T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR BOZYAKA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ KLİNİĞİ

KAFA TRAVMASI VE BÜYÜME HORMONUNUN KIRIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ
(SIÇANLARDA DENEYSEL ÇALIŞMA)

DR. FIRAT OZAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ARSLAN BORA

İZMİR - 2009

İÇİNDEKİLER

1.	**GİRİŞ**	**5**
2.	**GENEL BİLGİLER**	**6**
3.	**GEREÇ VE YÖNTEM**	**23**
4.	**SONUÇLAR**	**31**
5.	**TARTIŞMA**	**58**
6.	**ÖZET**	**64**
7.	**KAYNAKLAR**	**67**

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Glasgow koma skalası……**17**

Tablo 2. Kemik iyileşmesinde hormonal etki……..**21**

Tablo 3. Kemik iyileşmesinde büyüme faktörü ve sitokinlerin rolü……..**22**

Tablo 4. Radyolojik skorlama sistemi…….....**29**

Tablo 5. Kırık iyileşmesinin histolojik değerlendirme sistemi……**29**

Tablo 6. Gruplar arasında ameliyat öncesi kan BH ve Ca seviyelerinin dağılımı……**31**

Tablo 7. Sıçanların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası kilo değişimleri……..**32**

Tablo 8. Her üç gruba ait sıçanların femurlarının Huo ve ark.'nın önerdiği sistem göre yapılan histolojik inceleme sonuçları.……...**40**

Tablo 9. Her üç gruptaki sıçanlara ait femurların ön-arka ve yan grafilerinin yeni kemik oluşumu açısından Lane ve Sandhu'nun önerdiği sisteme göre yapılan değerlendirme sonuçları.….....**42**

Tablo 10. Kontrol grubuna (Grup 1) ait sıçanların ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1,2 ve 3. haftalardaki serum BH (ng/ml) ve Ca (mg/dl) seviyeleri……**44**

Tablo 11. Kafa travması grubuna (Grup 2) ait sıçanların ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1.2.3. haftalardaki serum BH (ng/ml) ve Ca (mg/dl) seviyeleri……..**45**

Tablo 12. BH grubuna (Grup 3) ait sıçanların ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1,2 ve 3. haftalardaki serum BH (ng/ml) ve Ca (mg/dl) seviyeleri……**46**

Tablo 13. Her üç grubun postop 1. haftadaki BH ve Ca seviyelerinin ortalama dağılımları……..**47**

Tablo 14. Her üç grubun postop 2. haftadaki BH ve Ca seviyelerinin ortalama dağılımları……..**49**

Tablo 15. Her üç grubun postop 3. haftadaki BH ve Ca seviyelerinin ortalama dağılımları…….....**50**

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kırık iyileşmesinin evreleri……**7**

Şekil 2. Sıçanın ameliyat öncesi hazırlanışı……**24**

Şekil 3. Ekspojur sonrası femurun ortaya konması ve K teli geçişi……**25**

Şekil 4. K teli geçildikten sonra femur cisminde kırık oluşturulması ve cerrahi işlemi tamamlanmış sıçanın görüntüsü……**26**

Şekil 5. Kafa travması uygulama düzeneğinin şeması……**27**

Şekil 6. Grup 2'ye ait sıçan beyin dokusunun histolojik kesitinde kırmızı şiş nöronlar, koyu renkli kontrakte nöronların görünümü (HEX20)..... **33**

Şekil 7. Grup 2'ye ait sıçan beyin dokusunun histolojik kesitinde ventriküler genişleme ve periventriküler ödemin görünümü (HE X10).....**34**

Şekil 8. Kontrol grubuna (Grup 1), kafa travması grubuna (Grup 2) ve hormon grubuna (Grup 3) ait sıçanların kırık hattının 2. haftadaki görünümü.....**35**

Şekil 9. Kontrol grubuna (Grup 1), kafa travması grubuna (Grup 2) ve hormon grubuna (Grup 3) ait sıçan femurlarının 4. hafta sonundaki ön-arka ve yan grafileri.....**36**

Şekil 10. Kontrol grubuna (Grup 1), kafa travması grubuna (Grup 2) ve hormon grubuna (Grup 3) ait sıçan femurlarının makroskobik ön-arka ve yan görüntüleri. **37**

Şekil 11. Grup 1'e ait femurun histolojik görüntüsünde üstte periosteal reaksiyon (siyah ok) ile altta kırık hattını dolduran kıkırdak (iki uçlu siyah ok) ve yeni immatür kemik (mavi oklar) oluşumu (20X- H&E).....**38**

Şekil 12. Grup 2'ye ait femurun histolojik görüntüsünde sol üstte eski kortikal kemik (siyah ok), kıkırdak ve immatür kemik (iki uçlu siyah ok) ve yeni kemik iliği oluşumu (mavi ok) (20X- H&E).....**39**

Şekil 13. Grup 3'e ait femurun histolojik görüntüsünde orijinal eski korteks (mavi ok), periosteal yeni kemik oluşumu (siyah ok) (20X-Masson Trichrom).....**39**

Şekil 14. Histolojik sonuçların dağılım grafiği.....**41**

Şekil 15. Grupların preop ile postop 1. haftada ölçülen kan BH seviyelerinin görünümü…**48**

Şekil 16. Kontrol grubunun haftalara göre değişen kan BH seviyelerinin dağılımı…….**51**

Şekil 17. Kontrol grubunun haftalara göre değişen kan Ca seviyelerinin dağılımı……..**52**

Şekil 18. Grup 2'nin haftalara göre değişen kan BH seviyelerinin dağılımı……**53**

Şekil 19. Grup 2'nin haftalara göre değişen kan Ca seviyelerinin dağılımı…….....**54**

Şekil 20. Grup 3'ün haftalara göre değişen kan BH seviyelerinin dağılım……..**55**

Şekil 21. Grup 3'ün haftalara göre değişen kan Ca seviyelerinin dağılımı…….....**56**

Şekil 22. Her üç grubun haftalara göre değişen büyüme hormon seviyelerinin dağılımı….**57**

Şekil 23. Her üç grubun haftalara göre değişen kan kalsiyum seviyelerinin dağılımı……..**57**

GİRİŞ

Kemiğin anatomik bütünlüğünün tam veya kısmen bozulması şeklinde tarif edilen kırıklar, sadece kemiğin değil, çevre yumuşak dokularının da değişik oranlarda hasar gördüğü bir olaydır ve her yaş grubunda oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. Morbidite artışı, işgücü kaybı yüksek tedavi maliyetleri nedeniyle; kırık iyileşmesinin hızlandırılması ve kaynama oranının en üst düzeye çıkarılması için uygulanabilecek değişik tedavi yöntemleri araştırılmıştır. Kırık iyileşmesinin hücresel ve moleküler biyolojisinin açıklığa kavuşturulması ile beraber bu süreçlerde etkili birçok biyolojik büyüme faktörünün varlığı da ortaya konmuş ve çeşitli çalışmalarla kırık iyileşmesi üzerindeki etkileri gösterilmiştir, bir kısmı ise kullanıma girmiştir.

Kırık iyileşmesi, kompleks birtakım hücresel ve biyokimyasal süreçler sonunda gerçekleşir. Bu süreçler birçok faktör veya faktörler tarafından uyarılarak, kırık iyileşmesini olumlu ya da olumsuz yönde etkileyebilir. Ortopedi kliniklerinde kırık tedavisindeki başlıca hedefler; hastanın bir an önce gerekli cerrahi ya da konservatif müdahalesinin yapılarak ağrısız hale getirilmesi ve mümkün olan en hızlı şekilde kırık iyileşmesine yardımcı olunarak hastanın mobilizasyonun sağlanmasıdır.

Hormonların kırık iyileşmesindeki hücresel mekanizması ve kemik metabolizması üzerine etkinliği bilinmektedir. Büyüme hormonu (BH) kemik büyümesinde, iskelet gelişiminde, kemik kitle artışında kritik öneme sahiptir. İn vivo ve in vitro çalışmalar, BH' nun kemik oluşumunu ve kemik yıkımını yönetmekte önemli bir rolü olduğunu; kırık iyileşmesini uyardığını, kemiğin mekanik kuvvetini arttırdığını göstermiştir. Büyüme hormonunun, gerek lokal gerekse sistemik uygulamalarının, kırık iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmak için deney hayvanları üzerinde birçok araştırma yapılmış ve olumlu etkileri bildirilmiştir. Bu nedenle bireysel ve sosyoekonomik sonuçlar bakımından da önemli bir süreç olan kırık iyileşmesinin arttırılmasında BH, potansiyel tedavi edici bir faktör olabilir.

Femur cisim kırıkları genç hastalarda genellikle yüksek enerjili travma sonucu gelişir. Kafa travması ile olan birlikteliği de oldukça fazladır. Kafa travması sonucu hastaların kırık iyileşme oranlarında ve kallus formasyonlarında artışın geliştiği iyi bilinmektedir. Yapılan klinik çalışmalar, kafa travmalı hastalarda normal kırıklara oranla ölçülen kallus büyüklüğünün daha fazla, kırık iyileşme süresinin ise daha kısa olduğunu ortaya koymuştur. Önceki çalışmalara rağmen kafa travmasına bağlı kırık iyileşmesinin hızlanması ve kallus formasyonunun artışına ilişkin mekanizma tam olarak net değildir.

Bu deneysel çalışmada büyüme hormonunun ve kafa travmasının kırık iyileşmesi üzerine etkisi araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

KIRIK İYİLEŞMESİ

Kırık iyileşmesi inflamasyon, tamir ve yeniden şekillenme aşamaları gibi fizyolojik reaksiyonlar ile kemiğin skar dokusu bırakmadan şekil ve fonksiyon olarak orjinaline en yakın şekilde kendini tamir etmesiyle sağlanır. Kırık iyileşmesi kırığın oluştuğu anda başlamakta ve olgun, organize kemik dokusu ile kemik uçları bütünleşinceye kadar devam etmektedir (1,2,3).

Kırık iyileşmesi iki ana grupta incelenir (2,3,4,5,6,7,8).

1- Birincil kırık iyileşmesi

2- İkincil kırık iyileşmesi

1-Birincil kırık iyileşmesi; anatomik redükte edilmiş ve rijid tespit uygulanmış durumlarda gerçekleşmektedir, radyolojik olarak kallus görülmez. Kırık uçlarında bulunan nekrozu osteoklastlar rezorbe eder, devamında osteoblastlar yeni kemik yapısını oluşturur. Kıkırdak süreç yoktur, bu nedenle intramembranöz kemikleşmeye benzer.

***2-İkincil kırık iyileşmesi*;** anatomik olmayan redüksiyonlar ve rijid olmayan tespit sonrası spontan oluşmakta olup, doğal kırık iyileşmesidir. Radyolojik olarak kallus görülür. İkincil kırık iyileşmesi evrelere bölünebilir. Histolojik olarak iyileşme süresindeki evreler birbirinden zaman olarak kesin sınırlarla ayrılamaz ve her evre daima kendinden bir önceki veya bir sonraki evre içinde bulunur. Histolojik görünüme göre yapılan sınıflamalarda küçük farklılıklar hariç, genel olarak aynı bulgular kabul edilip benzer sıralamalar yapılmıştır.

KIRIK İYİLEŞMESİNİN EVRELERİ

De Palma‘ ya göre kırık iyileşmesi dört fazda incelenir (9):

1- Birincil hücresel kallusun oluşum fazı

a-Hematom fazı

b-Birincil hücresel kallusun oluşumu

2- Birincil hücresel kallusun damarlanma fazı

3- Hücresel kallusun kemikleşme fazı

4- Kemiğin yeniden şekillenme fazı

Klinik çalışmalara göre kırık iyileşmesindeki biyolojik dönemler (8):

1- Kırığın kendisi

2- Granülasyon dokusu dönemi

3- Kallus dönemi

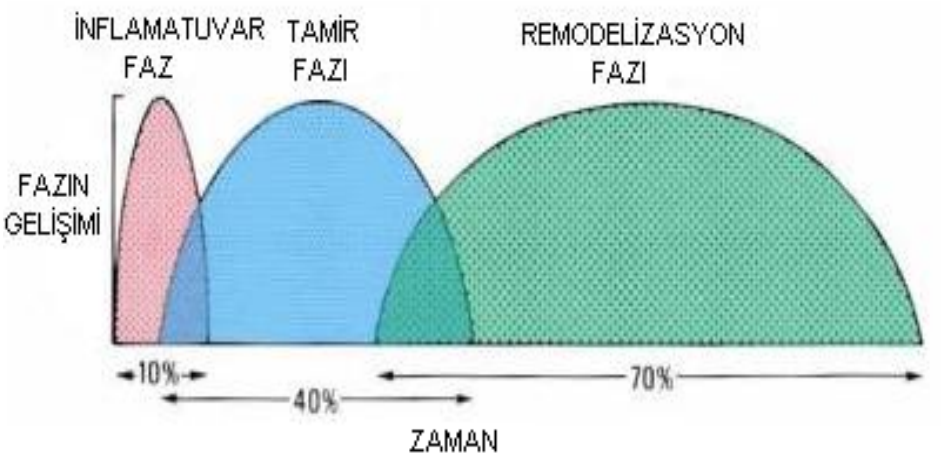
4- Yeniden şekillenme dönemi

Cruess ve Dumont' a göre ikincil kırık iyileşmesinin üç evresi vardır (Şekil 1) (2,4,7,10). En uzun evre "yeniden şekillenme", en kısa evreyse "yangı" evresidir.

1- Yangı (İnflamasyon) evresi

2- Onarım (Reperasyon) evresi

3- Yeniden şekillenme (Remodeling) evresi



Şekil 1. Kırık iyileşmesinin evreleri.

1-Yangı (İnflamasyon) Evresi (1-4 gün):

Kemik kırığı, matrikste hasara, hücrelerde ölüme, periosteum ve endosteumda yırtıklara ve kırık kemik uçlarında yer değişimine neden olur. Tüm doku travmalarında ilk verilen yanıt, inflamasyon yani yangıdır.

Travmanın şiddetine bağlı olarak, kırık uçları komşuluğundaki periost ve çevre yumuşak dokular yırtılarak, damarlar yaralanır. Kırık uçlarını karşılıklı çaprazlayan kan ve lenf damarlarının yaralanmasıyla bu uçlar arasındaki kemik iliğinde ve etrafında kan ve lenf sıvısı toplanır. Kanamanın durmasını ve pıhtılaşmayı sağlamak için trombosit ve trombotik faktörlerin toplanmasıyla moleküler aracılar yaralanma bölgesine salınır. Kanamanın

pıhtılaşması ile kırık uçları arasında, periost altında ve periost yırtılmışsa bunun etrafında hematom oluşur.

Kırık hematomunun ikincil kırık iyileşmesinde önemli bir rolü vardır. Hematomun basıncı kırık uçlarının bir arada tutulmasına yardım eder. Açık kırıklarda kırık hematomunun dışarıya boşalması ile kırık iyileşmesi gecikir veya hiç olmaz. Deneysel olarak hematom organize olduktan sonra çıkarıldığında osteojenik uyarının büyük bir kısmının yok olduğu öne sürülmüştür. Kırık hematomu onarım hücrelerinin gücünü kolaylaştıracak fibrinden bir yapı iskeleti sağlamaktadır. Ayrıca kırık hematomu ortamındaki trombositler ve hücrelerden; büyüme faktörü ve diğer proteinler salınır. Bunlar kırık onarımında yeri olan hücre göçünde, periostal hücre çoğalmasında ve onarım dokusu matriksinin sentezinde aracıdırlar (2,3). Kırık olduktan sonra geçici bir arteriol daralmayı, arteriol, kılcal damar ve venüllerin genişlemesi izler. Bunun nedeniyse dokudaki mast hücrelerinin kırık bölgesine histamin salgılamasıdır. Ayrıca kılcal damarlarda zar geçirgenliği artar. Vazodilatasyon ve plazma eksudasyonuna bağlı olarak, kırık bölgesinde ilk 24 saat içinde ödem oluşur. Polimorf çekirdekli lökositler, monosit ve lenfositleri içeren akut yangı hücreleri, ödemli bölgeye doğru göç eder. Komşu haversiyen sistemler arasında fazla anastomoz olmadığından, kırık hattının her iki tarafında belirli bir mesafeye kadar olan bölgede dolaşım durur. Buradaki osteositler piknotik hale gelir ve lizise giderek boş lakunalar bırakırlar. Sonuçta kırık uçlarında, kemik dokuda daha geniş olmak üzere nekroz bölgesi oluşur. Kırık ve çevre dokudan prostoglandinlerin salınımı yanısıra nekrotik materyalin varlığı akut yangının başlatılmasında önemli rol almıştır (2,3). Çünkü nekrotik kemik ve damar dokusu kaynaklı kallikrein gibi vazoaktif pirojenler etkilidir.

Kırık bölgesindeki hematom 48 saat içinde organize olup fibrinden bir yapı oluşturur. Fibrinojen eklenen lizin, fenilalanin, gamaglobin ve albuminle fibrine dönüşür. Polimorf çekirdekli lökositler ve makrofajların diyapedezi ile fibrin matriks oluşur. Makrofaj, histiyosit ve fibroblastların yaptığı kollajen de fibrin matriksi oluşumunda etkilidir. Fibrin ağından da kemik yapımı için hücre çoğalması başlar. Bu dönemde fibrin matriksi içindeki öncü hücreler, lokal biyolojik etkilerle değişik dokuları oluşturmak için farklılaşmaya hazırdır. Kırık bölgesi pH'ı asitken, daha sonra yavaş yavaş nötrale döner ve ılımlı bir alkali seviyede kalır. Büyük kırıklarda makrofaj, monositler bütün vücudu etkileyen bir sitokin olan IL-1 salgılar. IL-1 yaralanma bölgesinde lenfositlerin göçünü, kemik geri emilimini sağlar ve orta beyin aracılığıyla ateş meydana getirir. IL-1 ayrıca kaslardan PGE-2 oluşumunu arttırır (2,3).

2-Onarım (Reperasyon) Evresi (2-40 gün):

Onarım evresi kırık iyileşmesinde en önemli kısımdır. İlk basamağı hematomun organize olmasıdır. Lokal aracılı mekanizmalarla hassaslaşan öncü hücreler, yeni damar, fibroblast, hücreler arası madde, destek hücreleri ve diğer hücreleri oluşturmak üzere farklılanmaya ve düzenlenmeye başlar. Kırık hattındaki hücresel aktivitenin başlaması için gerekli uyarım karmaşıktır. Kimyasal, elektriksel ve mekanik faktörler söz konusudur. Tamir için gerekli hücre çoğalmasının oluşumu, muhtemelen travma bölgesindeki elektriksel akımla başlamaktadır. Bu akım kırık alanında en yüksektir ve daha sonraki 2-3 hafta içinde yavaş yavaş azalır. Onarım evresi, kırık oluşumundan sonraki saatlerde başlasa da yapısal olarak tipik hale gelmesi 7-12 gün sürer. Onarım mekanizmasında rol oynayan hücreler mezenşimal kökenli çok yönlü gelişim gücüne sahip hücrelerdir. Çoğunlukla kırık bölgesindeki granülasyon dokusunun içinden, ayrıca periosteumun osteojenik tabakası ve daha az olarakta endosteumdan köken alırlar. Bu hücreler farklılaşmaya başladığında, ilk değişikliğe uğrayan hücreler kılcal damarlarla hematom içine giren fibroblastlardır. Üçüncü günde karşı kırık uçlarında, yoğun mezenşimal hücre mevcudiyeti vardır. Bu hücreler kırık parçaları arasında yumuşak bir granülasyon dokusu oluşturur. Periosteal ve endosteal osteojenik hücrelerle, fibrin matriksteki fibroblastların çoğalıp farklılaşmasıyla, bu granülasyon dokusu oluşur. Fibroblastlar kollajen sentezlerken, kondroblastlar kollajen ve glikozaminoglikan, osteoblastlar ise osteoidi salgılarlar. İyileşen kemiğin gerilmeye karşı dayanıklılığı, içerdiği kollajen kapsamıyla yakın ilişkilidir. Kallusun boyutu kırığın hareket derecesiyle doğru orantılıdır. İleri yaşlarda bu hücrelerin farklılaşma kapasiteleri azalır. Periosteumun hasar görmesi ya da ortamdan uzaklaştırılması kırık iyileşmesini yavaşlatır (2,3,11). Kırık bölgesinde mezanşimal hücre çoğalması ilk 16 saatte saptanmıştır. Bu çoğalma, kırık sonrası 32 saatte en üst düzeye çıkar. Oluşmaya başlayan kan damarları 2-3 günde ışık mikroskobik düzeyde görünür hale gelirler ve 1. haftada belirginleşirler. Kırık iyileşmesinin ilk dönemlerinde periosteal damarlar, geç dönemdeyse besleyici damarlar, kılcal damar tomurcuklanmasına yardımcı olur. Fakat kılcal damar gelişimi osteojenik hücre çoğalması kadar hızlı olmadığından, beslenmenin daha iyi olduğu kemiğe yakın seviyedeki hücreler, osteoblastlara dönüşür. Kemiğe yakın olmayan, orta kısmındaki hücreler dolaşım yönünden fakirdir. Bu bölgedeki kılcal damarların gelişim hızı, hücre çoğalmasının hızına uyum gösteremediğinden, hücreler kondroblast ve kondrosite farklılaşarak kıkırdak dokuyu oluşturur. Osteoblast haline gelen kanlanmanın yeterli olduğu bölgelerdeki hücreler ise trabekülleri oluşturur. Böylece en dış tabakada kıkırdak dokunun üstünü örten periostun derin tabakasından çoğalan osteojenik hücreler, orta tabakada kıkırdak doku, daha derinde ise

kemik trabekülleri bulunur. Zamanla her iki kırık parçası da ucunda oluşan yakalık tarzındaki kitle birleşerek, kırığa bütünlük sağlayan dış kallusu oluşturur. Dış kallusun devam eden gelişimi esas olarak kemik hücrelerinin çoğalmasına ve kıkırdak dokudaki interstisiyel büyümeye bağlıdır. Aynı şekilde ilik boşluğunda da aynı olaylar birbirini takip eder. Endosteum ve iliğin osteojenik hücresinden gelişen trabeküllerle, iliğin köprülenmesi oluşur ve iç kallus meydana gelir. İlk 7- 12 günün sonrasında yumuşak kallus kitlesi, fibröz doku ve kıkırdaktan oluşmuştur ve kıkırdak sahasını çevreler (2,3,11). Onarım evresinin ilk zamanlarında, kıkırdak oluşumu belirginleşir. De Palma'ya göre kallusun damarlanmasından sonra kemik gelişimi başlar. Damar yenilenmesi, mevcut kan damarlarında tomurcuklanmayla olur ve kanla beslenme yeterli olursa, osteoblastlar kallus içinde normal kemik gelişimine elverişli matriksi sağlamış olurlar. Hücre düzeyinde yapılan çalışmalara göre; damar endoteli sialik aside bağlı olarak, kıkırdak doku da proteoglikanlardan zengin olduğu için negatif yüklüdür. Yeni damarlanmayla kıkırdak doku arasındaki bu itme kuvveti nedeniyle, damarlanma engellenmektedir. Ca bu negatif yükü pozitife çevirerek, yeni damarların kıkırdak dokuya yönelimini sağlamaktadır. Dolayısıyla sert kallus dokusu gelişimi için damarlanma, bunun sağlanabilmesi için ise osteoidin mineralizasyonu gereklidir. Mineralizasyon olayında en ortak teori; osteoiddeki matriks vezikülleri varlığına dayandığıdır. Hücresel düzeyde osteoblast ve kondrositlerden kaynaklanan matriks vezikülleriyle başlayıp devam eder. Bu veziküller, yüksek konsantrasyonda Ca ve PO4 iyonları, CAMP, ATP, adenozintrifosfataz, alkalen fosfataz, pirofosfataz, Ca bağlayan protein ve fosfoserin içerirler. Matriks vezikül membranı, Ca iyonlarını veziküle taşıyan çok sayıda Ca pompasına sahiptir. Vezikül içindeki iyon konsantrasyonu arttığında, kristalizasyon oluşur ve büyüyen kalsiyum hidroksiapatit kristal parçaları membranı delip matriks vezikülünü patlatarak içeriğini salar. Pirofosfataz enzimi, kalsifikasyonu önleyen pirofosfatları parçalar. Alkalen fosfataz ise fosfat esterlerinden fosfat iyonunu serbestleştirerek kalsiyumun çökmesini sağlar. Matriks veziküllerinden salınan kalsiyumhidroksiapatit kristalleri kristalizasyon kaynağı olarak hareket eder. Kristalizasyonun çevresindeki iyonların yüksek konsantrasyonu, kalsifikasyon faktörlerinin varlığı ve kalsiyum bağlayan proteinler, matriks kalsifikasyonunu teşvik ederler (2,3). Osteoidin mineralizasyonu, sert kallusun oluşumu ve yapısal stabilite için gereklidir. Bu olay, osteoblastlar tarafından tropokollojen oluşturulmasıyla başlar. Tropokollojen, hücrenin iç tarafından dış tarafına hareket eden kollajen tellere polimerize olur. Kollajen teller kendi iç düzenlemelerine sahiptir ve tellerin arasında boşluklar vardır. Değişebilen kalsiyum ve fosfat eriyikleriyle, boşluk içindeki aminoasit zincirlerinin birbirini etkilemesiyle kırık bölgesinde minerallerin görülmeye başlamasının sonucu olarak, kalsiyum hidroksiapatit kristalleri dizili

tellerin içinde veya etrafında kümelenir. Kalsifikasyon kemiğe kalsiyum fosfat biriktiği zaman başlar. Bu olayın proteoglikanlar ve Ca bağlayan glikoprotein olan osteonektinle uyarıldığı bilinmektedir. Onarımın bu döneminde kırık uçları arasında kemik miktarı artarak fuziform bir kallus kitlesi ile kırık aralığı örtülür. Kıkırdak dokuda, kondrositler hipertrofiye kondrositlere dönüştüğünde alkalen fosfataz salgılanır. Kondrositlerden kıkırdak matriks vezikülleri de atılmaya başlar. Kıkırdak matriks kalsifiye olur. Kalsifiye doku içinde kalan kondrositler difüzyonla beslendiğinden ölür ve bulundukları yerde lakunalar meydana gelir. Kondroklastik faaliyetle geri emilim artar ve lakunalar genişler. Bu süreç devam ederken, lakunar boşluklara kılcal damarlar ve kemik hücreleri girmeye başlar. Zira kalsifikasyon olmaksızın damarlanma ilerleyemez. Parçalanan kalsifiye kıkırdağın yerini almak için damarlı doku ve osteoblastlar gerekli mekanik uyarılarla kemik yapımına başlarlar. En sonunda oluşan süngersi kemik içindeki trabeküller arasında kalsifiye kıkırdak artıkları görülebilir. Nekrotik kırık uçları dolaşımdan yoksundur ve ortadan kaldırılması gerekmektedir. Kırık iyileşmesinde gerekli olan bu fonksiyonun nasıl başladığı kesin bilinmemektedir, fakat kırık bölgesinde önemli miktarda tespit edilen PG'lerin yeri osteoklast oluşumuyla mevcut osteoklast aktivitesinde artışa neden olduğu düşünülür. Osteoklastlarla meydana gelen geri emilim boşluklarını osteoblastlar sararak canlı kemik gelişmesini sağlarlar. Neticede nekrotik bölgenin tümü canlı kemikle yer değiştirir. Kırık kemik uçları, iç ve dış kallus gelişimiyle çok sağlam bir yapıya kavuşur. Kallus oluşumu, yetişkinlerde çocuktan ve kompakt kemikte trabeküler kemikten daha yavaş meydana gelir. Yaralanmadan sonra kallus oluşması ve mineralizasyonu 4-16 hafta arasında zaman gerektirir. Kallus oluşumuyla beraber kaynamanın oluştuğu söylenebilir. Bununla beraber, kaynama henüz son noktasına ulaşmış değildir, onarım evresinin ortasında, kallusun gereksiz ve etkisiz kısımlarının geri emilimi ve trabeküler kemiğin stres çizgileri boyunca uzanması ile yeniden şekillenme evresi başlar (2,3).

3- Kemiğin Yeniden Şekillenme (Remodelizasyon) Evresi (25-100 gün):

Kemiğin şekillenmesi en uzun evre olup, aylar yıllar sürebilir. Bu evre güçlü ama düzensiz sert kallusun, normal veya normale yakın güçteki daha düzenli lameller kemiğe dönüşümüdür. Onarım evresinin ortasında başlayıp, normalde insanlarda 4-16 hafta sürerken, yıllar boyunca da devam edebilir.

Yeniden şekillenme evresinde dört olay gerçekleşir:

1- Kalsifiye kıkırdak, osteoid dokuyla değişerek bir çeşit birincil trabeküler doku oluşur.

2- Lameller kemik bu dokunun yerini alır.

3- Kompakt kemik uçlarındaki kallus, lameller kemikten yapılmış ikincil osteonlara değişir. Lameller kemik, kas kuvveti ve mekanik streslere paralel olarak düzenlenmiş osteonlardan oluşur.

4- İlik kanalı dereceli olarak yeniden şekillenir.

Kanal içindeki kallus, osteoklastlar tarafından geri emilir ve boşluklar yeniden düzenlenir. 1892'de Wolf, iskelet sistemi yapısının, bu sistemin mekanik ihtiyacına uygunluk gösterdiğini, daha sonra kendi adıyla anılan kanun ile tanımlanmıştır. Wolf, işlev yani stres arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Bu kanuna göre kemiğin işlevsel durumundaki değişiklik, dokuda yapısal değişikliklere yol açmaktadır. Bu kanun günümüzde de kemiğin yeniden şekillenmesinde temel bir kural olarak kabul edilmektedir. Mekanik strese maruz kalan kemiğin konveks yüzü pozitif, konkav yüzü ise negatif elektrikle yüklendiğinden, osteoklastik aktivitenin hakim olduğu konveks yüzde geri emilim ve osteoblastik aktivitenin hakim olduğu konkav yüzde ise yeni kemik yapımı olmaktadır. Yani, kırığın konkav tarafında kemikleşme, konveks tarafında geri emilim olur. Bu evreden sonraki kemiğin tıraşlanıp yeniden eski haline döndüğü şekillenme evresi 1-2 yıl sürer ve yalnız çocuklar ve adolesanlarda görülür (2,3,10,11).

KIRIK İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

1. Lokal Faktörler (2,3)**:**

- Kemiğin tipi ve yapısı
- Kırığın özellikleri
- Kırık bölgesindeki pH, doku oksijen ve karbondioksit basınç değerleri
- Kırık bölgesindeki kan dolasımının durumu
- Egzersiz
- Isı
- Radyasyon
- Elektrik akımı
- Denervasyon
- Enfeksiyon

2. Sistemik Faktörler (2,3)**:**

- Yaş
- Beslenme durumu
- Sistemik hastalıklar
- Hiperoksi
- Sigara ve alkol
- Santral sinir sistemi travması
- İlaçlar
- Hormonlar
- Aktivite

KIRIK TİPLERİ VE SINIFLANDIRMA

1) Kemik dokunun sağlamlığına göre (2)**:**

- Normal kemikte (travmatik) kırık
- Hastalıklı kemikte (patolojik) kırık
- Stress (yorgunluk) kırığı

2) Kırık hattının dış ortamla ilişkide olup olmamasına göre:

- Kapalı kırıklar
- Açık kırıklar

3) Kırığı oluşturan kuvvete göre:

• Direkt mekanizma ile olan kırıklar

• İndirekt mekanizma ile olan kırıklar

• Direkt ve indirekt mekanizma kombinasyonu ile olan kırıklar

4) Kırık sayısına göre:

• Tek kırık hattı

• Çoklu kırık hattı

5) Kırığın derecesine ve kırık hattına göre:

a) Ayrılmış (deplase) kırıklar

• Transvers kırık

• Oblik kırık

• Spiral kırık

• Kopma kırığı

• Parçalı kırık

b) Ayrılmamış (nondeplase) kırıklar

• Çatlak (fissür, linear kırık)

• Yeşil ağaç (green stick) kırığı

• Torus (Buckle) kırığı

• Çökme kırıkları

• Kompresyon (sıkışma) kırıkları

• Dişlenmiş (impakte) kırıklar

• Epifizin ayrılmamış kırıkları

6) Kırığın kemikteki anatomik lokalizasyonuna göre:

• Proksimal bölge kırıkları (Proksimal epifizer ve metafizer bölge; trokanterik bölge, femur boynu, tibia kondili, vb).

• Cisim kırıkları (Diafiz bölgesi; 1/3 üst, 1/3 orta, 1/3 alt bölge olarak ifade edilir)

• Distal bölge kırıkları (Distal epifizer ve metafizer bölge; suprakondiler, malleoler, pilon, Colles vb)

• Epifiz bölgesi kırıkları

• Kırıklı - çıkıklar

7) Kırılan kemiğin histolojik yapısına göre:

• Spongiöz bölge kırıkları

• Kortikal bölge kırıkları

KIRIK BELİRTİ VE BULGULARI

Kırıkları doğru teşhis edebilmek için, yaralının hızlı, dikkatli ve sistematik olarak anamnezini almak, sistemik ve lokal fizik muayenesini yapmak ve radyolojik bulgu ve belirtileri değerlendirmek gerekir.

Anamnez, bilinci yerinde olanların kendisinden veya bilinci yerinde olmayanların çevresindekilerden detaylı olarak alınabilir. Kırıkla beraber etrafındaki kas ve tendonlarla, onu örten fasya ve cilt de yaralandığı için belirtilerin bir bölümü kırığa özgü olmayıp, bu belirtiler aynı tür travmaların kırık oluşturmaksızın meydana getirdikleri yumuşak doku lezyonlarında da görülürler (2).

- Ağrı ve duyarlılık
- Hematom
- Ekimoz
- Fonksiyon bozukluğu
- Deformite
- Krepitasyon
- Anormal hareket
- Palpasyon belirtileri ve kısalık

KAFA TRAVMASI

Kafa travması (KT) tüm dünyada görülen en önemli sağlık problemlerinden biridir. KT insidansı ülkelere göre değişmekle birlikte 200-300/100000 arasındadır. Travmaya en fazla 15-30 yaş arasındaki genç erişkin erkekler uğramaktadır. Literatürde kafa travmalarının en sık nedenleri olarak trafik kazaları, düşme, darp gösterilmiştir. Kafa travmaları, genel vücut travmalarından olan ölümlerin yarısından fazlasından sorumludur ve fiziksel, psikososyal kalıcı sakatlıklarında önemli nedenlerindendir. Maddi açıdan ciddi sonuçlar ortaya çıkaran KT yüksek oranda tıbbi giderlere ve iş gücü kaybına yol açtığı bilinmektedir (12,13).

Kafa Travmasının Sınıflandırılması:

Klinik uygulamada üç tip travma beyni etkiler:

1- Künt travma

2- Delici travma

3- Dolaylı travma

Kafa travmasına bağlı nöral veya vasküler yaralanma sonucu beyin hasarı oluşur. Bu hasar, doğrudan etki eden kuvvete bağlı olabileceği gibi, yer kaplayan lezyon oluşumu, iskemi ve ödem gibi ikincil komplikasyonlara bağlı olarak da gelişebilir (14).

Kafa travmasını takiben beyinde oluşan direkt harabiyetin şiddet ve genişliği, travmanın oluş mekanizması ile yakından ilişkilidir . Bugün pek çok merkezinde Teasdale ve Jennett tarafından geliştirilen ve günümüzde halen beyin harabiyetinin şiddetini en iyi şekilde göterdiği kabul edilen, pratik bir ölçek olan Glasgow Koma Skalası (GKS) kullanılmaktadır (14,15) (Tablo 1).

Tablo 1. Glasgow koma skalası.

Göz açma	Sponton açma	4 puan
	Ses ile açma	3 puan
	Ağrı ile açma	2 puan
	Cevap yok	1 puan
Motor cevap	Emirlere uyma	6 puan
	Ağrıyı lokalize etme	5 puan
	Ağrıdan kaçma	4 puan
	Ağrıya fleksor cevap	3 puan
	Ağrıya ekstensor cevap	2 puan
	Cevap yok	1 puan
Verbal cevap	Oryante	5 puan
	Konfüze	4 puan
	Uygunsuz kelimeler	3 puan
	Anlaşılmaz sesler	2 puan
	Cevap yok	1 puan

Hafif (Minör) Kapalı Kafa Travması

- Giriş GKS ölçümü; 14 ve 15 puan.
- Geçici hafıza kayıpları olabilir.
- Travma anında sommolans, konfüzyon ve oryentasyon bozukluğu görülebilir.
- Hemiparezi gibi fokal nörolojik defisitler görülmez (16).

Orta Kafa Travması

- GKS 9 ile 13 puandır.
- Bu hastalar komatöz değildir. Ancak göz açmada, kelimeleri konuşmada veya komutları izlemede yetersizlik tanımlanmıştır
- Orta kafa travmalı hastalar kafatası kırıklarını içerirler, beyin parankiminde kontüzyon ve laserasyonları ve ayrıca diffüz aksonal yaralanmayı içerirler (16).

Ciddi Kafa Travması

- GKS 8 puan ve daha düşük
- Bu hastalar komatöz olarak göz önünde tutulur.
- Daha kötü prognoza sahiptir (16).

KAFA TRAVMALARININ FİZYOPATOLOJİSİ

Kafa travması sonucu meydana gelen yaralanmalar; birincil yaralanma ve ikincil yaralanma şeklinde iki grupta sınıflandırılmaktadır (16).

Birincil Beyin Yaralanması

Bilinç düzeyi değişiklikleri, birincil beyin harabiyetinin en önemli işaretlerinden biridir. Akut travma anında gelen darbe sonucu meydana gelen serebral fonksiyon kaybı, oluşan lezyonun şiddeti ile beraber paralellik gösterir. Kortikal yüzeyden başlayarak subkortikal, diensefalik ve üst beyin sapı, mesensefalik retiküler formasyonuna kadar etkili olan bir darbenin yarattığı enerjiye bağlı olarak, basit konfüzyondan derin komaya kadar gidebilen değişik bilinç düzeyleri meydana gelebilir (14). Travmanın direkt etkisi sonucu beyin parankiminde akselerasyon ve deserelasyon kuvvetlerine bağlı uzun beyaz cevher traktuslarında değişiklikler meydana gelir. Beyin parankimasına olan direk travma beynin kemik protuberanslarına çarpması veya beynin kemik fragmanlar ya da yabancı cisim tarafından penetrasyonu sonucu olmaktadır. Birincil beyin yaralanmaları kafatası kırıkları, intrakraniyal kanamalar, kontüzyonlar, diffüz aksonal yaralanma olarak tiplendirilir. Halen birincil beyin parankim yaralanmasının tedavisi yoktur (17).

Birincil Beyin Zedelenmesinden Sorumlu Başlıca Mekanizmalar:

Kontakt Zedelenme

1) Lokal kafatası deformasyonu

a.Kafatası kırıkları: Lineer, çökme, taban.

b.Epidural hematom

c.Kontüzyon

2) Uzak kafa travması deformasyonu

a.Tepe kırıklar

b.Taban kırıkları

c.Konturkup kontüzyon

d.İntraserebral hematom

Akselerasyon Zedelenmeleri

1)Yüzey gerilmeler

a.Subdural hematom

b.Konturkup kontüzyon

c.İntermediat kontüzyon

2) Derin gerilmeler

a.Kontüzyon

b.Yaygın aksonal zedelenme

c.Doku yırtılması

İkincil Beyin Yaralanması

İkincil beyin hasarı, darbeden meydana gelen gerçek mekaniksel beyin lezyonlarından başka kafa travmasını takip eden travma sonrası durumları içerir. İkincil beyin hasarı kafa içi nedenler ve sistemik olmak üzere ikiye ayrılabilir (16).

Kafa İçi Etkenler	**Sistemik Etkenler**
* Kafa içi basıncın artması	*Hipoksi
* Beyin ödemi	*Hipotansiyon
* Serebral hiperemi	*Hiperkarbi
* Beyin herniasyonu	*Hipertermi
* Geç intrakranial hematomlar	*Hiper/ hipoglisemi
* Epilepsi nöbetleri	*Elektrolit dengesizliği
* İntrakranial enfeksiyonlar	*Sepsis
* Serebrovasküler zedelenme	*Anemi

Beyin Travmasında Hücresel Değişiklikler

Kafa travması sonrası hücresel düzeyde görülen değişiklikler hücrede, aksonda, glial hücrede, vasküler yapılarda ve kan-beyin bariyerinde olmak üzere beş ayrı yapıda olmaktadır. Hücrede şişme, Nissl cisimciklerinde erime, çkirdeklerde ekzantrik yerleşme ile karakterize olan kromatolizis olarakta bilinen bu değişikliklerin düzelmesi, eğer uygun koşullar sağlanabilirse, kısmen tahrip olmuş bazı hücrelerin iyileşmesi mümkündür. Bu iyileşme bazen aylarca sürse de olabilmektedir. Aksonda wallerian dejenerasyon şeklinde başlayan değişiklikler daha sonra demyelinizasyon ve gliozise gidebilmektedir. Destek hücrelerde, glialarda ise travmanın etkileri kesin bilinmemekle birlikte glial şişme olmaktadır. Kan

damarlarında ise meydana gelen yapısal değişiklikler sonucu mikro ya da makro kanama odakları meydana gelmekte, otoregulasyonun bozulmasıyla da beyin şişmesi, ekstrasellüler ödem ve ekstravazasyon oluşmaktadır. Künt kafa travmalarında ise vasküler yapılarda, muhtemelen kan beyin bariyerinin yıkımına bağlı olarak vasküler sızıntı olmaktadır (16).

TRAVMATİK İNTRAKRANYAL LEZYONLAR

A- Primer Travmatik Lezyonlar

1- *Primer Nöronal Yaralanmalar*

a- Kontüzyon

b- Diffüz aksonal hasar

c- Primer beyin sapı yaralanmaları

2- *Primer Kanamalar*

a- Epidural hematom

b- Subdural hematom

c- İntraserebral hematom

d- Diffüz kanamalar

3- *Travmatik Pia, Araknoid Yaralanmaları*

a- Subdural higroma

b- Posttravmatik araknoid kist

4- *Primer Vasküler Yaralanmalar*

5- *Kranyal Sinir Yaralanmaları*

B- Sekonder Travmatik Lezyonlar

1- İnfarkt

2- Diffüz hipoksik hasar

3- Diffüz beyin şişmesi

4- Herniasyona bağlı basınç nekrozu

5- Sekonder beyin sapı yaralanması

6- Diğerleri (pnömosefali, BOS fistülü, geç kanama.)

BÜYÜME HORMONU

Büyüme hormonu (somatotropik hormon;growth hormon;BH) molekül ağırlığı 21.500 dalton olan ve tek bir zincirinde 188-191 amino asit içeren bir polipeptitdir. İlk olarak 1945'te izole edilmiş ve 1958'de Roben, hipofiz ile ilgili cücelikte, büyüme hormonunun fonksiyonunu ortaya koymuştur. Hipofizdeki salınımını hipotalamustan galen GHRH (büyüme hormonu salıverici hormon) tarafından stimüle edilir. Somatostatin ise bu hormonun sekresyonunu inhibe eder. Genel olarak tüm dokularda hücrelerin çoğalmasını ve büyümesini sağlar (18).

Biyosentetik büyüme hormonu olan Somatropin (r-HGh), rekombinant DNA orjinli bir polipeptid hormonudur. 191 aminoasit bölgesine sahiptir ve moleküler ağırlığı yaklaşık 22,125 daltondur. Somatropin insan büyüme hormon geni taşıyan plazmidin eklendiği Escherichia coli'nin bir suşu kullanılarak üretilir.

Kırık iyileşmesini etkileyen altı temel hormon bulunmaktadır. Kortikosteroid, kalsitonin, tiroksin, paratiroid hormon, büyüme hormonu ve androjenler (Tablo 2) (19).

Tablo 2. Kemik iyileşmesinde hormonal etki (19).

Hormon	***Etki***	***Mekanizma***
Kortizon	Azalma	Kallus formasyonunda azalma
Kalsitonin	Artma	Bilinmiyor
Tiroksin/Paratiroid	Artma	Kemik remodelizasyonda artış
Büyüme hormonu	Artma	Kallus volümünde artış
Androjen	Artma	Kallus volümünde artış

Büyüme hormonunun birçok etkileri, bu hormona bağlı olan ve çeşitli dokularda sentezlenen büyüme faktörleri aracılığı ile olur. Bu faktörlerden en önemlisi somatomedin-C (İnsülin Benzeri Büyüme Factorü-1) dir. Kemik iyileşmesinde etkili çok çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinler bulunmaktadır. Bu faktörler ve görevleri Tablo 3 te özetlenmiştir (19).

Tablo 3. Kemik iyileşmesinde büyüme faktörleri ve sitokinlerin rolü (19).	
Büyüme faktörü/Sitokin	Kemik iyileşmesinde etkili
Kemik morfojenik protein	Osteoindüktif
Transforme edici büyüme faktörü-ß	Osteoblastların kolajen üretimini stimüle eder
Trombosit kaynaklı büyüme faktörü	Kırık bölgesine inflamatuvar hücreleri çeker
İnsulin benzeri büyüme faktörü-II	Tip I kolajen üretimini stimüle eder
Fibroblast büyüme faktörü	Fibroblast proliferasyonunu stimüle eder
Interlökin 1-ß	Kırık bölgesine inflamatuvar hücreleri çeker
Interlökin 6	Kırık bölgesine inflamatuvar hücreleri çeker

Büyüme Hormonunun Temel Metabolik Etkileri:

Büyüme hormonu organizmada temel metabolik olaylar üzerinde aşağıda belirtilen etkilere sahiptir (18):

- Doku büyümesi
- Tüm hücrelerde protein sentezini artırır.
- Karbonhidrat kullanımını azaltır.
- Yağ metabolizmasını artırır.
- Potasyum ve fosfor retansiyonunu artırır.
- Diğer: Kardiyak renal hipertrofi, renin ve aldesteron sentezi, tiroksinin triodotiroine dönüşümün uyarılması.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Cerrahi Bilim Dalı'na başvuruldu (31-10-2008) ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan onay alındı (7.11.2008; Sayı: 2008-75). Çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuarı'nda gerçekleştirildi.

Çalışmada ağırlıkları 210-295 gram arasında değişen 2,5-3 aylık 38 adet erkek Wistar-Albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar deney süresince 12 saat aydınlık,12 saat karanlık ortamda, oda sıcaklığı 21 santigrad derecede kafeslerde tutuldu. Deney süresince besinleri standart sıçan yemi ile su gereksinimleri ad libitum olarak karşılandı.

Rastgele seçilen sıçanlar üç gruba ayrıldı.

1.Grup (n=12); femur kırığı oluşturulup, intramedüller tespit yapıldı**;** kontrol grubu.

2.Grup (n=14); femur kırığı-intramedüller tespit- kapalı künt kafa travması oluşturuldu.

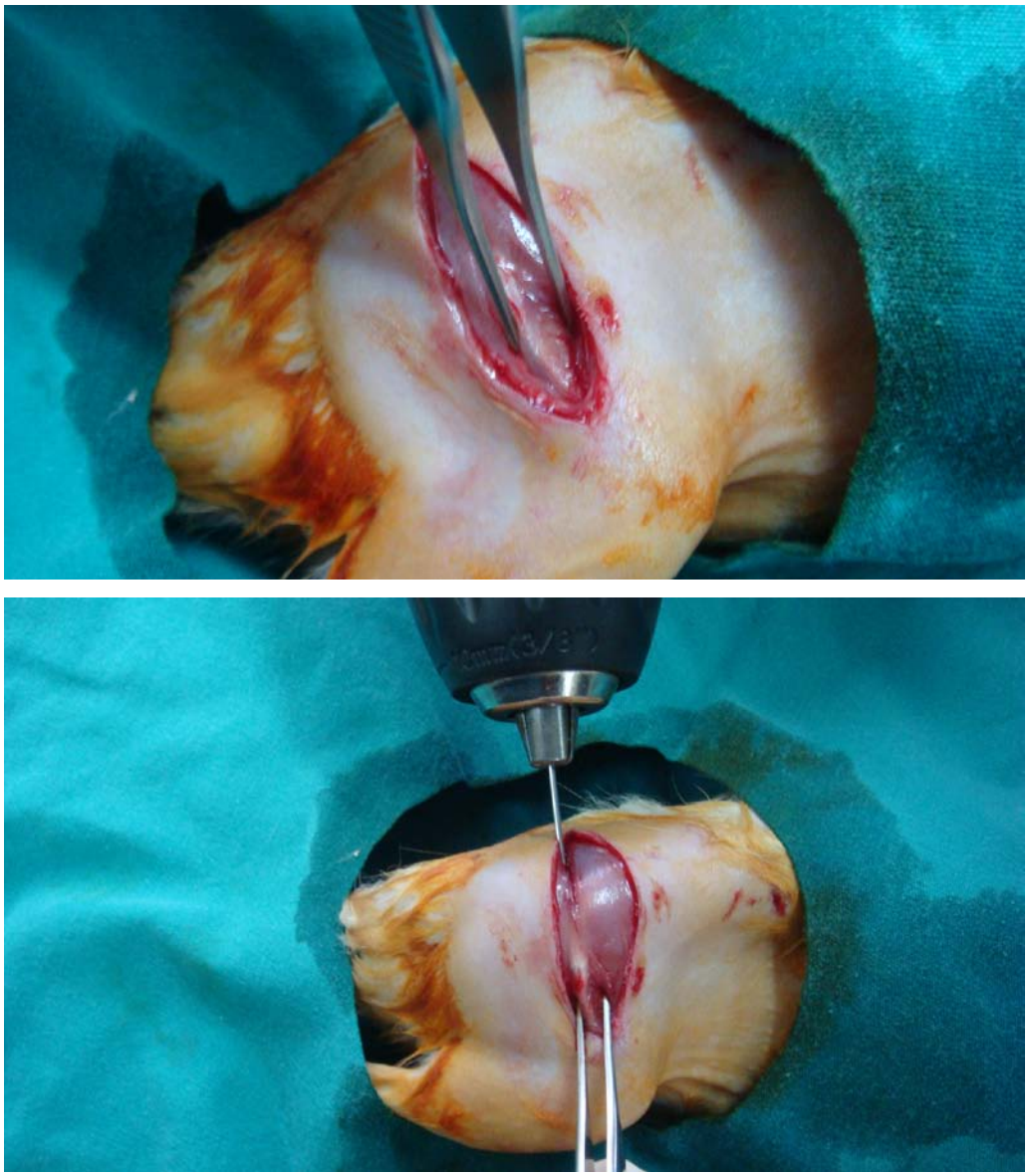
3.Grup (n=12); femur kırığı-intramedüller tespit-ekzojen biyosentetik büyüme hormonu (somatropin; Humatrope®) verildi.

Tüm sıçanlara profilaktik amaçlı ameliyattan iki saat önce intramusküler 50 mg/kg tek doz sefazolin sodyum (Sefazol®,Mustafa Nevzat İlaç Sanayi, İstanbul) uygulandı, ameliyat sonrası üç gün devam edildi. Sıçanlara intramusküler 10mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar®, Eczacıbaşı İlaç Sanayi ve Ticaret A.S. İstanbul) ve 10mg/kg ksilazin hidroklorür (Rompun®, Bayer Türk Kimya Sanayi, İstanbul) uygulanarak genel anestezi sağlandı.

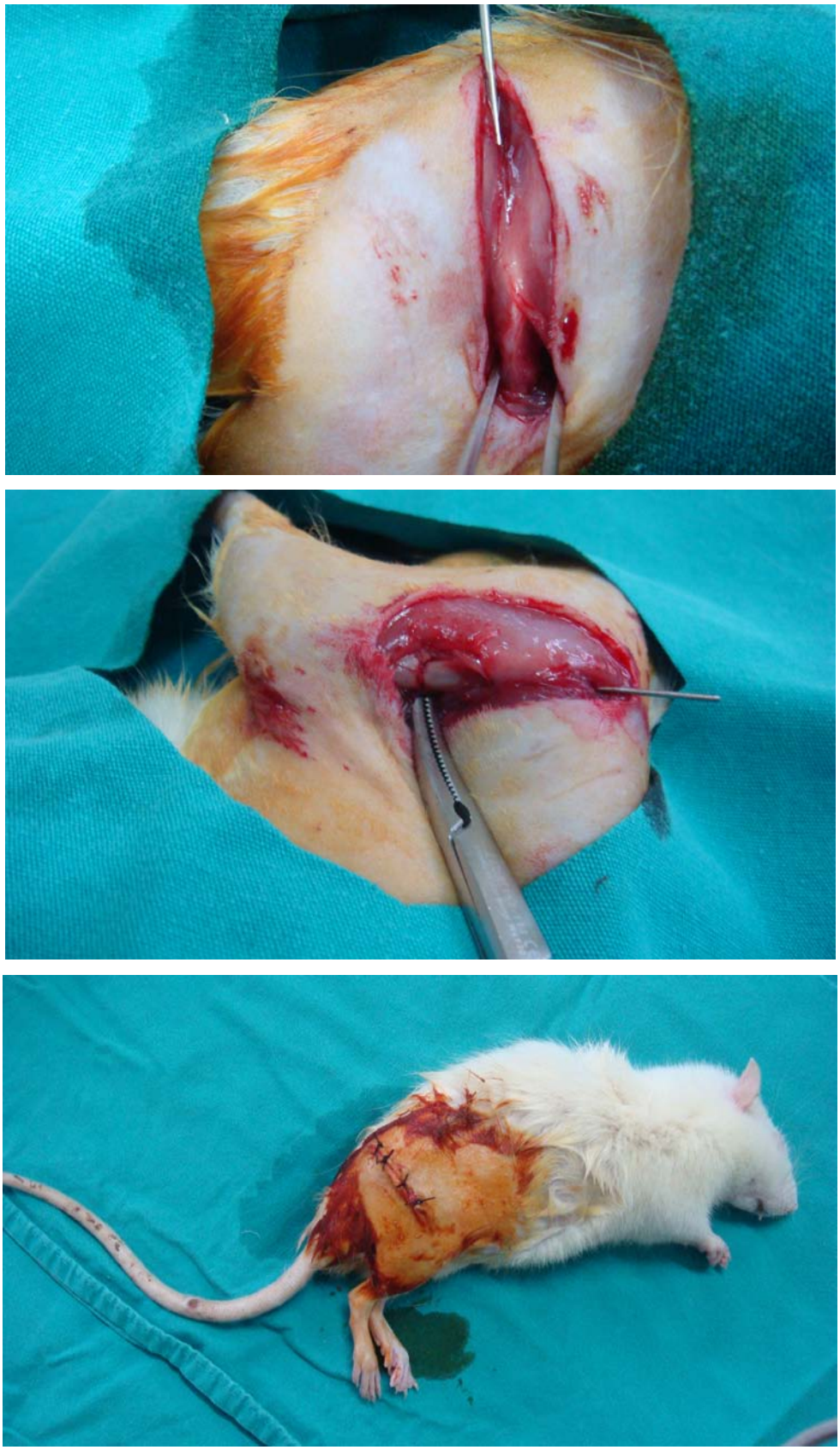
Ameliyat Tekniği:

Anestezi sonrası sıçanların sağ uylukları traş edildi, povidon iyot (Betadine®) ile boyanıp, steril örtülerle örtüldü (Şekil 2). Sağ uyluk lateralinden 2cm insizyon sonrası, vastus lateralis ve hamstring adale grupları arasından geçilerek femur cismine ulaşıldı. İnsizyon boyuca yumuşak dokular ekarte edildi, periost kesildi, 1.3 mm'lik branül iğnesi (18G) ile trokanter majordan distale doğru, elektrikli matkap yardımıyla intramedüller olarak tespit edildi (Şekil 3). Femur cisminde parçalı olmamasına özen gösterilerek kostatom aracılığı ile transvers kırık oluşturuldu. Trokanter tarafındaki iğnenin ucu eğilip cilt altında bırakıldı. Osteosentez elde edildikten sonra ciltaltı absorbe olan sütür materyali ile cilt ise absorbe olmayan dikişle kapatıldı. Yara bölgesi tekrar povidon iyot ile temizlendi ve sıçanlar kafeslerine kondu (Şekil 4).

Şekil 2. Sıçanın ameliyat öncesi hazırlanışı.



Şekil 3. Ekspojur sonrası femurun ortaya konması ve K teli geçişi.



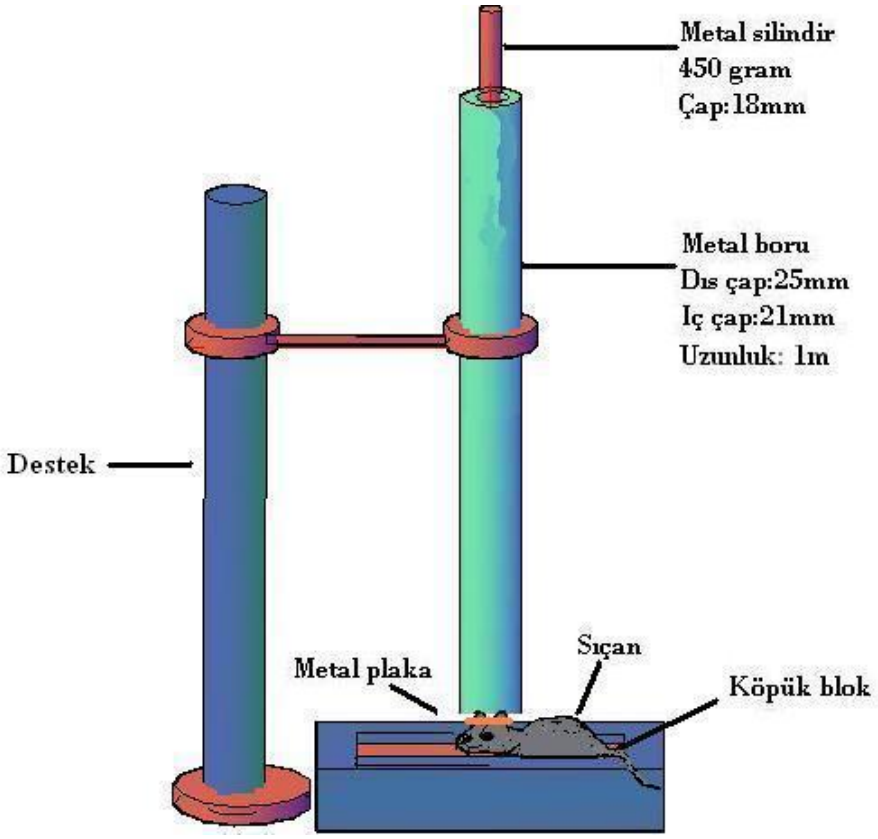
Şekil 4. K teli geçildikten sonra femur cisminde kırık oluşturulması ve cerrahi işlemi tamamlanmış sıçanın görüntüsü.

Büyüme Hormonu Uygulanışı:

Üçüncü gruptaki sıçanlara ameliyat gününden itibaren her gün 0,2mg/kg dozda biyosentetik büyüme hormonu (Somatropin: Humatrope®); sabah ve akşam olmak üzere iki eşit doza bölünerek, sakrifiye edilecekleri güne kadar, subkutan yoldan verildi.

Kafa Travması Modeli:

Marmarou ve ark.'nın (20,21,22) daha önce tanımladığı belli bir yükseklikten, belli bir ağırlık düşürme prensibine dayanan, kafa travması modeline uygun olarak hazırlanan düzenekte (Şekil 5) sıçanların kafası, travma sonrası oluşabilecek ribaunt etkiyi önlemek için bir köpük bloğun üstüne yerleştirildi. Düşen ağırlığın diffüz kranial hasar oluşturması ve daha geniş kranial temas düzeyi sağlamak için sıçanın verteksine bir nikel plaka tespit edildi. 1m yüksekliğindeki metal boru düzeneğinin açıklığı sıçanın kafasındaki metal plakayı ortalayacak şekilde aynı hizaya getirildi. 450g ağırlığındaki silindirik metal cisim 1metre yükseklikten, tüpün merkezinden serbest düşmeye bırakılarak ikinci gruptaki sıçanlarda kapalı kafa travması oluşturuldu.



Şekil 5. Kafa travması uygulama düzeneğinin şeması.

Işık Mikroskobik İnceleme:

Kafa travması sonrası 2.gün ikinci gruptan, rastgele seçilen iki sıçan, beyin yaralanmasının dokümantasyonu ve histolojik analizi için sakrifiye edildi. Alınan beyin doku örnekleri 10 gün süreyle %10 formalinle fikse edildi. Posfiksasyon sonrası beyin dokusu önden arkaya doğru 5mm kalınlığında paralel kesitlerle tamamı takibe alınarak örneklendi. Hematoksilen ve Eozin (H&E) ile boyanan kesitler ışık mikroskobisi altında $\times 10$, $\times 20$ büyütmelerde incelendi.

Tüm gruplardaki sıçanlar ameliyattan sonraki 28. günde yüksek doz tiyopental sodyum (Pentothal, Abbott SpA, Aprilia LT, İtalya) verilerek sakrifiye edildi. Sakrifiye edilen sıçanların sağ femurları intramedüller tespit materyalleri ile birlikte yumuşak dokulardan diseke edilerek çıkarıldı.

Biyokimyasal değerlendirme:

Her üç grubu oluşturan sıçanlardan, ilki ameliyattan hemen önce, sonrakileri ise ameliyattan sonra sırası ile 1.haftada, 2.haftada ve 3.haftada olmak üzere intrakardiak yoldan 1ml kan alınarak, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Bölümü labaratuvarında; kan büyüme hormonu (Ultrasensitive human growth hormone Access; Beckman Coulter) ve kalsiyum (Ca) değerlerine bakıldı.

Radyolojik Değerlendirme:

Her üç gruba ait sıçanlar 2. haftada intramusküler 5mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar®, Eczacıbaşı İlaç Sanayi ve Ticaret A.S. İstanbul) ve 5mg/kg ksilazin hidroklorür (Rompun®, Bayer Türk Kimya Sanayi, İstanbul) uygulanarak genel anestezi sağlandı. Tüp mesafesi 40cm, kullanılan enerji düzeyi 40kV, 100 mA/0.03 sn olacak şekilde femur grafileri çekildi.

Çalışma sonunda ise sakrifiye edilen sıçanların sağ ve sol femurları kırık bölgesi zarar görmeksizin çevre yumuşak dokularından izole edildi. Tüp mesafesi 40cm, kullanılan enerji düzeyi 40kV, 100 mA/0.03 sn olacak şekilde konvansiyonel radyografiler alındı. Kırık hattında yeni kemik oluşumunu değerlendirmek için Lane ve Sandhu'nun (23) radyolojik skorlama sistemi (Tablo 4) kullanıldı.

Tablo 4. Radyolojik skorlama sistemi.

Skor	**Radyolojik Bulgu**
0	İyileşme yok
1	Kallus formasyonu
2	Osseöz kaynama başlangıcı
3	Kırık hattının kaybolmaya başlaması
4	Tam osseöz kaynama

Histolojik Değerlendirme:

Sakrifikasyonu takiben ameliyat edilen femurlar izole edildi ve intramedüller teller çıkarıldı. Kemikler çevre yumuşak dokulardan, kallus dokusuna zarar vermeden ayrıldı. Örnekler daha sonra %10 tamponlu formalin içinde iki hafta fikse edildi; %5 formik asit ile demineralize edilip yıkandı ve dereceli etanol ile dehidrate edildi, xylene ile durulandıktan sonra parafin içine gömüldü. Kırık hattı merkezli olarak 4-5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Kesitler Hematoksilen-Eozin ve Masson Trichrom ile boyanıp ışık mikroskobunda $\times 10$ ve $\times 20$ büyütmelerde incelendi. Örnekler Huo ve ark.'nın (24) önerdiği sistem göre skorlandı (Tablo 5).

Tablo 5. Kırık iyileşmesinin histolojik değerlendirme sistemi.

Skor	Histolojik Bulgular
1	Fibröz doku
2	Ağırlıklı fibröz doku, az miktarda kıkırdak
3	Eşit oranda fibröz ve kıkırdak doku
4	Ağırlıklı kıkırdak, az miktarda fibröz doku
5	Kıkırdak doku
6	Ağırlıklı kıkırdak, az miktarda immatür kemik
7	Eşit oranda kıkırdak ve immatür kemik doku
8	Ağırlıklı immatür kemik, az miktarda kıkırdak doku
9	İmmatür kemik ile kıkırdak iyileşmesi
10	Matür kemik ile kıkırdak iyileşmesi

İstatistiksel Analiz Yöntemi:

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların yanı sıra, niceliksel verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, grupların ikili karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grupların kendi içindeki preop ve postop 1, 2 ve 3. hafta karşılaştırmaları için ise Wilcoxon Signed Ranks Testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında $p<0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı, $p>0,05$ istatistiksel anlamsız olarak değerlendirildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya başlamadan önce deney gruplarında homojen bir dağılım oluşturulmasına özen gösterildi. Bu durumun kontrolü amaçlı; çalışma öncesi sıçanların ağırlıklarının ortalamaları (Grup I: 227,83±16,61; Grup II: 231,83±26,19; Grup III: 226,50±22,76) ile ameliyat öncesi elde edilen serum BH ve Ca düzeylerinin isatistiksel sonuçlarının anlamlı çıkmaması çalışma gruplarının homojen dağılım gösterdiğini düşündürmekte (Tablo 6).

Tablo 6. Gruplar arasında ameliyat öncesi kan BH ve Ca seviyelerinin dağılımı.

Grup	Preop BH	Preop Ca	p (BH)	p (Ca)
Grup 1			0,720	0,979
Ortalama	0,0147 ±0,0186	9,962± 0,326	0,450[1]	0,907[1]
			0,999[2]	0,839[2]
			0,522[3]	0,930[3]
Grup 2				
Ortalama	0,0186 ±0,0285	9,692±0,323		
Grup 3				
Ortalama	0,0104±0,0123	9,667±0,264		

p< 0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

P (BH) Tüm gruplarda preop BH anlamlılık düzeyi
P (Ca) Tüm gruplarda preop Ca anlamlılık düzeyi

P
[1] Kontrol Grubu (Grup 1) ile Kafa Travması Grubu (Grup 2)

[2] Kontrol Grubu (Grup 1) ile Büyüme Hormonu Grubu (Grup 3)

[3] Kafa Travması Grubu (Grup 2) ile Büyüme Hormonu Grubu (Grup 3)

Kruskal Wallis Test (Tüm Gruplarda)
Mann Whitney U Test (Gruplar Arası)

Sıçanların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 4. haftada tartılarak ölçülen kilo değişimleri Tablo 7 olarak verildi.

Tablo 7. Sıçanların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası kilo değişimleri.

	1.GRUP (KONTROL)			2.GRUP (KAFA TRAVMASI)			3.GRUP (BÜYÜME HORMONU)	
	Ağırlık (gr)			Ağırlık (gr)			Ağırlık (gr)	
	Preop	4.Hafta		Preop	4.Hafta		Preop	4. Hafta
1	212	206	1	210	188	1	216	228
2	229	310	2	232	187	2	210	180
3	220	203	3	215	190	3	224	252
4	270	245	4	229	210	4	220	195
5	210	192	5	225	211	5	220	220
6	240	215	6	275	246	6	265	295
7	235	222	7	230	207	7	210	185
8	218	205	8	214	248	8	212	220
9	215	196	9	214	285	9	220	224
10	235	219	10	218	200	10	215	232
11	218	206	11	295	290	11	224	238
12	232	209	12	225	210	12	282	304
Ort	227,83 ±16,61	219,00 ±31,80	**Ort**	231,83 ±26,19	222,67 ±36,13	**Ort**	226,50 ±22,76	231,08 ±38,41

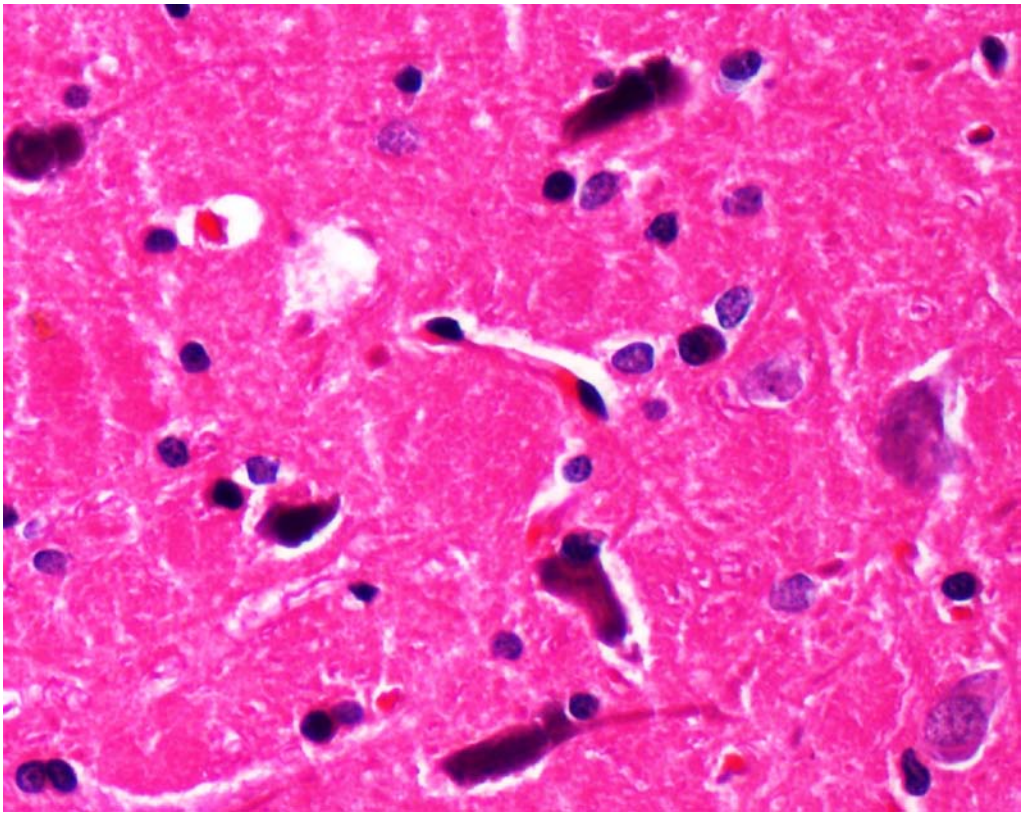
$p < 0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

P= 0,620 Kruskal Wallis Test (Tüm Gruplarda).

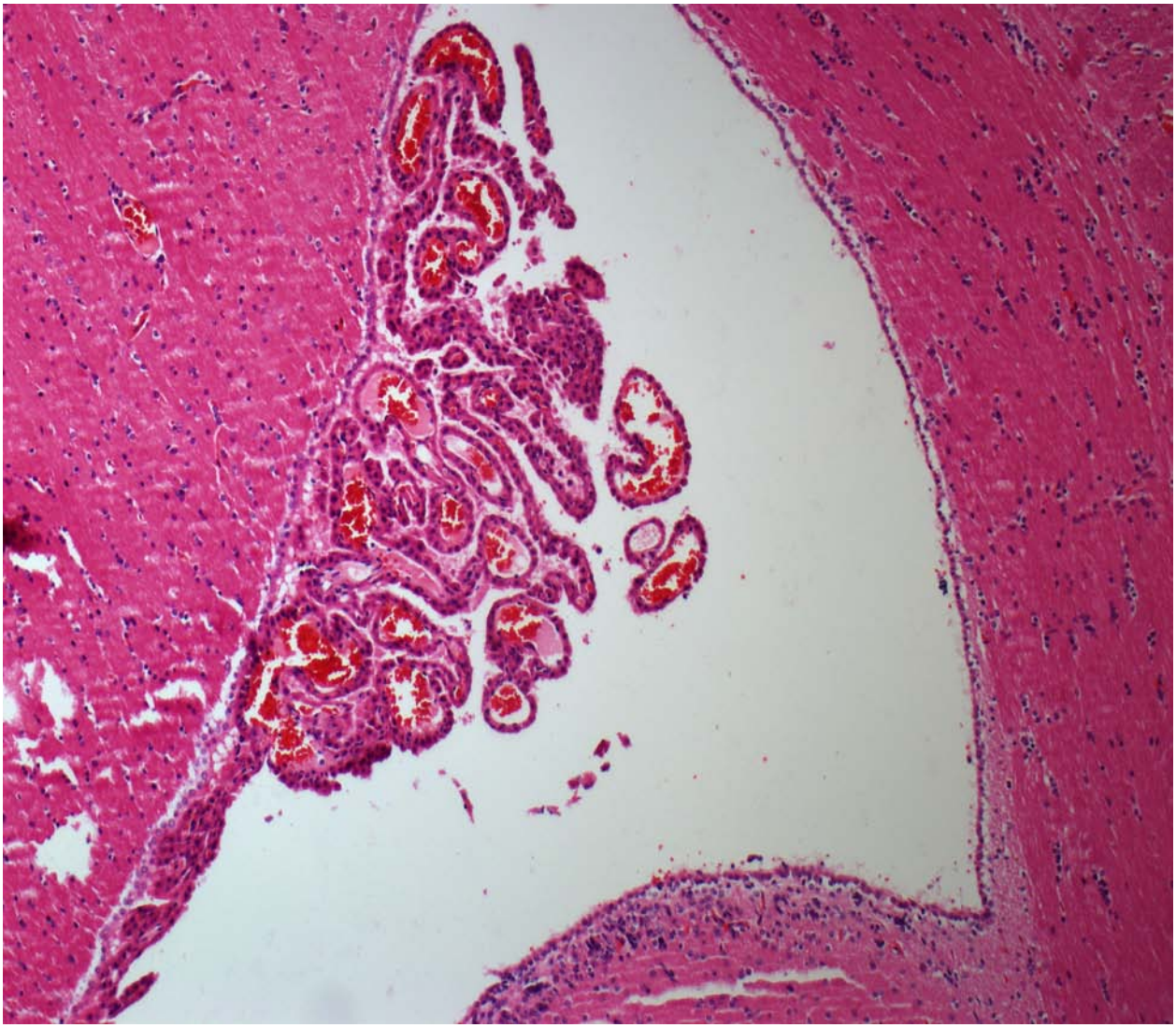
Bu sonuçlara göre, çalışma sonunda kontrol grubundaki sıçanlarda ortalama 8,83 gr; kafa travması grubundaki sıçanlarda ortalama 9,16 gr kilo kaybı yaşanırken; ekzojen büyüme hormonu uygulanan gruptaki sıçanlarda ise ortalama 4,58 gr kilo artışı saptandı.

Çalışma sırasında bazı sıçanlar birtakım komplikasyonlar nedeniyle ex oldu, bunların dağılımı ise; preop intrakardiyak kan alımı amacı ile verilen inhaler anesteziye (diethyl ether; Smyras; aromas Food&Chemical Industry Ltd. İzmir) veya uygulanan intrakardiyak kan alımı işlemine bağlı komplikasyonlar nedeniyle sekiz sıçan ex oldu. Kafa travması düzeneği ile oluşturulan travma nedeniyle 2. Gruptan altı sıçan işlem sonrası ex oldu. Postop birinci hafta içinde 1.Gruptan üç sıçan, 2.Gruptan dört sıçan, 3.Gruptan bir sıçan ex oldu. İlk haftayı atlatan sıçanlarda daha sonra herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

Kafa travması modeline uygun olarak hazırlanan düzenek ile oluşturulan kapalı kafa travması sonucu tüm sıçanlar, arka ayaklarının ve kuyruğun spastik ekstansiyon postürüne ek olarak ön ayaklarının fleksiyon postürü şeklinde, literatürde daha önceden uygulanan kafa travması modellerinde gözlenen nörolojik yaralanma işaretlerini gösterdiler. Buna ek olarak kafa travması grubundan alınan beyin dokusu örneklerinin histolojik bulguları aşağıdaki şekillerde verildi (Şekil 6,7).

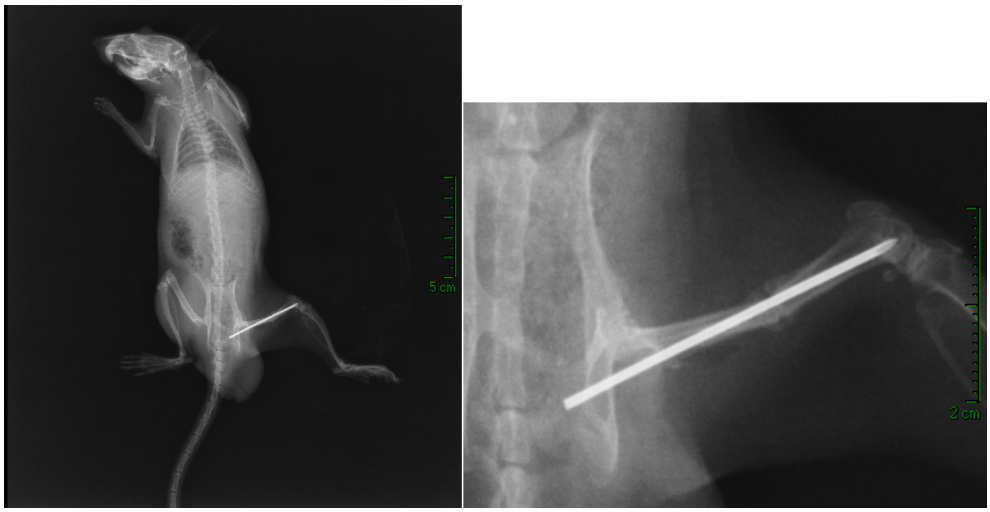


Şekil 6. Grup 2'ye ait sıçan beyin dokusunun histolojik kesitinde kırmızı şiş nöronlar, koyu renkli kontrakte nöronların görünümü (H&E).

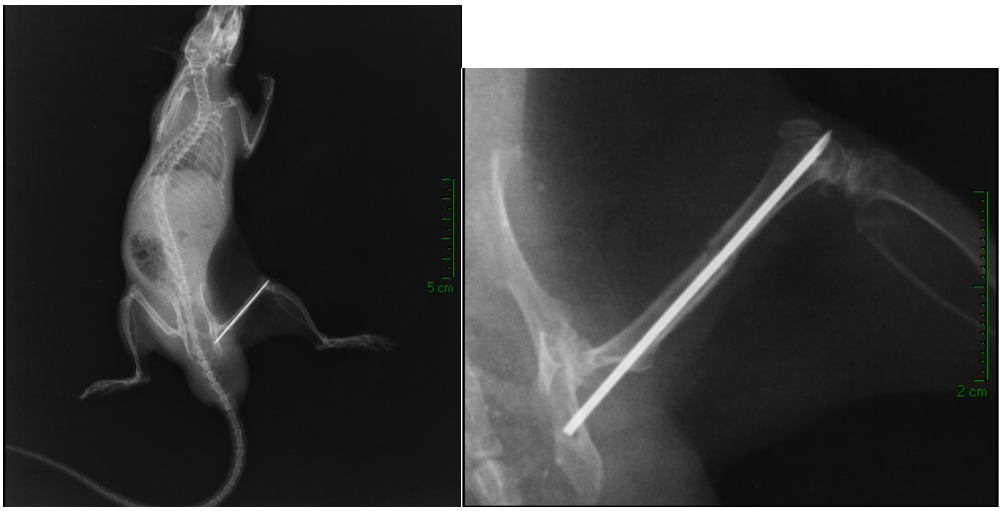


Şekil 7. Grup 2'ye ait sıçan beyin dokusunun histolojik kesitinde ventriküler genişleme ve periventriküler ödemin görünümü (HE X10).

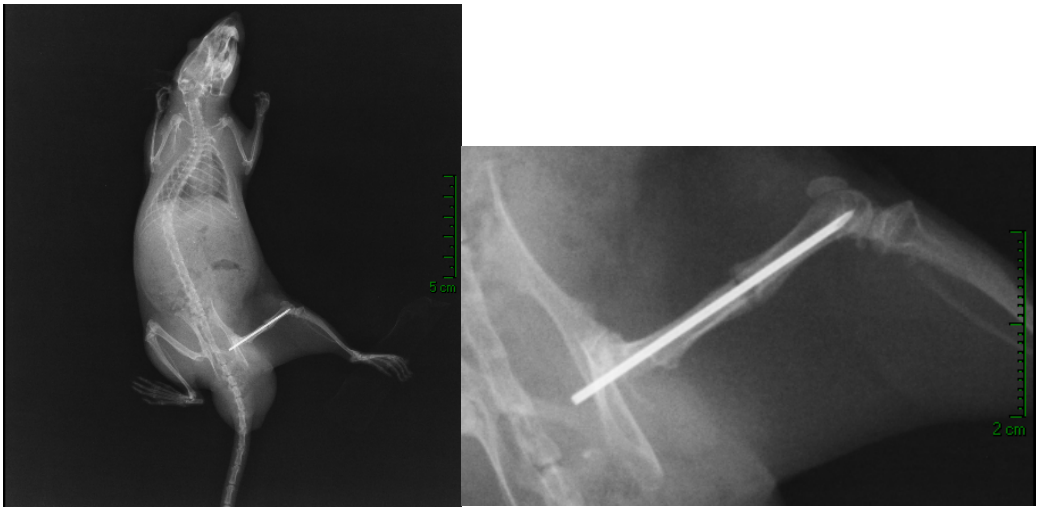
Her üç grubun 2. haftadaki radyografi örnekleri Şekil 8 olarak verildi.



GRUP 1



GRUP 2

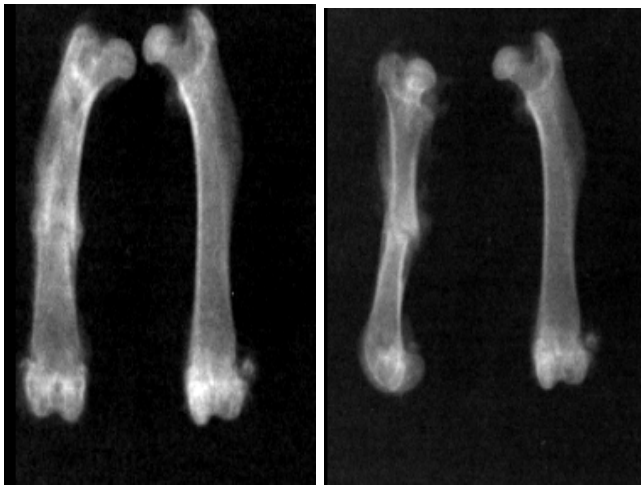


GRUP 3

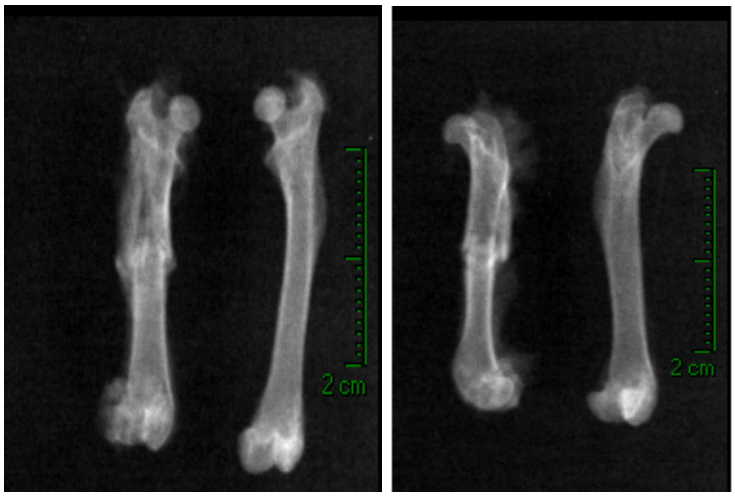
Şekil 8. Kontrol grubuna (Grup 1), kafa travması grubuna (Grup 2) ve hormon grubuna (Grup 3) ait sıçanların kırık hattının 2. haftadaki görünümü.

Her üç gruba ait sıçan femurlarının 4. hafta sonundaki radyografi örnekleri Şekil 9 olarak verildi.

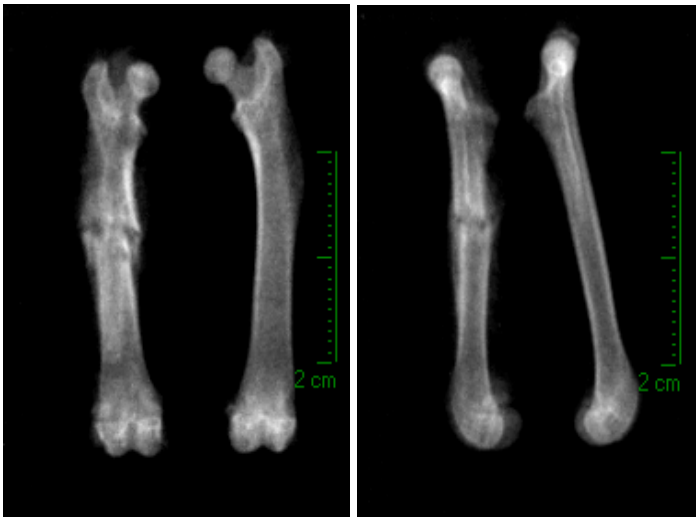
ÖN-ARKA **YAN**



GRUP 1



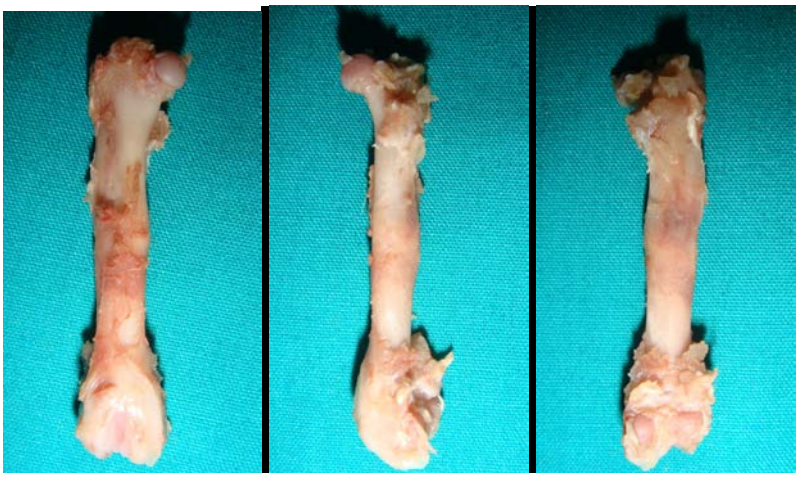
GRUP 2



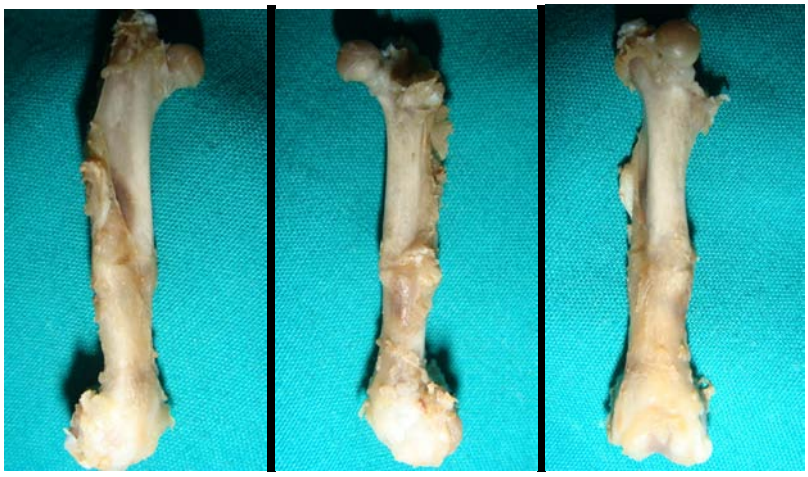
GRUP 3

Şekil 9. Kontrol grubuna (Grup 1), kafa travması grubuna (Grup 2) ve hormon grubuna (Grup 3) ait sıçan femurlarının 4. hafta sonundaki ön-arka ve yan grafileri.

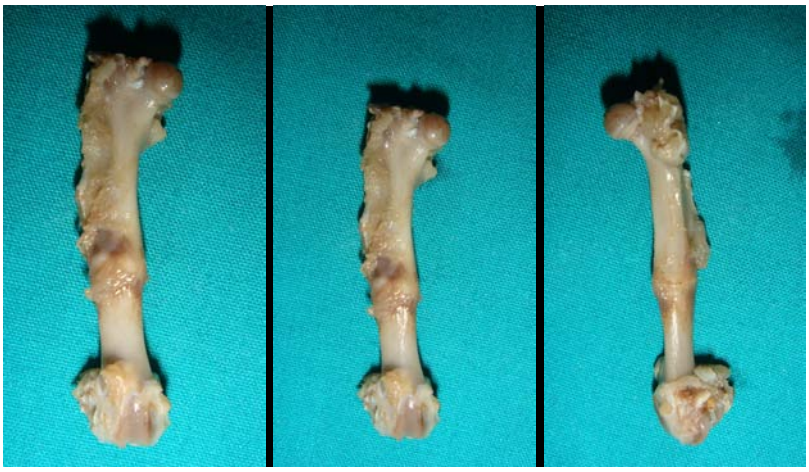
Her üç gruptan eksize edilen femurların makroskobik görüntüleri Şekil 10 olarak verildi.



GRUP 1



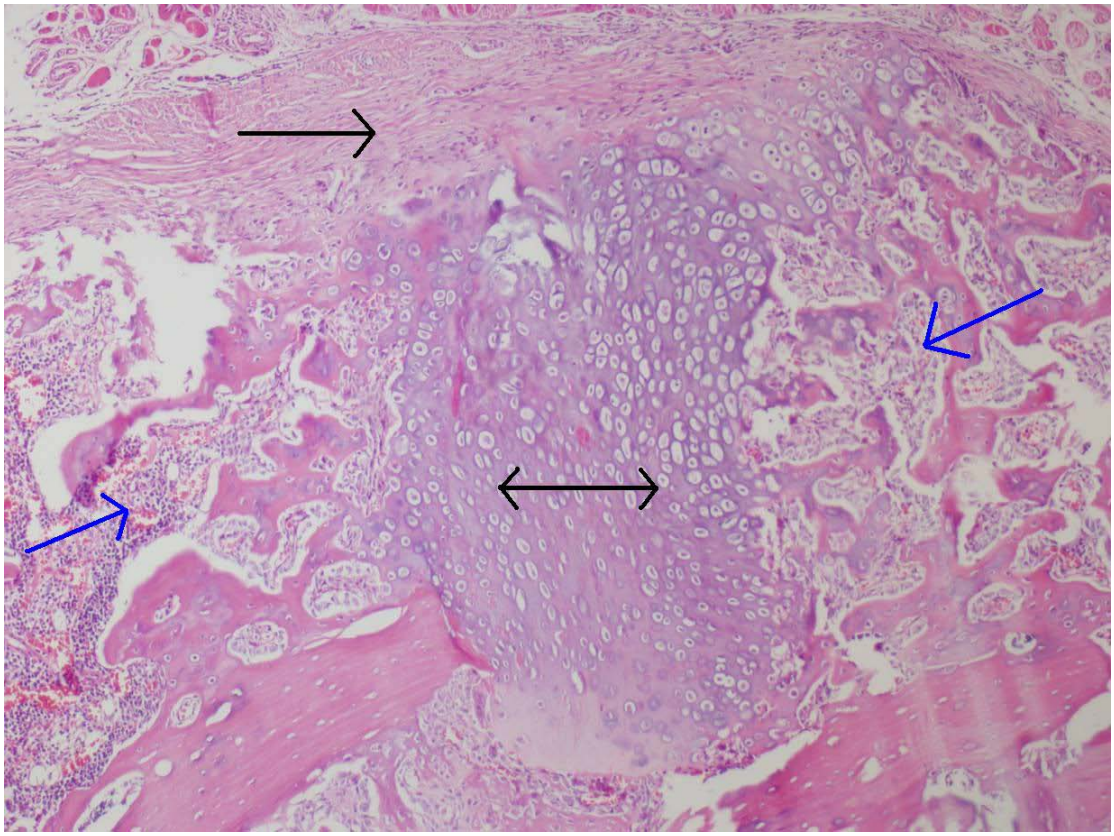
GRUP 2



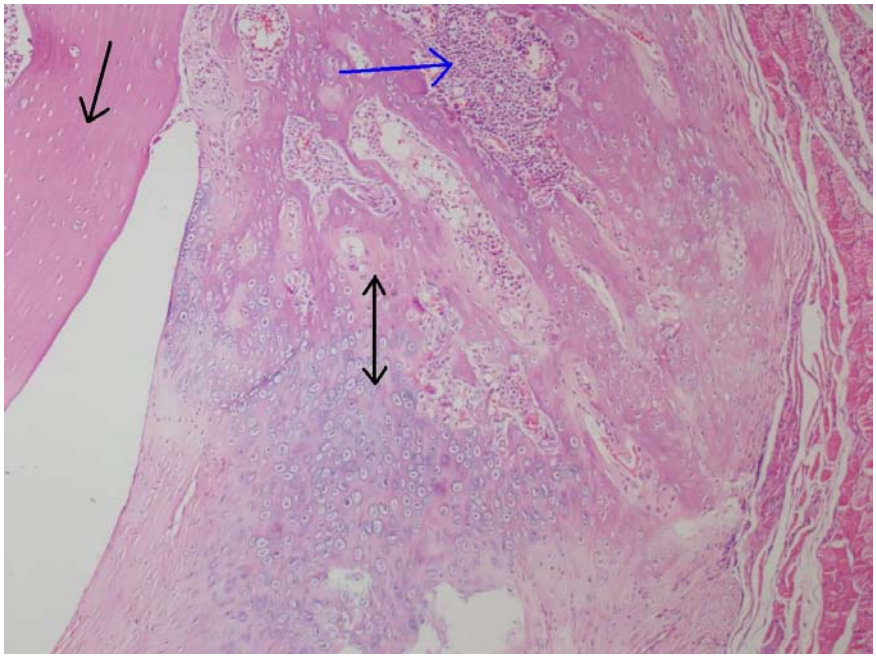
GRUP 3

Şekil 10. Kontrol grubuna (Grup 1), kafa travması grubuna (Grup 2) ve hormon grubuna (Grup 3) ait sıçan femurlarının makroskobik ön-arka ve yan görüntüleri.

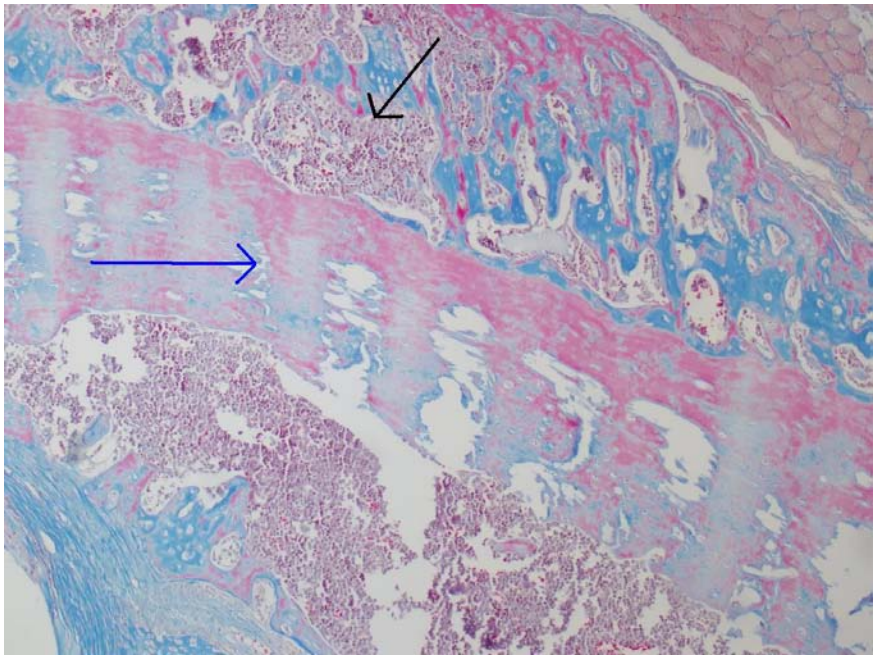
Histolojik bulguların değerlendirilmesinde kullanılan kesitlerden bazı örnek resimler Şekil 11, 12, 13'te gösterilmektedir.



Şekil 11. Grup 1'e ait femurun histolojik görüntüsünde üstte periosteal reaksiyon (siyah ok) ile altta kırık hattını dolduran kıkırdak (iki uçlu siyah ok) ve yeni immatür kemik (mavi oklar) oluşumu (20X- H&E).



Şekil 12. Grup 2'ye ait femurun histolojik görüntüsünde sol üstte eski kortikal kemik (siyah ok), kıkırdak ve immatür kemik (iki uçlu siyah ok) ve yeni kemik iliği oluşumu (mavi ok) (20X- H&E).



Şekil 13. Grup 3'e ait femurun histolojik görüntüsünde orijinal eski korteks (mavi ok), periosteal yeni kemik oluşumu (siyah ok) (20X-Masson Trichrom).

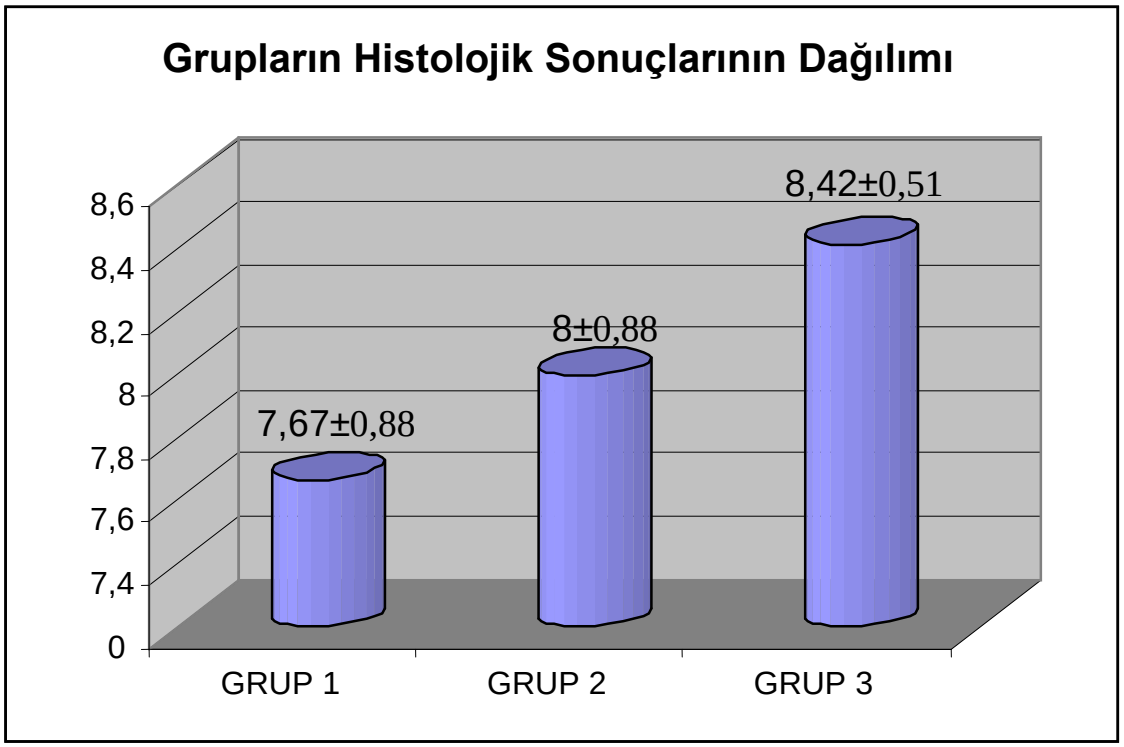
Her üç gruba ait femurların histolojik örneklerinin Huo ve ark.'nın önerdiği sisteme göre yapılan skorlaması ve istatistiksel sonuçları Tablo 8 olarak verildi.

Tablo 8. Her üç gruba ait sıçanların femurlarının Huo ve ark.'nın önerdiği sisteme göre yapılan histolojik inceleme sonuçları.

1.GRUP	
SIÇAN	SKOR
1	7
2	9
3	8
4	7
5	8
6	8
7	8
8	7
9	8
10	7
11	9
12	6

2. GRUP	
SIÇAN	SKOR
1	8
2	6
3	9
4	8
5	9
6	7
7	8
8	9
9	8
10	8
11	8
12	8

3.GRUP	
SIÇAN	SKOR
1	8
2	8
3	8
4	9
5	8
6	8
7	8
8	9
9	9
10	8
11	9
12	9



Şekil 14. Histolojik sonuçların dağılım grafiği.

p< 0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

P= 0,049 Tüm Gruplarda (Kruskal Wallis Test).

P= 0,289 Kontrol Grubu (Grup 1) ile Kafa Travması Grubu (Grup 2) (Mann Whitney U Test).

P= 0,039 Kontrol Grubu (Grup 1) ile Büyüme Hormonu Grubu (Grup 3) (Mann Whitney U Test).

Her üç gruba ait femur kırıklarının, Lane ve Sandhu'nun önerdiği sisteme göre yapılan radyolojik skorlaması ve istatistiksel sonuçları Tablo 9 olarak verildi.

Tablo 9. Her üç gruptaki sıçanlara ait femurların ön-arka ve yan grafilerinin yeni kemik oluşumu açısından Lane ve Sandhu'nun önerdiği sisteme göre yapılan değerlendirme sonuçları.

	GRUP 1		
	Ön-Arka	**Yan**	**Toplam**
1	3	2	5
2	1	2	3
3	2	2	4
4	2	2	4
5	2	2	4
6	2	2	4
7	2	2	4
8	1	1	2
9	1	1	2
10	2	2	4
11	2	1	3
12	1	2	3
			1,75±0,45

	GRUP 2		
	Ön-Arka	**Yan**	**Toplam**
1	1	2	3
2	2	1	3
3	2	2	4
4	2	1	3
5	1	2	3
6	2	1	3
7	2	2	4
8	3	2	5
9	1	2	3
10	2	2	4
11	2	2	4
12	2	3	5
			1,83±0,42

	GRUP 3		
	Ön-Arka	**Yan**	**Toplam**
1	2	1	3
2	1	2	3
3	1	1	2
4	3	2	5
5	2	2	4
6	1	2	3
7	2	2	4
8	2	2	4
9	3	3	6
10	2	2	4
11	2	2	4
12	3	2	5
			1,95±0,27

P< 0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

P=0,047 Tüm Gruplarda (Kruskal Wallis Test).

P= 0,048 Kontrol Grubu (Grup 1) ile Kafa Travması Grubu (Grup 2) (Mann Whitney U Test).

P=0,028 Kontrol Grubu (Grup 1) ile Büyüme Hormonu Grubu (Grup 3) (Mann Whitney U Test).

Her üç gruba ait sıçanların serum BH (ng/ml) ve Ca (mg/dl) seviyeleri Tablo 10, Tablo 11, Tablo 12 olarak aşağıda verildi.

Tablo 10. Kontrol grubuna (Grup 1) ait sıçanların ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1, 2 ve 3. haftalardaki serum BH (ng/ml) ve Ca (mg/dl) seviyeleri.

	1.GRUP (KONTROL)							
	Preop Ölçüm		Postop 1. Ölçüm		Postop 2. Ölçüm		Postop 3. Ölçüm	
Sıçan	BH	Ca	BH	Ca	BH	Ca	BH	Ca
1	0,002	9,4	0,056	9,7	0,584	9,5	0,008	9,3
2	0,001	10,1	0,049	9,9	0,123	10,3	0,059	10,2
3	0,022	9,4	0,228	9,7	0,155	9,5	0,111	9,5
4	0,021	9,6	0,2	9,8	0,368	9,6	0,023	9,9
5	0,052	9,6	0,062	9,7	0,086	10,2	0,027	10,1
6	0,051	9,8	0,021	10,6	0,045	10,7	0,082	10,2
7	0,003	10,2	0,001	10	0,022	13,6	0,021	10,7
8	0,012	9,9	0,007	9,3	0,043	12,1	0,021	9,9
9	0,002	9,8	0,036	10,5	0,016	14,9	0,097	10,4
10	0,002	10	0,006	9,7	0,033	12,1	0,044	10,1
11	0,005	9,3	0,067	9,2	0,721	11,1	0,157	9,5
12	0,004	9,2	0,005	9,3	0,07	11,7	0,42	9,5

Tablo 11. Kafa travması grubuna (Grup 2) ait sıçanların ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1, 2 ve 3. haftalardaki serum BH (ng/ml) ve Ca (mg/dl) seviyeleri.

2.GRUP (KAFA TRAVMASI)								
	Preop Ölçüm		Postop 1. Ölçüm		Postop 2. Ölçüm		Postop 3. Ölçüm	
Sıçan	BH	Ca	BH	Ca	BH	Ca	BH	Ca
1	0,008	9,8	0,098	10,3	0,113	10,3	0,019	10,1
2	0,004	9,9	0,13	9,8	0,125	9,4	0,082	10,1
3	0,004	9,3	0,075	10,1	0,04	9,6	0,028	10,8
4	0,002	9,5	0,105	9,3	0,293	9,6	0,127	9,9
5	0,07	9,7	0,105	9,9	0,527	9,6	0,059	9,8
6	0,087	9,4	0,162	10,5	0,176	12,4	0,097	10
7	0,008	9,8	0,078	10	0,128	12,5	0,054	9,9
8	0,007	9,6	0,059	9,9	0,015	11,4	0,058	9,9
9	0,005	10,4	0,108	10,5	0,035	13,3	0,05	10,8
10	0,004	9,8	0,211	9,6	0,026	12,3	0,068	9,7
11	0,005	9,2	0,032	9,5	0,052	11,2	0,044	10,9
12	0,02	9,9	0,011	10,2	0,04	12	0,129	9,9

Tablo 12. BH grubuna (Grup 3) ait sıçanların ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1, 2 ve 3. haftalardaki serum BH (ng/ml) ve Ca (mg/dl) seviyeleri.

	3.GRUP (HORMON)							
	Preop Ölçüm		Postop 1. Ölçüm		Postop 2. Ölçüm		Postop 3. Ölçüm	
Sıçan	BH	Ca	BH	Ca	BH	Ca	BH	Ca
1	0,044	10	0,043	9,8	0,078	9,1	0,084	9
2	0,003	9,9	0,024	9,6	0,073	10	0,023	10,1
3	0,005	10	0,027	10,2	0,028	9,9	0,025	10
4	0,002	9,7	0,023	10,1	0,117	9,8	0,342	9,8
5	0,004	9,7	0,052	10,2	0,13	9,6	0,047	9
6	0,017	9,5	0,017	10,1	0,167	9,6	0,016	10,1
7	0,004	9,8	0,025	10,3	0,053	10,6	0,013	10,3
8	0,009	9,2	0,016	9,9	0,026	12,4	0,031	10,4
9	0,001	9,7	0,031	9,6	0,079	12,4	0,016	10,6
10	0,022	9,6	0,042	10	0,071	12,5	0,017	10,7
11	0,004	9,7	0,009	10	0,073	12,6	0,16	10,5
12	0,01	9,2	0,045	9,6	0,043	11,1	0,049	10,4

Tablo 13. Her üç grubun postop 1. haftadaki BH ve Ca seviyelerinin ortalama dağılımları.

Grup	Postop 1 BH	Postop 1 Ca	p (BH)	p (Ca)
Grup 1			0,006	0,350
Ortalama	0,0615 ±0,0752	9,783± 0,434	0,038[1]	0,223[1]
			0,564[2]	0,202[2]
			0,001[3]	0,931[3]
Grup 2				
Ortalama	0,0978±0,0543	9,967±0,379		
Grup 3				
Ortalama	0,0295 ±0,0132	9,950±0,250		

$p < 0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

P (BH) Tüm gruplarda postop BH anlamlılık düzeyi.

P (Ca) Tüm gruplarda postop Ca anlamlılık düzeyi.

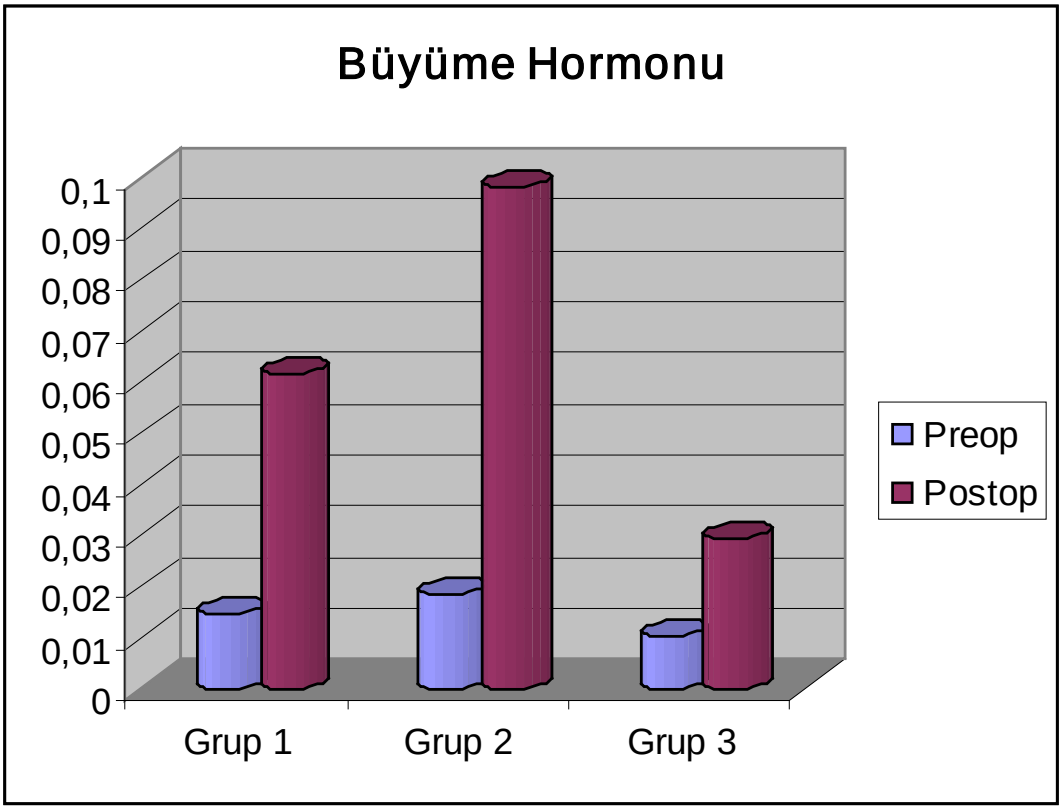
P

[1] Kontrol Grubu (Grup 1) ile Kafa Travması Grubu (Grup 2)

[2] Kontrol Grubu (Grup 1) ile Büyüme Hormonu Grubu (Grup 3)

[3] Kafa Travması Grubu (Grup 2) ile Büyüme Hormonu Grubu (Grup 3)

Kruskal Wallis Test (Tüm Gruplarda)--Mann Whitney U Test (Gruplar Arası)



Şekil 15. Grupların preop ile postop 1. haftada ölçülen kan BH seviyelerinin görünümü.

Tablo 14. Her üç grubun postop 2. haftadaki BH ve Ca seviyelerinin ortalama dağılımları.

Grup	Postop 2 BH	Postop 2 Ca	p (BH)	p (Ca)
Grup 1			0,269	0,725
Ortalama	0,1888±0,2384	11,275 ±1,696	0,733[1]	0,908[1]
			0,751[2]	0,707[2]
			0,885[3]	0,799[3]
Grup 2				
Ortalama	0,1308 ±0,1483	11,133±1,385		
Grup 3				
Ortalama	0,0781±0,0418	10,800±1,334		

$p < 0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

P

[1] Kontrol Grubu (Grup 1) ile Kafa Travması Grubu (Grup 2)

[2] Kontrol Grubu (Grup 1) ile Büyüme Hormonu Grubu (Grup 3)

[3] Kafa Travması Grubu (Grup 2) ile Büyüme Hormonu Grubu (Grup 3)

Kruskal Wallis Test (Tüm Gruplarda) - Mann Whitney U Test (Gruplar Arası)

Tablo 15. Her üç grubun postop 3. haftadaki BH ve Ca seviyelerinin ortalama dağılımları.

Grup	Postop 3 BH	Postop 3 Ca	p (BH)	p (Ca)
Grup 1			0,307	0,350
Ortalama	0,8917±0,1135	9,942± 0,423	0,686[1]	0,484[1]
			0,435[2]	0,338[2]
			0,094[3]	0,728[3]
Grup 2				
Ortalama	0,0679±0,0350	10,150±0,427		
Grup 3				
Ortalama	0,0685±0,0957	10,075±0,564		

$p < 0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

P (BH) Tüm gruplarda postop BH anlamlılık düzeyi.

P (Ca) Tüm gruplarda postop Ca anlamlılık düzeyi.

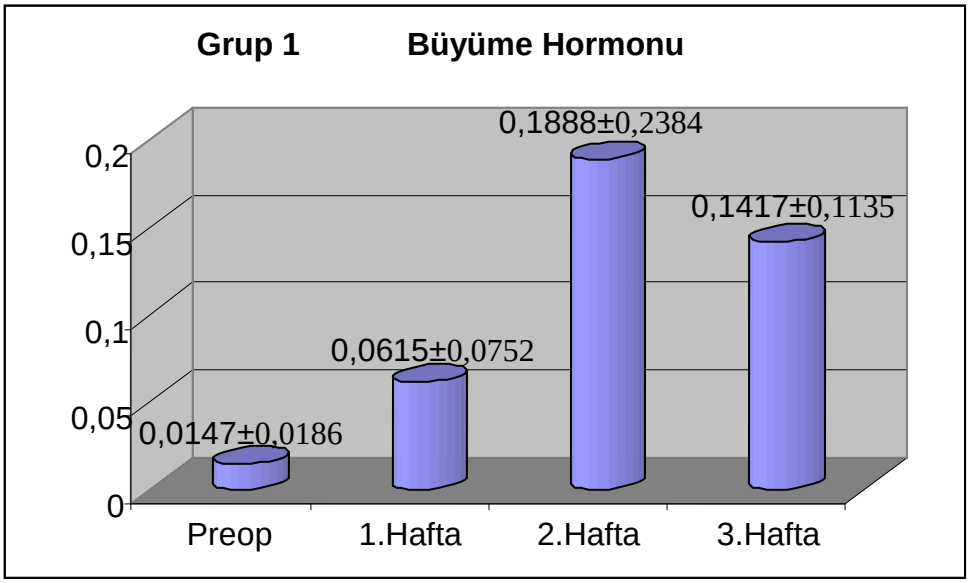
P

[1] Kontrol Grubu (Grup 1) ile Kafa Travması Grubu (Grup 2)

[2] Kontrol Grubu (Grup 1) ile Büyüme Hormonu Grubu (Grup 3)

[3] Kafa Travması Grubu (Grup 2) ile Büyüme Hormonu Grubu (Grup 3)

Kruskal Wallis Test (Tüm Gruplarda)
Mann Whitney U Test (Gruplar Arası)



Şekil 16. Kontrol grubunun haftalara göre değişen kan BH seviyelerinin dağılımı.

p< 0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı. Wilcoxon Signed Ranks Test.

P= 0,034 Preop – postop 1.ölçüm arasında.

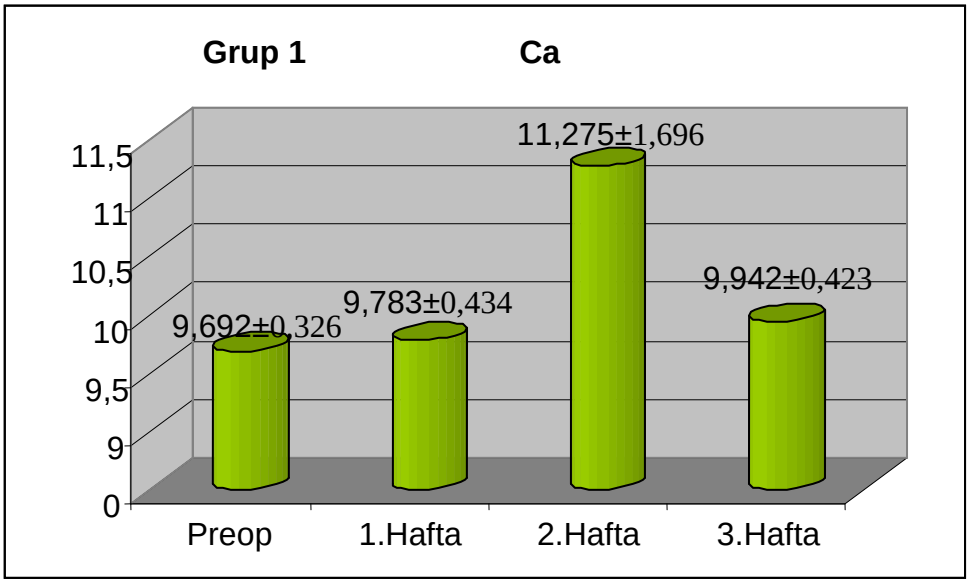
P= 0,003 Preop – postop 2.ölçüm arasında.

P= 0,008 Preop – postop 3.ölçüm arasında.

P= 0,019 Postop 1 – 2.ölçüm arasında.

P= 0,530 Postop 1 – 3.ölçüm arasında.

P= 0,239 Postop 2 – 3.ölçüm arasında.



Şekil 17. Kontrol grubunun haftalara göre değişen kan Ca seviyesinin dağılımı.

p< 0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı. Wilcoxon Signed Ranks Test.

P= 0,478 Preop – postop 1.ölçüm arasında.

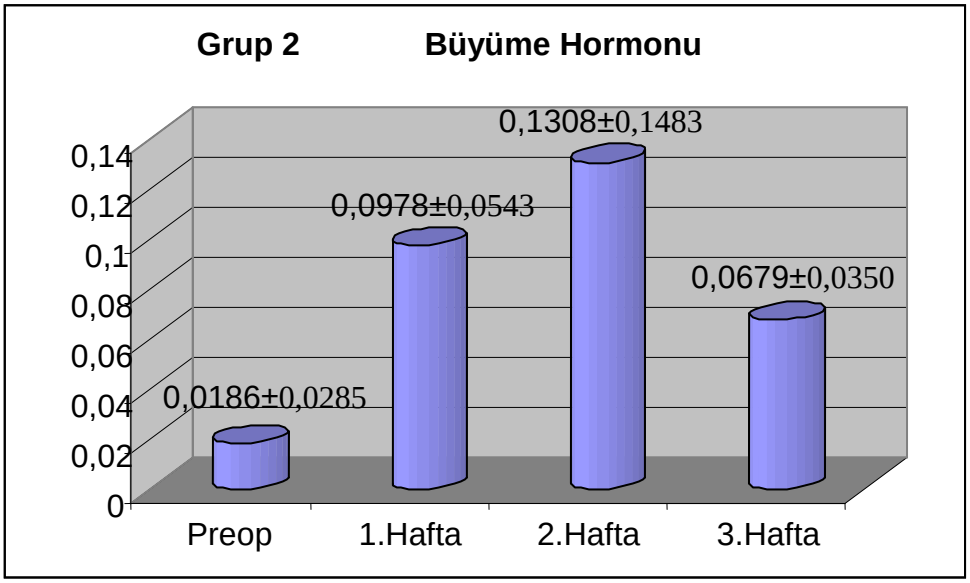
P= 0,003 Preop – postop 2.ölçüm arasında.

P= 0,006 Preop – postop 3.ölçüm arasında.

P= 0,018 Postop 1. – 2.ölçüm arasında.

P= 0,180 Postop 1. – 3.ölçüm arasında.

P= 0,010 Postop 2. – 3.ölçüm arasında.



Şekil 18. Grup 2'nin haftalara göre değişen kan BH seviyelerinin dağılımı.

p< 0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı. Wilcoxon Signed Ranks Test.

P= 0,003 Preop – postop 1.ölçüm arasında.

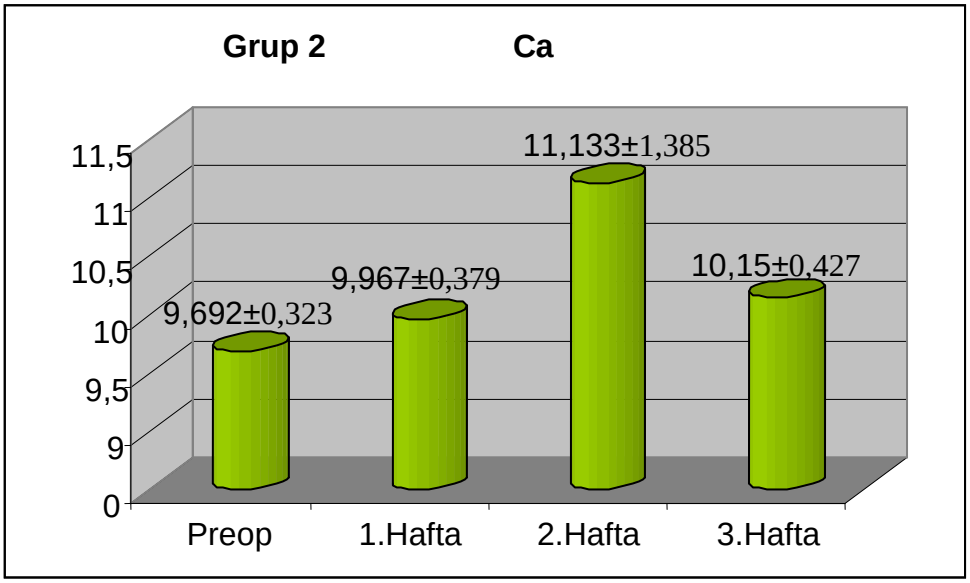
P= 0,002 Preop – postop 2.ölçüm arasında.

P= 0,004 Preop – postop 3.ölçüm arasında.

P= 0,638 Postop 1. – 2.ölçüm arasında.

P= 0,071 Postop 1. – 3.ölçüm arasında.

P= 0,170 Postop 2. – 3.ölçüm arasında.



Şekil 19. Grup 2'nin haftalara göre değişen kan Ca seviyelerinin dağılımı.

p< 0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı. Wilcoxon Signed Ranks Test.

P= 0,025 Preop – postop 1.ölçüm arasında.

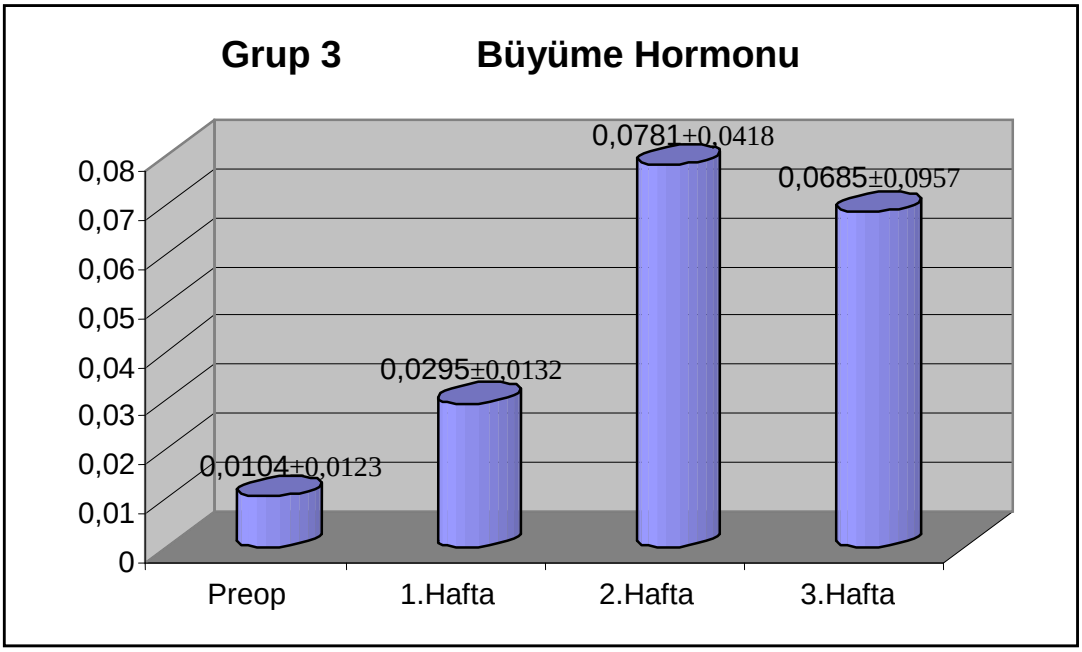
P= 0,010 Preop – postop 2.ölçüm arasında.

P= 0,006 Preop – postop 3.ölçüm arasında.

P= 0,029 Postop 1. – 2.ölçüm arasında.

P= 0,326 Postop 1. – 3.ölçüm arasında.

P= 0,071 Postop 2. – 3.ölçüm arasında.



Şekil 20. Grup 3'ün haftalara göre değişen kan BH seviyelerinin dağılım.

P< 0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı. Wilcoxon Signed Ranks Test.

P= 0,004 Preop – postop 1.ölçüm arasında.

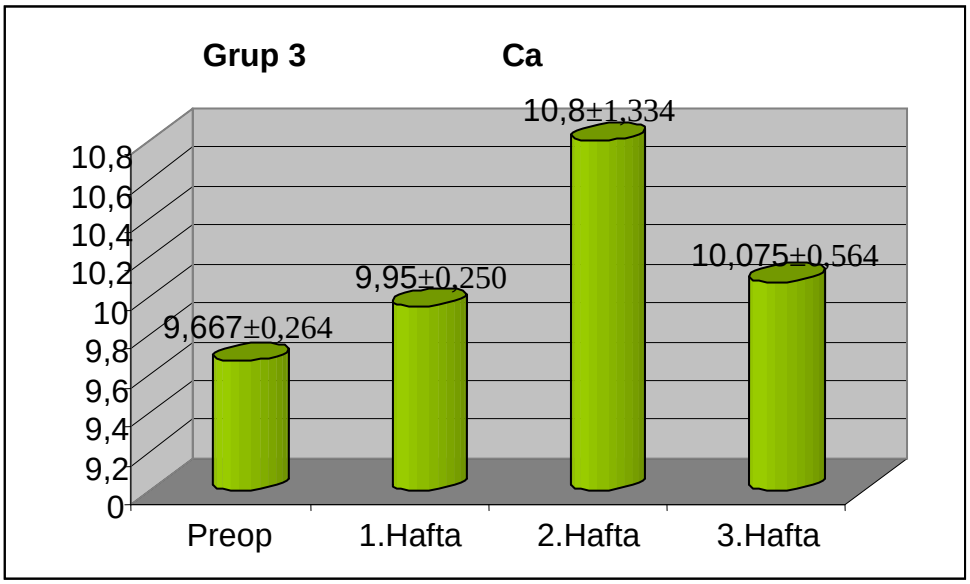
P= 0,002 Preop – postop 2.ölçüm arasında.

P= 0,005 Preop – postop 3.ölçüm arasında.

P= 0,004 Postop 1. – 2.ölçüm arasında.

P= 0,666 Postop 1. – 3.ölçüm arasında.

P= 0,530 Postop 2. – 3.ölçüm arasında.



Şekil 21. Grup 3'ün haftalara göre değişen kan Ca seviyelerinin dağılımı.

P< 0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı. Wilcoxon Signed Ranks Test.

P= 0,015 Preop – postop 1.ölçüm arasında.

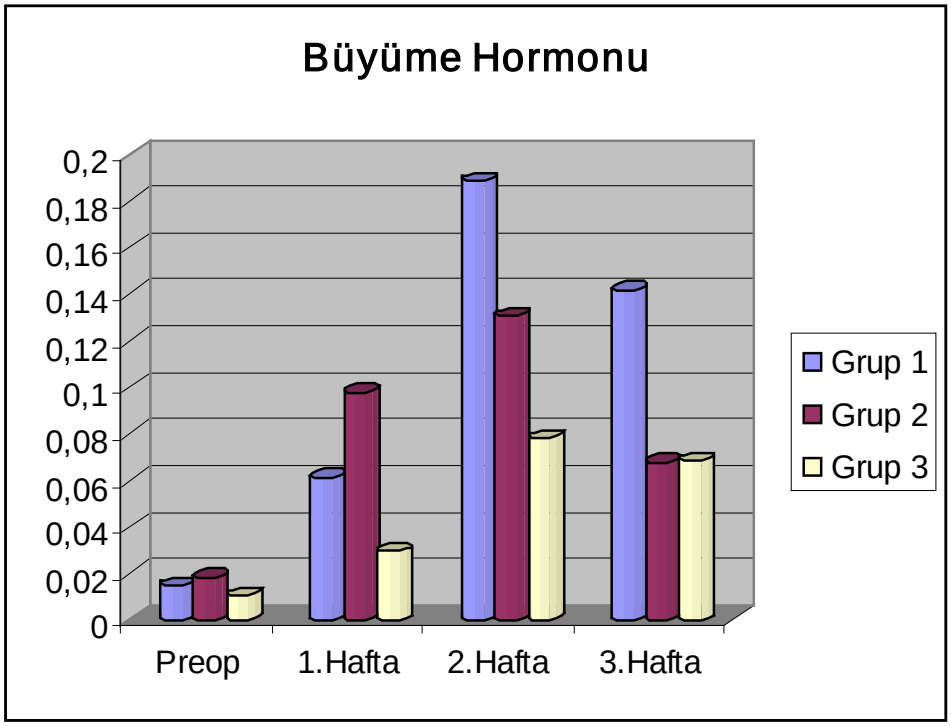
P= 0,040 Preop – postop 2.ölçüm arasında.

P= 0,075 Preop – postop 3.ölçüm arasında.

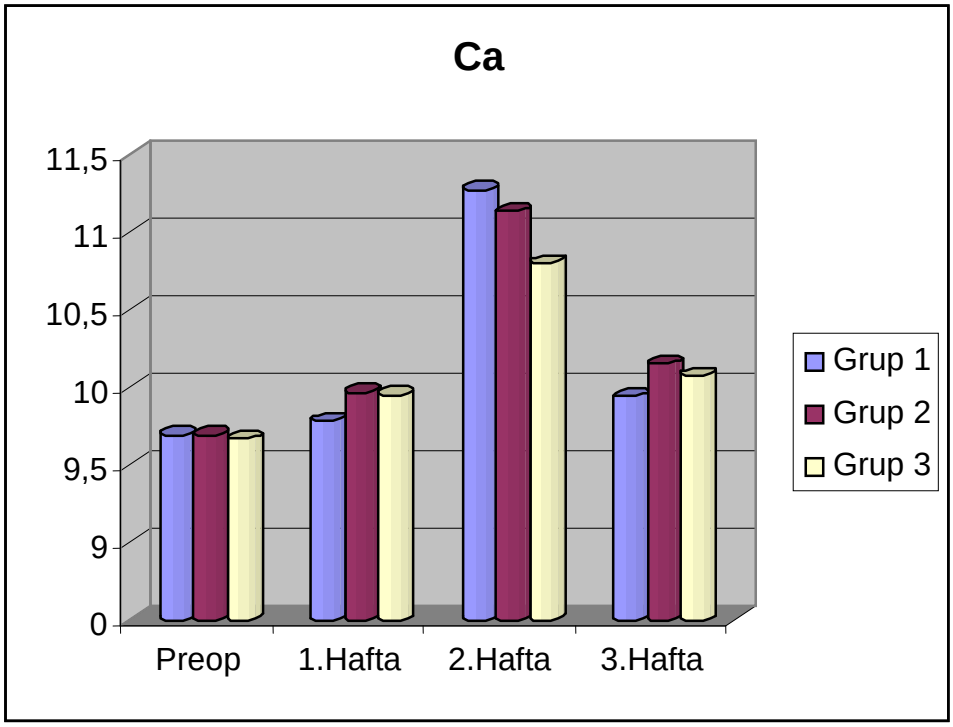
P= 0,181 Postop 1. – 2.ölçüm arasında.

P= 0,474 Postop 1. – 3.ölçüm arasında.

P= 0,032 Postop 2. – 3.ölçüm arasında.



Şekil 22. Her üç grubun haftalara göre değişen büyüme hormon seviyelerinin dağılımı.



Şekil 23. Her üç grubun haftalara göre değişen kan kalsiyum seviyelerinin dağılımı.

TARTIŞMA

Kırık iyileşmesi osteoklastlar tarafından düzenlenen kemik yıkımı ile osteoblast kontrolü altındaki kemik oluşumunun iyi bir işbirliğini gerektiren, lokal büyüme faktörleri, sistemik düzenleyici faktörler ve sitokinler tarafından kontrol edilen, çok kompleks süreçlerden oluşan yönetsel bir olaydır. Kemik dokusunu oluşturan yapıların düzenlenmesinde rol alan, lokal ve sistemik faktörlerin kırık iyileşmesi üzerine etkileri deneysel ve klinik araştırmalar ile tanımlanmıştır (25,26).

Kırıkların, kafa travması olan hastalarda, kafa travması olmayan hastalara göre daha hızlı iyileştiği, kallus oluşumunun daha fazla olduğu klinik ve radyolojik olarak gösterilmiştir (27). Perkins ve Striving kafa travması olan ve olmayan iki hasta grubunda; intramedüller çivileme ile femur kırıklarını tedavi etmiş, sonuçta normal kırıklara oranla kafa travmalı hastalarda ölçülen kallus büyüklüğünün daha fazla, kırık iyileşme süresinin daha kısa olduğunu bildirmiştir (28). Spencer klinik çalışmasında kafa travması olan hastalardaki radyolojik kırık iyileşme cevabının kafa travması olmayanlara göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir (29). Stone ve ark.'ları klinik çalışmalarında kafa travmalı hastalardaki kırık iyileşme süresinin, kırığın normal şartlarda iyileşmesi için gerekli sürenin yaklaşık yarısı kadar olduğunu belirtmişlerdir (30). Kırık iyileşmesi bakımından çalışmamızdaki grupların radyolojik skorları değerlendirildiğinde; kafa travması grubunun skor ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit edildi ($p<0.05$). Radyolojik bulgularımız, literatürdeki travmatik beyin yaralanmasının kırık iyileşmesini stimüle ettiği yönündeki görüşlerle uyum sağlamaktadır.

Kafa travması olan hastalardaki osteogenezisin uyarılma mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bir sebep olarak, kafa travmasından sonra dolaşımda beliren büyüme faktörlerinin osteojenik aktiviteyi otokrin ve parakrin etki ile arttırdığı belirtilmiştir (31). Newman ve ark.'ları kafa travmalı hastalardaki hızlı kırık iyileşmesini, hastaların aşırı ventilasyonuna ikincil gelişen respiratuar alkalozise bağlamaktadır (32). Deneysel çalışmalarda alkalozun kalsiyum çökelmesini artırmasının gösterilmesi, hafif alkali ortamın kallusun hızlı formasyonuna ve kırık iyileşmesinin hızlanmasına neden olabileceği düşünülmektedir (32,33). Waisman ve Schweppy ise kafa travması sonucu normal hipotalamik fonksiyonun bozulduğunu ve aşırı dopamin sekresyonu oluştuğunu, bunun da somatostatin salınımını inhibe ederek BH salınımını arttırdığını öne sürmüştür (34).

Travmatik beyin yaralanması sonucu kandaki BH seviyelerinin değişimini tespit etmeye yönelik yaptığımız çalışmada, kafa travması olan sıçanlardaki serum büyüme hormon seviyesi; kafa travması olmayan kontrol grubundan daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Diffüz

kafa travması oluşturulan grubun 1, 2 ve 3. haftada ölçülen serum büyüme hormon seviyeleri ameliyat öncesine oranla anlamlı yüksek çıktı ($p<0.05$). Ameliyat sonrası ilk haftadaki büyüme hormon seviyeleri karşılaştırıldığında; kafa travması grubunda hem kontrol hem de hormon grubuna oranla anlamlı yüksek çıkması, kafa travması grubunda travma sonrası daha fazla büyüme hormon sentezi gerçekleştiğini düşündürmekte. Gruplar arası yapılan histolojik değerlendirmede ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kafa travması grubunun histolojik skor ortalaması, kontrol grubuna oranla yüksek bulundu.

İnsanlardaki kafa travmasına benzer, deneysel model oluşturmak üzere çeşitli metotlar geliştirilmiştir (22). Ancak, yaygın beyin hasarını laboratuvar şartlarında oluşturmak oldukça güçtür. Direkt kraniuma, dura üzerine ya da durayı açıp doğrudan nöral dokuya travma uygulanması şeklindeki beyin deformasyon metotları geliştirilmiştir; ivmeli vuruş modeli, ivmesiz vuruş modeli, doğrudan beyin deformasyon modeli gibi. Mekanik travmanın sağlam kafatasına uygulanması, direkt dura üzerine travma oluşturulmasından daha diffüz hasara yol açmaktadır (20,21,22). İnsanlarda sık görülen diffüz kafa travması ile benzerliği nedeniyle çalışmamız, daha önce Marmarou ve arkadaşlarının (20,21) tanımladığı kapalı kafa travması modeli esas alınarak yapılmıştır. Uygulanan kafa travması modelinin etkinliğine ilişkin yapılan histolojik dökümantasyon sonuçları, daha önce literatürde belirtilen histolojik bulgular ile örtüşmekte idi. Bu bulgular beyin dokusunda gelişen; ventriküler genişleme, periventriküler ödem, perivasküler nöronal hiperplazi, kırmızı şiş nöronlar, vasküler konjesyon şeklindeydi.

Önceki çalışmalarda travmatik beyin yaralanmasının osteojenik etkisinin altında yatan patofizyolojik mekanizma in vitro hücresel modellerde araştırılmıştır (35). Bu çalışmalar sonucunda travma sonrası humoral, nöral, lokal faktörlerin kombinasyonundan oluşan bir sinyal sarmalının kırık iyileşmesinde önemli bir rol oynayabileceği belirtilmiştir (25). Kafa travması hipotalamik nukleusların uyarılmasıyla karakterize bir nöroendokrin cevap oluşturmaktadır. Bu, pitüiter hormon sekresyonunda değişikliğe; sempatoadrenal sistem aktivasyonuna; adrenal, pankreatik ve tiroid hormonlarının sekresyonunda değişikliklere yol açmaktadır. Bu değişiklikler uzun kemik kırıkları, çoklu yaralanmalar, yanıklar ve kafa travmalarından sonra gözlenebilmektedir. Akut ciddi kafa travmalı hastalarda diabetes insipidus ve sempatik hiperaktivite, anterior pitüiter hormon değişiklikleri ve disfonksiyonu sıkça gelişmektedir. Yapılan otopsilerde, hipotalamopitüiter bölgede %22-62 arasında iskemik nekroz ve hemorajik infaktlar olduğu görülmüştür (36). Bu ise kafa travmalı hastaların hormonal cevabının, kafa travması olmayan travmalı hastalardan farklı olabileceğini ifade etmektedir. Travmatik beyin yaralanmalı hastaların serumlarında kabul

edilen osteojenik etkilerin sebebi olarak, yaralanan nöral dokudan salınan faktörler veya kafa travmasına bağlı merkezi sinir sisteminin yanıtının bir parçası olduğu düşünülmektedir (35). Yapılan çalışmalarda beyin ve spinal kord yaralanmalı hastaların serumlarında osteoblast aktivasyonu bildirilmiş (31), sıçan hücre kültürü çalışmalarında ise; kafa travmalı deney grubunda mezenşimal kök hücrelerin çoğalma yanıtında önemli bir artış olduğu saptanmıştır (35).

Santral sinir sisteminin kemiğin şekillenme sürecini düzenlediği (25) görüşlerinin aksine bazı yazarlar kafa travmasının kemik iyileşmesini hızlandırmadığını, kırık bölgesinde görülen yeni kemik oluşumunun heterotropik osifikasyonun bir formu olduğunu belirtmişlerdir. Garland ve arkadaşları tibia veya femur kırığı olan travmatik beyin yaralanmalı hastalarda kallus artışı ve kırık iyileşme süresinin kısalmasına ilişkin kanıt bulamamışlardır. Bu yazarlar heterotropik osifikasyon ve myositis osifikansın kafa travmalı hastalarda kırık kallus artışı şeklinde yanlış anlaşıldığını belirtmektedirler (19,37,38,39).

Beeton ve ark.'ları kafa travmalı hastalarda IL-6 seviyesinin kırık iyileşmesindeki değişimini incelemişler. Dolaşımdaki IL-6 seviyesini ve onun çözülebilir reseptörünü ve çözülebilir glikoprotein 130'un (sgp 130); kontrol grubu, kafa travmalı kırıklı ve kırıksız hastalarla karşılaştırmışlar. Yaralanmadan sonraki 12 saat içerisinde serum IL-6 düzeyi, kafa travması ve kırıklı hastalarda, kontrol grubuna ve sadece kırık olan hasta grubuna göre yüksek bulunmuş. Ameliyat sonrası ilk bir haftada, kafa travmalı kırıklı hastalar ile sadece kafa travması bulunan hastaların dolaşımlarındaki IL-6 reseptör seviyesinin artmış olmasına karşın anlamlı bulunmamış. Ayrıca sgp130 seviyesi kafa travmalı kırıklı ve kırıksız olgularda azalmış olduğu tespit edilmiş; bu ise IL-6 nın inhibitör etkisine bağlanmıştır (40).

Kemik morfojenik protein-2/4 (BMP-2/4) tüm beyin travmalı ve yumuşak doku yaralanmalı hayvan modellerinde yüksek düzeyde sentezlendiği tespit edilmiştir. BMP ailesi, mezenşimal migrasyonu, proliferasyonu ve farklılaşmayı indüklemektedir. Sonuçta kartilaj ve kemik formasyonunun artışına neden olmaktadır. Scherbel ve ark. beyin yaralanması ile kırık iyileşmesi arasındaki ilişkiyi kemik morfojenik protein (BMP) ile açıklamaya çalışmıştır. Kafa travmasını sıvı perküsyon metodu ile gerçekleştirdikleri deney modelinde sıçan tibialarını kullanmışlar. Birinci grupta travmatik beyin yaralanması (TBY), ikinci grupta TBY ve deneysel kırık oluşturulmuş, üçüncü grup deneysel kırıktan oluşmuş. Son grup ise sadece anesteziye maruz bırakılmış. Çalışma sonunda kalça bölgesinden ve kırık oluşturulan tibia çevresinden kas dokuları incelenmeye alınmış. Tüm kafa travmalı hayvanların kalça ve tibia çevresindeki yumuşak dokuların BMP-2/4 seviyelerinde artış olduğu saptanmış. Tüm tibia kırıklı hayvanların tibia çevresindeki yumuşak dokularında da BMP-2/4 seviyesinde artış

görülmüş, ancak bu hayvanların kalça çevresindeki yumuşak dokuda BMP-2/4'de artış saptanmamış. Sonuçta, muhtemelen kafa travması yoluyla dolaşımda artan bir faktör veya direkt sinir-iletim yoluyla aktif hale getirilen BMP-2/4'ü kapsayan birkaç genin farklılaşması; kafa travmasının ektopik kemikleşmeyi aktive eden mekanizması olabileceği fikrine varılmışdır (41).

Kırık iyileşmesi hormonların, sitokinlerin, ekstraselüler matriksin kompleks etkileşimlerinin etkisi ile kemik formasyonu, rezorpsiyon ve yeniden şekillenme dönemlerinin arka arkaya geldiği yönetsel bir süreçtir. Kırık iyileşmesinin gecikmesi, kaynamama tüm kırıklar içerisinde %5-10 oranında görülebilmektedir (42). Kırık iyileşmesi üzerine etkinliği gösterilmiş olan büyüme hormonu, çeşitli metabolik fonksiyonları ile kemiğin şekillenmesinde önemli bir rol oynar (43). Kırığın başlangıcındaki inflamatuar safhada, granülasyon dokusu oluşur; bu ise, iyileşme ve ortama gelen kapillerler için gerekli olan hücrelerin modülasyonunu ve indüksiyonunu sağlar. Prekürsör hücrelerin aktivasyonu yeni hücre popülasyonlarını oluşturmaya başlar. Bu yeni hücrelerin bazıları diferansiye olarak damarlara, destek hücrelerine, fibroblastlara, kondroblastlara, osteoklastlara ve osteoblastlara organize olurlar. Osteoblastlar, en sonunda yeni kemik ve kıkırdak dokusunun organik matrikslerinin minerilizasyonunu başlatır. İn vitro deneysel çalışmalar ile growth hormonun osteoblast proliferayonunu indüklediği gösterilmiştir (44). Büyüme hormonunun etkisi ile kallus dokusunun daha hızlı geliştiği, klinik stabiliteye daha erken ulaşıldığı, fragmanlar arası boşluğun radyolojik olarak daha erken kapandığı görülmüş (45), lokal veya sistemik uygulamalarının kemik kitlesinde artışa ve buna paralel olarak kemiğin mekanik kuvvetinde artış sağladığı belirtilmiştir (43,44). Çalışmamızdaki grupların radyolojik skorları değerlendirildiğinde büyüme hormon grubunun ortalaması kontrol grubuna oranla anlamlı yüksek tespit edildi ($p<0.05$).

Büyüme hormonu çocuklarda ve adelosanlarda longitudinal büyümede kritik öneme sahiptir. BH eksikliği erişkinlerde kemik kaybı ve kırık riskinin artışı ile ilişkilidir. Koskinen, sıçan tibialarında kapalı kırık oluşturup günlük intramusküler somatotropin vererek yaptığı çalışmasında kallusun daha hızlı oluştuğu, osteogenezisin artığı, kontrol grubuna göre klinik stabiliteye daha erken ulaştığını tespit etmiş, radyografik olarak kırık fragmanlar arasındaki aralığın daha erken kapandığını görmüştür (45). Bak ve ark.'ları sıçanlarda yaptıkları deneysel çalışmada BH' nun doza bağımlı olarak tibia kırıklarında, kırık iyileşmesini sitimüle ettiğini göstermişlerdir (46).

Kontrol grubunun, ameliyat sonrası 1, 2 ve 3. haftalardaki büyüme hormon seviyelerine ilişkin yapılan ölçümlerinde; ameliyat öncesine göre anlamlı yüksek bulundu

($p<0.05$). Ekzojen büyüme hormon verilen grubun 1, 2 ve 3. haftalarda ölçülen serum büyüme hormon seviyeleri de ameliyat öncesine oranla anlamlı yüksek çıktı ($p<0.05$). Bu durum travmaya bağlı dolaşımdaki büyüme hormon seviyesinin arttığını düşündürmekte. Çalışmanın 2, 3. haftalarında gruplar arasında BH düzeylerinde anlamlı bir artış saptanmadı.

Gruplar arası yapılan histolojik değerlendirmede, BH grubunun ortalama skorunun kontrol grubuna oranla anlamlı yüksek tespit edildi ($p<0.05$). Grupların travma sonrası serum Ca seviyelerinde artış saptandı. Kafa travması grubu ile büyüme hormonu grubunun 1, 2 ve 3. haftalardaki serum kalsiyum seviyelerindeki artış ameliyat öncesine oranla anlamlı yüksek seyretti ($p<0.05$).

BH osteoblast üzerindeki büyüme hormon reseptörleri (GHRs) ile doğrudan etkileşim yoluyla ve de lokal olarak üretilen insülin-benzer büyüme faktörleri (IGFs), IGF-bağlayan proteinler (IGFBPs) ve diğer büyüme faktörlerin otokrin, parakrin kompleks etkileşimleriyle kemiğin şekillenmesini sağlar (47,48). Deneysel çalışmalarda BH osteoblast benzeri hücrelerde IGF-1 üretimini artırdığı, IGF-1'in de direkt olarak osteokalsin üretimini uyararak kemik matriks sentezini uyardığı gösterilmiştir (49). BH, osteoblast uyarılmasının yanı sıra, anjiogeneziste, kas dokusunun ve fonksiyonlarının korunmasında, yara iyileşmesinin artmasında etkilidir (43,44,49).

Hayvan çalışmalarında ve in vitro çalışmalarda BH kırık iyileşmesini stimüle ettiği, gösterilirken (46,50,51,52,53), bazı çalışmalarda ise BH kırık iyileşmesini uyardığı gösterilememiştir (54,55,56). Carpenter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yirmi yedi tibial osteotomili ve eksternal fiksatörlü tavşanları iki gruba ayırıp, bir gruba günlük olarak kilo başına 150 mikrogram BH enjekte etmiş. Çalışma sonucunda her iki grup arasında istatistiksel olarak biyomekanik ve radyolojik ölçümlerde fark olmadığını bildirmiştir (54). Northmore-Ball, 5 mg/gün dozda sıçanlara verilen büyüme hormonu ile femur kırıklarının iyileşmesinde herhangi bir etkiyi bulmadıklarını bildirmişlerdir (56).

Andreassen ve Oxlund'un yaptığı çalışmada, intak tibia ve kırık tibia yüzeyine enjekte edilen BH'nun lokal etkisi araştırılmış. 14 günlük BH enjeksiyonu sonrası intakt tibiada dış diafiz çapının arttığı, periost çevresinde yeni kemik formasyonu görülmüş. Karşı tibiada ise sistemik bir etki görülmemiş ve hayvanın kitlesinde artış saptanmamıştır. Diğer bir çalışmada ise bir gruba kapalı tibia kırığı oluşturulup, intramedüller fiksasyon ile stabilize edilmiş. Kırık hattı çevresine lokal BH enjekte edilmiş. Sonuçta kemiğin yük taşıma kapasitesi, sertliği, dış kallus çapı, volümünde artış saptanmıştır. Lokal uygulama sonrası vücut ağırlığı sistemik BH uygulamasına göre yine değişmemiştir (44).

BH'nun sistemik uygulamaları periosteal kemik formasyonu ile diafizel kemik kitlesinde artış sağlarken; kemik kitlesinin artışı kemiğin mekanik kuvvetini de artırmaktadır. Sistemik BH uygulaması anabolik etkiye neden olur, dolaşımdaki IGF-1 seviyesi artışı ile birlikte, vücut kitlesi ve kas kitlesi de artar (44). Çalışmamızda, kontrol ve kafa travması grubundaki sıçanlarda çalışma sonundaki ölçümlerinde kilo kaybı yaşanırken; ekzojen büyüme hormonu uygulanan gruptaki sıçanlarda ise, BH'nun sistemik etkisine bağlı olarak ortalama 4,58 gr kilo artışı saptandı.

Endojen BH sekresyonu pulsatiftir, yapılan çalışmada sıçanlardaki BH sekresyonu pulsatif olarak yaklaşık üç saat aralıklarla oluştuğu belirlenmiştir (46). Jansson ve ark. hipofizi alınmış sıçanlarda uzunlamasına kemik büyümesi ve ağırlık artışının günlük eşit dozlarda verilen büyüme hormonunun 2-8 kez yapılan enjeksiyonlarında; tek enjeksiyon uygulamalarına oranla daha fazla artığını tespit etmişlerdir (57). Bu nedenle, yaptığımız çalışmadaki BH enjeksiyonlarını sabah ve akşam olmak üzere iki eşit doz olarak uyguladık.

Bail ve ark.'nın yaptığı deneysel çalışmada rekombinant büyüme hormonunun sistemik uygulamaları sonucunda, hayvan modelinde oluşturdukları 1cm'lik kemik defektinin, sekonder kemik iyileşmesinde yeni kemik formasyonunu artırdığını göstermiştir. Önceki çalışmalarda yapılan hayvan deneylerinde, distraksiyon osteogenezi ile rekombinant büyüme hormonun, intramemranöz kemik formasyonunda rejeneratif konsalidasyonu artırdığı gösterilmiştir (53).

Lindahl ve ark. farklı konsatrasyonlardaki BH nun, kültürde epifizyal kondrositlerin koloni formasyonları üzerine etkisini araştırmışlar. Sonuçta 10ng/ml deki BH düzeyinin koloni formasyonunu stimüle ettiğini, 40ng/dl de ise maksimum sitimülasyon sağlandığı, daha yüksek dozlarda ise koloni formasyonunun düştüğünü tespit etmişlerdir (58). Bu çalışmada her üç grubun serum BH ve Ca düzeylerinde 3. haftada düşüş saptandı. Neden olarak da; negatif geri besleme mekanizmaları ile serum BH ve Ca düzeylerinin daha fazla artışının baskılandığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak çalışma sonunda elde edilen veriler, kafa travmasının ve büyüme hormonunun kırık iyileşmesini artırdığı yöndeki görüşleri desteklemektedir. Sistemik yan etkilerinin azaltılabilmesi ile gelecekte kırık iyileşme sürecinin hızlandırılmasında BH, tedavi edici bir ajan olarak kullanılabilir. Travmatik beyin yaralanmasının yanıtının dolaşımdaki bir faktörün mü veya doğrudan bir sinir iletim yolunun mu aracılık edip etmediği belirsizliğini korumaktadır. Bulgularımızda travma sonrası kan BH seviyelerinde anlamlı artış mevcuttu. Travmatik beyin yaralanması sonucu oluşan stimülatör molekül veya moleküllerin tanımlanması, kırık iyileşme sürecine yönelik tedavilerde gelişmelere neden olabilir.

ÖZET

Bu deneysel çalışmada büyüme hormonunun ve kafa travmasının kırık iyileşmesi üzerine etkisi araştırıldı. Deneysel çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Cerrahi Bilim Dalı'na başvuruldu ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışmada ağırlıkları 210-295 gram arasında değişen 2,5-3 aylık 38 adet erkek Wistar-Albino sıçan kullanıldı. Rastgele seçilen sıçanlar üç gruba ayrıldı. Kontrol grubunu oluşturan sıçanlara;1.Grup (n=12); femur kırığı oluşturulup intramedüller tespit yapıldı. 2.Grup (n=14); femur kırığı-intramedüller tespit-kapalı künt kafa travması oluşturuldu. 3.Grup (n=12); femur kırığı-intramedüller tespit-ekzojen biyosentetik büyüme hormonu (somatropin) verildi.

Anestezi sonrası sıçanların sağ femurlarında transvers kırık oluşturuldu ve K teli ile intramedüller tespit edildi. Tüm gruplardaki sıçanlar ameliyattan sonraki 28. günde yüksek doz tiyopental sodyum verilerek sakrifiye edildi. Sakrifiye edilen sıçanların sağ femurları, intramedüller tespit materyalleri ile birlikte yumuşak dokulardan disseke edilerek çıkarıldı.

Her üç grubu oluşturan sıçanlardan ameliyattan hemen önce ve ameliyat sonrası 1.haftada, 2.haftada, 3.haftada intrakardiak 1ml kan alınarak; kan büyüme hormonu (BH) ve kalsiyum (Ca) değerlerine bakıldı. Her üç gruba ait sıçanların çalışma sonunda femur grafileri çekildi ve femur kesitlerinden hazırlanan preparatları ışık mikroskobunda incelendi.

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanıldı. Verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, grupların ikili karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grupların kendi içindeki karşılaştırmaları için ise Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı.

Ameliyat sonrası 1, 2 ve 3. haftalarda büyüme hormonu seviyelerine ilişkin yapılan ölçümlerinde; her üç grubun ameliyat öncesi seviyelerine göre sonuç anlamlı yüksek bulundu. Grupların radyolojik skorları değerlendirildiğinde elde edilen sonuçlarda kafa travması grubu ile büyüme hormonu grubunun skor ortalamaları, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit edildi. Yapılan histolojik değerlendirmede büyüme hormon grubunun skorunun kontrol grubuna oranla anlamlı yüksek tespit edilirken, kafa travması grubunun histolojik skor ortalaması kontrol grubuna oranla yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi. Grupların travma sonrası serum Ca seviyelerinde anlamlı artış saptandı.

Sonuç olarak bulgularımız, sistemik olarak BH uygulamasının ve kafa travmasının kırık iyileşmesini artırdığı yöndeki görüşleri desteklemektedir. Özellikle sistemik yan etkilerinin azaltılabilmesi ile BH'nun gelecekte kırık iyileşme sürecinin hızlandırılmasında tedavi edici bir ajan olarak kullanılabilir görüşündeyiz.

ABSTRACT

In this experimental study, the effect of growth hormone and head trauma on fracture healing has been examined. It has been applied to Aegean University Medical Faculty Experimental Surgery Field for this experimental study, and approval has been obtained from Aegean University Medical Faculty Experimental Animals Ethic Committe.

2,5-3-month 38 male Wistar-Albino rats between 210-295gram weight ranges have been used in this study. Rondomized rats have been divided into three groups. Rats which form control group have been called; 1st Group (n=12); femoral fractures was made for that group of rats and intramedullary fixation has been applied. For the 2nd Group (n=14); femoral fractures intramedullary fixation-closed obtuse head trauma was formed. For the 3rd Group (n=12); femoral fractures-intramedullary fixation was applied, exogenous biosynthetic growth hormone (somatropin) was given.

Following anasthesia, transverse fracture was made on the right femor of rats and intramedullary was found by K wire. The rats in all groups, within 28th day after operation, overdoze thiopental sodium were given and sacrificed. Right femors of sacrificed rats have been removed from soft tissues with intramedullary detect materials by dissecting.

1 ml of intracardiac blood samples were taken from all the rats which form three groups within the 1st week, 2nd week and 3rd week before and after operation; blood growth hormone (GH) and calcium (Ca) values were evaluated. Femor graphics of all rats belonging to three groups were obtained at the end of the study and preparates which were made of femor cuts were examined through light microscobe.

SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programme for statistical analysis was used. Kruskal Wallis test was used for intergroups data comparison and Mann-Whitney U test for double comparison of groups were used. Wilcoxon Signed Ranks test was used for the comparison of the groups among themselves.

In respect of measures carried out for the levels of growth hormone within 1st, 2nd and 3rd weeks after operation; growth hormone levels of three groups were found significantly high when compared to the levels before operation. No significant increase was found in GH levels in all three groups within 2nd-3rd weeks of the study. When radiological scores of the groups were evaluated, according to the results obtained, score averages of head trauma group and growth hormone group were found significantly higher than the score average of control group. In histological evaluation carried out, while score of growth hormone group was found significantly higher than the score of control group, statistically it

wasn’t significant. Significant increase was found in post-trauma serum Ca levels of the groups.

In conclusion, our findings support the beliefs that GH application and head trauma has increased fracture healing. Particularly, with the likelihood of decreasing systemic side effects of growth hormone, GH will be able to be used in the future as therapeutic agent for speeding the process of fracture healing.

KAYNAKLAR

1- Buckwalter JA, Einhorn TA, Marsh JL. Bone and Joint Healing. In Rockwood CA, Green DP, Bucholz RW, Heckman JD (ed). Fracture in Adults. Ed 6. Vol 1. Philadelphia, Lippincott Williams-Wilkins, 2006; 297–311.

2- Ege R. Travmatoloji: Cilt 1.Besinci baskı. Ankara, 2001;35-118.

3- Kilicoglu SS. Mikroskobi düzeyinde kırık iyileşmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.2002; 55 (2):143-150.

4- Einhorn TA. The cell and molecular biology of fracture healing. Clin Orthop Relat Res. 1998 ;355:7-21.

5- Phillips AM. Overview of the fracture healing cascade. Injury 2005; 365:5-7.

6- Cornell CN, Lane JM. Newest factors in fracture healing. Clin Orthop Relat Res. 1992;277:297-311.

7- McKibbin B. The biology of fracture healing in long bones. J Bone Joint Surg 1978;60:150-62.

8- Frost HM. The biology of fracture healing. An overview for clinicians. part 1-2. Clin Orthop 1989;248: 283-309.

9- De Palma. The Management of Fractures and Dislocations. 2nd ed. London: W. B. Saunders 1970; 1:10-2.

10- Cruess RL. Healing of bone, tendon and ligament. In: Rockwood CA Jr, Gren DP, editors. Fractures in adults. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1984. p. 153.

11- Miller Mark D. Review of Orthopaedics. 4th edition. 2004; 1-43.

12- Karasu A, Sabanci PA, Cansever T, Hepgul KT, Imer M, Dolas I, Taviloğlu K. Kafa travmalı hastalarda epidemiyolojik çalışma. Ulusal Travma Dergisi 2009;15(2):159-163.

13- Okten AI, Ergun R, Akdemir G. et al. Kafa Travmalarının Epidemiyolojisi: 1450 olgunun verileri. Ulusal Travma Dergisi 1997;3(4):291-297.

14- Ommaya AK. Mechanısms of cerebral concussion, contusıons and other effects of head injury. In Youmans, JR (ed). Neurological Surgery. Volume 4. 2nd Ed. Philadelphia WB. Saunders, 1982, p,1877- 1895.

15- Young B, Rapp RP, Norton JA, Haack D, Tıpps PA, and Bean JR: Early prediction of outcome in head injuried patients. J Neurosurgery 1981; 54: 300- 303.

16- Miller JD, Becker DP. General principles and pathophysıology of head injury. In Youmans JR. Neurological Surgery. Volume 4, 2nd Ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1982, p, 1896- 1937.

17- Hubschman OR, Nathanson DC. The role of calcium and celluler membrane dysfunction in experimental trauma and subaracnoid hemorrhage. J Neurosurg 1985; 62:698–703.

18- Guyton AC. Textbook of Medical Physiology. Volume 2, 7 th. ed. Ankara, Nobel Tıp Kitabevi 1986 p,1261-1291.

19- Morley J, Marsh S, Drakoulakis E, Pape HC, Giannoudis PV. Does traumatic brain injury result in accelerated fracture healing? Injury 2005;36(3):363-368.

20- Marmarou A, Foda MA, Van den Brink W, Campbell J, Kita H, Demetriadou K. A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics. J Neurosurg 1994;80:291-300.

21- Foda MA, Marmarou A. A new model of diffuse brain injury in rats. Part II: Morphological characterization. J Neurosurg 1994;80:301-13.

22- Ucar T, Tanriover G, Gurer I, Onal MZ, Kazan S. Modified Experimental Mild Traumatic Brain Injury Model. J of Trauma-Injury Infection and Critical Care 2006;60(3):558-565.

23- Lane JM, Sandhu HS. Current approaches to experimental bone grafting. Orthop Clin North Am 1987;18:213-25.

24- Huo MH, Troiano NW, Pelker RR, Gundberg CM, Friedlaender GE. The influence of ibuprofen on fracture repair: biomechanical, biochemical, histologic, and histomorphometric parameters in rats. J Orthop Res 1991;9:383-90.

25-Trentz OA, Handschin AE, Bestmann L, Hoerstrup SP et al. Influence of brain injury on early posttraumatic bone metabolism. Critical Care Medicine 2005;33(2):399-406.

26- Ersozlu S, Sariozen B, Ozcan R, Ozer O, Serifoglu R. Kemik iliği ablasyonunun sıçan tibiasının bölgesel biyomekanik özellikleri üzerine etkileri. Acta Orthop Traumatol Turc 2006;40(2):158-163.

27- Turk CY, Baktir A, Karakas ES, Argun M, Sahin V. Kafa travmasının kırık iyileşmesi üzerine etkisi. Acta Orthopaedica Traumatologica Turcica 1992;26: 248-250.

28- Perkins R, Skirving AP. Callus formation and the rate of healing of femoral fractures in patients with head injuries. J Bone Joint Surg Br 1987;69(4):521-4.

29- Spencer RF. The effect of head injury on fracture healing. A quantitative assessment. J Bone Joint Surg Br 1987;69(4):525-8.

30- Stone MH, Newman RJ, Mukherjee SK. Accelereted fracture union in association with severe head injury. J.Bone Joint Surg (Br) 1987;69:493.

31- Bidner SM, Rubins IM, Desjardins JV, Zukor DJ, Goltzman D. Evidence for a humoral mechanism for enhanced osteogenesis after head injury. J Bone Joint Surg Am 1990; 72:1144-9.

32- Newman RJ, Stone MH, Mukherjee SK. Accelerated fracture union in association with severe head injury. Injury 1987;18:241-6.

33- Giannoudis P, Mushtaq S, Harwood P, Kambhampati S, Dimoutsos M, Stavrou Z, Pape HC. Accelerated bone healing and excessive callus formation in patients with femoral fracture and head injury. Injury 2006; 37(9):18–24.

34- Waisman M, Schweppy I. Experimental study on healing of bone fracture using I-dopa. Clin Orthop 1979;142:244.

35- Boes M, Kain M, Kakar S, Nichols F, Cullinane D, Gerstenfeld LC, Einhorn TA, Tornetta PT. The Osteogenic Effects of Traumatic Brain Injury in Experimental Fracture Healing. J. Bone Joint Surg 2006;88A: 738-743.

36- Cengel M, Sükrü Aykol, Tanboğa Gülcan, Baykaner Kemali, Ceviker Necdet. Kafa Travmalarında Ön Hipofiz Hormon Cevabı. Türk Nöroşirürji Dergisi 1990:1:135-138.

37- Garland DE, Rothi B, Waters RL. Femoral fractures in head injuries adults. Clin Orthop 1982;166:219-25.

38- Garland DE, Toder L. Fractures of the tibial diaphysis in adults with head injuries. Clin Orthop 1980;150:198-202.

39- Garland DE, Dowling V. Forearm fractures in the head-injured adult. Clin Orthop Relat Res 1983;176:190-6.

40- Beeton, CA, Chatfield D, Brooks RA, Rushton N. Circulating levels of interleukin-6 and its soluble receptor in patients with head injury and fracture. J Bone Joint Surg Br 2004;86: 912–7.

41- Scherbel U, Riess P, Khurana J, Born C, DeLong W. Expression of Bone Morphogenic Proteins in Rats with and without Brain Injury and a Tibia Fracture; Orthop J 2001;14:85–89.

42- Bail H, Klein P, Kolbeck S, Krummrey G, Weiler A, Schmidmaier G, Haas NP, Raschke MJ. Systemic Application of Growth Hormone for Enhancement of Secondary and Intramembranous Fracture Healing. Horm Res 2002;58 (3):39-42.

43- Raschke M, Rasmussen MH, Govender S, Segal D, Suntum M, Christiansen JS. Effects of growth hormone in patients with tibial fracture: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. European journal of endocrinology 2007;156 (3): 341-51.

44- Andreassen TT, Oxlund H. Local anabolic effects of growth hormone on intact bone and healing fractures in rats. Calcified Tissue International 2003; 73: 258-264.

45- Koskinen EV. The repair of experimental fractures under the action of growth hormone, thyrotropin and cortisone. A tissue analytic, roentgenologic and autoradiographic study. Ann Chir Gynaecol Fenn Suppl. 1959;48(90):1-48.

46- Bak B, Jorgensen PH, Andreassen TT. Dose response of growth hormone on fracture healing in the rat. Acta Orthopaedica Scandinavica 1990; 61: 54–57.

47- Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG, Andreassen TT, Slootweg MC. Growth hormone and bone. Endocrine Reviews 1998; 19: 55-79.

48- Ueland T. GH/IGF-I and bone resorption in vivo and in vitro. European Journal of Endocrinology 2005;152: 327-332.

49- Inzucchi SE, Robbins RJ. Effects of growth hormone on human bone biology. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1994;79:691-694.

50- Kolbeck S, Bail H, Schmidmaier G, et al. Homologous growth hormone accelerates bone healing: a biomechanical and histological study. Bone 2003;33:628–37.

51- Raschke MJ, Bail H, Windhagen HJ, Kolbeck SF, Weiler A, Raun K, Kappelgard A, Skiaerbaek C, Haas NP. Recombinant growth hormone accelerates bone regenerate consolidation in distraction osteogenesis. Bone 1999; 24: 81–88.

52- Raschke M, Kolbeck S, Bail H, Schmidmaier G, Flyvbjerg A, Lindner T, Dahne M, Ronne IA, Haas NP. Homologous growth hormone accelerates healing of segmental bone defects. Bone 2001; 29: 368–373.

53- Bail HJ, Raschke MJ, Kolbeck S, Krummrey G, Windhagen HJ, Weiler A, Raun K, Mosekilde L, Haas NP. Recombinant speciesspecific growth hormone increases hard callus formation in distraction osteogenesis. Bone 2002;30:117–124.

54- Carpenter JE, Hipp JA, Gerhart TN, Rudman CG, Hayes WC, Trippel SB. Failure of growth hormone to alter the biomechanics of fracture-healing in a rabbit model. Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume 1992;74:359–367.

55- Herold HZ, Hurvitz A, Tadmor A. The effect of growth hormone on the healing of experimental bone defects. Acta Orthopaedica Scandinavica 1971;42:377–384.

56- Northmore B, Wood MR, Meggitt BF. A biomechanical study of the effects of growth hormone in experimental fracture healing. Journal of Bone and Joint Surgery Br 1980;62: 391–396.

57- Jansson JO, Albertsson WK, Thomgren KG, Isaksson O. Effect of frequency of growth hormone administration on longitudinal bone growth and body weight in hypophysectomized rats. Acta Physiol Scand 1982; 114(2): 261-5.

58- Lindahl A, Isgaard J, Nilsson A, Isaksson G. Growth hormone potentiates colony formation of epiphyseal chondrocytes in suspension culture. Endocrinology 1986;118(5): 1843-8.