



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TAVŞANLARDA TİBİA KIRIKLARININ SAĞALTIMINDA DÜŞÜK
FREKANSLI LAZER, SUPRABONE GREFT MATERYALİ,
TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN VE KEMİK İLİĞİNİN
UYGULANABİLİRLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Hazırlayan
Umut ALPMAN**

**Danışman
Prof. Dr. Gültekin ATALAN**

Doktora Tezi

**Mayıs 2022
KAYSERİ**

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
CERRAHİ ANABİLİM DALI

TAVŞANLARDA TİBİA KIRIKLARININ SAĞALTIMINDA
DÜŞÜK FREKANSLI LAZER, SUPRABONE GREFT
MATERYALİ, TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN VE KEMİK
İLİĞİNİN UYGULANABİLİRLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Doktora Tezi

Hazırlayan
Umut ALPMAN

Danışman
Prof. Dr. Gültekin ATALAN

Bu Tez Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TDK-2019-9517 kodlu proje ile desteklenmiştir.

Mayıs 2022
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda akademik ve etik kuralların gerektirdiği gibi tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve kaynaklar listesinde gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: Umut ALPMAN

İmza:



YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Tavşanlarda tibia kırıklarının sağaltımında düşük frekanslı lazer, suprabone greft materyali, trombositten zengin fibrin ve kemik iliğinin uygulanabilirliğinin karşılaştırılması” adlı **Doktora Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Umut ALPMAN

Danışman

Prof. Dr. Gültekin ATALAN

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Gültekin ATALAN

Prof. Dr. Gültekin ATALAN danışmanlığında **Umut ALPMAN** tarafından hazırlanan “**Tavşanlarda tibia kırıklarının sağaltımında düşük frekanslı lazer, suprabone greft materyali, trombosit zengin fibrin ve kemik iliğinin uygulanabilirliğinin karşılaştırılması**” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi Anabilim Dalında **Doktora Tezi** tezi olarak kabul edilmiştir.

18.05.2022

JÜRİ

İmza

Danışman : Prof. Dr. Gültekin ATALAN

Üye: Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ

Üye: Prof. Dr. Ümit KAYA

Üye: Prof. Dr. Muhammed Enes ALTUĞ

Üye : Doç. Dr. Hanifi EROL

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

..... /...../

Prof. Dr. Bilal AKYÜZ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini aktaran, desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, beni bu konuya yönlendiren, yetişmemde büyük emeği olan, bundan sonraki meslek hayatımda da desteklerini hep yanımda hissedeceğime inandığım, insani ve ahlaki değerlerini de örnek edindiğim tez danışmanım, kıymetli hocam Prof. Dr. Gültekin ATALAN'a,

Tezimin hazırlık aşamasında bana yardımcı olan Prof. DR. Vehbi GÜNEŞ'e, Prof. Dr. Ahmet ÖZTÜRK'e, Prof. DR. Mahmut SÖZMEN'e, Doç. Dr. Hanifi EROL'a, Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Kaan YÖNEZ'e, Arş. Gör. Dr. Gencay EKİNCİ'ye, Arş. Gör. Dr. Efe KARACA'ya, Arş. Gör. Emre TÜFEKÇİ'ye, Arş. Gör. Gökçen PERK'e, Arş. Gör. Nevzat Emre ASLAN'a, Ayhan KOÇYİĞİT'e, Rabia TÜFEKÇİ'ye, Hasan YÜCE'ye ve ismini sayamadığım emeği geçen veteriner fakültesi öğrencilerine,

Desteklerinden ve katkılarından dolayı Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine,

Beni büyüten yetiştiren, hayatım boyunca maddi ve manevi destekleri ile her zaman yanımda olan, haklarını asla ödeyemeyeceğim sevgili anneme, babama ve abilerime,

Başarıya ulaşmamda mutlu ve huzurlu bir ortam sağlayan, sıkıntılarıma katlanan ve bana her konuda sürekli destek olan sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Umut ALPMAN

Kayseri, Mayıs 2022

**TAVŞANLARDA TİBİA KIRIKLARININ SAĞALTIMINDA DÜŞÜK
FREKANSLI LAZER, SUPRABONE GREFT MATERYALİ,
TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN VE KEMİK İLİĞİNİN
UYGULANABİLİRLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Umut ALPMAN

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Veteriner Cerrahi Anabilim Dalı

Doktora Tezi, 2022

Danışman: Prof. Dr. Gültekin ATALAN

ÖZET

Sunulan çalışmada, tavşan modelinde deneysel oluşturulan tibia kırıklarının onarımında, düşük enerjili lazer uygulaması, greft materyali olarak; PRF membran kullanımı, kemik iliği aspiratı uygulaması ve kombine kemik iliği aspiratı ile β -TCP granülü kullanımının, kemik rejenerasyonu, kırık onarımı ve yeni kemik oluşumu üzerine etkilerini araştırmak ve uygulanabilirliklerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Çalışma kapsamında, 40 adet, 6 aylık, erkek, sağlıklı Yeni Zellanda Tavşanı kullanıldı. Çalışmada kullanılan tavşanlar rastgele seçilerek gruplara dahil edildi. Tavşanlar, her bir grupta 8 tavşan olmak üzere toplam beş gruba ayrıldı. Tüm gruplardaki tavşanların sağ diafiz tibiasında, testere kullanılarak tüm kortikal kemik boyunca tam kat kesi yapıldı ve tibia kemiğinde kırık oluşturuldu. Deneysel oluşturulan kırık fragmentlerin intramedüller pin ile fiksasyonu sağlandı. Kontrol grubunda, deneysel oluşturulan kırık bölgesine hiçbir tedavi yöntemi kullanılmadan, kemik iyileşmesi takip edildi. Deney gruplarında oluşturulan kırık bölgesine ise, gruplara göre, a. auricularis lateralis'ten temin edilen 5 cc arteriyel kanın santrifüj işlemi sonrası elde edilen PRF membranı, sol proksimal tibiadan aspire edilen kemik iliği aspiratı, kombine kemik iliği aspiratı ile β – TCP sentetik greft materyali kullanıldı. Bir grupta ise, post operatif 30 gün süre ile düşük enerjili lazer uygulaması gerçekleştirildi. Operatif müdahale sonrası tüm tavşanların sağ ekstremitesine, yara hattı açık kalacak şekilde pencereci destekli bandaj uygulaması yapıldı ve operasyon bölgesinin takibi gerçekleştirildi. Operasyon hemen

sonrası ve 1., 2., 3., 4., 8., 12. haftalarda tüm tavşanların kırık bölgesinin radyografik çekimleri gerçekleştirilerek değerlendirildi. Postoperatif bir ayın sonunda, tüm tavşanların bandajları, pin materyalleri çıkarıldı ve 12. hafta sonuna kadar topallık bulguları, ekstremité basış durumları not edildi. Operatif müdahale sonrası 12. haftada tüm gruptaki tavşanlara, 100 mg/kg dozunda intravenöz (İV) olarak NA-pentobarbital (Akipental 0.5 gram (gr), Tüm Ekip İlaç, İstanbul, Türkiye) uygulaması yapılarak, ötenazi işlemleri gerçekleştirildi. Ötenazi işlemi sonrası elde edilen sağ tibia kemik numuneleri histopatolojik olarak incelendi.

Yapılan incelemeler sonunda kullandığımız tedavi yöntemlerinin kontrol grubundaki verilere göre daha osteojenik karakterde olduğu tespit edildi. Çalışmada kullanılan tavşanların kırık bölgesinde enfeksiyon, greft reddi, immunojenite gibi ağır komplikasyonlarla karşılaşmadığından kullandığımız tedavi yöntemlerinin güvenilir ve biyolojik olarak uyumlu olduğu sonucuna varıldı. Kırık onarımının değerlendirilmesinde kullanılan radyolojik incelemelerin, topallık verilerinin ve histopatolojik bulguların birbirine uyumlu olduğu ve kırık kemik iyileşmesinin değerlendirilmesinde kullanılabilir olduğu not edildi. Deney grupları arasında en yüksek yeni kemik oluşumu ve kemik rejenerasyonu, kombine kemik iliği aspiratı ile β -TCP granülü kullanımında ulaşıldı. Düşük enerjili lazer uygulanan grup ile kemik iliği aspiratı uygulanan grubun verileri birbirine yakın olmasına rağmen, düşük enerjili lazer uygulanan grubun skor ortalamalarının daha yüksek olduğu tespit edildi. Deney gruplarından PRF membran uygulanan grup ise, deney grupları arasındaki en düşük osteojenik karakterde olan grup olarak belirlendi.

Anahtar kelimeler: Kemik, kırık, greft, lazer, rejenerasyon

**COMPARISON OF THE APPLICABILITY OF LOW-FREQUENCY LASER,
SUPRABONE GRAFT MATERIAL, THROMBOCYTE-RICHED FIBRIN AND
BONE MARROW TO TREAT TIBIAL FRACTURES IN RABBITS**

Umut ALPMAN

Erciyes University, Institute of Health Sciences

Department of Veterinary Surgery

Ph.D. Thesis, 2022

Supervisor: Prof. Dr. Gültekin ATALAN

ABSTRACT

In the presented study, as a treatment method in the repair of tibia fractures created experimentally in rabbit model; the impact of low energy laser application, the use of PRF membrane as a graft material, bone marrow aspirate application, and the use of combined bone marrow aspirate and β -TCP granule on bone regeneration, fracture repair, and new bone formation are studied and the applicabilities are compared.

Within the scope of the study, 40 healthy 6 months old male New Zealand rabbits were used. The rabbits included in the study were randomly selected and included in the groups. The rabbits were divided into five groups, with 8 rabbits in each group. A full-thickness incision was made with a saw along the entire cortical bone in the right diaphyseal tibia of the rabbits in all groups, and a fracture was created in the tibia bone. Experimentally created fracture fragments were fixed using the intramedullary pin fixation method. In the control group, bone healing was monitored without using any treatment method in the experimentally created fracture area. In the fracture area created in three of the experimental groups, the PRF membrane obtained after centrifugation of 5 cc of arterial blood from the arteria (a.) auricularis lateralis, bone marrow aspirate aspirated from the left proximal tibia, combined bone marrow aspirate and β - TCP synthetic graft material were used accordingly. In the last experimental group, low-energy laser application was performed for 30 days postoperatively. After the operative intervention, a window-supported bandage was applied to the right extremity of the rabbits, keeping the wound line open, and the operation area was followed up.

Radiographs of the fracture area of all rabbits were performed and evaluated immediately after the operation and at the 1st, 2nd, 3rd, 4th, 8th, and 12th weeks. At the end of one month post operation, the bandages and pin materials of all rabbits were removed and signs of lameness and extremity compression were noted until the end of the 12th week. In the 12th week after the operative intervention, NA-pentobarbital (Akipental 0.5 g, Tüm Ekip İlaç, İstanbul, Turkey) was administered intravenously (IV) at a dose of 100 mg / kg to rabbits in all groups, and euthanasia procedures were performed. Finally, right tibia bone samples obtained after euthanasia were examined histopathologically.

At the end of the examinations, it was determined that the utilized treatment methods were more osteogenic compared to the data in the control group. Since no severe complications such as infection, graft rejection and immunogenicity were encountered in the fracture area of the rabbits used in the study, it was concluded that the treatment methods we used were reliable and biocompatible. It was noted that the radiological examinations used in the evaluation of fracture repair, lameness data and histopathological findings were compatible with each other and could be used in the evaluation of bone fractures. Among the experimental groups, the highest defeat bone formation and bone regeneration was achieved with the use of β - TCP granules with combined bone marrow aspirate. Although the data obtained from the low-energy laser group and the bone marrow aspirate group were close to each other, the mean scores of the low-energy laser group were higher. PRF membrane applied group was determined as the group with the lowest osteogenic character among the experimental groups.

Keywords: Bone, fracture, graft, laser, regeneration

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	ii
ONAY	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	xx
TABLolar LİSTESİ.....	xxiii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xxiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİ.....	4
2.1. ANATOMİ BİLGİSİ	4
2.1.1. Tibia Anatomisi.....	4
2.1.2. Kas Anatomisi	5
2.1.3. Arter ve Ven Anatomisi	6
2.1.4. Sinir Anatomisi	7
2.2. KEMİĞİN HİSTOLOJİSİ.....	8
2.3. KEMİĞİN YAPISI	12
2.3.1. Kemik Tipleri ve Bölümleri.....	12
2.4. KEMİĞİN VASKÜLARİZASYONU	16
2.5. KEMİK OLUŞUMU.....	17
2.5.1. İntramembranöz Ossifikasyon (Bağ Dokusu Kaynaklı Kemikleşme).....	17

2.5.2. Endokondral Ossifikasyon	18
2.5.3. Kemiğin Yeniden Şekillenmesi (Modelling)	18
2.6. KIRIK TANIMI.....	19
2.7. KIRIKLARIN ETİYOLOJİSİ	20
2.7.1. Dıştan Gelen Nedenler	20
2.7.1.1. Direkt Travma	20
2.7.1.2. İndirekt Travma.....	20
2.7.1.3. Bükülme (Bending) Kuvvetleri.....	20
2.7.1.4. Torsiyonel Kuvvetler	21
2.7.1.5. Sıkıştırma (Compressive, Compression) Kuvvetleri.....	21
2.7.1.6. Kesme (Shearing) Kuvvetleri	21
2.7.2. İntrinsik Nedenler	21
2.7.2.1. Patolojik Kırıklar.....	21
2.7.2.2. Tekrarlanan Stres.....	22
2.8. KIRIKLARIN SINIFLANDIRILMASI	22
2.8.1. Dış Ortamla İletişiminin Varlığına Göre	23
2.8.1.1. Açık Kırıklar	23
2.8.1.2. Kapalı Kırıklar	23
2.8.2. Kırığın Şekline Göre.....	23
2.8.2.1. Transversal (Enine) Kırık	23
2.8.2.2. Oblik (Eğik) Kırık	24
2.8.2.3. Kısa Oblik Kırık.....	24
2.8.2.4. Uzun Oblik Kırık.....	24
2.8.2.5. Spiral Kırık	25
2.8.2.6. Longitudinal (Boyuna) Kırık	25

2.8.2.7. Y veya T Kırığı	25
2.8.2.8. Gömülü (Impacted, Impaction) Kırık.....	25
2.8.2.9. Avülsiyon (Kopma) Kırıkları.....	25
2.8.3. Kırığın Konumuna Göre	26
2.8.3.1. Diafizer Kırık	26
2.8.3.2. Metafizer Kırık.....	26
2.8.3.3. Epifizer Kırıklar	26
2.8.3.4. Epifizer Plak Kırıkları	26
2.8.3.4.1. Salter-Harris Tip I	27
2.8.3.4.2. Salter-Harris Tip II.....	27
2.8.3.4.3. Salter-Harris Tip III	27
2.8.3.4.4. Salter-Harris Tip IV	27
2.8.3.4.5. Salter-Harris Tip V.....	28
2.8.3.4.6. Salter-Harris Tip VI	28
2.8.3.5. Kondiler Kırıklar	28
2.8.3.6. Artiküler Kırıklar.....	28
2.8.3.6.1. Tam Eklem Kırıkları	28
2.8.3.6.2. Partial Artiküler Kırıklar	29
2.8.3.6.3. Ekstra Artiküler Kırıklar	29
2.8.4. Kırık Şidetine Göre.....	29
2.8.4.1. Tam Olmayan Kırık.....	29
2.8.4.1.1. Çatlak	30
2.8.4.1.2. Yaş Ağaç (Greenstick) Kırığı	30
2.8.4.1.3. Çökme (Depression) Kırığı	30
2.8.4.1.4. Basınç (Compression) Kırığı	30

2.8.4.2. Tam Kırık.....	30
2.8.5. Çok Parçalı Kırıklar.....	31
2.8.5.1. Parçalanmış (Comminuted) Kırıklar	31
2.8.5.2. Segmental Kırıklar	31
2.8.5.3. Multiple Kırıklar	31
2.9. KIRIK İYİLEŞMESİ	31
2.9.1. Primer (Direct) Kemik İyileşmesi	32
2.9.1.1. Temaslı (Contact) Kırık İyileşmesi	33
2.9.1.2. Aralıklı (Gap) Kırık İyileşmesi	33
2.9.2. Sekunder (Indirect) Kırık İyileşmesi	34
2.9.2.1. İnflamasyon Fazı.....	36
2.9.2.2. Onarım (Repair) Aşaması	38
2.9.2.2.1. Yumuşak Kallus Oluşumu (Kondrojenesis)	38
2.9.2.2.2. Sert Kallus Oluşumu (Endokondral Ossifikasyon)	38
2.9.2.3. Yeniden Modelleme (Remodeling) Aşaması.....	39
2.10. KIRIK İYİLEŞMESİNİN KOMPLİKASYONLARI.....	40
2.10.1. Gecikmiş Kaynama (Delayed Union).....	40
2.10.2. Kaynamama (Non-Union).....	40
2.10.2.1. Biyolojik Olarak Aktif (Viable, Canlı) Kaynamama ...	41
2.10.2.1.1. Hipertrofik Kallus (Fil Ayağı Kallusu)	42
2.10.2.1.2. Az Hipertrofik (Atın Toynağı) Kallus.....	42
2.10.2.1.3. Oligotrofik Kallus	42
2.10.2.2. Biyolojik Olarak İnaktif (Non-Viable, Cansız) Kaynamama	43
2.10.2.2.1. Distrofik Kaynamama	43

2.10.2.2.2. Nekrotik Kaynamama	43
2.10.2.2.3. Eksik Kaynama	44
2.10.2.2.4. Atrofik Kaynamama	44
2.10.3. Osteomiyelitis.....	44
2.10.4. Kötü Kaynama (Mal-Union)	45
2.10.5. Kırık Hastalıkları	45
2.10.6. İmplant Hatası	46
2.11. KIRIK İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER	46
2.11.1. Yaş	46
2.11.2. Malnütrisyon	47
2.11.3. Eşlik Eden Sistemik Hastalıklar	48
2.11.3.1. Anemi	48
2.11.3.2. Diabetes Mellitus.....	48
2.11.3.3. Hipotiroidizm	48
2.11.3.4. Periferik Damar Hastalığı	49
2.11.4. İlaçlar	49
2.11.4.1. Non-Steroidal Anti-İnflamatuvar İlaçlar	49
2.11.4.2. Kortikosteroidler	49
2.11.4.3. Antibiyotikler	49
2.11.4.4. Antikoagülanlar	50
2.11.4.5. Antikonvülsanlar	50
2.11.4.6. Kemoterapik İlaçlar	50
2.12. KIRIKLARIN SAĞALTIM YÖNTEMLERİ	51
2.12.1. Kapalı Redüksiyon	51
2.12.2. Açık Redüksiyon	52

2.12.3. Biyolojik Osteosentez	52
2.13. KIRIKLARIN FİKSASYON YÖNTEMLERİ	53
2.13.1. Eksternal Koaptasyon	53
2.13.1.1. Bandajlar	53
2.13.1.1.1. Robert Jones Bandajı.....	53
2.13.1.1.2. Cast, Alçı ve Destekli Bandaj	54
2.13.1.1.3. Metal Kaşık (Mason Metasplint) Atelli Bandajı	54
2.13.1.1.4. Spika Ateli Bandajı	54
2.13.1.1.5. Schroeder Thomas Ateli Bandajı	55
2.13.1.1.6. Ehmer Askısı	55
2.13.1.1.7. Velpeau Askısı.....	56
2.13.2. Eksternal Fiksatorler	56
2.13.2.1. Lineer Eksternal Fiksatorler.....	57
2.13.2.1.1. Transfiksasyon Pinleri.....	57
2.13.2.1.1.1. Negatif Profilli Dişli Pinler.....	58
2.13.2.1.1.2. Pozitif Profilli Dişli Pinler	58
2.13.2.1.2. Bağlantı Kelepçeleri.....	58
2.13.2.1.3. Bağlantı Çubukları (Connecting Bars).....	58
2.13.2.2. Sirküler Eksternal Fiksatorler	59
2.13.2.2.1. Halkalar (Rings).....	59
2.13.2.2.2. Teller	59
2.13.2.2.3. Bağlantı (Connecting) Elemanları	60
2.13.2.3. Hibrit Fiksatorler.....	60
2.13.3. İntramedüller Fiksasyon.....	60

2.13.3.1. Anterograd (Normograd) İntramedüller Pin Uygulama Tekniği.....	61
2.13.3.2. Retrograd İntramedüller Pin Uygulama Tekniği	61
2.13.3.3. İntramedüller Pinler	62
2.13.3.3.1. Steinman Pinleri.....	62
2.13.3.3.2. Kirschner Telleri (K-wires)	62
2.13.3.3.3. Rush Pinler	63
2.13.3.4. Kilitli İntramedüller (Interlocking, Küncher) Çiviler	63
2.13.3.5. Ortopedik Telller.....	64
2.13.3.5.1. Serklaj Teli	64
2.13.3.5.2. Hemiserklaj ve Parçalar Arası (İnterfragmentary) Tel	64
2.13.3.5.3. Gerilme Bandı (Tension Band) Teli.....	65
2.13.4. Plaka ve Vida Fiksasyonu	65
2.13.4.1. Vidalar	65
2.13.4.1.1. Korteks Vidası	66
2.13.4.1.2. Süngerimsi Kemik Vidası.....	66
2.13.4.1.3. Kanüllü Vida.....	66
2.13.4.1.4. Kilit Başlı (Locking Head) Vida.....	67
2.13.4.1.5. Gecikmeli (Lag) Vida.....	67
2.13.4.1.6. Konum (Position) Vidası.....	67
2.13.4.1.7. Plaka Vidası	68
2.13.4.2. Plakalar	68
2.13.4.2.1. Dinamik Kompresyon Plakası (DCP)	69

2.13.4.2.2. Sınırlı Temaslı Dinamik Kompresyon Plakası (LC-DCP).....	69
2.13.4.2.3. Veteriner Kesilebilir Plak (VCP)	70
2.13.4.2.4. Yeniden Yapılandırma (Reconstruction, Rekonstrüksiyon) Plakası	70
2.13.4.2.5. Tubuler Plak.....	71
2.13.4.2.6. Mini Plakalar ve Maksillofasiyal Plakalar	71
2.13.4.2.7. Nötralizasyon Plakası	71
2.13.4.2.8. Destek (Buttress) Plakası.....	72
2.13.4.2.9. Köprüleme (Bridging) Plakası	72
2.13.4.2.10. Kilitleme (Locking) Plakası (Unilock)	73
2.13.4.2.11. Kilitli Kompresyon (Locking Compression) Plakası (LCP)	73
2.13.5. Plaka Rod.....	74
2.14. KEMİK GREFTLERİ	74
2.14.1. Otogreft	75
2.14.2. Allogreft	75
2.14.3. Ksenogreft	75
2.15. GREFT BİYOLOJİSİ	76
2.15.1. Osteogenez	76
2.15.2. Osteoindüksiyon	77
2.15.3. Osteokondüksiyon	77
2.15.4. Mekanik Destek.....	77
2.15.5. Osteointegrasyon	78
2.15.6. Osteopromosyon.....	78
2.16. OTOLOG KEMİK GREFTLERİ	78

2.16.1. Spongiyöz Kemik Ototgreftleri	79
2.16.2. Kortikal Kemik Ototgreftleri.....	80
2.16.3. Vaskülarize Kortikal Kemik Ototgrefti	81
2.16.4. Kortikal ve Süngerimsi Kemik Karışımı Ototgreftler	81
2.17. KEMİK ALLOGREFTLERİ	81
2.17.1. Spongiyöz Kemik Allogreftleri.....	82
2.17.2. Kortikal Kemik Allogreftleri.....	83
2.17.3. Demineralize Kemik Matriksi (DKM, DBM).....	83
2.17.4. Suprabone Kemik Grefti (BETA (β)-Trikalsiyum Fosfat, β -TCP)	84
2.18. GREFT MATERYALLERİ VE BİYOMALZEMELER.....	85
2.18.1. Kemik İliği	85
2.18.2. Trombositten Zengin Plazma (PRP, TZIP).....	86
2.18.3. Trombositten Zengin Fibrin (PRF, TZF).....	86
2.18.4. Seramik	87
2.18.5. Biyocam	88
2.18.6. Polimer	89
2.19. KIRIK SAĞALTIMINDA DÜŞÜK ENERJİLİ LAZER UYGULAMASI	89
2.20. KIRIKLARDA BÜYÜME FAKTÖRLERİ KULLANIMI	90
2.20.1. Kemik Morfojenik Proteini (BMP)	90
2.20.2. Dönüştürücü Büyüme Faktörleri (TGF, TGF- β , TGF-13)	91
2.20.3. Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)	91
2.20.4. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri (IGF).....	92
2.20.5. Trombositten Türetilen Büyüme Faktörü (PDGF)	92
2.20.6. Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF).....	93

2.21. KIRIKLARDA MEZENKİMAL KÖK HÜCRE KULLANIMI	93
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	95
3.1. Hayvan Materyali	95
3.2. Gruplar	95
3.3. Anestezi Protokolü.....	96
3.4. Operatif Müdahale	99
3.4.1. Tibia Üzerinde Kırık Oluşturulması.....	99
3.4.2. Trombositten Zengin Fibrin Materyalinin Uygulanması.....	101
3.4.3. Kemik İliğinin Aspirasyonu ve Bölgeye Uygulanması.....	105
3.4.4. β -Trikalsiyum Fosfat (Suprabone Kemik Grefti Materyali) Uygulanması.....	107
3.4.5. Lazer Uygulanması.....	108
3.4.6. Bandaj Uygulanması	110
3.4.7. Pin Materyalinin Çıkarılması	111
3.5. Postoperatif Uygulamalar.....	112
3.6. Radyolojik Muayeneler.....	113
3.7. Postoperatif Klinik Muayene.....	117
3.8. Hayvanların Ötenazi Edilmesi.....	117
3.9. Makroskopik İnceleme.....	117
3.10. Alınan Dokuların Histopatolojik İncelemeler İçin Hazırlanması.....	118
3.10.1. Hematoksilen ve Eozin Boyama (HE) Tekniği.....	118
3.10.2. Masson Trikrom Boyama (MT) Tekniği	118
3.10.3. Alcian Blue-Hematoksilen&Orange G-Eozin Boyama (ABHOE) Tekniği.....	119
3.11. Lezyonların Histopatolojik Skorlaması	119
3.12. İstatistiksel Değerlendirme.....	121

4. BULGULAR	123
4.1. Postoperatif Makroskopik Bulgular.....	123
4.2. Röntgen Bulguları.....	124
4.3. Topallık Bulguları.....	143
4.4. Histopatolojik Bulgular	151
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	156
6. KAYNAKLAR.....	171

EKLER

ÖZGEÇMİŞ

KISALTMALAR ve SİMGELER

A	: Arteria
ABHOE	: Alcian blue-hematoksilen&orange g-eozin
A/P	: Antero-posterior
ATP	: Adenozin trifosfat
BAP	: Bilimsel araştırma projeleri birimi
β	: Beta
β -TCP	: Beta trikalsiyum fosfat
BMP	: Kemik morfojenik proteinleri
B ₂ O	: Borik oksit
cm	: Santimetre
cm ²	: Santimetre kare
cc	: Santimetre küp
°C	: Santigrat derece
Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ (OH) ₂	: Hidroksiapatit
CaO	: Kalsiyum oksit
CGF	: Konsantre büyüme faktörü
CO ₂	: Karbondioksit
COX	: Siklooksijenaz
DEKAM	: Deneysel araştırmalar uygulama ve araştırma merkezi
dk	: Dakika
ERÜ	: Erciyes üniversitesi
FCP	: Parçalanmış koronoid çıkıntı
FGF	: Temel fibroblast büyüme faktörü
Ga-Al-As	:Galyum-alüminyum-arsenid

γ	: Gama
Gla	: Gama-karboksilatlı
Gr	: Gram
HE	: Hematoksilen & eozin
He-Ne	: Helyum-neon
Hz	: Hertz
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
İM	: İntramusküler
İV	: İntravenöz
J	: Joule
Kg	: Kilogram
K ₂ O	: Potasyum oksit
KV	: Kilovolt
L	: Karbon içeriği maksimum % 0,03
LL	: Latero lateral
M	: Musculus
m	: Mol
MA	: Miliamper
Mg	: Miligram
MgO	: Magnezyum oksit
min-max	: Medyan
ML	: Medio lateral
μ m	: Mikrometre
mm	: Milimetre
MT	: Masson trikrom

mW	: Miliwatt
N	: Nervus
n	: Tanımlayıcı istatistikler olarak birim sayısı
Na ₂ O	: Sodyum oksit
nm	: Nanometre
NO	: Nitrik oksit
NSAID	: Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar
OMÜ	: Ondokuz mayıs üniversitesi
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PGA	: Poliglikolik asit
PLA	: Polilaktik asit
P ₂ O ₅	: Fosfor pentoksit
PRF	: Trombositten zengin fibrin
PRP	: Trombositten zengin plazma
PVC	: Polivinil klorür
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SC	: Subkutan
SiO ₂	: Silikon dioksit
sn	: Saniye
TGF	: Dönüştürücü büyüme faktörü
W	: Watt
$\bar{x} \pm ss$	: Ortalama±standart sapma
V	: Vena
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 3.1. Radyografik görüntülerin skor değerleri.....	116
Tablo 3.2. Topallık skor değerleri.....	117
Tablo 3.3. Histopatolojik skora yapılrken kırık hatlarında incelenen lezyonlar ve skor karşılıkları.	120
Tablo 4.1. 30. günde ekstremitte klinik muayene sonuçları	124
Tablo 4.2. Gruplar arası ve zamana göre röntgen skorlarının karşılaştırılması	129
Tablo 4.3. Gruplar arası ve zamana göre topallık skorlarının karşılaştırılması (Tavşanların ekstremiteleri bir ay bandajda kaldığı için topallık analizi 5. haftada başlamaktadır.)	146
Tablo 4.4. Çalışma gruplarının histopatolojik skor ortalamaları.	154

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Tavşan arka ekstremitte anatomisi	5
Şekil 2.2.	Tavşan arka ekstremitte kas anatomisi	6
Şekil 2.3.	Tavşan arka ekstremitte sinir anatomisi	8
Şekil 2.4.	Kemik hücrelerinin kökenleri ve yerleri.....	9
Şekil 2.5.	Osteoblastların “osteoid” adı verilen yeni oluşan matriksle, kemik matriksi ve osteositlerle ilişkisini gösteren şematik çizim	10
Şekil 2.6.	Kortikal kemik dokusu şematik çizimi	13
Şekil 2.7.	Kemiğin bölümleri	15
Şekil 2.8.	Kemiğin yeniden şekillendirilmesi.....	19
Şekil 2.9.	Kırığın şekline göre kırıklar A) Transversal kırık B) Kısa oblik kırık C) Uzun oblik kırık D) Spiral kırık E) Avülsiyon kırığı (Scott ve McLaughlin, 2006).....	24
Şekil 2.10.	Salter-Harris kırıklarının sınıflandırması A) Salter-Harris tip I kırığı B) Salter-Harris tip II kırığı C) Salter-Harris tip III kırığı D) Salter-Harris tip IV kırığı E) Salter-Harris tip V kırığı F) Salter-Harris tip VI kırığı (Voss ve Montavon, 2009)	27
Şekil 2.11.	Kırık Şiddetine göre kırıklar A) Tam olmayan kırık B) Tam kırık C) Parçalanmış kırık D) Segmental kırık (Scott ve McLaughlin, 2006).....	29
Şekil 2.12.	Kırık kemiğin onarım aşamaları.....	35
Şekil 3.1.	Endoskopi cihazı	97
Şekil 3.2.	Endoskop eşliğinde endotrakeal tüpün yerleştirilme işlemi	98
Şekil 3.3.	ANS anestezi cihazı.....	98
Şekil 3.4.	Kırık oluşturulacak bölgenin operasyona hazırlanması.....	99
Şekil 3.5.	Sağ tibia diafizinde kırık oluşturulması.....	100
Şekil 3.6.	Intramedullar pin ile fiksasyon methodu, retrograd teknik.....	101
Şekil 3.7.	A. auricularis centralis’ten kan alma işlemi.....	102
Şekil 3.8.	Cence santrifüj cihazı	103

Şekil 3.9.	Santrifüj işlemi sonrası PRF membran elde edilmesi	104
Şekil 3.10.	PRF membranın tibia kırık bölgesine transplantasyonu.....	105
Şekil 3.11.	Kemik iliği aspirasyon işlemi	106
Şekil 3.12.	Kemik iliği aspiratının, tibia kırık bölgesine transplantasyonu	107
Şekil 3.13.	Kemik iliği aspiratı ve β -TCP greft materyalinin karıştırılma işlemi ...	108
Şekil 3.14.	Kemik iliği aspiratı ile β -TCP greft materyali karışımının tibia kırık bölgesine transplantasyonu	108
Şekil 3.15.	Düşük enerjili lazer cihazı	109
Şekil 3.16.	Tibia kırık bölgesine düşük enerjili lazer uygulaması.....	110
Şekil 3.17.	Sağ ekstremiteye pencereli bandaj uygulaması	111
Şekil 3.18.	Osteosentez materyalinin çıkarılma işlemi	112
Şekil 3.19.	Röntgen cihazı.....	113
Şekil 3.20.	CR cihazı	114
Şekil 3.21.	Gruplardaki tavşanların A/P ve M/L pozisyonlarda radyografik görüntüleri.....	114
Şekil 3.22.	Radyografik görüntülerin kantitatif değerlendirilmesi için araştırmacılara rehberlik eden şemalar.	116
Şekil 4.1.	Kaynama bulgusunun gözlenmediği radyografik görüntü, a) Kontrol grubu 12. hafta, (Grup K, T2) b) Kontrol grubu 12. hafta, (Grup K, T5), c) Lazer grubu 12. hafta (Grup L, T7)	125
Şekil 4.2.	Kaynama bulgusunun gözlenmediği radyografik görüntü, a) Kemik iliği grubu 12. hafta, (Grup III, T2) b) Trombositem zengin fibrin grubu 12. hafta, (Grup V, T3)	126
Şekil 4.3.	a) 2. hafta kallus oluşumu (Grup I, T3) b) 2. hafta kallus oluşumu (Grup III T5) c) 2. hafta kallus oluşumu (Grup IV, T6).....	126
Şekil 4.4.	a) 2. hafta kallus oluşumu (Grup II, T3) b) 2. hafta kallus oluşumu (Grup V, T2)	127
Şekil 4.5.	a) Taşkın kallus oluşumu 4. hafta (Grup IV, T7), b) Taşkın kallus oluşumunun kaybolmaya başlaması 8. hafta (Grup IV, T7), c) β -trikalsiyum fosfat materyalinin radyoopak görüntüsü (Grup IV, T1),	

	d) β-trikalsiyum fosfat materyalinin 1. hafta sonundaki röntgen görüntüsü (Grup IV, T1).....	127
Şekil 4.6.	a) Postoperatif 1. hafta röntgen görüntüsü (Grup I, T6) b) Postoperatif 1. hafta röntgen görüntüsü (Grup II, T4) c) Postoperatif 1. hafta röntgen görüntüsü (Grup III, T8).....	130
Şekil 4.7.	a) Postoperatif 1. hafta röntgen görüntüsü (Grup IV, T2) b) Postoperatif 1. hafta röntgen görüntüsü (Grup V, T7)	131
Şekil 4.8.	2. hafta kallus oluşumu, röntgen skoru 1 (Grup III, T2)	131
Şekil 4.9.	a) 3. hafta kallus oluşumu, röntgen skoru 2 (Grup I, T5) b) 3. hafta kallus oluşumu, röntgen skoru 3 (Grup V, T6).....	132
Şekil 4.10.	a) 4. hafta kallus oluşumu, röntgen skoru 4 (Grup II, T2), b) 4. hafta kallus oluşumu, röntgen skoru 5 (Grup IV, T4).....	133
Şekil 4.11.	Gruplar arasında 4. hafta röntgen skorlarının karşılaştırılması. Post-hoc analiz (Nemenyi). Grup I: Kontrol grubu, Grup II: Lazer grubu, Grup III: Kemik iliği grubu, Grup IV: Suprabone grubu, Grup V: Trombositten zengin fibrin grubu	134
Şekil 4.12.	a) 8. hafta kallus oluşumu, röntgen skoru 5 (Grup III, T4) b) 8. hafta kallus oluşumu, röntgen skoru 5 (Grup IV, T3) c) 8. hafta kallus oluşumu, röntgen skoru 5 (Grup II, T8) d) 8. hafta kallus oluşumu, röntgen skoru 5 (Grup V, T2)	134
Şekil 4.13.	Gruplar arasında 8. hafta röntgen skorlarının karşılaştırılması. Post-hoc analiz (Nemenyi). Grup I: Kontrol grubu, Grup II: Lazer grubu, Grup III: Kemik iliği grubu, Grup IV: Suprabone grubu, Grup V: Trombositten zengin fibrin grubu	135
Şekil 4.14.	Grupların haftalara göre röntgen skor dağılımı (Friedman). Grup I: Kontrol grubu, Grup II: Lazer grubu, Grup III: Kemik iliği grubu, Grup IV: Suprabone grubu, Grup V: Trombositten zengin fibrin grubu.....	136
Şekil 4.15.	a) 1. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 0 b) 8. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 5 d) 12. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 5 (Grup I, T4)	137
Şekil 4.16.	a) 1. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 0 b) 2. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 1 c) 8. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 5 d) 12. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 5 (Grup II, T8)	138

Şekil 4.17.	a) 1. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 0 b) 2. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 0 c) 8. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 4 d) 12. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 5 (Grup III, T2)139
Şekil 4.18.	a) 1. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 0 b) 2. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 1 c) 4. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 4 (Grup IV, T5)..... 140
Şekil 4.19.	a) 8. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 5 b) 12. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 5 (Grup IV, T5)..... 141
Şekil 4.20.	a) 1. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 0 b) 2. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 1 c) 3. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 2 (Grup V, T1)..... 142
Şekil 4.21.	a) 8. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 5 b) 12. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 5 (Grup V, T1)..... 142
Şekil 4.22.	Şiddetli derecede topallık bulgusu 10. hafta (Grup I, T3)..... 143
Şekil 4.23.	Orta şiddette topallık bulgusu 6. hafta (Grup IV, T7) 144
Şekil 4.24.	Az şiddette topallık bulgusu 8. hafta (Grup III, T4)..... 144
Şekil 4.25.	Topallık bulgusu gözlenmeyen tavşan 10. hafta (Grup II, T2)..... 144
Şekil 4.26.	Grupların haftalara göre topallık skor dağılımı (Friedman). Grup I: Kontrol grubu, Grup II: Lazer grubu, Grup III: Kemik iliği grubu, Grup IV: Suprabone grubu, Grup V: Trombositten zengin fibrin grubu145
Şekil 4.27.	Gruplar arasında 6. hafta topallık skorlarının karşılaştırılması. Post-hoc analiz (Nemenyi). Grup I: Kontrol grubu, Grup II: Lazer grubu, Grup III: Kemik iliği grubu, Grup IV: Suprabone grubu, Grup V: Trombositten zengin fibrin grubu 147
Şekil 4.28.	Gruplar arasında 7. hafta topallık skorlarının karşılaştırılması. Post-hoc analiz (Nemenyi). Grup I: Kontrol grubu, Grup II: Lazer grubu, Grup III: Kemik iliği grubu, Grup IV: Suprabone grubu, Grup V: Trombositten zengin fibrin grubu 148
Şekil 4.29.	Gruplar arasında 8. hafta topallık skorlarının karşılaştırılması. Post-hoc analiz (Nemenyi). Grup I: Kontrol grubu, Grup II: Lazer grubu, Grup III: Kemik iliği grubu, Grup IV: Suprabone grubu, Grup V: Trombositten zengin fibrin grubu 149
Şekil 4.30.	Histopatolojik inceleme için alınan sağ tibia kemiği (Grup V, T1)..... 151

Şekil 4.31. Çalışma gruplarında farklı derecelerde iyileşen kırık hatlarının resimleri. Grup V'deki bir örnekte kırık hattından dışa doğru fibrotik üremeler ile karakterize yumuşak kallusformasyonu (ok ucu) (a, b), grup II'deki bir örnekte kırık hattında yeni kemik ve kıkırdak doku oluşumları ile karakterize sert kallus formasyonu (yıldız) (c, d), grup III'deki bir örnekte kırık hattında yeni kemik doku oluşumu daha belirgin bir sert kallus formasyonu (yıldız) (e, f), grup IV'deki bir örnekte kırık hattında yeni kemik doku oluşumu ile tam iyileşme (yıldız) (g, h), (a, c, g, e) ABHOE boyama, (b, d, f, h) MT boyama. ... 152

Şekil 4.32. Grupların histopatolojik skor farklarının istatistiksel incelemesi. Grup I'de 11.13 ± 12.43 , grup II'de 17.75 ± 9.66 , grup IV'de 22.13 ± 4.82 , grup V'de 16.63 ± 8.88 ve grup III'de 17.63 ± 8.12 skorları elde edildi. Gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.227$). Grup I: Kontrol grubu, Grup II: Lazer grubu, Grup III: Kemik iliği grubu, Grup IV: Suprabone grubu, Grup V: Trombositten zengin fibrin grubu 155

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kemik kırıkları ve patolojileri, modern tıbbın karşı karşıya olduğu en büyük sorunlardan biri olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıntılı incelemelerinde Scheinpflug ve ark. (2018) kemik yapısını, vücudun normal işleyişindeki hayati rolünü ve son yıllarda kemik dokusu işlev bozukluklarının üstesinden gelmek için ortaya çıkan yenilikçi yaklaşımları ayrıntılı olarak açıklamaktadır. Geleneksel tedavi, kendi veya yabancı kemik dokusunun veya yapay implantların transplantasyonunu içerir (Scheinpflug ve ark., 2018). Ne yazık ki, mevcut tedavi seçenekleri alıcı için enfeksiyon riski, yüksek bağışıklık tepkisi ve kemik dokusunun zayıf iyileşmesi gibi birçok olumsuz sonucu gizlemektedir (Tozzi ve ark., 2016). Ortopedi cerrahisi, bu tür hasarlı dokunun rekonstrüksiyonu için alternatif seçenekler sunar (Alaribe ve ark., 2016; Scheinpflug ve ark., 2018). Kemik dokusu mühendisliği, hücre dışı matriksi taklit eden ve kemik hücrelerine doğal büyüme süreci için stabil bir yapı sağlayan kemik dokusu iskelelerine dayanır (Clarke, 2008; Alaribe ve ark., 2016; Scheinpflug ve ark., 2018). Bu şekilde, organizma doğal olarak kendini yenileyebilir, çünkü bu tür platformlar hücre davranışını ve sonuç olarak organizmadaki implantların tüm osseointegrasyonunu önemli ölçüde etkileyebilir (Scheinpflug ve ark., 2018). Bu etkili nitelikleri sağlamak için, geçici çok bileşenli greft materyalleri, hücrelerin besin, yer değiştirme, yapışma ve büyüme ihtiyaçlarını kapsayan, birbirine bağlı gözenekli doğal ortamını taklit etmelidir. Bu tür greft materyalleri, hücre yapışmasını, çoğalmasını ve farklılaşmasını iyileştirmek için çok önemli olan kuvvet, stabilite, direnç ve yüzey pürüzlülüğü gibi doğal kemik özelliklerine de sahip olmalıdır (Clarke, 2008; Alaribe ve ark., 2016; Tozzi ve ark., 2016; Scheinpflug ve ark., 2018). Kemik greftleri genellikle destek sağlamak, boşlukları doldurmak ve iskelet kusurlarının biyolojik onarımını geliştirmek için kullanılmaktadır.

Otojen kemik grefti, tüm alternatiflerin karşılaması veya aşması gereken altın standart olmasına rağmen, otogreftin donör saha morbiditesi, yetersiz miktar ve uygun olmayan form gibi önemli kısıtlamaları mevcuttur (Cowley ve Anderson., 1983; Summers ve Eisenstein, 1989; Banwart ve ark., 1995). Bu gibi kısıtlamaların var olması neticesinde, alternatif kemik greftlerinin, biyomateriyallerin, allogreftlerin, süngerimsi greftlerinin, kortikal greftlerin veya her birinin bir kombinasyonunun kemik defektlerinde kullanılmasını arttırmaktadır (Friedlaender, 1983; Constantz ve ark., 1995).

İdeal bir kemik greft materyali, hem biyolojik hem de biyomekanik açıdan konakçıdan yeni kemik oluşumu ile tamamen değiştirilmiş olanıdır (Shimazaki ve Mooney, 1985). Bu onarıcı osteogenezin regülasyon özelliklerinin, osteojenik yetersizliğin varlığına veya yokluğuna bağlı sonuçlarının ayrıntılı bir şekilde anlaşılması ve çeşitli kemik grefti grupları için karakterize edilen etki modlarının anlaşılması için modern kemik ikamelerinin yeniden gözden geçirilmesi gerekmektedir (Deev ve ark., 2015). Bu nedenle, kemik rejenerasyonu için alternatif çözümler geliştirmek ve potansiyel uygulamaların karakterizasyonunu belirlemek için in-vivo ve in-vitro çalışmalar önem arz etmektedir (Brennan ve ark., 2014; Kim ve ark., 2014; Rady ve ark., 2018).

Hem biyomalzemeler ve kemik greftleri, hem de lazer uygulamaları kemik onarımı sırasında farklı etki mekanizmaları sunmalarına rağmen, kullanım amaçları mineralizasyon sürecinin iyileştirilmesini amaçlamaktadır. Her tedavi yöntemi için de, bu esas olarak kemotaksise bağlı olduğu için; farklılaşmamış hücrelerin çoğalması; osteoblastların ve kondroblastların artan çoğalması ve salgılanması; kollajen birikiminin iyileştirilmesi; osteoid birikiminin artması ile meydana gelmektedir (Pinheiro ve ark., 2009; Lopes ve ark., 2010). Lazer tedavisi, biyolojik olarak uyumlu malzemelerin yüzey özelliklerini iyileştirmek için aşamalı ve temassız bir tekniktir, bu da onu kemik defektlerinde kullanılan greft materyalleri dezavantajlarının üstesinden gelmek için uygun hale getirir. Lazer tedavisi, geleneksel üretim yöntemleriyle ilişkili sınırlamaların başarıyla üstesinden geldiği için kemik mühendisliğinde kullanılmak üzere yapılmış iskeleleri optimize etme fikrine mükemmel şekilde uyan, invazif olmayan ve tamamen biyoyumlu bir yöntemdir (Terakawa, 2018). Ultra hızlı lazer modifikasyonu, yüzey topografisini optimize ederken matriksin biyokimyasal özelliklerini değiştirmeden ve toksik bileşenler eklemekten bir veya daha fazla bileşenin yüksek oranda birbirine bağlı

gözenekli platformlarının üretilmesine izin verir (Dhandayuthapani ve ark., 2011; Zhang ve ark., 2018). Bu veriler doğrultusunda, düşük enerjili lazer uygulaması çeşitli koşullarda kemik iyileşmesini geliştirmek için kullanılmıştır. Ancak, önceki raporlar farklı veya çelişkili sonuçlar gösterdiğinden, düşük enerjili lazer uygulamasının kemik üzerindeki etkileri hala tartışmalıdır (Pinheiro ve Gerbi, 2006; Lopes ve ark., 2010).

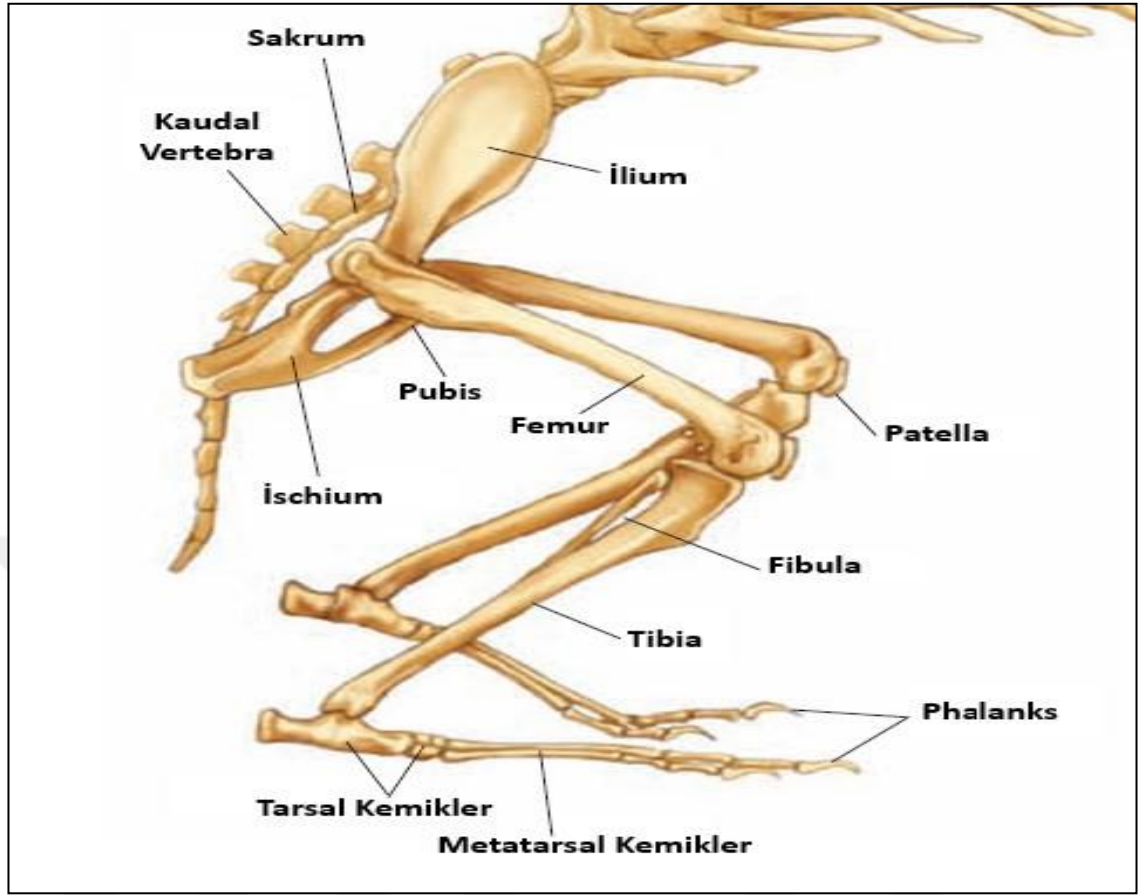
Bu çalışmada tavşanlarda deneysel oluşturulan tibia kırıklarında, düşük enerjili lazer uygulaması, PRF membran, kemik iliği aspiratı, kombine kemik iliği aspiratı ve β – TCP kullanımının kemik rejenerasyonu, kırık onarımı ve yeni kemik oluşumu üzerine etkilerini araştırmak ve yapılan tedavi yöntemlerinin karşılaştırılmak amacıyla in vivo bir araştırma yapıldı. Kırık kemik onarımını, yeni kemik oluşumunu ve kemik kaynama bulgularını belirlemek için topallık incelemesi, radyografik analiz ve histopatolojik incelemelerden elde edilen veriler, osteojenik özelliklerin değerlendirilmesinde kullanılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANATOMİ BİLGİSİ

2.1.1. Tibia Anatomisi

Tibia ve fibula, arka ekstremitenin diz ve tarsal eklemi arasında yer alan skeleton cruris kemikleridir. Skeleton cruris kemiklerinden daha geniş ve daha büyük olan tibia, medialde yer alır, fibula ise lateralde yer alır. Tibia, proksimalde femur ile distalde tarsus ile eklemlenir (Şekil 2.1). Lateral yüzeyde ise, hem proksimal hem de distal olarak fibula ile eklemlenir. Tibia'nın proksimal ucu, nispeten düz ve üçgendir. Bir proksimal eklem yüzeyi facies articularis proximalis ve kondiller arasında uzanan ligamentöz bağlantılar için bir interkondiler çıkıntı ile iki kondilden oluşur (Sebastiani ve Fishbeck, 2005; Budras ve ark., 2007; Frandson ve ark., 2009; Sturtz ve Asprea, 2012; Evans ve De Lahunta, 2013). Tibianın gövdesi (corpus tibiae) ise kondillerden distal olarak devam eder. Proksimal olarak, kraniyal tarafında, patellar bağın (kuadriseps tendonu) sonlanma yeri olan tüberositas tibia bulunur. Tibianın distal ucu, sagital ve kemerli bir yapısı olan 2 adet sulkustan oluşan tibial koklea ve medial malleol ile örtülür. Distal eklem yüzeyinde, tarsus'un troklea çıkıntısı ve kalkaneus, koklea tibia'nın oluklu yapısına yerleşir ve eklemler (Sebastiani ve Fishbeck, 2005; Budras ve ark., 2007; Frandson ve ark., 2009; Sturtz ve Asprea, 2012; Evans ve De Lahunta, 2013; Hayashi ve Kapatkin, 2018).



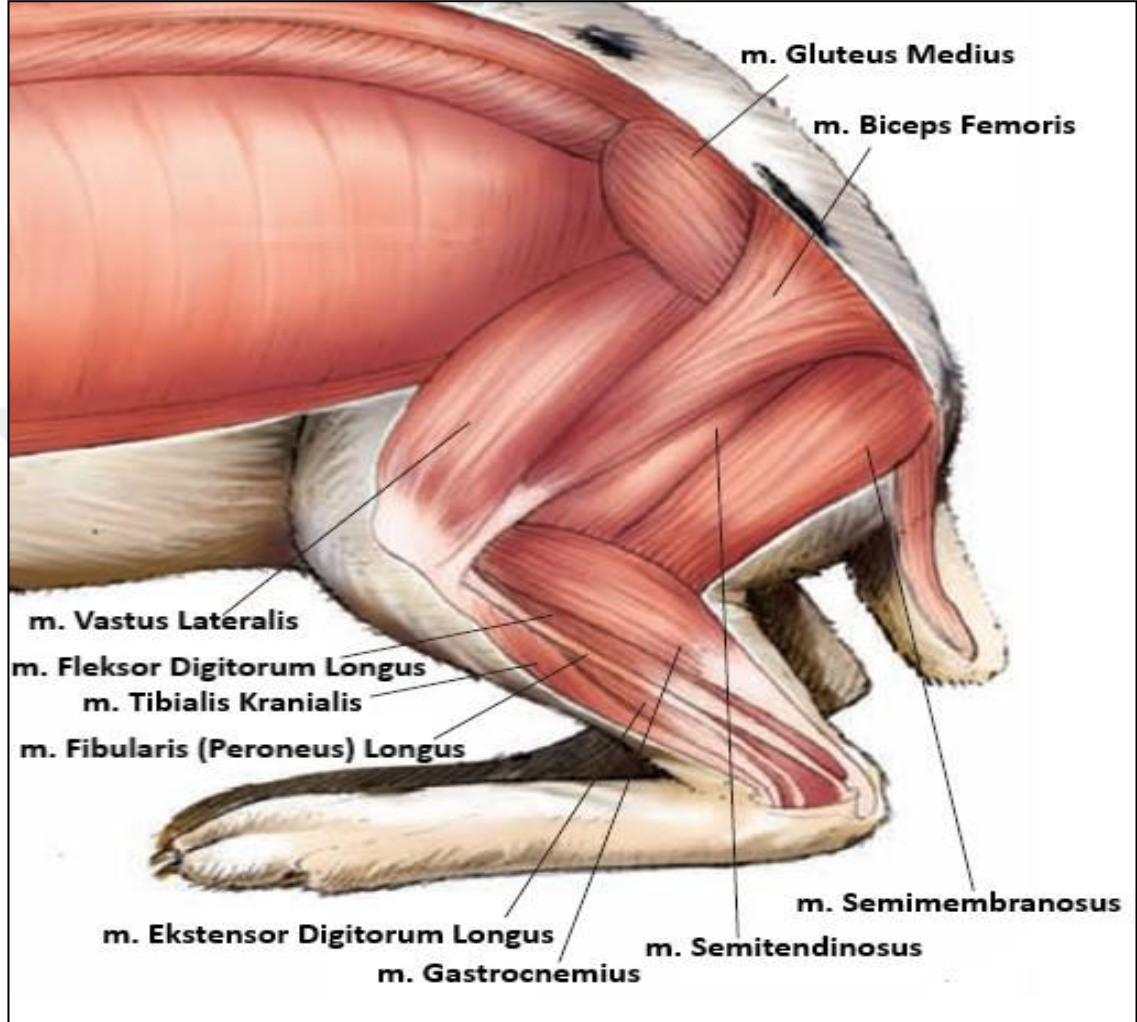
Şekil 2.1. Tavşan arka ekstremité anatomisi (McCracken ve Kainer, 2008)

2.1.2. Kas Anatomisi

Tibia, quadriceps femoris (genu eklemi ekstansoru), biceps femoris ve sartorius (genu eklem fleksörü) ve kraniyal tibial (tarsal fleksör) kaslarının kaudal kısmı dahil olmak üzere, üzerinde birçok kas ve bağlatılarını barındırır (Şekil 2.2). Skeleton cruris' te, kaslar, tibia veya fibulanın kraniyal, lateral ve kaudal yüzeylerinde bulunurken, tibianın medial yüzeyi esasen serbesttir.

Skeleton cruris'in kraniolateral kasları, cruris'in kraniolateral tarafında uzanan tarsal eklem fleksörleridir. Bunlar, musculus (M, m) tibialis cranialis, m. fibularis (peroneus) longus, m. ekstansör digitorum longus, m. ekstansör digitorum lateralis, m. ekstansör digitorum longus ve m. fibularis (peroneus) brevis'tir. Cruris'in kaudal kasları ise skeleton cruris'in kaudal tarafında yer alır, tarsal eklem ekstansörleri ve digital eklemlerin fleksörleridirler. Bunlar, m. gastrocnemius, m. flexor digitorum superficialis, m. flexor digitorum lateralis, m. flexor digitorum medialis, m. tibialis caudalis, m.

popliteus'tur (Sebastiani ve Fishbeck, 2005; Budras ve ark., 2007; Frandson ve ark., 2009; Evans ve De Lahunta, 2013).



Şekil 2.2. Tavşan arka ekstremité kas anatomisi (McCracken ve Kainer, 2008)

2.1.3. Arter ve Ven Anatomisi

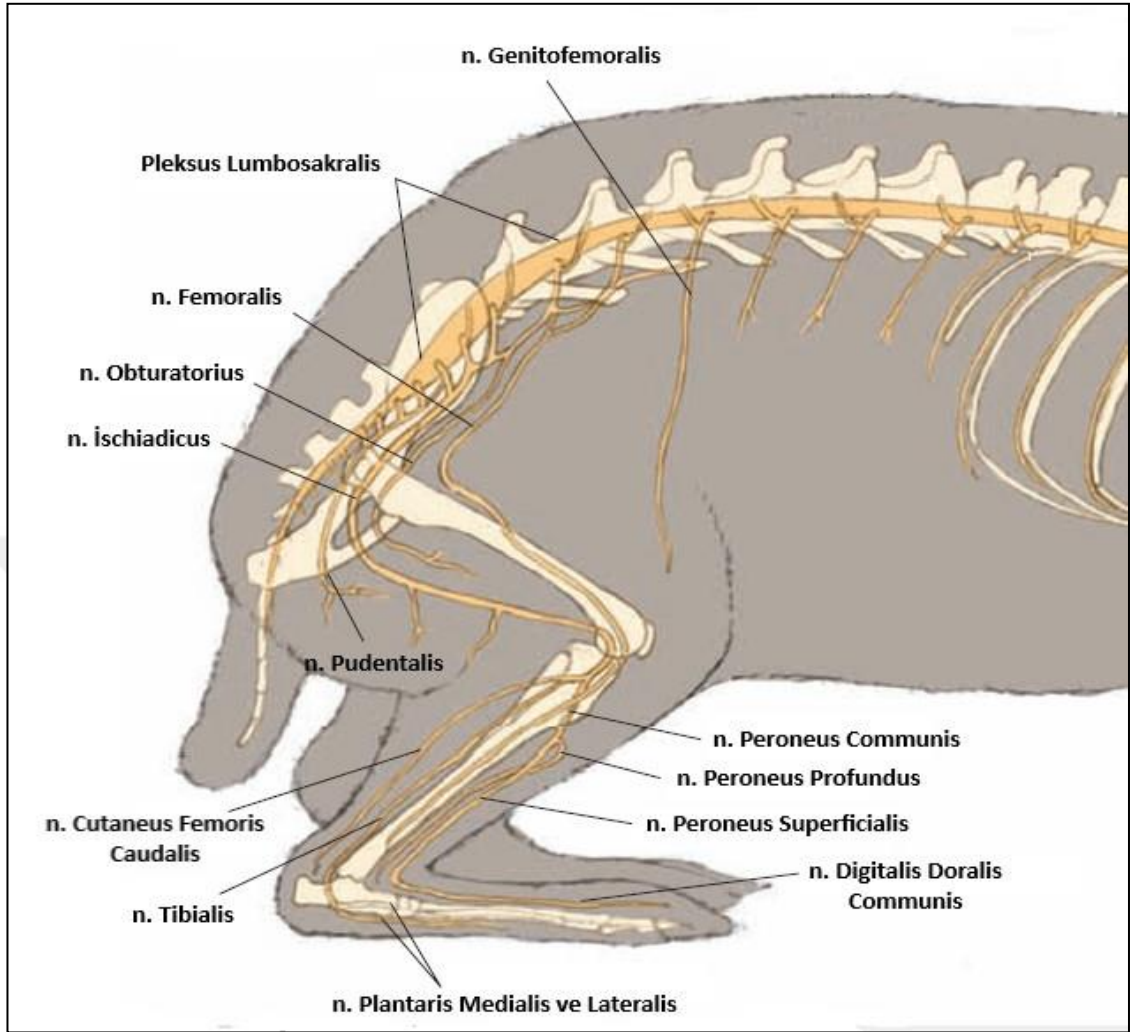
Yaklaşık sakrum seviyesinde aort, vücudun her iki tarafından arka bacağı doğru uzanan büyük bir dış iliyak arter verir. Dış iliyak arter vücut boşluğundan vücut duvarından çıkmadan hemen önce derin bir femoral arter çıkarır. Medial femoral sirkumfleks arter, biceps femoris, semitendinosus, semimembranosus, addüktör femoris, tenuissimus kaslarına ve distal ekstremitéye kan taşır (Budras ve ark., 2007; Evans ve De Lahunta, 2013). Arteria (A, a) Femoralis dize yaklaştığında, kanı gracilis, semimembranosus ve vastus lateralis kaslarına taşıyan artiküler arteri açığa çıkarır. Bu noktada veya biraz distalde, yüzeysel a. Saphena, a. Femoralis'ten köken alır. A. Saphena, uyluk ve dizin

medial yüzeyinden geçer. A. Saphena, skeloton cruris'in proksimal üçte birinde kraniyal ve kaudal dallara ayrılır. Kraniyal dalı, distal olarak kraniyal tibial kas üzerinde seyreder. Safenöz arterin kaudal dalı distal olarak gastrocnemius kasının medial başı üzerinden geçer. Diz bölgesinde a. femoralis, vastus medialis ile semimembranosus arasında a. poplitea kolunu verir. Bu arterin bir dizi dalı, ayak ve uyluk kaslarına kan sağlar (Sebastiani ve Fishbeck, 2005; Budras ve ark., 2007; Evans ve De Lahunta, 2013).

Vena (V,v) Saphena, popliteal bölgede distal kaudal femoral venden köken alır. Skeleton cruris'in proksimal üçte birlik bölümünde, bir kraniyal dal ve bir kaudal dal olarak ikiye ayrılır (Budras ve ark., 2007; Evans ve De Lahunta, 2013). V. saphena lateralis, kraniyal dalını tarsusun fleksör yüzeyinden ve kaudal dalını lateral yüzeyden vererek başlar. Tibianın distal ucunun yan yüzeyini transversal olarak geçer ve burada sıklıkla ven punksiyonu için kullanılır. Arka ekstreminin derin venöz damarları genellikle komşu arterlerle birlikte seyir gösterir (Sebastiani ve Fishbeck, 2005; Budras ve ark., 2007; Evans ve De Lahunta, 2013).

2.1.4. Sinir Anatomisi

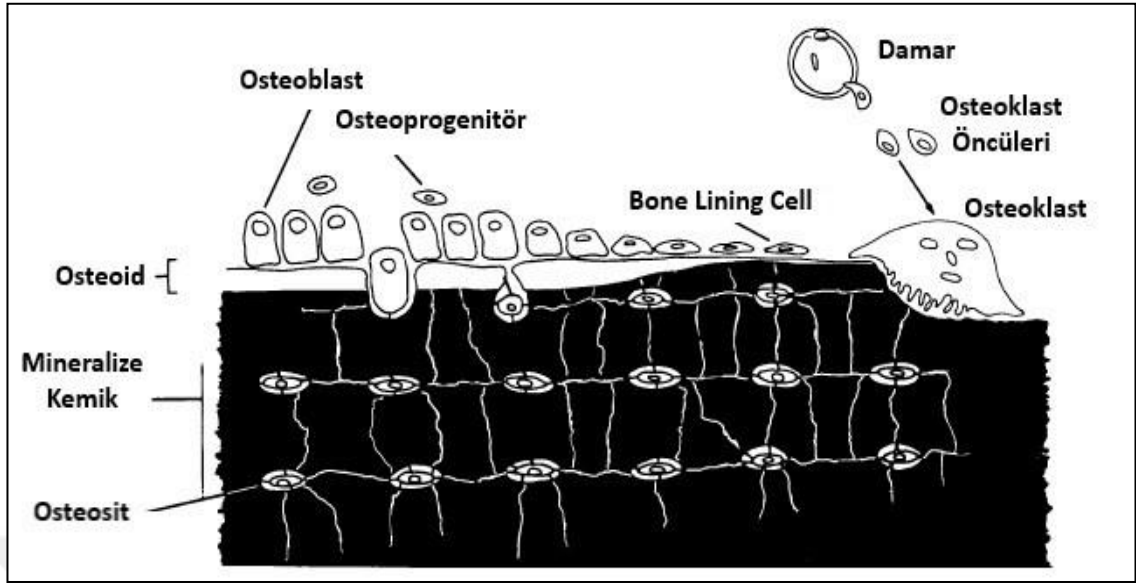
Arka ekstremitayı innerve eden n. İschadicus bel omurlarından Lumbal (L)-6, L-7 ve Sakrum (S)'dan S-1 ve S-2'den köken alır (Şekil 2.3). Siyatik sinir, fossa trochanterika'dan geçtikten sonra distalde dallara ayrılarak nervus (N, n) tibialis oluşturur. N. tibialis, tibianın caudal yüzeyini transversal olarak geçer ve m. fleksor hallucis longus arasında seyreder. Tarsal ekleme ulaştığında, tuber calcanei'nin medial yüzünde n. plantaris medialis ve n. plantaris lateralis kollarını oluşturur (Sebastiani ve Fishbeck, 2005; Budras ve ark., 2007; Frandson ve ark., 2009; Evans ve De Lahunta, 2013).



Şekil 2.3. Tavşan arka ekstremité sinir anatomisi (McCracken ve Kainer, 2008)

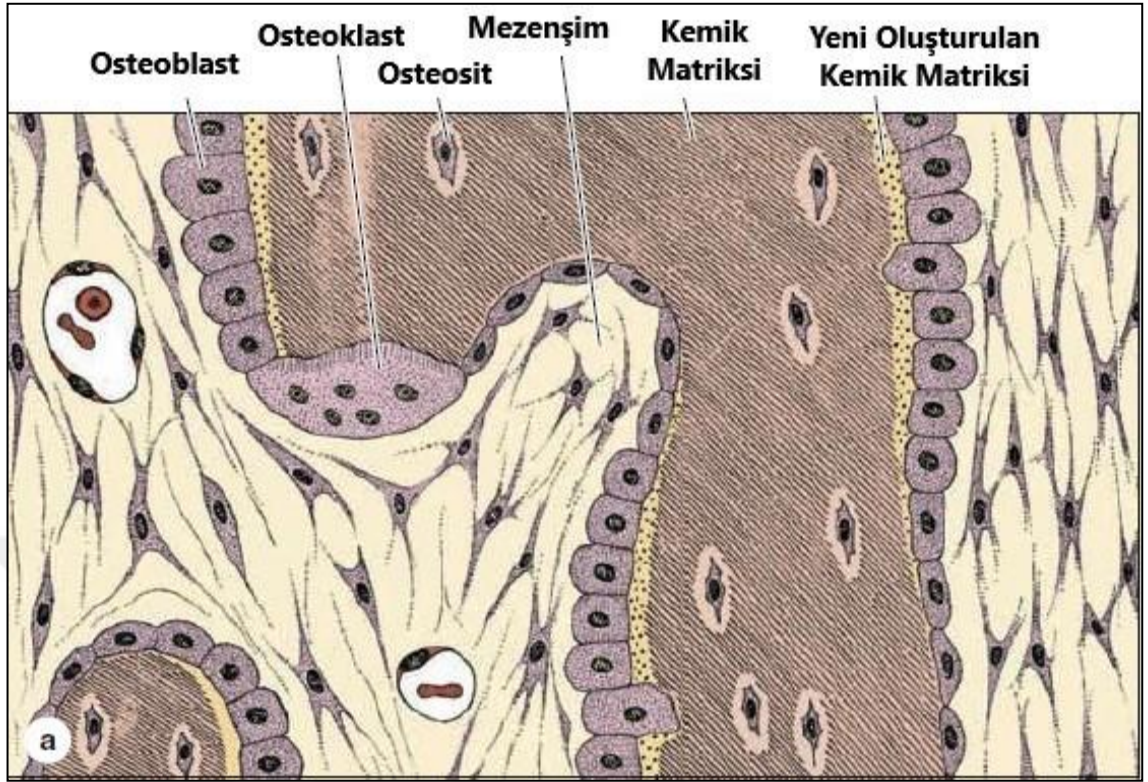
2.2. KEMİĞİN HİSTOLOJİSİ

Kemik, dört farklı hücre tipinden oluşur. Osteoblastlar, osteoklastlar ve bone lining cells (Kemiği kaplayan hücreler) kemik yüzeylerinde bulunurken, osteositler mineralize iç kısma nüfuz eder (Şekil 2.4). Bu hücre tiplerinin, kemiğin büyümesi, yeniden şekillenmesi ve onarımı sırasında koordineli olarak görevleri vardır. Osteoblastlar, osteositler ve bone lining cells, lokal osteoprogenitör hücrelerden oluşur. Osteoklastlar ise çeşitli hematopoetik dokulardan kaynaklanan mononükleer hücrelerin füzyonundan oluşur. Kemik hücrelerinin apikal ve bazal yüzeyleri, epitel dokudakinden zıt bir şekilde tanımlanır. Apikal yüzeyler, hücre dışı matrikse bağlı olan taraftır, bazal yüzeyler ise matriksten uzak olan taraftır (Denny ve Butterworth, 2000; Marks Jr ve Odgren, 2002).



Şekil 2.4. Kemik hücrelerinin kökenleri ve yerleri (Marks Jr ve Odgren, 2002)

Osteoblastlar, kemik matriksi oluşumu ve mineralizasyonundan sorumlu olan tamamen farklılaşmış büyük çekirdekli kübik hücrelerdir. Mezenkimal kökenli progenitör hücrelerden meydana gelirler. Bir osteoblast, belirgin bir golgi aygıtına ve iyi gelişmiş endoplazmik retikulumla sahip tipik kemik matriks proteini üreten tek katlı hücredir. Kemik matriksinin tip I kollajen ve kollajen olmayan osteoid oluşturan (alkalin fosfataz ve osteokalsin vb.) diğer özel matriks proteinlerini salgılar (Rodan, 1992; Denny ve Butterworth, 2000; Marks Jr ve Odgren, 2002; Bliss ve Todhunter, 2018; Bellido ve ark., 2019). Osteoblastların altındaki yüzeyde her zaman mineralize edilmemiş bir kemik matriksi (osteoid) tabakası vardır (Şekil 2.5). Matriks birikimi genellikle kemik yüzeyine doğru polarize olur, ancak periyodik olarak osteoblastı çevreleyerek bir sonraki osteosit katmanını üretir (Marks Jr ve Odgren, 2002; Bliss ve Todhunter, 2018). Kemik matriksi oluşumunun tamamlanması üzerine, bazı olgun osteoblastlar (% 5 ila % 20'si) kemikte osteositler olarak hapsedilmiş halde kalırken, bazıları bone lining cells hücreleri olarak hareketsiz kemik yüzeylerini kaplamak için düzleşirler ve geri kalanlar ise programlanmış hücre ölümü (apoptozis) nedeniyle ölürlür. Kemik oluşumu süreci tamamlandığında osteoblastların % 60-80'inin apoptozis nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir (Bellido ve ark., 2019).



Şekil 2.5. Osteoblastların “osteoid” adı verilen yeni oluşan matriksle, kemik matriksi ve osteositlerle ilişkisini gösteren şematik çizim (Anthony, 2016)

Osteosit, kompakt kemik içinde terminal olarak farklılaşmış olgun bir osteoblasttır ve osteoblastın korunmasından sorumludur (Marks Jr ve Odgren, 2002; Bliss ve Todhunter, 2018; Bellido ve ark., 2019). Osteositler, kemikte en çok bulunan, uzun ömürlü ve tek çekirdekli hücrelerdir (Buckwalter ve ark., 1995; Bellido ve ark., 2019). Haversian sisteminin lamelleri içinde lacun adı verilen boşlukların içinde bulunurlar (Marks Jr ve Odgren, 2002; Bliss ve Todhunter, 2018; Bellido ve ark., 2019). Osteositler, matriks içindeki veya kemik yüzeylerindeki hücrelerin % 90'ından fazlasını oluştururlar. Bugün, osteositlerin hem mekanik hem de hormonal işaretlere yanıt olarak osteoblastların ve osteoklastların işlevini koordine ettiği kabul edilmektedir (Bellido ve ark., 2019). Osteositlerin fonksiyonel kapasiteleri yapılarından kolaylıkla anlaşılabilir. Matriks üreten osteositler, osteoblastların karakteristik hücresel organellerine sahipken; osteolitik osteositler, lizozomal vakuolleri ve fagositik hücrelere özgü diğer özellikleri içerir. Bununla birlikte, osteoblastlar ve osteoklastlar gibi, osteositler de apoptozis nedeniyle ölürler (Marks Jr ve Odgren, 2002; Bellido ve ark., 2019).

Osteoklastlar, hücresel düzeyde hareket eden kemik erimesini gerçekleştiren çok çekirdekli, büyük hücrelerdir (Rodan, 1992; Buckwalter ve ark., 1995; Marks Jr ve Odgren, 2002; Bellido ve ark., 2019). Osteoklastlar, tüm kan hücrelerini üreten kemik iliğinin pluripotent (tüm bir canlıyı oluşturabilme yeteneğine sahip olan henüz farklılaşmamış hücreler) kök hücrelerinden kaynaklanırlar. Kök hücreler, spesifik hormonlar ve büyüme faktörleri sayesinde osteoklast öncü hücrelerine dönüşürler. Bu osteoklast öncü hücreleri, kemik iliğinde veya dolaşımdaki kanda bulunabilir. Uyarıldığında, mononükleer osteoklast öncülleri çoğalır ve daha sonra büyük, çok çekirdekli osteoklastlar oluşturmak üzere birleşirler. Tipik olarak, osteoklastların üç ila yirmi çekirdeği ve çok sayıda mitokondri ve lizozomu vardır (Rodan, 1992; Buckwalter ve ark., 1995; Bellido ve ark., 2019). Süngerimsi veya periosteal yüzeylerde, Howship lacunaları olarak adlandırılan karakteristik bir çöküntü oluştururlar. Kortikal kemikte, kemik boyunca tünel açan osteonal koni çukurlarına yol açarak rezorpsiyon boşlukları meydana getirirler (Rodan, 1992; Buckwalter ve ark., 1995; Marks Jr ve Odgren, 2002; Bellido ve ark., 2019). Kemik emilimi tamamladıktan sonra ise, osteoklastlar apoptozise uğrar veya yeni osteoklastlar oluşturmak için yeniden aktive edilebilen mononükleer hücrelere bölünebilirler (Bellido ve ark., 2019).

Bone lining cells hücreleri, kemik oluşumuna ve kemik rezorpsiyonuna uğramayan kemik yüzeylerini kaplayan düz, uzun, inaktif hücrelerdir. Bu hücreler inaktif olduklarından, çok az sitoplazmik organelleri vardır (Marks Jr ve Odgren, 2002). Paratiroid hormona maruz kaldığında, bone lining cells hücreleri büzülür ve mineralize matriksi kaplayan ince osteoid tabakası üzerine enzimler salgılar. Bu durum, osteoklastların kemiğin yüzeyine yapışmasına ve kemik erimesine başlamasına izin veren ilk adımlar olarak görülmektedir. Bone lining cells hücrelerinin, osteoklastları belirli bölgelere çekmede ve onları kemiği yeniden emmeleri için uyarmada görevli olduğu kanısına varılmaktadır (Buckwalter ve ark., 1995). Kemik matriks sentezleme işlevinden sonra ise, bazı osteoblastlar bone lining cells hücreleri haline gelirler. Bu hücrelerin işlevleri hakkında çok az şey bilinse de, bone lining cells hücrelerinin osteoblastlar için öncü olabileceği de düşünülmektedir (Marks Jr ve Odgren, 2002; Bellido ve ark., 2019).

2.3. KEMİĞİN YAPISI

Kemik, lokomotor sistemi destekleyen temel çerçeveyi oluşturur. Kemikler, yerçekimi kuvvetine karşı koymak ve kas kasılmasının kuvvetlerini sınırlandırmak ve yönlendirmek için tasarlanmış olan canlı bir sistemdir. Özellikle gövde ve kafa gibi hayati alanlarda koruyucu işlevleri de vardır. Kemikler, çeşitli hormonlar aracılığı ile kemik dokusu mineralizasyonu, yağ birikimi ve glikoz metabolizmasını etkileyen süreçleri koordine etmeye yardımcı olur. Ayrıca hematopoetik ve immun sistem hücrelerinin üretimi için gerekli olan kemik iliğini barındırır. Kemikler, mineral içeriği nedeniyle, kalsiyum homeostazında rol oynar. Ancak, normal hayvanlarda serum kalsiyum seviyelerini düzenlemede böbreklerin ve bağırsakların rolüne kıyasla nispeten önemsizdir (Denny ve Butterworth, 2000; Bliss ve Todhunter, 2018; Burr, 2019).

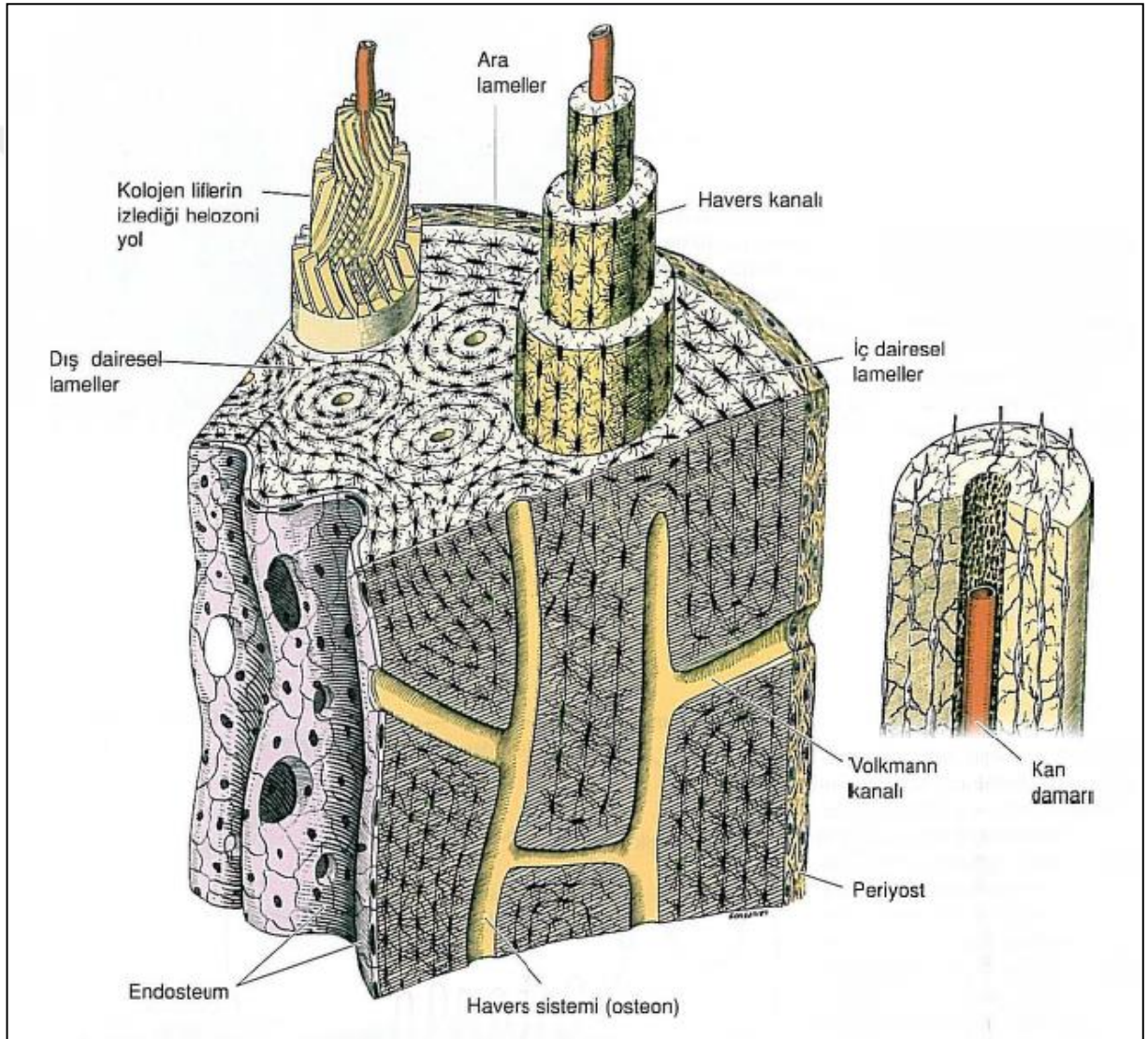
Canlı kemik, yapısında % 5 ila % 10 arasında su barındırır ve yaklaşık % 70'i mineralden oluşur. Geriye kalan kısmı, az miktarlarda hücresel bileşen içeren organik matriksten oluşur. Kolajen, organik matriksin % 90'ını oluşturur (Denny ve Butterworth, 2000; Bliss ve Todhunter, 2018). Kemikteki kolajen çoğunlukla tip I'dir ve az miktarlarda tip III, tip V kollajen de bulunur. Organik matriksin geriye kalan kısmı proteoglikanlar, glikoproteinler, gama(γ)-karboksilatlı (gla) proteinler ve bazıları plazma türevi olan proteinlerden oluşur. Bu kollajen olmayan proteinlerin yaklaşık % 85'i hücre dışıdır ve geriye kalanı kemik hücrelerinde bulunur. Kemik minerali, karbonat, magnezyum, asit fosfat ve diğer minerallerle birleştirilmiş temel olarak kalsiyum hidroksiapatittir (Denny ve Butterworth, 2000; Bliss ve Todhunter, 2018; Burr, 2019).

2.3.1. Kemik Tipleri ve Bölümleri

Kemiklerin şekilleri türler arasında büyük farklılıklar gösterir, ancak moleküler yapıları oldukça korunmuştur. Kemikler, makroskobik olarak kompakt kemik (kortikal, osteonal kemik) ve süngerimsi kemik (spongiyöz, trabeküler kemik) olmak üzere iki bölümden oluşur (Denny ve Butterworth, 2000; Frandson ve ark., 2009; Reece ve Rowe, 2017; Bliss ve Todhunter, 2018).

Kompakt kemik, çoğu kemiğin dışını ve uzun kemiklerin neredeyse tamamını oluşturan sert tabakadır (Frandson ve ark., 2009; Reece ve Rowe, 2017). Uzunlamasına

yönlendirilmiştir, üst üste binen silindirik Haversian birimlerinden (osteon) oluşur (Şekil 2.6). Haversian birimleri, aynı merkezli olarak düzenlenmiş kemik lamelleri ile çevrili, merkezi bir Havers kanalından oluşur (Denny ve Butterworth, 2000; Bliss ve Todhunter, 2018). Havers kanalı, uzunlamasına yer alan kemik hücrelerini beslemek için nörovasküler ağı taşıyan kanallara denir. Havers kanalını enine kesen ve birbirine bağlayan içinde nörovasküler ağı taşıyan kanallara ise Volkmann kanalı denir (da Fontoura Costa ve ark., 2006).

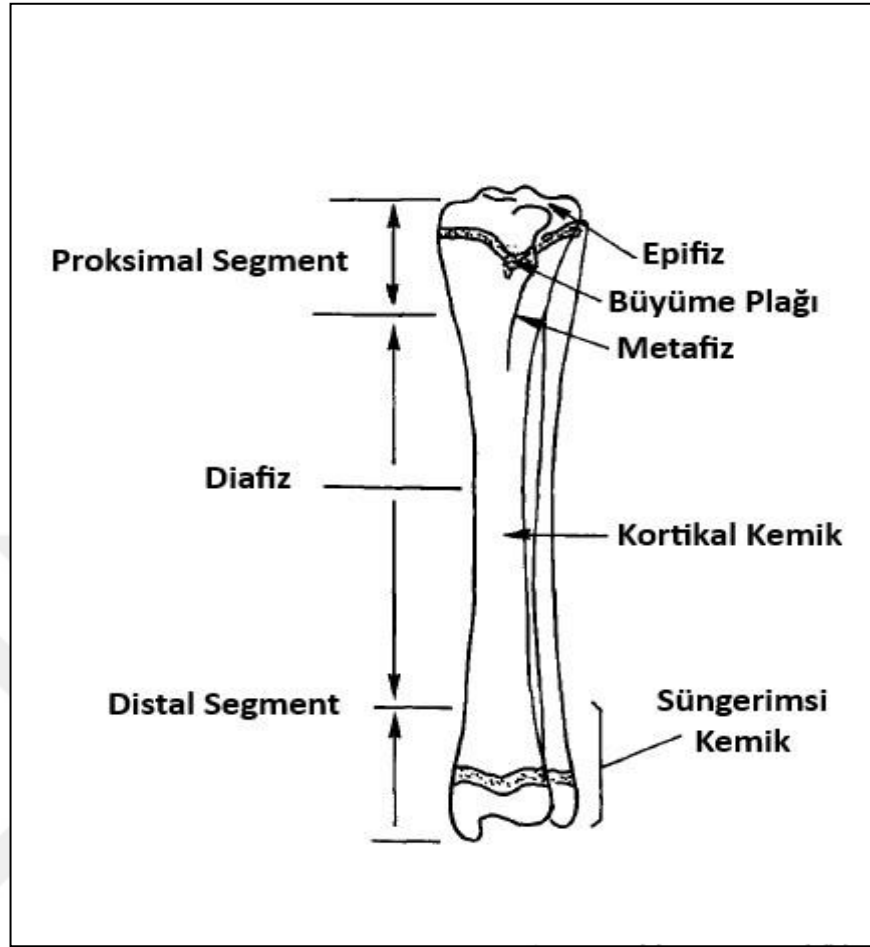


Şekil 2.6. Kortikal kemik dokusu şematik çizimi (Luiz ve Jose, 2006)

Süngerimsi kemiklerin ise gözenekli bir yapısı vardır. Süngerimsi kemikte, mineralize dokunun trabekülleri (spikülleri) vardır ve trabeküller arasındaki boşluklar önemli bir hacim kaplar. Bu boşluklar genellikle kemik iliği ile doldurulur veya kemik iliği ile

bağlantılıdır. Medüller boşluk (ilik boşluğu), uzun bir kemiğin korteksi ile çevrili boşluktur (Frandsen ve ark., 2009; Reece ve Rowe, 2017). Medüller kanal, trabekül adı verilen ince ve birbirine bağlı lif demetleri şeklinde çubuklar, plakalar veya desteklerden oluşur. Trabeküller, süngerimsi kemikte öncelikle metafiz bölümlerinde yer alır (Bliss ve Todhunter, 2018).

Kemiğin yapısı, epifiz, metafiz ve diafiz adı altında üç bölümden oluşmaktadır (Şekil 2.7). Epifiz, uzun bir kemiğin her iki ucunu ifade eder. Vücutta en yakın uç proksimal epifizdir ve vücuttan en uzak uç distal epifizdir. Epifizler, ince bir dış kabuk olan kompakt kemik ve başlıca süngerimsi kemikten oluşur. Diafiz, iki epifiz arasındaki uzun bir kemiğin silindirik gövdesidir. Metafiz ise, diafizin uçlarında kemiğin genişlemiş veya yayılan kısmıdır. Metafiz hattı, epifize ve diafize bitişik konumda yer alır. Büyüme plağı veya diski, diafizi epifizden ayıran olgunlaşmamış bir kemiğin metafizi içindeki bir hiyalin kıkırdak tabakasıdır. Bu, bir kemiğin uzayabileceği tek alandır. Olgun kemiklerde kıkırdak yerini kemik almıştır ve büyüme plağının en son bulunduğu yerde epifiz çizgileri kalır (Frandsen ve ark., 2009; Reece ve Rowe, 2017; Bliss ve Todhunter, 2018).



Şekil 2.7. Kemiğin bölümleri (Denny ve Butterworth, 2000)

Bir kemik, iç yüzeyini ve kanallarını örten endost (endosteum), dış yüzeyini örten periost (periosteum) adı verilen zar ile kaplıdır (Şekil 2.6). Periosteum, eklem kıkırdağının bulunduğu yer dışında kemiğin yüzeyini tamamen kaplayan lifli bir zardır. Osteoblast ve osteoblast haline gelebilen diğer hücreleri (osteoprogenitör hücreler) içeren hücre açısından zengin bir iç katmandan oluşur. Periost, vaskülerdir ve sinirlerle bağlantılıdır (Denny ve Butterworth, 2000; Frandson ve ark., 2009; Reece ve Rowe, 2017; Bliss ve Todhunter, 2018). Endosteum, bir kemiğin ilik boşluğunu ve osteonal kanallarını kaplayan sert bir zardır. Kemiğin medüller boşluğa bakan tüm yüzeylerini ve ayrıca süngerimsi kemiğin trabeküllerini de kaplar. Hem periosteum hem de endosteum da, osteoblastlar ve osteoklastlar mevcuttur. Kemiklerin, komşu kemik ile hareketli temas alanları ise eklem kıkırdağı ile kaplıdır. Eklem kıkırdağı, bir kemiğin eklem

yüzeyini kaplayan ince bir hiyalin kıkırdak tabakasıdır (Frandsen ve ark., 2009; Reece ve Rowe, 2017).

2.4. KEMİĞİN VASKÜLARİZASYONU

Kemiğin normal fizyolojik işlevini yerine getirebilmesi için yeterli kan temini gereklidir. Olgun bir uzun kemikte kan temini üç işlevsel vasküler sistem ile sağlanır. Bunlar afferent, efferent ve ara vasküler sistemler olarak adlandırılır. Afferent sistem arteryel kan taşır ve ana besleyici arterdir (Denny ve Butterworth, 2000; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Johnson, 2013). Afferent sistem üç ana kan kaynağı içerir. İlki, kemik korteksine girdikten sonra, tüm diafizin endosteal yüzeyine kan sağlar ve daha küçük medüller arterlere bölünerek kemiği besler. İkincisi, metafizin her iki ucunda bir halka oluşturan ve kemiğe her yönden nüfuz eden çoklu metafiz arterleridir. Metafiz arterleri, medüller damarlar ile anastomozlar yapar ve normal olarak diafiz hattına kan sağlamaz. Ancak, medüller beslenmenin tehlikeye girdiği durumlarda bunu da yapabilir. Üçüncüsü, olgun kemikte göreceli olarak körelmiş olan periosteal kan kaynaklarıdır. Periosteal arteriyoller, afferent sistemin küçük bileşenleridir. Sert fasya veya kas bağlantılarının yakınında korteksin dış katmanlarını besler. Damarlar kortekse dikey olarak girerler ve medüller arterlerden türetilen damarlarla anastomoz yaparlar (Denny ve Butterworth, 2000; Johnson, 2013).

Venöz drenaj, kemiğin periosteal yüzeyinden efferent vasküler sistem yoluyla gerçekleşir. Medüller boşluktan periosteal yüzeye santrifüj kuvveti şeklinde kan akışı meydana gelir. Metafiz ve kortikal kemik alanları metafizeal ve periosteal venöz sistemler tarafından drene edilir. Medüller içerik ise damarlara bağlanan bir sinüzoid sistem aracılığıyla boşaltılır (Denny ve Butterworth, 2000; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006).

Ara vasküler sistem, afferent ve efferent sistemlerini birbirine bağlayan sistemdir. Bu sistem, Havers ve Volkmann'ın kortikal kanallarından besinleri osteositlere ileten minik kanaliküllerden oluşur. Süngerimsi kemikte trabeküller arasındaki damarları içerirken, kortikal kemikte osteonal (Haversian) sistem içinde bulunan damarları içerir. (Denny ve Butterworth, 2000; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Johnson, 2013). Olgunlaşmamış kemik düşünüldüğünde yukarıdaki detaylardan iki temel fark

vardır. İlk olarak, damarlar epifizi geçmediğinden, epifiz ve metafizin ayrı kan kaynakları olması gerekir. Epifizin kan kaynağı, eklem dışı yüzeyi ve eklem kıkırdığının kenarlarında kemiğe nüfuz eden arborize kılcal halkalarla sağlanır. Metafizin kan kaynağı ise, kemiğe nüfuz eden medüller damarlarla anastomoz yapan birkaç büyük damar tarafından sağlanır. Olgunlaşmamış kemiğin ikinci farklı yanı ise, periosteumun oldukça aktif osteojenik tabakasını (kambiyum) beslemek için uzunlamasına arterler yer almasıdır. Bu arterlerden yayılan sayısız damarlar ile periosteal kaynak çok daha fazladır (Denny ve Butterworth, 2000).

2.5. KEMİK OLUŞUMU

İskelet gelişimi sırasında kemik oluşumu iki farklı mekanizma ile ortaya çıkar. Bunlar intramembranöz ossifikasyon ve endokondral ossifikasyon mekanizmalarıdır (Yeadon, 2016; Moreno ve ark., 2018; Allen ve Burr, 2019). Her iki süreç de embriyogenez sırasında ve doğum sonrası dönemde gerçekleşir (Allen ve Burr, 2019). İntramembranöz ossifikasyon, doğrudan osteoblastlara farklılaşan mezenkimal hücrelerin yoğunlaşmasından meydana gelirken, endokondral ossifikasyon, kondrositler tarafından üretilen bir kıkırdak şablonunda meydana gelir (Scott ve McLaughlin, 2016; Moreno ve ark., 2018; Allen ve Burr, 2019). Ekstremitelerin kemikleri endokondral ossifikasyon ile uzunlukta ve intramembranöz ossifikasyon ile genişlikte büyürler (Scott ve McLaughlin, 2016).

2.5.1. İntramembranöz Ossifikasyon (Bağ Dokusu Kaynaklı Kemikleşme)

Kemik, bir kıkırdak öncüsü olmadan doğrudan sentezlenir. Çoğu düz kemiklerin, özellikle de kafatasının kemiklerinin gelişimini açıklar, ayrıca uzun kemiklerin diafiz ve metafizlerinin genişliğini arttırmada önemli bir rol oynar. İntramembranöz ossifikasyon, esas olarak periosteumun iç tarafında doğrudan osteojenik mezenkimal progenitör hücrelerin konsolidasyonu veya yoğunlaşmasıyla başlar. Yoğunlaşmış mezenşimin ilk kütlesi genellikle blastema olarak adlandırılır. Blastema içindeki hücrelerin büyük çoğunluğu osteoblastlara farklılaşır ve matriks üretmeye başlar, diğerleri ise kılcal damarlar oluşturur (Karaplis. 2002; Yeadon, 2016; Moreno ve ark., 2018; Allen ve Burr, 2019). Osteoblastların ürettiği kemiğin temel hücre dışı matriksine osteoid adı verilir ve bir kollajen-proteoglikan yapıdadır. Kollajen matriks, yeni oluşan kılcal

damarlar tarafından kandan kalsiyum tuzlarını bağlar (Yeadon, 2016; Moreno ve ark., 2018; Allen ve Burr, 2019). Kalsiyum birikimi, özellikle osteokalsin içindeki proteinler tarafından düzenlenir ve stabilize edilir. Bağlanan kalsiyumun büyük kısmı hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) mineral kristalleri olarak depolanır. Osteoid oluşumu ile mineralizasyon süreci arasında yaklaşık olarak 10 günlük bir süre vardır (Karaplis. 2002; Yeadon, 2016; Moreno ve ark., 2018; Allen ve Burr, 2019).

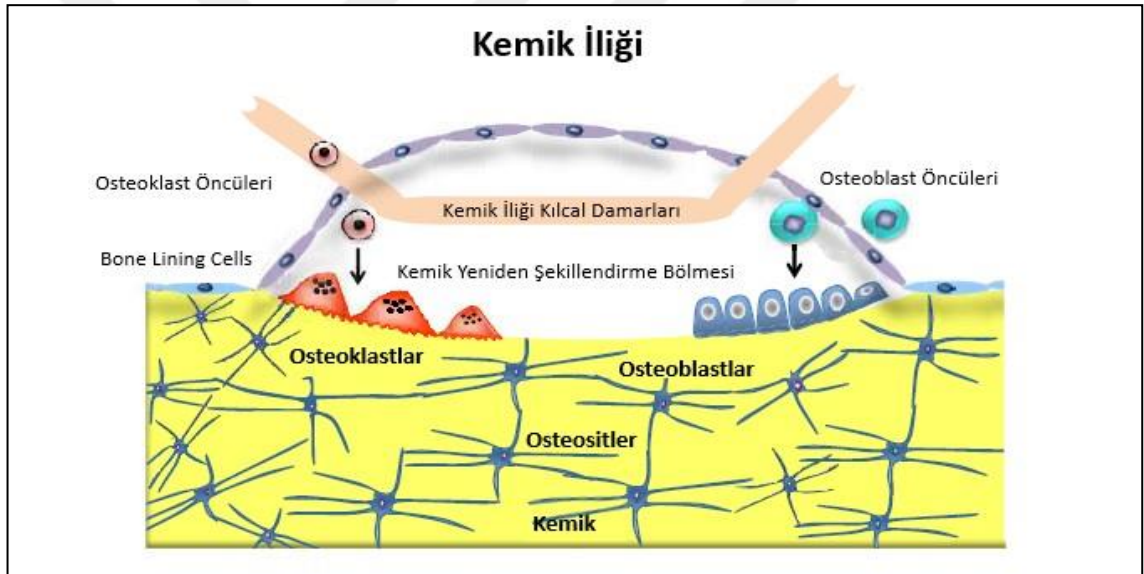
2.5.2. Endokondral Ossifikasyon

Eksenel ve apendiküler kemiklerin büyümesi çeşitli şekillerde ortaya çıkan bir blastema ile başlar. Bir hiyalin kıkırdak modeli oluşur ve zamanla mineralize kemik dokusuna dönüşür. Bu kemik gelişimine endokondral ossifikasyon denir. Bu dönüşüm fetal gelişim sırasında başlar ve doğum sonrası büyüme sırasında kademeli olarak tamamlanır (Karaplis. 2002; Mackie ve ark., 2008; Yeadon, 2016; Moreno ve ark., 2018; Allen ve Burr, 2019). İntramembranöz ossifikasyona benzer şekilde, endokondral ossifikasyonda mezenkimal hücrelerin yoğunlaşmasıyla başlar. Osteoblastlara farklılaşmak yerine, bu hücreler kondroblastlara farklılaşırlar (Yeadon, 2016; Moreno ve ark., 2018; Allen ve Burr, 2019). Bu kondroblastlar bir bazofilik matriks tabakasıyla çevrildiklerinde, kondrositlere dönüşürler. Kondrositler, kıkırdağa özgü kollajen ve proteoglikan salgılayarak, kıkırdak şablonunu oluştururlar. Bu hiyalin kıkırdak şablonu, perikondrium olarak bilinen özel lifli bir zar ile çevrilidir. Perikondrium, hiyalin kıkırdak şablonunun genişlemesi için progenitör hücrelerin rezervuarıdır. Gelişimin erken dönemlerinde, perikondrium hücreleri osteoblastlara farklılaşır ve kıkırdak şablonunun yüzeyinde kemik oluşturmaya başlar. Kemik oluşumu başlangıçta uzun kemiğin diafiz hattı çevresinde lokalize olur ve kemik bileziği adı verilen bir yapı ile sonuçlanır. Kemik bileziği lamelli kemiktir (Karaplis. 2002; Moreno ve ark., 2018; Allen ve Burr, 2019).

2.5.3. Kemiğin Yeniden Şekillenmesi (Modelling)

Kemikte yeniden şekillendirilme (Şekil 2.8), osteoblastlar tarafından kemik oluşumu ya da belirli bir yüzeyde osteoklastlar tarafından kemiğin emilmesi olarak tanımlanır (Yeadon, 2016; Moreno ve ark., 2018; Allen ve Burr, 2019). Yeniden yapılanma, normal bir homeostatik süreç olarak eski kemiği yeni kemik ile değiştirmek için

meydana gelen kemik erimesi ve oluşumuyla ilgili sürekli bir süreçtir (Yeadon, 2016). Osteoblastlarla yapılan modellemeye oluşum modellemesi denir; osteoklastlarla yapılan modellemeye resorpsiyon modellemesi denir. Kemğin yeniden şekillenmesinin birincil işlevi, kemik kütlesini artırmak ve kemik şeklini korumak veya değiştirmektir (Moreno ve ark., 2018; Allen ve Burr, 2019). Modelling, her zaman önceden var olan bir kemik yüzeyinde gerçekleşir. Bu nedenle intramembranöz ve endokondral ossifikasyon aşamalarından farklıdır. Modelleme aktivitesi periosteal, endokortikal, trabeküler kemik yüzeylerinde ve zarlarında gerçekleşebilir (Allen ve Burr, 2019). Trabeküller boyunca süngerimsi kemik içinde ve kortikal kemiğin aksenel yüzeyinde meydana gelen yeniden şekillenmeye endosteal modelling denir. Kortikal kemik içinde Haversian kanallarında meydana gelen yeniden şekillenmeye haversian modelling denir (Yeadon, 2016).



Şekil 2.8. Kemğin yeniden şekillendirilmesi (Allen ve Burr, 2019)

2.6. KIRIK TANIMI

Kemik veya kırıkdağın, etki eden kuvvet nedeniyle bütünlüğünün bozulmasına kırık denir (Piermattei ve ark., 2006; Aithal, 2016).

Kırıkların oluşumu genellikle diğer organ sistemleriyle eş zamanlı, doğrudan travma sonucu meydana gelir. Düşük kalsiyum miktarı, şiddetli kas kasılmaları, raşitizma veya osteomalazi gibi sistemik ve metabolik kemik hastalıklarının varlığı kırığın oluşumunda yatkınlık faktörüdür (Budras ve ark., 2007; Evans ve De Lahunta, 2013).

2.7. KIRIKLARIN ETİYOLOJİSİ

2.7.1. Dıştan Gelen Nedenler

2.7.1.1. Direkt Travma

Direkt travmanın maruz kaldığı bölgede kırık meydana gelir (Aslanbey, 2002). Hayvanlarda kırıkların en yaygın nedenidir. Genellikle motorlu taşıt kazaları ve yüksekten düşme nedeniyle oluşur (Newton ve Nunamaker, 1985; Piermattei ve ark., 2006). Kuvvetin miktarı ve yönü travmadan tavmaya göre değişeceğinden direkt travmanın derecesi ve ortaya çıkan kırık nadiren tahmin edilebilir düzeydedir. Şiddetli doğrudan travmadan kaynaklanan kırıklar, çoklu kırık ya da parçalı kırık olma eğilimindedir (Newton ve Nunamaker, 1985).

2.7.1.2. İndirekt Travma

Kuvvet, kemik veya kas yoluyla travmanın meydana geldiği yerden uzak bir noktaya iletilir ve burada kırık oluşur. Kaput femoris kırıkları, tüberositas tibianın avülsiyon kırığı, humerus veya femurun kondillerinin kırıkları genellikle dolaylı şiddete maruz kalarak meydana gelir (Newton ve Nunamaker, 1985; Piermattei ve ark., 2006).

2.7.1.3. Bükülme (Bending) Kuvvetleri

Bir kemik bükülme kuvvetlerine maruz kaldığında, dışbükey taraf gerilim altındadır ve içbükey taraf basınç altındadır. Ne basınç, ne de gerilim kuvvetine maruz kalan bir nokta olan nötr eksen, kemiğin merkezine doğru bir yerde uzanır. Kemik gerginlikte daha zayıf olduğu için, kırılma gerilim yüzeyinde başlar ve basınç yüzeyine doğru ilerler (Millard ve Millard, 2018). Bir bükülme kuvvetinin ilk etkisi, travma bölgesinin karşısındaki kortikal bir kırılmadır. Periost, karşı taraftaki kırığın olduğu bölgede yırtılırken kuvvet tarafında sağlam kalacaktır. Ek kuvvetlerin etkisiyle, diafiz hattının içindeki veya üzerindeki vasküler ve yumuşak doku yapılarının yırtılmasıyla tüm kemik birbirinden ayrılır (Newton ve Nunamaker, 1985). Bükülme kuvvetleri genellikle transversal kırıklara veya kelebek parçası kırıklarına neden olur (Newton ve Nunamaker, 1985; Millard ve Millard, 2018).

2.7.1.4. Torsiyonel Kuvvetler

Bir kemiğin uzun eksenine bir burulma kuvveti uygulandığında meydana gelir (Newton ve Nunamaker, 1985). Kemiğin uzun eksenini boyunca bir çatlak oluşmasıyla başlar. Genellikle kemiğin bir ucunun sabit bir konumda kalmasının ve kemiğin diğer ucunun dönmeye zorlanmasının bir sonucudur. Ortaya çıkan kırılma, keskin uçlu ve genellikle keskin kenarları olan çok uzun bir spiral kırık olacaktır. Keskin noktaların veya kenarların yumuşak dokulara zarar vermesi veya deriyi keserek açık bir kırılma ile sonuçlanması mümkündür. Burulma kuvvetleri genellikle kısa veya uzun spiral kırılmalara neden olur (Newton ve Nunamaker, 1985; Millard ve Millard, 2018).

2.7.1.5. Sıkıştırma (Compressive, Compression) Kuvvetleri

Sıkıştırma kuvveti, kemiğin bir ucunun sabit konumda olup diğer ucunun sabit uca doğru ilerlemesinin zorlanmasıdır (Millard ve Millard, 2018). Kemik, sıkıştırma kuvvetine göre önemli ölçüde zayıftır ve kemik sıkıştırma eğiliminin en yüksek olduğu bölgede kayma ya da çökme eğilimindedir. Genellikle sıkıştırma kuvvetleri oblik ve gömülü kırıklara neden olur (Newton ve Nunamaker, 1985; Millard ve Millard, 2018).

2.7.1.6. Kesme (Shearing) Kuvvetleri

Kesme kuvveti kemiğin eksenini boyunca iletmeye başlar ve kuvvetin aktarılmasına mücadele etmeyen noktada kemiği keser. Örneğin, bir hastada yüksekten düşme sonucu oluşan kesme kuvveti, dirsek eklemi boyunca ve distal humerusa, radius ve ulnadan iletilir. Kuvvetin ilerleyemediği nokta olan humerusun distal kondilini keser ve ikiye ayırır (Newton ve Nunamaker, 1985).

2.7.2. İntrinsik Nedenler

2.7.2.1. Patolojik Kırıklar

Patolojik kırıklar, bir hayvanın iskelet sisteminin bir, birçok veya tüm kemiklerinin anormal olması ve dolayısıyla kemiklerin kırılmaya daha yatkın olması sonucu oluşur. Buna neden olan genellikle kemik hastalıkları ve sistemik hastalıklardır (Newton ve Nunamaker, 1985; Millard ve Millard, 2018). Bazı kemik hastalıkları, kemik yıkımına veya önemsiz travmanın bir kırılmaya neden olabilecek derecede kemiğin zayıflamasına neden olur (Piermattei ve ark., 2006). Çoğunlukla kırılmaya neden olmak için gerekli

olan tek kuvvet hayvanın ağırlığıdır. Bu nedenle kırık, travma olmaksızın ortaya çıkar. Patolojik kırıklar, aşağıdaki kemik patolojisi türlerinden herhangi biriyle ortaya çıkabilir. Bunlar, neoplaziler, kemik kistleri, ikincil beslenme hiperparatiroidizmin neden olduğu osteoporotik kemikler, hiperparatiroidizm, kemiği etkileyen beslenme bozukluklarıdır. Patolojik kırıklar ayrıca, kırık onarımı sırasında veya implantın çıkarılmasının ardından meydana gelen lokalize kemik enfeksiyonu (osteomyelit) veya iyatrojenik kemik hasarından da kaynaklanabilir (Newton ve Nunamaker, 1985; Millard ve Millard, 2018). Hastalık nedeniyle zayıflayan patolojik kemik, daha az enerji depolar ve genellikle basit kırıklar meydana gelir. Kemik matriksindeki mineral kaybı, basınç dayanımını azaltarak, basınç yükü altında normal kemikte görülen eğik kırıklara göre kompresyon kırıklarını daha yaygın hale getirir (Millard ve Millard, 2018). Altta yatan patolojinin teşhisi genellikle acil kemik fiksasyonundan daha önemlidir. Kırığın patolojik temeli teşhis edildikten ve spesifik düzeltici önlemler başlatıldıktan sonra, kırık veya kırıklar tedavi edilebilir (Newton ve Nunamaker, 1985).

2.7.2.2. Tekrarlanan Stres

Yorgunluk kırıkları, tek bir yıkıcı aşırı zorlama ile değil, tekrarlayan yüklenme yoluyla kemik hasarına yol açarak meydana gelir. Evcil hayvanlarda nadiren teşhis edilmesine rağmen, atletik eğitim ve rekabetle uğraşanlarda yorgunluk kırıkları görülür. Parçalanmış koronoid çıkıntı (FCP) ve avasküler nekroz gibi diğer ortopedik problemlerin patogenezinde de rol oynayabilirler. Tekrarlayan zorlanmada basıncın varlığı kemiğin gerilme mukavemetini daha hızlı azaltır. Mikro çatlaklar oluşmaya başlar ve osteonal yapı çatlak oluşumunu iyi durdursa da esneme dayanıklılığını azaltır ve mikro çatlaklar büyük bir kırılmaya neden olabilir (Millard ve Millard, 2018). Küçük hayvanlarda yorgunluk kırıklarına en sık, ön veya arka ayak kemiklerinde (metakarpal veya metatarsal kemikler) rastlanır (Piermattei ve ark., 2006).

2.8. KIRIKLARIN SINIFLANDIRILMASI

Kırıkların tanımlanması, hasta sahipleri ve hekimler arasında doğru iletişimi sağlamak ve uygun tedavi metodunun belirlenmesi için oldukça önem arz etmektedir (Johnson, 2013; Hayashi ve ark., 2019). Prognoz tahmini ve tedavi yöntemlerinin planlanması, sonuçların daha etkili bir şekilde karşılaştırılmasına kırıkların doğru bir şekilde

tanımlanması olanak sağlar (Jones, 2016). Kırıklar; kırığın anatomik konumu, kırığın oratama açık olup olmama durumu, kırığın kemik içindeki yeri, parçaların hasar ve yer değiştirme derecesi, kırığın redükte edilebilir veya edilemez durumu, kırık hatlarının sayısı gibi birçok türe ayrılarak sınıflandırılabilir (Newton ve Nunamaker, 1985; Houlton ve Dunning, 2005; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Johnson AL, 2013; Jones, 2016; Hayashi ve ark., 2019).

2.8.1. Dış Ortamla İletişiminin Varlığına Göre

2.8.1.1. Açık Kırıklar

Dış ortamla kırık bölgesi bir yara ile iletişim halindedir. Yaranın boyutu dikkate alınmaksızın dışarıyla temas eden her kırığa açık kırık denir. Bu kırıklar, kontamine veya enfekteldir (Newton ve Nunamaker, 1985; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006). Açık kırık sınıflandırma yöntemleri yumuşak doku hasarını ve derecesini tanımlar, tedavi yönteminin ve prognozunu belirlenmesini sağlar (Gustilo-Anderson Açık Kırık Sınıflandırma Yöntemi), (Millard ve Millard, 2018).

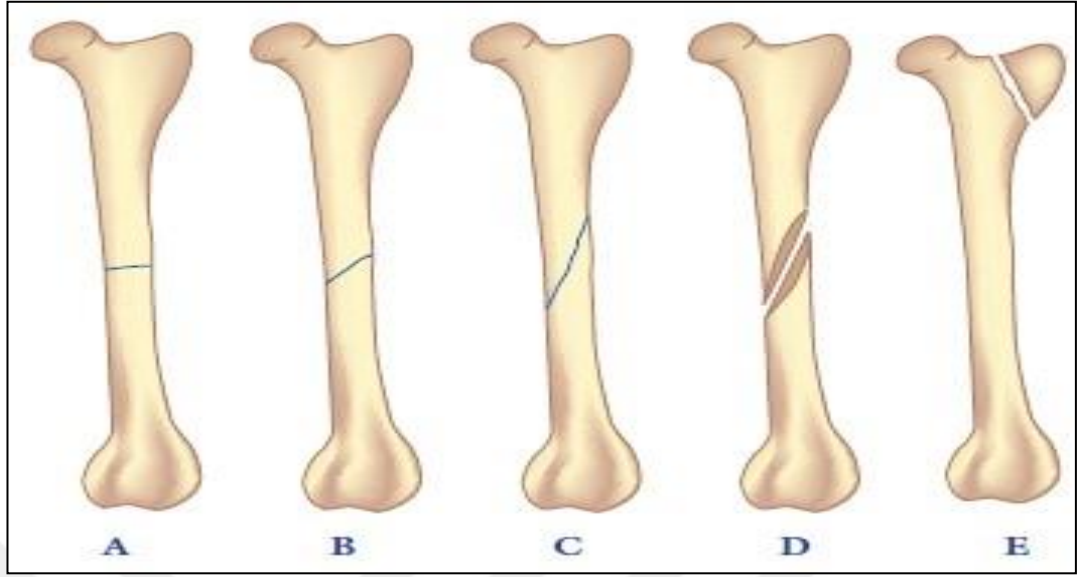
2.8.1.2. Kapalı Kırıklar

Kırık hattı dış ortam ile iletişim halinde değildir. Kırık, deri ve onu çevreleyen kas sistemi içinde kalmıştır. Yumuşak dokuda kontüzyon olsa bile deri sağlamdır, yara veya mukozal membran yoktur (Newton ve Nunamaker, 1985; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006).

2.8.2. Kırığın Şekline Göre

2.8.2.1. Transversal (Enine) Kırık

Kemiğin uzun eksenini, 30 dereceden fazla olmayacak şekilde kırık çizgisinin, dik bir açıyla kesmesine enine kırık denir (Şekil 2.9A). Kırık çizgisinin uzunluğu yaklaşık olarak kemiğin çapına eşittir. Genellikle diafizer kemik kırıklarında gözlenir. Transversal kırıkların kırık çizgisi, prüzlü, prüzsüz veya derin dişlere sahip olabilir (Newton ve Nunamaker, 1985; Aslanbey, 2002; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Hayashi ve ark., 2019).



Şekil 2.9. Kırığın şekline göre kırıklar **A)** Transversal kırık **B)** Kısa oblik kırık **C)** Uzun oblik kırık **D)** Spiral kırık **E)** Avülsiyon kırığı (Scott ve McLaughlin, 2006)

2.8.2.2. Oblik (Eğik) Kırık

Kemiğin uzun eksenini, 30 dereceye eşit veya daha büyük bir açıyla kırık çizgisinin kestiği kırıklara oblik kırık denir. Eğik kırığın kenarları genellikle pürüzsüzdür, kortikal kenarları keskin değil düzdür. Bu tür kırıklar, üst üste binen eksenel kompresyon ile bükülmeden kaynaklanır (Newton ve Nunamaker, 1985; Denny ve Butterworth, 2000; Piermattei ve ark., 2006; Jones, 2016; Hayashi ve ark., 2019).

2.8.2.3. Kısa Oblik Kırık

Kırık çizgisi ve kemiğin uzun eksenini arasındaki açı 45 dereceye eşit veya daha küçüktür (Şekil 2.9B). Kırık çizgisinin uzunluğu kemiğin çapının iki katından azdır (Denny ve Butterworth, 2000; Scott ve McLaughlin, 2006; Hayashi ve ark., 2019).

2.8.2.4. Uzun Oblik Kırık

Kırık çizgisi ve kemiğin uzun eksenini arasındaki açı 45 dereceden büyüktür (Şekil 2.9C). Kırık çizgisinin uzunluğu kemiğin çapının iki katından fazladır (Scott ve McLaughlin, 2006; Hayashi ve ark., 2019).

2.8.2.5. Spiral Kırık

Kırık çizgisinin, kemiğin diafiz hattının etrafında spirallenerek kıvrıldığı uzun eğik bir kırıktır (Şekil 2.9D). Burulma, bükülme ve dönme kuvvetlerinden kaynaklanır. Sıklıkla yumuşak doku hasarı veya açık kırık ile seyreden, son derece keskin ve sivri kenarlara sahip bir kırıktır (Newton ve Nunamaker, 1985; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Hayashi ve ark., 2019).

2.8.2.6. Longitudinal (Boyuna) Kırık

Kırık çizgisi, kemiğin uzun eksenini takip ettiği kırıklara longitudinal kırıklar denir. Genellikle temporal kemik kırıklarında rastlanır.

2.8.2.7. Y veya T Kırığı

Kemik kondillerindeki kırık çizgisinin şekli y veya t şeklinde olduğundaki kırıklardır. Genellikle, humerusun distal kondil kırıklarında rastlanır (Jones, 2016).

2.8.2.8. Gömülü (Impacted, Impaction) Kırık

Kortikal olan bir kemik parçasının süngerimsi kemiğe doğru baskı yaptığı, sıkıştırdığı veya biribinin içine girdiği kırık tipini ifade eder. Tipik olarak uzun kemiklerin uçlarında meydana gelir (Newton ve Nunamaker, 1985; Denny ve Butterworth, 2000; Scott ve McLaughlin, 2006; Jones, 2016). Kırık fragmentlerinden biri diğer fragmentin içine tamamen gömülü halde ise bu tip kırıklara teleskopik kırık denir (Aslanbey, 2002). Gömülü kırıklarda, kemik fragmentlerinin hizalanması ve redüksiyonu düzgün yapılmazsa, kemik kısalması meydana gelir (Newton ve Nunamaker, 1985; Denny ve Butterworth, 2000; Scott ve McLaughlin, 2006; Jones, 2016).

2.8.2.9. Avülsiyon (Kopma) Kırıkları

Kas, tendon veya ligamentin kemiğe tutunduğu bölgede bulunan kemik parçası kuvvetli bir çekme sonucu kemiğin geri kalanından uzaklaşır, bu tür kırıklara avülsiyon kırıkları denir (Şekil 2.9E). Genellikle, kas kasılmaları sonucu meydana gelir. Kırığın öne çıktığı noktalar apofiz olarak adlandırılan kemik çıkıntılarıdır. Trokanter major, tuberositas tibia, kalkaneus ve olekranon avülsiyon kırıklarının meydana geldiği bölgelerdir

(Newton ve Nunamaker, 1985; Denny ve Butterworth, 2000; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Jones, 2016; Hayashi ve ark., 2019).

2.8.3. Kırığın Konumuna Göre

2.8.3.1. Diafizer Kırık

Uzun kemiklerinin corpusunda meydana gelen kırıklara diafizer kırık denir. Diafiz bölgesinin tüm kırıkları, diafiz hattının eşit üçe bölünmesiyle sınıflandırılır. Diafizin eksenel merkezinin yakınında meydana gelen kırıklara orta diafiz kırıkları, proximalinde meydana gelen kırıklara proksimal diafiz kırıkları, distal kısımda meydana gelen kırıklara distal diafiz kırıkları adı verilir.

2.8.3.2. Metafizer Kırık

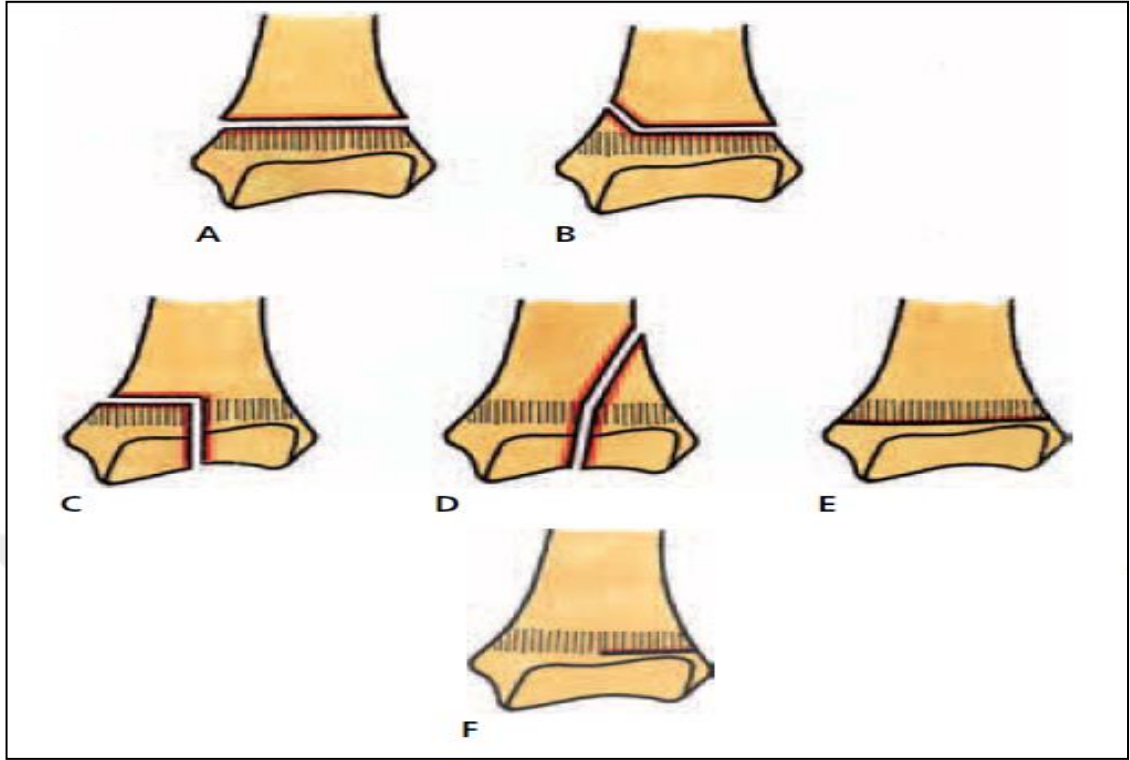
Uzun kemiklerin epifiz ile diafiz arasındaki bölgede oluşan herhangi bir kırığa metafizer kırık adı verilir. Metafiz kırıklarının çoğu süngerimsi kemik dokuda olduğu için genellikle hızla iyileşir (Newton ve Nunamaker, 1985).

2.8.3.3. Epifizer Kırıklar

Kapalı büyüme plaklarına sahip olgun hayvanlarda, uzun kemiklerin uç kısmı olarak bilinen epifiz bölgesinin kırıklarına denir. Proximal ve distal epifiz kırıkları olarak sınıflandırılır (Newton ve Nunamaker, 1985; Hayashi ve ark., 2019).

2.8.3.4. Epifizer Plak Kırıkları

Genç hayvanlarda büyüme plağının açık ve kıkırdaklı kaldığı süre boyunca büyüme plağını içeren kırıklara denir. Kırılma, hipertrofik kıkırdak hücrelerinin bölgesinden oluşur (Newton ve Nunamaker, 1985; Scott ve McLaughlin, 2006). Büyüme plağı kırıkları, kırık hattının şeklini ve yerini doğru bir şekilde tanımlamak için Salter-Harris yöntemine göre sınıflandırılır (Şekil 2.10), (Newton ve Nunamaker, 1985; Johnson, 2013; Hayashi ve ark., 2019).



Şekil 2.10. Salter-Harris kırıklarının sınıflandırması **A)** Salter-Harris tip I kırığı **B)** Salter-Harris tip II kırığı **C)** Salter-Harris tip III kırığı **D)** Salter-Harris tip IV kırığı **E)** Salter-Harris tip V kırığı **F)** Salter-Harris tip VI kırığı (Voss ve Montavon, 2009)

2.8.3.4.1. Salter-Harris Tip I

Yalnızca büyüme plağını içeren kırık tipidir. Bu tür kırıklarda, epifiz ve metafiz birbirinden ayrılmıştır (Şekil 2.10A).

2.8.3.4.2. Salter-Harris Tip II

Büyüme plağı ve metafiz hattını içine alan kırık tipidir. Metafiz hattındaki küçük kırık kemik parçası Thurston-Holland işareti olarak bilinir (Şekil 2.10B).

2.8.3.4.3. Salter-Harris Tip III

Büyüme plağı ve epifiz hattını içeren kırık tipidir, bu nedenle eklem kırıklarıdır. Metafiz bölümü kırıktan etkilenmez (Şekil 2.10C).

2.8.3.4.4. Salter-Harris Tip IV

Aynı anda epifizden, büyüme plağından ve metafiz hattından geçen eklem kırıklarıdır. Birkaç kırık çizgisi görülebilir (Şekil 2.10D).

2.8.3.4.5. Salter-Harris Tip V

Radyografik olarak görülemeyen, ancak büyüme plağı fonksiyonu durmasından birkaç hafta sonra belirgin hale gelen büyüme plağının kompresyon kırıklarıdır (Şekil 2.10D). Simetrik büyüme plağı kapanmasına neden olabilirler (Newton ve Nunamaker, 1985; Houlton ve Dunning, 2005; Scott ve McLaughlin, 2006; Voss ve Montavon, 2009; Johnson, 2013; Hayashi ve ark., 2019).

2.8.3.4.6. Salter-Harris Tip VI

Büyüme plağının bir kısmına verilen hasardan dolayı asimetrik kapanmasına neden olan kısmi kompresyon kırıklarıdır (Şekil 2.10F). Kısmi büyüme plağı kapanmalarını tanımlamak için kullanılır (Voss ve Montavon, 2009; Johnson, 2013; Hayashi ve ark., 2019).

2.8.3.5. Kondiler Kırıklar

Erişkin hayvanlarda meydana gelen epifiz ve metafiz hattını içine alan kırıklara kondiler kırık denir. Kondiler kırıklar genellikle humerus veya femurun distal uçlarında ve proksimal tibiada meydana gelir. Lateral ve medial kondiluslar arasında enlemesine meydana gelen kırıklara suprakondiler kırık denir. İki kondilus arasında meydana gelen kırıklara interkondiler kırık denir. Bu kırıklar, “V”, “Y” veya “T” kırıkları olarak sınıflandırılabilir (Newton ve Nunamaker, 1985).

2.8.3.6. Artiküler Kırıklar

Eklem kırıkları subkondral kemiğin ve eklem kıkırdağının bir kırılmaya karıştığını gösterir, eklem kıkırdağı yüzeyi bozulur. Eklem kırığı, eklem içi kırılma ile eş anlamlıdır ve eklem içinde kırık anlamına gelir. Periartiküler kırık terimi, eklem içinde değil yakınındaki bir kırığı ifade etmek için kullanılır. Bu terim, epifiz kırığı olarak değiştirilebilir. Eklem kırığı, ikincil dejeneratif eklem hastalığını önlemek için mükemmel anatomik redüksiyon ve fiksasyon gerektirir (Newton ve Nunamaker, 1985; Unger ve ark., 1990).

2.8.3.6.1. Tam Eklem Kırıkları

Eklem kıkırdak yüzeyi kırılır ve kırık hattı diafiz hattından tamamen ayrılır.

2.8.3.6.2. Partial Artiküler Kırıklar

Eklem yüzeyinin sadece bir kısmı etkilenir, kalan kısım hala diafize bağlıdır. Unikondiler kırıklar en yaygın örnekleridir.

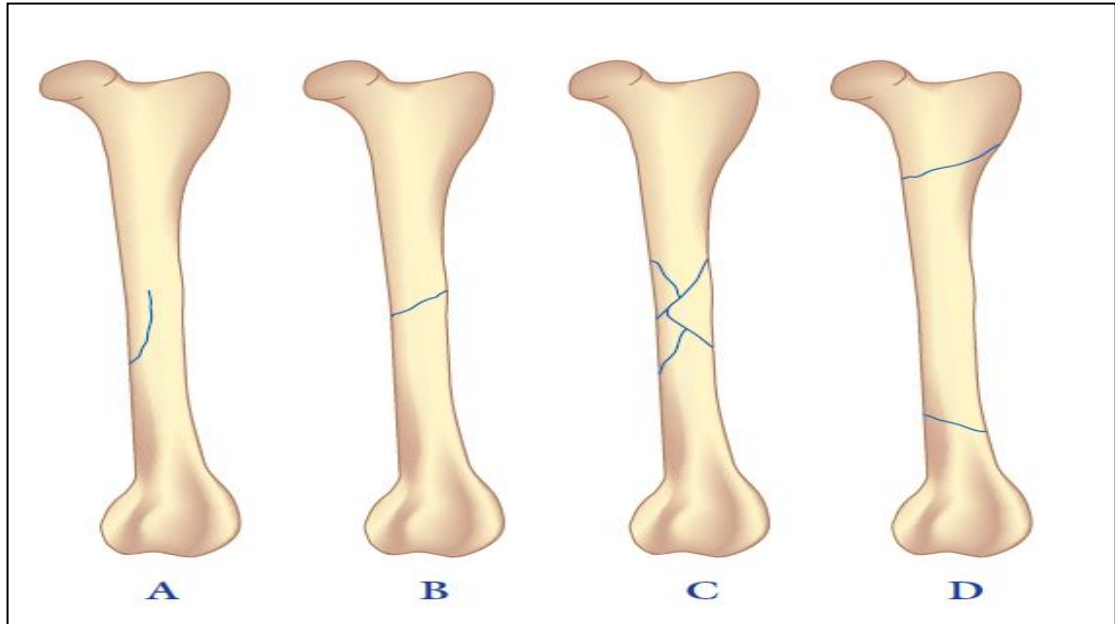
2.8.3.6.3. Ekstra Artiküler Kırıklar

Eklem kıkırdak yüzeyi kırık değildir, epifiz ve metafiz hattındaki kırıkları içerir. Kırık intrakapsüler olabilir. Bu tür kırıklar, sadece genç ve büyüyen hayvanlarda görülür (Newton ve Nunamaker, 1985; Unger ve ark., 1990).

2.8.4. Kırık Şidetine Göre

2.8.4.1. Tam Olmayan Kırık

Kemiğin yalnızca bir korteksini içeren kırıklardır (Şekil 2.11A). Kemik sürekliliğini kaybetmez ve kemiğin bir kısmı sağlam kalır. Kemik korteksinin bükülmesi nedeniyle, kortekste doğrusal veya spiral yönde nüfuz eden ince çatlaklar şeklinde gözlenir. Ayrıca radius-ulna veya tibia-fibula kemiklerinin yalnızca bir kemiğinin kırıkları tam olmayan kırıklar olarak kabul edilir (Newton ve Nunamaker, 1985; Unger ve ark., 1990; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Jones, 2016).



Şekil 2.11. Kırık Şiddetine göre kırıklar **A)** Tam olmayan kırık **B)** Tam kırık **C)** Parçalanmış kırık **D)** Segmental kırık (Scott ve McLaughlin, 2006)

2.8.4.1.1. Çatlak

Herhangi bir uzun veya düz kemiğe doğrudan travma uygulandığında çatlaklar veya yarık çizgileri ortaya çıkar. Çatlaklar genellikle kemiğin bir korteksinde oluşur ve sağlam bir periost ile örtülüdür. Kemikler, tekli veya çoklu çatlak çizgilerine sahip olabilirler. Enine, eğik, spiral, uzunlamasına veya merkezi bir noktadan yayılacak şekilde çatlak gözlenebilir. Çatlak kırıkları yalnızca tek bir kortekte meydana geldiğinden ve tam olmayan bir kırık olduğundan, kırık kemik normal şeklini korumalıdır (Newton ve Nunamaker, 1985).

2.8.4.1.2. Yaş Ağaç (Greenstick) Kırığı

Periosteumun büyük ölçüde sağlam veya tamamen sağlam olduğu ve kemik korteksinin bir kısmının kırıldığı tam olmayan kırıklara yaş ağaç kırığı denir. Bükme kuvvetinin karşısındaki taraf tamamen kırılırken kuvvetin altındaki taraf kırılmadan sağlam kalır. Genellikle genç ve büyüme çağındaki hayvanlarda rastlanır (Newton ve Nunamaker, 1985; Jones, 2016; Hayashi ve ark., 2019).

2.8.4.1.3. Çökme (Depression) Kırığı

Depresyon kırıkları, çoklu çatlak kırık çizgilerinin kesiştiği alanları temsil eder. Yeterli kuvvet uygulandığında, tüm alan kuvvet yönünden baskı altında kalır ve kemikte çökmeler meydana gelir (Newton ve Nunamaker, 1985). Bu kırıklara genellikle kafatası, maksillada veya kafatasının frontal kemik bölgelerinde rastlanır (Newton ve Nunamaker, 1985; Denny ve Butterworth, 2000).

2.8.4.1.4. Basınç (Compression) Kırığı

Basınç kırıkları, bir darbe sonucu süngerimsi kemiğin çöktüğü ve kendi üzerine sıkıştığı bir kırık tipidir. Genellikle vertebral gövdede veya subkondral kemiği içeren süngerimsi kemiklerde travmanın ardından meydana gelir. Bu kırıklar stabildir ve yerinde iyileşir (Newton ve Nunamaker, 1985; Denny ve Butterworth, 2000; Jones, 2016).

2.8.4.2. Tam Kırık

Kemik korteksinin tamamen birbirinden ayrılmasıyla, kemik sürekliliğinin bozulmasına tam kırık denir (Şekil 2.11B). Tam kırıklar, tam olmayan kırıklara göre çok daha

yaygındır (Newton ve Nunamaker, 1985; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Jones, 2016).

2.8.5. Çok Parçalı Kırıklar

Tek bir kemikte bir veya daha fazla kırık kemik fragmenti içeren kırık tipidir. Kırık parçaları birbirinden tamamen ayrılmıştır (Unger ve ark., 1990; Piermattei ve ark., 2006).

2.8.5.1. Parçalanmış (Comminuted) Kırıklar

Parçalanmış kırıklar, kırık hattında birden fazla kırık parçasını içerir (Şekil 2.11C). Parçalanmış kırığı oluşturan kırık çizgileri enine, eğik ve spiral olabilir. Genellikle trafik kazalarında görüldüğü gibi yüksek enerjili travmalardan kaynaklanır ve hayvanlarda yaygın görülen bir kırık tipidir. Parçalanmış kırıkların onarımı zordur çünkü doğal dayanılıkları yoktur (Newton ve Nunamaker, 1985; Scott ve McLaughlin, 2006).

2.8.5.2. Segmental Kırıklar

Aynı uzun kemikte üç veya daha fazla kırık parçası bulunan kırıklara segmental kırık denir (Şekil 2.11D). Parçalı kırıkların aksine kırık hatları arasında bir bağlantı bulunmaz (Denny ve Butterworth, 2000; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Jones, 2016).

2.8.5.3. Multiple Kırıklar

Aynı kemiğin farklı seviyelerinde birden fazla kırık varlığı veya hastada birden fazla kemiğin kırıldığı kırıklara, multiple kırık denir (Unger ve ark., 1990; Jones, 2016).

2.9. KIRIK İYİLEŞMESİ

Kırık iyileşmesi, orijinal kemik bütünlüğünün rejenerasyonu olarak tanımlanır, primer ve skunder kırık iyileşmesi olmak üzere ikiye ayrılır. Kırık iyileşmesi, yumuşak doku iyileşmesi ile pek çok benzerliği paylaşır ve her iki iyileşmede yeni doku oluşumu gözlenir. Ancak yumuşak dokular lifli fibröz bir yara hattı oluşturur. Kemikler ise, yapısal ve işlevsel olarak kemik rejenerasyonu gerçekleştirir. Rejenerasyon dokusu skar dokusu yerine kemik oluşturur (McKibbin, 1978; Perren, 1998; Marsell ve Einhorn,

2011; Houlton, 2016; Moreno ve ark., 2018). Kemik iyileşmesinin hızı ve kalitesi, büyük ölçüde kırık bölgesinin vaskülarizasyonuna, kırığın yerine, yumuşak doku hasarına, kırığın cerrahi ile tedavi edilip edilmediğine, kırığın redüksiyonuna ve stabilizasyonuna bağlıdır (Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Voss ve Montavon, 2009; Johnson, 2013; Moreno ve ark., 2018; Hayashi ve ark., 2019). Kırık iyileşmesi, yeterli biyolojik aktivite olmadan ilerleyemez, bu nedenle yaşayan pluripotent hücreler (tüm bir canlıyı oluşturabilme yeteneğine sahip olan henüz farklılaşmamış hücreler) yerel olarak mevcut olmalıdır. Bu hücreler beslenme ve hücresel destek için bir kan kaynağına ihtiyaç duyarlar. Biyolojik bütünlük göz önüne alındığında, bir kırığı çevreleyen hücreler pluripotent yapıdadır ve kemik oluşumunda görevlidirler (Perren, 1998).

2.9.1. Primer (Direct) Kemik İyileşmesi

Birincil osteonal rekonstrüksiyon olarak da adlandırılan primer kemik iyileşmesi, kırığın tam anatomik redüksiyonu ve rijit fiksasyonu ile kırığın mutlak stabilizasyonu sağlandığında meydana gelir (Moreno ve ark., 2018). İki kemik parçası arasında kallus oluşumu meydana gelmez, doğrudan osteonal proliferasyon ile kırık hattı doğrudan lamellar kemik ile doldurulur (Griffon, 2005). Bu, kırık bölgesindeki osteoblastların ve mezenkimal kökenli osteoblast öncüllerinin doğrudan mineralize osteoid salgılayarak Haversiyan sistemi oluşturduğu iyileşme şeklidir (Johnson, 2013; Moreno ve ark., 2018; Hayashi ve ark., 2019). Kırık fragmentlerinin uçlarındaki bölgede kırık hattını geçen yeni osteonlar oluşur ve yeni kemik meydana gelmeye başlar. Bu kemik dolu tüneller, kırık hattı boyunca olduğundan, parçalar yavaş yavaş birbirine yeniden bağlanarak yeni kemik meydana getirir (Denny ve Butterworth, 2000). Primer kırık iyileşmesinin avantajı, kırık fragmentleri son derece stabil olduğu için kemik bir bütün olarak normal fonksiyonuna döner. Dezavantajı ise kemiğin yeniden şekillenme süresi uzun sürmektedir. Hatta iyileşmenin erken aşamalarında kemik birleşmesi osteoklast aktivitesi nedeniyle zayıflama eğilimindedir (Denny ve Butterworth, 2000; Scott ve McLaughlin, 2006; Johnson, 2013; Hayashi ve ark., 2019). Türe bağlı olarak primer kırık iyileşmesinde, tam iyileşme sağlanması genellikle birkaç aydan birkaç yıla kadar sürebilir (Marsell ve Einhorn, 2011).

Primer kırık iyileşmesinde kırık hatları arasında mikro boşluklar yer almaktadır. Bu nedenle, primer kemik iyileşmesi temaslı ve aralıklı iyileşmesinin bir kombinasyonu yoluyla gerçekleşir (Houlton, 2016; Moreno ve ark., 2018).

2.9.1.1. Temaslı (Contact) Kırık İyileşmesi

Kemik uçları arasındaki mesafenin 0,01mm (milimetre)'den az olduğu (yani, 10µm (mikrometre), tipik bir hücre çekirdeğinin boyutundan biraz daha büyük bir mesafe) ve parçalar arası gerilmenin fonksiyonel olarak ortadan kaldırıldığı (<%2 gerilme) kırıklarda, temaslı osteonal iyileşme meydana gelir. Haversian sisteminin yeniden şekillenmesi, doğrudan kırık yüzeyleri boyunca meydana gelir ve kırığı uzunlamasına bir şekilde osteonlarla yavaşça köprüler. Yeni oluşan katmanlı kemik bu nedenle kemiğin uzun eksenine paraleldir. Köprüleme osteonları daha sonra doğrudan lameller kemiğe yeniden şekillenerek olgunlaşır ve periosteal kallus oluşmadan kırık iyileşmesi meydana gelir (Griffon, 2005; Marsell ve Einhorn, 2011; Houlton, 2016; Moreno ve ark., 2018). İşlem, kırık bölgesine en yakın osteon uçlarında “kesici konilerin” oluşturulmasıyla başlatılır. Osteoklastlar kesme konisinin ön ucuna hizalanırken, osteoblastlar ise arka kısmına yerleşir. Osteoklastlar, her bir kesme konisinin tepesinde bir mızrak ucu oluşturur ve yollarındaki ölü kemiği kaldırarak kırık boyunca ilerler. Her kesme konisi kırığı geçerken, kesme konisinin kuyruk ucundaki organize bir osteoblast grubu yeni kemiği biriktirir. Böylece aynı anda kemik erimesi ve oluşumu meydana gelir. Bu kesme konileri, 50-100µm/gün hızında bir parçadan diğerine kırık bölgesinde ilerler. Bu nedenle, temas iyileşmesi yavaş ilerler. Haversian yeniden şekillenmesi kortikal kemikte normal bir süreç olduğundan, doğrudan kemik iyileşmesinin ne zaman tamamlandığından emin olmak zordur (Griffon, 2005; Houlton, 2016; Moreno ve ark., 2018).

2.9.1.2. Aralıklı (Gap) Kırık İyileşmesi

Aralıklı iyileşme, kemik birleşiminde temaslı iyileşmeden farklıdır ve Haversian yeniden şekillenme aynı anda meydana gelmez. Aralıklı iyileşme tipik olarak 800µm'den 1mm'ye kadar olan boşluklarda ve %2'den daha az gerilme koşullarında meydana gelir. Kırık bölgesinde doğrudan intramembranöz kemik oluşumu gözlenir, ancak yeni oluşan lameller kemik uzun eksene dik olarak yönlendirildiğinden ikincil

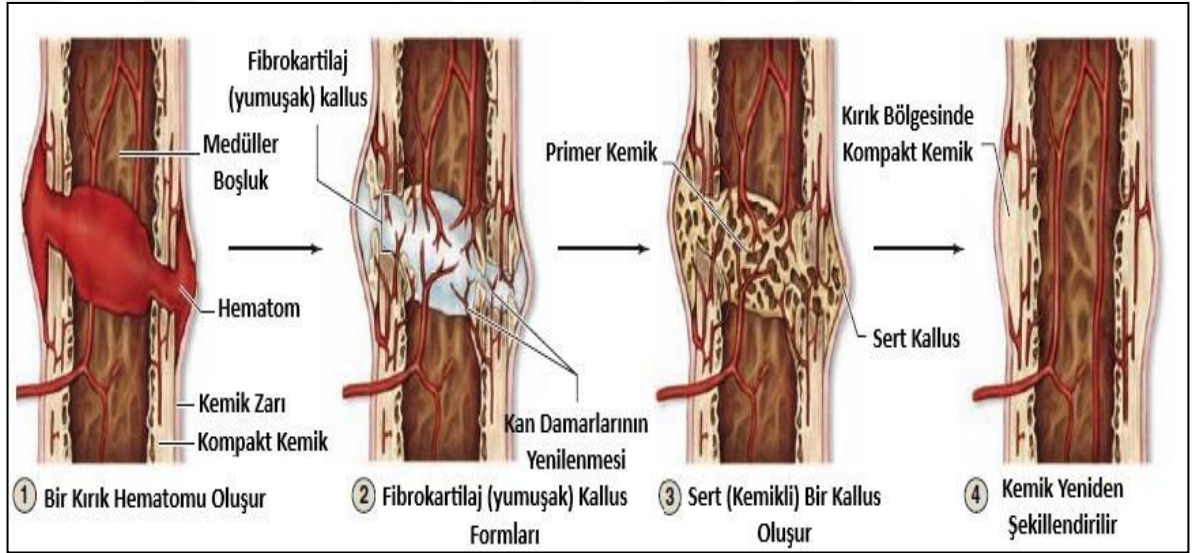
osteonal rekonstrüksiyona tabi tutulur (Griffon, 2005; Marsell ve Einhorn, 2011; Houlton, 2016; Moreno ve ark., 2018).

Küçük boşluk başlangıçta bir fibrin matriksi ve anjiyogenez yoluyla gelişen vasküler granülasyon dokusu ile doldurulur. Geçici yara matriksi, kolajen tip I, tip III ve kemik oluşumu ile bağlantılı diğer hücre dışı matriks bileşenleri ile hızla yeniden şekillenir. Birincil kemik yapısı daha sonra kademeli olarak osteoblastlara farklılaşan ve boşluğun her yüzeyinde lamelli kemik üreten osteoprogenitör hücreleri taşıyan uzunlamasına revaskülarize osteonlarla değiştirilir (Marsell ve Einhorn, 2011; Houlton, 2016; Moreno ve ark., 2018). Haftalar içinde, lameller kemik, intramembranöz ossifikasyonu taklit eden bir süreçle boşluğu doldurur. Ancak, fragment uçları lamelli kemik ile birleşmiş olsa da, kemik uzun eksene dik yönlendiğinden ve bitişik sağlam kortekse zayıf bir şekilde bağlandığından bu alan mekanik olarak zayıf kalır. Bu nedenle 3 ila 8 hafta içinde kesme konileri şekillenmeye başlar. Bu kesme konileri, kırık aralığı içindeki yeni osteonlardan ve sağlam kemikten kaynaklanan osteonlardan oluşur. Kesme konileri daha sonra, kırığın her bir ucuyla dikey olarak yönlendirilmiş lamelli kemiği birleştirmek için kırığı geçer. Zamanla, dikey lameller kemiği uzunlamasına yönlendirilmiş lameller kemiğe dönüştürmek için yeniden şekillenme meydana gelir. Bu işlem nihayetinde kemiğin yapısını ve mekanik özelliklerini eski haline getirir (Griffon, 2005; Marsell ve Einhorn, 2011; Houlton, 2016; Moreno ve ark., 2018).

2.9.2. Sekunder (Indirect) Kırık İyileşmesi

Anatomik olarak yeniden yapılandırılmayan ve rijit iç fiksasyonla stabilize edilmeyen kırıklar, sekunder kemik iyileşmesi olarak bilinen organize bir süreçle iyileşir ve buna dolaylı kemik iyileşmesi de denir. Sekunder kırık iyileşmesi, genellikle 3 faz aşaması ile meydana gelir (Şekil 2.12). Tipik olarak, kırık uçları arasında bazı mikro hareketler mevcut olduğunda ortaya çıkar. Bu durum, genellikle intramedüller çivileme ve eksternal fiksasyon tekniklerinden sonra meydana gelir. Sekunder kemik iyileşmesi aynı zamanda kırıkların doğada cerrahi müdahale olmaksızın iyileşme mekanizmasıdır. Hem intramembranöz hem de endokondral kemik iyileşmesi, dolaylı kırık iyileşmesi modelinde oluşur. Kemik oluşumundan önce fibröz bağ dokusu ve kırıkta kallus oluşumu ile karakterizedir. Kırıkta kalluslar, köprüleme kallus, medüller kallus,

interkortikal kallus ve periosteal kallus olarak oluşurlar (Griffon, 2005; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Marsell ve Einhorn, 2011; Oryan ve ark., 2015; Houlton, 2016; Moreno ve ark., 2018). Sekunder kemik iyileşmesi parçalar arası gerilimi ilk 48 saatte azaltma işlevi görür. Kırık bölgesindeki osteoklastlar, kırığın kenarlarındaki ölü kemiği çıkarır ve bu da kırık aralığının genişlemesine neden olur. Kırık aralığının genişlemesi, iyileşmenin ilk birkaç haftasında radyografik olarak belirlenebilir. Kırık boşluğundaki ölü kemiğin yeniden emilmesi, parçalar arası mesafeyi artırır ve granülasyon dokusunun kırılma aralığı içinde oluşturabileceği ve hayatta kalabileceği yeterli bir seviyeye düşürür (Scott ve McLaughlin, 2006; Johnson, 2013; Houlton, 2016; Moreno ve ark., 2018; Hayashi ve ark., 2019).



Şekil 2.12. Kırık kemiğin onarım aşamaları (Anthony, 2016)

Bir kırık oluştuğunda, kan damarlarının yırtılmasıyla kırık boşluğunda önce kanama oluşur ve pıhtılaşarak kırık hematomu meydana gelir. Endosteum, periosteum ve çevreleyen yumuşak dokulardan kaynaklanan pluripotent mezenkimal hücreler indüklenir ve daha sonra fibroblastlara, kondroblastlara ve osteoblastlara farklılaşır. Bu hücreler sırasıyla fibröz doku, kıkırdak ve dokuma kemik üretir. Kılcal damarların büyümesi, onarım sürecinin sürdürülmesinde kritik öneme sahiptir. Mezenkimal hücreler ve kılcal damarların kombinasyonu, granülasyon dokusu olarak adlandırılır. Stabilitiyi sağlayan ilk doku, 3-4 gün içinde oluşan granülasyon dokusudur. Granülasyon dokusu önce kırık fragmentlerin çevresinde ve daha sonra kırık

fragmentlerinin arasında oluşur (Perren, 1998; Denny ve Butterworth, 2000; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Moreno ve ark., 2018). Granülasyon dokusu olgunlaştıkça giderek daha sert olan bağ dokusu tiplerini ve kırık kallusunu oluşturmaya başlar. Kallus oluştukça, kırık bölgesinden radyal olarak uzağa uzanır. Çaptaki bu artış, bükülmeye karşı direnme yeteneğini arttırarak, yerel gerilme ortamının azalmasına izin verir. Azalan gerginlikle birlikte, fibröz dokudan fibrokartilaja ve kıkırdağa ilerleyerek giderek daha sert bağ dokusu türleri oluşmaya başlar. Gerilim giderek azaldıkça, kıkırdak endokondral ossifikasyona uğrar ve sonunda dokuma kemik meydana gelir. Sonuç olarak granülasyon dokusu, lifli bağ dokusuna, fibröz dokuya, kıkırdağa, mineralize kıkırdağa, dokuma kemiğe, lamelli kemiğe ve son olarak da kortikal kemiğe dönüşür. Böylece, kırık aralığındaki dokunun giderek daha sert ve daha güçlü bir doku ile yer değiştirmesi meydana gelir (Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Moreno ve ark., 2018).

Sekunder kırık iyileşmesinde, ideal stabilizasyon koşulları ve yeterli oksijen miktarı varlığı, mezenkimal hücreleri osteoblast haline dönüştürür ve hızla dokunmuş kemik üretilir. Osteoblastların hayatta kalamayacağı daha az ideal stabilite ve daha az oksijen miktarında, mezenkimal hücreler kondroblastlara farklılaşarak, endokondral ossifikasyon işlemiyle mineralize olan ve kemiğe dönüşen hiyalin kıkırdak üretir. Doku gerilim altındayken mezenkimal hücreler fibröz doku üreten fibroblastlara farklılaşır. Bu istenmeyen bir durumdur. Çünkü bu tür doku, stabiliteyi arttırmaz ve daha uygun hücre tiplerinin istilasına izin vermez. Ayrıca, mineralleşme ve daha stabil hale gelme kabiliyetine sahip değildir. Bu nedenle, bir kırık boşluğu içindeki lifli doku üretimi, kemik iyileşmesine katkı sağlamaktan ziyade, kemik iyileşmesine engel olur (Denny ve Butterworth, 2000).

2.9.2.1. İnflamasyon Fazı

İnflamatuvar faz, kemiğin ve çevresindeki yumuşak dokuların hasarından hemen sonra başlar ve kıkırdak veya kemik oluşumu başlayana kadar devam eder (Griffon, 2005; Houlton, 2016). Bu aşama, kırığa neden olan kuvvet miktarına bağlı olarak 3-4 gün ve daha uzun sürebilir. Klinik olarak, inflamasyon evresinin sonu ağrı ve şişlikte azalma ile sonuçlanır. Travma meydana geldiğinde, kemiğin devamlılığı ve vasküler kaynağı

bozulur. Kan akışının travmatik kesintisi, histolojik olarak boş lakuna varlığıyla karakterize edilen kemik iskemik nekrozuna yol açar. Hasarlı damarların kasılması, kan kaybını en aza indirir de, kanın bir kısmı damar dışına çıkar. Kırık bölgesinde fibrin açısından zengin bir pıhtı oluşturur ve kendiliğinden kırık iyileşmesini başlatmış olur. Pıhtı içerisindeki fibrin, kırık bölgesindeki ilk destekleyici dokudur, kan damarlarının ve mezenkimal hücrelerin istila etmesi için gerekli yapıyı sağlar. Daha sonra, hem periferik hem de intramedüller kandan, trombositler ve kemik iliği hücrelerinden, kırık hematomu oluşur. Trombositler, muhtemelen travmatize olmuş bir bölgede mitojenik faktörlerin ilk kaynağıdır. Pıhtılaşma faktörleri yanı sıra, kemik üretimini uyaran trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF / FGF-2) ve dönüştürücü büyüme faktörü- β 1 (TGF- β 1) salınmaya başlar. Bu da periost, kas ve yumuşak doku içindeki mezenkimal kök hücreler gibi progenitör hücreleri aktive eder. Kimyasal araçlar, mezenkimal hücrelerin mitozunu, farklılaşmasını ve ayrıca anjiyogenezini uyarır. Kırık hematomunda vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), prostaglandin E1 ve E2 gibi inflamatuvar araçlar anjiyogenezin uyarılmasına aracılık eder. Hasarlı bölgede biriken eksüdatada bulunan İnterlökin-1 ve interlökin-6 gibi sitokinler bu etkiyi tamamlar. Bu faktörlerin verilmesi, nötrofillerin ardından makrofajların ve diğer inflamatuvar hücrelerin hematoma içine göç etmesine neden olur. Makrofajlar, endotelial hücreler, fibroblastlar ve mezenkimal kök hücreler geçici yapı iskeletini oluşturur. Bu inflamatuvar hücreler, nekrotik materyalin fagositozunu başlatır, daha fazla sitokin ve büyüme faktörleri salınmasına neden olur. Bu da anjiyogenez ve kemik oluşumunu uyarır (McKibbin, 1978; Griffon, 2005; Marsell ve Einhorn, 2011; Johnson, 2013; Houlton, 2016), (Moreno ve ark., 2018; Hayashi ve ark., 2019). Sekunder kemik iyileşmesinin inflamatuvar fazının sonucu, kortekste, medüller boşlukta, periosteumda ve yumuşak dokularda oluşan hücre, matriks ve büyüme faktörü açısından zengin geçici yapı iskeletidir. Bu yapı iskeleti daha sonra dış kallus olarak adlandırılan onarıcı bir granülom oluşturmak için granülasyon dokusuna yeniden modellenir (Moreno ve ark., 2018).

2.9.2.2. Onarım (Repair) Aşaması

2.9.2.2.1.Yumuşak Kallus Oluşumu (Kondrojenesis)

İnflamatuar aşamada uyarılan ve duyarlı hale gelen hücreler yeni damarlar, fibroblastlar, hücre içi yapılar ve destekleyici hücreler üretmeye başlar. Dolayısıyla primer hematoma oluşumunu takiben, fibrinden zengin bir granülasyon dokusu oluşur ve anjiyogenez devam eder. Sağlam ve olgun bir granülasyon dokusu görünümü, inflamasyon evresinin sonunu ve yumuşak kallus oluşumunun başlangıcını gösterir. Granülasyon dokusu, endotelial hücreler, fibroblastlar, lökositler ve esas olarak fibrinden oluşan geçici hücre dışı matriksten oluşur (Griffon, 2005; Houlton, 2016; Moreno ve ark., 2018). Granülasyon dokusu fibrovasküler dokuya ve ardından fibrokartilaja geçiş yapar. Bu doku içinde, kırık uçları arasında ve periosteal bölgelerin dışında endokondral oluşum meydana gelir. Mezenkimal kök hücre popülasyonu kondrositlere farklılaşır. Oluşan kondrositler, sıkıştırmaya karşı koyabilen, fibröz dokuya benzeyen yumuşak bir kallus oluşturur. Kırık bölgesini çevreleyen periost, kondrojenik dönüşüme uğramadan önce kalınlaşır, böylece ekstraosseöz damarlar tarafından tamamen vaskülarize edilmiş bir dış kallus üretir. Dış kallusun kırık bölgesi "yumuşak kallus" olarak adlandırılır ve kırığı köprüler (McKibbin, 1978; Griffon, 2005; Marsell ve Einhorn, 2011; Houlton, 2016; Moreno ve ark., 2018). Hayvan modellerinde (sıçan, tavşan, fare), yumuşak kallus oluşumu zirvesi, travmadan 7-10 gün sonra meydana geldiği belirtilmiştir (Marsell ve Einhorn, 2011; Li ve ark., 2019).

2.9.2.2.2. Sert Kallus Oluşumu (Endokondral Ossifikasyon)

Kırığın sertliğini artırmaya devam etmek için, yumuşak kallus içindeki kondrositler hipertrofiye uğrar ve bitişik hücre dışı matriksi mineralize etmeye başlar. Hücre dışı matriks, mineralizasyonunun ortaya çıkışı, bu fazın başlangıcını gösterir. İlk aşama, kondrosit uzaması ve hipertrofisini içerir. Kondrositler mineralize kümelerin oluşumunu başlatır ve kontrol eder (Griffon, 2005; Houlton, 2016; Moreno ve ark., 2018). Anaerobik metabolizmanın yarattığı hipoksik ortamda salınan kalsiyum içeren granülleri biriktirirler. Mineralize kırık bölgesi, fibrokartilaj periferindeki istilacı vasküler ağlara bitişik olarak ilerleyen osteoklastların ve osteoblastların hayatta kalmasını sağlamak için kabul edilebilir seviyede yapısal sertlik sağlar. Osteoklastlar mineralize

fibrokartilajı giderir ve osteoblastlar, dokuma kemiği oluşturmak için osteoid bırakır. Yumuşak kallusun yerini sert kallusun aldığı süreç, yeni oluşan dokuma kemik ile kırık bölgesinin tamamen köprülenmesine kadar devam eder. Mineralizasyon, kırık uçlarından, sahanın merkezine doğru ilerler ve sonunda kalsifiye fibrokartilaj, endokondral kemikleşme ile örülmüş kemik haline gelir (McKibbin, 1978; Griffon, 2005; Houlton, 2016; Moreno ve ark., 2018). Hayvan modellerinde genellikle 14. günde sert kallus oluşum zirvesine ulaştığı belirtilmiştir (Marsell ve Einhorn, 2011; Li ve ark., 2019). Onarım aşamasının sonunda, kırık kemik, düşük etkili egzersize izin verecek kadar yeterli güç ve sertliğe kavuşmuştur (Griffon, 2005). Radyografik olarak onarım aşamasını tamamlamış bir kemiğin çapı normalden daha büyüktür ve genellikle şekilsizdir (Li ve ark., 2019).

2.9.2.3. Yeniden Modelleme (Remodeling) Aşaması

Onarım aşamasının sonunda kemik birleşmesi sağlansa da, iyileşme tam olmaktan uzaktır. Sert kallus, biyomekanik stabilite sağlayan rijit bir yapı olmasına rağmen, normal kemiğin biyomekanik özelliklerini taşımaz. Bununla birlikte, dokuma kemik yapısal olarak birincil kemikten daha zayıftır. Bu nedenle, sekonder kemik iyileşmesinin son aşamasında, örülmüş dokuma kemiği, lamelli kemiğe dönüştürmek için yeniden şekillenme meydana gelir. Remodelling ile dokuma kemik yerini, kortikal kemik alır ve medüller boşluk yeniden oluşturulur. Yeniden modelleme işlemi, osteoklastlar tarafından sert kallus rezorpsiyonu ve osteoblastlar tarafından lamellar kemik birikimi dengesi ile gerçekleştirilir (Marsell ve Einhorn, 2011; Houlton, 2016; Moreno ve ark., 2018; Li ve ark., 2019). Osteoklastlar, ölü kemikte bir kan damarının takip ettiği bir tünel açarak, yeni lamelli kemiği üreten osteoblastları bölgeye getirir. Böylelikle, merkezi Haversian kanalı ile çevrelenmiş eşmerkezli kemik katmanlarından oluşan bir yapı olan osteon oluşur. Kemik yeniden şekillenmesi, vücutta sürekli olarak meydana gelen bir süreçtir ve sekonder kemik iyileşmesinin son aşamasıdır. Hayvan ve insan modellerinde süreç 3-4 hafta gibi erken bir zamanda başlatılsa da, tamamen yenilenmiş bir kemik yapısına ulaşmak için yeniden şekillenmenin tamamlanması yıllar alabilir (McKibbin, 1978; Marsell ve Einhorn, 2011; Moreno ve ark., 2018; Li ve ark., 2019).

2.10. KIRIK İYİLEŞMESİNİN KOMPLİKASYONLARI

2.10.1. Gecikmiş Kaynama (Delayed Union)

Kırık iyileşme süresinin uzamasına veya beklenen zaman aralığında kırık kemiğin iyileşmemesine gecikmiş kaynama denir. Kırığın iyileşme süresi, hangi kemiğin kırıldığına, bölgeye, hastanın yaşına ve kırığı stabilize etmek için kullanılan yöntem veya yöntemlere göre değişir. İyileşme süresi değerlendirilirken mevcut tüm biyolojik ve mekanik faktörler dikkate alınmalıdır. Genç hayvanlardaki kırıkların 2-6 hafta içinde iyileşmesi beklenebilir. Yetişkin hayvanlardaki kırıklar genellikle 1-2,5 ay içinde iyileşir. Ancak ağır parçalanmış kırıklarda, çok fazla yumuşak doku örtüsünün olmadığı durumlarda ve yaşlı hastalarda daha uzun iyileşme süreleri normal kabul edilebilir (Sumner-Smith, 1991; Voss ve Montavon, 2009; Harwood ve Ferguson, 2015). Beklenenden daha yavaş iyileşen kırıklarda, 3 haftalık ardışık periyotlarla radyografik inceleme ile kemik aktivitesi belirtileri gözlenir. Genellikle 12 hafta sonunda kemik iyileşmesinin gerçekleşeceğine dair güven sağlayan ve kırık hatlarını köprüleyen radyografik kanıtın gözlenmesi beklenir. Radyografik incelemede kırık çizgisi belirgindir. Kırık uçları arasında tüylü veya yünlü bir görünüm vardır ve kemik uçlarında skleroz yoktur. Osteojenik aktivitenin kanıtı kallus veya kırık uçlarının yeniden şekillenmesi gibi iyileşme sürecine ilişkin devam eden kanıtlar gözlenebilir. Ancak bu minimumdur, kırık hattını köprülemez ve psödoartroz (yapay eklem kapsülü oluşturan atrofik, cansız kemik uçları) şekillenebilir. Sonuç olarak gecikmiş kaynama, kırık iyileşmesinin sonucunun belirsiz kaldığı bir durumdur. Muhtemelen müdahale olmadan iyileşme potansiyeli düşük, ağrısız bir kırık gözlenir (Sumner-Smith, 1991; Robins, 1998; Rovesti, 2005; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Voss ve Montavon, 2009; Johnson, 2013; Harwood ve Ferguson, 2015; Hammond, 2016; Kraus ve Bayer, 2018; Schlundt ve ark., 2018; Hayashi ve ark., 2019).

2.10.2. Kaynamama (Non-Union)

Kırık iyileşmesinin durmasına ve kırık kemiğin osteosenteze doğru ilerlememesine, kaynamama denir. Her kaynamama erken safhasında, gecikmiş kaynama olarak tanımlanır. Kırık uçları birleşmeden kırık iyileşme sürecinin durduğuna dair kanıt olduğunda kaynamama teşhisi konulabilir (Sumner-Smith, 1991; Robins, 1998;

Hammond, 2016; Schlundt ve ark., 2018). Ardışık radyografik çalışmalarda kırık iyileşmesinde ilerleme olmaması endişeleri artırsa da, kaynamamanın kırığı takip eden en az 12 haftaya kadar güvenle teşhis edilebilmesi pek olası değildir. Kaynamamayı düşündüren diğer radyografik değişiklikler, medüller boşluğun kapanmasıyla birlikte düz yuvarlak kırık uçlarını içerebilir. Kırığın kaynamamasının nedeni, yetersiz mekanik ortamın, yetersiz biyolojik ortamın varlığı veya her ikisinin bozulmuş olmasıdır. Kırığın kaynamaması genellikle, yetersiz veya aşırı sert kırık fiksasyonu, yumuşak dokuların kırık boşluğu arasına girmesi, aşırı yumuşak doku hasarı, yetersiz kan beslenmesi gibi faktörler sonucu oluşur. Kaynamama, kemik iyileşmesine elverişli bir ortam yaratmak için cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyulan bir kırık onarım süreci gerektirir. Kaynamama vakalarında tedavi genellikle kırık stabilizasyonunun optimizasyonunu içerir. Kemik parçalarının aşırı hareketi, iyileşmenin durmasına yol açacaktır. Ancak, çok sert bir fiksasyon da iyileşmeyi olumsuz etkileyecektir. Kemik oluşturmak ve bir kırığı onarmak için mekanik uyarım eksik olacak ve dolayısıyla kemik oluşturma süreci sona erecektir (Sumner-Smith, 1991; Robins, 1998; Denny ve Butterworth, 2000; Rovesti, 2005; Piermattei ve ark., 2006; Johnson, 2013; Hammond, 2016; Kraus ve Bayer, 2018; Schlundt ve ark., 2018; Hayashi ve ark., 2019).

Kaynamama, biyolojik olarak aktif (canlı) ve biyolojik olarak inaktif (cansız) olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Bu iki grup, kaynamama nedenlerine ve radyografik görünümüne göre daha da alt gruplara ayrılır (Denny ve Butterworth, 2000; Rovesti, 2005).

2.10.2.1. Biyolojik Olarak Aktif (Viable, Canlı) Kaynamama

Kırığın biyolojik ortamı yeterliyse ve iyileşme yanıtı ortaya çıkarsa, kemiğin kaynamaması canlı olarak sınıflandırılır. Bu durumlarda, kaynamama en yaygın olarak kırık bölgesinde yeterli redüksiyon ve stabilite sağlanamamasından kaynaklanır. Kırık hattındaki aşırı hareket veya yeterli mekanik ortamın bulunmaması, kemik kaynamasını önler. Biyolojik olarak uygun kaynamama, değişken miktarda kallus içerir. Ancak bu kallus, kırık boşluğunu doldurmada başarısız olur ve kırık aralığının köprülenmesini önler. Mineralize edilmemiş fibrokartilaj ile iyi vaskülarize bir kallus, kırık uçları arasındaki ana dokudur. Nadir durumlarda, kemik parçalarının uçları sinovyum ile

kaplanabilir ve bu da bir psödoartroz oluşumuna yol açabilir. Bu kaynamama biçimi, cansız tipten çok daha iyi bir prognoza sahiptir ve genellikle, kırık fragmenti stabilizasyonuna iyi yanıt verir. Canlı kemik kaynamamaları, mevcut kallus miktarına bağlı olarak hipertrofik, hafif hipertrofik veya oligotrofik olarak 3 grupta sınıflandırılır (Sumner-Smith, 1991; Robins, 1998; Denny ve Butterworth, 2000; Rovesti, 2005; Piermattei ve ark., 2006; Johnson, 2013; Hammond, 2016; Kraus ve Bayer, 2018; Hayashi ve ark., 2019).

2.10.2.1.1. Hipertrofik Kallus (Fil Ayağı Kallusu)

Kırık bölgesindeki hareket nedeniyle kemikleşmemiş, büyük miktarlarda, köprülenmeyen vaskülarize kallus vardır. Bu yanıt genellikle yetersiz stabilizasyon ve ekstremiteye erken yük binme ile ilişkilidir. Tipik olarak rotasyonel olarak stabil olmayan bir kırıkta, kırık boşluğunu doldurmada başarısızlık vardır. Bu tip, en yaygın olarak intramedüller çivi ile tedavi edilen basit (enine veya kısa eğik) humerus veya femur kırıklarında görülür (Sumner-Smith, 1991; Robins, 1998; Denny ve Butterworth, 2000; Rovesti, 2005; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Johnson, 2013; Hammond, 2016; Kraus ve Bayer, 2018; Schlundt ve ark., 2018; Hayashi ve ark., 2019).

2.10.2.1.2. Az Hipertrofik (Atın Toynağı) Kallus

Kallus mevcuttur, ancak hipertrofik kaynamama kırığı kadar belirgin değildir. Bu tür kaynamama, dar bir kallus ile karakterize edilir ve önceki tipin bir varyasyonudur. Genellikle, plak ve vidalarla yetersiz fiksasyonu takiben kırık bölgesinde devam eden hafif hareket ile ilişkilidir.

2.10.2.1.3. Oligotrofik Kallus

Bu kaynamama türünde, hiçbir kallus kanıtı yoktur veya çok sınırlıdır. Fibröz doku ve kan damarları ile birleşen kırık uçları ile karakterizedir. Biyolojik olarak inaktif kaynamama ile kolayca karıştırılabilir. Kırık fragmentlerin büyük ölçüde yer değiştirmesi ile ilişkilidir. Nedeni sadece aşırı hareket değil, hücrel aktivite eksikliğidir. Oligotrofik kaynamamalar, radyografik olarak vasküleriteyi gösteren kemik uçlarının yuvarlak, düzensiz, puslu görünümü ile cansız kaynamalardan ayırt edilir. Bu

bulanıklık, devaskularize kemiğin sklerotik görünümünün aksine, bölgenin damarlanmasından kaynaklanır. Canlılık, bölgesel kan akışını değerlendirmek için tasarlanmış tekniklerle ve klinik yanıtla doğrulanabilir. Bu tür kaynamama durumlarına, tedavi edilmemiş avülsiyon kırıklarında karşılaşılabılır (Sumner-Smith, 1991; Robins, 1998; Denny ve Butterworth, 2000; Rovesti, 2005; Hammond, 2016; Kraus ve Bayer, 2018).

2.10.2.2. Biyolojik Olarak İnaktif (Non-Viable, Cansız) Kaynamama

Cansız kaynamamalarda kan temini iyileşmeyi büyük ölçüde bozacak şekilde kesintiye uğramıştır. Bu yüzden iyileşmenin olacağı kırık hattının bir bölümünde canlı kemik yoktur. Kallus yokluğu, kan temini eksikliği, nekrotik kemik parçaları ve kemik atrofisi ile karakterizedir. Kemik uçları, kapalı bir medüller kanal ile yuvarlak, osteoporotik bir görünüme sahiptir. İyileşme potansiyeli çok düşüktür. Biyolojik olarak inaktif kaynamama insidansı, biyolojik olarak aktif türden çok daha düşüktür. Cansız kaynamamalar, dört alt grupta sınıflandırılır (Sumner-Smith, 1991; Robins, 1998; Denny ve Butterworth, 2000; Rovesti, 2005; Piermattei ve ark., 2006; Johnson, 2013; Hammond, 2016; Kraus ve Bayer, 2018; Hayashi ve ark., 2019).

2.10.2.2.1. Distrofik Kaynamama

Distrofik kaynamamalar, zayıf bir şekilde vaskularize edilmiş ve nekrotik bir ara fragmentin olduğu, parçalanmış kırıklarda gözlenir. Bu durum kallus oluşumunu ve kırık onarımını engeller. Bir ara parça, iki ana parçadan biriyle birleşir, ancak diğeri ile birleşmez. Bu, iyileşmeye katılmayan ve aslında bir tıkanıklık yaratma eğiliminde olan, cansız kemik parçası nedeniyle oluşur. Radyografik olarak bir kırık aralığında, yuvarlak kenarlar ve kemik kenarlarından birkaç milimetre uzanan skleroz gözlenir. Her yaştaki hayvanlarda görülebilmekle birlikte, yaşlı hastalarda görülme olasılığı daha yüksektir.

2.10.2.2.2. Nekrotik Kaynamama

Parçalı ve daha sık enfekte kırıklarla ilişkilidir. Parçalı bir kırığın ana parçaları devaskularizasyona uğrar, nekrotik hale gelir ve kallus oluşumuna katılımları imkansızlaşır. Ana kemik parçaları, yeniden yapılanmanın bir sonucu olarak kenarları pürüzsüzleşir ve değişken derecelerde sekestrum meydana gelir. Böylelikle, kırık

bölgesinde bulunan avasküler ve nekrotik kemik parçaları iyileşmeyi engeller (Sumner-Smith, 1991; Robins, 1998; Denny ve Butterworth, 2000; Rovesti, 2005; Hammond, 2016; Kraus ve Bayer, 2018).

2.10.2.2.3. Eksik Kaynama

Kırık bölgesinde, normal biyolojik iyileşme süreçlerinin oluşmasını engelleyecek çok büyük bir boşluk (kemik çapının 1.5 katından fazla) bulunur. Bölgedeki bu büyük kemik kaybı, genellikle ilk travma anında meydana gelir. Ancak, bazen nekrotik kaynamama olarak tanımlanan durumun bir uzantısı olarak sekestrum ve daha sonra kemik kaybı oluşabilir. Nedeni her ne olursa olsun, bu tür durumlarda kemik defekti, vücut tarafından tek başına başarıyla kapatılamayacak kadar büyüktür. Boşluk, canlı kemik dışındaki doku ile tipik olarak fibröz doku veya kas ile doldurulur (Sumner-Smith, 1991; Robins, 1998; Denny ve Butterworth, 2000; Rovesti, 2005; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Johnson, 2013; Hammond, 2016; Kraus ve Bayer, 2018; Hayashi ve ark., 2019).

2.10.2.2.4. Atrofik Kaynamama

Atrofik kaynamama hayvanlarda yaygın olarak görülmez. Çoğu cansız kaynamamanın son noktasıdır. Cansız kaynamama ilerledikçe kemik osteoporotik hale gelebilir. Kan akışının bozulması ve osteojenik aktivitenin kaybedilmesi sonucunda kemik uçlarında rezorpsiyon meydana gelir. Kemik uçlarının emilmesi ve yuvarlanmasıyla, osteojenik aktivite tamamen kesilir. Atrofik kaynamama tedavisi, tüm canlı olmayan kemiğin çıkarılması ve yeni kemiğin rejenerasyonunu gerektirir. Bu vakalarda, iyileşme sürecini yeniden etkinleştirmek için, hem stabilizasyon hem de kemik grefti gerekir (Sumner-Smith, 1991; Robins, 1998; Denny ve Butterworth, 2000; Rovesti, 2005; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Johnson, 2013; Hammond, 2016; Kraus ve Bayer, 2018; Schlundt ve ark., 2018; Hayashi ve ark., 2019).

2.10.3. Osteomiyelitis

Osteomiyelit, en yaygın olarak bakteriler, mantarlar veya bazen virüsler gibi enfeksiyöz ajanların neden olduğu, kemik ve medüller kanalın iltihabına denir. Osteomiyelitin en yaygın nedenleri, yumuşak doku enfeksiyonlarından kaynaklanan açık kırıklardır.

Kemik nekrozu, iskemi, instabilite, yabancı cisimler ve implantların varlığı da kemik enfeksiyonunu teşvik eder. Osteomiyelit köken olarak, hematojen veya travma sonrası olmak üzere iki şekilde sınıflandırılmıştır. Travma sonrası osteomiyelitin iki klinik formu vardır, bunlar akut ve kronik osteomiyelittir. Akut osteomiyelit, yaralanma veya ameliyattan birkaç gün sonra lokal yumuşak doku şişmesine, ağrıya ve ateşe neden olur. Kırık fiksasyonu stabil ise, genellikle uygun antibiyotikler ve yara yönetimi ile tedavi edilebilir. Kronik osteomiyelit, sekestrum oluşumu, drenaj yollarının gelişimi ve gecikmiş kaynama veya kaynamama ile karakterizedir. Radyografik belirtiler arasında, periosteal yeni kemik oluşumu, korteks emilimi ve kırık uçlarında sekestrum yer alır. Tedavi, yara debridemantı, tüm cansız doku ve sekestrumun çıkarılması ve tüm enfekte boşlukların açılmasını gerektirir (Robins, 1998; Denny ve Butterworth, 2000; Budsberg, 2005; Voss ve Montavon, 2009; Hayashi ve ark., 2019).

2.10.4. Kötü Kaynama (Mal-Union)

Malunion, fizyolojik olmayan bir pozisyonda kırık iyileşmesidir. Kırık kemik fragmentleri, anatomik olarak yanlış bir hizalamayla birleştğinde kötü kaynamama, meydana gelir. Uzunlukta açısal ve rotasyonel deformite veya uzunlukta kısalma kombinasyonu ile sonuçlanabilir. Fizyolojik eksenin 5-10° 'nin altındaki sapmalar genellikle kabul edilebilir düzeydedir ve hiçbir klinik soruna neden olmaz. Daha büyük eksenel sapmalar, uzunluk biyomekaniğini değiştirir. Böylece bitişik eklem ve kaslarda fonksiyonel eksikliklere ve dejeneratif değişikliklere yol açar. Klinik olarak önemli fonksiyonel bozukluğa neden olan yanlış kaynamalar, düzeltici osteotomilerle tedavi edilir. Geri döndürülemez kas veya eklem değişiklikleri genellikle kronik vakalarda mevcuttur ve kemik ekseninin düzeltilmesinden sonra bile, normal ekstremit fonksiyonunu engeller (Denny ve Butterworth, 2000; Budsberg, 2005; Voss ve Montavon, 2009; Hammond, 2016; Johnson, 2013; Kraus ve Bayer, 2018; Hayashi ve ark., 2019).

2.10.5. Kırık Hastalıkları

Kırık hastalığı, kemik, eklem ve kasların kırığa bağlı ikincil değişiklikleri için kullanılan bir terimdir. Genellikle, kırık tedavisi sırasında bir uzvun kullanılmaması veya hareketsiz hale getirilmesinden kaynaklanır. Bu nedenle ekstremit hareketsizliği

ve kullanılmaması 6 hafta üzerinde olmaması tavsiye edilir. Bir ekstremitenin, uzun süre kullanılmaması kas atrofisine veya kontraktürlerine, kemik atrofisine, osteoporoz, yumuşak doku yapışıklıklarına ve kapsüler fibroz kıkırdak dejenerasyonuna bağlı eklem hareket açıklığının kaybına neden olabilir. En kötüsü de tüm ekstremitenin işlevsiz hale gelmesidir. Genç hayvanlar, yetişkinlere göre kırık hastalığına daha duyarlıdır. Femur kırığıyla ilişkili kuadriseps kontraktürü, kırık hastalığının en şiddetli formlarından biridir. Diğer bir ciddi problem ise dirsek eklemine içeren kırıklarda, ikincil olarak görülen karpal kontraktür ve aynı zamanda dirseğin hareket aralığında azalmadır (Denny ve Butterworth, 2000; Voss ve Montavon, 2009; Macias, 2016).

2.10.6. İmplant Hatası

Paslanmaz çelik ve titanyum alaşımlı implantlar hayvanların kırıklarının onarımında kullanılmaktadır. Bu malzemeler yorulma ve korozyona karşı direnci ile yüksek mukavemet ve sertlik arasında iyi bir denge sağlayan, toksik olmayan, biyolojik olarak uyumlu malzemelerdir. Ancak, bu implantlar sürekli potansiyel olarak aşındırıcı olan hücre dışı sıvı ile temas halinde olup, olumsuz bir biyolojik ortam içinde işlev görürler. Metalürjik kusurlar veya üretim hataları nedeniyle oluşan mekanik arızalar, akut aşırı yük hatası, yorulma hatası, aşındırıcı bozulma gibi faktörler implantın başarısızlığına neden olabilir. Kırık onarımında kullanılan implantlar başlangıçta kemiğin taşıdığı yükün tamamını veya bir kısmını taşımaktadır. Optimal koşullarda, implantların taşıdığı nispi yük giderek azalırken, iyileşme süresi boyunca kemik tarafından alınan yük artar. Kemik, makul bir süre içinde iyileşmez ise, implantlar, döngüsel yorgunluğa uğrar ve sonunda başarısız hale gelebilir. Ancak, ortopedik cerrahide implant başarısızlığının ana nedeni, implantların doğal malzeme zayıflığından ziyade, implantların yanlış seçimi veya uygulanmasının bir sonucu olarak ortaya çıkan teknik hatalardan kaynaklanmaktadır (Budsberg, 2005; Macias, 2016).

2.11. KIRIK İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

2.11.1. Yaş

Genç hastalar, kırık kemikleri iyileştirmek için en yüksek potansiyele sahiptir. Yaşlı hastalar, kemik kırılmasından sonra kaynamama, gecikmiş kaynama gibi çeşitli komplikasyonlar geliştirmeye eğilimlidir. Yaşlanmayla azalan iyileşme potansiyelinin

nedeni, kök hücrelerin, kondrositlerin ve osteoblastların hücrel aktivitelerinin azalmasıyla yakından ilgilidir. Genç hayvanlarda kırıkların daha hızlı iyileşme hızı, daha büyük bir subperiostal hematoma ve daha hızlı kallus oluşumuna katkıda bulunan daha kalın bir periosteuma atfedilmiştir. Aynı zamanda, genç hayvanların iskelet büyümesi için elverişli, osteojenik ve uygun bir biyolojik ortam mevcuttur. İskelet açısından, olgun bireylerde ilerleyen yaşın, iskelet onarımı üzerinde önemli bir etkisi olduğu belirlenmiştir. Sıçanlarda, kırık iyileşmesi çalışmaları, yaşlı hayvanlarda kırıkta, kemik oluşumunun ve kırıkta rezorpsiyonunun geciktiğini göstermiştir (Aho, 1966; Meyer Jr ve ark., 2001; Meyer Jr ve ark., 2003; Lu ve ark., 2005; Gaston ve, Simpson 2007; Ferreira ve ark., 2016; Li ve ark., 2019). Ayrıca yaşlı hayvanlarda kallusta mineral birikiminin azaldığına dair kanıtlar vardır. Yaşlı hayvanlarda periosteal reaksiyonun başlangıcında gecikme, hücre farklılaşmasında gecikme, gecikmiş anjiyojenik kırıkta invazyonu, azalmış kemik oluşumu ve uzun süreli bir endokondral ossifikasyon tespit edilmiştir (Aho, 1966; Meyer Jr ve ark., 2001; Meyer Jr ve ark., 2003; Lu ve ark., 2005; Gaston ve, Simpson 2007).

2.11.2. Malnütrisyon

Kırık onarımı sırasında beslenme ve metabolik gereksinimler artar. Hayvan modelinde, B6 vitamini (piridoksin) eksikliği, sıçanlarda kallusun olgunlaşmasında önemli bir gecikmeye neden olduğu tespit edilmiştir (Dodds ve ark., 1986). C vitamininin, kırık onarımında da dahil olmak üzere, osteoblastların farklılaşmış işlevlerinin sürdürülmesi için gerekli olduğu gösterilmiştir. Diyetteki C vitamini içeriğindeki artışın, sıçanda kırık onarımının mekanik ve histolojik parametrelerini iyileştirdiği saptanmıştır (Mohan ve ark., 2005; Alcantara-Martos ve ark., 2007). Yine bir hayvan modelinde, diyetteki protein ve kalsiyum, fosfor ve D vitamininin kırık iyileşmesindeki önemi tespit edilmiştir. Bu diyet bileşenlerinden herhangi birinin eksiklikleri, kemikte hem biyomekanik hem de histolojik olarak ölçüldüğü üzere iyileşmenin zayıflamasıyla sonuçlanmıştır (Einhorn ve ark., 1986; Brinker ve ark., 2007; Gaston ve, Simpson 2007; Ferreira ve ark., 2016).

2.11.3. Eşlik Eden Sistemik Hastalıklar

2.11.3.1. Anemi

Düşük hemoglobin, aerobik metabolik süreçleri etkiler ve vücudun travma sonrası yaralanmaları onarma yeteneğini azaltır. Demir eksikliği olan anemik sıçanlarda yapılan çalışmalarda, kaynama oranında azalma ve kırık kallus mineralizasyonunun zayıf olduğu tespit edilmiştir (Rothman, 1968; Rothman ve ark., 1971). Ayrıca, hipovolemik anemik tavşanların kırık iyileşmesinde inhibisyon gösterdiğini, ancak sıvı resüsitasyonundan sonra normovolemik anemik tavşanların hiçbir yan etkisinin olmadığı saptanmıştır (Heppenstall ve Brighton, 1977).

2.11.3.2. Diabetes Mellitus

Çeşitli klinik ve deneysel çalışmalar, diyabetin kemik iyileşmesini olumsuz yönde etkilediğini göstermiştir. Streptozotocin kaynaklı diyabetin oluşturulduğu sıçanlarda, kırık kallusun gerilme mukavemetinde ve sertliğinde azalma tespit edilmiştir (Loder, 1988; Macey ve ark., 1989). Yapılan çalışmalardaki diyabet hastalarında, hücresel proliferasyonun azaldığı, osteoblast aktivitesinin azaldığı, kollajen sentezinin ve içeriğinin azaldığı gösterilmiş ve kemik iyileşmesi üzerine diyabetin olumsuz etkileri tespit edilmiştir (Gooch ve ark., 2000; Beam ve ark., 2002; Kayal ve ark., 2007). Klinik çalışmalar, diyabetik olmayan hastalara kıyasla, diyabetik hastalarda önemli ölçüde daha yüksek bir gecikmiş kaynama, kaynamama insidansı ve kırığın iyileşme süresinin iki katına çıktığı gösterilmiştir. Diyabetli hastalarda kırıkların tedavisinin anahtarı kan şekeri seviyesinin uygun şekilde kontrol edilmesidir. Bu, gecikmiş kırık iyileşmesinin komplikasyonlarını en aza indirecektir (Gaston ve Simpson 2007; Ferreira ve ark., 2016; Li ve ark., 2019).

2.11.3.3. Hipotiroidizm

Hayvan modelinde Tiroksin eksikliğinin, sıçanlarda femur kırığı iyileşmesi üzerine etkisi araştırıldı. Yetersiz endokondral ossifikasyonun bir sonucu olarak kırık iyileşmesinin bozulduğu gözlemlendi. Bu sıçanlar L-tiroksin ile tedavi edildiğinde, iyileşme süreci normale döndüğü tespit edildi. Bununla birlikte, hipotiroidizmin sekonder kemik iyileşmesini engelleyeceği ileri sürüldü (Urabe ve ark., 1999).

2.11.3.4. Periferik Damar Hastalığı

Periferik damar hastalıkları, kemik ve kemiği çevreleyen yumuşak doku dahil olmak üzere dokulara kan akışını olumsuz yönde etkiler. Bu, oksijenin, inflamatuvar hücrelerin ve besinlerin kırık bölgesine ulaşmasını engeller. Yerel ortamı asidik hale getiren karbondioksit (CO₂) ve diğer metabolitlerin birikmesi de gözlenir. Bu faktör kombinasyonu, kırık onarımını olumsuz yönde etkiler (Brinker ve Bailey, 1997).

2.11.4. İlaçlar

2.11.4.1. Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar

Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler), travma sonrası veya postoperatif ağrıyı yönetmek ve akut kas-iskelet ağrısının giderilmesinde yaygın olarak kullanılır. Siklooksijenaz (COX) enzim aktivitesini inhibe ederler. Etki biçimleri prostaglandin sentezini engellemektir. Bu nedenle, kırık iyileşmesinin inflamatuvar fazı sırasında zararlı bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (Pountos ve ark., 2012; Su ve O'Connor, 2013). Femur kırığı olan hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada, travma sonrası NSAID'lerin kullanımıyla kaynamama ve gecikmiş kaynama arasında belirgin bir ilişki bulunmuştur (Giannoudis ve ark., 2000).

2.11.4.2. Kortikosteroidler

Uzun süreli kortikosteroid kullanımının kemik metabolizması ve kırık iyileşmesi üzerine olumsuz etkisi vardır. Kortikosteroid ile tedavi edilen hayvanlarda daha küçük kallus alanı, daha düşük kemik minerali, dış kırık kallus oluşumunda azalma ve kalsifikasyonda önemli ölçüde azalma tespit edilmiştir. Kortikosteroid tedavisi, endokondral ossifikasyon ve kemiğin yeniden şekillenmesinde önemli bir gecikmeye neden olur. Glukokortikoidin, osteoblast aktivitesini bozduğu ve osteoblast apoptozunu desteklediği gözlenmiştir. Aynı zamanda, kondrosit proliferasyonunu ve kırıkta matrisinin salgılanmasını azalttığı saptanmıştır (Gaston ve Simpson 2007; Ferreira ve ark., 2016; Li ve ark., 2019).

2.11.4.3. Antibiyotikler

Antibiyotikler, travma pratiğinde hem açık kırıkların tedavisi hem de açık redüksiyon ve iç fiksasyon prosedürlerinde profilaksi için sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak, hayvan

deneyleri ve in vitro kanıtlar, antibiyotik tedavisinin kırık iyileşmesi üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini göstermektedir. Florokinolonlardan, siprofloksasin, levofloksasin ve trovafloksasinin, hücresel proliferasyonu, DNA sentezini azalttığı ve bunun kırık onarımının erken aşamalarında iyileşmenin azalmasına neden olduğu belirlenmiştir (Huddleston ve ark., 2000; Perry ve ark., 2003). Aminoglikozitlerden gentamisin ve tobramisin osteoblastik progenitörlerin proliferasyonunu azalttığı ve osteoblastlar için doğrudan toksik olduğu saptanmıştır (Miclau ve ark., 1995; Isefuku ve ark., 2003). Aynı zamanda, osteoblast proliferasyonunun, klinik dozlarda rifampisin tarafından inhibe edilebileceği de tespit edilmiştir (Isefuku ve ark., 2001).

2.11.4.4. Antikoagülanlar

İn vitro ve in vivo kanıtlar, bazı antikoagülanların normal kemik metabolizmasını bozabileceğini göstermektedir. Düşük moleküler ağırlıklı heparinler, alt ekstremitte kırığı olan hastalarda tromboembolizm oranını azaltmak için kullanılmaktadır. Heparin ve varfarinin, derin ven trombozu ve pulmoner emboli oranını azalttığı gösterilmiştir (Moskovitz ve ark., 1978). Ayrıca, çeşitli hayvan çalışmalarında, hem biyomekanik hem de histolojik olarak kırık iyileşmesini geciktirdiğine dair önemli kanıtlar belirlenmiştir (Dalén ve ark., 1999; Lindner ve ark., 2008).

2.11.4.5. Antikonvülsanlar

Antikonvülsanlardan, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin primidon ve valproatın azalmış kemik mineral yoğunluğuna ve kemik metabolizmasında bozukluklara neden olduğu belirlenmiştir (Pack, 2003; Valsamis ve ark., 2006; Meier ve Kraenzlin, 2011).

2.11.4.6. Kemoterapik İlaçlar

Kemoterapötik ajanlar, kırık iyileşmesini negatif yönde etkilediği belirtilmiştir. Yapılan araştırmalarda, sitotoksik ve anti-proliferatif özellikleri nedeniyle vaskülarizasyonu ve kallus oluşumunu azalttığı tespit edilmiştir. Kullanılan ilaçlardan, siklofosfamid, kallusta kalsiyum ve fosfat birikiminde azalmaya neden olduğu ve doksorubisin, siklofosfamid, adriamisin ve metotreksat ajanlarının kemik oluşumunun azalmasına yol açtığı not edilmiştir. Kemoterapötik ajanların etkinliği uygulamadan üç hafta sonrasına kadar sürebildiği de bildirilmiştir (Pountos ve ark., 2008; Copuroglu ve ark., 2013).

2.12. KIRIKLARIN SAĞALTIM YÖNTEMLERİ

Kırık fragmentlerinin, orijinal anatomik pozisyonuna getirilip sabitleme sürecine kırık redüksiyonu denir. Kırık redüksiyonunun temel amacı, kırık kemiği stabilize etmek, kırık kemiğin hızlı iyileşmesini sağlamak, hasarlı ekstremitenin erken hareketliliğine ve tam işlevine dönmesini sağlamaktır. Kırık bir kemikte, fragmentlerin traksiyonu ve manipülasyonu ile kapalı redüksiyon, açık redüksiyon veya biyolojik osteosentez yöntemleri kullanılarak kemiğin doğrudan rekonstrüksiyonu ile onarılması sağlanabilir (Taljanovic ve ark., 2003; Piermattei ve ark., 2006).

2.12.1. Kapalı Redüksiyon

Kapalı redüksiyon genellikle çekiş ve karşı çekme kuvvetlerinin yanı sıra el manipülasyonu ile gerçekleştirilir. Minimal doku travması ve hızlı iyileşme ile kırığın tedavi edilmesine olanak sağlar. Kapalı redüksiyon teknikleri ile kırık iyileşmesi için fragmentlerin mükemmel anatomik redüksiyonu gerekli değildir. Amaç, rotasyonel hizalama, aksel hizalama ile normal ekstremitenin uzunluğunu elde etmektir. Stabilizasyon, ekstremitenin proximalinden ve distalinden gerdirilerek traksiyon sonucu sağlanır. Traksiyon tekniği, fragmentler hala bazı yumuşak dokulara bağlı olduğunda çalışır. Kemiği çevreleyen yumuşak dokular gerilme kuvveti ile kemik fragmentlerini anatomik bir konuma yönlendirir. Traksiyon, kemiğin uzun eksenini boyunca geçici olarak uygulanır. Kemik parçalarını hizalarlar ve biraz stabilize sağlar. Ekstremitenin asılması sağlanarak yerçekimi kuvvetinden yararlanıldığında daha etkili bir traksiyon sağlanır. Üzerinden zaman geçmiş kırıklarda kas kontraksiyonu görülür. Kaslar genellikle gerilme kuvvetine bağlı olarak 15-30 dakika içinde yorulur ve gevşer, bu da redüksiyonu kolaylaştırır. Kas kontraksiyonunu azaltmak için, traksiyonun yanında anestezi ve kas gevşeticiler de kullanılabilir.

Kapalı redüksiyonda, alçılar, ateller ve eksternal fiksatörlerle stabilizasyon sağlanır. Kapalı redüksiyon, en çok dirsek ve diz altındaki ekstremitelerde kullanılır. Bu bölgelerde yumuşak dokular, redüksiyonun belirlenmesine yardımcı olmak için kemiği palpe etmede bir engel değildir. Kemik redüksiyonu ve stabilizasyonu sağlandığında radyografik olarak doğrulanması gerekir (Taljanovic ve ark., 2003; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Hayashi ve ark., 2019).

2.12.2. Açık Redüksiyon

Kırık fragmentleri doğrudan görüş altında redüksiyonu sağlanır ve genellikle pozisyonun korunmasını sağlamak için bir tür dahili fiksasyon uygulanır. Açık anatomik rekonstrüksiyon, kırık segmentlerinin manipülasyonuna, redüksiyonuna ve rijit stabilizasyonuna izin vermek için çeşitli derecelerde yumuşak doku diseksiyonu gerektirir. Yumuşak dokularda, periosteumda ve kırık hematomunda iyatrojenik hasar kaçınılmaz olarak meydana gelir ve potansiyel olarak iyileşmeyi engeller. Büyük parçalı kırıklar, eklem yüzeylerini içeren kırıklar, stabil olmayan ve yer değiştirmiş karmaşık kırıklar açık redüksiyon yolu ile tedavi edilir. Kırık bölgesine yaklaşım sırasında mümkünse kas ayrım yerleri takip edilir. Kemik fragmentleri, kemik forsepsleri ve dijital basınç kullanılarak hizalanacak şekilde fiks edilir. Redüksiyon ve fiksasyon sırasında yumuşak doku bağlantılarını, sinir ağlarını, damarları ve kemik fragmentlerinin kan akış yollarını koruyarak daha fazla travmatize etmekten kaçınılmalıdır (Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Guiot ve ark. 2018; Jaeger ve Wosar, 2018; Johnston, 2018; Marcellin-Little, 2018; Hayashi ve ark., 2019).

2.12.3. Biyolojik Osteosentez

Biyolojik osteosentez, kırık bölgesini çevreleyen yumuşak dokunun korunması yoluyla hızlı iyileşmeyi amaçlar. Hassas rekonstrüksiyon ve daha az sert fiksasyonun, kırık bölgesinde iyatrojenik travmayı azaltacağı ve hızlı sekonder kemik iyileşmesi ile erken kallus oluşumunu teşvik edeceği teorisine dayanmaktadır. “Aç ama dokunma” tekniği biyolojik osteosentezin en basit şeklidir. Bu teknik doğrudan gözlem için açık bir yaklaşım içermesine rağmen, kırık bölgesi diseke edilmez ve kırıktan uzaktaki bölgelerden yaklaşılarak ana kemik parçalarının manipülasyonu yoluyla fiksasyon sağlanır. Biyolojik osteosentez de anatomik rekonstrüksiyon ve rijit fiksasyon yerine köprüleme implantları kullanılarak kırık stabilizasyonu sağlanır (Palmer, 1999; Guiot ve ark. 2018; Jaeger ve Wosar, 2018; Johnston, 2018; Marcellin-Little, 2018).

2.13. KIRIKLARIN FİKSASYON YÖNTEMLERİ

2.13.1. Eksternal Koaptasyon

Eksternal koaptasyon, bir kırığı veya ekstremitayı sabitlemek için bir bandaj, atel veya askı kullanılmasıdır. Eksternal koaptasyon operasyon öncesi ve sonrasında hastanın rahatını sağlamak, yumuşak doku hasarını azaltmak, bir yarayı korumak, eklemleri stabilize etmek dahil olmak üzere çok sayıda amaç için kullanılır. Ancak, kırık stabilizasyonu ve kırık iyileşmesini sağlamak için primer olarak da tercih edilir. Alçı, ateller ve askılar, kırık bölgesine yakın ve uzak eklemlerin hareketini kontrol ederek kırıkları stabilize eder. Kırık bölgesinin dönmesini, açılanmasını, çökmesini önlemeli, iyileşme sırasında uygun hizalamayı ve redüksiyonu sağlamalıdır. Eksternal koaptasyon tekniklerinin kullanılmasının önemli bir avantajı, kırık bölgesinin, çevreleyen yumuşak dokuların ve fragmentlerinin kan ile beslemesinin, cerrahi manipülasyonla bozulmamasıdır (Scott ve McLaughlin, 2006; Guiot ve ark. 2018; Jaeger ve Wosar, 2018; Johnston, 2018; Marcellin-Little, 2018; Hayashi ve ark., 2019).

2.13.1.1. Bandajlar

Esktremitenin hareketsizliğini sağlamak ve korumak için yapılan bir çeşit sargı işlemine bandaj denir. Bandajlar arasında yumuşak bandajlar, destekli bandajlar ve fleksiyon bandajları bulunur. Kırıklarda, eklem çıkıklarında ve tendo hasarlarında sıklıkla tercih edilirler. Bandajların, 6 haftadan daha uzun süre ile kullanılmaması tavsiye edilir. Daha uzun süre kaldıklarında eklem ankülozuna ve ileri derecede kas atrofisine neden olabilirler (Scott ve McLaughlin, 2006; Guiot ve ark. 2018; Jaeger ve Wosar, 2018; Johnston, 2018; Marcellin-Little, 2018; Hayashi ve ark., 2019).

2.13.1.1.1. Robert Jones Bandajı

Yumuşak yastıklı bandajlara genellikle Robert Jones bandajları denir. Ekstremita de ödem oluşmasını engellemek veya yumuşak doku hasarını önlemek için hidrofil pamuk ve sargı bezi kullanılarak yapılan bir bandaj türüdür. Sadece kırıkların geçici olarak hareketsizleştirilmesi için bir ilk yardım önlemi olarak değil, aynı zamanda cerrahi olarak tedavi edilen kırıklarda ameliyat sonrası ekstremitayı korumak için de faydalıdır. Robert Jones bandajı, dirseğin ve dizin distalindeki kırıkları sabitlemek için idealdir. Ancak, fazla kırılma ve yer değiştirme etkisiyle ağrıya neden olan bir ağırlık olarak

hareket edeceğinden, humerus veya femur kırıkları için kullanılmamalıdır (Denny ve Butterworth, 2000; Piermattei ve ark., 2006; Guiot ve ark. 2018; Jaeger ve Wosar, 2018; Johnston, 2018; Marcellin-Little, 2018; Hayashi ve ark., 2019).

2.13.1.1.2. Cast, Alçı ve Destekli Bandaj

Destek materyalleri ve alçılar gibi sert malzemeler, gerekli olan mekanik mukavemeti ve sertliği sağlarlar. Cast, alçı ve ateller, kasları ve eklemleri hareketsiz kılarak yerleştirilmiş olduğu yumuşak dokular aracılığıyla sıkıştırma kuvvetlerini kemikli yapılara aktararak etkilerini gerçekleştirirler. Dolaşım durgunluğunu ve şişmeyi önlemek için basınç, alçı veya atel boyunca eşit olarak dağıtılmalıdır ve aşırı sıkı olmamalıdır. Bu yöntemlerle redüksiyon sağlandığında, kırık yüzeylerinin en az %50'si temas halinde olmalıdır ve ekstremitte fonksiyonel bir pozisyonda olmalıdır. Eklemlerin aşırı ekstensiyon ve fleksiyon konumuna gelmesinden kaçınılmalıdır (Denny ve Butterworth, 2000; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Hayashi ve ark., 2019).

2.13.1.1.3. Metal Kaşık (Mason Metasplint) Atelli Bandajı

Kaşık atelleri, dirsek distalindeki ekstremitede veya tarsus distalindeki ekstremitede caudal olarak uygulanarak kırıkları fikse etmek ve destek sağlamak için kullanılır. Plastik ateller genellikle köpük dolgulu sünger astarlara sahiptir ve istenen uzunlukta kolayca kesilebilirler. Kırıkların şekline göre başlıca fiksasyon yöntemi olarak ya da dahili fiksasyon araçlarına destek amaçlı olarak kullanılırlar. Kaşık ateli, parmak uçlarını 2,54 cm (1 inç) kadar geçmelidir. Yumuşak doku hasarını önlemek için atel altı ve boşluklar dolgu materyali ile desteklenmelidir. Arka ekstremitede kaşık atelleri kullanımı, tarsusun distalindeki hasarlarla sınırlıdır. Bunun nedeni, alüminyum ve plastik atellerin ekstremitayı normal bir duruş açısında tutacak şekilde konumlandıramaması ve bu nedenle tibiotarsal eklemi yeterince stabilize edememesidir (Oakley, 1999; Hayashi ve ark., 2019).

2.13.1.1.4. Spika Ateli Bandajı

Spica ateli genellikle ön ekstremitenin orta ile proximal kısmının immobilizasyonu sağlamak amacıyla kullanılır. Spica ateli ahşap, sert plastik veya alüminyumdan

yapılabilmesine rağmen, kalıplanmış atel daha iyi tolere edilir ve daha iyi hareketsizlik sağlar. Ekstremitayı stabilize etmek için göğüs bölgesinin etrafından bandaj devam ettirilir ve ekstremita atel yardımıyla vücuda sabitlenir. Spica atelleri, dirsek eklemi çıkıklarının sabitlenmesinden sonra dirsek eklemi fleksiyonunu sınırlamak için veya humerus ve skapula kırıklarının sabitlenmesi, korunması ve hareketsizleştirilmesi için kullanılır. Nadir olarak arka ekstremitayı stabilize etmek için kalça bölgesine uzatılarak uygulanabilir. Bu bandaja diken ateli denir. Özellikle erkek köpeklerde idrar yapma nedeniyle karın çevresini sarmak problemlidir. Arka ekstremita bandajı hızla kirlenir ve değiştirilmesi gerekir. Aynı zamanda arka ekstremitede kullanıldığında, hayvanlarda ambulasyon zordur (Piermattei ve ark., 2006; Guiot ve ark. 2018; Jaeger ve Wosar, 2018; Johnston, 2018; Marcellin-Little, 2018).

2.13.1.1.5. Schroeder Thomas Ateli Bandajı

Kırık bölgesine traksiyon uygulamak ve ekstremitayı hareketsizleştirmek için Schroeder-Thomas ateli adı verilen traksiyon atelleri kullanılır. Bu atel, dirsek veya diz altı stabil kırıklar için tek fiksasyon yöntemi olarak kullanılabilmesine rağmen, ekstremita kırıkları için geçici bir atel olarak da kullanılır (Guiot ve ark. 2018; Jaeger ve Wosar, 2018; Johnston, 2018). Atel genellikle bir alüminyum çubuktan yapılır. Alüminyum çubuk kasık veya omuz alanlarını çevreler ve ekstremitenin kraniyal, distal ve kaudal yönlerini takip ederek kemiğin stabilizasyonu ve traksiyonunu sağlar. Dirsek veya diz eklemlerinin açısının değiştirilmesi alüminyum üzerine uygulanan gerilim ile sağlanır. Doğru yerleştirilmediğinde kırık hattında kaldıraç gibi etki gösterir. Aynı zamanda femur kırıklarında kullanıldığında kas kontraksiyon riskini artırır (Denny ve Butterworth, 2000; Piermattei ve ark., 2006; Guiot ve ark. 2018; Jaeger ve Wosar, 2018; Johnston, 2018; Marcellin-Little, 2018).

2.13.1.1.6. Ehmer Askısı

Ehmer bandajı, arka ekstremitayı fleksiyonda tutarak ağırlık taşımamasını önler (Denny ve Butterworth, 2000; Piermattei ve ark., 2006; Marcellin-Little, 2018). Öncelikle kalça eklemi kısmen hareketsiz hale getirmek ve stabilize etmek için kullanılan bu bandaj, arka bacakta herhangi bir eklemin ağırlık taşımamasını önlemek için de kullanılabilir. Bandajın amacı eklem luksasyonlarında, mümkün olduğunca eklem kıkırdağına zarar

vermeden redüksiyonu sağlamak ve yumuşak dokular iyileşene kadar eklemde stabiliteyi devam ettirmektir (Denny ve Butterworth, 2000; Piermattei ve ark., 2006; Guiot ve ark. 2018; Jaeger ve Wosar, 2018; Johnston, 2018; Marcellin-Little, 2018).

2.13.1.1.7. Velpeau Askısı

Ön ekstremitayı fleksiyon pozisyonunda askıda tutan bandajlardır. Omuz eklemi luksasyonlarında, skapula ve proksimal humerus kırıklarında ön ekstremitayı hareketsiz hale getirmek ve ağırlık taşımamasını önlemek için kullanılır (Denny ve Butterworth, 2000; Piermattei ve ark., 2006; Marcellin-Little, 2018). Phalanx kemikleri düzeyinden uygun bir gazlı bez sarılır, ekstremita fleksiyon pozisyonuna getirilir, bandaj omuzun yan tarafı üzerinden ve göğüs çevresinden devam ettirilerek vücuda sabitlenir (Denny ve Butterworth, 2000; Piermattei ve ark., 2006; Guiot ve ark. 2018; Jaeger ve Wosar, 2018; Johnston, 2018; Marcellin-Little, 2018).

2.13.2. Eksternal Fiksatorler

Eksternal fiksatorler, bağları veya tendonu içeren kırıkların, çıkıkların, çok parçalı kırıkların veya enfekte kırıkların tedavisinde tercih edilirler. Uygulandıkları kemiğin her iki korteksine de nüfuz eden ve bir tür harici cihaz ile bağlanan ve iki veya daha fazla perkütan transfiksasyon pinlerinden (Schanz vidaları, Steinman pinleri, Kirschner telleri) oluşur (Schatzker ve ark., 1998; Farrell, 2016; Guiot ve ark. 2018; Jaeger ve Wosar, 2018; Johnston, 2018). Doğrusal dış iskelet fiksasyonu için kullanılan transfiksasyon pinlerinin çapı kemiklerin boyutu ile sınırlıdır. Çivinin çapının kemiğin çapının %25-30'unu aşması durumunda iyatrojenik kırılma riski olduğu genel olarak kabul edilir (Taljanovic ve ark., 2003; Piermattei ve ark., 2006; Farrell, 2016; Nixon ve ark., 2019). Eksternal fiksatorler, bir kırık bölgesine etki eden tüm kuvvetleri kontrol edebilir ve kırık iyileşmesi tamamlandığında kolayca çıkarılabilir. Fiksasyon pinlerinin ve tellerinin perkütan yerleştirilmesi harici bir iskelet fiksatorünün "aç ama dokunma" veya kapalı redüksiyon teknikleri kullanılarak uygulanmasına izin vererek, osteosenteze biyolojik bir yaklaşımla kemik iyileşmesini sağlar. Minimum periosteal temasla yerleştirilir, böylece yerel kan beslemesindeki hasarı ve kırık hematomunun bozulmasını sınırlar. Bazı durumlarda, redüksiyon ve hizalamayı iyileştirmek için kırık bölgesine sınırlı bir açık yaklaşım gerçekleştirilir. Eksternal fiksator sisteminin tipik

bileşenleri arasında transfiksasyon pinleri, kelepçeler ve bağlantı çubukları bulunur. Üç temel tip eksternal fiksator vardır. Bunlar; lineer fiksatorler, sirküler (halka) fiksatorler ve hibrit fiksatorlerdir (Schatzker ve ark., 1998; Denny ve Butterworth, 2000; Taljanovic ve ark., 2003; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Farrell, 2016; Guiot ve ark. 2018; Jaeger ve Wosar, 2018; Johnston, 2018; Marcellin-Little, 2018; Nixon ve ark., 2019).

2.13.2.1. Lineer Eksternal Fiksatorler

Veteriner cerrahide en yaygın olarak kullanılan eksternal fiksator sistemi orijinal Kirschner-Ehmer (K-E) lineer fiksasyon sistemidir. Bu sistem, karmaşık olmayan kırık iyileşmesi için yeterince sert olmayan çerçevelerden oluşan tasarıma sahiptir. Dış iskelet fiksasyon sistemlerindeki tasarım ve malzemelerdeki yeni gelişmeler, bu önceki kılavuzların çoğuna olan ihtiyacı ortadan kaldırmıştır ve daha yeni çerçeve konfigürasyonları ortaya çıkmıştır. Her sistem, boyut, malzeme ve şekle göre değişen, çeşitli sabitleme elemanları sağlar. Lineer eksternal fiksatorler, harici bir çerçeveye bağlanan perkütan olarak yerleştirilmiş pinlerden oluşur. Uygun pin veya vida yerleşimi çok önemlidir. Transfiksasyon pinleri, tam veya yarım olacak şekilde kemik korteksine gönderilirler. Bu pinlerden herhangi birinin ekleme girmesinden kaçınılmalıdır. Transfiksasyon pinleri ve fiksasyon çerçevelerinin sayısı arttıkça lineer fiksatorün gücü ve mukavemeti de artar. Lineer eksternal fiksatorler, proksimal femur veya humerus kırıklarının dışında hemen hemen her uzun kemik kırığı için kullanılabilirler. Genellikle, mandibula kırıkları, kompleks radius-ulna kırıkları ve tibia kırıklarının stabilizasyonu için tercih edilirler (Taljanovic ve ark., 2003; Scott ve McLaughlin, 2006; Guiot ve ark. 2018; Jaeger ve Wosar, 2018; Johnston, 2018; Marcellin-Little, 2018; Hayashi ve ark., 2019).

2.13.2.1.1. Transfiksasyon Pinleri

Doğrusal dış iskelet fiksasyonu için kullanılan pinler, sabitleme (transfiksasyon) pinleri olarak adlandırılır. Transfiksasyon pinleri kemiğe nüfuz eder, parçaları stabilize eder ve dış çerçeve ile bağlanırlar. Stabilitayı sağlamak için her bir büyük kemik fragmentinde en az iki pin gerekir, ancak daha sık olarak üç veya daha fazla pin kullanılabilir. Bu pinler düz veya dişli olabilirler. Düz pinler, dişli pinlere kıyasla çok zayıf kemik tutma

gücüne ve yüksek gevşeme oranlarına sahiptir. Bu nedenle kullanımları artık nispeten kontrendikedir (Denny ve Butterworth, 2000; Koch, 2005; Roe, 2005; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Farrell, 2016; Guiot ve ark. 2018; Jaeger ve Wosar, 2018; Johnston, 2018; Marcellin-Little, 2018; Hayashi ve ark., 2019).

2.13.2.1.1.1. Negatif Profilli Dişli Pinler

Negatif profilli pinlerde, dişli kısmın çapı dişsiz kısmın çapıyla aynıdır veya dişli kısmın gövdesi daha küçük bir çapa sahiptir. Uzunluk birimi başına daha yüksek sayıda diş gözlenir ve kortikal kemiğe yerleştirilmek için tasarlanmıştır.

2.13.2.1.1.2. Pozitif Profilli Dişli Pinler

Dişli kısmın çapı, pinin geri kalanının çapından daha da büyük olabilir. Kortikal kemiğe veya süngerimsi kemiğe uygulanmak için tasarlanmıştır. Süngerimsi dişli pinler, kortikal diş tasarımına kıyasla daha derin ve daha aralıklı dişlere sahiptir (Piermattei ve ark., 2006; Farrell, 2016; Guiot ve ark. 2018; Jaeger ve Wosar, 2018; Johnston, 2018; Marcellin-Little, 2018; Hayashi ve ark., 2019).

2.13.2.1.2. Bağlantı Kelepçeleri

Bağlantı kelepçeleri, transfiksasyon pinlerini bağlantı çubuklarını bağlamak veya bağlantı çerçevelerini birbirine bağlamak için kullanılır. Pini kavrayan bir kısmı ve bağlantı çubuklarını tutan bir kısmı vardır.

2.13.2.1.3. Bağlantı Çubukları (Connecting Bars)

Bağlantı çubukları, transfiksasyon pinlerini bağlamak ve sabitlemek için işlev görür. Genellikle sertleştirilmiş paslanmaz çelikten yapılmıştır, ancak karbon fiber kompozit ve titanyum malzemeler de çok başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Pinleri bağlamak ve destek çubuğunu oluşturmak için akrilik ve epoksi macun bileşikleri de kullanılabilir (Denny ve Butterworth, 2000; Koch, 2005; Roe, 2005; Piermattei ve ark., 2006; Farrell, 2016; Guiot ve ark. 2018; Jaeger ve Wosar, 2018; Johnston, 2018; Marcellin-Little, 2018; Hayashi ve ark., 2019).

2.13.2.2. Sirküler Eksternal Fiksatorler

Dairesel eksternal fiksatorler, Rus cerrah Gavriil A Ilizarov tarafından kullanılan halka fiksator sistemine dayanmaktadır. Halka şeklindeki eksternal fiksatorler, kapalı bir şekilde uygulanırlar ve kesme, eğilme kuvvetlerine oldukça dayanıklıdırlar. Bununla birlikte, kırık bölgesinde, iyileşmeyi teşvik eden eksenel mikro hareketlere izin verirler. Temel daireli çerçeveler, dişli çubuklar ve somunlarla birbirine bağlanan metal halkalar, kısmi halkalar veya kemerlerden oluşurlar. Sirküler eksternal fiksatorlerde, kemik bölümlerini sabitlemek için transfiksasyon pinleri yerine ince gerilmiş teller kullanılır. (Denny ve Butterworth, 2000; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Farrell, 2016; Guiot ve ark. 2018; Jaeger ve Wosar, 2018; Johnston, 2018; Marcellin-Little, 2018; Hayashi ve ark., 2019).

2.13.2.2.1. Halkalar (Rings)

Halkalar genellikle alüminyum, paslanmaz çelik veya karbon fiber kompozitten yapılır ve diğer bileşenlerin yerleştirilmesi için çevrelerinde birkaç delik bulunur. Dişli bağlantı çubukları kullanılarak, halkalar kemik parçalarını hizalamak ve parçalar üzerinde sıkıştırma veya gerilim sağlamak için ayarlanabilirler. Sirküler fiksatorler kullanılırken deriye en yakın halkanın derinden en az 2 cm uzak mesefede olması istenir (Piermattei ve ark., 2006; Guiot ve ark. 2018; Jaeger ve Wosar, 2018; Johnston, 2018; Marcellin-Little, 2018; Hayashi ve ark., 2019).

2.13.2.2.2. Teller

Teller, kemiğin içinden geçen ve halkanın her iki ucundan tel sabitleme cıvataları kullanılarak bağlanan Kirschner telleridir. Tellerin çapları hayvanın büyüklüğüne göre 1 ila 1,5 mm (milimetre) arasında değişir. Teller arasındaki açı azaldıkça kırık stabilizasyonu azalır. Bu yüzden teller arasındaki açının 45 dereceden az olması istenmez (Guiot ve ark. 2018; Jaeger ve Wosar, 2018; Johnston, 2018; Marcellin-Little, 2018; Hayashi ve ark., 2019).

2.13.2.2.3. Bağlantı (Connecting) Elemanları

Halkalar çeşitli şekillerde birbirine sabitlenir. En basit yöntem dişli çubukların ve somunların kullanılmasıdır. Bu yöntem halkaları, statik doğrusal bir şekilde sabitler (Guiot ve ark. 2018; Jaeger ve Wosar, 2018; Johnston, 2018; Marcellin-Little, 2018).

2.13.2.3. Hibrit Fiksatorler

Sirküler ve linear düzlemli fiksatorlerin kombinasyonuna hibrit fiksatorler denir. Ekleme yakın proksimal ve distal tibia kırıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu fiksator proksimal olarak 3/4 halkadan yapılmıştır ve kemiğe Kirschner telleri ile tutturulmuştur. Halka, Schanz vidaları ile distal kemik shaftına tutturulmuş tek taraflı bir dış çubuğa bağlanır. Üst üste binen çerçeve nedeniyle tüm cihazın görselleştirilmesi genellikle sınırlıdır ve olası komplikasyonların yeterli değerlendirmesi için ek rayografiler ve hatta floroskopik değerlendirme gerekebilir (Taljanovic ve ark., 2003).

2.13.3. İntramedüller Fiksasyon

Intramedüller çivileme, femur, tibia, humerus, ulna, metakarpal ve metatarsal kemiklerin diafiz kırıkları için sıklıkla uygulanmaktadır. İntramedüller pinler, anterograd (normograd) veya retrograd şekilde yerleştirilir ve pinler kemiğin diafizinde medüller boşluk çapının en az % 70'ini doldurmalıdır. Medüller kanala yerleştirilen pinler, her yöndeki bükülme ve eğilme kuvvetlerine karşı eşit derecede direnç gösterirler. Büyük pinler, bükülme kuvvetlerine daha fazla direnç gösterir. Daha büyük kemiklerde, direnci arttırmak ve stabiliteyi sağlamak için medüller boşluğa iki veya daha fazla pin gönderilerek demet pin uygulaması yapılabilir. Ancak tek başına pinler, basınç (sıkıştırma) ve rotasyonel kuvvetlere karşı direnemezler. Çünkü bu kuvvetlere karşı tek direnç pinin ve kemiğin temas ettiği yerlerdeki sürtünme kuvvetidir. Basınç ve rotasyonel kuvvetlerin potansiyelini azaltmak için, pinleri kemiğin proksimal veya distal kısımlarındaki süngerimsi kemiğe ilerleterek sıkıştırılması sağlanmalıdır. Fakat, bu işlem eklem yüzeyine nüfuz etmeden yapılmalıdır (Denny ve Butterworth, 2000; Taljanovic ve ark., 2003; Scott ve McLaughlin, 2006; Hayashi ve ark., 2019).

İntramedüller çivilemede kallusun boyutu, elde edilen stabiliteye göre değişir. Stabilite iyiye, minimal kallus oluşumu olacaktır, ancak zayıf ise gevşek bir pin nedeniyle geniş periosteal kallus oluşumu olacaktır. İntramedüller pinlerin kullanılması, medüller kan akışını başlangıçta azaltacak ancak yok etmeyecektir. Pin, medüller boşluğu tamamen doldurmadıkça veya iç korteks oyulmadığında, medüller damarların hipertrofisi pin etrafında gerçekleşecektir (Denny ve Butterworth, 2000; Taljanovic ve ark., 2003; Stiffler, 2004; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Hayashi ve ark., 2019; Nixon ve ark., 2019).

2.13.3.1. Anterograd (Normograd) İntramedüller Pin Uygulama Tekniği

Genellikle kırık hattı diseke edilmeden kapalı redüksiyon tekniği kullanılarak uygulanır. Ancak, zorunlu durumlarda da açık redüksiyon tekniği kullanılarak stabilizasyon sağlanabilir. Uzun kemiklerin distal veya proximal bölümünde yer alan eklem bölgesinden, ekleme zarar verilmeyecek şekilde gönderilerek kemik medullasına ulaşılır. Kırık fragmentleri redükte edilir, pin medüller kanal boyunca ilerletilerek fiksasyon sağlanır. Eklem bölgesinde yer alan pinin fazla kısmı kesilir. İnce çaptaki pinlerin ucu bükülür yumuşak doku dikilerek kapatılır. Kalın çaptaki pinlerin ise yalnızca fazlası kesilir.

2.13.3.2. Retrograd İntramedüller Pin Uygulama Tekniği

Operatif müdahale ile kırık hattına ulaşılır ve pin proximal kemik fragmentinin medullasına yerleştirilir. Pin medullar kanal boyunca ilerletilerek kemik fragmentinden çıkması sağlanır. Pin, kemik fragmentinden çıkan kısım tarafından geri çekilir. Pinin ucu medullar kanal içine, yani kırık fragmentle aynı hizzaya gelene kadar geri çekilir. Kırık redüksiyonu sağlanır ve pin medüller kanal boyunca distal fragmente doğru ilerletilerek süngerimsi kemiğe oturması sağlanır. Kırık fiksasyonu yeterliyse pinin fazla kısmı deri seviyesinin altından kesilir ve yumuşak doku dikilerek kapatılır (Hayashi ve ark., 2019).

2.13.3.3. İntramedüller Pinler

2.13.3.3.1. Steinman Pinleri

Steinmann pinleri, sertleştirilmiş 316L (karbon içeriği maksimum % 0,03) kalite paslanmaz çelikten veya titanyumdan yapılır. İntramedüller fiksasyon yoluyla kırıkların onarımında, tek başına ya da ortopedik teller ile birlikte kullanılabilir. Steinmann pinleri, enine kesitte yuvarlaktır ve uzunlukları değişkenlik göstermekle birlikte ortalama 30 cm uzunluğundadır. Steinmann pin çapları ise 1/16 inç (1,5 mm) ila 1/4 inç (6,5 mm) arasında değişir. Pinlerin iki ucu kemiği delmek için keskin yapıdadır ancak, tek bir ucu keskin yapıda olanları da vardır (Denny ve Butterworth, 2000; Koch, 2005; Roe, 2005; Piermattei ve ark., 2006; Farrell, 2016; Guiot ve ark. 2018; Jaeger ve Wosar, 2018; Johnston, 2018; Marcellin-Little, 2018). Pin uçları, trokar uç, elmas (keski) uç, küt ve konik uç olmak üzere mevcuttur. En yaygın olan pin ucu, üç yüzü trokar uçtur ve pinin kemiğe bir açıyla girmesine izin verir. Pinlerin uç kısımlarında ve orta kısımlarında yiv olanları mevcuttur. Ucu yivli olanlara Schanz pinleri denir, ortası yivli olanlara Denham pinleri denir. Yivli pinler, süngerimsi kemikte daha iyi bir tutunma sağlamak ve rotasyonu en aza indirmek için tasarlanmıştır, ancak yivsiz pinlere kıyasla tutunma gücünde hiçbir fark göstermeyen in vitro araştırmalar mevcuttur (Howard ve Brusewitz, 1983; Nixon ve ark., 2019).

2.13.3.3.2. Kirschner Telleri (K-wires)

Kirschner telleri, 0,6-2 mm çapında 316L kalite paslanmaz çelikten yapılmış pinlerdir. Fragmentlerin geçici olarak sabitlenmesinde, artrodez ve osteotomilerde işaretleme amacıyla kullanılır. Ayrıca, gergi bandı osteosentezinde, küçük kemiklerin intramedüller fiksasyonunda ve hayvanlarda bazı epifiz kırıklarında kullanılırlar. Kirschner tellerinin temel kullanım alanı, küçük kırık parçalarını sabitlemek veya daha büyük kırık hatları boyunca diğer implantlara ek olarak uygulanmaktır. Kirschner tellerinin trokar veya süngü uçları mevcuttur (Schatzker ve ark., 1998; Denny ve Butterworth, 2000; Stiffler, 2004; Koch, 2005; Roe, 2005; Scott ve McLaughlin, 2006; Farrell, 2016; Guiot ve ark. 2018; Jaeger ve Wosar, 2018; Johnston, 2018; Marcellin-Little, 2018).

2.13.3.3.3. Rush Pinler

Rush pinleri, neredeyse tamamen distal femurda olmak üzere, çiftler halinde epifizer bölge kırıklarının stabilize edilmesi için kullanılan modifiye pinlerdir. Pin, yerleştirme kolaylığı için sivri ve kızak şeklinde bir uca sahiptir. Diğer ucu, iyi bir sabitleme sağlamak, yer değiştirme olasılığını azaltmak ve çıkarmayı kolaylaştırmak için kancalıdır. Dinamik kompresyon oluşturmak için çift olarak uzun bir kemiğin kondil kısmından, medüller boşluğa yerleştirilir. Bu teknik öncelikle metafiz veya epifiz kırıkları için kullanılır (Denny ve Butterworth, 2000; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Farrell, 2016; Nixon ve ark., 2019).

2.13.3.4. Kilitli İntramedüller (Interlocking, Küncher) Çiviler

Kilitli çiviler, 316L kalite paslanmaz çelik veya ticari olarak saf titanyum intramedüller pinlerdir. Bir ucunda kemiğe yerleştirme için bir trokar noktası vardır. Ancak medüller kanalı açmak için genellikle daha küçük çaplı intramedüller pinler kullanılır. Çiviler, standart olarak, proksimalde iki deliğe ve distalde iki deliğe sahiptir. Çivi boyutları, 68 ila 230 mm arasında değişen uzunluklardadır. 3,5, 4, 4.7, 6, 8 ve 10 mm çapları olan çiviler mevcuttur. Çivi, kemiğin nötr eksen boyunca medüller boşluğa bir intramedüller pin gibi yerleştirilir. Kilitli çiviler, özel olarak tasarlanmış bir yerleştirme kılavuzu kullanılarak, kemiğin içinden ve çivideki deliklerden geçen proximal-distal vidalarla kemiğe kilitlenir. Ağırlık taşıma, rotasyonel kuvvetler ve eksenel çökme kuvvetlerine karşı dirençlidirler. Kilitli çivilemede ideal olarak, her bir kırık fragmentine 2 vida gönderilmesi tavsiye edilir. Bu nedenle kırık hattının proximal ve distalinde kemik korteksinin yeterli olması gerekir. Ayrıca, çiviye aşırı kuvvet uygulanmaması için kırık hattından en az 2 cm uzağa vidalar yerleştirilmelidir. Kilitli çiviler için minimal komplikasyonlu (% 17-22) yüksek başarı oranları (% 94-95 kaynama) bildirilmiştir (Küntscher, 1968; Denny ve Butterworth, 2000; Stiffler, 2004; Koch, 2005; Roe, 2005; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Farrell, 2016; Guiot ve ark. 2018; Jaeger ve Wosar, 2018; Johnston, 2018; Marcellin-Little, 2018; Hayashi ve ark., 2019; Nixon ve ark., 2019).

2.13.3.5. Ortopedik Teller

Ortopedik tel 316L kalite paslanmaz çelikten imal edilmiştir. Ortopedik teller, tek filamentli, yumuşak ve esnektir. Tel sıkıştırıcıyla veya düz burunlu pense ile bükülü düğümler kullanılarak kolayca şekillendirilip sabitlenebilir. 0,5 ile 1,5 mm (16-24 gauge) arasında değişen çaplarda ortopedik teller mevcuttur. Mukavemet, ortopedik telin çapı ile doğru orantılıdır. Ancak, en zayıf kısım, telin kendisine sabitlendiği yerdir. Ortopedik tel, kemik parçalarının birleşimini korumak ve parçalar arası kompresyon sağlamak için kullanılır (Schatzker ve ark., 1998; Taljanovic ve ark., 2003; Stiffler, 2004; Koch, 2005; Roe, 2005).

2.13.3.5.1. Serklaj Teli

Serklaj teli, bir kemiğin çevresinden tamamen geçen ve daha sonra kemik parçalarının statik olarak sıkıştırılmasını sağlamak için kullanılan esnek bir teldir. Düzgün uygulandığında, serklaj telleri kırık bölgesindeki belirli kuvvetleri nötralize eder ve kortikal kan beslemesini tehlikeye atmaz veya kemik iyileşmesini engellemez. Serklaj telleri tek başına kullanıldığında, yük taşıma ve kas kaynaklı kuvvetlere dayanamaz. Bu nedenle, tipik olarak intramedüller çivileme veya plaka gibi diğer sabitleme yöntemleriyle birlikte uygulanırlar. Serklaj telleri, mandibula kırıklarının onarımı gibi sadece belirli durumlarda tek başına kullanılır (Farrell, 2016), (Denny ve Butterworth, 2000; Stiffler, 2004; Koch, 2005; Roe, 2005; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Hayashi ve ark., 2019; Nixon ve ark., 2019).

2.13.3.5.2. Hemiserklaj ve Parçalar Arası (İnterfragmentary) Tel

Hemiserklaj telleri, kemiğe açılan deliklerden geçirilir ve sıkıştırılır. Aşırı sıkıştırma, telin matkap deliğinden çıktığı yerdeki kemiğe zarar verebilir. Daha kalın tel ile daha fazla gerilim oluşturulabildiğinden, telin kemiği kırması veya kesmesi olasılığı daha yüksektir. Hemiserklaj telleri, kemik çapının değiştiği alanlarda telin kaymasını önlemek için kullanılır (Koch, 2005; Roe, 2005; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Hayashi ve ark., 2019).

2.13.3.5.3. Gerilme Bandı (Tension Band) Teli

Gerilim bandı teli genellikle 0,9–2 mm çaplı Kirschner telleri veya pinleri ile birlikte kullanılır. 0,6 mm (22 gauge) veya 0,8 mm (20 gauge) çapındaki gerilim bandı telleri, kırık fragmentinde oluşan gerilme kuvvetine eşit ve karşı bir zıt kuvvet sağlar. Gerilim bandı telleri, olekranon, trochanter major, patella, tüberositas tibia, skapula, kalkaneus, lateral ve medial malleolus gibi kemik ve bölümlerinin avülsiyon kırıklarının tedavisinde kullanılır (Schatzker ve ark., 1998; Denny ve Butterworth, 2000; Stiffler, 2004; Koch, 2005; Roe, 2005; Farrell, 2016).

2.13.4. Plaka ve Vida Fiksasyonu

Plaka ve vidalar, kırık hattının hareketliliğini önemli ölçüde azaltır. Plaka ve vidalarla, tam stabilizasyon sağlandığında, kırılma bölgesindeki gerilimi ve görünür kallus oluşumunu doğrudan iyileşmeye izin verecek kadar azaltır. Plaka ve vida fiksasyonunun başlıca avantajlarından biri, uzuv fonksiyonuna erken dönüşün beklenmesidir. Erken uzuv fonksiyonuna dönüş ile birlikte, kas atrofisi, eklem sertliği ve kas kontraktürü gibi komplikasyonlar en aza indirilir. Plaka ve vida osteosentezi, matkap uçları, diriller, Kirschner telleri, derinlik ölçer, matkap kılavuzu, plaka tutma forsepsleri, bükme demirleri, tornavida gibi materyeller kullanılarak kemik yüzeyine uygulanır. Kemik plakaları, işlevleriyle veya kemik plakası ile vida arasındaki bağlantı sistemiyle farklılaşan dahili implantlardır. Bir kemik plakası, tipik olarak bir kemiğin gerilim yüzeyine uygulanarak fiksasyon sağlar (Taljanovic ve ark., 2003; Koch, 2005; Roe, 2005; Scott ve McLaughlin, 2006; Farrell, 2016; Guiot ve ark. 2018; Jaeger ve Wosar, 2018; Johnston, 2018; Marcellin-Little, 2018; Hayashi ve ark., 2019).

2.13.4.1. Vidalar

Vidalar, paslanmaz çelik veya titanyumdan yapılmıştır. Bir vidanın ana parçaları, genellikle dairesel yapıda olan vida başı, bir gövde ve dişlerden oluşur. Vida başında tornavidayla tutunmaya yarayan çapraz, kare veya altıgen girintiler vardır. Küçük çaplı vidalar hariç genellikle tümünün altıgen bir girintisi vardır. Vidadaki dişler arasındaki mesafeye vida adımı denir. Vidalar farklı boyutlardadır ve kendiliğinden kılavuzlu (trokar uçlu) veya kendiliğinden kılavuzsuz (düz, yuvarlak uçlu) olabilir. Genellikle, plakalar, çiviler ve sabitleme cihazlarıyla kombinasyon halinde kullanılır. Aynı

zamanda, parçalar arası kompresyon sağlayarak bir kırığı yeniden sabitlemek veya kemik parçalarının bir arada tutmak için de tercih edilir. Vidaların kemiğe yerleştirilme biçimleri, işlevleri, boyutları ve uygulandıkları kemiğin türüne göre farklılık gösterir (Schatzker ve ark., 1998; Taljanovic ve ark., 2003; Stiffler, 2004; Koch, 2005; Roe, 2005; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Farrell, 2016; Guiot ve ark. 2018; Jaeger ve Wosar, 2018; Johnston, 2018; Marcellin-Little, 2018; Hayashi ve ark., 2019).

2.13.4.1.1. Korteks Vidası

Kortikal kemik vidaları, genellikle tamamen dişlidir ve yoğun diafiz kemiğinde kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Kortikal vidalar, küçük diş çapına ve düşük vida adımına sahiptir. Bu da yoğun kortikal kemikle daha fazla bağlantıya ve temasa izin verir. Vidanın boyutu arttıkça, kemiğin uygulanan kuvvetlere karşı dayanma gücü azalır, bu nedenle vida çapı kemiğin çapının % 40'ını geçmemelidir.

2.13.4.1.2. Süngerimsi Kemik Vidası

Tipik olarak daha derin dişlere, daha büyük diş çapına ve kortikal vidalardan daha büyük bir adıma sahiptirler. Vidadaki diş çapın çekirdeğe oranındaki artış, metafiz ve epifizer bölgelerde kemiğe önemli ölçüde tutunma gücü verir. Süngerimsi kemik vidaları tamamen veya kısmen dişlidir. Tam dişli vidalar, plakaları metafizer ve epifizer kemiğe sabitlemek için kullanılır. Kısmen dişli vidalar, gecikmeli vidalar olarak kullanılır. Bu durumda, tutunma yalnızca yakın kortekste olur (Schatzker ve ark., 1998; Denny ve Butterworth, 2000; Taljanovic ve ark., 2003; Stiffler, 2004; Koch, 2005; Roe, 2005; Piermattei ve ark., 2006; Farrell, 2016).

2.13.4.1.3. Kanüllü Vida

Kanüllü vidaların içi boş bir gövdesi vardır ve kılavuz pininin üzerine yerleştirilir. Vida gövdesindeki boşluk, klavuz pininin üzerinden daha kesin bir şekilde vidanın kemiğe yerleştirilmesine olanak sağlar. Genellikle kılavuz görevi gören ise, Kirschner telleridir. Kanüllü versiyonda, 3.5 ve 6.5 mm süngerimsi kemik vidaları mevcuttur. Distal humerus veya proksimal femurda meydana gelen metafiz veya epifiz kırıklarının rekonstrüksiyonu için uygulanabilirler. Genellikle kanüllü vidalar, subkapital kalça

kırıklarının fiksasyonunda tercih edilirler ve floroskopi rehberliğinde perkütan olarak yerleştirilebilirler (Schatzker ve ark., 1998; Taljanovic ve ark., 2003; Koch, 2005; Roe, 2005; Nixon ve ark., 2019).

2.13.4.1.4. Kilit Başlı (Locking Head) Vida

Kilit başlı vidalar, plaka deliğine kilitlenen vida başına sahiptir. Dişlerin vidaya uyması ve sabitlenebilmesi için vidalar plaka deliğine dik ve doğru bir şekilde yerleştirilmelidir. Kilit başlı vidalar, yalnızca kilitli kompresyon plakası ve kilitli plakalar aracılığıyla uygulanır. Monokortikal veya bikortikal vidalar olarak tercih edilirler. Monokortikal bir vida kullanılıyorsa, vida uzak kemik korteksine temas etmemelidir. Çünkü bu durum vida başının plakaya sabitlenmesini engelleyebilir (Koch, 2005; Roe, 2005; Hayashi ve ark., 2019; Nixon ve ark., 2019).

2.13.4.1.5. Gecikmeli (Lag) Vida

Bir gecikmeli vida dişsiz bir kısım içerir. Bu nedenle kısmen dişli bir vidadır ve kırık hattına dik bir açı ile gönderilir. Vidanın yakın kortekste kısmında yiv olmadığı için, gecikme vidası diş sadece uzak kortekste tutunur. Gecikmeli olarak yerleştirilen vidalar iki kemik parçasını birbirine sıkıştırır ve iyileşme için gereken stabiliteyi sağlar. Uzun kemik kırıklarında, eklem kırıklarında ve çok parçalı kemik kırıklarında parçalar arası kompresyonu sağlamak için kullanılır. Gecikme vidası, bir kemik plakasından veya plakadan ayrı olarak yerleştirilebilir. Kısmen dişli süngerimsi kemik vidaları, gecikmeli vidalar olarak da kullanılabilir (Schatzker ve ark., 1998; Denny ve Butterworth, 2000; Stiffler, 2004; Koch, 2005; Roe, 2005; Scott ve McLaughlin, 2006; Farrell, 2016; Hayashi ve ark., 2019; Nixon ve ark., 2019).

2.13.4.1.6. Konum (Position) Vidası

Kırık segmentin medüller boşluğa çökme riski olduğu durumlarda, gecikme vidası yerine konum vidası kullanılır. İki kırılma yüzeyi birbirinin üzerinden kayabildiğinde ve segmentler sıkıştırıldığında birbirine dayanmadığında meydana gelir. Bir kortikal vida veya tamamen dişli bir süngerimsi vida konum vidası olarak kullanılabilir (Schatzker ve ark., 1998; Stiffler, 2004; Koch, 2005; Roe, 2005; Farrell, 2016; Nixon ve ark., 2019). Her kırık kemik parçası korteksinden bir pilot deliği açılır ve klavuzla yiv oluşturulur.

Kemik parçalarını yerinde tutmak ve kırık hattında distraksiyonu önlemek için, kemik tutma pensi ile kırık parçaları sabit konumda tutularak vida yerleştirilir. Vida dışı her iki kemik korteksini tutmalıdır ve vida başı yakın kortekse veya kemik plakasına bitişik durana kadar vidalar sıkılmalıdır (Schatzker ve ark., 1998; Denny ve Butterworth, 2000; Stiffler, 2004; Koch, 2005; Roe, 2005; Scott ve McLaughlin, 2006; Farrell, 2016; Hayashi ve ark., 2019; Nixon ve ark., 2019).

2.13.4.1.7. Plaka Vidası

Plakayı kemik yüzeyine sabitlemek için kullanılır. Vidalar, plakadan ve kemiğin her iki korteksinden geçerek plakayı kemiğe sıkıştırarak stabilize eder. Vidanın çapı, plakanın boyutuna göre belirlenir. Çoğu durumda kortikal vidalar kullanılır, ancak süngerimsi vidalar da plaka vidaları olarak kullanılabilir. Plaka stabilitesi ve sertliği, vida dişleri tarafından tutulan korteks sayısına bağlıdır. Yeterli sabitlemeyi sağlamak için, kırık hattının her iki tarafında minimum üç vida tercih edilmelidir (Denny ve Butterworth, 2000; Koch, 2005; Roe, 2005; Farrell, 2016; Scott ve McLaughlin, 2006; Hayashi ve ark., 2019; Nixon ve ark., 2019).

2.13.4.2. Plakalar

Kemik plakaları 316L kalite paslanmaz çelikten veya titanyumdan yapılmıştır ve fiksasyon sağlamak amacıyla kemiğe tutturulan cihazlardır. Kırıkların tedavisinde birincil amaçlardan biri, hasarlı uzvun tam işlevine erken dönmesini sağlamaktır. Çünkü uygun şekilde uygulandıklarında, fiks edilmiş kırık kemiğe sert stabiliteyi geri getirme potansiyeline sahiptirler. Nasıl uygulandıklarına bağlı olarak, plakalar kuvvetleri nötralize etmek, kırıkları birlikte sıkıştırmak veya kemikteki boşlukları kapatmak için kullanılır. Temel boyutları, plakayı sabitlemek için kullanılan vidanın çapına göre adlandırılır ve 1.5, 2.0, 2.4, 2.7, 3.5, 4.5 mm'lik plaka sistemleri mevcuttur. Tüm bu sistemlerin birçok farklı uzunlukları mevcuttur. En sık 6 ila 12 delikli plakalar tercih edilir. Plakanın şekli, boyutu ve delik sayısı kemiğin lokal anatomisine uyarlanması için çeşitlilik göstermektedir. Plaka ile rijit fiksasyon sağlandığında, primer ve doğrudan kemik iyileşmesi beklenir. Kırık bölgesindeki kallus oluşumu ve kırık bölgesinde meydana gelen bazı hareketler, gecikmiş kaynama veya kaynamama potansiyelinin göstergesidir. Öte yandan, kırığı stabilize etmek için köprü oluşturan bir osteosentez

yaklaşımı benimsenirse, önemli ölçüde periosteal ve endosteal köprüleme kallus oluşumu beklenir ve yokluğu endişe kaynağıdır (Schatzker ve ark., 1998; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Guiot ve ark. 2018; Jaeger ve Wosar, 2018; Johnston, 2018; Marcellin-Little, 2018; Hayashi ve ark., 2019).

2.13.4.2.1. Dinamik Kompresyon Plakası (DCP)

Dinamik kompresyon plakaları, enine veya kısa eğik kırıklarda aksel sıkıştırmanın uygulanmasına izin veren özel bir vida deliği geometrisine sahiptir. Vida deliği, sıkma sırasında vidanın aynı anda aşağı ve yatay yönde kaymasını sağlar. Vidalar, oval plaka deliğine yerleştirilirken plakanın kaymasına neden olur ve hem yakın hem de uzak kemik kortekslerinin sıkıştırılmasını sağlar (Schatzker ve ark., 1998; Denny ve Butterworth, 2000; Stiffler, 2004; Koch, 2005; Roe, 2005; Farrell, 2016). Pratikte, vida takılıp sıkıldığında kemik parçası plakaya göre hareket eder ve sonuç olarak kırık fragmentleri birbirine doğru yaklaşır. Fiksasyon sağlanırken genellikle, kırık hattına en yakın iki plaka vidası yerleştirilir. Sonraki plaka vidaları, kırığın her iki tarafındaki deliklere dönüşümlü olarak ve plaka uçlarına doğru olacak şekilde yerleştirilir. Kırık hattının her iki tarafındaki vidaların dönüşümlü olarak sıkılmasıyla kemik parçalarının daha da sıkışması sağlanır. Ancak, kırık hattının yeterli kompresyonu genellikle ilk iki vidanın yerleştirilmesinden sonra elde edilir (Schatzker ve ark., 1998; Denny ve Butterworth, 2000; Stiffler, 2004; Koch, 2005; Roe, 2005; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Farrell, 2016; Hayashi ve ark., 2019).

2.13.4.2.2. Sınırlı Temaslı Dinamik Kompresyon Plakası (LC-DCP)

Sınırlı temaslı dinamik sıkıştırma plakaları (LC-DCP), birçok iyileştirmeye sahip DCP'nin bir modifikasyonudur. Temel uygulaması ve kendiliğinden sıkıştırma işlevi, dinamik kompresyon plakaları ile aynıdır. Plakanın alt yüzeyindeki vida delikleri arasında oluklar yer alır. Bu oluklar, plaka-kemik temas alanının (plaka ayak izi) büyük ölçüde azalmasını sağlar. Plaka altında yer alan olukların amacı, plakanın kortikal yüzey ile temasını azaltmak, dolayısıyla periosteal kan beslemesini ve korteksten efferent kan akışını iyileştirmektir. Böylece kırık kemiğin erken revaskülarizasyonu desteklenir ve plakla ilgili osteoporoz minimuma indirilir. Aynı zamanda plakanın oluklu alt yüzeyi sayesinde gerilme kuvvetinin her vida deliğinde eşit yoğunlaşmasını sağlar ve

gerilme kuvveti plaka boyunca daha eşit dağılır (Schatzker ve ark., 1998; Stiffler, 2004; Koch, 2005; Roe, 2005; Piermattei ve ark., 2006; Nixon ve ark., 2019). Vida deliğinin küresel kayma prensibi, her iki uzunlamasına yönde kompresyona izin verecek şekilde ve deliğin her iki ucunda da mevcut olacak şekilde yeniden tasarlanmıştır. Bu tasarım, plaka boyunca herhangi bir seviyede kompresyona izin verir ve segmental kırıkların tedavisinde bariz bir avantaj sağlar (Schatzker ve ark., 1998; Stiffler, 2004; Koch, 2005; Roe, 2005; Piermattei ve ark., 2006; Farrell, 2016; Nixon ve ark., 2019).

2.13.4.2.3. Veteriner Kesilebilir Plak (VCP)

Kesilebilir plakalar, küçük hayvanlarda kullanılmak üzere tasarlanmış çok yönlü plakalardır. Bunlar, birden çok boyutta mevcut olan yarı tübüler, yuvarlak delikli plakalardır. Kesilebilir plaka, nispeten zayıf bir plakadır. Küçük hayvan türlerinin uzun kemik kırıkları ve büyük hayvan türlerinin küçük kemik kırıklarında kullanılırlar. Genellikle, 300 mm uzunluğunda ve 50 yuvarlak delikli olarak üretilmektedir. Plakalar, küçük bir pin veya tel kesici ile bir vida deliğinden kolayca kesilebilir. Etkili plaka sertliğini artırmak için, plakalar üst üste konumlandırılabilirler. Yüzeysel plaka, gerilme kuvvetlerini dağıtmak için alttakinden daha kısa kesilir (Schatzker ve ark., 1998; Koch, 2005; Roe, 2005; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Farrell, 2016).

2.13.4.2.4. Yeniden Yapılandırma (Reconstruction, Rekonstrüksiyon) Plakası

Rekonstrüksiyon plakaları, delikler arasındaki derin çentikler ile karakterizedir. Bu çentikler, normal plakalarla mümkün olandan daha fazla miktarda, plakanın bükülmesine izin verir. Vida delikleri, dinamik kompresyona izin vermek için ovaldir. Kompresyon plakaları kadar güçlü değildirler ve fazla açılı şekillendirme ile daha da zayıflayabilirler. Bir kırılma bölgesinde ağırlık taşımada önemli bükülme kuvveti bekleniyorsa, bu plaka deforme olabilir. Rekonstrüksiyon plakaları esas olarak pelvik, asetabular, klaviküler, distal femur ve distal humerus gibi karmaşık anatomiye sahip kırıkların fiksasyonunda kullanılır. Rekonstrüksiyon plakaları 4.5, 3.5 ve 2.7 boyutlarında mevcuttur (Taljanovic ve ark., 2003; Koch, 2005; Roe, 2005; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Farrell, 2016).

2.13.4.2.5. Tubuler Plak

Boru şeklindeki plakalar nispeten incedir ve sadece 1 mm kalınlığındadır. Bu da özellikle, yumuşak dokuların plaka üzerinde kapanmasını kolaylaştırır. Genellikle, distal fibula, distal ulna ve olekranon gibi az miktarda üstte yumuşak doku bulunan bölgelerde kırık fiksasyonu için kullanılır. Kısmi boru biçimleri nedeniyle, nispeten yüksek burulma ve eğilme mukavemetlerine sahiptirler. Plakadaki vida delikleri, diğer kemik plakalarının çoğundan daha ayrıık vaziyettedir. Bu nedenle, kırık bölgesi üzerinde gerilme kuvvetlerini yaymak için, mümkünse boş vida delikleri bırakılmadan yerleştirilmelidirler (Taljanovic ve ark., 2003; Scott ve McLaughlin, 2006).

2.13.4.2.6. Mini Plakalar ve Maksillofasiyal Plakalar

Mini plakalar, 2.0 mm veya 1.5 mm kortikal vida ile kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Çeşitli şekil ve uzunluklarda mevcut, çok küçük titanyum plakalardır. Plakalar yalnızca 0,7 mm kalınlığındadır. DCP, yuvarlak delikli plakalar, mini L plakalar, mini T plakalar veya kesilebilir plakalar olarak mevcuttur. Vidaları kendiliğinden yivlidir ve yıldız uçlu tornavidayla yerleştirilir. Minyatür ırklarda ve tavşan gibi küçük evcil hayvanlarda başarıyla kullanılabilirler. Maksillofasiyal kırıklarda, metakarpal ve metatarsal kırıklarda endikedir. Küçük kesit alanlarından dolayı plakaların eğilmeye karşı direnci düşüktür (Schatzker ve ark., 1998; Koch, 2005; Roe, 2005; Scott ve McLaughlin, 2006).

2.13.4.2.7. Nötralizasyon Plakası

Nötralizasyon plakaları, kırık hattı boyunca kuvvetleri nötralize etmek için uygulanır. Kırık fragmentleri, gecikmeli vidalar veya serklaj telleri kullanılarak anatomik olarak fiks edildiğinde nötralizasyon plakası kullanılır. Tek başına gecikmeli vida ve serklaj teli ile fiksasyon sonucunda ağırlık taşımanın oluşturduğu fizyolojik kuvvetlere karşı çok fazla direnç elde edilemez. Bu nedenle, uzuvların erken hareket etmesini sağlamak ve fizyolojik kuvvetlere karşı kırık hattını korumak için bir nötralizasyon plakası yerleştirilir. İdeal olarak plaka kemiğin gerilim tarafına uygulanır. Plakanın proksimal parçasına bir adet ve distal parçasına üç adet olmak üzere minimum üç vida kullanılmalıdır. Nötralizasyon plakası, kırığa kompresyon uygulamaması, sadece parçaları redüksiyonda tutması açısından konumsal bir vidaya benzer (Schatzker ve ark., 1998; Denny ve Butterworth, 2000; Stiffler, 2004; Koch, 2005; Roe, 2005; Scott ve

McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Farrell, 2016; Hayashi ve ark., 2019; Nixon ve ark., 2019).

2.13.4.2.8. Destek (Buttress) Plakası

Destek plakası, eklem yüzeyleri arasındaki kemik uzunluğunu ve açısal ilişkileri korumak için kullanılan bir plakadır. Kemiğin epifiz ve metafiz bölgeleri, ince bir korteks kabuğu ile çevrili geniş süngerimsi kemik alanlarından oluşur. Ağırlık taşımanın bir sonucu olarak, sıkıştırma ve bükülme kuvvetlerine de maruz kalırlar. Epifiz ve metafiz bölge kırıklarında, bu kuvvetler bitişik eklem yüzeyinin çökmesine neden olur. Destek plakası, basitçe bu çökmeyi önler ve oluşan aksel deformiteyi engeller. Bu nedenle kırılan ve yük altına giren bölgeye veya kortekse uygulanmalıdır. Destek plaklarında, kompresyon uygulanmaz. Çünkü kompresyon kemik ekseninin değişmesine neden olur ve muhtemelen ilişkili eklemlerin eksenini değiştirir. Buna bağlı olarak vidalar, destek pozisyonunda, kırığa en yakın plaka deliğinden başlanarak ve kompresyon uygulanmayacak şekilde plakaya yerleştirilir. Böyle bir uygulama kemiğin çökmesini önler ve iyileşme meydana gelirken, kemiğin eksenini korur (Schatzker ve ark., 1998; Denny ve Butterworth, 2000; Koch, 2005; Roe, 2005; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Guiot ve ark. 2018; Jaeger ve Wosar, 2018; Johnston, 2018; Marcellin-Little, 2018; Hayashi ve ark., 2019; Nixon ve ark., 2019).

2.13.4.2.9. Köprüleme (Bridging) Plakası

Köprü plakaları, anatomik kırık rekonstrüksiyonunun uygun olmadığı durumlarda, ve karmaşık diafiz kırıklarda fiksasyon için kullanılır. Genellikle köprüleme plakası, kemiğin proximal veya distalinden, kırık hattı boyunca kaydırılarak ve kırık hattı açılmadan yerleştirilir. Köprüleme plakasının işlevi, sıkıştırma, rotasyonel ve eğilme kuvvetlerinin bir sonucu olarak aksel deformasyonu önlemektir. Plaka, tam ağırlık taşıyan kuvvetlere maruz kalır ve kırık bölgesinde mikro harekete izin veren yarı sert bir yapı oluşturur. Bu nedenle, birleşme doğrudan kemik iyileşmesinden çok, köprü oluşturan bir kallus oluşumu sonucuyla gerçekleşir. Köprü plakaları, tüm bükülme, rotasyonel ve sıkıştırma kuvvetlerini tamamen emmesi gerekir. Bu kuvvetlerin etkisiyle plakada yorulma ve bozulma olma ihtimali daha artar. Bu nedenle direnci arttırmak için,

her iki plaka ucunun kemiğe karşılık gelen kısımlarının en az üç ve daha fazla vidayla sağlam bir şekilde sabitlenmesi gerekir. Bu kuvvetlere karşı direnci arttırmak için ve plakanın yorulma ömrünü uzatmak için köprüleme plakaları ile birlikte intramedüller pinler kullanılabilir (Taljanovic ve ark., 2003; Koch, 2005; Roe, 2005; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Farrell, 2016; Guiot ve ark. 2018; Jaeger ve Wosar, 2018; Johnston, 2018; Marcellin-Little, 2018; Hayashi ve ark., 2019).

2.13.4.2.10. Kilitleme (Locking) Plakası (Unilock)

Kilitli plakalar, 2.0 ve 2.4 sistemleri olarak mevcuttur. Kilitleme mekanizması plakadaki dişlere karşılık gelen ve kilitlenen dişli vida başlarından oluşur. Tüm vidalar kendiliğinden kılavuzludur. Kilit başlı vidalar, plakaya dik olarak yerleştirilir. Kilitli plakalar kemiklere dahili fiksator olarak uygulandığında kemik parçaları fiks edilmiş veya uzamsal olarak hizalanmış olmalıdır. Çünkü, kilitleme vidaları yerleştirildiğinde, kemiği o konumda tutacağından plakayı sabitlemeden önce hizalama doğru yapılmalıdır. Kilitleme vidaları hem plakaya hem de kortekse sabitlendiğinden kırığı çok daha stabil hale getirebilir. Kilitlenmeyen plaka ve vida yapıları, kemik ve plaka arasındaki sürtünmeli yük transferine dayanır. Üretilen sürtünme kuvveti, yapının stabil olması için bozucu kuvvetleri aşmalıdır. Kilitli plaka ve vida yapıları, stabiliteyi korumak için plak-kemik kompresyonunu gerektirmez (Koch, 2005; Roe, 2005; Farrell, 2016; Hayashi ve ark., 2019).

2.13.4.2.11. Kilitli Kompresyon (Locking Compression) Plakası (LCP)

Paslanmaz çelik veya titanyum olarak mevcuttur ve 2, 2.4, 2.7, 3.5, 4.5 mm sistemleri bulunur. Kilitli sıkıştırma plakasındaki yenilik, kombinasyon plaka deliğidir. Kombinasyon plaka deliği iki bölümden oluşur. Bunlar, kilitleme ve kompresyon delikleridir. Kompresyon deliği, geleneksel bir vidayı kabul eden standart sıkıştırma deliği tasarımına sahiptir ve vidayı plakanın ortasına doğru yönlendirir. Diğer kısım ise, konik ve dişlidir. Kilitleme başlı vida ile açısal stabilizasyon sağlar. Bu nedenle plaka, geleneksel vidaların veya kilitli başlı vidaların seçilip seçilmediğine bağlı olarak bir kompresyon plakası veya bir köprüleme plakası olarak işlev görebilir (Koch, 2005; Roe, 2005; Farrell, 2016; Nixon ve ark., 2019).

2.13.5. Plaka Rod

Ciddi şekilde parçalanmış karmaşık diafiz kırıkları stabilize etmek için intramedüller Steinmann pini ve bir kemik plakasının kombinasyonu kullanılabilir. Plaka ve intramedüller pinin birlikte kullanılmasıyla onarımın mukavemeti ve direnci artırılır, kırık hattında yeterli stabilite sağlanır. İntramedüller pin takviyesi, plak üzerindeki gerilimi büyük ölçüde azaltır ve böylece plakanın yorgunluk ömrünü artırır (Denny ve Butterworth, 2000; Stiffler, 2004; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006). Fiksasyonda, ilk olarak intramedüller pinin yerleştirilmesi ve ardından plakanın uygulanması önerilir. İntramedüller pin, uygun kemik uzunluğunu ve hizalamasını eski haline getirmek ve plak uygulanırken distraksiyonu korumak için ilk olarak normograd yerleştirilir. Medüller boşluğun % 35-40'ını dolduran bir pin kullanılır. Bu çaptaki pinler, vidaların yerleştirilmesi için yer sağlarken, plakaya ise yeterli gerilim direnci sağlar. Pin yerleştirdikten sonra, bir kemik plakası kemiğin gerilim yüzeyine yerleştirilir ve destek şeklinde uygulanır. Pinden dolayı diafize sadece monokortikal vidalar yerleştirilir ancak, metafizde kemik çapı arttıkça bikortikal vidalar kullanılabilir. Kırık hattının her iki tarafında minimum üç monokortikal vida ve bir bikortikal vida kullanılmalıdır (Denny ve Butterworth, 2000; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Guiot ve ark. 2018; Jaeger ve Wosar, 2018; Johnston, 2018; Marcellin-Little, 2018). Ayrıca, plaka- rod sisteminin kullanımı humerus, femur, tibia ile sınırlıdır ve % 98 kaynama oranına sahip olduğu bildirilmiştir (Stiffler, 2004).

2.14. KEMİK GREFTLERİ

Kemik greftleri kırık iyileşmesini artırmak için kullanılır ve kırık bölgenin etrafına yerleştirilir. Kemiklerin doğal iyileşme potansiyeli yetersiz olabilir veya yenilenmesi gereken kemik miktarı normal biyolojik mekanizmaların ötesinde olabilir. Bu durumlarda, yeni kemik oluşumunu indüklemek ve kırık iyileşmesini geliştirmek için kemik greftleri tercih edilir. Kemik grefti uygulaması, eksik kemiği yerine koymak veya kemik iyileşmesini hızlandırmak için, bir kemiğin veya bir kemik ikamesinin bir bölgeye transplantasyonu veya implantasyonudur. Çok parçalı kırıklar, büyük kırık boşluğu olan kırıklar ve açık kırıklar gibi iyileşme potansiyeli düşük kırıkların onarımı için kullanımları endikedir. Kemik greftleri, gecikmiş kaynama olan veya kaynamayan kırıklarda ve travma sonrası osteomyelitin tedavisinde önemli bir iyileşme

potansiyelinin oluşmasını sağlar. Aynı zamanda, artrodezlerin iyileşmesini hızlandırmak için de kullanılır. Kemik greftleri, osteojenik aktiviteleri ile bir osteogenez kaynağı olarak hizmet eder ve mekanik bir destek görevi görebilirler. İdeal bir kemik grefti, biyolojik olarak inert olmalı, tek bir cerrahi işlemle elde edilebilmeli, antijenik özelliği olmamalı, enfeksiyona dirençli olmalı, yavaş yavaş yeni kemikle değiştirilmeli, kolay şekillendirilebilmeli ve kolay steril edilebilmelidir (Martinez ve Walker, 1999; Scott ve McLaughlin, 2006; Piermattei ve ark., 2006; Voss ve Montavon, 2009; Arthurs, 2016; Kraus ve Martinez, 2018; Hayashi ve ark., 2019).

2.14.1. Otogreft

Otogreft, aynı hayvanın donör bölgesinden alınan ve aynı hayvan içindeki bir alıcı sahaya nakledilen dokudur. Bu tip greft, konağın bağışıklık sistemi ile histolojik olarak uyumludur ve çok az hastalık bulaşma riski taşır. Ancak, bunların toplanması ameliyat süresini ve riskini artırır, mevcut kemik miktarı, şekli ve boyutu açısından yetersiz olabilir veya mekanik olarak uygun olmayabilir.

2.14.2. Allogreft

Allogreft (allolog, allojenik), aynı tür hayvandan alınan ve aynı türden başka bir hayvana nakledilen dokudur. Bu greftler donör hayvanlardan toplanır, ya taze kullanılır ya da ileride kullanılmak üzere bir kemik bankasında (dondurucu) tutulur. Deneysel ve klinik olarak, bir allogreft otojen kemik ile yaklaşık olarak aynı güçlendirici etkiye sahiptir. Bununla birlikte, doğrudan osteogenez oluşmaz ve bir otogreftin yanıtı ile karşılaştırıldığında yanıtta yaklaşık 2 haftalık bir başlangıç gecikmesi vardır. Yeterli miktar, şekil ve boyutta olmaları, kullanılabilirlikte ana avantajıdır. Ek olarak, allogreftler büyük kortikal greftler için uygun bir kaynaktır (Martinez ve Walker, 1999; Denny ve Butterworth 2000; Piermattei ve ark., 2006).

2.14.3. Ksenogreft

Ksenogreft, bir hayvan türünden alınan ve başka türden hayvana transplante edilen dokudur. Bu greftler, en az osteojenik potansiyele sahiptir ve büyük olasılıkla yabancı cisim reaksiyonuna neden olurlar. Ksenogreftler, reddedilme eğilimindedir ve kemik

grefti prosedürlerinde kullanımları kanıtlanmamıştır (Martinez ve Walker, 1999; Piermattei ve ark., 2006).

2.15. GREFT BİYOLOJİSİ

Kemik grefti teknikleri ve uygulamaları kemik oluşumu ve iyileşme bilgisine dayanır. Bu, mezenkimal kök hücreleri, büyüme faktörlerini ve kemik matriksi gelişimi süreçlerini kapsar. Greftler, konak dokuya transplante edildiğinde farklı işlevleri yerine getirirler. Bunlar, osteogenez, osteoindüksiyon, osteokondüksiyon, mekanik destek, osteointegrasyon ve osteopromosyon olarak 6 sınıflandırma stratejisine göre bölümlendirilmiştir. Tüm kemik greftleri ideal olarak, kemik iyileşmesini artırmak için bu stratejilerden mümkün olduğunca çoğunu içermelidir (Martinez ve Walker, 1999; Arthurs, 2016; Kraus ve Martinez, 2018).

2.15.1. Osteogenez

Osteogenez, bir alıcı bölgeye transferden sağ kalan osteoblastlar, osteoklastlar veya mezenkimal kök hücreler gibi donör hücreler tarafından başlatılan yeni kemik oluşumudur (Martinez ve Walker, 1999; Arthurs, 2016; Wang ve Yeung, 2017; Kraus ve Martinez, 2018). Greftin, osteoidi biriktiren canlı osteoblastlar veya osteoblastlara farklılaşan kök hücreler içermesi gerekir. Kemik oluşturan hücreleri doğrudan besleyen ve destekleyen bir greft osteojenik olarak adlandırılır. Taze, otojen (otojenik veya otolog) süngerimsi kemik greftleri, osteojenik greftin en iyi örneğidir. Çünkü, bunlar taze kortikal otogreftlere göre daha hızlı revaskülarize edilerek transfer edilen hücrelerin hayatta kalmasını sağlar. Ayrıca süngerimsi kemik, farklılaşmamış mezenkimal hücreler veya aktif osteoblastlar içeren geniş bir yüzey alanı ile kaplıdır. Mezenkimal kök hücreler, yerel biyolojik ve mekanik ortama yanıt verebilir ve ikincil kemik iyileşmesinde ihtiyaç duyulan herhangi bir hücresel bileşene farklılaşabilir. Bu nedenle, süngerimsi kemik greftlerinin yeni kemik üretimini uyarma potansiyeli, diğer kemik grefti türlerinden daha büyüktür. Osteogenez, implantasyondan 5 gün sonra başlatılabilir ve transplantasyondan 8 hafta sonra maksimum seviyeye ulaşır (Martinez ve Walker, 1999; Wang ve Yeung, 2017; Kraus ve Martinez, 2018).

2.15.2. Osteoindüksiyon

Osteoindüksiyon, farklılaşmamış mezenkimal hücrelerin kemik matriksi ile temas ettikten sonra osteojenik hücrelere (osteoblastlar) farklılaşmasıdır. Bir bölgeye yerleştirildiğinde kemik oluşumunu indüklemeye kapasitesine sahip malzemeler osteoindüktif olarak adlandırılır (Martinez ve Walker, 1999; Arthurs, 2016; Wang ve Yeung, 2017; Kraus ve Martinez, 2018). Osteoblastlar ve osteoklastlar dahil olmak üzere kemik büyümesinde rol oynayan hücrelere farklılaşmak için bitişik konakçı mezenkimal hücrelerin uyarılması ve aktivasyonu gereklidir. Buna kemik grefti tarafından uyarılması sağlanan büyüme faktörleri neden olur. Bu sürecin ana aşamaları, kemotaksis, mitoz ve farklılaşmadır. Mezenkimal hücreler, çoğalan ve mineralize matriks üreten kondroblastlar ve osteoblastlar haline gelmeleri için uyarılır. Bu farklılaşma, kemik morfojenik proteinleri (BMP'ler), dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β 3), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), sitokinler, trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve prostaglandin E₂ dahil olmak üzere birçok farklı faktör tarafından modüle edilir (Martinez ve Walker, 1999; Kraus ve Martinez, 2018).

2.15.3. Osteokondüksiyon

Osteokondüksiyon, iyileştirici dokunun üzerinde büyümesine izin veren, bir yapı iskelesi görevi gören matriksin sağlanmasıdır. Mezenkimal kök hücreler veya onların farklılaşması sonucu oluşan osteojenik hücrelerin, göç etmesi, çoğalması için bir yapı iskelesi sağlayan malzemeye osteokondüktif adı verilir. Üç boyutlu şekle sahip bu fiziksel materyaller (biyolojik veya sentetik), mezenkimal kök hücrelerin, osteoblastların, osteositlerin, kondroblastların ve kondrositlerin yapışması için uygun çerçeve yüzey özellikleri sağlar. Ayrıca, hücresel çoğalma ve en önemlisi vasküler içe büyüme için birbirine bağlanan, gözeneklilik özelliğini sunar. Bu tür malzemeler, kemik rejenerasyonu sırasında yük taşıma özelliği sağlayabilir, absorbe edilebilir ve doğal olarak meydana gelebilirler (Martinez ve Walker, 1999; Arthurs, 2016; Wang ve Yeung, 2017; Kraus ve Martinez, 2018).

2.15.4. Mekanik Destek

Mekanik destek sağlayan greftler, büyük kemik kusurlarını doldurmak için kullanılırlar. Güç, yapı sağlayan ve ağırlık taşıyan greftlerdir. Tipik olarak, bunlar otolog veya

allojenik kortikal greftlerdir. Graftın, alıcı bölgede stabilitesini sağlamak için, sert dahili fiksasyon yöntemleri kullanılarak, konak-graft arayüzünde geliştirilen kompresyon ile stabilize edilmelidirler (Martinez ve Walker, 1999).

2.15.5. Osteointegrasyon

Osteointegrasyon, graft materyalinin konakçı kemiğe entegre edildiği süreçtir. Kemik-implant arayüzünde fibröz doku oluşmadan, implant çevresinde direk kemik dokusu oluşumu ile implantın sabitleme yeteneği olarak adlandırılır (Arthurs, 2016; Wang ve Yeung, 2017).

2.15.6. Osteopromosyon

Osteopromosyon, doğrudan osteoindüktif veya osteokondüktif olmadan kemik oluşumunun güçlendirilmesidir. Yenilenen kemiğin güçlenmesine neden olan bir malzeme veya fiziksel yapı, osteopromotif olarak adlandırılır. Osteopromosyon, kemik iyileşmesi sırasında çeşitli aşamalarda işlev görebilir ve kemik yenileyici dokulara farklı uyarıcı sinyaller sağlayabilir. Kemik oluşumu, hücreler veya bir yapı iskelesi olmaksızın artırılır. Bununla birlikte, osteopromotif uyaranlar tek başına kemik oluşumunu indükleyemez. Osteopromosyon, kemik rejenerasyonunu artıran maddelerin veya materyallerin eklenmesiyle sağlanır. Mezenkimal kök hücrelerin ve onların soylarının proliferasyonunu ya da farklılaşmasını indükleyen fiziksel ve mekanik stratejilerle sağlanabilir. Osteopromotif maddelerin örnekleri, trombosit açısından zengin plazma, hidrojeller ve bifazik kalsiyum fosfattır (Arthurs, 2016; Kraus ve Martinez, 2018).

2.16. OTOLOG KEMİK GREFTLERİ

Otojen kemik grefti, tartışmasız optimal greft ürünüdür. Alıcının kendi vücudundan temin edilen otojen kemik grefti, kırık hattına transplante edilerek kullanılır. Süngerimsi kemik, kortikal kemik veya her ikisinin bir karışımı olarak da uygulanabilir. Nakledilen kemik, osteokondüktif, osteoindüktif ve osteojenik özellikleri ile üç yolla kırık iyileşmesine katkıda bulunur. Otojen kemik greftleri, osteoprogenitör hücre kaynağıdır ve dolayısıyla, konakçı kemiğe daha hızlı ve tam entegre olabilirler. Ancak, otojen greftlerin dezavantajları da vardır ve bunlar hastadan alma prosedürü ile

ilişkilidir. Otojen kemik greftlerinin dezavantajları, donör saha komplikasyonu, greftin alındığı bölgede ağrı, greftin alındığı bölgede potansiyel kemik kırılması, artan kan kaybı, artan ameliyat süresi, donör saha enfeksiyonu potansiyeli ve mevcut sınırlı materyal hacmi olarak sıralanabilir (Johnson, 1998; Arthurs, 2016; Wang ve Yeung, 2017).

2.16.1. Spongiyöz Kemik Otogreftleri

Otojen süngerimsi kemik greftleri, otolog kemik greftlemesinin en yaygın kullanılan şeklidir. Kemik oluşumunu güçlendirmek için, optimal osteojenik, osteoindüktif ve osteokondüktif özellikler sağlarlar. Bununla beraber, immünojenik olmadıkları için tüm greft materyallerinin karşılaştırıldığı klinik altın standart olarak kabul edilmektedir. Süngerimsi kemikler, mükemmel osteokondüktif özelliklere sahiptir, ancak yapısal destek sağlamazlar. Bu nedenle, kırık rekonstrüksiyonu veya düzeltici osteotomiden sonra kalan kortikal defektleri doldurmak için kullanılmalıdır. Süngerimsi kemik greftlerinde donör bölgesi için ön koşullar arasında, kolay erişilebilirlik ve büyük miktarlarda süngerimsi kemiğin varlığı yer alır. Süngerimsi kemik otogrefti için en yaygın donör bölgeleri proksimal humerus metafizi (kraniolateral yaklaşım), proksimal femur metafizi (lateral yaklaşım), proksimal tibia metafizi (medial yaklaşım) ve ilium kanadıdır (dorsolateral yaklaşım). Greft alımı sırasında, önce uzun kemiklerin metafizi trokar uçlu Steinmann pin ile delinir ve süngerimsi kemik, oval bir küret ile çıkarılır. Greft, yeni bölgeye transfer edilene kadar genellikle küçük bir kapta ve Ringer veya salin solüsyonu ile ıslatılmış gazlı bir süngerle kaplı olarak tutulur. Kap yerine kanla ıslatılmış bir cerrahi sünger de kullanılabilir. Greft başka sıvılara batırılmaz ve grefte antibiyotik uygulanmaz. Greft alındıktan mümkünse hemen sonra implante edilmelidir (Johnson, 1998; Denny ve Butterworth 2000; Voss ve Montavon, 2009; Kraus ve Martinez, 2018; Hayashi ve ark., 2019), (Piermattei ve ark., 2006). Greft nakledildiğinde, nekrotik kemiğin rezorpsiyonu meydana gelir. Az sayıda osteoblast ve osteosit, ancak bol miktarda mezenkimal kök hücre transplantasyon sırasında iskeminin bir sonucu olarak hayatta kalır. Bu durum, osteojenik potansiyelin korunmasını ve greften yeni kemik üretilmesini destekler. Greft içindeki sitokinler ve büyüme faktörleri osteoindüksiyona katkıda bulunur. Greftin revaskülarizasyonu 2 hafta içinde tamamlanır. Yeni kemik, greftin trabeküler çekirdeklerinde ve kırık yüzeylerinde

hayatta kalan osteoblastlar ve farklılaşmış konakçı mezenkimal hücreler tarafından üretilir. Radyografik olarak, greftlenen bölge başlangıçta daha radyoopaktır ve ardından nekrotik kemik rezorbe edildiğinde yoğunluğunu kaybeder. Süngerimsi kemik grefti, implantasyondan sonraki 3-6 ay içinde mekanik ortama yanıt olarak kortikal kemiğe dönüştürülür (Johnson, 1998; Denny ve Butterworth 2000; Piermattei ve ark., 2006; Voss ve Montavon, 2009; Arthurs, 2016; Wang ve Yeung, 2017; Kraus ve Martinez, 2018; Hayashi ve ark., 2019).

2.16.2. Kortikal Kemik Otogreftleri

Kortikal kemik greftleri, bir kemiğin devamlılığını sağlamak için yeterli sertlik ve güce sahiptir. Mükemmel yapısal bütünlük ve sınırlı sayıdaki osteoprojenitör hücreleri nedeniyle, daha çok mekanik destekleyicidir ve osteokondüksiyon için iskele görevi görürler. Kortikal kemik greftleri, kaburgalar, iliak kanat, distal ulna ve fibula gibi, kemiğin işlevi olumsuz etkilenmeden çıkarılabilen bölgelerden temin edilir. Kortikal greftlerin endikasyonları, tümör rezeksiyonu sırasında oluşan kırıklar ve büyük kortikal veya osteokondral kırıklarla ilişkili büyük segmental kemik kırıklarıdır. Genellikle, mandibula kırıklarında segmental destek oluşturmak için kaburga bölgesinden transplante edilirler. Kortikal otogreft alımı, kırık onarımı sırasında gerçekleştirilir. Alınan kortikal greft, kırık segmentleri arasına veya kırık bölgesinin üzerine yerleştirilir. Transplante edilen greftin revaskülarizasyon ve yeniden modelleme süreçleri yoğun korteks yapı tarafından engellenir. Revaskülarizasyon yaklaşık 1 ila 2 ay sürer. Kaynama, süngerimsi kemik otogreftlerine göre çok daha yavaş bir hızda gerçekleşir. Süngerimsi kemik greftlerinde mineralizasyon onarımın ilk aşamalarından biridir, ancak kortikal greftlerde ilk onarım rezorpsiyondur. Rezorpsiyon ilk olarak osteoklastlar tarafından başlatılır ve yaklaşık 8 hafta sürer. Greftin büyük bir çoğunluğu resorbe olduktan sonra, greft bölgesindeki mezenkimal hücreler osteoblastlar ve osteoklastlar oluşturmak üzere farklılaşır. Greftin bu yavaş parçalanması ve nihai olarak konakçı kemik ile değiştirilmesi sürecine “adım adım yerine geçme” (Creeping substitution) denir. Bu iyileşme sürecinde, greftin sert bir şekilde hareketsizleştirilmesi esastır. Ayrıca, kortikal greftler genellikle enfeksiyon varlığında hayatta kalamazlar ve sekestra olarak reddedilirler (Martinez ve Walker, 1999; Denny ve Butterworth 2000; Wang ve Yeung, 2017; Hayashi ve ark., 2019).

2.16.3. Vaskülarize Kortikal Kemik Otogrefti

Vaskülarize kortikal kemik grefti, vasküler kaynağı da dahil olmak üzere bir kemik segmentinin transplantasyonunu içeren karmaşık bir prosedürdür. Otojen vaskülarize kemik greftleri olarak, distal ulna, koksigeal vertebra, fibula ve medial tibia korteksi kullanılır. Vaskülarize bir greftin elde edilebilmesi için, greftin vasküler kaynağının, alıcı bölge damarlarına başarılı bir şekilde anastomozunun gerçekleştirilmesi gereklidir. Böylelikle, transplante edilen kemiğin vasküler kaynağı ve dolayısıyla tüm biyolojik özellikleri muhafaza edilmiş olur (Martinez ve Walker, 1999; Piermattei ve ark., 2006; Arthurs, 2016). Teknik olarak zor olmasına rağmen, greft sadece geçici bir cerrahi iskemiye maruz kalırsa, greftteki osteositlerin % 90'ından fazlası hayatta kalır ve greft-kemik birleşmesi hızla gerçekleşir (Martinez ve Walker, 1999).

2.16.4. Kortikal ve Süngerimsi Kemik Karışımı Otogreftler

Vücudun çeşitli yerlerinden, farklı şekillerde elde edilen kortikal ve süngerimsi kemiklerin kırık hattına transplante edilmesi yöntemidir. Kaburgalar ve kraniodorsal iliak kanat, olağan donör bölgeleridir. Başlangıçta kortikal kemik grefti temin edilir ve daha sonra süngerimsi kemik grefti elde edilir. Ortaya çıkan greftler bir ronjur yardımıyla küçük parçalara ayrılır ve greftler karıştırılarak kırık hattına transplante edilir. Bu greftler, erken revaskülarizasyon ile birlikte, hem süngerimsi kemiğin hem de kortikal kemiğin avantajlarını birleştirmek için tercih edilirler (Arthurs, 2016), (Johnson, 1998), (Piermattei ve ark., 2006).

2.17. KEMİK ALLOGREFTLERİ

Kemik allogreftleri, farklı bir bireyden, ancak aynı türden elde edilen kemik dokusudur. Mineral içeriğinin altında yatan kolajen matriks boyunca dağılmış büyüme faktörlerince iyileşmenin olması için tasarlanmıştır. Taze ya da işlem görmüş şekilde kullanılırlar. Ancak, hastalık bulaşma riski ve yüksek immün yanıt nedeniyle taze allogreftler tercih edilmezler. Bu nedenle, konakçı bölgenin gereksinimlerine bağlı olarak demineralize kemik matriksleri, kansellöz greftler, kortiko-süngerimsi greftler, kortikal greftler, osteokondral ve tam kemik segmentleri dahil olmak üzere çeşitli formlarda işlem görmüş allogreftler mevcuttur. Allogreftler, esas olarak dekalsifikasyon, deproteinizasyon, ıslama, kimyasal koruma, donma veya dondurarak kurutma

işlemleri yoluyla cansızlaştırılır. Bu işlemler, kemik morfojenik proteinini korurken greftin immun yanıtı karşı tepkisini azaltır. Genellikle sterilize edilebilir ve saklanabilirler. Canlı hücrelerden yoksun oldukları için osteojenik potansiyele sahip değildir. Bu nedenle, canlı osteoprogenitör hücreler veya osteoblastlar sağlamak için kemik iliği veya süngerimsi otogreft ile karıştırılarak kullanılabilirler (Piermattei ve ark., 2006; Voss ve Montavon, 2009; Arthurs, 2016; Kraus ve Martinez, 2018). Allogreftler, osteokondüktif ve osteoindüktiftir. İlk osteoindüksiyon fazı, neovasküler hücreleri hızla çevreleyen ve osteoprogenitör hücrelerin nekrozuna neden olan immün yanıt ile birlikte inflamatuvar hücreler tarafından yok edilir. Ancak, allogreftin histolojik olarak uyumluluklarının artırılmasıyla immün yanıtın azaldığı ve greft kabulünün arttığı bulunmuştur. Kemik allogreftleri, anestezi riski olan hastalarda, yaşlı hayvanlarda veya büyük miktarlarda greft gerektiğinde tercih edilir. Ameliyat süresini uzatmadan ve hastada ek morbiditeye neden olmadan kolayca uygulanabilirler. Hastalık iletimi, immünolojik stimülasyon ve greft reddi potansiyel dezavantajlarıdır (Piermattei ve ark., 2006; Voss ve Montavon, 2009; Arthurs, 2016; Wang ve Yeung, 2017; Kraus ve Martinez, 2018; Haugen ve ark., 2019).

2.17.1. Spongiyöz Kemik Allogreftleri

Kansellöz allogreftler, en yaygın allojenik greft tipleridir ve ağırlıklı olarak kübik bloklar şeklinde kullanılır. Süngerimsi kemik parçaları, yaklaşık 1 ila 4 mm çapında küçük parçalar halinde parçalanır, dondurularak kurutulur ve ışınlama ile sterilize edilir. Kansellöz allogreftler, osteokondüktiftir ve otojen greft genişleticiler veya boşluk doldurucular olarak kullanılır (Martinez ve Walker, 1999; Denny ve Butterworth 2000; Arthurs, 2016; Kraus ve Martinez, 2018; Hayashi ve ark., 2019). Vasküler iç büyüme ve osteoblast göçü için bir iskele görevi görür. Greftte uygulanan sterilizasyon ve işleme bağlı olarak osteoindüktif özellikleri de mevcut olabilir. Yapısal destek sağlamazlar ve minimum biyolojik aktiviteye sahiptirler. Dondurulmuş allojenik süngerimsi kemik greftleri, kırıkların ve artrodezlerin birincil onarımında kullanıldığında, etkili bir iyileşmenin olduğu gösterilmiştir. Onarım sürecinde, kaynamada gecikme ve başlangıçta bazı kemik rezorbsiyonu gözlenmesine rağmen, kırık iyileşmesinde etkili olduğu tespit edilmiştir (Martinez ve Walker, 1999; Denny ve Butterworth 2000; Arthurs, 2016; Wang ve Yeung, 2017; Kraus ve Martinez, 2018; Hayashi ve ark., 2019).

2.17.2. Kortikal Kemik Allogreftleri

Kortikal kemik allogreftleri veya alloimplantları, büyük kortikal defektlerin fiksasyonunda mekanik destek sağlamak için ve otojen grefti genişletmek için kullanılır. Bu greftlerin avantajı, anatomik şeklin ve bir miktar gücün korunmasıdır. Kortikal allogreftler, vaskülarizasyonu, emilmesi ve iyileşmiş bölgeye başarılı bir şekilde dahil edilmesi için uzun bir süre boyunca hareketsizlik gerektiren büyük bir kemik parçasıdır. Genel olarak, süreç osteoklastik rezorpsiyonla başlatılır ve ardından osteokondüksiyon yoluyla yeni apozisyonel kemiğin sporadik oluşumunu izler. Kemik köprüsü oluştuktan sonra yavaş yavaş gelişen bir revaskülarizasyon, resorpsiyon ve yeniden modelleme süreciyle konakçı kemiğe dahil edilirler. Revaskülarizasyon ve rezorpsiyon, proksimal ve distal arayüzlerde ortaya çıkar, greftin merkezine doğru ilerler (Johnson, 1998; Denny ve Butterworth 2000; Arthurs, 2016; Wang ve Yeung, 2017; Kraus ve Martinez, 2018; Hayashi ve ark., 2019). Konakçı-greft arayüzünün sağlamlaşması, ameliyattan 3-4 ay sonra gözlenir. Sonunda, kemik oluşumu şekillenir ve yeniden modellenme ile normal yoğunluğa geri döner. Bu süreç aylar ile yıllar sürebilir veya greft tamamen yeniden şekillenmeyebilir (Johnson, 1998).

2.17.3. Demineralize Kemik Matrisi (DKM, DBM)

Demineralize kemik matrisi, 0.5-0.6 mol (M) hidroklorik asit kullanılarak dekalsifiye edilen ve böylece kimyasal olarak sterilize olan kortikal kemikten üretilen bir allogrefttir (Arthurs, 2016; Wang ve Yeung, 2017). Toz, granül, jel, macun ve şeritler dahil olmak üzere bir çok demineralize kemik matris ürünü mevcuttur. En yaygın olarak, bir macun veya macunla karıştırılan bir toz olarak kullanılır. Materyaller, ya dondurulur ya da dondurularak kurutulur ve ayrıca ışınlama ile sterilize edilebilirler. Mineralden arındırma işlemi ile greftin, kalsiyum miktarı azalırken, aside dirençli kemik morfojenik proteinleri ve diğer doğal büyüme faktörleri ortaya çıkar. İşlem ayrıca, ürünün immünojenikliğini de azaltır (Hayashi ve ark., 2019). Demineralizasyon sırasında serbest bırakılan doğal kemik morfojenik proteinleri, osteoindüksiyon sağlar. Bunlar, osteoblastlara farklılaşmak için implant bölgesinde, hasta kanında, kemik iliğinde veya periosteumda bulunan mezenkimal kök hücreleri ve osteoprogenitör hücreleri uyarır. Bu hücreler, aktif olarak matris üretirler. Demineralize kemik matrisi implante edildiğinde, greft rezorpsiyona uğramadan direk kemik iyileşme süreci başlar.

Otojen greftlerdeki gibi, büyüme faktörleri bir endokondral ossifikasyon kademesini tetikler ve implantasyon bölgesinde yeni kemik oluşumuyla sonuçlanır. Demineralize kemik matriksi, genellikle mevcut süngerimsi kemik otogreftini uzatmak için kullanılır, ancak tek başına greft materyali olarak da tercih edilir (Martinez ve Walker, 1999; Arthurs, 2016; Wang ve Yeung, 2017; Kraus ve Martinez, 2018; Hayashi ve ark., 2019).

2.17.4. Suprabone Kemik Grefti (BETA (β)-Trikalsiyum Fosfat, β -TCP)

Kemik ikamesi olarak uzun süredir kullanılan trikalsiyum fosfat ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), 1:5 kalsiyum-fosfat oranına sahiptir. Çözünürlükleri oldukça yüksektir ve hızlı emilirler. Trikalsiyum fosfat, yapısal destek sağlamayan granül formlarında mevcuttur. Isıl işlem uygulandığında alfa-trikalsiyum fosfat ve beta-trikalsiyum fosfat formları elde edilir (Kraus ve Martinez, 2018). Ticari olarak temin edilebilen trikalsiyum fosfat formları arasında beta-trikalsiyum fosfat daha yaygındır. Beta-trikalsiyum fosfat, %90 gözenekli bir çatı içinde 70-100 nanometre (nm) büyüklüğünde küçük kristallerinden oluşur. Gözenekler arasında tam bir bağlantı mevcuttur. Makroporlular, osteokondüksiyonla yeni kemik oluşumu sağlarken, daha küçük porlular buna izin vermez fakat sıvı akımı ve matriks boyunca difüzyona zemin hazırlar. Matriks içindeki hücrelerin metabolik aktiviteleri böylece desteklenmiş olur. Porozite ve nanokristalin yapısı sayesinde, implantasyondan sonra ve remodeling boyunca çözünme gerçekleşir. Bu durum, rezorpsiyonu daha kolay hale getirir. Yapısı doğal trabeküler kemiğe benzer. Yüklenmeye uygun değildir ve destekleyici bir dahili fiksasyona ihtiyaç duyar. Şekillendirilebilirler ve bir macun özelliği kazanmasına izin veren bir karboksimetilselüloz bileşeni içerirler. Böylelikle, kemik iliği aspiratları ile karıştırıldığında kolaylıkla macun kıvamı elde edilir (Chazono ve ark., 2004; Kömürcü ve ark., 2011). Trikalsiyum fosfatlar, fibrovasküler istilaya ve kemik replasmanına doğrudan katkı sağlar. Kalsiyum fosfat biyomalzemelerinin in vivo bozunması iki süreç ile gerçekleşir. Birincisi, hücre dışı sıvı çözünmesi ile ikincisi ise hücre içi olarak sindirilecek veya nihayetinde lenf düğümleri gibi komşu dokulara taşınacak küçük parçacıklara parçalanma yoluyla meydana gelir (Antoun ve ark., 2008; Wang ve Yeung, 2017). Biyouyumlulukları ve biyolojik olarak parçalanabilirliği nedeniyle uygulandıktan sonra yavaş yavaş yerini mineralize kemik dokusu alır. Ancak, termodinamik olarak kararsız fizyolojik pH nedeniyle, trikalsiyum fosfatın bir kısmı

implantasyondan sonra hidroksiapatite dönüşebilir. Bu da, trikalsiyum fosfatın çözünmesini engeller. Böyle bir durumda emilmeleri 6 ila 24 ay sürebilir ve hatta bazıları yıllarca emilmeden kalabilir. Klinik kullanım olarak endikasyonları, kalkaneus kırıkları, tibia kırıkları, humerus ve distal radius kırıkları, tibia osteotomileri, diz protezleri, acetabuler revizyonlar, anterior ve posterolateral omurga füzyonudur. Kemik ikamesi olarak, tek başına, kemik iliği ile beraber veya greft hacim genişleticisi olarak greftlerle birlikte kullanılırlar (Chazono ve ark., 2004; Antoun ve ark., 2008; Kömürcü ve ark., 2011; Wang ve Yeung, 2017; Kraus ve Martinez, 2018).

2.18. GREFT MATERYALLERİ VE BİYOMALZEMELER

2.18.1. Kemik İliği

Kemik iliği, hematolojik bölüm ve osteojenik öncü hücrelerin bulunduğu bir stroma bölümü olmak üzere iki bölümden oluşur. Hematolojik kısım, pluripotent kök hücreler, dolaşımdaki kan ve bağışıklık sisteminin tüm hücrelerine farklılaşabilen öncü hücreler üretebilirler. Stroma bölümü ise osteoblastları sağlayan ve mezenkimal kök hücre havuzunu içeren öncü osteojenik hücreler üretir (Hernigou ve Beaujean, 2002; Hernigou ve ark., 2005). Kemik iliğinin sitokin yönünden zengin olması ve mezenkimal kök hücre kaynağı olması sebebiyle, greft materyali olarak sıklıkla tercih edilmektedir. Kemik iliği aspire edilerek, gecikmiş kaynama veya kaynamama durumlarında ve kemik üretimini uyarmak için kırık bölgesine enjekte edilerek otogreft olarak kullanılır. Kemik iliği kırık hattına uygulandığında, hematopoietik hücreler ölür. Daha sonra kemik iliğindeki, proliferatif fibroblast benzeri hücreler çoğalarak fibroblastik koloni oluştururlar ve yeni kemiğin oluşumunda görev alırlar. Bu hücrelerden bazıları pluripotent karakterdedir ve osteoblastlara, kondrositlere, adipositlere, miyoblastlara ve hematopoezi destekleyen hücrelere farklılaşırlar. Kemik iliğinden toplanabilen, daha fazla bağ dokusu fenotipine farklılaşabilen ve bağlayıcı proliferatif hücre popülasyonu oluşturan hücrelere, doku progenitörleri (ataları) denir. Bu nedenle, kemik iliğinin osteojenik doku progenitörlerini içermesi ve implantasyonundan sonra etkili kemik rejenerasyonuna yol açması sebebiyle kırık iyileşme potansiyelini arttırdığı tespit edilmiştir. Son zamanlarda, otolog kemik iliği enjeksiyonunun uzun kemiklerin kaynamama olgularında iyileşmeyi hızlandırdığı da gösterilmiştir. Bununla birlikte, kemik iliğinin osteokondüktif bir yapı iskelesinin olmaması sebebiyle otolog ve

allojenik greftlerle birlikte kullanılması tavsiye edilmektedir. Süngerimsi kemik greftleriyle beraber kullanıldıklarında, süngerimsi kemik greftinin biyolojik etkinliğinin çoğundan sorumlu olduğu belirlenmiştir (Hernigou ve Beaujean, 2002; Hernigou ve ark., 2005; Gürbüz ve ark., 2010; Hayashi ve ark., 2019).

2.18.2. Trombositten Zengin Plazma (PRP, TZP)

Trombositten zengin plazma, arteriyel ve venöz kanın santrifüjlenmesiyle elde edilir. Yüksek trombosit konsantrasyonuna sahip otolog kanın plazma fraksiyonudur. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), fibroblast büyüme faktörleri (FGF'ler), dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF-b) ve Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) gibi çeşitli önemli mitojenik ve kemotaktik büyüme faktörlerini içerirler. Bunlar, kırık bölgesinde hemostazın ilk düzenlemesinde rol oynar. Kemik, tendon ve kıkırdak gibi dokularda iyileşme için mükemmel bir ortam sağlar. Osteopromotif ve trombosit konsantreleri, osteoblast proliferasyonunu, mezenkimal hücrelerin farklılaşmasını teşvik eder. Akışkan yapıları nedeniyle kırık bölgelerine transplantasyonunda, jelleştirilerek ya da doğal ve sentetik biyomateryaller ile birlikte kullanılır (Arthurs, 2016; Wang ve Yeung, 2017; Hayashi ve ark., 2019). Kemik iyileşmesini teşvik etmedeki rolleri tartışmalıdır. Ranly ve arkadaşları PRP'nin fare modellerinde osteoindüksiyonu önleyerek kemik oluşumunu inhibe edebileceğini bildirmişlerdir (Ranly ve ark., 2005; Ranly ve ark., 2007; Arthurs, 2016; Wang ve Yeung, 2017; Hayashi ve ark., 2019).

2.18.3. Trombositten Zengin Fibrin (PRF, TZF)

Trombositten zengin fibrin, venöz veya arterial kandan tek santrifüjleme işlemi ile üretilen ikinci nesil trombosit konsantrisine sahip fibrinden zengin bir jeldir (Kim ve ark., 2014). Antikoagülan içermeyen tüplere alınan kan örnekleri 10 dakika boyunca 3000 rpm (revolutions per minute)'de santrifüj edildikten sonra tüpün orta kısımda zar şeklinde bir fibrin pıhtısı yer alır, buna trombositten zengin fibrin denir. PRF, büyük miktarlarda trombosit, lökosit, pıhtılaşma faktörleri ve sitokin içeren otolog bir fibrindir. Bu konsantre, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), dönüştürücü büyüme Faktörü (TGF), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) dahil olmak üzere yüksek düzeyde

büyüme faktörleri içerir. Bu büyüme faktörleri hemostazda ve kemik iyileşme sürecinde merkezi bir rol oynar ve bu da PRF'yi greft materyali kullanımında avantajlı hale getirir. Trombosit büyüme faktörleri, klinik uygulamalar için kullanılabilen, iyi bilinen bir sitokin kaynağıdır. Birçok çalışmada, PRF'nin kemik grefti veya kemik defekti iyileşmesinde kemik rejenerasyonu üzerinde doğrudan veya dolaylı etkileri olduğu tespit edilmiştir. PDGF ve TGF salınımı osteoblast hücrelerinin proliferasyonu ve farklılaşmasını tetikler. VEGF, osteoblastlar ve osteojenik hücreler üzerinde doğrudan kemotaktik ve mitojenik etkilere sahiptir (Yoon ve ark., 2014; Knapen ve ark., 2015; Kökdere ve ark., 2015). Ayrıca, PRF'nin fibrin mimarisi, hücre göçü ve anjiyogenez için mükemmel bir yapı iskelesi oluşturur. Bu yapı, osteoblast yapışmasını ve kolajen protein üretimini artırır. Aynı zamanda, PRF, büyüme faktörleri ve sitokinler için bir rezervuar yapı sağlar ve 7 gün boyunca yavaş salınımları devam eder. PRF greft materyali olarak kullanılırken ne pıhtılaşma faktörlerine, ne sıgır trombinine, ne de başka herhangi bir jelleştirici madde kullanılmasına gerek kalmaz (Yoon ve ark., 2014; Knapen ve ark., 2015). Zar ve fibrin yapısından dolayı kullanılan bölgeye kolaylıkla uygulanabilir. Rejenerasyonu hızlandırması, kolay temin edilmesi ve otojen olması sebebiyle greft materyali olarak birçok avantajı vardır. Tek başına veya otolog ve allojen greftlerle birlikte kullanılabilir. Uygulandığı bölgede, inflamasyonun düzenlenmesinde ve enfeksiyonun önlenmesinde rol oynadığı da düşünülmektedir (Yoon ve ark., 2014; Kim ve ark., 2014; Knapen ve ark., 2015; Kökdere ve ark., 2015).

2.18.4. Seramik

Seramikler, kristal yapıları oluşturmak için metalik olmayan tuzların ısıtılma işlem sürecinden geçirilmesiyle üretilen inorganik bir materyaldir. Kemik oluşumu için bir yapı iskelesi sağlarlar ve kırıklardaki boşlukları doldurmak veya vida tutma gücünü artırmak için kullanılırlar. Kalsiyum fosfat, hidroksiapatit veya trikalsiyum fosfatın sentetik kombinasyonlarıdır. Yüzey özellikleri biyolojik olarak uyumludur ve kemik büyümesini destekler. Bu nedenle, bu seramikler biyoseramik olarak adlandırılır. Kimyasallara ve ısıtılma işlemlere bağlı olarak, ortaya çıkan malzemeler farklı sertlik ve kırılabilirlik özelliklerine sahip olabilir. Bu aynı zamanda, osteojenik hücrelerin bağlanma, çoğalma, kemik oluşturan hücrelere farklılaşma ve kemik matriksi üretme yetenekleriyle ilgili olan serum bileşenlerinin emilimini de etkiler. Seramikler genellikle

granüller, gözenekli bloklar ve çimentolar halinde oluşturulur. Bir biyoseramik oluşumunun anahtarı, kemik ve mikro damar sisteminin iç büyümesine izin veren birbirine bağlı gözenekliliktir. Osteoprogenitör hücre infiltrasyonu için 300 ila 500 µm gözenek boyutları ideal olarak kabul edilir. Bu nedenle, bir kemik grefti ikamesi olarak bir seramiğin etkinliğini etkileyen en önemli faktör, kimya, ısı işlem ve özel fiziksel özelliklerin birleşimidir. Biyoseramiklerin, osteojenik veya osteoindüktif özellikleri yoktur. Ancak, doğal kemik dokusuna kısmen entegre olma, osteoblast farklılaşması, osteoblast büyümesini ve inorganik matriks birikimini uyarma yetenekleri olduğu gösterilmiştir (Kraus ve Martinez, 2018; Hayashi ve ark., 2019; Haugen ve ark., 2019).

2.18.5. Biyocam

Biyoaktif cam, bir grup sentetik silikat bazlı seramik anlamına gelir. Cerrahi bir bölgeye implante edildiğinde, silikon dioksit (SiO_2), sodyum oksit (Na_2O), kalsiyum oksit (CaO) ve fosfor pentoksit (P_2O_5) tarafından doğrudan canlı dokulara bağlanan sentetik kemik greftidir. Potasyum oksit (K_2O), magnezyum oksit (MgO) ve borik oksit (B_2O) eklenerek daha kararlı bir bileşene de dönüştürülmüştür. Ana bileşeni olan silikat, ağırlığının% 45-52'sini oluşturur (Wang ve Yeung, 2017). Biyocam, konakçı kemik arasında güçlü bir fiziksel bağ sağlar ve mekanik olarak seramiğe nazaran daha güçlüdür. Bu kemik bağlama özelliği sayesinde, greftlemenin ardından vücut sıvılarına maruz kaldığında silikon iyonları sızar ve birikir. Ardından, biyocam yüzeyinde hidroksiapatit kristallerinin oluşmasını sağlar. Bu ince hidroksiapatit kristalleri, proteinleri emer ve osteoprogenitör hücreleri çeker. Uzun süreli implantasyonda adım adım kemiğe dönüşme işlemiyle kısmen kemik ile değiştirilir. İmplantasyonun ilk iki haftasındaki gözeneklilik ve göreceli hızlı emilim oranı sayesinde, yeni kemiğin birikmesini takiben neovasküler bir içe büyümeye izin verir. Ancak, biyocam kırılgan bir yapıya sahiptir ve çatlak fiksasyonlarında kullanılamazlar. Bu nedenle, büyüme faktörleri ile kombine edildiğinde esas olarak periodontal kusurları onarmak için kullanılırlar. Aynı zamanda, otojen kemik grefti genişleticisi olarak da tercih edilirler (Wang ve Yeung, 2017; Hayashi ve ark., 2019).

2.18.6. Polimer

Polimerler, kovalent bağlarla bağlanan, kontrol edilebilen, ayarlanabilen, biyomekanik ve biyobozunur özelliklere sahip, kemik dokusu biyomateriyalıdır. Gözeneklilik, fizyokimyasal yapı ve immünolojik yan etkiler açısından daha iyi kontrol edilebilirler (Hayashi ve ark., 2019; Haugen ve ark., 2019). Kemik dokusu rejenerasyonunda en çok incelenen sentetik polimerler, polilaktik asit (PLA), polikaprolakton ve poliglikolik asit gibi alifatik polyesterlerin yanı sıra bunların kopolimerleri ve türevleridir. Bu polimerler, in vivo hidrolizle olurlar ve tedavi edilen belirli kemikteki mekanik taleplere göre farklı şekillerde kolaylıkla uyarlanabilirler. Uygulandıkları bölgede osteokondüktif yapı iskelesi oluştururlar. Bu nedenle, osteojenik ve osteoindüktif greftlerle birlikte kullanılması tavsiye edilir. Ancak, sentetik polimerler, osteokondüktivite, absorpsiyon zamanlaması ve lokal pH değişiklikleri hakkında hala bazı olumsuzluklar da göstermektedir. Ek olarak, tüm polimerlerin yüzeyleri, düşük hücre bağlanma kapasitesine sahiptir (Haugen ve ark., 2019).

2.19. KIRIK SAĞALTIMINDA DÜŞÜK ENERJİLİ LAZER UYGULAMASI

Düşük seviyeli lazer tedavisi, lazer ışının, kırmızı ve kızılötesi spektrumlarının canlı dokulara uygulanmasıdır. Bu lazerler, hücrel aktiviteyi arttırmak için kullanılır ve terapötik etkilidirler. Dokularda, 0,5-1°C (derece santigrat) arasında ısı artışına neden olduklarından termal etkileri yoktur (Miller, 2017; Renwick ve ark., 2018). Düşük enerjili lazerler, Helyum-Neon (He-Ne) lazer ya da yarı iletken diyot lazerler olarak Galyum-Alüminyum-Arsenid (Ga-Al-As) ve Galyum-Arsenid (Ga-As) lazerler olarak mevcuttur. Düşük seviyeli lazerlerin güç yoğunlukları, 1 mW (miliwatt)/cm²(santimetre kare) ile 5 W (Watt)/cm² (Lazer Güç Verimi/Işık Alanı) arasında, dalga boyları ise, 600 ila 1000 nm (nanometre) arasında değişmektedir. Yayıdıkları lazer ışığının, miktarı veya birimi ise “foton” olarak adlandırılmaktadır. Düşük enerjili lazer tedavi süreleri, tipik olarak 10 saniye ile 10 dakika arasında değişir. Düşük seviyeli lazerlerin kırık iyileşmesindeki sonuçları, ışınlama parametrelerine, dalga boyuna, güç yoğunluğuna ve ışınlama süresine bağlıdır. Genellikle, bunlar "doz" olarak adlandırılır ve enerji (Joule, J) veya enerji yoğunluğu (J/cm²) olarak ifade edilir. Düşük seviyeli lazerlerin ortopedik problemlerde uygulanması sırasında, 810 ile 830 nm arasındaki dalga boylarında ve 6 ile 10 J arasındaki dozlarda kullanılması tavsiye edilir. Lazer ışını, 6–10 J/cm²'lik bir

hedef enerji yoğunluğu ile uygulandığında, sadece kırık alanın kendisini değil, aynı zamanda birkaç santimetrekairelik bitişik normal kemiği de içermelidir (Chang ve ark., 2014; Miller, 2017). Aynı zamanda, lazer ışını uygulandığı bölgeye dik bir şekilde yönlendirilmelidir. Lazer tedavisi hayvan dokusu üzerinde, inflamasyonu azaltarak, ağrıyı azaltarak ve iyileşmeyi hızlandırarak üç geniş etki gösterir. Bu terapi, noninvaziv, hızlı, basit ve ağrısızdır. Birçok türde, osteoartrit, cerrahi yaralar, kırıkların sağaltımı dahil olmak üzere birçok durumda yara iyileşmesini, kırıldak ve kemik iyileşmesini arttırdığı tespit edilmiştir. Polarizasyon etkisiyle, doku stimülasyonuna neden olurlar. Bu stimülasyon sayesinde, hücre, vasküler yapı, interstisyel doku ve immün sistem moleküllerine enerji verirler (Luger ve ark., 1998; Chang ve ark., 2014; Miller, 2017). Düşük enerjili lazerler, deri altında 5-6 cm mesafedeki kemik, eklem ve kas gibi hedef dokuya etki edebilir. Yakın lazer ışınının ilk etkisi ise adenozin trifosfat (ATP), reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrik oksit (NO) üretiminin uyarılmasıdır. Doku stimülasyonu etkisi sayesinde hücresel seviyede mitokondriler tarafından fotonlar absorbe edilir. Mitokondriler tarafından absorbe edilen fotonlar ATP'ye çevrilir ve sitoplazmik hidrojen yoğunluğunun artmasına neden olur. Artan ATP miktarı fibroblastların aktivitesini de artırır. Aynı zamanda, lazer ışını kırık bölgesinde, kırmızı kan hücrelerinin, makrofajların, kondrositlerin ve osteoklastların aktivitesini de artırır. Vaskülarizasyondaki artış ile birlikte daha hızlı kemik dokusu oluşumunu uyarır. Osteoblastik hücrelerin proliferasyonu, farklılaşması ve kalsifikasyonu üzerinde olumlu biyolojik etkiye sahiptirler (Luger ve ark., 1998; Chang ve ark., 2014; Boyraz ve Yıldız, 2017; Miller, 2017; Smith, 2017; Kraus ve Martinez, 2018; Renwick ve ark., 2018).

2.20. KIRIKLARDA BÜYÜME FAKTÖRLERİ KULLANIMI

2.20.1. Kemik Morfojenik Proteini (BMP)

Kemik morfojenik proteini, dönüştürücü büyüme faktörü ailesine ait olan doğal olarak oluşan bir protein grubudur. Büyüme ve farklılaşma faktörlerinin bir parçasıdır. BMP'lerin en az 20 farklı alt tipi tanımlanmıştır. En yoğun olarak çalışılanlar BMP-2, BMP-4 ve BMP-7 olmuştur. Bu kemik morfogenetik proteinleri, benzer reseptör afinitesine ve hücre sinyal mekanizmalarına sahiptir. Bunlar anjiyogenez, progenitör ve kök hücre göçü, kök hücre proliferasyonu, farklılaşması ve olgunlaşmasının güçlü indükleyicileridir. Net güçlü etkisi, osteoindüksiyon ve osteopromosyondur (Martinez

ve Walker, 1999; Arthurs, 2016; Wang ve Yeung, 2017; Hayashi ve ark., 2019). Kemik morfojenik proteinlerinin ana işlevi, farklılaşmamış mezenkimal hücrelerin doza bağlı bir şekilde osteoprogenitör hücrelere, kondroblastlara ve osteoblastlara dönüşümünü indüklemektir. Kemik morfojenik proteinleri, kemikten izole edilir. Hem in vitro hem de in vivo yeni kemik oluşumunu ve kırıkta oluşumunu indükleyebilir. BMP'lerin ticari olarak temin edilebilen formları, etkinliği arttırmak amacıyla her zaman kollajen, allogreft veya hatta otolog kemik grefti gibi bir osteokondüktif taşıyıcı ile birleştirilir. Klinik olarak, implantları kaplamak ve kemiğe bağlanmayı arttırmak için kemik greftlerine alternatif olarak gecikmiş kaynamama olan ve kaynamayan kırıklarda kemik iyileşmesinin uyarılması için tercih edilirler (Martinez ve Walker, 1999; Denny ve Butterworth 2000; Deev ve ark., 2015; Arthurs, 2016; Wang ve Yeung, 2017; Kraus ve Martinez, 2018; Hayashi ve ark., 2019).

2.20.2. Dönüştürücü Büyüme Faktörleri (TGF, TGF- β , TGF-13)

Dönüştürücü büyüme faktörleri, normal hücrel fizyolojiye ve doku embriyogenezine aracılık ettiği gösterilen çok işlevli büyüme faktörleridir. Özellikle kemik, trombosit ve kırıkta yaygın olarak bulunurlar. Makrofajlar için güçlü bir kemotaktik faktör olmanın yanı sıra, kondrositler, osteoblastlar ve osteoklastlar gibi kemik mezenkimal öncü hücrelerin proliferasyonu ve metabolik aktivitesi kontrolü dahil olmak üzere geniş bir hücrel aktiviteye sahiptirler. Bu nedenle, farklı zamanlarda kırık iyileşmesi ve doku farklılaşmasını yönlendirmede önemli bir rolleri vardır (Martinez ve Walker, 1999; Kraus ve Martinez, 2018).

2.20.3. Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)

Fibroblast büyüme faktörleri, embriyolojik gelişim ve kemik iyileşmesinde rol oynayan polipeptit yapıdaki büyüme faktörleridir. Mezenkimal kök hücrelerin anjiyogenezinde ve proliferasyonunda kritik bir role sahiptirler. Erişkinlerde en yaygın bulunan fibroblast büyüme faktörleri, FGF-1 ve FGF-2'dir. Bu büyüme faktörleri sadece mezenkimal kök hücreler ve osteoblastik hücreler değil aynı zamanda epitel hücreler, miyositler ve kondrositlerin farklılaşması, çoğalması ve olgunlaşmasında görevlidirler. Bu nedenle, vasküler, sinir ve iskelet sistemlerinin gelişiminde rol alırlar. Aynı zamanda, fibroblast büyüme faktörleri kırık iyileşmesinin ve anjiyogenezin erken aşamalarında aktiftirler ve

kırık onarımının başlamasını uyarırlar. Fibroblast büyüme faktörünün taze kırıklara doğrudan enjeksiyonu ile, iyileşmeyi hızlandıran ve kırık kemiğe mekanik stabilite sağlayan kallus oluşumunu uyardığı tespit edilmiştir (Radomsky ve ark., 1998; Kraus ve Martinez, 2018).

2.20.4. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri (IGF)

İnsülin benzeri büyüme faktörü, iskelet gelişiminde kritiktir ve belirgin anabolik etkilere sahiptir. Büyüme hormonu salgılayan hormon, hipotalamus tarafından üretilir ve hipofiz bezinin ön lobu tarafından büyüme hormonu üretimine neden olur. Büyüme hormonu dolaşım yoluyla, hedef hücrelerin insülin benzeri büyüme faktörünü salınması için, uyarıldığı kemiklere doğru hareket eder. Kemik uzamasını kolaylaştırmak için büyüme hormonu ile birlikte insülin benzeri büyüme faktörüne ihtiyaç vardır. İnsülin benzeri büyüme faktörünün hücrel çoğalmayı teşvik etmek için yerel olarak hareket ettiği düşünülmektedir. Osteoblastların metabolik aktivitesinde bir proliferasyona ve artışa neden olur ve bu, osteokalsin üretiminin artmasıyla sonuçlanır. Osteokalsin, vücutta en bol bulunan kollajenöz olmayan proteindir ve osteoklastik aktivite için spesifik bir belirteçtir. Kemikteki osteokalsinin birincil işlevi, kemik olgunlaşmasının düzenlenmesi ve kemik matriksinin mineralizasyonudur. Ancak, insülin benzeri büyüme faktörü kemik iyileşmesinde aktif gibi görünse de, eksojen takviyenin kemik iyileşmesini veya uzun kemiklerin yenilenmesini etkilediğini gösteren önemli bir kanıt yoktur (Martinez ve Walker, 1999; Kraus ve Martinez, 2018).

2.20.5. Trombositten Türetilen Büyüme Faktörü (PDGF)

Trombositten türetilen büyüme faktörü, trombositlerin alfa granülleri tarafından salınır. Kemik matriks apozisyonunu, doza bağımlı bir şekilde artırır ve kemik oluşumunu uyandırabilir. Kırık iyileşmesini başlatmaya yardımcı olabilecek aktif trombositler içerir. Bu faktörün lokal ve kontrollü uygulanması, kırık iyileşmesini uyarmada etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak, trombositten türetilen büyüme faktörünün kırık iyileşmesindeki rolü açıkça tanımlanmamıştır (Bordei, 2011; Kraus ve Martinez, 2018).

2.20.6. Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF)

Vasküler Endotel Büyüme Faktörü, biyolojik olarak aktif protein ailesindendir. Epitel dahil tüm vücut dokularının hücreleri tarafından üretilirler. Üç tip VEGF reseptörü vardır. Tip 1 ve 2 anjiyogenezde rol oynar. Tip 3 ise lenfatik damarların oluşumunda rol alır (Haugen ve ark., 2019). Kırık bölgesindeki lokal vaskülerite, kemik rejenerasyonunu etkileyen en önemli parametrelerden biri olarak kabul edilir. VEGF, kırık kemiğin, iyileşme sürecinin başlangıcında hematomdan salınır. Hipoksi ortamında vasküler istilayı indüklemek için endotel hücrelerinin gelişimini destekler. Endoteliyositlerin ve bunların progenitör hücrelerinin aktivasyonunu, göçünü, proliferasyonunu ve farklılaşmasını indükler. Hücre içi etkileşimlerin modülasyonu ve vasküler geçirgenlikteki artış ile birlikte hücre sağkalımını artırır. Önce kılcal benzeri yapılar oluşturur ve daha sonra olgun damarlara yeniden biçimlendirir. Hem primer hem de sekonder osteogenezde, sırasıyla fibröz veya kıkırdak dokulara dönüşen damarlar, yerleşik hücrelerin osteoblastlara farklılaşması için gerekli koşulları sağlar. Bu nedenle, VEGF dolaylı bir osteoindüktif faktör olarak da kabul edilmektedir. Sonuç olarak, yeni kemik oluşumunu kolaylaştıran kallus ve kan damarı istilasını teşvik eder. Anjiyogenez aracılı etkisinin yanı sıra, hem embriyogenezde hem de doğum sonrası gelişim döneminde osteoblastik farklı hücreler üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir (Wang ve Yeung, 2017; Haugen ve ark., 2019).

2.21. KIRIKLARDA MEZENKİMAL KÖK HÜCRE KULLANIMI

Mezenkimal kök hücreler, osteoblastlar ve osteoklastlar dahil olmak üzere kırık iyileşmesinde önemli olan hücre soylarına farklılaşabilen pluripotent hücrelerdir. Aynı zamanda mezenkimal kök hücreler, kondrositlere, tenositlere, adipositlere ve miyoblastlara da farklılaşabilirler. Kök hücre popülasyonları, hayvanlarda çeşitli dokularda korunur. En erişilebilir olan mezenkimal kök hücre kaynakları, periosteum, kemik iliği, kan, kas, sinovyum veya yağ dokusudur. Kök hücre sayısı yaşla birlikte azalır. Ancak, kök hücreler yaşam boyunca mevcuttur, alınabilir, izole edilebilir ve üretilebilirler. Bu nedenle, mezenkimal kök hücreleri, osteoblastik soyları takip etmek için in vitro veya in vivo olarak manipüle etmek mümkündür. Öncelikle, periosteum, kemik iliği, kan, kas, sinovyum veya yağ dokusundan kök hücreler alınır. Daha sonra laboratuvarında kültürlenir ve farklılaşmış çoğalmaları için uyarılır. Bu farklılaşmış

mezenkimal kök hücreler hastaya implante edildiklerinde, osteogenez için canlı hücreleri, osteokondüksiyonu ve osteopromosyonu en üst düzeye çıkarırlar. Ayrıca, osteoindüksiyon için büyüme faktörleriyle birlikte hareket ederler. Bu teknikle uygulanan kök hücreler, immünojenik olmama avantajına sahiptir ve hastalığı iletmemelidir (Arthurs, 2016; Kraus ve Martinez, 2018; Hayashi ve ark., 2019).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya, Erciyes Üniversitesi (ERÜ) Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 16.03.2019 tarih ve 19/075 sayılı izni ile başlanmıştır. Çalışma, ERÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) tarafından onaylanmış ve BAP birimi tarafından fon desteği sağlanarak gerçekleştirilmiştir (Proje Kodu: TDK-2019-9517). Çalışma prosedürleri, ERÜ Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (DEKAM) bünyesinde yürütülmüştür. Elde edilen numunelerin histopatolojik incelemesi ise, Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında yapılmıştır.

3.1. Hayvan Materyali

Çalışmanın hayvan materyalini 40 adet 6 aylık, 2-4 kg (kilogram) ağırlığındaki (2.243 ± 0.67) Yeni Zellanda cinsi tavşanlar oluşturdu. Dişilerdeki hormonal aktivitenin kırık iyileşmesi üzerine etkileri nedeniyle erkek tavşanlar tercih edildi. Çalışmaya, ön klinik muayenesi yapılan ve tamamen sağlıklı olduğu tespit edilen tavşanlar dahil edildi. Çalışma boyunca, tüm tavşanlar ERÜ DEKAM bünyesindeki tekli kafeslerde barındırıldı. Tavşanların beslenmesi, ad-libitum olarak gerçekleştirildi ve anestezi öncesi hariç herhangi bir yem kısıtlaması yapılmadı. Tavşanlar, çalışma boyunca 12 saat aydınlık 12 saat karanlık uygulaması altında, $21 \pm 1^\circ\text{C}$ ortam sıcaklığında ve $\%50 \pm 1$ nem ortam oranı olacak şekilde standart koşullarda barındırıldı.

3.2. Gruplar

Çalışmaya dahil edilen tavşanlar rastgele seçilerek gruplara dahil edildi. Tavşanlar, her bir grupta 8 tavşan olmak üzere toplam beş gruba ayrıldı.

Kontrol (Grup I) Grubu: Sağ tibia diafizinde deneysel oluşturulan kırık bölgesine, greft materyali implante edilmedi ve kırık iyileşmesini etkileyecek herhangi bir tedavi protokolü uygulanmadı.

Lazer (Grup II) Grubu: Sağ tibia diafizinde deneysel oluşturulan kırık bölgesi greft materyali uygulanmadan kapatıldı. Kırık bölgesinin 3.5 cm² 'lık alanını içine alacak şekilde, postoperatif 4 hafta (30 gün) boyunca düşük enerjili lazer 10 J/cm² enerji yoğunluğunda uygulandı.

Kemik İliği (Grup III) Grubu: Sağ tibia diafizinde deneysel oluşturulan kırık bölgesine, tavşanların sol tibia proksimalinden aspire edilen 1ml kemik iliği aspiratı uygulandı.

β- Trikalsiyum Fosfat (β-TCP, Suprabone Kemik Grefti, Grup IV) Grubu: Sağ tibia diafizinde deneysel oluşturulan kırık bölgesine, tavşanların sol tibiasından aspire edilen kemik iliği aspiratı ve 2 gr β-TCP greft materyali karışımı uygulandı.

Trombositten Zengin Fibrin (TZE, PRF, Grup V) Grubu: Sağ tibia diafizinde deneysel oluşturulan kırık bölgesine, tavşanların a. auricularis centralis'ten alınan kan serumundan elde edilen Trombositten Zengin Fibrin materyali uygulandı.

Operatif müdahale sonrası 12. haftada, tüm gruptaki tavşanlara, 100 mg (miligram)/kg dozunda intravenöz (İV) olarak NA-pentobarbital (Penbital 400 mg, Bioveta, Ankara, Türkiye) uygulaması yapılarak, ötenazi işlemleri gerçekleştirildi.

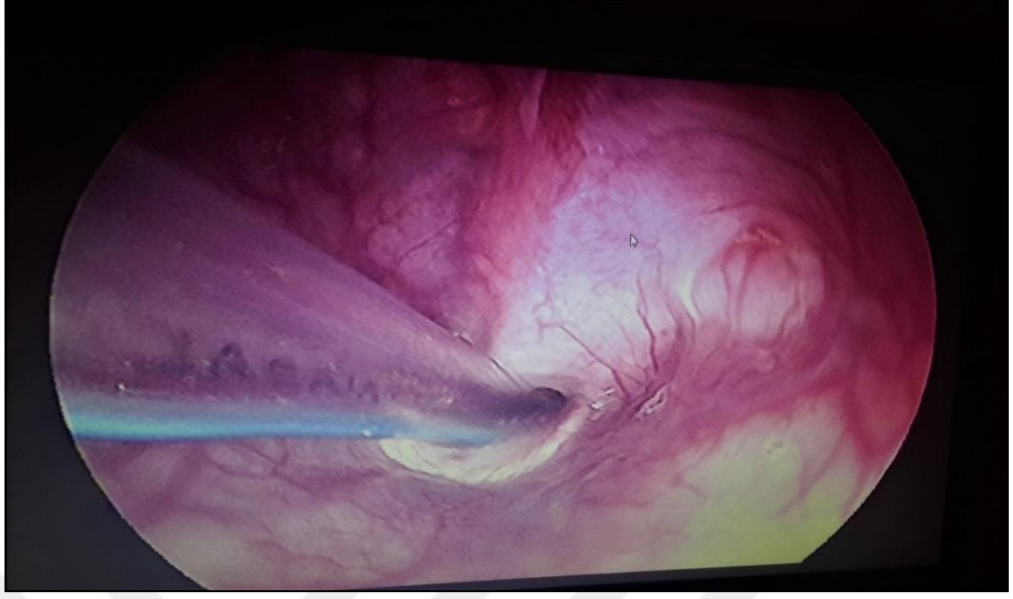
3.3. Anestezi Protokolü

Operatif müdahale öncesi tüm denekler 12 saat boyunca aç bırakıldı. Anestezi öncesi tüm tavşanların vücut ağırlıkları, vücut ısıları, solunum ve nabız sayıları not edildi. Genel klinik muayeneler sonucunda sağlıklı olmadığı tespit edilen denekler çalışmaya dahil edilmedi. Klinik muayene sonucunda sağlıklı olduğu tespit edilen tavşanlara preanestezik olarak 5 mg/kg dozunda Ksilazin-HCL (Rompun %2, Bayer, Kiel, Almanya) intramusküler (İM) olarak uygulandı. Premedikasyon sonrası anestezi indüksiyonu için, 35 mg/kg dozunda Ketamin-HCL (Ketasol %10, Richter Pharma AG, Wels, Avusturya) İM olarak enjekte edildi.

Anestezi indüksiyonundan sonra laringoskop eşliğinde 2 mm çapında kafli endotrakeal tüp (Bıçakcılar, İstanbul, Türkiye) ile tavşanların entübasyon işlemi yapıldı. Entübasyon işleminin laringoskop ile yapılamadığı durumlarda endoskop cihazı (Eickemeyer, Eick View 150 LED Pro 2 Video Endoscope, Tuutlingen, Almanya) eşliğinde entübasyon işlemi gerçekleştirildi (Şekil 3.1-Şekil 3.2). Entübasyon tüpünün başarılı bir şekilde yerleştirilmesinden sonra tavşanlar inhalasyon anestezi cihazına (ANS 200 V Graphic Screen Anaesthesia Workstation, Atese Medikal, Ankara, Türkiye) bağlanarak % 2-3 sevofloran (Sevorane Likid %100, AbbVie, Queenborough, İngiltere) ile operasyon boyunca genel anestezinin sürekliliği sağlandı (Şekil 3.3). Anestezi esnasında oluşabilecek komplikasyonlara karşı ameliyat boyunca tavşanların kalp ve solunum hızları düzenli olarak monitör ile takip edildi.



Şekil 3.1. Endoskopi cihazı



Şekil 3.2. Endoskop eşliğinde endotrakeal tüpün yerleştirilme işlemi

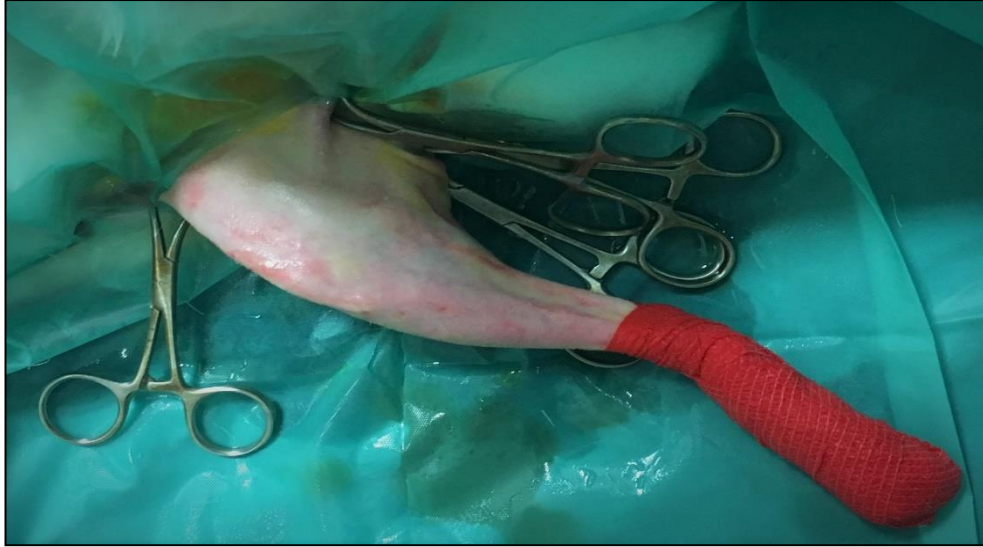


Şekil 3.3. ANS anestezi cihazı

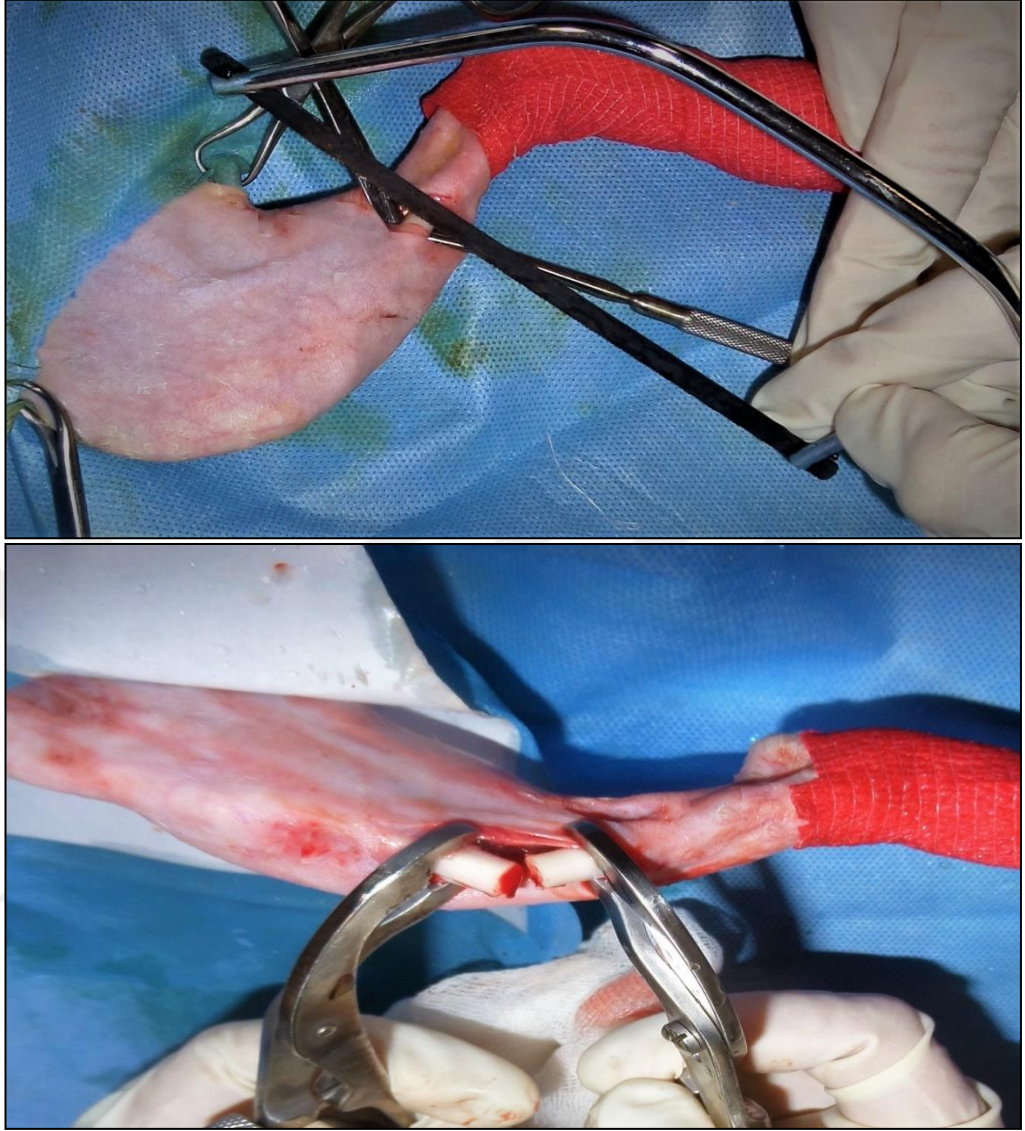
3.4. Operatif Müdahale

3.4.1. Tibia Üzerinde Kırık Oluşturulması

Deneklerin sağ ekstremitesi, koks-femoral eklem düzeyinden başlanarak tarsal eklem düzeyine kadar traş edildi. Tavşanlar, sağ ekstremiteleri altta kalacak şekilde latero lateral (LL) pozisyonda, operasyon masasına yerleştirildi. Operasyon sahası % 70 alkolle ve polivinil pirolidin-iyot (Batticon Adeka, Samsun, Türkiye) ile silinerek dezenfeksiyon işlemleri yapıldı ve operasyon bölgesi steril hale getirildi (Şekil 3.4). Operasyon kurallarına uygun bir şekilde, sağ bacak tibia bölgesine medio lateral (ML) olarak 3 cm uzunluğunda deri ensizyonu yapıldı. Deri altındaki crural fascia ensize edilerek m. tibialis cranialis ve m. fleksor digotorum profundus pars medialis kasları serbestleştirildi. A. ve v. saphena medialis damar ağı korunarak kaslar retrakte edildi ve korpus tibia'ya ulaşıldı. Bölgeye ulaşıldıktan sonra, tibianın orta diafiz kısmına proximal ve distal olmak üzere, kemik tutucu pensler yerleştirildi. Kemik tutucu penslerin arasındaki orta noktadan, 5 mm (milimetre) çapındaki kemik testeresi kullanılarak tüm kortikal kemik boyunca tam kat transversal kesi yapılarak kırık oluşturuldu (Şekil 3.5). İşlem sırasında termal kemik nekrozunu önlemek için serum fizyolojik ile irrigasyon işlemi gerçekleştirildi.



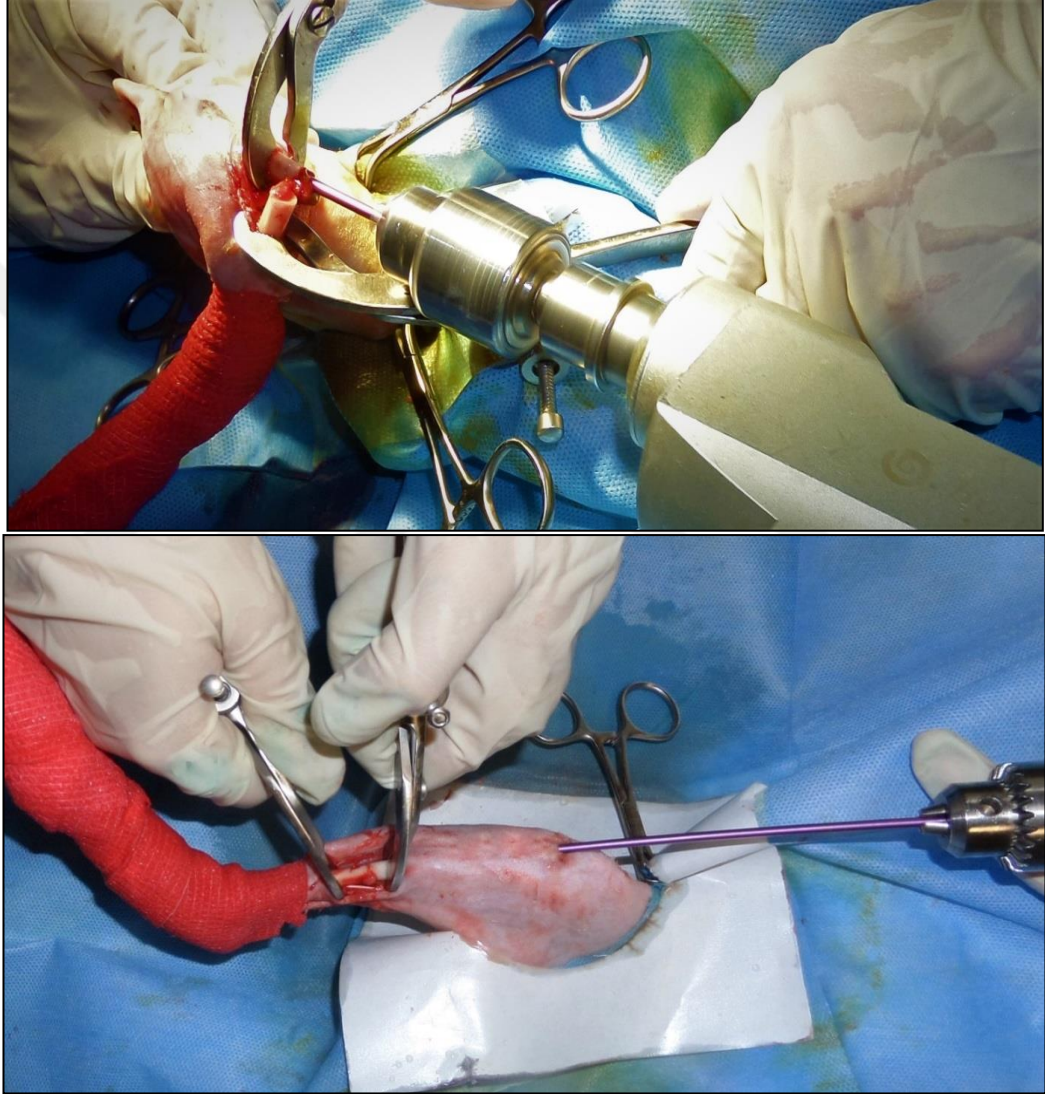
Şekil 3.4. Tibiada kırık oluşturulacak bölgenin operasyona hazırlanması



Şekil 3.5. Sağ tibia diafizinde kırık oluşturulması

Tibiada deneysel olarak oluşturulan kırık, 3 numara (3x250 mm) titanyum yivsiz Steinmann pini retrograd olarak yönlendirilerek, intramedüller pin ile fikse edildi. Steinmann pin, önce proximal fragmente yönlendirilerek tüberositas tibia düzeyinden kemik dışına çıkması sağlandı. Daha sonra, kırık hattı fikse edildi ve pin distal fragmente doğru yönlendirilerek kırık stabilizasyonu sağlandı (Şekil 3.6). Proximal tibia düzeyindeki deri dışında kalan pin ucu ise, pin kesme makası kullanılarak kesildi. Stabilizasyon işleminden sonra, gruplara göre kırık hattına greft materyali uygulaması yapıldı veya herhangi bir işlem yapılmadan operasyon sahası kapatıldı. Gruplara göre prosedürlerin gerçekleştirilmesinden sonra, operasyon bölgesindeki ensize edilen kaslar,

deri altı bağ doku ve deri 2/0 multiflament poliglikolik asit (PGA, Katsan, İzmir; Türkiye) iplik ile basit sürekli dikiş tekniği ile kapatıldı. Proksimal tibia düzeyinde pinin deri dışına çıkmasına bağlı oluşan defekt bölgesindeki deri ve deri altı bağ doku, yine 2/0 multiflament PGA (Katsan, İzmir; Türkiye) iplik kullanılarak basit ayrı dikiş yöntemi ile kapatıldı.

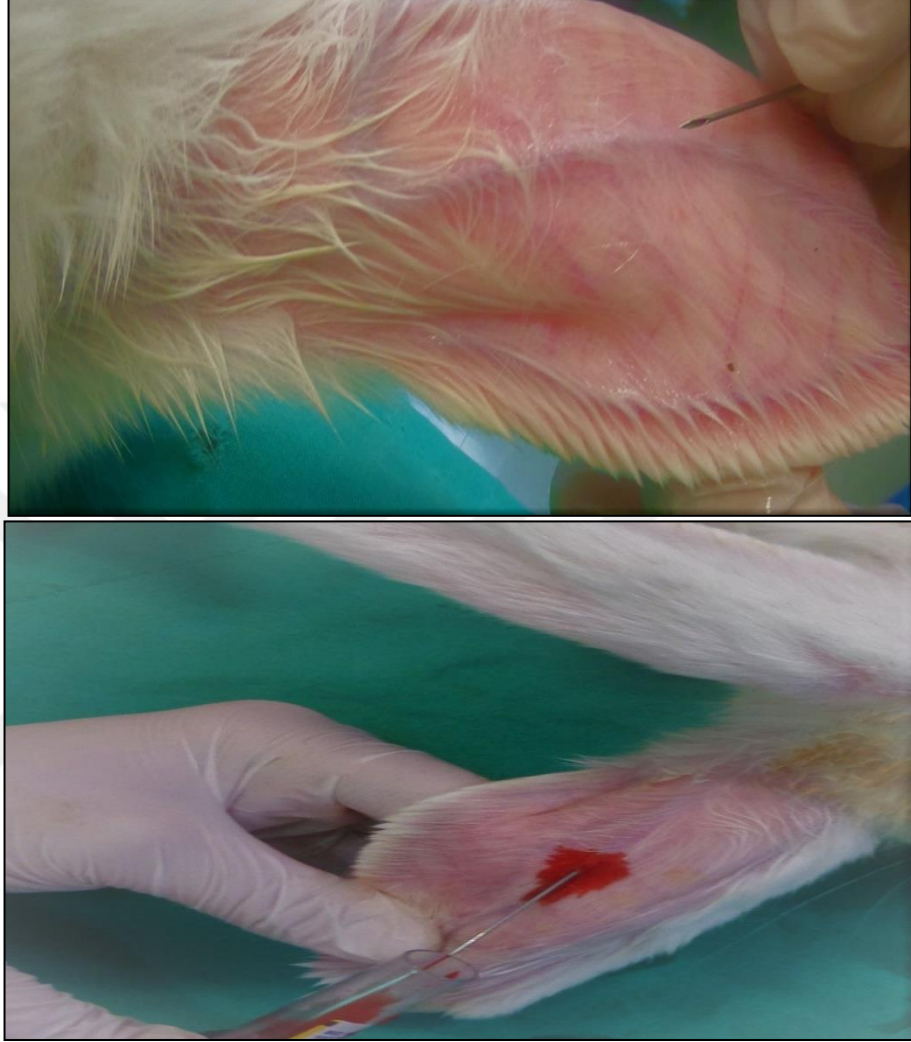


Şekil 3.6. İntramedullar pin ile fiksasyon methodu, retrograd teknik

3.4.2. Trombositten Zengin Fibrin Materyalinin Uygulanması

Operasyon öncesinde tavşanların kulaklarında bulunan a. auricularis centralis'ten 5 cc arteriyel kan, EDTA'sız, kan seperatör jel içeren sarı kapaklı tüplere alındı (Şekil 3.7). Elde edilen kanlar, ERÜ Veteriner Fakültesi Eğitim Uygulama ve Araştırma

Hastanesinde mevcut olan santrifüj cihazıyla (Cence L-500, İstanbul, Türkiye) 3000 rpm devirde, 10 dakika santrifüj edildi (Şekil 3.8).

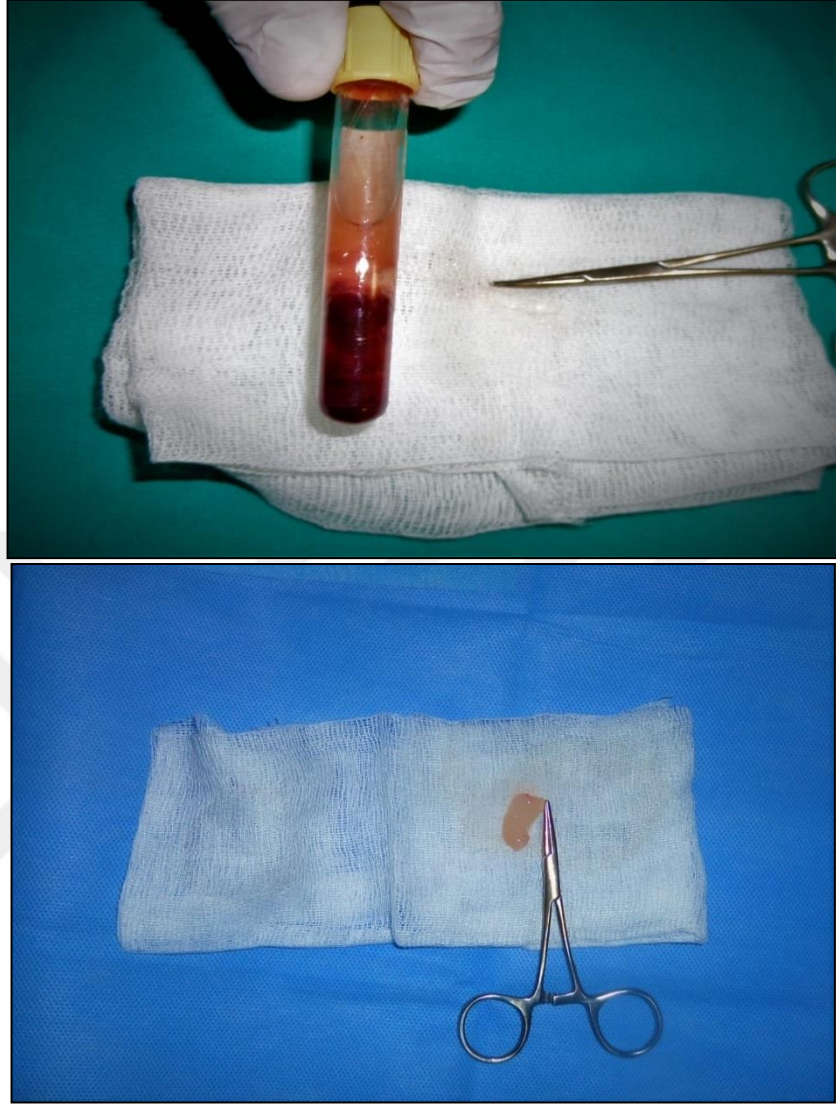


Şekil 3.7. A. auricularis centralis'ten kan alma işlemi

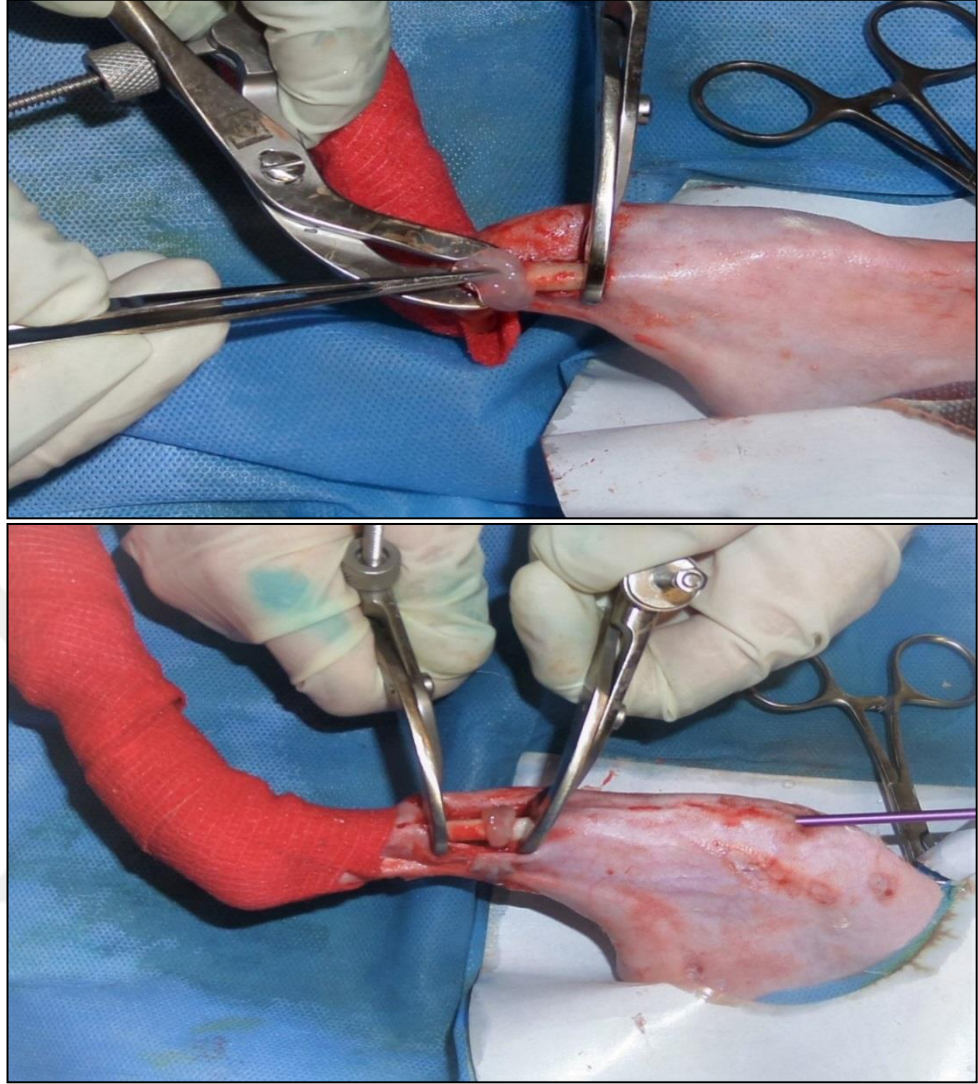


Şekil 3.8. Cence santrifüj cihazı

Santrifüj işlemi sonucunda tüp içerisindeki kan örneği 3 katmana ayrıldı. EDTA'sız tüpün en alt katmanında kırmızı kan hücresi tabakası, en üst katmanında trombositten zengin plazma tabakası ve iki katmanın arasında ise trombositten zengin fibrin membran tabakası elde edildi (Şekil 3.9). Tüpün ortasında yer alan PRF membran tabakası taze olarak uygulanmak üzere steril dişsiz bir pens yardımıyla tüpün içerisinden çıkartılarak gazlı bez arasına alındı ve serum fizyolojik ile yıkanarak yoğun kısım elde edildi. Daha sonra PRF membran sağ tibia kırık bölgesine transplante edildi (Şekil 3.10). Transplantasyon işlemi tamamlandıktan sonra operasyon sahası kapatıldı.



Şekil 3.9. Santrifüj işlemi sonrası PRF membran elde edilmesi

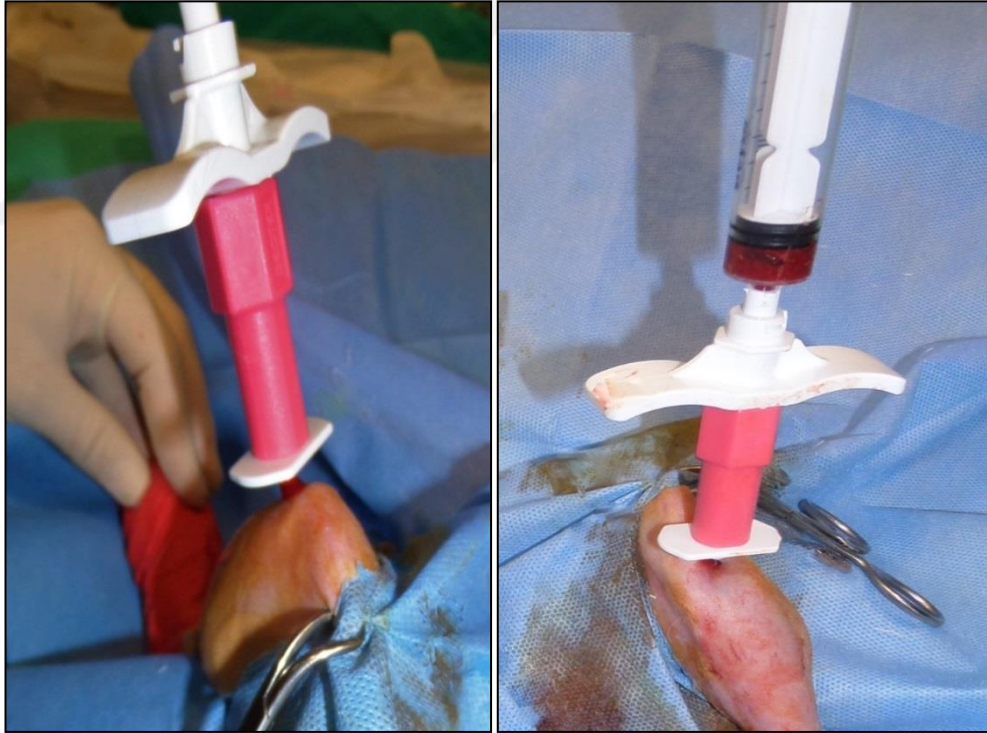


Şekil 3.10. PRF membranının tibia kırık bölgesine transplantasyonu

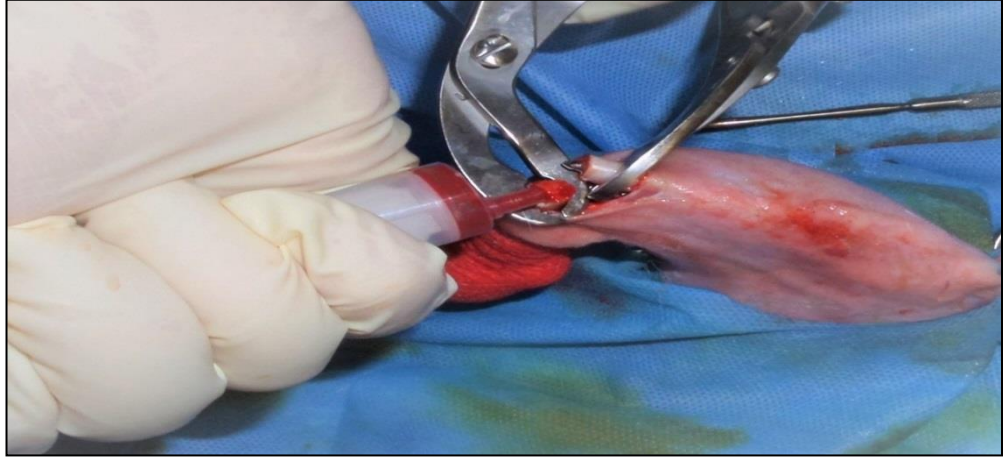
3.4.3. Kemik İliğinin Aspirasyonu ve Bölgeye Uygulanması

Tavşanların, sağ ve sol ekstremiteleri, koks-femoral eklem düzeyinden başlanarak tarsal eklem düzeyine kadar traş edildi. Tavşan dorsal rekümbent pozisyonda, sağ ekstremitte medial yaklaşım için yatay konumda, sol ekstremitte ise, kemik iliği aspirasyonu için operasyon masasına göre dik konuma getirildi. Sağ ekstremitte kırık oluşturulacak bölge ve sol proksimal tibia mediali kemik iliği aspirasyonu için operasyon kurallarına uygun bir şekilde hazırlandı. Önce, sağ ekstremitte kırık oluşturuldu. Daha sonra, asepsi antisepsi kurallarına uygun bir şekilde sol proksimal tibia medialinden kemik iliği aspirasyonu gerçekleştirildi. Genu eklemi 90 derece

fleksiyon pozisyonuna getirilerek, tibianın medial kondilinin inferioru ve tüberositas tibia medialindeki üçgen şeklindeki superior medial yüzey palpasyon ile tespit edildi. Proksimal tibia'daki medial süperior yüzey tespit edildikten sonra steril 18 gauge kemik iliği aspirasyon iğnesi (GEOTEK, Yeniamahalle, ANKARA), bu bölgeye 45 derecelik açıyla konumlandırıldı. İğne ucundaki trokarın yüzeye teması sonrası, dairesel hareketlerle kemik iliği aspirasyon iğnesi tibia medüller kanalına doğru yönlendirildi. Medüller kanala ulaşıldıktan sonra iğnenin trokar ucu çıkarıldı ve aspirasyon iğnesine bir steril enjektör yerleştirildi (Şekil 3.11). Enjektör ile 1ml kemik iliği aspire edildi. Elde edilen kemik iliği, deneysel olarak oluşturulan tibia kırık bölgesine taze olarak transplante edildi (Şekil 3.12). Transplantasyon işleminden sonra trokarın oluşturduğu deri ve deri altı bağ doku defekti, 2/0 multiflament PGA (Katsan, İzmir; Türkiye) iplik kullanılarak basit ayrı dikiş yöntemi ile dikildi ve daha sonra operasyon sahası kapatıldı.



Şekil 3.11. Kemik iliği aspirasyon işlemi



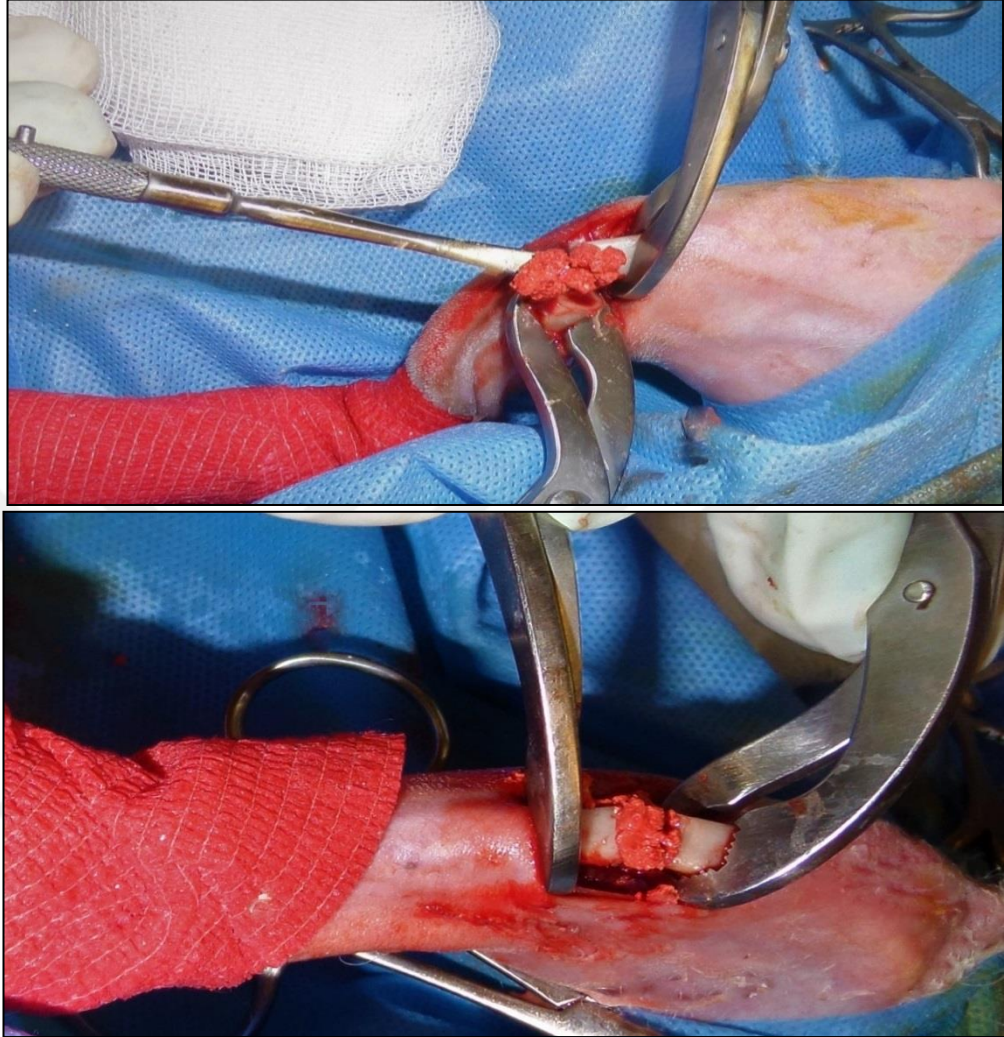
Şekil 3.12. Kemik iliği aspiratının tibia kırık bölgesine transplantasyonu

3.4.4. β -Trikalsiyum Fosfat (Suprabone Kemik Grefti Materyali) Uygulanması

Çalışmada, yukarıda belirtildiği şekilde kemik iliği aspirasyonu gerçekleştirildi. Daha sonra, granüler yapıdaki, radyopak ve rezorbe olabilen β -Trikalsiyum Fosfat (Suprabone, BMT Calsis, Ankara, Türkiye) kemik grefti materyalinden 2 gr kadar steril bir kaba alındı. Steril kaba alınan β -Trikalsiyum Fosfat (Suprabone, BMT Calsis, Ankara, Türkiye) kemik grefti üzerine 1ml kemik iliği aspiratı eklendi ve steril bir pens yardımıyla çözünmesi sağlandı (Şekil 3.13). Daha homojen bir yapı elde edilene kadar, karışımın steril pens yardımıyla karıştırılmasına devam edildi. Elde edilen kemik iliği ve β -Trikalsiyum Fosfat greft materyali karışımı, deneysel olarak oluşturulan tibia kırık bölgesine transplante edildi (Şekil 3.14). İşlem tamamlandıktan sonra, operasyon bölgesi rutin olarak kapatıldı.



Şekil 3.13. Kemik iliği aspiratı ve β -TCP greft materyalinin karıştırılma işlemi



Şekil 3.14. Kemik iliği aspiratı ile β -TCP greft materyali karışımının tibia kırık bölgesine transplantasyonu

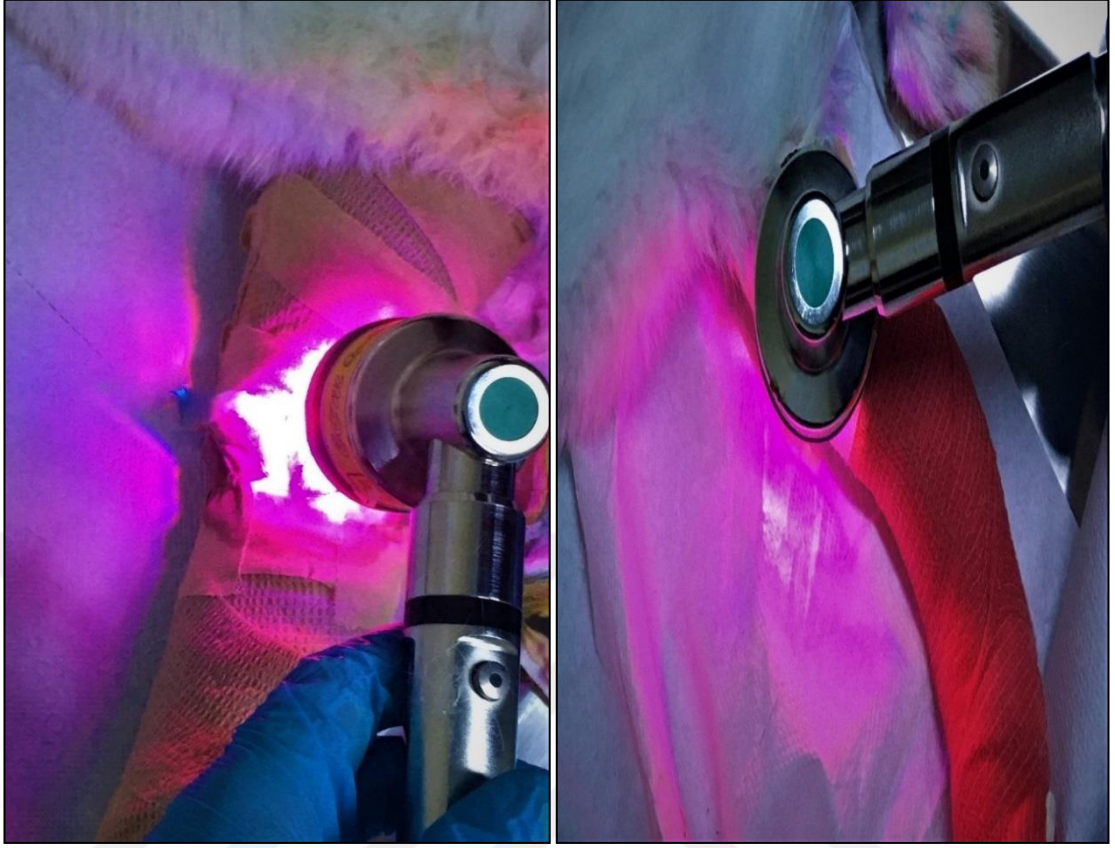
3.4.5. Lazer Uygulaması

Çalışmada, lazer grubunda yer alan tavşanların deneysel olarak sağ diafiz tibial bölgelerinde kırık oluşturuldu. Kırık bölgeye herhangi bir işlem yapılmadı ve kırık fiksasyon işlemi tamamlandıktan sonra yara hattı kapatıldı. Postoperatif 1. günden itibaren başlanarak, 4 hafta (30 gün) boyunca günde bir kez, yara hattı ve operasyon bölgesi çevresine düşük enerjili lazer uygulaması yapıldı. ERÜ Veteriner Fakültesi Eğitim, Araştırma ve Uygulama Hastanesi Cerrahi Anabilim Dalında bulunan Maestro CCM marka düşük enerjili lazer cihazı (Maestro Laser Professional Laser Therapy

Equipment, MediCom, Çek Cumhuriyeti) ile, 10 J/cm^2 enerji yoğunluğunda, 200 mW (Megawatt)/ cm^2 güçte, 830 nm dalga boyunda ve 3,0 hz (hertz) frekansta lazer ışını 5 dakika süresince tibia kırık bölgesindeki $3,5 \text{ cm}^2$ alana uygulandı (Şekil 3.15, Şekil 3.16).



Şekil 3.15. Düşük enerjili lazer cihazı



Şekil 3.16. Tibia kırık bölgesine düşük enerjili lazer uygulaması

3.4.6. Bandaj Uygulaması

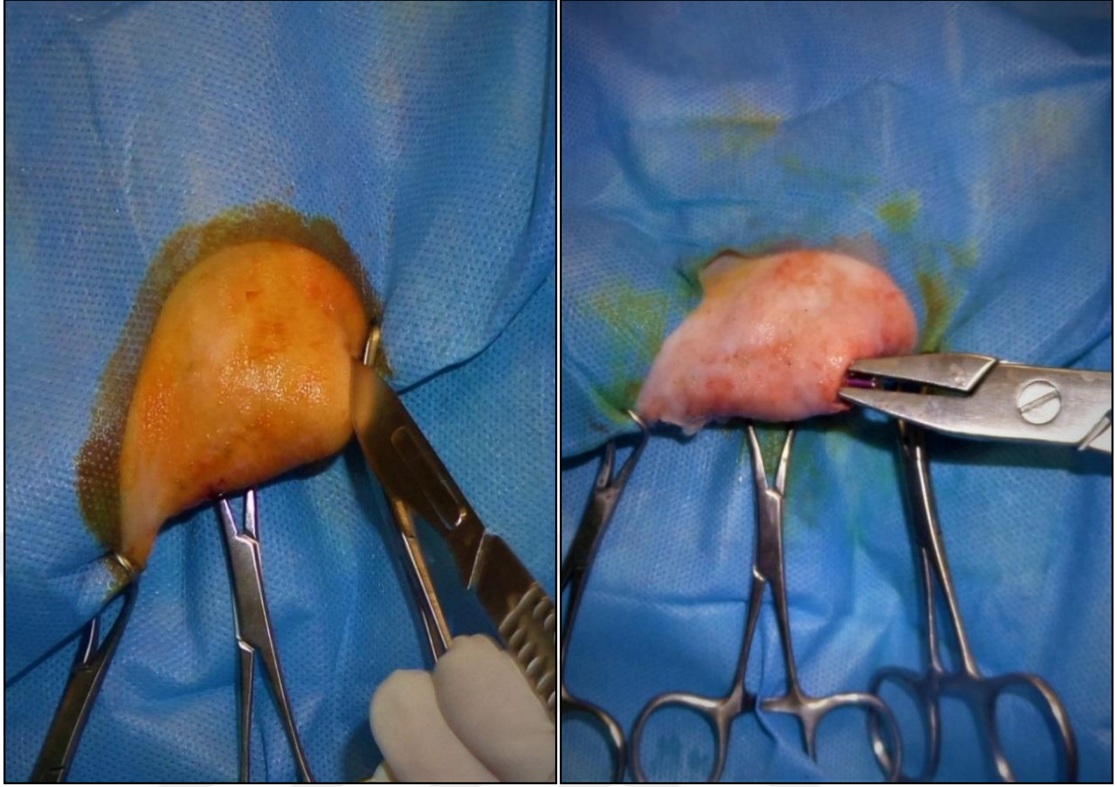
Operatif müdahale sonrası tüm gruplardaki tavşanların sağ ekstremitelerine, genu eklemi üzerini 3 cm kadar kaplayacak şekilde, destekli bandaj uygulaması yapıldı (Şekil 3.17). Destek materyali olarak, tavşanların bacak uzunluğu ve boyutuna göre şekillendirilebilen PVC (Polivinil klorür) materyali kullanıldı. Bandaj uygulanırken ensizyon hattı açık kalacak şekilde pencereli destekli bandaj uygulaması tercih edildi. Böylelikle yara iyileşmesinin gözlem ve takibi sağlandı. Aynı zamanda, bandaj üzerindeki pencere sayesinde, tibia kırık bölgesine düşük enerjili lazer uygulaması bu bölümden gerçekleştirildi. Tüm gruplardaki tavşanların bandajları 1 ay kaldı ve postoperatif 1. hafta da bandajlar değiştirilip yenilendi. Bandajların günlük kontrolleri yapıldı, bandajlardaki yıpranma, ıslanma veya herhangi bir komplikasyon olduğu durumlarda, tekrar yenilendi. Bandaj değişimi sırasında tavşanlar 5 mg/kg dozunda Ksilazin-HCL (Rompun %2, Bayer, Kiel, Almanya) İM olarak enjekte edilerek sedasyona alındı.



Şekil 3.17. Sağ ekstremiteye pencereleli bandaj uygulaması

3.4.7. Pin Materyalinin Çıkarılması

Post operatif 4. hafta sonunda, tüm gruptaki tavşanların, Steinmann pin osteosentez materyali çıkartıldı. Femur distalinde, tibia tüberkülünün medialinde, palpasyon ile pinin uç kısmı deri altında tespit edildi. Medial para-patellar ensizyon ile pinin uç kısmı açığa çıkartıldı. Pinin uç kısmı steril bir pense yardımıyla tutuldu ve çekilerek çıkartıldı (Şekil 3.18). Daha sonra, deri ve deri altı bağ doku, 2/0 multiflament PGA (Katsan, İzmir; Türkiye) iplik kullanılarak basit ayrı dikiş yöntemi ile kapatıldı.



Şekil 3.18. Osteosentez materyalinin çıkarılma işlemi

3.5. Postoperatif Uygulamalar

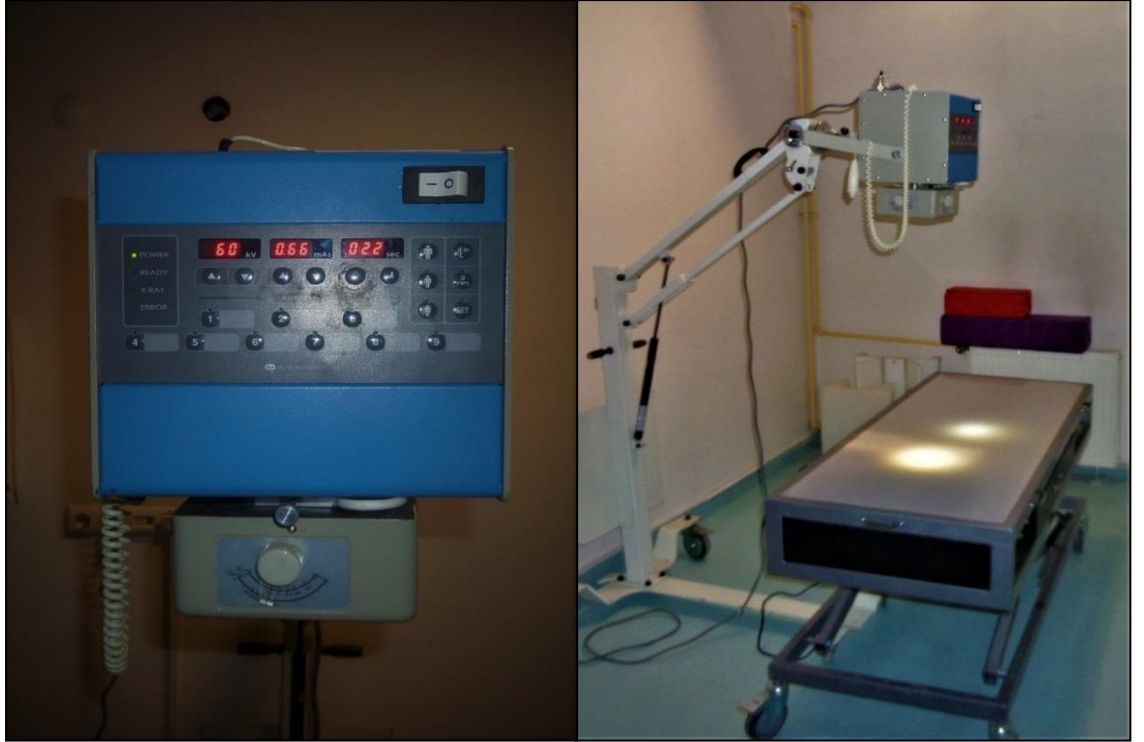
Operatif müdahalenin hemen öncesinde ve postoperatif 5 gün süresince, enfeksiyon profilaksisi amacıyla, günde bir defa 5mg/kg dozunda enrofloksasin (Baytril-K %5, Bayer, Leverkusen, Almanya) subkutan (SC) olarak uygulandı. Analjezik amaçlı, tüm tavşanlara operasyonun hemen öncesinde ve postoperatif 3 gün süre ile günde bir defa 0,3 mg/kg dozunda butorphanol (Butomidor, Richter Pharma Ag, Avusturya) SC olarak enjekte edildi. Aynı postoperatif uygulama prosedürlerine pin materyalinin çıkarılmasından sonra da devam edildi.

Operasyon sonrası 1 hafta boyunca tavşanların cerrahi yaraları enfeksiyon durumu yönünden kontrol edildi. Yara hattına günlük polivinil pirolidin-iyot (Batticon Adeka, Samsun, Türkiye) ve oksitetrasiklin hidroklorür aerosol yara spreyi (Neo-caf, Intervet, Apilia, İtalya) ile pansuman işlemi uygulandı. Aynı zamanda, tavşanların günlük iştah durumları, defekasyon, idrar yapma durumları ve hayvanların fiziksel özellikleri takip

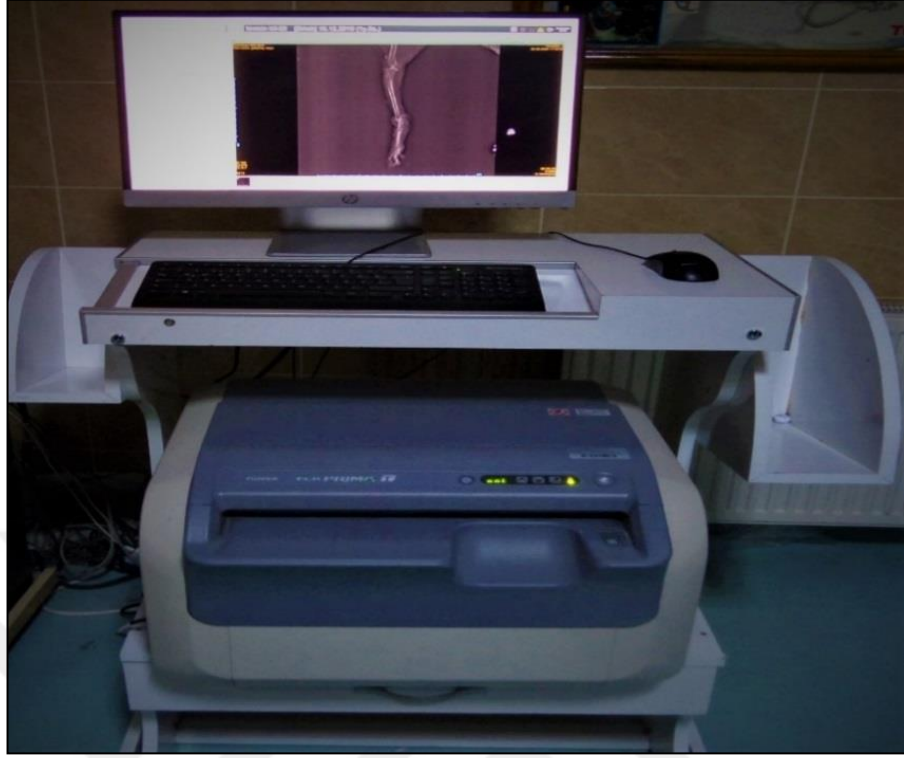
edildi. Bu postoperatif prosedürler, pin materyalinin çıkarılmasından sonra da rutin olarak uygulandı.

3.6. Radyolojik Muayeneler

ERÜ Veteriner Fakültesi Eğitim, Araştırma ve Uygulama Hastanesi Cerrahi Anabilim Dalında bulunan Ajex200H markalı röntgen cihazı (Ajex, Kyunggido, Kore) radyografik muayenelerde kullanıldı (Şekil 3.19). Rayografik çekimler sırasında kullanılan röntgen kasetleri, Fujifilm FCR Prima T2 Computed Radiograph (CR) (Fujifilm, Tokyo, Japonya) cihazında okutularak rayografik görüntüler elde edildi (Şekil 3.20).

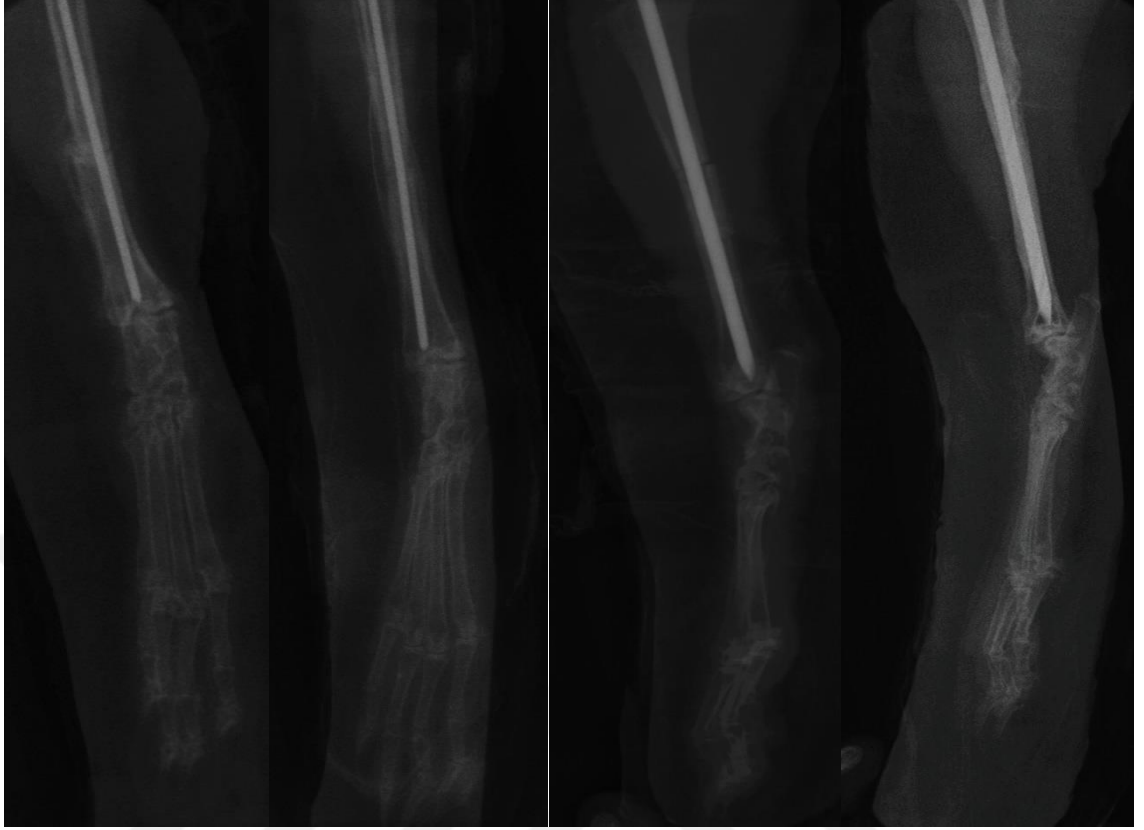


Şekil 3.19. Röntgen cihazı



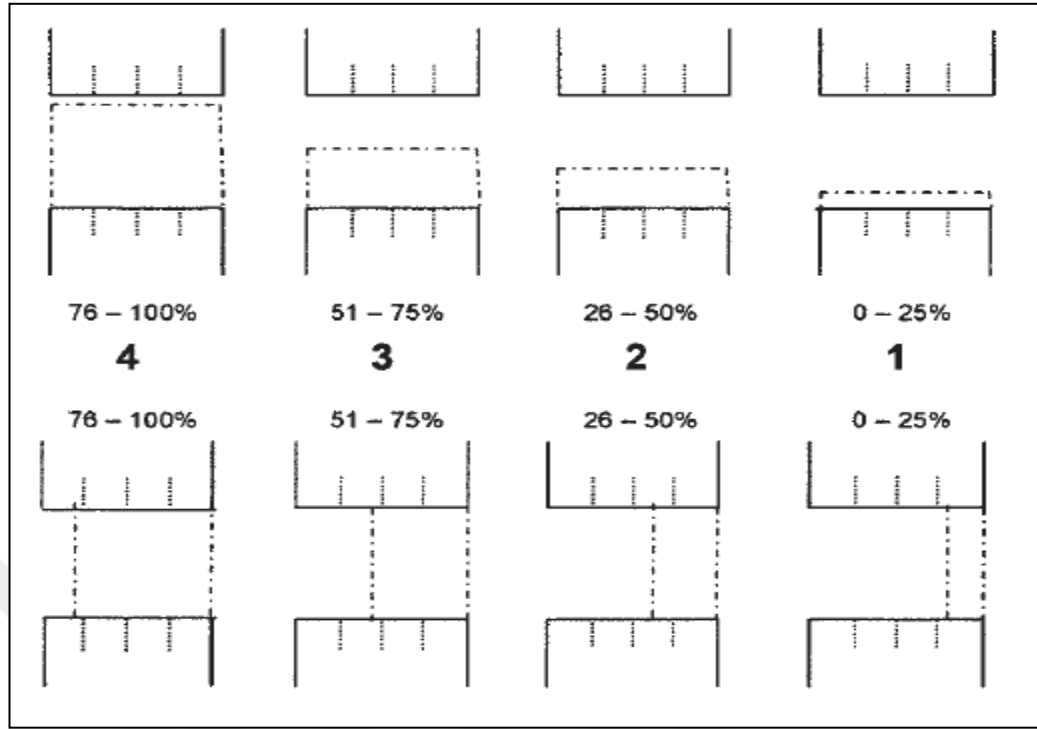
Şekil 3.20. CR cihazı

Operasyon sonrası ve postoperatif 1., 2., 3., 4., 8., 12. haftalarda tüm gruplardaki tavşanların sağ ekstremitelerinin medio-lateral (M/L) ve antero-posterior (A/P) pozisyonlarda radyografileri alındı (Şekil 3.21). Ekstremitenin radyografileri sırasında, 0.6 miliamper (MA) ve 66 kilovolt (KV) dozunda röntgen çekimleri gerçekleştirildi. Tüm röntgen bulguları kayıt altına alındı. Her hayvan ve her grup için tam bir radyografik takip elde edildi. Radyografik görüntüler, kırık iyileşmesi, kallus oluşumu ve yeni kemik oluşumu yönünden üç ayrı uzman tarafından değerlendirildi ve skorlandı. Radyografik görüntülerin kantitatif değerlendirilmesi için araştırmacılara rehberlik eden şemalardan yararlanıldı (Şekil 3.22).



Şekil 3.21. Gruplardaki tavşanların A/P ve M/L pozisyonlarda radyografik görüntüleri

Tibia diafizinde oluşturulan kırık bölgesindeki yeni kemik oluşumunun değerlendirilmesi ve skorlanması için, aşağıda bildirilen radyolojik iyileşme kriterleri dikkate alındı (Şekil 3.22).



Şekil 3.22. Radyografik görüntülerin kantitatif değerlendirilmesi için araştırmacılara rehberlik eden şemalar (Yasko ve ark. 1992; Johnson ver ark., 1996; Hedberg ve ark., 2005; Ayanoğlu ve ark., 2015).

Radyografik görüntülere göre kırık bölgedeki kemik oluşum dereceleri longitudinal ve transversal kesitlerde, aşağıdaki şekildeki gibi skorlanmıştır (Tablo 3.1):

Tablo 3.1. Radyografik görüntülerin skor değerleri

Skor	Radyografik Görüntü
0	Kallus oluşumu yok
1	Kemik oluşumu kırık bölgenin <%25'ini dolduruyor
2	Kemik oluşumu kırık bölgenin %25-50'sini dolduruyor
3	Kemik oluşumu kırık bölgenin %50-75'ini dolduruyor
4	Kemik oluşumu kırık bölgenin >%75'ini dolduruyor
5	Kemik oluşumu sınırları belli olarak kırık bölgenin tümünü dolduruyor

(Yasko ve ark., 1992; Johnson ver ark., 1996; Hedberg ve ark., 2005; Ayanoğlu ve ark., 2015)

3.7. Postoperatif Klinik Muayene

Bu çalışmada, 4. hafta da pin ve bandaj materyalinin çıkarılması sonrası tavşanların sağ ekstremitte topallıkları, 5., 6., 7., 8., 10. ve 12. haftalarda izlendi. Tavşanların kırık bölgesindeki ağrı bulguları, sıcaklık artışı olup olmadığı, anormal hareket bulgusu ve krepitasyon bulgusu not edildi. Tavşanların ekstremitte fonksiyonları ve basış durumlarının skor değerlendirilmesi üç uzman tarafından yapıldı. Tavşanların topallık durumları, hafif, orta ve şiddetli topallık olarak sınıflandırıldı (Tablo 3.2). Belli belirsiz topallıklara az şiddette topallık, basışın var olduğu ancak aksamının sürekli gözlemlendiği topallıklara orta şiddette topallık, ekstremitenin hiç kullanılmadığı veya ekstremiteye ağırlık verilmeden fleksiyon pozisyonunda tutulan durumlar ise, şiddetli topallık olarak nitelendirildi. Topallık bulgusunun gözlenmediği tavşanlar ise tamamen sağlıklı olarak değerlendirildi ve skorlandı. Kırık kaynaması gerçekleşen tavşanların, gruplara göre normal ekstremitte fonksiyonuna dönüşün kaçınıcı hafta sağlandığı tespit edildi ve topallığın tamamen nezaman kaybolduğu kayıt altına alındı.

Tablo 3.2. Topallık skor değerleri

Skor	Değişken
0	Yürürken topallık bulgusu gözlenmedi
1	Az şiddette topallık (Yürürken belli belirsiz topallık vardır)
2	Orta şiddette topallık, (Yürürken belirgin topallık vardır)
3	Şiddetli derece topallık (Ağırlık verilmeyen topallık vardır)

(Bergmann ve ark., 2007)

3.8. Hayvanların Ötenazi Edilmesi

Postoperatif 12. hafta sonunda grup I, grup II, grup III, grup IV ve grup V’te yer alan toplam 40 tavşana, 100 mg/kg dozunda NA-pentobarbital (Penbital 400 mg, Bioveta, Ankara, Türkiye) uygulaması yapılarak ötenazi işlemleri gerçekleştirildi.

3.9. Makroskopik İnceleme

Ötenazi işlemleri gerçekleştirildikten sonra tavşanların sağ tibia kemikleri diseksiyon işlemi ile tamamen yumuşak dokulardan uzaklaştırıldı. Elde edilen tibia kemikleri

makroskobik olarak kaynama bölgesindeki renk değişikliği, kemiklerin görsel yapısı ve taşkın kallusun varlığı kayıt altına alındı.

3.10. Alınan Dokuların Histopatolojik İncelemeler İçin Hazırlanması

%10 tamponlu formolde tespit edilen kemik örneklerinin dekalsifikasyonu için %14'lük EDTA'lı solüsyon hazırlandı. Haftada 2 defa değiştirilen %14'lük EDTA'lı dekalsifikasyon solüsyonunda kemikler 4 hafta boyunca kontrollü bir şekilde dekalsifiye edildi. Sonrasında, kemik örnekleri akan su altında 24 saat süreyle yıkandı. Kemiklerde kırık oluşturulan alan tespit edildi. Kemik örnekleri kırık oluşturulan alanın 5 mm proksimali ve distalinden kesildikten sonra longitudinal düzlemde küçültülerek doku takip kasetlerine alındı. Doku takibinde kullanılan rutin prosedüre göre ksilen ve alkol serilerinden geçirilen doku örnekleri parafine bloklandı. Hazırlanan bloklardan, Leica RM212RT mikrotomunda 5 µm (micrometre) kalınlıkta kesitler alındı. Alınan kesitlere Hematoksilen & Eozin (HE) (Feldman ve Wolfe, 2014), Masson Trikrom (MT) (Abdelmagid ve ark., 2010) ve Alcian Blue-Hematoksilen&Orange G-Eozin (ABHOE) (Nowalk ve Flick, 2008) histokimyasal boyamaları yapılarak Nikon Eclipse E600 ışık mikroskobunda incelendi.

3.10.1. Hematoksilen ve Eozin Boyama (HE) Tekniği

Alınan kesitler önce ksilolde deparafinize edildi, sonrasında absöüt %96'lık ve %80'lik alkollerden geçilip rehidre edildikten sonra Mayer's Hematoksilende 5 dk boyandı. Hematoksilenden çıkan kesitler çeşme suyu altında yıkanıp, asit alkolle muamele edilerek boyanın fazlası giderildi. Eozinde 2 dakika boyanıp seri alkollerden geçirilerek dehidre edilen kesitler ksilolde 10 dk bekletildikten sonra entellan ve lam kullanılarak kapatıldı.

3.10.2. Masson Trikrom Boyama (MT) Tekniği

Parafin bloklardan alınan kesitler ksilolde de parafinize edildikten sonra, absöüt alkol,% 96'lık ve % 80'lik alkollerden geçirilip rehidre edildi. Sonrasında kesitler Weigert'in Demirli Hematoksileni'nde 10 dk boyandı. Akan suda yıkanan kesitler Biebrichscarlet-acid fuchsin solüsyonunda 7 dk bekletildikten sonra fosfotungistik asitte 15 saniye (sn) kadar diferensiye edildi. Anilin Blue solüsyonunda 5 dk boyamadan

sonra tekrar yıkanan kesitler %1'lik asetik asit solüsyonu ile 2 dk muamele edilip distile suda yıkandı. Seri alkollerden geçirilip dehidre edilen kesitler ksilolde 10 dakika bekletildikten sonra entellan ve lam kullanılarak kapatıldı. MT boyama ile kırık alanındaki kıkırdak, kemik doku ve fibröz dokuların ayrılabilirdiği bildirilmiştir (Abdelmagid ve ark., 2010). Bu boyamada kıkırdak ve fibröz doku mavi, kemik doku ise, kalsifikasyon derecesine göre maviden kırmızıya değışen renkte görölür.

3.10.3. Alcian Blue-Hematoksilen&Orange G-Eozin Boyama (ABHOE) Tekniğı

Boyamada, kesitler önce ksilol ve seri alkollerden geçirilerek de parafinize edildi ve distile suya alındı. % 1'lik asit alkol solüsyonunda 30 sn bekletilip kurutuldu. Sonrasında, Alcian Blue-Hematoksilen solüsyonunda 30 dakika boyandı ve distile suda yıkanarak boyanın fazlası giderildi. % 1'lik asit alkol solüsyonunda 2-3 sn diferensiye edildi ve yıkandı. % 0.5'lik amonyak solüsyonunda 15 sn bekletildikten sonra yıkanan kesitler % 95'lik alkolde 1 dakika bekletildi. Sonrasında kesitler Orange G-Eozin solüsyonunda 90 sn boyanıp % 95 ve % 100'lük alkollerden geçirildi. Ksilolde 10 dk bekletildikten sonra entellan ve lam kullanılarak kapatıldı. Bu boyama metodu ile kırık alanındaki kıkırdak, olgun kemik, ham kemik ve fibröz dokuların ayrılabilirdiği bildirilmiştir (Nowalk ve Flick, 2008). Bu boyamada kıkırdak mavi, olgun kemik doku turuncu, ham kemik doku gri-leylak, fibröz doku ise morumsu bir renk alır.

3.11. Lezyonların Histopatolojik Skorlaması

Yapılan HE, MT ve ABHOE boyamalarında kırık hatları incelendi. Skorlamada Han ve ark.,(2018)'nın belirlediğı histopatolojik skorlama tekniğı modifiye edilerek uygulandı. Kemik örneklerinde kırık hatları; yeni oluşan kemik doku, yeni oluşan kıkırdak doku, yeni oluşan fibröz doku ve kalıcı hasar boyutu başlıkları altında incelendi ve her bir başlıkta "0" ile "10" skorları arasında değerdendirildi (Tablo 3.3). “Yeni oluşan kemik doku” başlığında kırık hattında yeni kemik doku oluşmaması durumunda "0" skoru alınırken, kırık hattının % 90-100'ünde yeni kemik doku oluşmuşsa "10" skoru alındı. “Yeni oluşan kıkırdak dokuda da aynı şekilde kırık hattında hiç kıkırdak doku oluşmamışsa "0" skoru, alanın % 90-100'ü kıkırdak doku ile kaplanmışsa "10" skoru aldı. Kırık hattının tamamı hem kemik doku hem de kıkırdak doku ile dolamayacağından bu iki başlığın ikisinden de "10" puan alınamaz, bu iki parametre

birbiri etkileyen parametrelerdir. Üçüncü başlık olan “yeni oluşan fibröz doku”da ise, skorlama tersten yapıldı; kırık hattında fibröz doku üremesi yoksa "10" skoru, kırık hattının % 90-100'ü fibröz doku ile kaplandıysa "0" puan verildi. Skorlamada son kriter olan kalıcı hasar boyutunda ise, kırık hattının ne kadarının yeni kemik doku ile kaynamış olduğu şeklinde incelenerek yapıldı. Buna göre kırık hattının % 90-100'ü yeni kemik doku ile kaplanmışsa "10" skoru, kırık hattında yeni kemik doku oluşumu yoksa, "0" skoru verildi. Kemik örnekleri bahsedilen histopatolojik skorlama parametrelerine göre 4 kalemde skorlanarak, "0" minimum, "10" maksimum skorları arasında puanlandı. Tablo 3.3'de skorlama kriterlerinin açıklamaları verildi.

Tablo 3.3. Histopatolojik skorlama yapılırken kırık hatlarında incelenen lezyonlar ve skor karşılıkları.

İncelenen Parametrelerde Skorların Karşılığı	Yeni Oluşan Kemik Doku	Yeni Oluşan Kıkırdak Doku	Yeni Oluşan Fibröz Doku	Kalıcı Hasar Boyutu
0	Kırık hattında yeni kemik oluşumuna rastlanılmadı.	Kırık hattında kıkırdak doku oluşumuna rastlanılmadı.	Kırık hattının ≤ 100 'ünde fibröz dokuya rastlanıldı.	Kırık hattında yeni kemik oluşumuna rastlanmadı (%100 kalıcı hasar alanı).
1	Kırık hattının ≤ 10 'u kemik doku ile kaynadı.	Kırık hattının ≤ 10 'u kıkırdak doku ile kaynadı.	Kırık hattının ≤ 90 'ında fibröz dokuya rastlanıldı.	Kırık hattının ≤ 10 'u yeni kemik doku ile kaynadı.
2	Kırık hattının ≤ 20 'si kemik doku ile kaynadı.	Kırık hattının ≤ 20 'si kıkırdak doku ile kaynadı.	Kırık hattının ≤ 80 'inde fibröz dokuya rastlanıldı.	Kırık hattının ≤ 20 'si yeni kemik doku ile kaynadı.
3	Kırık hattının ≤ 30 'u kemik doku ile kaynadı.	Kırık hattının ≤ 30 'u kıkırdak doku ile kaynadı.	Kırık hattının ≤ 70 'inde fibröz dokuya rastlanıldı.	Kırık hattının ≤ 30 'u yeni kemik doku ile kaynadı.
4	Kırık hattının ≤ 40 'ı kemik doku ile kaynadı.	Kırık hattının ≤ 40 'ı kıkırdak doku ile kaynadı.	Kırık hattının ≤ 60 'ında fibröz dokuya rastlanıldı.	Kırık hattının ≤ 40 'ı yeni kemik doku ile kaynadı.
5	Kırık hattının ≤ 50 'si kemik doku ile kaynadı.	Kırık hattının ≤ 50 'si kıkırdak doku ile kaynadı.	Kırık hattının ≤ 50 'sinde fibröz dokuya rastlanıldı.	Kırık hattının ≤ 50 'si yeni kemik doku ile kaynadı.
6	Kırık hattının ≤ 60 'ı kemik doku ile kaynadı.	Kırık hattının ≤ 60 'ı kıkırdak doku ile kaynadı.	Kırık hattının ≤ 40 'ında fibröz dokuya rastlanıldı.	Kırık hattının ≤ 60 'ı yeni kemik doku ile kaynadı.

7	Kırık hattının ≤ 70 'i kemik doku ile kaynaklı.	Kırık hattının ≤ 70 'i kırık doku ile kaynaklı.	Kırık hattının ≤ 30 'unda fibröz dokuya rastlanıldı.	Kırık hattının ≤ 70 'i yeni kemik doku ile kaynaklı.
8	Kırık hattının ≤ 80 'i kemik doku ile kaynaklı.	Kırık hattının ≤ 80 'i kırık doku ile kaynaklı.	Kırık hattının ≤ 20 'sinde fibröz dokuya rastlanıldı.	Kırık hattının ≤ 80 'i yeni kemik doku ile kaynaklı.
9	Kırık hattının ≤ 90 'ı kemik doku ile kaynaklı.	Kırık hattının ≤ 90 'ı kırık doku ile kaynaklı.	Kırık hattının ≤ 10 'unda fibröz dokuya rastlanıldı.	Kırık hattının ≤ 90 'ı yeni kemik doku ile kaynaklı.
10	Kırık hattının ≤ 100 'ü kemik doku ile kaynaklı (tam iyileşme).	Kırık hattının ≤ 100 'ü kırık doku ile kaynaklı.	Kırık hattında fibröz dokuya rastlanmadı.(tam iyileşme)	Kırık hattının ≤ 100 'ü yeni kemik doku ile kaynaklı (tam iyileşme).

3.12. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmamızda, tanımlayıcı istatistikler olarak birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama $\pm$ standart sapma ($\bar{x} \pm ss$), medyan (min-max) değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalar normal dağılmadığından dolayı non parametrik analizler yapıldı. Bağımsız gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis analizi kullanıldı. Fark bulunması durumunda, çoklu karşılaştırma testi olarak Dunn-Bonferroni testi kullanıldı. Her bir grupta zamanlar arası karşılaştırmalarda Friedman Analizi kullanıldı. Fark bulunması durumunda Post-hoc analiz Nemenyi çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Topallık ve röntgen skorları araştırmacı ve iki farklı uzman tarafından üç kere değerlendirildi ve değerlendirmelerin sınıf içi korelasyon katsayıları (ICC; Intraclass correlation) 0.93-0.97 olarak elde edildi. Araştırmacı ve iki farklı uzman tarafından Topallık ve röntgen skorları ölçümlerinin araştırmacılar arasındaki ilişkilerin sınıf içi korelasyon katsayıları 0.91-0.96 arasında tespit edildi. Mevcut çalışmada, röntgen ve topallık verileri IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

İncelemeler sonucunda elde edilen histopatolojik veriler ise IBM SPSS Statistics 22.0(IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında analiz edildi. Sayısal değerlerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. Gruplar arası sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Tek Yönlü

Varyans Analizi, çoklu karşılaştırma testi olarak Student-Newman-Keuls testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arası ilişkiye Ki-Kare testinin exact yöntemi ile bakıldı. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Postoperatif Makroskobik Bulgular

Çalışmayı oluşturan 5 gruptaki 40 adet tavşanın takipleri sırasında, genel sağlık durumlarında anormal bir bulguya rastlanmadı ve tavşanlar çalışma süresince hayatta kaldı. Postoperatif olarak, tibia kırıklarının oluşturulduğu sağ bacak ensizyon hattı, kemik iliği aspirasyon işleminin yapıldığı sol bacak dikiş hattı ve pin materyalinin çıkarılmasında oluşturulan sağ bacak yara hattı kontrol edildi. Tibia kırık bölgesindeki ensizyon hattında, 8-10. günler arasında tüm gruptaki tavşanlarda yara iyileşmesinin gerçekleştiği ve yara hattının tamamen kapandığı gözlemlendi. Kemik iliği aspirasyonu gerçekleştirilen ve pin materyalinin çıkarılması sonucu oluşturulan yara bölgesinin tüm grupta, 7. gün sonunda yara iyileşmesinin tamamlandığı ve ensizyon hattının tamamen kapandığı tespit edildi. Çalışmada deneysel olarak oluşturulan yaralarda, post operatif olarak bölgede akıntı ve irin oluşumuna rastlanmadı.

Gruplardaki tavşanların operatif müdahale sonrası ilk üç gün iştahsız olduğu ve yem tüketimlerinin günlük 3'te bir oranında düştüğü gözlemlendi. Bununla birlikte, tavşanların defekasyon ve idrar yapma durumlarının günlük takipleri yapıldı. Bu takip, DEKAM bünyesi tarafından rutin olarak değiştirilen naylon altlık materyali kontrolü ile gerçekleştirildi. İncelemeler sonunda defekasyon ve idrar yapma durumlarında da aynı oranda azalma olduğu tespit edildi. Ancak, 3. gün sonunda tavşanların gıda alımının normale döndüğü, idrar ve dışkı oranlarının normalleştiği belirlendi. Pin materyalinin çıkarılması sonrasındaki dönemde ise, tavşanların postoperatif 1. günde gıda alımı, defekasyon ve idrar seviyelerinde 3'te bir oranında azalma olduğu, ancak sonraki günlerde normal seviyede seyir gösterdiği tespit edildi.

Çalışmada, operatif müdahale sonrası 30. günde pin ve bandaj materyallerinin çıkarılması sonucu ekstremitenin klinik muayenesi yapıldı. Klinik muayeneler sonucunda, grup I’de 4, grup II’de 1, grup III’de 1 ve grup V’de 1 tavşanda olmak üzere toplam 7 tavşanda, lokal ağrı ve krepitasyon bulgusu saptandı. Kontrol grubunda yer alan diğer 4 tavşanın ve deney gruplarında yer alan 29 tavşanın klinik muayeneleri sonucunda krepitasyon ve ağrı bulgusuna rastlanmadı (Tablo 4.1). Grup IV’de yer alan bir tavşanın palpasyon bulgularında, operasyon bölgesinde sert kıvamda bir şişlik tespit edildi. Ancak, bölgede akıntı ve enfeksiyon bulgusuna rastlanılmadı.

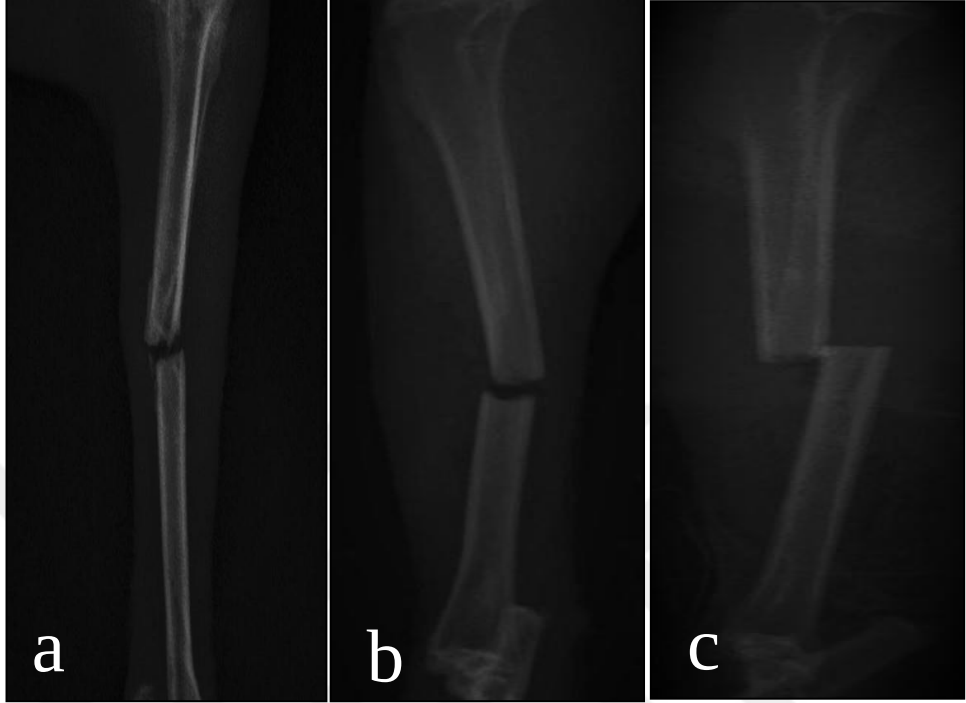
Tablo 4.1. 30. günde ekstremita klinik muayene sonuçları

Gruplar	Lokal Ağrı ve Krepitasyon Bulgusu Olan Tavşan Sayısı	Lokal Ağrı ve Krepitasyon Bulgusu Olmayan Tavşan Sayısı
Grup I	4	4
Grup II	1	7
Grup III	1	7
Grup IV	0	8
Grup V	1	7

4.2. Röntgen Bulguları

Radyografik analizlerde, grup I’deki 4 tavşanda, grup II’deki 1 tavşanda, grup III’deki 1 tavşanda ve grup V’deki 1 tavşanda, kırık bölgesinde çalışma sonuna kadar kallus veya yeni kemik oluşumu gözlenmedi (Şekil 4.1a,b,c Şekil 4.2a,b). Grup IV’de yer alan tüm tavşanlarda kırık bölgesinde kallus oluşumu şekillendi. Gruplardaki tavşanların radyografik analizlerinde, 1. haftada kallus oluşumu tespit edilmedi. Kırık bölgesinde kallus oluşumu gözlenen Kontrol grubundaki 4 tavşan ve deney gruplarında yer alan toplam 29 tavşanın, röntgen skorlarında haftalara göre artış gözlemlendi. Bu tavşanların radyografik analizlerinde, postoperatif 2. haftada kırık bölgesinde kallus oluşumu belirlendi. (Şekil 4.3a,b,c Şekil 4.4a,b). Grup IV’de yer alan 1 tavşanın 3. hafta radyografik değerlendirmelerinde, bölgede taşkın kallus oluşumu şekillendiği (Şekil 4.5a), ancak kırık bölgesinin 8. hafta sonunda tamamen kapandığı ve taşkın kallus görünümünün azaldığı bulgusu tespit edildi (Şekil 4.5b). Grup IV’deki tavşanların operasyonun ilk günündeki röntgen görüntüleri β -Trikalsiyum Fosfat materyalinin

radyoopak yapısı nedeniyle kırık bölgesindeki kallus oluşumu şeklinde gözlemlendi (Şekil 4.5c), ancak 1 hafta sonraki röntgenlerinde bu bulguya rastlanmadı (Şekil 4.5d).



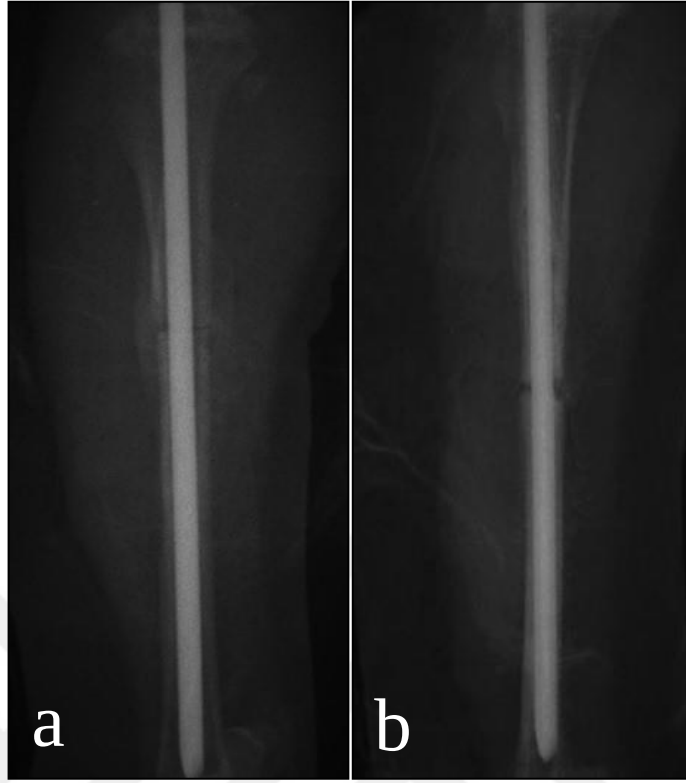
Şekil 4.1. Kaynama bulgusunun gözlenmediği radyografik görüntü, **a)** Kontrol grubu 12. hafta, (Grup I, T2) **b)** Kontrol grubu 12. hafta, (Grup I, T5), **c)** Lazer grubu 12. hafta (Grup II, T7)



Şekil 4.2. Kaynama bulgusunun gözlenmediği radyografik görüntü, **a)** Kemik iliği grubu 12. hafta, (Grup III, T2) **b)** Trombositem zengin fibrin grubu 12. hafta, (Grup V, T3)



Şekil 4.3. **a)** 2. hafta kallus oluşumu (Grup I, T3) **b)** 2. hafta kallus oluşumu (Grup III, T5) **c)** 2. hafta kallus oluşumu (Grup IV, T6)



Şekil 4.4. a) 2. hafta kallus oluşumu (Grup II, T3) **b)** 2. hafta kallus oluşumu (Grup V, T2)



Şekil 4.5. a) Taşkın kallus oluşumu 4. hafta (Grup IV, T7), **b)** Taşkın kallus

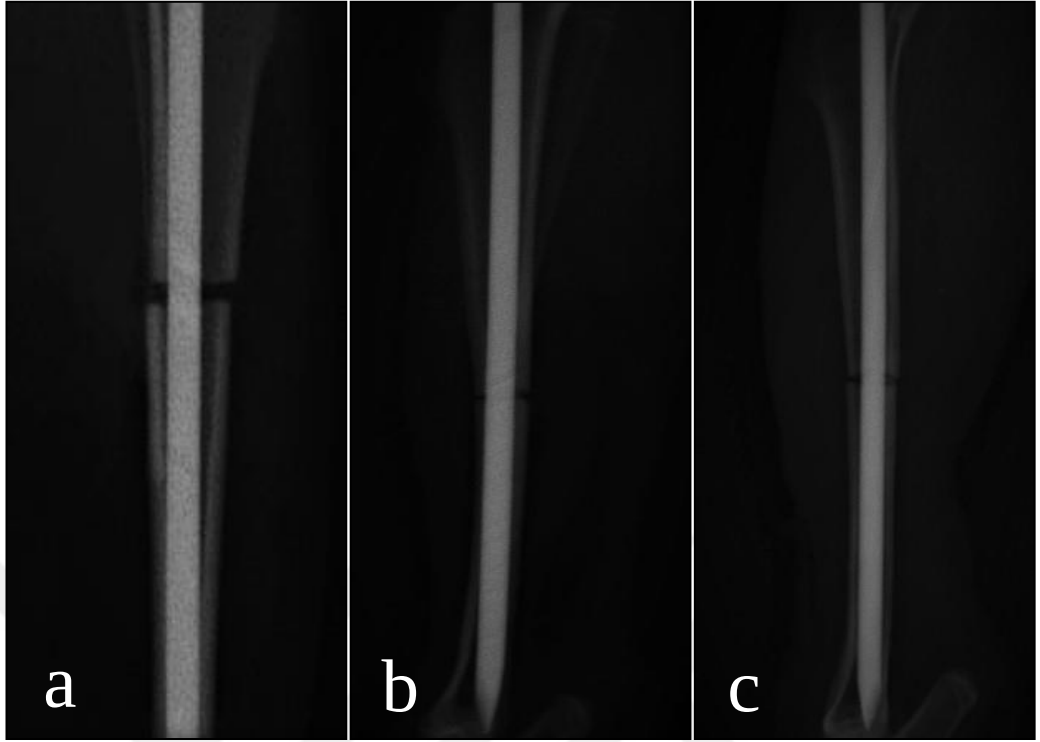
oluşumunun kaybolmaya başlaması 8. hafta (Grup IV, T7), **c**) β - trikalsiyum fosfat materyalinin radyopak görüntüsü, postoperatif 1. gün (Grup IV, T1), **d**) β -trikalsiyum fosfat materyalinin 1. hafta sonundaki röntgen görüntüsü (Grup IV, T1)

Çalışmamızda, gruplar arası ve haftalara göre röntgen skorları karşılaştırıldı (Tablo 4.2). Postoperatif 1. haftada yapılan radyografik analizlerde, kemik oluşumu başlamadığından yapılan grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalar neticesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Gruplardaki tavşanların 1. hafta röntgen görüntüleri Şekil 4.6a,b,c ve Şekil 4.7a,b' de sunuldu. Postoperatif 1. haftada yapılan radyografik analizler neticesinde, gruplarda bulunan bütün tavşanların kemik oluşumu belirgin olmadığından, gruplar arasındaki radyografik skorlama karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.2. Gruplar arası ve zamana göre röntgen skorlarının karşılaştırılması

	HAFTALAR						P değeri
	1	2	3	4	8	12	
Grup I (n=8)	0 (0-0) A	0 (0-1.0) AB	0.5 (0-1.75) AB	1.0 (0-3.0) a, AB	2.5 (0.25-4.0) a,B	2.5 (0.25-5.0) B	<0.001
Grup II (n=8)	0 (0-0) A	1 (0.25-1.0) A	2 (1.25-3.0) AB	3 (3.0-4.0) ab, AB	5.0 (4.0-5.0) ab, B	5 (4.25-5.0) B	<0.001
Grup III (n=8)	0 (0-0) A	1 (0.25-1.0) A	2 (1.25-3.0) AB	3.5 (3.0-4.0) ab, AB	5 (4.0-5.0) ab, B	5 (4.25-5.0) B	<0.001
Grup IV (n=8)	0 (0-0) A	1 (1.0-1.0) AB	2 (2.0-3.0) ABC	4 (3.25-4.0) b, BC	5 (5.0-5.0) b, C	5 (5.0-5.0) C	<0.001
Grup V (n=8)	0 (0-0) A	1 (0-1.0) A	2 (1.25-2.75) AB	3 (2.25-4.0) ab, ABC	4 (4.0-5.0) ab, BC	5 (4.25-5.0) C	<0.001
P* değeri	1.000	0.276	0.143	0.031	0.008	0.071	

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (25.-75. percentile) olarak ifade edildi. Aynı satırda yer alan aynı büyük harfler haftalar arası benzerliği, farklı harfler farklılığı ifade etmektedir. Aynı sütunda yer alan aynı küçük harfler gruplar arası benzerliği, farklı harfler farklılığı ifade etmektedir. p*: Gruplar arası farklılığın anlamlılığını göstermektedir. p: Zamanlar arasındaki farkın anlamlılığını ifade etmektedir. Grup I: Kontrol grubu, Grup II: Lazer grubu, Grup III: Kemik iliği grubu, Grup IV: Suprabone grubu, Grup V: Trombositten zengin fibrin grubu



Şekil 4.6. a) Postoperatif 1. hafta röntgen görüntüsü (Grup I, T6) **b)** Postoperatif 1. hafta röntgen görüntüsü (Grup II, T4) **c)** Postoperatif 1. hafta röntgen görüntüsü (Grup III, T8)



Şekil 4.7. a) Postoperatif 1. hafta röntgen görüntüsü (Grup IV, T2) **b)** Postoperatif 1. hafta röntgen görüntüsü (Grup V, T7)

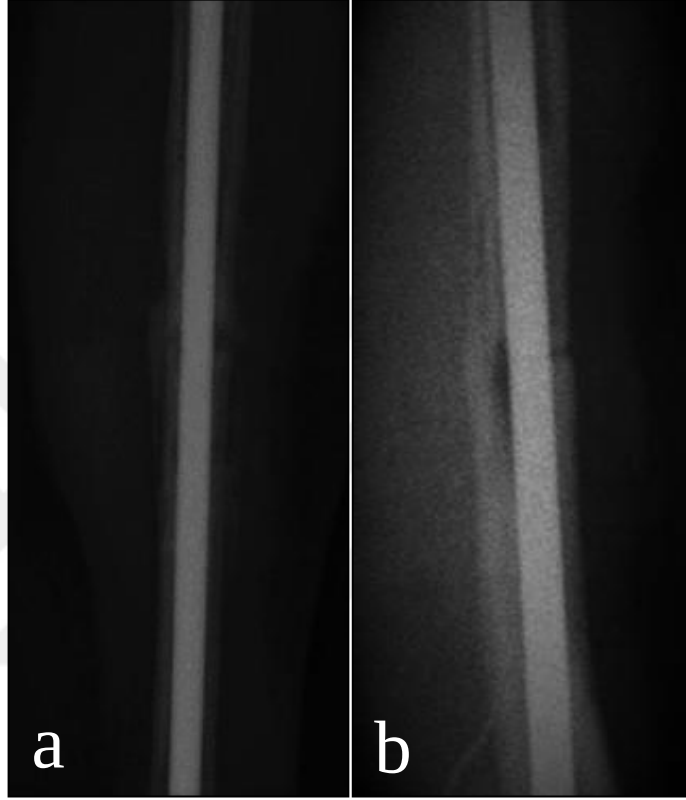
Postoperatif 2. haftada, kontrol grubunda 4, lazer grubunda 7, kemik iliği grubunda 7, suprabone grubunda 8 ve trombosit zengin fibrin grubunda 7 tavşanda kırık bölgesinde kallus oluşumu gözlemlendi. Yapılan radyografik analizlere göre, gruplarda kırık bölgesinde kallus oluşumu şekillenen tavşanların röntgen skorları en yüksek 1 olarak belirlendi (Şekil 4.8). 2. haftada grupların röntgen skorlarının ortanca değeri grup IV’de 1 (1.0-1.0) (25.-75. percentile), grup II’de 1 (0.25-1.0), grup III’de 1 (0.25-1.0), grup V’de 1 (0-1.0) ve grup I’de 0 (0-1.0) olarak tespit edildi. Yapılan istatistiksel incelemede 2. hafta röntgen skoru sonuçları karşılaştırıldığında, grup kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık görülmedi ($p>0.05$).



Şekil 4.8. 2. hafta kallus oluşumu, röntgen skoru 1 (Grup III, T2)

Postoperatif 3. hafta grupların radyografik analizlerinde, kontrol grubunun röntgen skoru en yüksek 2 olarak tespit edildi (Şekil 4.9a). Deney gruplarının röntgen skorları ise, en yüksek 3 olarak belirlendi (Şekil 4.9b). 3. haftada grupların röntgen skorlarının

ortanca değeri grup IV'de 2 (2.0-3.0), grup II'de 2 (1.25-3.0), grup III'de 2 (1.25-3.0), grup V'de 2 (1.25-2.75) ve grup I'de 0.5 (0-1.75) olarak saptandı. Yapılan radyografik analizde, gruplar arasında 3. hafta röntgen skorlarında, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

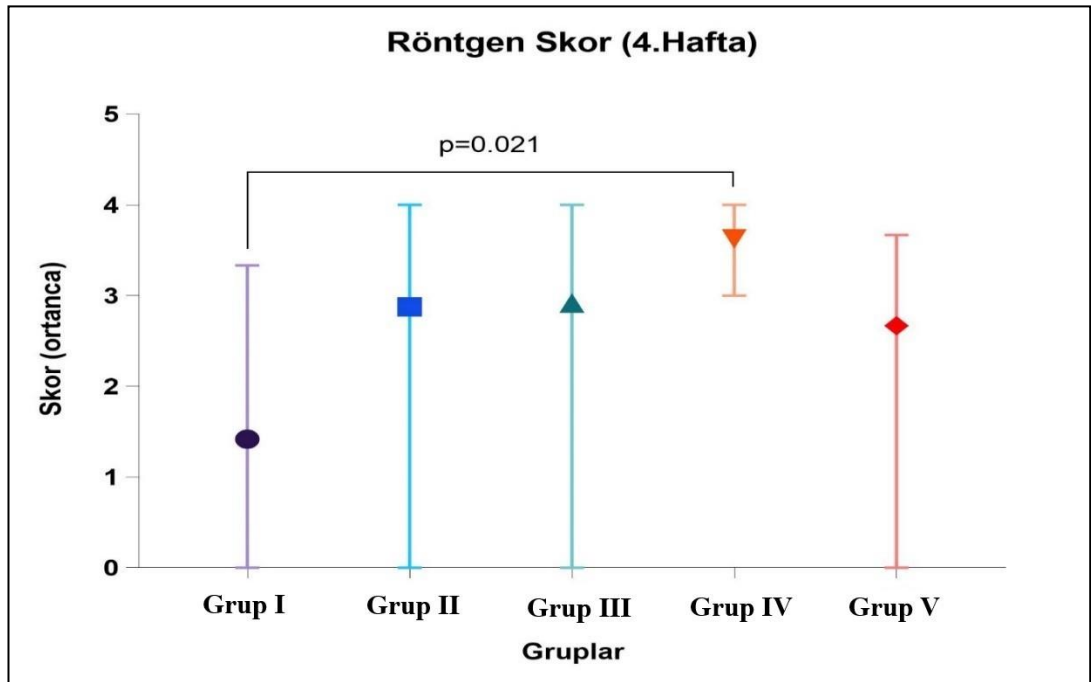


Şekil 4.9. a) 3. hafta kallus oluşumu, röntgen skoru 2 (Grup I, T5) **b)** 3. hafta kallus oluşumu, röntgen skoru 3 (Grup V, T6)

Postoperatif 4. hafta grupların radyografik analizlerine göre, gruplardaki tavşanların (grup IV hariç) röntgen skoru en yüksek 4 olarak belirlendi (Şekil 4.10a,b). Grup IV'de ise, bir tavşanda röntgen skoru 5 olarak saptandı (Şekil 4.10b). Postoperatif 4. haftada grupların röntgen skorlarının ortanca değeri grup IV'de 4 (3.25-4.0), grup II'de 3 (3.0-4.0), grup III'de 3.5 (3.0-4.0), grup V'de 3 (2.25-4.0) ve grup I'de 1.0 (0-3.0) olarak tespit edildi. Yapılan istatistiksel incelemede, 4. hafta röntgen skorlarında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık belirlendi ($p=0.031$). Yapılan radyografik analizlere göre, grup IV'ün röntgen skoru ortanca değeri [4 (3.25-4.0)], grup I'den [1.0 (0-3.0)] yüksek düzeyde olduğu belirlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$) (Şekil 4.11).

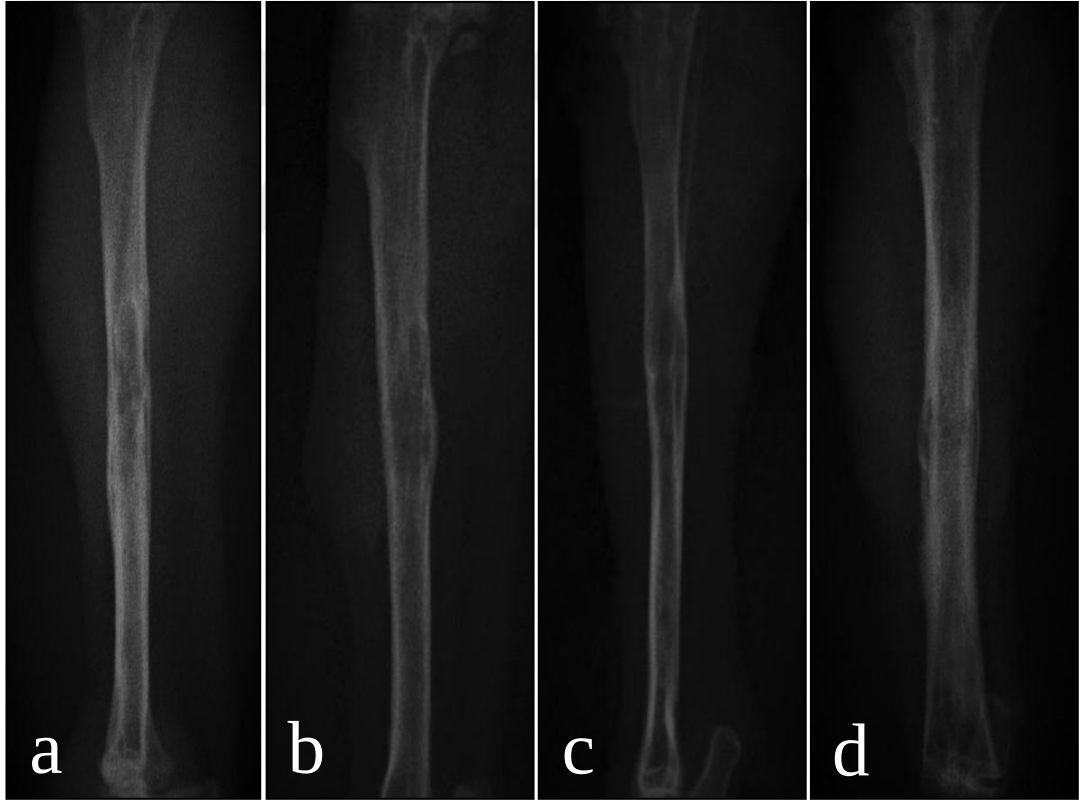


Şekil 4.10. a) 4. hafta kallus oluşumu, röntgen skoru 4 (Grup II, T2), b) 4. hafta kallus oluşumu, röntgen skoru 5 (Grup IV, T4)

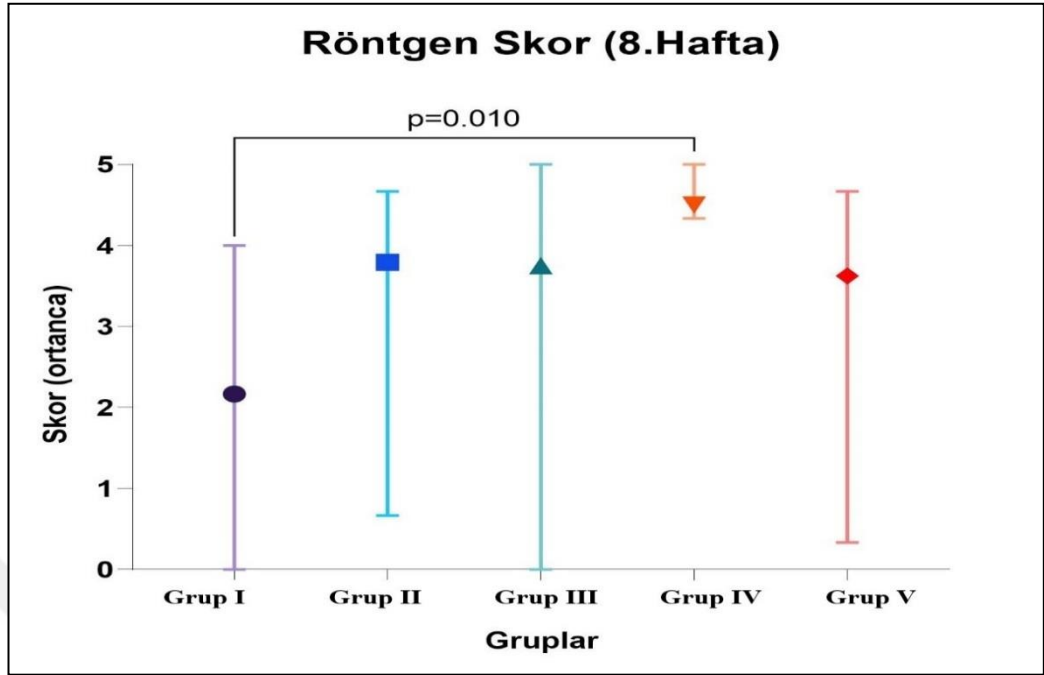


Şekil 4.11. Gruplar arasında 4. hafta röntgen skorlarının karşılaştırılması. Post-hoc analiz (Nemenyi). Grup I: Kontrol grubu, Grup II: Lazer grubu, Grup III: Kemik iliği grubu, Grup IV: Suprabone grubu, Grup V: Trombositten zengin fibrin grubu

Postoperatif 8. hafta radyografik analizlerde, grupların röntgen skor değerleri en yüksek 5 olarak belirlendi (Şekil 4.12a,b,c,d). 8. haftada grupların röntgen skorlarının ortanca değeri grup IV’de 5 (5.0-5.0), grup II’de 5 (4.0-5.0), grup III’de 5 (4.0-5.0), grup V’de 4 (4.0-5.0) ve grup I’de 2.5 (0.25-4.0) olarak tespit edildi. Röntgen skorları üzerinde yapılan incelemede, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık belirlendi ($p<0.05$). Yapılan radyografik analizlere göre, grup IV’ün röntgen skoru ortanca değeri [5.0 (5.0-5.0)], grup I’den [2.5 (0.25-4.0)] yüksek düzeyde olarak tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p<0.05$) (Şekil 4.13).



Şekil 4.12. a) 8. hafta kallus oluşumu, röntgen skoru 5 (Grup III, T4) b) 8. hafta kallus oluşumu, röntgen skoru 5 (Grup IV, T3) c) 8. hafta kallus oluşumu, röntgen skoru 5 (Grup II, T8) d) 8. hafta kallus oluşumu, röntgen skoru 5 (Grup V, T2)

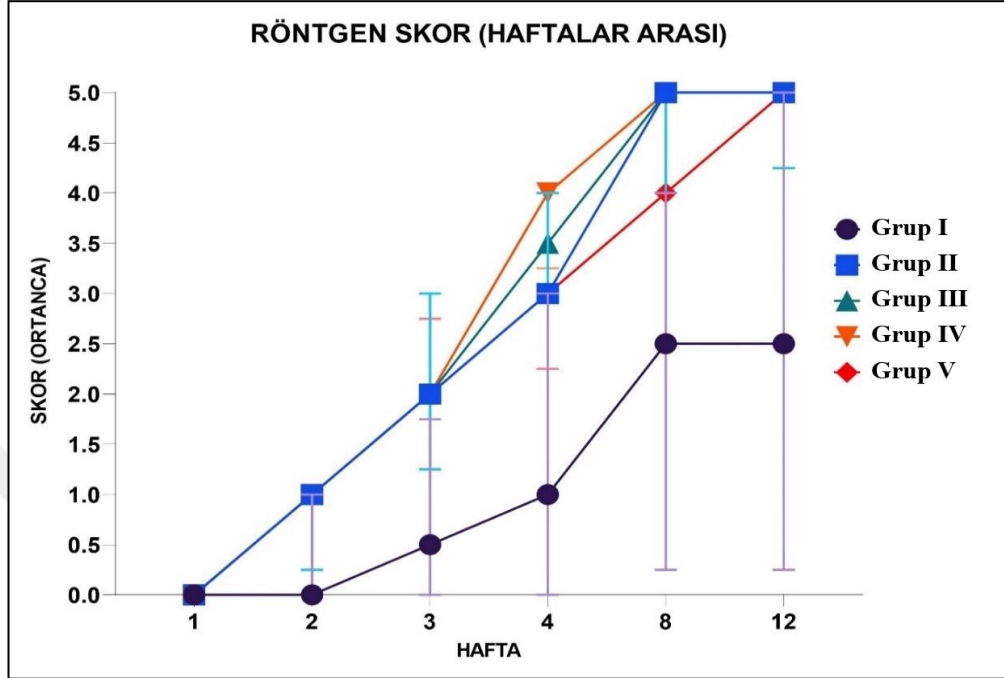


Şekil 4.13. Gruplar arasında 8. hafta röntgen skorlarının karşılaştırılması. Post-hoc analiz (Nemenyi). Grup I: Kontrol grubu, Grup II: Lazer grubu, Grup III: Kemik iliği grubu, Grup IV: Suprabone grubu, Grup V: Trombositten zengin fibrin grubu

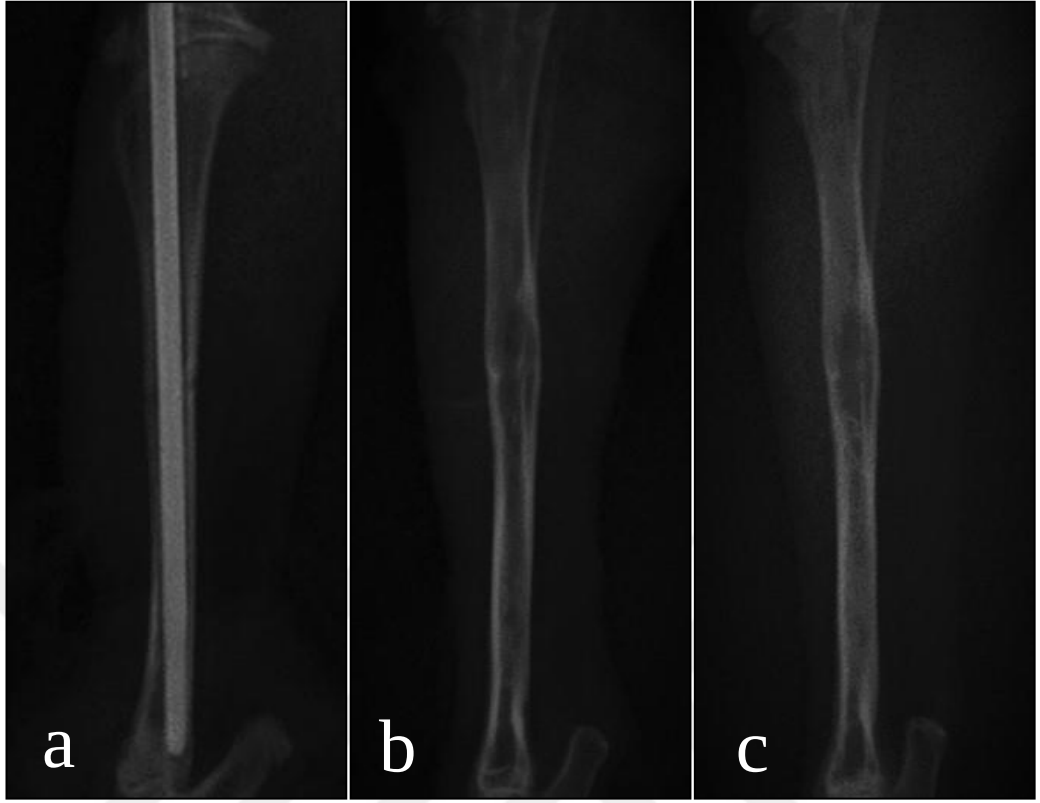
Postoperatif 12. hafta grupların radyografik analizlerine göre, röntgen skoru ortalama değeri grup IV’de 5 (5.0-5.0), grup II’de 5 (4.25-5.0), grup III’de 5 (4.25-5.0), grup V’de 5 (4.25-5.0) ve grup I’de 2.5 (0.25-5.0) olarak tespit edildi. Gruplar arası farkların mevcut olmasına rağmen, istatistiksel incelemeler sonucunda 12. haftada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık belirlenmedi ($p>0.05$).

Çalışmadaki radyografik analizlerde, haftalara göre tüm grupların röntgen skorlarında artış gözlemlendi ve tüm grupların haftalara göre röntgen skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 4.1) (Şekil 4.14). Grup I’in haftalara göre röntgen skorları değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık görüldü ($p<0.05$). Grup I’in radyografik analizine göre, 12. hafta röntgen skoru ortalama değeri [2.5 (0.25-5.0)], 1. haftadan [0 (0-0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p<0.05$). Benzer şekilde, grup I’in 8. hafta röntgen skoru ortalama değeri de [2.5 (0.25-4.0)], 1. haftadan [0 (0-0)] istatistiksel olarak anlamlı

düzeyde farklı olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Grup I'e ait bir tavşanın 1., 8. ve 12. hafta röntgen görüntüsü şekil 4.15a,b,c' de sunuldu.

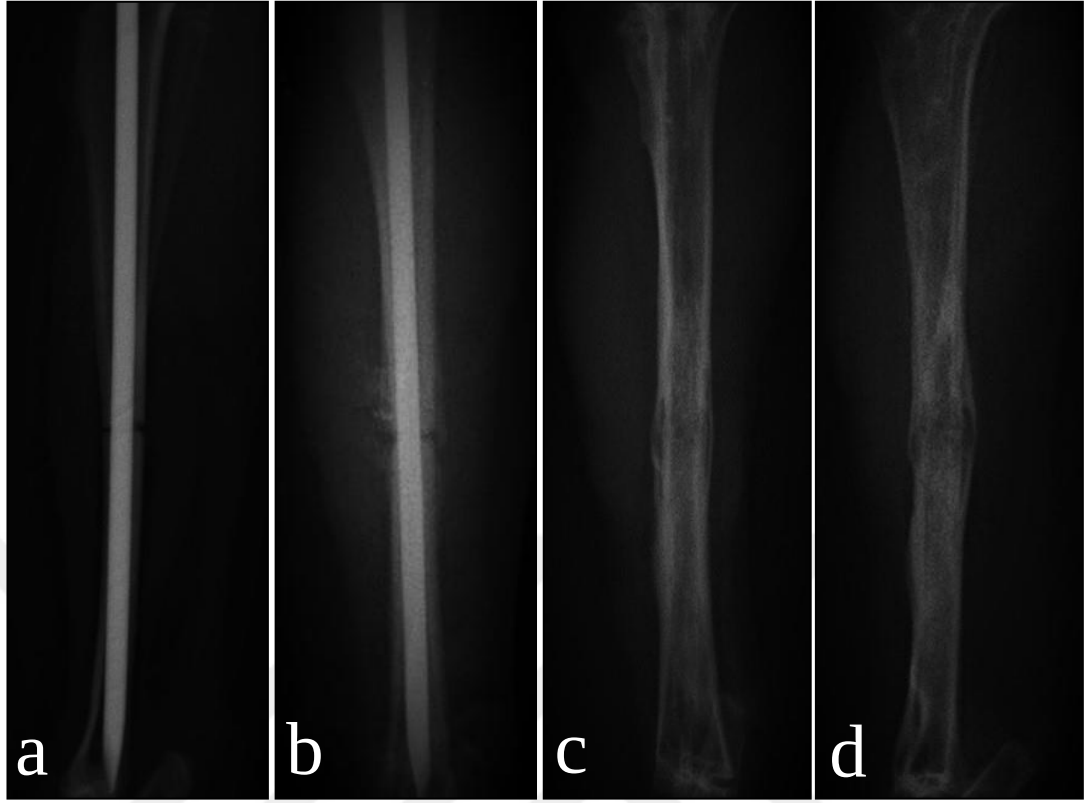


Şekil 4.14. Grupların haftalara göre röntgen skor dağılımı (Friedman). Grup I: Kontrol grubu, Grup II: Lazer grubu, Grup III: Kemik iliği grubu, Grup IV: Suprabone grubu, Grup V: Trombositten zengin fibrin grubu



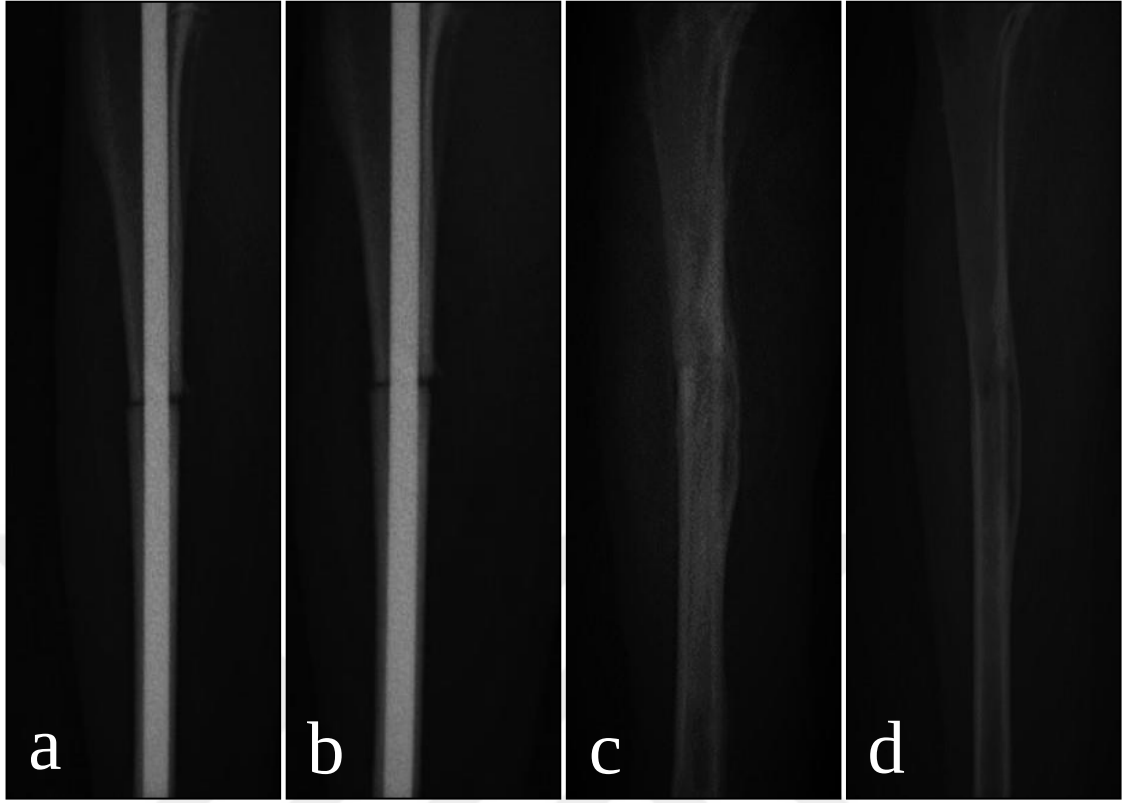
Şekil 4.15. a) 1. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 0 **b)** 8. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 5 **c)** 12. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 5 (Grup I, T4)

Grup II'nin röntgen skorları değerlendirildiğinde, haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık görüldü ($p<0.05$). Yapılan radyografik analizlere göre, grup II'nin 12. hafta röntgen skoru ortanca değeri [5 (4.25-5.0)], 1. haftadan [0 (0-0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p<0.05$). Benzer şekilde grup II'nin 8. hafta röntgen skoru ortanca değeri de [5.0 (4.0-5.0)], 1. haftadan [0 (0-0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu belirlendi ($p<0.05$). grup I'den farklı olarak, grup II'nin 12. hafta röntgen skoru ortanca değeri [5 (4.25-5.0)], 2. haftadan [1 (0.25-1.0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu saptandı ($p<0.05$). Ek olarak, grup II'nin 8. hafta röntgen skoru ortanca değeri [5.0 (4.0-5.0)] 2. haftadan [1 (0.25-1.0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p<0.05$). Grup II'ye ait bir tavşanın 1., 2., 8. ve 12. hafta röntgen görüntüleri şekil 4.16a,b,c,d' de sunuldu.



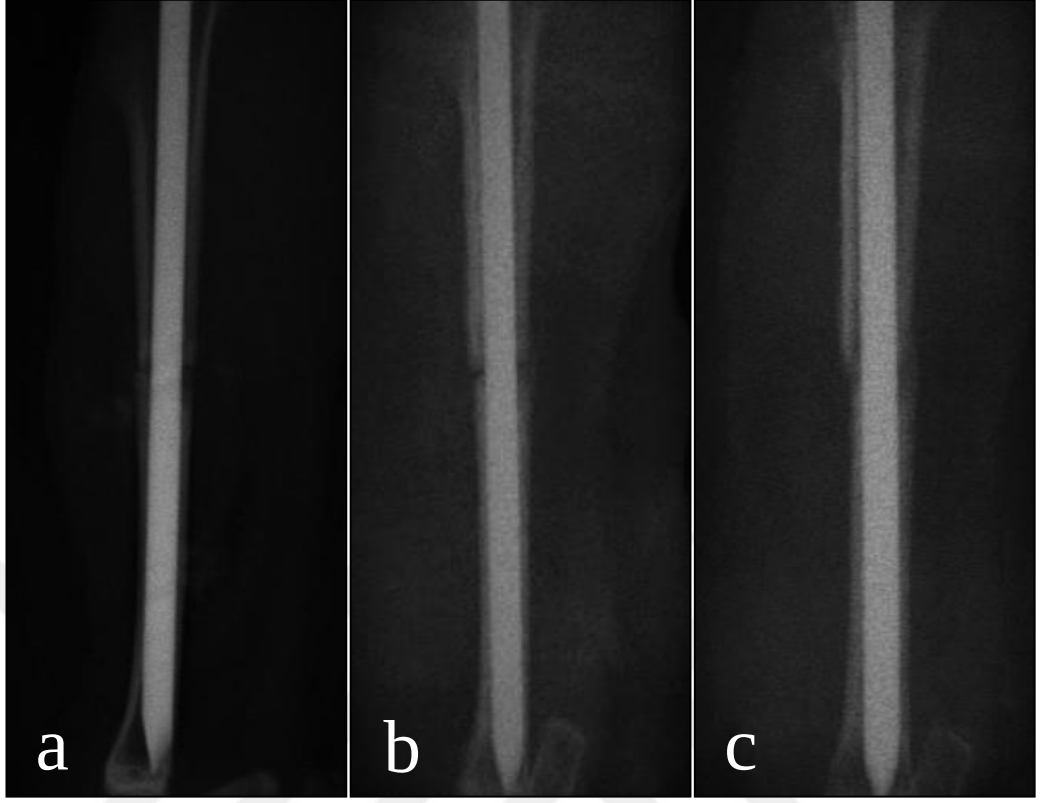
Şekil 4.16. a) 1. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 0 b) 2. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 1 c) 8. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 5 d) 12. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 5 (Grup II, T8)

Grup III'ün röntgen skoru değerlendirildiğinde, haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık görüldü ($p<0.05$). Radyografik analizlere göre, grup III'ün 12. hafta röntgen skoru ortanca değeri [5 (4.25-5.0)], 1. haftadan [0 (0-0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu belirlendi ($p<0.05$). Ek olarak, grup III'ün 12. hafta röntgen skoru ortanca değeri [5 (4.25-5.0)], 2. haftadan [1 (0.25-1.0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Grup II'ye benzer şekilde, 8. hafta röntgen skoru ortanca değeri de [5 (4.0-5.0)], 1. haftadan [0 (0-0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p<0.05$). Son olarak, grup III'ün 8. hafta röntgen skoru ortanca değeri [5 (4.0-5.0)], 2. haftadan [1 (0.25-1.0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Grup III'e ait bir tavşanın 1., 2., 8. ve 12. hafta röntgen görüntüleri şekil 4.17a,b,c,d' de sunuldu.



Şekil 4.17. a) 1. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 0 **b)** 2. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 0 **c)** 8. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 4 **d)** 12. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 5 (Grup III, T2)

Grup IV'ün röntgen skorları değerlendirildiğinde, haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık görüldü ($p<0.05$). Grup IV'ün radyografik analizine göre, 12. hafta röntgen skoru ortanca değeri [5 (5.0-5.0)], 1. haftadan [0 (0-0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p<0.05$). Aynı zamanda, grup IV'ün 12. hafta röntgen skoru ortanca değeri [5 (5.0-5.0)], 2. haftadan [1 (1.0-1.0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu belirlendi ($p<0.05$). Benzer şekilde, grup IV'ün 8. hafta röntgen skoru ortanca değeri [5 (5.0-5.0)], 1. haftadan [0 (0-0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olarak tespit edildi. ($p<0.05$). Ek olarak, grup IV'ün 8. hafta röntgen skoru ortanca değeri [5 (5.0-5.0)], 2. haftadan [1 (1.0-1.0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu saptandı ($p<0.05$). Diğer gruplardan farklı olarak, grup IV'ün 4. hafta röntgen skoru ortanca değeri de [4 (3.25-4.0)], 1. haftadan [0 (0-0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p<0.05$). Grup IV'e ait bir tavşanın 1., 2., 4., 8., 12. hafta röntgen görüntüleri şekil 4.18a,b,c ve şekil 4.19a,b'de sunuldu.

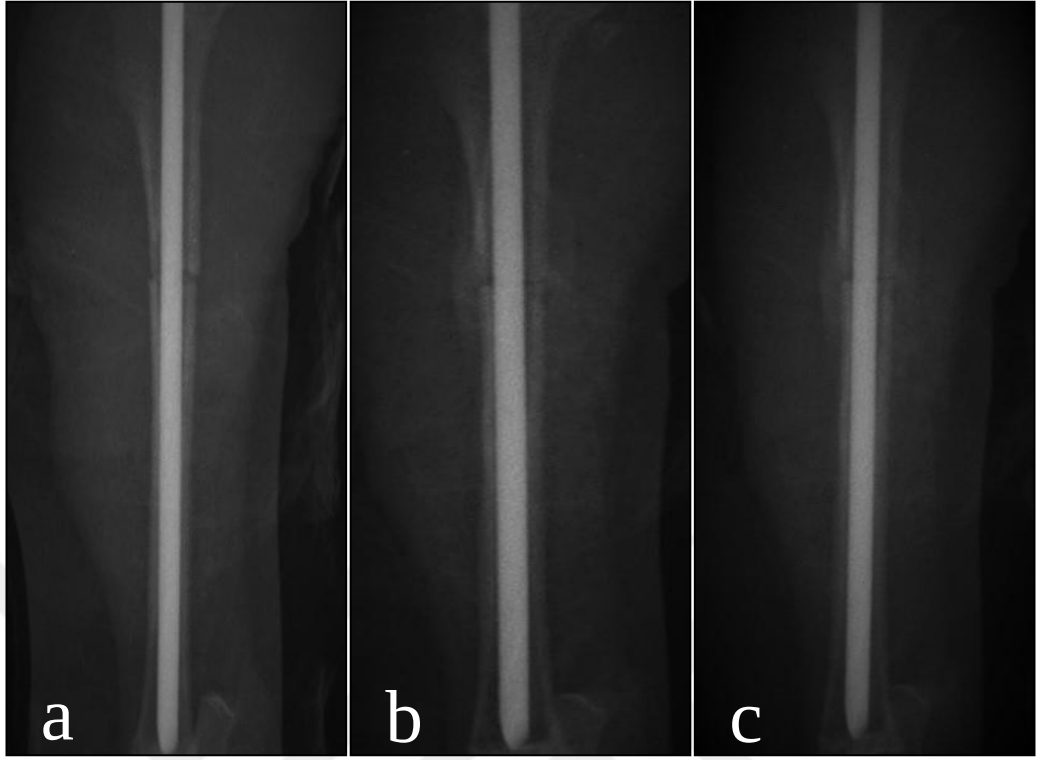


Şekil 4.18. a) 1. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 0 b) 2. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 1 c) 4. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 4 (Grup IV, T5)



Şekil 4.19. a) 8. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 5 **b)** 12. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 5 (Grup IV, T5)

Grup V'in röntgen skorları değerlendirildiğinde, haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık görüldü ($p < 0.05$). Radyografik analizlere göre, grup V'in 12. hafta röntgen skoru ortanca değeri [5 (4.25-5.0)], 1. haftadan [0 (0-0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p < 0.05$). Grup V'in 12. hafta röntgen skoru ortanca değeri [5 (4.25-5.0)], 2. haftadan [1 (0-1.0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu belirlendi ($p < 0.05$). Benzer şekilde, grup V'in 8. hafta röntgen skoru ortanca değeri [4 (4.0-5.0)], 1. haftadan [0 (0-0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu tespit edildi. ($p < 0.05$). Ek olarak, grup V'in 8. hafta röntgen skoru ortanca değeri [4 (4.0-5.0)] 2. haftadan [1 (1.0-1.0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p < 0.05$). Diğer gruplardan farklı olarak, grup V'in 12. hafta ortanca röntgen skoru [5 (4.25-5.0)], 3. haftadan [1 (1.0-1.0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$). Grup V'e ait bir tavşanın 1., 2., 3., 8. ve 12. hafta röntgen görüntüleri şekil 4.20a,b,c ve şekil 4.21a,b'de sunuldu.



Şekil 4.20. a) 1. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 0 **b)** 2. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 1 **c)** 3. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 2 (Grup V, T1)



Şekil 4.21. a) 8. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 5 **b)** 12. hafta röntgen görüntüsü, röntgen skoru 5 (Grup V, T1)

4.3. Topallık Bulguları

Çalışmamızda 5. hafta yapılan topallık değerlendirmelerinde, gruplardaki tavşanlarda şiddetli derecede topallık bulgusu (Şekil 4.22) gözlenirken, grup IV'deki bir tavşanda orta şiddette topallık bulgusu (Şekil 4.23) gözlemlendi. 5. haftada gruplardaki tavşanların (grup IV'deki bir tavşan hariç), sağ ekstremitelerini fleksiyon pozisyonunda tutması ve ekstremitelerini kullanamaması sebebiyle, topallık skorları 3 olarak tespit edildi. 6. haftada gruplardaki tavşanlarda, şiddetli topallık bulgusu ve orta şiddette topallık bulgusu gözlemlendi. 6. haftada gruplardaki topallık skorları 2 ve 3 olarak belirlendi. 7. hafta topallık değerlendirmelerinde, gruplardaki tavşanlarda az şiddette topallık bulgusu tespit edildi (Şekil 4.24). Önceki haftalardan farklı olarak 8. haftada ise, gruplardaki tavşanlarda topallık bulgusu gözlenmeyen tavşanlar belirlendi (Şekil 4.25). 10. hafta topallık değerlendirilmelerinde, grup IV'deki tavşanlarda topallık bulgusu gözlenmedi. Diğer gruplardaki tavşanlarda ise, az şiddette topallık ve şiddetli topallık gözlenen tavşanlar tespit edilirken, topallık bulgusu gözlenmeyen tavşanlar da belirlendi. 12. haftada topallık değerlendirmelerinde, grup IV'deki tavşanlarda topallık bulgusu gözlenmezken, diğer gruplarda topallık bulgusu gözlenmeyen ve şiddetli topallık bulgusu belirlenen tavşanlar tespit edildi.

Çalışmamızda yapılan topallık analizine göre, grup I'deki 4 tavşanın, grup II'deki 1 tavşanın, grup III'deki 1 tavşanın ve grup V'deki 1 tavşanın, sağ ekstremitelerini hiç kullanamadıkları ve çalışma sonuna kadar şiddetli topallık bulgularının devam ettiği saptandı. Grup IV'de ise, sağ ekstremitede topallık bulgusu, çalışma sonuna kadar devam eden tavşana rastlanmadı.



Şekil 4.22. Şiddetli derecede topallık bulgusu 10. hafta (Grup I, T3)



Şekil 4.23. Orta şiddette topallık bulgusu 6. hafta (Grup IV, T7)



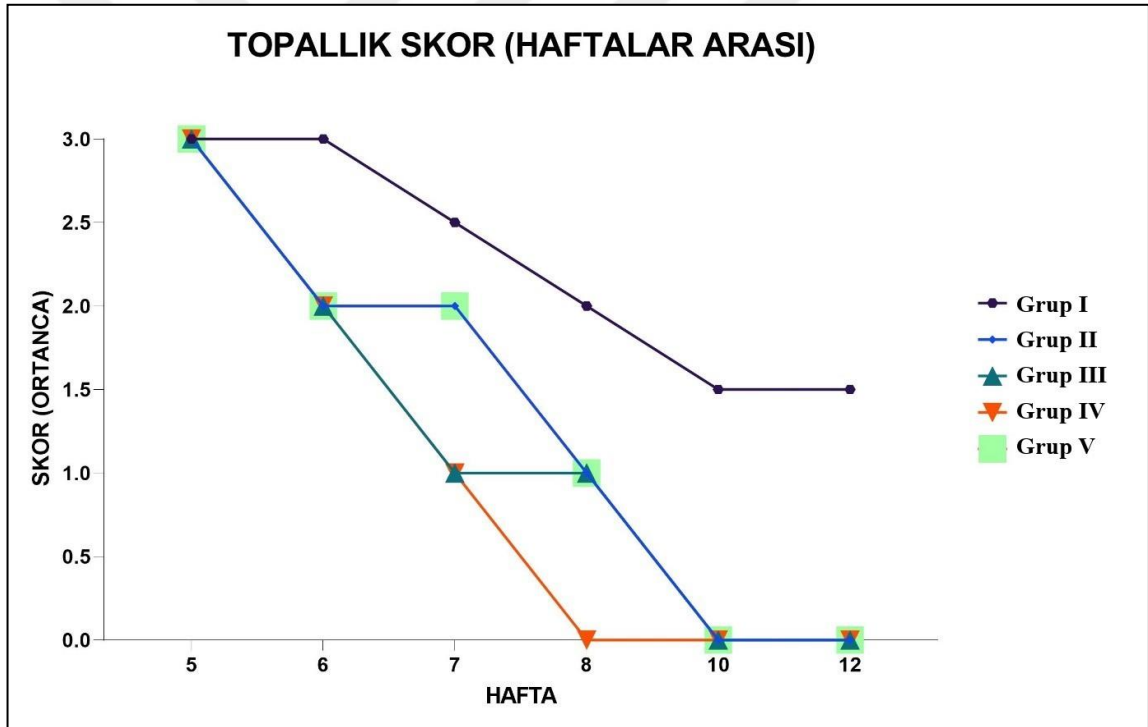
Şekil 4.24. Az şiddette topallık bulgusu 8. hafta (Grup III, T4)



Şekil 4.25. Topallık bulgusu gözlenmeyen tavşan 10. hafta (Grup II, T2)

Çalışmamızda yapılan incelemelerde, gruplar arası ve zamana göre topallık skorlarının değerlendirilmesi ve karşılaştırılması yapıldı. Değerlendirmelere göre, gruplardaki tavşanların topallık skor ortanca değerlerinde azalma gözlemlendi (Şekil 4.26) (Tablo 4.3). Yapılan değerlendirmede, grup kategorileri arasında 5. hafta topallık skor dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık görülmedi ($p>0.05$).

Topallık skorlarının 6. haftada yapılan değerlendirmesinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık görüldü ($p<0.05$). Yapılan topallık analizinde, 6. haftada, grup IV'ün topallık skor ortanca değeri [2 (2.0-2.0)] (25th-75th percentile), grup I'den [3 (2.25-3.0)] düşük düzeyde olduğu belirlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$) (Şekil 4.27).

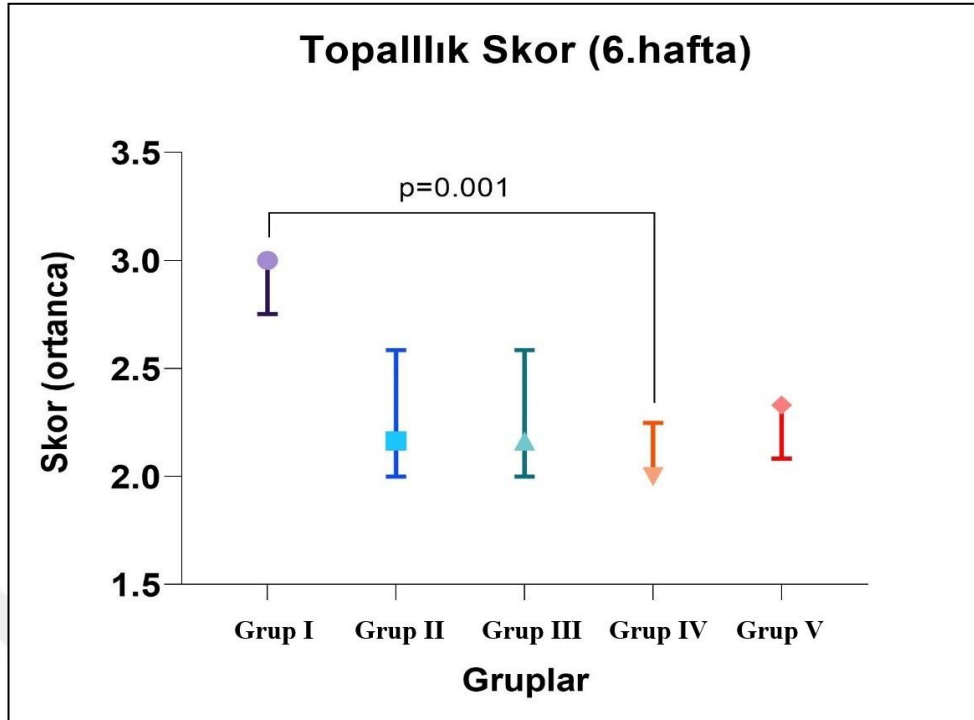


Şekil 4.26. Grupların haftalara göre topallık skor dağılımı (Friedman). Grup I: Kontrol grubu, Grup II: Lazer grubu, Grup III: Kemik iliği grubu, Grup IV: Suprabone grubu, Grup V: Trombositten zengin fibrin grubu

Tablo 4.3. Gruplar arası ve zamana göre topallık skorlarının karşılaştırılması (Tavşanların ekstremiteleri bir ay bandajda kaldığı için topallık analizi 5. haftada başlamaktadır.)

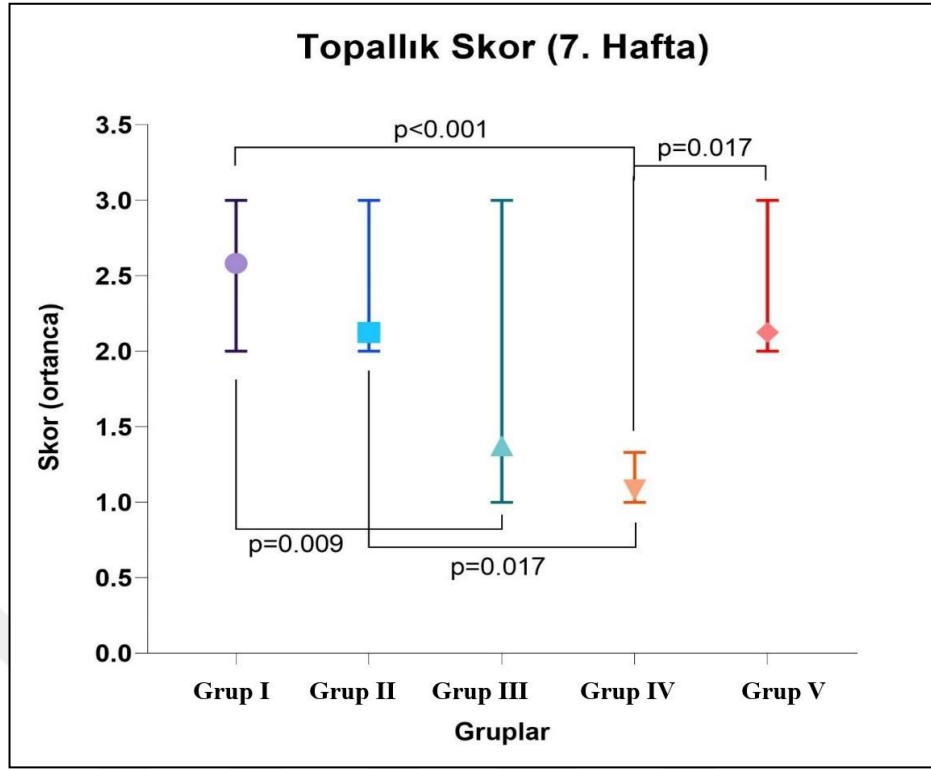
	HAFTALAR						P değeri
	5	6	7	8	10	12	
Grup I (n=8)	3 (3.0-3.0) A	3 (2.25-3.0) a, AB	2.5 (2.0-3.0) a, AB	2 (1.0-3.0) a, AB	1.5 (0.0-3.0) AB	1.5 (0.0-3.0) B	0.002
Grup II (n=8)	3 (3.0-3.0) A	2 (2.0-2.0) ab, AB	2 (2.0-2.0) ab, AB	1 (1.0-1.0) a, AB	0 (0-0) B	0 (0-0) B	<0.001
Grup III (n=8)	3 (3.0-3.0) A	2 (2.0-2.0) ab, A	1 (1.0-1.0) bc, AB	1 (1.0-1.0) a, AB	0 (0-0) B	0 (0-0) B	<0.001
Grup IV (n=8)	3 (3.0-3.0) A	2 (2.0-2.0) b, A	1 (1.0-1.0) c, AB	0 (0-0) b, B	0 (0-0) B	0 (0-0) B	<0.001
Grup V (n=8)	3 (3.0-3.0) A	2 (2.0-2.0) ab, AB	2 (2.0-2.0) ab,AB	1 (1.0-1.0) a, AB	0 (0-0) B	0 (0-0) B	<0.001
P[*] değeri	0.406	0.003	<0.001	<0.001	0.101	0.101	

Veriler ortanca (25.-75. percentile) olarak ifade edildi. Aynı satırda yer alan aynı büyük harfler haftalar arası benzerliği, farklı harfler farklılığı ifade etmektedir. Aynı sütunda yer alan aynı küçük harfler gruplar arası benzerliği, farklı harfler farklılığı ifade etmektedir. p*: Gruplar arası farklılığın anlamlılığını göstermektedir. p: Zamanlar arasındaki farkın anlamlılığını ifade etmektedir. Grup I: Kontrol grubu, Grup II: Lazer grubu, Grup III: Kemik iliği grubu, Grup IV: Suprabone grubu, Grup V: Trombositten zengin fibrin grubu .



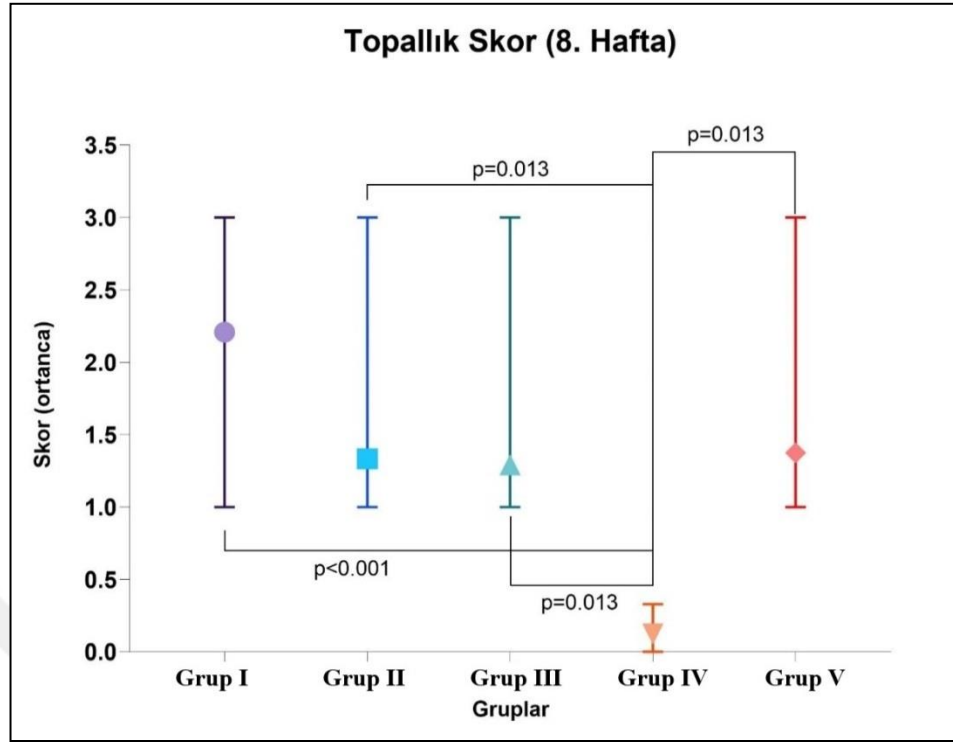
Şekil 4.27. Gruplar arasında 6. hafta topallılık skorlarının karşılaştırılması. Post-hoc analiz (Nemenyi). Grup I: Kontrol grubu, Grup II: Lazer grubu, Grup III: Kemik iliği grubu, Grup IV: Suprabone grubu, Grup V: Trombositten zengin fibrin grubu

7. haftada topallılık skorlarının değerlendirmesinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gözlemlendi ($p < 0.05$). Yapılan istatistiksel analizlere göre, 7. haftada, grup IV'ün topallılık skor ortanca değeri [1 (1.0-1.0)], grup I'den [2.5 (2.0-3.0)] düşük düzeyde olduğu saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi ($p < 0.05$). Benzer şekilde, 7. haftada, grup III'ün topallılık skor ortanca değeri [1 (1.0-1.0)], grup I'den [2.5 (2.0-3.0)] düşük düzeyde olduğu not edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0.05$). Ayrıca, 7. haftada, grup IV'ün topallılık skor ortanca değeri [1 (1.0-1.0)], grup II'den [2 (2.0-2.0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu tespit edildi ($p < 0.05$). Benzer şekilde, 7. haftada, grup IV'ün topallılık skor ortanca değeri [1 (1.0-1.0)], grup V'den [2 (2.0-2.0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p < 0.05$) (Şekil 4.28).



Şekil 4.28. Gruplar arasında 7. hafta topallık skorlarının karşılaştırılması. Post-hoc analiz (Nemenyi). Grup I: Kontrol grubu, Grup II: Lazer grubu, Grup III: Kemik iliği grubu, Grup IV: Suprabone grubu, Grup V: Trombositten zengin fibrin grubu

Topallık skorlarının istatistiksel incelemelerinde, 8. haftada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık gözlemlendi ($p < 0.05$) (Şekil 4.29). Yapılan istatistiksel analizlere göre, 8. haftada, grup IV'ün topallık skor ortanca değeri [0 (0-0)], grup I'den [22 (1.0-3.0)] ($p < 0.05$), grup II'den [1 (1.0-1.0)] ($p = 0.013$), grup III'den [1 (1.0-1.0)] ($p < 0.05$) ve grup V'den [1 (1.0-1.0)] düşük düzeyde olduğu belirlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p < 0.05$).



Şekil 4.29. Gruplar arasında 8. hafta topallık skorlarının karşılaştırılması. Post-hoc analiz (Nemenyi). Grup I: Kontrol grubu, Grup II: Lazer grubu, Grup III: Kemik iliği grubu, Grup IV: Suprabone grubu, Grup V: Trombositten zengin fibrin grubu

Topallık verileri 10 ve 12. haftada incelendiğinde, deney gruplarından grup II’de 1, grup III’de 1 ve grup V’de 1 tavşanda şiddetli topallık bulgusu belirlendi. Grup I’de ise, 4 tavşanda şiddetli topallık bulgusu saptandı. Topallık skorlarının değerlendirmelerinde, grup kategorileri arasında 10. hafta ve 12. hafta topallık skor dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$, $p>0.05$).

Topallık skorlarının değerlendirmesinde, grup I’de haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık görüldü ($p<0.05$). Yapılan istatistiksel analizlere göre, grup I’in 12. hafta topallık skor ortanca değeri [1.5 (0.0-3.0)], 5. haftadan [3 (3.0-3.0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu tespit edildi ($p<0.05$).

Grup II’nin topallık skorlarının değerlendirmesinde, haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık görüldü ($p<0.05$). Yapılan istatistiksel analizlere göre, grup II’nin 12. hafta topallık skor ortanca değeri [0 (0-0)], 5. haftadan [3 (3.0-3.0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu belirlendi ($p<0.05$). Benzer şekilde,

grup II'nin 10. hafta toplamlik skor ortanca değeri de [0 (0-0)], 5. haftadan [3 (3.0-3.0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p<0.05$).

Topallık skorlarının değerlendirmesinde, grup III'ün haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık tespit edildi ($p<0.05$). Yapılan istatistiksel analizlere göre, grup III' n 12. hafta toplamlik skor ortanca değeri [0 (0-0)], 5. haftadan [3 (3.0-3.0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p<0.05$). 10. hafta toplamlik skor ortanca değeri de [3 (3.0-3.0)] 5. haftadan [0 (0-0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Benzer şekilde, grup III' n 12. hafta toplamlik skor ortanca değeri [0 (0-0)], 6. haftadan [2 (2.0-2.0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Ek olarak, grup III' n 10. hafta toplamlik skoru [0 (0-0)] ise, 6. haftadan [2 (2.0-2.0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olarak belirlendi ($p<0.05$).

Grup IV' n toplamlik skorlarının değerlendirmesinde, haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık görüldü ($p<0.05$). Yapılan istatistiksel analizlere göre, grup IV' n 12. hafta toplamlik skor ortanca değeri [0 (0-0)], 5. haftadan [3 (3.0-3.0)] ve 6. haftadan [2 (2.0-2.0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu belirlendi ($p<0.05$) ($p=0.014$). Benzer şekilde, grup IV' n 10. hafta toplamlik skor ortanca değeri [0 (0-0)], 5. haftadan [3 (3.0-3.0)] ve 6. haftadan [2 (2.0-2.0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p<0.05$) ($p<0.05$). Diğer gruplardan farklı olarak, grup IV' n 8. hafta toplamlik skor ortanca değeri [0 (0-0)], 5. haftadan [3 (3.0-3.0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olarak belirlendi ($p<0.05$). Son olarak, grup IV' n 8. hafta toplamlik skor ortanca değeri de [0 (0-0)], 6. haftadan [2 (2.0-2.0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu tespit edildi ($p<0.05$).

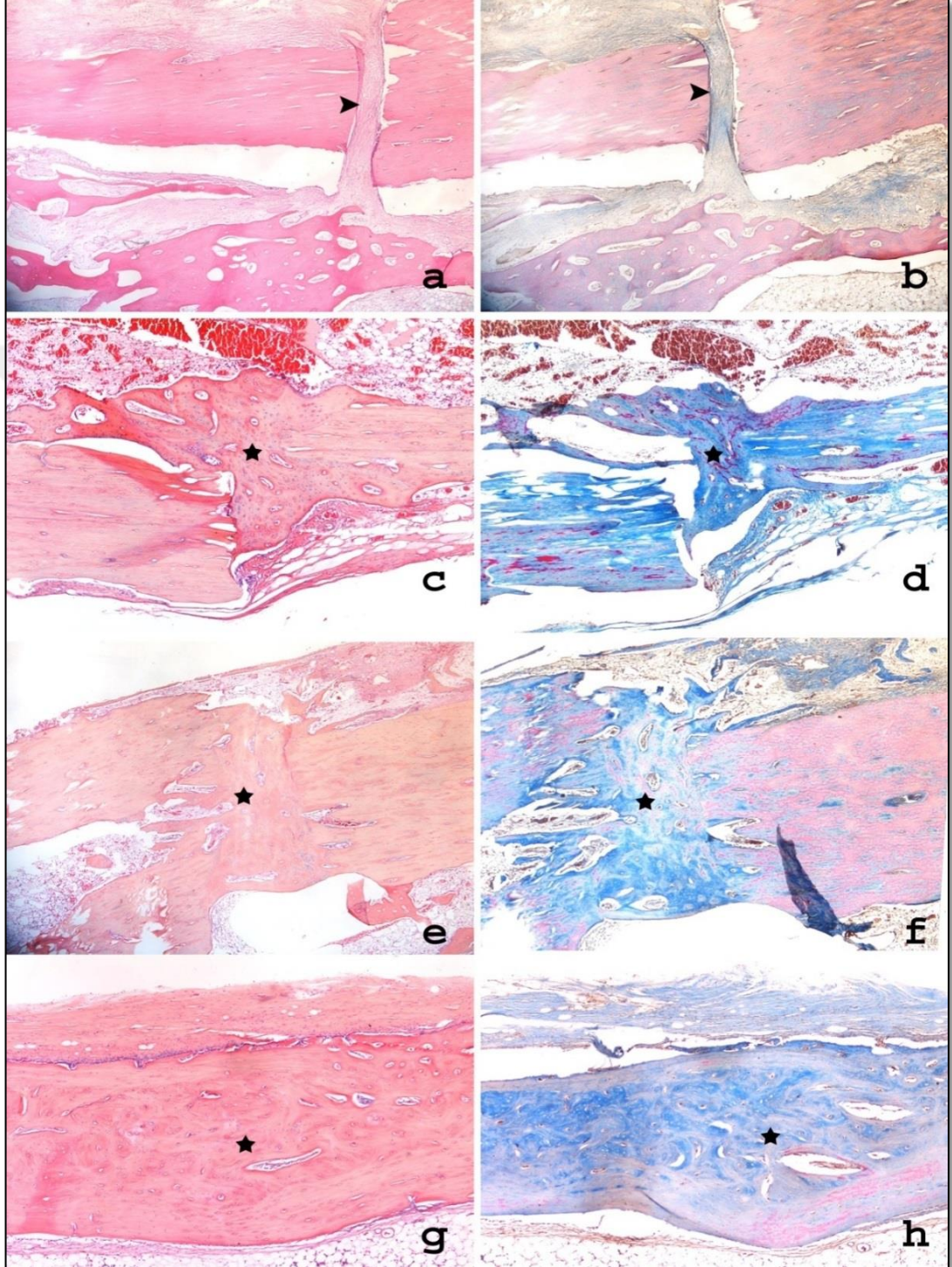
Topallık skorlarının değerlendirmesinde, grup V'de haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık görüldü ($p<0.05$). Yapılan toplamlik skor analizine göre, grup V'in 12. hafta toplamlik skor ortanca değeri [0 (0-0)], 5. haftadan [3 (3.0-3.0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p<0.05$). Benzer şekilde, grup V'in 10. hafta toplamlik skor ortanca değeri [0 (0-0)] 5. haftadan [3 (3.0-3.0)] istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu belirlendi ($p<0.05$).

4.4. Histopatolojik Bulgular

12. hafta sonunda tavşanların sağ tibia kemikleri histopatolojik inceleme için alındı (Şekil 4.30). Beş farklı gruptan 40 hayvanın kırık hatları, HE, MT ve ABHOE boyamalarında incelendi. Grup I'de 4 adet, grup II'de 1 adet, grup III'de 1 adet ve grup V'de 1 adet tavşanda olmak üzere toplam 7 tavşanda kırığın hiç iyileşmediği fark edildi. Tam skorla iyileşmenin sadece bir hayvanda şekillendiği belirlendi (Grup IV, T4). 27 hayvanda kırık hattında yeni kemik doku oluşumlarına rastlanırken, bunların 25 tanesinde kırık hattında oluşan kallusta kırık dokusunda bulunduğu belirlendi. Kırık hattında fibrotik üremelere ise 17 hayvanda rastlandı. Şekil 4.31 'de çalışma gruplarında farklı derecelerde iyileşen kırık hatlarının resimleri verildi.



Şekil 4.30. Histopatolojik inceleme için alınan sağ tibia kemiği (Grup V, T1)



Şekil 4.31. Çalışma gruplarında farklı derecelerde iyileşen kırık hatlarının resimleri. Grup V'deki bir örnekte kırık hattından dışa doğru fibrotik üremeler ile karakterize yumuşak kallusformasyonu (ok ucu) (a, b), grup II'deki bir örnekte kırık hattında yeni

kemik ve kırıkta doku oluşumları ile karakterize sert kallus formasyonu (yıldız) (c, d), grup III'deki bir örnekte kırık hattında yeni kemik doku oluşumu daha belirgin bir sert kallus formasyonu (yıldız) (e, f), grup IV'deki bir örnekte kırık hattında yeni kemik doku oluşumu ile tam iyileşme (yıldız) (g, h), (a, c, g, e) ABHOE boyama, (b, d, f, h) MT boyama.

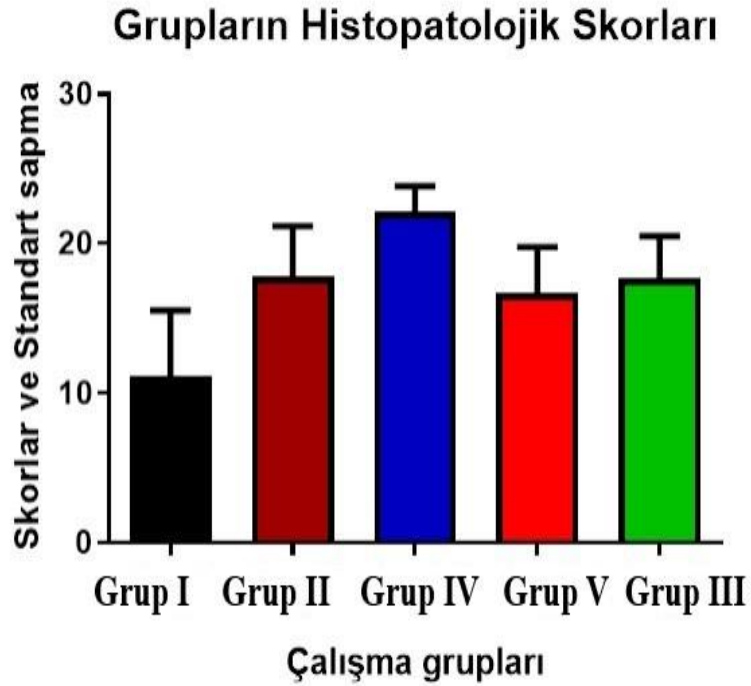
Histolojik skorlar incelendiğinde, grup I'deki 4 hayvanda kırığın iyileşmediği, 4 hayvanda ise sertkallus şekillendiği görüldü. Grubun histopatolojik skor ortalaması 11.13 ± 12.43 olarak bulundu. Grup II'deki 1 hayvanda kırık kemiğin iyileşmediği, 1 hayvanda yumuşak kallus ve 6 hayvanda sert kallus oluştuğu tespit edildi. Grubun histopatolojik skor ortalaması, 17.75 ± 9.66 olarak belirlendi. Grup IV'deki hayvanların tamamında kırığın iyileşmesi ve kırık hattında belirgin şekilde sert kallus oluşumlarına rastlanması sebebi ile çalışmanın en yüksek histopatolojik skorlarına bu grupta ulaşıldı. Bu grupta 7 hayvanda sert kallusa rastlanırken, 1 hayvanın ise tam iyileşme ve yeni kemik oluşumu gösterdiği belirlendi. Grup IV'ün histopatolojik skor ortalaması 22.13 ± 4.82 bulundu. Grup V'deki 1 hayvanda kırık kemiğin iyileşmediği, 2 hayvanda yumuşak kallus ve 5 hayvanda sert kallus şekillendiği görüldü. Grubun histopatolojik skor ortalaması 16.63 ± 8.88 olarak tespit edildi. Grup III'de ise, bir hayvanda kırık kemiğin iyileşmediği, 7 hayvanda sert kallus oluştuğu görüldü. Grubun histopatolojik skor ortalaması 17.63 ± 8.12 bulundu. Çalışma gruplarının skor ortalamaları Tablo 4.4 'de sunuldu.

Tablo 4.4. Çalışma gruplarının histopatolojik skor ortalamaları.

	Grup I (n=8)	Grup II (n=8)	Grup III (n=8)	Grup IV (n=8)	Grup V (n=8)	P değeri
Yeni oluşan kemik doku	2.13 ± 2.90 2.13 (0.30-4.55)	3.75 ± 3.24 3.75 (1.04-6.46)	2.38 ± 2.20 2.38 (0.54-4.21)	4.37 ± 3.34 4.37 (1.59-7.16)	1.62 ± 1.77 1.62 (0.15-3.10)	0.248
Yeni oluşan kıkırdak doku	2.25 ± 3.15 2.25 (0.38-4.88)	3.25 ± 2.92 3.25 (0.81-5.69)	5.25 ± 2.43 5.25 (3.21-7.29)	4.50 ± 3.38 4.50 (1.67-7.33)	5.88 ± 2.85 5.88 (3.49-8.25)	0.119
Yeni oluşan fibröz doku	4.38 ± 4.96 4.38 (0.23-8.52)	7.00 ± 3.63 7.00 (3.97-10.03)	7.63 ± 3.25 7.63 (4.91-10.34)	8.88 ± 1.46 8.88 (7.66-10.09)	7.50 ± 3.78 7.50 (4.34-10.66)	0.171
Kalıcı hasar alanı	2.38 ± 3.07 2.38 (0.19-4.94)	3.75 ± 3.24 3.75 (1.04-6.46)	2.38 ± 2.20 2.38 (0.54-4.21)	4.38 ± 3.34 4.38 (1.59-7.16)	1.63 ± 1.77 1.63 (0.15-3.10)	0.289
Total skor	11.13 ± 12.43 11.13 (0.74-21.51)	17.75 ± 9.66 17.75 (9.67-25.83)	17.63 ± 8.12 17.63 (10.83-24.42)	22.13 ± 4.82 22.13 (18.09-26.16)	16.63 ± 8.88 16.63 (9.20-24.05)	0.227

Veriler ortalama ± standart sapma ve ortalama (%95 güven aralığı) olarak ifade edildi. p: Gruplar arası farklılığın anlamlılığını göstermektedir. Grup I: Kontrol grubu, Grup II: Lazer grubu, Grup III: Kemik iliği grubu, Grup IV: Suprabone grubu, Grup V: Trombositten zengin fibrin grubu.

Grupların histopatolojik skorları incelendiğinde en düşük skorun grup I'e ait olduğu, en yüksek skorun grup IV'de olduğu, grup II ve grup III'ün birbirine yakın skorlarla grup IV'ü takip ettiği görüldü. Grup V'de ise, grup I'den yüksek fakat, diğer gruplardan düşük bir skor elde edildi. Gruplar arası farkların belirgin olmasına rağmen, bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Histopatolojik skorların istatistiksel analizleri ve grafiği Şekil 4.32 'de verildi.



Şekil 4.32. Grupların histopatolojik skor farklarının istatistiksel incelemesi. Grup I'de 11.13 ± 12.43 , grup II'de 17.75 ± 9.66 , grup IV'de 22.13 ± 4.82 , grup V'de 16.63 ± 8.88 ve grup III'de 17.63 ± 8.12 skorları elde edildi. Gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.227$). Grup I: Kontrol grubu, Grup II: Lazer grubu, Grup III: Kemik iliği grubu, Grup IV: Suprabone grubu, Grup V: Trombositten zengin fibrin grubu

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışma bir tavşan modelinde sağ diafiz tibiaları oluşturulan kırıklarda, kemik iliği aspiratı, PRF, β -TCP ile doldurulması sonrası kırık iyileşmesi sonuçlarını değerlendirmek ve aynı boyuttaki kırık bölgesinin düşük enerjili lazer uygulaması sonrası kırık iyileşmesinin sonuçlarını araştırmak ve karşılaştırmak üzere tasarlanmıştır. Çalışmanın amacı, uygulanan tedavi yöntemlerinin bir kemik defektinin iyileşmesini artırma yeteneğini test etmek, topallık analizi, radyografik ve histolojik sonuçları kullanarak optimum uygulama yöntemini belirlemektir.

Kemik greftleri genellikle destek sağlamak, boşlukları doldurmak ve iskelet kusurlarının biyolojik onarımını geliştirmek için kullanılmaktadır. Otojen kemik grefti, tüm alternatiflerin karşılanması veya aşması gereken altın standart olmasına rağmen, otogreftin donör saha morbiditesi, yetersiz miktar ve uygun olmayan form gibi önemli kısıtlamaları mevcuttur (Cowley ve Anderson, 1983; Summers ve Eisenstein, 1989; Banwart ve ark., 1995). Bu gibi kısıtlamaların var olması neticesinde, alternatif kemik greftlerinin, biyomateryallerin, allogreftlerin, süngerimsi greftlerin, kortikal greftlerin veya her birinin bir kombinasyonunun kemik defektlerinde kullanılmasını arttırmaktadır. Bu tür greftler, kemik defektlerinin onarımında sık tercih edilen kaynaklar olmalarına rağmen, bunları kullanırken karşılaşılan çeşitli sorunlar da vardır. Bu sorunlar arasında hastalık bulaşma riski, immünojenite, işlem görme sonucu biyolojik ve mekanik özelliklerin kaybı, greft reddi, enfeksiyon, artan maliyet ve dünya çapında bulunamama gibi çeşitli sorunlar da bulunmaktadır (Friedlaender, 1983; Constantz ve ark., 1995). Dinopoulos et al. (2012) ve Hinsenkamp et al. (2012), mevcut yapay kemik greftlerinin, otojen kemik grefti ve greft-konakçı ilişkisinin, kemik

kaynamamasına kıyasla daha düşük kaynama oranlarına neden olabildiğini ve iskelet allogreftlerinin işlenmesi için geliştirilmiş kalite ve güvenlik standartlarına rağmen, hala enfeksiyon ve hastalık bulaşma riskinin var olduğundan bahsetmişlerdir. Tersine, Becker et al. (2006), 12 koyunda oluşturdukları tibia kemik defekti modelinde, β -TCP ile birlikte venöz kan, kemik iliği ve kemik iliği aspirasyonundan elde edilen konsantre mononükleer hücrelerin karışımı uygulanmış ve osteojenik potansiyelleri değerlendirilmiştir. Yapılan incelemeler sonucunda, kemik iliği ile kombine edilmiş β -TCP seramiklerinin uygulanması sonucu en iyi kemik oluşumu bulgusu elde edilmiştir. Aynı zamanda, kemik iliği ile kombine β -TCP seramiklerinin implante edildiğinde osteopromotor etkiler gösterdiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda da benzer şekilde, kemik iliği aspiratı ve β -TCP materyalinin kombine kullanımı sonucu haftalara göre kemik iyileşmesini yüksek oranda arttırdığı, çalışmadaki histopatolojik skorların ve röntgen skorlarının diğer gruplardan yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca topallık skorlarına bakıldığında, haftalara göre en hızlı topallık skoru düşüşünün grup IV'de olduğu, 10. haftada ise gruptaki hiçbir tavşanda topallık gözlenmediği bulgusu ile ekstremit fonksiyonuna en erken dönüşün tespit edildiği grup olarak not edilmiştir. Bununla birlikte, çalışmada yer alan tavşanların hiçbirinde, defekt bölgesinde enfeksiyon, osteomyelitis ve greft reddi gibi komplikasyonlarla karşılaşmamıştır. Ayrıca, deney gruplarında greft uygulama sonrası karşılaşılabilecek komplikasyonların gözlenmemesi, yapmış olduğumuz cerrahi prosedürün steril koşullarda gerçekleştiğini, kullandığımız greft materyallerinin ise güvenilir ve biyolojik olarak uyumlu olduğu kanatindeyiz.

Kemik grefti ve kemik ikame maddeleri olarak geliştirilen çok sayıda kalsiyum bazlı sentetik materyaller vardır. Bu ürünler, kemiklerin içeri doğru büyümesini destekleyen ve büyüme faktörleri veya osteoprogenitör hücreler ile birlikte kullanıldığında osteoindüktivite sağlayan osteokondüktif iskeleler olarak hizmet ederler (LeGeros, 2002). Thevlek et al. (2017), Hoover et al. (2017) ve Park et al. (2017) yapmış oldukları çalışmalarında, biyometeryallerden β -TCP'nin kemik dokusu rejenerasyonunda kullanılacak en çok araştırılan kalsiyum fosfat formlarından biri olduğunu belirtmişlerdir. Bu modern biyomateryalin kemik defekti onarımındaki etkisini anlamak, osteojenik karakterini değerlendirmek ve biyolojik özelliklerin kaybı, greft

reddi, enfeksiyon gibi komplikasyonların varlığını değerlendirmek amacıyla çalışmamızda çeşitli biyomateryaller arasından β -TCP tercih edildi. Farklı çalışmalar, kemik defektinde sentetik bazlı β -TCP kullanıldığında tam biyolojik bozunma ve yeni kemik oluşumu olduğunu göstermiştir (Szabo ve ark., 2001; Ogose et al., 2006). Szabo ve ark. (2001) deneysel olarak β -TCP'nin rezorpsiyonu yavaş olsa bile, yeni kemik oluşumunu uyardığını belirtmiştir. Benzer şekilde, Wang et al. (1998) ve Jarcho (1981), β -TCP'nin biyolojik olarak parçalanabilen bir materyal olduğunun ve β -TCP 'nin çözülmesinin, yeni kemik oluşumu için uygun bir ortam sağlayarak, yüksek lokal kalsiyum ve fosfat konsantrasyonları sağlayabileceğini öne sürmüşlerdir. Ancak tersine, Shirasu et al. (2010), ratlarda oluşturdukları kalvaryum defektlerinde, tek başına β -TCP kullanılan grupta alıcı bölgedeki osteoprogenitör hücre sayısının minimum olduğunu savunmuştur ve β -TCP greftinin tek başına başarılı bir osteokondüksiyon için yetersiz olduğu tespit edilmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada da, β -TCP'nin tek başına kullanılması yerine, kemik iliği aspiratı ile kombine halinin kırık iyileşmesi üzerindeki etkilerinin diğer tedavi yöntemleri arasındaki başarı durumları incelenmek istenmiştir. Bulduğumuz sonuçlara göre kullandığımız deney grupları arasında en iyi kemik oluşumu β -TCP ile kombine kemik iliği aspiratı uygulanan gruptan elde edilmiştir. Bu durum β -TCP'nin tek başına kemik defekti onarımında yeterli olmadığı, kemik iliği aspiratı ile daha iyi sonuç vereceği düşüncesini de ön plana çıkarmıştır.

Kemik iliği, hem osteoprogenetik hücreleri hem de kemik morfojenetik büyüme faktörlerini içerisinde barındırdığından, osteojenik potansiyele sahip olduğu bilinmektedir (Ohgushi ve ark., 1989; Vuola ve ark., 1996). Ayrıca, kemik iliği fibrin pıhtıları, progenitör hücrelerin osteojenik ve anjiyojenik faktörlerle bağlandığı ve göç ettiği, bir iskele gibi görev alarak stabilize bir ortam olarak da hizmet edebileceği belirtilmiştir (Muschler ve ark., 2003). Benzer şekilde, bir kemik iliği greftinin, kemik ve kırıkta hasarlarında uygun bir hücre kaynağı olarak görev yapmasının beklenebileceği de bildirilmiştir (Grundel ve ark., 1991). Yapmış olduğumuz çalışmada, taze kemik iliği aspiratı tibia kırık bölgesinde kullanılmış olup, kontrol grubuna göre, daha yüksek histopatolojik skor ve daha yüksek radyolojik skor sonuçları elde edilmiştir. Canlı hücreler içeren bu greft materyalinin, kemik kırıklarını tek başına

önemli ölçüde doldurma yeteneğine sahip olduğu ve kaynama sonucunda sağlam bir kemik matriksi oluşturduğu bulgusu tespit edilmiştir.

Krzymanski et al. (1997) 6-12 aylık Yeni Zelanda tavşanlarında yapmış oldukları çalışmada, mandibulada 10 mm çapında delikler açarak kemik defektleri oluşturmuştur. Kemik defektleri, otolog kemik greftleri, taze otolog kemik iliği ve kemik iliğinden in vitro olarak elde edilen kemik iliği stromal hücreleri uygulanmıştır. Yapmış oldukları incelemeler sonucunda, taze kemik grefti ile kemik iliği uygulamalarının yakın sonuçlar verdiği ve defekt bölgesinin kapanmasında başarılı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu veriler ayrıca kemik iliğinde bulunan osteojenik hücrelerin, kemikte bulunan osteojenik hücreler kadar kemik büyümesini indüklemeye etkili olduğu sonucu da gösterilmiştir. Ayrıca, tek başına kemik iliği aspiratı ile tedavi edilen tavşanlarda mandibular defektlerde önemli kemik rejenerasyonu not edilmiştir. Kemik iliğinden in vitro olarak elde edilen stromal hücrelerin kemik büyümesinde ve kaynamasında, taze kemik iliği aspiratı ile yakın ve kemik onarımında verimli sonuçlar elde edildiğini bildirmişlerdir. (Urist ve ark., 1983; Krzymanski ve ark., 1997; Shirasu ve ark., 2010). Ancak, bu sonuçlar, kemik iliği aspiratının tek başına birincil kaynak olarak kullanılabilecek kadar tutarlı, güvenilir veya yeterince zengin olmadığına inanan bazı yazarların görüşleriyle çelişmektedir (Kraus ve Kirker-Head, 2006; Burastero ve ark., 2010). Yapmış olduğumuz çalışmada ise, elde edilmiş süresinin kısa olması, uygulama kolaylığının bulunması ve maliyetin düşük olması sebebiyle greft materyali olarak taze kemik iliği aspiratı tercih edildi. Çalışma sonucunda hem kombine hemde tek başına taze kemik iliği aspiratının kırık kemik onarımında kontrol grubuna göre, daha yüksek histopatolojik skor ve daha yüksek radyolojik skor sonuçları elde edildi. Burastero ve ark. (2010) ve Kraus ve Kirker-Head (2006) çalışmalarında taze kemik iliği aspiratının tek başına birincil kaynak olarak kullanılabilecek kadar tutarlı, güvenilir veya yeterince zengin olmadığını belirtmelerine rağmen, çalışmamızda elde edilen veriler neticesinde, kemik iliği aspiratının kemik defektlerinin onarımında osteojenik karakteri arttırdığı ve kombine greft materyalleri ile birlikte kullanımında, kemik defektlerinin onarımını arttırdığı ve kemik iyileşmesini olumlu yönde etkilediği görüşündeyiz. Çalışmalardaki sonuçların farklı olmasının, defekt oluşturulan kemiğin kemik iliği miktarı yönünden fakir ya da zengin oluşu ya da farklı kemik tiplerinin çalışmalarda kullanılması,

kaynama verilerinin değişmesine ve sonuçların farklı çıkmasına neden olabileceği görüşündeyiz. Ayrıca kemik kaynaması için tek faktörün osteojenik hücreler olmadığını, farklı tedavi yöntemlerinin kaynamayı etkilediğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarla benzer şekilde, Connolly et al. (1991), yapmış oldukları çalışmada da, tavşan tibia kemiklerinin kaynamama durumlarında defekt bölgesine kemik iliği aspiratının enjekte edilmesi sonrası, osteogenezi önemli ölçüde arttırdığı ve kemik iliği uygulamasından beş hafta sonra radyografik olarak önemli ölçüde kemik iyileşmesi görüldüğü bildirilmiştir. Bu sonuçlar çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarla paralellik göstermektedir.

Shirasu et al. (2010) Elli altı adet, yedi haftalık erkek Sprague-Dawley sıçanı ile yapmış oldukları çalışmada, sıçanların kafataslarında dairesel bir kritik olmayan boyutta kemik defekti (4 mm çapında) meydana getirilmiştir. Defekt bölgesini, kontrol grubunda hiçbirşey uygulanmadan bırakmıştır. Deney gruplarında ise sıçanların tibiasının sağ tarafındaki kortikal bölgeden elde edilen kemik iliği ile, 50 mg β -TCP greft materyali ile ve 50 mg β -TCP greft materyali ile kombine edilen kemik iliği ile doldurulmuştur. Post operatif 30 gün süresince yapılan incelemeler sonucunda defekt bölgesinde kemik oluşumu, β -TCP greft materyali ile kombine edilen kemik iliği grubunda ve sadece kemik iliği uygulanan gruplarda histolojik olarak gösterilmiştir. β -TCP ve kemik iliği kombine kullanılan grupta, kalvarial kemik defektinde kemik iliği grubuna göre, daha fazla kemik oluşumuna sahip olduğu ve gruplar arasında en iyi histopatolojik skorun β -TCP ile kemik iliği karışımından elde edildiği belirtilmiştir. Sadece β -TCP kullanılan grup ve kontrol grupları, defekt bölgesinde hiç veya çok küçük düzeyde yeni kemik oluşumu gösterdiği not edilmiştir. Bu bulgunun, defekt bölgesine otojen olarak aşılınmış kemik iliğinin osteojenik potansiyeline açıkça işaret ettiğini savunmuşlardır (Shirasu ve ark., 2010). Yapmış olduğumuz çalışmada, gruplar arasında kemik iliği aspiratı uygulanan grup ve β -TCP ile kemikiliği aspiratı birlikte kullanılan gruplar yer almaktadır. Grup III'de defekt bölgesine 1 ml kemik iliği aspiratı uygulanmıştır. Grup IV'de ise, tibiada oluşturduğumuz kırık bölgesine kemiğe tutunma, greft materyalini kırık bölgesinde bir arada tuma ve osteojenik potansiyeli arttırmak için, 2 gr β -TCP ve 1ml kemik iliği aspiratı kombinasyonu kullanılmıştır. Shirasu et al. (2010) yapmış olduğu çalışmanın sonuçları ile benzer bir şekilde, en yüksek histopatolojik skorun Grup

IV’de elde edildiği tespit edilmiştir. Grup III’deki histopatolojik skorun ise kontrol grubunun histopatolojik skoruna oranla oldukça yüksek olduğu belirlenmiştir ve bu sonuçlar, Shirasu et al. (2010) yapmış olduğu çalışmanın sonuçlarıyla paraleldir. Bu veriler kemik iliği aspiratının kırık bölgesinde osteojenik özelliği yüksek oranda arttırdığını ve β -TCP granüllerinin kemik kırıklarında iyi bir osteokondüktif etkisinin olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, hem kemik iliği aspiratının, hem de kombine kemik iliği ve β -TCP granüllerinin birlikte kullanımının kaynama verimliliğini ve yeni kemik oluşumunu attırdığı kanaatindeyiz.

Düşük enerjili lazer uygulamalarının, mitokondriyal aktiviteyi, osteoblastlarda DNA ve RNA sentezini arttırdığı ve aynı zamanda hücre canlılığını, alkalın fosfataz miktarını artırdığı tespit edilmiştir (Hawkins ve Abrahamse, 2006). Düşük enerjili lazer tedavisi, kemik onarım süreçleri, kas-iskelet komplikasyonları ve ağrı kontrolü dahil olmak üzere çeşitli tıbbi problemlerin tedavi yöntemleri arasında kullanılmaktadır (Batista ve ark., 2014; Eslamian ve ark., 2014; Law ve ark., 2015). Daha önceki yapılan çalışmalar, düşük enerjili lazer uygulamalarının kemik üzerinde olumlu etkileri olduğunu kabul etmektedir (Pinheiro ve Frame, 1992; Saito ve Shimizu, 1997). Bu çalışmalar, farklılaşmamış mezenkimal hücrelerin, osteositlere daha hızlı dönüşecek olan osteoblastlara pozitif biyomodüle edilebileceği fikrini yansıtmaktadır (Pinheiro ve Frame, 1992). Bu durum, muhtemelen düşük enerjili lazer uygulamalarının kırıklarda, kemik defektlerinde, diş çekiminde ve dental implantların yerleştirilmesinden sonra kullanıldığı daha önceki birkaç çalışma sonuçlarında da, kemik üzerindeki olumlu etkilerinden bahsedilmiştir (Takeda, 1988; Yaakobi ve ark., 1996; Luger ve ark., 1998; Kučerová ve ark., 2000). Batista et al. (2015) yapmış olduğu deneysel çalışmada da, düşük enerjili lazer uygulamasının kemik iyileşmesinin erken aşamalarında pozitif bir yerel biyostimülatif etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde, yapmış olduğumuz çalışma sonucunda düşük enerjili lazer kullanımı sonrası, kemik kırıklarının onarımında ve yeni kemik oluşumunda kontrol grubuna göre, daha yüksek histopatolojik skor sonuçları elde edilmiştir. Bu histopatolojik skor ortalama sonuçlarını, aynı oranda röntgen skor ortalamaları ve topallık skor ortalamaları sonuçları da, desteklemektedir. Takeda (1988), Pinheiro ve Frame (1992), Yaakobi et al. (1996), Saito ve Shimizu (1997), Luger et al. (1998), Kučerová et al. (2000) ve Batista

et al. (2015) yapmış oldukları çalışmalara benzer bir şekilde yapmış olduğumuz çalışmada, kemik kırıklarında düşük enerjili lazer kullanımının kemik proliferasyonunu arttırdığı ve defekt onarımında kemiklerde osteojenik aktiviteyi geliştirdiği kanaatindeyiz.

Nagata et al. (2013) 450-500 gr ağırlığındaki kırk adet, 5-6 aylık erkek sıçanlar (*Rattus norvegicus*, *albinus*, *Wistar*) üzerinde yapmış oldukları çalışmada, kafatasının ön bölgesinde düşük hızlı bir el aletinde kullanılan bir trefin ile 5 mm çapında bir kemik defekti oluşturmuştur. Kontrol grubunda, defekt bölgesi sadece bir kan pıhtısı ile doldurulmuştur. Deney gruplarında ise, defekt bölgesine düşük enerjili lazer uygulaması, kemik iliği aspiratı ve düşük enerjili lazer ile kombine kemik iliği aspiratı uygulamaları yapmıştır. Düşük enerjili lazer 660 nm dalga boyunda ve 4.9 J/cm^2 enerji yoğunluğunda olacak şekilde uygulanmıştır. Kemik iliği aspiratı ise, ratların sağ ve sol iliak krestinden 0,5 ml temin etmiş ve uygulama anında 1.25 µl %10 kalsiyum klorür çözeltisi ile aktive edilen 50 µl kemik iliği defekt bölgesine uygulamıştır. 30. gün sonunda hayvanlara ötenazi işlemi uygulanarak sonuçlar histopatolojik açıdan değerlendirmiştir. Kemik iliği grubunun, kemik rejenerasyonunu desteklediği, ancak en iyi kemik rejenerasyonu ve yeni kemik oluşumunun ise kombine düşük enerjili lazer ve kemik iliği grubunda görüldüğü rapor edilmiştir. Ek olarak, düşük enerjili lazer uygulanan grup ile kontrol grubu arasında fark gözlenmediği ve tek başına düşük enerjili lazer uygulamasının kemik rejenerasyonunu desteklemediği belirtilmiştir (Nagata ve ark., 2013). Ayrıca, farklı çalışmalarda, düşük enerjili lazer kullanımının, kemik iyileşmesi üzerinde olumlu etkilerini bulunmadığını ve düşük enerjili lazer ile tedavi edilen kemik defektlerinin onarımında hiçbir etki ve iyileşme gözlenmediği bildirilmiştir (Trelles ve Mayayo, 1987; Anneroth ve ark., 1988; Nissan ve ark., 2006; Jakse ve ark., 2007). Bununla birlikte, düşük enerjili lazer uygulamalarının biyomodüle edici etkisi bulunmadığını gösteren önceki bazı çalışmalar da yer almaktadır (Trelles ve Mayayo, 1987; Yaakobi ve ark., 1996). Yapmış olduğumuz çalışmada ise, 10 J/cm^2 enerji yoğunluğunda ve 830 nm dalga boyunda düşük enerjili lazer kullanıldı ve post operatif 30 gün süresince tibia da oluşturulan kırık bölgesine düşük enerjili lazer uygulaması gerçekleştirildi. Kemik iliği aspiratı uygulanan grupta ise, tibianın medial kondilinin inferioru ve tüberositas tibia medialindeki üçgen şeklindeki superior medial

yüzeyden elde edilen kemik iliği aspiratı, taze bir şekilde tibia kırık bölgesine uygulandı. Yapılan histopatolojik incelemeler sonucunda, kemik iliği aspiratı uygulanan grubun ve düşük enerjili lazer uygulanan grubun kırık onarımındaki ve yeni kemik oluşumundaki histopatolojik skorlarının birbirine yakın olduğu not edilmiştir. Aynı zamanda, çalışma sonunda bu iki grup arasında yapılan radyolojik değerlendirmelerde elde edilen verilerde, artan kemik hacimlerinin ve röntgen skor ortalamalarının birbirine yakın olduğu tespit edilmiştir. Topallık değerlendirmelerinde ise, haftalara göre topallık skorunun giderek azaldığı ve çalışma sonunda topallık değerlerinin oldukça düşük olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca, kemik iliği aspiratı ve düşük enerjili lazer uygulanan grupların histopatolojik ve röntgen skor ortalamalarının kontrol grubundan yüksek olduğu belirlenmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada kemik iliği ile elde ettiğimiz sonuçların, Nagata et al. (2013) yapmış oldukları çalışmadaki kemik iliğinin kemik defektleri üzerindeki elde ettikleri osteojenik etkiler ile paralellik göstermektedir. Ancak, Düşük enerjili lazer ile elde ettiğimiz sonuçlar, Trelles ve Mayayo (1987), Anneroth et al. (1988), Yaakobi et al. (1996), Nissan et al. (2006), Jakse ve et al. (2007) ve Nagata et al. (2013) yapmış oldukları çalışmaların sonuçlarına ters düşmektedir. Çalışmamızdaki sonuçların, diğer çalışmalardaki sonuçlardan farklı olmasındaki faktörün kullanılan düşük enerjili lazerin uygulama protokolü ve ışınlama dozunun farklı olmasının ve farklı kemik yapılarının çalışmalarda kullanılmasının önemli bir faktör olduğunu düşünmekteyiz. Bu duruma ek olarak, düşük enerjili lazerin kemik rejenerasyonu üzerindeki etkisinin sadece toplam ışınlama dozuna bağlı değil, aynı zamanda ışınlama zamanına ve moduna da bağlı olmasının da mümkün olduğu kanaatindeyiz.

Kemik defektlerinde düşük enerjili lazer uygulamasında, ideal fotobiyomodülasyona ulaşmak için önerilen seviyeler literatürde büyük farklılıklar göstermektedir (Freddo ve ark., 2009). Renno et al. (2007) yapmış oldukları çalışmada, çeşitli osteojenik hücre suşlarının spesifik dalga boyları (670 nm, 780 nm ve 830 nm) ve dozlarına (0.5, 1, 5 ve 10 J/cm²) karşı farklı yanıt verdiğini göstermiştir. Bu yazarlar, osteoblast benzeri murin hücrelerinin (MC3T3) proliferasyonunun, 830 nm dalga boyunda ve 10 J/cm² enerji yoğunluğunda önemli ölçüde arttığını bildirmişlerdir. Renno et al. (2007) yapmış oldukları çalışmaya paralel bir şekilde çalışmamızda da, 830nm dalga boyunda ve 10

J/cm² enerji yoğunluğunda düşük enerjili lazer kemik kırıklarına uygulanmıştır. Sonuç olarak bu uygulama sonrası, kemik rejenerasyonu, yeni kemik oluşumunda, düşük enerjili lazerin belirtilen dozlarında kullanılmasının, kırık onarımında verimliliği arttırdığı ve kemikte osteojenik aktiviteyi geliştirdiği tespit edilmiştir. Renno et al. (2017) çalışmalarında kullandıkları düşük enerjili lazer dozları çalışmamızdaki kullanılan dozlar ile benzerlik göstermektedir ve sonuçlarındaki osteojenik etkinin artmış olması çalışmamız sonuçlarıyla paraleldir.

Klinik olarak kemik defektlerinde PRF membranının kullanımı, hazırlık kolaylığı ve kanın biyokimyasal işleminin olmaması gibi avantajları içerir. Ayrıca, kırık bölgesinde pıhtı stabilizasyonu için yapışkanlık ve gerilme mukavemeti sağlar. Bu nedenle, periosteal hücreler ve osteoblastlar için otolog bir iskele olarak görev aldığı belirlenmiş olup, daha yüksek metabolik aktivite ve hücre proliferasyonunu teşvik edebildiği gösterilmiştir (Gassling ve ark., 2010; Gassling ve ark., 2013). Faot et al. (2017) tavşanlarda yapmış olduğu çalışmada, 3 mm'lik bir trefin frezi (Medicon CMS, Tuttlingen, Almanya) kullanılarak silindirik kemik defektleri oluşturmuştur. Yapılan işlem sonucunda, her iki tibiada 2 veya 3 silindirik kemik defekti meydana getirmiştir. Bir tibiada, defekt bölgesi PRF ile doldurulurken, kontralateral tibiadaki defektler doldurulmadan bırakılmıştır. Kemik defektleri 7, 14 veya 28 gün iyileşmeye bırakılıp incelenmiştir. Yapmış oldukları incelemelerde, kritik olmayan boyuttaki kemik kusurlarının PRF uygulamasıyla tedavisinin, en azından kemik morfolojik parametreleri açısından iyileşme dinamiklerini önemli ölçüde artırmadığını bildirmişlerdir. Kontrol grubunda ve PRF grubundaki membran bölgeleri arasındaki karşılaştırmalarında, tedavinin mikro yapısal parametreleri, ne kortikal ne de medüller bölgede etkilemediğini, deney ve kontrol gruplarındaki kemik hacimleri, postoperatif 14. ve 28. gün benzer olduğu sonucunu elde etmişlerdir (Faot ve ark., 2017). Tersine, Kim et al. (2014) ise tavşanların kafatasında yapmış oldukları çalışmada, oval şekilli, 15 mm çapında tam kalınlıkta kemik defektleri oluşturmuştur. Kemik defektlerinin greftlenmesi için PRP, PRF ve CGF (konsantre büyüme faktörü) greft materyalleri kullanılmıştır. Deney grubunu, PRP, PRF ve CGF uygulanan tavşanlar, kontrol grubunu ise, defekt bölgesine greft uygulanmadan iyileşmeye bırakılan tavşanlar oluşturmuştur. Altı tavşan ameliyattan sonraki 6. haftada ve diğer altısı ameliyat sonrası 12. haftada ötenazi

işlemleri uygulanmıştır. Yapılan incelemelerde PRF uygulanan grupta 6. hafta ve 12. hafta sonunda tavşan kafatasında PRF ile artmış kemik hacmi ve yeni kemik oluşumu saptanmıştır. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarda ise, kontrol grubu ve PRF uygulanan grup arasındaki röntgen analizinde 1. hafta dışında grup V'in kırık bölgesinde artan kemik hacminin daha yüksek olduğu saptandı ve çalışma sonunda grup V'in röntgen skor ortalamalarının kontrol grubunun röntgen skor ortalamalarından daha yüksek olduğu belirlendi. Histopatolojik incelemelerde ise, PRF membran uygulanan grubun histopatolojik skorunun, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve kemik kaynama oranının daha yüksek olduğu tespit edildi. Ayrıca toplam verilerinin deperlendirmesinde, grup V'in toplam skorunun grup I'in toplam skorundan daha düşük olduğu da kayıt altına alındı. Ancak, yapılan incelemelerde grup V ve grup I arasındaki bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulgusu elde edilmiştir ($p>0,05$). Aynı zamanda, PRF membran uygulanan grubun diğer deney gruplarına göre daha az yeni kemik oluşumuna yol açtığı sonucu elde edildi. Bu sebeple, PRF membran uygulamasının deney grupları arasındaki tedavi yöntemlerine kıyasla, greft materyali olarak kemiklerde osteojenik aktiviteyi yeterince arttırmadığı kanaatindeyiz. Ancak, kontrol grubu ile arasındaki sonuçlara bakıldığında, tüm analizlerde daha yüksek kemik kaynama skoru sonuçlarına ulaşılmasından dolayı, osteojenik aktivitede olumlu bir etkiye yol açtığı sonucuna varılabilir. Faot et al. (2017) yapmış olduğu çalışmada, PRF materyalinin kemik defektinin onarımında kısa vadeli verilerinin değerlendirilmiş olması, çalışmamızda ise 12 hafta boyunca elde edilen verilerin değerlendirilmiş olması sebebiyle, çalışmamızda ulaşılan verilerle farklılık gösterebileceği düşüncesindeyiz. Çalışmamız sonuçlarına benzer bir şekilde, Kim et al., (2014) yapmış oldukları çalışmalarında 6 ve 12 haftalık verilerin değerlendirilmesi sonucu, PRF membran uygulanan grubun, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek kemik hacmine rastlanması bulgusu çalışmamızda elde edilen verilerle benzerlik göstermektedir.

Mevcut çalışmadaki deney gruplarından, grup V ve grup IV kendi aralarında değerlendirildiğinde, çalışma süresi boyunca grup IV ile grup V arasında oluşan yeni kemik miktarının büyük ölçüde farklı olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, grup IV'de ve grup V'de, Kontrol grubuna göre radyolojik ve histopatolojik skorlar arasında daha yüksek sonuçlar elde edilmiştir. Topallık skorlarına bakıldığında ise, haftalara göre en

hızlı azalan topallık skoruna sahip grup, grup IV olarak belirlenmiştir ve grup V'in topallık skoru ise 6. haftadan 12. haftaya kadar kontrol grubundan daha düşük seviyelerde olduğu saptanmıştır. Ayrıca, grup IV'ün topallık skorları 6. hafta grup I'den, 7. ve 8. haftada hem grup V'den hem grup I'den anlamlı ölçüde düşük düzeyde olduğu bulgusu belirlenmiştir ($p<0.05$). Bu sonuçlarda, ekstremiteler kullanılmalarının erken dönemlerde artması, kemik kaynamasındaki olumlu etkilerin topallık sonuçlarıyla desteklendiğini göstermektedir. Çalışmamıza benzer bir şekilde, Abdullah (2016), kırk beş 20-22 haftalık erkek Sprague-Dawley sıçanı ile yapmış olduğu çalışmada, kalvarium kemiğinin her bir yan tarafında iki kritik olmayan boyutta (3 mm çap) kemik defekti oluşturdu. Defekt bölgesinde β -TCP granüllerini bir arada tutmak ve bir iskele görevi görmesi için PRF ile β -TCP'nin kombinasyonları kullanmıştır ve bu özelliğın kemik iyileşmesini hızlandıran sinerjik etkiye sahip olduğu sonucuna varmıştır. Ayrıca β -TCP'nin kombine kullanımının, oluşan yeni kemik alanını önemli ölçüde arttırdığını bildirmişlerdir. Tek başına PRF greft materyalinin kullanılmasında ise, kaynama verilerinin kontrol grubuna göre daha yüksek, ancak β -TCP'nin kombine kullanımına göre daha düşük olduğunu tespit etmiştir (Abdullah, 2016). Pradeep et al. (2012) ve Ajwani et al. (2015) kemik defektlerinde yapmış oldukları benzer çalışmalar da, PRF membranı kemik içi defektlerinin onarımında kullanılmış, ancak PRF 'nin tek başına önemli bir etki gösteremediğini belirtmiştir. Abdullah (2016) yaptıkları çalışmaya benzer şekilde yapmış olduğumuz çalışmada da, β -TCP'nin kombine kullanımında, oluşan yeni kemik alanını önemli ölçüde arttırdığı histopatolojik olarak tespit edilmiş olup, radyolojik incelemelerle de haftalara göre artan kemik hacminin en yüksek olduğu radyografik skorlarla belirlenmiştir. Greft materyali olarak tek başına PRF kullanımında ise, Pradeep et al. (2012) ve Ajwani et al. (2015) çalışmalarının sonuçları ile paralellik göstermektedir. Yapılan incelemelerde grup V'in osteojenik özelliğinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edildi. Ancak, bu veriler arasındaki farkın anlamlı ölçüde büyük olmadığı sonucu elde edildi ($p>0.05$). Bununla birlikte, deney grupları arasındaki en düşük histopatolojik skorun elde edilmesi, PRF materyalinin tek başına greft materyali olarak kullanımında, deney gruplarındaki tedavi yöntemlerine kıyasla osteojenik özelliğinin, daha düşük olduğu ancak, kontrol grubuna ait verilerden daha yüksek sonuçların elde edilmesi, kaynama üzerine olumlu etkisinin olduğunu düşünmekteyiz.

Cerrahi olarak oluşturduğumuz tibia kırıklarında, tedavi yöntemi olarak tek başına düşük enerjili lazer ve tek başına PRF mebran uygulandığında, grup II'nin grup V'e kıyasla kırık onarım skorlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Çalışmamıza benzer bir şekilde, El-hayes et al. (2016) yapmış oldukları çalışmada kemik defektlerinde, düşük enerjili lazer uygulamasının ve PRF mebran uygulamasının etkileri araştırılmıştır. El-hayes et al. (2016) çalışmalarında, 20 yetişkin erkek tavşanın femurlarına 2 mm çapında 80'den fazla yuvarlak bir kemik defekti oluşturmuşlardır. PRF grubunda, oluşturdukları defektlere, gözün iç kantusundan kapiler tüpler kullanılarak elde ettikleri kanın santrifüj işleminden sonra oluşan PRF' den 1ml kadar uygulamışlardır. Lazer grubunda indüklenen boşluklar, intraoperatif olarak defekt bölgesi ve çevresine tek bir 100 mW diyot lazer (Ga As) kullanılarak biyostimölasyon için düşük enerjili lazer uygulamasına tabi tutulmuştur. Daha sonra bir galyum alüminyum arsenik (GaAlAs) diyot lazeri, 120 saniye (2 dakika) için 0.1 w (100 mW) güç çıkışında 808 nm'lik sürekli bir dalga boyunda defektlere 4 J/cm² enerji yoğunluğunda uygulamışlardır. Elde ettikleri sonuçlar neticesinde, oluşturdukları femur defektinde PRF membran uyguladıkları grubun düşük enerjili lazer uygulanan gruba göre, yeni kemik oluşum alanı ve hızının daha yavaş olduğu tespit edilmiştir. Ancak, kontrol grubuna göre kemik oluşum alanı ve hızının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda ise, düşük enerjili lazer uygulaması 10 J/cm² enerji yoğunluğunda, 200 mW/cm² güçte, 830 nm dalga boyunda gerçekleştirildi. PRF membran uygulaması ise, a. auricularis centralis'ten temin edilen arteriyel kanın santrifüj işleminden sonra elde edilen PRF membran kırık bölgesine uygulandı. Elde ettiğimiz sonuçlar, tibia kırıklarında PRF membran uygulanan grubun, düşük enerjili lazer uygulanan gruba göre, histopatolojik skorunun düşük olduğu, ancak kontrol grubundan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, çalışma sonunda röntgen skor ortalamaları değerlendirildiğinde, grup V'in ve grup II'nin röntgen skor ortalamalarının, Kontrol grubundan yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı zamanda topallık verilerine bakıldığında ise, grup V ve grup II'den haftalara göre benzer topallık skorlarının elde edildiği, çalışma sonunda topallık skorlarının kontrol grubundan düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu verilere doğrultusunda, El-hayes et al. (2016) kemik defektlerinde uygulamış oldukları PRF mebran ve düşük enerjili lazerden elde ettikleri sonuçlarla, çalışmamızın sonuçları benzerlik göstermektedir. Bu sonuçlar kırıklarda düşük enerjili lazer uygulamalarının, PRF

membran uygulamasına göre kemiklerde osteojenik özelliği arttırdığı ve kaynama üzerine daha olumlu bir etkisi olduğu görüşünü desteklemektedir.

Hem biyomalzemeler ve greft materyalleri hem de lazer uygulamaları kemik onarımı sırasında farklı etki mekanizmaları sunmalarına rağmen, kullanım amaçları, mineralizasyon sürecinin iyileştirilmesini amaçlamaktadır. Her tedavi yöntemi için de, bu esas olarak kemotaksise bağlı olduğu için; farklılaşmamış hücrelerin çoğalması; osteoblastların ve kondroblastların artan miktarı ve salgılanması; kollajen birikiminin iyileştirilmesi; osteoid birikiminin artması ile meydana gelmektedir (Pinheiro ve ark., 2009; Lopes ve ark., 2010; Pinheiro ve ark., 2012). Soares et al. (2014) yapmış oldukları çalışmada, 40 sağlıklı yetişkin erkek Wistar sıçanı kullanılmıştır. Sıçanlar genel anestezi altında, sağ tibiaları üzerinde trefin matkap yardımıyla 2 mm yuvarlak kemik defekti oluşturulmuştur. Gruplar oluştururken kan pıhtısı uyguladıkları, lazer uyguladıkları, hydroxylapatite ve β -TCP uyguladıkları gruplar ve bu tedavi yöntemlerinin kombine halleri tercih edilmiştir. Defekt bölgelerine uyguladıkları lazer dozlarını 780 nm dalga boyunda, 70 mW güçte ve 20 J/cm² enerji yoğunluğunda kullandıklarını belirtmişler. Yapmış oldukları histopatolojik incelemeler sonucunda, lazer uyguladıkları gruplarda, lazer uygulamasının defekt bölgesinin onarım hızını arttırdığı ve yeni meydana gelen kemik oluşumunu uyararak kemik dokusunun biyolojik yanıtını iyileştirdiğini göstermişlerdir. Gruplar arası incelemesinde, en yüksek defekt onarım oranını ve yeni kemik oluşumunu β -TCP greft materyali ile kombine uyguladıkları lazer gruplarında elde ettiklerini bildirmişler (Soares ve ark., 2014). Çalışmamızda ise, deney grupları arasında en yüksek histopatolojik skorların grup II ve grup IV'den elde edilmiş olduğu saptanmıştır. Radyografik değerlendirmelere bakıldığında, çalışma sonunda grup IV'ün röntgen skor ortalaması ve grup II'nin röntgen skor ortalamasına yakın olduğu ve kontrol grubundan yüksek olduğu tespit edilmiştir. Topallık verilerine bakıldığında ise, grup IV'deki tavşanların daha erken normal ekstremitte fonksiyonuna ulaştığı, topallık skorlarının ise 6. haftada kontrol grubundan, 7. ve 8. haftada hem grup I'den ve hem grup II'den anlamlı ölçüde düşük olduğu bulgusu belirlenmiştir (p<0.05). Yapılan analizler, kemik kırıklarında hem düşük enerjili lazer uygulamasının osteojenik özelliği arttırdığı ve hem de kombine β -TCP kullanımının yeni kemik oluşumunu arttırdığı sonucu elde edilmiştir. Dolayısıyla

çalışmada elde ettiğimiz bulgular, Soares et al. (2014) yapmış olduğu çalışma sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Ayrıca, Soares et al. (2014) yapmış olduğu çalışmada, çalışmamıza göre daha yüksek dozlarda lazer uygulamaları tercih edilmesine rağmen uyguladığımız dozlarda da kemik üzerinde osteojenik özelliği arttırdığı tespit edildi. Önceki çalışmalarda ise kemik üzerinde daha düşük dozlar tercih edilmiş ve lazer uygulaması hususunda kemik onarımı üzerine başarı elde edilemediği belirtilmiştir (Nissan ve ark., 2006; Jakse ve ark., 2007). Ancak, kullandığımız lazer dozunun, Nissan et al. (2006) ve Jakse et al. (2007) belirttiği dozlardan daha yüksek olması sonucunda yüksek osteojenik etki elde edilmiştir. Bu veriler doğrultusunda, kemik defektlerinin onarımında daha yüksek dozlarda düşük enerjili lazer uygulamasının kemik onarımını iyileştirebildiği sonucuna varılabilir.

Sonuç

Sonuç olarak; tavşan modelinde tibia da oluşturulan diafiz kemik kırıklarında uygulanan PRF membran, düşük enerjili lazer, kemik iliği aspiratı ve kombine kemik iliği aspiratı β -TCP kullanımının, kontrol gruplarına göre kırık onarımında daha yüksek osteojenik özellikte olduğu kanıtlandı. Deney grupları arasında, grup V'in, kontrol grubuna en yakın röntgen skoru, topallık skoru ve histopatolojik skora sahip olması ile en düşük kırık onarım skoruna sahip olduğundan, deney grupları arasında osteojenik özelliği en düşük olarak belirlendi. Deney gruplarından grup III ve grup II'nin kemik oluşumu ve kırık onarım skorunun birbirine yakın olduğu, grup V'den daha yüksek osteojenik karakterde olduğu sonucuna varıldı. Aynı zamanda, düşük enerjili lazer uygulamasının tek başına kemik iliği aspiratı kullanımından daha verimli olduğu histopatolojik bulgularla kanıtlandı. Sonuç olarak, düşük enerjili lazer uygulamaları kemik kırıklarında, kemik iliği aspiratı ve PRF membran uygulamasından daha hızlı bir oranda kemik oluşumunu indükleyebilir olduğu bildirildi. Tüm sonuçlarımız doğrultusunda, tavşanların diafiz tibia kırıklarında, otojen olarak elde edilen kemik iliği aspiratının β -TCP ile birlikte kullanımının, tedavi yöntemleri arasında en yüksek osteojenik potansiyele sahip olduğu gösterildi. Ek olarak, çalışmamız, β -TCP biyomateryalinin kemik iliği aspiratı ile kombine edilmesiyle artan yeni kemik oluşumu da not edildi.

Bu çalışmada diafizler tibia kırıklarının onarımını incelemek için kullanılan, radyografi, topallık değerlendirmesi ve histopatolojik analiz yöntemlerinin birlikte kullanılabileceği gösterilmektedir. Bununla birlikte, her yöntem, kemik dokunun onarım yanıtını, kullanılan tedavi yöntemlerinin osteojenik özelliğini ve kemik rejenerasyonu hakkında önemli bilgiler vermektedir. Birlikte kullanıldıklarında, doku oluşumu ve rejenerasyonu hakkında en eksiksiz anlayışı sağlamak için işbirliği içinde çalıştıklarını ve elde edilen sonuçların birbirine uyumlu olduğu bilgisine ulaşıldı.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular kapsamında, tavşanlarda ölüm olmaması, kırık bölgesinde enfeksiyon veya greft reddi gibi ağır komplikasyonların bulunmaması sebebiyle, kullandığımız tedavi yöntemlerinin kemik kırıklarının onarımında güvenilir ve etkili olduğu sonucuna varıldı.

Genel olarak, radyolojik, topallık ve histopatolojik değerlendirmelerden elde edilen bilgilerin ve kemik kırıklarının onarımında uygulanan tedavi yöntemlerinin osteojenik karakterleri hakkında elde edilen bilgilerin, bundan sonra gerçekleştirilecek ortopedi çalışmalarına ışık tutacağı düşüncesindeyiz. Modern ve hali hazırda kullanılmakta olan bu tedavi yöntemlerinden elde ettiğimiz bulguların, literatür verilere, hem veterinerlik hem de beşeri hekimlikte klinik pratiğe katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

6. KAYNAKLAR

- Abdelmagid SM, Barbe MF, Hadjiargyrou M, Owen TA, Razmpour R, Rehman S, Safadi FF. Temporal and spatial expression of osteoactivin during fracture repair. *J Cell Biochem*, 2010; 111(2): 295-309.
- Abdullah WA. Evaluation of bone regenerative capacity in rats claverial bone defect using platelet rich fibrin with and without beta tri calcium phosphate bone graft material. *Saudi Dent J*, 2016; 28(3): 109–117.
- Aho AJ. Electron microscopic and histologic studies on fracture repair in old and young rats. *Acta Chir Scand Suppl*, 1966; 357: 162-165.
- Aithal HP. Management of Fractures. In: Zama MMS, Aithal HP, Pawde AM (eds), *Handbook on Field Veterinary Surgery*, Daya Publishing House, New Delhi, 2016: 115.
- Ajwani H, Shetty S, Gopalakrishnan D, Kathariya R, Kulloli A, Dolas RS, Pradeep AR. Comparative evaluation of platelet-rich fibrin biomaterial and open flap debridement in the treatment of two and three wall intrabony defects. *J Int Oral Health*, 2015; 7(4): 32-37.
- Alaribe FN, Manoto SL, Motaung SCKM. Scaffolds from biomaterials: Advantages and limitations in bone and tissue engineering. *Biologia*, 2016; 71(4): 353–366.
- Alcantara-Martos T, Delgado-Martinez AD, Vega MV, Carrascal MT, Munuera-Martinez L. Effect of vitamin C on fracture healing in elderly Osteogenic Disorder Shionogi rats. *J Bone Joint Surg (Brit)*, 2007; 89(3): 402-407.

- Allen MR, Burr DB. Bone Growth, Modeling, and Remodeling. In: Burr DB, Allen MR (eds), Basic and applied bone biology. (2 nd ed), Academic Press, Cambridge, 2019: 85-90.
- Anneroth G, Hall G, Ryden H, Zetterqvist L. The effect of low-energy infra-red laser radiation on wound healing in rats. Br J Oral Maxillofac Surg, 1988; 26(1): 12–17.
- Anthony LM. Junqueira's basic histology: text and atlas (14 nd ed), McGraw-Hill Education, New York, 2016: 140.
- Antoun H, Bouk H, Ameer G. Bilateral sinus graft with either bovine hydroxyapatite or β tricalcium phosphate, in combination with platelet-rich plasma. Case Rep Dent, 2008; 17(3): 350-359.
- Arthurs G. Bone grafts and alternatives. In: Gemmill TJ, Clements DN (eds), BSAVA manual of canine and feline fracture repair and management (2 nd ed), British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, 2016: 120-124.
- Aslanbey D. Veteriner Ortopedi ve Travmatoloji. Medisan Yayınevi, Ankara, 2002: 9-27.
- Ayanoğlu S, Esenyeş CZ, Adanır O, Dedeoğlu S, Imren Y, Esen T. Effects of hyaluronic acid (Hyalonect) on callus formation in rabbits. Acta Orthop Traumatol Turc, 2015; 49(3): 319-25.
- Banwart JC, Asher MA, Hassanein RS. Iliac crest bone graft harvest donor site morbidity. Spine, 1995; 20(9): 1055-1060.
- Batista JD, Sargenti-Neto S, Dechichi P, Rocha FS, Pagnoncelli RM. Low-level laser therapy on bone repair: is there any effect outside the irradiated field?. Lasers Med Sci, 2015; 30(5): 1569-1574.
- Batista, JD, Zanetta-Barbosa D, Cardoso SV, Dechichi P, Rocha FS, Pagnoncelli RM. Effect of low-level laser therapy on repair of the bone compromised by radiotherapy. Lasers Med Sci, 2014; 29(6): 1913-1918.

- Beam HA, Parsons JR, Lin SS. The effects of blood glucose control upon fracture healing in the BB Wistar rat with diabetes mellitus. *J Orthop Res*, 2002; 20: 1210-16.
- Becker S, Maissen O, Igor P, Thierry S, Rahn B, Ingo W. Osteopromotion by a β -tricalcium phosphate/bone marrow hybrid implant for use in spine surgery. *Spine*, 2006; 31(1): 11-17.
- Bellido T, Plotkin LI, Bruzzaniti A. Bone Cells. In: Burr DB, Allen MR (eds), *Basic and applied bone biology*. (2 nd ed), Academic Press, Cambridge, 2019: 37-57.
- Bergmann HM, Nolte I, Kramer S. Comparison of analgesic efficacy of preoperative or postoperative carprofen with or without preincisional mepivacaine epidural anesthesia in canine pelvic or femoral fracture repair. *Vet Surg*, 2007; 36(7): 623-632.
- Bliss S, Todhunter R. Tissues of the Musculoskeletal System. In: Tobias K, Johnston S (eds), *Veterinary surgery: small animal expert consult* (2 nd ed), Elsevier Health Sciences, St. Louis, Missouri, 2018: 606-610.
- Bordei P. Locally applied platelet-derived growth factor accelerates fracture healing. *J Bone Joint Surg (Brit)*, 2011; 93(12): 1653-1659.
- Boyras İ, Yıldız A. Lazer Çeşitleri ve yüksek yoğunluklu lazer kullanımı. *J Contemp Med*, 2017; 6(1-Ek (Olgu Sunumları)): 104-109.
- Brennan MA, Renaud A, Amiaud J, Rojewski MT, Schrezenmeier H, Heymann D, Trichet V, Layrolle P. Pre-clinical studies of bone regeneration with human bone marrow stromal cells and biphasic calcium phosphate. *Stem Cell Res Ther*, 2014; 5(6): 1–15.
- Brinker MR, Bailey DE Jr. Fracture healing in tibia fractures with an associated vascular injury. *J Trauma*, 1997; 42: 11-19.
- Brinker MR, O'Connor DP, Monla YT, Earthman TP. Metabolic and endocrine abnormalities in patients with nonunions. *J Orthop Trauma*, 2007; 21(8): 557-70.
- Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone biology. *J Bone Joint Surg Am*, 1995; 77(8): 1256-1275.

- Budras KD, McCarthy PH, Fricke W, Richter R. Anatomy of the Dog: With Aaron Horowitz and Rolf Berg (5 rd ed), Schlütersche, Hannover, 2007: 76-87.
- Budsberg SC. Osteomyelitis, Implant failure, Refracture after implant removal. In: Johnson AL, Houlton JE, Vannini R. AO principles of fracture management in the dog and cat. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005: 426-433.
- Burastero G, Scarfi S, Ferraris C, Fresia C, Sessarego N, Fruscione F, Zocchi E. The association of human mesenchymal stem cells with BMP-7 improves bone regeneration of critical-size segmental bone defects in athymic rats. Bone, 2010; 47(1): 117-126.
- Burr DB. Bone Morphology and Organization. In: Burr DB, Allen MR (eds), Basic and applied bone biology. (2 nd ed), Academic Press, Cambridge, 2019: 3-5.
- Chang WD, Wu JH, Wang HJ, Jiang JA. Therapeutic outcomes of low-level laser therapy for closed bone fracture in the human wrist and hand. Photobiomodul Photomed Laser Surg, 2014; 32(4): 212-218.
- Chazono M, Tanaka T, Komaki H, Fujii K. Bone formation and bioresorption after implantation of injectable β -tricalcium phosphate granules–hyaluronate complex in rabbit bone defects. J Biomed Mater Res A, 2004; 70(4): 542-549.
- Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. Clin J Am Soc Nephrol, 2008; 3(Suppl 3): 131–139.
- Connolly JF, Guse R, Tiedeman J, Dehne R. Autologous marrow injection as a substitute for operative grafting of tibial nonunions. Clin Orthop Relat Res, 1991; 266: 259–270.
- Constantz BR, Ison IC, Fulmer MT, Poser RD, Smith ST, VanWagoner M, Ross J, Goldstein SA, Jupiter JB, Rosenthal DI. Skeletal repair by in situ formation of the mineral phase of bone. Science, 1995; 267(5205): 1796–1799.
- Copuroglu C, Calori GM, Giannoudis PV. Fracture nonunion: Who is at risk? Injury, 2013; 8.
- Cowley SP, Anderson LD. Hernias through donor sites for iliac-bone grafts. J Bone Joint Surg, 1983; 65(7): 1023–1025.

- da Fontoura Costa L, Viana MP, Beletti ME. Complex channel networks of bone structure. *Appl Phys Lett*, 2006; 88(3): 033903.
- Dalén P, Blomgren K, Bauer J. Warfarin can have a negative effect on bone formation. *Lakartidningen*, 1999; 96: 3074.
- Deev RV, Drobyshev AY, Bozo IY, Isaev AA. Ordinary and Activated Bone Grafts: Applied Classification and the Main Features. *Biomed Res Int*, 2015; 2015: 19.
- Denny HR, Butterworth S. The Pelvis. In: *A guide to Canine and Feline Orthopaedic Surgery* (4 nd ed), Blackwell Publishing, Iowa, 2000: 3-150.
- Dhandayuthapani B, Yoshida Y, Maekawa T, Kumar DS. Polymeric scaffolds in tissue engineering application: A review. *Int J Polym Sci*, 2011; 2011.
- Dinopoulos H, Dimitriou R, Giannoudis PV. Bone graft substitutes: What are the options?. *Surgeon*, 2012; 10(4): 230–239.
- Dodds RA, Catterall A, Bitensky L, Chayen J. Abnormalities in fracture healing induced by vitamin B6-deficiency in rats. *Bone*, 1986; 7(6): 489-495.
- Einhorn TA, Bonnarens F, Burstein AH. The contributions of dietary protein and mineral to the healing of experimental fractures: a biomechanical study. *J Bone Joint Surg (Am)* 1986; 68-A: 1389-95.
- El-hayes KA, Zaky AA, Ibrahim ZA, Allam GFA, Allam MF. Usage of low level laser biostimulation and platelet rich fibrin in bone healing: Experimental study. *Dent Med Probl*, 2016; 53(3): 338-344.
- Eslamian L, Borzabadi-Farahani A, Hassanzadeh-Azhiri A, Badiie MR, Fekrazad R. The effect of 810-nm low-level laser therapy on pain caused by orthodontic elastomeric separators. *Lasers Med Sci*, 2014; 29(2): 559-564.
- Evans HE, De Lahunta A. *Miller's anatomy of the dog-E-Book* (4 nd ed), Elsevier Health Sciences, St. Louis, Missouri, 2013: 148-653.
- Faot F, Deprez S, Vandamme K, Camargos GV, Pinto N, Wouters J, Duyck J. The effect of L-PRF membranes on bone healing in rabbit tibiae bone defects: micro-CT and biomarker results. *Sci Rep*, 2017; 7(1): 1-10.

- Farrell M. Orthopaedic implants. In: Gemmill TJ, Clements DN (eds), BSAVA manual of canine and feline fracture repair and management (2 nd ed), British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, 2016: 72-86.
- Feldman AT, Wolfe D. Tissue processing and hematoxylin and eosin staining. In: Histopathology. Humana Press, New York, 2014: 31-43.
- Ferreira N, Marais LC, Aldous C. The pathogenesis of tibial non-union. SA J Orthop, 2016; 15(1): 51-59.
- Frandsen RD, Wilke WL, Fails AD. Anatomy and Physiology of Farm Animals (7 nd ed), Wiley Blackwell, Ames St. Louis, 2009: 62-166.
- Freddo AL, Rodrigo SM, Massotti FP, Etges A, de Oliveira MG. Effect of low-level laser therapy after implantation of poly-L-lactic/polyglycolic acid in the femurs of rats. Lasers Med Sci, 2009; 24(5): 721-728.
- Friedlaender GE. Immune responses to osteochondral allografts Current knowledge and future directions. Clin Orthop Relat Res, 1983; 174: 58–68.
- Gaston MS, Simpson AHRW. Inhibition of fracture healing. J Bone Joint Surg (Brit), 2007; 89(12): 1553-1560.
- Gassling V, Douglas T, Warnke PH, Açil Y, Wiltfang J, Becker ST. Platelet-rich fibrin membranes as scaffolds for periosteal tissue engineering. Clin Oral Implants Res, 2010; 21(5): 543-549.
- Gassling V, Hedderich J, Açil Y, Purcz N, Wiltfang J, Douglas T. Comparison of platelet rich fibrin and collagen as osteoblast-seeded scaffolds for bone tissue engineering applications. Clin Oral Implants Res, 2013; 24(3): 320-328.
- Giannoudis PV, MacDonald DA, Matthews SJ, Smith RM, Furlong AJ, De Boer P. Nonunion of the femoral diaphysis: the influence of reaming and non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Bone Joint Surg (Brit), 2000; 82-B: 655-8.
- Gooch HL, Hale JE, Fujioka H, Balian G, Hurwitz SR. Alterations of cartilage and collagen expression during fracture healing in experimental diabetes. Connect Tissue Res, 2000; 41(2): 81-91.

- Griffon DJ. Fracture healing. In: Johnson AL, Houlton JE, Vannini R. AO principles of fracture management in the dog and cat. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005: 72-80.
- Grundel RE, Chapman MW, Yee T, Moore DC. Autogeneic bone marrow and porous biphasic calcium phosphate ceramic for segmental bone defects in the canine ulna. Clin Orthop Relat Res, 1991; (266): 244-258.
- Guiot LP, Déjardin LM, Guillou RP. Overview of Minimally Invasive Osteosynthesis Principles. In: Tobias K, Johnston S (eds), Veterinary surgery: small animal expert consult (2 nd ed), Elsevier Health Sciences, St. Louis, Missouri, 2018: 721-736.
- Gürbüz Y, Sahin F, Özdedeli S, Öktem G, Avcı ÇB, Saydam G, Özdemir O. Experimental Repair of Rabbit Segmental Bone Defects by Using Autologous Bone Marrow and Electrical Stimulation. Turk Klin Tıp Bılım, 2010; 30(2): 623.
- Hammond G. Imaging of fractures. In: Gemmill TJ, Clements DN (eds), BSAVA manual of canine and feline fracture repair and management (2 nd ed), British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, 2016: 37-48.
- Han Z, Bhavsar M, Leppik L, Oliveira KM, Barker JH. Histological scoring method to assess bone healing in critical size bone defect models. Tissue Eng Part C Methods, 2018; 24(5): 272-279.
- Harwood PJ, Ferguson DO. (ii) An update on fracture healing and non-union. J Orthop Trauma, 2015; 29(4): 228-242.
- Haugen HJ, Lyngstadaas SP, Rossi F, Perale G. Bone grafts: which is the ideal biomaterial?. J Clin Periodontol, 2019; 46: 92-102.
- Hawkins DH, Abrahamse H. The role of laser fluence in cell viability, proliferation, and membrane integrity of wounded human skin fibroblasts following helium-neon laser irradiation. Lasers Surg Med, 2006; 38(1): 74-83.
- Hayashi K, Kapatkin AS. Fractures of the Tibia and Fibula. In: Tobias KM, Johnston S (eds), Veterinary surgery: small animal expert consult (2 nd ed), Elsevier Health Sciences, St. Louis, Missouri, 2018: 1176-1178.

- Hedberg EL, Kroese-Deutman HC, Shih CK, Lemoine JJ, Liebschner MA, Miller MJ, Jansen JA. Methods: a comparative analysis of radiography, microcomputed tomography, and histology for bone tissue engineering. *J Tissue Eng*, 2005; 11(9-10): 1356-1367.
- Heppenstall RB, Brighton CT. Fracture healing in the presence of anemia. *Clin Orthop Relat Res*, 1977; 123: 253-8.
- Hernigou P, Beaujean F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Clin Orthop Relat Res*, 2002; 405: 14-23.
- Hernigou P, Poignard A, Manicom O, Mathieu G, Rouard H. The use of percutaneous autologous bone marrow transplantation in nonunion and avascular necrosis of bone. *J Bone Joint Surg (Brit)*, 2005; 87(7): 896-902.
- Hinsenkamp M, Muylle L, Eastlund T, Fehily D, Noël L, Strong DM. Adverse reactions and events related to musculoskeletal allografts: reviewed by the World Health Organisation Project NOTIFY. *Int Orthop*, 2012; 36(3): 633-641.
- Hoover S, Tarafder S, Bandyopadhyay A, Bose S. Silver doped resorbable tricalcium phosphate scaffolds for bone graft applications. *Mater Sci Eng C*, 2017; 79: 763-769.
- Houlton J. Fracture healing. In: Gemmill TJ, Clements DN (eds), *BSAVA manual of canine and feline fracture repair and management* (2 nd ed), British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, 2016: 32-36.
- Houlton JE, Dunning D. Perioperative patient management. In: Johnson AL, Houlton JE, Vannini R. *AO principles of fracture management in the dog and cat*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005: 1-9.
- Howard, PE, Brusewitz GH. An in vitro comparison of the holding strength of partially threaded vs nonthreaded intramedullary pins. *Vet Surg*, 1983; 12(3): 119-122.
- Huddleston PM, Steckelberg JM, Hanssen AD, Rouse MS, Bolander ME, Patel R. Ciprofloxacin inhibition of experimental fracture healing. *J Bone Joint Surg (Am)*, 2000; 82(2): 161-73.

- Isefuku S, Joyner CJ, Simpson AHR. Gentamicin may have an adverse effect on osteogenesis. *J Orthop Trauma*, 2003; 17(3): 212-6.
- Isefuku S, Joyner CJ, Simpson AHRW. Toxic effect of rifampicin on human osteoblast-like cells. *J Orthop Res*, 2001; 19(5): 950-4.
- Jaeger GH, Wosar MA. External Skeletal Fixation. In: Tobias K, Johnston S (eds), *Veterinary surgery: small animal expert consult* (2 nd ed), Elsevier Health Sciences, St. Louis, Missouri, 2018: 691-720.
- Jakse N, Payer M, Tangl S, Berghold A, Kirmeier R, Lorenzoni M. Influence of low-level laser treatment on bone regeneration and osseointegration of dental implants following sinus augmentation: An experimental study on sheep. *Clin Oral Implants Res*, 2007; 18(4): 517-524.
- Jarcho M. Calcium phosphate ceramics as hard tissue prosthetics. *Clin Orthop Relat Res*, 1981; 157: 259-278.
- Johnson AL. Bone Transplantation. In: Brinker WO, Olmstead ML, Sumner-Smith G, Prieur WD (eds), *Manual of Internal Fixation in Small Animals* (2 rd ed), Springer, Berlin, Heidelberg, 1998: 255-261.
- Johnson AL. Fundamentals of Orthopedic Surgery and Fracture Management. In: Fossum TW (ed), *Small Animal Surgery Textbook-E-Book* (4 nd ed), Elsevier Health Sciences, St. Louis, Missouri, 2013: 1054-1103.
- Johnson KD, Frierson KE, Keller TS, Cook C, Scheinberg R, Zerwekh J, Sciadini MF. Porous ceramics as bone graft substitutes in long bone defects: a biomechanical, histological, and radiographic analysis. *J Orthop Res*, 1996; 14(3): 351-369.
- Johnston SA, von Pfeil DJF, Déjardin LM, Roe SC, Weh JM. Internal Fracture Fixation. In: Tobias K, Johnston S (eds), *Veterinary surgery: small animal expert consult* (2 nd ed), Elsevier Health Sciences, St. Louis, Missouri, 2018: 654-690.
- Jones GC. Fracture classification and description. In: Gemmill TJ, Clements DN (eds), *BSAVA manual of canine and feline fracture repair and management* (2 nd ed), British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, 2016: 7-11.

- Karaplis AC. Embryonic Development of Bone and the Molecular Regulation of Intramembranous and Endochondral Bone Formation. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Martin TJ (eds), Principles of bone biology (2 nd ed), Academic press, California, 2002: 42-53.
- Kayal RA, Tsatsas D, Bauer MA, Allen B, Al-Sebaei MO, Kakar S, Graves DT. Diminished bone formation during diabetic fracture healing is related to the premature resorption of cartilage associated with increased osteoclast activity. J Bone Miner Res, 2007; 22(4): 560-8.
- Kim TH, Kim SH, Sándor GK, Kim YD. Comparison of platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), and concentrated growth factor (CGF) in rabbit-skull defect healing. Arch Oral Biol, 2014; 59(5): 550-558.
- Knapen M, Gheldof D, Drion P, Layrolle P, Rompen E, Lambert F. Effect of leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) on bone regeneration: a study in rabbits. Clin Implant Dent Relat Res, 2015; 17: 143-152.
- Koch D. Implants: description and application. In: Johnson AL, Houlton JE, Vannini R. AO principles of fracture management in the dog and cat. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005: 26-51.
- Kökdere NN, Baykul T, Findik Y. The use of platelet-rich fibrin (PRF) and PRF-mixed particulated autogenous bone graft in the treatment of bone defects: An experimental and histomorphometrical study. J Dent Res, 2015; 12(5): 418.
- Kömürcü E, İnancmaz ME, Işık C, Akan B, Köse KÇ. Kemik yerine geçen biyomateryaller 2. kısım: hayvansal ve sentetik greftler. Düzce Tıp Fak Derg, 2011; 13(3): 46-52.
- Kraus KH, Bayer BJ. Delayed Unions, Nonunions, and Malunions. In: Tobias K, Johnston S (eds), Veterinary surgery: small animal expert consult (2 nd ed), Elsevier Health Sciences, St. Louis, Missouri, 2018: 752-761.
- Kraus KH, Kirker-Head CARL. Mesenchymal stem cells and bone regeneration. Vet Surg, 2006; 35(3): 232-242.

- Kraus KH, Martinez SA. Bone Grafts and Substitutes. In: Tobias K, Johnston S (eds), *Veterinary surgery: small animal expert consult* (2 nd ed), Elsevier Health Sciences, St. Louis, Missouri, 2018: 783-794.
- Krzymanski G, Kalczak M, Wiktor-Jedrzejczak W. The use of bone-marrow-derived fibroblastoid cells and fresh bone marrow in the treatment of bone defects: an experimental study. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 1997; 26(1): 55-60.
- Kučerová H, Dostálová T, Himmlová L, Bártová J, Mazánek J. Low-level laser therapy after molar extraction. *J Clin Laser Med Surg*, 2000; 18(6): 309–315.
- Küntschner G. Intramedullary nailing of comminuted fractures. *Langenbecks Arch Surg* 1968; 322: 1063-1069.
- Law D, McDonough S, Bleakley C, Baxter GD, Tumilty S. Laser acupuncture for treating musculoskeletal pain: a systematic review with meta-analysis. *J Acupunct Meridian Stud*, 2015; 8(1): 2-16.
- LeGeros RZ. Properties of osteoconductive biomaterials: calcium phosphates. *Clin Orthop Relat Res*, 2002; 395: 81-98.
- Li J, Kacena MA, Stocum DL. Fracture Healing. In: Burr DB, Allen MR (eds), *Basic and applied bone biology*. (2 nd ed), Academic Press, Cambridge, 2019: 235-253.
- Lindner T, Cockbain AJ, Masry MAE, Katonis P, Tsiridis E, Schizas C, Tsiridis E. The effect of anticoagulant pharmacotherapy on fracture healing. *Expert Opin Pharmacother*, 2008; 9(7): 1169-87.
- Loder RT. The influence of diabetes mellitus on the healing of closed fractures. *Clin Orthop Relat Res*, 1988; 232: 210-6.
- Lopes CB, Pacheco MT, Silveira Jr L, Cangussu MCT, Pinheiro AL. The effect of the association of near infrared laser therapy, bone morphogenetic proteins, and guided bone regeneration on tibial fractures treated with internal rigid fixation: a Raman spectroscopic study. *J Biomed Mater Res A*, 2010; 94(4): 1257-1263.
- Lu C, Miclau T, Hu D, Hansen E, Tsui K, Puttlitz C, Marcucio RS. Cellular basis for age-related changes in fracture repair. *J Orthop Res*, 2005;23(6): 1300-1307.

- Luger EJ, Rochkind S, Wollman Y, Kogan G, Dekel S. Effect of low-power laser irradiation on the mechanical properties of bone fracture healing in rats. *Lasers in Surgery and Medicine: Lasers Surg Med*, 1998; 22(2): 97-102.
- Luiz CJ, Jose C. Temel Histoloji. Aytekin Y, Solakoğlu S. (Çev). Nobel Kitapevi, İstanbul, 2006: 134-150.
- Macey LR, Kana SM, Jingushi S, Terek RM, Borretos J, Bolander ME. Defects of early fracture-healing in experimental diabetes. *J Bone Joint Surg (Am)*, 1989; 71(5): 722-33.
- Macias C. Fracture disease. In: Gemmill TJ, Clements DN (eds), *BSAVA manual of canine and feline fracture repair and management* (2 nd ed), British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, 2016: 363-367.
- Mackie E, Ahmed YA, Tatarczuch L, Chen KS, Mirams M. Endochondral ossification: how cartilage is converted into bone in the developing skeleton. *Int J Biochem Cell B*, 2008; 40(1): 46-62.
- Marcellin-Little DJ. Bandaging, External Coaptation, and External Devices for Companion Animals. In: Tobias K, Johnston S (eds), *Veterinary surgery: small animal expert consult* (2 nd ed), Elsevier Health Sciences, St. Louis, Missouri, 2018: 737-751.
- Marks Jr SC, Odgren PR. Structure and Development of the Skeleton. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Martin TJ (eds), *Principles of bone biology* (2 nd ed), Academic press, California, 2002: 3-5.
- Marsell R, Einhorn TA. The biology of fracture healing. *Injury*, 2011;42(6), 551-555
- Martinez SA, Walker T. Bone grafts. *Vet. Clin North Am Small Anim*, 1999;29(5):1207-1219.
- McCracken TO, Kainer RA. *Color atlas of small animal anatomy: the essentials*. Blackwell Publishing, Iowa, 2008: 64-74.
- McKibbin B. The biology of fracture healing in long bones. *J Bone Joint Surg (Brit)*, 1978; 60(2): 150-162.

- Meier C, Kraenzlin ME. Antiepileptics and bone health. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2011; 3(5): 235-43.
- Meyer Jr RA, Meyer MH, Tenholder M, Wondracek S, Wasserman R, Garges P. Gene expression in older rats with delayed union of femoral fractures. *J Bone Joint Surg Am*, 2003; 85(7): 1243-1254.
- Meyer Jr RA, Tsahakis PJ, Martin DF, Banks DM, Harrow ME, Kiebzak GM. Age and ovariectomy impair both the normalization of mechanical properties and the accretion of mineral by the fracture callus in rats. *J Orthop Res*, 2001; 19(3): 428-435.
- Miclau T, Edin ML, Lester GE, Lindsey RW, Dahners LE. Bone toxicity of locally applied aminoglycosides. *J Orthop Trauma*, 1995; 9(5): 401-6.
- Millard RP, Millard HAT. Open Fractures. In: Tobias K, Johnston S (eds), *Veterinary surgery: small animal expert consult* (2 nd ed), Elsevier Health Sciences, St. Louis, Missouri, 2018: 649-654.
- Miller LA. Musculoskeletal Disorders and Osteoarthritis. In: Riegel RJ, Godbold Jr JC (eds), *Laser Therapy in Veterinary Medicine: Photobiomodulation*. John Wiley and Sons, Ames, Iowa, 2017: 132-143.
- Mohan S, Kapoor A, Singgih A, Zhang Z, Taylor T, Yu H, Baylink DJ. Spontaneous fractures in the mouse mutant sfx are caused by deletion of the gulonolactone oxidase gene, causing vitamin C deficiency. *J Bone Miner Res*, 2005; 20(9): 1597-1610.
- Moreno MR, Zambrano S, Déjardin LM, and Saunders WB. Bone Biomechanics and Fracture Biology. In: Tobias KM, Johnston S (eds), *Veterinary surgery: small animal expert consult* (2 nd ed), Elsevier Health Sciences, St. Louis, Missouri, 2018: 631-648.
- Moskovitz PA, Ellenberg SS, Feffer HL, Kenmore PI, Neviaser RJ, Rubin BE, Varma VM. Low-dose heparin for prevention of venous thromboembolism in total hip arthroplasty and surgical repair of hip fractures. *J Bone Joint Surg (Am)*, 1978; 60-A: 1065-70.

- Muschler GF, Nitto H, Matsukura Y, Boehm C, Valdevit A, Kambic H, Easley K. Spine fusion using cell matrix composites enriched in bone marrow-derived cells. *Clin Orthop Relat Res*, 2003; (407): 102-118.
- Nagata MJ, Santinoni CS, Pola NM, De Campos N, Messori MR, Bomfim SR, Bosco AF. Bone marrow aspirate combined with low-level laser therapy: a new therapeutic approach to enhance bone healing. *J Photochem Photobiol B, Biol*, 2013; 121: 6-14.
- Newton CD, Nunamaker DM. Etiology, classification, and diagnosis of fractures. In: Newton CD, Nunamaker DM (eds.), *Small Animal Orthopedics*, Lipincott, Philadelphia, 1985.
- Nissan J, Assif D, Gross MD, Yaffe A, Binderman I. Effect of low intensity laser irradiation on surgically created bony defects in rats. *J Oral Rehabil*, 2006; 33(8): 619-924.
- Nixon AJ, Auer JA, Watkins JP. Principles of fracture fixation. In: Nixon AJ (ed), *Equine fracture repair*. John Wiley & Sons, New Jersey, 2019: 127-155.
- Nowalk JR, Flick LM. Visualization of different tissues involved in endochondral ossification with alcian blue hematoxylin and orange G/eosin counterstain. *J Histotechnol*, 2008; 31(1): 19-21.
- Oakley RE. External coaptation. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 1999; 29(5): 1083-1095.
- Ogose A, Kondo N, Umezu H, Hotta T, Kawashima H, Tokunaga K, Endo N. Histological assessment in grafts of highly purified beta-tricalcium phosphate (OSferion®) in human bones. *Biomaterials*, 2006; 27(8): 1542-1549.
- Ohgushi H, Goldberg VM, Caplan AI. Heterotopic osteogenesis in porous ceramics induced by marrow cells. *J Orthop Res*, 1989; 7(4): 568-578.
- Oryan A, Monazzah S, Bigham-Sadegh A. Bone injury and fracture healing biology. *Biomed Environ Sci*, 2015; 28(1): 57-71.
- Pack AM. The Association Between Antiepileptic Drugs and Bone Disease. *Epilepsy Curr*, 2003; 3(3): 91-5.

- Palmer RH. Biological osteosynthesis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 1999; 29(5): 1171-1185.
- Park J, Lee SJ, Jo HH, Lee JH, Kim WD, Lee JY, Su A. Fabrication and characterization of 3D-printed bone-like β -tricalcium phosphate/polycaprolactone scaffolds for dental tissue engineering. *J Ind Eng Chem*, 2017; 46: 175-181.
- Perren SM. Basic Aspects of Internal Fixation. In: Brinker WO, Olmstead ML, Sumner-Smith G, Prieur WD (eds), *Manual of Internal Fixation in Small Animals* (2nd ed), Springer, Berlin, Heidelberg, 1998: 39-42.
- Perry AC, Prpa B, Rouse MS, Piper KE, Hanssen AD, Steckelberg JM, Patel R. Levofloxacin and trovafloxacin inhibition of experimental fracture-healing. *Clin Orthop Relat Res*, 2003; (414): 95-100.
- Piermattei DL, Flo GL. Brinker WO. De Camp ChE: Brinker, Piermattei, and Flo's handbook of small animal orthopedics and fracture repair (4th ed) edition. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, 2006: 25-176.
- Pinheiro ALB, Frame JF. Laser em Odontologia: Seu Uso Atual e Perspectivas Futuras. *Rev Gaucha Odontol*, 1992; 40: 327-332.
- Pinheiro ALB, Gerbi MEMM, Limeira Junior FA, Ponzi EAC, Marques AMC, Carvalho CM, Santos RC, Oliveira PC, N6ia M, Ramalho LMP. Bone repair following bone grafting hydroxyapatite guided bone regeneration and infrared laser photobiomodulation: a histological study in a rodent model. *Lasers Med Sci*, 2009; 24(2): 234-240.
- Pinheiro ALB, Gerbi MEMM. Photoengineering of bone repair processes. *Photomed Laser Surg*, 2006; 24(2): 169-178.
- Pinheiro ALB, Santos NRS, Oliveira PC, Aciole GTS, Ramos TA, Gonzalez TA, Silveira L. The efficacy of the use of IR laser phototherapy associated to biphasic ceramic graft and guided bone regeneration on surgical fractures treated with wire osteosynthesis: a comparative laser fluorescence and Raman spectral study on rabbits. *Lasers Med Sci*, 2013; 28(3): 815-822.

- Pountos I, Georgouli T, Blokhuis TJ, Pape HC, Giannoudis PV. Pharmacological agents and impairment of fracture healing: what is the evidence? *Injury*, 2008; 39(4): 384-94.
- Pountos I, Georgouli T, Calori GM, Giannoudis PV. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect bone healing? A critical analysis. *Sci World J*, 2012; 2012: 606404.
- Pradeep AR, Rao NS, Agarwal E, Bajaj P, Kumari M, Naik SB. Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of 3-wall intrabony defects in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*, 2012; 83(12): 1499-1507.
- Radomsky ML, Thompson AY, Spiro RC, Poser JW. Potential role of fibroblast growth factor in enhancement of fracture healing. *Clin Orthop Relat Res*, 1998; 355: 283-293.
- Rady D, Mubarak R, Abdel Moneim RA. Healing capacity of bone marrow mesenchymal stem cells versus platelet-rich fibrin in tibial bone defects of albino rats: an in vivo study. *F1000Research*, 2018; 7.
- Ranly DM, Lohmann CH, Andreacchio D, Boyan BD, Schwartz Z. Platelet-rich plasma inhibits demineralized bone matrix-induced bone formation in nude mice. *J Bone Joint Surg*, 2007; 89(1): 139-147.
- Ranly DM, McMillan J, Keller T, Lohmann CH, Meunch T, Cochran DL, Boyan BD. Platelet-derived growth factor inhibits demineralized bone matrix-induced intramuscular cartilage and bone formation: a study of immunocompromised mice. *J Bone Joint Surg*, 2005; 87(9): 2052-2064.
- Reece WO, Rowe EW. *Functional anatomy and physiology of domestic animals* (4 nd ed), Blackwell Publishing, Iowa, 2017: 187-190
- Renno ACM, McDonnell PA, Parizotto NA, Laakso EL. The effects of laser irradiation on osteoblast and osteosarcoma cell proliferation and differentiation in vitro. *Photomed Laser Surg*, 2007, 25(4): 275-280.

- Renwick SM, Renwick AI, Brodbelt DC, Ferguson J, Abreu H. Influence of class IV laser therapy on the outcomes of tibial plateau leveling osteotomy in dogs. *Vet Surg*, 2018; 47(4): 507-515.
- Robins GM. Delayed Union and Nonunion. In: Brinker WO, Olmstead ML, Sumner-Smith G, Prieur WD (eds), *Manual of Internal Fixation in Small Animals* (2nd ed), Springer, Berlin, Heidelberg, 1998: 227-240.
- Rodan GA. Introduction to bone biology. *Bone*, 1992; 13: 3-6.
- Roe SC. External fixators, pins, nails, and wires. In: Johnson AL, Houlton JE, Vannini R. *AO principles of fracture management in the dog and cat*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005: 52-71.
- Rothman RH, Klemek JS, Toton JJ. The effect of iron deficiency anemia on fracture healing. *Clin Orthop Relat Res*, 1971; 77: 276-83.
- Rothman RH. Effect of anemia on fracture healing. *Surg Forum*, 1968;19: 452-3.
- Rovesti GL. Delayed unions, Nonunions, Malunions. In: Johnson AL, Houlton JE, Vannini R. *AO principles of fracture management in the dog and cat*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005: 394-415.
- Saito S, Shimizu N. Stimulatory effects of low-power laser irradiation on bone regeneration in midpalatal suture during expansion in the rat. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 1997; 111(5): 525-532.
- Sebastiani A, Fishbeck DW. *Mammalian anatomy: the cat* (2nd ed), Morton Publishing Company, Colorado, 2005: 34-168.
- Schatzker J, Meutstege F, Prieur WD. Implants and Their Application. In: Brinker WO, Olmstead ML, Sumner-Smith G, Prieur WD (eds), *Manual of Internal Fixation in Small Animals* (2nd ed), Springer, Berlin, Heidelberg, 1998: 57-96.
- Scheinflug J, Pfeiffenberger M, Damerau A, Schwarz F, Textor M, Lang A, Schulze F. Journey into bone models: A review. *Genes*, 2018; 9(5): 247.

- Schlundt C, Bucher CH, Tsitsilonis S, Schell H, Duda GN, Schmidt-Bleek K. Clinical and research approaches to treat non-union fracture. *Curr Osteoporos Rep*, 2018; 16(2): 155-168.
- Schulz KS, Fossum TW. Principles of Fracture Diagnoses and Management. In: Fossum TW. *Small Animal Surgery E-Book* (5nd ed), Elsevier Health Sciences, Philadelphia, 2019: 976-1034.
- Scott H, McLaughlin R. *Feline orthopedics*. Manson Publishing, London, 2006: 14-84.
- Shimazaki K, Mooney V. Comparative study of porous hydroxyapatite and tricalcium phosphate as bone substitute. *J Orthop Res*, 1985; 3(3): 301–310.
- Shirasu N, Ueno T, Hirata Y, Hirata A, Kagawa T, Kanou M, Sano K. Bone formation in a rat calvarial defect model after transplanting autogenous bone marrow with beta-tricalcium phosphate. *Acta Histochem*, 2010; 112(3): 270-277.
- Smith JJ. General Principles of Laser Therapy. In: Riegel RJ, Godbold Jr JC (eds), *Laser Therapy in Veterinary Medicine: Photobiomodulation*. John Wiley and Sons, Ames, Iowa, 2017: 55-60.
- Soares LGP, Marques AMC, Guarda MG, Aciole JMS, dos Santos JN, Pinheiro ALB. Influence of the $\lambda 780$ nm laser light on the repair of surgical bone defects grafted or not with biphasic synthetic micro-granular hydroxylapatite+ beta-calcium triphosphate. *J Photochem Photobiol B, Biol*, 2014; 131: 16-23.
- Stiffler KS. Internal fracture fixation. *Clin Tech Small Anim Pract*, 2004; 19(3): 105-113.
- Sturtz R, Asprea L. *Anatomy and physiology for veterinary technicians and nurses: A clinical approach*, Blackwell Publishing, Iowa, 2012: 13-15.
- Su B, O'Connor JP. NSAID therapy effects on healing of bone, tendon, and the enthesis. *J Appl Physiol*, 2013; 115(6): 892-9.
- Summers BN, Eisenstein SM. Donor site pain from the ilium. A complication of lumbar spine fusion. *J Bone Joint Surg (Brit)*, 1989; 71(4): 677-680.

- Sumner-Smith G. Delayed unions and nonunions: diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 1991; 21(4): 745-760.
- Szabo G, Suba Z, Hrabak K, Barbaras J, Nemeth Z. Autogeneous bone versus β -tricalcium phosphate graft alone for bilateral sinus elevations. Preliminary results. *Int J Oral Maxillo- fac Implants*, 2001; 16 (5): 681–692.
- Takeda Y. Irradiation effect of low-energy laser on alveolar bone after tooth extraction. Experimental study in rats. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 1988; 17(6): 388–391.
- Taljanovic MS, Jones MD, Ruth JT, Benjamin JB, Sheppard JE, Hunter TB. Fracture fixation. *Radiographics*, 2003;23(6): 1569-1590.
- Terakawa M. Femtosecond laser processing of biodegradable polymers. *Appl Sci*, 2018; 8(7): 1123.
- Tevlek A, Hosseinian P, Ogutcu C, Turk M, Aydin HM. Bi-layered constructs of poly (glycerol-sebacate)- β -tricalcium phosphate for bone-soft tissue interface applications. *Mater Sci Eng C*, 2017; 72: 316-324.
- Tozzi G, De Mori A, Oliveira A, Roldo M. Composite hydrogels for bone regeneration. *Materials*, 2016; 9(4): 1–24.
- Trelles MA, Mayayo E. Bone fracture consolidates faster with low-power laser. *Lasers Surg Med*, 1987; 7(1): 36–45.
- Unger M, Montavon PM, Heim UFA. Classification of fractures of long bones in the dog and cat: introduction and clinical application. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 1990; 3(02): 41-50.
- Urabe K, Hotokebuchi T, Oles KJ, Bronk JT, Jingushi S, Iwamoto Y, Bolander ME. Inhibition of endochondral ossification during fracture repair in experimental hypothyroid rats. *J Orthop Res*, 1999; 17(6): 920-5.
- Urist MR, DeLange RJ, Finerman GA. Bone cell differentiation and growth factors. *Science*, 1983; 220(4598): 680-686.
- Valsamis HA, Arora SK, Labban B, McFarlane SI. Antiepileptic drugs and bone metabolism. *Nutr Metab (Lond)*, 2006; 3: 36.

- Voss K, Montavon PM. Fractures. In: Montavon PM, Voss K, Langley-Hobbs SJ. Feline orthopedic surgery and musculoskeletal disease. Mosby Elsevier, St. Louis, Missouri, 2009: 129-152.
- Vuola J, Göransson H, Böhling T, Asko-Seljavaara S. Bone marrow induced osteogenesis in hydroxyapatite and calcium carbonate implants. *Biomaterials*, 1996; 17(18): 1761-1766.
- Wang J, Chen W, Li Y, Fan S, Weng J, Zhang X. Biological evaluation of biphasic calcium phosphate ceramic vertebral laminae. *Biomaterials*, 1998; 19(15): 1387-1392.
- Wang W, Yeung KW. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. *Bioact Mater*, 2017; 2(4): 224-247.
- Yaakobi T, Maltz L, Oron U. Promotion of bone repair in the cortical bone of the tibia in rats by low energy laser (He-Ne) irradiation. *Calcif Tissue Int*, 1996; 59(4): 297–300.
- Yasko AW, Lane JM, Fellingner EJ, Rosen V, Wozney JM, Wang EA. The healing of segmental bone defects, induced by recombinant human bone morphogenetic protein (rh-BMP-2). A radiographic, histological, and biomechanical study in rats. *J Bone Joint Surg Am* 1992; 74: 659-70.23.
- Yeadon R. Bone development and physiology. In: Gemmill TJ, Clements DN (eds), *BSAVA manual of canine and feline fracture repair and management* (2 nd ed), British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, 2016: 13-16.
- Yoon JS, Lee SH, Yoon HJ. The influence of platelet-rich fibrin on angiogenesis in guided bone regeneration using xenogenic bone substitutes: A study of rabbit cranial defects. *J Craniomaxillofac Surg*, 2014; 42(7): 1071-1077.
- Zhang D, Wu X, Chen J, Lin K. The development of collagen based composite scaffolds for bone regeneration. *Bioact Mater*, 2018; 3(1): 129–138.



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(EÜHADYEK)



Tarih: 06.03.2019

Toplantı Sayısı: 03

Karar No:19/075

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 06.03.2019 tarihinde Prof. Dr. Fahri OĞUZKAYA 'nın başkanlığında toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Ünvanı	Bölümü
Fahri OĞUZKAYA	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
Coşkun TEZ	Prof. Dr.	Fen Fakültesi
Gültekin ATALAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi
Fusun Ferda ERDOĞAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
Serpil SARIÖZKAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi
Yusuf KONCA	Prof. Dr.	Ziraat Fakültesi
Ahmet ÖZTÜRK	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
M. Betül AYCAN	Prof. Dr.	Eczacılık Fakültesi
Zühal HAMURCU	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi
Sezer DEMİRBUĞA	Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi
Zeynep CAFEROĞLU	Dr.Öğr.Üyesi	Sağlık Bilimleri Fakültesi
Çağrı Çağlar SİNMEZ	Dr.Öğr.Üyesi	Veteriner Fakültesi
Burcu ÜNLÜ ENDİRLİK	Dr.Öğr.Üyesi	Eczacılık Fakültesi
Zeynep SOYER SARICA	Dr.	Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Arş.Mrkz.
Özge AL	Arş. Görevlisi	Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK)
Ali KOÇ	Kurumla İlişkisi Olmayan Üye	Sivil Üye
Mehmet TAV	Dernek Üyesi (Avukat)	Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi

Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi A.D.'dan Prof. Dr. Gültekin ATALAN tarafından sunulan "Tavşanlarda Kemik Defektlerinin Sağaltımında Düşük Frekanslı Lazer, Subrabone Greft Materyali, Trombositten Zengin Fibrin ve Kemik İliğinin Uygulanabilirliğinin Karşılaştırılması" başlıklı proje incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına oybirliğiyle karar verildi.

TAVŞANLARDA KEMİK DEFİKTLERİNİN SAĞALTIMINDA DÜŞÜK FREKANSLI LAZER, SUPRABONE GREFT MATERYALİ, TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN VE KEMİK İLİĞİNİN UYGULANABİLİRLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ORİJİNALLİK RAPORU

%4

BENZERLİK ENDEKSİ

%4

İNTERNET KAYNAKLARI

%3

YAYINLAR

%

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

%2

2

kutuphane.ksu.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%1

3

www.tipdergi.duzce.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%1

4

acikerisim.baskent.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%1

5

dspace.gazi.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%1

6

acikerisim.erbakan.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%1

7

Abdi Abubeker, Alula Assen, Ararsa Dhuguma. "Efficacy evaluation of methanolic extracts of Calpurnia aurea and Schinus molle plants against the cattle lice Linognathus vitulli", Research Square, 2021

<%1

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı : Umut ALPMAN

Uyruğu : Türkiye (TC)

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lisans	Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi	2014
Lise	Mimar Kemal Lisesi	2009

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2016-Halen	Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi	Arş. Gör.
2014-2015	Ayfarm Tarım ve Hayvancılık	Veteriner Hekim

YABANCI DİL

İngilizce

SCI, SSCI VE AHCI İNDEKSLERİNE GİREN DERGİLERDE YAYINLANA MAKALELER

Yonez MK, Atalan G, Karayigit MO, Alpman U. Use of fascia lata autograft for repair of urinary bladder defect in rabbits. Acta Vet Brno, 2019; 88(1): 57-63.

Celik Y, Atalan G, Güneş V, Alpman U, Yonez MK. Use of medetomidine, midazolam, ketamine and sevoflurane as an anesthetic protocol for domestic chickens. Vet Mex, 2020; 7(1): 1-12.

ULUSAL HAKEMLİ DERGİLERDE YAYINLANAN MAKALELER

Erol H, Atalan G, Alpman U, Yönez MK, Onmaz AC. Köpeklerde Yabancı Cisme (Kulak Küpesi) Bağlı Şekillenen Mekanik İleus' un Operatif Sağaltım ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi: 6 Olgu. Erciyes Üniv Vet Fak Derg, 2019; 16(2): 92-97.

Varol K, Atalan G, Güneş V, Alpman U, Yönez MK. A case of atresia ani in an anatolian water buffalo calf. Erciyes Üniv Vet Fak Derg, 2018; 15(3): 271-275.

Yönez MK, Atalan G, Alpman U, Erol H. Simental Irkı Bir Buzağıda Konjenital Bilateral Oküler Dermoid ve Stenotik Burun Olgusu. Erciyes Üniv Vet Fak Derg, 2017; 14(3), 219-224.

KİTAP VE KİTAP BÖLÜMLERİ

Alpman U, Erol H, Atalan G. Buzağılarda Aktif ve Pasif İmmünizasyon ve Bunların Cerrahi Hastalıklarla İle İlişkisi. Ruminantlarda Neonatal Cerrahi, Vedat Baran (ed), Türkiye Klinikleri (Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş.), 2019; 20-23.

ULUSLARARASI BİLİMSEL TOPALNTILARDA SUNULAN VE BİLDİRİ KİTABINDA BASILAN YAYINLAR

Karacabekdik İ, Aslan Ö, Erol H, Alpman U. Ürolitiazisli Bir Kedi ve İki Köpekte Kotervin'xxin Etkinliğinin Araştırılması. I.Uluslararası VI.Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Kongresi, 4-07 Ağustos 2019, Kayseri, Türkiye, 138-146.

Yönez MK, Atalan G, Karayığit MÖ, Alpman U. Use of Facia Lata Autograft for Repairing of Urinary Bladder Defect in Rabbits. 3. İnternational Congress on Advances in Veterinary Science and Technics (ICAVST), 5-9 September 2018, Belgrade, Serbia.

Varol K, Yönez MK, Ekinci G, Atalan G, Güneş V, Alpman U. Vaka Raporu: Bir Köpekte Volvulus Olgusu. I.Uluslararası Türkiye Veteriner İç Hastalıkları Kongresi, 10-13 Ekim 2017, Antalya, Türkiye.

Yönez MK, Atalan G, Alpman U, Erol H. Travmatik Hastalara İlk Müd: International Animal Rescue Conference, 08 Temmuz 2017, Aksaray, Türkiye.

Varol K, Atalan G, Güneş V, Alpman U. A Case of Atresia Ani in an Anatolian Water Buffalo Calf. International Conference On Biological Sciences (ICBS), 21-23 Ekim 2016, Konya, Türkiye.