T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR BOZYAKA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ KLİNİĞİ
ŞEF: PROF. DR. OSMAN ARSLAN BORA

HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ VE DENERVASYONUN KIRIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ
(DENEYSEL ÇALIŞMA)

UZMANLIK TEZİ

DR. ŞENOL TUNCEL
İZMİR - 2009

TEŞEKKÜR

Tezimin oluşmasında bilimsel düşünmenin ve çalışmanın tadını almamı ve deneysel çalışmaya teşvik ederek sürecin zevkli hale gelmesini sağlayan danışmanım ve hocam Prof. Dr. Arslan Bora'ya teşekkür ederim.

0rtopedi ve Travmatoloji uzmanlık eğitimi aldığım süre içinde emeği geçen klinik eski şefimiz Prof. Dr. Ahmet Sebik'e, şef yardımcımız Op. Dr. Naci Akpınar'a, bilgi ve becerilerimin artmasında pay sahibi olan uzman ağabeylerimden başta Op. Dr. Bayram Mavuşoğlu olmak üzere Op. Dr. Erdoğan Kutluay'a, Op. Dr. Yusuf Ziya Önal'a, Op. Dr. Nuri Erel'e, Op. Dr. Cansın Kızılay'a, Op. Dr. Cansunar Ege'ye, Op. Dr. Zafer Kement'e, Op. Dr. Tayfun Göre'ye, Op. Dr. Gökhan Toker'e teşekkür ederim.

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, servis ve ameliyathane hemşirelerimize ve personelimize teşekkür ederim.

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde çocuk ortopedisi rotasyonu süresince eğitimime katkıda bulunan Prof. Dr. Haluk Ağuş'a, Doç. Dr. Önder Kalenderer'e ve diğer uzman ağabeylerime ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezim ile ilgili çalışmalarım sırasında emeği geçen Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Cerrahi ve Araştırma Laboratuarı çalışanlarına, Neoks Hiperbarik Oksijen Merkezi'ne ve çalışanlarına, Ege Üniversitesi Makine Mühendisliği Biyomekanik Laboratuarını kullanmama izin veren ve çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen Mak. Müh. Doç. Dr. Hasan Yıldız'a, Mak. Müh. Mehmet Sarıkanat'a ve Mak. Müh. Serap Çelen'e, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü şefi Doç. Dr. Mine Tunakan'a ve Uz. Dr. Arzu Avcı Uçarsoy'a teşekkür ederim.

Sualtı ve Hiperbarik Tıp Uzmanı Dr. Figen Aydın; siz olmasaydınız bu tezi hazırlayamazdım. Çok teşekkür ederim.

Sevgili eşim ve kızım; manevi desteğiniz, gösterdiğiniz sabır ve anlayışınız için teşekkür ederim.

İzmir – Mart 2009 Dr. Şenol Tuncel

İÇİNDEKİLER

sayfa

1. GİRİŞ…….1

2. GENEL BİLGİLER…….2

3. GEREÇ VE YÖNTEM…….....14

4. BULGULAR…….....33

5. TARTIŞMA…….....45

6. ÖZET…….....53

7. KAYNAKLAR…….....54

1. GİRİŞ

Kemiğin devamlılığı bozulduğu andan itibaren kemik bütünlüğünü sağlamak üzere olaylar zinciri başlar ve kırık iyileşmesi karmaşık birtakım hücresel ve biyokimyasal süreçler sonunda gerçekleşir. Bu süreçler birçok faktör tarafından uyarılarak kırık iyileşmesi olumlu ya da olumsuz yönde etkilenebilir (1,2).

Bugüne kadar kırık iyileşmesini uyaran faktörlerle ilgili çok fazla araştırma ve çalışma yapılmış ve sonuçları günlük hayatta kullanılmaya başlanmış ise de bu faktörlerden oksijenin etkisi ile ilgili yapılan çalışmalar yetersiz olup kırık iyileşmesinde oksijenin klinik uygulamaya geçmesine yetecek kanıtı sunamamıştır.

Ayrıca kırık iyileşmesi ve kemiğin yeniden şekillenmesinde periferik sinir sisteminin önemli rol oynayabileceği varsayımından yola çıkarak, son yıllarda giderek artan bir ilgi ile deneysel çalışmalar yapılmış, normal kırık iyileşmesi için periostal innervasyonun gerekli olduğu ve sinir kesisinin kallus oluşumunu etkilediği görülmüştür (3–5).

Son kırk yılda, kırık iyileşmesinin fiziksel faktörlerle sadece gecikmeyeceği, aynı zamanda hızlandırılabileceği de gösterilmiştir. Elektrik stimülasyonu, elektromanyetik alanlar, ultrason, ekstrakorporeal şok dalgası, hiperbarik oksijen uygulanması gibi fiziki faktörlerin kemik büyümesi ve kırık iyileşmesindeki etkileri çeşitli biyolojik sistemlerde incelenmiştir (6–13).

Hiperbarik oksijen tedavisi, 1 atmosferden daha yüksek basınç altında maskeden, başlıktan, ortamdan ya da endotrakeal tüpten oksijen solutulması şeklinde uygulanan medikal bir tedavi yöntemidir (14).

Hiperbarik oksijen tedavisinin kırık iyileşmesi ve kemik rejenerasyonu üzerine etkisi tartışmalıdır. Ancak son yıllarda yapılmış olan bazı çalışmalarda hiperbarik oksijen tedavisinin in-vitro koşullarda insan osteoblastlarının proliferasyonu ve diferansiyasyonunu sağladığı gösterilmiştir (15).

Bu çalışmanın amacı hiperbarik oksijen tedavisinin normal ve siyatik sinir defektinin eşlik ettiği kırıklarda kırık iyileşmesine olan etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KIRIK İYİLEŞMESİ

Kırık; yalnızca kemiği değil beraberinde çevre yumuşak dokuları da etkileyen, kemiğin anatomik bütünlüğünün bozulmasını ifade eden bir tanımdır.

Kırık iyileşmesi; diğer dokuların iyileşmelerinden farklı olarak, kemiğin skar dokusu bırakmadan şekil ve fonksiyon olarak orjinaline en yakın şekilde kendini tamir etmesiyle oluşur. Bu tamir süreci oldukça kompleks ve aynı zamanda oldukça düzenli basamaklardan meydana gelmektedir. Bu süreçteki birçok biyokimyasal ve hücresel basamak; gelişim sırasında büyüme plaklarındaki basamaklarla paralellik göstermekle beraber, kırık iyileşmesinde bu süreç iyileşme ile sınırlıdır ve devamlılık göstermez (16).

Kırık iyileşmesinin temelde 2 tipi vardır (17):

1- Birincil kırık iyileşmesi

2- İkincil kırık iyileşmesi

Birincil kırık iyileşmesi anatomik redükte edilmiş ve rijid tespit uygulanmış durumlarda gerçekleşmekle beraber ikincil tipe göre daha nadirdir. İkincil kırık iyileşmesi ise anatomik olmayan redüksiyonlar ve rijid olmayan tespit sonrası kendiliğinden oluşmakta olup kırık iyileşmesinin çok büyük bir bölümünü oluşturmaktadır.

Kırık iyileşmesi klasik olarak 3 basamakta gerçekleşir (18):

1- Yangı (İnflamasyon) dönemi

2- Onarım dönemi

3- Yeniden şekillenme (Remodelasyon) dönemi

Bu süreç; kesin sınırlarla ayrılmayıp birbiri içine giren basamaklar şeklinde gerçekleşir. Dönemler kendi içlerinde gerçekleşen hücresel aşamalara göre: Hematom oluşumu-inflamasyon-anjiogenez-yumuşak ve sert kallus gelişimi-remodelasyon şeklinde daha ayrıntılı basamaklarda da tanımlanabilir (17).

Kırık iyileşmesinde; medüller kanal-kırık uçları arasındaki interkortikal alan-periost ve subperiosteal alan-çevre yumuşak dokular oldukça önemli dört bölgeyi oluşturur (16,17). Periost ve çevre yumuşak dokular intramembranöz kemikleşme ile kırığı çevreleyen sert kallusu oluştururken, eş zamanlı olarak medüller kanal ve interkortikal alan ise enkondral kemikleşme için öncü olan yumuşak kallusu oluştururlar (17).

Birincil Kırık İyileşmesi

Direkt veya primer kırık iyileşmesi olarak da adlandırılmaktadır.

Kırık uçlarının anatomik redüksiyonu ve rijid olarak tespiti yani mutlak stabilite sağlanması sonucu kortikal veya kansellöz kemikte kallus oluşumu olmaksızın gerçekleşen kırık iyileşmesine *birincil kırık iyileşmesi* adı verilir (1,2,16,18).

Anatomik redüksiyon ve rijid stabiliteye rağmen kırık uçları arasında temas alanları yanı sıra boşluk alanları da yer alır. Bu temas alanları ve boşluk alanlarında iyileşme, farklı şekillerde eş zamanlı olarak gerçekleşir (1).

Temas eden, komprese alanlarda; kırık uçlarının direkt teması sonucu kırık hattında direkt lamellar kemik oluşumu görülür. Kırık hattını kateden osteoklastların açtıkları tünellerde yeni damar oluşumları belirir. Bunların çevresindeki mezenkimal hücreler ve endotelyal hücreler osteoblastlara dönüşecek osteoprogenitör hücre kaynağını oluştururlar. Osteoblastlar kemiğin uzun eksenine paralel bu tünellerde ve iki kırık ucu arasında osteoid sentezler. Depolanan yeni kemik matriksi, içindeki osteositler ve yeni damarlar remodelasyon birimlerini oluşturur. Sonuçta haversien sistem kurulmuş olur. Osteonal migrasyon da denebilir (1,2).

Boşluk alanlarında ise kısa süre içinde mezenkimal hücreler ve yeni damarlar belirir. Osteoblastlar farklılaşarak osteoklastik rezorbsiyon olmaksızın kırık uçları arasında osteoid depolamaya başlar. Bu tamir apozisyonel kemik yapımı ile olur. Büyüme esnasında ve küçük kortikal defekt tamirindeki apozisyonel kemik yapımı ile sıkı benzerlik gösterir. 150-200 *m* boyutlu küçük boşluklar konsantrik lamellar kemik ile doldurulur. Daha büyük boşluklar ise önce immatür kemikle doldurulup daha sonra konsantrik lamellar kemiğe dönüşür. İmplant çıkarıldıktan sonra vida deliğinin tamiri de bu şekilde gerçekleşir. Boşluk dolduktan sonra oluşan yeni kemiğin mekanik ve morfolojik özelliklerinin orijinale yakın hale gelmesi, fragman uçlarının dolaşımının düzenlenmesi için ikinci aşama olan haversian remodelasyon gerçekleşir. Tamir dokusu yeni osteonlara dönüşür (1,2).

Direkt kırık iyileşmesinde baskın olan boşluk alanların tamiridir. Osteonal (haversian) remodelasyon yavaş ilerleyen bir süreçtir. Primer osteonal remodelasyon için anatomik redüksiyon ve rijid komprese tespitin yanı sıra intakt kan damarları gereklidir. Beslenmesi çevre yumuşak dokuya değil intramedüller vaskularizasyona bağımlıdır (1,2).

İkincil Kırık İyileşmesi

İndirekt veya sekonder kırık iyileşmesi olarak da adlandırılmaktadır.

Kemik iliği, periost ve çevre dokularda travma sırasında zarar gören damarlardan olan kanama kırık çevresinde hematom oluşumuna yol açar. Bu hematomun organizasyonu iyileşmenin ilk basamağını oluşturur (2,16). Açık kırıklar ve açık redüksiyon yapılan kırıklarda hematom zarar görür ve bu iyileşme sürecini yavaşlatır. Hematom, fibrin skafold görevi görerek tamir hücrelerinin migrasyonuna neden olur. Trombositler ve zarar gören hücrelerden salınan inflamatuar mediatörler kırık çevresinde ödem ve inflamatuar hücrelerin bölgeye göç etmesini sağlarlar. Bu hücrelerin ve trombositlerin saldığı sitokinler ve büyüme faktörleri; progenitör hücrelerin farklılaşması, çoğalması ve anjiogenezisin sağlanması gibi birçok basamakda rol alırlar (2,16).

Kırık sonrasında vasküler dilatasyon ve proliferasyona bağlı olarak kırık bölgesinde kan akımı bir miktar artar. Erken dönemde periosteal damarlardan kapiller tomurcuklanma ile oluşan damarlanma artışı belirginken, geç dönemde medüller nutrisyen arterler ön plana çıkar. Anjiogenez

için fibroblast growth faktör (FGF) önemli bir mediatör olarak görülmekle beraber bunun nedeni tam olarak açıklanamamıştır (2).

Kırık sonrası kırık uçları kan akımı bozulması sonucu nekroze olur ve ardından nekroze dokular rezorbe olur. Bu rezorbsiyonu; kan ve medulladan gelen monositik öncü hücrelerden gelişen osteoklastlar gerçekleştirir. Osteoblastlar ise kırık hattına göç eden farklılaşmamış mezenkimal hücrelerin farklılaşması ile oluşur (19,20).

Periostun kambiyum tabakasındaki hücreler erken dönem kemik oluşumunu sağlar. Periosteal hücreler çocuk kırıklarında etkin rol oynar, çünkü periost kalın ve çok hücrelidir. Yaşla birlikte periost incelir ve kırık iyileşmesindeki etkinliği azalır. Kırık iyileşmesinde osteogenezisi sağlayan hücrelerin çoğunluğu hematomun yerini alan granülasyon dokusunda bulunur. Bunların bir kısmı yaralanma bölgesinden bir kısmı da dolaşım yoluyla periferden gelen farklılaşmamış öncü hücrelerden gelişir (2).

Kırık hattındaki mezenkimal hücreler çoğalıp farklılaşır ve fibröz doku, kıkırdak, immatür kemik içeren kırık kallusunu üretirler. Tamir sırasında oluşan yumuşak ve sert kallus kırık bölgesini doldurur ve çevreler. Kallusun periferinde periost ve çevre yumuşak dokuların etkisiyle intramembranöz kemikleşme sonucu oluşan sert kallus yer alır. Santralde oksijen yoğunluğunun düşük olduğu bölgede ise, interkortikal alan ve medullanın etkisiyle kıkırdak ve fibröz dokudan oluşan yumuşak kallus gelişir. Burada da kıkırdağın yerini immatür kemik alarak endokondral kemikleşme olur ve kırık fragmanlarının stabilitesi artar. Bu safha kırık çevresinde yeni kemik köprülerin oluşması ve kortikal kemik uçlarının bütünlüğünün sağlanması ile devam eder (2).

Trombositler ve diğer hücrelerden salınan büyüme faktörleri ve diğer lokal mediatörler tamir hücrelerinin fonksiyonlarını düzenlerler. FGF ve transforming growth faktör (TGF-β) kondrosit ve osteoblast proliferasyonunu sağlayarak, kıkırdak ve kemik üretimini uyarıcı etki gösterirler. Dokunun oksijen içeriği kemik veya kıkırdak üretimini belirlemede önemlidir. Oksijen yoğunluğunun düşük olduğu alanlarda kıkırdak oluşurken, yeterli oksijene sahip olan bölgede mekanik ve elektriksel uyarının da etkisiyle kemik oluşumu görülür (2).

Kallus birtakım hücresel aktiviteler sonucunda mineralize olur. Hücreler önce yüksek konsantrasyonda Tip 1 kollajen fibrilleri içeren matriksi sentezler ve sonrasında hidroksiapatit kristallerinin depolanması için uygun ortam hazırlarlar. Mineralizasyonla beraber, oluşan internal ve eksternal kallusun etkisiyle kırık fragmanlarının stabilitesi giderek artmakta ve klinik kaynama oluşmaktadır. Yani ağrısız ve stabil hal almıştır. Radyolojik iyileşme ise klinik iyileşmeden daha geç görülür. Kırık uçları arasında trabeküler ve kortikal kemik köprüleşmesi şeklinde görülür (1,2).

Kırık iyileşmesinin final aşaması tamir dokusunun remodelasyonudur. İmmatür kemiğin yerini matür lamellar kemik alır ve kallusun fazlalık kısmı rezorbe olur. Remodelasyon klinik ve radyolojik kaynama sonrasında uzun süre devam eder. Elektriksel alan remodelasyonu etkiler. Strese maruz kaldığında konveks yüzeyde elektropozitivite, konkav yüzeyde ise elektronegativite oluşur. Elektropozitivite osteoklastik aktiviteyi, elektronegativite ise osteoblastik aktiviteyi uyarır (2). Remodelasyonun en önemli sonucu ise kemiğin mekanik stabilitesinde oluşan artıştır.

2.1.1 Kırık İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Tablo 1. Kırık İyileşmesini Etkileyen Faktörler

- **I.** Sistemik Faktörler
  - **A.** Yaş
  - **B.** Aktivite Seviyesi
    - **1.** Genel immobilizasyon
    - **2.** Uzay Uçuşu
  - **C.** Beslenme Durumu
  - **D.** Hormonal faktörler
    - **1.** Büyüme hormonu
    - **2.** Kortikosteroidler (mikrovasküler osteonekroz-AVN)
    - **3.** Diğerleri (tiroid, östrojen, androjen, kalsitonin, parathormon, prostaglandinler)
  - **E.** Hastalıklar: diabet, anemi, nöropatiler, tabes
  - **F.** Vitamin eksiklikleri: A, C, D, K
  - **G.** İlaçlar: nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), antikoagülanlar, faktör XIII, kalsiyum kanal blokerleri (verapamil), sitotoksinler, difosfonatlar, fenitoin (dilantin), sodyum florid, tetrasiklin
  - **H.** Diğer maddeler (nikotin, alkol)
  - **I.** Hiperoksi
  - **J.** Sistemik büyüme faktörleri
  - **K.** Çevresel ısı
  - **L.** Merkezi sinir sistemi travması
- **II.** Lokal Faktörler
  - **A.** Yaralanma, tedavi veya komplikasyonlara bağlı olmayan faktörler
    - **1.** Kemik tipi
    - **2.** Anormal kemik
      - **a.** Radyasyon nekrozu
      - **b.** Enfeksiyon
      - **c.** Tümor ve diğer patolojik durumlar
    - **3.** Denervasyon
  - **B.** Yaralanmaya bağlı faktörler
    - **1.** Lokal hasarın derecesi
      - **a.** Açık kırık
      - **b.** Parçalı kırık
      - **c.** Yaralanma hızı
      - **d.** Dolaşımda düşük vitamin K1seviyeleri

2. Vasküler desteğin kemiğe ve parçalarına kadar(makrovasküler AVN) veya yumuşak dokulara kadar kaybolması: hasarın şiddeti
3. Kırık tipi ve lokalizasyonu(bir veya iki kemikte, örneğin tibia ve fibula veya sadece tibiada)
4. Kemik kaybı
5. Araya yumuşak doku girmesi
6. Lokal büyüme faktörleri

C. Tedaviye bağlı faktörler

1. Cerrahi travmanın derecesi(kan desteği, sıcaklık)
2. İmplanta bağlı değişen kan akımı
3. İnternal veya eksternal tespitin rijiditesi ve derecesi ve zamanlamaya etkisi
4. Kemik ve yumuşak dokulara etki eden yüklerin derece, süre ve yönleri
5. Parçalar arası temasın derecesi(aralık, kayma, aşırı distraksiyon)
6. Posttravmatik osteogenezi uyaran faktörler (kemik greftleri, kemik morfogenetik proteini(BMP), elektrik uyarımı, cerrahi teknik, aralıklı venöz staz

D. Komplikasyonlarla birlikte olan faktörler

1. Enfeksiyon
2. Venöz staz
3. Metal allejisi

Uhthoff HK: Fracture healing. In Gustilo RB, Kyle RF, Templeman DC: Fractures and dislocations, St Louis, 1993, Mosby.

2.1.2 Kırık İyileşmesinin Uyarılması

Kırıkların büyük çoğunluğu problemsiz bir şekilde iyileşirler. Kırıkların sadece %10' unda kaynamama veya kaynama gecikmesi nedeniyle cerrahi girişim gerekmektedir (21).

Kırık iyileşmesini olumsuz etkileyen çeşitli risk faktörlerinin varlığında ve bazı kaynaması sorunlu bölgelerin taze kırıklarında kırık iyileşmesini hızlandırmak için, kaynama gecikmesi ve kaynamama durumlarında iyileşmeyi uyarmak için kullanılan birtakım biyolojik ve fiziksel yöntemler mevcuttur. Bunların bir kısmı geniş klinik uygulama alanı bulmuşken bir kısmı henüz araştırma aşamasındadır (21).

Biyolojik Yöntemler

Kemik iyileşmesinin hücresel ve moleküler aşamalarının daha iyi anlaşılır hale gelmesi ile ve teknolojideki gelişmelerle, kemik iyileşmesini uyarmak için kullanılan materyaller de çeşitlenmektedir (22).

Farklılaşmamış mezenkimal hücrelerin, çoğalarak osteoprogenitör hücrelere farklılaşmasını ve bu şekilde kemik yapımının uyarılmasını sağlamaya *osteoindüktif etki* adı verilir. Poröz yapı iskelesi olarak, fibrovasküler doku ve osteoprogenitör hücrelerce invaze edilip üzerinde yeni kemik dokusu oluşumuna *osteokonduktif etki* adı verilir. İçerisinde kemik yapımındaki hücreleri barındıran yapı iskelesinin konakçı doku ile uyum içinde yeni kemik oluşumu sağlamasına ise *osteojenik etki* adı verilir (21–23).

Bu amaçlarla otojenik veya allojenik kemik greftleri, otojenik kemik iliği, demineralize kemik matriksi, osteokonduktif biomateryaller ve osteoindüktif büyüme faktörleri kullanılmaktadır (21,23,24).

Biyofiziksel Yöntemler

Kırık iyileşmesinde mekanik koşullar oldukça önemli rol oynar (25,26). Redüksiyon sonrası instabilite veya aşırı distraksiyon kırık iyileşmesini olumsuz etkilerken, buna karşın kontrollü mikrohareket veya kontrollü ritmik distraksiyon kırık iyileşmesini olumlu yönde etkilemektedir (27,28).

Tüm bunlardan yola çıkılarak kırık iyileşmesinin uyarılmasında mekanik koşulların uygun hale getirilmesinin etkileri araştırılmış ve klinik uygulama alanı bulmuştur. Ayrıca kaynamama durumlarında elektriksel veya elektromanyetik stimulasyonun, taze kırıklarda ise ultrasonun ve hiperbarik oksijen tedavisinin kırık iyileşmesini uyarıcı etkileri araştırılmış ve kontrollü klinik çalışmalar uygulanmıştır (21,29)

2.2 HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi kapalı bir basınç odasında bir atmosferden (1 ATA= 760 mmHg) daha yüksek basınç altında maske, başlık veya endotrakeal tüp aracılığı ile aralıklı olarak %100 oksijen solutmak suretiyle uygulanan bir tedavi yöntemidir (14)

Etki Mekanizması

HBO'nun insan vücudu üzerinde temel iki etkisi vardır. Birincisi mekanik etkidir ki dalış kazalarından ya da hava embolisinden sonra ortaya çıkan hava kabarcıklarının ebatlarının küçülmesinde faydalıdır, ikincisi ise vücudun tüm dokularında oksijenin artmış parsiyel basıncı sonucu gelişen etkilerdir.

Bu etkiler sonucu birtakım faydalı mekanizmalar çalışmaya başlar. Bunlar (14,30,31):

1. Hiperoksijenasyon: Kandaki serbest oksijen miktarının artması ile perfüzyonu bozulmuş alanlarda perfüzyon düzelir. HBO tedavisi ile plazma oksijen konsantrasyonu 10-15 kat artar; bu da fonksiyonel kapillerlerde difüzyona uğrayan oksijen miktarının artmasına neden olur. Ancak bu tür hiperoksijenasyon geçici bir durumdur. Doku canlılığının sürdürülebilmesi için düzeltici diğer önlemler alınmalı ya da yeni kan akımı sağlanmalıdır.

2. Neovaskülarizasyon: HBO tedavisinin dolaylı ve geciken bir etkisidir. Radyasyon sonucu hasar görmüş dokularda, refrakter osteomiyelitte ve yumuşak dokunun kronik ülserasyonlarında; fibroblastların bölünmesini arttırır, yeni kollajen üretimine yol açar ve yeni kapillerlerin oluşumunu sağlar.

3. Antimikrobiyal aktivite: Hiperoksinin farklı seviyelerde antimikrobiyal etkide bulunduğu gösterilmiştir.

4. Basınç etkisi: Boyle Gaz Yasası'na göre basınç altında intravaskuler gazların hacmi azalır. Arteryel gaz embolisi ve dekompresyon hastalığında bu etkiden faydalanılır.

5. Vazokonstriksiyon: Hiperoksi nedeni ile meydana gelir, fakat beraberinde hipoksi yoktur. Yanıklarda, kompartman sendromlarında ve yaralı ekstremitelerin akut iskemi durumlarında interstisyel ödemin azalmasına neden olduğundan dolayı kullanılır.

6. Reperfüzyon hasarının azaltılması: Keşfedilen son etki mekanizmasıdır. Reperfüzyon sonucu gelişen hasarın büyük kısmı lökositlerin uygunsuz aktivasyonuna bağlıdır.

HBO Tedavisi Endikasyonları

Hiperbarik oksijen tedavisi endikasyonlarını belirleyen uluslararası kuruluş olan Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS)'nin yayınladığı başlıca endikasyonlar tablo 2'de verilmiştir (30).

Tablo 2. HBO Tedavisinin Endikasyonları
• Hava veya gaz embolisi • Karbonmonoksit zehirlenmesi • Klostridyal enfeksiyonlar (gazlı gangren) • Ezilme yaralanmaları, kompartman sendromu ve diğer akut travmatik iskemiler • Dekompresyon hastalığı • Problemli yaralarda iyileşmenin hızlandırılması • Kan kaybına bağlı anemiler • İntrakraniyal abseler • Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları • Refrakter osteomyelit • Radyasyonun geç dönemde yol açtığı problemler • Problemli cilt greftleri ve flepler • Termal yanıklar

Bu endikasyonlardan ilk beşinde standart tedavi olarak kullanılmakta, geri kalanlarda ise yardımcı tedavi olarak uygulanmaktadır.

HBO Tedavisi Kontrendikasyonları

HBO tedavisi için tek mutlak kontrendikasyon tedavi edilmemiş pnömotorakstır. Göreceli kontrendikasyonlar arasında üst solunum yolu enfeksiyonu, radyografide asemptomatik pulmoner lezyonlar, toraks veya kulak cerrahisi hikâyesi, kontrol edilemeyen yüksek ateş, gebelik, bayılma nöbetleri sayılabilir.

HBO Tedavisinin Komplikasyonları

HBO tedavisinin en fazla rapor edilen komplikasyonu orta kulak barotravmasıdır. Sinüs ağrısı, miyopi ve katarakt, pulmoner barotravma, oksijene bağlı bayılmalar, dekompresyon hastalığı diğer komplikasyonlarıdır.

HBO Tedavisinin Ortopedik Uygulamaları

Ezilme Yaralanmaları ve Akut Travmatik Periferal İskemiler

Travma canlı dokuda değişik derecelerde hasara neden olur. Damar yaralanması veya ödem sonrası meydana gelen iskemi de dokuda hipoksiye yol açar. Hasarlı dokudaki ödem, komşu bölgedeki sağlam dokunun da fonksiyonunu bozabilir. Ödem sonucu hücreler ile kapillerler arasındaki difüzyon mesafesi artmış olur. Hipoksi sonucu hücreler enfeksiyona karşı direnemez hale geldikleri gibi kendilerini tamir etme yetenekleri de kaybolur (32).

Kompartman Sendromu

Kompartman içinde basıncın artması ile kapiller perfüzyon azalır, bu bölgede eritrositler de toplanırlar ve mikrosirkülasyonu bozulur. Plazma bu durumda hala hücrelere kadar gidebilir ancak eritrosit içermediğinden taşıdığı oksijen miktarı çok azdır. Sonuçta tablonun şiddeti ile orantılı olarak iskemi, fonksiyon kaybı ve kompartman içi dokuların nekrozu gelişebilir. Eğer kompartman içi basınç kritik seviyelerin üzerine çıkmışsa cerrahi tedavi (fasyotomi) gereklidir. Fasyotomi sonrası dolaşım normale dönebilir fakat doku hasarı her zaman tamamen normale dönmeyebilir. HBO tedavisinin, kompartman sendromunun önemli komponentleri olan ödem ve iskemiyi düzeltmesi beklenmektedir (33).

Diyabetik Ayak

İyileşmeyen ayak yaraları, diyabetin yaygın ve pahalıya mal olan bir komplikasyonudur ve amputasyona kadar gidebilir. Diyabetik ayakta en yaygın amputasyon nedenleri iskemi, enfeksiyon ve gecikmiş yara iyileşmesidir. Gecikmiş yara iyileşmesi hiperglisemiye ikincil olarak ciltte oksijenizasyonun ve hücresel fonksiyonların bozulmasına bağlıdır.

HBO tedavisi ile lökositlerin mobiliteleri ve bakteri öldürme yeteneklerinin artması sonucu enfeksiyonla mücadele hızlanır, fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezinin artması ile granülasyon dokusu oluşmaya başlar ve ödemin azalması ve yeni kapillerlerin oluşması ile mikrosirkülasyon artar. Böylece yara iyileşme hızı artar, amputasyon gereksinimi azalır ve uzun süreli takipte yaraların tamamen iyileşme oranlarının arttığı saptanır. HBO tedavisi, agresif multidisipliner bir yaklaşımla beraber uygulandığı zaman, ciddi ayak yaralarının tedavisinde ve major amputasyonların azaltılmasında etkili bir yöntemdir (34).

Refrakter Osteomiyelit

Osteomiyelit tedavisinde en önemli konulardan biri enfekte, ölü ve iskemik dokuların agresif şekilde debridmanı ve daha sonra ortaya çıkan ölü boşluğun iyi kanlanan bir doku ile kapatılması gerekliliğidir. Eğer uygun tedavi metodlarına rağmen ısrar ediyor veya tekrarlıyorsa refrakter olarak değerlendirilir. Mader'in bir çalışmasında staphylococcus aureus ile oluşturulan bir deneysel osteomiyelit modelinde, normal ve osteomiyelitli kemikte, HBO tedavisi öncesi ve sonrası oksijen değerleri ölçülmüş ve enfekte kemikte oksijen değerlerinin normal kemiğe göre yarı yarıya düşük olduğu saptanmıştır. Enfekte kemikteki hipoksi,muhtemelen azalmış perfüzyona ve enflamasyon varlığına bağlıdır. HBO tedavisi ile enfekte ve normal kemikteki oksijen değerlerinin arttığı saptanmıştır. Bu değerlerin artması anaerobik organizmalara ve bazı mikroaerofilik aerob organizmalara ölümcül etkiler yapmaktadır, ancak aeroblar etkilenmezler. Ayrıca HBO tedavisi aminoglikozid grubu antibiyotiklerin bakterisidal etkilerini güçlendirir ve lökositlerin bakterisidal aktivitelerini artırır, osteoklast fonksiyonlarını da düzenleyerek nekrotik kemiğin rezorbe edilmesini sağlar. Bu konuda insanlar üzerinde yapılmış, plasebo kontrollü ve çift kör çalışmalar olmamakla birlikte, hayvan deneyleri ve klinik deneyimler kronik refrakter osteomiyelit vakalarında HBO tedavisinin faydalı olduğunu göstermektedir (35,36).

Gazlı Gangren

HBO tedavisinin, konservatif cerrahi ve antibiyotik tedavisi ile kombine edildiği klasik tedavi endikasyonlarından birisi gazlı gangrendir. Hastalık, uygun tedavi edilmediği zaman ekstremite kaybı, hatta ölümle sonuçlanabilir. HBO tedavisi, tanıdan hemen sonra ve erken dönemde kullanıldığı zaman morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltır. HBO tedavisi, gazlı gangrenin ölümcül parçası olan alfa toksin üretimini dakikalar içinde durdurur ve dokunun likefaksiyona gitmesini önler. Böylece ileri düzeyde debridman ve amputasyon gereksinimini azaltır. Daha geç kalınan olgularda ise canlı ve cansız dokular arasındaki demarkasyon hattının daha belirginleşmesini sağlar ve gereksiz doku eksizyonunu önler (37).

Nekrotizan Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Bu grup içerisinde krepitan anaerobik sellülitis, progresif bakteriyel gangren, nekrotizan fasiitis ve non-klostridiyal miyonekrozis sayılabilir. Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları, tipik olarak travma, cerrahi veya yabancı cisimler sonrası tek veya birden fazla bakterinin yol açtığı enfeksiyonlardır. Bu tür enfeksiyonlar daha çok diyabetik ve damarsal problemleri olan hastalarda görülürler. Cerrahi debridman ve antibiyotik tedavisine yardımvı olarak HBO kullanımı, anaerobik bakteriyel üremeyi durdurur ve vücudun enfeksiyona olan direncini arttırır. Bu enfeksiyonlarda asıl tedavi cerrahi ve antibiyotik tedavisidir. Ancak yüksek riskli olgularda, yeterli cerrahi ve antibiyotiğe rağmen enfeksiyon ilerliyorsa HBO tedavisi uygun olabilir (38).

Sorunlu Cilt Greftleri, Flepler ve Reimplantasyonlar

Granülasyon dokusunun gelişmemesi nedeni ile greft ve flep cerrahisi başarısızlıkla sonuçlanabilir. Bu vakalarda HBO tedavisi ile dokulardaki oksijen gradienti artar, anjiogenezis ve fibroplazi için güçlü bir uyaran ortaya çıkar. HBO tedavisinin bu tür hastalarda erken dönemde uygulanması sonuçların daha iyi olmasına neden olur. HBO flebin yaşayabilirliğini ve canlı doku miktarını artırırken, sepsis riskini azaltır. Benzer şekilde reimplantasyonlar sonrası da etki gösterir ve iskemi-reperfüzyona bağlı hasarları en aza indirir (39,40).

Osteonekrozlar

Osteonekroz patogenezinde intraosseöz damarların tıkanması(orak hücreli anemi, yağ embolisi), damar lümenlerinin miyointimal kalınlaşması ya da damar endotelindeki progenitör hücrelerin alkol veya steroid hormonların etkisi ile lipositlere farklılaşıp lümeni tıkadıkları bilinmektedir. İskemi, hipoksi ve kemik beslenmesinin bozulmasına yol açar, bu da kemikte nekroz gelişmesine sebep olur. En sık femur başında olmak üzere, humerus ve tibiada da görülebilir. Femur başında kollaps ortaya çıktıktan sonra prognoz kötüleşir. Günümüze kadar bildirilen konservatif tedavilerin sonuçları başarısızdır. Ancak, HBO tedavisi avasküler nekrozlarda kullanılmaya başlanmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir (41–43).

Spor Yaralanmalarının Tedavisi

HBO tedavisi spor yaralanmalarının tedavisinde önemli bir yer tutar. HBO tedavisine yaralanmadan hemen sonra başlanabilir. Ancak oksijen, Uluslar arası Olimpiyat Komitesince doping olarak kabul edilmekte ve kullanımına izin verilmemektedir. Sporcunun kas, tendon ve ligament yaralanmalarında HBO tedavisi, akut dönemde şişlik ve ağrıyı azaltır, iyileşmeyi hızlandırır ve sporcunun aktif çalışmalara daha çabuk dönmesini sağlar (44,45).

Diğer Ortopedik Uygulamalar

HBO tedavisi savaş alanındaki birçok yaralanmada, romatoid artrit tedavisinde, kırık iyileşmesinin hızlandırılması, kaynamamaların tedavisinde ve kemik greftlerinin inkorporasyonu gibi alanlarda yaygın olmamakla birlikte bazı ülkelerde kullanılmaktadır. Kırıkların yaklaşık %3-5'inde kaynama gecikmesi veya kaynamama problemi ile karşılaşılmaktadır. Kaynamamanın en önemli nedenlerinden birisi, kırık uçlarında yeterli kan akımının sağlanamamasıdır. Kırık ortamında oksijen oranının düşük olması, kıkırdak gelişimine neden olmaktadır. Benzer mekanizmalarla kemik grefti uygulanan hastalarda da HBO tedavisinin faydalı etkileri olmaktadır. Yapılan hayvan deneyleri hiperbarik oksijen tedavisinin gecikmiş kırık iyileşmesini veya kaynamamayı tedavi etmede kullanılabileceğini göstermesine rağmen bu yöntemin klinik uygulanımı hala tartışma konusudur (46–49).

2.3 BİYOMEKANİK TESTLERDE GENEL KAVRAMLAR

Stres(Gerilme)(σ): Bir materyalin gövdesine etkiyen kuvvete karşı internal direncini gösterir. Kuvvetin büyüklüğünün, kuvvetin uygulandığı alana bölünmesiyle elde edilen bir orandır. Kısaca gerilme, birim alana düşen kuvvettir.

$$\sigma=F/A$$

Stresin standard birimi Pascal(Pa)'dır.

Strain(Birim şekil değiştirme)(ε): Bir materyalin, bir veya birkaç kuvvet altındaki birim şekil değişikliğini gösterir. Birim şekil değiştirme, materyalin boyundaki değişmenin(ΔL), orijinal boyuna(Lo) bölünmesiyle elde edilen orandır.

$$\varepsilon=\Delta L/Lo$$

Strain birimsiz bir ölçümdür. Doğrudan ölçülüp cm/cm veya mm/mm olarak kaydedilebileceği gibi yüzde olarak da belirtilebilir.

Sertlik: Bir materyale uygulanan kuvvetin(F), materyalde oluşan deformasyona(ΔL) bölünmesiyle elde edilir. Birimi N/m'dir.

Elastisite (Young's) Modülü: Bu değer bir cismin yüzey alanına uygulanan kuvvetin(stres), o cismin boyundaki birim şekil değiştirmeye (strain) olan oranıdır.

$$E=\sigma/\varepsilon$$

Bir başka deyişle bir maddenin şekil değiştirme özelliklerini belirleyen parametrelerden biridir ve bu değerin yüksek olması maddenin zor şekil değiştirdiğini, düşük olması ise kolay şekil değiştirdiğini gösterir.

Enerji Depolama Kabiliyeti(υ): Bir materyalin enerji depolama kabiliyeti, üzerine uygulanan yükü, darbeyi emebilme özelliğini yani kolay kırılıp kırılmadığını gösterir.

Materyale uygulanan kuvvet ve oluşan deformasyon grafiği çizildiğinde eğri altında kalan alan hesaplanarak bulunur.

2.3.1 BİOMEKANİK TESTLERDE YÜKLENME BİÇİMLERİ

Kompresif(Bası) ve Tensil(Çeki) Yüklenme: Kuvvet örneğin yüzeyine dik olarak, örneğe doğru veya örnekten uzaklaşacak şekilde uygulanır.

Bending(Eğilme): Eğilme, kemiğin konveks yüzünde tensil kuvvetler ve uzama yaparken, konkav yüzde kompresif güçler ve kısalma yaratır. Eğilmeyi oluşturan güçler sıklıkla aksiyel ve transvers yüklenme ile beraberdir**.**

Torsiyonel(Burulmalı) Yüklenme: Bu tip yüklenmede, bir uzun kemik silindiri torsiyonel kuvvet altında döndürülür ve makaslama stresi gelişir.

2.4 DENEYSEL HAYVAN MODELİ OLARAK SIÇANLAR

Sıçanlar kırık iyileşmesinde yaygın olarak kullanılan deneklerdir ve geniş çalışma grupları için uygundur. Maliyeti düşüktür, diğer deney modellerine göre bulunması daha kolaydır ve daha dayanıklıdır. Deney hayvanlarında tasarlanan kırık modelleri, kırık tedavisinde birçok problemin çözümüne yardımcı olmuştur. Temel kemik biyolojisi, kırık iyileşmesinin biyolojik temelleri, deney hayvanlarından elde edilen bilgilere dayanmaktadır. Sıçan ve fare gibi kemirgenlerin haversiyan sistemine sahip olmamaları ve anatomik olarak küçük yapıda olmaları dezavantaj oluşturur. Tavşan ve kedi gibi filojenik olarak üst sınıflara yükseldikçe haversiyan sistemi ortaya çıkmaya başlar.

Fare modellerinde internal fiksasyon kullanımı sınırlıdır, kemiğin dayanıklılık ve sertliğinin in vivo değerlendirilmesi zordur. Aynı kemikten biyokimyasal, histolojik ve mekanik değerlendirme yapmak için numune alınabilmesi mümkün olmayabilir. Deneye başlamadan önce pilot deney yapılması, modelin tasarımında ve deney hayvanlarının sayısının belirlenmesinde faydalı olur. Hiltunen ve arkadaşları 0.2 mm intramedüller çivi kullanarak fare tibialarında standart kırık modelini tanımlamışlardır (50).

Sıçanların femur, tibia, fibula, radius ve ulnaları ile kırık modelleri yapılmıştır. Kırıktan önce intramedüller çivi kullanımı ve daha sonra osteotomi yapılması sık kullanılan bir modeldir. Sıçan femur ve tibialarında intramedüller çivi kullanılarak oluşturulan kırık modeli, deney süresince hayvanlara serbest dolaşım imkânı verirken, daha sonra intramedüller çivinin çıkartılması mekanik çalışmalara izin verir. Ancak kırık oluştuktan sonra, kırığın kaynaması stabil olmayan koşullarda değişiklikler gösterir. Stabil osteosentez sağlandığı durumlarda eksternal kallus oluşumu görülmezken, stabil olmayan kırık kaynamasında ise kaynama eksternal kallus dokusu oluşumu ile başlar (51).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Cerrahi Bilim Dalı'na başvuruldu (17.1.2008) ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan onay alındı (13.3.2008; Sayı: 2008-14).

Çalışmamızda EÜTF Deneysel Cerrahi ve Araştırma Laboratuarlarından temin edilen 32 adet Wistar albino cinsi, ağırlıkları 240-300 gr arasında değişen ve yaş ortalaması 5 ay olan erkek sıçanlar kullanıldı. Ameliyat öncesi ve sonrası standart laboratuar yemi ve su ile beslendi. Biyolojik ritme uygun olarak 12 saat karanlık, 12 saat aydınlıkta 4'erli kafeslerde barındırıldı. Sıçanların bakım ve ameliyatları EÜTF Deneysel Cerrahi ve Araştırma Laboratuarlarında yapıldı.

Çalışma Grupları

Rastgele seçilmiş 8'er sıçandan ibaret 4 grup oluşturuldu. Kafeslerin üzerine grup numaraları, açıklaması ve ameliyat tarihleri yazıldı.

I. grup: Femur kırığı + HBO tedavisi

II. grup: Femur kırığı

III. grup: Femur kırığı - Siyatik sinir defekti + HBO tedavisi

IV. grup: Femur kırığı - Siyatik sinir defekti

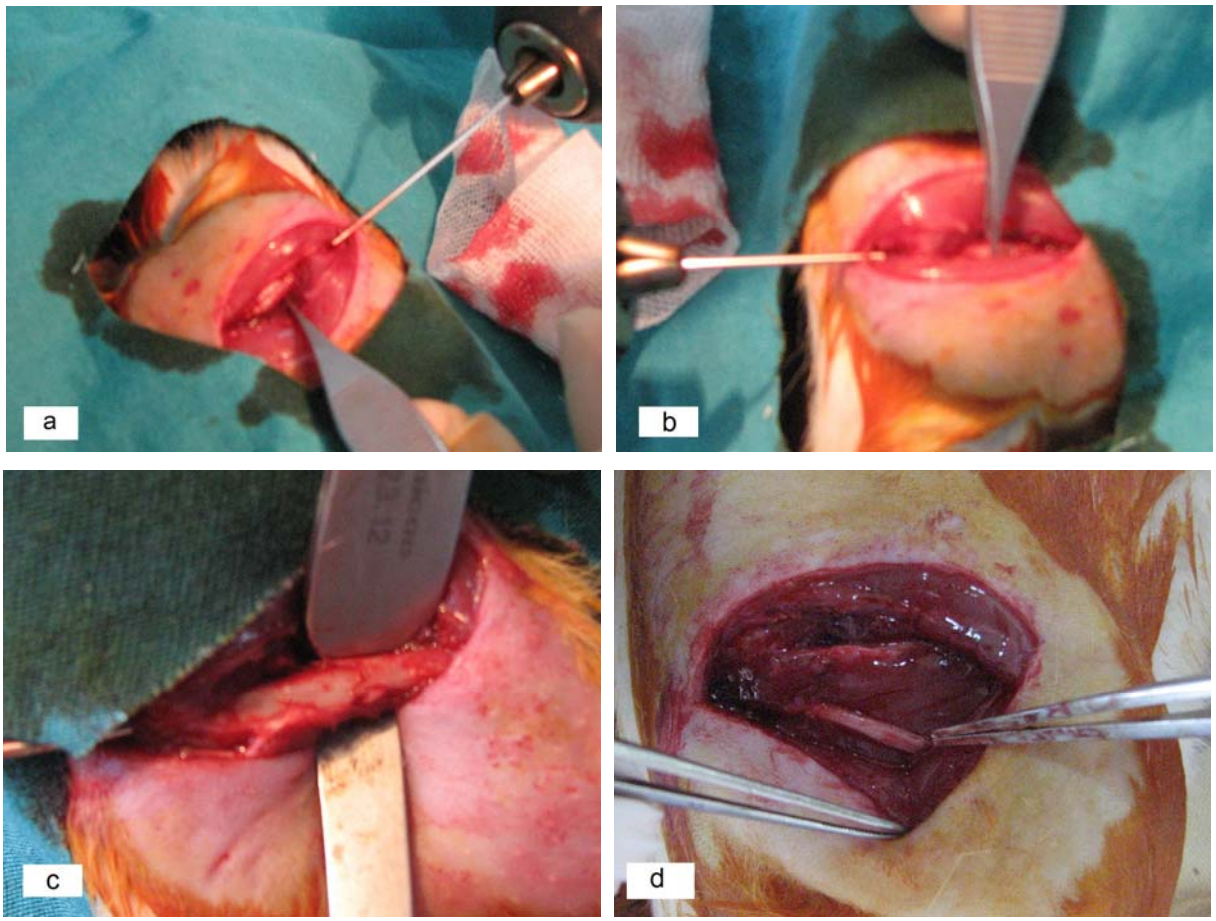
Çalışma Aşamaları

1.aşama (Cerrahi İşlem)

Bu aşamada ameliyat öncesi tüm sıçanlara sağ kalçadan intramuskuler olarak uygulanan 100mg/kg Ketamin HCl (Alfamine®) ve 10mg/kg Ksilazine HCl (Alfazyne®) ile anestezi sağlandı. Ardından enfeksiyon profilaksisi için 0,2 ml Sefazolin Na (Sefazol®) sol kalçadan intramuskuler olarak verildi.

Sağ uylukların dış yan yüzü tıraşlanıp temizlendikten sonra antiseptik olarak Povidon iyot (Baticon®) sürülerek cerrahi alan hazırlığı yapıldı. I. ve II. gruptaki sıçanların uyluk lateralinden longitudinal insizyonla girilerek vastus lateralis ve hamstring kasları arasından femura ulaşıldı. Femur bir dişli pensetle tutularak şarjlı matkap yardımıyla 1.2 mm'lik Kirschner teli trokanter majorun tepesinden intramedüller gönderilerek tespit yapıldı. Ardından mini kostatom ile femur 1/3 orta bölgede sıçanlarda mevcut olan 3. trokanterik sırtın bittiği yerden kırık oluşturuldu. Stabilite elle kontrol edildikten sonra Kirschner teli üst kısmı kesilerek sakrifikasyon aşamasında kolay çıkarılabilmesi amacıyla ucu eğilip cilt altında bırakıldı. III. ve IV. gruptaki sıçanlara aynı işlem uygulandıktan sonra siyatik sinir eksplore edildikten sonra, yaklaşık 1,5 cm'lik sinir eksizyonu yapılarak defekt oluşturuldu.

Tüm gruplarda fasya ve cilt absorbe olabilen sütür materyali ile sütüre edildi. Sıçanlara alçı veya atel gibi herhangi bir dış tespit uygulanmayıp kafeslerinde serbest olarak hareket etmelerine izin verildi.



Resim 1: Cerrahi İşlem

a. İnsizyon, femurun ortaya konması, trokanter majorun tipinin bulunması
b. Femurun sabitlenerek K teli ile intramedüller tespit
c. Femurda kırık oluşturulması
d. Siyatik sinir eksplorasyonu

2.aşama (HBO Tedavisi)

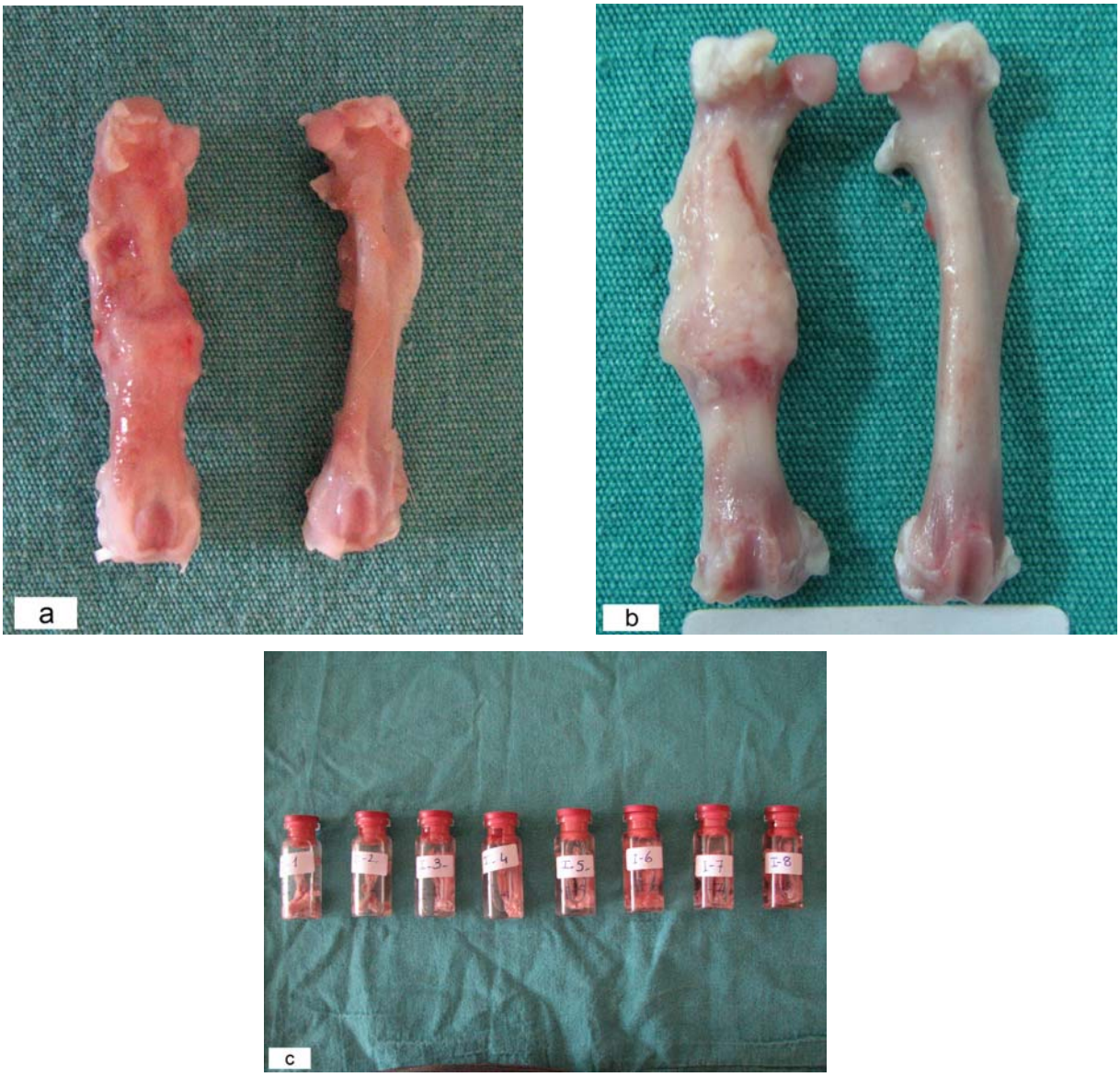
I. ve III. gruptaki sıçanlara, ameliyattan sonraki 1. günden itibaren 20 gün boyunca 2,5 ATA (atmosphere absolute) basınç altında, günde 120 dakikalık tek seans şeklinde uygulandı. Tedavi Özel Neoks Hiperbarik Oksijen Tedavi Merkezinde bulunan çok kişilik basınç odası içerisinde gerçekleştirildi. Sıçanlar bu işlem için özel olarak yaptırılan 100*100*75 cm boyutlarında kapalı metal bir kafes kullanılarak basınç odasına konuldu. Kafes içerisinde ratların gruplarının karışmaması için III. gruptaki sıçanların kuyrukları keçeli kalem ile boyandı.Tedavinin 10 dakika süren basıncın artırıldığı kompresyon(dalış) evresinde, kafesin kapağı açık tutularak basıncın 2,5 ATA'ya eşitlenmesi sağlandı. Ardından sıçanların içinde bulundukları kafesin kapağı kapatılarak 100 dakika boyunca özel giriş ve çıkış deliklerinden %100 oksijen ventilasyonu sağlandı. Basıncın azaltıldığı dekompresyon (çıkış) evresi de 10 dakika sürdü.

Resim 2: HBO Tedavisi

a. Çok kişilik basınç odası
b. Kapaklı metal kafes
c. Sıçanların kafese yerleştirilmesi
d. Tedavi esnasındaki görünüm

3.aşama (Sakrifikasyon)

Tüm gruplardaki sıçanlar ameliyattan sonraki 29. günde 100 mg/kg Tiopental Sodyum verilerek sakrifiye edildi. Sıçanların her iki femurlarını incelemeye almak için kalça ve dizden dezartikulasyon yapıldı. Kırık oluşturulan tarafın kallus dokusuna zarar vermemeye özen gösterilerek femurların çevresindeki yumuşak dokudan sıyrıldı ve intramedüller tespit materyalleri çıkarıldı. Örneklerin karışmaması için üzerlerinde grup numarası yazılı serum fizyolojik dolu flakonlara yerleştirildi ve aynı gün içinde röntgen filmleri çekildi.



Resim 3: Sakrifikasyon aşaması

a. Rezeksiyon sonrası her iki femur

b. Kallus dokusu korunarak yumuşak dokuları temizlenmiş halde

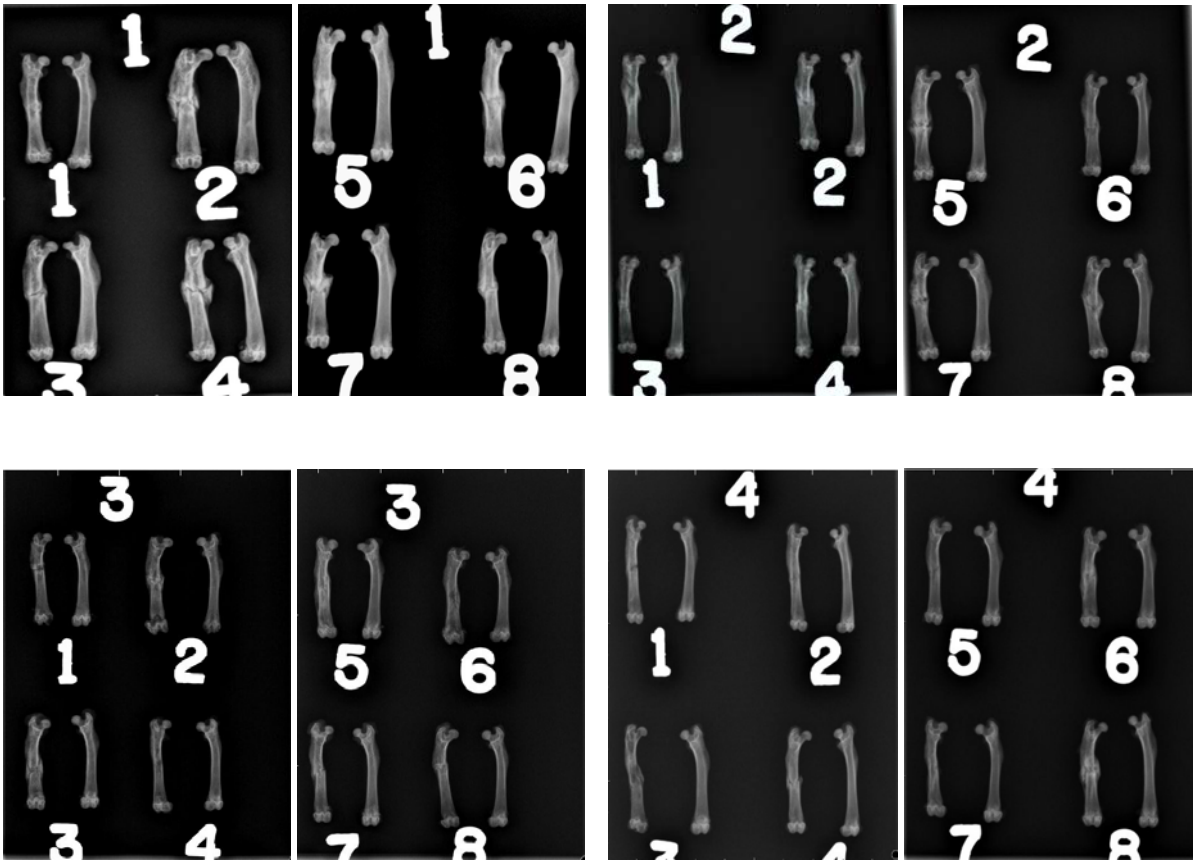
c. Numaralandırılmış flakonlar içinde taşıma

4.aşama (Değerlendirme)

Değerlendirmeye tüm sıçanların kırık oluşturulan(sağ) ve sağlam(sol) femurları dahil edildi.

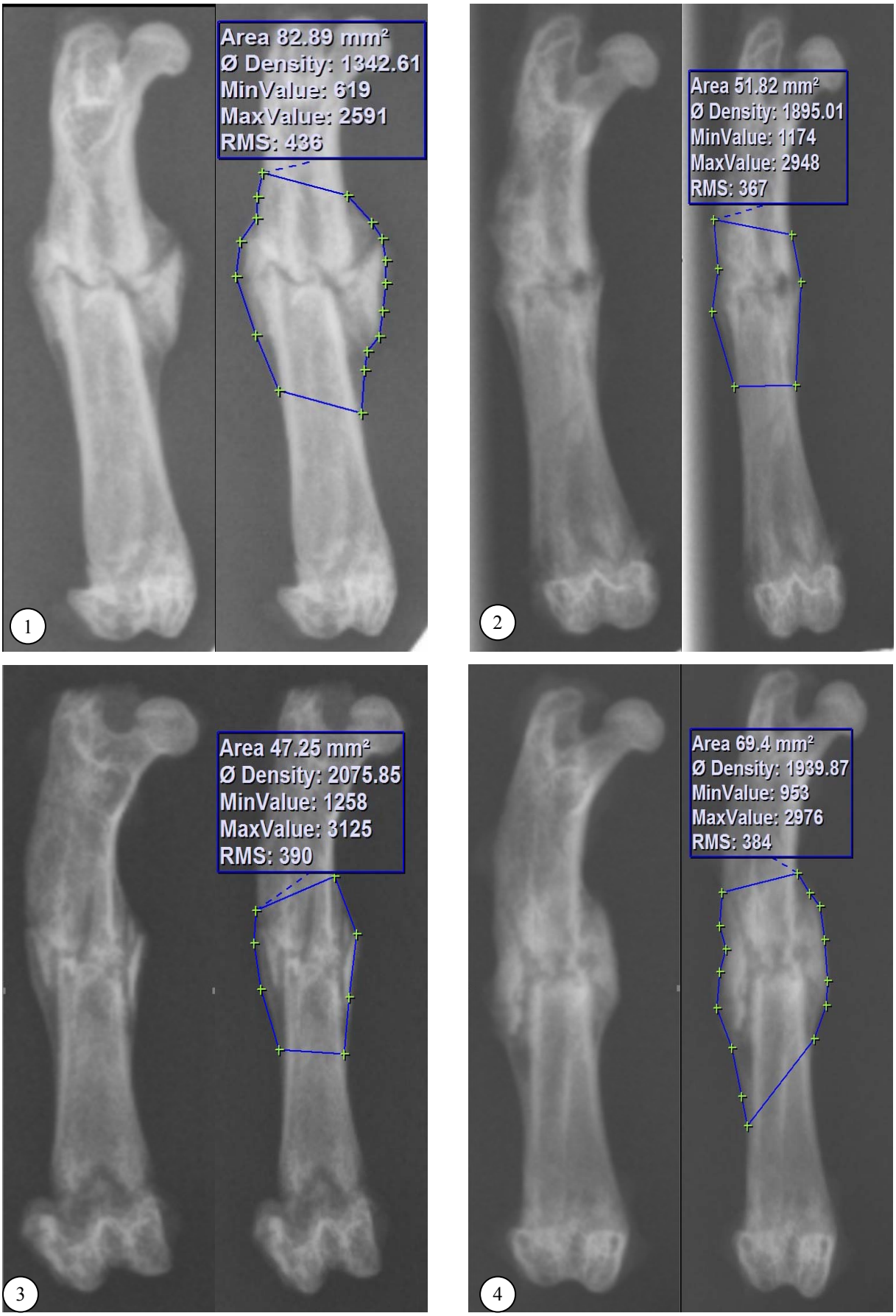
Radyolojik değerlendirme

Her gruptaki sıçanlara ait sağ ve sol femurlar, üzerlerinde grup ve denek numarası yazılı, içlerinde serum fizyolojik dolu flakonlara konarak, sakrifiye edildikleri gün, röntgen çekimlerinin yapıldığı merkeze götürüldü. Röntgen çekimleri Philips Optimus marka röntgen cihazı ile ışın tüpü kemik örneklere 110 cm mesafede olacak şekilde 48 kV ve 6.30 mAS/s de yapıldı. Tüm örnekler kurşun belirteçlerle numaralandırılarak ön-arka pozisyonda çekim yapıldı. Elde edilen dijital röntgen görüntüleri DICOM formatında bilgisayara aktarıldı.



Resim 4: Gruplara ait tüm femur örneklerinin röntgen görüntüleri

Hipax Diagnostic Workstation programı kullanılarak röntgen görüntüleri üzerinde femurların kallus alanları ölçüldü ve değerler kaydedildi. Kallus alan ölçümleri, görüntülerin hangi gruba ait olduğunu bilmeyen bir ortopedi hekimi tarafından yapıldı.

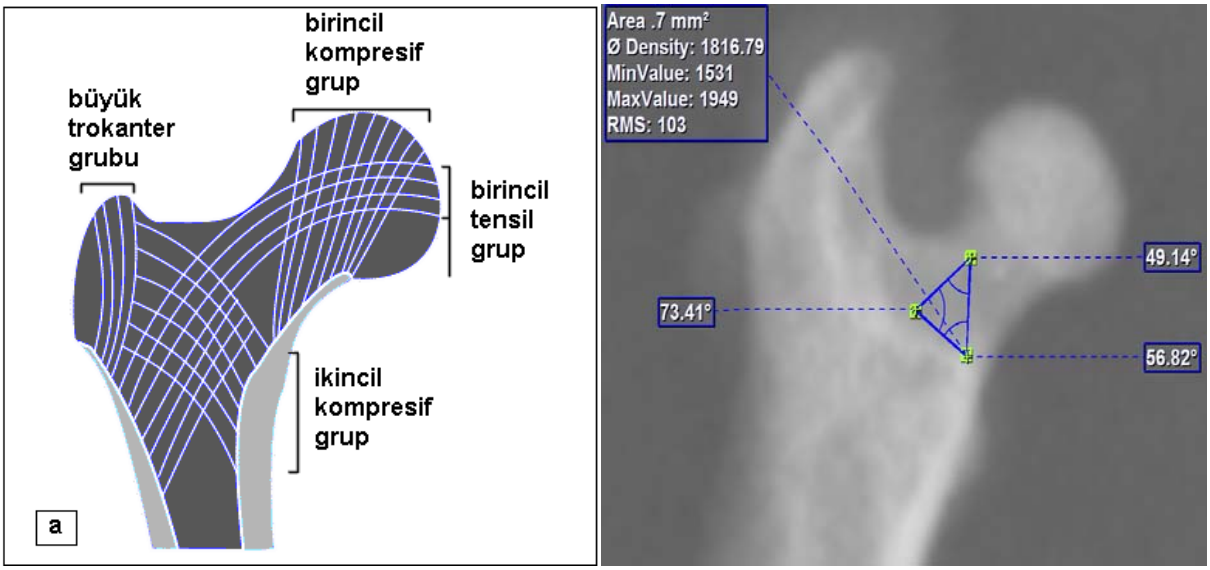


Resim 5: sırasıyla 1.,2.,3.,4. gruba ait birer femur örneğinin kallus alanları ve ölçümleri

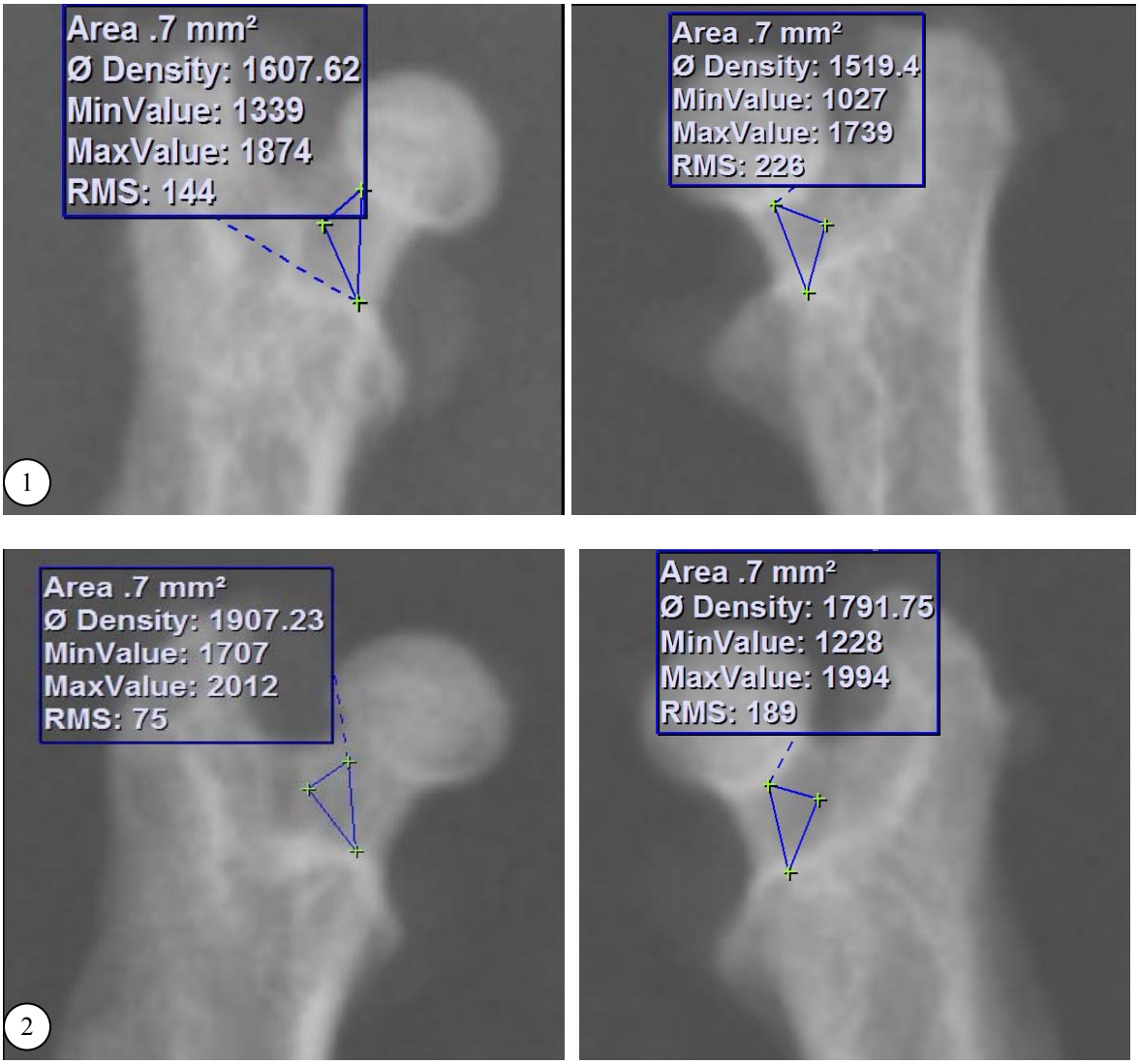
Yine Hipax Diagnostic Workstation programı kullanılarak röntgen görüntüleri üzerinden kemik kalitesini değerlendirebilmek amacıyla her femur boynunda Ward's üçgeni simüle edildi ve bu bölgenin yoğunluğuna bakıldı.

Ward's Üçgeni: Femur boynunda birincil ve ikincil kompresif grup ile birincil tensil grup arasında kalan osteopenik alana denir.

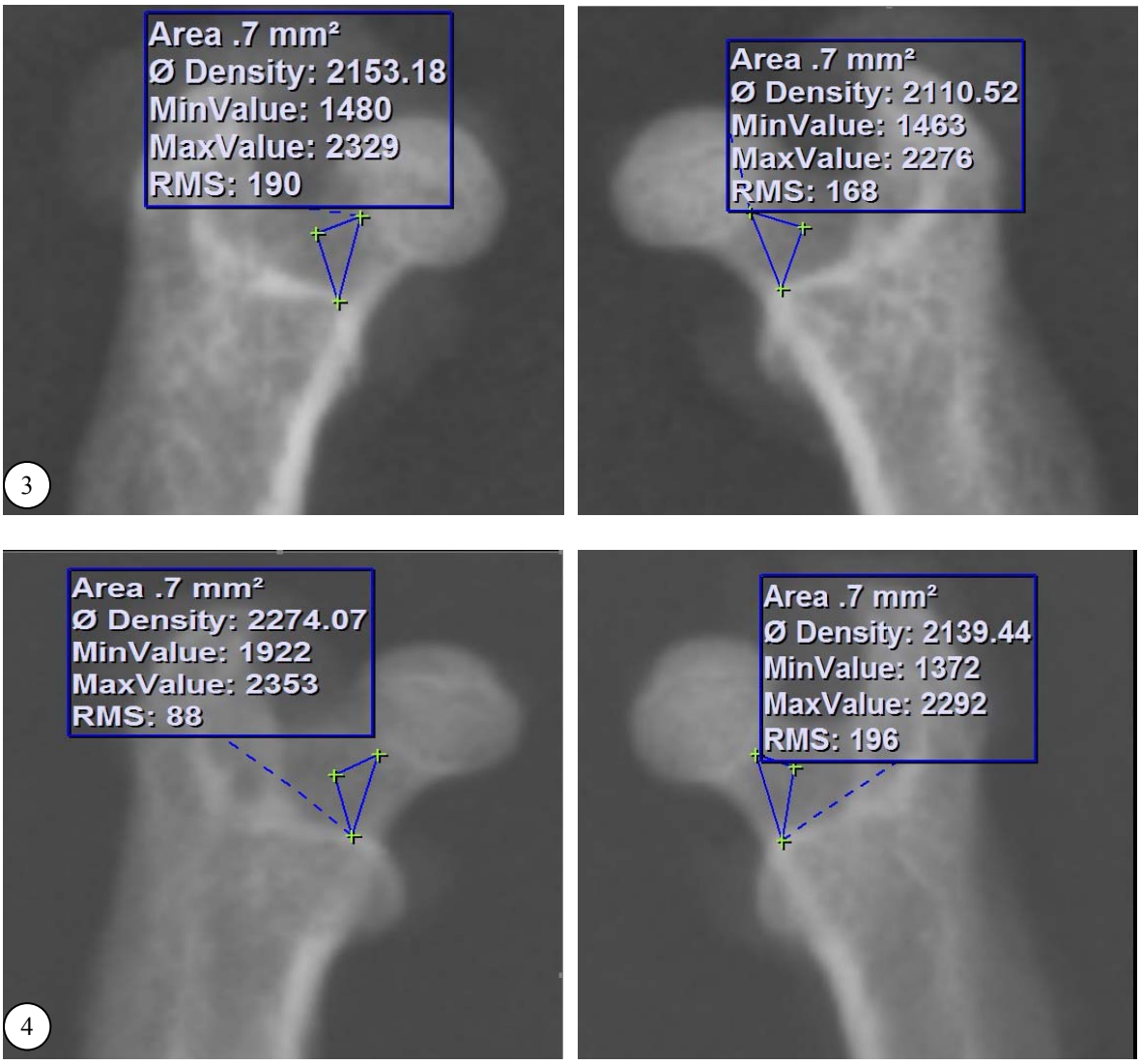
Ward's üçgeni oluşturmada, sıçanlarla ilgili böyle bir alan tanımlanmadığından insanlardaki Ward's üçgeninin şekli ve bulunduğu bölge dikkate alınarak her femur boynunda aynı noktalardan çizilen ve her biri aynı iç açılara ve aynı alana sahip yoğunluğun en az olduğu alan Ward's üçgeni olarak değerlendirildi.



Resim 6: a.İnsan femur Ward's üçgeni b.sıçan femur Ward's üçgeni örneği

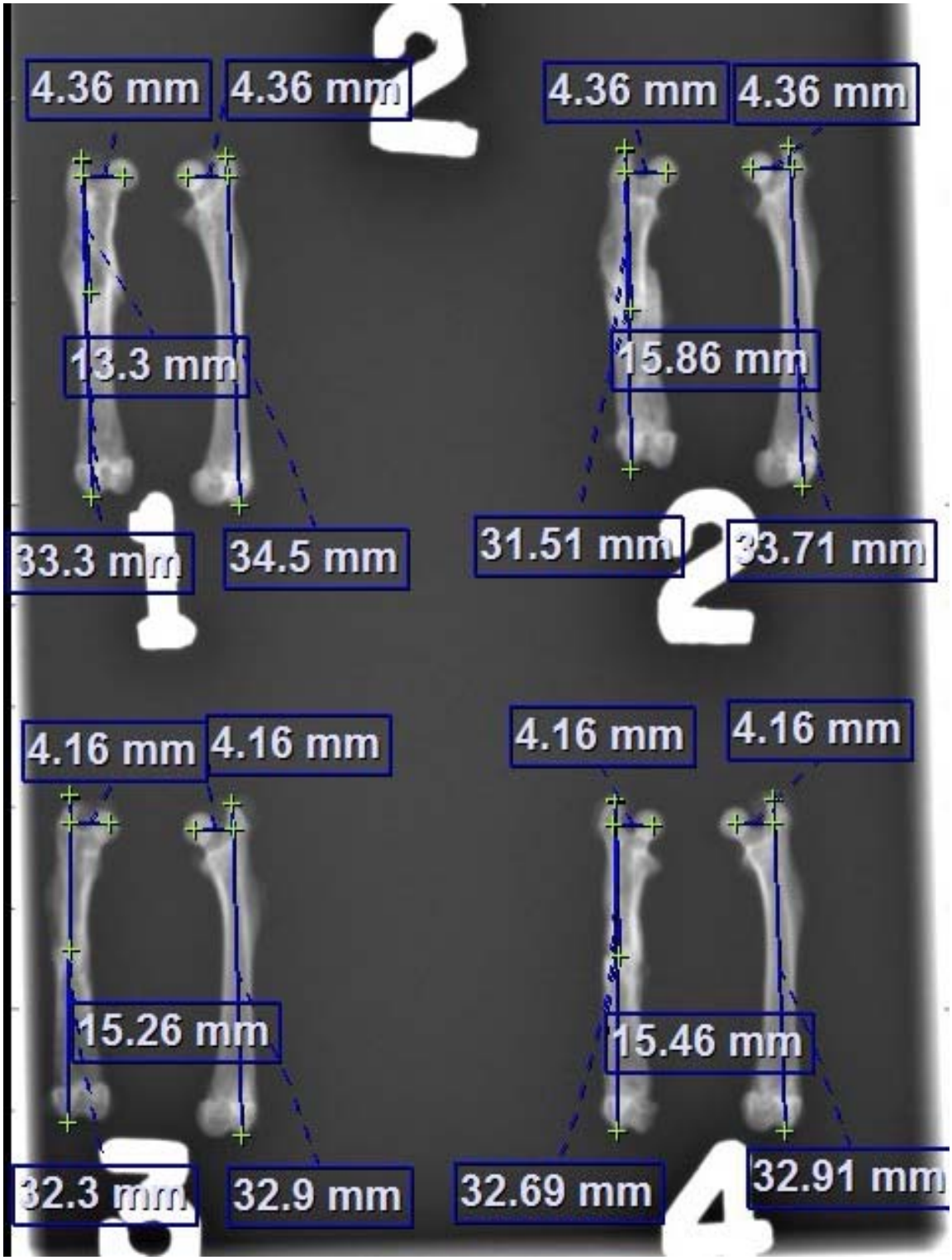


Resim 7: 1. ve 2. gruba ait deneklerin her iki femur boyun Ward's üçgeni ölçümleri

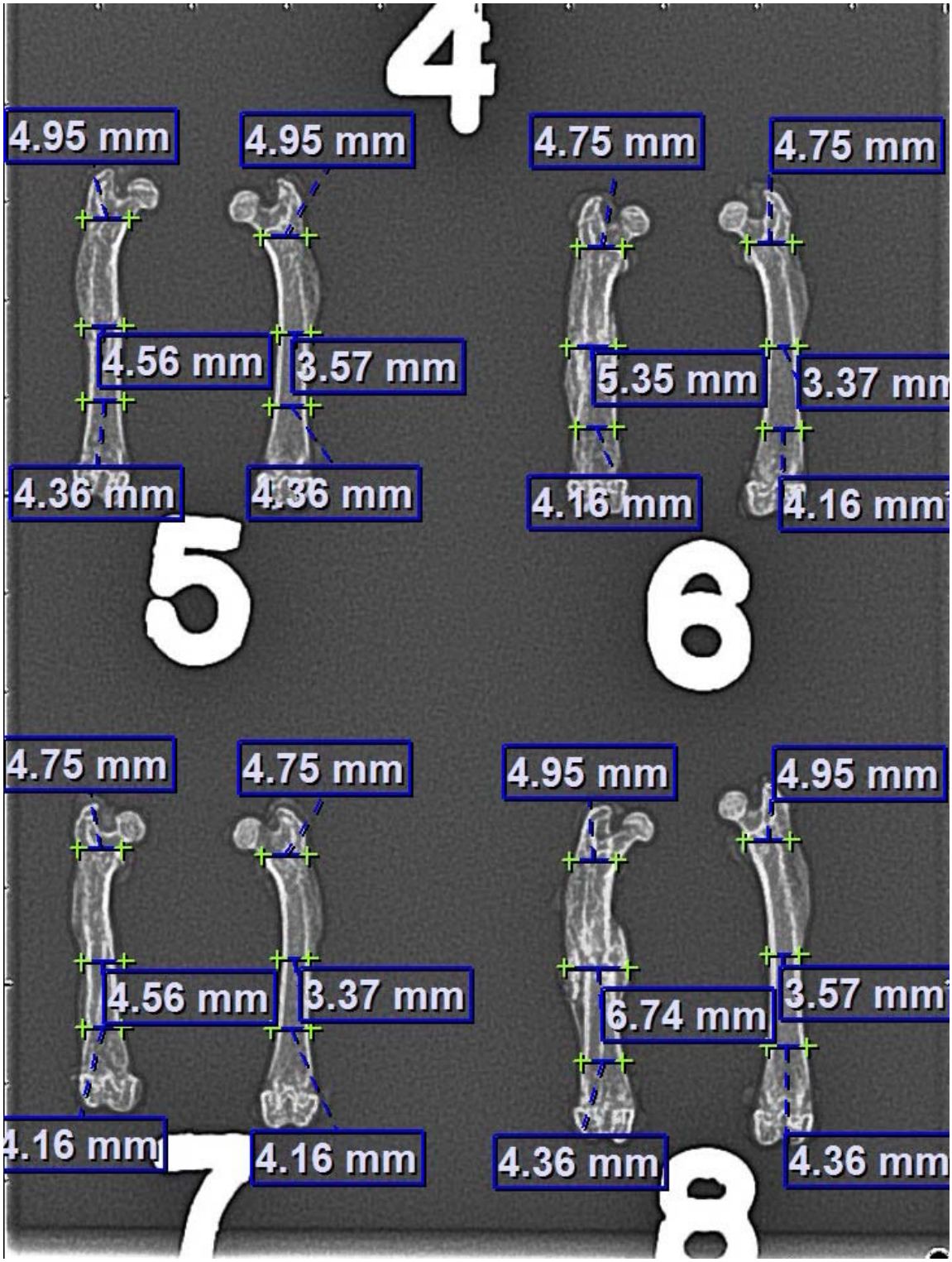


Resim 8: 3. ve 4. gruba ait deneklerin her iki femur boyun Ward's üçgeni ölçümleri

Ayrıca biyomekanik parametrelerin hesaplamalarında kullanılan femur boyu, değişik kesitlerdeki çaplar ve kırık hattına olan uzaklık gibi ölçümler de bu program ile yapıldı.



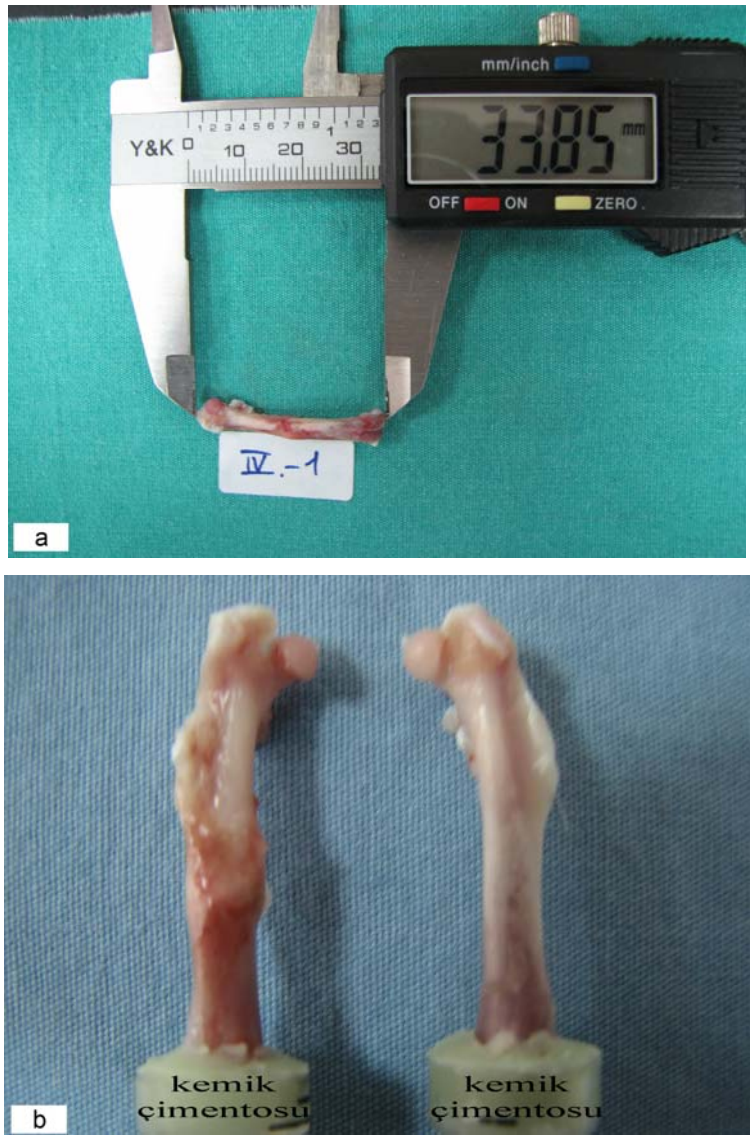
Resim 9: Femurlar üzerinde yapılan uzunluk ölçümlerine örnekler



Resim 10: Femurlar üzerinde yapılan çap ölçümlerine örnekler

Biyomekanik değerlendirme

Çalışmanın bu bölümü Ege Üniversitesi Makine Mühendisliği Bölümü Biyomekanik Laboratuarında gerçekleştirildi. Sakrifiye edilen sıçanlardan alınan tüm örnekler röntgen çekimlerinin ardından bu laboratuarda bulunan derin dondurucuda biyomekanik testlere tabi tutulana kadar -25°C'de saklandı. Her bir gruba ait femur örnekleri, testlere tabi tutulduğu gün derin dondurucudan çıkartılarak oda sıcaklığında çözündükten sonra önceden hazırlanmış 7 mm derinliğinde 10 mm çapındaki plastik kaplara kemik çimentosu (PMMA) kullanılarak femur başı üstte olacak şekilde vertikal olarak gömüldü. Her femurun çimento içine gömülmeden önceki ve gömüldükten sonraki boyları dijital kumpas ile ölçüldü.



Resim 11: a. digital kumpas ile ölçüm

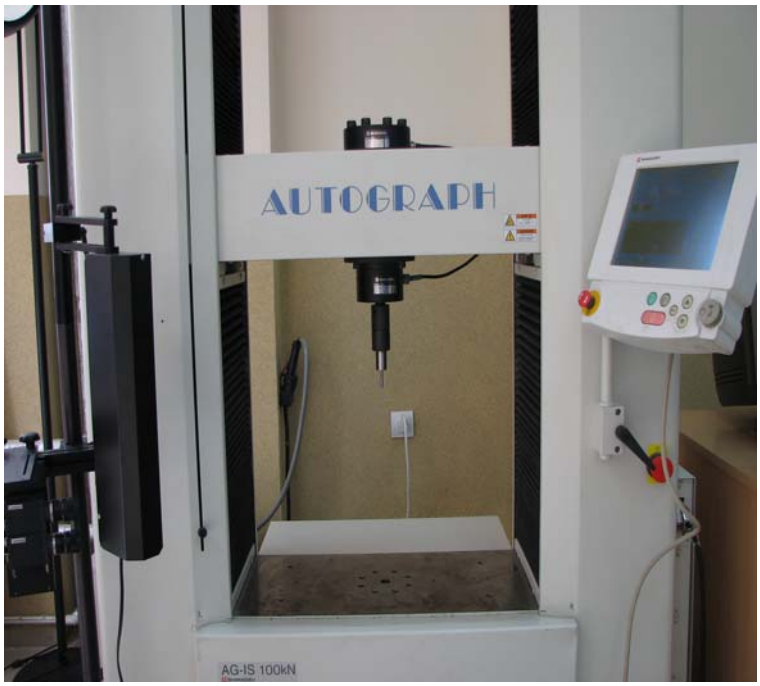
b.kemik çimentosu ile tespit sonrası

Aksiyel yüklenme testlerinde kuvvetin tam dik olarak uygulanabilmesi için, çimento sertleşmeden kemiklerin yatay düzlemle yaptığı açı açıölçer ile ölçülerek yatay düzleme dik olması sağlandı. Testlerde distal tespitler mengene ile yapıldı.

Resim 12: Test öncesi açıölçer ile ölçüm yaparak tespit

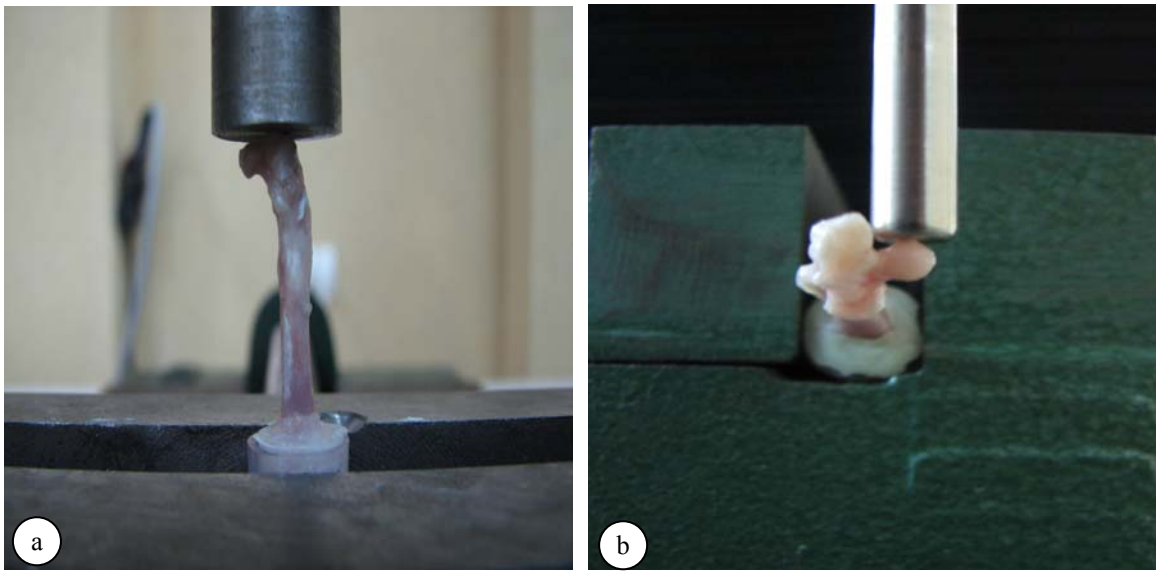
Her gruptan 7'şer sıçanın rastgele seçilen 4'ünün kırık ve normal femurlarına aksiyel yüklenme testi, 3'ünün kırık ve normal femurlarına da burulmalı eğilme testi uygulandı.

Testler çekme cihazı (Autograph AG-IS 100kN Shimadzu Co. Kyoto Japan) ile 1mm/dk' lık hız ile bası yükü uygulanarak gerçekleştirildi.

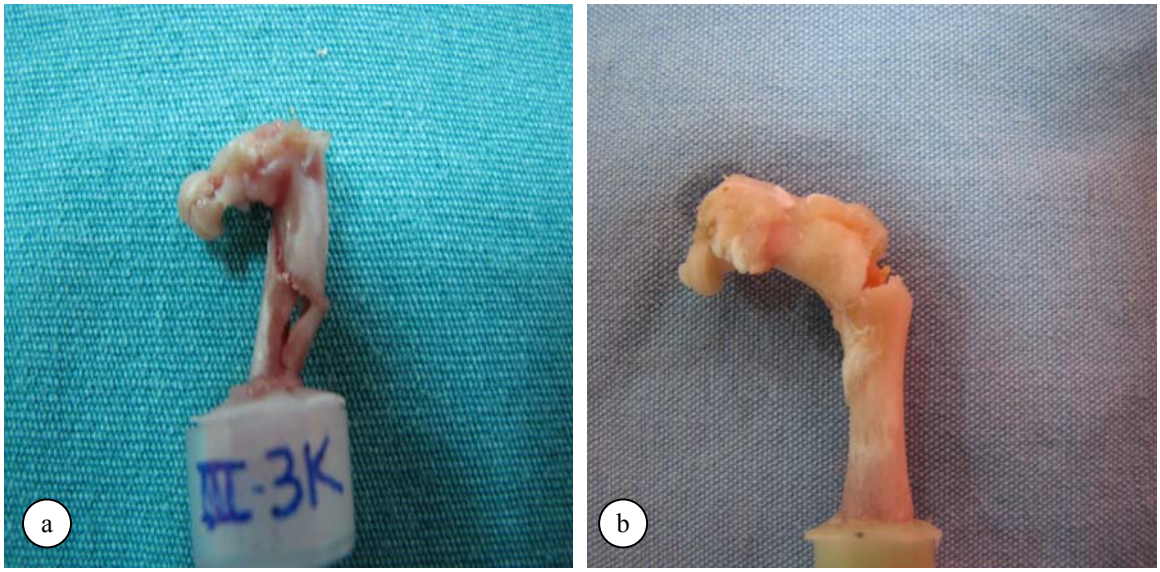


Resim 13: Testlerin yapıldığı çekme cihazı

Aksiyel yüklenme testlerinde femur örnekleri yük uygulama aparatının altına trokanter majorun tepesinden yük uygulanacak şekilde dik olarak yerleştirildi. Burulmalı eğilme testlerinde ise femur örnekleri yük uygulayan aparatın altına femur diafizi ve trokanter major yatay düzleme paralel ve femur başından yük uygulanacak şekilde yerleştirildi.

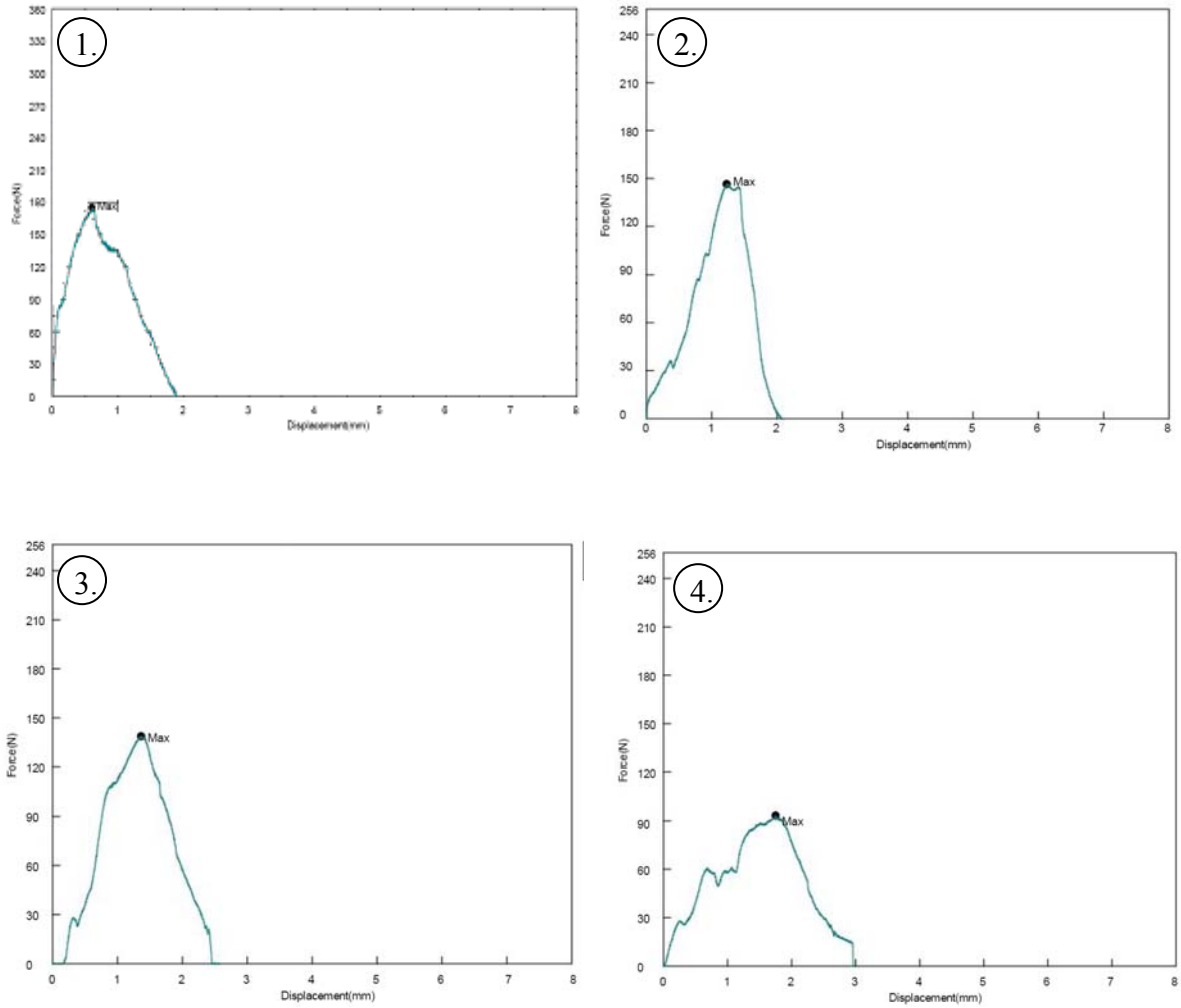


Resim 14: a) Aksiyel yüklenme ve b) burulmalı eğilme testlerinin uygulanması

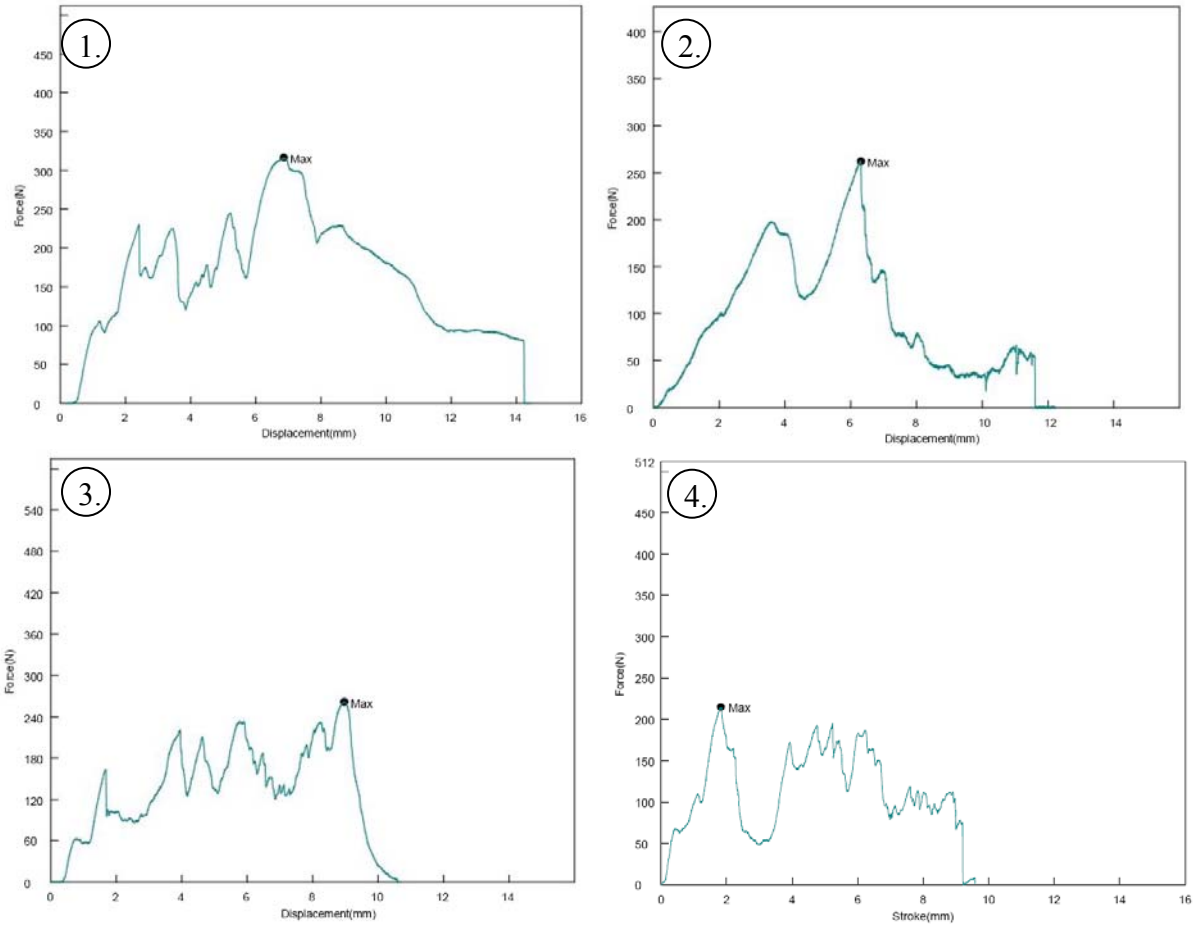


Resim 15: Testler sonucu kırılan femur örnekleri

Aksiyel yüklenme testlerinden elde edilen kuvvet(N)-deformasyon(mm) grafiklerinden sertlik, kallus dayanımı, elastisite (Young's) modülü, enerji depolama kabiliyeti değerleri hesaplandı.

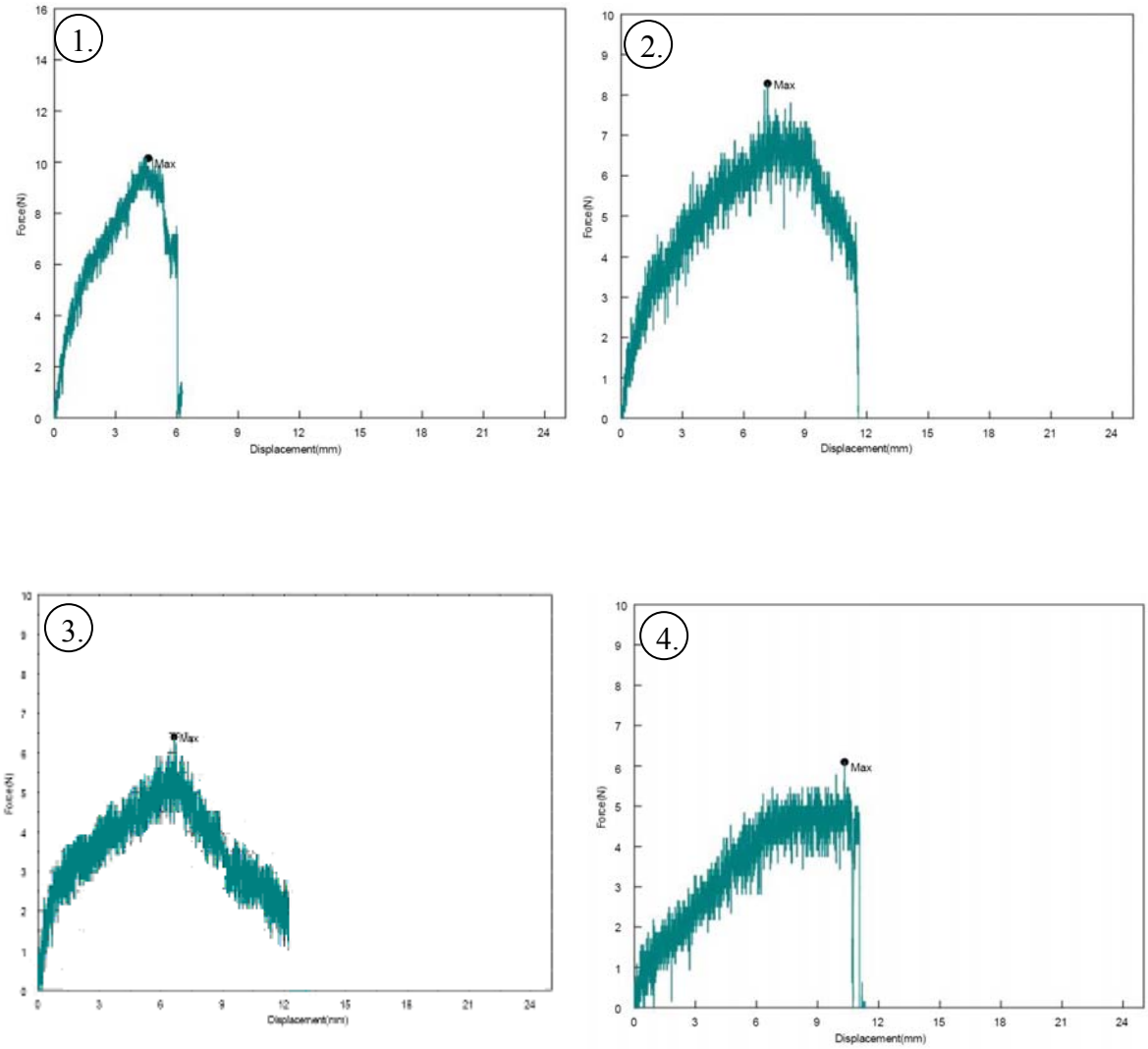


Resim 16: Kırık kemiklere uygulanan aksiyel yüklenme testlerinden elde edilen grafiklere örnekler

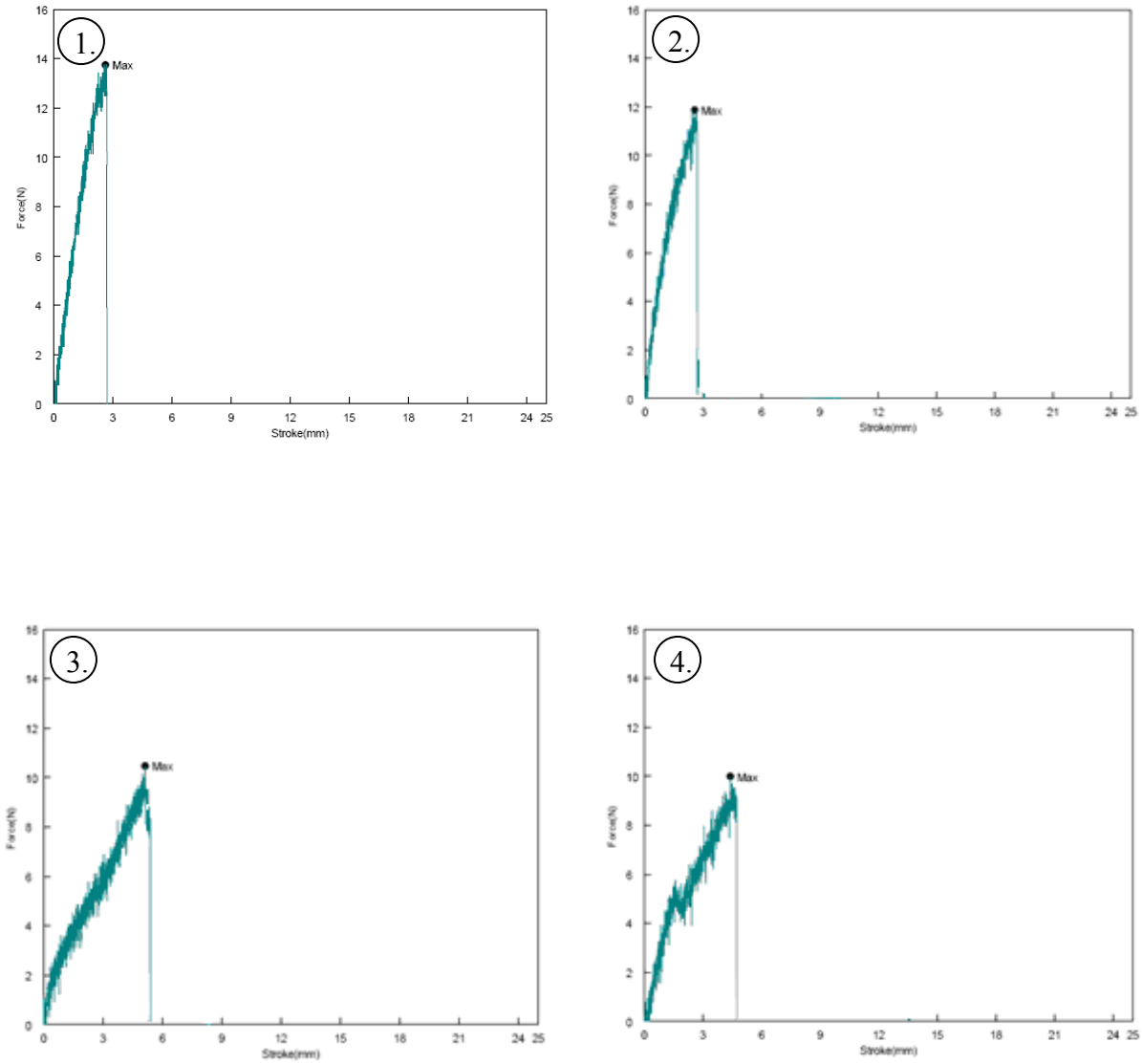


Resim 17: Normal kemiklere uygulanan aksiyel yüklenme testlerinden elde edilen grafiklere örnekler

Burulmalı-eğilme testlerinden elde edilen kuvvet(N)-deformasyon(mm) grafiklerinden burulma momenti ve eğilme momenti değerleri hesaplandı.



Resim 18: Kırık kemiklere uygulanan burulmalı eğilme testlerinden elde edilen grafiklere örnekler



Resim 19: Normal kemiklere uygulanan burulmalı eğilme testlerinden elde edilen grafiklere örnekler

Biyomekanik parametrelerin hesaplanması:

Aksiyel Yüklenme Testleri

Sertlik(Stiffness): $F/\Delta L$. Kuvvet-deformasyon grafiğindeki ilk bölümün eğimidir. Grafikler doğrusal olmadığı için ilk bölüm femur proksimal kısmının yani trokanterik bölgenin sertliğidir. Buradaki F grafikteki doğrusal kısmın tepe noktasındaki kuvveti, ΔL ise bu kuvvete karşılık gelen deformasyon miktarını göstermektedir.

Kallus Dayanımı: $\sigma_K = F_K / A_K$ formülünden, F_K yerine kallusun kırıldığı andaki kuvveti, A_K yerine kallus alanını yazarak, elde edilmiştir.

Elastisite (Young Modulü): $E=(F_{max}/A^o) / (\delta_{max}/L_o)$ Bu değer bir cismin yüzey alanına uygulanan kuvvetin, o cismin boyundaki birim şekil değiştirmeye (uzama veya kısalma gibi) olan oranıdır. Bir başka deyişle bir maddenin şekil değiştirme özelliklerini belirleyen parametrelerden biridir ve bu değerin yüksek olması maddenin zor şekil değiştirdiğini, düşük olması ise kolay şekil değiştirdiğini gösterir. Burada F_{max} kemiğe uygulanan maksimum kuvvet, δ_{max} bu kuvvetin oluşturduğu deformasyon miktarı, A^o kuvvetin uygulandığı yüzey alanı- ki kuvvet tüm kemiğe uygulandığından femurlar üzerinde proksimal-orta(kırık kemiklerde kallus çapı)-distal kısımlarda ölçülen 3 adet yarıçapın ortalaması alınarak πr^2'den hesaplandı-, L_o ise femurun başlangıçtaki (çimento içine gömüldükten sonraki) boyuna karşılık gelmektedir.

Enerji Depolama Kabiliyeti (U): Femurun test başlangıcından kırılmasına kadar absorbe ettiği toplam enerji olup kuvvet-deformasyon grafiğinde altta kalan alan hesaplanarak bulunmuştur. Bir maddenin enerji depolama kabiliyeti, üzerine uygulanan yükü, darbeyi emebilme özelliğini yani kolay kırılıp kırılmadığını gösterir.

Burulmalı Eğilme Testleri

Eğilme Momenti: $F_{max} * L$ formülünde F_{max} femurun kırıldığı andaki kuvvete, L ise kuvvetin uygulandığı noktadan kırıldığı noktaya olan uzaklığa (kırık kemiklerde kallustan kırılma gerçekleştiği için kırık hattına olan uzaklığa, sağlam kemiklerde suprakondiler bölgeden kırılma gerçekleştiği için femurun çimento dışında kalan boyuna) karşılık gelmektedir.

Burulma Momenti: $F_{max} * L$ formülünde ise L kuvvetin uygulandığı nokta olan femur başı ile trokanter major arası uzaklığa karşılık gelmektedir.

Histopatolojik değerlendirme

Her gruptan rastgele seçilen 1'er sıçana ait femur örnekleri histopatolojik inceleme için ayrıldı. Çalışma İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuarında yapıldı. Femur örnekleri %10'luk nötral formolin solüsyonu içinde 48 saat tespit edildikten sonra %10'luk formik asitte dekalsifiye edildi. Yaklaşık 2-3 günde dekalsifiye olan femurlar, ototeknikonda dehidrasyon, şeffaflama ve parafinizasyon aşamalarından geçirildikten sonra kırık hattı ortada kalacak ve uzun eksene paralel kesitler alınacak şekilde parafin bloklara gömüldü. 4µ kalınlığında kesitler alınarak hematoksilen-eosin ile boyandıktan sonra bütün histolojik kesitler, tek kör değerlendirme olması için, kesitlerin hangi gruba ait olduğunu bilmeyen patoloji uzmanı tarafından polarize ışık mikroskobunda değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirmesi yapılırken Anova, Mann Whitney U test istatistiksel analizleri kullanıldı. Parametrelerimiz bütünüyle ort±ss, ayrıca grafik ve tablolar ile desteklenerek özetlendi. Tüm analizler SPSS 15.0. for Windows istatistik paket programında %95 güvenle yapıldı. $P \geq 0,05$ istatistiksel olarak anlamsız, $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 8'er sıçandan oluşan 4 ayrı grup oluşturuldu. I. ve II. gruptaki femur kırığı modeline, III. ve IV. grupta siyatik sinir defekti de ilave edildi. I. ve III. gruplara hiprbarik oksijen tedavisi (HBOT) uygulandı. Böylelikle II. ve IV. gruplar kontrol grubu olarak değerlendirildi.

Çalışmaya katılan gruplar ve deneklere uygulanan değerlendirme metotları tablo3'de gösterilmiştir. Biyomekanik testler hem kırık oluşturulan femurlara hem de karşı taraf normal femurlara uygulandı.

Gruplar	Radyoloji	Biyomekanik Test		Histopatoloji
		Aks.yük.	Burulma	
I(Femur Kırığı+HBO) n=8	8	4	3	1
II(Femur Kırığı) n=8	8	4	3	1
III(Femur Kırığı-Sinir Defekti+HBO) n=8	8	4	3	1
IV(Femur Kırığı-Sinir Defekti) n=8	8	4	3	1

Tablo 3: Çalışma grupları ve uygulanan değerlendirme yöntemleri

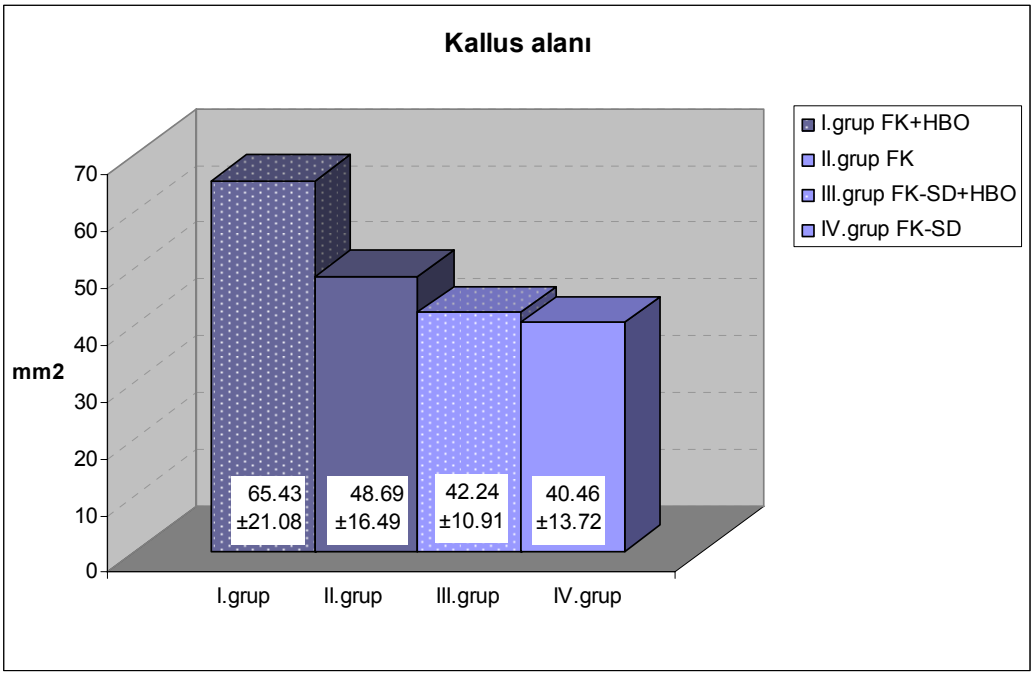
Radyolojik Değerlendirme Bulguları

Radyolojik değerlendirmede kantitatif yöntem olarak bilgisayar ortamında, kırık oluşturulan femurların kallus alan ölçümü değerleri ve tüm femurların Ward's üçgenlerinin yoğunluk değerleri bulundu.

Elde edilen değerler hem HBO tedavisi alan grupların kendi kontrol gruplarıyla, hem de sinir kesisi olmayan gruplar denerve gruplarla karşılaştırılarak değerlendirildi. Bu nedenle her grubun ortalama değerleri ve standart sapmaları Anova testi ile hesaplandı ve grupların birbirinden farkını ortaya koymak için nonparametrik istatistiksel testlerden Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel sonuçlar aşağıda ayrıntılı olarak verilmiştir.

	Kallus Alanı	Ward's üçgeni yoğunluğu	
		Kırık	Normal
Grup I (n=8)	65.43 ± 21.08	1596.21 ± 79.27	1434.46 ± 238.38
Grup II (n=8)	48.69 ± 16.49	1836.01 ± 86.47	1843.68 ± 124.58
Grup III(n=8)	42.24 ± 10.91	2122.63 ± 129.32	1914.01 ± 248.82
Grup IV(n=8)	40.46 ± 13.72	2165.76 ± 93.36	2147.77 ± 112.56

Tablo 4: Gruplara göre kallus alanı ve Ward's üçgeni yoğunluk değerleri ortalamaları ve standart sapmaları



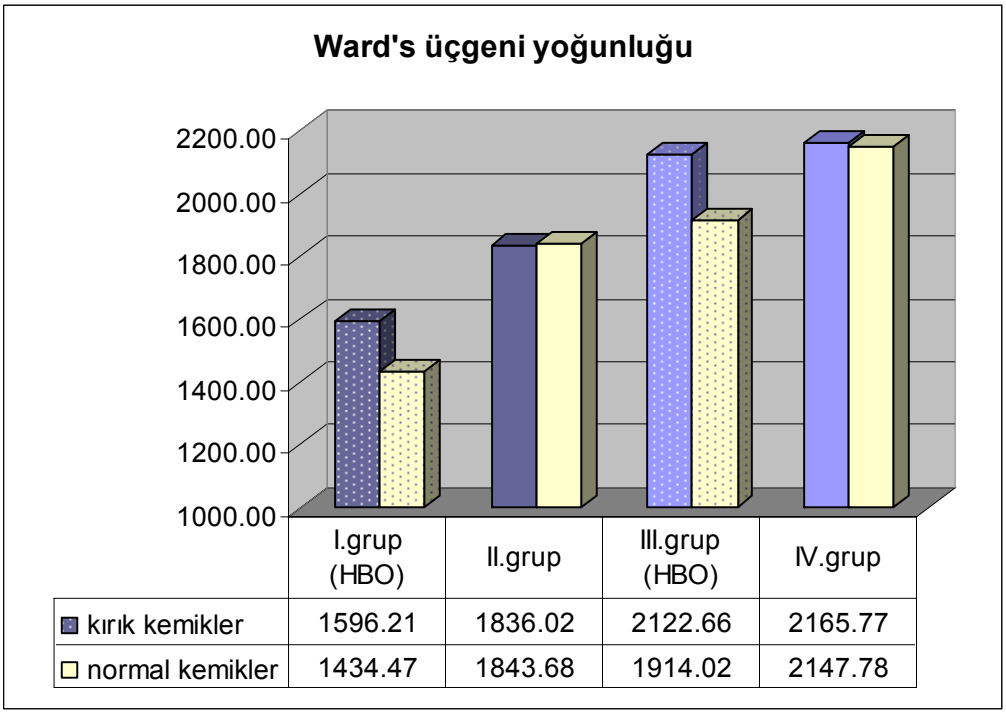
Grafik 1: Gruplara göre kallus alanı ortalama değerleri

Genel olarak bakıldığında HBO tedavisi alan grupların kallus alan ortalamaları, HBO tedavisi almayan kendi kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek bulunmuştur. İnnervasyonu normal olan ve HBO tedavisi alan I. grup kallus alan ortalaması, HBO tedavisi almayan kontrol grubu (II. grup) kallus alan ortalamasından yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.040$; $p<0.05$).

Sinir defektinin eşlik ettiği HBO tedavisi alan III. grupta kallus alan ortalaması, HBO tedavisi almayan kontrol grubuna (IV. grup) kıyasla bir miktar yüksek olup arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.641$;$p>0.05$).

HBO tedavisi alan innervasyonu normal olan I. grup kallus alan ortalaması, HBO tedavisi alan sinir defekti olan III. grup kallus alan ortalamasından yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasına karşın ($p=0.034$; $p<0.05$); HBO tedavisi almayan innervasyonu normal II. grup kallus alan ortalaması, HBO tedavisi almayan sinir defekti olan IV. grup kallus alan ortalamasından yüksek olup arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.463$; $p>0.05$).

Bu bulgular HBO uygulamasının, innervasyonu normal olan kırıkların ve denervasyon eşlik eden kırıkların iyileşmesinde kallus gelişimine olumlu etkisinin olduğunu fakat bu etkinin denervasyon halinde azaldığını göstermektedir. Ayrıca denervasyonun kallus gelişiminde olumsuz etkisinin anlamlı olmadığını göstermektedir.



Grafik 2: Gruplara göre kırık(sağ) ve normal(sol) kemiklerin Ward's üçgenlerinin yoğunluk ortalama değerleri

Ward's üçgenlerinin yoğunluk değeri ile kemik mineral kaybına bakılmış; bu değer yüksek ise kemik kalitesi kötü, düşük ise kemik kalitesi iyi olarak yorumlanmıştır. Buna göre HBO tedavisi alan sinir defekti olmayan I.grup kemiklerin mineral kaybı, HBO tedavisi almayan kontrol grubu (II. grup) kemiklerin mineral kaybından az olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (kırık kemikler için p=0.005; normal kemikler için p=0.034). HBO tedavisi alan sinir defekti olan III. grup kemiklerin mineral kaybı, HBO tedavisi almayan kontrol grubu (IV. grup) kemiklerin mineral kaybından az olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (kırık kemikler için p=0.157; normal kemikler için p=0.128).

HBO tedavisi alan sinir defekti olmayan I.grup kemiklerin mineral kaybı, HBO tedavisi alan sinir defekti olan III. grup kemiklerin mineral kaybından az olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (kırık kemikler için p=0.004; normal kemikler için p=0.003).

HBO tedavisi almayan ve sinir defekti olmayan II. grup kemiklerin mineral kaybı, HBO tedavisi almayan ve sinir defekti olan IV. grup kemiklerin mineral kaybından az olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (kırık kemikler için p=0.006; normal kemikler için p=0.005).

Grup içi karşılaştırmada HBO tedavisi alan I.grup sol(normal) femurların kemik mineral kaybı, sağ(kırık) femurlarınkinden az olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.041). Fakat HBO tedavisi almayan II. grup sağ ve sol femur kemik mineral kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0.888).

Yine HBO tedavisi alan ve denerve olan III. gruptaki sol(normal) femurların kemik mineral kaybı, sağ(kırık) femurlarınkinden az olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.047). Fakat HBO tedavisi almayan ve denerve olan IV. grupta sağ ve sol femur kemik mineral kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0.064).

Bu bulgular HBO uygulamasının kemik mineral kaybını azalttığını, denervasyonun ise kemik mineral kaybını artırdığını göstermektedir. Denervasyon halinde HBO uygulanmasına rağmen kemik mineral kaybının azalmasının anlamlı olmaması denervasyonun olumsuz etkisinin fazla olmasından kaynaklanıyor olabilir. Kırık oluşturulan kemiklerin femur boyun kemik mineral kayıplarının, HBO uygulanmasına rağmen normal kemiklerden fazla olması ise yapılan cerrahi girişime veya o ekstremiteyi kullanmamaya bağlı gelişen osteoporozdan kaynaklanıyor olabilir.

Biyomekanik Değerlendirme Bulguları

Biyomekanik testler sonucunda elde edilen verilerden hesaplanan parametreler gruplar arası ve grup içi (normal ile kırık femurlar arası) karşılaştırılarak değerlendirildi. Her gruba ait biyomekanik parametre ortalamaları ve standart sapmaları tablo 5'de verilmiştir.

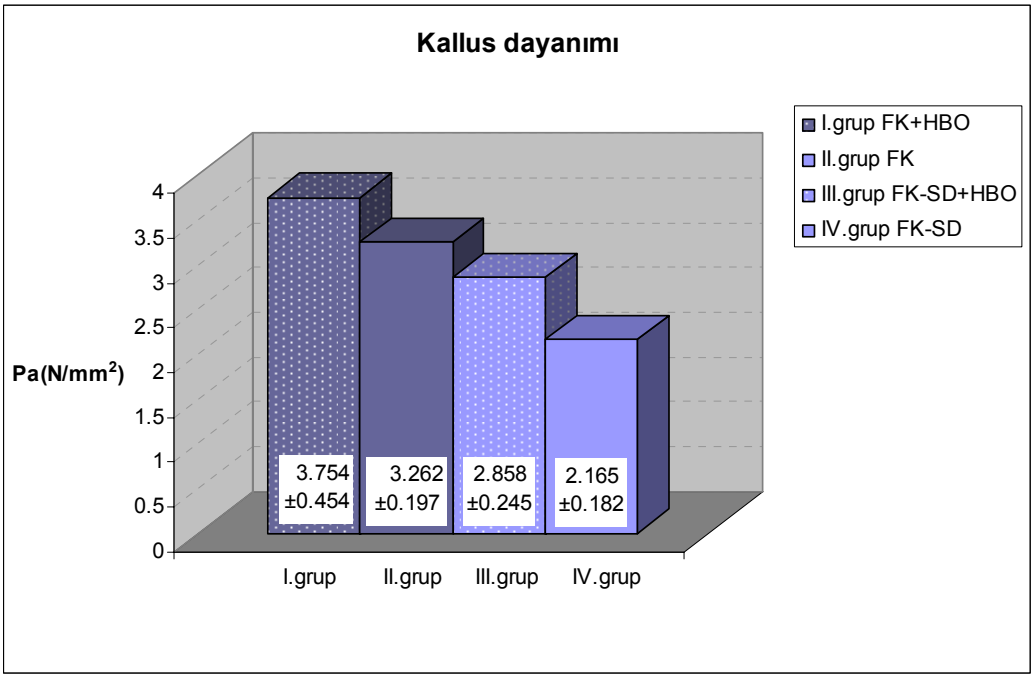
Kırık kemiklere uygulanan mekanik testler

Grup	Aksiyel yüklenme testi (n=4)				Burulmalı Eğilme testi (n=3)	
	KallusDay.	Sertlik	Elastisite	Enerji Dep.	Burulma momenti	Eğilme momenti
I.	3.754 ± 0.454	87.69 ± 6.18	28.11 ± 5.31	499.50 ± 24.46	28.45 ± 4.92	97.98 ± 13.78
II.	3.262 ± 0.197	74.41 ± 11.59	24.76 ± 5.29	463.04 ± 31.84	24.61 ± 2.99	93.59 ± 13.32
III.	2.858 ± 0.245	62.93 ± 3.61	23.51 ± 2.56	448.37 ± 39.72	19.26 ± 1.96	65.78 ± 14.90
IV.	2.165 ± 0.182	59.99 ± 4.66	22.75 ± 2.00	430.88 ± 30.43	19.40 ± 2.50	72.59 ± 9.01

Normal kemiklere uygulanan mekanik testler

Grup	Aksiyel yüklenme testi (n=4)			Burulmalı Eğilme testi (n=4)	
	Sertlik	Elastisite	Enerji Dep.	Burulma momenti	Eğilme momenti
I.	114.37 ± 7.51	48.74 ± 8.30	628.49 ± 54.87	60.82 ± 1.63	425.53 ± 49.75
II.	96.82 ± 8.40	41.94 ± 3.79	617.58 ± 41.27	53.22 ± 10.12	350.93 ± 67.09
III.	87.90 ± 5.22	43.71 ± 3.03	576.36 ± 39.58	50.70 ± 7.35	328.15 ± 53.12
IV.	85.80 ± 6.94	45.15 ± 2.56	564.78 ± 40.42	49.80 ± 3.60	311.60 ± 35.27

Tablo5: Gruplara ait biyomekanik parametre ortalamaları ve standart sapma değerleri

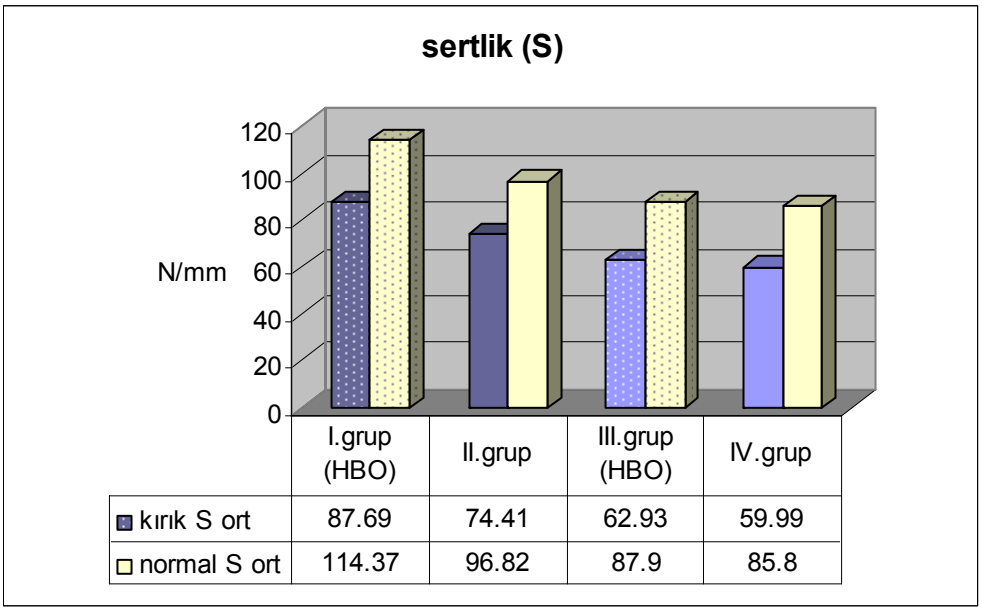


Grafik 3: Gruplara göre kallus dayanımı ortalama değerleri

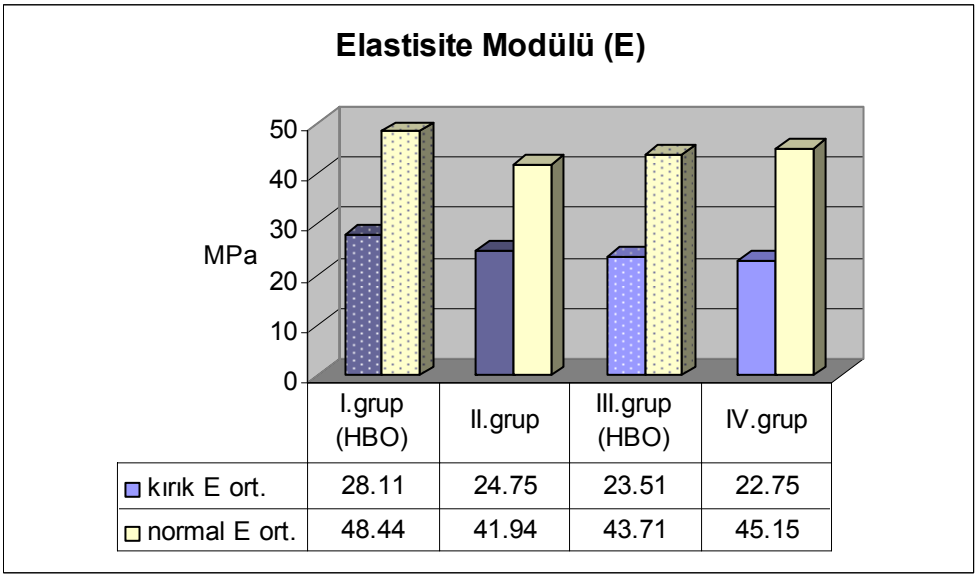
HBO uygulamasının etkisini değerlendirme amacıyla yapılan karşılaştırmalarda; sinir defekti olmayan gruplardan HBO uygulanan I. grup kallus dayanımı ortalaması, HBO uygulanmayan II. grup kallus dayanımı ortalamasından yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.046). Sinir defekti olan gruplardan HBO uygulanan III. grup kallus dayanımı ortalaması, HBO uygulanmayan IV. grup kallus dayanımı ortalamasından yüksek olup burada da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.037).

Denervasyonun etkisini değerlendirme amacıyla yapılan karşılaştırmalarda; HBO uygulanan gruplardan siyatik defekti olan III. grup kallus dayanımı ortalaması, siyatik defekti olmayan I. grup kallus dayanımı ortalamasından düşük olup aradaki bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmiştir (p=0.044). HBO uygulanmayan gruplardan siyatik defekti olan IV. grup kallus dayanımı ortalamasının, siyatik defekti olmayan II. grup kallus dayanımı ortalamasından düşük olduğu ve bu farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0.029).

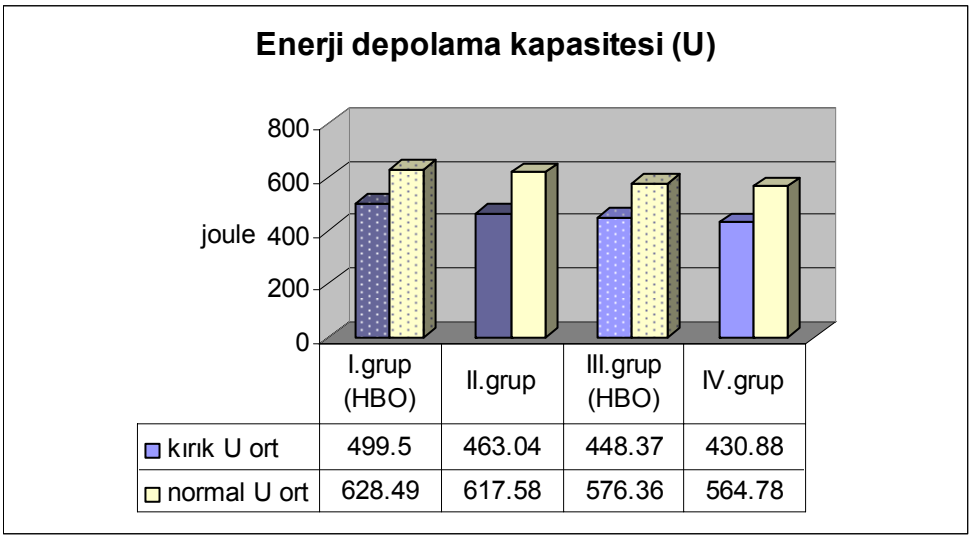
Bu bulgular HBO uygulamasının kırık iyileşmesinde kallusun dayanımını artırdığını, denervasyonun ise kallus dayanımını olumsuz etkilediğini göstermektedir.



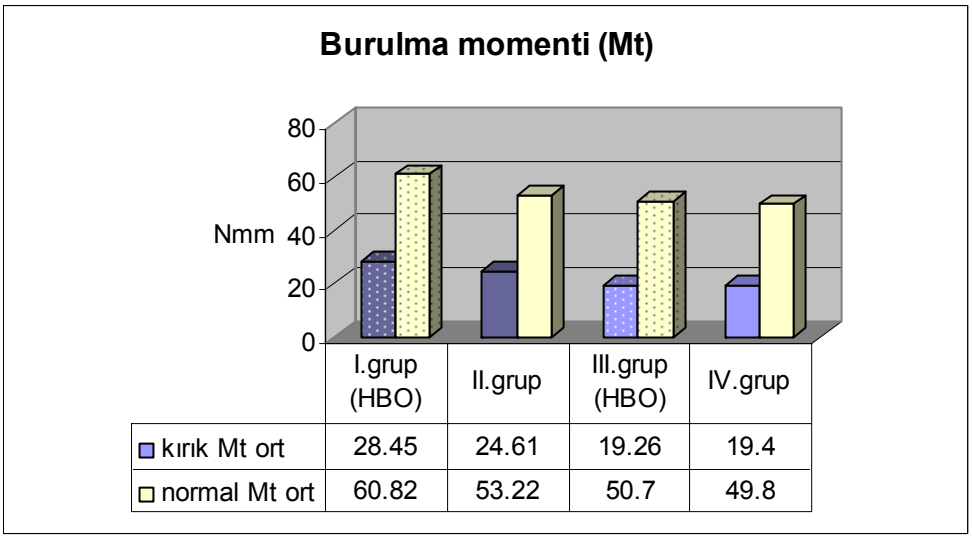
Grafik 4: Gruplara göre sertlik ortalama değerleri



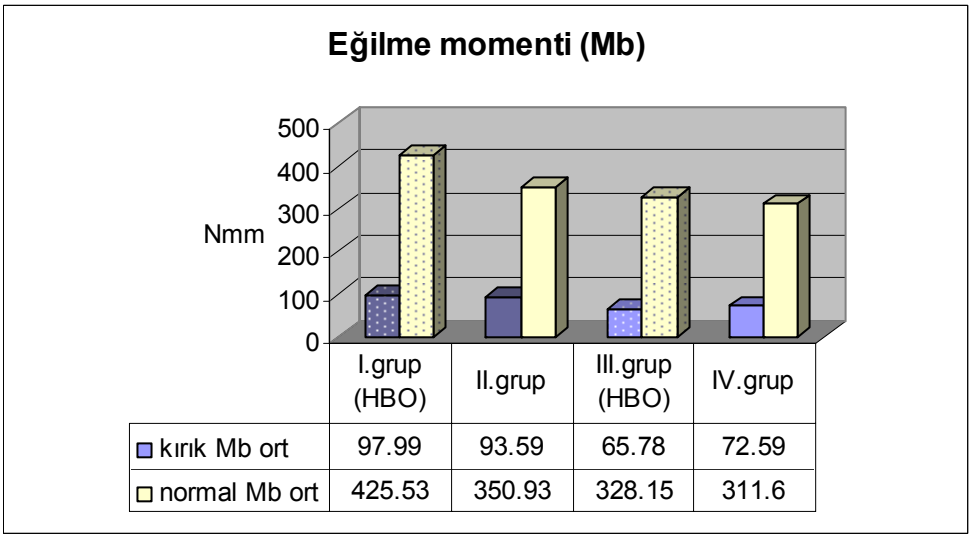
Grafik 5: Gruplara göre elastisite modülü ortalama değerleri



Grafik 6: Gruplara göre enerji depolama kapasitesi ortalama değerleri



Grafik 7: Gruplara göre burulma momenti ortalama değerleri



Grafik 8: Gruplara göre eğilme momenti ortalama değerleri

GRUPLAR ARASI KARŞILAŞTIRMA

I.(FK+HBO) ve II.(FK+Ø) Gruplar Arası Biyomekanik Parametrelerinin Karşılaştırılması

I.grup kırık kemiklerin sertlik, elastisite modülü, enerji depolama kabiliyeti, burulma momenti ve eğilme momenti ortalama değerleri, II.grup kırık kemiklerinkinden yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark sadece sertlik ortalama değerleri arasında bulunmuştur($p=0.043$).

Yine I.grup normal kemiklerin sertlik, elastisite modülü, enerji depolama kabiliyeti, burulma momenti ve eğilme momenti ortalama değerleri, II.grup normal kemiklerinkinden yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark sadece sertlik ortalama değerleri arasında bulunmuştur($p=0.021$).

Ayrıca grup içi karşılaştırmada I. ve II. grup normal kemiklerin biyomekanik parametrelerinin ortalama değerleri, kırık kemiklerinkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur($p<0.05$).

III.(SD-FK+HBO) ve IV.(SD-FK+Ø) Gruplar Arası Biyomekanik Parametrelerin Karşılaştırılması

III.grup kırık kemiklerin sertlik, elastisite modülü, enerji depolama kabiliyeti, burulma momenti ve eğilme momenti ortalama değerleri, IV.grup kırık kemiklerinkinden yüksek olmasına rağmen arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır($p>0.05$).

Yine III.grup normal kemiklerin sertlik, elastisite modülü, enerji depolama kabiliyeti, burulma momenti ve eğilme momenti ortalama değerleri, IV.grup normal kemiklerinkinden yüksek olmasına rağmen arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır($p>0.05$).

Ayrıca grup içi karşılaştırmada III. ve IV. grup normal kemiklerin biyomekanik parametrelerinin ortalama değerleri, kırık kemiklerinkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur($p<0.05$).

I.(FK+HBO) ve III.(SD-FK+HBO) Gruplar Arası Biomekanik Parametrelerin Karşılaştırılması

I.grup kırık kemiklerin sertlik, elastisite modülü, enerji depolama kabiliyeti, burulma momenti ve eğilme momenti ortalama değerleri, III.grup kırık kemiklerinkinden yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark sertlik, burulma momenti ve eğilme momenti ortalama değerleri arasında bulunmuştur(sırasıyla $p=0.021$; $p=0.046$; $p=0.049$).

I.grup normal kemiklerin sertlik, elastisite modülü, enerji depolama kabiliyeti, burulma momenti ve eğilme momenti ortalama değerleri, III.grup normal kemiklerinkinden

yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark sadece sertlik ortalama değerleri arasında bulunmuştur(p=0.029).

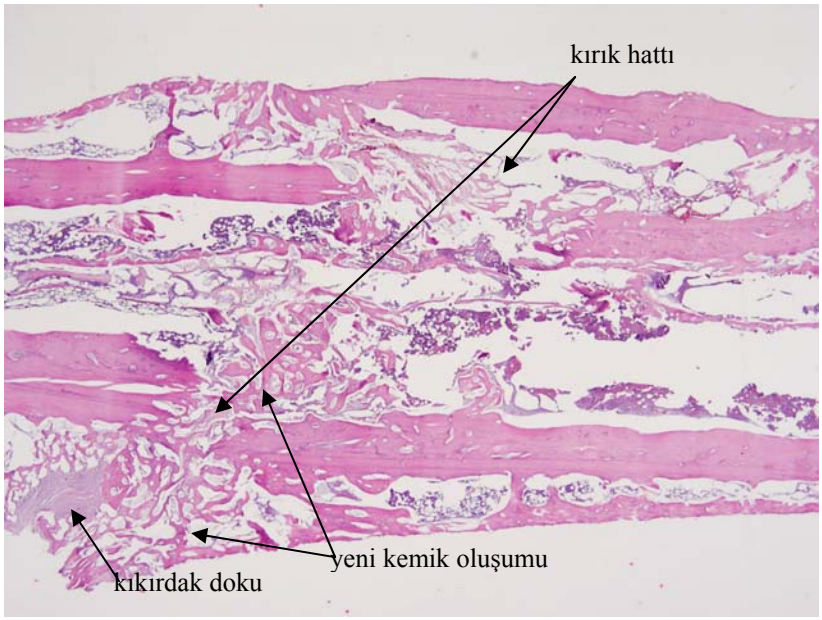
II.(FK+Ø) ve IV.(SD-FK+Ø) Gruplar Arası Biyomekanik Parametrelerin Karşılaştırılması

II.grup kırık kemiklerin sertlik, elastisite modülü, enerji depolama kabiliyeti, burulma momenti ve eğilme momenti ortalama değerleri, IV.grup kırık kemiklerinkinden yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark sertlik, burulma momenti ve eğilme momenti ortalama değerleri arasında bulunmuştur(sırasıyla p=0.043; p=0.037; p=0.036).

II.grup normal kemiklerin sertlik, elastisite modülü, enerji depolama kabiliyeti, burulma momenti ve eğilme momenti ortalama değerleri, IV.grup normal kemiklerinkinden yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark sadece sertlik ortalama değerleri arasında bulunmuştur(p=0.033).

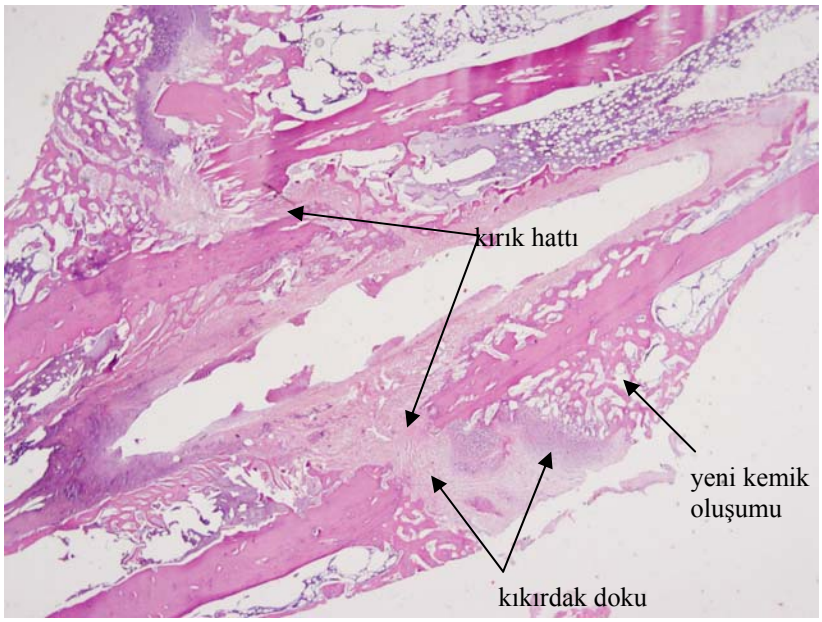
Histopatolojik Değerlendirme Bulguları

Histopatolojik değerlendirme için her gruptan bir örnek incelemeye alındığından kantitatif herhangi bir yöntem kullanılmadı ve istatistiksel analiz yapılmadı. Kesitlerde kallus dokularının içerdiği fibröz doku, kıkırdak doku ve kemik doku yoğunluklarına bakılarak yorum yapıldı.



Resim 20: I. gruba ait örneğin kallus dokusunun histolojik kesiti.

I. gruba ait örneğin kallus dokusunun histopatolojik değerlendirmesinde osteoblastlarla çevrilmenin belirgin olduğu, matür trabeküler kemik yapılarının daha forme olduğu, fibröz ve kıkırdak dokunun azaldığı, kallus dokusunun daha gelişmiş olduğu dikkati çekmektedir.

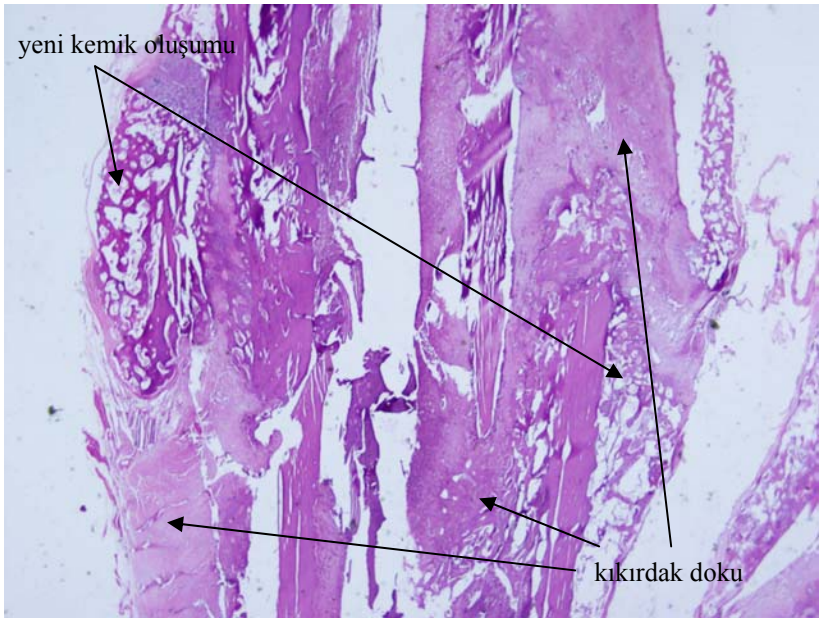


Resim 21: II. gruba ait örneğin kallus dokusunun histolojik kesiti.

II. gruba ait örneğin kallus dokusunun histopatolojik değerlendirmesinde kemik-kırık hattının birleşme eğiliminin belirgin olduğu, trabeküler kemik dokunun ortaya çıkarak, kıkırdak dokunun yerini aldığı alanlar dikkati çekmektedir.

Resim 22: III. gruba ait örneğin kallus dokusunun histolojik kesiti.

III. gruba ait örneğin kallus dokusunun histopatolojik değerlendirmesinde kıkırdak doku ve fibröz doku kallus alanının yarıya yakınını kaplamakta olup, osteoblastlarla çevrili olan yeni kemik yapılarının görüldüğü alanlar mevcuttur.



Resim 23: IV. gruba ait örneğin kallus dokusunun histolojik kesiti.

IV. gruba ait örneğin kallus dokusunun histopatolojik değerlendirmesinde kallus doku gelişiminde fibröz ve kıkırdak doku baskın, osteoid gelişiminin daha immatür olduğu görülmektedir.

5.TARTIŞMA

Kemik; vücudun iskelet desteğini oluşturan, hayat boyunca sürekli kendini yenileyen, metabolik olarak aktif ve dinamik bir dokudur. Travmatik, patolojik ve stres gibi birçok nedenlerle kemiğin anatomik ve fonksiyonel bütünlüğünün bozulduğu kırıklar ortopedi ve travmatoloji pratiğinde sık rastlanan yaralanmalardandır. Kırık sadece kemiği değil aynı zamanda çevresini saran periost ve yumuşak dokuları da ilgilendiren bir olaydır. Kırık iyileşmesi kemik dokunun remodelasyon yeteneği sayesinde diğer doku iyileşmelerinden farklı olarak skar dokusu bırakmadan şekil ve fonksiyon olarak orjinaline en yakın şekilde gerçekleşir (1,2).

Travmanın şekli ve şiddeti, çevre yumuşak dokularda oluşan hasarın derecesi, kapalı ya da açık tedavi edilmesi, kırığın tespit biçimi, sistemik sorunlar gibi birçok faktörün kırık iyileşme süreci üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (17,18). Kırıklar çok büyük oranda konservatif veya cerrahi tedavi yöntemleriyle sorunsuz olarak iyileşirler. Kırıkların sadece %5-10'luk bir bölümü tedavi gerektirecek şekilde kaynamama veya geç kaynama gibi iyileşme sorunları gösterirler. Tekrarlayan tedavi gereksinimleri, işgücü kaybı, morbidite artışı ve tedavi maliyetlerinin artması nedeniyle kırık iyileşme sürecini hızlandırmak, kaynama oranlarını en üst düzeye çıkararak kişiyi en kısa sürede normal hayatına döndürmek için birçok yöntem denenmiş ve bir kısmı klinikte kullanım alanı bulmuştur (21–23).

Kırık iyileşmesi; inflamasyon, onarım ve remodelasyon olmak üzere temelde üç dönemde gerçekleşir. Kırık iyileşmesi sadece kemik dokunun değil; periost, çevre yumuşak doku ve medullanın da etkin rol oynadığı oldukça karmaşık hücresel ve biyokimyasal süreçler sonunucunda gerçekleşir (16–18). Özellikle kırık iyileşmesindeki hücresel ve biyokimyasal olayların açıklığa kavuşturulması bu süreçlerde etkili birçok biyofiziksel ve biyolojik faktörlerin kırık iyileşmesi üzerindeki etkilerinin araştırılmasında yol gösterici olmuştur (21–23).

Biyofiziksel olarak; elektrik stimulasyonu, ultrason stimulasyonu ve mekanik stimulasyon gibi yöntemler gerek deneysel gerekse klinik olarak kırık iyileşmesinde uygulanmış ve klinikte kullanım alanı bulmuştur (6–10,25–28). Biyolojik olarak ise otojenik ve allojenik kemik greftleri, sentetik greftler, otojen kemik iliği ve birçok büyüme faktörleri araştırılmış, ancak bunların bir bölümü klinik kullanım alanı bulurken özellikle son dönemlerde üzerinde sıkça çalışılan büyüme faktörleri genel olarak henüz araştırma aşamasındadır (21–24).

Kırık iyileşmesi üzerine çeşitli yöntemlerin etkilerinin araştırıldığı hayvan çalışmalarında ratlar, fareler, tavşanlar, köpekler, koyunlar, babunlar ve domuzlar gibi çok

geniş yelpazede hayvan çeşidinin kullanılabileceği literatürde belirtilmiştir (51). Klinik çalışmalara göre maliyet düşüklüğü, etik sorunlar, gruplar arası değişkenliğin daha az olması ve yüksek sayıda denek kullanılabilmesi gibi nedenlerden dolayı hayvan deney modelleri temel kemik biyolojisi ve kırık iyileşmesinin biyolojik temellerinde birçok problemin çözümüne yardımcı olmuştur. Bu çalışmada kolay üretilebilen, diğer hayvan modellerine göre daha dayanıklı, izogenetik oldukları düşünülen ratlar deney hayvanı olarak kullanıldı.

Kırık iyileşmesi ile ilgili çalışmalarda, oluşturulan kırık modelinin de oldukça önemli olduğu belirtilmiştir. Kapalı basit kırık, açık osteotomi şeklinde oluşturulan kırık, kaynamama modeli ve segmental kırık modelleri kullanılabilir. Kapalı kırık modeli literatürde birçok çalışmada kullanılmış olmasına rağmen açık osteotomi ile oluşturulan kırıkta kaynamanın geç olması ve kaynamamaya yatkınlık oluşturması nedeniyle kullanılacak tedavi yönteminin etkinliğini göstermede daha başarılı olabileceği belirtilmiştir (51,52). Literatürde kırıktan önce intramedüller çivi kullanımı ve sonra osteotomi yapılmasının sık kullanılan bir model olduğu görülmektedir (52). Daha sonra intramedüller çivi çıkarılarak mekanik çalışmalar yapılabilir. Bu çalışmada kırık oluşturmadan önce intramedüller tespit ve ardından cerrahi diseksiyon sonrası osteotomi ile kırık oluşturuldu. Hem temin etme ve uygulama kolaylığı açısından, hem de rijid olmayan tespit yapıp kallus dokusu ile sekonder kırık iyileşmesi sağlamak amacıyla bu yöntem tercih edildi. Denervasyon uygulanan gruplarda sinir kesisi sonrası rejenerasyon olasılığını ortadan kaldırmak için 1.5 cm uzunluğunda siyatik sinir eksizyonu yapılarak defekt oluşturuldu. Cerrahi sonrası hayvanlara alçılı bir tespit ve immobilizasyon uygulanmadı.

Literatürde kırık iyileşmesinin radyolojik değerlendirilmesinde daha çok direkt grafiler ile kırık uçları arasındaki köprüleşmenin durumu değerlendirilmiş ve çeşitli puanlama sistemleri kullanılmıştır (10,53). Ancak tüm bu radyolojik değerlendirmelerin kırık iyileşmesini değerlendirmede çok da objektif olmadığı ve değerlendirmenin kişiden kişiye farklılık gösterdiği düşüncesinden hareketle bu çalışmada radyolojik değerlendirme yöntemi olarak bilgisayar ortamında alan hesaplama programı kullanarak kallus alanları ölçüldü. Bu şekilde hem hata payının azalacağı hem de nümerik ölçüm yaparak daha objektif değerlendirme yapılacağı düşünüldü. Bu çalışmada kemik mineral yoğunluğu ölçümleri dansitometrik olarak yapılmamış olmakla birlikte bunun yerine yine bilgisayar ortamında direkt grafiler üzerinde femur boyunlarında belli bir alanın (Ward's üçgeni) yoğunluğu hesaplanarak uygulanan destek tedavi yönteminin kemik mineral kaybı üzerine etkisi araştırıldı. Literatürde buna benzer bir çalışma Aoki (54) tarafından yapılmış ve hiperbarik ortamın kemikte yaptığı değişiklikleri incelemek amacıyla radyografik dijital büyütme

yöntemiyle farelerin femur ve humerus başındaki kalsifikasyonunun değerlendirilmiştir. Aoki çalışmasında grafileri bilgisayar ortamında 20 kez büyüterek incelemiş ve radyolojik dansiteye bakarak değerlendirme yapmıştır.

Bu çalışmada denek sayısı yeterli olmadığından, kırık iyileşmesinin histolojik değerlendirmesinde kantitatif bir ölçüm ve puanlama uygulanmadı.

Literatürde kemik dokusuna veya kırık iyileşme modellerine uygulanan biyomekanik testlerde çoğunlukla üç noktadan eğme veya kemiğin uç kısımlarından tespit sonrası çekme testleri yapılmıştır. Elde edilen yük-yer değiştirme grafiklerinden de en yüksek değerler ya da hesaplanan biyomekanik parametreler karşılaştırılmıştır (55–60). Bu çalışmada femura etki eden kuvvetlerin aksiyel yüklenme (kompresyon) ve torsiyonel kuvvetler olduğu düşünüldü.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda kırık iyileşmesine etki eden biyofiziksel yöntemlerden elektriksel ve elektromanyetik stimulasyon, ultrason ve ekstrakorporeal şok dalgası gibi uygulamaların etkinlikleri araştırılmış, bununla birlikte yumuşak doku iyileşmesine olumlu etkisi bilinen hiperbarik oksijen tedavisinin kırık iyileşmesi üzerine etkisini araştıran çalışmalarda biyomekanik değerlendirmelerin de yapılması tavsiye edilmiştir (6–13).

HBO tedavisi yaklaşık 40 yılı aşkın bir süredir, çeşitli hastalıkların tedavisinde, primer ya da yardımcı tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Yara iyileşmesinde doku oksijenasyonunun önemi bilinmektedir (73). HBO tedavisi de kanda ve dokulardaki çözünmüş oksijen miktarını artırarak yara iyileşmesi üzerine olumlu etki sağlamaktadır. Zhao ve ark. oksijen ve büyüme faktörü arasında direkt bir ilişki tesbit etmişlerdir (61). Bonomo ve ark. HBO ile tedavi edilmiş iskemik yaralarda PDGF reseptör proteininde artış tespit etmişlerdir (62). HBO tedavisinin hipovasküler dokuda yeni kan damarlarının oluşumuna katkı sağladığı bilinmektedir (30-36). Yine Tompach ve arkadaşlarının hücrenin HBO tedavisine yanıtını araştırdıkları çalışmalarında HBO'in endotelyal hücre ve fibroblast proliferasyonunda artışa sebep olduğunu göstermişlerdir (63).

Kırık iyileşmesinde de ortamdaki oksijen oranının düşük olması, kırık uçlarına yeterli kan akımının sağlanamaması gibi yara iyileşmesine benzer mekanizmalar mevcuttur. Bu süreçte HBO tedavisinin hipoksiyi ortadan kaldırıp damar oluşumu ve kemik oluşumunu uyararak iyileşmeyi hızlandırabileceği hipotezinden yola çıkarak deneysel çalışmalar yapılmıştır (11–13,46,47,64–69). Coulson ve ark. günde 2 saat 3 ATA'da oksijen tedavisi alan ratların femur kırıklarının kırık oluşturulduktan 2 hafta sonra daha fazla kalsiyum içerdiğini ve daha yüksek kuvvette kırıldıklarını göstermişlerdir (64). Yablon ve Cruess ratlarda yaptıkları çalışmalarda günde 2 kez 1 saat 3 ATA'da HBO tedavisinin kırık iyileşmesini

artırdığını histolojik gözlemlerle saptamışlardır (65). Penttinen ve ark. yaptıkları deneysel çalışmada günlük 2 kez 2 saat süreyle 2.5 atmosfer basınçta uygulanan HBO tedavisi sonrasında kıkırdak hipertrofisi ve kemik oluşumunda artma bildirmişlerdir (12). 1998 yılında Ueng ve ark. yaptıkları deneysel çalışmada günde 2 saat süreyle 2.5 atmosfer basınçta HBO tedavisi uygulanan tibial uzatma yapılan tavşanlarda kemik mineral dansitometrisinin ve torsiyonel direngenliğin arttığını gözlemlediler (46). Fakat diğer taraftan Wray ve Rogers yaptıkları çalışmada günlük 2 atmosfer basınçta 4–6 saat arası uygulanan HBO tedavisi ile radyografik olarak periostal reaksiyonda, histolojik olarak da kallus aktivitesinde artış, oluşan kallus dokusunun gücünde azalma olduğunu saptadılar (11). Elde ettikleri verilerden, maruz kalınan oksijeni artırmanın kırık iyileşmesini artırmadığını, kırık kallusunda optimal oksijen seviyesinin bulunduğu sonucuna varmışlardır. Radyolojik ve histolojik olarak kallus oluşumunun artmasını fakat biyomekanik olarak kırılma kuvvetinin azalmasını yüksek basınçtaki oksijenin lizozomal membran hasarı yapmasına bağlamışlardır. Brighton ve Krebs ratlarda yaptıkları deneysel çalışmada iyileşen kırık kemiklerde düşük oksijen basıncının medüller kanalın remodelize olmasına kadar devam ettiğini bildirmişlerdir. Onlar bunu kemiğin tamiri için artan oksijen ihtiyacı ile açıklamaya çalışmışlardır (66). Gerçekten de yüksek bir metabolizmaya sahip olan osteoblastlar ve osteoklastlar aktivasyon için fazla oksijene gereksinim gösterirler. Bu da normal şartlarda ancak osteoklastların da devreye girmesiyle medüller kanalın ve haversian kanallarının oluşması ve dolayısıyla oksijen basıncının normal seviyeye ulaşmasıyla mümkün olmaktadır. Basset ve Hermann düşük oksijen basıncında fibroblast kökenli multipotent ana hücrelerin kıkırdağa dönüştüğünü, yüksek oksijen basıncında ise kemik dokusunun oluştuğunu bildirmişlerdir (66). Her iki olayda da HBO uygulaması doku oksijenizasyonunu artırarak hem osteoblastların ve osteoklastların gereksinim duyduğu oksijeni sağlayarak aktivasyonlarını artırmasını hem de yeni kemik formasyonunu sağlayarak kırığın erken kaynamasını sağlamaktadır.

Literatüre bakıldığında son yıllardaki HBO ve kemik doku ile ilgili çalışmaların daha çok distraksiyon osteogenezine, otojen kemik greftlerinin kaynamasına ve radyasyona maruz kalan kemik dokudaki değişikliklere HBO tedavisinin etkisini araştıran çalışmalar olduğu dikkati çekmektedir.

Eralp ve ark. ratlarda radyoterapi uyguladıkları otojen kemik greftlerinin kaynaması ile ilgili yaptıkları deneysel çalışmada HBO uygulamasının kemik iyileşmesi üzerine etkisine de bakmışlar ve HBO uygulanan deneklerde histolojik ve radyolojik iyileşmenin daha üstün olduğunu görmüşlerdir (53). Clark ve ark. tavşan mandibulalarında yaptıkları distraksiyon osteogenezi modelinde bilgisayarlı tomografi ile kemik yoğunluğunu ölçmüşler ve HBO

tedavisi uygulanan grupların kemik yoğunluğunun istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır (67). Yine Muhonen A ve ark. yaptıkları benzer çalışmada HBO uygulamasının osteoblastik aktiviteyi ve yeni damar oluşumunu artırdığını saptamışlardır (68).

Distraksiyon osteogenezinin kemik iyileşme modeli olarak kullanıldığı bir başka deneysel çalışmada Wang ve ark. HBO tedavisini farklı sürelerde uygulamışlar ve farklı iyileşme dereceleri elde etmişlerdir (47). Kemik mineral yoğunluğunu ve torsiyonel test uyguladıkları tibialardaki maksimum tork kuvvetini HBO uygulanan gruplarda anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. HBO tedavisinin radyolojik olarak kallus oluşumunu hızlandırdığını, kemik mineral yoğunluğunda artışa neden olduğunu gösteren diğer bir çalışma da Kitakoji T ve ark.'nın çalışmasıdır (69).

Sağlıklı bir kırık iyileşmesi ve kemiğin yeniden şekillenmesinde ekstremitenin innervasyonunun önemli olduğunu, denervasyon halinde kallus oluşumunun etkilendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (3–5). Fakat denervasyonun eşlik ettiği kırıklarda HBO uygulamasının etkisini gösteren çalışmalara literatürde rastlanmamıştır.

Aro ve ark. yaptıkları ardışık çalışmalarda siyatik sinir kesisi uyguladıkları tibia veya fibula kırıklı ratlarda, siyatik siniri sağlam olan kontrol gruplarına göre radyolojik olarak daha hızlı kaynama tespit etmelerine karşın kallus boyutlarının daha küçük ve radyodensitelerinin daha düşük olduğunu bulmuşlardır (3,4). Yine denerve kırıklarda kaynamanın daha çok kıkırdak dokudan ibaret olduğunu göstermişlerdir. Diğer bir çalışmalarında ise kırık iyileşmesinin farklı günlerinde radyolojik ve mekanik değerlendirmelere tabi tuttukları denerve grupla kontrol grubu arasında ilk iki hafta radyografik olarak belirgin fark gözlenmezken mekanik olarak denerve gruptakilerin kallusları daha yüksek tensil kuvvete sahip bulunmuştur (5). Dördüncü haftada denerve olan grupta kallusun köprüleştiği, kontrol grubundakilerde ise kırık hattında az bir boşluk olduğu dikkati çekmiştir. Ayrıca denerve kırıkların kalluslarının radyoopazitesi kontrol gruptakilere oranla daha düşük bulunmuştur.

Hukkanen ve Madsen yaptıkları çalışmalarda denervasyonun kırık kalluslarını mekanik olarak dayanıksız ve güçsüz yaptığını fakat kallus boyutlarını artırdığını bulmuşlardır (70–72). Histolojik incelemelerde siyatik siniri sağlam olanlarda mineralizasyonun ileri düzeyde olduğu ve kallus dokusunun kıkırdak dokudan fakir olduğunu gözlemişlerdir. Frymoyer ve Pope ise sinir kesisi olan ve olmayan kırıkların kallus dokularının sertliğini birbirine benzer bulmuşlardır (74).

Literatürde HBO tedavisi ve kemik iyileşmesi ile ilgili çalışmalar mevcut olmakla birlikte denervasyonun eşlik ettiği kırıklara HBO uygulaması ile ilgili bir çalışmaya

rastlanmamıştır. Ayrıca radyolojik değerlendirme yönteminin farklı olması ve iki ayrı biyomekanik test uygulanması bu çalışmayı özgün kılmaktadır. Bu çalışmada oluşturulan kontrol grupları sayesinde HBO tedavisinin kırık iyileşmesi üzerine etkisi, HBO tedavisinin denerve kırık iyileşmesi üzerine etkisi ve denervasyonun kırık iyileşmesi üzerine etkisi araştırılmıştır.

HBO tedavisinin etkisini değerlendirmek için yapılan karşılaştırmalarda; literatürdekine benzer şekilde, HBO tedavisi alan grupların (I ve III) kallus alanları, HBO tedavisi almayan kontrol gruplarına (II ve IV) göre daha yüksek bulunmuştur. Fakat bu yükseklik istatistiksel açıdan sadece siyatik sinir defekti olmayan gruplar (I ve II) arasında anlamlıdır (p=0.040). Siyatik sinir defekti olan ve HBO uygulanan grup (III) kallus alanı, sinir defekti olan ve HBO uygulanmayan grup (IV) kallus alanından büyük olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.641). Bu da HBO tedavisinin sinir kesisi varlığında kırık iyileşmesine olumlu etkisinin sınırlı olduğunu düşündürmektedir. Denervasyonun etkisine bakıldığı gruplar arası karşılaştırmada ise; sinir defekti olan grupların (III ve IV) kallus alanları, sinir defekti olmayan gruplara (I ve II) göre daha düşük bulunmuştur. Fakat HBO uygulanmayan gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.463). Bu bulgular da literatürdeki Aro ve ark.'nın çalışmaları ile uyumludur. Bu çalışmada radyolojik olarak değerlendirmede kallus alan hesaplaması yapıldığından kaynama kriteri olarak kallus alanının büyüklüğüne bakılmıştır. Kallusun büyüklüğü ile kaynamanın kalitesi arasındaki ilişki biyomekanik testlerle desteklenmekle birlikte testler sonrası kemiklerin histolojik inceleme için uygun olmaması nedeniyle histolojik olarak yeterli sayıda değerlendirme yapılamaması bu çalışmanın eksik yönlerinden bir tanesidir. Yine de birer örnekten oluşan histolojik değerlendirme sonuçlarına göre siyatik siniri sağlam olan ve HBO tedavisi alan gruba ait kallus doku örneğinde osteoblastik aktivitenin artmış olduğu, matür trabeküler yapıların daha baskın olduğu ve kallus dokusunun diğerlerine oranla daha gelişmiş olduğu dikkati çekmiş fakat sinir kesisi olan gruplara ait kallus doku örneklerinde kıkırdak ve fibröz dokunun baskın, osteoid gelişiminin daha immatür olduğu izlenmiştir.

Literatürdeki çalışmalardaki kallus dokularının kemik mineral yoğunluğu veya radyoopazite değerlendirmelerine paralel olarak bu çalışmada femur boynu radyodensitesi (yoğunluğu) değerlendirilerek kemik kalitesi hakkında fikir edinilmeye çalışılmıştır. Buna göre HBO tedavisinin etkisini değerlendirmek için yapılan karşılaştırmalarda; sinir defektinden bağımsız olarak, HBO tedavisi alan grupların HBO tedavisi almayan kontrol gruplarına göre kemik kalitesi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (I ve

II için p=0.001; III ve IV için p=0.046). Denervasyonun etkisini değerlendirmek için yapılan karşılaştırmalarda ise; HBO tedavisinden bağımsız olarak, siyatik sinir sağlam olan grupların kemik kalitesi siyatik sinir defekti olan grupların kemik kalitesinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (I ve III için p=0.000; II ve IV için p=0.001). Grup içi karşılaştırmada yani kırık oluşturulan kemiklerin normal kemiklerle karşılaştırmalarında ise normal kemiklerin kemik kalitesi kırık kemiklerinkinden yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark sadece HBO uygulanan gruplarda saptanmıştır (I. grup için p=0.041; III. grup için p=0.047). Femur boyunlarında kırık oluşturulmamasına rağmen kemik kalitesinin grup içi farklı olmasının sebebi ise kırık oluşturulan taraflara intramedüller tel uygulaması ve travmanın genel olumsuz etkisi olduğu düşünülmüştür. Yine bu bulgulardan denervasyonun kemik kalitesini olumsuz etkilediği ve osteoporoza neden olduğu, fakat HBO tedavisinin kemik kalitesini artırma yönünde etkisinin olduğu sonucuna varılmıştır. Bu etki damarlanmanın ve bölgeye kan akımının artışı dolayısıyla osteoblast sentezinin artışından kaynaklanıyor olabilir. Bu çalışmada kemik kalitesinin ölçümü bilgisayar programı vasıtasıyla radyografiler üzerinden yoğunluk değerlerine bakarak yapıldığı için bilimsel değeri olmayabilir, ancak genel bir fikir vermesi amacıyla yapılmıştır.

Bu çalışmada uygulanan biyomekanik testlerden elde edilen parametreler; aksiyel yüklenme testlerinden kallus dayanımı, sertlik, elastisite, enerji depolama kabiliyeti ve torsiyon-eğilme testlerinden de torsion momenti ve eğilme momenti değerleridir. Testler hem kırık oluşturulan kemiklere hem de normal kemiklere uygulanmıştır. HBO uygulanan gruplardaki kemiklerin kallus dayanımı kendi kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (I ve II için p=0,046; III ve IV için p=0,037). Sinir kesisinin kırık iyileşmesine etkisinin bakıldığı gruplar arası karşılaştırmada ise HBO tedavisinden bağımsız olarak sinir sağlam olan grupta kallus dayanımı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (I ve III için p=0,044; II ve IV için p=0,029). Bu bulgular literatürden örnekler verdiğimiz sinir kesisinin kırık iyileşmesini olumsuz etkilediği yönünde bulgulara sahip çalışmalarla paralellik göstermektedir. Ayrıca HBO tedavisi sinir kesisi olsun olmasın kallus dayanımını artırıyor görünmektedir. Bu çalışmada femura etki eden kuvvetler düşünülerek iki farklı biyomekanik test (aksiyel yüklenme ve burulmalı eğilme testleri) uygulanmıştır. Bu nedenle her bir test için ayrılan kemik sayısının azalması çalışmanın istatistiksel gücünü düşürmekle birlikte biyomekanik parametrelerin çeşitliliği açısından çalışmayı zenginleştirmiştir.

Diğer biyomekanik parametreler sadece kallusa özgü olmayıp kuvvet tüm kemiğe uygulandığından kemiğin genel mekanik özellikleri hakkında bilgi vermektedir. Deneklerin

sakrifikasyonu ameliyattan sonraki dördüncü hafta sonunda yapıldığından kırık kemikler henüz remodelasyon safhasına girmeyip normal kemiklerin mekanik özelliklerine ulaşamadıkları için biyomekanik parametreleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu çalışmada elde edilen biyomekanik parametreler sertlik, elastisite modülü, enerji depolama kabiliyeti, torsiyon ve eğilme momenti değerleridir. Buna göre HBO tedavisi uygulanan innervasyonu normal olan grupta (I. grup) kırık kemiklerin ve normal kemiklerin biyomekanik parametreleri, HBO tedavisi uygulanmayan kontrol grubundakilere (II. grup) göre yüksek olmakla birlikte sadece sertlik ortalama değeri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (kırık kemikler için p=0,043; normal kemikler için p=0,021). HBO tedavisi uygulanan siyatik sinir defekti olan grupta (III. grup) ise kırık ve normal kemiklerin biyomekanik parametreleri HBO tedavisi uygulanmayan kontrol grubuna (IV. grup) göre yüksek olmakla birlikte farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (tüm değerlerde p>0,05). Sinir kesisinin kırık iyileşmesine etkisinin değerlendirildiği gruplar arası karşılaştırmada ise; HBO uygulanan ve siyatik siniri sağlam olan gruptaki (I. grup) kırık kemiklerin sertlik, torsiyon momenti ve eğilme momenti ortalama değerleri, HBO uygulanan ve siyatik sinir defekti olan gruptaki (III. grup) kırık kemiklerinkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0.021; p=0.046; p=0.049). HBO uygulanmayan gruplarda da (II ve IV. grup) siyatik siniri sağlam olan gruptaki kırık kemiklerin sertlik, torsiyon momenti ve eğilme momenti ortalama değerleri, siyatik sinir defekti olan gruptaki kırık kemiklerinkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(sırasıyla p=0.043; p=0.037; p=0.036).

Sonuç olarak; kırık iyileşmesini etkileyen faktörlerden biri olan sinir defekti varlığı radyolojik olarak kallus boyutlarında ve kemik kalitesinde azalmaya sebep olmakta, kallus dayanımını, sertliği ve torsiyonel kuvvetleri daha fazla olmak üzere tüm mekanik özellikleri olumsuz etkilemektedir. HBO tedavisi ise sinir defektinin eşlik etmediği kırıklarda kallus boyutlarını ve kemik kalitesini artırırken, sinir kesisi varlığında bu etkisi sınırlıdır. Yine HBO tedavisi sinir defektinin eşlik etmediği kırıkların iyileşmesinde kallus dayanımı ve sertlik gibi mekanik özellikleri daha fazla olmak üzere tüm mekanik özellikleri olumlu etkilerken sinir defekti varlığında bu etkinin sınırlı olduğu gözlenmiştir.

6. ÖZET

Kemik kırıkları; ortopedi ve travmatoloji pratiğinde sık karşılaşılan yaralanmalardan biri olup bu kırıkların yaklaşık %10 kadarlık bir bölümü kaynama sorunları nedeniyle cerrahi müdahale gerektirmektedir. Çok uzun zamanlardır kullanılan kırık tedavi yöntemlerinin (alçılı tespit, traksiyon vb.) yanı sıra, gerek kırık iyileşmesinin biyolojisinin gerekse de biyolojik ve biyofiziksel faktörlerin iyileşme üzerine etkilerinin anlaşılır hale gelmesiyle, iyileşme süresini kısaltmak ve kaynama oranlarını en üst düzeye çıkarmak için kırık tedavisinde birtakım yenilikler gündeme gelmiştir. Bu çalışmada son yıllarda popülaritesi giderek artan, sıklıkla sorunlu yaraların iyileşmesi, karbonmonoksit zehirlenmesi ve osteomyelit gibi durumlarda uygulama endikasyonları bulunan ve yapılan az sayıda çalışmada kırık iyileşmesinde olumlu etkileri gösterilen hiperbarik oksijen uygulamasının rat femurlarında oluşturulan kırık ve siyatik sinir defekti modelinin iyileşmesi üzerindeki etkileri araştırıldı.

Hayvan etik kurul onayı alındıktan sonra ağırlıkları 240–300 gr arasında değişen 32 adet Wistar albino cinsi erkek rat her bir grup 8 adet olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Tüm gruplarda, deneklerin sağ femurlarında cerrahi diseksiyonu takiben intramedüller tespit sonrası diafizer kırık hattı oluşturuldu. Üçüncü ve dördüncü gruplara, ek olarak siyatik sinir defekti oluşturuldu. Böylelikle denekler; femur kırığı ve HBO uygulananlar (grup 1), femur kırığı ve HBO uygulanmayanlar (grup 2), femur kırığıyla birlikte siyatik sinir defekti olan ve HBO uygulananlar (grup 3), femur kırığıyla birlikte siyatik sinir defekti olan ve HBO uygulanmayanlar (grup 4) olarak dört gruba ayrıldı. Tüm hayvanların sakrifikasyon sonrası femurlarının radyolojik grafileri çekildi, kallus alanları ve femur boyun dansiteleri bilgisayar ortamında hesaplandı. Biyomekanik olarak aksiyel yüklenme ve burulmalı eğilme testlerine tabi tutuldu. Elde edilen veriler Anova ve Mann Whitney U testleriyle istatistiksel olarak değerlendirildi.

Radyolojik olarak, kallus alanı ve femur boyun kemik kalitesi sinir defekti olan gruplarda sinir sağlam olan gruplara göre daha düşük; HBO uygulanan gruplarda ise uygulanmayan gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. Biyomekanik olarak, kallus dayanımı sinir defekti olan gruplarda sinir sağlam olan gruplara göre daha düşük, HBO uygulanan gruplarda ise uygulanmayan gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. Yine her gruptan birer örneğin incelendiği patolojik değerlendirme radyolojik ve biyomekanik bulgularımızı desteklemektedir.

Sonuç olarak; yapılan bu çalışma HBO tedavisinin kırık iyileşmesini ve kemik kalitesini radyolojik ve biyomekanik olarak olumlu yönde etkilediğini ancak bu etkinin sinir defekti varlığında sınırlı olduğunu göstermiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Schenk RK: Biology of fracture repair. In Browner BD, Jupiter JB, Levine AM, Trafton PG (ed). Skeletal Trauma Vol 1. Third edition. Saunders Co, Philadelphia 2003;29-73

2. Buckwalter JA, Einhorn TA, Marsh JL. Bone and joint healing. In Bucholz RW, Heckman JD (ed). Fractures in Adults Vol 1. Fifth edition. Lippincott Co, Philadelphia 2001; 245-271

3. Aro H, Eerola E, Aho AJ. Development of nonunions in the rat fibula after removal of periosteal neural mechanoreceptors. Clin Orthop 1985;199:292-299

4. Aro H. Effect of nerve injury on fracture healing. Callus formation studied in the rat. Acta Orthop Scand 1985;56:233-237

5. Aro H, Eerola E, Aho AJ, Penttinen R. Healing of experimental fractures in the denervated limb of the rat. Clin Orthop 1981;155:211-217

6. Paterson DC, Carter RF, Maxwell GM, Hillier TM, Ludbrook J, Savage JP. Electrical bone-growth stimulation in experimental model of delayed union. Lancet 1977;1:1278-1281

7. Bora A, Lök V. Elektromanyetik alanlar ile osteojenik indüksiyon. Acta Orthop Traumatol Turc 1994;28:258-264

8. Hamzaoğlu A, Çağlar Ö, Sakallı M, Yazıcıoğlu M ve ark. Darbeli gürültü tarzındaki elektromagnetik alanın taze kırıklarda kırık iyileşmesi üzerine etkisi. Acta Orthop Traumatol Turc 1988;22:133-138

9. Dyson M, Brookes M. Stimulation of bone repair by ultrasound. Ultrasound Med Biol 1983;Suppl 2:61-66

10. Orhan Z, Alper M, Şenel F. Ekstrakorporeal şok dalgası tedavisinin sıçanlarda kırık iyileşmesi üzerine etkileri. Acta Orthop Traumatol Turc 2001;35:351-357

11. Wray JB, Rogers LS. Effect of hyperbaric oxygenation upon fracture healing in the rat. Journal of Surgical Research 1968;8:373-378

12. Penttinen R, Niinikoski J, Kulonen E. Hyperbaric oxygenation and fracture healing. Acta Chir Scand 1972;138:39-44

13. Kuşkucu M, Kral A, Uçmaklı E, ve ark. Hiperbarik oksijen uygulamasının sıçan femur kırıklarının iyileşmesindeki etkisi. Acta Orthop Traumatol Turc 1991;25:234-238

14. Baykal B, Kırdemir V. Hiperbarik oksijen tedavisi ve ortopedik uygulamaları. Totbid Dergisi 2002;1:114-118

15. Wu D, Malda J, Crawford R, Xiao Y. Effects of hyperbaric oxygen on proliferation and differentiation of osteoblasts from human alveolar bone. Con Tis Res 2007;48:206-213

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

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

18. McKibbin B. The biology of fracture healing in long bones. J Bone Joint Surg 1978;60B:150-162

19. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone biology-I. In Pritchard DJ(ed). Instructional Course Lectures Volume 45, AAOS 1996;371-386

20. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone biology-II. In Pritchard DJ(ed). Instructional Course Lectures Volume 41, AAOS 1996;387-399

21. Einhorn TA. Current concepts review: Enhancement of fracture-healing. J Bone Joint Surg 1995;77A:940-56 (Inst.course lect.1996.vol 45:401-416)

22. Moucha CS, Einhorn TA. Enhancement of skeletal repair. In Browner BD, Jupiter JB, Levine AM, Trafton PG (ed). Skeletal Trauma Vol 1. Third edition. Saunders Co, Philadelphia 2003;639-659

23. Hannouche D, Petite H, Sedel L. Current trends in the enhancement of fracture healing. J Bone Joint Surg 2001;83B:157-164

24. Lane JM, Bostrom MPG. Bone grafting and new composite biosynthetic graft materials. In Cannon WD (ed). Instructional Course Lectures. Volume 47, AAOS 1998;525-534

25. Chao EYS, Inoue N: Biophysical stimulation of bone fracture repair, regeneration and remodelling. European Cells and Materials 2003;6:72-685

26. Claes LE, Heigele CA, Wilke CN,et al. Effects of mechanical factors on the fracture healing process. Clin Orthop Relat Res 1998 ;355Supp:132-147

27. Kenwright J, Goodship AE. Controlled mechanical stimulation in the treatment of tibial fractures. Clin Orthop Relat Res 1989 ;241:36-47

28. Goodship AE, Kenwright J. The influence of induced micromovement upon the healing of experimental tibial fractures. J Bone Joint Surg 1985;67B:650-655

29. Butler J, Foex B. Hyperbaric oxygen therapy in acute fracture management. Emerg Med J 2006;23:571-572

30. Gill AL, Bell CAN. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. Review. Q J Med 2004;97:385-395

31. Jain KK. Pysical, physiological, and biochemical aspects of hyperbaric oxygenation. Textbook of Hyperbaric Medicine. Second edition. 1996;11-25

32. Niinikoski J. Clinical hyperbaric oxygen therapy, wound perfusion, and transcutaneous oximetry. World J Surg 2004;28:307-311

33. Aydın F, Aktaş Ş, Olgaç V, Mezdeği A. Deneysel kompartman sendromunda cerrahi dekompresyonla kombine edilen hiperbarik oksijen tedavisinin etkinliği. Ulus Travma Derg 2003;9:176-182

34. Aydin F, Kaya A, Altay T, Karapinar L. Can major amputation rates be decreased in diabetic foot ulcers with hyperbaric oxygen therapy?. International Orthopaedics (SICOT) DOI 10.1007/s00264-008-0623-y

35. Strauss MB. Refractory osteomyelitis. J Hyperbar Med 1987;2:146-159.

36. HermanDS. Hyperbaric oxygen therapy and its role in the treatment of chronic osteomyelitis: a preliminary report involving refractory osteomyelitis in the foot. J Foot Surg 1985;24:293-300.

37. Hirn M, Niinikoski J, Lehtonen OP. Effect of hyperbaric oxygen and surgery on experimental multimicrobial gas gangrene. Eur Surg Res 1993;25:265-269

38. Riseman JA, Zamboni WA, Curtis A, Graham DR et al. Hyperbaric oxygen therapy for necrotizing fasciitis reduces mortality and the need for debridements. Surgery 1990;108:847-850

39. Nemiroff PM, Lungu AL. The influence of hyperbaric oxygen and irradiation on vascularity in skin flaps: a controlled study. Surg Forum 1987;38:565-567

40. Renner G, McClane SD, Early E, Bell P. Enhancement of auricular composie graft survival with hyperbaric oxygen therapy. Arch Facial Plast Surg 2002;4:102-104

41. Levin D, Norman D, Zinman C, Rubinstein L et al. Treatment of experimental avascular necrosis of the femoral head with hyperbaric oxygen in rats: histological evaluation of the femoral heads during the early phase of the reparative process. Exp Mol Pathol 1999;67:99-108

42. Marx RE, Johnson RP, Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis: a randomised prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicilin. J Am Dent Assoc 1985;11:49-54

43. Dempsey J, Haynes N, Smith T, Sproat JE. Cost-effectiveness analysis of hyperbaric therapy in osteoradionecrosis. Can J Plast Surg 1997;5:221-229

44. Babul S, Rhodes EC. The role of hyperbaric oxygen therapy in sports medicine. Sports Med 2000;30:395-403

45. Kanhai A, Losito JM. Hyperbaric oxygen therapy for lower extremity soft tissue sports injuries. J Am Podiatr Med Assoc 2003;93:298-306

46. Ueng SWN, Lee SS, Lin SS et al. Bone healing of tibial lengthening is enhanced by hyperbaric oxygen therapy: A study of bone mineral density and torsional strength on rabbits. J Trauma 1998;44:676-681

47. Wang C, Ueng SWN, Yuan LJ et al. Early administration of hyperbaric oxygen therapy in distraction osteogenesis: A quantitative study in New Zealand rabbits. J Trauma 2005;58:1230-1235

48. Greensmith JE. Hyperbaric oxygen therapy in extremity trauma. J Am Acad Orthop Surg 2004;12:376-384

49. Karamitros AE, Kalentzos VN, Soucacos PN. Electric stimulation and hyperbaric oxygen therapy in the treatment of nonunions. Injury, Int J Care Injured 2006;37:63-73

50. Hiltunen A, Vuorio E, Aro HT. A standardized experimental fracture in the mouse tibia. J Orthop Res 1993;11:305-312

51. Öztuna V. Ortopedi ve travmatolojide kullanılan deneysel hayvan modelleri. Totbid Dergisi 2007;6:47-55

52. Nunamaker DM. Experimental models of fracture repair. Clin Orthop Relat Res. 1998 ;355Supp:56-65

53. Eralp L, Kocaoğlu M, Atalar AC ve ark. Hiperbarik oksijen uygulamasının sıçanlarda irradiye otojen kemik grefti üzerine etkisi: Deneysel çalışma. Acta Orthop Traumatol Turc 2000;34:499-511

54. Aoki H. Bone changes due to hyperbaric exposure. Appl Human Sci 1997;16(4):143-148

55. Molster AO. Biomechanical effects of intramedullary reaming and nailing on intact femora in rats. Clin Orthop Relat Res 1986;202:278-285

56. Huang TH, Lin SC, Chang FL, Hsieh SS et al. Effects of different exercise modes on mineralization, structure, and biomechanical properties of growing bone. J Appl Physiol 2003;95:300-307

57. Adili A, Bhandari M, Schemitsch EH. The biomechanical effect of high-pressure irrigation on diaphyseal fracture healing in vivo. J Orthop Trauma 2002;6:413-417

58. Heybeli N, Varol R, Eroğlu E, Mumcu EF. Gelişmekte olan sıçan femurlarının mekanik özelliklerine yüksek doz florürün etkisi (biyomekanik çalışma). Hacettepe Ortopedi Dergisi 2001;1:15-19

59. Ersözlü S, Sarıözen B, Özcan R ve ark. Kemik iliği ablasyonunun sıçan tibiasının bölgesel biyomekanik özellikleri üzerine etkileri. Acta Orthop Traumatol Turc 2006;40(2):158-163

60. Çömelekoğlu Ü, Mutlu H, Yalın S ve ark. Normal ve osteoporotik sıçan femurunda kemiğin biyomekanik kalitesinin biyomekanik testle ve sonlu elemanlar analizi ile belirlenmesi. Acta Orthop Traumatol Turc 2007;41(1):53-57

61. Zhao LL, Davidson JD, Wee SC, et al. Effect of hyperbaric oxygen and growth factors on rabbit ear ischemic ulcers. Arch Surg 1994;129:1043-1049

62. Bonomo SR, Davidson JD, Yu Y, et al. Hyperbaric oxygen as a signal transducer: upregulation of platelet derived growth factor-beta receptor in the presence of HBO and PDGF. Undersea Hyperb Med 1998;25(4):211-216

63. Tompach PC, Lew D, Stoll JL. Cell response to hyperbaric oxygen treatment. Int J Oral Maxillofac Surg 1997;26:82-86

64. Coulson DB, Ferguson AB, Diehl RC. Effect of hyperbaric oxygen on the healing femur of the rat. Surg Forum 1966;17:499

65. Yablon IG, Niinikoski J, Kulonen E. Hyperbaric oxygenation and fracture healing. Acta Chir Scand 1972;138:139

66. Jain KK. Hyperbaric oxygenation in traumatology and orthopedics. Textbook of Hyperbaric Medicine. Second edition. 1996. 391-403

67. Clark CL, Strider J, Hall C, et al. Distraction osteogenesis in irradiated rabbit mandibles with adjunctive hyperbaric oxygen therapy. J Oral Maxillofac Surg 2006;64:589-593

68. Muhonen A, Haaparanta M, Grönroos T, et al. Osteoblastic activity and neoangiogenesis in distracted bone of irradiated rabbit mandible with or without hyperbaric oxygen treatment. Int J Oral Maxillofac Surg 2004;33:173-178

69. Kitakoji T, Takashi S, Ono Y, Hattori T, et al. Effect of hyperbaric oxygen treatment on lengthened callus. Undersea Hyperb Med. 1999;26(3):165-168

70. Madsen JE, Hukkanen M, Aune AK, et al. Fracture healing and callus innervation after peripheral nerve resection in rats. Clin Orthop Relat Res 1998;351:230-240

71. Hukkanen M, Konttinen YT, Santavirta S, et al. Effect of sciatic nerve section on neural ingrowth into the rat tibial fracture callus. Clin Orthop Relat Res 1995;311:247-257

72. Nordsletten L, Madsen JE, Almaas R, et al. The neuronal regulation of fracture healing. Effects of sciatic nerve resection in rat tibia. Acta Orthop Scand 1994;65(3):299-304

73. Davidson JD, Mustoe TA. Oxygen in wound healing: more than a nutrient. Wound Repair Regen 2001;9(3):175-177

74. Frymoyer JW, Pope MH. Fracture healing in the sciatically denervated rat. J Trauma 1977;17(5):355-361