

Denerve sıçan femurunda hiperbarik oksijen tedavisinin kırık iyileşmesi üzerine etkisi

The effect of hyperbaric oxygen therapy on improvement of fracture in denervated rat femur

Tuncel Ş¹ Ozan F² Aydın F³ Yıldız H⁴ Bora O A⁵

¹Foça Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Karaman Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Karaman, Türkiye

³Özel Neoks Hiperbarik Oksijen Tedavi Merkezi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp, İzmir, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Makine Mühendisliği Bölümü, İzmir, Türkiye

⁵İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Özet

Amaç: Oluşturulan deney grupları ile sıçan femurunda siyatik sinir defektinin kırık iyileşmesine olan etkisi ile birlikte hiperbarik oksijen (HBO) tedavisinin sinir defekti varlığında kırık iyileşmesi üzerine olan etkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Yirmi bir adet Wistar albino cinsi sıçan üç gruba randomize edildi. Kontrol grubundaki sıçanlara Grup 1 (n=7) femur kırığı oluşturulup intramedüller tespit uygulanırken, Grup 2 (n=7) sıçanlarda femur kırığı ve intramedüller tespit sonrası siyatik sinir defekti oluşturuldu, Grup 3 (n=7) sıçanlarda ise femur kırığı, intramedüller tespit ve siyatik sinir defekti sonrası HBO tedavisi uygulandı. Dördüncü hafta sonunda sıçanların kırık femurlarının kallus alanları ölçülüp biyomekanik test yöntemi ile incelendi.

Bulgular: Üçüncü grubun kallus dayanımı ortalaması, 2. grup kallus dayanımı ortalamasından yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05). 2. grup kallus dayanımı ortalamasının, 1. grup kallus dayanımı ortalamasından düşük olduğu ve bu farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır (p<0.05). 1.grup kırık kemiklerin sertlik, elastisite modülü, enerji depolama kabiliyeti, burulma momenti ve eğilme momenti ortalama değerleri, 2.grup kırık kemiklerinkinden yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık; sertlik, burulma momenti ve eğilme momenti ortalama değerleri arasında bulunmuştur (p<0.05).

Sonuç: Sinir yaralanması kırıkta mekanik olarak dayanıksız ve güçsüz kallus oluşumuna sebep olmaktadır. HBO tedavisi ile sinir yaralanmasının, mekanik özellikleri de dahil olmak üzere kırık iyileşmesi üzerine olumsuz etkisi sınırlanabilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Biyomekanik, denervasyon, hiperbarik oksijen tedavisi, aksiyel yüklenme, sıçan, kırık iyileşmesi.

Summary

Objective: In this study, the effect of the sciatic nerve defect in rat femurs on the improvement of the fracture, as well as the effect of hyperbaric oxygen therapy (HBO) on the healing of fracture in the presence of a nervous defect was investigated in pooled experimental groups.

Materials and Methods: Twenty-one Wistar albino rats were randomized into three groups. In a control group of rats (Group 1) (n=7), a femur fracture was formed and intramedullary fixation was applied. In Group 2, (n=7) the sciatic nerve defect in rats was formed after a femur fracture and intramedullary fixation was performed. In Group 3 (n=7) HBO therapy was administered in rats after a femur fracture, intramedullary fixation and sciatic nerve defect were formed. At the end of four weeks the callus areas of fractured femurs were measured and examined through biomechanical test method.

Yazışma Adresi: Fırat OZAN

Karaman Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği,
Karaman, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 16.02.2012 Kabul Tarihi: 02.11.2012

Results: The mean of the callus strength in group 3 was higher than in group 2 and a statistically significant difference was found between them ($p>0.05$). The mean of the callus area in group 2 was lower than in group 1, therefore this difference was statistically significant ($p<0.05$). Although the mean values of stiffness, elasticity module, energy storing capacity, twisting moment and bending moment in the broken bones of group 1 were higher than in the broken bones of group 2, a statistically significant difference was found among them in terms of mean values of stiffness, twisting moment and bending moment ($p<0.05$).

Conclusion: Nerve injury causes formation of mechanically nondurable and weak callus in a fracture. Nerve injury with HBO therapy, including its mechanical features, has a negative effect on improvement of the fracture.

Key Words: Biomechanics, denervation, hyperbaric oxygen therapy, axial loading, rats, fracture healing.

Giriş

Kemiğin devamlılığı bozulduğu andan itibaren, kemik bütünlüğünü sağlamak üzere olaylar zinciri başlar ve kırık iyileşmesi karmaşık birtakım hücresel ve biyokimyasal süreçler sonunda gerçekleşir. Bu süreçler birçok faktör tarafından uyarılarak kırık iyileşmesi olumlu ya da olumsuz yönde etkilenebilmektedir (1,2). Bu faktörlerden biri olan hiperbarik oksijen tedavisinin (HBO) kırık iyileşmesi ve kemik rejenerasyonu üzerine etkisi ile ilgili yapılmış çalışmalarda insan osteoblastlarının proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu sağladığı saptanmıştır (3). Santral sinir sistemi veya periferik sinir sistemi de kemiğin büyümesi ve yeniden yapılanmasında önemli bir etkiye sahiptir. Kırık iyileşmesi ve kemiğin yeniden şekillenmesinde periferik sinir sisteminin önemine ilişkin yapılan çalışmalarda; normal kırık iyileşmesi için periostal innervasyonun gerekli olduğu, innervasyon kayıplarının kallus oluşumunu etkilediği ve kırık iyileşmesinde gecikmeye yol açtığı gösterilmiştir (4-6).

Bu çalışmada, oluşturulan deney grupları ile sıçan femurunda siyatik sinir defektinin kırık iyileşmesine olan etkisi ile birlikte HBO tedavisinin sinir defekti varlığında kırık iyileşmesi üzerine olan etkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya başlamadan önce Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurul onayı (13.3.2008; Sayı: 2008-14) alındı. Çalışmada ağırlıkları 240-300 gr arasında değişen 5 aylık 21 adet erkek Wistar albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar deney süresince 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamda, oda sıcaklığı 21°C kafeslerde tutuldu. Deney hayvanlarına çalışma boyunca serbest su ve yemek erişim olanağı sunuldu.

Sıçanlar üç gruba randomize edildi. Kontrol grubunu oluşturan Grup-1 (n=7) sıçanlarda femur kırığı oluşturulup intramedüller tespit yapıldı. Grup-2 (n=7) sıçanlarda femur kırığı ve intramedüller tespit sonrası siyatik sinir defekti oluşturuldu. Grup-3 (n=7) sıçanlarda ise femur kırığı, intramedüller tespit ve siyatik sinir defekti sonrası HBO tedavisi uygulandı. Tüm sıçanlara profilaktik amaçlı ameliyattan iki saat önce intramusküler

50 mg/kg tek doz sefazolin sodyum (Sefazol®, Mustafa Nevzat İlaç Sanayi, İstanbul) uygulandı ve ameliyat sonrası üç gün devam edildi. Sıçanlara intramusküler 10 mgr/kg ketamin hidroklorür (Ketalar®, Eczacıbaşı İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş. İstanbul) ve 10 mgr/kg ksilazin hidroklorür (Rompun®, Bayer Türk Kimya Sanayi, İstanbul) uygulanarak genel anestezi sağlandı.

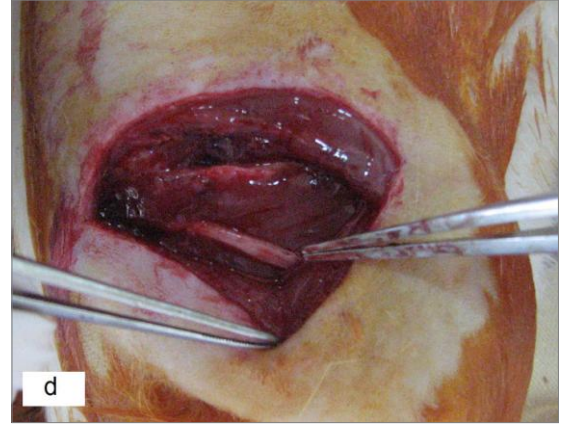
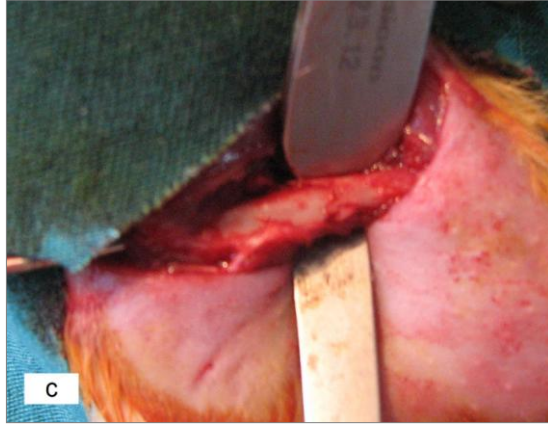
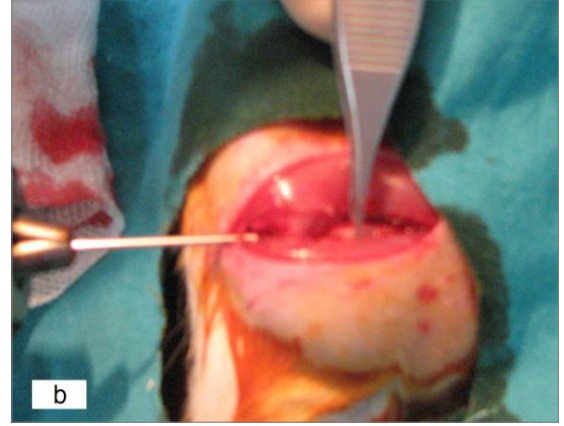
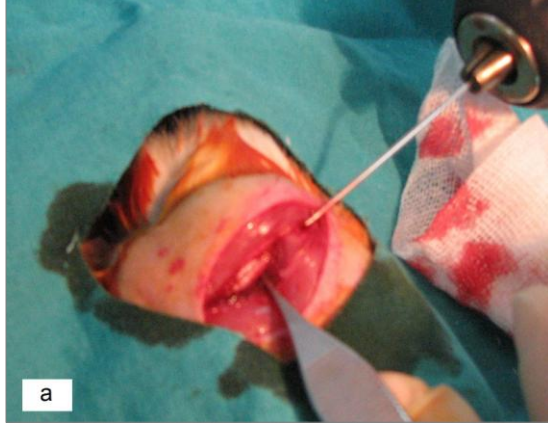
Ameliyat tekniği

Anestezi sonrası sıçanların sağ uylukları tıraş edildi, antiseptik olarak povidon iyot (Baticon®) ile boyanarak steril örtülerle örtüldü. 1. gruptaki sıçanların uyluk lateralinden longitudinal insizyonla girilerek *vastus lateralis* ve hamstring kasları arasından femura ulaşıldı, femur cisminde kostatom yardımı ile transvers kırık oluşturuldu. Kırık, 1.3 mm'lik branül iğnesi (18G) ile trokanter majordan distale doğru elektrikli matkap yardımıyla intramedüller olarak tespit edildi. Trokanter tarafındaki iğnenin ucu eğilip cilt altında bırakıldı. 2. ve 3. gruptaki sıçanlara aynı işlem uygulandıktan sonra siyatik sinir eksplore edilerek 1,5 cm'lik eksizyonu yapıldı ve sinirde defekt oluşturuldu. Cilt altı ve cilt absorbe olabilen sütün materyali ile kapatıldı (Şekil-1). Sıçanlara alçı veya atel gibi herhangi bir dış tespit uygulanmayıp kafeslerinde serbest olarak hareket etmelerine izin verildi. Ameliyat sonrası analjezi için sıçanların su ve yiyeceklerine parasetamol tablet eritilerek ilave edildi.

HBO tedavisi

3.Gruptaki sıçanlara ameliyattan sonra birinci günden itibaren özel bir HBO tedavi merkezinde, özel olarak yaptırılan 100×100×75 cm boyutlarında kapalı metal bir kafes kullanılarak, 20 gün boyunca 2,5 ATA basınç altında, günde 120 dakikalık tek seans şeklinde HBO tedavisi uygulandı.

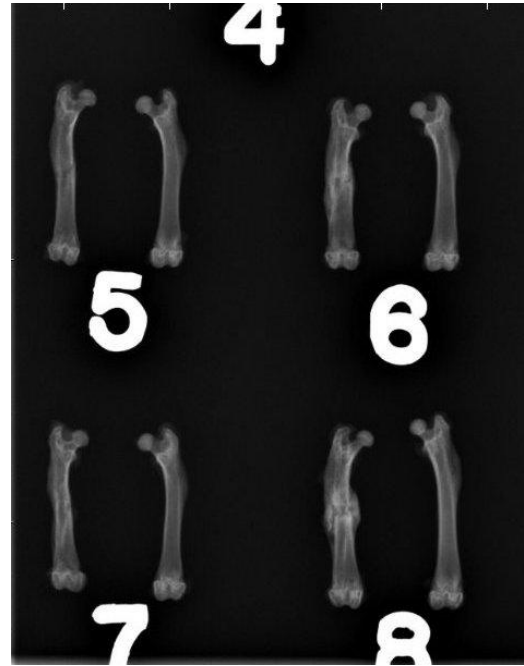
Çalışma sonunda herhangi bir problem ile karşılaşılmayan tüm gruplardaki sıçanlar ameliyattan sonraki 28. günde yüksek doz tiyopental sodyum (Pentothal, Abbott SpA, Aprilia LT, İtalya) verilerek sakrifiye edildi. Sakrifiye edilen sıçanların femurları intramedüller tespit materyalleri ile birlikte yumuşak dokulardan diseke edilerek çıkarıldı (Şekil-2).



Şekil-1. a) Yapılan insizyon sonrası sıçan femurunun ortaya konması ve trokanter majorun tepesinin belirlenmesi, b) femurun sabitlenerek K teli ile intramedüller tespiti, c) femurda kırık oluşturulması, d) siyatik sinir eksplorasyonun görünümü.



Şekil-2. Sakrifikasyon sonrası yapılan rezeksiyonda sağlam femur ile kırık femurun kallus dokusu korunarak yumuşak dokuları temizlenmiş hali.

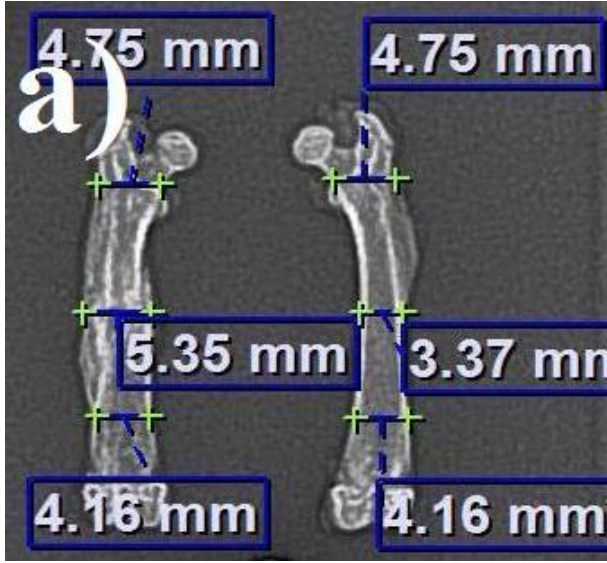


Şekil-3. Sakrifikasyon sonrası sıçanların kırık ve sağlam femurlarının radyografik görüntüleri.

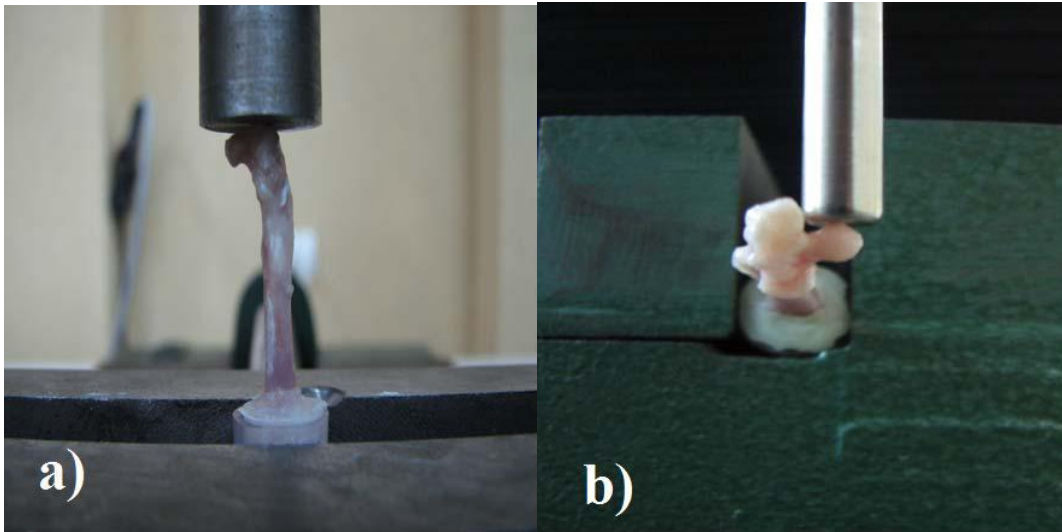
Radyolojik değerlendirme

Gruplardaki sıçanların femurları sakrifiye edildikleri gün ön-arka pozisyonda röntgen çekimleri yapıldı (Şekil-3). Hipax Diagnostic Workstation programı kullanılarak röntgen görüntüleri üzerinde femurların kallus alanları ölçüldü ve değerler kaydedildi (7). Kallus alan ölçümleri,

görüntülerin hangi gruba ait olduğunu bilmeyen bir radyoloji uzmanı tarafından yapıldı. Biyomekanik parametrelerin hesaplamalarında kullanılan femur boyu, değişik kesitlerdeki çaplar ve kırık hattına olan uzaklık gibi ölçümler de yine bu program ile yapıldı (Şekil-4).



Şekil-4. Bilgisayar programı yardımıyla yapılan a) biyomekanik hesaplamalarında kullanılan femurlara ait ölçümler, b) kallus alan ölçümünün görünümü.



Şekil-5. Femurlara uygulanan a) aksiyel yüklenme, b) burulmalı-eğilme testlerinin görünümü.

Deneysel biyomekanik

Femurlar biyomekanik test uygulanana kadar -25 °C'de saklandı. Deney öncesi nemli ortamda oda sıcaklığına ulaşması beklendi ve 7 mm derinliğinde 10 mm çapındaki plastik kaplara kemik çimentosu (PMMA) kullanılarak femur başı üstte olacak şekilde vertikal olarak gömüldü.

Ege Üniversitesi Makine Mühendisliği Bölümü Biyomekanik Laboratuvarı'nda oda sıcaklığında, Autograph AG-IS 5kN (Shimadzu Co. Kyoto, Japonya) cihazı ile her gruptan rastgele seçilen dört femura aksiyel yüklenme testi, üç femura ise burulmalı-eğilme testi uygulandı (Şekil-5).

Testin uygulama hızı 1 mm/dk olarak ayarlandı. Femurlara uygulanan kuvvet 1 Newton (N) ile başlandı ve homojen olarak artırılarak femurlar kırılıncaya kadar devam edildi. Veriler Trapezium-2 (8) programı kullanılarak bilgisayarda analiz edildi ve verilerden yük (P)-deformasyon (δ) eğrileri elde edildi. Kırılmanın meydana geldiği son yük maksimum kırılma yükü (Pmaks), kırılma anında oluşan deformasyon maksimum deformasyon (δ maks) olarak kaydedildi. Aksiyel yüklenme testinden elde edilen yük (P)-deformasyon (δ) eğrilerinden sertlik, kallus dayanımı (strength), elastisite (Young's) modülü, enerji depolama kabiliyeti değerleri hesaplandı. Burulmalı-eğilme testinden elde edilen yük (P)-deformasyon (δ) eğrilerinden ise burulma momenti ve eğilme momenti değerleri hesaplandı.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirmesi yapılırken grupların ortalama değerleri ve standart sapmaları Anova testi ile gruplar arasındaki farklılığı ortaya koymak için ise *Mann Whitney U* testi kullanıldı. Tüm analizler *SPSS 15.0 for Windows* istatistik paket programında %95 güvenle yapıldı. $p \geq 0.05$ istatistiksel olarak anlamsız, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

HBO tedavisi almayan innervasyonu normal 1. grubun kallus alan ortalaması, HBO tedavisi almayan sinir defekti olan 2. grup ile sinir defekti olan ve HBO tedavisi alan 3. gruba oranla yüksek olmasına karşın arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Sinir defektinin eşlik ettiği HBO tedavisi alan 3. grupta kallus alan ortalaması, HBO tedavisi almayan 2. gruba oranla yüksek olup arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo-1).

Tablo-1. Kırık femurların kallus alan değerleri (Ort.±SS).

Gruplar	Kallus Alanı
1 (n=7)	48.69 ± 16.49
2 (n=7)	40.46 ± 13.72
3 (n=7)	42.24 ± 10.91

Sinir defekti olan gruplardan HBO uygulanan 3. grup kallus dayanımı ortalaması, HBO uygulanmayan 2. grup kallus dayanımı ortalamasından yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p = 0.037$). HBO uygulanmayan gruplardan siyatik defekti olan 2. grup kallus dayanımı ortalamasının, siyatik defekti olmayan 1. grup kallus dayanımı ortalamasından düşük olduğu ve bu farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı ($p = 0.029$). 3. grup kırık kemiklerin sertlik, elastisite modülü, enerji depolama kabiliyeti, burulma momenti ve eğilme momenti ortalama değerleri, 2. grup kırık kemiklerinkinden yüksek olmasına karşın arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). 1. grup kırık kemiklerin sertlik, elastisite modülü, enerji depolama kabiliyeti, burulma momenti ve eğilme momenti ortalama değerleri, 2. grup kırık kemiklerinkinden yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık; sertlik, burulma momenti ve eğilme momenti ortalama değerleri arasında bulundu ($p = 0.043$; $p = 0.037$; $p = 0.036$) (Tablo-2).

Tablo-2. Femurlara uygulanan biyomekanik test sonuçları (Ort.±SS).

Kırık kemiklere uygulanan mekanik testler					
Aksiyel yüklenme testi (n=4)			Burulmalı-Eğilme testi (n=3)		
Kallus dayanımı	Sertlik	Elastisite	Enerji depolama kapasitesi	Burulma momenti	Eğilme momenti
1- 3.262 ± 0.197*	74.41 ± 11.59*	24.76 ± 5.29	463.04 ± 31.84	24.61 ± 2.99*	93.59 ± 13.32*
2- 2.165 ± 0.182	59.99 ± 4.66	22.75 ± 2.00	430.88 ± 30.43	19.26 ± 1.96	65.78 ± 14.90
3- 2.858 ± 0.245*	62.93 ± 3.61	23.51 ± 2.56	448.37 ± 39.72	19.40 ± 2.50	72.59 ± 9.01

* $p < 0.05$ (*Mann Whitney-U test*)

Tartışma

Tekrarlayan tedavi gereksinimleri, işgücü kaybı, morbidite ve tedavi maliyetlerinin artması nedeniyle kırık iyileşme sürecini hızlandırmak, kaynama oranlarını en üst düzeye çıkararak kişiyi en kısa sürede normal hayatına döndürmek için birçok yöntem denenmiş ve bir kısmı klinikte kullanım alanı bulmuştur (9-11). HBO tedavisi ise uzun bir süredir çeşitli hastalıkların tedavisinde primer ya da yardımcı tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. HBO tedavisi kanda ve dokulardaki çözünmüş oksijen miktarını artırarak hipovasküler dokuda yeni kan damarlarının oluşumuna katkı sağlamakta, endotelial hücre ve fibroblast proliferasyonunda artışa sebep olmaktadır (12-15).

Literatürde HBO uygulanmasına ilişkin, histolojik ve radyolojik olarak kırık iyileşmenin daha iyi olduğunu, kallus oluşumunu hızlandırdığını, kemik mineral yoğunluğunda artışa neden olduğunu ve osteoblastik aktivite ile yeni damar oluşumunu artırdığını gösteren birçok çalışma yer almaktadır (16-20). Yüksek bir metabolizmaya sahip olan osteoblastlar ve osteoklastlar aktivasyon için fazla oksijene gereksinim gösterirler. Dolayısıyla HBO uygulaması doku oksijenizasyonunu artırarak hem osteoblastların ve osteoklastların gereksinim duyduğu oksijeni sağlayarak aktivasyonlarını artırmalarını hem de yeni kemik formasyonunu sağlayarak kırığın erken kaynamasını sağlamaktadır (15,20-24).

Sağlıklı bir kırık iyileşmesi ve kemiğin yeniden şekillenmesinde ekstremitenin innervasyonunun önemli olduğunu, denervasyon halinde kallus oluşumunun etkilendiğini gösteren çalışmaların varlığında kallus ve kartilaj yapıların otonom ve duyuşsal kökenli nöropeptit içeren sinir yapıları ile innerve olduğu gösterilmiştir (4-6,25,26). Siyatik sinir rezeksiyonu veya omurilik kesisinden sonra tibial kırık iyileşmesini içeren deneysel bir çalışmada, iyileşmenin erken aşamalarında sinir rezeke edilen sıçan tibialarında çekme dayanımında artış görülmekle birlikte daha sonraki aşamalarda kallus boyutunun sinir rezeke edilen grupta innerve olan tibialara oranla daha küçük olduğu saptanmıştır. Bu çalışmalarda kırık ekstremiten dışarıdan tespit edilmeyerek ekstremitenin serbest hareketine izin verilmiştir (4-6). Başka bir çalışmada ise siyatik sinir rezeksiyonu ve kırık ekstremiten dışarıdan atelle tespiti

yapılan sıçan tibia kırıklarında büyük bir kallus oluşumu, daha fazla kemik mineral içeriği tespit edilmiştir. Ancak tibiaların mekanik sonuçlarında ise denerve grupta daha kötü sonuçlar alınmıştır (25). Kallus formasyonunun denerve sıçanlarda daha büyük çıkmasının sebebi olarak kontrolsüz yük verilmesini engellemek için yapılan kırığın immobilizasyonu gösterilmektedir, çünkü çalışmamızda ve diğer kırığın immobilizasyonu yapılmayan benzer deneysel çalışmalarda denerve kırık kallusu daha küçük tespit edilmiştir (25,26).

Lokal kemik döngüsünün düzenlenmesinde innervasyonun önemli bir rolü bulunmaktadır. Bu nedenle denervasyon sonrası kemik metabolizmasında, kemiğin biyomekanik özelliğinde ve neovaskülarizasyonda büyük oranda düşüş yaşanmaktadır (27). Çalışmamızdaki gibi denervasyonun eşlik ettiği kırıklarda HBO uygulamasının etkisini gösteren deneysel çalışmalara literatürde rastlanmamıştır. Radyolojik ve biyomekanik testlerden elde ettiğimiz sonuçlara göre kırık iyileşmesini etkileyen faktörlerden biri olan sinir defekti varlığı; radyolojik olarak kallus boyutlarında ve kemik kalitesinde azalmaya sebep olurken, kırığın kallus dayanımı, sertliği ve torsiyonel kuvvetlerinde daha fazla olmak üzere tüm mekanik özellikleri olumsuz etkilemektedir. HBO uygulamasının denervasyonun eşlik ettiği kırıkların iyileşmesinde kallus gelişimine olumlu etkisinin olduğu gibi kallusun biyomekanik olarak dayanımını artırdığı görülmektedir. Biyomekanik test sonuçlarımızda numerik olarak gruplar arasında farklılıkların tespit edilip istatistiksel olarak sonuçların anlamlı çıkmamasını biyomekanik test uyguladığımız sıçan femurlarının sayısının az olmasına bağlıyoruz.

Sonuç olarak, sinir sisteminin kemik büyümesi ve yeniden yapılanmasında önemli bir rolü bulunmakta ve innervasyon kırık iyileşmesinde düzenleyici rol oynamaktadır. Sinir yaralanmasında kırıkta mekanik olarak dayanıksız ve güçsüz kallus oluşumuna sebep olmakla birlikte kallus boyutları daha küçük olmaktadır (4,5,26). HBO tedavisi ile sinir yaralanması sonucu kemiğin mekanik özellikleri de dahil olmak üzere, kırık iyileşmesi üzerine olumsuz etkilerinin sınırlandırılabilirliği görüşündeyiz.

Kaynaklar

1. Einhorn TA. Enhancement of fracture-healing. J Bone Joint Surg Am 1995;77:940-56.
2. Buckwalter JA, Einhorn TA, Marsh JL. Bone and joint healing. In: AND Rockwood CA, Green DP, Bucholz RW, Heckman JD (eds). Fracture in Adults. Vol. 1, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins; 2006:297-311.
3. Wu D, Malda J, Crawford R, Xiao Y. Effects of hyperbaric oxygen on proliferation and differentiation of osteoblasts from human alveolar bone. Con Tis Res 2007;48(4):206-13.
4. Aro H, Eerola E, Aho AJ, Penttinen R. Healing of experimental fractures in the denervated limb of the rat. Clin Orthop 1981;(155):211-7.
5. Aro H. Effect of nerve injury on fracture healing. Callus formation studied in the rat. Acta Orthop Scand 1985;56(3):233-7.

6. Aro H, Eerola E, Aho AJ. Development of nonunions in the rat fibula after removal of periosteal neural mechanoreceptors. *Clin Orthop* 1985;(199):292-9.
7. Seyahi A, Atalar AC, Koyuncu LO, Cinar BM, Demirhan M. Blumensaat line and patellar height. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2006;40(3):240-7.
8. Ozer H, Taşkesen A, Kul O, Selek HY, Turanlı S, Köse K. Glukozamin kondroitin sülfatın, onarılmış tenotomize sıçan aşil tendonları üzerine etkisi. *Eklem Hastalıkları ve Cerrahisi* 2011;22(2):100-6.
9. Einhorn TA. Current concepts review: Enhancement of fracture-healing. *J Bone Joint Surg* 1995;77(6):940-56.
10. Hannouche D, Petite H, Sedel L. Current trends in the enhancement of fracture healing. *J Bone Joint Surg* 2001;83(2):157-64.
11. Chao EYS, Inoue N. Biophysical stimulation of bone fracture repair, regeneration and remodelling. *European Cell Mater* 2003;6:72-685.
12. Gill AL, Bell CN. Hyperbaric oxygen: Its uses, mechanisms of action and outcomes. Review. *Q J Med* 2004;97(7):385-95.
13. Herman DS. Hyperbaric oxygen therapy and its role in the treatment of chronic osteomyelitis: A preliminary report involving refractory osteomyelitis in the foot. *J Foot Surg* 1985;24(4):293-300.
14. Bonomo SR, Davidson JD, Yu Y, Yja Y, Lin, Mustoe TA. Hyperbaric oxygen as a signal transducer: Upregulation of platelet derived growth factor-beta receptor in the presence of HBO, and PDGF. *Undersea Hyper Med* 1998;25(4):211-6.
15. Baykal B, Kırdemir V. Hiperbarik oksijen tedavisi ve ortopedik uygulamaları. *TOTBİD Derg* 2002;1(2):114-18.
16. Aydın F, Aktas S, Olgac V, Mezdegi A, Karamursel S. Deneysel kompartman sendromunda cerrahi dekompresyonla kombine edilen hiperbarik oksijen tedavisinin etkinliği. *Ulus Travma Derg* 2003;9(3):176-82.
17. Eralp L, Kocaoglu M, Atalar AC ve rak. Hiperbarik oksijen uygulamasının sıçanlarda irradiye otojen kemik grefti üzerine etkisi: Deneysel çalışma. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2000;34:499-511.
18. Muhonen A, Haaparanta M, Grönroos T, et al. Osteoblastic activity and neoangiogenesis in distracted bone of irradiated rabbit mandible with or without hyperbaric oxygen treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33(2):173-8.
19. Kitakoji T, Takashi S, Ono Y, Hattori T, Takahashi H, Iwata H. Effect of hyperbaric oxygen treatment on lengthened callus. *Undersea Hyperb Med* 1999;26(3):165-8.
20. Greensmith JE. Hyperbaric oxygen therapy in extremity trauma. *J Am Acad Orthop Surg* 2004;12(6):376-84.
21. Wray JB, Rogers LS. Effect of hyperbaric oxygenation upon fracture healing in the rat. *Journal of Surgical Research* 1968;8(8):373-8.
22. Kuskucu M, Kral A, Ucmakli E, Kaplan H, Elbuken E, Kaya T. Hiperbarik oksijen uygulamasının sıçan femur kırıklarının iyileşmesindeki etkisi. *Acta Orthop Traumatol Turc* 1991; 25:234-8.
23. Ueng SW, Lee SS, Lin SS, et al. Bone healing of tibial lengthening is enhanced by hyperbaric oxygen therapy: A study of bone mineral density and torsional strength on rabbits. *J Trauma* 1998;44(4):676-81.
24. Wang IC, Ueng SW, Yuan LJ, et al. Early administration of hyperbaric oxygen therapy in distraction osteogenesis: A quantitative study in New Zealand rabbits. *J Trauma* 2005;58(6):1230-5.
25. Nordsletten L, Madsen JE, Almaas R, et al. The neuronal regulation of fracture healing. Effects of sciatic nerve resection in rat tibia. *Acta Orthop Scand* 1994;65(3):299-304.
26. Madsen JE, Hukkanen M, Aune AK, et al. Fracture healing and callus innervation after peripheral nerve resection in rats. *Clin Orthop Relat Res* 1998;(351):230-40.
27. Ding WG, Jiang SD, Zhang YH, Jiang LS, Dai LY. Bone loss and impaired fracture healing in spinal cord injured mice. *Osteoporos Int* 2011;22(2):507-15.