



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**K2 VİTAMİNİNİN RATLARDA KIRIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE
ETKİLERİ; İNTAKT VE EKŞİZE EDİLMİŞ PERİOSTEUM**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. YILDIRAY TEKÇE**

DÜZCE-2019



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**K2 VİTAMİNİNİN RATLARDA KIRIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE
ETKİLERİ; İNTAKT VE EKSIZE EDİLMİŞ PERİOSTEUM**

**DR. YILDIRAY TEKÇE
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DR. ÖĞR. ÜYESİ MEHMET ARICAN
(TEZ DANIŞMANI)**

DÜZCE-2019

ÖNSÖZ

Her zaman desteğini gördüğüm ve tezimin hazırlanma aşamasında yardımlarını benden esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Arıcan'a çok teşekkür ederim.

İhtisas eğitimine başladığım 2014 Ekim ayından bu yana yetişmemde büyük emeği bulunan, bizlerden esirgemediği bilgi ve tecrübelerini taşıyacağım, değerli Hocam Prof. Dr. Zafer ORHAN'a sonsuz şükranlarımı sunarım.

Beş yıllık asistanlık döneminde bizlere çok şey öğreten, bize yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan saygıdeğer hocalarım, Dr. Öğr. Üyesi Okan Karaduman, Dr. Öğr. Üyesi Yalçın Turhan, Dr. Öğr. Üyesi Erdem Değirmenci hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca üzerimdeki emekleri yadsınamaz olan uzman ağabeylerim Dr. Cemal Güler, Dr. Yavuz Geçer, Dr. Ozan Turhal ile bana her konuda her zaman destek olan asistan kardeşlerim başta Dr. Mücahid Osman Yücel, Dr. Sönmez Sağlam olmak üzere Dr. Y. Emre Bulum, Dr. Zafer Özel, Dr. Volkan Tural, Dr. R.Emin Dalaslan, Dr. Erman Aytekin, Dr. Mustafa Toker, Dr. İlyas Kaban, Dr. Celal Armağan, Dr. Mücahit Çelik, Dr. Görkem Kasapoğlu ve Dr. Mehmet Akif Köse'ye teşekkürlerimi sunarım.

Tezimle ilgili yardımlarından ötürü Patoloji Öğretim Üyesi Doç. Dr. Mehmet Gamsızkan'a, beraber çalışmaktan zevk duyduğum hastanemiz klinikleri ve ameliyathanelerinde görevli, hemşire, teknisyen ve diğer çalışanlarına, bu çalışmanın gerçekleşmesinde laboratuvar imkânlarını ve yardımlarını esirgemeyen Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca hayatım boyunca her zaman desteklerini arkamda hissettiğim babam, annem, kardeşim ve iş arkadaşım Giray Tekçe'ye, kardeşlerime ve biricik eşim Betül Tekçe'ye şükranlarımı sunarım.

Eylül 2019

Dr. Yıldray TEKÇE

ÖZET

Amaç: Kırık iyileşmesi üzerine yapılan araştırmaların sayısı hergün artmasına rağmen, tam anlamıyla anlaşılabilen kırık iyileşmesi mekanizması ve bu mekanizmada etkili olan faktörler hala merak konusudur. K2 vitamini, kalsiyumu kemiklere yönlendirerek ve osteokalsin proteinini aktive ederek kalsiyumun kemiklerde kullanılmasını sağlamaktadır. Bu çalışmada, sıçan femur kırığı modelinde K2 vitaminin kırık iyileşmesi üzerindeki radyolojik ve histolojik etkileri değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, ortalama 2,5 aylık ve ortalama ağırlıkları 250 gram olan 48 adet Wistar-Albino cinsi erkek sıçan üzerinde kapalı kırık (periost sağlam) ve açık (periost eksiz) modeli oluşturuldu. Operasyon sonrası 48 adet sıçan, kontrol (grup 1, n:16), periostu sağlam K2 vitamini uygulanan (grup 2, n:16) ve periostu sıyrılmış K2 vitamini uygulanan (grup 3, n:16) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna herhangi bir tedavi uygulanmadı ancak grup 2 ve grup 3'e 30 mg/mL/ kg haftada 5 kez gavaj yoluyla K2 vitamini verildi. Radyolojik değerlendirmede Lane ve Sandhu'nun ve histopatolojik olarak ise Hue ve arkadaşları'nın önerdiği skorlama kullanıldı.

Sonuçlar: Grup 1, grup 2, grup 3'ün, 15 ve 30. gün ortalama radyolojik değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,065, p=0,099$). Grup 1 ve grup 2'nin, 15.günden 30. güne ortalama radyolojik değerleri arasında anlamlı değişim gözlenmezken ($p=0,088, p=0,453$), grup 3'te 30. gün ortalama radyolojik değerleri 15.gün ortalama radyolojik değerlerinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,020$). Her üç grubun 30. gün-15. gün ortalama % değişim radyolojik değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,383$). Grup 3'ün 15. gün ortalama histopatolojik skoru, grup 2'ye göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,021$), ancak diğer grupların ortalama histopatolojik skorları arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Her üç grupta da 30.gün ortalama histopatolojik skorları arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,592$). Grup 1, grup 2, grup 3'ün, 30.gün ortalama histopatolojik skorları 15.gün ortalama histopatolojik skorlarından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,035, p=0,026, p=0,035$). Her üç grupta da 30. gün-15. gün ortalama % değişim histopatolojik skorları arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,076$).

Çıkarımlar: Her 3 grupta da 30. günün sonunda hem radyolojik hem de histopatolojik olarak tam kaynama elde edilmesine rağmen K2 vitaminin kırık iyileşmesi üzerine pozitif ya da negatif etkisi yoktur.

ANAHTAR KELİMELELER, kırık iyileşmesi, vitamin K2, rat, periostu sağlam, periostu sıyrılmış

ABSTRACT

Objective: Although the number of studies on fracture healing has increased every day, the mechanism of fracture healing and factors that are not fully understood is still a matter of curiosity. Vitamin K2 enables calcium to be used in the bones by directing calcium to the bones and activating the osteocalcin protein. The aim of this study was to evaluate the radiological and histological effects of vitamin K2 on fracture healing in a rat femoral fracture model

Materials and Methods: In this study, closed fracture (intact periosteum) and open (excised periosteum) model were formed on 48 male Wistar-Albino rats with an average weight of 2.5 months and a mean weight of 250 grams. After the operation, 48 rats were divided into three groups as control (group 1, n: 16), in which periosteal vitamin K2 was applied (group 2, n: 16) and periosteated vitamin K2 was applied (group 3, n: 16). The control group received no treatment, but group 2 and group 3 received vitamin K2 by gavage 30 mg / mL / kg 5 times a week. Lane and Sandhu's scoring was used for radiological evaluation and Hue et al.

Results: There was no significant difference between the mean radiological values of group 1, group 2, group 3 on day 15 and 30 ($p = 0.065$, $p = 0.099$). The mean radiological values of Group 1 and Group 2 were not significantly different between 15th and 30th days ($p = 0.088$, $p = 0.453$). ($p = 0.020$). 30 days of all three groups-15. There was no significant difference between the mean% change radiological values on day ($p = 0.383$). The mean histopathological score of group 3 on the 15th day was significantly lower than that of group 2 ($p = 0.021$), but no significant difference was observed between the mean histopathological scores of the other groups ($p > 0.05$). There was no significant difference between the mean histopathological scores on the 30th day in all three groups ($p = 0.592$). The mean histopathological scores of group 1, group 2 and group 3 were significantly higher than the mean histopathological scores on the 30th day ($p = 0.035$, $p = 0.026$, $p = 0.035$). 30 days-15 in all three groups. There was no significant difference between histopathological scores of mean% change on day ($p = 0.076$).

Conclusions: Although the full union was achieved both radiologically and histopathologically at the end of the 30th day in all 3 groups, vitamin K2 had no positive or negative effect on fracture healing.

KEY WORDS, fracture healing, vitamin K2, rat, periosteum intact, periosteum excised

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
Önsöz	i
Özet	ii
İngilizce Özet (Abstract)	iii
İçindekiler.....	iv
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
1.Giriş ve Amaç	1
2.Genel Bilgiler	2
2.1. Kemik doku ve histolojisi.....	2
2.2.Kemik tipleri.....	7
2.3.Kemiğin oluşumu.....	9
2.4.Kalsifikasyon mekanizması.....	13
2.5.Kemiğin büyümesi ve yeniden şekillenme.....	13
2.6.Kemik fizyolojisi.....	13
2.7.Kırık tanımı ve tipleri.....	16
2.8.Kırık iyileşmesi.....	21
2.9.Kırık iyileşmesinin kontrolü.....	26
2.10.Kırık tedavisi sonrasında kemik iyileşmesi.....	30
2.11.Kaynamama.....	34
2.14.K2 vitamini.....	42
3.Materyal metod	45
3.1.Çalışma planı.....	45
3.2.Cerrahi teknik.....	47
3.3.Radyolojik inceleme.....	50
3.4.Histopatolojik inceleme.....	52
3.5.İstatistiksel değerlendirme.....	55
4.Bulgular	57
5.Tartışma	62
6.Sonuçlar	74
7.Kaynaklar	77
8.Ekler	88

SİMGELER VE KISALTMALAR

BMP	Kemik morfojenik protein
BMD	Kemik mineral yoğunluğu
Ca ⁺²	Kalsiyum
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
COX	Siklooksijenaz
ECDGF	Endoteliyal hücre kaynaklı büyüme faktörü
ECGF	Epidermal hücre kaynaklı büyüme faktörü
EGF	Epidermal büyüme faktörü
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
Gla	Gama-karboksiglutamik asit
Glu	Glutamik asit
IGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL	İnterlökin
LCDCP	Sınırlı temaslı dinamik kompresyon plağı
M-CSF	Makrofaj koloni uyarıcı faktör
NSAI	Nonsteroid anti inflamatuvar
PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PG	Prostaglandin
PO ₄	Fosfat
PRP	Trombositten zengin plazma
PTH	Paratiroid hormone
RANKL	Nükleer kappa ligand reseptör aktivatör
TGF- α	Dönüştürücü büyüme faktörü-alfa
TGF- β	Dönüştürücü büyüme faktörü-beta
TNF- α	Tümör nekrozis faktör-alfa
TNFR	Tümör nekrozis faktör reseptör
VEGF	Damar endotelyal büyüme faktörü
VEGF	Damar endotelyal büyüme faktörü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kırık iyileşmesi ortopedi ve travmatolojinin en ilgi çekici konularından biridir. Kırık iyileşmesi özellikle yaşlı bireylerde düşük kemik kalitesi, osteoporoz, kemik oluşumundaki azalma, gecikmiş periost reaksiyonu ve hücre farklılaşması, bozulmuş kemik şekillenmesi ve ayrıca mezenşimal hücrelerin sayısında ve bölünme kapasitesindeki azalma gibi komplikasyonlar sebebiyle yavaş seyretmekte ve bu durum hastaların yaşam kalitesini oldukça düşürmektedir (1,2). Kırık iyileşmesi, pek çok faktörün bir arada etkileşimde bulunduğu bir süreci ifade eder. Bu sürecin değişik basamaklarına etki eden birçok tedavi, fiziksel ve biyolojik terapi yöntemleri vardır (3). Kırık iyileşmesi üzerine yapılan araştırmaların sayısı hergün artmasına rağmen, tam anlamıyla anlaşılamayan kırık iyileşmesi mekanizması ve bu mekanizmada etkili olan faktörler hala merak konusudur. Yaşlı hastalarda ve kemik rejenerasyonunun bozulduğu genç hastalarda kemik iyileşmesini uyarmak ve aktifleştirmek için kemik metabolizmasını arttırabilen ürünler kullanılmaktadır (4).

Dengeli bir kalsiyum ve D vitamini homeostazı, sadece kemik remodelizasyonu, kemik rezorbsiyonunun fizyolojik süreci ve yaşam boyunca sürekli olarak kemiği yenileyen kemik oluşumu için değil, aynı zamanda normal kırık iyileşmesi için kritik öneme sahiptir (4). K Vitamini, filokinon (K1), menakuinonlar (K2) ve menadion (K3) dahil olmak üzere yapısal olarak benzer, yağda çözünebilen, 2-metil-1,4-naftokinonların bir ailesidir (5). K1 vitamini agregasyon proteinlerinin üretiminin sağlanmasında rol oynarken, 1997'de K2 vitamininin keşfi ile bu vitaminin iki önemli fizyolojik görevi daha olduğu tespit edilmiştir: kalsiyumu kemiklere yönlendirmek ve osteokalsin proteinini aktive edererek kalsiyumun kemiklerde kullanılmasını sağlamaktır (5).

Literatür araştırıldığında K2 vitaminin kırık iyileşmesi üzerine etkisi ile ilgili yeterli düzeyde çalışma olmadığı görülmektedir. K2 vitamininin osteokalsin üzerinden kemik oluşumunda etkili bir kofaktör olması nedeniyle kırık kaynamasını arttırabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada, sıçan femur kırığı modelinde K2 vitaminin, periostu intakt ve eksize edilmiş kırık modelinde kırık iyileşmesi üzerindeki radyolojik ve histolojik etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Doku ve Histolojisi

Kemik dokusu hücreler, organik ve inorganik maddelerden oluşan, inorganik içeriği nedeniyle sertleşmiş bir destek dokusudur (1). Kemik dokusunun en önemli iki özelliği dengeyi sağlayan destek dokusu olması ve kalsiyum(Ca^{+2}), fosfat(PO_4)ve diğer iyonlara ait bir depo olarak işlev görmesidir (2). Kafatası, göğüs kafesinde olduğu gibi hayati organların barındığı vücudun önemli boşluklarını dışarıdan kuşatarak korur (1). Kalsiyum, fosfat gibi minerallerin vücutta depolanması, salınması ve kan hücrelerinin sentezi kemik doku sayesinde olur. Buna ek olarak kas kasılması ile oluşan kuvvetleri arttırarak bunları harekete dönüştüren bir kaldıraç sistemi oluştururlar (2).

Kemik dokusu kardiyak çıkışın (out put) yaklaşık %10-15'ini alır (2). Uzun kemikler 3 kaynaktan beslenirler (3).

1-Besleyici arter sistemi

2-Metafiz-epifiz sistemi

3- Periost sistemi

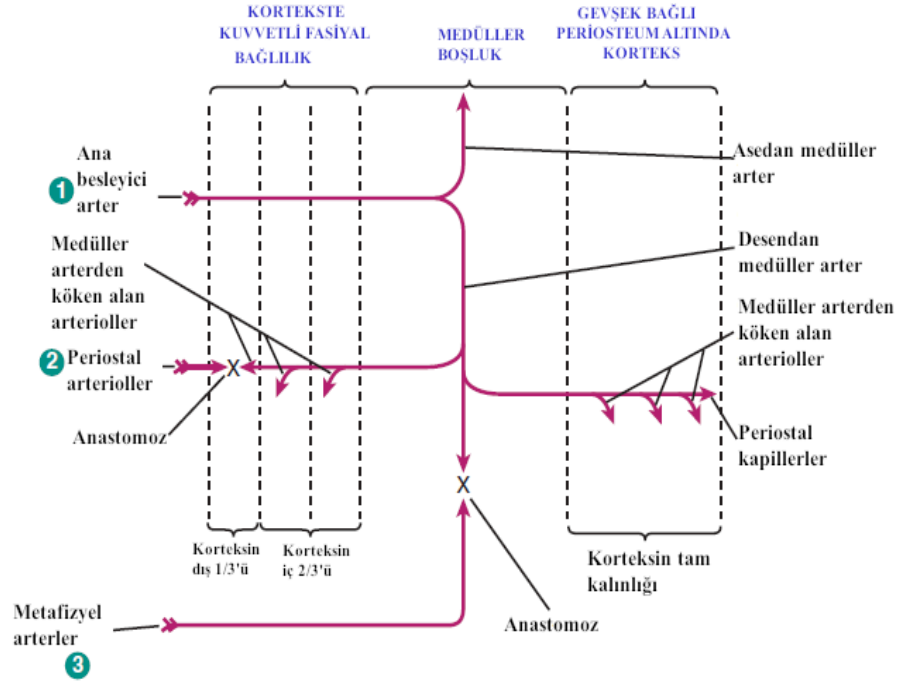
Sistemik arterlerden köken alan besleyici arterler kortekste bulunan foramen nutrisiadan girerek diyafizal korteks ve medüller kanala ulaşır, burada çıkan ve inen küçük dallarına ayrılırlar. Endosteal kortekse ulaşan bu arterler arteriyollere ayrılarak haversian sistem yoluyla diafiz korteksinin üçte ikilik kısmına kan sağlamış olurlar (4).

Besleyici arter sistemi yüksek basınçlıdır. Periartriküler vasküler pleksuslardan metafizyal-epifizyal sistem çıkar (5). Düşük akımlı olan periosteal sistem ise primer olarak diafizyal korteksin üçte birini besleyen kapillerlerden oluşur (3). Düşük basınçlı periosteal sistem ve yüksek basınçlı besleyici arteryel sistemin net etkisiyle olgun kemikte akım sentrifugaldır (içten dışa doğrudur) (Şekil 1). Yer değiştirmiş bir kırık olduğunda besleyici arter sistemi (endosteal sistem) bozulur ve basınç gradient tersine döner. Periosteal sistemin baskın hale gelmesi sonrası akım değişerek sentripedal hal alır (dıştan içe doğrudur) (5). Olgunlaşmamış henüz gelişmekte olan kemikte ise periost yüksek vaskülarize olduğundan yine kemikte

arteryal akım sentripedaldır. Venöz akım olgunlaşmış kemiklerde sentripedal (dıştan- içe) dir. Kortikal kapillerler boşaltıcı venöz sisteme drene olan venöz sinüzoidlere açılırlar (3).

Kemiğin mevcut sıvı bileşenlerinin %65'i ekstrasvasküler alanda, %6'sı Haversiyan alanda ve %6'sı laküner alanda, %3'ü kırmızı kan hücrelerinde ve %20'si diğer alanlardadır. Hipoksi, hiperkapni ve sempatektomi durumlarında fizyolojik kemik kan akımı artar (3).

Kemik, özel bir bağ dokusudur. İç ve dış yüzeyi hücre ve hücrel ürünlerle kaplı olan kemik matriksi organik ve inorganik bileşenlerden oluşur (6). Kemik matriksi genel olarak asidofildir. Bu yapının büyük bölümü protein, kollajen lif (özellikle tip I) ve glikozaminoglikanlardan oluşturduğu temel maddeden (amorf madde) oluşur (7). Gelişmiş bir kemik dokuda lifler belirli aralıklarla aralarında porlar bulunacak şekilde paralel yerleşmiş olup aradada hidroksiapatit kristalleri bulunur (dokuya sertlik veren madde). Kemikte bol miktarda hücreler arası matriks içine gömülü mezenkimal hücreler bulunur (6). Kemik matriksinin başlıca organik bileşeni ise tip 1 kollajen olup kemiğin kırılmadan deforme olmasını sağlayan plastik özelliğini kazandırarak kemik dayanıklılığına katkıda bulunur (8). Kemik matriksi kemik iyileşmesinde görev alan büyüme faktörleri ve sitokinleride içermektedir. Kollajenden zengin olduğu için, dekalsifiye edilmiş kemik, kollajen boyaları ile koyu olarak boyanır. Kemik dekalsifiye edildikten sonra da şeklini korur, fakat bir tendon kadar esnek hale gelir. Esnek hale gelen kemik doku yine de mikroskobik yapısını ve şeklini korur (9). Kemik doku da bulunan inorganik elementlerin başında kalsiyum, fosfat, sitrat, magnezyum gibi maddeler gelir. Kalsiyum ve fosfat, hidroksiapatit kristalleri şeklindedir ve kemik kollajenlerinin yanında amorf madde ile birlikte iç içe geçmiş organize olmuşlardır. Hidroksiapatit kristallerinin kemikteki önemi, kollajenlerle beraber kemik sertliğini ve dayanıklılığını sağlanmasıdır. Bu inorganik maddeler kemiğin kuru ağırlığının yaklaşık %50'sini oluşturmaktadırlar (2).



Şekil 1. Uzun kemiklerin afferent vasküler sisteminin ana bileşenleri (3).

Kemik dokusunda 4 tip hücre bulunur. Bunlar osteositler, osteoblastlar ve osteoklastlar ve osteoprogenitör hücrelerdir (7). Osteositler kemik dokuyu idame ettiren matriksin laküna adı verilen boşluklarında yer alan kemiğin ana hücresidir (10). Olgunlaşmış kemik dokunun %90'ını osteositler oluşturur. Osteoblastlar, organik mineralize olmamış matriksi meydana getiren hücrelerdir (11). Osteoklastlar ise makrofaj kökenli hematopoetik hücrelerden türeyen kemik rezorpsiyonu ve yeniden şekillenmesinde görevli çok çekirdekli dev hücrelerdir.

Bütün kemiklerin iç yüzleri endosteum ve dış yüzleri periosteum adı verilen zarlarla kaplıdır. İç periosteum gevşektir ve osteoblast oluşturmaya müsait hücreler içerir (12).

2.1.1. Kemik hücreleri

2.1.1.1. Osteoblastlar

Kemik dokusunda mineralize olmamış organik matriksin yapımından sorumludurlar. Mezenkim kökenli osteoprogenitör hücrelerden köken alırlar (13). İçerdikleri endoplazmik retikulum, golgi cisimciği ve mitokondrileri diğer kemik hücrelerinden

daha fazladır. Osteoblastlar içermiş oldukları parathormon reseptörleri sayesinde osteoklast aracılığı ile kemik rezorpsiyonunu düzenlerler **(13)**. Matriksin mineralizasyonunda etkili oldukları düşünülmektedir. Osteoblastların bir kısmı osteositlere dönüşürken bir kısmı da kemik yüzeyinde kalarak kemik yüzeyi döşeyici hücrelere dönüşür. Osteoblast hücrelerinin aktivitesi Tümör Nekrozis Faktör A (TNF-a) tarafından inhibe edilir. Osteoblastlar alkalik fosfataz, osteokalsin, Tip 1 kollajen, kemik siyaloprotein, Nükleer faktör kappalı ligandının reseptör aktivatörünü üretirler. Yeni kemik oluşumu sırasında alkalik fosfataz değerleri artar **(14)**.

2.1.1.2. Osteositler

Osteoblastlardan kaynaklanırlar ve matriks lamelleri arasında bulunan lakunalar içine yerleşmişlerdir. Her lakunada bir adet osteosit vardır **(2)**. Kemik hücrelerinin %90'ını osteositler oluşturur. Osteositler kemik homeostazının düzenlenmesine katkıda bulunurlar. Kemik esas hücreleri olup, kemiği korur ve desteklerler **(6)**. Hücre dışı kalsiyum ve fosfat regülasyonunda görev alırlar. Parathormon(PTH) tarafından inhibe edilen osteositler kalsitonin tarafından direkt stimüle edilirler **(15)**. En tipik özelliklerinden biri de uzantılarıdır. Bu sitoplazmik uzantılar kanallıklar içinde seyredir. Bu şekilde her hücre lakünası içine gömülü kalmayıp birbirleriyle iletişim halindedirler **(2)**.

2.1.1.3. Osteoklastlar

Kemikte yıkımı veya kemik rezorpsiyonunu gerçekleştiren hücrelerdir. 20- 100 µm çapında çok büyük hücrelerdir ve 2-50 arası değişen sayılarda nükleusları bulunur. Osteoklastlar makrofaj kökenli hematopoetik hücrelerden köken alırlar **(1)**. Osteoklastlar içerdikleri kollagenaz ve diğer proteolitik enzimlerle kemiği rezorbe edebilmektedirler. Bu işlevleri sayesinde kemik remodelizasyonunda son derece önemli görevlere sahiptir. Osteoklastlar kemikte havers lakünası adı verilen boşluklarda yerleşirler **(16)**.

2.1.1.4. Osteoprogenitor hücreler:

Mezenkimal kök hücrelerden köken alır. Genellikle soluk boyanan nükleuslu, asidofilik sitoplazmalı hücreler olup endosteumda, periosteumun iç katında ve havers kanalları gibi bölgelerde bulunurlar. Düşük gerilme ve artmış oksijen gerilimi altında osteoblastlara orta düzeyde gerilim ve düşük oksijen gerilim şartları altında kırıkdağa

yüksek gerilimde ise fibröz dokuya dönüşür. Endosteum, periosteum ve havers kanallarını çevrelerler (3).

2.1.1.5. Kemik yüzey dōşeyici hücreler:

Tam işlevleri bilinmeyen bu hücreler dar ve metabolik yönden az aktif hücrelerdir. Bu hücrelerin aktif osteoblastlara dönüşme yeteneği olduğuna inanılmaktadır ve bu nedenle rezerv hücre oldukları düşünölmektedir (17).

2.1.2. Kemik matriksi

İnorganik (mineralize) matriks, kuru kemik ağırlığının yaklaşık %60'ını oluşturur ve birincil olarak hidroksiapatit ve trikalsiyum fosfat tuzları şeklinde bulunan kalsiyum ve fosfor iyonlarını içerir. Bunun yanında sodyum, magnezyum, karbonat ve sitrat da daha düşük yoğunluklarda bulunur (3).

Organik matriks kemik kuru ağırlığının %40'ını oluşturur ve bunun %90'ı Tip 1 kollajenden, %5'i ise kollajen dışı proteinlerden(osteokalsin, fibronektin, vitronektin, osteonektin, osteopontin, proteoglikanlar, kemik morfojenik proteini (BMP), dönüştörcü büyüme faktörü-beta (TGF- β), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) gibi büyüme faktörleri, sitokinler ve proteoglikanlar) oluşur. Matriksin geri kalanı ise sudur. Kollajenden zengin olduğü için, dekalsifiye edilmiş kemik, kollajen boyaları ile koyu olarak boyanır. Hidroksiapatit ile kollajen lifler arasındaki bağlar, kemiğin karakteristik sertliğinden ve dayanıklılığından sorumludur. Kemik dekalsifiye edildikten sonra da şeklini korur, fakat bir tendon kadar esnek hale gelir. Çoğunluğu kollajenden oluşun matriksin organik kısımlarının ortadan kaldırılmasıyla kemiğin orđinal şekli bozulmaz, ancak kolayca kırılabilir hale gelir (2).

2.1.3. Periosteum ve endosteum

Kemiği oluşturan hücrelerden ve bağ dokusundan oluşun zarlar kemiğin dış ve iç yüzeyini sarar. Kemiğin dış kısmını saran kısmına periosteum, içtekini saran kısmına ise endosteum denir. Eklem yüzeyi hariç tüm kemiği çepeçevre saran bu tabaka bağ dokusundan oluşur. Periosteumun kemik gelişiminde, beslenmesinde, desteklik

yapmasında ve tamir olaylarında büyük önemi vardır. Yapısında kollajen ve elastik lifler bulunur. Sharpey lifleri adı verilen kollajenler matriks içine doğru ilerleyerek periosteumu kemiğe bağlar. Bunlar dış esas lameller ile ara lamellere kadar uzanabilirler. Perikondrium bol damar içerir ve çok sıkı bağ dokusu yapısında olan dış tabaka ve hücreden zengin gevşek bağ dokusu yapısında olan iç tabakadan oluşur. Her bir tabakanın fonksiyonu ayrıdır. Dış tabaka, kollajen ve elastiklerden zengindir, metabolizmada rol alan vasküler yapıları ve lenfatikleri içerir. İç tabaka hücreleri özellikle kemik yaralanmalarında osteoblast haline dönüşerek yeni kemik dokuyu yapımı ve onarımını sağlarlar (18).

Endosteum tabakası kompakt kemiğin kanal sistemlerini ve kemik iliği kavitesini çevreleyen ince retiküler bağ dokusundan oluşur ve periosteumdan incedir. Bu tabaka hem kemik doku hem de hemopoetik hücreleri yapabilme özelliğine sahiptir (18).

Kemik yüzeyini ve belirli boşlukları kaplayan bu iki bağ dokusu tabakası önemli rolleri üstlenmiş olup herhangi birisinin bozulması veya zedelenmesi durumunda kemik için çok önemli olan hayati önemi sahip fonksiyonlar da olumsuz etkilenir (18).

2.2. Kemik Tipleri

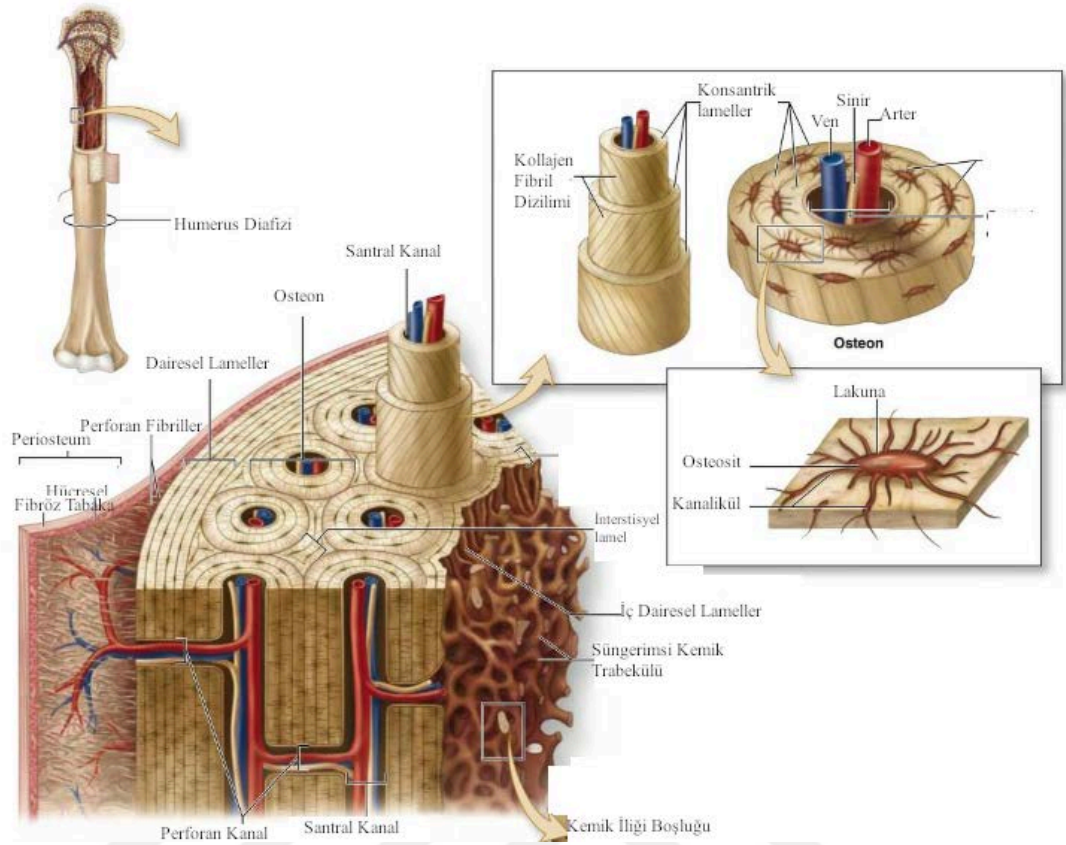
Kemiğin mikroskopik olarak araştırılması, iki farklı biyolojik ve mekanik özelliğe sahip kemik tipi olduğunu göstermiştir. Primer, olgunlaşmamış veya örgü (woven bone) kemik ve sekonder, olgun veya lameller kemik. Örgü kemik adından da anlaşılacağı üzere, daha az yoğun, daha yüksek hücre döngü oranı olan kollajen fibril yapılanmasının olmaması nedeniyle lamelli kemiğe göre yumuşak ve daha kolay deforme olan bir yapıya sahiptir (3).

Tablo 1. Kemik tipleri (3).

MİKROSKOPİK GÖRÜNÜM	ALT TIPLER	ÖZELLİKLERİ	ÖRNEKLER
Lamellar	Kortikal	Yapı stres çizgileri boyunca yönelmiştir. Güçlü	Femur cismi
Örgülü (Woven)	Kansellöz	Kortikal kemikten daha elastik	Distal femoral metafiz
	İmmatür	Stres yönelimli değildir	Embriyonik iskelet Kırık kallusu
	Patolojik	Rasgele organizasyon Artmış turnover Zayıf Esnek	Osteojenik sarkom Fibröz displazi

Kemik kompakt ve spongiyöz olarak iki kısımdan oluşur. (Şekil 2). Enine kesilmiş kemik kesitleri incelenecek olursa yoğun kavitesiz sahalar kompakt kemiği, birbiri ile ilişkili çok sayıda kavitelerden oluşan kısımlar süngerimsi kemiği (kansellöz-spongiyöz) gösterir. Hem kompakt kemikte hemde süngerimsi kemikte kemik kavitelerini ayıran trabeküllerin histolojik yapısı aynıdır(6).

Kortikal kemik,iskelet sisteminin %80'ini oluşturan ve lamellar yapı içeren kemiktir. Nörovasküler demet içeren Havers kanalı çevresinde lakünalar içinde osteositler dizilirler ve buna Havers sistemi (osteon) denir (2). Osteonlar ve Havers kanalları birbirlerine Volkmann kanalları aracılığı ile bağlanırlar. Uzun kemiklerin diyafizi birincil olarak kortikal kemik yapısındadır (6).



Şekil 2. Bir tibianın kalın bileme kesiti: Kortikal kompakt kemik ve trabekülalardan oluşmuş süngerimsi kemik yapısı (2).

2.3. Kemiğin Oluşumu

İntramembranöz ve kondral olmak üzere 2 tür kemikleşme vardır. İntramembranöz kemikleşme bağ dokusu, kondral kemikleşme ise kıkırdak dokunun katılımıyla oluşmaktadır. Kemikleşme hangi türde olursa olsun ilk oluşan kemik dokusu primer kemik yani olgunlaşmamış örgü (woven) kemiktir. Oluşan bu primer kemik kalıcı olmayıp yerini esas yani olgun lamelli kemik dokuya bırakmaktadır (3). Kemik yapımı, yıkımı veya rezorpsiyonu ile kordineli bir biçimde olmaktadır. Kemik dokusu aktif bir yapıdır dolayısıyla devamlı olarak yenilenmektedir. Bu yenilenme özellikle mekanik, kimyasal ve hormonal koşullarla yakın ilgilidir (2).

2.3.1. İntramembranöz kemikleşme

Kıkırdak model olmadan oluşur (3). Çoğu yassı kemiğin kaynağı olan intramembranöz kemikleşme farklılaşmamış mezenkimal hücreler tabakalar

(membranlar) oluşturacak şekilde kümелendiği için bu şekilde adlandırılmıştır. İntramembranöz kemikleşme kısa kemiklerin büyümesinde ve kemiklerin kalınlaşmasında rol oynar. Kafatası kemikleri (frontal, pariyetal, oksipital ve temporal kemikler) ile klavikula bu tür kemikleşmeyle oluşurlar. Bu kemiklere membran kemikleri de denmektedir (2). Tabakalar oluşturmuş mezenkimal hücre kümelerindeki ossifikasyonun başladığı ilk noktaya primer kemikleşme merkezi denir. Mezenkimal hücrelerin osteoblasta dönüşmesiyle kemikleşme başlar ve daha sonra mineralize olacak organik matriksde depolanır (19). Etrafı sarılmış osteoblastlar hücreler arası madde sentezini yaparak osteositlere dönüşmeleri sağlanır. Ortaya çıkan bu kemik adacıklarına spikül (iğnecik) adı verilir. Histolojik kesitlerdeki görüntülerinden dolayı spikül olarak adlandırılmıştır. Spiküller, kapillerler, kemik iliği hücreleri ve farklılaşmamış hücreleri içinde barındıran kaviterin uzamış duvarlarının kesitleridir. Mezenkimal oluşumlar, aynı zamanlarda ortaya çıkarak, birleşip kemikleşme merkezinde süngerimsi yapıyı meydana getirirler. Mezankimal dokunun yoğunlaşma alanlarında hücreler bölünüp çoğalarak osteoblastları meydana getirir. Osteoblastlar kemikleşme merkezinin devamlı olarak büyümesinden sorumludur. Bazı ossifikasyon merkezleri radial olarak büyüyüp birleşerek, başlangıçtaki orjinal bağ dokusunun yerini alırlar. Henüz kemikleşmemiş olan bağ dokusundan oluşan bebeklerdeki bingıldaklar buna tipik örnektir. Özellikle doğumdan sonra, kafatasının yassı kemiklerinin iç ve dış yüzeylerindeki intramembranöz kemik yapımı, kemik yıkımına göre belirgin olarak artmıştır. Böylece iki tabaka kompakt kemik (iç ve dış tabakalar) oluşur. Bu iki tabaka arasındaki kısım (Diploe mesafesi) süngerimsi yapısını korur. Bağ dokusunun kemikleşmeye katılmayan bölümleri ise, intramembranöz kemiğin periosteum ve endeosteumunu oluşturur (2).

2.3.2. Enkondral kemikleşme

Kemikleşme hyalin kıkırdak hücreleriyle oluşmaktadır. Bu nedenle intrakartilaginöz kemikleşme denmektedir. Organizmanın uzun ve bazı kısa kemikleri böyle gelişir. Kondral kemikleşme perikondral ve enkondral olmak üzere iki tip tir (2).

Epifizdeki eklem kıkırdağı ise kemikleşmeye katılmaz. Uzun kemiklerin büyüme plağında meydana gelen ve kemiğin uzunlamasına büyümesini sağlayan olayları ise kısaca şöyle özetleyebiliriz (2).

Kıkırdak hücrelerinde görülen farklılaşmalar neticesinde doku birtakım zonlara (bölgelere) ayrılmaktadır.

Bu bölgeler;

1. Dinlenme zonu: Morfolojik değişim göstermeyen hyalin kıkırdak hücrelerinin bulunduğu bölge.
2. Proliferasyon zonu: Kıkırdak hücrelerinin hızla bölünüp çoğalması ve uzun kolonlar yaptığı bölge.
3. Hipertrofi zonu: Büyümüş ve sitoplazmalarında glikojen birikmiş kıkırdak hücrelerinin olduğu bölge.
4. Kalsifikasyon zonu: Kıkırdak hücreleri bozulmaya başlamıştır ve ortama kalsiyum çöker, dokunun bazofilisi artar.
5. Kemikleşme zonu (trabeküler zon): Bölgede oluşan vasküler yapıdan zengin yeni kemik dokusu (enkondral tipte) (Şekil 4).



Şekil 4. Epifiz plağı 5 gelişim katmanını gösteren ışık mikroskopisi fotoğrafı (2).

2.4. Kalsifikasyon Mekanizması

Kalsifikasyon mekanizmasıyla alakalı genel olarak kabul edilmiş bir hipotez hala yoktur. Kollajen fibriller üzerine Ca^{+2} tuzlarının çökmesi ile kalsifikasyon başlamış olur (2). Bunu proteoglikanlar ve Ca^{+2} bağlamada yüksek afinitesi olan glikoproteinler (osteonektin) başlatır (21). İntrasitoplazmik veziküller içinde Ca^{+2} tuzlarının çökmesi belki de osteoblastların yardımı ile hızlandırılıp yoğunlaştırılır ve gerektiğinde ekstraselüler aralığa salgılanması sağlanır. Ayrıca kemikleşme yüzeylerinde bulunan ve osteoblastlar tarafından üretilen alkalin fosfatase henüz bilinmeyen bir yolla kalsifikasyona yardım eder (2).

2.5. Kemik Büyümesi ve Yeniden Şekillenme

Kemik büyümesi, daha önce oluşmuş dokunun bir bölümü yıkılırken (rezorpsiyon) aynı anda diğer bir bölümün yapımı (apozisyon) ile oluşur. Kemik yapım miktarı kemik kaybından daha fazladır. Böylece kemik büyürken aynı zamanda şekli de muhafaza edilir. Çocuklarda kemik daha hızlı şekillenir (2).

2.6. Kemik Fizyolojisi

2.6.1. Destek ve koruma

Kemikler vücudun ağırlığını taşıyan iskeleti oluştururlar. İskelet kasları tendonlar aracılığıyla periosteumun bağ dokusu ile birlikte kemik içine girerler. Uzun kemikler kaldıraçlardan oluşmuş sistemleri meydana getirmek suretiyle, kasların kasılması ile oluşan kuvvetleri arttırırlar. Kemikler, merkezi sinir sistemini, kemik iliğini ve göğüs kafesi içinde yer alan organları korurlar (2).

2.6.2. Şekillenebilme özelliği

Sertliğine rağmen kemik karşılaştığı değişik kuvvetlerin etkisi ile iç yapısını yeniden şekillendirebilir. Trabeküller, kemik üzerine etki eden bası ve çekme gerilimlerine

göre dizilim gösterirler. Kemik üzerine gelen zorlanmaların değişmesine bağlı olarak trabeküllerin de dizilim ve sayısı değişir. Böylece kemik zorlayıcı etkiler altında yeniden şekillenme gösterir. Buna Wolf'un transformasyon yasası denir. Kuvvetin çektiği yerlerde kemik yapımı ve ittiği yerlerde de (zıt yönde) rezorbsiyon başlar. Bu yeniden modellenme yeteneği tüm kemikler için geçerlidir (22).

2.6.3. Kalsiyum deposu

Vücutta bulunan toplam Ca^{+2} miktarının %99'u kemik dokuda bulunur. Kan ve dokulardaki miktarları çok iyi dengelenmiştir. Ca^{+2} koagülasyon mekanizmalarında, kas ve sinir fonksiyonlarında, ve pek çok başka alanda (endokrin sistem, kalp-damar sistemi, gastrointestinal sistem vb.) rol oynar (3). Kan ve kemik arasında, devamlı bir Ca^{+2} alışverişi vardır. Kemik dokudan günlük yaklaşık 400mg Ca^{+2} salınır. Ca^{+2} plazmada genellikle albumine bağlı olarak bulunur (23). Serum kalsiyumunun primer hemostatik düzenleyicileri PTH ve 1-25 dihidroksi vitamin D3'tür . Diyetle alınan Ca^{+2} duodenumdan aktif transportla jejunumdan pasif difüzyonla emilir ve süratle kemiklerde depo edilir. Kalsiyumun fazlası dışkı ve idrarla atılarak, Kan Ca^{+2} düzeyinin yükselmesine engel olunur. Kan Ca^{+2} miktarı azaldığında ise kemikteki Ca^{+2} serbest hale getirilir. Kemikten kalsiyum çekilmesi hızlı ve yavaş olmak üzere iki yolla olur. İlk mekanizmada, iyonların basit olarak hidroksiapatit kristallerinden önce interstisiyel sıvıya, oradan da zamanla kana geçmesidir. Bu saf mekanizma süngerimsi kemikte olur. Olgun kemikte bile az kalsifiye olmuş yeni lamelcikler kalsiyumu kolaylıkla alır ve verir (2).

Kemikten kalsiyumun serbestleşmesindeki ikinci yol ise hormon bağımlıdır. PTH osteoklastları aktive ederek matriksin rezorbsiyonunu başlatır ve kemikten Ca^{+2} serbestleşmesi sağlanmış olur. Bir diğer hormon olan tiroid bezinin parafoliküler hücrelerinde sentezi yapılan kalsitonin matriks rezorbsiyonunu inhibe eder. Osteoklast işlevlerini inhibe eder. Kemik üzerindeki etkisi PTH etkisinin tersidir (2).

2.6.4. Fosfat

Fosfor, kemik mineralinin önemli bileşeni olmasına ek olarak, enzim sistemlerinde ve moleküler etkileşimlerde açısından da önemlidir. Toplam vücut fosfatının %85

kadarı kemikte bulunur. Plazma fosfatı çoğunlukla serbest haldedir. İdrarla atılabilen fosfat böbreklerin proksimal tübüllerinden geri emilir (3).

2.6.5. Beslenme

Kemik özellikle büyüme çağında beslenme faktörlerine hassastır. Yetersiz proteinle beslenme, amino asitlerin etkinliğini azaltır ve osteoblastlardaki kollajen sentezinin azalmasına yol açar (24). Ca^{+2} yetersizliği organik kemik matriksinin eksik kalsifikasyonuna sebep olur, bu da alınan gıdalarda yeterli miktarda Ca^{+2} olmamasına veya kalsiyumun ince barsaktan emilimi için gerekli olan D vitaminin eksikliğine bağlıdır. Çocuklardaki Ca^{+2} noksanlığı raşitizm'e (rickets) sebep olur. Bu hastalık kemik matriksinin normal olarak kalsifiye olamadığı ve epifiz plakları tarafından meydana getirilen kemik spiküllerinin normal vücut ağırlığı ve kas faaliyetleri karşısında bükülmeleri ile tanınır. Sonuçta bu seviyedeki kemikleşme süreci engellenir ve kemikler sadece yavaş büyümekle kalmaz, aynı zamanda şekilleri de deforme olur (24).

Yetişkinlerdeki Ca^{+2} yetersizliği ise, henüz meydana gelmiş kemiğin yetersiz kalsifikasyonu ve kalsifiye olmuş kemiğin de kısmen dekalsifikasyonu ile tanınan osteomalazi oluşturur. Fakat yetişkinde epifizyal kıkırdak olmadığı için çocuklarda görülen raşitizmde tipik olarak görülen uzun kemiklerin deformasyonu ve büyümedeki gecikme görülmez (25). Beslenme ile ilgisi olmayan osteoporoz, osteomalazi ile karıştırılmamalıdır. Osteomalazide kemik matriksi birimine düşen Ca^{+2} miktarı azalır. Osteoporoz, daha çok hareket edemeyen hastalarda ve menopoz sonrasındaki kadınlarda görülür. Burada rezorbsiyon artar veya kemik yapımının azalmasına bağlı kemik kitlesi eksilir. Bazen de bu her iki olay aynı anda olabilir. Osteoporozda mineral ve matriks oranı normaldir (26). D vitamininin daha önce sözü edilen kalsiyumun barsak emilimindeki rolüne ek olarak, in vitro deneylerden anlaşıldığı kadarıyla doğrudan kemikleşme üzerine de etkisi vardır (2). D vitamini içermeyen kalsiyumdan zengin kültür ortamına ekilen kemik dokusu gerektiği gibi kalsifiye olamaz (2). Çok fazla D vitamini ise toksiktir ve pek çok yumuşak dokunun kalsifikasyonuna sebep olur (25). C vitamini de kemiği doğrudan etkileyen vitaminler arasında olup, osteoblast ve osteositlerin sentezledikleri kollajen için

şarttır. C vitamini yetersizliği kollajen liflerin meydana gelişini değişikliğe uğratarak kemik büyümesini ve kırık onarımını olumsuz yönde etkiler (27).

2.6.6. Hormonal faktörler

PTH ve kalsitoninin yanı sıra kemiği etkileyen birkaç hormon daha vardır. Hipofizin ön lobunda sentezi yapılan büyüme hormonu özellikle epifizyal kırıkdaıkları uyararak kemiğin uzamasını sağlar. Büyüme çağındaki bu hormon eksikliği hipofiz cüceliğini (Pitüiter dwarfism) oluşturur. Fazlası ise uzun kemiklerin aşırı büyümesi sonucu gigantizm adı verilen aşırı büyümeye sebep olur (28). Yetişkinlerin epifizyal kırıkdaıkları olmadığı için çok fazla büyüme hormonu ile uyarıldıklarında, boyları uzayamaz. Buna karşın periosteal apozisyon uyarılacağı için kemikler enine olarak büyür (30). Gerek erkek ve gerekse dişi seks hormonlarının kemikler üzerinde karmaşık etkileri vardır. Genel olarak kemik yapımını uyarırlar. Bunlar, kemikleşme merkezlerinin ortaya çıkışı ve gelişim zamanlarını etkilerler (18).

Östrojen, kemik rezorbsiyonunu önleyerek kemik kaybını engeller. Ancak kemik yapımı ve yıkımı birbirlerine bağlı olaylar olduğu için östrojen tedavisi kemik oluşumunu da engeller (18). Kortikosteroidler, kollojen sentezini önleyerek ve osteoblast verimliliğini azaltarak kemik kaybını artırır (29). Tiroid hormonları, kemik rezorbsiyonunu, kemik oluşumundan daha fazla etkileyerek osteoporoza neden olurlar (30). Büyüme hormonu kalsiyumun barsaktaki emilimini, idrardaki atılımından daha çok artırarak pozitif bir Ca^{+2} dengesi oluşturur. İnsülin ve somatomedin bu etkiye katkıda bulunur (28).

2.7. Kırık Tanımı ve Tipleri

2.7.1 Kırık tanımı

Dıştan veya içten etki eden kuvvetlerle kemiğin anatomik bütünlüğünün ve devamlılığının bozulmasına kırık denir. Bu kuvvetlerin şiddetine ve kemiğin bu şoku absorbe edebilme yeteneğine göre kırıklar ufak bir çatlaktan (fissür), bir veya birçok kemiğin kırılmasına ve hatta komşu eklemlerde çıkık oluşturabilmesine (kırıklı-

çıkık) kadar değişiklikler gösterebilir. Kırığı oluşturan kuvvet sadece kemik dokuda ayrılma değil, beraberinde kemiğin etrafındaki yumuşak dokuları (deri, kaslar, tendonlar, ligamentler, damarlar, sinirler) ve hatta komşuluğundaki organlarda da hasar oluşturabilirler.

Kırığı oluşturan sebepler ile kırık lokalizasyonları yaşlara göre farklılıklar gösterir. Yeni doğan döneminde doğum travmaları, çocuklarda düşme, dövülme ve trafik kazaları, gençlerde spor ve trafik kazaları, orta yaşlarda trafik ve iş kazaları ve ileri yaşlarda düşmeler ve tümöral olaylar kırık yapan başlıca nedenlerdir. Yeni doğanlarda doğum travmasına bağlı olarak en çok klavikula, femur cismi ve humerus kırılır. Çocuklarda humerus suprakondiler kırıkları başta olmak üzere dirsek çevresi ve önkol kemikleri ile femur cisim kırıkları sık görülür. Genç ve orta yaşlarda tibia, femur ve radius distali en çok kırılan bölgelerdendir. İleri yaşlarda femur boynu, trokanterik bölge, humerus proksimali ve radius distali en çok kırık görülen bölgelerdendir (8).

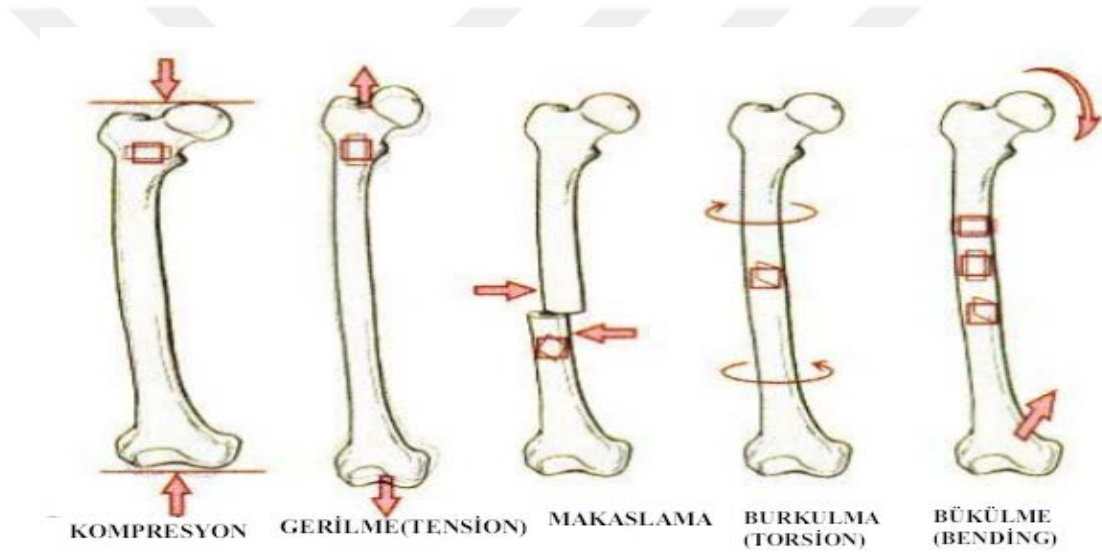
2.7.2. Kırıkları oluşturan sebepler ve kırık oluş mekanizması

Travmanın yol açtığı kırık nedenleri yüksekten düşme, trafik kazaları (araç içi veya araç dışı), çarpma, ev içi kazalar, iş kazaları, spor yaralanmaları, göçük altında kalma (deprem, maden kazaları vb), ateşli silah yaralanmaları, kesici delici alet yaralanmaları, darp edilme ve yenidoğanlarda görülen doğum travmaları olarak sayılabilir.

Patolojik kırıklarda kemikte mevcut bir hastalık vardır ve kırık çoğu zaman basit travmalarla veya bazen travma olmadan kendiliğinden meydana gelir. Alta yatan hastalık osteoporoz, benign tümör, primer veya sekonder malign tümör, osteomalazi ve enfeksiyon. Stres kırıkları sürekli veya tekrarlayan yüklenmeler nedeniyle oluşan belirgin bir travma olmadan fissür yada tam kırık şeklinde oluşabilir (31). Tamamen normal anatomi ve fizyolojiye sahip bir kemikte dıőardan etki eden kuvvetler ve vücut ağırlığının taşınabilmesi için gereken kas ve ligamentlerin kasılması gibi vücudun içinden etki eden kuvvetlerin şiddeti, doğrultusu, hızı ve etkileme süresine göre kırıklar meydana gelir (Şekil 5).

2.7.3. Kırık belirti ve bulguları

Kırıkların tanısını doğru koyabilmek için, dikkatli ve sistematik alınan anamnezin yanında sistemik ve lokal fizik muayene belirti ve bulgularını ortaya koymak ve radyolojik bulgular ile bunları korele etmek gerekir (31). Anamnez, bilinci yerinde olanların kendisinden veya bilinci yerinde olmayanların çevresindekilerden detaylı olarak alınabilir. Kırıkla beraber etrafındaki kas ve tendonlarla, onu örten fasya ve cilt de yaralandığı için belirtilerin bir bölümü kırığa özgü olmayıp, bu belirtiler aynı tür travmaların kırık oluşturmaksızın meydana getirdikleri yumuşak doku lezyonlarında da görülürler.



Şekil 5. Kırık oluşturan kuvvetlerin yönleri (32).

Kırık olduğu zaman ise bazı belirti ve bulgular sadece kırığa özgüdür. Bu sebeplerle kırıklarda görülebilecek tüm belirtiler travmaya ait genel belirtiler ve kırığa özgü belirti ve bulgular diye iki aşamada değerlendirilir.

2.7.3.1. Travmaya ait genel belirti ve bulgular:

Ağrı ve duyarlılık: Tüm travmalarda ağrı olur fakat kırık sonrası ortaya çıkan ağrı daha şiddetlidir. Hastanın doğrudan travma bölgesinde olduğunu ifaden ettiği spontan ağrı, travma bölgesine bası uygulamakla meydana gelen yada artan direkt ağrı veya uzaktan zormayla ortaya çıkan veya artan indirekt ağrı olabilir. Hastanın bu

spontan, direkt ve indirekt ağrıyı aynı lokalizasyonda hissetmesi kırık lehine bir bulgudur.

Hematom: Kırık sonrası kırık uçlarında bulunan damarların yaralanması veya kırığı oluşturan darbenini etkisiyle meydana gelir. Hematomun hızla büyümesi durumunda damar yaralanması olasılığı akla getirilmelidir.

Ekimoz: Cilt altına yayılan hematom nedeniyle oluşan ciltteki görünümdür. Travmanın erken dönemlerinde örülmesi masif kanama ve kırık habercisi olabilir. Ekimozun rengi zamanla yeşile ve sarıya dönüşür. Tamamen kaybolması 3 haftayı bulabilir. Ekimoz yer çekiminin etkisiyle yer değiştirir. Dirsek iç kısmında ve dirsek ekleminin hemen üst kısmında görülmesi humerus üst uç, uyluk arkasında görülmesi durumunda femur üst uç kırıkları olabileceği akılda tutulmalıdır.

Hareket Kısıtlılığı: Kırık oluştuğunda kemiğin kaldıraç kolu fonksiyonu ortadan kalkabileceği için ve ağrıya engel olabilmek için hareketler sınırlandırılır.

2.7.3.2. Kırığa özgü belirti ve bulgular:

Hastanın duruşu: Bazı kırıklarda hastanın duruşu tipik olabilir. Alt ekstremitelerde bir tarafta eğer adduksiyon, dış rotasyon ve diğer tarafa göre kısalık görülüyorsa, femur boyun kırığı veya trokanterik kırık akla getirilmelidir.

Deformite: Kırık uçlarının yer değiştirmesi ile olur. Kırık uçlarının birbirinden ayrılmasına deplasman, uçların birbirlerinin üzerine binmesine overriding, fragmanların birbirinden uzaklaşmasına distraksiyon, öne, arkaya veya yana açılmasına angulasyon, kırık uçlarının kendi eksenini etrafında dönmesine ise rotasyon denir.

Krepitasyon: Kırık uçlarının birbirine sürtünmesi sonucu palpasyonda hissedilen bir kırırtı hissidir. Tesadüfen tespit edildiğinde kesin kırık olduğunu gösterir. Ancak krepitasyon varlığını araştırmak nörovasküler yaralanmalara yol açabileceğinden yapılmamalıdır.

Anormal hareket: Bir kemikte normalde olmaması gereken anatomiye aykırı olarak gözlenen harekettir. Çok değerli ve kırık olduğunu gösteren bir bulgudur. Ancak krepitasyonda olduğu gibi anormal hareket olup olmadığını aramak hasarı arttırabileceğinden önerilmemektedir.

Palpasyon belirtileri ve kısıklık: Kırık şüphesi bulunan bir kemik palpasyonla çok dikkatli incelenmelidir. Kemikler cilde en yakın kısımlarından palpe edilirler. Patella ve olekranon kırıklarında kırık uçlar arasında aralık hissedilebilir. Komşu eklemler de dikkatlice muayene edilir. Kemikte kısıklık olup, olmadığına bakılır ve sağlam tarafla karşılaştırılır. Kırıktan şüphe edilen ekstremitedeki tüm periferik nabızlara bakılmalı ve periferik duyu muayenesi yapılarak refleksler kontrol edilmelidir.

2.7.3.3. Radyolojik inceleme:

Kırık tanısı koymada konvansiyonel radyolojinin değeri çok fazladır. Kırık uçlarının durumu, kırığın sınıflaması, parça sayısı, dislokasyon veya yabancı cisim varlığı, kırığa uygulanan redüksiyon ve stabilizasyonun başarısı, redüksiyon kaybı, kırık takibi ancak iyi bir radyolojik inceleme ile anlaşılabilir. Kırık olduğu düşünülen kemiğin proksimal ve distal eklemleri de aynı film kasedi içerisinde görülmesi gerekir. Çocuklarda karşılaştırma amacıyla radyolojik inceleme bilateral yapılmalıdır. Her kemiğin standart olarak en az iki yönlü ön- arka ve yan grafisi, gerekirse oblik ve özel pozisyonda çekilmiş grafileri istenmelidir. Çekilecek olan radyogramları isterken önce anatomik lokalizasyon ve sonra pozisyon belirtilir. Radyogramlarda ilk önce istenilen pozisyon ve lokalizasyonda çekilip çekilmediği değerlendirme yapmak için yeterli kalitede olup olmadığına bakılmalıdır. Değerlendirmeye alınan bir radyogramda dikkati çeken bir kırık hemen görüle de, öncelikle bunun dışında normal görülen kemik ve eklemler dikkatle taranmalı, eşlik eden bir hastalık olup olmadığına bakılmalı ve bundan sonra kırık bölge ayrıntılı olarak incelenmelidir. Göze çarpan bir kırık yoksa fizik muayenede direkt ve indirekt ağrının olduğu bölge çok kapsamlı olarak tetkik edilmelidir. Eklem içi kırıklarda pelvis kırıklarında, vertebra kırıklarında, patolojik kırıklarda ve şüpheli durumlarda istenilecek bilgisayarlı tomografi tetkiki daha ayrıntılı ve kesin bir inceleme olanağı sunar. Manyetik rezonans görüntüleme tekniği de çok değerlidir. Eklem içi kırıklar ve eklem içi patolojilerde, nörolojik defisit bulunan vertebra kırıklarında, patolojik kırıklarda ve yine şüpheli durumlarda çok yararlı bilgiler verir (11).

2.8. Kırık İyileşmesi (Kaynaması)

2.8.1. Kırık iyileşmesinin evreleri

Kırık sonrası ortaya çıkan fizyolojik reaksiyonlar, bozulan kemik bütünlüğünün yeniden sağlanmasına yöneliktir. Kemik skar dokusu oluşturmaz ve sadece yeniden kemik yapılmasıyla iyileşir. Kırık iyileşmesi kırık olduğu anda başlar ve kırık uçlarının düzenli kemik dokusu ile birleşmesine kadar devam eder (33). Bugüne kadar tam olarak aydınlatılamamış iki şekilde incelenir.

- 1- Primer Kırık İyileşmesi
- 2- Sekonder Kırık İyileşmesi

2.8.1.1 Primer kırık iyileşmesi:

Kırık iyileşme sürecinde primer iyileşme nadiren görülür. Doku kanlanmasının tam olduğu kırık fragmanların arasında hareketin olmadığı anatomik redüksiyonun olduğu durumlarda kallus dokusu oluşmadan, osteoblast ve osteoklast aktivitesiyle gerçekleşen iyileşmedir. Kırık tam denge ve katı tespit mevcudiyetinde primer olarak iyileşir. Primer kemik iyileşmesi tam temasta iyileşme ve minimal boşluktaki (gap) iyileşme olarak iki farklı şekilde gerçekleşebilir. Bu iki iyileşme tipinde mekanik olarak dayanıklı anatomik olarak düzgün lamellar kemik oluşur.

Kırık fragmanları arasındaki mesafe 0,01 mm den az ve fragmanlar arası gerim %2'den az ise tam temasla iyileşme görülür. Kırık bölgesinde bulunan osteonların uçlarında kesici konik uç (cutting cone) denilen üniteler bulunur. Kesici konik uç ünitesinin tepe kısmındaki osteoklastlar, günde 50– 100 mikrometre hızla ölü kemik dokusunu rezorbe ederek ilerler ostoprojenitör hücrelere yol açar ve damarlanma oluşmasını sağlarlar Bu ünitenin arka kısmında bulunan osteoblastlar ise kemik matriksini ve yeni Haversian sistemleri oluştururlar. Haversian sistemlerin damarlanmasıyla mezenkimal kök hücreler bu bölgeye gelmiş olur. Olgunlaşarak köprüler oluşturan osteonlar yeniden şekillenir ve lamellar kemik oluşur böylece periosteal kallus oluşumu görülmeden iyileşme gerçekleşir (34).

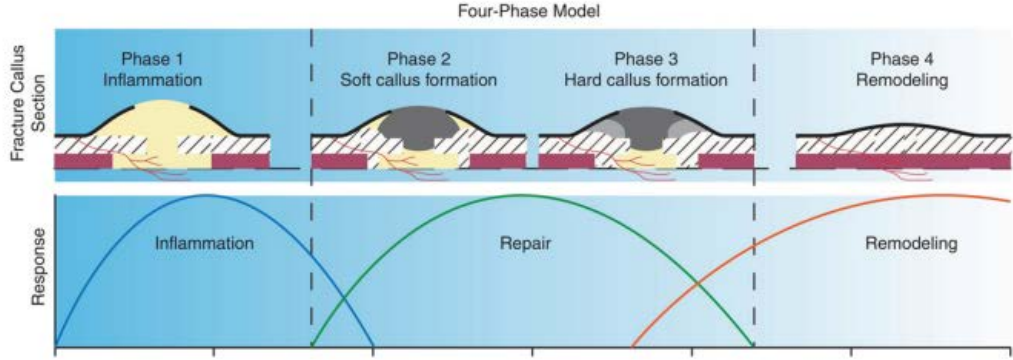
Kırık fragmanları arasındaki mesafe 800 mikrometre ile 1mm arasında ise ve fragmanlar anatomik redükte ise primer iyileşmede boşlukla iyileşme görülür. Başlangıçta kemik uzun aksına dik bir şekilde lamellar kemik oluşumu gerçekleşir, osteoprogenitör hücre barındıran damarlanmış osteonlar oluşur. 3-8 hafta süren bu evrenin ardından yeniden şekillenme gerçekleşir. Kemiğin anatomik ve biyomekanik yeterliliğinin sağlanması için yeniden şekillenme süreci gereklidir (35).

Kırık uçları birbiriyle direk bağlantılıysa, osteonların uzanımıyla lamellar kemik oluşumu gerçekleşebilir ve buna kontakt iyileşme denilir. Kırık uçları birbiriyle tam bağlantılı değil ve birbirleri arasındaki mesafe 1mm'den az olduğunda osteoblastlar örgü kemik oluşturur ve yeniden şekillenme ile normal lamellar kemik dokusuna dönüşüm gerçekleşir buna boşlukla iyileşme denilir.

2.8.1.2. Sekonder kırık iyileşmesi

Kırıkların çoğu bu şekilde iyileşir. Sekonder iyileşmede kırık fragmanları arasında hareket olduğunda ilk olarak yumuşak kallus sonrasında da sert kallus oluşumu gerçekleşir. Kırık bölgesinde subperiosteal alanda intramembranöz kemikleşme ile medüller sert kallus, kırık uçlarında ve periost dışında endokondral kemikleşme ile yumuşak kallus oluşur. Radyolojik ve histolojik olarak üç dönemde incelenir. Bu dönemler inflamatuvar dönem, tamir dönemi ve remodelizasyon dönemi olarak isimlendirilirler. Histolojik olarak iyileşme süresindeki evreler birbirinden zaman olarak kesin sınırlarla ayrılamaz (Şekil 6).

Kırık iyileşmesinde ihtiyaç duyulan enerji enflamasyon evresinde artmaya başlar ve onarım evresinde tepe noktasına ulaşır. Yüksek enerji ihtiyacı yeniden şekillenme evresinin başlangıcına kadar devam eder. Enflamasyon yaralanmadan hemen sonra başlar ve onarım safhası bunu izler. Onarım sürecini takiben uzun süren yeniden şekillenme evresi başlar. Bu üç dönem biri bitmeden diğeri başlayarak devam eder ve en uzun remodelizasyon dönemi sürer(36).



Şekil 6. Kırık iyileşmesi dönemleri (37).

İnflamatuvar (Hematom, Yangı) Dönem (1–4 gün): Travma nedeniyle oluşan intramedüller ve kırık çevresi kanama sonucu kemik iliği hücrelerini de içeren hematoma oluşur ve inflamatuvar yanıt başlamış olur. İnflamatuvar yanıtın başlamasıyla birlikte kırık uçları arasında ve kırık çevresinde oluşan hematoma koagülasyon sonucu meydana gelen fibrin, onarıcı hücrelerin migrasyonunu kolaylaştıran iskelet görevi görür ve trombositler büyüme faktörlerini salgılar. Hematopoetik kök hücrelerin ve büyüme faktörlerinin kaynağı kırık sonrası ortaya çıkan hematoma. Hasarlanmış osteositler ve kemik matriks sonucu ortaya çıkan TNF alfa, TGF beta, interlökin-1 beta, interlökin 6, interlökin 17, interlökin 18 ve interlökin 23 gibi inflamatuvar mediyatörler vasküler genişlemeye ve inflamatuvar polimorfonükleer lökositler, makrofaj, lenfosit gibi inflamatuvar hücrelerin kırık bölgesine toplanmasına neden olur. Kırık iyileşmesinde kısa süreli kontrollü inflamatuvar yanıt kritik öneme sahiptir. Aynı zamanda uzun süreli inflamatuvar salınımının kemik iyileşmesi üzerinde olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir. İlk 24 saatte en yüksek seviyelerine çıkan akut inflamatuvar yanıt 7. güne kadar devam eder (38). Başlangıç evresinde TNF alfa, interlökin (IL) 1, interlökin 6, interlökin 11 ve interlökin 18 düzeyleri artar. Kemotaktik etkisiyle ikincil inflamatuvar etki yaratan TNF alfa ilk 24 saatte en yüksek seviyeye ulaşır ve 72. saatte tekrar normal seviyeye iner. TNF alfa osteoblast ve osteoklast üzerindeki tümör nekrozis faktör reseptör 1 (TNFR1) ve tümör nekrozis faktör reseptör 2 (TNFR2) reseptörleri üzerinden mezenkimal ve inflamatuvar hücrelerin farklılaşmasını uyarıcı etki yapar. Sadece kırık iyileşme safhasında ortaya çıkması nedeniyle TNFR 2 reseptörünün özellikli olduğu düşünülür. Kırık iyileşmesine birçok interlökin etki etmesine rağmen IL1 ve IL6'nın daha önemli ve

kritik olduğu bilinmektedir. Makrofajlarla IL1 düzeyinin artması, osteoblastlardan IL6 salınımını artırır ve bu da kırıkta kallus gelişimini, ILR1 ve ILR2 reseptörlerini etkileyerek damarlanmayı uyarır. Akut fazda salgılanan IL6 damar endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımını artırıcı, damarlanmayı, osteoblast ve osteoklast farklılaşmasını uyarıcı etki yaratır (39). Sistemik dolaşımında, çevre dokularda ve periostun iç kambium tabakasında bulunan mezenkimal kök hücreler iyileşmede kritik öneme sahiptir. BMP 2 ve BMP 7'nin mezenkimal kök hücre seviyesindeki artıştan sorumlu olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (39). Bu fazda inflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler sayesinde anjiyogenezis uyarılır hasarlı, nekrotik dokular yok edilir. Kırık hattındaki kemikte bulunan mezenkimal ve osteoprogenitör hücreler, fibroblastlar, endosteal yüzeydeki osteoblastlar çoğalarak granülasyon dokusu oluşumunu sağlar. Bu dönem ilk 1-7 gün kadar sürer (38).

Onarım (Reperasyon) Dönemi (2- 40 gün): Artmış hücre sayısı ve matriks üretimi ve hasarlı dokunun yerini iyileşme dokusunun almasıyla onarım dönemi başlar. Bu süreçte BMP2'nin mezenkimal hücre göçü çoğalması ve farklılaşmasında önemli role sahip olduğu bilinmektedir. Sekonder iyileşmede hem intramembranöz hem endokondral kemikleşme gerçekleşir. Fibrinden zengin granülasyon dokusu hematoma ardından oluşmaya başlar (30). Kırık fragmanları arasındaki merkez bölgede ve periostun dış kısımlarında endokondral kemikleşme başlar, kırıkta ve fibröz içeriği fazla olan yumuşak kallus meydana gelir. Oluşan yumuşak kallus matriksin mineralizasyonu, kırıkta hücrelerinin apoptozu, vaskülarite artışı, osteoblast çoğalması ve endokondral kemikleşme ile sert kallusa dönüşür. Yumuşak kallus oluşumunun 7-9.günlerde başladığı, matriksde Tip 2 kollajen ve proteoglikan miktarlarında artış olduğu yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (40). Kırık bölgesindeki kemik fragmanları subperiosteal alanda birbirine bağlayan intramembranöz kemikleşme ile sert kallus oluşumu gerçekleşir. İntramembranöz kemikleşmede mezenkimal kök hücreler osteoblastlara farklılaşır ve direkt kemik dokusu oluşumu olur. Kırıkta oluşumu ve endokondral kemikleşme TNF beta (TNF B2 ve 3) etkisiyle uyarılırken, intramembranöz kemikleşme için BMP5 ve 6 gerekli hücre çoğalmasını sağlar (39).

Kırık sonrası yeniden kanlanmanın sağlanması kırık iyileşmesinin gerçekleşmesi için en önemli basamaklardan biridir. Kan damarları endokondral

kemikleşmede kondrosit apoptozu, hücrelerin ve matriks dokusunun uzaklaştırılması ile bu bölgeye doğru büyür ve ilerler. Anjiogenez VEGF'ye ve anjiyopoetine bağımlı olarak iki yoldan gerçekleşir. Anjiyopoetin 1 ve 2 seviyeleri iyileşmenin erken dönemlerinde artar (41). Anjiogenezde kritik öneme sahip VEGF osteoblastlardan ve hipertrofik kondrositlerden salınır, damarlanmada kritik role sahiptir. Endotelial mezankimal hücre çoğalmasını uyarır, damar invazyonunu sağlayarak avasküler kırık dokusunun vasküler kemik dokusuna dönüşümünü sağlar. Damarlanmada BMP'ler VEGF ile sinerjistik etki gösterir ayrıca mekanik uyarı kırık bölgesinde VEGFR-2 reseptörü üzerinden anjiyogenik etki gösterir (41). Makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF), nükleer kapp ligand reseptör aktivatör (RANKL), osteoprotegerin ve TNF-alfa etkisiyle mineralize kırık doku rezorpsiyonu başlar ve bu sayede sert kallus yumuşak kallusun yerini alır. Osteoblast ve osteoklast üzerinde M-CSF, RANKL, osteoprotegerin'in örgü kemik yapımında etkisi olduğu düşünülmektedir. TNF-alfa'nın mezankimal kök hücre uyarıcı etkisi yanında kondrosit apoptozunu başlatması etkisi de vardır (39). Kallus dokusundaki bulunan kondrositlerin sitoplazmasında ayrıştırılan kalsiyum granülleri ekstrasellüler matrikse taşınarak burada bulunan fosfat ile birleşir ve mineral depolanması başlar. Kalsiyum ve fosfat depolarından apatit kristaller oluşur. Yapılan çalışmalarda Tip 1 kollajen, osteokalsin, osteonektin ve alkalen fosfataz seviyelerine bakılarak sert kallus oluşumunun 14. günde en yüksek seviyede olduğu tespit edilmiştir. Mineralize kırık örgü kemik ile yer değiştirdikçe sert kallus oluşumu artar ve iyileşme dokusu mekanik olarak daha rijid hale gelir. Kırık uçları birleşip kortikal kemik uçları devamlılığı sağlanana kadar onarım devam eder. İyileşme dokusu oluşumunun hızı, miktarı, içeriği ve şekli değişkenlik gösterebilir. Kemiğin kansellöz ya da kortikal yapısı, çevre yumuşak doku desteği, stabilitesine göre iyileşme değişkendir (42).

Kemiğin Yeniden Şekillenme (Remodeling) Dönemi: Her ne kadar sert kallus dokusu rijid ve stabilizeyi sağlayan bir doku olmasına rağmen normal kemiğin biyomekanik özelliklerine sahip değildir. Oluşan bu kallusun kavitesi olan lamellar kemiğe dönüşmesi için yeniden şekillenme sürecine ihtiyaç vardır. IL-1 ve TNF alfa seviyeleri rezorbtif fazda artmıştır (42). Bir yandan osteoblastların oluşturduğu lamellar kemik bir yandan osteoklastların meydana getirdiği sert kallus rezorpsiyonu

denge içinde gerçekleşir. Kırık sonrası 3.–4. Haftalardan itibaren başlayan bu süreç, klinik iyileşme sonrası yıllarca devam edebilir. Kemiğe özgü alkalen fosfataz ve osteokalsin değerlerinin gerilemediği artmış osteoblastik ve osteoklastik aktivite sinyallerinin uzun yıllar devam ettiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (14). Kemik, maruz kaldığı streslere bağlı olarak yeniden şekillenir. Aksiyel yüklenmeyle birlikte kristalize dokuda oluşan elektriksel polariteye bağlı elektropozitif konveks yüzeyde osteoklast, elektronegatif konkav yüzeyde osteoblast aktivitesini uyarır. Eksternal kallus dokusu lamellar kemiğe internal kallus medüller kaviteye dönüşür. Onarım fazında oluşan örgü kemik, lamellar kemikle yer değiştirir ve iyileşme süreci tamamlanır. Başarılı yeniden şekillenme süreci için yeterli kanlanma ve mekanik stabilitede dengeli artış, kritik bir role sahiptir. İyileşme bölgesindeki hücre ve dokuların değişiminin, aslında parçalar arası hareketten çok bölgesel gerilme ve hidrostatik basınca bağlı olduğu da bildirilmektedir. Kemikte kaliteli iyileşme elde edebilmek için birbiriyle ilişkili anatomik, biyomekanik ve biyokimyasal süreçlerin iyi yönetilmesi gerekmektedir (34).

2.9. Kırık İyileşmesinin Kontrolü

2.9.1. Kırık iyileşmesini etkileyen faktörler

Yerel ve genel faktörler olarak iki grup halinde veya kırık iyileşmesini olumlu veya olumsuz etkileyen faktörler şeklinde incelenebilirler.

2.9.1.1. Kırık iyileşmesinde biyolojik faktörler:

Bone Morfojenik Protein (BMP): Bone morfojenik protein mezenkimal kök hücrelerin osteoblastlara farklılaşması, matriks sentezi, hücre migrasyonu ve kemik oluşumunun aktivasyonunda etkilidir. 15 çeşit BMP bulunmuştur. Kemik iyileşmesi üzerine etkileri konusunda BMP2 üzerine çalışmalar yapılırken kaynamama ve osteonekroz tedavisinde çalışmalar BMP 7 üzerine yoğunlaşmıştır (43).

Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta (TGF- β): Mezenkimal hücrelerden Tip 2 kollajen ve proteoglikan sentezini uyarır. Osteoblast, kondrosit ve fibroblastlar üzerindeki etkileriyle matriks oluşumunu damarlanmayı enkodral kemikleşmede

kalsifikasyonu kırık kallusunda kırık ve kemik oluşumunu kontrol ettiği düşünülüyor (44).

Fibroblast Kaynaklı Büyüme Faktörü (FGF): Mezenkimal kök hücre çoğalmasında, kırık oluşumu, anjiogenezis, osteoblastik aktivitede etkilidir. Kırık iyileşmesinde belirgin olarak FGF2 olmak üzere FGF1, FGFR1, FGFR4 ün etkili olduğu tespit edilmiştir (45).

Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF): Fibroblast ve kemik hücreleri için mitojeniktir. VEGF, IL6 seviyesini artırarak anjiyogenezisi uyarmasıyla iyileşmeye olumlu etkisi vardır. Kırık iyileşmesinde trikalsiyon fosfat ile birlikte hazırlanmış PDGF uygulamaları konusunda yapılan çalışmalar vardır (46).

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2 (IGF-2): Kırık matriks, Tip 1 kollajen üretimini, damarlanmayı, osteoprogenitör hücre çoğalmasını uyarır.

Plazma Fibronektini: Yeni damar oluşumu için mitojeniktir.

Somatomedin C: İskelet sistemi üzerinde büyüme hormonuna benzer fonksiyonu vardır. Kondroblastların bölünme ve farklılaşmalarını, ayrıca kemik matriksi oluşumunu hızlandırır.

Epidermal Büyüme Faktörü (EGF): Kemik geri emilimini hızlandırır.

Kondroblast Kökenli Büyüme Faktörü: İki tipi vardır ve Tip II kollajen ve hiyaluronik asit için düzenleyicidir.

Makrofaj Kaynaklı Büyüme Faktörü: Sıçanlarda osteoblast benzeri hücreler ve kondrositler için mitojeniktir.

Epidermal Hücre Kaynaklı Büyüme Faktörü (ECGF): Kırık ve kemik için mitojeniktir.

Endotelial Hücre Kaynaklı Büyüme Faktörleri (ECDGF): Yeni damar oluşumu için mitojeniktir.

2.9.1.2. Kırık iyileşmesinde sistemik biyolojik faktörler:

Kırık iyileşmesinde etkili sistemik faktörleri bilmek ve tedaviyi planlarken göz önünde bulundurmamak gerekir. Kafa travması ve spinal kord yaralanması olan

hastalarda kırık iyileşmesinin aşırı uyarılması, iyileşmede nörolojik mekanizmaların ya da nörolojik yaralanmaya ikincil dolaşım mekanizmasında gelişen değişikliklerin etkili olduğunu gösterir.

2.9.1.3. Kırık iyileşmesinde hormonal faktörler:

- Büyüme hormonu pozitif kalsiyum dengesini sağlayarak olumlu etki gösterir. Kalsitonin osteoklastları inhibe ederek kemik çözünmesini azaltır.
- Östrojen kemik çözünmesini engelleyici etkisi vardır.
- Kortikosteroidler kollajen sentezini inhibe ederek kemik oluşumunu engeller, çözünmesini artırır.
- Tiroid Hormonları kemik çözünmesini, oluşumundan daha çok tetikler.
- Paratiroid hormonu kalsiyum, fosfat ve D vitamini metabolizmasını etkileyerek kemik mineral dengesinde kilit role sahiptir. Plazmadaki kalsiyum seviyesini ve böbrekteki fosfat fitrasyonunu düzenler. Sürekli salınımı osteoklastik aktiviteyi uyarırken aralıklı ve dengeli salınımının osteoprogenitör hücreleri etkileyerek, osteoblastik aktiviteyi artırarak kırık iyileşmesini uyardığı ve hızlandırdığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, paratiroid hormon kullanılan hastalarda kemik kütlesinin arttığı kırık riskinin azaldığı ve kırık iyileşmesinin hızlandığı görülmüştür (47).
- D vitamini kemik mineral dengesinde kilit role sahip olan D vitamininin eksikliği kaynamamaya neden olmaktadır. Yetersiz D vitamini, sekonder hiperparatiroidizm gelişmesine, kemik rezorpsiyonuna, kırık kaynamamasına neden olur (47).

2.9.1.4. Kemik iyileşmesinde mekanik yüklenmeler:

Kırık iyileşmesi mekanik ve biyolojik bir çok faktörün etkili olduğu karmaşık bir süreçtir. Bu süreçte etkili olan tüm biyolojik ve mekanik faktörlerin kritik önemi vardır. Kırık iyileşmesi sürecinde etkili olan mekanik ve biyolojik faktörler uygun zamanlama ve uygun yaklaşımla yönetilebilirse kırık sağlıklı bir şekilde iyileşebilir.

Kırık fragmanları arasındaki harekete göre kırık stabilitesi (denge) değerlendirilir. Fragmanlar arasındaki hareket ne kadar az ise kırık o kadar stabil denilebilir. Kırık fiksasyonunda kullanılan materyalin deformasyon direncine göre rijidite değerlendirilebilir. Kırık stabilitesi iyileşme paternini belirler. Fizyolojik

yüklenme sonrası kırık fragmanları arasında hareket olmamasına mutlak stabilite denir. Mutlak stabilite durumunda kallus oluşumu görülmez ve kırık iyileşmesi uzun sürer. Kısmi stabiliteden söz edildiğinde kırık fragmanları arasında mikro hareket vardır ve bu da kallus oluşmasını sağlar. Kırık fragmanları arasında hareket fazla olduğu durumda instabiliteden bahsedilir.

Kemiğin mimarisindeki değişim etki eden yüklerle bağlantılıdır. Bu duruma Wolff yasası denmektedir. Tensil ve makaslama kuvvetleri kaynamayı inhibe ederken kompresif aksiyel yüklenmeler periostal kallus oluşumu uyarır **(48)**.

Kırık oluşmasıyla ortaya çıkan deformasyon, deplasman ve yüklenmeler kırık bölgesindeki dokunun yapısını ve hücrelerin davranışını değiştirerek iyileşmeyi etkiler. Kırık fragmanları arasındaki hareket sonucu oluşan mekanik uyarı, hücresel çoğalmaya ve hücresel farklılaşmaya yol açar.

Kompresif yüklenme kemik doku oluşumunu uyarırken makaslama kuvvetleri kırık dokunun oluşumunu ve gerilme kuvvetleri ise fibröz bağ dokusu oluşumunu uyarır. Kırık fiksasyonu sonrası kırık boşluğundaki mevcut hidrostatik basınç azalmaya başlar. Kallus dokusunun genişlemesiyle sertlik artar, hidrostatik basınç azalır ve matriks geçirgenliği artar. Bunun sonucu olarak kırık üzerindeki makaslama kuvvetleri azalır. Kondrosit sayısı giderek artar enkontral kemikleşme başlar. Kollajen matriks miktarı artınca gerilme azalır bu alana daha çok osteoblast gelir ve kemikleşme ilerler. Mezenkimal hücrelerin kemik hücrelerine dönüşümü için uygun biyomekanik ortam gereklidir **(49)**.

Kemik yüklendiğinde kırık fragmanlar yer değiştirir bu hareket kırık hattında çok yönlü farklı kuvvetlerin (aksiyel, torsiyonel, bending) oluşumuna yol açar. Fiksasyonun rijiditesi, kırık uçların yüzey alanı, fragmanlar arası hareketi etkileyerek doku yüklenmesini ve kırık boşluğundaki hücre yanıtını belirler. Fragmanlar arası hareketin yönü yüklenmeye, kas kuvvetlerine ve seçilen fiksasyon materyalinin sertliğine göre değişkendir. Fragmanlar arası hareketin oluşturduğu kuvvet, kırığın şekline göre değişkendir örneğin, parçalı kırıklarda daha geniş bir yüzey alanı var olduğundan hareket bu kırık alanlarına paylaşılır daha büyük hareketleri tolere edebilir. Oluşacak kallus dokusunun miktarı fragmanlar arası hareketin boyutuna bağlıdır. Yeterli stabilitenin olduğu durumlarda fragmanlar arası harekete bağlı

olarak kallusta kırık doku oluşumu uyarılır ve encondral iyileşme olur. Fragmanlar arası hareket kritik seviyenin üzerinde olursa kırık hattında oluşan damarlanma bozulur ve stabil doku oluşumu engellenir. Yapılan çalışmalarda fragmanlar arası boşluğun daha fazla olduğu durumlarda fiksasyonun dengeli (stabil) olması fakat kallus oluşumunu uyarıcı düzeyde esnek olması gerektiği belirtilmiştir (50).

Katı tespitin (rijid fiksasyonun) iyi klinik sonuçları doğurduğu düşünülürken, çok katı tespitin (rijid fiksasyonların) kırık iyileşmesini olumsuz etkileyebileceği anlaşılmıştır. Yükün implant tarafından karşılanması ve iyileşen kemiğin aşırı korunması durumunda yeniden şekillenme sürecinde bozukluğa ve kırık hattında rezorpsiyona neden olarak kaynama olumsuz etkilenir. Kırığın tipi, şekli, fragmanlar arası hareketin boyutu ve yönünün, kırık iyileşmesini etkileyen önemli faktörler olduğu tespit edilmiştir (51).

2.10. Kırık Tedavisi Sırasındaki Kemik İyileşmesi

Cerrahi tekniklerin, malzeme ve implantların gelişmesi ile daha önce alçı ve atellerle takip edilen kırıkların anatomik dizilimini ve yeterli mekanik stabilitesini sağlayarak biyolojik iyileşme sürecini bozmadan daha hızlı ve kaliteli iyileşmesi mümkün olmuştur. Kırık şekli, kırık tipi ve kırık bölgesine bağlı olarak ateller, alçılar, eksternal ve internal fiksatorler tercih edilen tedavi yöntemleri olmuştur.

Kırık tedavisine uygun yerleştirme (redüksiyon) miktarı açısından bakılırsa şaft kırıklarında yeterli bir iyileşme ve yeterli fonksiyon için gereken şart doğru bir dizilimken eklem kırıklarında tensil kuvvetlerin düzensiz olması nedeniyle tam anatomik redüksiyon gereklidir (42).

Kırık sonrası yapılan tespitlerde tespitin katılığı (rijiditesi) kas kasılmasıyla ve mekanik yüklenmeyle kırık fragmanları arasında oluşan hareketin miktarını belirler. Ortaya çıkan bu hareketin miktarına bağlı olarak kırık bölgesinde oluşan iyileşme dokusu içeriği farklı olabilmektedir. Mekanik yük sonrası tespit edilebilen harekete izin veren yöntemler esnek kabul edilir. Bu nedenle de, sıkıştırma yöntemi (çekirme vidası, kompresyon plağı, gergi bandı) dışındaki tüm tespit yöntemleri (eksternal fiksatorler, internal fiksator, kanal içi çiviler) esnek tespittir (42).

Sertlikleri (rijiditesi) farklı bu esnek cihazlarda, şekil ve yüklenilmelere bağlı olarak değişen esneklikte tespit sağlanır. Eklem içi kırıklarda kallus ile iyileşme fonksiyonu bozacağından katı tespit gerekirken cisim kırıklarında esnek tespit yeterlidir iyileşirken yük vermeye de izin verir (18).

2.10.1. Alçı ve ateller

Atel ve alçı uygulaması sonrası kırığa etki eden kas kasılmaları ve kısmi yüklenmeler sonucunda kırığa etki eden kompresif aksiyel yüklenme artar bunun sonucu olarak fragmanlar arasındaki hareketin artması nedeniyle kaynama olumsuz etkilenir. Alçı ve atel uygulanarak tedavi edilen kırıklarda dizilimi sağlayarak sınırlı hareketle redüksiyon sağlanır bu nedenle bu kırıklarda kısmi stabilizasyon vardır ve sekonder kırık iyileşmesi görülür. Uzun süre hareketsiz kalmak, hem ekstremitelerde hem de genel vücutta oluşturacağı olumsuz etkiler nedeniyle komplikasyonlara zemin hazırlar. Bu nedenle erken mobilizasyon önemlidir. Tedavi yöntemine kırığın özellikleri, hastanın genel sağlık durumu, olası ameliyat komplikasyonları ayrıntılı olarak değerlendirilerek karar verilmelidir (52).

2.10.2. Açık redüksiyon internal fiksasyon

Uzun süre hareketsizliğin hem ekstremitelerde hem hasta için avantajlı olmadığı, komplikasyon risklerinin fazla olduğu kırıkları cerrahi yöntemlerle tedavi etmek gerekir. Son 150 yılda bilimdeki ilerlemeyle, çeşitli cerrahi implantlar ve yöntemler geliştirilmiştir. 1800'lerde ilk olarak Lister tarafından patella kırığına internal fiksasyon yapılmıştır. Bundan sonra, yapılan implantlarda sınırlı biyolojik ve mekanik bilginin olmasına bağlı korozyon, yetersiz stabilite, enfeksiyon gibi komplikasyonlar gelişmiştir (53). Yapılan araştırmalarla elde edilen yeni bilgiler ışığında, hem implant (materyal, tasarım) teknolojisinde hem cerrahi yaklaşımlarda yenilikler olmuştur. İnternal fiksasyon ile kırık hattında kompresyonu sağlanarak başarılı kaynama elde edilmesinden sonra dinamik kompresyon plağı geliştirilmiş, ancak bu tasarımın plak altında kortekste kemik kaybına ve gecikmiş kaynamaya neden olması üzerine, korteksin kanlanması bozmaması amacıyla sınırlı temaslı

dinamik kompresyon plağı (LCDCP) geliştirilmiştir. Bu tip tespitte dikkat edilmesi gereken en önemli hususlar kırığın yeterli fiksasyonu, plağın özelliğı, yerleştirilen vida sayısı ve pozisyonlarına dikkat etmek cerrahi esnasında yumuşak dokudaki hasarı minimal seviyeye indirerek periosteal kanlanmayı bozmadan tedavi etmektir (54).

Aslında internal fiksasyon için kullanılan plakların ve vidaların cinsine ve uygulama şekline göre elde edilecek tespitin dengesi kısmi veya mutlak stabil olabileceğinden iyileşme sekonder veya primer kemik iyileşmesi şeklinde olabilir. Çok parçalı kırıklarda anatomik redüksiyon için geniş cerrahi yaklaşımlar gerektiğinden bu tür kırıklarda kırık hattını açmadan köprü plaklama yöntemiyle kanlanmanın korunması amaçlanır (23). Burada, köprülü plaklar eksternal fiksatör gibi davranarak esnek tespit sağlar ve kallus ile iyileşme görülür. Burada plak atel olarak kullanıldığında, plağa kilitlenebilir vidaların avantajı kullanılır (42). Ancak, kompresyon amaçlı konulan plaklarda (bazı transvers ve kısa oblik kırıklar, eklem içi kırıklar için) ve çekirtme vidalarında ve gergi bandı (k-teli ve 8 şeklinde serklaj ile Zuggurtung tekniğı) yoluyla kemiğın gerilen tarafına uygulanan katı tespit ile mutlak denge sağlandığından, kallus oluşmaksızın primer kemik iyileşmesi görülür. Nötralizasyon veya destek amaçlı konulan plaklarda da harekete izin vermesi nedeniyle sekonder iyileşme, kallus oluşumu görülür. Çekirtme vidaları uzun oblik kırıklarda 2–3 vida ile tespit sağlayabilirken, oblik veya transvers kırıklarda yüksek oranda sıkıştırma sağlamalarına karşın işlevsel yüklenme, döndürme ve eğilme kuvvetlerine karşı gelecek kaldırmaç kolları yoktur. Yine 1–2 çekirtme vidası ile yapılan kırık tespitinde katı bir tespitle hareketsizlik sağlansa da yüklenmeye karşı zayıf olduğundan, beraberinde köprüleyen atel prensibi ile (köprülü plak) kırık bölgeye binen yük azaltılabilir (42).

2.10.3. İntramedüller çiviler:

İntramedüller çivi tasarımları 1800'lü yıllardan beri geliştirilmektedir. Bugünkü modern intramedüller implantların öncüsü Kuntscher'dir.

Yeni nesil çivilerde statik kilit vidalarıyla rotasyonel olarak daha stabil, dinamik deliklere yerleştirilebilen kilit vidalarıyla kompresyona izin veren tasarımlar

geliştirilmiştir. Yerleştirilmeden önce medüller kanalın reamerize edilmesi ve çivinin endosteal yüzeyel oturması yoluyla stabilite güçlendirilmiştir.

PFN (proksimal femoral nail) gibi intramedüller cihazlar da, yaylanma katsayısı çok düşük olduğundan, sıkıştırma (kompresyon) için uygun değildir. Bunlar, kilitli çivileriyle birlikte erken dönemde kısa süreli bir sıkıştırma sağlayabilseler de tedavi sürecinde kırık redüksiyonu metafiz kısalığına ve kilitleme çivileri çevresinde rezorpsiyona neden olur. İntramedüller çiviler, ayrıca elastic çivi gibi değişik esneklikte çiviler de, göreceli denge sağlayarak kallus oluşumu yoluyla (sekonder) iyileşme sağlar (42).

2.10.4. Eksternal fiksatorler

Hasta uyumsuzluğu ve pin dibi enfeksiyonları gibi potansiyel problemleri nedeniyle, diğer yöntemlerle tedavisi uygun olmayan kırıklarda kullanılır. Ciddi ekstremitte yaralanmalarında fiksasyon yöntemi olarak kullanılır. Yüksek enerjili açık kırıklarda, internal impantlar enfeksiyon riski nedeniyle tercih edilmemektedir. İnternal fiksasyondan farklı olarak, ameliyat sonrası dönemde modifiye edilebilir, rijiditesi ayarlanabilir bir yöntem olması avantajlıdır. Kemik boyunun uzatılması için kullanılabilir.

Eksternal fiksatorler kırık tespitinde cerrahın esnekliği kontrol edebildiği yegâne sistemdir. Tespitin sertliği, cihazın tipine, elemanlarının kemiğe göre dizilimine, cihaz ile kemik arası veya çiviler arası mesafeye, çivi sayı ve kalınlıklarına, gerginliğine göre değişebilmektedir. Tespitin katılığı (rijiditesi) değiştirilebilir olduğundan, göreceli (rölatif) ya da mutlak stabilite ile primer veya sekonder iyileşme görülebilir. Ancak, tek yanlı fiksatorler, çemberimsi fiksatorlere göre esas olarak atelleme esasına dayalı bir tespit sağladıklarından, esnek tespit sağlar ve yük altında kırık uçlarının birkaç milimetrelik hareketleri olabilir ve bu da kallus oluşumunu uyarır (42).

2.10.5. Dinamizasyon

Dinamizasyon stabil bir fiksasyonun daha esnek bir hale getirilerek fragmanlar arası hareketin arttırılmasıdır. Bazı yazarlar geç dönemde kontrollü hareketin (dinamizasyon) kemik iyileşme dokusunun olgunlaşmasını sağladığını savunsa da, iyileşme sürecinde fragmanlar arası hareketin yararlı olacağı düşünülen hastalarda kontrollü bir şekilde yapılması gerekir. Eksternal fiksatorlerin stabil halden dinamik hale getirilmesiyle kırık hattında aksiyel hareketlenmeye izin verilebilir. Araştırmalarda, tespitin stabilitesini belirleyen en önemli faktörlerin, kırık kemiğin yüklenmeleri ve kırık uçları arasındaki boşluğun miktarı olduğu tespit edilmiştir.

Ancak, klinik olarak dinamizasyona izin veren fiksasyon materyallerinin sayısı fazla olmadığından, bu tekniğin yararlılığı tartışmalıdır. İntramedüller çivi ve eksternal fiksatorle yapılan çalışmalarda, dinamizasyonun kallus oluşumunu arttırdığı fakat iyileşme dokusunun kalitesini azalttığı tespit edilmiştir. Fragmanlar arası hareket erken dönemde kallus oluşumunu uyarırken, geç dönemde damarlanmayı olumsuz etkiler. Erken dinamizasyon, kallus dokusu oluşumundan sonra ve kontrollü olarak yapılmalıdır, yine de fragmanlar arası hareketin fazla olduğu durumlarda kemik oluşumunun tamamlanamayacağı göz önünde bulundurulmalıdır (55).

2.11. Kaynamama

Kemiğin iyileşme ve yeniden şekillenme kapasitesinin yüksek olmasının yanı sıra bazen geç kaynama, kaynamama görülebilir. Kemiğin iyileşmesini gözlemlerken kırığa kaynamama denilebilmesi için standart bir kriter belirlenememiştir. FDA (United States Food and Drug Administration)'ya göre, bir kırığa kaynamama denilebilmesi için yaralanmadan sonraki 9. Ayda hala tam iyileşme olmaması ya da son üç aylık takiplerinde iyileşmede herhangi bir ilerlemenin olmaması gerekir. Kemiğin ne kadarlık bir kısmının yaralandığı, kırığın şekli, bölgesi ve kırığa ek yaralanmalar, hastanın yaşı, ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar, sigara alışkanlığı göz önünde bulundurularak, kaynamanın buna göre değerlendirilmesi gerekmektedir (56).

2.11.1. Kaynamama tipleri

2.11.1.1 Hipertrofik kaynamama:

Kanlanmanın yeterli olduğu kırıklarda fragmanlar arasındaki fazla harekete bağlı belirgin kallus oluşumu, doku farklılaşmasında yetersizlikle karakterize kaynamamadır.

2.11.1.2 Atrofik kaynamama:

Doku kanlanmasındaki bozukluğa bağlı kallusun oluşmadığı ve kırık uçlarında rezorpsiyonun olduğu kaynamama durumudur.

2.11.1.3 Oligotrofik kaynamama:

Kırığın yeterli redüksiyon ve fiksasyonunun olmaması nedeniyle, fibröz ya da kırıldak doku oluşumuyla, yetersiz iyileşme dokusuyla karakterize kaynamama şeklidir.

2.11.2. Kaynamama Nedenleri ve Etkilediği İyileşme Basamakları

Ciddi yumuşak doku hasarının eşlik ettiği kırıklar, enfeksiyon, segmental kırıklar, patolojik kırıklar, kırık uçlar arasında yumuşak doku interpozisyonu olması, kemiğin kötü kanlanması, sistemik hastalıklar, kötü beslenme, kortikosteroidler ve iyatrojenik yaralamalar, kırık kaynamasında gecikmeye ya da kaynamamaya neden olabilir.

Kırık fragmanları arasında 2 mm'den fazla aralık olduğunda kaynama olumsuz etkilenir.

Yüksek enerjili travmalarda kırık açık ya da kapalı olsun ciddi yumuşak doku hasarı vardır. Yaralanma bölgesinde yaşayan hücre sayısını azlığı, nekrotik dokuların fazlalığı mezenkimal kök hücre migrasyonunu ve vasküler invazyonu engeller. Periostun kanlanmadaki etkisi ve mezenkimal kök hücre kaynağı olması nedeniyle periost hasarının ileri boyutta olması durumunda kaynama etkilenir. Açık kırıklarda, hem yumuşak doku yetersizliği hem de enfeksiyon kaynamayı olumsuz etkiler.

Kemiğin kanlanması yüksek enerjili yaralanmalara bağı olabileceği gibi, bazı kemiklerin sınırlı kanlanma özelliğine bağı olarak da kaynamama gelişebilir. Örneğin talus, skafoid, femur boynu, gibi kemiklerin kanlanması zayıftır.

Eklem içi kırıklarda kaynamama, eklem devamlılığının bozulması ya da instabilite görülebilir. Bu tip kırıklarda genellikle cerrahi olarak eklem bütünlüğünün korunması, rijid fiksasyon, mutlak stabilite ve erken hareket başlanması tercih edilir. Tedavi edilmesine rağmen erken hareketle birlikte eklemde oluşan ciddi yüklenmelere bağı stabilizasyonun bozulması ya da redüksiyon kaybı görülebilir.

Segmental kırıklarda intramedüller kanlanma bozulur, özellikle yumuşak doku hasarı da eşlik ediyorsa orta fragmanın periosteal kanlanması da bozuk olur ve kaynamama görülebilir.

Hastanın yaşı kaynamada çok etkilidir. Bebeklerde kaynama çok hızlıdır. Kaynamanın hızı iskelet matüritesi tamamlanana kadar giderek azalan bir eğri gösterir. Bunun nedeni çocukluk çağında hücre sayısının daha fazla, mezenkimal hücre farklılaşmasının daha hızlı, periostun daha kalın olması ve daha iyi kanlanması olmasıdır.

Malnütrasyon kırık iyileşmesini olumsuz etkiler. Kırık iyileşirken kollajen, matriks proteinleri, proteoglikanların sentezi gereklidir. Metabolik hızın artmasına bağı olarak enerji ihtiyacı da artar. Yeterli ve dengeli beslenmeyen hastalarda iyileşme dokusunun oluşumu gecikmiş ya da yetersiz olduğu için kaynamama olabilir. Ayrıca, böyle hastalarda yara iyileşme problemleri ve enfeksiyon gelişme riski de fazladır (57).

Demir eksikliği anemisinde düşük oksijen taşıma kapasitesine bağı kallus dokusunda düşük tensil kuvvet olduğu geç kaynamaya ya da kaynamamaya neden olduğu görülmüştür (58).

Alkolizm de sistemik oksidatif strese bağı mezenkimal kök hücre farklılaşmasını engelleyerek kırık iyileşmesini olumsuz etkiler (57).

Diyabeti olan hastalarda yapılan çalışmalarda normal popülasyona göre kırık riskinin fazla olduğu tespit edilmiştir. Kontrolsüz diyabet hastalarında, nöropatinin ve küçük damar yapılarındaki bozuklukların kemik mikro mimarisini olumsuz

etkilemesine bağlı kırık riskinin fazla olduğu düşünölmektedir. Artmış glikolizasyon son ürünleri, düşük insölin seviyesine bağlı osteoblast çoğalması ve kollajen üretiminin olumsuz etkilenmesiyle, kırık kaynamasında gecikme ya da kaynamama gelişebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, bazal membranı kalınlaşmış diyabetik hastalarda inflamasyon fazında lökosit migrasyonunun bozulmasıyla, kırık iyileşmesinin olumsuz etkilendiği ve komplikasyon riskinin arttığı tespit edilmiştir. Hayvan deneylerinde, diyabeti olanlarda oluşan kırık kallusunun normalden daha yumuşak ve tensil kuvvetinin daha düşük olduğu bulunmuştur (58).

Non steroid anti enflamatuar ilaçların yapılan çalışmalarda kırık kallusunun olgunlaşmasında bozukluğa neden olduğu tespit edilmiştir (59).

Kortikosteroidler mezenkimal hücrelerden osteoblastların farklılaşmasını, organik matriks bileşenlerinin sentezini inhibe ederek ve intestinal kalsiyum emilimini bozarak kemik iyileşmesini olumsuz etkiler. Kortikosteroidler uzun süre kullanıldığında kemik dansitesini azaltarak vertebra, femur ve distal radius kırıklarına zemin hazırlar. Tiroid, kalsitonin, insölin ve anabolik steroidlerin kemik iyileşme hızını arttırdığı, diyabet, D vitamini eksikliğininin hızı azalttığı yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir (60).

Florokinolonlar, aminoglikozidler ve rifampisin gibi antibiyotiklerin kırık iyileşmesini olumsuz etkilediği tespit edilmiştir (61).

Heparin etki mekanizmasını endotele tutunarak gösterirken, perisitlerin osteoprogenitör hücrelere dönüşümünü azaltır. Kallus dokusundaki hücreler üzerinde sitotoksik etkisi vardır. K vitamini inhibitörlerinin kallus yapısında zayıflığa neden olduğu tespit edilmiştir. Düşük moleküler ağırlıklı heparinin ve rivaroksabanın kırık iyileşmesi üzerine belirgin olumsuz etkisi görülmemiştir bu nedenle tromboemboli profilaksisinde kullanılabilir (61).

Bisfosfonatlar osteoklastik kemik çözünmesini inhibe ederek etki gösteren bisfosfonatlar, osteoporoz ve Paget hastalığının tedavisinde kullanılır. Yapılan çalışmalarda bisfosfonatların kırık kaynamasını geciktirdiği fakat daha geniş kallus oluşumuna neden olduğu bulunmuştur. Bisfosfonatların antirezorptif özelliklerinin yeniden şekillenme sürecini yavaşlattığı düşünölmektedir. Kırık iyileşmesinin

yeniden şekillenme fazında osteoklastik aktiviteye ihtiyaç olduğundan bisfosfonatların bu durumda kullanılması tartışmalıdır. (62).

Sigara kullanımının kırık iyileşmesinde yavaşlamaya ya da kaynamamaya neden olduğu yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir. Sigaranın içinde bulunan nikotinin vazokonstriktif etkisi karbonmonoksitin oksijen taşınması mekanizmasını bozması ve hidrojen siyanidin enzimleri olumsuz etkilemesiyle iyileşmeyi geciktirici ya da önleyici etki yarattığı düşünülmektedir (63).

Yüksek doz radyasyona maruz kalmanın haversian sistemde hasara ve hücre sayısının azalmasına neden olduğu tespit edilmiştir (64).

Kırık uçlarından birinde kanlanmanın bozulması halinde kırığın iyileşmesi diğer uçtaki kanlanmaya ve çevre dokuya bağlı olacağı için gecikebilir. Her iki kırık ucunda travmatik, enfeksiyona bağlı ve kortikosteroid kullanımına bağlı kanlanmada bozulma olabilir. Bu durumda, kaynamada gecikme veya kaynamama söz konusu olur. Radyasyona maruz kalmak, hücre ölümü, damar trombozu ve kemik iliğinde fibrozise neden olduğundan, gecikmiş kaynama veya kaynamama görülebilir.

Patolojik kırık osteoporoz, osteomalazi, malign veya benign kemik tümörleri, metastatik tümörler, osteogenezis imperfekta, hipertiroidizm, fibröz displazi, Paget hastalığı, enfeksiyon gibi nedenlerle zayıflayan kemiğin normalden daha az yüklemelerle kırılması durumudur. Malign tümörlere bağlı oluşan patolojik kırıklar tümör hastalıklı bölgeden uzaklaştırılmadan kaynamaz. Kallus oluşsa bile malign hücrelerin giderek artan sayısı kırık iyileşmesini engeller ve kemiği harap etmeye devam eder. Enfeksiyonda da benzer bir durum söz konusudur. Bu yüzden, malign tümörlerde ve enfeksiyonlarda kemiğin hastalıklı kısmı alınmadan tedavi mümkün olmaz. Malign olmayan kitleler ve hastalıklarda kitlenin yeri, boyutu ve hastalığın tutulumuna göre kırık iyileşmesi değişkenlik gösterir.

Kemik kütlelerinin azalmasıyla karakterize olan osteoporoz kırık oluşumuna neden olabilir. Tip 1 osteoporozda trabeküler kemik etkilenir ve vertebral kırıklar veya distal radius kırıkları oluşur. Tip 2'de, trabeküler ve kortikal kemik etkilenir ve kalça kırıkları oluşur. Yapılan çalışmalarda osteoporotik kemikte mezenkimal hücre sayısının, damarlanmanın, osteoblast, konsrosit hücre farklılaşmasının ve büyüme faktörlerinin azaldığı gözlemlenmiştir. Osteoporozda, azalan kemik kütlelerine bağlı

olarak kortikal ve kansellöz kemikte azalmış temas yüzeyi nedeniyle kemiğin normal gücüne erişebilecek kadar iyileşmesi daha uzun sürede gerçekleşir. Azalmış kemik kütlesi kemik ile vidalar arasındaki gücü ve stabiliteyi de olumsuz yönde etkiler ve bu durumda yetersiz kaynama, kaynamama ya da fiksasyonun başarısızlık oranı artar (65).

Kırık bölgesinde enfeksiyon olduğunda bu bölgedeki hücrelerin büyük kısmı enfeksiyon ile mücadele eder bu nedenle enerjinin büyük kısmı buna harcanır. Ayrıca enfeksiyona bağlı damar trombozu, doku nekrozu ve ödem gelişmesi de iyileşmeyi olumsuz etkiler.

2.12. Kırık İyileşmesini Hızlandırmak

Kırığın kaynamama nedenlerinin titizlikle değerlendirilmesi ve hastaya ve kırığa göre göre yaklaşımlar planlanması ile kemik iyileşmesini hızlandırmak mümkündür. Böylece hastaların normal günlük yaşama ve işe geri dönüşleri kolaylaşır. Hem fiziksel hem biyolojik olarak iyileşmeyi uyarıcı tedaviler uygulanabilir.

2.12.1. İyileşmeyi fiziksel uyarıcı tedaviler

Daha az girişimsel olduğu için komplikasyonların görülme olasılığı da düşüktür. Elektromanyetik, düşük intensitede ultrasonografi, ekstrakorporeal şok terapisi olmak üzere üç farklı fiziksel uyarıcı tedavi yöntemi vardır.

2.12.1.1 Elektriksel Uyarı ve Kırık İyileşmesi

Kemiğe uygulanan mekanik stresler, dokuda elektrik potansiyelleri oluşumuna neden olur. Bunlar hücre aktivitesini düzenleyen sinyallerdir. Kompresyon kuvvetleri elektronegatif potansiyeller oluşturarak kemik oluşumunu uyarır. Germe ve çekme kuvvetleri elektropozitif potansiyeller oluşturarak kemik çözünmesini uyarır. Elektriksel alanlar oluşturarak kemik iyileşmesini uyarmak mümkündür. Direkt akım, inflamatuvar reaksiyon benzeri etki oluşturur. Alternatif akım, onarım esnasında kollajen sentezi siklik adenosin monofosfat (cAMP) aktivitesi ve kalsifikasyonu etkiler. Aralıklı elektromanyetik alanlar fibrokıkırdağın

kalsifikasyonunu uyarır. Elektriksel uyarının kırık iyileşmesini olumlu etkilediğine dair birçok çalışma bulunsa da, klinik bazı çalışmalarda sonuçlar değişkendir. Hasta gruplarının daha homojen olduğu, daha titiz tasarlanmış çalışmalarla elektriksel uyarının kırık iyileşmesi üzerindeki etkileri net olarak belirlenebilir (66).

2.12.1.2 Düşük İntensiteli Ultrasonografi ve Kırık İyileşmesi

Ultrasonografi ses dalgalarının, kırık bölgesinde yaygın mikro mekanik stresler oluşturarak hücresel ve moleküler düzeyde değişikliklere yol açması ile birlikte iyileşmeyi uyarıcı etki yarattığı düşünülmektedir (67).

Ultrasonografinin kırık iyileşmesindeki olumlu etkilerini vurgulayan birçok çalışma olmasına rağmen yapılan bazı meta analizlerde etkinliğinin tartışmalı olduğunu belirten yayınlar da vardır (67).

2.12.1.3 Ekstrakorporeal Şok Dalgası Tedavisi ve Kırık İyileşmesi

Elektrohidrolik, elektromanyetik ve piazoelektrik metodlarla üretilen tek yüksek amplitüdü şok dalgalarının dokuya dağılmasıyla kırık iyileşmesini uyardığı düşünülmektedir. Bu şok dalgalarının dokuda oluşturduğu serbest radikaller ve oksijen radikalleri çeşitli büyüme faktörlerini uyarır. Yapılan çalışmalarda kırık iyileşmesi üzerine olumlu etkileri görülmüştür (68).

2.13. Lokal uygulanabilir tedavi yöntemleri

Kemik iyileşmesini uyarıcı mekanizmalarına göre osteojenik, osteokondüktif, osteoindüktif ve doku iyileşmesi faktörleri olarak sınıflandırılır. Osteojenik materyaller yaşayan osteoprogenitör (öncül) hücreler içerir. Otolog kemik iliği ve greftleri osteojeniktir.

Otolog kemik iliği: İliak kanattan alınan kemik iliğinde hem osteojenik hem anjiyojenik özellikte öncül hücreler vardır. Kemik iliğindeki hücreler kemik iyileşmesini etkileyen BMP ve VEGF gibi faktörler üretebilir. Yapılan çalışmalarda kırık iyileşmesine olumlu etkileri görülmüştür (69).

Otolog kemik grefti: Kırıklardaki kemik defektlerinin iyileşmesinde ve kırık kaynamasında osteojenik (mezenkimal kök hücreler, osteoblastlar, osteositler), osteoindüktif (BMP, TGF B) ve osteokondüktif etkisi vardır. Donör saha morbiditesi azdır (69). Maliyetinin az olması, immünolojik reaksiyon oluşturmaması nedeniyle sık tercih edilen tedavi yöntemlerindedir. Kansellöz greftler kaynamama tedavisinde veya kaviter defektlerde, kortikal greftler yapısal defektlere kullanılır. Vaskülarize otogreftler geniş yapısal defektlerde kullanılır.

- Greft iyileşmesi: Greft ile kemik iyileşmesinde inflamasyon, osteoblast farklılaşması, osteoindüksiyon, osteokondüksiyon, yeniden şekillenme evreleriyle kaynama oluşur. Osteokondüktif materyaller yeni kemik oluşumu için iskelet görevi görür. Allogreft, xenogreft, kalsiyum sülfat, kalsiyum fosfat ve seramikler osteokondüktiftir.
- Allogreft: Fresh, fresh frozen, freeze dried, kemik matriks jelatin, BMP kaynağı gibi çeşitli allogreftler defektif kırık tedavisinde kullanılmaktadır.
- Sentetik kemik greftleri: Kalsiyum, alüminyum ve silikondan oluşur.
- Osteoindüktif materyaller: Kemik hücresi farklılaşmasına neden olur ve bone morfojenik protein (BMP) içerir.

Fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi doku onarım faktörleri, sadece kemiğin değil, diğer dokuların onarımında da çok önemli bir role sahiptir.

2.13.1. Trombositten zengin plazma (PRP)

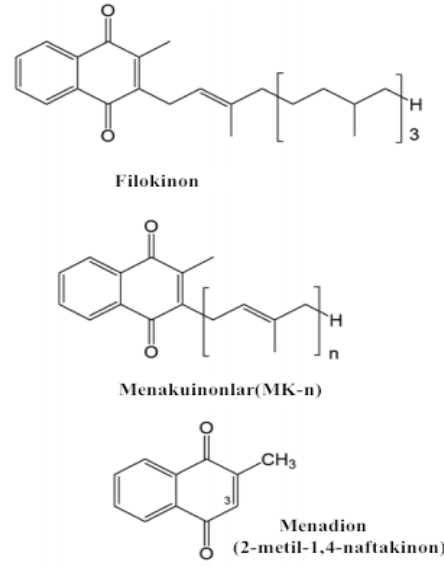
Kırık hematomunda bulunan trombositler TGF-B, PDGF, FGF, VEGF üretimi sağlayarak öncül hücre çoğalması, ekstrasellüler matriks oluşumu ve anjiyogenezisi uyarır, kemik oluşumuna önemli katkı sağlar. Trombositten zengin plazma kullanımının kırık iyileşmesi üzerine etkilerini inceleyen çalışmalara bakıldığında sonuçlar tartışmalıdır ve iyileşme üzerine etkileri değerlendirmede tatmin edici yeterliliğe sahip değildir. Kemik iyileşmesinde kırık bölgesi, tipi, şekli göz önünde bulundurularak, biyolojik ve mekanik faktörleri titizlikle değerlendirerek, kemik kanlanmasını bozmadan biyolojik iyileşmeyi destekleyen, ideal mekanik ortamı sağlayan tedavi yöntemleri tercih edilmelidir (70).

2.14 K2 VİTAMİNİ

K Vitamini, filokinon (K1), menakuinonlar (K2) ve menadion (K3) dahil olmak üzere yapısal olarak benzer, yağda çözünebilen, 2-metil-1,4-naftokinonların bir ailesidir. Yapısal farklılıkları, farklı uzunluk ve doymamışlık derecesine sahip alifatik yan zincirleridir (71). (Şekil 7).

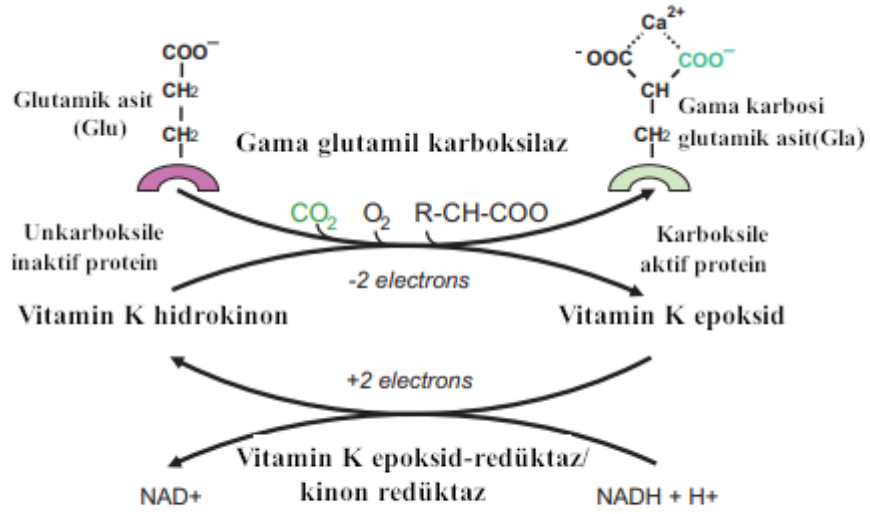
Menadione (K3) doğal bir K vitamini değil, provitamin gibi davranan sentetik bir analog olarak kabul edilir. Alifatik R grubu zinciri içermeyen daha basit bir yapıya sahiptir. Her ne kadar menadion sentetik bir analog olarak kabul edilse de, Billeter ve arkadaşları, filokinonun, az miktarda menadion oluşturmak üzere bağırsaktaki bakteriler tarafından parçalanabileceğini bulmuşlardır (72). Emiliminden sonra, menadionun biyolojik olarak aktif izoprenillenmiş menkinonlara alkilendiği düşünülmektedir. Bununla birlikte, K3 vitamini, yağda çözünen K vitamini formlarına sınırlı dönüşüm nedeniyle doğal K vitamininin tüm fonksiyonlarını kullanamaz (73, 74).

K vitamini ailesinin en bilinen üyesi fotosentezle ilişkisi nedeniyle fitoadyon olarak da bilinen filokinondur (K1). Filokinon, yeşil yapraklı sebzelerde yüksek konsantrasyonlara sahip, bitkilerde ve alglerde bulunur (71). Menakuinonlar (K2)'da doğal olarak oluşur, ancak bitkiler tarafından değil, bir dizi bakteri tarafından üretilir. Son çalışmalar, menakuinonların hayvanlar tarafından ve muhtemelen insanlar tarafından sınırlı miktarda K vitamininin diğer formlarının dönüştürülmesinden üretilebileceğini belirlemiştir (75, 76). Hayvanlarda K2 vitamininin en yaygın şekli, eksojen ve bakteriyel naftokinonların işlenmesiyle üretilen menakuinon 4'tür (menatetrenon; MK-4). Vitamin K1 ve K2 yalnızca ikame R grubu için farklılık gösterir. K1 vitamini bir fitil R grubuna (kısmen doymuş poliizoprenoid grubu) sahipken, K2 tekrarlayan, doymamış bir trans-poliizoprenil grubuna sahiptir (77).



Şekil 7. Filokinon (vitamin K1), menakuinon (MKs veya vitamin K2) ve menadion (K3)'un kimyasal yapıları (71).

K Vitamini, çeşitli biyokimyasal yollarda bulunan bir kofaktördür. En sık K vitamini ile ilişkilendirilenler K vitamini bağımlı karboksilasyon reaksiyonlarıdır (Şekil 8). Bu reaksiyonlarda indirgenmiş K vitamini (hidrokinon) formu, gama-glutamilkarboksilaz enzimi yoluyla glutamatı protonlar. Oluşan epoksit, K vitamini epoksit redüktaz ve kinon redüktaz yoluyla geri dönüştürülür ve pıhtılaşma faktörleri II (protrombin), VII, IX ve X, protein C ve protein S gibi glutamik asit içeren proteinler karboksilatlanır. Diğer K vitamini analogları ile karşılaştırıldığında, K2 vitamini en güçlü gama-karboksilasyon aktivitesine sahiptir (78).



Şekil 8. K vitamini bağımlı karboksilasyon reaksiyonları (79).

K Vitamini, 1975 yılında keşfedilen, gamma karboksiglütamik asit içeren bir kemik proteini olan osteokalsin gibi bir dizi K-vitaminine bağlı proteinlerin post-translasyonel modifikasyonunda işlev görür (80). Osteokalsin içindeki glutamik asidin gama karboksilasyonu K vitaminine bağımlıdır ve glutamik asit kalıntılarının (Glu) gama-karboksiglütamik asit kalıntılarına (Gla) dönüşümünü içerir. Kalbindin ve osteokalsin gibi bir dizi kalsiyum bağlayıcı protein, gama karboksiglütamat içerir. Bu proteinler kalsiyum alımı ve kemik mineralizasyonu ile ilgilidir. Osteokalsin sadece osteoblastlarda sentezlenir (79). Karboksilatlanmamış osteokalsin, hidroksiapatite bağlanamadığından, osteokalsin serum seviyeleri kemiğin metabolik dönüşümünün iyi bir biyokimyasal belirteçidir (81). Tam gama karboksilasyonu için çok daha düşük K vitamini seviyelerine ihtiyaç duyan kan pıhtılaşma proteinlerinden farklı olarak, osteokalsinin toplam gama-karboksilasyonu için daha yüksek K vitamini seviyeleri gereklidir (82).

3.MATERYAL VE METOD

3.1 Çalışma planı

Bu çalışmada 48 adet Wistar-Albino cinsi erkek sıçan (Düzce Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi) kullanıldı. Çalışma öncesi Düzce Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu'ndan (2019/1/4) gerekli izinler alındı. Çalışma Düzce Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarında yapıldı. Bu çalışmada laboratuvar hayvan bakım ilkeleri izlendi.

Çalışmaya dahil edilen sıçanların ortalama yaşı 2,5 ay (2–3 ay) ve ortalama ağırlıkları 250 gram (200–300 gram) idi. Hayvanlar rastgele 3 gruba ayrılarak her bir kafeste 8 sıçan olacak şekilde laboratuvar ortamında preoperatif 1 hafta süre ile izlendiler. Çalışma süresince sıçanlara limitsiz şekilde musluk suyu (ad libitum) ve standart kemirgen yemi verildi. Hayvanlar kontrollü sıcaklık (23-25 ° C) ve 12:12 saatlik açık / karanlık döngüsü olan bir odada kafeste olacak şekilde takip edildiler. Müdahale öncesi, müdahale sırasında ve müdahale sonrasında hiç bir gruba antibiyotik profilaksisi uygulanmadı. Operasyon sonrası ilk 24 saat içinde sadece kontrol grubu kafesinden bir sıçan öldü ve çalışmanın 1. günü olduğu ve tedavi almayan grup olduğu için hayvan sayısı tamamlandı. Çalışmanın geri kalan bölümünde hiçbir grupta sıçan ölmedi. Takiplerde hiçbir sıçanda yara yeri enfeksiyonu izlenmedi.

Operasyon sonrası 48 adet sıçan, kontrol (grup 1, n:16), periostu sağlam K2 vitamini uygulanan (grup 2, n:16) ve periostu sıyrılmış K2 vitamini uygulanan (grup 3, n:16) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Grup 2 ve 3'teki sıçanlar 30 mg / mL / kg haftada 5 kez gavaj yoluyla beslendi (Şekil 9).



Şekil 9. Periostu sağlam (grup 2) ve periostu sıyrılmış (grup 3) gruplarda gavaj yoluyla K2 vitamini uygulaması

Her bir grup kendi arasında 15. ve 30. gün ötenazi uygulanmak üzere 8'er adet sıçanlı olarak ikiye ayrıldı;

A. Kontrol grup 1a (n: 8): Herhangi bir tedavi uygulanmadı. 15. gün sonunda anestezi/tranklizan altında servikal dislokasyon ile ötenazi uygulanarak radyolojik ve histolojik açıdan değerlendirildi.

A. Kontrol grup 1b (n: 8): Herhangi bir tedavi uygulanmadı. 30. gün sonunda anestezi/tranklizan altında servikal dislokasyon ile ötenazi uygulanarak radyolojik ve histolojik açıdan değerlendirildi.

B. K2+ periost sağlam grup 2a (n: 8): K2 Vitamini 30 mg / mL / kg haftada 5 kez gavaj yoluyla 15 gün uygulandı (**83**). 15. gün sonunda anestezi/tranklizan altında servikal dislokasyon ile ötenazi uygulanarak radyolojik ve histolojik açıdan değerlendirildi.

B. K2+ periost sağlam grup 2b (n: 8): K2 Vitamini 30 mg / mL / kg haftada 5 kez gavaj yoluyla 30 gün uygulandı (**83**). 30. gün sonunda anestezi/tranklizan altında servikal dislokasyon ile ötenazi uygulanarak radyolojik ve histolojik açıdan değerlendirildi.

C. K2+ periost eksiz grup 3a (n: 8): K2 Vitamini 30 mg / mL / kg haftada 5 kez gavaj yoluyla 15 gün uygulandı (**83**). 15. gün sonunda anestezi/tranklizan altında servikal dislokasyon ile ötenazi uygulanarak radyolojik ve histolojik açıdan değerlendirildi.

C. K2+ periost eksize grup 3b (n: 8): K2 Vitamini 30 mg / mL / kg haftada 5 kez gavaj yoluyla 30 gün uygulandı (**83**). 30. gün sonunda anestezi/tranklizan altında servikal dislokasyon ile ötanazi uygulanarak radyolojik ve histolojik açıdan değerlendirildi.

Çalışmada kullanılacak deney hayvanlarının gruplara göre dağılımı Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Çalışmada kullanılacak deney hayvanlarının gruplara göre dağılımı

Gruplar	Sıçan sayısı	Tedavi süresi (gün)	Tedavi
Grup 1 (kontrol) N:16	8	15	Yok
	8	30	Yok
Grup 2 (periost sağlam) N:16	8	15	30 mg/ml/kg/gün
	8	30	30 mg/ml/kg/gün
Grup 3 (periost eksize) N:16	8	15	30 mg/ml/kg/gün
	8	30	30 mg/ml/kg/gün

Sıçanlara ötanazi uygulandıktan sonra sağ femurları kalça ve diz eklemlerinden dezartiküle edildi. Femur üzerindeki yumuşak dokular kallus dokusuna zarar verilmeden nazikçe kemikten sıyrıldı. Tüm femurlar radyolojik ve histolojik olarak incelendi.

3.2.Cerrahi Teknik

Gerekli takip ve hazırlıkları yapılan sıçanlar müdahale odasına alındı. Her bir sıçanın ağırlığı elektronik tartı ile tartılarak anestezi ilaç dozu hesaplandı. Anestezi olarak Ketamin (Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) 50 mg/kg ve Xylazine (Bayer, İstanbul, Türkiye) 10 mg/kg kombinasyonu kullanıldı. Anestezi intraperitoneal olarak sol

kasık bölgesinden uygulandı. Sıçanların sağ diz bölgeleri traş edildikten sonra povidon iodür (Batticon®, ADEKA, Türkiye) ile boyandı (Şekil 10).



Şekil10. Cerrahi öncesi diz bölgesinin traş edilerek hazırlanması

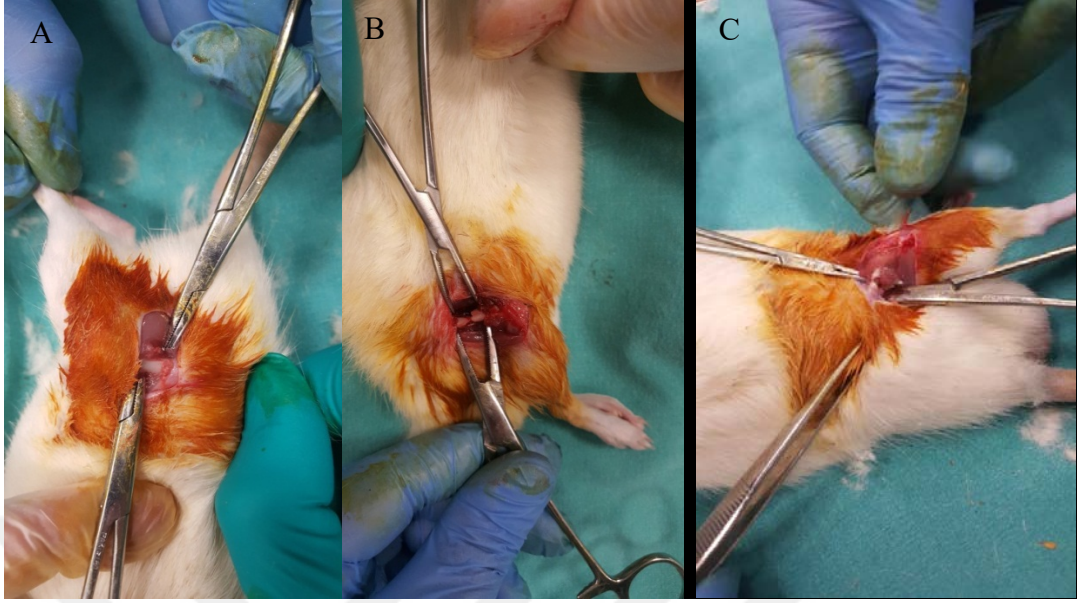
Anteromedial olarak 1.5 cm'lik longitudinal insizyon ile cilt geçildi. Patella medialinden eklem kapsülü açıldı. Patella laterale devrilerek diz fleksiyona alındı. Femur alt uç interkondiller bölge ortaya kondu (Şekil 11).



Şekil 11. Diz anteromedial longitudinal insizyon sonrası patella laterale devrilerek femur interkondiller bölgenin ortaya konulması

Femur kondilleri arasından 1.2 mm'lik Kirschner teli (Tıpméd®, İzmir, Türkiye) femur proksimal bölgeden çıkacak şekilde yerleştirildi. Kanal içinde kalan tel kondilden dışarı taşmayacak şekilde femur kondilleri hizasından kesildi. Periostu eksize edilen grupta bu işleme ek olarak femur lateral longitudinal insizyonla femur

ortaya kondu ve periostu bistüri yardımıyla eksize edildi (Şekil12 A, B, C).



Şekil12. A, B, C. Periostu sıyrılmış K2 vitamini uygulanan (grup 3) gruptaki cerrahi müdahale

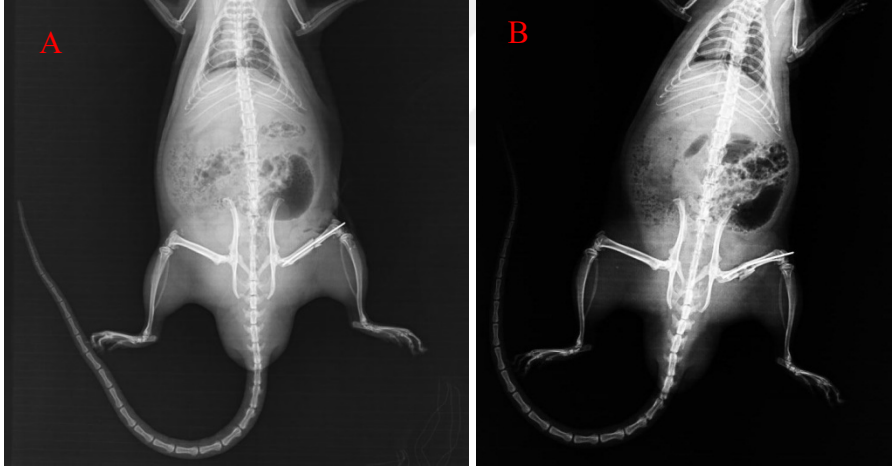
Diz ekstansiyona alınarak patella redükte edildi. Kapsül 3/0 vicryl ile suture edildi. Cilt 2/0 ipek ile kapatıldı. Takiben yara yeri povidon iodyür ile silinerek sıçan ameliyat masasından alındı. Standart kapalı kırık oluşturmak için Bonnarens ve Einhorn tarafından tarif edilen yöntem kullanıldı (84). Buna göre hayvanın sağ femuru özel olarak yaptırılan ve taban kısmı, hayvanın yerleştirildiği kısım, giyotin kısmı ve ağırlık kısmı olmak üzere dört parçadan oluşan künt giyotin sistemine yerleştirildi. Giyotin sisteminin ayar vidaları künt giyotinin sadece 1,5 mm hareket etmesine izin verecek şekilde ayarlandı. 500 gramlık ağırlık 35 cm yükseklikten

serbest düşmeye bırakılarak kapalı kırık oluşturuldu (Şekil 13).



Şekil 13. Kırık modeli oluşturmak için kullandığımız gyotin.

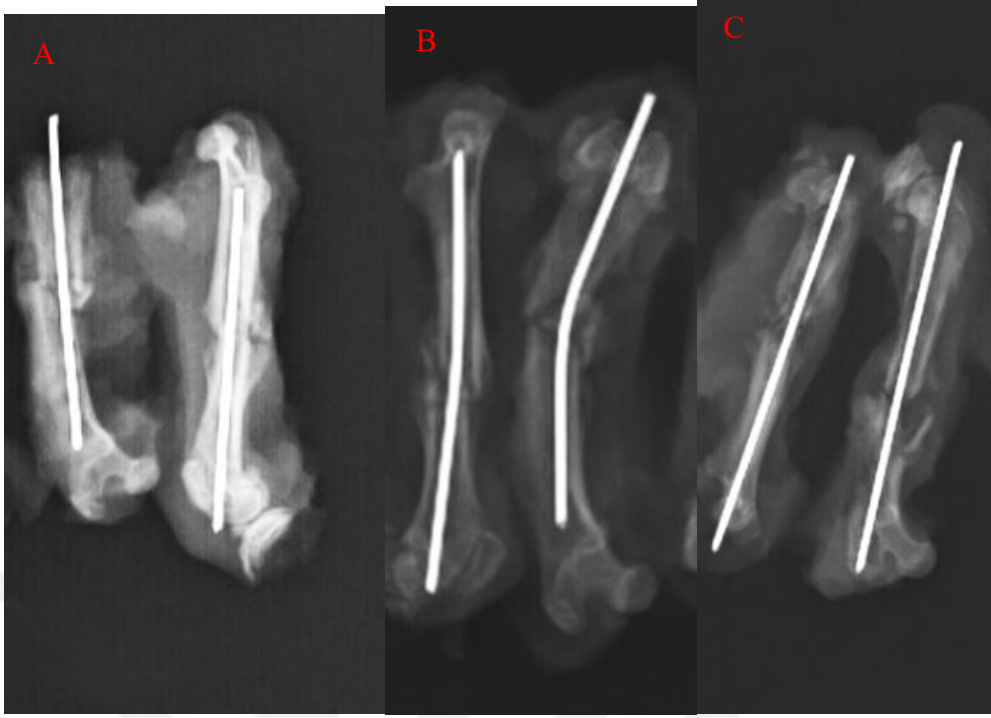
Klinik muayeneyi takiben oluşturulan kırık hemen direk radyografilerle radyolojik olarak doğrulandı (Şekil 14 A,B).



Şekil 14 A, B. Cerrahi sonrası 0. günde kontrol radyografileri, A. Periostu sağlam kapalı kırık modeli, B. Periostu sıyrılmış açık kırık modeli

3.3.Radyolojik İnceleme

Sıçanlardan sakrifiye edilen tüm işlem uygulanmış femurlara 15 ve 30. gün ön arka ve lateral femur grafileri çekildi (Şekil 15 A, B, C) (Şekil 16 A, B, C).



Şekil 15. A, B, C. Cerrahi sonrası 15. gün kontrol radyografileri, A. Kontrol, B. Periostu sağlam K2 vitamini uygulanan kapalı kırık modeli, C. Periostu sıyrılmış K2 vitamini uygulanan açık kırık modeli



Şekil 16. A, B, C. Cerrahi sonrası 30. gün kontrol radyografileri, A. Kontrol, B. Periostu sağlam K2 vitamini uygulanan kapalı kırık modeli, C. Periostu sıyrılmış K2 vitamini uygulanan açık kırık modeli

Radyolojik skorlamada Lane ve Sandhu'nun derecelendirme sistemi kullanıldı (Tablo 3) **(85)**. Skorlama, çalışmadan bağımsız iki ayrı ortopedist tarafından değerlendirildi.

Tablo 3.Radyolojik skorlamada Lane ve Sandhu'nun derecelendirme sistemi

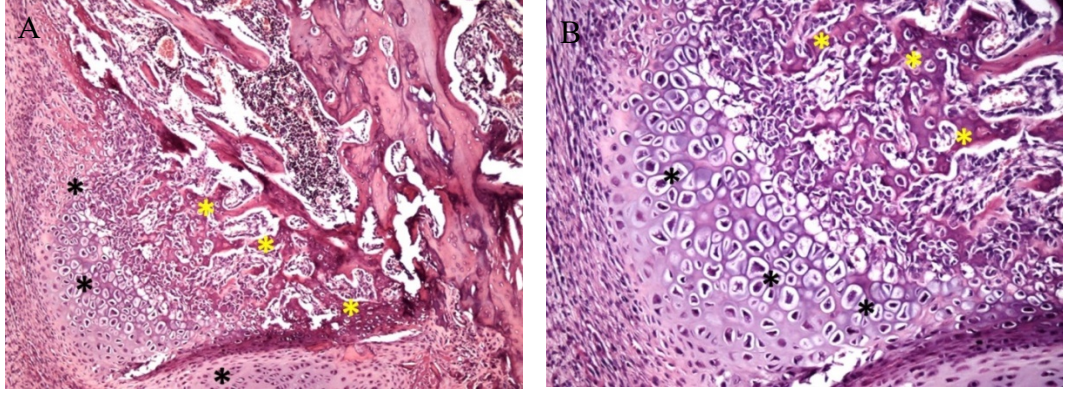
Skor	Radyolojik bulgular
0	İyileşme yok
1	Kallus formasyonu
2	Kemiksel kaynama başlangıcı
3	Kırık hattının kaybolmaya başlaması
4	Tam kemiksel kaynama

3.4.Histopatolojik inceleme

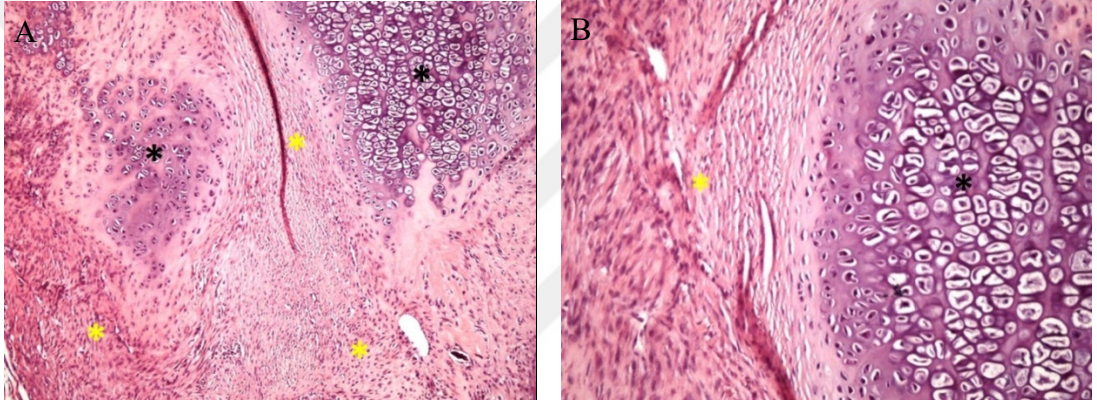
Tüm kırık femurları örten yumuşak dokular, periostu çıkarmadan sıyrıldı ve K teli kallus dokusuna zarar vermeden dikkatle çıkarıldı. % 7 lik formik asitte dekalsifiye etmeden önce femurlar % 4 paraformaldehitte 4°C de 48 saat fikse edildi. Dekalsifikasyon işleminden sonra örnekler parafin blok içine gömüldü ve 7 µm kesit alındı. Hematoksilen ve eozin boyası ile boyandı. Kırık iyileşmesi histopatolojik olarak Hue ve arkadaşları'nın önerdiği skorlama sistemi kullanılarak değerlendirildi **(86)**. (Tablo 4) (Şekil17 A, B) (Şekil18 A, B) (Şekil19 A, B) (Şekil 20 A, B) (Şekil 21 A, B) (Şekil 22 A, B).

Tablo 4. Hue ve arkadaşlarının kırık iyileşmesi histopatolojik skorlama sistemi

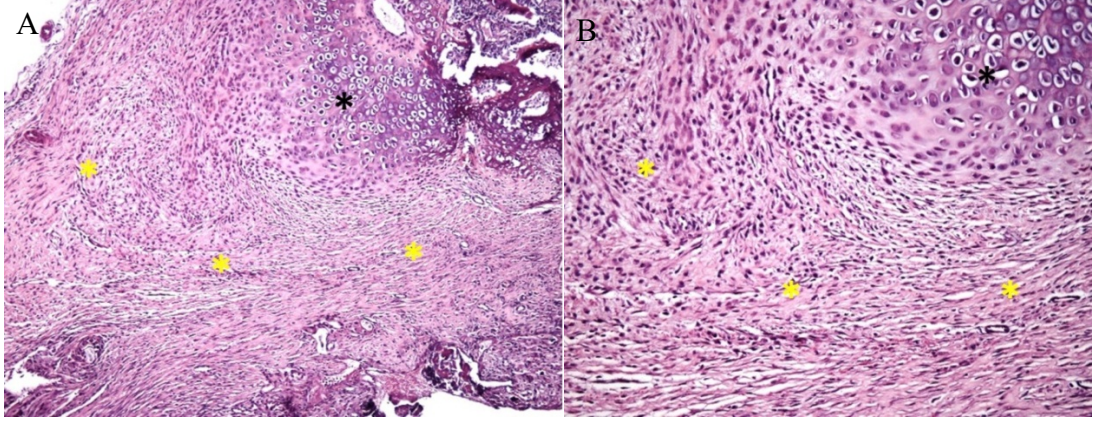
Skor	Kırık bölgesi histopatolojik bulguları
1	Fibröz doku
2	Ağırlıklı fibröz doku ve az oranda kıkırdak doku
3	Eşit miktarda fibröz doku ve kıkırdak doku
4	Kıkırdak doku
5	Ağırlıklı olarak kıkırdak ve az miktarda immatür (woven) kemik
6	Eşit oranda kıkırdak ve immatür kemik
7	Ağırlıklı olarak immatür kemik ve az oranda kıkırdak
8	Tamamen İmmatür (woven) kemik
9	İmmatür kemik ve az miktarda matür kemik
10	Matür (lamellar) kemik



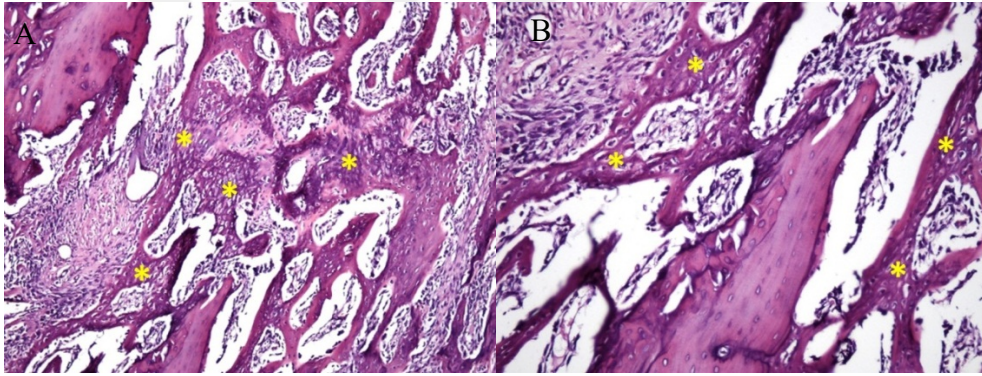
Şekil 17. A, B. Kontrol 15. gündeki kallusun histopatolojik görünümü, kıkırdak (siyah yıldız) ve immatür kemik dokusu (sarı yıldız) eşit oranda izlenmektedir (skor 7), A. (HE, x100), B. (HE, x200).



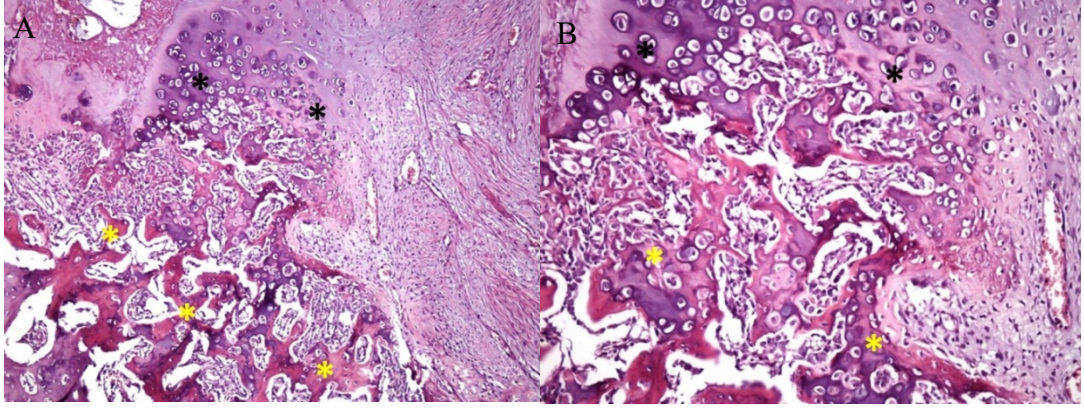
Şekil 18 .A, B. Periost sağlam bırakılarak yapılan işlem sonrası 15. gündeki kallusun histopatolojik görünümü, kıkırdak (siyah yıldız) ve fibröz doku eşit oranda (sarı yıldız) dikkati çekmektedir (skor 2), A.(HE, x100), B. (HE, x200).



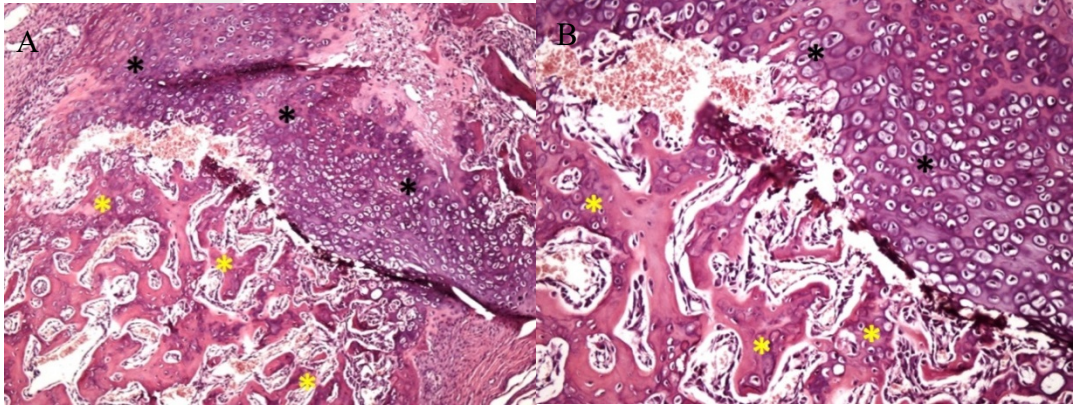
Şekil 19. A, B. Periost eksizyonu sonrası 15. gündeki kallusun histopatolojik görünümü, yer yer kıkırdakda (siyah yıldız) içeren fibröz dokudan baskın (sarı yıldız) alanlar izlenmektedir (skor 2), A.(HE, x100), B. (HE, x200).



Şekil 20. A, B. Kontrol 30. gündeki kallusun histopatolojik görünümü, immatür kemik dokusundan baskın (sarı yıldız) görünümündedir (skor 9), A.(HE, x100), B. (HE, x200).



Şekil 21. A, B. Periost sağlam bırakılarak yapılan işlemi takiben 30. gündeki kallusun histopatolojik görünümü, yer yer kıkırdakda (siyah yıldız) içeren immatür kemik dokusundan (sarı yıldız) baskın alanlar görülmektedir (skor 8), A.(HE, x100), B. (HE, x200).



Şekil 22. A, B. Periost eksizyonu takiben 30. gündeki kallusun histopatolojik görünümü, kıkırdak (siyah yıldız) ve immatür kemik dokusu (sarı yıldız) eşit oranda izlenmektedir (skor 7), A.(HE, x100), B. (HE, x200).

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartil range) yanı sıra Shapiro–Wilk normallik testi ile değişkenlerin

dağılımına bakılmış, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.



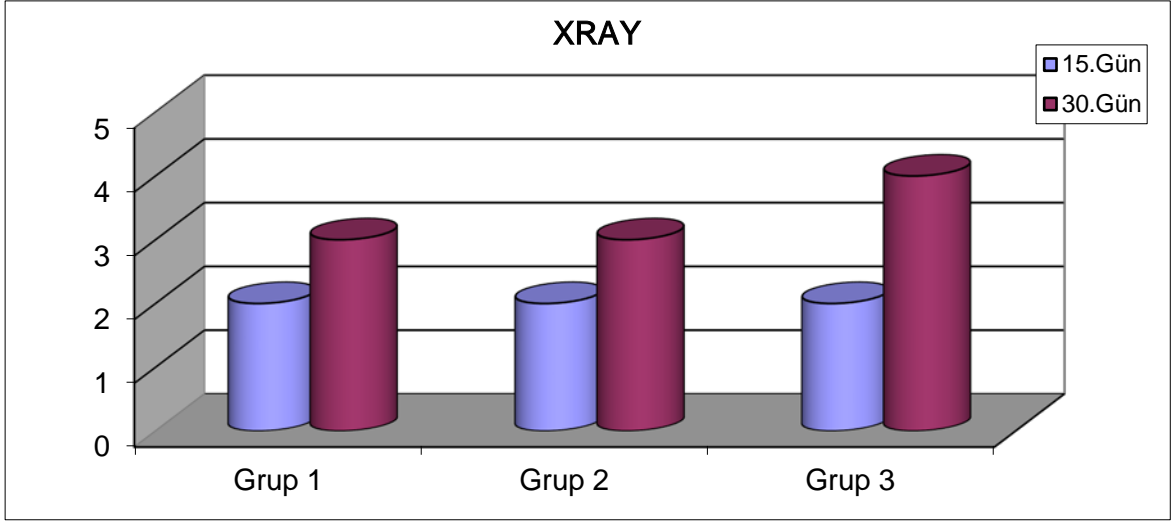
4.BULGULAR

Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün 15. gün ortalama radyolojik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,065). Ayrıca grup 1, grup 2 ve grup 3'ün 30.Gün ortalama radyolojik değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,099). Grup 1'in 15. günden 30. güne ortalama radyolojik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,088). Grup 2'nin de 15. günden 30. güne ortalama radyolojik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,453). Grup 3'ün 30. gün ortalama radyolojik değerleri 15. gün ortalama radyolojik değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,02) (Tablo 5) (Şekil 23) (Şekil 24).

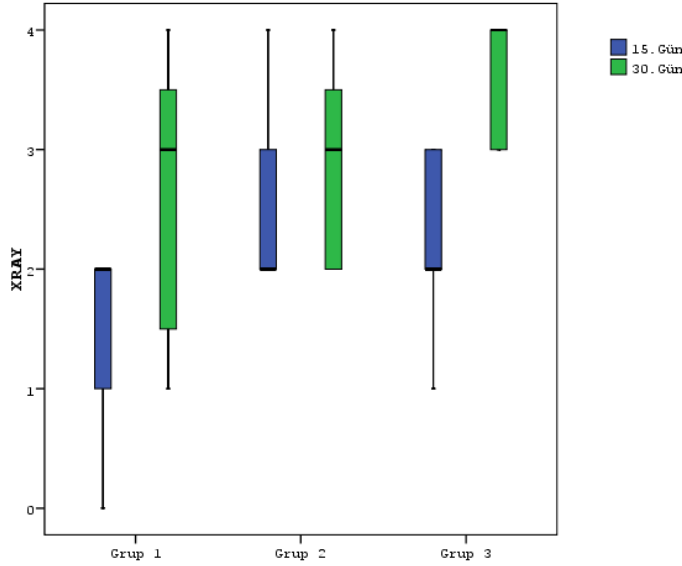
Tablo 5. Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün 15 ve 30. gün ortalama radyolojik değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.

	Radyolojik değer	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p*
15.Gün	Ort±SS	1,50±0,76	2,50±0,93	2,25±0,71	0,065
	Median (IQR)	2 (1-2)	2 (2-3,5)	2 (2-3)	
30.Gün	Ort±SS	2,63±1,19	2,88±0,84	3,63±0,52	0,099
	Median (IQR)	3(1,25-3,75)	3 (2-3,75)	4 (3-4)	
	p‡	0,088	0,453	0,02	

*Kruskal Wallis testi ‡Mann Whitney U Testi

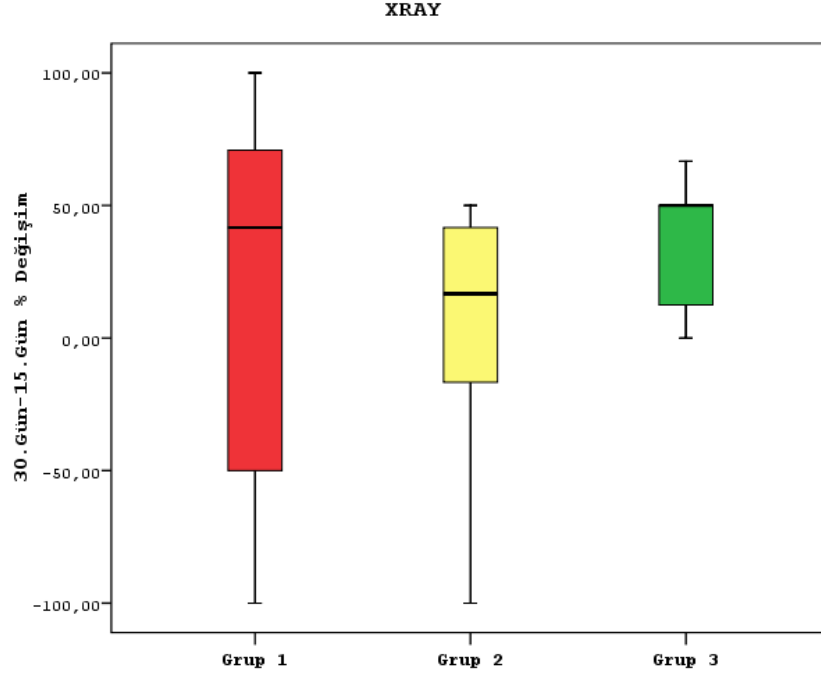


Şekil 23. Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün 15 ve 30. gün ortalama radyolojik değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 24. Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün 15.günden 30. güne ortalama radyolojik değerlerinin değişimi.

Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün 30.Gün-15.Gün ortalama % değişim radyolojik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,383$) (Şekil 25).



Şekil 25. Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün 30. gün-15. gün ortalama % değişim radyolojik skor değerleri

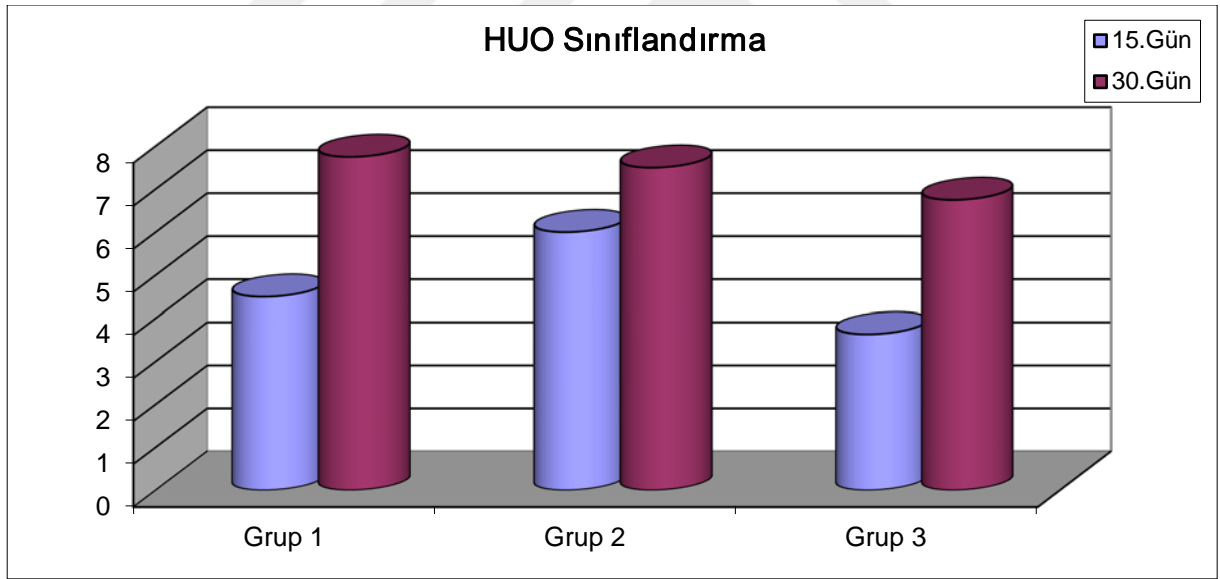
Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün 15. gün ortalama histopatolojik skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,043$). Grup 3'ün ortalama histopatolojik skorları, grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,021$), diğer grupların ortalama histopatolojik skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün 30. gün ortalama histopatolojik skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,592$). Grup 1'in 30. gün ortalama histopatolojik skorları 15. gün ortalama histopatolojik skorlarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,035$). Grup 2'nin 30. gün histopatolojik skorları 15. gün histopatolojik skorlarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,026$). Grup 3'ün 30. gün histopatolojik skorları 15. Gün histopatolojik skorlarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,035$) (Tablo 6) (Şekil 26) (Şekil 27).

Tablo 6. Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün 15 ve 30. gün ortalama histopatolojik değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.

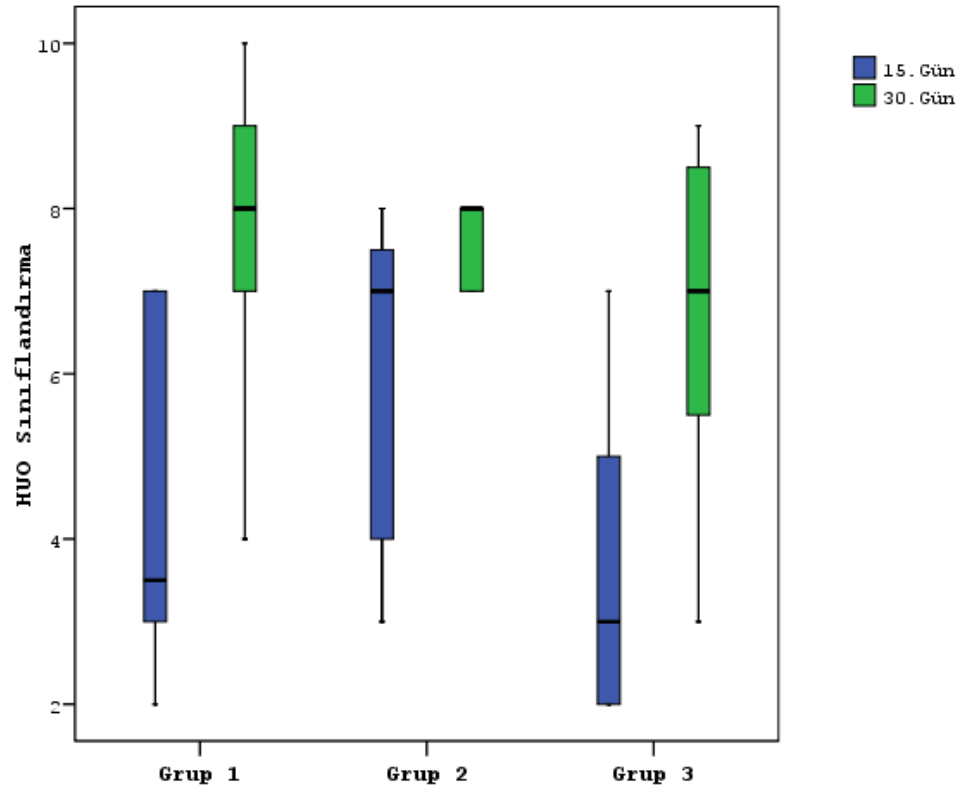
HUO Sınıflandırma	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p*
Ort±SS	4,50±2,14	6,00±2,00	3,63±2,13	
Gün	Median (IQR)	7 (4-7,75)	3 (2-6)	43
Ort±SS	7,75±1,91	7,50±1,69	6,75±2,19	
Gün	Median (IQR)	8 (7-9)	4,75-8,75)	92
p‡	0,035	0,026	0,035	

*Kruskal Wallis testi ‡Mann Whitney U Testi

Dunn's Çoklu Karşılaştırma testi	15.Gün
Grup 1 / Grup 2	0,102
Grup 1 / Grup 3	0,269
Grup 2 / Grup 3	0,021

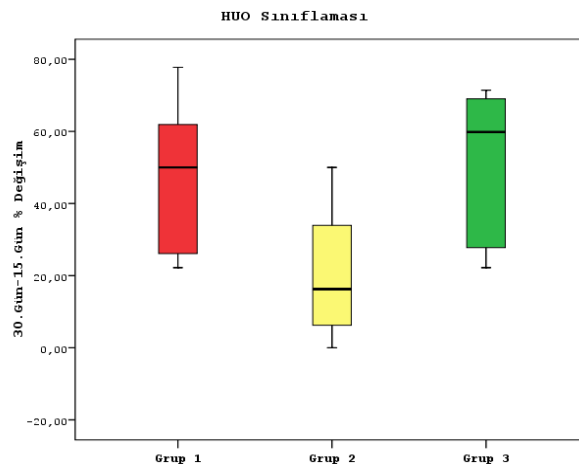


Şekil 26. Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün 15 ve 30. gün ortalama histopatolojik değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 27. Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün 15.günden 30. güne ortalama ortalama histopatolojik değerlerinin karşılaştırılması

Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün 30. gün-15. gün ortalama % değişim histopatolojik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,076$) (Şekil 28).



Şekil 28. Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün 30. gün-15. gün ortalama % değişim histopatolojik değerleri

5.TARTIŞMA

Kırık iyileşmesi ortopedi ve travmatolojinin en ilgi çekici konularından biridir. Günümüzde halen yoğun araştırmaların yapıldığı bir alandır. Kırık iyileşmesine etki eden faktörler ve bunların etki mekanizmaları hakkında literatürde sayısız yayın mevcuttur (88,88,89,90). Kırık iyileşmesi özellikle yaşlı bireylerde düşük kemik kalitesi, osteoporoz, kemik oluşumundaki azalma, gecikmiş periost reaksiyonu ve hücre farklılaşması, bozulmuş kemik şekillenmesi ve ayrıca mezenşimal hücrelerin sayısında ve bölünme kapasitesindeki azalma gibi komplikasyonlar sebebiyle yavaş seyretmekte ve bu durum hastaların yaşam kalitesini oldukça düşürmektedir (91). Kırık iyileşmesi, pek çok faktörün bir arada etkileşimde bulunduğu bir süreci ifade eder. Bu sürecin değişik basamaklarına etki eden birçok tedavi, fiziksel ve biyolojik terapi yöntemleri vardır (92). Kırık iyileşmesi üzerine yapılan araştırmaların sayısı hergün artmasına rağmen, tam anlamıyla anlaşılabilen kırık iyileşmesi mekanizması ve bu mekanizmada etkili olan faktörler hala merak konusudur. Yaşlı hastalarda ve kemik rejenerasyonunun bozulduğu genç hastalarda kemik iyileşmesini uyarmak ve aktifleştirmek için kemik metabolizmasını arttırabilen ürünler kullanılmaktadır (93).

Dengeli bir kalsiyum ve D vitamini homeostazı, sadece kemik remodelizasyonu, kemik rezorbsiyonunun fizyolojik süreci ve yaşam boyunca sürekli olarak kemiği yenileyen kemik oluşumu için değil, aynı zamanda normal kırık iyileşmesi için kritik öneme sahiptir (92). Kalsiyum ve D vitamini takviyesinin genel sağlık üzerindeki etkisi yadsınamaz iken sadece kalsiyum ve D vitamini kombinasyonunun erkek, pre-postmenopozal kadınların kırık insidanslarının üzerine olumlu etkisi olduğuna karar vermek için yeteri kadar kanıt yoktur (94). K Vitamini, filokinon (K1), menakuinonlar (K2) ve menadion (K3) dahil olmak üzere yapısal olarak benzer, yağda çözünebilen, 2-metil-1,4-naftokinonların bir ailesidir (71, 95). K1 vitamini agregasyon proteinlerinin üretimini sağlanmasında rol oynarken, 1997'de K2 vitamininin keşfi ile bu vitaminin iki önemli fizyolojik görevi daha olduğu tespit edilmiştir; kalsiyumu kemiklere yönlendirmek ve osteokalsin proteinini aktive ederek kalsiyumun kemiklerde kullanılmasını sağlamaktır (77).

Yaptığımız çalışmada, ortalama yaşı 2,5 ay (2–3 ay) ve ortalama ağırlıkları 250 gram (200–300 gram) olan 48 adet Wistar-Albino cinsi erkek sıçan üzerinde açık (periost eksiz) ve kapalı kırık (periost sağlam) modeli oluşturarak K2 vitaminin kırık iyileşmesi üzerine etkisi incelendi. Sıçanlara cerrahi öncesi ve sonrası antibiyotik profilaksisi verilmedi. Operasyon sonrası 48 adet sıçan, kontrol (grup 1, n:16), periostu sağlam + K2 vitamini uygulanan (grup 2, n:16) ve periostu sıyrılmış +K2 vitamini uygulanan (grup 3, n:16) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Her bir grupta kendi arasında 15. gün ve 30. gün 8'er sıçan olmak üzere ötenazi uygulandı. Radyolojik skorlamada Lane ve Sandhu'nun derecelendirme sistemi ve histopatolojik olarak Hue ve arkadaşları'nın önerdiği skorlama sistemi kullanılarak değerlendirildi.

K2 vitamini, γ -karboksilazın bir kofaktörü olarak bilinir; osteokalsin moleküllerindeki glutamik asit (Glu) kalıntısını γ -karboksiglütamik aside (Gla) dönüştürür ve bu nedenle osteokalsinin γ -karboksilasyonu için esastır. Bu nedenle, K2 vitamininin kemik oluşumundaki rolünün, osteokalsinin γ -karboksilasyonu için temel bir kofaktör olduğu düşünülmektedir (95). Tam gama karboksilasyonu için çok daha düşük K vitamini seviyelerine ihtiyaç duyan kan pıhtılaşma proteinlerinden farklı olarak, osteokalsinin toplam gama-karboksilasyonu için daha yüksek K vitamini seviyeleri gereklidir (82). Binkley ve arkadaşları tarafından yapılan bir klinik çalışmada, ortalama bir Amerikan diyetini yiyen sağlıklı sağlıklı 219 yetişkinde K vitamini diyetinin alımı, normal protrombin süresini korurken, osteokalsinin gama karboksilasyonu için yetersiz bulunmuştur (96). Serum glutamik asit altında karboksilatlanmış osteokalsin seviyesinin yükselmesi, K vitamini eksikliğin göstergesidir ve sağlıklı yaşlı kadınlarda düşük kemik mineral yoğunluğu (BMD) ve artmış kırık riski ile ilişkilidir (97). Hipoprotrombinemili sıçanlara oral yoldan menadion (K3) veya K2 (0.1 mg / kg) verilip, karaciğerdeki emilim ve konsantrasyonun karşılaştırıldığı deneysel çalışmada en güçlü formun K2 vitamini olduğu belirtilmiştir (98).

Hayvan deneyleri ve klinik çalışmalarla K2 vitamininin hiperkoagülasyona etkisi ve güvenliği ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. İnsanlarda hiperkoagülasyona ilişkin K2 vitamini güvenliği değerlendirildiğinde, 40 mg / gün'ü aşan dozajları kullanan çok sayıda klinik denemelerden, herhangi bir hiperkoagülatif bir durumla

ilişkili bir yan etki raporu bulunmamıştır (78, 91, 94, 99) Hem hayvan hem de klinik çalışmalar, K2 vitamininin anormal hemostatik aktiviteye sahip olmadığı sonucunu desteklemektedir. Ronden ve arkadaşları hayvan modeli çalışmasında, 10 gün boyunca günde 250 mg / kg vücut ağırlığı dozunda sıçanlara verilen vitamin K2'nin, kan pıhtılaşma özelliklerinde veya trombosit agregasyonunda kayda değer bir değişiklikle sonuçlanmadığını belirtilmiştir (100). Benzer şekilde, 29 yaşlı, osteoporotik hastaya 12 hafta boyunca K2 vitamininin (günde üç kez 15 kez, öğünlerden 30 dakika sonra) verildiği ve hemostatik dengede herhangi bir değişiklik olup olmadığına bakılan klinik çalışmada, 12 haftalık uygulamadan sonra, tüm hemostatik markerlerin normal aralıkta kaldığı belirtilmiştir (94). Ushiroyama ve arkadaşlarının postmenopozal kadınlarda K2 (45 mg / gün) ve D3 (1 mcg / gün) vitaminlerinin BMD üzerindeki etkilerini inceleyen bir başka klinik çalışmada da hemostatik ölçümler incelenmiştir. Hem pıhtılaşma hem de fibrinolizde artışlar kaydedildiği, ancak herhangi bir ters reaksiyon gözlenmeden normal aralık içinde ve dengede kaldığı sonucuna varıldığı vurgulanmıştır (78).

Vitamin K2'nin insan osteoblastlarında en önemli kemik mineralizasyonu indükleyicisi olduğu gösterilmiştir (101). Bununla birlikte K2 Vitamini, 1-alfa-25-dihidroksivitamin D3 ile birlikte osteokalsin üretimini arttırdığı gösterilmiştir (102). Osteoblastik ve osteoklastik aktivite üzerine yapılan in vitro çalışmalar, K2 uygulamasının, osteokalsin içeren gamma-karboksiglütamik asidi, insan osteoblastları üzerinde, gamma-karboksiglütamik asidi bırakarak, 1-alfa-25 dihidroksivitamin D3 ile indüklenen osteokalsinin gama karboksilasyonuna yol açtığını göstermiştir (103). Çeşitli türlerden deneyler kullanılarak yapılan in vitro çalışmalar, K2 vitamininin kemiğin osteoklastogenezini inhibe ettiğini göstermektedir (104). Hara ve arkadaşları, farede 1,25 dihidroksivitamin D3'ün doza bağlı bir inhibisyonunun, çok çekirdekli osteoklast benzeri hücre oluşumunu uyardığını belirtmişlerdir. K2 vitamini ile osteoklastik inhibisyon mekanizması, hücre toksisitesine bağlı değildir ve hücre proliferasyonunu etkilememiştir (79,105).

K2'nin osteoklastik inhibitör etkisi, yapısına özgüdür. K1 Vitamini, kemik emilimini ve çok çekirdekli osteoklast benzeri hücre oluşumunu etkilemez (79). Fare hücre kültürleriyle yapılan in vitro çalışmalar, sırasıyla kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiği gösterilen prostaglandin E2 (PGE2) sentezinde, K2'nin doza bağlı bir

inhibisyonu olduğunu belirtmişlerdir (105). Ayrıca, 1,25-dihidroksivitamin D3 kaynaklı PGE2 üretiminin K2 tarafından inhibe edilmesinin, siklooksijenaz-2 ekspresyonunun inhibisyonuna bağlı olduğu belirtilmiştir (106). İnsan kemik iliği hücre kültürü ile ilgili daha ileri araştırmalar, osteoklast oluşumunun inhibisyonunun, hücre ölümündeki bir artıştan değil, nükleer faktör kappa B ligandının (RANKL) ve bununla ilişkili osteoklast farklılaşmasının reseptör aktivatörünün (osteoklastogenez için kritik) üretiminde bir düşüşe bağlı olduğuna dair kanıtlar olduğunu belirtmişlerdir (107). İn vitro çalışmalar için bulunan kemik rezorpsiyonunun inhibe edilmesine bağlı olarak kemik kaybının önlenmesi, iki hafta boyunca K2 vitamini (50 mg / kg) ile beslenen ovariektomize edilmiş sıçanlarla yapılan in vivo çalışmalar ile doğrulanmıştır (108).

K vitamininden fakir olan bir diyetle beslenen sıçanlarda yapılan çalışmalar, karaciğere kıyasla femur kemik metabolizması için daha fazla miktarda K vitamini gerektiği belirtmişlerdir (109). Iwasaki ve arkadaşları tarafından yapılan hayvan modeli çalışmasında, nörektomize sıçanlarda, 7 ile 42 gün boyunca K2 vitamininin (10 veya 30 mg / kg) oral tatbik edilmesinin kemik kütlelerini arttırdığı ve immobilize tibiada sekonder süngerimsi mikroyapıyı muhafaza ettiği gösterilmiştir. Bu çalışmada, 30 mg / kg K2 grubunda, trabeküler sayı ve kalınlık artmış ve osteoblastın neden olduğu mineralizasyon artmıştır. Buna ek olarak, 42. günde kemik başına osteoklast yüzeyi, kemik periyodu başına osteoklast sayısı ve mineral absorpsiyon oranı kontrollerde azaldığı ve kemik dönüşümünün baskılandığı gösterilmiştir. Düşük doz K2 vitaminin ise, kemik rezorpsiyonunu arttırmadan mineral absorpsiyon oranı ve kemik oluşum oranını arttırdığı belirtilmiştir. Sonuç olarak yapılan bu çalışmada, K2 vitaminin oral uygulamasının, trabeküler kemik kaybını azalttığı, osteoblast fonksiyon bozukluğunu önlediği, kemik oluşum oranını arttırdığı ve bir immobilizasyon modelinde trabeküler mikroyapıyı koruduğu belirtilmiştir (110).

Yapılan başka bir hayvan modeli çalışmasında, orkşidektomize sıçanlara haftada iki kez 10 hafta tatbik edilen K2 Vitaminin (30 mg / kg), endokortikal kemik rezorpsiyonun baskılandığı ve trabeküler kemik döngüsün indüklendiği belirtilmiştir. Ayrıca, siyatik-nörektomize ve orkiektomize edilmiş sıçanlarda K2 vitamini kemik rezorpsiyonunu bastırdığı ve kemik oluşumunu uyardığı belirtilmiştir. Kanıtlar

K2'nin orşiektomi veya nörektomi yapılan sıçanlarda kemik oluşumunu arttırdığı ve kemik rezorpsiyonunu önlediğini göstermektedir (111).

K2 Vitamini, özellikle osteoporozda kemik gelişimi üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir ve asya ülkelerinde osteoporoz için en sık kullanılan tedavilerden biri olarak belirtilmiştir (94). Postmenopozal Osteoporozun Sıçan Modeli çalışmaları incelendiğinde, östrojen eksikliği, osteoklastlarda ve trabeküler kemik kaybında artışa yol açan artmış kemik döngüsü ile sonuçlanır. Artmış kırık riski ile karakterize edilen menopoz sonrası osteoporoz, yumurtalıkları alınmış hayvanlar kullanılarak doğru bir şekilde modellenebilir. K2 vitamini uygulamasının sıçanlarda ovariektomi ile indüklenen kemik kaybını önlediği gösterilmiştir (108, 112, 113, 114). Akiyama ve arkadaşları tarafından yapılan hayvan çalışmasında, 50 mg / kg K2 vitamininin, trabeküler sayısında ve femurun kemik mineral yoğunluğunda beklenen düşüşü inhibe ettiği ve sadece iki haftalık bir süre zarfında ovariektominin neden olduğu diğer kemik parametrelerini arttırdığı gösterilmiştir (108). Buna karşın, Binkley ve arkadaşları, overektomi uygulanmış sıçanlarda kemik döngüsü veya distal femur BMD yoğunluğu üzerinde bir fayda sağlamadığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada üç ay boyunca yaklaşık olarak kayda değer bir K2 dozu (50 mg / kg) kullanılmıştır. Yazarlar bu farklı sonuçların üç faktörle açıklanabileceğini öne sürmüşlerdir. İlk olarak, vitamin D3- (önceki çalışmalarda 2,4 IU / g, Binkley ve diğerleri tarafından 2,2 IU / g) ve kalsiyum- (önceki çalışmalarda% 0,02-0,5 ile Binkley ve diğerleri tarafından% 1) arasındaki hafif farklılıkları nedensel bir faktör olarak belirtmişlerdir. İkincisi, farklı bir sıçan suşu kullanılması, daha önceki pozitif çalışmalar negatif çalışma ile aynı sıçan suşunu kullanmasına rağmen tutarsızlığa neden olabilir (54). Üçüncüsü, çalışmanın uzunluğu, Binkley'in çalışması Akiyama'nın iki haftalık çalışmasına göre bir ay olması, eşitsizliğe katkıda bulunabilir (115). Bununla birlikte, daha önceki çalışmalarda etkinlik için minimum altı ay olduğu ve sonraki çalışmalarla desteklendiği, 30 mg / kg dozajda altı ay sonra etki gösterdiği bulunmuştur (114, 116). Binkley ve arkadaşlarının olumsuz sonuçlarına rağmen, son çalışmalar, açıkça göstermiştir ki altı ay boyunca K2 vitamininin (30 mg / kg), overektomi uygulanmış sıçanlarda kemik kaybını ve omurga ve femur kırılmasını önlediği belirtilmiştir (114). Sekiz hafta boyunca oral olarak 1-25 dihidroksivitamin D3 (haftada üç kez 0.3 mcg / kg) ile kombinasyon halinde sekiz hafta boyunca oral

olarak K2 (30 mg / kg) verilen ovariektomize edilmiş sıçanlar, anlamlı derecede daha yüksek bir BMD, kortikal kalınlık ve kemik mukavemeti göstermişlerdir (117). Diğer bir hayvan çalışmasında ise 8 hafta boyunca K2 vitamini (haftada iki kez subkutan olarak 30 mg / kg) verilmiş olan orkiektomize edilmiş sıçanlar, kanselloz kemik hacminde, K vitamini verilmeyen orkiektomize edilmiş sıçanlara kıyasla anlamlı bir artış olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar, K2 vitaminin kanselloz kemiğin korunmasında kortikal kemiğe göre daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır (118). Yaşlı erkek sıçanlarda, kalsiyum eksikliği olan bir diyet BMD'de yüzde 12'lik bir azalmaya neden olduğu ve bu da sekiz hafta içinde K2 vitamini (günde 30 mg / kg) uygulanarak tersine çevrildiği belirtilmiştir (119).

Kemik kaybı, klinik pratikte kortikosteroid kullanımının yan etkilerinden biridir. Hasar osteoblastik aktivitedeki ve kemik oluşumundaki bir azalmadan kaynaklanmaktadır (120, 121). Prednizolon (3 veya 30 mg / kg) ve K2 (15 mg / kg) vitamininin sekiz hafta boyunca uygulanması, trabeküler kemikte BMD kaybını tamamen inhibe ettiği, ancak veriler K2 vitaminin subkortikal kemik kaybı üzerindeki etkisinin olmadığını göstermiştir (122). Bu sonuçlar, Hara ve arkadaşları tarafından, dokuz hafta boyunca prednisolon (7 mg / kg / gün) ve K2 vitamini (17 mg / kg / gün) verilen sıçanlar üzerindeki önceki çalışmalarla olumlu bir şekilde karşılaştırılmıştır. Bu kombinasyon, femur ve tibiaların uzunluk, kuru ağırlık ve kemik yoğunluğundaki düşüşü önemli ölçüde inhibe ettiği ve idrar gama-karboksiglütamik asitte (Gla) azalmayı tamamen inhibe ettiği belirtilmiştir. Buna ek olarak K2 Vitamini (0.4, 10 ve 50 mg / kg / gün) femurdaki kalsiyum içeriğinin azalmasını önemli ölçüde inhibe ettiği vurgulanmıştır (105). Kokai ve arkadaşları tarafından yapılan hayvan çalışmasında, transgenik farelere 12 hafta boyunca 0.05 mg / 100 g yem (kontrol grubu) veya 20.0 mg / 100 g yem (deney grubu) dozunda K2 vitamini verilmiştir. Kemik mineralizasyonundaki azalma, yüksek K vitamini grubunda kısmen dengelenmiştir. Mikro bilgisayarlı tomografide hem kortikal hem de trabeküler kemik artışı görüldüğü vurgulanmıştır (123).

Bazı insan çalışmalarında da, osteoporoz tedavisinde K2 vitamininin oldukça etkili olduğu belirtilmiştir (78, 91, 94, 99, 124, 125). Shiraki ve arkadaşlarının yaptığı randomize, bir klinik çalışmada 241 osteoporotik kadına 45 mg / gün K2 vitamini - 150 mg element kalsiyum (tedavi grubu; n = 120) ve 150 mg element

kalsiyum (kontrol grubu; n = 121) verilmiştir. İki yıl sonra, K2 vitaminin lomber BMD'yi koruduğu gösterilmiştir. K2 alan hastalar da anlamlı olarak daha düşük kırık insidansı yaşamışlardır (sırasıyla tedavi ve kontrol gruplarında sırasıyla% 10 ve% 30) **(91)**. Çift kör, plasebo kontrollü, 24 haftalık diğer bir klinik çalışmada osteoporozu olan 80 hastaya 90 mg / gün K2 vitamini veya plasebo verilmiştir. İkinci metakarpal BMD, plaseboya göre yüzde $2,20 \pm 2,48$ oranında artarken, plasebo grubunda ise yüzde $7,31 \pm 3,65$ oranında azalma olduğu belirtilmiştir **(99)**.

Postmenopozal kadınlarda osteoporoz insidansı yüksektir. Bazı çalışmalar, K2 vitamininin menopoz sonrası osteoporotik kadınlarda kemik kaybında önemli düşüşler sağlayabildiğini göstermiştir. Ushiroyama ve arkadaşları tarafından yapılan kontrollü bir klinik çalışmada, 172 osteoporotik / osteopenik kadın(BMD <0.98 g / cm²) rastgele, 24 ay boyunca K2 vitamini(45 mg / gün), 1 alfa hidroksikolekalsiferol D3 vitamini (1 mcg / gün), her kişi ve plasebo grubu olmak üzere gruplara ayrılarak tedavi etmişlerdir. Kombinasyon tedavisi BMD'de % 4.92 ± 7.89 'luk bir artışa neden olurken, K2 vitamini yalnız başına BMD'de yalnızca % 0.135 ± 5.44 artışla sonuçlandığı - ancak istatistiksel olarak başlangıç değerlerinden daha yüksek olmadığı belirtilmiştir. Ancak, 18 ve 24 aylık değerlendirmelerde, BMD K2 grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada, K2 ve D3 vitaminlerinin kombinasyonun tek başına takviyeden daha koruyucu olduğu sonucuna varılmıştır **(78)**.

Osteoporoz tedavisinde bir dizi bifosfonat preparatı (etidronat, alendronat ve risedronat) kullanılmaktadır. Bu ilaçların, genellikle BMD'yi arttırmada K vitamininden daha etkili olduğu düşünüldüğü halde, bununla sinerjistik olarak çalıştığı görülmektedir. Son zamanlarda Iwamoto ve arkadaşlarının, menopoz sonrası 98 hastada randomize bir klinik çalışmasında, osteoporotik kadınların K2 vitamini (45 mg / gün) alan 23 denek (2/23) ve etidronat alan 25 denek (2/25) hastayı sadece kalsiyum laktat (2g / gün) alan 24 (6/24) hastayla karşılaştırdıklarında kırılma oranlarında anlamlı azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Kırık oranı, K2 vitamini ve etidronat kombinasyonu ile 26 kişide (1/26) daha da azaldığını belirtmişlerdir **(126)**. Alendronat (Fosamax®) osteoklastların apoptozisini indükleyerek kortikal kemik büyümesini teşvik eder. K2 vitamininin trabeküler ve kortikal kemik oluşumunda bifosfonatlara ve osteoklastların apoptozisine etki etmediği gösterilmiştir. Aslında

yazarlar, K2 vitamini ve bifosfonatların kombinasyonunun osteoporozun önlenmesinde ilave bir etki yaratabileceği sonucuna varmışlardır (106).

Glukokortikoidlerin kullanımı ilaca bağlı sekonder osteoporozun en yaygın sebebidir (127). Glukokortikoidlerin uzun süre kullanılması, yaklaşık% 4'lük kemik mineral yoğunluğunda bir azalmaya yol açabilir (128). Bazı çalışmalar, K2 vitamininin, prednizolon ile tedavi edilen hastalarda BMD kaybını belirgin şekilde etkilediğini belirtmişlerdir. Yonemura ve arkadaşları kronik glomerülonefrit tanısı almış 60 hastayı dört gruba [kontrol, 1-alfa-hidroksivitamin D3 (0.5 mcg / gün), K2 vitamini (45 mg / gün) veya D3 +K2 vitamini] randomize olarak ayırdıkları klinik çalışmada, hastalara eşzamanlı olarak dört hafta boyunca maksimum 40 mg olmak üzere 0.7 mg / kg günlük dozda prednizolon uygulamışlardır, ardından değerlendirmeden önce dört hafta boyunca günlük 25 mg a kademeli olarak azaltılmıştır. Kontrol grubu, sekiz haftalık çalışma boyunca başlangıç seviyelerini koruyan D, K ve D + K gruplarına göre BMD'deki başlangıç değerinden anlamlı bir azalma (% -3.19 ± 1.11) olduğu belirtilmiştir (0.28 ± 1.30, 0.50 ± 1.17, ve yüzde 0,44 ± 1,36, sırasıyla) (129). Prospektif bir pilot çalışmada ise, prednisolon ve D3 vitamini (0.03 mcg / kg / gün) ile tedavi edilen 20 çocuğa, D3 + prednisolon ile devam edilip diğer gruba ise bu kombinasyon ek olarak K2 vitamini (yaklaşık 2 mg / kg / gün) 12 hafta boyunca verilmiştir. Bu klinik çalışmada, kombine Vitamin K2 ve D3'ün sadece D3 vitamini tedavisine göre lomber BMD ve osteokalsin'de anlamlı bir artış gösterdiği belirtilmiştir (130).

İmmobilizasyona bağlı kemik kalitesinin bozulması, uzun süren yatalak hal durumlarının patolojik kırıklara yol açan ciddi bir sonucudur. Sugiyama ve arkadaşlarının yatağa bağımlı BMD'si düşük, 12 ay boyunca 2 mg/kg / gün dozunda K2 vitamini ve 0,05 mcg / kg / gün dozunda D3 vitamini alan 8 yaşında bir kız çocuğunda, osteokalsin seviyelerinde artış (8.2' den 27.9 ng / ml) ve radiusun kortikal BMD'sinde 0.370 g / cm²'den 0.420 g / cm².83'e yükseldiğini belirtmişlerdir (131).

Kırık iyileşmesi üzerine yapılan araştırmaların sayısı hergün artmasına rağmen, tam anlamıyla anlaşılamayan kırık iyileşmesi mekanizması ve bu mekanizmada etkili olan faktörler hala merak konusudur. Ortopedi ve travmatoloji alanında sıklıkla kullanılan ilaçların kırık iyileşmesi üzerine etkileri klinik ve hayvan

deneylerinde önemli yer tutmaktadır (86, 92, 132). Örneğin, rofekoksib, selekoksib gibi siklooksijenaz 2 (COX-2) inhibitörleri son yıllarda selektif antiinflamatuvar etkileri ve ağrı kesici özelliklerinin olması ve gastrointestinal yan etkilerinin az olması nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedirler. Kellinsalmi ve arkadaşları tarafından yapılan bir hayvan modeli çalışmasında, COX-2'lerin mezenşimal progenitör hücreleri etkileyerek osteoblast ve osteoklast oluşumunu azalttığı belirtilmekte ve bu durumun kemik iyileşmesinin özellikle remodelizasyon safhasını etkilediği vurgulanmaktadır (88). Yine ratlar üzerinde Meunier ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada parecoxib'in metafizyel kemik iyileşmesini engellediği belirtilmiştir (133). Kırık iyileşmesi üzerine etkisini araştıran ve ratlar üzerinde, Leonelli ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise rofecoxib'in kırık iyileşmesini olumsuz yönde etkilediği belirtilmekte ve kırıklarda dikkatli bir şekilde kullanılması önerilmektedir (134).

Ortopedi ve travmatoloji kliniklerinde sıklıkla kullanılan bir başka ilaç gruplarından NSAİD grubu ilaçlardan diclofenak'ın ratlarda oluşturulan kemik defektlerinin iyileşmesinde olumsuz etki gösterdiği belirtilmiştir (135). Beck ve arkadaşları tarafından yapılan klinik çalışmada, cerrahi öncesi dönemde kullanılan NSAİD grubu ilaçların kırık iyileşmesini yavaşlattığı belirtilmiştir (89). Ayrıca, Giardino ve arkadaşları tarafından yapılan hayvan modeli çalışmasında, tenoksikam'ın kırık iyileşmesini engellediği belirtilmiştir (136).

Birçok klinik ve hayvan modeli çalışmalarında kaynama süresini hızlandırmak kırık iyileşmesi üzerine yapılan çalışmalarda ön planda yer almıştır. Kırık iyileşmesi mekanizması ve bu mekanizmada etkili olan faktörler çalışmalarda incelenmektedir (90,93 137). Polat ve arkadaşları tarafından glutamin aminoasitinin kırık iyileşmesi üzerine etkisi ratlar üzerinde incelenmiş ve histolojik olarak iyileşmeyi minimal arttırdığı belirtilmiştir (90). Aslan ve arkadaşları tarafından yapılan hayvan çalışmasında, tavşanlar üzerinde oluşturulan kemik defektlerine hyaluronik asit bazlı kemik greftleri uygulanmış ve histoloji olarak kaynama durumları incelenmiştir. Kontrol deneklerine göre hyaluronik asitle muamale edilmiş greftlerde kırık iyileşmesi anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirtilmiştir (137). Street ve arkadaşları ise lokal olarak kırık bölgesine uyguladıkları Vasküler

Endoteliyal Growth Faktör'ün hem angiogenezi, hem de kırık iyileşmesini hızlandırdığını belirtmişlerdir (93).

Benzer şekilde kliniklerde kullanılan antibiyotiklerin de kırık iyileşmesi üzerine negatif etkileri çalışmalarda gösterilmiştir. Huddlestone ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada femur kırıkları sonrası uygulanan sefazolin ve siprofloksasin'in kırık iyileşmesi üzerine olan etkileri radyolojik, histolojik ve biyomekanik olarak incelenmiştir. Hiç ilaç tedavisi almayan grupta kaynama en hızlı bulunmuştur. Sefazolin alan gruptaki kaynama miktarı kontrol grubuna yakın olarak tespit edilmiştir. En geç kaynama ise siprofloksasin grubunda saptanmıştır (138). Bir başka çalışmada da, Perry ve arkadaşlarının kinolon grubunun diğer antibiyotikleri olan levofloksasin ve trovofloksasin ile benzer bir hayvan çalışması modelinde kırık iyileşmesinin geciktiği sonucu belirtilmiştir (139). Aminoglikozit grubu antibiyotiklerden biri olan gentamisin'in de kırık iyileşmesini engellediğine dair yayınlar mevcuttur (140).

Kırık iyileşmesini hızlandırmak amacıyla çeşitli ajanlar üzerinde çalışmalar yapılmıştır (141, 142, 143, 144, 145, 146, 147). Son zamanlarda ön plana çıkan ajanlardan biri BMP'dir (141). Rekombinan BMP-2'nin yapılan deneysel çalışmalarda kemik iyileşmesini hızlandırdığı belirtilmektedir (142, 143). Einhorn ve arkadaşları, kaynamama ve geç kaynama durumlarında BMP'nin klinik olarak kullanılabilirliğini belirtmişlerdir (144). Diğer ön plana çıkan ajanlardan biriside büyüme hormonu (GH)'dir. Schindmaier ve arkadaşları tarafından 2002 yılında yaptıkları bir çalışmada sistemik büyüme hormonu ve lokal olarak uygulanan IGF-1 ve TGF- β 1'in kırık iyileşmesi üzerine etkileri çalışılmıştır. Kontrol gruplarına göre verilen ajanların hepsinin iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiştir. Yine bu çalışmada, kombine halde verilmektense ayrı ayrı kullanımlarında etkilerin daha olumlu olduğu bildirilmektedir (145). Kolbeck ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise histolojik ve biyomekanik olarak GH'nun kırık iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir (146). GH'nun ayrıca kemik defektlerinin iyileşmesinin hızlandırılmasında da etkili olduğu belirtilmektedir (147).

Sitokinler ve büyüme faktörleri de sıklıkla kırık iyileşmesi üzerine yapılan çalışmalarda kullanılmıştır. Kaygusuz ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Granülosit Stimule Edici Faktör (G-CSF) ve naproksenin rat tibialarında oluşturulan

kırık modeli üzerine etkilerini ve bunların serum TGF- β 1 ile olan ilgisini araştırmışlardır. Bu çalışmada kırık iyileşmesi ile serum TGF- β 1'in korele olduğu gösterilmiştir. Tek başına Naproksen kullanımının kırık iyileşmesini geciktirdiği, GCSF kullanımının kaynamayı hızlandırdığı ve G-CSF ile Naproksen kullanımının kontrol grubuna göre bir fark yaratmadığını belirtmişlerdir (148).

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de genç ve yaşlı popülasyonda trafik ve iş kazaları, yüksekte düşme veya osteoporoz gibi metabolik kemik hastalıkları sebebiyle artan oranlarda kemik kırıkları oluşabilmekte, oluşan kırıklar iş gücü kaybı ve/veya kalıcı sakatlıklara yol açabilmektedir. Kırık iyileşmesi, pek çok faktörün bir arada etkileşimde bulunduğu bir süreci ifade eder. Bu sürecin değişik basamaklarına etki eden birçok tedavi, fiziksel ve biyolojik terapi yöntemleri vardır. Türk ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılan bir çalışmada E vitaminin kırık iyileşmesi üzerine etkisi incelenmiş ve E vitaminin kırık iyileşmesi üzerine olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir (149).

Ivamoto ve arkadaşlarının 2010 yılındaki hayvan modeli çalışmasında, K2 vitamininin glukokortikoid tedavisi alan veya almayan bir sıçan femur osteotomi modelinde kemik iyileşmesini destekleyip desteklemediğini incelemişlerdir. Çalışmada, 38 haftalık 6 dişi Sprague-Dawley sıçanına tek taraflı femoral şaft osteotomisi uygulanıp, ardından intramedüller tel fiksasyonu yapılan ve ardından kontrol, K2, Glukokortikoid ve Glukokortikoid +K2 vitamini olmak üzere dört gruba randomize olarak ayrıldı. Glukokortikoid (prednisolon, 2.5 mg / kg) haftada iki kez subkutan tatbik edildi. K2 Vitamini (menatetrenon, 30 mg / kg), haftada beş kez oral yoldan uygulandı. 8 haftalık tedaviden sonra, teller çıkarıldı ve kallus içindeki kemik dokusu üzerinde bir kemik histomorfometrik analiz yapıldı. Yazarlar, bu çalışmada K2 vitamininin kemik dönüşümünü azalttığını ve glukokortikoid ile tedavi edilmemiş sıçanlarda lamel kemik oluşumunu uyardığını ve kemik oluşumunu korurken kemik rezorpsiyonunda bir artışı önlediğini ve glukokortikoid ile tedavi görmüş sıçanlarda lamel kemik oluşumunda bir düşüşü önlediğini göstermiştir. Bu nedenle, K2 vitamininin, glukokortikoid tedavisi alan veya almayan bir sıçan femur osteotomi modelinde kemik iyileşmesini arttırmada etkili olduğu sonucuna varmışlardır (87). Bu çalışmanın aksine, bizim hayvan modeli çalışmamızda, açık (periost eksize) ve

kapalı kırık (periost sağlam) modelinde K2 vitaminin kırık iyileşmesini iyi ya da kötü yönde etkilemediği sonucuna varılmıştır.

Literatürde K2 vitaminin kırık iyileşmesine etkisini değerlendiren yalnızca bir çalışma vardır (87). Bu çalışma incelendiğinde bir hayvan çalışması modelinde K2 vitaminin glukokortikoid ile etkisi kıyaslanmış olup bizim çalışmamızdan metodolojik farklılık göstermektedir. K2 vitamini, osteokalsinin γ -karboksilasyonu için temel bir kofaktör olup, kalsiyumu kemiklere yönlendirmekte ve osteokalsin proteinini aktive ederek kalsiyumun kemiklerde kullanılmasını sağlamaktadır. Bu çalışmada hipotezimiz; K2 vitamini, açık (periost eksize) ve kapalı kırık (periost sağlam) modelinde kırık iyileşmesini pozitif yönde etkileyeceği üzerine kurulmuştur. Çalışmamızda, kontrol, periost sağlam ve periost eksize edilmiş grupların 15 ve 30.gün ortalama radyolojik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,065$, $p=0,099$). Ayrıca, kontrol ve periost sağlam gruplarının 15.günden 30.güne ortalama radyolojik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0,088$, $p=0,453$). Ancak, periost sağlam grubunun 30.gün ortalama radyolojik değerleri 15.gün ortalama radyolojik değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,020$). Kontrol, periost sağlam ve periost eksize edilmiş grupların 15.Gün HUO Sınıflandırması değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,043$). Periost eksize grubunun, HUO sınıflandırması değerleri periost sağlam gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,021$) olup bu düşüklüğü açık kırık modeli olduğundan dolayı sonucuna varılmıştır. Kontrol, periost sağlam gruplarının HUO sınıflandırması değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Ayrıca, Kontrol, periost sağlam ve periost eksize edilmiş grupların 30.Gün HUO Sınıflandırması değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,592$). Sonuç olarak, bu bulgularla K2 vitaminin kırık iyileşmesini pozitif ya da negatif yönde etkilemediği söylenebilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Birincisi çalışmamız bir hayvan modeli çalışması olup, kırık iyileşmesi için kısa takip süresi yapılmıştır. İkincisi biyokimyasal parametreler olarak kemik yapım ve yıkım markırlarına bakılmamıştır. Ayrıca üçüncü olarak, kırık iyileşmesinde kallus dokusunun imkan yetersizliğinden dolayı biyomekanik incelemesi yapılmamıştır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1.Sonuçlar

Bu çalışmada 48 adet Wistar-Albino cinsi erkek sıçan, kontrol (grup 1, n:16), periostu sağlam K2 vitamini uygulanan (grup 2, n:16) kapalı kırık modeli, periostu sıyrılmış K2 vitamini uygulanan (grup 3, n:16) açık kırık modeli, olmak üzere 3 gruba ayrılarak radyolojik ve histopatolojik değerlendirildiğinde;

Lane ve Sandhu'nun radyolojik kriterlerine göre, kontrol, periostu sağlam K2 vitamini uygulanan kapalı kırık modeli, periostu sıyrılmış K2 vitamini uygulanan açık kırık modeli grupları karşılaştırıldıklarında, 15.Gün ortalama radyolojik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,065$).

Benzer şekilde, kontrol, periostu sağlam K2 vitamini uygulanan kapalı kırık modeli, periostu sıyrılmış K2 vitamini uygulanan açık kırık modeli grupları karşılaştırıldıklarında 30.Gün ortalama radyolojik değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,099$).

Kontrol grubunda 15.Gün ve 30.Gün ortalama radyolojik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0,088$).

Yine aynı şekilde, periostu sağlam K2 vitamini uygulanan kapalı kırık modelinde 15.Gün ve 30.Gün ortalama radyolojik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0,453$).

Kontrol ve periostu sağlam K2 vitamini uygulanan kapalı kırık modeli gruplarının aksine, periostu sıyrılmış K2 vitamini uygulanan açık kırık modelinde 30.Gün ortalama radyolojik değerleri 15.Gün ortalama radyolojik değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,02$).

Kontrol, periostu sağlam K2 vitamini uygulanan kapalı kırık modeli, periostu sıyrılmış K2 vitamini uygulanan açık kırık modeli grupları karşılaştırıldıklarında 30.Gün-15.Gün % Değişim radyolojik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,383$).

Hue ve arkadaşlarının kırık iyileşmesi histopatolojik skorlama sistemine göre kontrol, periostu sağlam K2 vitamini uygulanan kapalı kırık modeli, periostu sıyrılmış K2 vitamini uygulanan açık kırık modeli grupları karşılaştırıldığında

15.Gün ortalama histopatolojik skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,043$).

Periostu sıyrılmış K2 vitamini uygulanan açık kırık modeli grubunun ortalama histopatolojik skoru, periostu sağlam K2 vitamini uygulanan kapalı kırık modeli grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,021$), ancak diğer grupların ortalama histopatolojik skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Kontrol, periostu sağlam K2 vitamini uygulanan kapalı kırık modeli, periostu sıyrılmış K2 vitamini uygulanan açık kırık modeli grupları karşılaştırıldığında 30.Gün ortalama histopatolojik skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,592$).

Kontrol grubunda, 30.Gün ortalama histopatolojik skorlarının 15.Gün ortalama histopatolojik skorlarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,035$).

Periostu sağlam K2 vitamini uygulanan kapalı kırık modelinde 30.Gün ortalama histopatolojik skorlarının 15.Gün ortalama histopatolojik skorlarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,026$).

Periostu sıyrılmış K2 vitamini uygulanan açık kırık modelinde 30.Gün ortalama histopatolojik skorlarının 15.Gün ortalama histopatolojik skorlarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,035$).

Kontrol, periostu sağlam K2 vitamini uygulanan kapalı kırık modeli, periostu sıyrılmış K2 vitamini uygulanan açık kırık modeli grupları karşılaştırıldıklarında 30.Gün-15.Gün % değişim ortalama histopatolojik skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,076$).

Sonuç olarak, kontrol, periostu sağlam K2 vitamini uygulanan kapalı kırık modeli, periostu sıyrılmış K2 vitamini uygulanan açık kırık modeli gruplarının her birinde 30. Günün sonunda hem radyolojik hem de histopatolojik olarak tam kaynama elde edilmiştir.

Ancak, kontrol, periostu sağlam K2 vitamini uygulanan kapalı kırık modeli, periostu sıyrılmış K2 vitamini uygulanan açık kırık hayvan modeli çalışmasında K2 vitaminin kırık iyileşmesi üzerine pozitif ya da negatif etkisi yoktur.

6.2.Öneriler

İlerleyen yıllarda, kırık hastasında cerrahi tedaviyi güçlendirecek ve kırık iyileşmesini hızlandıracak biçimde bir tedavi metodu tespit edilebilsin. Çalışmamız bir hayvan modeli çalışması olup, kırık iyileşmesi için daha uzun takip süresi olan ve daha fazla grubun yer aldığı bir hayvan çalışma modeli yapılabilir. Ayrıca, çalışmaya değerli kılmak için kırık iyileşmesinde özellikle biyokimyasal parametreler olarak son dönemlerde popüler olan kemik yapım ve yıkım markırlarına bakılabilir. K2 vitaminin kırık iyileşmesine etkisi araştırılan bu çalışmada radyolojik ve histolojik parametreler değerlendirilmiştir. Labaratuar koşullarının uygun olduğu bir ortamda kırık iyileşmesinde materyallerin biyomekanik incelemesi de yapılabilir. Kırık iyileşmesi üzerine yapılan kontrol, periostu sağlam K2 vitamini uygulanan kapalı kırık modeli, periostu sıyrılmış K2 vitamini uygulanan açık kırık modelinde radyolojik ve histopatolojik değerlendirilmenin yapıldığı bu hayvan modeli çalışması yapılacak diğer çalışmalara örnek teşkil eder.

7.KAYNAKLAR

1. Fuchs R, Thompson K. W. R. and Warden, S. J. (2019). Bone biology. Bone Repair Biomaterials, 15–52.
2. Mescher A.L. Bone In: Junqueira's Basic Histology Text and Atlas , 14th ed. pp.138-160, McGraw-Hill Education, 2016.
3. Schmitz MR, DeHart MM, Qazi Z, Shuler FD. Orthopaedic Tissues. In: Miller MD, Thompson SR, editors. Miller Review of Orthopaedics, 7th ed. Philadelphia: Elsevier. pp.1–83. 2015
4. Buckwalter JA, et al: Bone biology-part II: formation, form, modeling, remodeling, and regulation of cell function, J Bone Joint Surg Am. 77:1276–1283, 1995
5. Rhinelander F. W. Tibial blood supply in relation to fracture healing. Clinical Orthopaedics and Related Research. 105:34–81. 1974
6. Miller JD, McCreadie BR, Alford AI, Hankenson KD, Goldstein SA. Form and function of bone. In: Einhorn TA, O'Keefe RJ, Buckwalter JA, editors. Orthopaedic basic science.Foundations of clinical practice. 3rd ed. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons. pp.129-59. 2007.
7. J. A. Buckwalter, M. J. Glimcher, R. R. Cooper, and R. Recker, Bone biology. I: structure, blood supply, cells, matrix, and mineralization, Instructional Course Lectures, vol. 45. pp. 371–386. 1996
8. Ottani V, Raspanti M, Ruggeri A. Collagen structure and functional implications. Micron 32:251–26.2001
9. Rabiei AA, Esfandiary E, SetayeshMehr M, Shamosi A, Mardani M, Dashti GR. Decalcified Bone Plastination by the new UP89 resin. J Int Soc Plastination. 24-51. 2012
10. Karaplis AC. Embryonic development of bone and regulation of intramembranous and endochondral bone formation. In: Bilezikian J, Raisz L, Martin TJ, editors. Principles of Bone Biology. 3rd ed. New York: Academic Press. pp. 53-84. 2008
11. Parvizi J, Kim GK. Osteoclasts. High Yield Orthopaedics, 337–339. 2010
12. Allen MR, Hock JM, Burr DB. Periosteum: biology, regulation, and response to osteoporosis therapies. Bone 35:1003-1012. 2004
13. Capulli M, Paone RR, Osteoblast and osteocyte: games without frontiers. Archives of Biochemistry and Biophysics. 2014
14. Komori T. Regulation of osteoblast differentiation by Runx2. Adv Exp Med Biol. 2010

15. Gooi JH, Pompolo S, Karsdal MA, Kulkarni NH, Kalajzic I, McAhren SH, Han B, Onyia JE, Ho PW, Gillespie MT, Walsh NC, Chia LY, Quinn JM, Martin TJ, Sims NA. Calcitonin impairs the anabolic effect of PTH in young rats and stimulates expression of sclerostin by osteocytes. *Bone*. 2010
16. Martin TJ, Sims NA. Osteoclast-derived activity in the coupling of bone formation to resorption. *Trends Mol Med* 11:76–81, 2005
17. Everts V, Delaissié J. M, Korper W, et al. The bone lining cell: its role in cleaning Howship's lacunae and initiating bone formation. *Journal of Bone and Mineral Research*. 17(1):77–90. 2002
18. Majeska R, et al: Direct modulation of osteoblastic activity with estrogen, *J Bone Joint Surg Am*. 76:713–721. 1994
19. Percival CJ, Richtsmeier JT. Angiogenesis and intramembranous osteogenesis. *Dev. Dyn*. 242(8):909-22. 2013
20. Akter F, Ibanez J. Bone and cartilage tissue engineering. In: Akter F, editor. *Tissue Engineering Made Easy* . 1st ed. New York: Elsevier Inc.pp. 77-98. 2016
21. Termine JD, Kleinman HK, Whitson SW, Conn KM, McGarvey ML, Martin GR. Osteonectin, a bone-specific protein linking mineral to collagen. *Cell*. 26:99–105. 1981
22. Seeman E, Delmas PD. Bone quality-the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med*. 354:2250–61. 2006
23. Stoffel K, Dieter U, Stachowiak G, Gächter A, Kuster MS. Biomechanical testing of the LCP -how can stability in locked internal fixators be controlled? *Injury*. 34 Suppl 2:B11–9. 2003
24. Seeman E, Delmas PD. Bone quality-the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med*. 354:2250–61. 2006
25. Pettifor JM. Rickets. *Calcif Tissue Int*. 70(5):398–9. 2002
26. U.S. Department of Health and Human Services. *Bone Health and Osteoporosis. A report of the US Surgeon General*; Rockville MD. 2004
27. Barker T, Leonard SW, Hansen J, et al. Vitamin E and C supplementation does not ameliorate muscle dysfunction after anterior cruciate ligament surgery. *Free Radic Biol Med*. 47(11):1611–1618. 2009
28. Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG, Andreassen TT, Słotweg MC. Growth hormone and bone. *Endocr Rev* 19:55–79. 1998
29. Doherty W, et al: The effect of glucocorticoids on osteoblast function, *J Bone Joint Surg Am*. 77:396–404. 1994
30. Van der Eerden BC, et al. Systemic and local regulators of the growth plate, *Endocr Rev* 24:782–801. 2003
31. Us Ali Kemal. Kırıklar hakkında genel bilgiler. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü Ders Notları, Ankara, 2005
32. Derrick T. Spring KIN 480 lecture: Iowa State University. 2015

33. Kılıçoğlu S.S. Mikroskopi düzeyinde kırık iyileşmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 55(2): 143-150. 2002
34. Rahn, BA. Bone healing: histologic and physiologic concepts. In: Fackelman GE, editor. Bone in Clinical Orthopedics. Stuttgart, NY. Thieme.Pp.287–326. 2002
35. Marsell R, Einhorn TA. The biology of fracture healing. Injury. 42(6):551–5. 2011
36. Buckwalter JA, Einhorn TA, Bolander ME, et al. healing of musculoskeletal tissues. In: Rockwood CA, Green D, eds. Fractures. Philadelphia: Lippincott. 261-304. 1996
37. Pivonka P, Dunstan C.R. Role of mathematical modeling in bone fracture healing. Bonekey Reports. 1:221. 2012
38. Cho TJ, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Differential temporal expression of members of the transforming growth factor beta superfamily during murine fracture healing. J Bone Miner Res.17(3): 513–20. 2002
39. Kon T, Cho TJ, Aizawa T, Yamazaki M, Nooh N, Graves D, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Expression of osteoprotegerin, receptor activator of NF-kappaB ligand (osteoprotegerin ligand) and related proinflammatory cytokines during fracture healing. J Bone Miner Res. 16(6):1004–14. 2001
40. Einhorn TA. The cell and molecular biology of fracture healing. Clin Orthop Relat Res.pp.7–21. 1998
41. Kanczler JM, Oreffo RO. Osteogenesis and angiogenesis: the potential for engineering bone. Eur Cell Mater.15:100–14. 2008
42. Perren SM, Claes L. Kırık tedavisinde biyoloji ve biyomekanik. İçinde: Rüedi TP, Murphy WM, Colton CL, Dell’Oca AF, Holz U, Kellam JF, Ochsner PE, editörler (Ağuş H, çeviri ed.). Kırık Tedavisinde AO Kuralları. Nobel Tıp Kitabevleri. pp.7–30. 2006
43. Friedlaender GE, Perry CR, Cole JD, Cook SD, Cierny G, Muschler GF, Zych GA, Calhoun JH, LaForte AJ, Yin S. Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions. J Bone Joint Surg Am. 83- A Suppl 1(Pt 2):151–8. 2001
44. Patil AS, Sable RB, Kothari RM. An update on transforming growth factor beta (TGF-B): sources, types, functions and clinical applicability for cartilage/bone healing. J Cell Physiol. 226(12):3094–103. 2011
45. Kawaguchi H, Oka H, Jingushi S, Izumi T, Fukunaga M, Sato K, Matsushita T, Nakamura K. TESK Group. A local application of recombinant human fibroblast growth factor 2 for tibial shaft fractures: A randomized, placebo-controlled trial. J Bone Miner Res. 25(12):2735–43. 2010
46. DiGiovanni CW, Lin SS, Baumhauer JF, Daniels T, Younger A, Glazebrook M, Anderson J, Anderson R, Evangelista P, Lynch SE. North American Orthopedic Foot and Ankle Study Group. Recombinant human platelet-derived growth factorBB and beta-tricalcium phosphate (rhPDGF-BB/ β -

- TCP): an alternative to autogenous bone graft. *J Bone Joint Surg Am.*95(13):1184–92. 2013
47. Peichl P, Holzer LA, Maier R, Holzer G. Parathyroid hormone 1–84 accelerates fracture healing in pubic bones of elderly osteoporotic women. *J Bone Joint Surg Am.*93(17):1583–7. 2011
 48. Noordeen MH, Lavy CB, Shergill NS, Tuite JD, Jackson AM. Cyclical micromovement and fracture healing. *J Bone Joint Surg Br.* 77(4):645–8. 1995
 49. Carter DR, Wong M. Mechanical stresses and endochondral ossification in the chondroepiphysis. *J Orthop Res.*6(1):148–54. 1988
 50. Augat P, Margevicius K, Simon J, Wolf S, Suger G, Claes L. Local tissue properties in bone healing: influence of size and stability of the osteotomy gap. *J Orthop Res.*16(4):475–81. 1998
 51. Augat P, Burger J, Schorlemmer S, Henke T, Peraus M, Claes L. Shear movement at the fracture site delays healing in a diaphyseal fracture model. *J Orthop Res.* 21:1011(6)–7. 2003
 52. Browner BD, Jupiter JB, Levine AM, Trafton PG, Krettek C. Skeletal trauma: basic science management and reconstruction. In: Colton CL, editor. *The History of Fracture Treatment*, 4th ed. Philadelphia, PA: W. B. Saunders Company. pp.3–30. 2008
 53. Lane WA. Some remarks on the treatment of fractures. *Br Med J* 1(1790):861–3. 1895
 54. Uthoff HK, Poitras P, Backman DS. Internal plate fixation of fractures: short history and recent developments. *J Orthop Sci.* 11(2):118–26. 2006
 55. Basumallick MN, Bandopadhyay A. Effect of dynamization in open interlocking nailing of femoral fractures. A prospective randomized comparative study of 50 cases with a 2-year follow-up. *Acta Orthop Belg.* 68(1):42–8. 2002
 56. Castillo RC, Bosse MJ, MacKenzie EJ, Patterson BM; LEAP Study Group. Impact of smoking on fracture healing and risk of complications in limb-threatening open tibia fractures. *J Orthop Trauma.*19(3):151–7. 2005
 57. Jensen JE, Jensen TG, Smith TK, Johnston DA, Dudrick SJ. Nutrition in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 64(9):1263–72. 1982
 58. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet.* 366(9498):1736–43. 2005
 59. Altman RD, Latta LL, Keer R, Renfree K, Hornicek FJ, Banovac K. Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on fracture healing: a laboratory study in rats. *J Orthop Trauma.* 9(5):392–400. 1995
 60. Cruess RL, Sakai T. Effect of cortisone upon synthesis rates of some components of rat bone matrix. *Clin Orthop Relat Res.* 86:253–9. 1972
 61. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W; RECORD1

- Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Eng J Med.* 358(26):2765–75. 2008
62. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev.*19(1):80–100. 1998
 63. Campanile G, Hautmann G, Lotti T. Cigarette smoking, wound healing, and face-lift. *Clin Dermatol.*16(5):575–8. 1998
 64. Pelker RR, Friedlaender GE. The Nicolas Andry Award-1995. Fracture healing. Radiation induced alterations. *Clin Orthop Relat Res.*341:267–82. 1997
 65. Cheung WH, Miclau T, Chow SK, Yang FF, Alt V. Fracture healing in osteoporotic bone. *Injury.*47 Suppl 2:pp.21–6. 2016
 66. Mollon B, da Silva V, Busse JW, Einhorn TA, Bhandari M. Electrical stimulation for long bone fracture healing: a metaanalysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am.* 90(11):2322–30. 2008
 67. Busse JW, Kaur J, Mollon B, Bhandari M, Tornetta P 3rd, Schünemann HJ, Guyatt GH. Low intensity pulsed ultrasonography for fractures: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ.*338:b351. 2009
 68. Zelle BA, Gollwitzer H, Zlowodzki M, Buhren V. Extracorporeal shock wave therapy: current evidence. *J Orthop Trauma.* 24 Suppl 1:pp.66–70. 2010
 69. Loeffler BJ, Kellam JF, Sims SH, Bosse MJ. Prospective observational study of donor-site morbidity following anterior iliac crest bone-grafting in orthopaedic trauma reconstruction patients. *J Bone Joint Surg Am.* 94(18):1649–54. 2012
 70. Sheth U, Simunovic N, Klein G, Fu F, Einhorn TA, Schemitsch E, Ayeni OR, Bhandari M. Efficacy of autologous platelet-rich plasma use for orthopaedic indications: a meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 94(4): 298–307. 2012
 71. Thomson RH. *Naturally Occurring Quinones.* New York, NY: Academic Press; 1971.
 72. Billeter M, Bolliger W, Martius C. Studies on the transformation of the K vitamins given orally by exchange of side chains and the role of intestinal bacteria therein. *Biochem Z* 1964;340:290-303.
 73. Budavari S. *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals.* Rahway, NJ; Merck; 1989.
 74. Taggart WV, Matschiner JT. Metabolism of menadione-6,7-3H in the rat. *Biochemistry* 1969;8:1141-1146.
 75. Davidson RT, Foley AL, Engelke JA, Suttie JW. Conversion of dietary phylloquinone to tissue menaquinone-4 in rats is not dependent on gut bacteria. *J Nutr* 1998;128:220-223.
 76. Thijssen HH, Drittij-Reijnders MJ. Vitamin K status in human tissues: tissue-specific accumulation of phylloquinone and menaquinone-4. *Br J Nutr* 1996;75:121-127.

77. Plaza SM, Lamson DW. Vitamin K2 in bone metabolism and osteoporosis. *Altern Med Rev.* 2005 Mar;10(1):24-35.
78. Ushiroyama T, Ikeda A, Ueki M. Effect of continuous combined therapy with vitamin K(2) and vitamin D(3) on bone mineral density and coagulofibrinolysis function in postmenopausal women. *Maturitas* 2002;41:211-221.
79. Hara K, Akiyama Y, Nakamura T, et al. The inhibitory effect of vitamin K2 (menatetrenone) on bone resorption may be related to its side chain. *Bone* 1995;16:179-184.
80. Hauschka PV, Lian JB, Gallop PM. Direct identification of the calcium-binding amino acid, gamma-carboxyglutamate, in mineralized tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975;72:3925-3929.
81. Price PA, Parthemore JG, Deftos LJ. New biochemical marker for bone metabolism. Measurement by radioimmunoassay of bone GLA protein in the plasma of normal subjects and patients with bone disease. *J Clin Invest* 1980;66:878-883.
82. Booth SL, Suttie JW. Dietary intake and adequacy of vitamin K. *J Nutr* 1998;128:785-788.
83. Hirano J, Ishii Y. Effects of vitamin K2, vitamin D, and calcium on the bonemetabolism of rats in the growth phase. *J Orthop Sci.* 2002;7(3):364-9.
84. Bonnarens F, Einhorn TA. Production of a standard closed fracture in laboratory animal bone. *J Orthop Res.*1984; 2(1):97-101.
85. Lane JM, Sandhu HS. Current approaches to experimental bone grafting. *Orthop Clin North Am* 1987;18(2):213-25
86. Huo MH, Troiano NW, Pelker RR, Gundberg CM, Friedlaender GE. The influence of ibuprofen on fracture repair: biomechanical, biochemical, histologic and histomorphometric parameters in rats. *J Orthop Res.* 1991;9(3):383-390.
87. Iwamoto J, Seki A, Sato Y, Matsumoto H, Tadedo T, Yeh JK. Vitamin K2 promotes bone healing in a rat femoral osteotomy model with or without glucocorticoid treatment. *Calcif Tissue Int.* 2010;86(3):234-41.
88. Kellinsalmi M, Parikka V, Risteli J, Hentunen T, Leskelä HV, Lehtonen S, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 down regulates osteoclast and osteoblast differentiation and favours adipocyte formation in vitro. *Eur J Pharmacol.* 2007;572(2-3):102-10.
89. Beck A, Salem K, Krischak G, Kinzl L, Bischoff M, Schmelz A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the perioperative phase in traumatology and orthopedics effects on bone healing. *Oper Orthop Traumatol.* 2005;17(6):569-78.
90. Polat O, Kılıçoğlu SS, Erdemli E. A controlled trial of glutamine effects on bone healing. *Adv Ther.* 2007;24(1):154-60.

91. Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, Miura M. Vitamin K2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000;15:515-521.
92. Şener N, Akman Ş, Göğüş A, Bilgiç B. Sıçan tibia diafiz kırıklarında kalsiyum sülfatın kırık iyileşmesi üzerine etkileri *Acta Ortop Traumatol Turc* 2001;35: 431–437.
93. Street J, Bao M, deGuzman L, Bunting S, Peale FV Jr, Ferrara N, et al. Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(15):9656– 61.
94. Asakura H, Myou S, Ontachi Y, et al. Vitamin K administration to elderly patients with osteoporosis induces no hemostatic activation, even in those with suspected vitamin K deficiency. *Osteoporos Int* 2001;12:996-1000.
95. Shimizu T, Takahata M, Kameda Y, Hamano H, Ito T, Kimura-Suda H, Todoh M, Tadano S, Iwasaki N. Vitamin K-dependent carboxylation of osteocalcin affects the efficacy of teriparatide (PTH(1-34)) for skeletal repair. *Bone*. 2014;64:95-101.
96. Binkley NC, Krueger DC, Engelke JA, et al. Vitamin K supplementation reduces serum concentrations of under-gamma-carboxylated osteocalcin in healthy young and elderly adults. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1523-1528.
97. Bitensky L, Hart JP, Catterall A, et al. Circulating vitamin K levels in patients with fractures. *J Bone Joint Surg Br* 1988;70:663-664.
98. Akiyama Y, Hara K, Matsumoto A, et al. Comparison of intestinal absorption of vitamin K2 (menaquinone) homologues and their effects on blood coagulation in rats with hypoprothrombinaemia. *Biochem Pharmacol* 1995;49:1801-1807.
99. Orimo H, Shiraki M, Tomita A, et al. Effects of menatetrenone on the bone and calcium metabolism in osteoporosis: a double-blind placebo-controlled study. *J Bone Miner Metab* 1998;16:106-112.
100. Ronden JE, Groenen-van Dooren MM, Hornstra G, Vermeer C. Modulation of arterial thrombosis tendency in rats by vitamin K and its side chains. *Atherosclerosis* 1997;132:61-67.
101. Yamaguchi M, Taguchi H, Gao YH, et al. Effect of vitamin K2 (menaquinone-7) in fermented soybean (natto) on bone loss in ovariectomized rats. *J Bone Miner Metab* 1999;17:23-29.
102. Koshihara Y, Hoshi K, Ishibashi H, Shiraki M. Vitamin K2 promotes 1 α ,25(OH) $_2$ vitamin D $_3$ -induced mineralization in human periosteal osteoblasts. *Calcif Tissue Int* 1996;59:466-473.
103. Koshihara Y, Hoshi K. Vitamin K2 enhances osteocalcin accumulation in the extracellular matrix of human osteoblasts in vitro. *J Bone Miner Res* 1997;12:431-438.

104. Akiyama Y, Hara K, Tajima T, et al. Effect of vitamin K2 (menatetrenone) on osteoclast-like cell formation in mouse bone marrow cultures. *Eur J Pharmacol* 1994;263:181-185.
105. Hara K, Akiyama Y, Tajima T, Shiraki M. Menatetrenone inhibits bone resorption partly through inhibition of PGE2 synthesis in vitro. *J Bone Miner Res* 1993;8:535-542.
106. Hiruma Y, Nakahama K, Fujita H, Morita I. Vitamin K2 and geranylgeraniol, its side chain component, inhibited osteoclast formation in a different manner. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;314:24-30.
107. Koshihara Y, Hoshi K, Okawara R, et al. Vitamin K stimulates osteoblastogenesis and inhibits osteoclastogenesis in human bone marrow cell culture. *J Endocrinol* 2003;176:339-348.
108. Akiyama Y, Hara K, Kobayashi M, et al. Inhibitory effect of vitamin K2 (menatetrenone) on bone resorption in ovariectomized rats: a histomorphometric and dual energy X-ray absorptiometric study. *Jpn J Pharmacol* 1999;80:67-74.
109. Sato T, Ohtani Y, Yamada Y, et al. Difference in the metabolism of vitamin K between liver and bone in vitamin K-deficient rats. *Br J Nutr* 2002;87:307-314.
110. Iwasaki Y, Yamato H, Murayama H, et al. Menatetrenone prevents osteoblast dysfunction in unilateral sciatic neurectomized rats. *Jpn J Pharmacol* 2002;90:88-93.
111. Iwamoto J, Yeh JK, Takeda T. Effect of vitamin K2 on cortical and cancellous bones in orchidectomized and/or sciatic neurectomized rats. *J Bone Miner Res* 2003;18:776-783.
112. Hara K, Akiyama Y, Ohkawa I, Tajima T. Effects of menatetrenone on prednisolone-induced bone loss in rats. *Bone* 1993;14:813-818.
113. Mawatari T, Miura H, Higaki H, et al. Effect of vitamin K2 on three-dimensional trabecular microarchitecture in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 2000;15:1810-1817.
114. Shiraishi A, Higashi S, Masaki T, et al. A comparison of alfacalcidol and menatetrenone for the treatment of bone loss in an ovariectomized rat model of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002;71:69-79.
115. Binkley N, Krueger D, Engelke J, et al. Vitamin K supplementation does not affect ovariectomy-induced bone loss in rats. *Bone* 2002;30:897-900.
116. Akiyama Y, Hara K, Ohkawa I, Tajima T. Effects of menatetrenone on bone loss induced by ovariectomy in rats. *Jpn J Pharmacol* 1993;62:145-153.
117. Hara K, Kobayashi M, Akiyama Y. Effect of combined treatment with vitamin K2 and 1 alpha-(OH)-vitamin D3 on bone loss in ovariectomized rats. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 2001;118:231-240.
118. Iwamoto J, Takeda T, Yeh JK, et al. Effect of vitamin K2 on cortical and cancellous bones in orchidectomized young rats. *Maturitas* 2003;44:19-27.

119. Kato S, Mano T, Kobayashi T, et al. A calcium-deficient diet caused decreased bone mineral density and secondary elevation of estrogen in aged male rats – effect of menatetrenone and elcatonin. *Metabolism* 2002;51:1230-1234.
120. Meunier PJ, Dempster DW, Edouard C, et al. Bone histomorphometry in corticosteroid-induced osteoporosis and Cushing's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 1984;171:191-200.
121. Jowsey J, Riggs BL. Bone formation in hypercortisonism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1970;63:21-28.
122. Hara K, Kobayashi M, Akiyama Y. Vitamin K2 (menatetrenone) inhibits bone loss induced by prednisolone partly through enhancement of bone formation in rats. *Bone* 2002;31:575-581.
123. Kokai Y, Wada T, Oda T, et al. Overexpression of granulocyte colony-stimulating factor induces severe osteopenia in developing mice that is partially prevented by a diet containing vitamin K2 (menatetrenone). *Bone* 2002;30:880-885.
124. Orimo H, Shiraki M, Fujiwara T, et al. Clinical evaluation of menatetrenone in the treatment of involutional osteoporosis: a double-blind multicenter comparative study with 1-alpha-dihydroxyvitamin D3. *J Bone Miner Res* 1992;7:S122.
125. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Effect of combined administration of vitamin D3 and vitamin K2 on bone mineral density of the lumbar spine in postmenopausal women with osteoporosis. *J Orthop Sci* 2000;5:546-551.
126. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Combined treatment with vitamin K2 and bisphosphonate in postmenopausal women with osteoporosis. *Yonsei Med J* 2003;44:751-756.
127. Rehman Q, Lane NE. Effect of glucocorticoids on bone density. *Med Pediatr Oncol* 2003;41:212-216.
128. Yonemura K, Kimura M, Miyaji T, Hishida A. Short-term effect of vitamin K administration on prednisolone-induced loss of bone mineral density in patients with chronic glomerulonephritis. *Calcif Tissue Int* 2000;66:123-128.
129. Yonemura K, Fukasawa H, Fujigaki Y, Hishida A. Protective effect of vitamins K2 and D3 on prednisolone-induced loss of bone mineral density in the lumbar spine. *Am J Kidney Dis* 2004;43:53-60.
130. Inoue T, Sugiyama T, Matsubara T, et al. Inverse correlation between the changes of lumbar bone mineral density and serum undercarboxylated osteocalcin after vitamin K2 (menatetrenone) treatment in children treated with glucocorticoid and alfacalcidol. *Endocr J* 2001;48:11-18.
131. Sugiyama T, Tanaka H, Kawai S. Clinical vignette. Vitamin K plus vitamin D treatment of bone problems in a child with skeletal unloading. *J Bone Miner Res* 1999;14:1466-1467.

132. Akman Ş, Göğüş A, Şener N, Bilgiç B, Aksoy B Sıçan tibia kırıkları sonrası uygulanan diklofenak-sodyum'un kırık kaynaması üzerine etkileri. *Hacettepe Ortopedi Dergisi*. 2001; 11(2):55–60.
133. Meunier A, Aspenberg P. Parecoxib impairs early metaphyseal bone healing in rats. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2006;126(7):433–6.
134. Leonelli SM, Goldberg BA, Safanda J, Bagwe MR, Sethuratnam S, King SJ. Effects of a cyclooxygenase–2 inhibitor (rofecoxib) on bone healing. *Am J Orthop*. 2006;35(2):79–84.
135. Krischak GD, Augat P, Blakytyn R, Claes L, Kinzl L, Beck A. The nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac reduces appearance of osteoblasts in bone defect healing in rats. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2007;127(6):453–8.
136. Giordano V, Giordano M, Knackfuss IG, Apfel MI, Gomes RD. Effect of tenoxicam on fracture healing in rat tibiae. *Injury*. 2003;34(2):85–94.
137. Aslan M, Şimşek G, Dayı E. The effect of hyaluronic acid supplemented bone graft in bone healing: experimental study in rabbits. *J Biomater Appl*. 2006;20(3):209–20.
138. Huddleston PM, Steckelberg JM, Hanssen AD, Rouse MS, Bolander ME, Patel R. Ciprofloxacin inhibition of experimental fracture healing. *J Bone Joint Surg*. 2000;82A(2):161–73.
139. Perry AC, Prpa B, Rouse MS, Piper KE, Hanssen AD, Steckelberg JM, et al. Levofloxacin and trovafloxacin inhibition of experimental fracture-healing. *Clin Orthop Relat Res*. 2003;(414):95–100.
140. Ince A, Schütze N, Karl N, Löhr JF, Eulert J. Gentamicin negatively influenced osteogenic function in vitro. *Int Orthop*. 2007;31(2):223–8.
141. Westerhuis RJ, van Bezooijen RL, Kloen P. Use of bone morphogenetic proteins in traumatology. *Injury*. 2005;36(12):1405–12.
142. Eckardt H, Christensen KS, Lind M, Hansen ES, Hall DW, Hvid I. Recombinant human bone morphogenetic protein 2 enhances bone healing in an experimental model of fractures at risk of non-union. *Injury*. 2005;36(4):489–94.
143. Einhorn TA, Majeska RJ, Mohaideen A, Kagel EM, Bouxsein ML, Turek TJ, et al. A single percutaneous injection of recombinant human bone morphogenetic protein–2 accelerates fracture repair. *J Bone Joint Surg*. 2003;85-A(8):1425–35.
144. Einhorn TA. Clinical applications of recombinant human BMPs: early experience and future development. *J Bone Joint Surg*. 2003;85-A Suppl 3:82–8. Review.
145. Schmidmaier G, Wildemann B, Heeger J, Gäbelein T, Flyvbjerg A, et al. Improvement of fracture healing by systemic administration of growth hormone and local application of insulin-like growth factor-1 and transforming growth factor-beta1. *Bone*. 2002;31(1):165-72.

146. Kolbeck S, Bail H, Schmidmaier G, Alquiza M, Raun K, Kappelgard A, et al. Homologous growth hormone accelerates bone healing--a biomechanical and histological study. *Bone*. 2003;33(4):628–37.
147. Theyse LF, Oosterlaken-Dijksterhuis MA, van Doorn J, Dhert WJ, Hazewinkel HA. Growth hormone stimulates bone healing in a critical-sized bone defect model. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;446:259–67.
148. Kaygusuz MA, Turan CC, Aydın NE, Temel I, Fırat S, Bulut T, et al. The effects of G-CSF and naproxen sodium on the serum TGF-beta1 level and fracture healing in rat tibias. *Life Sci*. 2006;80(1):67–73.
149. Türk C, Halıcı M, Güney A, Akgün H, Şahin V, Muhtaroğlu S. Promotion of fracture healing by vitamin E in rats. *J Int Med Res*. 2004;32(5):507–12.



8.EKLER

8.1.Özgeçmiş

Adı Soyadı: Yıldıray Tekçe

Doğum Tarih ve Yeri: 1982-Gümüşhane

Medeni Durumu: Evli

Adres: Çavuşlar Mahallesi 1698.Cadde No:5/8

Telefon: 0532 7083429

E-posta: yildiraytekce@gmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi: İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Yabancı Dil: İngilizce

8.2.Şekil Listesi

Şekil 1: Uzun kemiklerin afferent vasküler sisteminin ana bileşenleri (4).

Şekil 2: Bir tibianın kalın bileme kesiti: Kortikal kompakt kemik ve trabekülalardan oluşmuş süngerimsi kemik yapısı (9).

Şekil 3: Uzun kemiklerin encondral kemikleşmesi. F-J fazları sıklıkla doğumdan sonra görülür (11).

Şekil 4: Epifiz plağı 5 gelişim katmanını gösteren ışık mikroskopisi fotoğrafı (12).

Şekil 5: Kırık oluşturan kuvvetlerin yönleri (18).

Şekil 6: Kırık iyileşmesi dönemleri (23).

Şekil 7: Filokinon (vitamin K1), menakuinon (MKs veya vitamin K2) ve menadion (K3)'un kimyasal yapıları (43).

Şekil 8: K vitamini bağımlı karboksilasyon reaksiyonları (44).

Şekil 9: Periostu sağlam (grup 2) ve periostu sıyrılmış (grup 3) gruplarda gavaj yoluyla K2 vitamini uygulaması (46).

Şekil 10: Cerrahi öncesi diz bölgesinin traş edilerek hazırlanması (48).

Şekil 11: Diz anteromedial longitudinal insizyon sonrası patella laterale devrilerek femur interkondiller bölgenin ortaya konulması (48).

Şekil 12 A, B, C. Periostu sıyrılmış K2 vitamini uygulanan (grup 3) gruptaki cerrahi müdahale (49).

Şekil 13: Kırık modeli oluşturmak için kullandığımız gyotin (50).

Şekil 14: Cerrahi sonrası 0. günde kontrol radyografileri, A. Periostu sağlam kapalı kırık modeli, B. Periostu sıyrılmış açık kırık modeli (50).

Şekil 15: Cerrahi sonrası 15. gün kontrol radyografileri, A. Kontrol, B. Periostu sağlam K2 vitamini uygulanan kapalı kırık modeli, C. Periostu sıyrılmış K2 vitamini uygulanan açık kırık modeli (51).

Şekil 16: Cerrahi sonrası 30. gün kontrol radyografileri, A. Kontrol, B. Periostu sağlam K2 vitamini uygulanan kapalı kırık modeli, C. Periostu sıyrılmış K2 vitamini uygulanan açık kırık modeli (51).

Şekil 17: Kontrol 15. gündeki kallusun histopatolojik görünümü, kıkırdak (siyah yıldız) ve immatür kemik dokusu (sarı yıldız) eşit oranda izlenmektedir (skor 7), A. (HE, x100), B. (HE, x200) (53).

Şekil 18: Periost sağlam bırakılarak yapılan işlem sonrası 15. gündeki kallusun histopatolojik görünümü, kıkırdak (siyah yıldız) ve fibröz doku eşit oranda (sarı yıldız) dikkati çekmektedir (skor 2), A.(HE, x100), B. (HE, x200) (53).

Şekil 19: Periost eksizyonu sonrası 15. gündeki kallusun histopatolojik görünümü, yer yer kıkırdakda (siyah yıldız) içeren fibröz dokudan baskın (sarı yıldız) alanlar izlenmektedir (skor 2), A.(HE, x100), B. (HE, x200) (54).

Şekil 20: Kontrol 30. gündeki kallusun histopatolojik görünümü, immatür kemik dokusundan baskın (sarı yıldız) görünümündedir (skor 9), A.(HE, x100), B. (HE, x200) (54).

Şekil 21: Periost sağlam bırakılarak yapılan işlemi takiben 30. gündeki kallusun histopatolojik görünümü, yer yer kıkırdakda (siyah yıldız) içeren immatür kemik dokusundan (sarı yıldız) baskın alanlar görülmektedir (skor 8), A.(HE, x100), B. (HE, x200) (55).

Şekil 22: Periost eksizyonu takiben 30. gündeki kallusun histopatolojik görünümü, kıkırdak (siyah yıldız) ve immatür kemik dokusu (sarı yıldız) eşit oranda izlenmektedir (skor 7), A.(HE, x100), B. (HE, x200) (55).

Şekil 23: Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün 15 ve 30. gün ortalama radyolojik değerlerinin karşılaştırılması (58).

Şekil 24: Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün 15.günden 30. güne ortalama radyolojik değerlerinin değişimi (58).

Şekil 25: Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün 30. gün-15. gün ortalama % değişim radyolojik skor değerleri (59).

Şekil 26: Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün 15 ve 30. gün ortalama histopatolojik değerlerinin karşılaştırılması (60).

Şekil 27: Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün 15.günden 30. güne ortalama ortalama histopatolojik değerlerinin karşılaştırılması (61).

Şekil 28: Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün 30. gün-15. gün ortalama % değişim histopatolojik değerleri (61).

8.3.Tablo Listesi

Tablo 1: Kemik tipleri (8).

Tablo 2: Çalışmada kullanılacak deney hayvanlarının gruplara göre dağılımı (47).

Tablo 3: Radyolojik skorlamada Lane ve Sandhu'nun derecelendirme sistemi (52).

Tablo 4: Hue ve arkadaşlarının kırık iyileşmesi histopatolojik skorlama sistemi (52).

Tablo 5: Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün 15 ve 30. gün ortalama radyolojik değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması (57).

Tablo 6: Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün 15 ve 30. gün ortalama histopatolojik değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması (60).