

Hiperbarik oksijen uygulamasının sıçan femur kırıklarının iyileşmesindeki etkisi

Mesih Kuşkuçcu⁽¹⁾, Ahmet Kral⁽¹⁾, Ergun Uçmaklı⁽²⁾, Haluk Kaplan⁽³⁾, Emin Elbüken⁽⁴⁾, Taner Kaya⁽⁵⁾

Çalışmamızda hiperbarik oksijen (HBO) uygulamasının sıçan femur kırıklarının üzerindeki etkisi araştırıldı. 50 sıçanın sol femurları 2/3 orta kısımdan kırılarak iki ayrı gruba ayrıldı. İlk gruba her seansta 1 saat, günde iki seans olmak üzere toplam 21 gün HBO uygulandı. İkinci grup kontrol grubu olarak kabul edildi ve hiç bir tedavi yapılmadı. 21. gün tüm sıçanlar sakrifiye edilerek kırık bölgeleri incelendi.

İlk grupta 22 sıçan, kontrol grubunda 18 sıçan değerlendirmeye alındı. Sonuçlar klinik, radyolojik ve histolojik muayene metodları ile incelendi. HBO tatbik edilen grupta kırık kaynamasının kontrol grubuna oranla biraz daha hızlandığı tesbit edildi.

İnsanlarda kaynama ile ilgili problemlerin çözümünde HBO tatbik etmek gayesi ile mekanik testlerinde tatbik edilebileceği ve kal dokusundaki iyon miktarı ve çeşitlerinin tesbiti amacı ile yeni çalışmaların yapılması uygundur.

Anahtar kelimeler: kırık kaynaması, hiperbarik oksijen tedavisi

The effects of hyperbaric oxygen application on fracture healing in rats

In this study, we have studied the effects of hyperbaric oxygen (HBO) application on fracture healing in rats. 50 rats were divided in two groups, in all rats similar fracture was created in the middle two-third of their left femurs. In the first group, HBO was applied two hours a day during 21 days. The second group was control group and no therapy was applied in this group. All rats were sacrificed in the 21st day.

22 rats in the first group and 18 rats in the control group were included in the final evaluation and fracture healing was studied clinically, radiologically and histologically in all left femurs. It was found out that fractures in HBO applied group were healed in a short time then the ones in the control group.

Before clinical application, the effect at HBO therapy in fracture healing has to be studied in detail. Same further studies, including mechanical strain tests and the amount and types of ions in the callus, are needed.

Key words: fracture healing, hyperbaric oxygen therapy

Kemiğin devamlılığı bozulduğu andan itibaren kemik bütünlüğünü sağlamak üzere olaylar zinciri başlar. Bu zincirde başarıya ulaşma 4 ana faktöre bağlıdır (4). Bunlar;

1. Kemik yapımında kullanılan maddeler
2. Aktivatörler
3. Piezo elektrik olaylar
4. Oksijen'dir

Bu güne kadar ilk 3 faktör hakkında çok fazla çalışma ve araştırma yapılmış ve sonuçları günlük hayatta kullanılmaya başlanmış isede oksijenin kırık kaynamasına olan etkisi hakkında yeterince araştırma yapılmamıştır. Hiperbarik oksijen uygulaması, oksijenin 1 atmosfer basınçtan daha yüksek basınç altında uygulanmasıdır. Bu uygulama yüksek basınçlarda saf O₂ ile mümkün olabildiği gibi değişik oranlarda O₂/azot veya O₂/ asal gaz karışımlarının kullanılması ile de yapılabilir (1, 5). Çalışmamızdaki amaç hiperbarik oksijen tatbik ederek kırık esnasında olu-

şan avasküler sahanın etkinliğini azaltmak, bölgeyi oksijenize etmek ve oksijenin kırık kaynamasını hızlandırmadaki rolünü araştırmaktır.

Gereç ve yöntem

Araştırmamız için DETAM'dan (İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıbbi Araştırma Merkezi) sağlanan ve veteriner kontrolünde geçmiş 3 aylık ve ortalama ağırlıkları 376. 7 gr olan sağlıklı 50 adet dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar 1 hafta süre ile çevre şartlarına alıştırdılar. Operasyon öncesi 6 saat süre ile aç bıraktılar. Sıçanlara anestezi vermek için ketalar (Keta-min hidroklorid) 10 mg/kg dozda İ. M. olarak uygulandı. Bu şekilde ortalama 0.5-1 saat anestezi sağlandı. Anesteziden sonra sıçanların opere edilecek olan sol arka bacakları traş edildi. Operasyon masasına yatırılarak Betadine solüsyonu ile yıkanarak steril örtü ile örtüldü. Tüm operasyonlar sol femura yapıldı. Tam

(1) GATA Haydarpaşa Eğt. Hast. Ortopedi ve Travmatoloji Servisi Yard. Doçenti

(2) GATA Haydarpaşa Eğt. Hast. Patoloji Servisi Yard. Doçenti

(3) GATA Haydarpaşa Eğt. Hast. Ortopedi ve Travmatoloji Servisi Profesörü

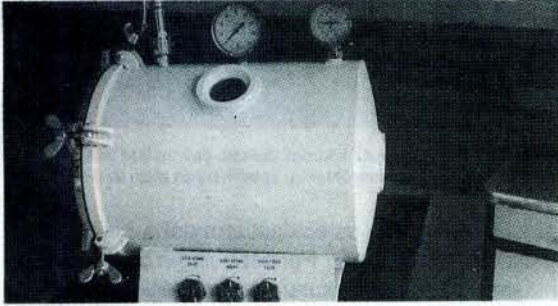
(4) GATA Haydarpaşa Eğt. Hast. Dz. ve Sualtı Hekimliği Servisi Yard. Doçenti

(5) GATA Haydarpaşa Eğt. Hast. Radyoloji Servisi Yard. Doçenti

lateral insizyon yapılarak femura ulaşıldı. Femur şaftına varıldıktan sonra tel çekici makas yardımı ile femur kırıldı. 1 mm'lik Kirschner telleri ile retrograd olarak önce distal fragman tespit edildi. Dizden geçen teller bir perforatör yardımı ile doğru hareket ettirilerek proksimal fragman da tespit edildi. Kirschner tellerinin diz ekleminde çıkan kısmı mümkün olduğu kadar kısa olarak kesildi ve cilt altında bırakıldı. Yaralar kanama kontrolünü takiben sadece cilt sütürü ile kapatıldı.

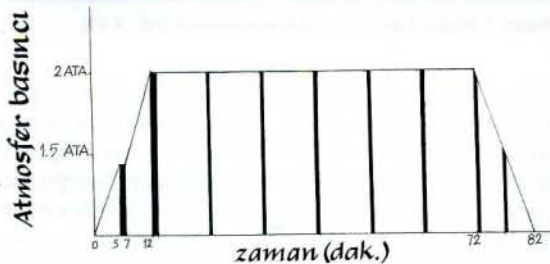
Bundan sonra sıçanlar deney ve kontrol grubu olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grup da aynı şekilde İstanbul yem fabrikasının ürettiği standart yem ile beslendi. İlk gruba her gün ikişer seans olmak üzere toplam 42 seans HBO uygulandı. İkinci grup kontrol grubu olarak kabul edildi ve herhangi bir tedavi tatbik edilmedi.

Hiperbarik oksijen tatbik edilmesi için bir odalı basınç odası kullanıldı. Bu basınç odasında iç ısıyı gösteren bir termometre, iç basıncı gösteren bir manometre ile firar valfi bulunmakta idi (Resim 1).



Resim 1: HBO tatbik edilen tazyik odası

Her seansta 10-15 sıçanı basınç odasına koyduk. Basınç odasının kapağını kapattıktan sonra iç basıncı saf oksijen ile 10 dakika içinde 2 atmosfere yükselttik. 5 ve 10 dakika sonra 2 dakika ventilasyon yaparak basınç odası içinde mümkün olduğunca saf oksijen bulunmasını sağladık. Bundan sonra her 10 dakikada bir 1 dakika saf oksijen ile ventilasyon yaptık. 2 atmosferde toplam 1 saat süre ile bekletilen sıçanları toplam 10-15 dakika süre içinde ve her 5 dakikada 1 dakika ventile ederek normal atmosfer basıncına getirdik (Şekil 1).



Şekil 1: Sıçanlara HBO uygulama profili
Siyah bantlar: Oksijen ventilasyonu

Bu şekilde ilk gruba hergün 2 seans olmak üzere 21 günde toplam 42 seans HBO uygulandı.

Bulgular

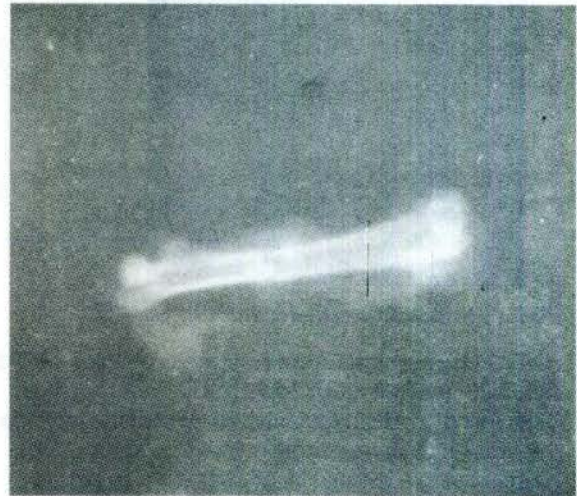
Her iki grubun postoperatif 1. gün ve 7. gün grafileri çekildi. Toplam 21 günlük süre sonunda tüm sıçanlar sakrifiye edildiler. Femurları disseke edilerek klinik, radyolojik ve histolojik muayeneye tabi tutuldu. Disseksiyon esnasında enfeksiyon tesbit edilen femurlar değerlendirmeye alınmadı. Değerlendirmeye alınan sıçanlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

	Opere edilen	Eks olangörülen	Enfeksiyon	Değerlendirmeye alınan
Kontrol grubu	25	3	4	18
HBO tedavisi gören grup	25	2	1	22

Tablo 1: Değerlendirme grupları

Klinik muayenede Kirschner telleri çıkarıldıktan sonra elle stabilizasyon kontrolü yapıldı. Kırık hattında anormal hareket mevcudiyetine ve elastiki fiksasyona bakıldı. Kontrol grubunda tüm olgularda anormal hareket saptandı. Hiperbarik oksijen tedavisi uygulanan grupta ise anormal hareket yoktu. Ancak stabilizasyon kontrol grubuna nazaran biraz daha iyi olmakla birlikte sıçan kemiğinin çok küçük olması nedeni ile sıkıştırma, çekme, bükülme ve torsiyon momentleri mekanik olarak tatbik edilip matematiksel ölçümler yapılamadı.

Radyolojik muayenede tüm femurlarda kal dokusu görülüyordu. Ancak Hiperbarik oksijen tedavisi uygulanan tüm femurlarda kemik kallusun olduğu dikkati çekmiştir. Kırık hattı 4 femurda belirsiz bir hale gelmiş, diğer femurlarda ise kaybolmak üzere idi (Resim 2, 3). Tedavi görmeyen olgularda kemik kallusun daha düzensiz tarzda geliştiği ve kırık hatlarının biraz daha belirgin olduğu göze çarpmaktadır (Resim 4, 5).



Resim 2: HBO tatbik edilen bir sıçanın femur grafisi



Resim 3: HBO tatbik edilen bir sıçanın femur grafisi



Resim 4: Kontrol grubundan bir sıçanın femur grafisi



Resim 5: Kontrol grubundan bir sıçanın femur grafisi

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Patoloji ABD'da 7635/90 protokol numaralı femur kemiklerinin incelenmesinde; HBO uygulanan ve uygulanmayanlarda makroskopik olarak kırığın kaynadığı izlenmektedir. Dıştan belirgin bir farklılık gözlenmemekle birlikte HBO tedavisi yapılan grupta kal dokusunun biraz da-

ha büyük ve düzgün oval yapıda olduğu tesbit edildi.

Kemiklere uygulanan asit tatbiki sonucunda yapılan kesitlerde HBO tedavisi yapılanlarda kırık bölgesinde kallus kalınlığının ortalama 3 mm kadar olduğu, uygulanmayanlarda ise 2 mm olduğu gözlemlendi.

Histolojik olarak hematoxilen-eosin boyası ile yapılan incelemede HBO tedavisi yapılanlarda kırık bölgesinde damardan zengin ve sellüler yapıda fibröz bağ dokusu arasında düzensiz primitif osteoid formasyonlar, kartilaj dokusu izlenmekte olup yer yer kalsifikasyon alanları ve primitif kemik trabekülleri seçilmektedir (Primer kallus)(Resim 6). Bu alanlarda



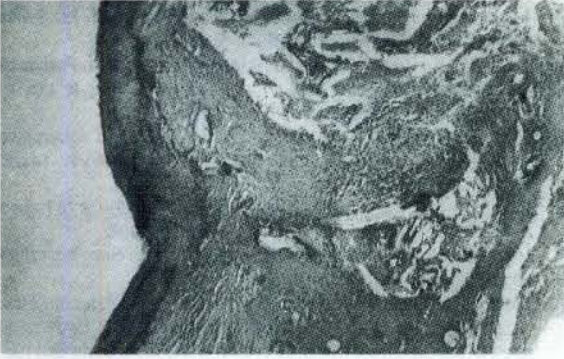
Resim 6: Primer kallusda kırık dokusu çevresinde primitif osteoid formasyonlar ve kalsifikasyon alanları (HE, X 40)

osteoblastların sık, osteoklastların daha seyrek olduğu dikkati çekmektedir. Periost belirgin bir şekilde kalınlaşmış olup kas dokusu ile sınır teşkil etmektedir (Resim 7). Primer kallus dokusu içinde tek tük kas

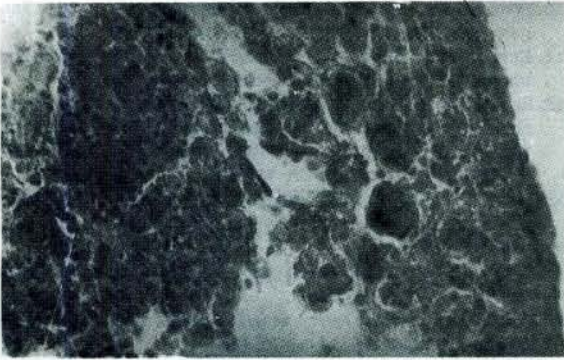


Resim 7: Primer kallus ve periost kalınlaşması (HE, X 40)

fibrilleri hulummaktadır. HBO tedavisi uygulanmayanlarda granülasyon dokusu daha belirgin olup primer kallus tam oluşmamış görünümündedir. Kırık bölgesinde primitif osteoid yapımı seçilmekte olup belirgin sellülerite izlenmektedir (Resim 8). Bazı alanlarda kırık dokusu görülmektedir. Periostta kalınlaşma mevcuttur. Ayrıca kırık bölgesinde oldukça bol miktarda osteoklastik aktivite izlenmektedir (Resim 9).



Resim 8: HBO uygulanmayan olgularda kırık bölgesinde belirgin bağ dokusu ve sellüler alanlar (HE, X 40)



Resim 9: HBO uygulanmayanlarda kırık bölgesi kenarında bol osteoklastik dev hücreler ve histiositler (HE, X 400)

Çalışmamızda HBO tedavisi uygulanan sıçanlarda uygulanmayanlara oranla belirgin bir farklılık dik-kati çekmektedir. Osteoblastların ve osteoklastların görülmesi, kalsifikasyon ve primitif kemik trabekülleri gibi 4. hafta iyileşme bulgularının HBO tedavisi uygulanarlarda izlenmesi, bize HBO uygulanmasının, kemik iyileşmesinde hızlandırıcı bir faktör olduğunu düşündürmektedir.

Tartışma

Kırık esnasında kemiğin bütünlüğü kaybolur, periost yırtılır ve kırık çevresinde yırtılan damarlardan olan kanama ile birlikte hematoma oluşur. Kan damarları hemostatik bir mekanizma ile tikanır. Bu tıkanıklık anastomoz yapan ve kan akımının bulunduğu damarlara kadar devam eder. Haversian kan damarları kemik içinde uzunlamasına seyrettikleri için kırık bölgesi civarındaki damarlarda yırtılır. Aynı mekanizma ile belirli bir bölgedeki kan akımı durur. Kırık çevresinde kan dolanımı olmayan bir bölge oluşur. Bu avasküler sahanın büyüklüğü kırık kaynama süresini etkiler (4, 15).

Dokuların hiperoksijenizasyonu tam bir fizik fenomendir. Normalde kan oksijeninin % 97.5'i eritrositler tarafından taşınır. Eritrositlerde bulunan hemoglobin

satüre olduktan sonra oksijen bağlayıp taşıyamaz. 1 gr hemoglobin 1.34 ml oksijen bağlama kapasitesine sahiptir. 100 ml kanda bulunan 15 gr hemoglobin 20 (15x1.34) ml oksijen bağlar ve taşır. Kapiller seviyede bu miktar 15 ml'ye düşer. Hiperbarik ortamda oksijen solunumu yapıldığı anda hem hemoglobinin satüre hale geçerek hemde plazma oksijen taşıyıcısı haline gelecek tüm vücut sıvılarında uygulanan basınca paralel olarak eriyik oksijen miktarı artar. Bu olay parsiyel oksijen basıncının normal seviyeye gelmesinden 2-4 saat sonrada devam eder (Şekil 2). Bu da avasküler sahada oksijenizasyonu sağlar. Travmaya uğrayan ve hipoksik hücrelerin ortaya çıkardığı birçok faktörün azalmasına sebep olur (2, 5, 6, 8, 9).

Brighton sıçanlarda yaptığı araştırmada iyileşen kırık kemiklerde düşük oksijen basıncının medüller kanalın remodelize olmasına kadar devam ettiğini bildirmiştir (6). Bu görüş Niinikoski tarafından da doğrulanmıştır (10). Brighton bunu kemiğin tamiri için artan oksijen ihtiyacı ile açıklamaya çalışmıştır. Gerçekten de yüksek bir metabolizmaya sahip olan osteoblastlar ve osteoklastlar aktivasyon için fazla oksijene gereksinim gösterirler (11, 12, 14). Bu da normal şartlarda ancak osteoklastların da devreye girmesiyle medüller kanalın ve haversian kanallarının oluşması ve dolayısıyla oksijen basıncının normal seviyeye ulaşmasıyla mümkün olmaktadır. Basset düşük oksijen basıncında multipotent ana hücrelerin kırıkdağa dönüştüğünü, yüksek oksijen basıncında ise kemik dokusunun oluştuğunu bildirmiştir (6). Her iki olayda da HBO uygulaması doku oksijenizasyonunu artırarak hem osteoblastların ve osteoklastların gereksinim duyduğu oksijeni sağlayarak aktivasyonlarını artırmayı hem de yeni kemik formasyonunu sağlayarak kırığın erken kaynamasını sağlamaktır.

HBO tatbik edilen grupta kaynamanın kısmen hızlandığı lehinde bulgular elde edildi. Şüphesiz ki bunların en önemlisi histolojik incelemelerdir. Klinik muayene metodlarındaki kriterler objektif değildir. Radyolojik muayenede tesbit edilen görüntülerdeki fark kısmen manalı olmakla beraber kırık kaynamasındaki etkileşimlerin neticesi en iyi olarak histolojik muayenede belli olmaktadır. Histolojik muayenede bariz farklılıklar tesbit edilmiştir. HBO tatbik edilen grupta osteoblastik ve osteoklastik aktivitenin artması, yer yer kalsifikasyon alanları ve primitif kemik trabeküllerinin görülmeye başlaması kırıkta normalde dördüncü haftada görülen belirtilerdir. Kontrol grubunda ise daha çok granülasyon dokusuna ait bulgular tesbit edilmiştir. Bunlar kırık iyileşmesinde üçüncü haftaya tekabül eden bulgulardır.

Çalışmamızda sıçan femurlarına çekme, sıkıştırma, kırılma, torsiyon momenti gibi testler uygulamaya çalışılmıştır. Ancak femurların çok küçük olması destek noktalarının tesbitinde zorluk çıkartmış ve hatalı sonuçlar alınmasını sağlamıştır. Bu nedenle bu testler dikkate alınmamıştır.

Kal dokusunda bulunan iyonların kalitatif ve kantitatif olarak tesbitinde de aynı tip zorluklarla karşılaşıldı. Kal dokusunun çok küçük bir kitle halinde olması saf kal dokusu elde ederek iyon tesbitini engelledi.

Çalışmamızda tesbit edilen diğer bir olayda HBO tatbik edilen grupta enfeksiyon azlığıdır. Bu da gene HBO tatbik edilirken travmaya uğrayan dokuların oksijenize olarak canlılıklarını devam ettirmelerine ve daha çabuk iyileşmelerine bağlanmaktadır (3, 7).

Kırığın intramedüller çivi ile tesbit edilmesi her ne kadar Segal tarafından kırık kaynamasını etkileyen bir faktör olarak belirtilmişse de her iki deney grubunda da aynı metodun uygulanması bizim çalışmamızda bu faktörün her iki grupta ihmal edilebileceği lehindedir (13).

Sonuç olarak her ne kadar çekme, sıkıştırma, kırılma ve torsiyon momenti gibi dayanıklılık testleri kal dokusundaki iyon miktarı ve çeşitlerinin tesbiti gibi parametreler sıçan femuru çok küçük olduğu için yapıp değerlendirilememiş ise de gerek klinik ve radyolojik bulguları ile gerekse histolojik bulgular hiperbarik oksijenin kırık kaynamasında kullanılacağı lehindedir. Bu konuda daha büyük kemikleri kapsayan ve yukarıdaki parametreleri de içeren araştırmalar yapılmalı ve kaynama zorluğu olan olgularda kullanılma imkanları araştırılmalıdır.

Kaynaklar

1. Bell, J. A. and Smith, R. B.: Fundamentals of hyperbaric medicine. Res. Management. 8-15, 1988.
2. Brauzzi, M., Palli, P., Pesci, I., Faralli, A., Florito, A.: Clinical applications of HBO in Orthopedics and Traumatology. 2nd congress of the international society of hyperbaric medicine. Kos. 1989.

3. Colignon, M., Carlier, A., Khuc, T., Lejeune, G.: Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemia and crush injuries. 1st Swiss symposium on Hyperbaric Medicine. Basel, May 1987.
4. Crues, R. L.: Healing of Bone, Tendon and Ligament. Fractures in Adults. Eds. Rockwood, C. A. and Green, D. P. J. B. Lippincott Company Philadelphia, 147-167, 1984.
5. Edmons, C., Lowry, C., Pennefather, J.: Diving and subaquatic medicine. A diving medical centre publication. Seaforth, 14-26, 1981.
6. Fisher, B. K., Jain, K., Braun, K., Lehl, S.: Handbook of hyperbaric oxygen therapy. Springer Verlag, Berlin, 1988.
7. Heimback, R. D.: Hyperbaric and undersea medicine. Best publishing Co. San Pedro. 3, 1981.
8. Mainous, E. G.: Hyperbaric oxygen in maxillofacial osteomyelitis, osteoradionecrosis and osteogenesis enhancement. Hyperbaric oxygen therapy. Eds. Davis, J. C. and Hunt, T. K. Undersea medical society, Bethasta, 191-203, 1977.
9. Malloy, R. B., Kolodny, S. C.: Osteogenesis enhancement. Hyperbaric oxygen therapy. Eds. Davis J. C. and Hunt, T. K. Undersea medical society. Bethesda. 281-285, 1977.
10. Niinikoski, J., Hunt, T. K.: Oxygen tensins in healing bone. Surgery Gynecology and Obstetrics. 134. 146-150, 1972.
11. Strauss, M. B.: The use of hyperbaric oxygen in infections and trauma. Contemporary Orthopaedics. 5. 53-64, 1983.
12. Strauss, M. B., Klein, M. R. and Hart, G. B.: Salvage of infected nonhealing Leg Fractures. Proceedings of the eight international congress on Hyperbaric Medicine. Ed. Jacobson, J. H., Best Publishing Co. San Pedro CA. 1978.
13. Tagki, K. and Urist, M. R.: The role of bone marrow in BMP induced of femoral massive diaphyseal defect. Clin. Orthop. 171. 224-232, 1982.
14. Thom, S. R.: Hyperbaric Oxygen Therapy. J. Intensive Care Med. V. 4 No. 258-74, 1989.
15. Turek, S. L.: Ortopedi ilkeleri ve uygulamaları. Türk. Ege, R. Yarçoğlu matbaası. Ankara. 32-86, 1980.

Yazışma adresi

Yard. Doç. Dr. Mesih Kuşkucu
GATA Haydarpaşa Eğt. Hastanesi
Ortopedi ve Travmatoloji Servisi Şef Yrd.
Kadıköy, İstanbul