre uzadı ve enzim, hormon gibi protein yapılı verilerin çalışması yapılamadı. Yani olgu sayısının büyük olduğu bir araştırma hastanesi için daha uygun bir çalışma olduğunu vurgulamak isteriz.

Hastaların beslenme düzeyleri ve alışkanlıkları kırık kaynaması üzerinde etkili olabilir. Deneysel modellerde esansiyel aminoasitlerin oral kullanımının kırık kallus ve mineral yoğunluğunu artırdığı saptanmıştır (171,172). Çalışmamızda yer alan hastalarda herhangi bir malabsorbsiyon sendromu veya Ca-P metabolizma bozukluğu ile seyreden bir hastalık olamamasına rağmen hastanın sosyoekonomik durumu ve diyeti (vejeteryan vb.) gibi etkenler, esansiyel aminoasitlerin eksikliğine yol açarak kaynamamanın nedeni olmuş olabilir. Vücutta bulunan ortalama 700-800 gr fosforun % 85'i kemikte, %15 'i ise dokuda ve ekstraselüler alanda ise sadece %0,01' i bulunmaktadır. Kalsiyumun tersine plazmada sadece % 12'si bağlı, % 75'i serbest (HPO_4 ve $NaHPO_4$), % 10 kadarı ise yine serbest (H_2PO_4) formda bulunmaktadır. Kan fosfor düzeylerinde sirkadien bir ritim bulunmakta olup gün içi fosfor tayin zamanları bile farklılığa neden olabilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda kanların sabah saatlerinde alınmasına gayret edildi. Günlük beslenme ile alınan solubl fosforun

tamamına yakını absorbe edilmektedir. İnsolubl fosfatın ise absorpsiyonu bağlı olduğu moleküle göre değişmektedir. Fosfatın bağırsaklardan emiliminde vitamin D ve PTH görev almaktadır. Ekstraksiyon ise böbrekler yoluyla özellikle PTH kontrolünde olmaktadır. Diyetle alınan miktarda değişken olduğundan absorpsiyon ve dolayısıyla böbrekten ekstraksiyon miktarları değişkenlik göstermektedir. Diyetle alınan miktardaki değişkenlik ve açlık-tokluk durumlarının da serum seviyelerini kolaylıkla etkilemesi söz konusudur. Serum ve doku örneklerinin alındığı sırada hastanın diyeti, serum örneklerinin alınma zamanı, PTH, D vitamini gibi hormonların Ca ve P metabolizmasını etkileyebileceğinden Ca ve P metabolizmasını etkileyen hormonların da çalışılması çalışmanın özgünlüğünü arttırabilir. Hedeflenen çalışmalarda bu konu da dikkate alınmalıdır.

Metabolik ve endokrin hastalıklarında kırık iyileşmesini etkileyerek kaynamamaya neden olabileceği bildirilmiştir. Brinker ve arkadaşları D vitamini eksikliği, santral hipogonadizm, tiroid hastalıkları, paratroid hormon bozuklukları, Ca dengesizliği gibi metabolik hastalıkları olan hastalarda bu hastalıkların medikal tedavisinden sonra bazı hastaların kaynamamalarının cerrahi tedaviye gerek kalmadan iyileştiğini bildirmiştir (173). Benzer tablo düşünülen hastalar çalışma grubu dışında tutulmuştur.

Kemik büyüme faktörlerinden olan BMP-3 düzeyi ile kaynamayan tibia kırıkları arasında daha önceden yapılan çalışmalarda anlamlı bir ilişki saptanmış olup, BMP-3 değerleri ölçülerek daha özgün bir çalışma konusu da bilim insanlarını beklemektedir.

Ancak bölge insanının eğitim seviyesi, iletişim ve yaşam tarzı dikkatle incelendiğinde standart veriler elde etmek olağanüstü zordur. Psödoartroz dönemi öncesi içilen sigara sayısı veya alınan alkol miktarı, kullanılan antibiotik ve dozu gibi hastadan alınabilecek veriler ile değerlendirme yapmak gerçekçi olmayacaktır kanaatindeyiz. Dahası önceden geçirilen açık kırığın tipi bile bazı olgularda net olarak tespit edilememiştir.

Kinolon grubu antibiyotikler kondrotoksik ve kırık iyileşmesini olumsuz etkilemektedirler. NSAİİ ilaçlar ise endokondral kemikleşme için gerekli olan Siklooksijenaz-2 (COX-2) aktivitesini etkileyerek osteojenik aktiviteyi ve kırık iyileşmesini olumsuz etkileyebilmektedir. Henüz tam aydınlatılamamış olsa da osteoblastik aktiviteyi

azalttıkları düşünülmektedir. NSAİİ'lerin 4 haftadan uzun süre kullanımı ve cerrahi sonrası ağrı kesici olarak kullanımında, kaynamama ile arasında istatistiksel olarak anlamlı birilişki gösterilmiştir (174). Örneğin humerus cisim kırığı sonrası (61- 90'ıncı günler arası) gibi NSAİİ'lerin geç dönemde kullanılması da kaynamama ile ilişkili bulunmuştur (175). Cox-2 spesifik olan ilaçların daha az özgün olanlara göre kemik iyileşmesini daha olumsuz etkiledikleri gösterilmiştir (176). Bizim çalışmamızda ilk operasyon sonrası hastaların ağrıları için NSAİİ veya antibiyoterapi için ise kinolon grubu antibiyotik kullanılıp kullanmadığı net olarak bilinmemekte ve bu nedenle psödoartroz gelişimi ile olan ilgisi değerlendirilememiştir.

Kırık iyileşmesi kırık oluştuktan hemen sonra başlar ve birçok peptid yapılı hormonların, büyüme faktörlerinin, minerallerin koordineli çalışmasıyla tamamlanır. Bu mekanizmalardan herhangi birindeki aksaklık kaynamama ile sonuçlanabilecektir.

Erken yumuşak kallus dokusu ağırlıklı olarak fibröz dokudan oluşmakta ve yerini zamanla sert kallus dokusuna bırakır. Kemik oluşumu kallus periferinden intramembranöz ossifikasyon ile başlar ve merkezdeki fibröz doku içerisinde endokondral ossifikasyonla beraber yeni düzensiz kemik oluşumu sağlanır. Neticede kemik kallus yeniden şekillenerek orjinal kemik anatomisi yeniden oluşturulur. Bu olaylar sırasında doku içerisinde farklı serolojik belirteçler farklı zamanlarda sentezlenir ve bazıları dolaşımada geçer (177,178).

Kemiğin yeniden şekillenme evresinde osteoklastlar minerali kemik matriksinden çözerler. Osteoblastlar ise rezorbsiyon çukurunu dolduran osteoidi üretir. Psödoartrozda bu kaskad düzgün çalışmayabilir ve bu açıklamak için daha sonraları resöptör düzeyinde bir çalışma yapılarak psöartroz etyolojisinin aydınlatılmasına bir ışık tutulabilir.

Hastaların demografik değerleri karşılaştırıldığında $p>0.05$ olarak saptandığı için anlamsız olarak kabul edilmiştir.

Kırık tespitinin uygulanması ve kırık hattında oluşan mekanik stabilite kırık iyileşmesini etkiler. Bunun sonucunda kırık hattında oluşan hareketin frekans ve magnitudü kırık kallusunun boyutunu ve de mezenşimal hücrelerin osteoblast ya da kondrojenik hücrelere dönüşümünü etkiler. Kırık hattındaki fragmanlar arası kemik teması kırık iyileşmesi

için önemlidir. Kırık hattı arasına yumuşak dokunun girmesi, kemik defekti, kötü dizilim, ya da distraksiyon sonucu defektler ortaya çıkabilir. Kırık iyileşmesinde bu defektlerin köprülenerek tamiri gerekir. Yapılan hayvan deneylerinde kortikal bir defektin köprülenebileceği maksimum mesafe en fazla 1 mm olarak saptanmıştır. Kırığın kaynamama ihtimali defekt büyüdükçe artmaktadır. İnternal atellemede ise bu mesafe 2 mm' i geçmemelidir (179). Basit kırıklarda plakla tedavi uygulanması sırasında fragmanlar arasında kompresyon yapılmazsa oluşan lokal dengesizlik sonucu plak parçalar arası teması engelleyerek kırık iyileşmesini olumsuz etkiler ve bunun sonucunda kaynama süresi uzarsa bu plağın yetmezliği ve kırılması ile sonuçlanabilir. Perren'in gerilim teorisine göre kırık hattındaki boşluk ve hareketin miktarları sonucu oluşan gerilim, kırık kaynamasını hücresel düzeyde etkilemektedir (180). Parçalı kırıklar da hareketin magnitudü yüksek olsada birden çok kırık parçası arasında dağılacığından gerilim düşük olacağı için osteoblastik aktiviteyi kötü yönde etkilemez. Osteoblastik aktiviteyi uyaran ideal gerilim miktarının hangi sınırlar arasında olduğu henüz bilinmemektedir. Plak veya kanal içi çivi ile tedavi edilen parçalı kırıklarda da bu gerilim sınırı aşılsa kaynamama ile karşılaşılacak muhtemeldir. Çoklu yaralanmalar (yaralanma şiddeti skoru –ISS- 16 ve üstü) ortama salınan toksinler ve serbest radikaller nedeniyle kas-iskelet sistemi yanında iç organlarında etkileyerek geniş çapta bir biyolojik hasara sebebiyet verebilirler. Bu durum kırığın prognozunu kötü etkileyen faktörlerdendir.

Operasyon sırasında yapılan yumuşak doku ve dolaşım hasarı da kırık iyileşmesinde önemli bir faktördür. Kaynama üzerinde önemi büyük olan sitokinler, osteoblastlar ve diğer mediatörleri içeren kırık hematoma boşaltılması, kemik ve periostun çevre kas ve diğer yumuşak dokularla bağlantısının bozulması gibi kırık kaynamasını olumsuz etkileyebilecek olaylar operasyon sırasında en alt düzeyde tutulmaya çalışılmalıdır (181).

Bizim çalışmamızda grup I hastaların 11 tanesinde açık kırık meydana gelmiş ve Grup II hastaların ise 8 tanesinde açık kırık meydana gelmişti. İki gruptaki toplam açık kırık sayısı % 44,18 lik bir hasta grubunu kapsamaktaydı. Bu hastalarda yüksek enerjili travma sonucu meydana gelen kırık sonrası kaynamama görülmesi arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu düşünmekteyiz. Grup I hastalarda gelişen psödoartrozun 4 tanesinin cerrahi teknik hatadan (kırık hattına yeterli kompresyon uygulanmaması), 5 tanesinde kemik defekti sebebiyle

olduğunu düşünmekteyiz. Grup II deki hastalarda gelişen psödoartrozun ise 16 tanesinin implant yetmezliğinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Sigara kullanımının yapılan çalışmalarda istatistiksel olarak kırık kaynamasını geciktirdiği ve hatta kaynamamaya sebep olduğu gösterilmiştir (182). Sigara içinde bulunan nikotin makrofaj ve fibroblastların olgunlaşmasını ve çoğalmasını bozarak kırık iyileşmesine olumsuz etkilerde bulunmaktadır. Ayrıca yaptığı vazokonstriksiyon nedeniyle hipoksi ve iskemiye yol açarak doku perfüzyonunun azalmasına neden olmaktadır. Opere edilen ve spinal füzyon ameliyatı uygulanan hastalarda yapılan bir çalışmada kaynamama oranı içenlerde % 40, içmeyenlerde ise % 8 olarak bildirilmiştir ve durumu sigara kullanan hastalarda ortalama periferik oksijen saturasyonunun % 78,5 iken kullanmayanlarda % 92,9 olarak bulunmasına bağlamışlardır (183). Schmitz ve ark, yaptıkları bir çalışmada kapalı veya tip 1 açık tibia kırıklı 146 üzerinde sigara içen grupta % 69 oranında radyolojik kaynama geçikmesi tespit etmişlerdir (184). Ulnar kısıltma osteotomisi yapılan hasta grubunu içeren başka bir çalışmada ise sigara içen grupta % 30 oranında kaynama geçikmesi veya kaynamama tespit edilmiştir (185). Bizim çalışmamızda grup I hastalarda 10 kişi (% 52,63) sigara kullanmakta, grup II hastalarda ise 13 kişi (% 56,52) sigara kullanmakta idi. Sigara kullananlar ve kullanmayanlar kıyaslandığında $p=0,801$ olarak saptanıp anlamsız ($p>0,05$) olarak kabul edilmiştir. Fakat hastaların eğitim seviyeleri ve dil farklılıkları gibi nedenlerle iliaşimin yetersiz olması nedeniyle verilen anamnezlere göre çıkan sonucun etyolojide değerlendirilmesinin çok güvenilir olmadığını düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmamızda dokuda ölçülen kalsiyum değerleri Grup I ve Grup II hastalar arasında karşılaştırıldığında p değeri 0.280 olarak ölçüldüğü için istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Serumda ölçülen kalsiyum değerleri ise Grup I ve Grup II hastalar karşılaştırıldığında p değeri 0.017 olarak bulunduğu için istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

Dokuda ölçülen fosfor değeri Grup I ve Grup II hastalar arasında karşılaştırıldığında $p<0,001$ olarak bulunup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Serumda ölçülen fosfor değeri ise iki grup karşılaştırıldığında $p<0,001$ olarak saptanıp istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Serumda ölçülen Ca değerleri normal referans aralığında olmasına rağmen (8,4 – 10,2), grup I ($8,87 \pm 0,78$) ve grup II ($9,37 \pm 0,50$) arasında karşılaştırıldığında grup II hastalarda istatistiksel olarak ortalaması daha yüksek bulunmuştur.

Serumda ölçülen P değerleri grup I hastalarda ortalama değer ($4,75 \pm 0,63$) normal referans aralığının (2,7 – 4,5) üzerinde, grup II hastalarda ortalama değer ($3,64 \pm 0,93$) ise normal referans aralığında ve gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Kırık iyileşmesi sırasında en önemli faktör kemik kan akımıdır ve kırık bölgesinde ilk etapta bir hematoma oluşur. Kırıktan iki hafta sonrasında ise kırık bölgesinde yumuşak kallus dokusu gelişir. Yumuşak kallusun sert kallusa dönüşmesi ve remodelizasyon evresinde kırık bölgesinde mineralizasyon meydana gelir. Bu nedenle yumuşak kallus içerisinde Ca ve P yoğunluğu sert kallusa göre daha düşüktür. Artrofik psödoartrozlarda P düzeyinin yüksek olması yumuşak kallus oluşumunda sonra meydana gelen patolojik bir süreç midir?

Stabil olmayan kırıklarda tip 1 kollajen oluşumundan hemen sonra tip 2 kollajen gelişir. Acaba *p* düzeylerindeki bu değişiklik hatalı gelişen kollajen yapıya bağlı anormal matriks üretimi midir?

Serumda ölçülen Ca ve P değerleri anlamlı olarak bulunduğu için kırık sonrası psödoartroz gelişimi için takipte kullanılabilirliği düşünülebilir. Ancak bunun için daha yüksek hasta sayısı ile kırık tespitinden sonra belirli aralıklarla seri Ca ve P ölçümleri yapılmış hastaların takip edilerek psödoartroz gelişen hastaların önceden belirlenebilirliğini değerlendirecek yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Atrofik psödoartrozlu hastalarda hipertrofik psödoartrozlu hastalara göre serum ve doku P düzeyi yüksek olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Atrofik psödoartrozlu hastalarda hipertrofik psödoartrozlu hastalara göre serum Ca düzeyi düşük olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Dokuda ise Ca düzeyi atrofik psödoartrozlu hastalarda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

KAYNAKLAR

- 1.Hamdy R, Baim S, Broy S, et al. Algorithm for the Management of Osteoporosis. South Med J 2010; 103(10): 1009-15
- 2.Taylor J.C. , Sterkel B, Utley M, Shipley M, Newman S, Horton M: Opinions and Experiences in General Practice on Osteoprosis Prevention, Diagnosis and Management: Osteoporosis International 2001; 844-8.
- 3.L.Carlas Jungueria, Jose Corneiro, Robert O’Kelley. Temel Histoloji. İstanbul: Barış Kitapevi. 1998; 132-50
- 4.Lian JB, Stein GS, Canalis E, Gehron Robey P, Boskey AL 1999. Bone formation: osteoblast lineage cells, growth factors, matrix proteins, and the mineralization process. In: Favus MJ, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 14–29
- 5.Jungueria CL, Carnerio J, Kelley O: Bone. In: Basic Histology. Appleton and Lange, New Jersey, 1995; 132-51.
- 6.Guyton AC. Tibbi fizyoloji. Nobel yayıncılık. İstanbul 1996; 1241-3.
- 7.Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R: Bone biology-I.In Pritchard DJ(ed).Instructional Course Lectures Volume 45, AOS,1996; 86-371.
- 8.Gil FTH, Gracia MAA, Pingarron MC, Jerez LB: Physiological bases of bone regeneration I.Histology and physiology of bone tissue. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006; 11: 47-51
- 9.Schenk RK: Biology of fracture repair. In Browner BD. Jupiter JB, Levine AM, Trafton PG (ed). Skeletal Trauma Vol 1.Third edition. Saunders Co, Philadelphia 2003; 29-73
10. Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2001; 134-54.
11. Kierszenbaum AL: Histoloji ve Hücre Biyolojisi (Çev. Demir R). Palme Yayıncılık, Ankara, 2006; 118-45.
12. Çay HF, Sezer N. Kemik Yapısı ve Kemik Döngüsü Üzerine Bir Derleme. Fiziksel Tıp.2002; 5(3): 177-184
13. Y.G.,(ed). Osteoporoz.2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2005: p 125-45
14. Weiss L, Greep RO. Histology. McGraw-Hill Book Company. New York. 1977; 4: 388-95.

15. Burchard H. Biology of cortical bone graft incorporation. In: Burchard H(ed): Osteochondral Allograft. 1983; 2: 51-7
16. Buckwalter JA: Musculoskeletal tissues and the musculoskeletal system. In Turek's Orthopaedics, eds. Weinstein SL, Buckwalter JA, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994; 21-9.
17. Brinker MR, Miller MD: Basic sciences. In Review of Orthopaedics, eds. Miller MD, W.B. Saunders Company, 1996; 1-36
18. Junqueira LC and Carneiro J: Temel Histoloji (Çev. Aytekin Y, Solakoğlu S). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2006; 141-59.
19. Ömeroğlu H. Kas iskelet sisteminde temel anatomik oluşumların yapısı, işlevi, iyileşmesi ve kemik metabolizması. TOTBİD dergisi 2010; 9(2): 78-84
20. Brinker MR. Bone. In review of orthopaedics 3rd Ed. (Ed. Miller MD) 2000; 1-39
21. Yetkin H, Yazıcı M., (ed). Miller'ın Ortopedi Kitabı. Ankara: Akademi Doktorlar Yayınevi, 2006; 1
22. Buckwalter JA, Einhorn TA, Marsh JL: Bone and joint healing. In Bucholz RW, Heckman JD (ed). Fractures in Adults Vol 1. Fifth edition. Lippincott Co, Philadelphia 2001; 245-71
23. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R: Bone biology. I: Structure, blood supply, cells, matrix, and mineralization. J Bone Joint Surg Am, 1995; 7: 1256-75.
24. Radomsky ML, Thompson AY, Spiro RC, Poser JW: Potential role of fibroblast growth factor in enhancement of fracture healing. Clin Orthop Relat Res. 1998; 355: 283-93
25. Glowacki J. Angiogenesis in fracture repair. Clin Orthop Rel Res. 1998 Oct; 355 Suppl: 82-9.
26. Trias A, Fery A: Cortical circulation of long bones. J Bone Joint Surg 1979; 61: 1052-9
27. Kelly PJ: Anatomy, physiology and pathology of the blood supply of bones. J Bone Joint Surg 1968; 50: 766-83
28. Gartner LP, Hiatt JL. Color Textbook of Histology. (2.nd edition) 1997; 132-52.
29. Meade JB, Cowin SC, Klawitter JJ, Van Buskirk WC. At al: Bone remodeling due to continuously applied loads. Calcif Tissue Int; 1984; 36: 25-30.
30. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R: Bone biology-I. In Pritchard J(ed). Instructional Course Lectures Volume 41, AAOS, 1996; 99-387

31. Akalın Y: Genel bilgiler, Ortopedik Travmatoloji, edit. Alturfan AK, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2002; 1-2.
32. Richard AB, Rubin CT. Fracture Healing in: Mc Collister CE. Surgery of the Musculoskeletal System. Churchill Livingstone Inc. Sect 1990; 7-8.
33. Turek SL. Orthopedics, Principles and Their Application. J.B. Lippincott Company, Philadelphia. Chap 1977; 3-4.
34. Hult A. Current Concepts of Fracture Healing. Clin. Orthop. 1989; 249:265-84
35. Frost HM. The Biology of Fracture Healing: An Overview for Clinicians. Part II. Clin. Orthop. 248:294-304
36. Frost HM. The Biology of Fracture Healing: An Overview for Clinicians. Part I. Clin. Orthop. 1989. 248: 93-283
37. Heppenstall RB. (Ed). Fracture healing. Fracture Treatment and Healing. Philadelphia: Saunders.1980. 35-64
38. Khan SN. Bone growth factors. Orthop Clin North Am. 2000; 31(3): 375–88.
39. Rüedi TP, Murphy WM, Ağuş H, editors. Kırık tedavisinde AO kuralları. Davos: AO Yayınları; 2000. p. 271-289.
40. Rockwood&Gren Fractures. Lippincot Company, Philadelphia, Toronto; Copright, 1975; 97-105.
41. Miller Mark D. Bone. In: Miller M (Ed) Review of Orthopaedics. Saunders, Philadelphia. 1996; 1–22.
42. Gebhardt MC, Lippiello L, Bringham FR, Mankin HJ: Prostaglandin E2 synthesis by human primary and metastatic bone tumors in culture. Clinical Orthopaedics and Related Research 1985; 196: 300-5
43. Ross, MH. Pawlina W. Histology. A Text and Atlas. (5th ed). Lippincott Williams & Wilkins. 2006. 1081-1096
44. Tortora GJ, Derrickson B. Principles of anatomy and physiology the skeletal system bone tissue ch:6 2009, John Wiley & Sons, Inc.
45. Brond AR, Rubin TC. Fracture healing. Surgery of the Musculoskeletal system New York: Churchill Livingstone, 1990: 1; 93-114.
46. Paloğlu S. Spinal füzyon. 2002; 11-30.
47. Kılıçoğlu SS. Mikroskopi düzeyinde kırık iyileşmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası; 2002; 55(2): 143-50.
48. Jensen JE, Jensen TG, Smith TK, et al: Nutrition in orthopaedic surgery. J Bone Joint Surg 1982; 64: 1263-72

49. Çankaya B. Kemik. İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı. Seminer çalışması. 2004
50. Kutsal YG (ed). Osteoporoz.2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2005; 46-7.
51. Ege R. Travmatoloji. Kırıklar, Eklem ve Diğer Yaralanmalar. Ankara 2003; 5.Baskı 55-94.
52. Uzzan B, Campo J, Cucherat M. Effects of Bone Mass Long Term Treatment with Thyroid Hormone. A Meta-Analysis J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 4278-88
53. Oral O. L-Dopa'nın (Allojenik greft uygulanan ve uygulanmayan) kemik defektlerinin iyileşmesi üzerine olan etkilerinin deneysel araştırılması Doktora tezi. İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul; 2000; 4-22.
54. Bernard GW. Healing and repair of osseous defects. Dent Clin North Am.1991; 35: 469-77.
55. Gaston MS, Simpson AH. Inhibition of fracture healing. J Bone Joint Surg Br. 2007; 89(12): 1553 - 60.
56. Hollinger JO, Schmitt JM, Hwang K, Soleymani P, Buck D. Impact of nicotine on bone healing. J Biomed Mater Res. 1999; 45(4): 294 - 301.
57. Perumal V, Roberts CS. (ii) Factors contributing to non-union of fractures. Curr Orthop. 2007; 21: 258 – 61.
58. Raikin SM, Landsman JC, Alexander VA, Froimson MI, Plaxton NA. Effect of nicotine on the rate and strength of long bone fracture healing. Clin Orthop Relat Res. 1998; 353: 231 - 7.
59. Della Corte L, Crichton RR, Duburs G, Nolan K, Tipton KF, Tirzitis G ve ark. The use of taurine analogues to investigate taurine functions and their potential therapeutic applications. Amino Acids. 2002; 23(4): 367 - 379.
60. Lane JM, Bostrom MPG: Bone grafting and new composite biosynthetic graft materials. In Cannon WD(ed).Instructional Course Lectures. Volume 47,AAOS,1998; 525-34
61. Lieberman JR, Daluiski A, Einhorn TA: The role of growth factors in the repair of bone: Biology and clinical applications. J Bone Joint Surg 2002;84-A: 1032-44
62. Vladimirov BS, Dimitrov SA: Growth factors: Importance and possibilities for enhancement of the healing process in bone fractures. Folia Medica.2004; 45(2):11-7
63. Boden SD. Schimandle JH. Biologic enhancement of spinal fusion. Spine 1995; 20: 113-23

64. Ozaki A. Role of fracture hematoma and periosteum during healing in rats. Interaction of fracture hematoma and periosteum in the initial step of the healing process. *J Orthop Sci.* 2000; 5(1): 64-70.
65. Douglas J, Pritchard MD, Instructional Course Lectures 1996; 371-413.
66. Schemitsch EH, Bhandari M: Bone healing and grafting. In Koval J(ed). *Orthopaedic knowledge update-7*. AAOS, 2002; 19-29
67. Simpson AHRW, Mills L, Noble B: The role of growth factors and related agents in accelerating fracture healing. *J Bone Joint Surg* 2006; 88-B(6):701-05
68. Maes C, Coenegrachts L, Stockman I, Daci E, et al: Placental growth factor mediates mesenchymal cell development, cartilage turnover and bone remodeling during fracture repair. *The Journal of Clinical Investigation.* 2006; 116: 1230-4
69. Eckhardt H, Ding M, Lind M, et al: Recombinant human vascular endothelial growth factor enhances bone healing in an experimental nonunion model. *J Bone Joint Surg* 2005; 87-B: 1434-38.
70. Theyse LFU, Dijksterhuis MAO, Doorn JV, Dhert WJA, Hazewinkel HAW: Growth hormone stimulates bone healing in a critical-sized bone defect model. *Clin Orthop Relat Res.* 2006; 446: 259-67
71. Trippel SB: Potential role of insulinlike growth factors in fracture healing. *Clin Orthop Relat Res.* 1998; 355 Supp: 301-13
72. Schmidmaier G, Wildeman B, Ostapowicz D, Kandziora F, et al: Long term effects of local growth factor(IGF-I and TGF- β 1) treatment on fracture healing: A safety study for using growth factors. *J Orthop Res.* 2004; 22: 504-19
73. Bostrom MPG, Asnis P: Transforming growth factor beta in fracture repair. *Clin Orthop Relat Res.* 1998; 355 Supp: 124-31
74. Einhorn TA. Enhancement of fracture healing. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1995; 77-A: 940-955.
75. Radomsky ML, Aufdemorte TB, Swain LD, Fox CW: Novel formulation of fibroblast growth factor-2 and hyaluronan gel accelerates fracture healing in nonhuman primates. *J Orthop Res.* 1999; 17: 607-14
76. Solheim E: Current concepts review: Growth factors in bone. *International Orthopaedics.* 1998; 22: 410-16
77. Eckardt H, Christensen KS, Lind M, Hansen ES, et al: Recombinant human bone morphogenetic protein-2 enhances bone healing in an experimental model of fractures at risk of nonunion. *Injury.* 2005; 36: 489-94

78. Einhorn TA, Majeska RJ, Mohaideen A, Kagel EM, et al: A single percutaneous injection of recombinant human bone morphogenetic protein-2 accelerates fracture repair. *J Bone Joint Surg* 2003; 85-A: 1425-35
79. Wozney JM, Rosen V: Bone morphogenetic protein and bone morphogenetic gene family in bone formation and repair. *Clin Orthop Relat Res.* 1998; 346: 26-37
80. Bostrom MPG: Expression of bone morphogenetic proteins in fracture healing. *Clin Orthop Relat Res.* 1998; 355 Suppl: 115-23
81. Dijke PT, Fu J, Schaap P, Roelen BAJ: Signal transduction of bone morphogenetic proteins in osteoblast differentiation. *J Bone Joint Surg* 2003; 85-A Suppl 3:34-8
82. Friedlaender GE, Perry CR, Cole JD, Cook SD, et al: Osteogenic protein-1(bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions. *J Bone Joint Surg* 2001;83-A Suppl 1(Pt2):151-58
83. Bassett CAL. et al. Biophysical principles of affecting bone structures. *The Biochemistry and Physiology of Bone.* G. H. Bourne (Ed.), Acad. Press, Inc. New York. 1971: 1-76.
84. Zigdon-Giladi H, Rudich U, Michaeli Geller G, Evron A. Recent advances in bone regeneration using adult stem cells. *World J Stem Cells.* 2015 Apr 26;7(3):630-40.
85. Ballı B. Kemik iyileşmesi ve iyileşmeyi etkileyen faktörler. Bitirme tezi. İ.Ü. Dış Hekimliği Fakültesi. İstanbul; 2004. 1-32
86. Woll TS, Duwelius PJ: The segmental tibia fracture. *Clin Orthop Relat Res.* 1992; 281: 204-7.
87. Cowin SC. *Bone Mechanics Handbook.* 2nd edn. Boca, Raton, London, New York, Washington: CRC Press. 2001; chapter 1:1-68
88. Oral O. Laser'in Ağız Cerrahisi Girişimlerinde İyileşme Üzerine Etkilerinin Deneysel Araştırılması, Doktora, 1987. 3-38
89. Marks SC, Popoff S N. Bone cell biology: The regulation development, structure, and function in the skeleton. *The American Journal of Anatomy* 1988; 183: 1-44.
90. Uthoff HK, Poitras P, Backman DS. Internal plate fixation of fractures: short history and recent developments. *J Orthop Sci.* 2006; 11(2): 118-26.
91. Ebeling PR, Akesson K. Role of biochemical markers in the management of osteoporosis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2001; 15(3): 385-400
92. Tekin Y. Bozdemir A.E. Biochemical Markers and Their Affecting Factors in Assessing Osteoporosis. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2005; 3(2): 73-83

93. Hannon RA, Eastell R. Biochemical markers of bone turnover and fracture prediction. *J Br Menopause Soc* 2003; 9: 10-5.
94. Delmas PD, Eastell R. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis; *Osteoporos Int* 2000; Suppl. 6: 2-17.
95. Garnero P, Delmas PD. Assessment of the serum levels of the bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993; 77: 1046-53.
96. Hanson DA, Weis MA, Bollen AM, et al. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type 1 collagen crosslinked N-telopeptides in urine. *Journal of Bone and Mineral Research* 1992; 7: 1251-8.
97. Herrmann M, Seibel M. The amino- and carboxy terminal cross-linked telopeptides of collagen type 1, NTX-1, and CTX-1: a comparative review. *Clinica Chimica Acta* 2008; 393: 57-75.
98. *Türk Biyokimya Dergisi (Turkish Journal Of Biochemistry –Turk J Biochem)* 2007; 32 (1); 12-6
99. R.L. Kitchener, and A.M. Grunden, “Prolidase function in proline metabolism and its medical and biotechnological applications,” *Journal of Applied Microbiology*, vol. 113, no. 2, pp. 233–247, 2012.
100. Radzicka A., Wolfenden R.: Analogues of intermediates in the action of pig kidney prolidase. *Biochemistry*. 1991; 30: 4160-4.
101. Dinah AF, Vickers RH. Smoking increases failure rate of operation for established non-union of the scaphoid bone. *Int Orthop* 2007;31:503-5.
102. Healy WL, White GM, Mick CA, et al. Nonunion of the Humeral Shaft. *Clin Orthop*. 1987; 219: 206-13.
103. Kleerekoper M. Biochemical markers of bone turnover Why theory, research, and clinical practice are still in conflict; *Clinical Chem* 2001; 47(8): 1347-9.
104. Eyre D. The specificity of collagen cross-links as markers of bone and connective tissue degradation. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 1995; 66: 166-70
105. Erdoğan E, Aslan E. Intima-media thickness of the carotid arteries is related to serum osteoprotegerin levels in healthy postmenopausal women; *Neurol Res* 2004; 26 (6) : 658-61.
106. Longo U.G, Trovato U.1,2, Loppini M. Rizzello G, Khan W.S. Tissue Engineered Strategies for Pseudoarthrosis. *The Open Orthopaedics Journal*, 2012, 6, (Suppl 3: M12) 564-570

107. Taylor JC. Delayed Union and Non-union of Fractures. In. Campbell's Operative Orthopaedics. Eight Edition. Vol 2. St Louis. Missouri. 1992. 1287-345
108. Coventry MB, Lauren EL. Ununited Fractures of the Middle and Upper Humerus. Special Problems in Treatment. Clin Orthop. 1970; 69: 192-8.
109. Canale TS. Campbell's Operative Orthopaedics (10th ed). Mosby Publishers, Philadelphia 2003. 1011-1200
110. Grant RE, Cotler JM, Epps CH, Kim DD. Complications of treatment of fractures of the humeral shaft. In: Epps CH Jr, editör, Complications in Orthopaedic Surgery. Vol.1, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott; 1994. p. 257-84
111. Tuncay İ. Uzun kemik psödoartrozlarında ilizarov metodu ile tedavi. Uzmanlık Tezi. İstanbul. 1997. 2-40
112. Karaoğlu A. Humerus Diafiz Psödoartrozlarında Cerrahi Tedavi Metodlarının Karşılaştırılması Uzmanlık Tezi. İstanbul. 2001.1-30
113. Koçer A. Deneysel rat femur kaynamama modelinde lokal uygulanan simvastatinin etkileri. Uzmanlık Tezi. Kayseri. 2010. 3-9
114. Şahin Y. Humerus diafiz kırık ve nonunionlarının tedavisinde kilitli intramedüller çivileme sonuçları. Uzmanlık Tezi. Samsun. 2008. 13-27
115. Göksan MA, Sönmezler HA, Kokino MJ, Kuzgun Ü. Psödoartrozlar. Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası 1975. 41:3 146-161
116. Rosen H, Paterson SD, Brighton CT, Stevens PM. In Principles of Treatment of Non-unions and Malunions. Chapman's Orthopaedic Surgery. 2001; 26: 848-81.
117. Zuckerman JD, Koval KJ. Fractures of the Shaft of the Humerus. Rockwood and Green's Fractures in Adults. 4th Edition Philadelphia. Lippincott. 1996;Vol.1: 1025-6.
118. Anderson LD, Boyd HB, Jhonston DS. Changing Concepts in the Treatment of Nonunion. Clin Orthop. 1965; 43: 37-8.
119. Judet J, Judet R, Lord G. Thermometric study of the areas of fractures and of pseudoarthrosis. Presse Med. 1960; 68: 39-40.
120. Ege R. Travmatoloji. Kırıklar. Eklem Yaralanmaları. Kadioğlu Matbaası. Ankara. 1989: 25-63.
121. La Velle DG. Delayed Union and Nonunion of fractures. In: Campbell's Operative Orthopaedics. In: Canale ST, editör. 9th ed.st Louis: Mosby. 1998: 2614-6.
122. Alonso JE, Repazzino P. The use of the ilizarov concept with the AO/ASIF tubular fixateur in the treatment of segmental defects. Orthop Clin North Am 1990; 4: 655-66.

123. Turan S, Özlü K, Çaygur A, Girgin O. Tibia psödoartrozlarının tedavisinde ilizarov metodu. Eksternal Fiksatorler. Damla Matbaacılık, Türkiye 1995; (1. baskı): 136-140
124. Jupiter JB, VonDeck M. Ununited humeral diaphysis. J Shoulder Elbow Surg. 1998; 7(6): 701-7.
125. Boyd HB. The Treatment of Difficult and Unusual Non-unions. J Bone Joint Surg [Am]. 1943; 25: 535-6.
126. Bloom W, Fawcett DW. A Textbook of Histology. New York, London: Chapman & Hall, 1994: 194-233
127. Ingólfssdóttir K. Molecules of interest: usnic acid. Phytochemistry. 2002; 61: 729-36
128. Prentice A. Diet, nutrition and prevention of osteoporosis. Publik Health Nutr 2004; 7: 227-243
129. Sallafi F, Silveri F. Development and validation of the osteoporosis prescreening risk assessment(OPERA) tool to facilitate identification of women likely to have low bone density. Clin Rheumatol 2005; 24(3): 203-11.
130. Marie PJ, Cellular and molecular alterations of osteoblasts in human disorders of bone formation. Histol. Histopathol, 1999; 14(2):525-538
131. Öncel F. Osteoporoz hastalarında ibandronik asit tedavisinin serum ve sinovyal sıvıda kemik yapım ve yıkım belirteçleri üzerine etkisi. Uzmanlık Tezi. Şanlıurfa 2012; 5-13
132. Ataoğlu M.B. Osteoporoz tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kemik yıkım ürünleri ve kemik mineral yoğunluğu ölçümünün karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Ankara 2009; 3-15
133. Çakmak G. Segmenter kortikal kemik kayıplarının iyileşmesi üzerine sentetik hücre bağlayıcı peptidin (P - 15) etkisi. Uzmanlık Tezi. Ankara 2004. 2-33
134. Çolak H. Kemik kırık iyileşmesinde Dolichousnea longissima (Ach.)Articus. Liken türünden elde edilen usinik asidin etkilerinin incelenmesi (Rat modellerinde deneysel çalışma). Uzmanlık Tezi. Erzurum 2009; 4-40
135. Akça M.K. Sıçan segmenter kemik defekti modelinde trombosit zenginleştirilmiş plamanın kırık iyileşmesi üzerine etkisi. Uzmanlık Tezi. Zonguldak 2012. 3-13
136. Ayranıcı B. Sıçanlardaki kırık modeli üzerinde tramadol Hcl + parasetamolün kırık iyileşmesi üzerine olan etkisi. Uzmanlık Tezi. Kahramanmaraş 2012. 1-19
137. Güzel N. Gingko biloba (EGB 761)' nın sıçanlarda kırık iyileşmesi üzerine olan etkisi. Uzmanlık Tezi. Trabzon 2011. 3-21

138. Atbaşı Z. Yumuşak doku sorunlu alt ekstremitte difiz kırıkları ve psödoartrozların tedavisinde akut kısaltma tekniğinin ilizarov eksternal fiksatorü ile uygulanımı. Uzmanlık tezi. Ankara 2009. 9-13
139. Yörükoğlu A.Ç. Sıçan modelinde oluşturulan kemik defektlerinde hücre kültürü ortamında mezenkimal kök hücrelerden elde edilen membranın kırık kaynaması üzerine etkisinin incelenmesi. Uzmanlık Tezi. Denizli 2012. 1-19
140. Vural R. Otoklavizasyon, pastörizasyon yöntemlerinin kemik kaynamasına etkisi. Uzmanlık Tezi. Bursa 2006. 1-12
141. Karaaslan F. Osteoporotik kalça kırıklı ve kalça osteoartritli hastalarda eser elementler ve kemik mineral yoğunluğunun karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Kayseri 2010. 3-9
142. Öztürk B.Y. Tavşan tibialarında oluşturulan segmenter kemik defektlerinin vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) yüklenmiş hidroksiapatit / jelatin matrisi ile tedavisi. Uzmanlık Tezi. Ankara 2010. 7-51
143. Gül O. Osteoporotik femur boyun kırığı olan hastalarda kemik mineral yoğunluğunun, trabeküler ve kortikal kemik mikromimarisi ile karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Ankara 2011. 19-22
144. Güzel Y. TZIP (trombositten zengin plazma)'nın kırık kaynaması üzerine etkisi. Uzmanlık Tezi. Konya 2011. 2-29
145. Türkmen K.E. Teofilinin sıçanlarda kırık iyileşmesi üzerine etkisi. Uzmanlık Tezi. Trabzon 2013. 3-19
146. Çolak M. Mizoprostolün kırık iyileşmesine etkisi (sıçan tibialarında yapılan deneysel çalışma). Uzmanlık Tezi. Mersin 2004. 11-24
147. Aslan A. Elektromanyetik alanın kırık iyileşmesine etkisi: Ratlarda deneysel çalışma. Uzmanlık Tezi. İsparta 2008. 11-21
148. Sezgin S. Amnion zarının kırık iyileşmesi üzerine etkisi. Uzmanlık Tezi. Konya 2008. 2-20
149. Biçer E.K. Taurinin deneysel kırık iyileşmesi üzerine etkisi. Uzmanlık Tezi. İzmir 2010. 3-21
150. Işık M. Fondaparinux' un kırık iyileşmesi üzerine etkisinin radyolojik, histopatolojik ve biomekanik yönden araştırılması (ratlarda deneysel çalışma). Uzmanlık Tezi. Gaziantep 2008. 2-17

151. Oktaş B. Ekstrakorporeal şok dalgası tedavisinin normal ve deperioste rat femurlarında kırık iyileşmesi üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Düzce 2008. 8-26
152. Gemalmaz H.C. Kaviter kemik defektlerinin iyileşmesinde otojen periost ve seramik kompozit greftinin etkisi. Uzmanlık Tezi. Ankara 2007. 7-26
153. Uludağ. A. Kronik lenfödemın kırık iyileşmesine etkisi. Uzmanlık Tezi. Diyarbakır 2007. 2-25
154. Yiğiter Ö. Kemik defektlerine uygulanan tip 1 kollajenin osteogeneze spesifik genlere etkisi ve histopatolojik incelenmesi. Uzmanlık Tezi. Denizli 2010. 3-24
155. Gökalp M.A. Uzun kemiklerde kronik osteomyelitin oluklaştırma ve kas kas flebi yerleştirtme yöntemiyle tedavisi ve erken dönem klinik sonuçlarımız. Uzmanlık Tezi. Van 2010. 6-35
156. Şentürk S. Biyokimyasal kemik yapım ve yıkım belirteçleri osteoporozun erken tanısında kullanılabilir mi? Uzmanlık Tezi. İstanbul 2008. 4-12
157. Korcan Y. Mezenkimal kök hücre kaynaklı osteoblastların spongioz allogreftle inkübasyonunun osteojenik aktiviteye etkisi (deneysel çalışma). Uzmanlık Tezi. İstanbul 2012. 15-24
158. Epstein NE. Beta tricalcium phosphate: observation of use in 100 posterolateral lumbar instrumented fusions. Spine J. 2009 Aug;9(8):630-8. Epub 2009 Jun 4.
159. Marco RA, Kushwaha VP. Thoracolumbar burst fractures treated with posterior decompression and pedicle screw instrumentation supplemented with balloon-assisted vertebroplasty and calcium phosphate reconstruction. J Bone Joint Surg Am. 2009 Jan; 91(1): 20-8.
160. Schweiberer L, Baumgart R, Deiler S. The biological reaction in atrophic and hypertrophic pseudarthrosis of diaphysis of long bone. Causes and forms of appearance. Chirurğ. Review. German. 1999 Nov; 70(11):1193-201.
161. Wedemeyer C, Peppmüller R, Bredendiek T. Therapy-resistant, atrophic and septic femoral pseudarthrosis. Orthopade. German. 2011 May; 40(5): 440-3.
162. Ring D, Jupiter JB, Gulotta L. Atrophic nonunions of the proximal ulna. Clin Orthop Relat Res. 2003 Apr; (409): 268-74.
163. IK Dhammi, AK Jain, AP Singh, Rehan-Ul-Haq, P Mishra, and S Jain. Primary nonunion of intertrochanteric fractures of femur: An analysis of results of valgization and bone grafting. Indian J Orthop. 2011 Nov-Dec; 45(6): 514-9.

164. Öztürkmen Y., Doğrul C., Karlı M. Alt ekstremitte psödoartrozlarında İlizarov yöntemi ve tedavi sonuçları. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2003; 37(1): 9-18
165. Reis F.B., Machado J.K.S., Bone grafting in malunited fractures. *Bone Grafting*. March 2012.61-74
166. Lowry OH, Rosebrough NL, Farr AL, Randall RF. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193: 265–75.
167. Emami A, Larsson A, Petren-Mallmin M, Larsson S. Serum bone markers after intramedullary fixed tibial fractures. *Clin Orthop* 1999: 220–9.
168. Joerring S, Jensen LT, Andersen GR, Johansen JS. Types I and III procollagen extension peptides in serum respond to fracture in humans. *Arch Orthop Trauma Surg* 1992; 111: 265–7.
169. Kurdy NM. Serology of abnormal fracture healing: the role of PIIINP, PICP, and BsALP. *J Orthop Trauma* 2000; 14: 48–53.
170. Southwood LL, Frisbie DD, Kawcak CE, McIlwraith CW. Evaluation of serum biochemical markers of bone metabolism for early diagnosis of nonunion and infected nonunion fractures in rabbits. *Am J Vet Res* 2003; 64: 727–35.
171. Guarniero R, de Barros Filho TE, Tannuri U, Rodrigues CJ, Rossi JD: Study of fracture healing in protein malnutrition. *Rev Paul Med* 1992; 110(2): 63-8.
172. Dodds RA, Catterall A, Bitensky L, Chayen J: Abnormalities in fracture healing induced by vitamin B6-deficiency in rats. *Bone* 1986; 7(6): 489-95.
173. Brinker MR, O'Connor DP, Monla YT, Earthman TP. Metabolic and endocrine abnormalities in patients with nonunions. *J Orthop Trauma*. 2007 Sep; 21(8): 557-70.
174. Giannoudis PV, MacDonald DA, Matthews SJ, Smith RM, Furlong AJ, De Boer P: Nonunion of femoral diaphysis. The influence of reaming and no-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bone Joint Surg [Br]* 2000; 82(5): 655-660.
175. Bhattacharyya T, Levin R, Vrahas MS, Solomon DH: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and nonunion of humeral shaft fractures. *Arthritis Rheum* 2005; 53(3): 364-7.
176. Gerstenfeld LC, Al-Ghawas M, Alkhiary YM: Selective and nonselective cyclooxygenase-2 inhibitors and experimental fracture-healing. Reversibility of effects after short-term treatment. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89(1): 114-25.
177. Pennig D. The biology of bones and of bone fracture healing. *Unfallchirurg* 1990; 93: 488–91.
178. Webb JCJ, Tricker J. Bone biology—A review of fracture healing. *Curr Orthop* 2000; 14: 457–63.

179. Claes L, Augat P: Influence of size and stability of the osteotomy gap on success of fracture healing. *J Orthop Res* 1997; 15: 577-84.
180. Perren SM, Cordey J: The concepts of interfragmentary strains. In: Uthoff HK, (ed), *Current concepts of internal fixation of fractures*, Springer, New York, 1980; pp 63-77
181. Calori GM, Albisetti W, Agus A, Iori S, Tagliabue L: Risk factors contributing to fracture non-unions. *Injury* 2007; 38 (Suppl 2): 11-8.
182. Adam CI, KentingJF, Court-Brown CM: Cigarette smoking and open tibial fractures. *Injury* 2001; 32: 61-5
183. Brown CW, Orme TJ, Richardson HD: The rate of pseudoarthrosis (surgical nonunion) in patients who are smokers and patients who are nonsmokers: a comparison study. *Spine* 1986; 11(9): 942-3.
184. Schmitz MA, Finnegan M, Natarajan R, Champine J: Effect of smoking on tibial shaft fracture healing. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 365: 184-200.
185. Chen F, Osterman AL, Mahony K: Smoking and bony union after ulna-shortening osteotomy. *Am J Orthop* 2001; 30(6): 486-9.