

T.C.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ortopedi Ve Travmatoloji Anabilim Dalı

**KIRIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ENDOTEL  
DİSFONKSİYONUN ETKİLERİ**

**DR.MEHMET ALİ DURSUN**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç.Dr.Ali Aydın**

**ERZURUM-2021**

İÇİNDEKİLER	SAYFA NO
TEŞEKKÜR .....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT.....	iii
KISALTMALAR: .....	iv
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	6
2.GENEL BİLGİLER.....	7
2.1.Endotel.....	7
2.1.1. Endotel Fonksiyonu Ve Disfonksiyonu.....	7
2.1.2..Endotel Disfonksiyonunun Nedenleri.....	8
2.1.3..Endotel Disfonksiyonu Tanı Yöntemleri.....	10
2.1.4.Serum Markerları.....	10
2.1.4.1.Endotelin-1.....	12
2.1.4.2.Asimetrik Dimetil Arjinin.....	12
2.1.5. Periferik Damar Çalışmaları.....	14
2.1.5.1.Akıma Bağlı Dilatasyon Yöntemi.....	14
2.1.5.2.Nitrata Bağlı Dilatasyon Yöntemi.....	16
2.2.KIRIK İYİLEŞMESİ.....	17
2.2.1.Primer Kemik İyileşmesi.....	17
2.2.2.Sekonder Kemik İyileşmesi.....	17
2.2.3.İnflamatuar Dönem.....	18
2.2.4.Onarım Dönemi .....	19

2.2.5.Yeniden Şekillenme Dönemi.....	20
2.2.6.Kırık İyileşmesini Etkileyen Faktörler.....	20
2.2.7.Gecikmiş Kaynama-Kaynamama.....	23
2.2.8..Gecikmiş Kaynama-Kaynamama Tedavisi .....	23
3.MATERYAL-METOD.....	27
3.1.İstatistiksel Analiz.....	33
4.SONUÇLAR.....	34
4.1.Endotel Fonksiyonu.....	34
4.1.1.Akıma Bağlı Dilatasyon Tekniği Sonuçları.....	34
4.1.2.Ef-0: .....	34
4.1.3.Ef-1.....	34
4.1.4.Sigara.....	35
4.1.5.Cinsiyet.....	35
4.1.6.Ek Hastalık.....	35
4.1.7.Yaş.....	35
4.1.8.Kırık Tipi.....	35
4.1.9.Cerrahi İşlem.....	35
4.1.10.Adma.....	35
4.1.11.Endotelin-1 .....	36
4.1.12.Endotel Fonksiyonu Ve Kaynama.....	40
4.1.13.Asimetrik Dimetil Arjinin Sonuçları .....	40
4.1.14.Endotelin-1 Sonuçları.....	40
4.1.15.Diğer Kan Sonuçları.....	43
4.1.16.Laktat Dehidrogenaz(Ldh): .....	43
4.1.17.Beyaz Küre: .....	43
5.TARTIŞMA.....	51
5.1.Endotel Disfonksiyonu Önemli Midir? .....	51
5.1.1.Endotel Fonksiyonu Ve Kaynamama.....	53
5.1.2.Sigara: .....	55
5.1.3.Cinsiyet-Endotel Disfonksiyonu İlişkisi .....	55
5.1.4.Ek Hastalık.....	55
5.1.5.Yaş.....	56
5.1.6.Kırık Tipi.....	56

5.2.Endotel Disfonksiyonu Tanı Yöntemleri .....	56
5.2.1.Akıma Bağlı Dilatasyon Tekniği.....	57
5.2.1.1.Teknik Standartları Ve Ekipman.....	59
5.2.2.Nitrata Bağlı Dilatasyon Tekniği(Nbd) .....	60
5.2.3.Damar Çapı-Sonuç İlişkisi: .....	61
5.2.4.Abd Tekniğinin Kısıtlamaları.....	61
5.2.5.Gözlemciler Arası Değişkenlik .....	62
5.3.Endotel Disfonksiyonu Tanısında Kullanılan Serum Markerları .....	64
5.3.1.Asimetrik Dimetil Arjinin Sonuçları.....	64
5.3.2.Endotelin-1 Sonuçları.....	64
5.4.Endotel Disfonksiyonu Tedavisi.....	65
5.4.1.Tedavi Seçenekleri .....	65
5.4.1.1.Fiziksel Aktivite.....	66
5.4.1.2.C Vitamini.....	66
5.4.1.3.E Vitamini.....	67
5.4.1.4.Statinler.....	67
5.4.1.5.Ace( Angiotensin Converting Enzyme ) İnhibitörleri .....	68
5.4.1.6.Diğer Tedavi Seçenekleri.....	69
6.SONUÇ.....	70
7.KAYNAKLAR:.....	71

## ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Nitrik oksit yolağı ve fonksiyonları.....	9
Şekil 2: Akıma Bağlı Dilatasyon Yöntemi İle Ef Hesaplaması.....	16
Şekil 3: Yaşlanma ilişkili vasküler metabolizma piramidi.....	26

## TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Endotel Disfonksiyonunda Kullanılan Markerlar.....	11
Tablo 2:Endotel Disfonksiyonu Tanı Yöntemleri.....	13
Tablo 3 : Kırık İyileşmesini Etkileyen Faktörler.....	22
Tablo 4: Kaynamama Tedavi Yöntemleri.....	25
Tablo 5: Spearman’s Korelasyon Testi Sonuçları.....	37
Tablo 6: Hastaların Yatış Anındaki ABD Ölçüm Sonuçları.....	38
Tablo 7: Hastaların 1.Ayındaki ABD Ölçüm Sonuçları.....	39
Tablo 8: Endotelin-1 (Pg/MI) Ve Adma (Mmol/L) Sonuçları.....	41
Tablo 9: Tüm değerlerin istatistik verileri .....	42
Tablo 10: Hastaların Yatış Anındaki Kan Sonuçları.....	44
Tablo 11: Hastaların Yatış Anındaki Kan Sonuçları-2.....	45

## RESİM DİZİNİ

Resim 1: Brakial arter ultrasonografik görüntüsü(alıntı).....	15
Resim 2: Çalışmamızda kullanılan ultrasonografi tekniği.....	29
Resim 3: Bazal çap ölçümü hesaplanması.....	29
Resim 4: Bazal çap ölçümü hesaplanması.....	30
Resim 5: Maksimum çap hesaplanması.....	30
Resim 6: Çalışmamızdaki ultrasonografik görüntülerden birisi.....	31
Resim 7: B.K isimli hastanın tedavi süresindeki direkt grafler.....	46
Resim 8:M.ç isimli hastanın tedavi süresindeki direkt grafler.....	46
Resim 9 O.s isimli hastanın tedavi süresindeki direkt grafler.....	47
Resim 10: M.t isimli hastanın tedavi süresindeki direkt grafler.....	47
Resim 11: C.k isimli hastanın tedavi süresindeki direkt grafler.....	48
Resim 12: F.ç isimli hastanın tedavi süresindeki direkt grafler.....	49
Resim 13: E.ö isimli doktor hastanın tedavi süresindeki direkt grafler.....	50
Resim 14: ABD tekniği görüntüsü (alıntı).....	63

## TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince tecrübelerini benimle paylaşan, yetişmem için çok fazla emek sarf eden, hatalarımı sahiplenip her türlü problemimde bana yardımcı olan, üzerimde hep hakları olacak olan Atatürk Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyeleri olan saygıdeğer Prof.Dr.Orhan Karsan hocama, Prof.Dr.Ömer Selim Yıldırım hocama, Prof.Dr.Naci Ezirmik hocama, tez danışmanım Doç.Dr.Ali Aydın hocama, Doç.Dr. Sinan Yılar hocama, Dr.Öğr.Üyesi Mehmet Köse hocama, Dr.Öğr.Üyesi.Kutsi Tuncer hocama, asistanlığımın son zamanlarında çalışma fırsatı bulduğum, tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer Dr.Öğr.Üyesi Muhammed Çağatay Engin hocama, Dr.Öğr.Üyesi Ahmet Emre Paksoy hocama,

Asistanlığım süresince beraber çalışma şansı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma, mesleki deneyim kazanmam konusunda emek harcayan kıdemlilerime ve bana her konuda yardımcı olan ve istatistik konusunda katkılarından dolayı Dr.Kemal Zencirli'ye,

Hayatım boyunca desteklerini benden asla esirgemeyen, her anımda yanımda olan, bugünlere gelmemde en çok emeği olan anneme, babama ve kardeşlerime,

Asistanlığımın başından beri bana destek olan, uykusuz nöbetlerimi ve yorgunluğumu anlayış ile karşılayan, güler yüzünü, sevgisini benden asla eksik etmeyen ve bana daima huzur veren sevgili eşim Dr.Gülşen Özyiğit Dursun'a teşekkür ederim.

## ÖZET

### Kırık İyileşmesi Üzerine Endotel Disfonksiyonunun Etkileri

Endotel günümüzde damar duvarı ile dolaşan kan arasında endotel hücrelerinden oluşan oldukça işlevsel bir bariyer olarak kabul edilmektedir. Endotelin bilinen en önemli görevleri arasında kan ile çevre dokular arasında madde alışverişini kontrol etmek, damar içinde tromboz ve trombolizisin dengesini ayarlamak, inflamasyonu, immun yanıtı, hücre çoğalmasını düzenlemek bulunmaktadır. Klinik olarak endotel disfonksiyonu vazokonstriksiyon, trombüs oluşumu, inflamatuvar olayların artışı ve artmış hücre proliferasyonu lehine sonuçlanabilir.

Kaynamama kemikteki kırığın dokuz aylık tedavi sonucunda anatomik ve fonksiyonel olarak iyileşemediği durumdur. Bilinen birçok sebebi olmakla beraber bazı durumlarda nedeni açıklanamamaktadır.

Tarihsel olarak birçok hastalıkla ilişkilendirilen endotel disfonksiyonu ile kırık kaynaması arasındaki ilişkiyi açıklamak istedik. 2018-2020 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji bölümüne yatan travma hastalarının akıma bağlı dilatasyon tekniği kullanarak ve serumda endotelin-1 ve asimetrik dimetil arjinin değerlerini ölçerek endotel fonksiyonlarına baktık.

Sonuçta endotel disfonksiyonu ile kırık kaynaması arasında net bir ilişki olmadığını, asimetrik dimetil arjinin ve endotelin-1 moleküllerinin kırık nedeniyle takip edilen hastalarda endotel disfonksiyonu için uygun parametreler olmadığını düşünüyoruz.



## **ABSTRACT**

### **Effects Of Endotel Dysfunction On Fracture Healing**

The endothelium is currently considered a highly functional barrier consisting of endothelial cells between the vessel wall and the circulating blood. Among the most important tasks of the endothelium are controlling substance exchange between blood and surrounding tissues, adjusting the balance of thrombosis and thrombolysis in the vessel, regulating inflammation, immune response, and cell proliferation. Clinically, endothelial dysfunction may result in vasoconstriction, thrombus formation, increased inflammatory events and increased cell proliferation.

Nonunion is a condition in which a bone fracture cannot heal anatomically and functionally after nine months of treatment. Although there are many known reasons, in some cases, the cause cannot be explained.

We wanted to explain the relationship between endothelial dysfunction and fracture union, which has been historically associated with many diseases. We evaluated the trauma patients endothelial functions admitted to the Department of Orthopedics and Traumatology at Atatürk University between 2018-2020 by using flow-dependent dilatation technique and measuring endothelin-1 and asymmetric dimethyl arginine serum values.

In conclusion, we think that there is no clear relationship between endothelial dysfunction and fracture union, and asymmetric dimethyl arginine and endothelin-1 molecules are not suitable parameters for endothelial dysfunction in patients who are followed up for fracture.

## **KISALTMALAR**

ABD: Akıma Bağlı Dilatasyon

ADMA: Asimetrik Dimetil Arjinin

Adma-0: Asimetrik Dimetil Arjinin İlk Ölçüm Sonucu

Adma-1: Asimetrik Dimetil Arjinin 1.ay ölçüm sonucu

Alt: Alanin Transferaz

Ast: Aspartat Transferaz

BH4: Tetrahidrobiopterin

Ca: Kalsiyum

Creat: Kreatinin

CRP: C-Reaktif Protein

Ed-0:Endotelin-1 İlk Ölçüm Sonucu

Ed-1: Endotelin-1 1.Ay Ölçüm Sonucu

EDRF : Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör

Ef: Endotel Fonksiyonu

Ef-0: Endotel Fonksiyonu İlk Ölçüm Sonucu

Ef-1: Endotel Fonksiyonu 1.Ay Ölçüm Sonucu

EKG: Elektrokardiografi

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

EPC: Endotelyal Progenitör Hücreler

ET: Endotelin

Ggt: Gama Glutamil Transferaz

GMP:Guanozin Monofosfat

GTP:Guanozin Trifosfat

Hct: Hematokrit

HGB: Hemoglobin

IL-1: İnterlökin-1

INR: Uluslararası Düzeltme Zamanı

İCAM: Hücrelerarası Adezyon Molekülü

LDH: Laktat Dehidrogenaz

Mg: Magnezyum

mHz: Megahertz

NOS:Nitrik Oksit Sentaz

NO: Nitrik Oksit

NTG: Nitrogliserin

OONO-: Peroksinitrit

$o_2^-$ :serbest oksijen radikalleri

pg/ml: Pikogram/Mililitre

PLT: Platelet

TPAİ: Doku Plazminojen Aktivatör İnhibitörü

VCAM: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü

vWF: Von Willebrand Faktör

WBC: Beyaz Küre

$\mu$ mol/L: Mikromol/Litre

NBD: Nitrata Bağlı Dilatasyon

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda endotel ile ilgili çalışmalar hızla devam etmektedir. Belirli sebeplerle ortaya çıkan endotel disfonksiyonu ve aterosklerozun bağlantılı olduğunun keşfedilmesiyle birçok hastalık ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişki büyük bir merak konusu olmuştur. Günümüzde endotel disfonksiyonu halihazırda birçok hastalığın başlangıç veya sonuç aşamasında ortaya çıkmaktadır.

Travmatolojide önemli bir sorun olmaya devam eden kırık kaynamaması çoğu durumda nedeni tahmin edilebilen bir durumdur. Kaynamama tedavisinin gerektirdiği zorluklar ve hastanın karşılaştığı problemler göz önüne alındığında travmatologlar en uygun tedaviyi seçmek için oldukça titiz olmalıdırlar. Her türlü önleme rağmen bazı durumlarda kaynamama nedeni bilinmemektedir. Kırık kaynaması için gerekenler göz önüne alındığında yeterli kan akışının sağlanması en önemli faktörlerden biridir. Bu sebeple kırık kaynamamasının endotel disfonksiyonu ile ilişkisini araştırmaya değer bulmaktayız.

Bu tez çalışmasının amacı kırık iyileşmesinde endotel disfonksiyonunun olumsuz etkilerini ortaya çıkarmak, endotel disfonksiyonunun nedenlerini ortaya çıkarmak, endotel disfonksiyonu tanı yöntemlerini araştırmak ve sonuçta kırık kaynamaması ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmaktır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Endotel**

Otuz yıl öncesine kadar basit bir membran olarak kabul edilen endotel ile ilgili çalışmalar Furchgott'un 1980 yılında asetilkolinin kan damarlarında etkisini bulup, Ludmer'in 1986 yılında koroner damarlarda asetilkolinin paradoksal etkisini ortaya çıkarmasıyla hız kazanmıştır[1, 2]. Günümüzde endotel damar duvarı ile dolaşan kan arasında endotel hücrelerinden oluşan oldukça işlevsel bir bariyer olarak kabul edilmektedir.

Endotelin bilinen en önemli görevleri arasında kan ile çevre dokular arasında madde alışverişini kontrol etmek, damar içinde tromboz ve trombolizisin dengesini ayarlamak, inflamasyonu, immun yanıtı, hücre çoğalmasını düzenlemek bulunmaktadır. Bu görevleri endotel salgıladığı otokrin ve parakrin salgılarıyla aynı zamanda üzerinde bulunan birçok reseptörlerle yerine getirir[3].

#### **2.1.1.Endotel Fonksiyonu Ve Disfonksiyonu**

Sağlıklı bir endotelde vazodilatatör, antiinflamatuvar, antitrombotik faktörler ile vazokonstriktör, inflamatuvar, protrombotik faktörler denge halinde sorunsuz çalışırlar. Bu dengeyi bozan olaylar endotel disfonksiyonuna sebep olur. Klinik olarak endotel disfonksiyonu vazokonstriksiyon, trombüs oluşumu, inflamatuvar olayların artışı ve artmış hücre proliferasyonu lehine sonuçlanabilir[4]. Endotel fonksiyonlarının anlaşılması ve moleküler düzeyde açıklanmasıyla eş zamanlı olarak endotel disfonksiyonunun nedeni ve ilişkili olduğu durumlar üzerinde çalışmalar yapılmıştır[5].

Endotel vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon dengesini ürettiği bazı moleküller ve üzerinde yer alan reseptörler sayesinde sağlar. Nitrik oksit sentaz(NOS) tarafından arjininden üretilen nitrik oksit(NO) vazodilatasyonun en potent maddesi olup endotel kaynaklı gevşetici faktör(EDRF) olarak da bilinir. Nitrik oksit aynı zamanda platelet agregasyonunu, lökosit adezyonunu ve aşırı hücre proliferasyonunu engeller[6]. Nitrik oksit, serbest oksijen radikalleri varlığında süperoksit dismutaz tarafından peroksinitrite(OONO-) dönüşür.

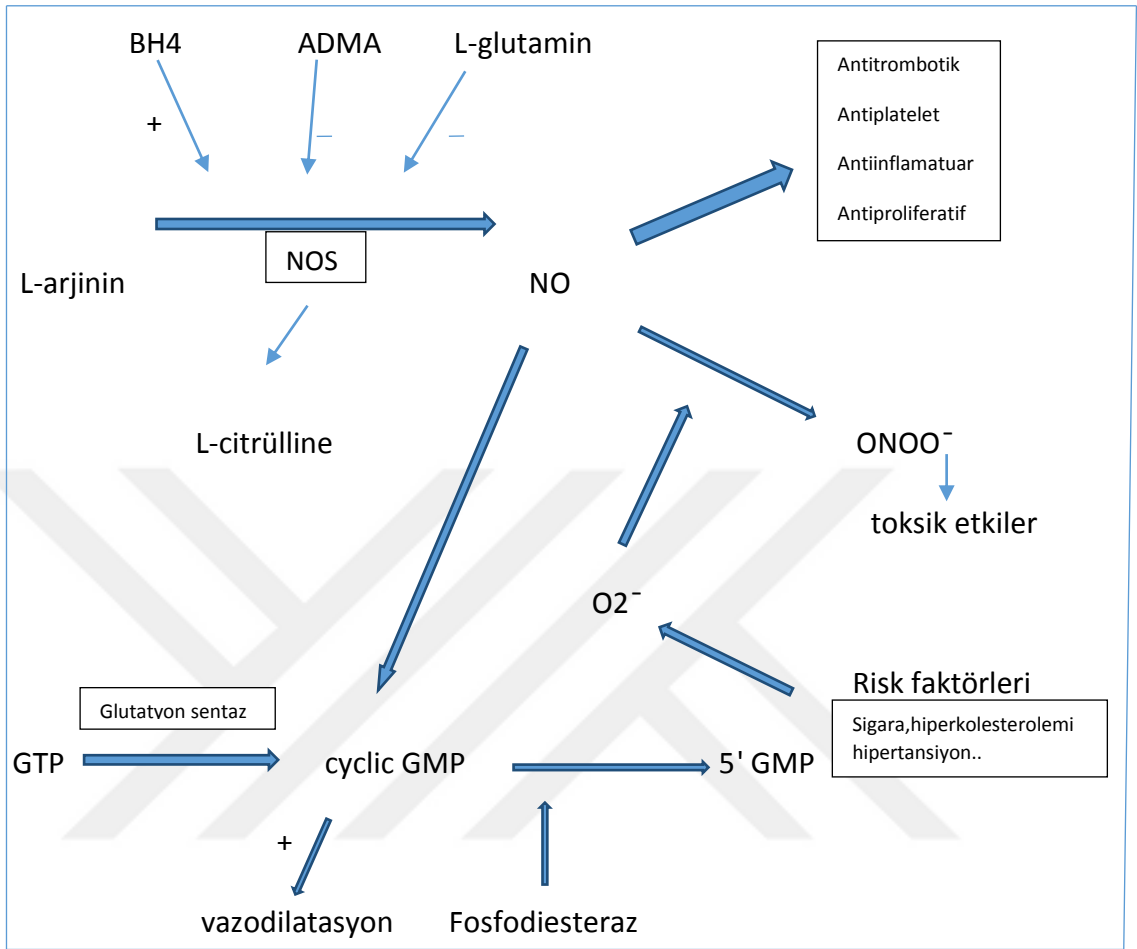
Peroksinitrit çok güçlü bir oksidandır ve hücre içinde dna hasarına neden olabilen oldukça toksik bir maddedir [7, 8]. Endotel tarafından salınan en önemli vazokonstriktörler ise endotelin ve angiotensin II'dir. Sağlıklı bir endotelde vazokonstriktör ve vazodilatatörler denge halinde çalışırlar. Endotel düzeyinde üretimin ve hücre içinde biyoyararlanımın bozulacağı koşullar varlığında vazokonstriksiyon, trombozis, inflamatuvar olayların artışı ile başlayıp klinik olarak temelde ateroskleroz ve birçok hastalığa neden olabilen endotel disfonksiyonu oluşur[7, 9]. Bu konuda ilk çalışmalar ateroskleroz sebebiyle tıkanmış veya akımı azalmış koroner damarlarda yapılmıştır. Tıkalı damarların vazodilatasyon kapasitesi ve kan akım hızının sağlıklı damarlara göre daha farklı bulunması yeni çalışmaları beraberinde getirmiştir [2].

### **2.1.2.Endotel Disfonksiyonunun Nedenleri**

Endotel disfonksiyonunun nedeni günümüze kadar birçok farklı mekanizmayla açıklanmıştır. Hücresel ve hücre altı düzeylerde meydana gelen çeşitli anormallikler sonucunda endotel disfonksiyonunun ortaya çıktığı belirtilmiştir.

Endotelden salınan vazodilatör, vazokonstriktör maddelerin salınım dengesinin ve biyoyararlanımlarının bozulması en temel mekanizmalardandır. Nitrik oksit endotelden salınan en potent vazodilatördür. Endotelyal NOS tarafından üretilen NO platelet agregasyonunu, nötrofil adezyonunu ve diğer adezyon moleküllerinin üretilmesini engellerken düz kas hücrelerine etki ederek vazodilatasyona neden olur. Süperoksit gibi oksijen radikalleri süperoksit dismutaz varlığında NO ile tepkimeye girerek peroksinitrit gibi hücre için zararlı radikallere dönüşürler[10]. Nitrik oksitin fonksiyonları, yapım ve yıkım mekanizması şekil 1 de özetlenmiştir.

Literatürde diyetle alınan yağ oranının artması, insülin intoleransı, hipertansiyon, sigara kullanımı, obezite, androjen hormonlarının artması, fiziksel aktivite azlığı, stres, menapoz ile östrojen hormonunun azalması, kalıtsal damar hastalıkları, kalıtsal glikojen ve yağ depo hastalıkları gibi birçok durumun endotel disfonksiyonuna neden olduğu öne sürülmüştür[3, 11-13].



NOS: nitrik oksit sentaz NO: nitrik oksit GTP: guanozin trifosfat GMP: guanozin monofosfat  
 BH4: tetrahidrobiopterin ONOO<sup>-</sup>: peroksinitrit o<sub>2</sub><sup>-</sup>: serbest oksijen radikalleri ADMA: asimetrik dimetil arjinin

Şekil 1: Nitrik oksit yoluğı ve fonksiyonları özetle sunulmuştur.

Son 10 yılda endotel disfonksiyonunun erken dönemde fark edilmesi, uzun süreçte klinik sorunlara yol açmaması ve hücre düzeyinde tedavi edilebilmesi amacıyla moleküler çalışmalar yapılmaktadır. Magnezyum eksikliği, c ve e vitamini gibi antioksidan vitaminlerin azlığı, iyonize radyasyon etkileri, hemolizin artışı, endoplazmik retikulum stresi, tcrp3 kanal mutasyonları, hücre içindeki oksijen radikallerinin konsantrasyonunun artması, NO üretiminde kullanılan kofaktörlerinin eksikliği gibi birçok konunun endotel disfonksiyonu ile ilişkisi hakkında araştırmalar devam etmektedir[12, 14-17].

Klinik olarak ilişkili hastalıkların endotel disfonksiyonunun nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu net olarak henüz açıklanamamış olsa da endotel disfonksiyonunun nihayetinde ateroskleroz ile sonuçlanabileceği kanıtlanmıştır[13, 18].

### **2.1.3.Endotel Disfonksiyonu Tanı Yöntemleri**

Günümüzde endotel disfonksiyonu sistemik bir hastalık olarak kabul edilmekte ve erken tanısı, risk faktörleri ve ilişkili olduğu durumlar üzerinde çok fazla çalışma yapılmaktadır[19]. Endotel disfonksiyonunu önceden tanımak ilişkili olduğu durumların yönetiminde ve tedavisinde etkili olabileceği düşüncesiyle son zamanlarda çok fazla çalışma yapılmaktadır.

Serum markerları, üriner metabolitler, koroner çalışmalar, pozitron emisyon tomografisi ile eş zamanlı koroner çalışmalar, periferik damarlarda invaziv ve noninvaziv metodlarla yapılan çalışmalar endotel disfonksiyonu tanısı için birçok seçenek ortaya çıkarmıştır. Günümüzde endotel disfonksiyonu için tanı yöntemleri tablo 1 de özetlenmiştir.

### **2.1.4.Serum Markerları**

Endotel disfonksiyonu tanımlandıktan hemen sonra periferik kanda ilişkili bir belirteç olup olmayacağı tartışılmaya başlanmıştır. Serumda endotel disfonksiyonu ile ilişkisi tanımlanan birçok molekül bulunmaktadır. Literatürde bu konuda yapılan çalışmalar aşağıda tablo şeklinde özetlenmiştir[9-11, 19-30].



Tablo 1: endotel disfonksiyonunda kullanılan markerlar: kısaltmalar: İcam:intravasküler hücre adezyon molekülü, vcam:vasküler hücre adezyon molekülü, ADMA: asimetrik dimetil arjinin, vwf: von willebrand faktörTpai: doku plazminojen aktivator inhibitörü, EPC: endotelyal progenitor hücre

Yazar	Molekül	Yıl
Taddei	Endotelin 1	2001
Hlubocka	Endotelin 1, icam, vwf	2002
Faulx	Endotelin-1, ADMA, tpaı, icam, vcam, e-selektin, p-selektin, vwf	2003
Widlansky	Endotelin-1, icam, vcam, tpaı	2003
Horvath B.	vWf	2004
Landmesser	ADMA	2005
Thuillez	Endotelin 1	2005
Iglarz	Endotelin 1	2007
Deanfield	ADMA, E-selectin, P-selectin, vwf	2007
Münzel	ADMA, e-selectin, vcam, vwf, crp, EPC..	2008
Ghiadoni	ADMA, EPC	2008
Pericleous	Cd 133 vb..endotelyal mikropartiküller	2009
Alba	EPC	2012
Cahill	Endotelin 1	2016
Agostini	Vwf	2017
Gawrys	Endotelin-1	2018

#### **2.1.4.1.Endotelin-1**

Endotelin vücutta bilinen en potent vazokonstriktör maddedir. Endotel hücrelerinde(ET-B), fibroblastlarda(ET-A, ET-B) ve vasküler düz kaslarda(ET-A, ET-B) G protein ilişkili reseptörlere bağlanarak işlev görür. Endotel hücreleri üzerindeki reseptörler aracılığı ile NO salınımını indükleyerek vazodilatasyon yaparken vasküler düz kaslardaki reseptörleri aracılığı ile vazokonstriksiyona neden olur. Tarihsel olarak çalışmalarda endotelin-1 birçok hastalıkla olduğu gibi endotel disfonksiyonu ile de ilişkilendirilmiştir. Ayrıca güncel çalışmalarda endotel disfonksiyonunun NO azalması sebebiyle mi yoksa endotelin-1 artışı nedeniyle mi ortaya çıktığı tartışılmaktadır. Endotelinin caveola aracılığı ile NO üretiminin azaltması endotel disfonksiyonunun temelini oluşturduğu ileri sürülmüştür[31]. Çalışmamızda endotelin-1 molekülünü serumda ölçüp endotel disfonksiyonu ile arasındaki ilişkiyi inceleyeceğiz.

#### **2.1.4.2.Asimetrik Dimetil Arjinin**

ADMA protein yapısında bulunan L-arjininin aminoasidinin hücre içi metiltransferaz enzimleri ile metillenmesiyle üretilmektedir[32]. Endojen kaynaklı bir molekül olan ADMA, NO sentazın kompetitif antagonistidir. Dislipidemi, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, aterosklerotik hastalıklarda plazma seviyesi yükselen ADMA, NO sentezini ve biyoyararlanımını azaltır [9]. Çalışmamızda ADMA molekülünü plazmada ölçüp endotel disfonksiyonu ile arasındaki ilişkiyi inceleyeceğiz.

Tablo 2:Endotel disfonksiyonu tanı yöntemleri

<p>Serum markerları</p> <ul style="list-style-type: none"><li>*Endothelin-1 (ET-1)</li><li>*Asimetrik dimetil arjinin (ADMA)</li><li>*Von Willebrand faktör (vWF)</li><li>*Doku plazminojen aktivatörü (t-PA)</li><li>*Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1)</li><li>*Hücrelerarası adezyon molekülü (ICAMs)</li><li>*Vasküler hücre adezyon molekülü (VCAMs)</li><li>*E-selektin</li><li>*P-selektin</li><li>*Endotelyal progenitör hücreler(EPC)</li><li>*Endotelyal mikropartiküller(CD133 vb..)</li></ul>	
<p>Üriner metabolitlerin ölçümü</p> <ul style="list-style-type: none"><li>*İdrarda nitrik oksit ve metabolitlerinin ölçümü</li></ul>	
<p>Koroner damar çalışmaları</p> <ul style="list-style-type: none"><li>*Koroner anjiyografi</li><li>*Pozitron emisyon tomografisi eşliğinde koroner çalışmalar</li></ul>	
<p>Periferik damar çalışmaları</p> <ul style="list-style-type: none"><li>*Akım aracılı dilatasyon yöntemi</li><li>*Nabız dalga eğrisi yöntemi</li><li>*Deri lazer doppler ile mikrovasküler akım ölçümü</li><li>*B2 agonist ile önkol/dijital arter pletismografisi</li><li>*EndoPAT ile reaktif hiperemi ölçümü</li></ul> <p>*Periferik arterlerde provokatif fonksiyonel testler</p> <ul style="list-style-type: none"><li>*Brakial, radial, femoral arter pletismografisi</li></ul>	<p>Noninvaziv yöntemler</p> <p>İnvaziv yöntemler</p>

### **2.1.5. Periferik Damar Çalışmaları**

Periferik damar çalışmaları ilk olarak 1935 de Fleisch, daha sonra farklı zamanlarda Heistad, Abboud ve Eckstein'in periferik damarların bazı uyarılara genişleme veya kasılma şeklinde cevap verdiklerini gözlemlemesiyle başlamıştır [33-35].

1986 yılında Ludmer koroner arterlere asetilkolin uygulaması sonucunda sağlıklı ve tıkalı damarların vazodilatasyon cevabının ve akım miktarlarının farklı olduğunu görmüştür. Sağlıklı damarlar asetilkolin uygulaması sonucunda genişlerken tıkalı damarların paradoksal olarak asetilkoline kasılarak cevap verdiğini gözlemlemiştir. Bu durumu damar duvarının özelliği ile ilişkilendirmiş ve endotelin fonksiyonları hakkında çalışmalar bu noktadan yola çıkmıştır[2]. İlk zamanlarda koroner damarlara asetilkolin gibi maddeler verip akım miktarına ve genişleme kabiliyetine bakma esasına dayanan bu işlemlerin invaziv olması, test tekrarının komplikasyon olasılıkları sebebiyle yapılamaması ölçümü kısıtlayan ana unsurlardı. Ayrıca koroner damar çalışmalarının morbidite ve mortalitesinin yüksek olması araştırmacıları periferik damarlarda da benzer çalışmalar yapılmasına yönlendirmiştir.

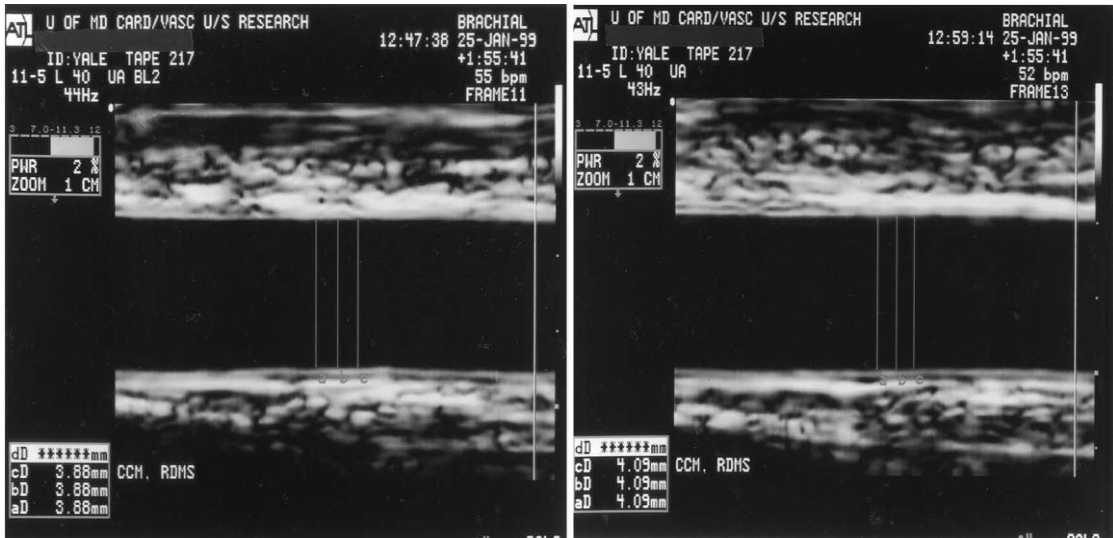
#### **2.1.5.1. Akıma Bağlı Dilatasyon Yöntemi**

1989'da Anderson brakial arter üzerinde yaptığı çalışmada periferik damarların stres karşısında sistemik basınçtan bağımsız olarak kasılıp genişleyebildiğini gösterip akım aracılı dilatasyonun öncüsü olmuştur[36]. Devam eden yıllar içinde Celermajer ve birçok araştırmacı akım aracılı dilatasyonun noninvaziv şekilde ölçülebilmesini sağlayan yöntemi geliştirmişlerdir[37].

Akıma bağlı dilatasyonun(ABD) temel mekanizması damar duvarının karşılaştığı stres karşısında esas olarak endotelden salınan nitrik oksit aracılığıyla lümeninde meydana gelen genişlemedir. Bu yöntem de bu prensipte çalışmakta ve yapay olarak strese maruz bırakılan

damar duvarının strese cevabını incelemektedir. Akıma bağlı dilatasyonun esas olarak endotel kaynaklı NO tarafından olduğu kısmen de prostasiklin vb. vazodilatörler tarafından gerçekleştiği kabul edilir[37].

Ultrasonografi kullanılarak ölçülen damar lümen çapının stres öncesi ve sonrası farkı hesaplanarak endotel fonksiyonu değerlendirilir[37]. Teknik olarak elektrokardiyografi(EKG) eşliğinde ideal olarak 7.5 mHz veya 12 mHz lineer probe kullanılarak cubital fossanın 5-10 santimetre(cm) üzerinden ölçüm yapılır. En çok kullanılan şekliyle ön kolun proksimaline manşon yerleştirilir. Brakiyal arterin diyastol sonunda, P dalgası başlangıcından hemen önce longitudinal kesitlerle ön ve arka lümen çapı arasındaki mesafe ölçülür ve bazal çap değeri olarak kaydedilir. Bu işlem 3-5 kez tekrar edilir ve ölçülen bazal çapın aritmetik ortalaması alınarak kaydedilir. Daha sonra ön kola yerleştirilen manşon sistolik kan basıncının 50 mmhg üzerinde veya 250-300 mmhg değerine kadar şişirilir ve 5 dakikalık iskemi sonrasında manşon aniden indirilirken ölçümlere yeniden başlanır. 2 dakika boyunca ölçüm kaydedilerek yapılır ve test bitiminde akıma bağlı dilatasyonun en fazla olduğu andaki arter çapı kaydedilir(genellikle 60. Saniye olarak kabul edilir). Dilatasyonun en çok olduğu değer ile bazal çap değeri arasındaki fark hesaplanarak çıkan sonucun bazal ölçümde ne kadar değişim yaptığı yüzde hesabıyla hesaplanır. Bu değer endotel fonksiyonu olarak ifade edilir.



Resim 1: Celermajer'in yayınından alınan bu görüntü stres öncesi ve sonrasında brakial arterin çap ölçümünü gösteriyor.

### 2.1.5.2.Nitrata Bağlı Dilatasyon Yöntemi

Celermajer'in tarif ettiği şekilde manşon indirildikten 10 dakika sonra hastaya kontrendikasyon yoksa 0.4 mg dil altı/sprey şeklinde nitrogliserin(NTG) verilir. NTG sonrası maksimum dilatasyon değeri ölçümü tekrar yapılır ki 3-4 dakika en çok dilatasyonun olduğu bildirilen süredir. Nitrogliserin sonrasında hesaplanan değeri ise endotelden bağımsız akım aracılı dilatasyondur(NBD:Nitrata bağlı dilatasyon).

Endotel disfonksiyonunun sınır değeri literatürde farklı çalışmalarda farklı şekilde bulunmuşken %10 değişim değeri en çok kabul gören sınırdır. Sonuç olarak strese %10 dan daha az olan cevap endotel disfonksiyonu olarak yorumlanır.

Günümüzde endotel disfonksiyonu tanı yöntemleri arasında noninvaziv, ucuz, tekrar edilebilme, özgüllük ve özgünlük açısından en çok önerilen akıma bağlı dilatasyon yöntemidir. Bu yöntem hem kolda hem önkolda yapılabilmesine rağmen çalışma kolaylığı açısından kolda brakial arter akıma bağlı dilatasyon ölçümü yöntemi en çok tercih edilen bölgedir[22].

$$\frac{(\text{gerilme esnasındaki maksimum lümen çapı} - \text{bazal lümen çapı}) \times 100}{\text{bazal lümen çapı}}$$

**Bazal Lümen Çapı:** İstirahat halinde manşon şişirilmeden p dalgası başlangıcından hemen önce diyastol sonunda 3-5 kez ölçüm yapıp ortalama bazal lümen çapı hesaplanır.

**Gerilme Esnasındaki Lümen Çapı:** Manşon şişirilip indirildikten hemen sonraki 2 dakika içinde genişlemenin en fazla olduğu değerdir.

Şekil 2: Akıma Bağlı Dilatasyon Yöntemi İle Ef Hesaplaması

## **2.2.KIRIK İYİLEŞMESİ**

Kemiğin anatomik bütünlüğünün bozulmasına kırık denir. Kırık, yaralanma mekanizmasına, kırığa sebep olan kuvvetin kemik eksenine göre yönü ve şiddetine, kemik kalitesine göre farklı biçimlerde oluşur. Ayrılmamış basit bir çatlaktan parçalı ve ayrılmış kompleks kırığa kadar farklı şekillerde oluşur ve sınıflandırılır.

Kırık esnasında kemiğin medullası, korteksi, periostu ve kemiği saran yumuşak dokular, bölgedeki nörovasküler oluşumlar zarar görebilirler. Kırığın şiddeti ve sınıfına göre bu yaralanmalar olmayabilir veya çok ciddi boyutlarda oluşabilir.

Kırık ilk oluştuğu andan itibaren lokal veya sistemik bir inflamasyon yanıtı oluşur. Oluşan ilk inflamatuar yanıtla beraber kırık iyileşmesi başlamış olur. Kırık iyileşmesi için yerini mutlaka kemik dokusu ile doldurması ve kırılan uçların düzenli bir biçimde birbirine bağlanması gerekir. Kırık iyileşmesi uygulanan tedavi biçimine göre değişir. Şu ana kadar tanımlanmış iki tip kemik iyileşmesi vardır[38].

### **2.2.1.Primer kemik iyileşmesi**

Kırık uçlarının birbiriyle anatomik olarak karşı karşıya getirilip rijit biçimde tespit edildiği durumlarda primer kemik iyileşmesi gerçekleşir. Osteoklastlar nekroze olan kemik dokularını ortadan kaldırır ve osteoblastlar yeni kemik oluşumunu sağlarlar. Kırık evresi olmadan direkt kemikleşme meydana gelir bu nedenle intramembranöz kemikleşmeye benzetilir[39].

### **2.2.2.Sekonder kemik iyileşmesi**

Kemiğin kendi doğası gereği gerçekleşen iyileşme şeklidir. Kırığın anatomik olarak uç uca rijit tespit yapılmadığı, kırık uçları arasında minimal de olsa mesafe ve açılanmanın olabildiği ve kırığın nispeten mikro harekete sahip olduğu iyileşme şeklidir. Kırık uçlarının arasında kallus dokusunun belirmesi sonucu oluşan kırık matris kemik dokunun çökmesiyle iyileşme gerçekleşir. Hem radyolojik hem histolojik olarak üç dönemde gerçekleşen bu tip

iyileşmede her dönem bir sonraki ile iç içedir. En uzun dönem, son dönem olan yeniden şekillenmedir[40].

### **2.2.3.inflamatuar dönem**

Tüm doku travmalarında olduğu gibi kırık anında ilk verilen yanıt inflamasyondur. İnflamasyonun temel bulguları olan ağrı, şişlik, ısı artışı meydana gelir. Kemik kırıldığında, endosteum, periost ve çevre yumuşak dokular zarar görebilir. Bu arada, kan ve lenf damarları da parçalanarak dokular arasına kan ve lenf sıvısı ile eksuda birikir, buna kırık hematomu denir. Kırık hematomu, kırık uçları arasında meduller kanal içinde ve kalkmış periostun altında birikir[39, 40].

Kırık hematomu, kemik büyüme faktörleri salma niteliği olan hematopoetik hücreler ve farklılaşarak kırık iyileşmesini sağlayan mezenşimal hücrelerin kaynağını oluşturur . Ayrıca kırık hematomunda bulunan trombositler ve ortamdaki diğer hücreler; büyüme faktörleri ile gerekli proteinleri salarlar. Bu faktörler ve proteinler, kırık iyileşmesinde önemli olan hücre göçü, periosteal hücre çoğalması ve onarım dokusu matriksinin sentezi için gereklidirler[38, 39].

Kırık sonrası vazodilatasyon ve beraberinde plazma eksudasyonu nedeniyle, kırık bölgesinde ilk 24 saat içinde ödem oluşur. Bölgeye lökositler başta olmak üzere akut inflamasyon hücreleri göç ederler. Komşu kemik kanalları arasında fazla anastomoz bulunmadığı için, kırık uçları arasında belirli bir mesafede dolaşım durur. Buradaki osteositler lizise uğrayarak yerlerini boş lakünalar alır. Sonuçta; 48 saat içinde nekrotik kemik hücrelerinin absorpsiyonu sonucu kırık uçları arasında 1-5 mm genişliğinde açılma oluşur. Buna Böhler'in kaçınılmaz kısalığı denir[38].

Kırık bölgesindeki hematom 48 saat içinde organize olup fibrinden bir yapı oluşturur. Polimorf nüveli lökositler ve makrofajların damar dışına göçüyle fibrin matriks oluşur ve kemik yapımında gerekli olan hücre çoğalması başlar. Büyük kırıklarda makrofaj monositler, bütün vücudu etkileyen bir sitokin olan interlökin-1(IL-1) salgılar. IL-1



yaralanma bölgesinde lenfositlerin göçü ile kemik geri emilimini sağlar ve ateşe neden olur. Kırık hematomu oluşan bölgede hücresel yanıtlar oluşurken pH 7,4'ten 5,2'ye düşer. Bu osteogenezisi uyarır. Kırık iyileşmesi devam eden süreçte pH giderek yükselecektir[40].

**2.2.4. Onarım Dönemi (2- 40 gün ):** Onarım evresi en önemli kısımdır. Kırık onarımını başlatan uyarılar; muhtemelen inflamasyon sırasında kırık sahasında salınan kemotaktik faktörler ve kemik doku parçalanmasıyla açığa çıkan matriks proteinleridir. Elektriksel uyarının da bir rolü olabilir. Kırık bölgesinde tamamen iyileşinceye kadar süren elektronegatiflik tespit edilmiştir. Onarım evresi, kırık oluşumundan sonraki saatlerde başlasa da yapısal olarak tipik hale gelmesi 7–12 gün sürer. Onarım olayında rol oynayan hücreler mezenşimal kökenli, pluripotent hücrelerdir.

Kırık sahasındaki mezenşimal hücreler, proliferasyon ve diferansiyasyon olarak fibröz doku, kırık dokusu ve kemik kemiği içeren, 'kırık kallusu' olarak bilinen dokuyu oluştururlar. Periosteal ve endosteal osteojenik hücrelerle, fibrin matriksteki fibroblastların çoğalıp farklılaşmasıyla, bir granülasyon dokusu gelişir. Birinci haftanın sonuna doğru hematomun yerini alan granülasyon dokusunda, kırık dokusu adaları görünür[38].

İyileşen kemiğin gerilmeye karşı dayanıklılığı, içerdiği kollajen miktarıyla ilişkilidir. Oluşan kallusun boyutu kırığın hareket derecesiyle doğru orantılıdır. Periosteumun hasar görmesi ya da ortamdaki uzaklaştırılması kırık iyileşmesini yavaşlatmaktadır. Yumuşak kallus, fibröz ya da kırık dokusuyla klinik kaynama oluşan evredir.

Histolojik olarak kallus içine damarsal büyüme ve kondroblastlar görülür. İlk 7-10 gün boyunca periosteumda intramembranoz kemik şekillenmesi oluşur. Daha sonra kırık kenarının birkaç milimetre(mm) karşısında kemik örgüsü oluşur. Aynı anda kallus kırık kenarının üzerini kaplar. Buna komşu periosteum, yumuşak doku yardımcı olur ve kırık dokusu görünmeye başlar.

Kıkırdak matriks ile çevrili hipertrofik kondrositler baskın hale geçmiştir. Bu hücrelerdeki mitokondrilerin kalsiyum depolama ve salma yaptığı görülür. Bu dönemde tüm nötral proteazlar 14. günde, Alkalen fosfataz ise 3. günde zirveye ulaşır. Fibröz kıkırdak mineralizasyona uğrar ve mineral kümeleri kondrosit grupları çevresinde yerleşir. Olasılıkla fibröz kıkırdak mineralizasyonunun başlangıç ve kontrolünü kondrositler yapar. Bu durum taze apatit kristalleri bulunan matriks vezikülleri varlığıyla desteklenmiştir. Mineralizasyon tam olarak büyüme plağındaki gibi değildir ancak fibröz kıkırdak matriks bölümü onun gibi tanımlanabilir[38]. Yeterli mineralizasyon için gerekli şartlar; kalsiyum ve fosfat iyonlarının yeterli yoğunlukta olması, kalsifiye olabilecek matriks olması, matriks vezikülleri ve kollajen olması, düzenleyici etkenlerin kontrolüdür. Bu devrede kemikleşmede duraklama, kaynama yokluğu ya da yalancı eklemleşme olarak bilinen psödoartroza yol açar[38, 39]. Fibroz kıkırdak kaynama yerini fibroosseöz kaynamaya bırakarak sert kallus oluşur. Yaralanmadan sonra kallus oluşması ve mineralizasyon süresi 4–16 hafta kadardır. Bu dönemde kırık uçları arasında sert kallus oluşur ve mekanik zorlamalara oldukça dayanıklıdır. Kemikleşmenin bundan sonraki basamağı encondral kemikleşmeyi andırır. Kalsifiye olan fibroz kıkırdak kısmen rezorbe olur. Bu aşamadaki duraklama, mineralizasyon ve damarlanmadaki aksaklık, kaynama yokluğu ve kaynama gecikmesinde genel bulgulardır. Osteoidin mineralizasyonu, sert kallusun oluşumu ve yapısal stabilite için gereklidir. Kallus; yetişkinlerde çocuklardan, kompakt kemikte ise trabeküler kemikten daha yavaş meydana gelir. Onarım evresinin ortasında, kallusun gereksiz kısımlarının geri emilimi ve trabeküler kemiğin stres çizgileri boyunca uzanması ile yeniden şekillenme evresi başlar.

**2.2.5.Yeniden Şekillenme Dönemi:** Kemiğin yeniden şekillenmesi en uzun evre olup, aylar yıllar sürebilir. Bu evre güçlü ama düzensiz sert kallusun, normal veya normale yakın güçteki daha düzenli lameller kemiğe dönüşümüdür. Bir taraftan osteoklastik faaliyetlerle rezorbsiyon, diğer taraftan osteoblastik faaliyetle yeni kemikleşme olur. Bu evrede; kalsifiye kıkırdak, osteoid dokuyla değişerek birincil trabeküler doku oluşur. Lameller kemik bu dokunun yerini alır. Kompakt kemik uçlarındaki kallus, lameller kemikten yapılmış ikincil osteonlara değişir. Son aşamada medulla dereceli olarak yeniden şekillenir. Kanaldaki kallus, osteoklastlar tarafından geri emilir, boşluklar yeniden düzenlenir.

Kemiğin yeniden şekillenme döneminde normal şeklini sağlaması Wolf kanunu ile açıklanır. Wolf'a göre kemiğin işlevsel durumundaki değişiklik, dokuda yapısal değişikliklere yol açmaktadır. Yani binen yüklerin etkisiyle kemiğin şeklinin değiştiği gözlenir. Mekanik strese maruz kalan kemiğin konveks yüzü pozitif, konkav yüzü ise negatif elektrikle yüklendiğinden, osteoklastik aktivitenin hâkim olduğu konveks yüzde geri emilim ve osteoblastik aktivitenin hâkim olduğu konkav yüzde ise yeni kemik yapımı olmaktadır[38-40].

Yeniden şekillenme kapasitesi, yaş ile ters orantılıdır. Ekleme yakın kırıklarda, eklemin yaptığı majör hareketlerin istikametine aykırı kırıklarda düzelme daha zordur. Yeniden şekillenme evresi 1-2 yıl sürer. Fakat bu süre 6–9 yıla kadar uzayabilir. Kemiğin yeniden şekillenmesi sonucunda orijinal forma geri dönüş her zaman olmasa da beklenen fonksiyonu gerçekleştirecek değişiklikler olur.

### **2.2.6.Kırık İyileşmesini Etkileyen Faktörler**

Kırık oluştuğu andan itibaren kırığın tipine(açık kırık, kapalı kırık) ve enerji miktarına göre farklı miktarlarda kırık hematomu ve iyileşme dokusu ortaya çıkar. Başka bir deyişle kırık oluştuğu andan itibaren vücut lokal veya sistemik kaynaklarla kırığın iyileşmesi için gerekli maddeleri kırık bölgesine aktarır. Aynı zamanda mümkünse kırık bölgesine giden hem kan akımını hem de sinirsel iletimi artırmaya çalışır. Kırık oluştuğu andan itibaren multipotent hücreler hem kırık bölgesinde hem dolaşımda artmaya ve kırık iyileşmesi için gerekli faktörlerin salgılanması için reseptörleri uyardırmaya başlarlar. Tıkayıcı damar hastalıkları, böbrek yetmezliği, sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabet gibi vasküler hastalıklarda temel mekanizma küçük arterlerden başlayıp büyük ana arterlere kadar oluşabilen aterosklerozdur. Ateroskleroz sebebiyle küçük damarlar kan akışını sağlayamayacak ve kemik iyileşmesi için gerekli maddeler kırık bölgesine çok az ulaşabilecek ya da ulaşamayacaktır.

Günümüze kadar kaynamanın fizyolojik süreci incelenmiş ve kırık iyileşmesini olumlu veya olumsuz etkileyen faktörler araştırılmıştır. Kırık iyileşmesini etkileyen faktörler tablo 3'de özetlenmiştir[41-48] .

Tablo 3 : Kırık iyileşmesini etkileyen faktörler belirtilmiştir.

<b>Olumlu Etkileyen Faktörler</b>		<b>Olumsuz Etkileyen Faktörler</b>	
<b>Lokal</b>	<b>Sistemik</b>	<b>Lokal</b>	<b>Sistemik</b>
Sağlam periost	Normal doz A, C, D vit.	Yüksek enerjili travma	Tıkalı damar hastalıkları, böbrek yetmezliği
Kırık hattının ayrılmaması	Büyüme hormonu	Dolaşımının hasar görmesi	Nikotin
Yeterli sürede tespit/hareketsizlik	İnsülin Anabolik steroidler	Transvers, parçalı, segmenter kırıklar eklem içi kırık	Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar, kortizon kullanımı
Erken hareket	Tiroid hormonu	Yumuşak doku interpozisyonu	A ve B6 Vit. Eksikliği
Spiral veya oblik kırıklar	Prostaglandinler ve IL-1	Bone wax	Anemi, nöropati
Spongios kemikteki kırık	Kondroidin sülfat	Metal allerjisi	Rikets
Elektrik uyarımı	Kalsitonin	Yetersiz süre tespit	Diyabet
Elektromanyetik alan	Hiperbarik oksijen	Lokal patoloji, enfeksiyon	Sistemik enfeksiyon
Otolog kemik grefti	L-Dopa	Venöz staz	Kemo- radyoterapi
Demineralize kemik matriks	Kafa travması	Geniş yumuşak doku hasarı	Röntgen ışını
Eswl	Kemik büyüme faktörleri	Başarısız redüksiyon-tespit	Antikoagülanlar
Kapalı kırık	Genç yaş	Açık kırık	İleri yaş

### **2.2.7.Gecikmiş Kaynama-Kaynamama**

Lokal veya sistematik olarak belirtilen sorun veya sorunlar sebebiyle kırık iyileşmesinin herhangi bir aşamasında ortaya çıkan problem kırık kaynamasını geciktirir, yanlış kaynamaya ve kaynamamaya sebep olabilir. Kaynamama veya gecikmiş kaynama tanımı daha sıklıkla radyolojik olarak belirleniyor olsa da klinik olarak yeterli süre geçmiş olmasına rağmen ağrı olması ve bölgesel olarak hareketli kırık uçlarının muayene esnasında fark edilmesi en önemli belirteçlerdendir.

Her kırık için kaynamama veya gecikmiş kaynamanın zamanı farklı olmakla beraber; ardışık 3 kez aylık kontrolde bir önceki kontrole göre radyolojik olarak iyileşme bulgusu veya ilerlemesi olmayan durumda gecikmiş kaynama, toplamda 9 aylık süre sonunda kaynaması tamamlanmayan kırıklar ise kaynamama olarak kabul edilir[41, 43]. Günümüzde kaynamama tanısı için gerekli durumlar hakkında yeni çalışmalar, tanı skorlamaları yapılmaya çalışılmaktadır[49].

### **2.2.8..Gecikmiş Kaynama-Kaynamama Tedavisi**

Kaynamama hasta açısından oldukça kötü sonuçlar doğuran, birden fazla operasyon gerektirebilen, uzun süren iş kaybı, yatağa bağımlılık, ruhsal bozukluklara yol açabilen bir durumdur. Hekim açısından ise ilk müdahalelerden genellikle daha karmaşık işler gerektiren, hastayı ve durumu yönetebilmek açısından oldukça zahmetli ve stresli bir durumdur. Uzun kemik kaynamamaları ile ilgili yapılan çalışmalarda normal hayata tamamen dönmek için 3 yıl gerektirdiği ile ilgili bilgiler yer almaktadır[50].

Kaynamama ve gecikmiş kaynamanın tedavisini yönetebilmek için önce nedenleri araştırmak ve sınıflama yapmak gerekmektedir. Kaynamamaları sınıflandırırken ilk aşama mutlaka enfeksiyonu dışlamak olmalıdır yani kısaca septik-aseptik ayrımı yapılmalıdır. Enfeksiyonun bölgesel bulguları(ısı artışı, kızarıklık, akıntı, şişlik..), serumda C reaktif protein(CRP), eritrosit sedimentasyon hızı(ESR), beyaz kan hücreleri(WBC) artışı, radyolojik

olarak osteomyelit bulguları röntgen, tomografi(BT), manyetik rezonans(MRG), sintigrafi ile gösterilmesi septik kaynamama lehine yorumlanır ve tedavisi ona göre planlanır. Septik kaynamamanın asıl nedeni enfeksiyon kaynağıdır[51].

Enfeksiyon bulguları dışlandığında aseptik kaynamamadan bahsedilir. Aseptik kaynamamalar en çok Weber ve Cech'in sınıflandırdığı şekilde vasküler olarak iki ana alt tipte değerlendirilir.

1-Hipertrofik kaynamama: Vasküler olarak aktif, tespit yönüyle yetersizdir.

2-Atrofik kaynamama: Vasküler olarak yetersizdir.

Bu tiplerin kendi içinde özel alt sınıfları mevcuttur[51].

Tedavi seçimi yaparken kaynamamanın nedenini bulmak oldukça önemlidir. Her türde kaynamamanın kendine özgü tedavi yöntemleri vardır. Kaynamama ve gecikmiş kaynamada uygulanan tedavi yöntemleri tablo 4 te özetlenmiştir[52-59].

Kaynamama ile ilgili birçok sebep olsa da belki de en önemli iki neden kırık bölgesine kan akımının yeterli olmaması ve kırığa özgü, kurallara uygun ve yeterli tespit yapılabilmesidir. Kanlanması iyi olan bölgelerdeki( metafiz kırıkları, pelvis kırıkları, kosta kırıkları..) kaynamama oranı oldukça düşük bulunmuştur. Kanlanması iyi olmayan kemiklerde( skafoid, femur boyun, talus) ise kaynamama oranı daha yüksektir[60-62].

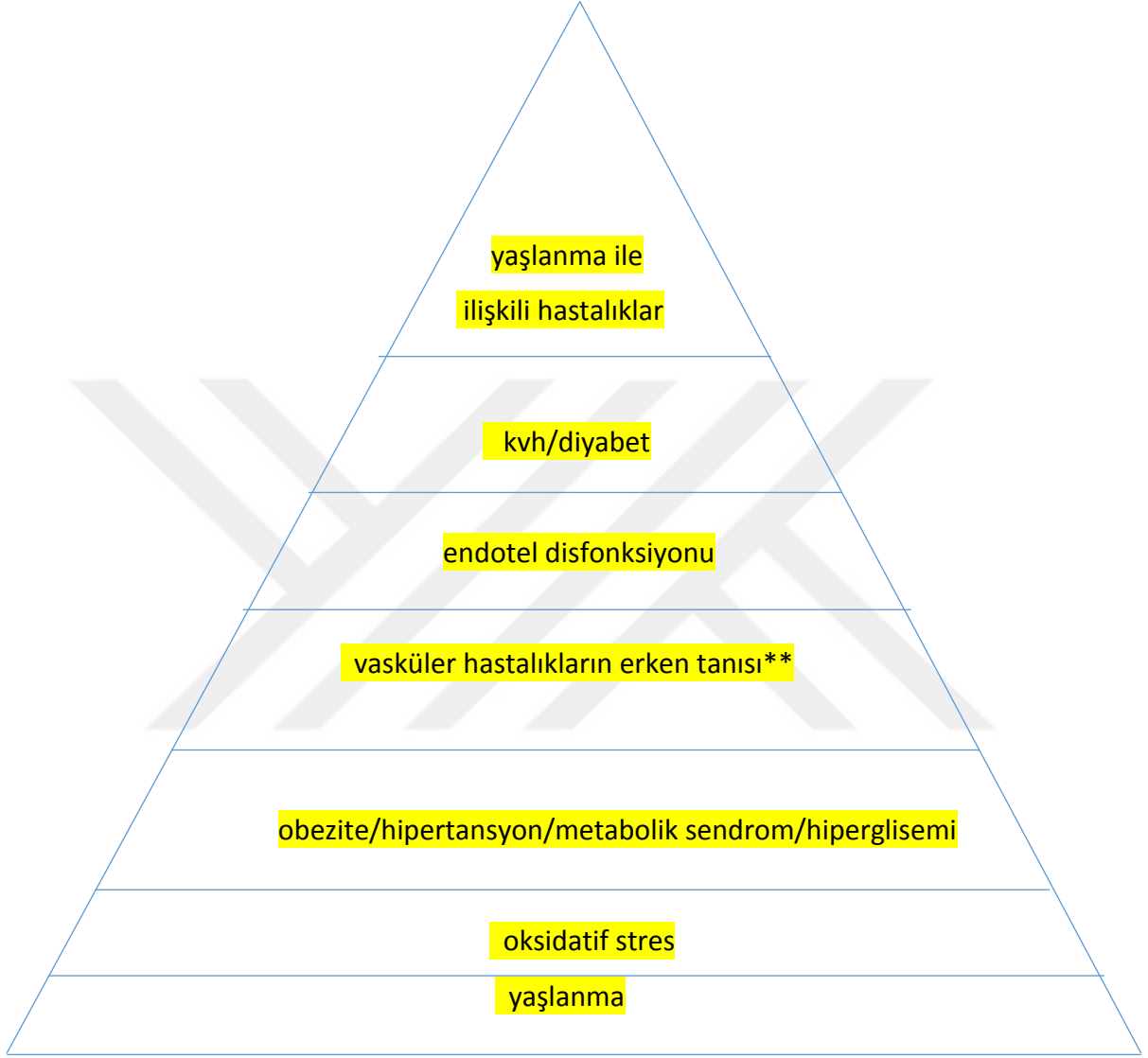
Genetik faktörlerin kaynamama üzerinde etkili olduğunu bildiren çalışmalar literatürde mevcuttur[63]. Tüm bu bilgiler ışığında bazı kırıkların tespit yönteminden, kırık tipinden ve hasta bağımlı belirtilen faktörlerden bağımsız biçimde, nedeni bilinmeden kaynamadığı görülmüştür. Nedeni bilinmeyen bu durumlarla ilgili çalışmalar yapılmış ve yapılmaya devam edilmektedir.

Tablo 4: Kaynamama tedavi yöntemleri özetlenmiştir.

<b>KONSERVATİF YÖNTEMLER</b>	<b>CERRAHİ YÖNTEMLER</b>
Eswl(ekstrakorporeal şok dalga terapisi)	Cerrahi tespit değişikliği
LİPUS(düşük yoğunlukta ultrason uygulaması)	Kemik grefti uygulama
Elektrik uygulaması	Kemik iliği enjeksiyonları, büyüme faktörü enjeksiyonları
Fonksiyonel breys uygulamaları	Debridman
Medikal tedaviler( aspirin, pentoksifilin, teriparatide, vitamin takviyeleri vb.)	Amputasyon
Hiperbarik oksijen tedavisi	Artroplasti
	Distraksiyon osteogenezi ve deformite düzeltici cerrahi(uzatma prosedürleri dahil)

Endotel disfonksiyonu sistemik birçok hastalığın ilk aşaması olarak kabul edilmelidir. Tromboz, inflamasyon ve proliferasyon lehine kayan hücre içi ve hücre dışı olaylar neticesinde önce vücuttaki en küçük damarlarda ve süreç ilerledikçe büyük damarlarda hakim olan ateroskleroz meydana gelir.

Aterosklerozun ve birçok sistemik hastalığın ilk aşaması olarak kabul edilen endotel disfonksiyonunun kırık iyileşmesini etkileyeceğini, uzun kemik kırıklarının endotel disfonksiyonu oluşturacağını ve halihazırda endotel disfonksiyonu olan hastaların uzun kemik kırıklarının daha geç kaynayacağını veya bu hastalarda kaynamama oranının daha fazla olacağını düşünmekteyiz.



Şekil 3: Yaşlanma ilişkili vasküler metabolizma pramidi

\*\*Vasküler hastalıklara giden yolun kritik noktasıdır. Bu aşamada erken tanı ve risk faktörlerinin ortadan kaldırılması hastalığa giden yoldaki son basamaktır. Bu basamaktan önce hayat tarzı değişiklikleri, diyet uygulanması gibi basit yöntemler işe yararken sonraki basamaklardaki durumlarda mutlaka medikal tedavi gerekir. Kvh:kardiyovasküler hastalıklar



### 3.MATERYAL-METOD

Ocak 2018 - Ocak 2020 arasında Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil servisine travma sonucu başvuran ve Ortopedi ve Travmatoloji bölümüne yatırılan 18-60 yaş arası uzun kemik shaft kırığı olan 40 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Prospektif olarak hastaların medikal bilgileri kayıt altına alınmıştır.

#### Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- \*18-60 yaş arası
- \*Akut kırık (en fazla 24 saat içinde olan)
- \*Uzun kemik shaft kırıkları
- \*(Femur, tibia, humerus, radius, ulna, klavikula shaft kırıkları)

#### Çalışmadan dışlanma kriterleri

- \*<18 yaş ve >60 yaş
- \*48 saatten önce oluşan kırıklar
- \*Uzun kemik harici kemikler
- \*Genel durumu kötü hastalar (entübe, hipotansif..)
- \*Uzun kemikleri shaft harici kırıkları (eklem, metafiz)

Her hastadan hastaneye yatırılırken çalışma ile ilgili aydınlatılmış onam alınmıştır. Ayrıca hastalara yatış esnasında ek hastalıkları, kullandıkları ilaçları içeren detaylı tıbbi öyküleri soruldu ve kaydedildi. Yatış sonrasında 8 saat aç kalmaları, çay, kahve, sigara içmemeleri gerektiği söylenmiştir. 8 saatlik süre sonunda hastalardan 8-10 cc venöz kan alınıp vakumlu seperatörlü jel içeren tüplere koyuldu. Kan alımından sonra tüpler biyokimya laboratuvarında 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında plazma bölümü şeffaf 2cc hacimli mikro tüplere aktarıldı. Hasta ismi tüp üzerine silinmeyecek şekilde yazılıp örnekler -84° dolapta dondurularak saklandı.

Her hastada kan alımı sonrasında ultrasonografi ile endotel fonksiyonu bakıldı. Hasta 8 saatlik açlık süresi sonunda sakin, oda sıcaklığında radyoloji bölümünde acil ultrasonografi odasına alındı. 24 saat içerisinde semptomimetik ilaç kullanımı olup olmadığı bütün hastalara soruldu. Sigara içenler açlık süresi boyunca sigara içmediler. Çay ve kahve gibi kafeinli gıdalar tüketmediler. Bayan hastalara menstrüel siklus sorgulaması yapıldı. Hiçbir bayan hasta şans eseri menstrüasyon aşamasında değildi.

Hasta supin pozisyonda radyoloji yatağına yatırıldı. Hastanın üstündeki kıyafetleri çıkarıldı. Sağ üst ekstremitesi kırık olanlarda sol brakial arterden ölçüm yapılırken diğer tüm hastaların sağ brakial arterinden ölçüm yapıldı.

Ölçüm öncesinde hastanın ön kolunu tam ortalayacak şekilde önceden kontrol edilmiş manşon yerleştirildi. Ultrasonografi cihazının doppler özelliği sayesinde sistol ve diastol akımları kontrol edildi. Önce kübital fossadan brakial arter bulunup proksimale doğru takip edildi. Kübital fossanın yaklaşık 5-7 cm proksimalinde brakial arterin longitudinal kesitte ön-arka çapının bazal görüntüsü alındı. Video kayıtlı görüntülerde bazal çap ölçümü; longitudinal kesitte diastol sonunda p dalgasının hemen başlangıcında, tunika media net şekilde görüldükten sonra damarın anterior ve posterior duvar mesafesini ölçerek kaydedildi. Bu işlem her hastaya 3-5 kez yapılarak hesaplanan değerlerin aritmetik ortalaması alındı. Bazal çap ölçümü tamamlandıktan sonra manşon 270-300 mmhg kadar şişirildi. Hastaya bu aşamada yaşayacağı fizyolojik durumlar(parmaklarda uyuşma, his kaybı, soğukluk ve manşon indirildikten sonra karıncalanma, ısı artışı) hakkında bilgi verildi. Böylece hastanın hiç hareket etmemesi amaçlandı. 5 dakika bekledikten sonra manşon aniden indirilip dinamik olarak görüntüleme tekrar yapılmaya ve kayıt alınmaya başlandı. Özellikle 15.saniye, 60.saniye ve 90.saniye görüntülerinde reaktif hiperemi sonucu değişen brakial arterin çapı hesaplandı. 2 dakikalık ölçüm yapıldıktan sonra kayıt sonlandırıldı.

Aşağıda yer alan resimler çalışmamızdaki bazı hastaların sonuçlarını ve çekim esnasında alınan kayıtları göstermektedir.



Resim 2: S.A isimli hastayı sol klavikula kırığı nedeniyle çalışmamıza dahil ettik. ABD tekniği ile endotel fonksiyonunu ölçtük. Yatış anında ölçülen değeri 0.04 olan hastanın 1.ay kontrolünde 0.15 oldu.



Resim 3: Bazal çap ölçümleri birkaç kez tekrarlanıp aritmetik ortalaması esas alınır. Ortalama bazal çap resimdeki görüntüde 3.73 mm olarak hesaplandı.



Resim 4: Bazal çap ölçümleri birkaç kez tekrarlanıp aritmetik ortalaması esas alınır. Ortalama bazal çap resimdeki görüntüde 4.08 mm olarak hesaplandı.



Resim 5: Bazal çap ölçümünden sonra 15.sn ,60.sn, 90. saniyelerde ölçüm tekrarladık. Farklı zamanlarda çıkan sonuçların sisteme kayıt edilmesini gösteren bir resim.



Resim 6: Bazı ölçümlerde damarın her iki duvarı da net olarak görüntülenebilmektedir. Longitudinal kesitte brakial arter görünümü.

Akıma bağlı dilatasyon tekniğinde belirtilen nitrata bağlı dilatasyon ölçümünü yapmadık. Nitrata bağlı dilatasyon ya da endotelden bağımsız dilatasyonun birçok çalışmada istatistiksel olarak anlamlı sonuçları olsa da klinik olarak önemli sonuçları olmadığını düşünmekteyiz. Tartışma bölümünde bu konu üzerinde detaylı açıklama yapılacaktır.

Hastalar tek cerrah tarafından en fazla 36 saat içinde opere edildiler. Tüm kırıklara intramedüller çivileme veya plak-vida tespiti yapıldı. Postoperatif olarak genel durumu ve kan değerleri stabilenen hastalar rehabilitasyon programları anlatıldıktan sonra 1 ay sonra kontrole gelmeleri söylenerek taburcu edildiler. Taburculuk esnasında hastalara antibiyotik olarak sefazolin, ağrı kesici olarak steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar ve antikoagülan olarak enoksaparin reçete edildi. Sefazolin en fazla 7 gün, enoksaparin her kırıkta farklı olmak üzere en fazla 14 gün kullanıldı. Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar 14 gün düzenli kullanım

sonrasında hastanın ağrı durumuna göre tekrar reçete edilmiştir. Sigara içen tüm hastalara sigarayı bırakma önerilerinde bulunuldu fakat hiçbir hasta sigarayı tam olarak bırakmadı.

1 ay sonra hastalar en az 8 saat içinde kahve, sigara ve semptomimetik ilaç kullanımı olmadan, aç olarak kontrole çağrıldılar. Hastanın yarası kontrol edildi. Direkt grafi çekildi ve kontrol edildi. Hastaların eklem hareket açıklıkları ve rehabilitasyon aşamaları kontrol edildi, tedaviye uygun önerilerde bulunuldu. Akıma bağlı dilatasyon yöntemi ilk ölçümle aynı şekilde uygulandı. Kontrol kan alımı ile sonlandı.

Hastalardan her ay direkt grafi istendi. Direkt grafi bir önceki aylara kıyasla değerlendirildi. Bütün hastalara en az 1 yıllık takip yapılmıştır. Yara yeri değerlendirilmesi, rehabilitasyonun kontrolü her ay düzenli olarak yapıldı.

Çalışma süresinin bitiminde kanlar uygun şekilde çözdürüldü. Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından Temel Araştırma Projesi kapsamında satın alınan asimetric dimetil arjinin ve endotelin-1 serum kitleri ile ölçümler yapıldı.

Kaynamama için belirtilen risk faktörleri her hasta için ayrı ayrı değerlendirildi.

2 hastanın açık kırığı vardı. Bunlardan birinde ayı ısırığı sonucu humerus shaft parçalı segmente gustilo anderson tip 2 kırık varken, diğer hastada ateşli silah yaralanması sonucu parçalı segmente gustilo anderson tip 3b kırık vardı.

14 hasta sigara kullanıyordu. Bu hastalarda en az 7 yıl-paket, en çok 40 yıl-paket ortalama 17 yıl sigara kullanımı mevcuttu.

6 hastada bilinen ek hastalık vardı. 1 hasta 10 yıldır sarkoidoz nedeniyle takip edilmişti ve hiçbir organında disfonksiyonu yoktu. 2 hastada hipertansiyon vardı. Bunlardan birinde 15 yıldır hipertansiyon vardı ve 2 oral antihipertansif ile kontrol altındaydı. Diğer hastada hafif hipertansiyon 10 yıldır vardı fakat hasta ilaç kullanmıyordu alınan anamneze göre takipsiz hipertansiyonu vardı. 1 genç hasta 2 aydır travma sonrası stres bozukluğuna bağlı sertralin kullanıyordu. 1 hastada ise 10 yıldır kronik obstrüktif akciğer hastalığı mevcuttu. Atak tedavileri dışında düzenli ilaç kullanmıyordu.

### 3.1.İstatistiksel Analiz

Veriler The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 20 istatistik analiz programı (IBM Corp; Armonk, NY, ABD) kullanılarak analiz edildi. Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Değişkenlerin örneklem büyüklüğü normalite sağlayamadığı için non-parametrik testler kullanıldı. İki bağımsız grup için Mann-Whitney U testi ve sıralı ölçümler için Paired-samples t test kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyon için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2 × 2 karşılaştırmalarda Fisher's exact testi kullanıldı, p değeri <0, 05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4.SONUÇLAR

18-59 yaş aralığında ortalama yaşı 35.4 olan 40 hastanın sonuçları incelendi. Hastaların 32'si erkek 8'i kadındı. 1 yıllık takip sonuçlarında 40 hastanın 33'ünde kaynama beklenen şekilde tam olarak gerçekleşti. 6 hastada( 2 hasta femur shaft, 2 hasta humerus shaft, 2 hasta tibia shaft) ilk dört ay kaynama bulgusu klinik ve radyolojik olarak yokken 9 aylık süreç sonunda bu hastalarda da kaynama gerçekleşti. 1 hastada(femur shaft) 9 aylık süreç sonunda kaynama bulgusu olmadı. Aseptik olduğu kanıtlanan hasta atrofik kaynamama olarak değerlendirildi. Hasta yeniden opere edildi. İlk operasyonda kablo ve intramedüller çivi ile tespit edilen kırık hattı açıldı. Kablo çıkarıldı. Kırık hattındaki nekrotik kemikler temizlendi. Kemik uçlarında kanama odakları görülene kadar debridman yapıldı. İliak kanattan alınan spongios kemik ve kemik iliği kırık hattına yerleştirildi. Bu hastanın takibi halen devam etmektedir.

### 4.1.Endotel Fonksiyonu

#### 4.1.1.Akıma bağlı dilatasyon tekniği sonuçları

Hastalara ilk yatış anında yapılan ABD tekniği sonuçları tablo 6 ve tablo 7'de detaylı olarak gösterilmiştir. Başvuru anındaki değer ef-0, 1.ay kontrolündeki değer ef-1 olarak isimlendirildi.

**4.1.2.Ef-0:** Ortalama brakial arter bazal çapları 3.65mm olarak ölçüldü. Stres sonrası maksimum genişleme neredeyse tüm hastalarda yaklaşık 60.saniyede gözlemlendi. Ortalama endotel fonksiyonları 0.082 olarak ölçüldü. 1 hastada damar çapında genişlemenin aksine daralma görüldü. Bu hastanın değeri -0.04 olarak hesaplandı. Aynı hastanın 1.ayda yapılan kontrolde endotel fonksiyonu ABD tekniğine göre 0.08 olarak ölçüldü.

**4.1.3.Ef-1:** hastaların ortalama brakial arter bazal çapları 3.61 mm olarak ölçüldü. Stres sonrası maksimum genişleme neredeyse tüm hastalarda yaklaşık 60.saniyede gözlemlendi. Ortalama endotel fonksiyonu 0.118 olarak ölçüldü. Bu ölçümler ilk bakışta tekniği doğru ve tutarlı uygulayabildiğimizi düşündürmektedir.



ABD tekniğinde sınır değeri 0.1 olarak kabul ettiğimizden ilk kontrolde 24 hastada disfonksiyon bulunmuş olup, 1 ay sonraki kontroldeki ölçümde ise 11 hastada endotel disfonksiyonu vardı.

Hastaların ortalama endotel fonksiyonları 1.ay daha yüksek çıkmıştı. Bu açıdan Ef-0 ve ef-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur(p:0.02).

**4.1.4.Sigara:** ABD tekniği kullanılarak yapılan ölçümlerde sigara ile endotel disfonksiyonu arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu (p:0.977).

**4.1.5.Cinsiyet:** ABD tekniği kullanılarak yapılan ölçümlerde cinsiyet ile endotel disfonksiyonu arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu (p:0.865).

**4.1.6.Ek hastalık:** ABD tekniği kullanılarak yapılan ölçümlerde ek hastalık ile endotel disfonksiyonu arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu(p:0.519).

**4.1.7.Yaş:** ABD tekniği kullanılarak yapılan ölçümlerde yaş ile endotel disfonksiyonu arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu(p:0.301).

İstatistiksel olarak yaş ile adma ve yaş ve endotelin-1 düzeyleri arasında da bir fark yoktu(sırasıyla p:0.673, p:0.875).

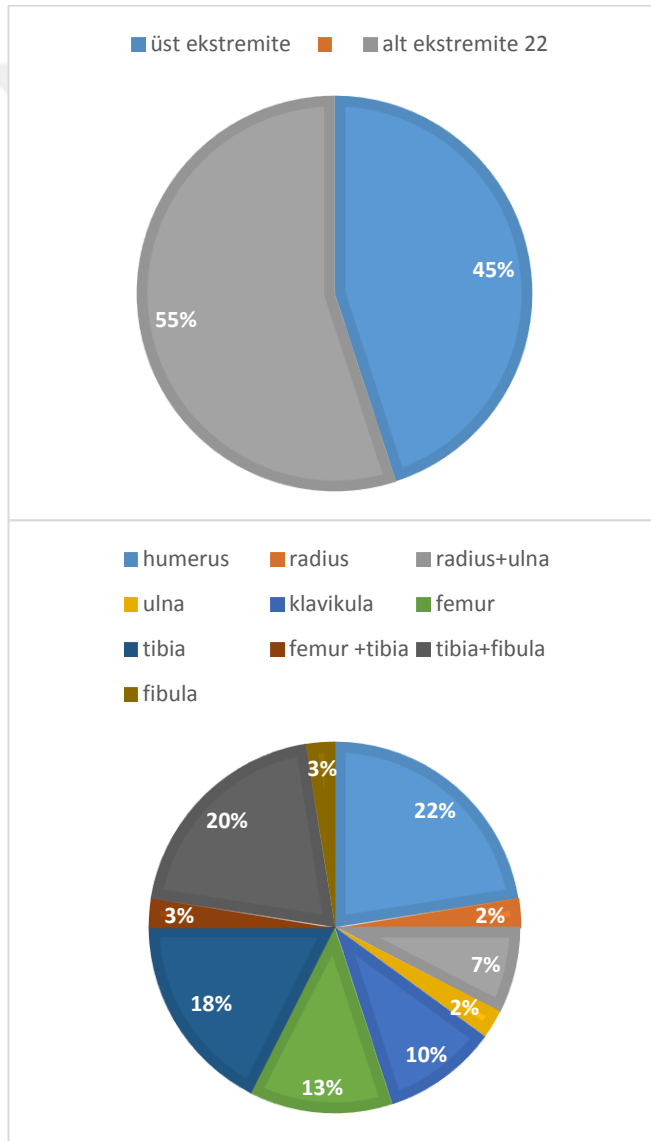
İstatistiksel olarak yaş ile kaynama arasında bir fark yoktu(p:0.381).

**4.1.8.Kırık tipi:** 9 hastada humerus shaft, 3 hastada önkol çift , 1 hastada sadece ulna shaft, 1 hastada sadece radius shaft , 4 hastada klavikula shaft, 5 hastada femur shaft, 1 hastada femur shaft ve tibia shaft, 1 hastada sağ taraf tibia shaft ve fibula shaft sol tarafta çoklu metatars kırığı ve talonaviküler açık kırıklı çukuk, 7 hastada sadece tibia shaft, 7 hastada tibia shaft ve fibula shaft, 1 hastada sadece fibula shaft kırığı mevcuttu. Kırık tipleri alt grupların sayısı istatistiksel olarak yeterli olmadığı için alt ve üst ekstremitte olarak iki gruba ayrıldı. Femur shaft ve tibia shaft kırıkları alt ekstremitte, humerus shaft, klavikula shaft, radius shaft, ulna shaft kırıkları üst ekstremitte grubunda yer aldı. ABD tekniği kullanılarak yapılan ölçümlerde endotel disfonksiyonu ile kırık tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p:0.805).

**4.1.9.Cerrahi işlem:** Kırık hattının açılarak redüksiyon yapıldığı hastalar açık redüksiyon grubu, kırık hattının açılmadan redükte edildiği hastalar kapalı redüksiyon grubu olarak adlandırıldı. ABD tekniği kullanılarak yapılan ölçümlerde endotel disfonksiyonu ile cerrahi işlem arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu (p:0.467).

**4.1.10.Adma:** Hem başvuru anında hem 1.ay kontrolündeki kan sonuçlarında adma ile ABD tekniği kullanılarak yapılan ölçümler arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu(sırasıyla başvuru p:0.148 1.ay p:0.411). Ayrıca adma-0 ve ef-0 adma-1 ve ef-1 ayrı ayrı korelasyon amaçlı spearman's testi ile bakıldı. İki sonuçta da istatistiksel fark yoktu.

**4.1.11.Endotelin-1:** Hem başvuru anında hem 1.ay kontrolündeki kan sonuçlarında endotelin-1 ile ABD tekniği kullanılarak yapılan ölçümler arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu(sırasıyla başvuru p:0.47 1.ay p:0.268). Ayrıca ed-0 ve ef-0 ed-1 ve ef-1 ayrı ayrı korelasyon amaçlı spearman's testi ile bakıldı. İki sonuçta da istatistiksel fark yoktu.



Şekil-3: Kırık tiplerinin grafiksel olarak incelenmesi

Tablo 5: ef-0, ef-1, ed-0, ed-1, adma-0, adma-1 değerlerinin spearman's korelasyon testi sonuçları(p:0.05 en küçük değerler anlamlı kabul edilir).

			Correlation								
			ef0	ef1	adma0	adma1	ed0	ed1	yas	ldh	wbc
Spearman's rho	ef0	Correlation Coefficient	1.000	.334*	-.059	.102	-.204	.257	-.115	.035	-.108
		Sig. (2-tailed)		.035	.716	.531	.208	.109	.481	.828	.507
		N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	ef1	Correlation Coefficient	.334*	1.000	-.110	.180	-.201	.155	.069	-.018	.084
		Sig. (2-tailed)	<b>.035</b>		.500	.266	.213	.339	.673	.910	.606
		N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	adma0	Correlation Coefficient	-.059	-.110	1.000	.034	.233	-.238	-.090	.098	-.225
		Sig. (2-tailed)	.716	.500		.834	.148	.140	.582	.547	.162
		N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	adma1	Correlation Coefficient	.102	.180	.034	1.000	-.194	.251	.017	-.007	.221
		Sig. (2-tailed)	.531	.266	.834		.230	.118	.916	.964	.170
		N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	ed0	Correlation Coefficient	-.204	-.201	.233	-.194	1.000	-.078	.105	-.247	-.161
		Sig. (2-tailed)	.208	.213	.148	.230		.634	.520	.125	.322
		N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	ed1	Correlation Coefficient	.257	.155	-.238	.251	-.078	1.000	.054	-.001	.057
		Sig. (2-tailed)	.109	.339	.140	.118	.634		.743	.997	.727
		N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	yas	Correlation Coefficient	-.115	.069	-.090	.017	.105	.054	1.000	.084	.030
		Sig. (2-tailed)	.481	.673	.582	.916	.520	.743		.607	.856
		N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	ldh	Correlation Coefficient	.035	-.018	.098	-.007	-.247	-.001	.084	1.000	.206
		Sig. (2-tailed)	.828	.910	.547	.964	.125	.997	.607		.203
		N	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	wbc	Correlation Coefficient	-.108	.084	-.225	.221	-.161	.057	.030	.206	1.000
		Sig. (2-tailed)	.507	.606	.162	.170	.322	.727	.856	.203	
		N	40	40	40	40	40	40	40	40	40

\*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Tablo 6: Hastaların yatış anındaki ABD ölçüm sonuçları

	0.sn	15.SN	60.SN	90.SN	ef-0
TS	4.5	4.8	4.89	4.69	0.08
NK	3.86	4.35	4.53	4.52	0.12
SA	3.23	3.28	2.36	3.38	0.04
İK	2.9	2.98	3.43	3.31	0.18
KA	4.15	4.25	4.43	4.32	0.067
NK	4,49	4,98	5,04	4,85	0.12
OS	4,11	4,14	4,16	4,34	0.01
NG	3.77	3.81	4.18	4.45	0.108
BK	3.1	3.18	3.26	3.3	0.05
MT	2.95	3.1	3.15	3.11	0.06
CK	4.15	4.39	4.78	4.7	0.15
İHP	3.7	3.77	4.09	3.95	0.11
TB	3,54	3,60	3,96	3,78	0.118
ÜY	3.29	3.34	3.55	3.48	0.07
FZÇ	3.67	3.8	3.99	3.89	0.08
YS	3.67	3.7	3.8	3.7	0.01
AB	3.75	3.95	4.23	4.12	0.12
NÖ	3.67	3.71	4.25	4.05	0.15
SA	3.31	3.34	3.39	3.36	0.02
FG	4.23	4.35	4.52	4.44	0.06
BÇ	3,51	3,51	3,53	3,59	0.005
EÇ	4.44	4.55	4.91	4.95	0.1058
ZK	5.1	4.89	4.88	4.8	-0.04
MB	2.82	2.86	3.06	3.02	0.08
DS	3,93	4,15	4,49	4,38	0.086
EÖ	3,63	3,71	3,71	3,69	0.02
GK	3,91	3,70	3,93	3,78	0.005
MEK	5,09	5,03	5,31	5,28	0.05
HÖ	4,82	4,89	5,12	5,10	0.06
SA	2.96	3.02	3.1	3.06	0.04
MY	3.83	4.39	4.21	4.33	0.14
YT	2.73	2.89	3.1	2.94	0.13
TE	4.11	4.2	4.6	4.53	0.11
AS	3.36	3.39	3.47	3.41	0.02
ME	3.59	3.62	3.67	3.64	0.02
MAE	3.8	3.9	4.28	4.1	0.12
MC	3.56	3.7	4	3.7	0.12
MÇ	3.73	3.81	3.98	3.88	0.06
TT	3,29	3,34	3,49	3,44	0.06
HY	3,91	4,05	4,32	4,37	0.104

Tablo 7: Hastaların 1.ayındaki ABD ölçüm sonuçları

	0.sn	15.sn	60.SN	90.SN	ef-1
TS	4,05	4, 04	4, 59	4, 48	0.13
NK	3,86	4, 35	4, 52	4, 53	0.17
SA	3.13	3.48	3.68	3.56	0.175
İK	2.86	3.12	3.55	3.18	0.24
KA	4.3	4.41	4.76	4.67	0.106
NK	4.5	4.61	4, 99	4.98	0.108
OS	3,53	3, 63	3, 67	3, 60	0.03
NG	3.91	3.99	4.21	4.15	0.07
BK	3.47	3.56	3.83	3.68	0.103
MT	3.69	3.78	4.11	3.99	0.11
CK	3.79	3.89	4.28	4.15	0.129
İHP	3.68	3.75	4.12	4.01	0.11
TB	3,37	3, 42	3.79	3.75	0.124
ÜY	3.23	3.28	3.69	3.54	0.14
FZÇ	3.19	3.21	3.7	3.31	0.156
YS	2.9	2.96	3.23	3.15	0.11
AB	3,68	3, 77	4, 13	4, 08	0, 1222
NÖ	3.67	3.71	4.25	4.05	0.15
SA	3,45	3, 47	3, 59	3, 61	0, 04
FG	4.2	4.26	4.56	4.48	0.085
BÇ	2,97	2, 98	3, 04	3, 00	0.02
EÇ	4.2	4.53	4.68	4.48	0.114
ZK	4.8	4.85	5.22	5.14	0.08
MB	2.94	3.02	3.06	3.01	0.04
DS	4,15	4, 35	4, 60	4, 44	0, 1084
EÖ	4,05	4, 09	4, 13	4, 08	0, 02
GK	2.58	2.78	2.98	2.81	0.15
MEK	4,79	4, 94	5, 30	5, 24	0.1064
HÖ	4,69	4, 78	5, 22	5, 13	0.113
SA	3,27	3, 48	3, 78	3, 77	0.15
MY	3,69	3, 91	3, 96	3, 81	0.07
YT	2.78	2.88	3.12	2.99	0.12
TE	4.2	4.23	4.69	4.64	0.116
AS	3.46	3.55	3.73	3.6	0.078
ME	3,90	3, 90	4, 06	4, 16	0, 66
MAE	3.57	3.61	4.13	3.99	0.156
MC	3.31	3.35	3.65	3.58	0.102
MÇ	4.25	4.28	4.75	4.44	0.11
TT	3.35	3.42	3.75	3.62	0.12
HY	3.95	4.02	4.38	4.31	0.11

**4.1.12.Endotel fonksiyonu ve kaynama:** Ef-0 ve ef-1 değerleriyle kırık kaynaması arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı(sırasıyla p:0.342 , p:0.945 ).

Kaynama ve hastalara ait tüm diğer parametreler arasında anlamlı bir fark yoktu. Detaylı inceleme tablo 8 'de mevcuttur.

#### **4.1.13.Asimetrik dimetil arjinin sonuçları**

Hastalardan alınan numunelerde başvuru anındaki değer adma0, 1.aydaki kontrol değeri adma1 olarak numaralandırıldı.

Adma başvuru anında hastalarda ortalama 1.301 ( $\mu\text{mol/L}$ ) 1.ay kontrolünde 1.578 ( $\mu\text{mol/L}$ ) olarak ölçüldü. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı fakat p:0.06 olarak hesaplandı. Bu sonuç her istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hastaların adma değerleri 1.ay kontrolde artmış olarak gözlemlendi.

#### **4.1.14.Endotelin-1 sonuçları**

Hastalardan alınan numunelerde başvuru anındaki değer ed0, 1.aydaki kontrol değeri ed1 olarak numaralandırıldı.

Endotelin-1 başvuru anında hastalarda ortalama 49.7 ( $\text{pg/mL}$ ) 1.ay kontrolünde 57.7 ( $\text{pg/mL}$ ) olarak ölçüldü. İki sonuç arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu(p:0.02).

Asimetrik dimetil arjinin ve endotelin-1 serum ölçüm değerleri tablo 8'de detaylı olarak gösterilmiştir.

Tablo 8: Endotelin-1 (pg/mL) ve Adma ( $\mu\text{mol/L}$ ) sonuçları.

	adma 0	adma1	ed0	ed1
TS	0.855966	2.414948	21.46088	58.83604
NK	1.308907	0.837045	44.93691	33.38082
SA	1.251678	2.486155	39.3266	60.83067
İK	1.338495	3.957807	47.63671	98.37039
KA	1.750301	1.830327	65.38742	50.35862
NK	1.431333	2.617319	47.50455	49.3887
OS	1.224009	0.855966	56.27789	22.75025
NG	1.094573	1.279972	34.70479	48.30308
BK	0.855966	1.399692	17.57003	63.87971
MT	1.023577	3.507773	27.17744	65.56934
CK	1.000951	1.368752	22.12688	65.0251
İHP	1.000951	2.140349	46.71922	67.79224
TB	1.496775	2.340543	59.82504	65.93469
ÜY	1.308907	1.196952	55.82132	62.71843
FZÇ	1.279972	1.144618	34.13106	65.56934
YS	2.093036	1.094573	56.79185	55.96604
AB	2.001523	0.357968	57.54275	69.89604
NÖ	1.046715	1.673773	61.16962	58.02437
SA	1.279972	2.140349	62.89293	61.51046
FG	0.855966	0.457755	64.30646	69.31589
BÇ	0.699978	1.279972	73.68482	39.10868
EÇ	1.070377	3.236552	34.80134	65.93469
ZK	0.855966	0.837045	28.57113	50.35862
MB	1.046715	1.196952	37.30448	68.35965
DS	1.914012	1.368752	50.35862	55.50151
EÖ	2.238209	1.196952	59.16387	59.16387
GK	1.636774	1.399692	61.51046	57.3831
MEK	0.250332	1.170492	66.30209	66.85702
HÖ	0.895102	1.368752	45.69228	67.60416
SA	1.830327	1.119316	58.1858	51.20512
MY	1.399692	1.871702	52.06585	66.11814
YT	1.224009	0.978824	43.94914	39.43601
TE	1.251678	2.046768	63.24337	65.56934
AS	2.001523	1.636774	49.80207	56.59147
ME	2.140349	1.789866	50.49872	34.51248
MAE	1.196952	1.196952	51.63369	62.54442
MC	1.399692	0.699978	64.48537	26.50631
MÇ	1.338495	1.170492	48.57223	61.8532
TT	1.308907	1.399692	64.30646	65.56934
HY	0.875316	1.070377	61.33981	57.54275

Tablo 9: Tüm değerlerin istatistik verileri.

Descriptive Statistics					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
ef0	40	,01	,18	,0775	,04621
ef1	40	0,00	,24	,1000	,05494
adma0	40	,25	2,24	1,3018	,43424
adma1	40	,36	3,96	1,5785	,78584
ed0	40	17,57	73,68	49,7195	13,92159
ed1	40	22,75	98,37	57,7785	13,67583
yas	40	15,00	59,00	35,4250	11,85573
ldh	40	138,00	429,00	284,0250	59,86716
wbc	40	7,11	27,65	13,5770	4,39774
Valid N (listwise) 40					
kaynama					
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent	
Valid	.00	33	82,5	82,5	82,5
	1.00	7	17,5	17,5	100,0
Total	40		100,0	100,0	
Ek hastalik					
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent	
Valid	.00	34	85,0	85,0	85,0
	1.00	6	15,0	15,0	100,0
Total	40		100,0	100,0	
sigara					
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent	
Valid	.00	26	65,0	65,0	65,0
	1.0	14	35,0	35,0	100,0
Total	40		100,0	100,0	
cerrahislem					
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent	
Valid	.00	17	42,5	42,5	42,5
	1.0	23	57,5	57,5	100,0
Total	40		100,0	100,0	
Kırık tipi					
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent	
Valid	.00	17	42,5	42,5	42,5
	1.0	23	57,5	57,5	100,0
Total	40		100,0	100,0	



#### **4.1.15.Diğer kan sonuçları**

Hastalardan yatış esnasında alınan kanlardan hemoglobin, beyaz küre, platelet, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, pıhtılaşma zamanını içeren detaylı sonuçlara bakılmıştır.

İki hasta dışında tüm hastalar hemodinamik olarak stabildi. Bu hastalar çoklu uzun kemik kırıkları olan hastalardı. Yoğun bakımda gerekli kan ve sıvı replasmanları yapılarak takip edildiler. 4-5 gün sonra yoğun bakımdan çıktılar. Nihayetinde tüm hastalar taburcu olmadan önce serviste stabil oldular

Detaylar tablo 10' da gösterilmiştir.

**4.1.16.Laktat dehidrogenaz(ldh):** Yatış esnasında alınan kanlarda ortalama ldh değeri 284.5 oldu. Hastalar arasında ilk bakışta fark olduğu gözlemlendi. Fakat ldh ile ABD tekniği kullanılarak yapılan tüm ölçümler arasında istatistiksel olarak bir korelasyon yoktu ( başvuru anı ef-ldh p:0.828, 1.ay ef-ldh p:0.91)

**4.1.17.Beyaz küre:** Yatış esnasında alınan kanlarda ortalama beyaz küre 15.05 oldu. Hastalar arasında ilk bakışta fark olduğu gözlemlendi. Fakat hastaların yatış esnasında görülen rutin kan tetkiklerinde beyaz kan hücreleri sayısı ile ABD tekniği kullanılarak yapılan tüm ölçümler arasında istatistiksel olarak bir korelasyon yoktu(başvuru anı p:0.507 1.ay p:0.606)

Tablo 10: hastaların yatış anındaki kan sonuçları

1	hasta	hgb	hct	wbc	plt	total prt	albumin	inr	creat
2	TS	15	44,7	20,51	244	6.70	3.99	1.24	1.01
3	NK	16	47,6	12,24	254	7.50	4.38	1.06	0.98
4	SA	10,5	35	18,11	382	7.10	3.95	1.11	0.61
5	İK	16,1	45,9	11,16	281	7.40	3.97	1.59	0.86
6	KA	17.2	52.9	10.76	157	6.90	3.92	1.13	1.01
7	NK	15,6	44,2	18,58	309	7.60	3.97	1.04	0.79
8	OS	16,2	44,8	7,11	88	7.10	4.07	1.5	1.21
9	NG	15.7	45	27.65	305	7.80	4.39	1.1	0.88
10	BK	14.7	43.2	15.05	361	8.10	4.34	1.18	0.61
11	MT	11.8	33.9	10.96	164	5.30	2.71	1.36	0.52
12	CK	15,6	45,2	10,61	232	7.50	4.28	1.02	0.72
13	İHP	16	47,6	14,27	297	7.70	4.4	1.43	0.85
14	TB	14.70	44.20	12.92	212	7.10	4.32	1.66	0.78
15	ÜY	13,7	40,3	19,45	268	5.90	3.84	1.08	0.89
16	FZÇ	13,2	40,7	8,52	252	7.80	4.17	1.2	0.78
17	YS	12,8	38,8	17,09	208	5.70	3.6	1.55	1.24
18	AB	15,9	45,5	8,81	340	7.10	4.22	0.96	0.94
19	NÖ	16,5	48,6	9,4	245	7.50	4.37	0.84	0.84
20	SA	9,2	28,6	14,31	308	6.10	3.43	1.04	2.14
21	FG	17,5	49,9	13,1	256	7.20	4.3	0.96	1
22	BÇ	10,9	35,3	12,55	237	6.60	4.15	1.05	0.6
23	EÇ	15,3	43,9	18,96	340	6.90	4.25	0.94	0.9
24	ZK	15,5	44,3	8,99	214	7.10	4.38	1.08	0.86
25	MB	12,1	36,7	13,4	361	7.80	4.15	0.92	0.56
26	DS	15,7	44,1	12,29	183	6.80	4.57	1.28	0.6
27	EÖ	16,4	46,2	10,75	215	6.90	4.47	1.04	0.9
28	GK	14,2	43,2	12,2	246	8.10	4.96	1.02	0.7
29	MEK	15,1	42,4	21,59	255	7.10	4.5	1.16	0.9
30	HÖ	14,4	40,2	19,96	334	7.50	4.68	1.06	0.8
31	SA	16,5	45,7	12,99	266	7.80	4.99	1.14	0.83
32	MY	8,5	28,5	8,36	404	7.50	3.83	0.97	0.62
33	YT	12.8	37.8	14.68	270	7.10	3.85	1.15	0.55
34	TE	15,3	47,1	16,06	300	7.90	4.99	0.97	1.22
35	AS	15,3	47,1	16,06	300	7.90	4.99	0.97	1.22
36	ME	16,3	46,2	9,89	245	6.60	4.4	1.04	0.8
37	MAE	16,1	48,3	10,53	310	7.60	4.43	1.15	0.61
38	MC	16,8	49,6	11,5	168	6.90	4.35	1.09	0.65
39	MÇ	14.3	41.2	12.25	204	7.10	3.59	1.05	0.62
40	TT	13,5	39,3	8,02	202	7.50	4.16	1.03	1.1
41	HY	13,2	38,7	11,44	305	7.30	4.41	0.99	0.5
42	ortalama	14.7	43.2	15.05	286.5	7.18	4.21	1.12	0.85

Tablo 11: hastaların yatış anındaki kan sonuçları-2

Q	R	S	T	U	V	W	X
hasta	ca	mg	alp	ast	alt	ggt	ldh
TS	9.4	1.74	76	34	20	25	323
NK	9.5	1.94	77	16	8	13	197
SA	8.5	2.06	55	28	18	11	331
İK	8.8	1.94	73	21	16	17	188
KA	9.1	2.21	68	28	22	50	270
NK	9.3	1.98	86	22	12	20	291
OS	9.2	2.11	51	25	18	15	348
NG	9.5	1.75	78	29	31	17	291
BK	10.1	2.05	60	22	14		310
MT	8	1.74	79	32	14	10	223
CK	9.2	2.11	82	37	36	43	234
İHP	9.4	1.81	64	23	13	17	322
TB	9	1.79	59	27	20	16	341
ÜY	8.4	1.33	57	42	46	47	400
FZÇ	9.7	1.93	61	24	22	21	261
YS	8.4	1.81	26	60	33	19	429
AB	8.8	1.81	46	29	14	19	319
NÖ	9.5	1.97	117	39	54	5	299
SA	10.2	1.76	587	13	7	24	138
FG	9.3	2.12	118	25	26	32	236
BÇ	9.1	1.77	53	19	9	9	247
EÇ	8.3	1.9		25	25	8	364
ZK	9.3	1.86	64	27	35	7	296
MB	9.3	1.95	87	29	14	27	354
DS	8.8	1.75	85	32	18	14	327
EÖ	9.2	2.08	56	24	20	14	208
GK	9.8	2.26	87	22	39	28	203
MEK	9.1	1.81	103	28	28	23	213
HÖ	9.9	1.76	96	22	32	35	227
SA	10.1	2.29		22	16	9	313
MY	9.4	1.9	54	27	15	14	306
YT	9.3	1.71	550	33	15	10	314
TE	10.4	1.99		22	25	9	289
AS	10.4	1.99		22	25	9	289
ME	9.3	2.24	78	55	65	9	269
MAE	9.7	1.93	86	25	21	20	279
MC	9.5	1.78	95	31	30	11	245
MÇ	9.3	1.78	80	64	89	15	336
TT	8.8	1.74	57	27	21	15	281
HY	9.4	2.07	89	23	28	27	250
ortalama	9.33	1.91	60	24	25.35	18.8	284



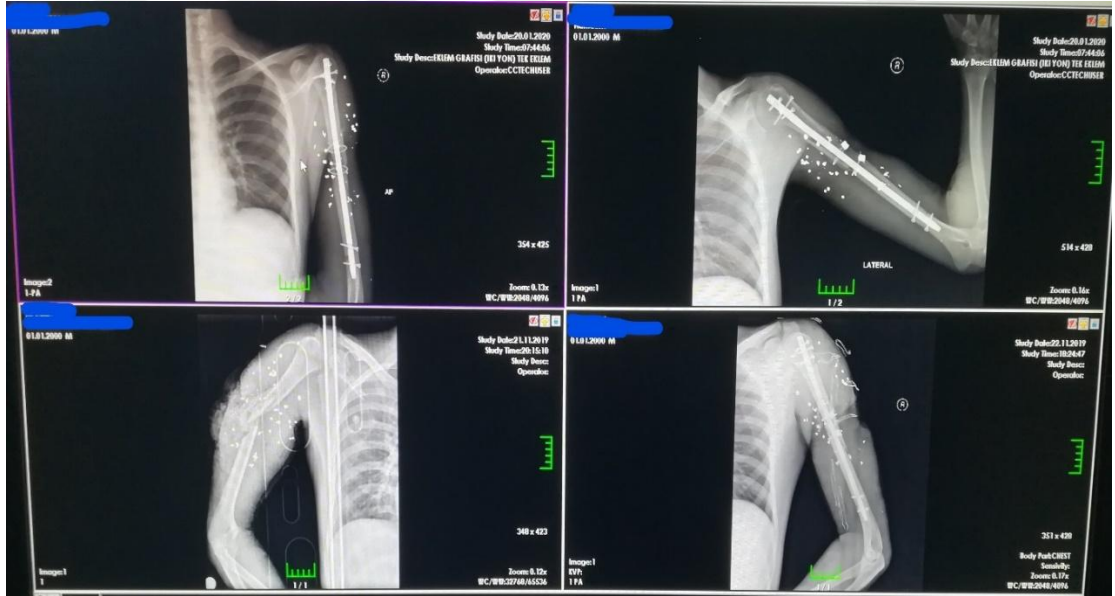
Resim 7: B.K isimli bayan hastanın humerus shaft kırığı sonrasında kapalı redüksiyon ve intramedüller tespiti yapıldı. Ef-0 sonucu 0.05 iken ef-1 sonucu 0.103 olarak ölçüldü. Bu hastanın iyileşmesi sorunsuz gerçekleşti.



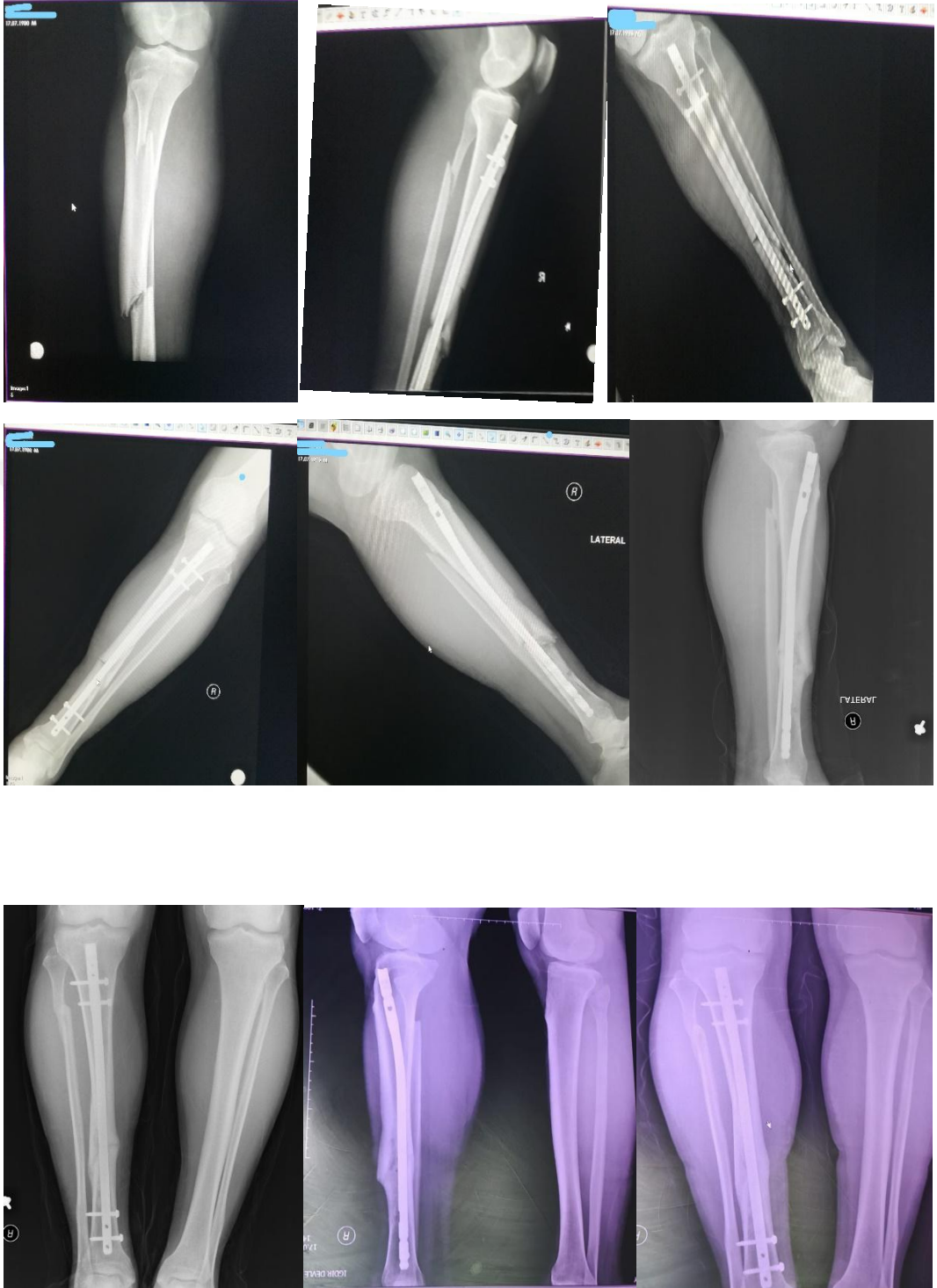
Resim 8: M.ç isimli hastanın tibia shaft kırığına kapalı redüksiyon ve intramedüller tespiti yapıldı. Ef-0 sonucu 0.06 iken ef-1 sonucu 0.11 olarak ölçüldü. Bu hastanın iyileşmesi sorunsuz gerçekleşti.



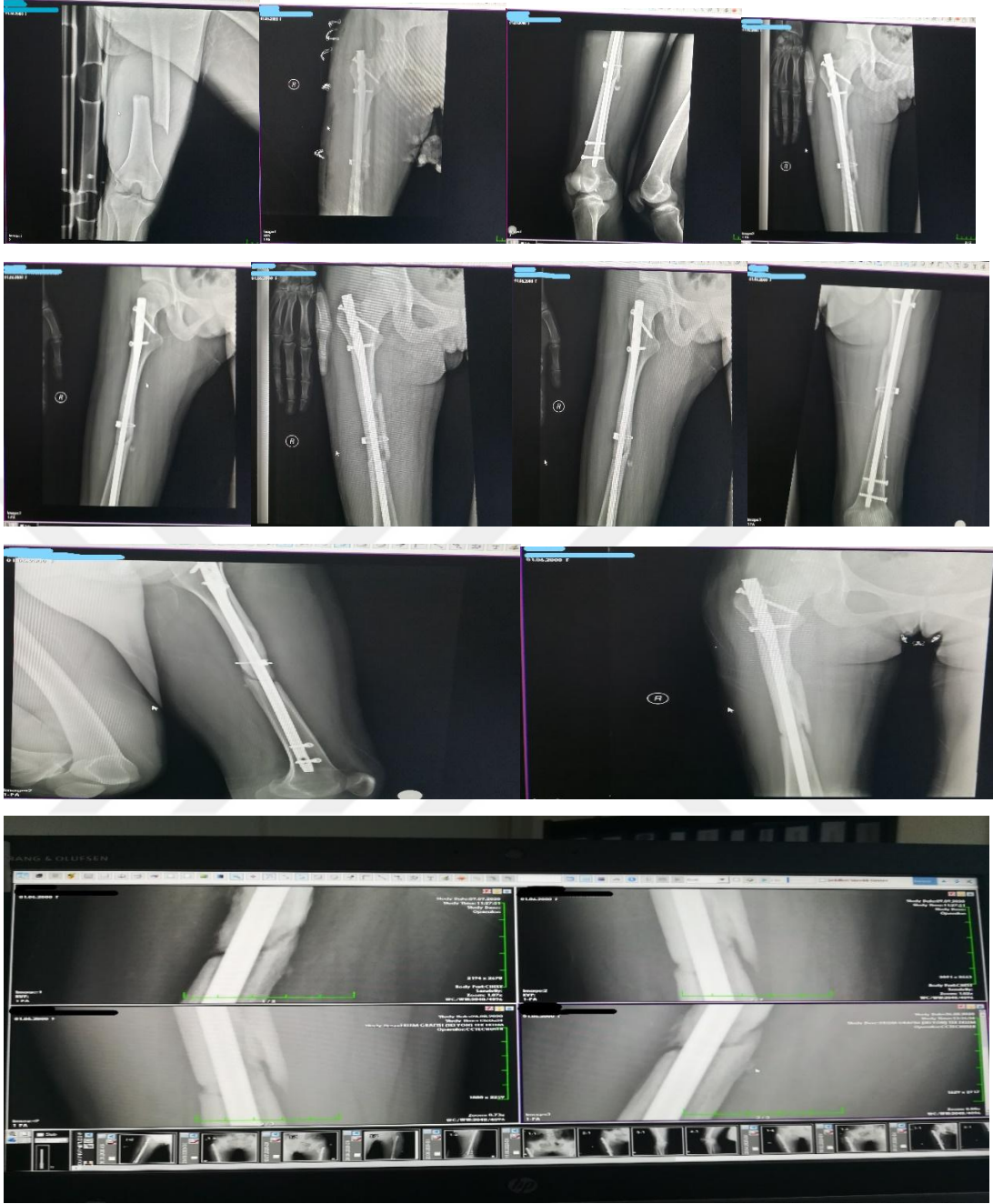
Resim 9: O.s isimli hastanın femur shaft kırığına kapalı redüksiyon ve intramedüller tespit yapıldı. Ef-0 değeri 0.01 ef-1 değeri 0.03 olarak ölçüldü. Başlangıçta hipertrofik nonunion görüntüsü olan kırık hattı zamanında sorunsuz kaynadı.



Resim 10: M.t isimli hastanın ateşli silah yaralanması sonucunda oluşan gustilo anderson tip 3b kırığına açık redüksiyonla kablo sarıldı ve intramedüller tespit yapıldı. Ef-0 değeri 0.06 iken ef-1 değeri 0.11 olarak ölçüldü. Bu hastanın kırığı zamanında sorunsuz kaynadı.



Resim 11: C.k isimli hastanın tibia shaft segmente kırığına kapalı redüksiyon ve intramedüller tespit yapıldı. Ef-0 değeri 0.15 iken ef-1 değeri 0.129 olarak ölçüldü. Hastanın diz ön ağrısı rehabilitasyon programına uyum sağlayamadığı için halen devam etmektedir. Kırık sorunsuz olarak zamanında kaynadı.



Resim 12: F.ç isimli hastanın femur şaft kırığına açık redüksiyonla kablo uygulandı ve intramedüller tespit yapıldı. Ef-0 değeri 0.08 iken ef-1 değeri 0.156 olarak ölçüldü. İlk 4 ay ve sonrasındaki kontrollerde kırık hattında kaynama bulgusu gözlenmedi. Hastanın ağrısı devam ediyordu. 9 ayın sonunda hasta atrofik nonunion olarak kabul edildi. Kaynamama cerrahisi olarak kırık hattı açılarak kablo çıkarıldı. Atrofik kemik uçları kanlandırıldı. İliak kanattan alınan spongios kemik parçaları ve kemik iliği sıvısı kırık hattına yerleştirildi. İlk takiplerinde kaynama bulgusu mevcut olan hastanın takibi devam etmektedir.



Resim 13: E.ö isimli doktor hastanın tibia şaft kırığına kapalı redüksiyon ve intramedüller tespit yapıldı. Bu hastanın ef-0 değeri 0.02 iken ef-1 değeri yine 0.02 olarak ölçüldü. Hastanın tedavisi zamanında sorunsuz olarak gerçekleşti. 24 yaşında, ek hastalığı ve ilaç kullanım öyküsü olmayan bu hastanın endotel disfonksiyonu olması dikkat çekiciydi.



## 5.TARTIŞMA

Son 30 yıldır üzerinde çalışılan endotel ve endotel disfonksiyonu konusu gün geçtikçe daha çok açıklık kazanmaktadır. Geçmişte tartışılan birçok konu yerini yenilerine bırakmıştır. Bizim gözlemlerimizin sonuçları ve günümüze kadar bu konular üzerinde yapılan çalışmaların eşliğinde endotel disfonksiyonu ve kırık iyileşmesi arasındaki ilişkiyi önemli başlıklar halinde tartışmak gerekmektedir.

### 5.1.Endotel disfonksiyonu önemli midir?

Endotelin fonksiyonları gerçeklik kazandıkça tarihsel olarak birçok hastalıkla ilişkisi kurulmaya çalışılmıştır ve vasküler hastalıklar doğal olarak ilk inceleme konularını oluşturmuşlardır. Endotel disfonksiyonu ilişkili olduğu hastalıkların nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu birçok çalışmada tartışma konusu olmuştur.

Celermajer ve arkadaşları(ark.) 1992 yılında yaptığı çalışmada kalıtsal hiperkolesterolemi hastalığı olan çocuklarda endotel düzeyinde bozulmaların hayatın ilk dekadında ortaya çıktığını göstermiştir[37].

Celermajer ve ark. 1993 yılında yaptığı başka bir çalışmada sigaranın doz bağımlı olarak endotel fonksiyonları üzerinde yaptığı olumsuz etkileri göstermiş ve sigaranın gençlerde endotel disfonksiyonuna yol açtığını gözlemlenmiştir[64]. Her iki çalışmada da endotel disfonksiyonunu non-invaziv yöntem olan akım bağılı dilatasyon tekniği ile değerlendirmiştir.

Anderson ve ark. 1999'da endotel disfonksiyonunun ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğunu ve endotel disfonksiyonunun tanısı ve tedavisi ile ilgili gelecekte neler yapılması ile ilgili ipuçları vermişlerdir.

Thomas Neunteufl ve ark. 2000 yılında endotel disfonksiyonunun kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisini değerlendirmek amacıyla göğüs ağrısı olan hastaların endotel fonksiyonlarını ABD yöntemi ile ölçüp, anjiyografi ile koroner damarlardaki tıkanıklık durumlarına bakmışlardır. Endotel disfonksiyonunun kardiyovasküler olaylarda prognostik olarak oldukça önemli olduğunu belirtmişlerdir[65].

Taddei ve ark. 2001'de endotel disfonksiyonunun hipertansiyon ile ilişkili olduğunu, hipertansiyonun nitrik oksit mekanizmasında bozulmaya yol açarak endotel disfonksiyonuna neden olduğunu ileri sürmüşlerdir[20].

Gomez ve ark. 2002'de beyaz önlük hipertansiyonu olan hastalar ve normal hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda endotel disfonksiyonunun anlamlı olarak beyaz önlük hipertansiyonu olan grupta daha fazla olduğunu, endotel disfonksiyonunun vasküler hastalıkların erken aşamasında ortaya çıktığını ve sonuçta kardiyovasküler hastalıklara neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir[66].

Arı ve ark. 2010 yılında 51 hastalık çalışmada hastalara koroner anjiyografi uygulanmış, akım bağı dilatasyon yöntemi ile endotel fonksiyonları değerlendirilmiş ve serumda endotel disfonksiyon belirteci olarak asimetrik dimetil arjinin(ADMA) değeri ölçülmüştür. Çalışma sonucunda koroner yavaş akımın endotel disfonksiyonu ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gözlenmiştir.

Aversa ve ark. 2010 yılında endotel disfonksiyonunun erektil disfonksiyona neden olabileceğini belirten bir çalışma yayınlamışlardır. Çalışmalarında penil arterin 1-2 mm genişliğinde vücudun en küçük arterlerinden biri olduğundan endotel disfonksiyonu ile başlayan ateroskleroz sürecinde ilk etkilenen damarlardan olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ayrıca bu çalışmada yaşlanmanın fizyolojik sürecinde endotel disfonksiyonunun önemli bir aşamada olduğunu belirtmişlerdir. Endotel disfonksiyonu gerçekleşikten sonra erken aşamada fark edilmesi ve tanınmasının faydalı olacağını, erken fark edildiğinde daha kolay yönetilebileceğini belirtmişlerdir[67].

Rajendran ve ark. 2013 yılında endotel disfonksiyonunun periferik damar hastalıkları, inme, hipertansiyon, ateroskleroz, diyabet, kronik böbrek yetmezliği, ciddi enfeksiyon hastalıkları ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir[68].

Brennan ve ark. 2014 yılında endotel disfonksiyonunun preeklampsinin bir nedeni olduğunu ve preeklampsi gelişen hastaların hayatlarının geri kalan bölümünde kardiyovasküler hastalıklara daha fazla oranda yakalandıklarını belirtmişlerdir. Bu durumu endotel disfonksiyonu ile açıklamışlardır.

Cahill ve ark. 2016 yılında endotelin iyi bir bariyer olduğunu, seçici geçirgen özellikte olduğunu ve üzerinde yer alan glikokaliks örtüde reseptörler bulunduğunu, hemodinamik

akışı kontrol ettiğini, antitrombotik ve antiinflamatuvar görevlerinin olduğunu ve endotel disfonksiyonunun birçok hastalıkla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

Tüm bu bilgiler ışığında endotel hayati önem taşımaktadır. Endotel disfonksiyonu ateroskleroz başta olmak üzere birçok hastalığın başlangıç aşaması olarak kabul edilmektedir.

### **5.1.1.Endotel fonksiyonu ve kaynamama:**

Uzun kemiklerde kaynamama ile ilişkili birçok neden genel bilgiler bölümünde detaylıca anlatılmıştır. Bizim çalışmamızda hastalara iki farklı cerrahi tedavi uygulanmıştır: Plak osteosentezi ve intramedüller çivi uygulaması.

Uzun kemiklerde shaft kırıkları için günümüzde en çok tercih edilen yöntem intramedüller çivi uygulamasıdır. Çivi uygulamasının en büyük avantajlarından birisi kırık hattının doğrudan dışarıyla temas etmeden tespit edilmesidir. Bu yaklaşım kırık hattındaki kırık hematomunun korunmasını sağlar. Ayrıca kırık bölgesinde yumuşak dokular ve periost dokusuna zarar verilmemiş olur. Oldukça yüksek bir oranda kapalı olarak yapılan redüksiyon işlemi sayesinde enfeksiyon oranları açık uygulamalara göre oldukça azdır. Tüm bu avantajlara rağmen çivi uygulanan hastalarda kaynamama sık karşılaşılan bir durumdur. Bu uygulamalar sonucunda kaynamama nedenlerini en aza indirmek için biz çalışmamızda tek cerrah tarafından intramedüller çivi prensiplerine azami uyularak yapılmış ameliyatların sonuçlarını değerlendirdik.

Plak osteosentezi açık redüksiyon veya minimal invaziv yaklaşımlarla kırık tedavisinde en sık kullanılan yöntemlerdendir. Uzun kemiklerde başlıca eklemle ilişkili veya çok yakın kırıklarda, açık kırıklarda kullanılabilir. Kaynama açısından intramedüller uygulamalara göre dezavantajları çoktur. Enfeksiyon oranlarının fazla olması, kırık hematomuna zarar verilmesi, kırık bölgesindeki yumuşak dokuların ve periost dokusunun sıyrılması kaynamama için başlıca nedenlerdir. Çalışmamızda bu nedenleri en aza indirmek için tek cerrah tarafından yapılan ameliyatlarda yumuşak doku diseksiyonu oldukça korumalı şekilde yapılmış, antibiyotik profilaksisi ve cerrahi alan temizliğine azami özen gösterilmiştir. Ayrıca kırık bölgesine özel kemik doku redüksiyon ve fiksasyon prensiplerine uyulmuştur.

Kaynamama ile Ef-0 ve ef-1 değerlerini ayrı ayrı istatistiksel olarak alıştığık ve anlamlı bir fark bulamadık. Ef-0 ve ef-1 değerleri arasında anlamlı bir fark vardı. Hastalardaki ABD değerlerinin 1.aydaki kontrol sonuçlarının ilk ölçümden daha iyi olması kırığın endotel disfonksiyonuna neden olduğunu düşündürmektedir. Bu veri literatürdeki tek çalışmayla da uyumludur[69].

Kırık kaynaması ve endotel disfonksiyonu arasındaki ilişki ile ilgili literatürde çalışma yoktur. Kırık ve endotel disfonksiyonu ile ilgili yapılan tek çalışmada hiçbir ek hastalığı olmayan, sadece tek bir uzun kemiği olan hastalar ve tamamen sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılmıştır. Yazar uzun kemik kırıklarının özellikle ilk 7 günde şiddetli inflamasyona sebep olduğunu vasküler ölçümlerle; hem ABD yöntemi hem ABI( anke brachial index) ve serumda VEGF, E-selektin, osteopontin ölçümler sonucunda belirtmiştir. Kırık başvurusundan sonra 3 gün içerisinde vasküler ölçümleri yapıp kontrol grubuyla karşılaştıran yazar kırık esnasında oluşan inflamasyonun endotel disfonksiyonuna sebep olduğunu ileri sürmüştür[69]. Bu çalışmanın eksiklerinden biri kırık ile başvuran hastalarda inflamasyon aşaması bittikten sonra vasküler ölçümlerin yeniden yapılmamasıdır. Bilindiği gibi endotel disfonksiyonu altta yatan bir problem olmadan oluşabilir bu yüzden biz kırık anında endotel disfonksiyonu olsun yada olmasın tüm hastalara 1.ay kontrolünde tekrar ABD yöntemiyle endotel fonksiyonu ölçümü ve serumda ADMA ve Endotelin-1 lm yaptık. Birçok olguda 1.ay kontrolünde endotel disfonksiyonu iyileşmiş olarak ölçüldü. Bu durum literatür ile uyumluydu. İnflamasyonun en şiddetli olduğu kırık sonrası ilk 3-4 gün endotel disfonksiyonu çok yüksek ihtimalle oluşacaktır

Çalışmamızın başında sorguladığımız belki de en önemli soru, endotel disfonksiyonu kırık kaynaması arasında nasıl bir ilişki olduğuydu. Bizim alışmamızda endotel disfonksiyonu kırık kaynamasını etkilemedi. Bu noktada üzerinde durulması gereken endotel disfonksiyonunun ne zamandır olduğu, eşlik eden başka klinik patolojilerin olup olmadığıdır. Eğer alışmamızda ek hastalığı olmayan aynı kırığa sahip ve aynı cerrahi yöntem ile tespit edilmiş benzer yaşlarda ve cinsiyet dağılımı homojen olan en az 40 endotel disfonksiyonlu hasta ve 40 endotel disfonksiyonu olmayan hasta olsaydı sonucun farklı olabileceğini düşünüyoruz. Gelecekte kaynamama nedeniyle tarafımıza başvuran hastalara ABD tekniği ile endotel fonksiyonu bakıp sonuçlarını yayınlamayı düşünüyoruz.

**5.1.2.Sigara:** Sigaranın endotel disfonksiyonuna yol açan bir faktör olduğu literatürdeki birçok çalışmada mevcuttur. Bizim çalışmamızın sonucu bu konuda literatür ile çelişmektedir. Hasta sayısının yeterli olmaması önemli bir parametredir. Ayrıca bütün hastalarda uzun kemik kırığı nedeniyle halihazırda inflamasyon olmasının endotel fonksiyonunu belirleyen ana faktör olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda çıkan sonuca rağmen biz halen sigaranın endotel disfonksiyonuna yol açtığını düşünmekteyiz.

**5.1.3.Cinsiyet-endotel disfonksiyonu ilişkisi:** Cinsiyet ve endotel disfonksiyonu arasındaki ilişki karmaşıktır. Seks hormonları, hormon reseptörleri ve endotel fonksiyonları arasındaki ilişki birçok çalışmanın konusu olmuştur. Bu konuda Stanhewicz ve ark. 2018 yılında yaptıkları literatür incelemesinde cinsiyet farklılığının birçok mekanizmayla açıklanacak şekilde endotel fonksiyonuna etkisinin açık olduğunu belirtmişlerdir. Endotelin-1 sekresyonunun premenapozal dönemde östrojen ve progesteron yüksekliği sebebiyle kadınlarda daha az olması, renin-aldosteron sistemine cinsiyet hormonlarının farklı yönde etki etmesi, sempatik sinir sistem aktivasyonunun erkeklerde ve kadınlarda farklı olması endotel fonksiyonlarının aynı yaş grubundaki cinsiyetler arasında farklı olmasına neden olmaktadır. Androjen hormonlarının ve reseptörlerinin vazokonstriktör tonusun daha yüksek olmasına neden olduğu açıklanmıştır. Premenapozal dönemde muhtemelen östrojenin kardiyoprotektif özelliği sebebiyle kadınların erkeklere göre endotel fonksiyonlarının daha iyi olduğu ve damar dilatasyon cevaplarının daha çok olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte kardiyovasküler hastalık insidanslarının daha düşük olduğu bilinmektedir. Menapoz dönemi itibarıyla bu fark yavaş yavaş ortadan kalkar ve her iki cinsiyette de yaş ile beraber endotel fonksiyonları azalır[70]. Bizim çalışmamızda cinsiyet ile endotel disfonksiyonu arasında bir ilişki kurulamadı. Bu durum hasta dağılımının uygun olmadığından ve hastaların kırık tiplerinin farklı olmasından kaynaklanmıştır.

**5.1.4.Ek hastalık:** Hipertansiyon, diyabet başlıca olmak üzere sistemik hastalıkların endotel disfonksiyonu ile ilişkisi olduğu literatürde oldukça kabul gören bir durumdur. Bizim

çalışmamızda ek hastalığı olan grupta hasta sayısı oldukça azdır. Bu nedenle istatistiksel sonucun literatürle çeliştiğini düşünürüz.

**5.1.5.Yaş:** İleri yaş kırık kaynamasını olumsuz etkileyen bir parametredir fakat özellikle 60 yaş üzerinde bu durumun göz önüne alınması gerekir. Bizim çalışmamızda hastaların yaş açısından dağılımı bu bağlamda doğru bir istatistik düzeni açısından uygun değildi ayrıca katılımcıların maksimum yaşı 59 ile sınırlandırılmıştır.

Ek hastalığı olmayan sağlıklı bireylerde ilerleyen yaşla beraber endotel fonksiyonları bozulmaktadır. Aynı kırık tipine sahip ek hastalığı olmayan kişilerde bu durum açıkça ölçülebilir fakat hastaların hepsinde farklı uzun kemik kırığı olması bizim sonucumuzu doğrudan etkilemiştir. Bu açıdan literatürle çalışmamızın beklenen bir sonuç olduğunu düşünürüz.

**5.1.6.Kırık tipi:** Literatürde bu konu ile ilgili bir çalışma mevcut değildir. Elimizdeki tek yayın bilgisi uzun kemik kırığının endotel disfonksiyonuna neden olduğudur. Ayrıca bu yayında kırık nedeniyle takip edilen hastalar ile kontrol grubu olarak sağlıklı bireyler karşılaştırılmıştır. Bu durum kırığı olan hastaların normal değerlerini yansıtmamaktadır. Eğer bizim çalışmamızda yaptığımız gibi hastalara 1 ay sonra yeniden ABD tekniği uygulansaydı sonuç farklı çıkabilirdi. Yine de bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi uzun kemik kırıkları endotel disfonksiyonuna sebep olmaktadır. Biz daha fazla hasta ile ve alt grupların homojen dağılımı yapılacak yeni bir çalışma ile kırık tiplerinin endoteli farklı miktarda etkileyeceğini düşünürüz.

## **5.2.Endotel disfonksiyonu tanı yöntemleri**

Endotel disfonksiyonunu erkenden tanımak ve riskli popülasyonu belirlemek tedavi yönetimi açısından oldukça cazip bir fikirdir. Endotel disfonksiyonu tanısı için birçok invaziv veya non-invaziv yöntem tanımlanmış olup bu yöntemlerin kimlere ve nasıl uygulanacağı güncel tartışma konusu olmuştur.

Başlangıçta sadece koroner damarlar üzerinde yapılan çalışmalar kardiyovasküler hastalığı olan hastalıklarda endotel disfonksiyonunun popülerlik kazanmasına yol açmıştır. Özellikle ateroskleroza bağlı akut koroner hastalıklarda yapılan gözlemler bu alanda tecrübe kazanılmasına neden olmuştur. Başlangıçta endotel fonksiyonu tanı yöntemi olarak kabul edilen koroner anjiyografik çalışmalar oldukça invaziv, morbidite ve mortalitesi bir tanı ve tarama testi için çok fazla ve maliyeti yüksek işlemlerdir. Tanı yöntemi olarak kullanılabilen test ucuz, güvenilir, noninvaziv ve tekrar edilebilir olmalıdır. Tüm bu sorunlar önce periferik damarlarda invaziv çalışmalara, kanda endotel disfonksiyonu ile ilişkili bir madde aranmasına ve nihayetinde periferik damarlarda noninvaziv yöntemlerin geliştirilmesine yol açmıştır.

Genel bilgiler kısmında endotel disfonksiyonu tanısında kullanılan invaziv ve noninvaziv testler hakkında detaylı bilgiler mevcuttur. Bu bölümde en sık kullanılan serum markerları ve noninvaziv testlerden de ABD yöntemi hakkında bilgiler mevcuttur. Günümüzde en sık kullanılan ve altın standart olarak tavsiye edilen noninvaziv yöntem ABD tekniğidir. Serum markerlarının endotel disfonksiyonu tanısında birbirlerine göre üstünlüğü literatürde net değildir.

Toplumdaki her bireyi taramak faydalı olur mu? Bu konuda yapılan çalışmalar tüm toplumu tarayacak yöntemlerin henüz bulunmadığını, en çok kullanılan ABD tekniğinde bile gözlemciler arasında farklı sonuçlar ortaya çıktığını, bunun tüm topluma uygulanması için daha fazla geliştirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Riskli bireyleri standardize edilmiş ve donanımlı cihazlarla geliştirilmiş yöntemlerle değerlendirmenin de umut verici olabileceğini savunan çalışmalar literatürde mevcuttur[71].

### **5.2.1. Akıma Bağlı Dilatasyon tekniği**

Vücuttaki periferik damarlar, damar duvarında oluşan mekanik strese genişleyerek fizyolojik bir yanıt oluştururlar. Esas olarak damar duvarının gerilmesi endotel hücre membranında kalsiyum ile aktive olan potasyum kanallarının açılmasına ve endotel hücrenin hiperpolarize olmasına neden olur[72-74]. Oluşan ortamda kalsiyumun hücre içine girişi kolaylaşır ve kalsiyum ile aktive olan NOS tarafından nitrik oksit üretilir. NO, ABD tekniğinin anahtar molekülüdür. Kısacası akıma bağlı dilatasyona çok büyük ölçüde NO neden olur[75, 76]. Bu konuda yapılan son çalışmalarda NO sentezi bloke edilen farelerde

dilatasyonun devam ettiği gözlenmiş ve aynı farelere indometazin vererek dilatasyonun gerçekleşmediği gözlenmiştir. Bu durum dilatasyonun küçük miktarlarda da olsa prostanoidler tarafından da desteklendiğini düşündürmektedir. Dilatasyon cevabına fazladan hesaba katılmayan enzim ve ürünlerin olduğu açıktır fakat bu cevabın klinik olarak endotel disfonksiyonu için anlamlı olmadığı düşünülmektedir[77, 78].

Akıma bağlı dilatasyon tekniği 1989 da Anderson ve ark. tarafından gösterildikten sonra Celermajer ve ark. öncülüğünde birçok yazar tarafından geliştirilmiştir. Günümüzde endotel disfonksiyonu tanısında en çok kullanılan, özgünlük ve özgüllüğü en yüksek yöntemlerden biridir.

1999 yılında Schroeder ve ark. 122 hastada koroner anjiyografi, myokard perfüzyon görüntülemesi, egzersiz elektrokardiografi(EKG) ve akıma bağlı dilatasyon tekniği kullanarak klinik olarak kardiyovasküler hastalıktan şüphelendiği hastaları değerlendirmiştir. Çalışma sonucunda brakial arter ABD tekniğinde özellikle % 4.5 değeri koroner arter hastalıkları tanısı için duyarlılık oranı, özgüllük oranı ve pozitif prediktif değeri sırasıyla % 71,% 81 ve% 95 olarak raporlamıştır. Aynı çalışmada egzersiz EKG ve göğüs ağrısına göre ABD tekniği daha spesifik olarak bildirilmiştir[79].

2000 yılında Neunteufl ve ark. 73 hastada ABD tekniğinde %10 değerinin koroner hastalıkları tahmin etmede %89 sensitivite %77 spesifitesi olduğunu göstermişlerdir[65].

2001 yılında Kuvın ve ark. 94 hastada ABD tekniğinin egzersiz myokard perfüzyon görüntülemesi yapılarak ortaya çıkan iskemik görüntü açısından %95 negatif prediktif değere sahip olduğu gözlenmiştir[80].

Faulx ve ark. 2003 yılında endotel fonksiyonlarının ölçümü ile ilgili yaptıkları literatür çalışmasında ABD tekniğinin en çok kullanılan ve en uygun teknik olduğunu iddia etmişlerdir[22].

2007 yılında Deanfield ve ark. endotel fonksiyonlarını ölçmek için kullanılan testlerle ilgili yazılarında ucuz, güvenilir, tekrar edilebilir, ölçümler arasında standardizasyona uygun yöntem olan ABD tekniğinin diğer yöntemlerden daha üstün olduğunu vurgulamışlardır[9].

Tüm bu bilgiler ışığında günümüzde ABD tekniğinin endotel disfonksiyonu tanısında çok büyük önemi olduğu aşikardır.



### 5.2.1.1. Teknik standartları ve ekipman

Ekg ile eş zamanlı gösterim yapabilen doppler özelliği olan dinamik olarak zaman takibi yapılabilen ultrasonografi ünitesi, 7.5 mhz veya 12 mhz lineer ultrasonografi probu, karanlık ve yeterince geniş bir oda, 20-24° oda sıcaklığı, hasta yatağı, kan basıncı ölçümü için sfingomanometre rutin olarak gerekli ekipmanlardır.

Genel olarak hastanın 12 saat boyunca aç olması, kahve ve sigara gibi semptomimetik etkili ajanları en az 8 saat süresince tüketmemiş olması, en az 8 saat süresince vazodilatatif ilaç kullanımının olmaması, en az 20 dakikalık supin pozisyonda istirahat edildikten sonra yapılması, bayanların menstrüasyon evresinde olmaması ve hastalara farklı seferlerde yapılan testlerin günün aynı saatinde yapılmaya dikkat edilmesi konusunda görüş birliği bulunmaktadır[71, 81].

En çok tartışılan probun 7.5 mhz veya 12 mhz olarak kullanımı olmuştur. Bu konudaki son öneriler 7.5 mhz prob derin arterleri görüntülemeye 12 mhz prob yüzeysel arterleri görüntülemeye kullanılması yönündedir[81]. Biz çalışmamızda 7.5mhz lineer prob kullandık.

En çok kullanılan şekliyle brakial arterden yapılan ölçümlerde manşonun ön kolda veya üst kolda olması ile ilgili yapılan çalışmada manşonun daha proksimale yerleştirilmesinin vazodilatasyon cevabını artıracakı düşünülmektedir. Aynı çalışmada proksimale yerleştirilen manşon ile maksimum vazodilatasyon cevabının ortalama 71 saniyede distale yerleştirilen manşonun maksimum vazodilatasyon cevabının ise ortalama 49 saniyede oluşabileceği belirtilmiştir[82].

Maksimum vazodilatasyon cevabının ne zaman oluşacağı ile ilgili olarak literatürde birçok çalışma mevcuttur. Çoğu yazar manşonun prokimal önkola yerleştirilip cubital fossanın 5-8 cm proksimalinden yapılan ölçümlerde maksimum vazodilatasyonun yaklaşık olarak 60.saniyede olduğunu belirtmişlerdir[71, 82, 83]. Bizim gözlemlerimizde de maksimum vazodilatasyon cevabı yaklaşık 60.saniyede oluştu.

ABD tekniği otomatik kol tutucu ve uygun yazılımlar kullanılmadığı zaman büyük oranda gözlemciye dayalı bir tekniktir. Bu nedenle bu konuda herhangi bir çalışma yapmadan ve tecrübe kazanmadan tekniği doğru kullanmak pek mümkün gözükmemektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada en az 100 adet testi uygulamadan tecrübe kazanılmasının zor olduğunu

ve mümkünse bu konuda kurs veren hekimlerden destek alınması gerektiği belirtilmiştir[71]. 2018 yılında başladığımız çalışma öncesindeki 6 ay sürecinde gönüllü olan sağlıklı doktorlara, ortopedi kliniğine yatan basit kırığı olan hastalara( falanks, metakarp, metatars..) onayları alınarak bu işlemi uygulayıp tecrübe kazandık. Çalışmaya başlarken hem literatür bilgilerine hakimdik hem de yeterli tecrübeyi kazanmıştık. Psödoartroz sebebiyle tarafımıza başvuran hastalara ABD tekniği uygulayıp sonuçlarımızı başka bir çalışmada yayınlamayı hedeflemekteyiz. Özetle bu tekniği birçok farklı konuda kullandık ve yeterli tecrübeye sahip olduk.

### **5.2.2.Nitrata bağlı dilatasyon tekniği(NBD)**

NBD tekniği için nitratın kullanımı gerektiğinden nitrat alımının komplikasyona sebep olacağı hastalarda ( hipotansif, kalp yetmezliği, kardiyovasküler hastalığı olanlar, ilaç almak istemeyen hastalar) bu teknik kullanılmamalıdır. Hem uzun kemik kırığı olan hastaların hipotansiyona meyilli olmaları hem de nitrata bağlı dilatasyon tekniğinin (endotelden bağımsız dilatasyon) bazı çalışmalarda prognostik değerinin olmadığı ifadelerinden çalışmamızda hiçbir hastaya nitrat vermedik.

Celermajer ve ark. 1993 yılında yaptıkları çalışmada nitratın hem sigara içenlerde hem de sağlıklı insanlarda vazodilatasyon yanıtı oluşturabildiğini belirtmişlerdir. Nitrata bağlı dilatasyon tekniğinde endotel disfonksiyonu olduğunda vazodilatasyonun daha az olacağını fakat bu azalmanın hafif-orta düzeyde olduğunu ifade etmişlerdir. ABD tekniğinde ise sigara içenlerde anlamlı bir fark oluştuğunu belirtmişlerdir[64].

Clarkson ve ark. 1996 yılında diyabetli ve sağlıklı insanlar üzerinde yaptıkları çalışmada hem diyabetli hastalarda hemde normal insanlarda nitratın önemli bir vazodilatör olduğunu belirtmişlerdir. NBD tekniğinin kardiyovasküler hastalıklar ve aterosklerotik hastalıkların öngörüsü hakkında önemli katkısı olmadığını belirtmişlerdir[84].

Ambrosini ve ark. 2017 yılında NBD ve ABD tekniklerinin literatürde araştırılmasıyla ilgili yayınladıkları meta-analizde ABD'nin her %1 değerinde azalması kardiyovasküler hastalık riskini %12 artırdığını fakat NBD'nin kardiyovasküler hastalık prognozunda önemli olduğunu belirten yeterli çalışma bulunmadığını belirtmişlerdir[18].

Nitrata bağlı dilatasyon tekniği ilk tarif edildiği günden bu yana kullanılan ve endotel disfonksiyonu hakkında bilgi veren bir yöntemdir. Literatürde NBD tekniğinin önemini belirten yeteri kadar çalışma yoktur. Nitrata bağlı düz kas gevşemesi temel mekanizma olup endotel disfonksiyonu olduğunda bu mekanizma zarar görmekte ve vazodilatasyon cevabı daha az olmaktadır. Fakat ABD tekniği kadar hassas sonuçlar vermemektedir. Belki de düz kasların eksojen nitrata verdiği yanıt ateroskleroz sürecinde daha geç bozulmakta veya daha az bozulmaktadır. Genel olarak endotelden bağımsız dilatasyon olarak bilinen bu teknik hasta popülasyonla sağlıklı popülasyon arasında her zaman anlamlı sonuç vermeyen, sensitivite ve spesifitesi ABD kadar yüksek olmayan ve en önemlisi endotel hasarının neden olacağı hastalıklarla ilişkili prognoz hakkında yeterli öngörüsü bulunmayan bir teknik olarak yorumlamaktayız.

**5.2.3.Damar çapı-sonuç ilişkisi:** İlk zamanlardan bu yana tartişılan bu konuda genel öneri brakial arterin 3mm'den küçük ve 6mm'den büyük olduğu durumlarda dilatasyon değişim yüzdesinin normal popülasyondan farklı olacağının göz önüne alınmasıdır. Ölçülen damarın genişliğinin normal popülasyondan daha büyük olduğu durumlarda (>6mm) maksimum dilatasyon değişim yüzdesinin gittikçe küçülmesi, damar genişliğinin küçük olduğu durumlarda ise değişim yüzdesinin daha yüksek olabileceği akılda tutulmalıdır[71]. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama brakial arter çapları yaklaşık 3.63 mm olarak ölçüldü. Maksimum çap genişliği 5.1 mm minimum çap genişliği 2.81 mm olarak ölçüldü. Küçük çaplı damarların daha iyi genişlediğine dair bir gözlemimiz olmadı fakat bu durum da hasta sayısının az olması ile ilgili olabilir. Literatürdeki bazı çalışmalarda yeterli sayıda hasta ile istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar çıkmıştır.

#### **5.2.4. ABD tekniğinin kısıtlamaları**

Noninvaziv bir yöntem olarak ABD tekniği, ultrasonografi eşliğinde yapıldığından göreceli bir yöntem olarak tartişılmaktadır. Ultrasonografi yapan hekimin tecrübesi ve uygulama sırasında kullanılan ekipmanın kalitesi tekniğin sonuçlarını doğrudan etkileyecek etmenlerdir.

Testin hangi bölgeden yapılması gerektiği ve bölgeler arasındaki değişimin sonuçları nasıl etkilediği ile ilgili çalışmalar literatürde mevcuttur. İlk olarak brakial arterden ölçümün

önerilmesiyle birlikte süperfisial femoral arter, radial arter, posterior tibial arter gibi birçok yerden ölçümlerle ilgili çalışmalar mevcuttur.

Testin kimlere yapılabileceği, ne zaman yapılacağı, açlık durumu, ilaç kullanımı, gün içerisinde diürinal değişim olup olmayacağı, sigara ve alkol kullanımından sonra ne kadar zaman geçmesi gerektiği ve teknik standart uygulamaları, teknikte hesaplanması gereken değerler ile ilgili literatürde oldukça fazla tartışma konusu mevcuttur.

Bizim pratiğimizde karşılaştığımız en önemli sorun tekniğin manuel yapıldığında hataya çok açık olmasıdır. Sürekli video ölçüm ile kayıt yapabilen bir cihaz en önemli ihtiyaçtır. Hastanın çok küçük bir hareketi testin sonuçlarını etkilemekte üstelik maksimum dilatasyonun olacağı zamanlarda karşılaşılan bu sorun ise ölçümü geçersiz yapabilmektedir. Bu durumda test sonlandırılmalı hasta yeniden 10 dakika istirahat etmeli ve ölçüm tekrarlanmalıdır.

Prob cihazının hastanın koluna uygun pozisyonda sabitlenebileceği sistemler geliştirilmiştir[26]. Buna rağmen literatürdeki çalışmaların çok büyük kısmında prob manuel olarak ayarlanmıştır.

### **5.2.5. Gözlemciler arası değişkenlik**

Celermajer ve ark. 1992'de 7 Mhz ultrasonografik cihazla brakial arterin anterior ve posterior duvarları arasında yapılan dikkatli ölçümlerde probun 0-2 mm kadar yanılabilirliğini bu da gözlemciler arasında kendi çalışmalarında %1-3 fark oluşturabileceğini belirtmişlerdir. Bu farklılığı anlamlı bir fark olarak bulmamışlardır[37].

Sorensen ve ark. 1995'de 40 sağlıklı gönüllü üzerinde farklı günlerde tekrar ederek yaptıkları çalışmada gözlemciler arasındaki farkı %1.8 bulmuş, bu sonucu düşük ve doğal olarak yorumlamışlardır[85].

Woodman ve ark. 2001'de yaptıkları yenilikçi bir çalışmada ABD tekniği için geliştirilmiş yazılımlar kullanmışlardır. Önceki çalışmalarda belirtilen gözlemciler arası değişkenliğin %1-3 değil aslında %28-33 olduğunu iddia etmişlerdir. Bazal çapın kendisinde yüzde olarak belirtilen bu değişimlerin aslında bazal çapın değişiminde yüzde olarak ifade edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Ayrıca bu oran farkının bazal çap ölçümü yaparken gözlemciler arasında farklılığın daha az olduğunu ama pik dilatasyon noktasında büyük farklılıklar

olduğunu düşünmüşlerdir. Bu tarz yazılımlarla bu sorunun önüne geçilebildiğini göstermişlerdir[86].

Lee ve ark. 2012 yılında yaptıkları çalışmada ABD tekniğine fiziksel kanunlar açısından yaklaşmışlardır. Teknikte kan akış viskozitesinin, kan akış hızının sonucu etkileyeceğini, ayrıca pik dilatasyonu yakalamanın çok zor olduğunu belirtmişlerdir. ABD tekniğini otomatik ölçüp, otomatik olarak hesaplayan ve bulunan sonuçları karşılaştırırken istatistiksel olarak Ancova yöntemini kullanan cihazlara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir[81].

Biz manuel teknik kullanarak tek hekim tarafından yapılan ölçümlerle yaptığımız çalışmada gözlemciler arası fark ile ilgili bir sonuca varmadık. Fakat tekniğin doğası gereği kol tutuculara bağlanan problemlerle ve otomatik yazılımlar kullanarak yapılan ölçümlerin daha hassas olacağı düşüncesindeyiz.



Resim 14: ABD tekniği önceden ayarlanmış ultrasonografi ünitesi ve kol tutucusu ile yapılabilir.

### **5.3.Endotel disfonksiyonu tanısında kullanılan serum markerları**

#### **5.3.1.Asimetrik dimetil arjinin sonuçları**

Literatürde Adma'nın normal değerinin sağlıklı popülasyonda en fazla 1.75 ( $\mu\text{mol/L}$ ) olarak tanımlanmıştır ve klinik olarak anlamlı değerlerde olması için 2.5 kat yükselmesi gerektiği savunulmuştur[64]. Bu konuda çok geniş bilgiler literatürde mevcut değildir. Bazı çalışmalarda Adma'nın 10 kat artmasının oksidatif stres ve kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Sınırlı bu bilgiler ışığında bizim çalışmamızda hastaların adma değerleri klinik olarak anlamlı düzeyde yükselmedi.

Literatürde adma ile endotel disfonksiyonu arasında güçlü bir ilişki olduğu birçok çalışmada mevcuttur[32]. Literatür verilerine göre bizim sonuçlarımızda adma değerlerinin başvuru anında daha yüksek 1.ay kontrolde daha düşük çıkmasını beklenirdi. Fakat çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 1.ay adma değerleri başvuru anına göre daha yüksek bulunmuştur. Bu çok dikkat çekici durum hem literatür ile hem ABD tekniğindeki sonuçlarımızla çelişkilidir. Bizim çalışmamızdan çıkan sonuç adma kırık nedeniyle takip edilen hastalarda endotel fonksiyonu ve kaynama kliniği için kullanışlı bir parametre değildir.

#### **5.3.2.Endotelin-1 sonuçları**

Literatürde sağlıklı bireylerin serum endotelin-1 normal düzeyi hakkında kabul gören ortak bir görüş olmasa da birçok çalışma 2.7 pg/ml üzerinde olmasının yüksek olduğunu savunmuştur[65, 66]. Bu bilgiler eşliğinde bizim çalışmamızda endotelin-1 seviyesi hem başvuru anından hem 1.ayda oldukça yüksek bulunmuştur. Ayrıca hastaların klinik olarak ve ABD tekniğindeki ölçümlere bakarak endotel fonksiyonlarının 1.ayda daha iyi olması beklenir ve endotelin-1 seviyesinin başvuru anından daha düşük olması beklenirken bizim çalışmamızda tam tersi bir durum gerçekleşmiştir. Bizim çalışmamızdan elde edilen sonuç endotelin-1 kırık nedeniyle takip edilen hastalarda endotel fonksiyonu ve kırık kliniğinin takibi açısından uygun bir parametre değildir.

#### **5.4.Endotel Disfonksiyonu Tedavisi**

Ateroskleroz sürecinin başlangıcı olarak görülen endotel hasarı geri çevrilebilir mi? Hastalıkların patogenezinde ilk basamaklarda yer alan endotel disfonksiyonu tedavide odaklanılması gereken bir durum mu? Endotel disfonksiyonu tedavisi için hangi yöntemler, ilaçlar kullanılmalıdır?

Endotel disfonksiyonu ilişkili olduğu hastalığın ilk aşaması olabildiği gibi, sigara kullanımı gibi farklı bir neden ile ortaya çıkıp hastalığın oluşmasında esas rolü oynamayabilir. Belki de tüm hastalıkların tedavisinde esas hedef hastalığı ortaya çıkaran değiştirilebilen faktörleri değiştirmek ve değiştirilemeyen faktörler için ilaç vb. alternatiflerle hastalığın ilerlemesini engellemek veya hastalığı tamamen şifa ile sonuçlandırmaktır. Bu bağlamda biz endotel disfonksiyonunun hastalığın ne aşamasında olduğunu belirlemenin tedavi seçimi için anahtar rol oynadığını düşünmekteyiz.

Endotel disfonksiyonunun hastalık ortaya çıkmadan tanınması hayati öneme sahiptir. Literatürdeki birçok yazar aslında uygun bir yöntemin oluşması halinde geniş popülasyonları taramanın faydalı olacağını düşünmektedir. Bu görüşten yola çıkarak biz endotel disfonksiyonu fark edildiğinde uygun tedavisini planlamanın doğru olduğunu düşünüyoruz.

##### **5.4.1.Tedavi Seçenekleri**

Endotel disfonksiyonu tedavisi kimlere ve nasıl yapılmalı soruları halen geçerliliğini korumaktadır. Son zamanlarda oldukça popüler olan bu konuda çok sayıda tedavi seçeneği ile ilgili literatürde yayınlar bulunmaktadır. Genellikle eşlik eden hastalıklar ile beraber değerlendirilen bu durum ek hastalığı olmayan kişilerde veya hastalığın erken aşamalarında fark edilmesi bizce tedavinin en başarılı adımı olacaktır.

#### **5.4.1.1.Fiziksel Aktivite**

Fiziksel aktivite sağlıklı bir yaşam için olmazsa olmaz bir uğraştır. Kilo kontrolü, kas kitlesinin korunması, antioksidan dengesi, kolesterol dengesi, kan şekeri ve kan basıncı gibi birçok hayati olayın sağlıklı aralıklarda olması için egzersizin yeteri kadar yapılması gerekir.

Fiziksel aktivitenin ne kadar olması ile ilgili farklı görüşler olsa da genel görüşler haftada 3 gün en az yarım saat spor amaçlı yürüyüş yapmak, haftada 150 dakikadan fazla antrenman, yürüyüş yapmak şeklinde belirtilir.

Hambreck ve ark. 1998'de kalp yetmezliği olan ve sağlıklı olan insanlardan oluşan bir grup üzerinde yaptıkları çalışmada düzenli yapılan aerobik egzersizin uzun dönemde kalp yetmezliği olan hastaların iskelet kaslarında mikrovasküler yapıları iyileştirdiği, endotel fonksiyonlarını artırdığını gözlemlemişlerdir[67].

Beck ve ark. 2013'te 12 hafta boyunca haftada en az 3 gün 30 dakikada yapılan aerobik egzersizin endotel fonksiyonlarını iyileştirdiğini ileri sürmüşlerdir[68].

Leoni ve ark. 2014'te yaptıkları literatür incelemesinde erektil disfonksiyonun endotelial hasara bağlı bir vasküler hastalık olduğunu, fiziksel aktivitenin ve kilo kontrolünün iyi olmasının endotel fonksiyonlarını iyileştirdiğini, erektil fonksiyonları artırdığını belirtmişlerdir[69].

Fiziksel aktivitenin endotel disfonksiyonu tedavisi için oldukça değerli olduğunu düşünmekteyiz. Tüm sağlıklı insanların ve mümkün olan her hastanın düzenli olarak aerobik egzersiz yapmasını önermekteyiz.

#### **5.4.1.2.C Vitamini**

Taddei ve ark 1998'de intraarteriyel C vitamini uygulamasının fizyolojik dozların üstünde verildiğinde işe yarayabileceğini belirtmişlerdir[70].

Duffy ve ark. 2001'de 1 ay boyunca oral yoldan 500 mg askorbik asit tedavisinin endotel fonksiyonlarını iyileştirmede işe yaramadığını bunun ancak fizyolojik dozun üstünde verilmesiyle oluşabileceğini belirtmişlerdir[71].

Abdollahzad ve ark. 2009'da 250 mg 12 haftalık askorbik asit tedavisinin lipit profili ve endotel fonksiyonlarını iyileştirici etkisi olduğunu belirtmişlerdir[72].



Askorbik asit vücutta oksidatif stresi azaltır, kollajen yapımı gibi birçok anabolik olayda rol alır. Nitrik oksidin biyoyararlanımının antioksidanlarla artacağı bilinmektedir. C vitaminin endotel fonksiyonlarını iyileştireceğini düşünmekteyiz fakat uygulamasının nasıl olacağı (oral, intraarteriyel, intravenöz?) veya hangi dozda ne kadar süreyle kullanılması gerektiği ile ilgili literatürde yüksek kanıt düzeyinde bilgi yer almamaktadır.

#### **5.4.1.3.E Vitamini**

Simons ve ark. 1998'de 3 hafta süresince günlük 1000 IU(international unit) E vitamini kullanımının endotel fonksiyonları üzerinde orta dönemde etkili olmayacağını iddia etmişlerdir[73].

Mah ve ark. 2013'te e vitaminin, yemek sonrası oluşan hiperlipidemisinin lipit peroksidasyonu ile artırdığı oksidatif stresi azaltabileceğini ifade etmişlerdir[74].

Tokoferoller lipit peroksidasyonunu azaltarak oksidan stresi azaltan antioksidan grubu moleküllerdir. E vitamininin diyetle yeterince yer almasının endotel disfonksiyonunu önleyebileceğini düşünmekteyiz. Gerçekleşmiş endotel disfonksiyonuna sadece E vitamini tedavisinin hangi dozda ne kadar süreyle ve hangi yoldan verilmesi gerektiği ile ilgili yeterince çalışma olmamakla beraber işe yarayıp yaramadığı ile ilgili de yeterli kanıt literatürde mevcut değildir.

#### **5.4.1.4.Statinler**

Statinler 3-hidroksi-3-metil glutaril koenzim A(HMG-CoA) redüktaz inhibisyonu yaparak serum kolesterol seviyesini düşüren ilaçlardır. Esas olarak hiperkolesterolemi durumunda kullanılan bu ilaçların endotel disfonksiyonu tedavisinde kullanımı ile ilgili birçok çalışma literatürde mevcuttur.

Egashira ve ark. 1994'te statin kullanımının koroner ve periferik arterlerde endotel bağımlı dilatasyonu iyileştirdiklerini ifade etmişlerdir[75].

John ve ark. 2001'de yaptıkları çalışmada statin kullanımının endotel disfonksiyonunu iyileştirici etkisini ilginç bir şekilde sadece lipit seviyesini düşürerek olmadığını lipit etkisinden bağımsız olarak oksidatif stresi de azaltarak pleiotropik etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir[76].

Lahera ve ark. 2007’de statinlerin lipid düşürücü etkilerinden bağımsız olarak birçok faydalarının olduğunu belirtmişlerdir. Aterosklerotik plak stabilitesini sağlamaları, antitrombojenik etkileri olduğunu, endotel fonksiyonlarını iyileştirdiklerini belirtmişlerdir. Lipid düşürücü etkiden bağımsız olan faydalarını pleitropik etki olarak tanımlamışlardır.

Heeba ve ark. 2007’de insan umbilikal veninden toplanan endotel hücrelerinin kültürde çoğaltılması sonucunda yaptıkları çalışmada statinlerin NO biyoyararlanımını artırarak endotel disfonksiyonu tedavisinde işe yaradıklarını belirtmişlerdir[77].

Tousoulis ve ark. 2010’da statinlerin normal kolesterol seviyesi olan hastalarda da endotel disfonksiyonu tedavisinde kullanılabileceklerini belirtmişlerdir[78].

Schneider ve ark. 2011’de endotel disfonksiyonunda statin kullanımı ile ilgili yaptıkları çalışmada statinlerin dislipidemi olduğunda kullanımının çok iyi sonuçlar verdiğini fakat dislipidemi olmadan sadece endotel disfonksiyonu tedavisinde kullanımının tartışmalı olduğunu ifade etmişlerdir[79].

Lipid hastalıkları sebebiyle oluşmuş endotel disfonksiyonunda tedavi olarak statinlerin kullanımı oldukça caziptir. Literatürdeki diğer çalışmalarda da verimli sonuçlar alındığı gözlenmiştir. Lipid hastalığı olmadan ortaya çıkan endotel disfonksiyonu tedavisinde statin kullanımı ile ilgili her ne kadar destekleyen mevcut yayınlar olsa da kesin kanıt bulunmamaktadır.

Biz günlük pratiğimizde travma sebebiyle başvuran hastaların açlık kan profiline mutlaka detaylı bir inceleme yapıyoruz. Kan şekeri, kan lipid profili, metabolik hastalıklar açısından gerekli incelemelerimiz sonucunda multidisipliner olarak farklı birçok bölümden görüş veya tedavi önerisi alıyoruz. Hem ameliyat öncesi hem ameliyat sonrasında önerilen tedavileri uyguluyoruz. Lipid hastalıklarında uygun görülen statin tedavisinin literatür bilgileri ışığında işe yarayacağını düşünüyoruz.

#### **5.4.1.5.ACE( Angiotensin Converting Enzyme ) İnhibitörleri**

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibisyonu yoluyla başta hipertansiyon olmak üzere kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaç grubudur. Esas olarak anjiotensin 2’ye dönüşümü engelleyen bu ilaç grubu, NADPH oksidaz üretimini azaltıp endotel tarafından serbest oksijen ürünlerinin üretimin engeller tüm bu etkiler sonucunda vazokonstriksiyonu

öneriler. Anjiotensin 2'nin olumsuz etkilerini engelleyip nihayetinde NO biyoyararlanımını artırır[80].

ACE inhibitör grubundan birçok ilaç endotel ile ilgili çalışmalarda kullanılmış olup literatürde lisinopril, quinapril, perindopril, zofenopril, ramipril ve daha birçok ilaç farklı çalışmalarda veya aynı çalışmada karşılaştırma amaçlı kullanılmıştır. Her ilaç için önerilen doz ve kullanım süreleri endotel fonksiyonlarını iyileştirme açısından farklı olarak bildirilmiştir.

Esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda cilazaprilin 2 yıl boyunca kullanılmasını, lisinoprilin 3 yıl boyunca kullanılmasını, perindopril'in 4 mg 6 ay boyunca kullanılmasının ABD değerlerini artırdığı ve endotel fonksiyonlarını iyileştirdiğini belirten çalışmalar mevcuttur [81-83]

Hlubocka ve ark. 2002 yılında 44 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 22 orta şiddette hipertansif hastada 3 aylık quinapril tedavisinin ardından endotelin-1 seviyesinin anlamlı olarak düştüğünü gözlemlemişlerdir. Yazar ACE inhibitörlerinin hem antihipertansif etkisinin hemde başka vazoprotektif etkilerle endotel disfonksiyonunu iyileştirdiğini ileri sürmüştür[21].

Bu ilaç grubunun özellikle esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda kırık olduğu andan itibaren yeterli doz ve süreyle kullanılması kardiyologlar ile görüşülerek önerilebilir.

#### **5.4.1.6.Diğer tedavi seçenekleri**

B blokörler ve özellikle 3.jenerasyon selektif B reseptör blokörü olan nebivolol, PPAR gama agonistleri tiazolidindionlar, folik asit, L-arjinin, sülfoprofan, pridoksamin, ksantin oksidaz inhibitörleri, d vitamini gibi birçok yeni molekülün endotel fonksiyonlarını iyileştirdikleri ile ilgili literatürde yayınlar mevcuttur [80, 84, 85]

## 6.SONUÇ

Çalışmamız sonucunda endotel disfonksiyonu ve kırık kaynamaması arasında net bir ilişki bulamadık. Ancak bu ilişkinin tam olarak ortaya konulması için aynı kırık tipinde benzer profil ve yaştaki yeterli sayıda hastanın aynı cerrahi teknik ve tespit ile tedavi edilmesi gerekmektedir. Sonuçta kaynamayan 20 hastanın oluşacağı yaklaşık 200 hastalık bir popülasyona ihtiyaç vardır.

Uzun kemik kırıklarının vücutta şiddetli bir inflamasyona sebep olduğunu bunun sonucunda endotel disfonksiyonu oluştuğunu düşünüyoruz. Kırık nedeniyle takip edilen hastalar için adma ve endotelin-1 moleküllerinin endotel disfonksiyonu tanısı ve takibinde uygun moleküller olmadığını düşünüyoruz. Aynı zamanda kırık nedeniyle takip edilen hastalarda inflamatuvar parametrelerin birçoğunu endotel disfonksiyonu tanısında kullanmamak gerekmektedir.

Gelecekte endotel disfonksiyonu popülarlığını yitirmeyecektir. Bu konu birçok tipte hastalığın etyopatogenezinde araştırılması gereken bir konudur. Özellikle mikrovasküler patolojilerle oluştuğu düşünülen avasküler nekroz, tendinit, yaşla beraber ortaya çıkan dejeneratif kas-tendon problemlerinin bu konu ile ilişkisi araştırılmaya değer konulardır.

Sonuçta endotel disfonksiyonu, ilişkili olduğu hastalıklar için hem başlangıç hem sonuç aşamasında ortaya çıkabilen, erken farkedilmesi ve mümkünse tedavisi planlanması gereken bir durumdur.

## 7..KAYNAKLAR

1. Furchgott, R.F. and J.V. Zawadzki, *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine*. *nature*, 1980. **288**(5789): p. 373-376.
2. Ludmer, P.L., et al., *Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries*. *New England Journal of Medicine*, 1986. **315**(17): p. 1046-1051.
3. Celermajer, D.S., *Endothelial Dysfunction: Does It Matter? Is It Reversible?* *Journal of the American College of Cardiology*, 1997. **30**(2): p. 325-333.
4. Poredoš, P., *State-of-the-art review: endothelial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis*. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2001. **7**(4): p. 276-280.
5. Anderson, T.J., *Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans*. *Journal of the American College of Cardiology*, 1999. **34**(3): p. 631-638.
6. Kubes, P., M. Suzuki, and D. Granger, *Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1991. **88**(11): p. 4651-4655.
7. Le Brocq, M., et al., *Endothelial dysfunction: from molecular mechanisms to measurement, clinical implications, and therapeutic opportunities*. *Antioxid Redox Signal*, 2008. **10**(9): p. 1631-74.
8. Godo, S. and H. Shimokawa, *Endothelial Functions*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017. **37**(9): p. e108-e114.
9. Deanfield, J.E., J.P. Halcox, and T.J. Rabelink, *Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance*. *Circulation*, 2007. **115**(10): p. 1285-95.
10. Munzel, T., et al., *Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction*. *Ann Med*, 2008. **40**(3): p. 180-96.
11. Cahill, P.A. and E.M. Redmond, *Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health*. *Atherosclerosis*, 2016. **248**: p. 97-109.
12. Maamoun, H., et al., *Endoplasmic Reticulum Stress: A Critical Molecular Driver of Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disturbances Associated with Diabetes*. *Int J Mol Sci*, 2019. **20**(7).
13. Bonetti, P.O., L.O. Lerman, and A. Lerman, *Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003. **23**(2): p. 168-75.
14. Smedlund, K., M. Bah, and G. Vazquez, *On the role of endothelial TRPC3 channels in endothelial dysfunction and cardiovascular disease*. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry- Cardiovascular & Hematological Agents)*, 2012. **10**(3): p. 265-274.
15. Wolf, F.I., et al., *Magnesium deficiency and endothelial dysfunction: is oxidative stress involved?* *Magnesium research*, 2008. **21**(1): p. 58-64.
16. Baselet, B., et al., *Pathological effects of ionizing radiation: endothelial activation and dysfunction*. *Cell Mol Life Sci*, 2019. **76**(4): p. 699-728.
17. Vinchi, F. and E. Tolosano, *Therapeutic approaches to limit hemolysis-driven endothelial dysfunction: scavenging free heme to preserve vasculature homeostasis*. *Oxid Med Cell Longev*, 2013. **2013**: p. 396527.
18. Ambrosino, P., et al., *Clinical assessment of endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis*. *Intern Emerg Med*, 2017. **12**(6): p. 877-885.

19. Landmesser, U. and H. Drexler, *The clinical significance of endothelial dysfunction*. Current opinion in cardiology, 2005. **20**(6): p. 547-551.
20. Taddei, S., et al., *Endothelial dysfunction in hypertension*. J Cardiovasc Pharmacol, 2001. **38 Suppl 2**: p. S11-4.
21. Hlubocka, Z., et al., *Circulating intercellular cell adhesion molecule-1, endothelin-1 and von Willebrand factor-markers of endothelial dysfunction in uncomplicated essential hypertension: the effect of treatment with ACE inhibitors*. J Hum Hypertens, 2002. **16**(8): p. 557-62.
22. Faulx, M.D., A.T. Wright, and B.D. Hoit, *Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning*. American Heart Journal, 2003. **145**(6): p. 943-951.
23. Widlansky, M.E., et al., *The clinical implications of endothelial dysfunction*. Journal of the American College of Cardiology, 2003. **42**(7): p. 1149-1160.
24. Horvath, B., et al., *Measurement of von Willebrand factor as the marker of endothelial dysfunction in vascular diseases*. Experimental & Clinical Cardiology, 2004. **9**(1): p. 31.
25. Thuillez, C. and V. Richard, *Targeting endothelial dysfunction in hypertensive subjects*. J Hum Hypertens, 2005. **19 Suppl 1**: p. S21-5.
26. Ghiadoni, L., et al., *Non-invasive diagnostic tools for investigating endothelial dysfunction*. Current pharmaceutical design, 2008. **14**(35): p. 3715-3722.
27. Pericleous, C., I. Giles, and A. Rahman, *Are endothelial microparticles potential markers of vascular dysfunction in the antiphospholipid syndrome?* Lupus, 2009. **18**(8): p. 671-675.
28. Alba, A.C., et al., *Are endothelial progenitor cells a prognostic factor in patients with heart failure?* Expert review of cardiovascular therapy, 2012. **10**(2): p. 167-175.
29. Agostini, S. and V. Lionetti, *New insights into the non-hemostatic role of von Willebrand factor in endothelial protection*. Can J Physiol Pharmacol, 2017. **95**(10): p. 1183-1189.
30. Gawrys, J., et al., *Interactions between the Cyclooxygenase Metabolic Pathway and the Renin-Angiotensin-Aldosterone Systems: Their Effect on Cardiovascular Risk, from Theory to the Clinical Practice*. Biomed Res Int, 2018. **2018**: p. 7902081.
31. Iglarz, M. and M. Clozel, *Mechanisms of ET-1-induced endothelial dysfunction*. J Cardiovasc Pharmacol, 2007. **50**(6): p. 621-8.
32. AYDIN, M., F. Armutçu, and M. YİĞİTOĞLU, *Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA) Metabolizması*. International Journal of Basic and Clinical Medicine, 2013. **1**(1): p. 61-66.
33. Fleisch, A., *Les reflexes nutritifs ascendants producteurs de dilatation arterielle*. Arch Int Physiol, 1935. **41**: p. 141-147.
34. Abboud, F.M. and J.W. Eckstein, *Comparative changes in segmental vascular resistance in response to nerve stimulation and to norepinephrine*. Circulation research, 1966. **18**(3): p. 263-277.
35. Heistad, D., F. Abboud, and J. Eckstein, *Vasoconstrictor response to simulated diving in man*. Journal of Applied Physiology, 1968. **25**(5): p. 542-549.
36. Anderson, E.A. and A.L. Mark, *Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans*. Circulation, 1989. **79**(1): p. 93-100.
37. Celermajer, D.S., et al., *Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis*. The lancet, 1992. **340**(8828): p. 1111-1115.

38. Aslan, A., *Elektromanyetik alanın kırık iyileşmesine etkisi: sıçanlarda deneysel çalışma*. 2008, SDÜ Tıp Fakültesi.
39. BK, A., *Pentoksifilin kullanımının kırık iyileşmesi üzerine etkisinin ratlarda incelenmesi, Uzmanlık tezi, İstanbul: Sağlık Bakanlığı Baltalimanı Metin Sabancı Kemik Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği*, 2007.
40. Balcı, V., *Alt Ekstremitte Kırıklarının Plak ile Biyolojik Tespiti*. Uzmanlık Tezi, ğiĒli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi., Ēstanbul, 2005.
41. Megas, P., *Classification of non-union*. *Injury*, 2005. **36 Suppl 4**: p. S30-7.
42. Shibuya, N., et al., *Factors associated with nonunion, delayed union, and malunion in foot and ankle surgery in diabetic patients*. *J Foot Ankle Surg*, 2013. **52(2)**: p. 207-11.
43. Lynch, J.R., *<Femoral\_Nonunion\_\_Risk\_Factors\_and\_Treatment.6.pdf>*. *ournal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 2008. **16**.
44. ZiroĒlu, N. and G. Huri, *Femur Şaft kaynamama*. *TOTBID Dergisi*, 2017. **16(6)**.
45. Pountos, I., et al., *Fracture non-union: Can biomarkers predict outcome?* *Injury*, 2013. **44(12)**: p. 1725-32.
46. Taitsman, L.A., et al., *Risk factors for femoral nonunion after femoral shaft fracture*. *J Trauma*, 2009. **67(6)**: p. 1389-92.
47. Santolini, E., R. West, and P.V. Giannoudis, *Risk factors for long bone fracture non-union: a stratification approach based on the level of the existing scientific evidence*. *Injury*, 2015. **46**: p. S8-S19.
48. Wu, K.J., et al., *The risk factors of nonunion after intramedullary nailing fixation of femur shaft fracture in middle age patients*. *Medicine (Baltimore)*, 2019. **98(29)**: p. e16559.
49. Calori, G.M., et al., *Classification of non-union: Need for a new scoring system?* *Injury*, 2008. **39**: p. S59-S63.
50. Brinker, M.R., et al., *The devastating effects of tibial nonunion on health-related quality of life*. *J Bone Joint Surg Am*, 2013. **95(24)**: p. 2170-6.
51. Beng, K. and A. Aybar, *Kaynamama sınıflaması*. *TOTBID Dergisi*, 2017. **16(6)**.
52. Alkhwashki, H.M., *Shock wave therapy of fracture nonunion*. *Injury*, 2015. **46(11)**: p. 2248-52.
53. Elster, E.A., *<Extracorporeal\_Shock\_Wave\_Therapy\_for\_Nonunion\_of.1 (1).pdf>*. *J Orthop Trauma* 2010. **24**.
54. Giannotti, S., et al., *Atrophic femoral nonunion successfully treated with teriparatide*. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2013. **23 Suppl 2**: p. S291-4.
55. Jain, A.K. and S. Sinha, *Infected nonunion of the long bones*. *Clin Orthop Relat Res*, 2005(431): p. 57-65.
56. Jingushi, S., et al., *Low-intensity pulsed ultrasound treatment for postoperative delayed union or nonunion of long bone fractures*. *J Orthop Sci*, 2007. **12(1)**: p. 35-41.
57. Kanellopoulos, A.D. and P.N. Soucacos, *Management of nonunion with distraction osteogenesis*. *Injury*, 2006. **37 Suppl 1**: p. S51-5.
58. Lu, C., et al., *Effect of age on vascularization during fracture repair*. *Journal of Orthopaedic Research*, 2008. **26(10)**: p. 1384-1389.
59. Soucacos, P.N., et al., *Vascularised bone grafts for the management of non-union*. *Injury*, 2006. **37 Suppl 1**: p. S41-50.

60. Hawkins, L.G., *Fractures of the neck of the talus*. Orthopedic Trauma Directions, 2010. **8**(01): p. 27-32.
61. Kawamura, K. and K.C. Chung, *Treatment of scaphoid fractures and nonunions*. The Journal of hand surgery, 2008. **33**(6): p. 988-997.
62. Mathews, V. and M.E. Cabanela, *Femoral neck nonunion treatment*. Clinical Orthopaedics and Related Research®, 2004. **419**: p. 57-64.
63. Dimitriou, R., et al., *Genetic predisposition to non-union: Evidence today*. Injury, 2013. **44**: p. S50-S53.
64. BUĞDAYCI, G. and E. SERİN, *Asimetrik Dimetilarginin (ADMA)*. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi, 2005. **7**(2): p. 36-41.
65. IRMAWATI, L.N., *KADAR ENDOTELIN-1 SERUM SEBAGAI PREDIKTOR KEJADIAN KARDIOVASKULAR MAYOR (KKM) PADA PASIEN INFARK MIOKARD AKUT*. 2019, Universitas Gadjah Mada.
66. Mağden, K. and T. Bezgin, *Esansiyel hipertansiyonlu bireylerde endotel disfonksiyonu biyobelirteçleri olarak NO, endotelin ve microalbümünüri*. Kocaeli Tıp Dergisi, 2020. **9**(2): p. 59-67.
67. Hambrecht, R., et al., *Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure*. Circulation, 1998. **98**(24): p. 2709-2715.
68. Beck, D.T., et al., *Exercise training improves endothelial function in young prehypertensives*. Experimental Biology and Medicine, 2013. **238**(4): p. 433-441.
69. Leoni, L.A., et al., *Physical activity on endothelial and erectile dysfunction: a literature review*. Aging Male, 2014. **17**(3): p. 125-30.
70. Taddei, S., et al., *Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension*. Circulation, 1998. **97**(22): p. 2222-2229.
71. Duffy, S.J., et al., *Effect of ascorbic acid treatment on conduit vessel endothelial dysfunction in patients with hypertension*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2001. **280**(2): p. H528-H534.
72. Abdollahzad, H., et al., *Effect of vitamin C supplementation on oxidative stress and lipid profiles in hemodialysis patients*. International journal for vitamin and nutrition research, 2009. **79**(56): p. 281-287.
73. Simons, L., et al., *Vitamin E ingestion does not improve arterial endothelial dysfunction in older adults*. Atherosclerosis, 1999. **143**(1): p. 193-199.
74. Mah, E., et al., *Supplementation of a  $\gamma$ -tocopherol-rich mixture of tocopherols in healthy men protects against vascular endothelial dysfunction induced by postprandial hyperglycemia*. The Journal of nutritional biochemistry, 2013. **24**(1): p. 196-203.
75. Egashira, K., et al., *Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia*. Circulation, 1994. **89**(6): p. 2519-2524.
76. John, S., et al., *Rapid improvement of nitric oxide bioavailability after lipid-lowering therapy with cerivastatin within two weeks*. Journal of the American College of Cardiology, 2001. **37**(5): p. 1351-1358.
77. Heeba, G., et al., *Adverse balance of nitric oxide/peroxynitrite in the dysfunctional endothelium can be reversed by statins*. Journal of cardiovascular pharmacology, 2007. **50**(4): p. 391-398.



78. Tousoulis, D., et al., *Novel therapeutic strategies targeting vascular endothelium in essential hypertension*. Expert opinion on investigational drugs, 2010. **19**(11): p. 1395-1412.
79. Schneider, M.P., et al., *Effects of statin treatment on endothelial function, oxidative stress and inflammation in patients with arterial hypertension and normal cholesterol levels*. Journal of hypertension, 2011. **29**(9): p. 1757-1764.
80. Briasoulis, A., et al., *Endothelial dysfunction and atherosclerosis: focus on novel therapeutic approaches*. Recent patents on cardiovascular drug discovery, 2012. **7**(1): p. 21-32.
81. Schiffrin, E.L. and L.-Y. Deng, *Comparison of effects of angiotensin I-converting enzyme inhibition and  $\beta$ -blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients*. Hypertension, 1995. **25**(4): p. 699-703.
82. Anderson, T.J., et al., *Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study)*. Journal of the American College of Cardiology, 2000. **35**(1): p. 60-66.
83. Ghiadoni, L., et al., *Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function*. Hypertension, 2003. **41**(6): p. 1281-1286.
84. Pasini, A.F., et al., *Nebivolol decreases oxidative stress in essential hypertensive patients and increases nitric oxide by reducing its oxidative inactivation*. Journal of hypertension, 2005. **23**(3): p. 589-596.
85. Calnek, D.S., et al., *Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  ligands increase release of nitric oxide from endothelial cells*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2003. **23**(1): p. 52-57.