



**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**OMEPRAZOLÜN RANDOM PATERNLİ SIÇAN TİBİA KIRIK
MODELİNDE KIRIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ
(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MUSTAFA KINAŞ**

**TEZ DANIŞMANI
YRD. DOC. DR. ÖKKEŞ BİLAL**

KAHRAMANMARAŞ - 2017



T.C.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**OMEPRAZOLÜN RANDOM PATERNLİ SIÇAN TİBİA KIRIK
MODELİNDE KIRIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ
(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MUSTAFA KINAŞ**

**TEZ DANIŞMANI
YRD. DOC. DR. ÖKKEŞ BİLAL**

KAHRAMANMARAŞ – 2017

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Arş. Gör. Dr. Mustafa KINAŞ tarafından hazırlanan “**Omeprazolün Random Paternli Sıçan Tibia kırık Modelinde Kırık İyileşmesi Üzerine Etkisi**” adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Yrd. Doç. Dr. Ökkeş BİLAL
Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi **Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalında** Tıpta Uzmanlık tezi olarak **17.07/2017** tarihinde kabul edilmiştir.

Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:		İmza:
Başkan	Prof. Dr. Murat ÜZEL	Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
Üye	Yrd. Doç. Dr. Ökkeş BİLAL	Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Ahmet GÜNEY	Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı (Erciyes Üniv.)

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : **17/07/2017**

Prof. Dr. Tufan MERT
Dekan

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

TEŞEKKÜR

Eserleri olacağımdan gurur duyduğum...

Asistanlığım süresince anabilim dalı baŐkanı olan Prof. Dr. Murat ÜZEL'e, Asistanlığım boyunca bizlere hep yardımcı olmuş, bizlere özgüven kazandırmıŐ, uzmanlık eğitimim döneminde iyi bir uzman hekim olarak yetiŐmem için emeği geçen, maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyip bilgi ve klinik tecrübelerini benimle paylaşan, Ortopedist olma yolunu gösteren, hayatın tecrübelerini aktaran, birlikte çalıŐmaktan ayrıca onur duyduğum, Saygıdeğer Hocam Doç. Dr. Ali Murat KALENDER'e, Kliniğimizde aramıza katıldığı günden beri kendisine has tarzı ile farklılık oluşturmuş, farklı etkinlikler ile kliniğimize renk ve değer katan, bize güven aŐılayan, etik değerleri yaŐayan ve öğreten Saygıdeğer Hocam Yrd. Doç. Dr. Ökkeş BİLAL'e, Tecrübe ve desteklerini biz asistanlarından esirgemeyen, geldiği günden bu yana bize abilik yapan, akademik çalıŐmalarımnda beni destekleyen, Saygıdeğer Hocam Yrd. Doç. Dr. Volkan KILINÇOĞLU'na, Tecrübe ve desteklerini biz asistanlarından esirgemeyen, Değerli Hocam Yrd. Doç. Dr. Bülent GÜNERİ'ye... TeŐekkürlerimi sunarım...

Asistanlığım boyunca desteklerini esirgemeyen, Sayın kıdemlilerim Dr. BarıŐ AYRANCI, Dr. İbrahim KURT, Dr. Ahmet AKAY, Dr. H. Ozan TÜRKMEN, Dr. Nuh DÜNDAR'a, Asistan arkadaşlarım Dr. Hakan ŐİRİN, Dr. Muhammed YILDIZ ve Dr. Burak KUŐCU'ya, Destekleri hep yanımda olan babam Mustafa KINAŞ'a, annem Cennet KINAŞ'a, tabi ki sevgili eŐim Őerife, kızım Zümra Nazife ve oğlum Mustafa Eymen'e...

TeŐekkürlerimi sunarım...

Dr. Mustafa Kınaş

ÖZET

Gerek kırık cerrahisi gerekse diğer cerrahi işlemler sırasında analjezik, antienflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ve düşük molekül ağırlıklı heparin sıklıkla kullanılmakta olup, bu ilaçların yan etkisinden mideyi korumak amacıyla proton pompa inhibitörlerine (PPI) oldukça sık başvurulmaktadır. Literatürde proton pompa inhibitörlerinin mide asit salgısını güçlü bir şekilde inhibe ettiği ve tepki etkiyle gastrin salınımını artırdığı ve gastrinin de yapılan birçok çalışmada anjiogenezi artırdığı bildirilmiştir. Bu fikirden hareketle bir proton pompa inhibitörü olan omeprazolün kırık iyileşmesi üzerine olumlu yönde etkisi olabileceğini düşündük. Literatür taramamızda bununla ilgili çalışmaya rastlamadık ve bu çalışmamızda omeprazolün kırık iyileşmesi üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Omeprazol, kırık iyileşmesi, sıçan, rat, proton pompa inhibitörü

ABSTRACT

Analgesics, antiinflammatory agents (NSAIDs) and low molecular weight heparin have been frequently used in fracture surgery and other surgical procedures. Proton pump inhibitors are frequently used to prevent side effects of these drugs. It has been reported in the literature that proton pump inhibitors strongly inhibit gastric acid secretion and increase gastrin release by response, and gastrin increases angiogenesis in many studies. We believe that omeprazole, a proton pump inhibitor, may be positively affected by fracture healing. We did not find out about this in our literature search and we started to examine the effect of omeprazole on fracture healing in our study.

Keywords: Omeprazole, fracture healing, rat, proton pump inhibitors.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ÖZET	II
ABSTRACT	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER TABLOSU	VI
RESİM LİSTESİ	VII
TABLO LİSTESİ	VIII
FOTOĞRAF LİSTESİ	IX
KISALTMALAR	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kemik Yapısı	2
2.1.1. Kemiğin Hücresel Bileşenleri	2
2.1.2. Kemik Matriksi:	4
2.1.3. Kemik Tipleri:	5
2.1.3.1 Primer Kemik:	5
2.1.3.2 Sekonder Kemik:	6
2.1.4. Histogenez:	6
İntramembranöz Kemikleşme:	6
Enkondral Kemikleşme:	6
2.1.5. Kemiğin Beslenmesi	7
2.1.5.1 Besleyici (nutrient) arter sistemi	7
2.1.5.3 Periosteal sistem:	8
2.1.6 Fizyoloji	8
2.1.6.1 Akımın yönü	8
2.2 Kırık İyileşmesi	8
2.2.1. Yangı (inflamasyon) Evresi	9
2.2.2. Onarım (reperasyon) Evresi:	11
2.2.3. Yeniden şekillenme (remodelling) Evresi (25-100 gün):	14
2.3. Kırık İyileşmesini Etkileyen Faktörler:	16
2.3.1. Sistemik Faktörler	16
A-Yaş:	16
B-Genel Durum:	17
C-Hormonlar:	17
D-Vitaminler:	17
E-ilaçlar	18
E-Hiperbarik Oksijen	18

G- Merkezi Sinir Sistemi Travmaları.....	18
H- Diğer Maddeler	18
I-Sistemik Büyüme Faktörleri.....	18
2.3.2. Lokal Faktörler	20
A. Travmaya Bağlı Nedenler	20
B. Sağaltıma Bağlı Nedenler.....	20
C. Enfeksiyon.....	21
2.4. Omeprazol.....	21
2.5. Gastrin	22
2.6 Heparin-Bağlayıcı Epidermal Büyüme Faktörü (HB-EGF)	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Deney Ve Denekler	25
3.2.Kırık Modeli Oluşturulması:.....	25
3.2.1. Anestezi.....	25
3.2.2. Kırık Modeli Oluşturulması ve Tesbit Yöntemi	26
3.2.3. İlaç Uygulaması.....	28
3.3. Sonuçların Değerlendirilmesi	29
3.3.1- Radyolojik Değerlendirme.....	29
3.3.2. Biomekanik Değerlendirme	30
3.3.3- Histopatolojik Değerlendirme.....	31
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ VE BULGULAR:.....	33
4.1. Radyolojik Bulgular	33
4.2. Biyomekanik Bulgular.....	36
4.3. Histopatolojik Bulgular	39
5-TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	48
7. KAYNAKLAR	49
8. ÖZGEÇMİŞ.....	57
9. EKLER.....	58
9.1 Etik Kurul Onay Formu.....	58

ŞEKİLLER TABLOSU

Şekil1: Kırık iyileşmesindeki iltihaplanma, onarım ve yeniden şekillendirme dönemlerine ayrılan nispi zaman miktarlarının yaklaşık değeri (Miller MD, Rewiew of Orthopaedics 2006)	9
Şekil 2: Omeprazolün Kimyasal Yapısı [49]	21



RESİM LİSTESİ

Resim 1: Kortikal kemik şematik görünümü	3
Resim 2: Kemik doku kesiti.....	5
Resim 3: Kemiğe Kan Sağlanması.....	7
Resim 4: 1-Enflamatuvar dönem.....	11
Resim 5: 2-Onarım dönemi (Kıkırdak kallus)	12
Resim 6: 3-Onarım dönemi.....	14
Resim 7: 4-Yeniden şekillenme evresi	15
Resim 8: Kırık iyileşmesinin Şematik görünümü	16
Resim 9: Grade 2 (M&T Boyama).....	39
Resim 10: Grade 3 (M&T Boyama).....	40
Resim 11: Grade 4 (M&T Boyama).....	40
Resim 12: Grade 2 100x (H&E Boyama).....	41
Resim 13: Grade 3 100x (H&E Boyama).....	41
Resim 14: Grade 4 100x (H&E Boyama).....	42

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Deney ve Kontrol grubunun Ön arka Grafi değerlerine göre dağılımı.....	34
Tablo 2: Deney ve Kontrol grubunun Ön arka Grafi değerlerine göre dağılımı 2 (AP2)...	35
Tablo 3: Tablo 3 Deney ve Kontrol grubunun Yan Grafi değerlerine göre dağılımı (Lateral1).....	35
Tablo 4: Tablo 4 Deney ve Kontrol grubunun Yan Grafi değerlerine göre dağılımı (Lateral2).....	36
Tablo 5: SM-N :(bükülme mukavemeti-newton)	38
Tablo 6: SM-N değerlerinin Gruplara göre karşılaştırılması	39
Tablo 7: Deney ve Kontrol grubunun Patolojilerinin Allen değerlerine göre dağılımı.....	42

FOTOĞRAF LİSTESİ

Fotoğraf 1: Deneyde kullanılan ratlardan bir örnek.....	26
Fotoğraf 2: Tibia kırığı öncesi intramedüller tespiti.....	26
Fotoğraf 3: Tibia intramedüller tesbiti sonrası üç nokta prensibine uygun kırık oluşturma	27
Fotoğraf 4: Tibia kırığı sonrası x-ray grafi ile kontrol edilmesi.....	28
Fotoğraf 5: Zwick/Roell marka Mekanik Test Cihazı	30
Fotoğraf 6: Özel tutucu klempler.....	31
Fotoğraf 7: Sakrifiye edilmesi sonrası çalışma grubu.....	33
Fotoğraf 8: Sakrifiye edilmesi sonrası normal ve kontrol grubu.....	33
Fotoğraf 9: Sakrifiye edilmesi sonrası kontrol grubu	34
Fotoğraf 10: Rat tibia kırma anı.....	37
Fotoğraf 11: Rat Tibia Kırma Anı	37
Fotoğraf 12: Rat Tibia Kırma Anı	38

KISALTMALAR

AMP	: Ampul
BMP	: Kemik kaynaklı morfojenik protein
CDGF	: Kondrosit kaynaklı büyüme faktörü
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DVT	: Derin ven trombozu
ECDGF	: Endotel hücre kaynaklı büyüme faktörü
ECGF	: Epidermal hücre kaynaklı büyüme faktörü
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
EGFR	: Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz
FDGF	: Fibroblast kaynaklı büyüme faktörü
HB-EGF	: Heparin-Bağlayıcı Epidermal Büyüme Faktörü
HE	: Hematoksilen Eozin
IL	: İnterlökin
İM	: İnamüsküler
MDGF	: Makrofaj Kaynaklı Büyüme Faktörü
mRNA	: Elçi Ribonükleik Asit
NSAİİ	: Steroid Olmayan Anti İnflamatuar İlaç
OMP	: Omeprazol
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PGE1	: Prostoglandin E1
PGF2 α	: Prostoglandin F2 Alfa
PGI2	: Prostosiklin
PGF	: Prostoglandin F Alfa
PPMH	: Pluripotent Mezenkimal Hücreler
PTH	: Paratroid Hormon
RNA	: Ribonükleik Asit
ÜSKİM	: Üniversite- Sanayi- Kamu İş birliği Geliştirme, Uygulama ve Araştırma Merkezi
SF	: Serum Fizyolojik
SM-N	: Bükülme Mukavemeti-Newton
TGF-alfa	: Transforme edici büyüme faktörü alfa
TGF-beta	: Transforme edici büyüme faktörü beta

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kırık iyileşmesi tüm dünyada ortopedistlerin en çok araştırdığı konulardan biridir. Sorunsuz, hızlı kırık iyileşmesi tüm ortopedistlerin ve travma cerrahlarının kırık tedavisindeki temel amaçlarıdır [1]. Gelişen toplumumuzda artan yüksek enerjili kazalar, kullanılan değişik özellikte ve yeni geliştirilen implantlar, yeni kullanıma giren ilaçlar ve bunların etkileri araştırmacıların bu konuya yoğunlaşmasında etkili olmuştur.

Birçok etkenin kırık iyileşmesi üzerine etkisinin araştırılması sonucunda kırık iyileşmesi alanında büyük ilerlemeler elde edilmesine rağmen halen bazı kırıklarda kaynama problemleri yaşanmaktadır. Gelişen teknoloji ve tıbbi yaklaşımlara rağmen kırık iyileşmesinde sis perdeleri tam olarak aydınlatılamamıştır.

Omeprazol mide asit salgısını çok güçlü bir şekilde bloke eden ilk bulunan benzimidazol türevidir. Omeprazol benzimidazol sulfoksit yapılı bir ön ilaçtır [2]. Gerek bazal ve gerekse uyarılmış asit salgısını doza bağımlı olarak tam veya tama yakın düzeyde baskılar. Hidrojen iyonunun gastrin salgılanması üzerinde yaptığı geri bildirim inhibisyonu kaldırdığı için mideden kana gastrin salgılanmasını sekonder olarak artırır; gastrinin plazma düzeyini yükseltir [3]. Gastrik asiditenin baskılanması tek doz omeprazolu takiben ilk bir saat içerisinde başlar ve iki saat içerisinde en üst düzeye ulaşır. 24 saatin sonunda maksimum etkinin yaklaşık yarısı hala mevcuttur ve bir miktar baskılanma üç güne kadar sürebilir. İlacın kesilmesini takip eden üç ile beş gün içerisinde asit salgılanması kısmen geri gelir. Fakat tam manasıyla geri dönüş haftalarca sürebilir [4, 5].

Artmış serum gastrin düzeylerinin vücuttaki etkilerini incelemek için yapılan çalışmalarda serum gastrin düzeyi ile serum Heparin-Bağlayıcı Epidermal Büyüme Faktörü (HB-EGF) düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiş ve gastrinin HB-EGF düzeyini yükselterek angiogenezi artırdığı gösterilmiştir. HB-EGF'nin in vivo şartlarda neovaskülarizasyonu arttırdığı bilinmektedir [6]. Bir tümoral yapının etrafında gelişen iskemik ve nekrotik alanlarda artmış vaskülaritenin direkt olarak HB-EGF ile indirekt olarak gastrin ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir [7, 8].

Omeprazolün hipergastrinemiye yol açarak dolaylı yoldan anjiogenezi artırıcı etkisi nedeniyle kırık iyileşmesi üzerine olumlu etkisi olabileceği düşünüldü. Literatür taramalarında PPI'ların kırık iyileşmesi üzerinde bir çalışmaya rastlanmadığından bu çalışma planlandı. Bu amaçla deneysel olarak sıçanlarda oluşturulan tibia kırığı modelinde parenteral yolla omeprazol kullanımının kırık iyileşme üzerine etkisi incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Yapısı

Kemik, yetişkin iskeletin en önemli yapı taşlarından biridir, doku organizmaya mimari destek vererek hayati organlara koruma sağlayan, vücudun en sert dokularından biridir ve uygulanan strese göre değişime uğrayarak uyum sağlayabilen dinamik bir yapıdır. Kemik kalsifiye olmuş ekstraselüler matriks içine dizilim gösteren hücrelerden oluşan bir yapıya sahiptir. Synovial dokular, kan damarları, kemik iliği gibi yapılar kemik dokuyla sıkı bir ilişki halindedir [9]. Kan hücrelerinin yapıldığı kemik iliğinin de yatağıdır. Kemik dokusunun ayrıca fosfat, kalsiyum ve diğer iyonların vücut sıvılarındaki konsantrasyonlarını sabit düzeyde tutabilmek için bu iyonların kontrollü olarak depolanması ve salınma görevi bulunur [9].

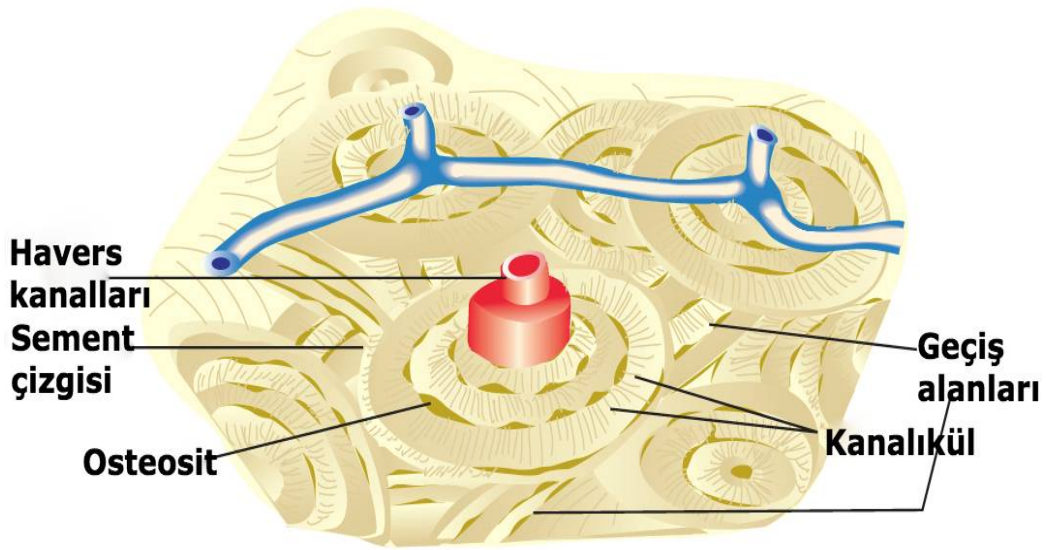
2.1.1. Kemik Hücresel Bileşenleri

Osteoprogenitor Hücreler: Bütün kemik dokusunun yoğun sert yapısının dış kısmı periosteum, iç kısmı endosteum adı verilen osteojenik hücelere sahip zarlar tarafından oluşturulur. Burada mezenkimal kökenli fuziform osteoprogenitor hücreler bulunur. Fibroblastlarla zor ayırt edilebilir bir yapıya sahiptirler. Uzunca bir çekirdekleri ve asidofilik sitoplazmaları vardır. Bu hücreler osteoblastların inaktif prekürsörleridir. Kırık iyileşmesi ve kemik büyümesi dönemlerinde aktive osteoblastlara dönüşürler [10].

Osteoblastlar: Osteoblastlar kemik matriksinin organik bileşenlerinin sentezinden sorumludur. Tip 1 kollajen, glikoproteinler, osteokalsin, osteopontin ve kemik siyeloproteini gibi ürünler sentezler. Osteoblastlar kemik yüzeylerinde epitel hücreleri gibi yan yana dizili halde bulunur. Matriks sentezlemeye başladıkları zamanlarda kübik halden prizmatik hale kadar dönüşür. Sitoplazmaları alkali fosfataz sentezi artmasıyla bazofilik olur, alkali fosfataz sentez faaliyeti azaldıkça bu özellikler de azalır ve osteoblastlar yassılaştır. Osteoblastların diğer komşu osteoblastlar ile temasını sağlayan sitoplazmik uzantıları vardır. Osteoblastlar yeni sentez edilen matriks ile çevrelediklerinde osteosit olarak adlandırılır. Daha önce yapılmış kemik matriksi ile temas halinde olan osteoblastlar yüzeylerinden matriks sekresyonu olur ve henüz kalsifiye olmamış matriks meydana gelir, buna osteoid adı verilir ve bu olaya da kemik aposizyonu denir [11].

Osteositler: Osteoblastlardan köken alırlar. Yapı olarak osteoblastlara göre daha elipsoidirler ve çekirdek yapıları daha yoğundur. Matriks lakünaları arasına yerleşmişlerdir. Her lakünada sadece bir osteosit bulunur. Komşu osteositler sitoplazmik uzantılarının birbirleri ile yaptıkları temas sayesinde besin maddelerini taşır. Bu hücreler kemik matriks devamlılığında aktif rol alan hücrelerdir. Osteosit ölümünün ardından matriks rezorpsiyonu meydana gelir [11].

Osteoklastlar: Osteoklastlar ileri derece dallanmış, hücre dalları oldukça düzensiz, çok büyük (150 mikron) ve hareketli hücrelerdir. Çok sayıda çekirdeği hücre gövdesinin genişlemiş kısmında bulunur. Bu osteoklast hücreleri enzimatik olarak açılmış kemik rezorpsiyonunun başladığı Howship Lakünesi adı verilen çukurcuklarda yer alırlar. Osteoprogenitor kökenli olmayıp monosit-makrofaj orjinlidir. Genellikle sitoplazmaları asidofiliktir. Hücre içinde çok sayıda lizozom, buna ek olarak granüllü endoplazmik retikulum, çok sayıda mitokondri ve iyi gelişmiş golgi cisimciği bulunur. Kemik rezorpsiyonu tamamlandıktan sonra apoptozise uğrar. Osteoklastların aktivasyonu kalsitonin, D vitamini ve bazı düzenleyici moleküllerle sağlanır. Osteoklastlar kemik matriksini etkileyen asit, kollajenaz ve diğer proteolitik enzimleri salgılar. Şekil 1'de de kemik hücrelerinin şematik görünümü izlenmektedir. Aktif osteoklastlarda kemik matriksine bakan yüzde düzensiz yapıda, fırçası kenarlar bulunur ve bu bölge kemik rezorpsiyonu için mikro çevre oluşturur (Osteopetrozis hastalığında fırçası kenarlarda yapısal bozukluk vardır.) [9-11].



Resim 1: Kortikal kemik şematik görünümü

(Mark D. Miller, S.R.T., Miller's Review of Orthopaedics. 2016. p. 2.)

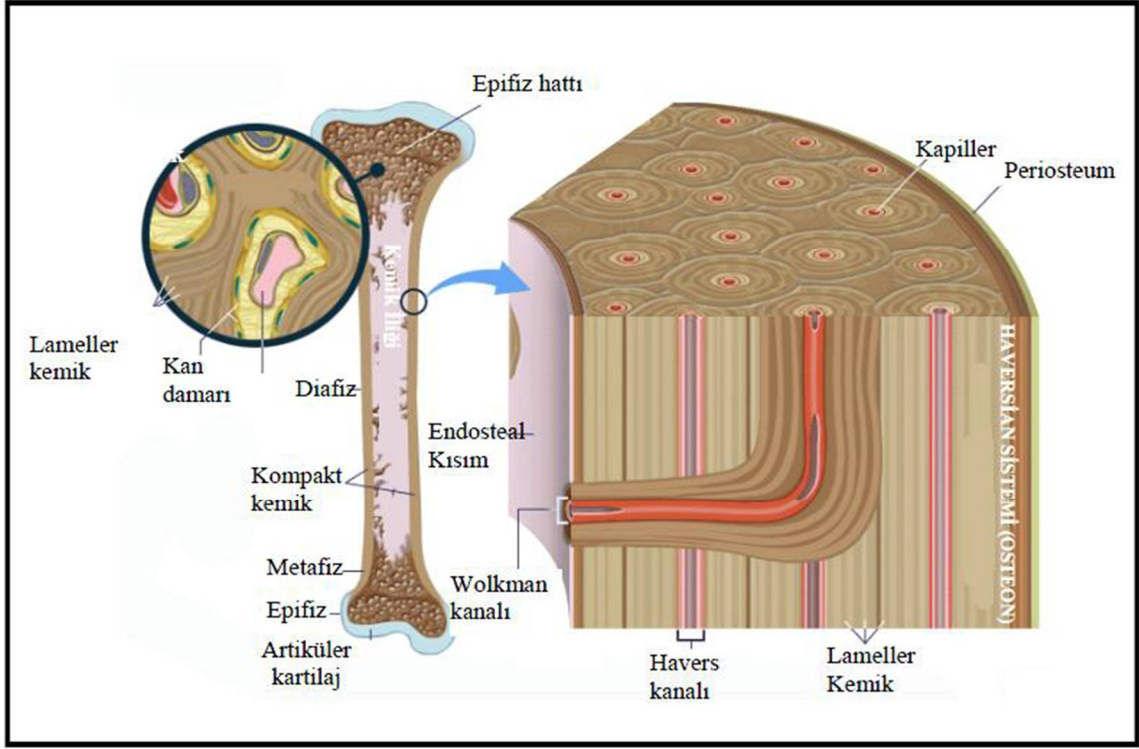
2.1.2. Kemik Matriksi:

Kemik matriksi organik ve inorganik moleküllerden meydana gelir ve İnorganik bölüm, kuru ağırlığın %65 kadarını oluşturur. İnorganik bölümünde özellikle kalsiyum ve fosfor ve bunların bikarbonat, sitrat, magnezyum ve sodyum da bu bileşenleri teşkil eder.

Kalsiyum ve fosfor belli bir kompozisyonda birleşerek hidroksiapatit kristallerini oluşturur. Hidroksiapatit yüzeyindeki iyonlar suya doyurulduğu için etrafında su ve iyonlarla kaplı bir tabaka vardır. Hidrasyon kabuğu adı verilen bu alan sayesinde diğer vücut sıvılarıyla iyon alışverişi sağlanır. Hidroksiapatit ve kollajen lifleri arasındaki ilişki, kemiğin özelliklerinden biri olan sertlik ve dayanıklılık özelliğinden sorumludur. Dekalsifiye olduktan sonra kemik, şeklini korur ve tendon kadar esnek hale gelir daha sonra organik yapıların ortadan kaldırılmasıyla kemiğin orjinal hali ortaya çıkar; bozulmaz fakat kolayca kırılabilir hale gelir.

Organik bölüm tip 1 kollajenden ve proteoglikan çöktürlerini içeren amorf temel maddeden meydana gelir ve kuru ağırlığın %35 kadarını oluşturur. Organik bölümde kemik siyaloproteini, osteokalsin, osteopontin gibi bazı glikoprotein yapılar da bulunur ve hücrelerin birbirleriyle olan ilişkilerini düzenler [9-11].

Endosteum: Kemiğin içindeki bütün boşlukları örten, tek kat yassı osteoprogenitör hücreler ve az miktarda bağ doku içeren tabakadır. Periosteumdan daha ince yapıdadır. Periosteum ve endosteumun temel görevleri kemiğin beslenmesi, büyümesi ve onarımı için gerekli olan yeni osteoblastların yapımını ara vermeden sağlamaktır. Bu nedenle kırık ve kemik cerrahisi sırasında özenle korunması sağlanmalıdır. Şekil 2 de kemiğin periosteumundan endosteumuna kadar alınmış bir kesitin Şematik görünümü izlenmektedir [9-11].



Resim 2: Kemik doku kesiti

(Jay R. Lieberman MD, Kemik onarım ve yeniden şekillenmesi, 2007)

2.1.3. Kemik Tipleri:

Mikroskopik incelemeler sonucunda kemiğin 2 farklı tipte olduğu gözlenmiştir: Primer olgunlaşmamış kemik ya da kaba lifli kemik ve sekonder olgunlaşmış ya da lameller kemik şeklinde sınıflanabilir. Olgun kemikler ise kompakt ve spongiöz olmak üzere iki alt gruba ayrılabilir [9, 11].

2.1.3.1 Primer Kemik:

Embriyolojik gelişim sürecinde ve kırık onarım sırasında ilk ortaya çıkan kemik türüdür. Geçicidir ve yetişkinde diş alveolleri ve tendon-kemik bileşkesinde bulunur. Diğer bölgelerde yerini sekonder kemiğe bırakır. Sekonder kemiğin aksine rastgele ve değişik yönlere dağılmış ince kollajen lifler içerir [9, 11].

2.1.3. 2 Sekonder Kemik:

Genelde erişkinlerde bulunan bir çeşit kemik tipidir. Burada kollajen lifler paralel ve vasküler bir kanal etrafında yerleşmiş şekilde bulunurlar. Kan damarlarını, sınırları ve gevşek bağ dokusunu içeren bir kanal etrafını saran, dairesel lamellerin meydana getirdiği bütünlüğe “havers sistemi” veya “osteon” adı verilir. Kollajen lifler birbirleri ile her lamelde paralel bulunurlar. Havers kanalları birbirleriyle “volkman kanalları” denilen oblik ve transvers kanallarla bağlanırlar. Spongioz kemik ince uzun ve düzensiz trabeküllerden meydana gelir. Kanal sistemi ve damar bulunmaz. Beslenmesi, içerisinde yer alan kemik iliği ile sağlanır.

Kompakt kemikte ise damar ve kanal sistemleri bulunur. Kemik yüzeyindeki nutrisyonel foramenlerden kan damarları geçer, önce volkman sonra havers kanallarına ulaşır ve iki yöne doğru yayılır. Bu sayede kompakt kemik beslenmesi sağlanır [9-11].

2.1.4. Histogenez:

Kemik iki yolla oluşur. Osteoblastların salgıladıkları matriksin doğrudan doğruya mineralizasyonu (intramembranöz kemikleşme) ya da, daha önce var olan kıkırdak matriks üzerine kemik matriksinin çökmesi (enkondral kemikleşme) ile oluşur [9, 11].

İntramembranöz Kemikleşme: Pek çok yassı kemiğin kaynaklandığı intramembranöz kemikleşmeye; mezenkimal doku yoğunlaşmaları içinde olduğu için bu ad verilmiştir. Bir grup mezenkimal hücrenin osteoblastlara dönüşmesi ile başlar. Yeni matriks oluşumunu kalsifikasyon takip eder. Sonuçta osteositler oluşur. Kemikleşme merkezinde hemen hemen aynı zamanlarda böyle birkaç grup ortaya çıkar ve bunlar birleşerek süngerimsi yapıyı ortaya çıkarır. Bağ dokunun kemikleşmeye katılmayan kısımları bulunur, bu kısımlar intramembranöz kemiğin periosteum ve endosteum yapılarını oluşturur [11].

Enkondral Kemikleşme: Hyalen kıkırdaktan oluşmuş küçük bir model içinde cereyan eder. Bu tür kemikleşme kısa ve uzun kemiklerin şekillenmesinden sorumludur. Enkondral kemikleşme iki aşamadan meydana gelir. İlk aşamada kondrositlerin hipertrofisi ve harabiyeti söz konusudur. İkinci aşamada osteoprogenitör hücreler ve kan kapillerlerinden oluşan osteojenik tomurcuk, bozulmuş olan kıkırdak boşluklara yerleşir. Burada kemik matriksi ile kaplayan osteoblast hücrelerine dönüşür. Osteoblastlar kalsifiye kıkırdak

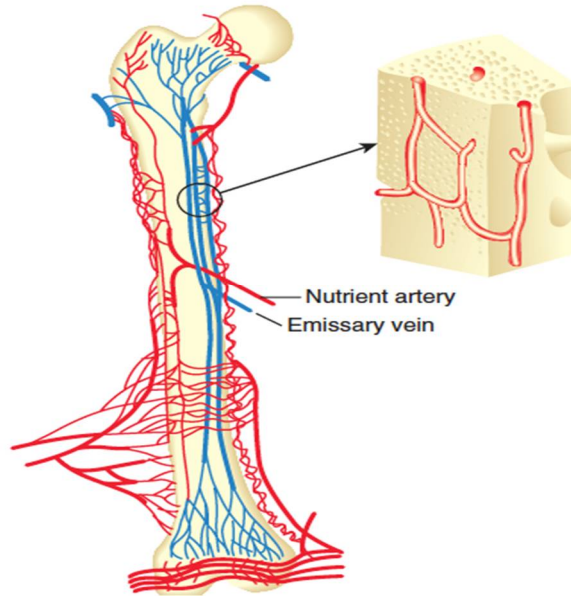
matriksi üzerinde aralıksız bir tabaka meydana getirerek kemik matriksini sentezlemeye başlar. Böylece primer kemik sentezi başlamış olur [11].

2.1.5. Kemiğin Beslenmesi

Kemik kan akımı bir kırığın ne kadar iyi iyileşeceğini en büyük belirleyicisidir. Yaralı alana kan yolu ile besin taşınır [12]. Kemik doku kardiyak çıkışın %5 ila 10' unu alır. Uzun kemikler 3 ayrı sistemden beslenir.

2.1.5.1 Besleyici (nutrient) arter sistemi

Besleyici arterler sistemik dolaşımdan kaynak alan ana arterlerin medüller kanala girmesiyle meydana gelir. İnen ve çıkan dallar vererek (oluşturarak) en az üçte ikilik iç korteksi ve tüm endosteal tabakayı haversian sistem aracılığıyla besler. Bu sistemde arteryel kan basıncı yüksektir. Her haversian kanalda tek bir kapiller vardır [12, 13].



Resim 3: Kemiğe Kan Sağlanması

(Mark D. Miller, S.R.T., *Miller's Review of Orthopaedics*. 2016. p. 7.)

2.1.5.2 Metafizyal- epifizyal sistem

Periartiküler vasküler pleksustan kaynaklanır. Proksimal ve distal metafiziel ve

epifiziel arterler olarak anastomozlar yapar [12, 13].

2.1.5.3 Periosteal sistem

Primer olarak matür diafizyal korteksin en çok dış üçte birini besleyen kapillerlerden meydana gelir. Periosteal sistem düşük basınçlıdır [12, 13].

2.1.6 Fizyoloji

2.1.6.1 Akımın yönü

Kemikteki arteryel kan akımı içeriden dışarıya doğrudur. Bunun nedeni besleyici arteriel sistemin yüksek basınçta, periosteal sistemin ise düşük basınçta olmasıdır. Kırık oluşumunda endosteal dolaşımın kesilmesi sonucunda periosteal kan akımı dominant hale gelir ve kan akışı dıştan içe olarak devam eder [12].

2.2. Kırık İyileşmesi

Kemiğin başlıca travma olmak üzere bir kuvvete maruz kalma sonucunda kemik anatomik yapısının bozulmasına kırık denir. Kırık oluşmasından sonra başlayan fizyolojik reaksiyonlar, bozulan bütünlüğün yeniden sağlanmasına yöneliktir. Kırık iyileşmesinde mekanik, moleküler ve biyolojik faktörlerin etkileşimi söz konusudur [14].

Kemik iyileşmesinde skar dokusunun yeri yoktur ve skar yapmadan remodeling yoluyla iyileşir. Kırık iyileşmesi kırık meydana gelmesi ile başlar ve düzenli bir kemik doku ile kemik uçları birleşinceye kadar devam eder [14].

Kırık iyileşmesi karmaşık bir süreçtir ve doğal gidişatı şu evrelerden oluşur [15]

1-Periosteal ve endosteal kallus oluşumu ve fragmanlar arası fibrokartilaj dönüşümü,

2-İntramembranöz ve enkondral kemikleşmeyle kemik devamlılığının sağlanması,

3-Nekrotik ve avasküler sahalarda yeni havers kanalları oluşumu,

4-Remodelling,

5-Fonksiyonel adaptasyon.

Primer kırık iyileşmesi genelde dış kallus dokusu olmadan iç kallus oluşumuyla devam eden temas (kontakt) iyileşmedir, bunun için kemik uçlarının herhangi bir aralık

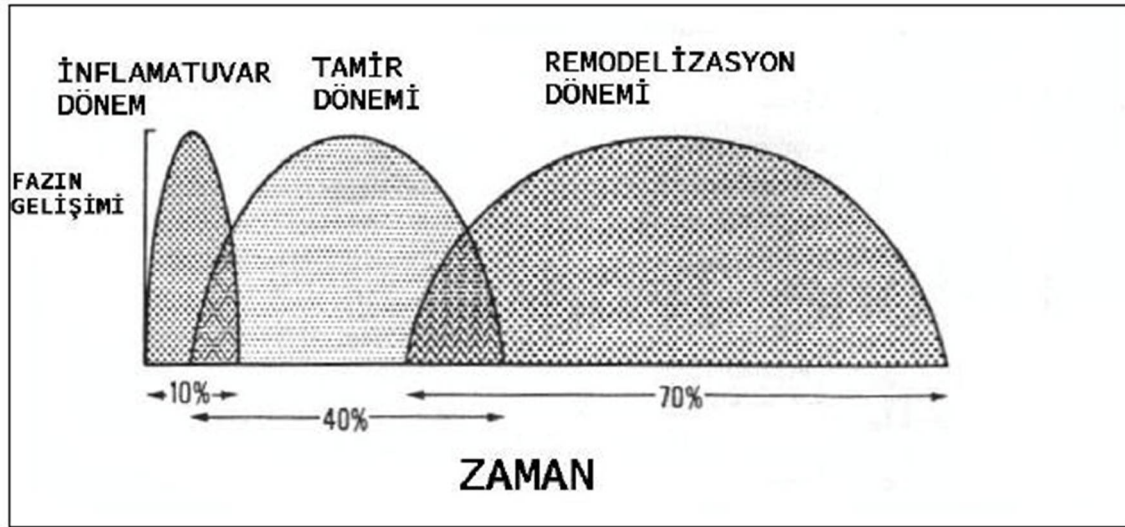
olmaksızın anatomik olarak redükte edilmesi ve sağlam (rijit) tespiti sonrası görülür. Burada kemik zamanla lamellar kemiğe dönüşür ve haversian kanalları ve yeni kan damarları oluşabildiğinde direk iyileşmeden bahsedilir. Bu süreç aylar hatta yıllarca devam edebilir [16-18]

Sekonder kırık iyileşmesi en sık görülen iyileşme çeşididir. Enkondral ve intramembranöz iyileşme ile gerçekleşir. Bu iyileşmede mikrohareket ve yüklenme bulunur. Konservatif (alçı, traksiyon) tedavide, intramedüller çivilemede, eksternal tespit ya da parçalı kırıkların minimal girişimsel internal (perkütan osteosentez) tespitinde sekonder iyileşme görülür [16, 19].

Histolojik olarak iyileşme evreleri sırayla değil birbiriyle iç içe görülür [20].

Kırık iyileşmesinin Evreleri:

- 1-Yangı (inflamasyon),
- 2-Onarım,
- 3-Yeniden şekillenme (remodelling)[21].



Şekil 1: Kırık iyileşmesindeki iltihaplanma, onarım ve yeniden şekillendirme dönemlerine ayrılan nispi zaman miktarlarının yaklaşık değeri (Miller MD, Rewiew of Orthopaedics 2006)

2.2.1. Yangı (inflamasyon) Evresi

Kırıktan sonra kemiğin kendisi zarar görür. Travmanın hemen ardından, kırık iyileşmesinin ilk aşaması, kan pıhtılaşması (hematom oluşumu) ve hasarın ilk 12 ila 14 saatinde başlayan iltihaplanmadır [22]. Akut inflamasyon hücrelerinin, kırık alanına göç etmesi sebebiyle bu ad verilmiştir [23]. Kırık meydana gelmesi ile beraber matriks hasarı,

periosteum ve endosteum yırtıkları, kırık uçlarının yer değiştirmesi gözlenebilir. Tüm travmalarda olduğu gibi kırık sonrasında da oluşan ilk cevap inflamasyon yani “yangı”dır [21].

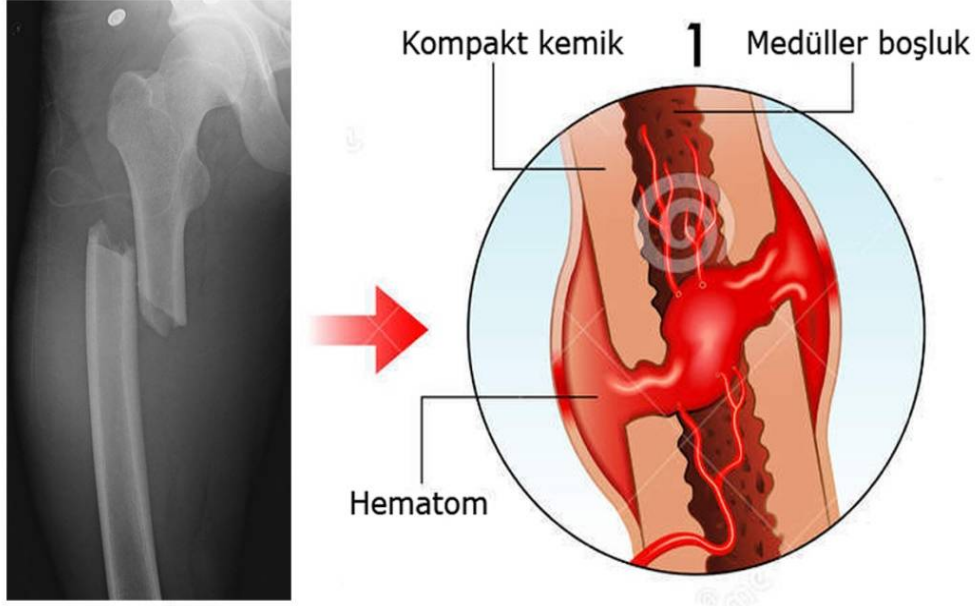
Gelişen travmayla beraber kırık uçları, periost ve çevre yumuşak doku hasarı oluşturur. Yırtılan küçük damarlar ve lenfatiklerden sızan kan ve lenf sıvıları aynı bölgede toplanır. Kanama olan bölgeye pıhtılaşmayı sağlamak amacıyla trombotik faktörler salınır. Pıhtılaşma bağlayınca da hem kırık uçları arasında hem de periost altında hematoma meydana gelir. Hematom kırık uçlarını bir arada tutar ve sekonder iyileşmede önemli bir rol alır.

Açık kırıklarda ve cerrahi fiksasyon için açılan kırıklarda kırık hematomu dışarı boşaldığından iyileşme sürecini biraz geciktirir, hatta kaynamama bile gözlenebilir. Kırık hematomu fibrin yapıda bir iskelet oluşturarak onarım hücrelerine yardımcı olur. Ayrıca salınan büyüme faktörü ve bazı proteinler aracılığıyla periosteal hücre artışına ve matriks sentezi artışına yardımcı olur [9].

Kırık sonrasında önce geçici bir arterioller daralma olur, hemen sonrasında mast hücrelerinden histamin salınımıyla hem arterioller hem venüller hem de kılcal damarlarda genişleme gözlenir. Kırık bölgesinde kılcal damarların geçirgenliğinin artmasıyla da ödem oluşur. Son olarak da lökosit, monosit ve lenfositler ödemli bölgeye doğru göç eder.

Komşu havers sistemleri arasında çok yetersiz anastomozlar olması nedeniyle kırık hattının her iki tarafında bir miktar dolaşım bozukluğu meydana gelir ve nekroz oluşur. Akut yangının başlamasında nekrotik dokular ve kırık bölgesinde açığa çıkan prostoglandinler etkilidir [20].

Kırık bölgesindeki hematoma 48 saat içinde organize olarak fibrin bakımından zengin bir hal alır. Lökosit ve makrofaj diapedezi ile fibrin matriks meydana gelir. Büyük kemik kırıklarında makrofaj ve monositler interlökin-1 salgılar. İnterlökin-1 lenfosit göçünü, kemik geri emilimini (rezorbsiyon) sağlar ve ateş oluşumunda görev alır. Akut enflamasyon cevabı, ilk 24 saat boyunca zirveye çıkmaktadır ve yaralanmadan 7 gün sonra tamamlanmaktadır [22].

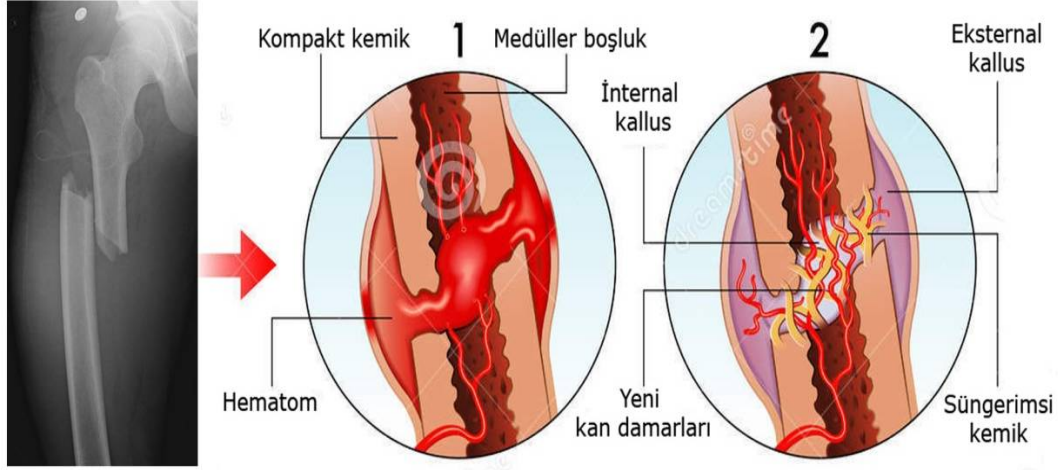


Resim 4: 1-Enflamatuvar dönem

2.2.2. Onarım (reperasyon) Evresi:

Onarım evresi kırık oluşuktan birkaç saat sonra başlar ama 7-12 gün içinde belirgin hale gelir. Onarım evresi iyileşme evrelerinin en önemli kısmıdır ve ilk aşaması hematoma organize hale gelmesidir. Hematomdan sonra fibrinden zengin granülasyon dokusu meydana gelir [22]. Çeşitli mekanizmalarla hassaslaşan öncü hücreler farklılaşarak yeni damar, fibroblast, hücreler arası madde ve destek hücreler oluşturur.

Onarım mekanizmasında rol alan bu hücreler çok yönlü gelişim gücüne sahiptir. Bu hücrelerin kökeni kırık bölgesindeki granülasyon dokusu, periosteumun osteojenik tabakası ve nadiren de endosteumdur. Bu hücreler farklılaşmaya başlayınca ilk olarak kılcal damarlarla hematoma içine giren fibroblastlar değişikliğe uğrar. Üçüncü gün sonunda kırık uçlarında yoğun mezenşimal hücreler vardır. Bu hücreler kırık uçları arasında yumuşak bir granülasyon dokusu meydana getirir. Bu granülasyon dokusu periosteal ve endosteal osteojenik hücrelerle ve fibrin matriksteki fibroblastların çoğalıp farklılaşmasıyla oluşur [24].



Resim 5: 2-Onarım dönemi (Kıkırdak kallus)

Fibroblastlar kollajen sentezlerken kondroblastlar kollajen ve glikozaminoglikan, osteoblastlar ise osteoid salgılar. İyileşme sürecindeki kemiğin gerilmeye karşı dayanıklılığı içindeki kollajene bağlıdır ve kollajenle orantılıdır. Kallus boyutu kırığın hareket miktarı ile doğru orantılıdır.

Yaşlanmayla birlikte bu hücrelerin farklılaşma kapasitelerinde azalmalar olur. Periosteumun hasar görmesi ya da ortamdan uzaklaştırılması kırık iyileşme sürecini geciktirir [25, 26].

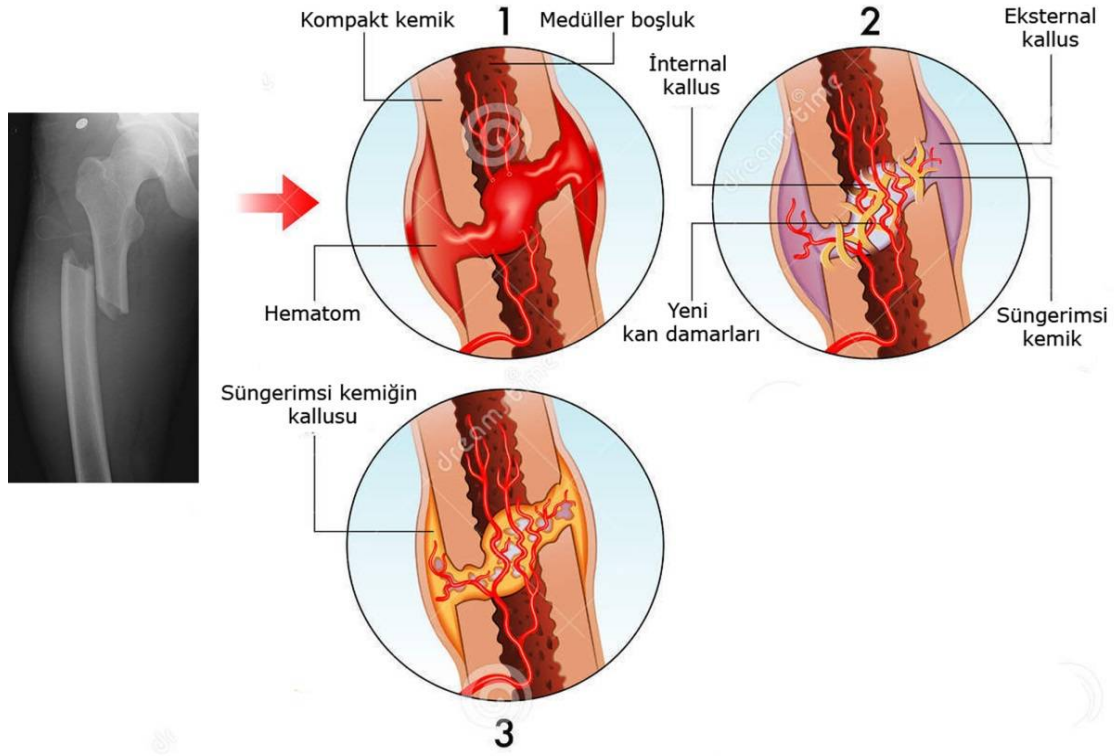
Kırık bölgesinde mezenşimal hücrelerin çoğalması ilk 16 saatte görülmüştür. Bu çoğalma, kırık sonrası 32 saatte en üst düzeye çıkar. Kırık iyileşmesinin ilk dönemlerinde periosta ait damarlar geç dönemde ise besleyici damarlar kılcal damar tomurcuklanmasına yardımcı olur. Kanla beslenmenin daha iyi olduğu kemiğe yakın seviyedeki hücreler osteoblastlara dönüşür, yakın olmayan kısımda kılcal damarların gelişim hızı hücre çoğalmasının hızına uyum gösteremediğinden hücreler; kondrosit ve kondroblasta farklılaşarak kıkırdak dokuyu oluşturur [14, 27]. Kıkırdak kallusun damarlanmasından sonra kemik gelişimi başlar. Kan dolaşımı yeterli düzeyde olursa osteoblastlar kallus içinde normal kemik gelişimine elverişli matriksi sağlamış olur. Hücre düzeyinde yapılan çalışmalara göre; damar endoteli sialik aside bağlı olarak, kıkırdak dokuda proteoglikanlardan zengin olduğu için negatif yüklüdür. Yeni damarlar ile kıkırdak doku arasındaki bu itme kuvveti sonucu damarlanma engelleniyor gibi gözükmemektedir. “Ca” bu negatif yükü pozitif çevirerek, yeni damarların kıkırdak dokuya yönelimini sağlamaktadır. Dolayısıyla kemik kallus dokusu gelişimi için damarlanma, bunun sağlanabilmesi için de osteoidin mineralizasyonu gereklidir [28].

Onarımın ilk zamanlarında kırık oluşumu (kırık kallus) belirginleşir. Daha sonra mineralize olan kırıkdağımsı kalus oluşumu yeniden emilir ve kemik ile değiştirilir ve kırık oluşumu, bu aşamanın ana özelliğidir [22]. Bu yarı sert yumuşak kallus avasküler dokudur, fakat voven kemik dokusu ile yer değiştirildiğinde, vasküler invazyon mimarisinde görülür. Yeterli düzeyde kan akımı olursa kondrositler mezenşimal progenitör kök hücrelerden kaynaklanır, daha sonra çoğalır ve kartilaginöz matriks sentezlenir. Bu matris amorf kolajen malzemeler içerir, özellikle tip II ve tip X kollajenleri ve glikozaminoglikanlardan oluşur.

Hiyalüronik asit ve polisülfatlanmış glikozaminoglikanlar; özellikle kondroitin sülfat ve dermatan sülfat bu aşamada baskındır ve kırık oluşumunda önemli bir role sahiptir [29]. Periostun iç (kambiyum) tabakasındaki Pluripotent Mezenkimal Hücreler- (PPMH) kırık bölgesindeki erken dönem kemik yapımında görev alır. Bunlar doğrudan osteoblastlara farklılaşarak periostal intramembranöz kemikleşmeyi başlatır. Yani periosttan kaynaklanan intramembranöz kemik yapımı, kırıktan hemen sonra başlar. Oluşan intramembranöz woven kemik kırık hattının her iki kenarına bitişik olarak görülmeye başlar ve kallus merkezine doğru ilerler. İntramembranöz kemikleşme sonucu meydana gelen kallusa, kemik kallus (sert kallus) denir. İntramembranöz kemikleşme kırık sonrasında 8-16 günde periost altında belirgindir [30].

Kırık iyileşmesinin 2. haftasının ortalarında kırık bölgesini yaygın olarak kırık dokü kaplar ve kalsifikasyon için biyokimyasal hazırlığa başlar. Bu aşamadaki kallusa, kırık kallus (yumuşak kallus) olarak adlandırılır. Kırık kemik uçları iç ve dış kallus gelişimiyle çok sağlam bir yapı meydana getirir. Kallus gelişimi çocukta daha kısa sürede oluşur. Ayrıca trabeküler kemikte kallus oluşumu kompakt kemiğe göre daha hızlı olur. Kırık sonrası kallus oluşumu ve mineralizasyonu 4-16 haftayı gerektirir. Onarım evresinin ortalarında gereksiz ve etkisiz kallus dokusunun geri emildiği remodeling başlar [31].

Sert kallus oluştuğunda ve kalsifiye kırık dokü woven kemiğiyle değiştirildiğinde, kallus mekanik olarak daha katı ve solid hale gelir [32]. Kalsifiye kırık dokü, yeni rejenere doküya anjiogenezis için bir uyarı olarak görev yapar ve osteoklastları ve osteoblastları kırık bölgesine getirir. Osteoklastlar kırık matriksi kaldırarak onun yerine woven kemiğin oluşmasını sağlar. Kırık iyileşmesinin en önemli özelliği kırık kallusunun daha sonra mineralize olması, emilebilmesi ve daha sonra yerine kemik dokunun almasıdır [22].



Resim 6: 3-Onarım dönemi

2.2.3. Yeniden şekillenme (remodelling) Evresi (25-100 gün):

Yeniden şekillenme fazı kırık iyileşmesinde 3. ve son aşamasıdır, lameller kemik tarafından dokunan kemiğin replasmanı ve aşırı kallus reabsorpsiyonu ile başlar. Bu fazda woven yapısından kemiğin, normale yakın güçteki düzenli lamellar kemiğe dönüşümü gözlenir. Bu faz, en uzun faz olup aylarca hatta yıllarca sürebilir [31, 33].

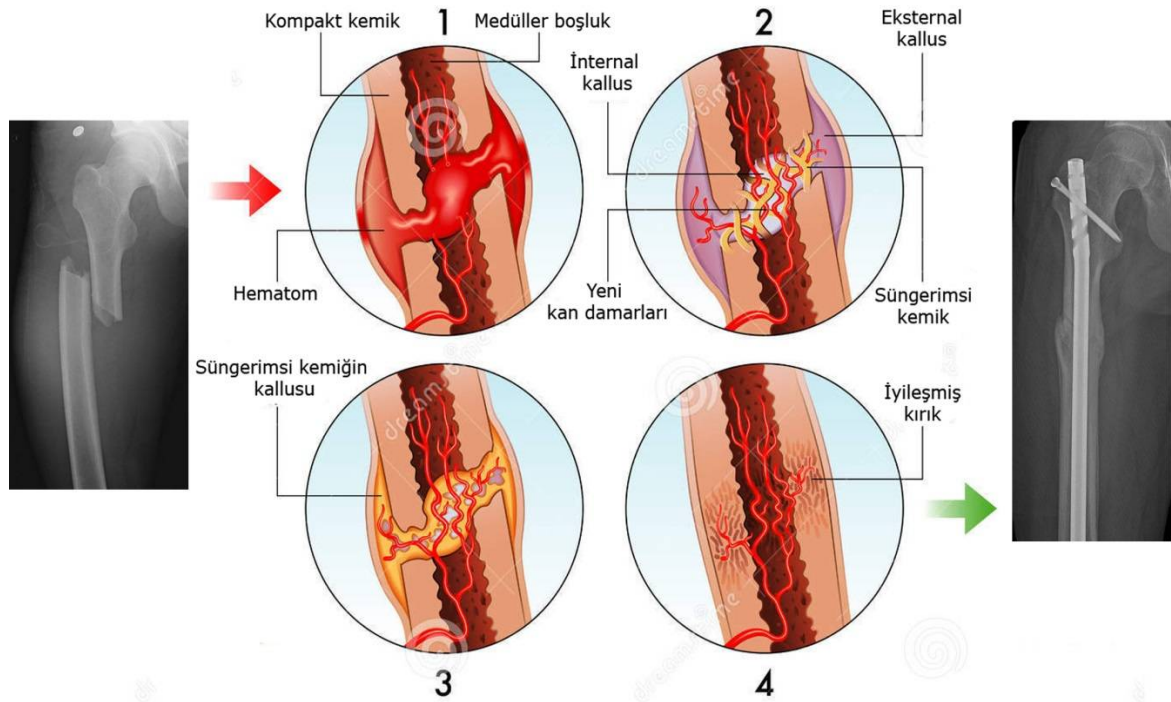
Yeniden şekillenme döneminde başlıca 4 olay meydana gelir;

- 1- Kalsifiye kırıkta; osteoid dokuyla değişip birincil trabeküler dokuya dönüşür.
- 2- Lameller kemik; oluşan dokunun yerini alır.
- 3- Kompakt kemik uçlarındaki kallus lameller; kemikten yapılan ikincil osteonlara dönüşür. Lameller kemik, kas kuvveti ve mekanik streslere paralel olarak düzenlenmiş osteonlardan oluşur.
- 4- İlık kanalı dereceli olarak yeniden şekillenir. Kanal içindeki kallus rezorbe olarak boşluklar yeniden düzenlenir.

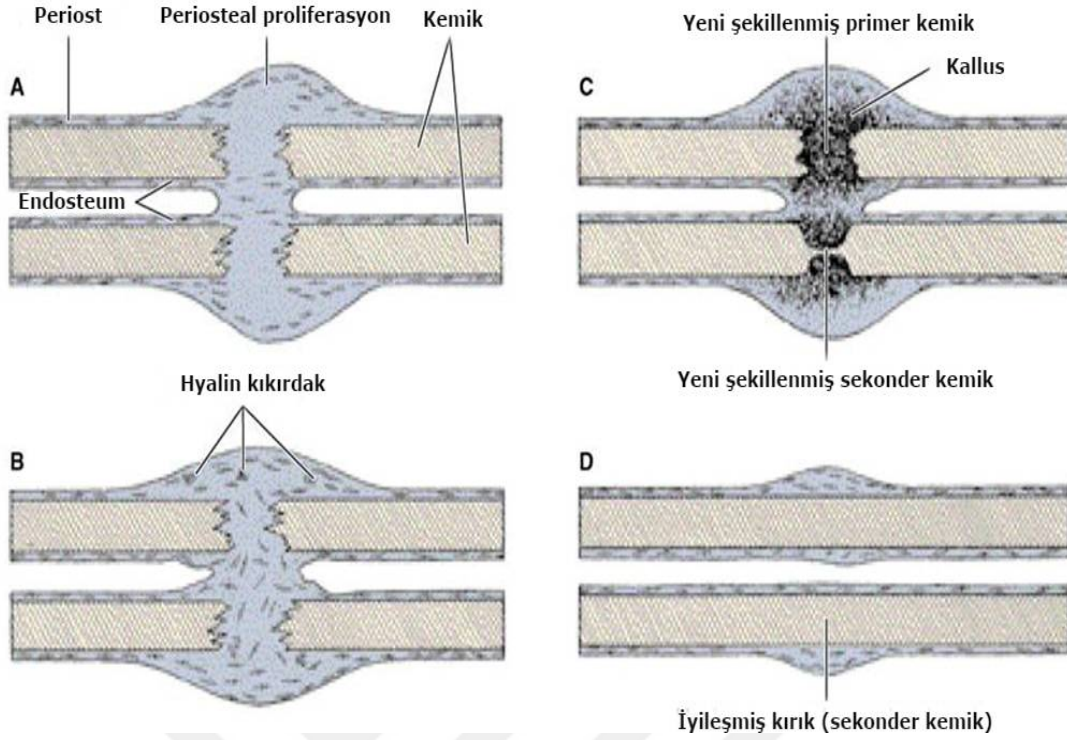
Kemiğin eski şeklini almasında Wolf kanunu olarak bilinen histolojik değişimlerin çok büyük etkisi vardır. Mekanik stres etkisi altında kalan kemiğin konveks tarafı pozitif, konkav tarafı ise negatif yüklenir. Bu olay piezoelektriksel yüklenmedir. Pozitif yük,

osteoklastları uyardığından kemik resorpsiyonunu artırır; negatif yük, osteoblastları uyardığından kemik sentezini artırır [34].

“Hueter-Volkman Yasası” mekanik faktörlerin; uzunlamasına büyümeyi, kemik remodelizasyonunu ve kırık onarımını etkileyebildiğini iddia eder. Kompresif kuvvetler büyümeyi engeller ve tensil kuvvetler büyümeyi uyarır [34]. Sonuç olarak açılanma düzelir ve kemik düzgün duruma gelir. Ayrıca bu fazda da neovaskülarizasyon devam eder. Kırık iyileşmesinin şematik görünümü Şekil 4’te görülmektedir



Resim 7: 4-Yeniden şekillenme evresi



Resim 8: Kırık iyileşmesinin Şematik görünümü

2.3. Kırık İyileşmesini Etkileyen Faktörler:

Kırık iyileşme süreci birçok hücrenin rol aldığı, birçok faktörün etkili olduğu karışık ve uzun fizyolojik bir süreçtir.

İyileşme süreci üzerine yapılan araştırmaların temeli kırık kan dolaşım durumu ve stabilite üzerine kuruludur. Kırık uçları birbirine yakın olması, uçlar arasında iyi bir tespit yapılması, kırık bölgesinde kanlanmanın iyi olması, kırık bölgesinde enfeksiyon olmaması ve kırık bölgesinde yumuşak doku hasarının az olması iyileşmeyi arttıran faktörlerdir. Klinik olarak kırık iyileşmesini etkileyen faktörlere baktığımızda, tüm sistemik ve çevresel faktörlerin olumlu ya da olumsuz bir etkisinin olacağını düşünebiliriz [35].

Kırık iyileşmesini etkileyen faktörler; sistemik ve lokal olmak üzere başlıca iki ana grupta incelenebilir [14].

2.3.1. Sistemik Faktörler

A-Yaş: Hasta yaşı ile kırık iyileşme süreci birbiri ile bağlantılıdır. Bu farklılık neovaskülarizasyon ve mezenşimal hücrelerden kaynaklanır. En yüksek iyileşme hızı bebeklerde görülür. Çocukluk çağında revaskülarizasyon ve mezenşimal hücre

farklılaşması oldukça hızlı seyredir. Bu nedenle çocuklarda kırık iyileşmesi erişkinlerden daha hızlıdır [36].

B-Genel Durum: Diyabetes mellitus, anemi, tüberküloz, raşitizm gibi sistemik hastalıklar ve beslenme bozuklukları kırık iyileşmesini geciktirir. İltihabi olaylar da hiperemi nedeniyle kalsiyum tuzlarının çözülmesini etkiler. Artan lökositlerin proteolitik enzimleri osteoid oluşumunu engeller [36].

C-Hormonlar:

Büyüme Hormonu: Büyüme ve gelişmeyi büyüme hızı ve protein sentez miktarını arttırarak yapar. Anabolizan hormon olduğundan kırık iyileşmesini hızlandırır. Büyüme hormonunun, daha çok kallus hacminde artışa neden olduğu düşünülmektedir [37].

Paratiroid Hormon: Paratiroid hormonun (PTH) osteoklast sayısını arttırıcı, kemiğin yeniden şekillenmesini uyarıcı ve osteositleri uyararak osteolizi hızlandırıcı etkileri mevcuttur. Osteoblastların üzerine dolaylı etkisi olsa da, asıl sonuç kemik kaybı ve kırık iyileşmesini yavaşlatmasıdır [36].

Kalsitonin: Kalsitonin tiroidin parafoliküler-C hücrelerinde sentez edilip sistemik dolaşıma salınır. PTH'un antagonistidir. Hem kompakt hem de trabeküler kemik yapımını arttırır. Kalsitonin dozu ve yeni kemik oluşumu arasında doğru orantı vardır [37].

İnsülin: Kırık iyileşmesini büyüme hormonu gibi hızlandırmaktadır. Proteine bağlı kalsiyum artışını etkileyerek kırık iyileşmesi üzerinde olumlu etkisi olur [36].

Tiroid Hormonu: Tiroid hormonu da paratiroid hormonu gibi kemiğin yeniden şekillenmesine yardım eder. Kırık iyileşmesine de yardım ettiği ileri sürülmüştür [36].

Kortikosteroidler: Kortizon kırık iyileşmesini önemli oranda yavaşlatır. Mezaşimal hücrelerden osteoblast gelişimi ve matriks oluşumu için gerekli moleküllerin sentezini yavaşlatıp, kırık iyileşmesini geciktirir; ayrıca kallus oluşumunu azaltır. Büyüme faktörleri üzerine antagonist etki yaparak kırık iyileşmesini olumsuz yönde etkiler [36].

D-Vitaminler:“A” vitamini normal dozda mezaşimal hücre farklılaşmasını uyararak kırık iyileşmesi üzerinde olumlu etkisi vardır. Eksikliğinde osteoblast ve osteoklast aktivitesinde bozulma olur ve kemik oluşumunu yavaşlatır. “A” vitamini fazlalığındaysa hücre çoğalmasının olmamasıyla birlikte kırık kolonlarında erozyon oluşur. Osteoklastlara farklılaşma fazla uyarılır ve kırık iyileşmesi gecikir [20].

“C” vitamini, dolaylı yoldan kemik iyileşmesini olumlu etkiler [20].

“D” vitamini, normal dozlarda kırık iyileşmesini hızlandırır. “D” vitamini eksikliğinde kalsiyum düzeyi düşer ve kemik kalsifikasyonu zayıflar. “D” vitamini kalsiyumun kemikten kana geçişini ve kemik hücrelerinde sitrat üretimini arttırır. Ayrıca

kemiğin yeniden şekillenme evresinde rol oynar. Sonuç olarak; “D” vitamini normal dozda kırık iyileşmesini hızlandırırken, toksik dozda olumsuz etki gösterir. “B5” vitamini eksikliği ve K vitamini antagonistleri kırık iyileşmesine olumsuz etki eder [38].

E-ilaçlar

Antikoagülanlar: Bu grup ilaçlarla yapılan deneylerde oluşabilecek kırıklarda iyileşme sürecinde genellikle önemli bir farklılık saptanmamıştır. Bunun yanı sıra heparin ve kumadin sağaltımında iyileşmelerin sınırlı kalabileceği de vurgulanmıştır.

Nonsteroid Anti-inflamatuarlar: Etki mekanizması tam olarak belirtilmemiş olsa da kırık iyileşmesi üzerine inhibe edici etkisi saptanmıştır. Deneysel çalışmalar NSAİİ'lerin kemik matriksinin osteoindüktif içeriğini değiştirmede ancak inflamatuvar cevabı azaltarak ve prostoglandin sentezinin inhibe ederek etkili olduğunu göstermiştir. Başka çalışmalar ise NSAİİ'lerin osteogenezin erken dönemindeki kan akımı artışını engelleyerek ya da mezenkimal hücre proliferasyonunu azaltarak etkili olabileceğini göstermiştir [39]. Yapılan bazı çalışmalarda ise etkisinin olmadığı gösterilmiştir [40].

E-Hiperbarik Oksijen: Hiperbarik oksijen tedavisi uygulanan deneylerde kırık iyileşmesi üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiş [41].

G- Merkezi Sinir Sistemi Travmaları: Travmatik beyin hasarlı hastalarda uzun kemiklerde ve eklemlerde artmış bir osteogenesis saptanmıştır.

H- Diğer Maddeler: Nikotin: Klinik deneyimlerde sigara içmenin kırık iyileşmesini engellediği görülmüştür. Kaynamama riskini arttırır özellikle de tibia kırığında, kırık kallus direncini düşürür ve lomber füzyon sonrası psödoartroz riski %500'e kadar artar [12]. Tavşanlarda yapılan çalışmada tibia ostetomisi iyileşmesine, nikotin kullanımının kırık iyileşmesini geciktirdiği ve daha yüksek kaynamama oranına sahip olduğu gösterilmiştir [42]. Tavşanlarda yapılan diğer bir çalışmada, nikotinin otojenkansellöz kemik greftlerinin damarlanmasını engellediği gösterilmiştir [43].

I-Sistemik Büyüme Faktörleri: Polipeptid yapıda olan büyüme faktörleri hücre fonksiyonunun yerel düzenleyicisidirler. Kırık oluşumu sırasında osteoblast ve osteoklastlar hücreleri iyileşme için kırık bölgesinde yeterli miktarlarda değildir. Bu dönemde kırık iyileşmesi öncü ve destek hücreleri, kılcal damar, lenf, sinir sistemi ve yerel aracılı mekanizmalarla sağlanır. Kırık sahasında yerel olarak üretilen ya da kan dolaşımıyla gelen, bölgesel seviyelerde kemik dengesini koruyabilen kenetleyici bağlayıcı faktörlere ihtiyaç vardır. Bu faktörler arasında prostoglandinler ve kemik uyarıcı faktörler sayılabilir.

1-Prostaglandinler: Hücre membranında bulunan araşidonik asitten oluşan yağ asitleridir. Hücre duvarının ve kollajenin yaralanmalarında sentez edilir. Araşidonik asitten siklooksijenaz enzimi sayesinde her biri doymamış bağlantıya sahip iki yan zincirle birlikte bir veya iki halka ile meydana gelen değişik prostoglandinler çeşidi oluşur. İltihap hücrelerine kemotaktik etkiye sahiptir ve akut iltihabi reaksiyonda önemli bir aracı konumundadır. Güçlü vazodilatatör etki oluştururlar ve hücre çoğalmasını hızlandırırlar. Lenfositlerin antikor üretimini düzenler (immün düzenleyici özellik). Hücre içine ve dışına “Ca” hareketini kolaylaştırma özelliği bulunur. PGE2 ve PGI2' nin kemik geri emilim (rezorpsiyon) gücü ve yeni kemik yapımını arttırıcı gücü bulunur. PGF2 alfa, kondrogenesis ve kondroliziste etkilidir. Kemik geri emiliminde yer alan ajanlardan; EGF, TGF-alfa, PDGF, bradikinin ve trombin etkilerini PGE2 aracılığıyla göstermektedir. PGF'nin de kemik gelişimini hızlandırdığı hakkında görüşler bildirilmiştir [44, 45].

2-Kemik Uyarıcı Faktörler: Farklılaşmamış mezanşimal hücrelerin mitozunu arttırıp ve yeni kemik hücrelerinin oluşumuna sebep olurlar.

Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta: Dönüştürücü büyüme faktörü olarak bulunur. İltihap ve doku tamirinden sorumlu faktördür. Tüm hücreler moleküler formlarının birinde TGF-beta üretir ve tüm hücreler bu faktörün reseptörünü bulundurur. En önemli üretim yeri kemiğin hücre dışı matriksi ve trombositlerdir. TGF-beta kondrosit ile osteoblastlarda sentezlenir ve encondral kemikleşme sırasında hücre dışı matrikste birikir, onarım için trombositlerden de salınır. Makrofajlardan salınan en güçlü kemotaktik ajandır. Hücrenin integrin reseptörlerini uyarmak yoluyla hücre dışı matriks bileşenlerinden olan kollajen, fibronektin ve proteoglikanların oluşumunu artırır. Bağ dokusunda hasara yol açan proteolitik enzimleri baskılar, granülasyon dokusu oluşumuna etkilidir [36, 46].

Kemik Kaynaklı Morfojenik Protein: Yaralanan kemik kaynaklı morfojenetik proteindir. Mitojenik ve dönüştürücü bir faktördür. Mezanşimal hücrelerin kıkırdak ve kemik hücrelerine farklılaşmasına, ektopik kemik uyarımının artmasına sebep olduğu ileri sürülmüştür. BMP 1–10 olmak üzere 10 alt grubu bulunur. Bunlardan BMP–1, TGF-beta ailesinin alt grubuna bağlı değildir. BMP–7 osteojenik protein 1, BMP–8 ise osteojenik protein 2 olarak bilinir [14].

Fibroblast Kaynaklı Büyüme Faktörü Fibroblast kaynaklı büyüme faktörüdür. Kıkırdak ve fibroblastlar için mitojeniktir. Kıkırdak oluşumu sırasında kallusu genişletir. Yüksek dozda kemik gerilimini arttırır.

İnterlökinler: Makrofaj ve monosit kökenlidir. IL-1 fibroblast çoğalması, kollajenaz ve PGE2 üretimiyle ilgilidir. Ayrıca osteoklastlar üzerine etkiyle kemik geri emilimini de etkiler.

Plazma Fibronektini: Yeni damar oluşumu için mitojeniktir.

Somatomedin C: İskelet sistemi üzerinde büyüme hormonunun arasındadır. Kondroblastların bölünme ve farklılaşmalarını, ayrıca kemik matriksi oluşumunu uyarır.

Epidermal Büyüme Faktörü : Epidermal büyüme faktörüdür. Kemik geri emilimini hızlandırır.

Kondrosit Kaynaklı Büyüme Faktörü : Kondroblast kökenli büyüme faktörüdür. 2 tipi vardır ve Tip II kollajen ve hyaluronik asit için düzenleyicidir.

Makrofaj Kaynaklı Büyüme Faktörü: Makrofaj kaynaklı büyüme faktörüdür. Ratlarda osteoblast benzeri hücreler ve kondrositler için mitojeniktir.

Epidermal Hücre Kaynaklı Büyüme Faktörü : Epidermal hücre kaynaklı büyüme faktörüdür. Kıkırdak ve kemik için mitojeniktir.

Endotel Hücre Kaynaklı Büyüme Faktörü: Endotelial hücre kaynaklı büyüme faktörleridir. Yeni damar oluşumu için mitojeniktir [25, 30].

2.3.2. Lokal Faktörler

A. Travmaya Bağlı Nedenler: Ciddi açık kırıklar, yumuşak dokunun bütünlüğünün bozulmasına, kırık parçalarının dağılmasına ve bazen önemli kemik kayıplarına sebep olmaktadır. Yumuşak dokunun geniş olarak parçalanması ya da ezilmesi kırık bölgesinde kan akımını bozar. Bu durum kırık iyileşmesini geciktirir. Çok parçalı ve kirli yaralanmalarda kırık iyileşmesi gecikmektedir [47]. Eğer kırık sahasının kanlanması iyi değilse ve kırık fragmanları canlı değilse kallus oluşumunda problemler meydana gelir. Kırığın deplase olması, kırık parçalarının iç içe girmesi, travmanın şiddetinin büyük olması kan dolaşımını bozarak kırık iyileşmesini olumsuz etkiler [9, 47].

B. Sağaltıma Bağlı Nedenler: Çoğu kırık, çeşitli yöntemlerle tedavi edince iyileşir. Yeterli şekilde ve sürede tespit, kırık kaynamasının temel prensibidir. Stabil bir fiksasyon kırık iyileşmesini artırırken erken yük verilmesine olanak sağlayan tesbitler mikro hareketlerle kırık iyileşmesini olumlu yönde etkiler. Stabilizasyon yapılırken kırık bölgesinin cerrahi olarak açılması kanlanmayı olumsuz yönde etkiler ve kemikteki tahribat kaynamayı olumsuz yönde etkiler. Ultrasonun kırık iyileşmesindeki etkilerini ortaya koymak için birçok çalışma yapılmıştır. Klinik çalışmalarda ekstrakorporal şok

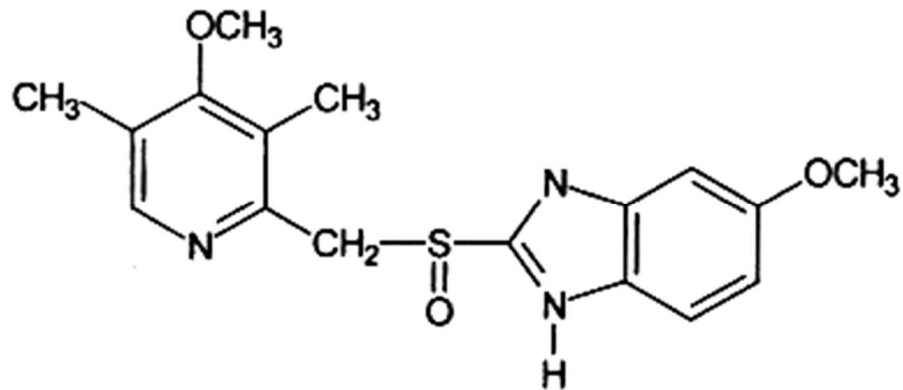
dalgalarının uzun kemiklerde kırık iyileşmesinde etkili olduğu ve gecikmiş kaynama ya da kaynamama durumlarında faydalı olabileceği bildirilmiştir. Deneysel hayvan modellerinde aralıklı hiperbarik oksijen uygulamasının kırık iyileşmesini olumlu etkilediği bildirilmiştir [12, 41, 47, 48].

C. Enfeksiyon: Enfeksiyonun kırık iyileşmesindeki olumsuz etkileri olduğu tartışılmazdır. Enfeksiyöz materyal fibröz kallus oluşumunu engelleyerek nonuniona sebep olur. Kırık iyileşmesinin en yüksek hızda devam edebilmesi için yerel hücrelerin kırığı iyileştirmesine yoğunlaşmalıdır. Enfeksiyon durumunda birçok hücre, enfeksiyonu yenmeye veya çevrelemeye çalışır bu da enerji tüketimi demektir. Bunun yanında enfeksiyon normal dokuların nekrozuna ve damarların trombozuna sebep olur. Bunun sonucu ise kırık iyileşmesinin engellenmesi veya yavaşlamasıdır. Enfeksiyon kırık bölgesine dışardan açık yaralanmalarla, iatrojenik olarak cerrahi müdahalelerle ender olarak da sistemik enfeksiyonun kırık bölgesine gelmesi ile oluşabilir. Enfeksiyon kırık bölgesindeki granülasyon ve kemikleşme evrelerindeki dokuları olumsuz etkileyip, enfeksiyöz nedbe dokusu geliştirerek kırık iyileşmesini olumsuz etkiler [47].

2.4. Omeprazol:

Mide asit salgısını çok güçlü bir şekilde bloke eder ve ilk bulunan benzimidazol türevi bir ilaçtır (Şekil 5) [49].

Omeprazol (OMP) benzimidazol sulfoksit yapıları bir ön ilaçtır [2]. Önce plazmadan gastrik paryetal hücre stoplazmasına buradan da sekretuar kanaliküllerin asit boşluğuna diffüze olur. Sekretuar kanaliküllerde pH<3 olduğu zaman aktive olur [4, 5].



Şekil 2: Omeprazolün Kimyasal Yapısı [49]

Paryetal hücrelerin ileri derecede asidik ortamında aktif sulfenamid şekillerine dönüşür. Daha sonra proton pompası molekülünün sistein rezidülerine bağlanarak geri dönüşümsüz inhibisyon yapar. Asit salgılanmasının tekrardan başlaması ancak yeni pompa molekülünün üretilmesi ile mümkün olur [49].

Asit salgısını gerek bazal ve gerekse uyarılmış doza bağlı olarak tam veya tama yakın düzeyde baskılayarak etki gösterirler. Hidrojen iyonunun gastrin salgılanması üzerinde yaptığı feedback inhibisyonu kaldırdığı için mideden kana gastrin salgılanmasını sekonder olarak arttırarak gastrinin plazma düzeyini yükseltir [49].

Gastrik asiditenin baskılanması tek doz omeprazolu alındıktan sonra ilk bir saat içerisinde başlar ve iki saat içerisinde en üst düzeye yükselir (ulaşır). Maksimum etkinin yaklaşık yarısı 24 saatin sonunda hala mevcuttur ve bir miktar baskılanma üç güne kadar devam edebilir. İlacın kesilmesinden sonra üç ile beş gün içerisinde asit salgılanması kısmen geri gelir. Fakat tam manasıyla geri dönmesi haftalarca sürebilir [4, 5].

Plazmada albumine ve α 1-asit glikoproteine bağlı olarak taşınırlar. Karaciğerde esas olarak CYP2C19 enzimi tarafından metabolize edilerek elimine edilir, safra ve idrar yolu ile vücuttan atılır [3].

Omeprazol'un başlıca yan etkileri baş ağrısı, bulantı, ishal ve astenidir. Eklemlerde şişlik ve eklem ağrısı yapabilir. Mide pH'ını aşırı derecede yükselttiği için midede bakteri kolonizasyonuna neden olabilir. Tek başına OMP ve benzeri ilaçlarla, H.Pilori yerleşmiş hastalarda asiditenin devamlı azaltılması helicobacter gastritini artırabilir, ayrıca mide kanseri için ön basamak teşkil eden atrofik gastrit sıklığını artırır [50, 51]. Omeprazolun kırık üzerine etkisine ise literatürde rastlanmamıştır.

2.5. Gastrin

Gastrin, midenin parietal hücreleri tarafından mide asidinin (HCl) salınmasını uyaran ve gastrik hareketliliğe yardımcı olan bir peptid hormondur. G hücreleri tarafından midenin pilorik antrumundaki duodenum ve pankreasta salınır. Mide asit-pepsin salınımı endokrin (gastrin), parakrin (histamin), nöral (vagal) uyarılarla düzenlenir. Vagal yolla sefalik uyarıların iletilmesi ve gıdaların antral gastrin salınımını uyarması ile paryetal hücrelerden asit, esas hücrelerden pepsinojen salınımı artar. Mide ve duodenum pH'sı düşüncü gastrin salınımı durur, asit salınımı temel değerine döner. pH 4'ün altındayken pepsinojen aktif şekli olan pepsine dönüşür [52-54].

Edkins, köpekler üzerinde 1905 yılında yaptığı çalışmada antral ekstraktın intravenöz verilmesi ile gastrik asit salınımının arttığını gösterdi. Ancak bu etkiyi gerçekleştiren gastrinin ayrıştırılması “Gregory ve Tracy” tarafından 1964 yılında başarılabilmiştir [55].

Gastrin hormonunun birden fazla çeşidi vardır ve içerdiği aminoasit sayısına göre adlandırılır. 17 aminoasitten oluşan küçük gastrin (G17) antrumdaki G hücreleri içerisinde depolanan çeşididir. Duedonal G hücrelerinde bulunan gastrin (G34) ise 34 amino asitten meydana gelmiştir. Dolaşımda ve dokularda tespit edilen gastrinin %90'nını G17 ve G34, kalan %10'luk kısmını ise diğerleri, bilhassa da G14 oluşturur. G34 diğer gastrinlere nazaran asit salgılanmasını uyarmada daha potent olmakla beraber hızla yıkılarak kandan uzaklaştırılması nedeniyle, tüm gastrinlerin eşit dozda verildiklerinde sekresyonu uyarmada aynı etkinliği gösterdiği kabul edilmektedir. Gastrin üreten G hücreleri en çok antral mukozadaki bezlerin orta kısmında, proksimal duedonumda ve daha az olmakla beraber pankreatik adacıklarda da bulunur. Gastrin salınımını uyaran faktörlerin etkileri luminal asitin G hücreleri üzerine direk etkisi ile baskılanır. Mesela pH 2.5 olduğunda aminoasit uyarımı ile beklenen gastrin salınımı %80 azalır [56].

Gastrin hormonu kana karışır ve kan yoluyla mide salgı bezlerine ulaşarak mide enzimlerinin bol miktarda salgılanmasına neden olur. Gastrin mide, ince barsak, kalın barsak ve pankreas için trofik bir hormondur. Gastrinin diğer biyolojik etkileri; mide, pankreas, karaciğer, duedonumda su ve elektrolit salınımını uyarmak, mide, ince barsak, kalın barsak ve safra kesesinde düz kasların kasılmasını uyarmaktır. Gastrin tarafından ince barsakta glukoz, elektrolit ve su emilimi inhibe edildiği gibi gastrin ile pilorik sfinkterin düz kasının kasılması da inhibe edilir [57].

Böbrekler gastrinlerin yıkım yeridir, küçük parçalar karaciğer tarafından vücuttan uzaklaştırılır [56].

Artmış serum gastrin düzeylerinin vücuttaki etkilerini incelemek için yapılan çalışmalarda serum gastrin düzeyi ile serum HB-EGF düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiş ve gastrinin HB-EGF düzeyini yükselterek angiogenezi artırdığı gösterilmiştir. HB-EGF nin vivo şartlarda neovaskularizasyonu arttırdığı bilinmektedir [6]. Bir tümoral yapının etrafında gelişen iskemik ve nekrotik alanlarda artmış vaskularitenin direkt olarak HB-EGF ile indirekt olarak gastrin ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir [7, 8].

2.6 . Heparin-Bağlayıcı Epidermal Büyüme Faktörü (HB-EGF)

Heparin-bağlayıcı epidermal büyüme faktörü (HB-EGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ailesinin bir üyesi olarak bilinir [58] ve başlangıçta kültüre edilmiş insan makrofajlarının salgıladığı bir ürün olarak tespit edilmiştir [59, 60].

HB-EGF bir trans membran prekürsör protein (pro-HB-EGF) olarak sentezlenir. Bu prekürsör EGF-like ve heparin-bağlayıcı alt birimleri bulunur. Pro-HB-EGF hücre yüzeyinde proteolitik bölünmeye uğrayarak matür çözünebilir 14-22 kDa protein formu olan (s-HB-EGF) haline gelir. Matür veya s-HB-EGF ErbB-1, ErbB-4 ve N-arginine reseptörlerine bağlanarak reseptör otofosforilizasyonuna yol açar. Reseptör aktivasyonu hücre içerisine doğru olan sinyal kaskatını aktive eder. Bu aktivasyon sonucunda hücre proliferasyonu, göçü ve farklılaşması gibi biyolojik etkiler meydana gelir. HB-EGF; cilt, akciğer, kalp ve böbrekler gibi birçok memeli organında sentezlenir ve hücre bazda endotelial hücreler, epitelial hücreler, kas iskelet sistemi hücreleri, damar düz kas hücreleri, monositler, keratinositler ve lenfoid hücreler gibi birçok hücrede sentezlenir. HB-EGF; yara iyileşmesi, hücre yaşamı, hücre yenilenmesi, blastokist tutunması, tümör gelişimi, aterosklerozis ve pulmoner hipertansiyon gibi birçok fizyolojik ve patolojik süreçle ilişkilendirilmiştir. HB-EGF'nin in-vitro ortamda anjiyogenezisi stimüle ettiği gösterilmiştir. Ayrıca fokal serebral iskemi yapılan ratlarda anjiyogenez ve nörojenesisini arttırdığı tespit edilmiştir. Mehta ve arkadaşları 2008 yılında yaptıkları çalışmalarında HB-EGF'ün invitro olarak insan umbilikal ven endotelial hücrelerinde eNOS ekspresyonu ve fonksiyonunu yükselttiği ve bunun sonucu olarak da NO sentezini arttırdığını bulmuşlardır [58, 61-73].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Ve Denekler

Çalışma öncesi Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan çalışma için gerekli olan izinler alındı. (01.12.2015 tarihli, 2015/06 oturum, karar no 12) Çalışmamız Ağustos -Eylül 2016 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Çalışma Ortopedi ve Travmatoloji AD himayesinde, Radyoloji, Patoloji Anabilim Dallarının ve Üniversite- Sanayi- Kamu İş birliği Geliştirme, Uygulama ve Araştırma Merkezi'nin (ÜSKİM) katkılarıyla gerçekleştirildi.

Bu çalışmada 40 adet Wistar-Albino cinsi erkek rat (Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarından temin edilen) kullanıldı. Çalışmadaki ratların ortalama yaşı 4 ay ve ortalama ağırlıkları 421 gram (366-476 gram) idi. Hayvanlar rastgele olarak deney ve kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı ve her kafeste 5 sıçan olacak şekilde 8 ayrı kafeste bakıma alındı. Kafeslerden biri omeprazol grubu diğeri kontrol grubu olarak ayrılıp kafes üzerine gerekli bilgiler yazıldı. Sıçanlar fizyoloji laboratuvarındaki optimal rat barmağında, aynı laboratuvar koşullarında ortalama 22 derece santigrat sabit sıcaklık ve 12 saat aydınlık-12 saat karanlık sağlanacak şekilde muhafaza edildi. Sıçanlar çalışma boyunca tek tip palet rat yemi ve çeşme suyu ile ad libitum (istedikleri kadar) olacak şekilde beslendiler. Tüm cerrahi girişimler genel anestezi altında yapıldı. Denek sürecinde herhangi bir gruptan telef olan hayvan olmadı. İlaç uygulanan gruplardaki ratlar ve kontrol gruplarındaki ratlar 6. haftada yüksek doz ketamin ile sakrifiye edildi.

3.2. Kırık Modeli Oluşturulması:

3.2.1. Anestezi

Çalışmada kullanılan ratlara solunum yollarının tıkanmasını engellemek amacıyla 0.18mg/kg Atropin sülfat (atropin amp., Biosel, İstanbul) İM olarak verilip anestezi premedikasyon sağlandı. İşlem öncesi profilaktik antibiyoterapi amacıyla 50 mg/kg sefazolin sodyum (Sefazol flk., Mustafa Nevzat, İstanbul) intraperitoneal olarak verildi.

Operatif anestezi amacıyla 50 mg/kg Ketamine hidroklorid (Ketalar flk., Parke

Davis, İstanbul) intraperitoneal olarak uygulandı. Anestezi durumu 5 dakikada bir sıçan derisi sıkıştırılarak verilen tepkiye göre izlendi. İşlem sonrası analjezi amacıyla 10 mg/kg dozunda Morfin HCL (Morfin HCL amp., Biosel, İstanbul) subkutan olarak uygulandı.

3.2.2. Kırık Modeli Oluşturulması ve Tesbit Yöntemi

Uygun yöntemle anestezi sağlandıktan sonra Betadine scrub (10% povidoneiodine, Merkez-Türkiye) solüsyonu ile lokal saha temizliği yapıp ratlarda steril alan oluşturuldu.

Tibia platosu ön yüzünden anteromedial olarak 0,5 santimetrelik longitudinal insizyon ile cilt geçildi. 0.7 mm.lik iğne (21 gauge) ucuyla girilip tibiaya gönderildi. İğne ucu cilt altında kalacak şekilde yan keski ile kesildi, Açılan insizyon yeri steril 10 cc (kübik santimetre) serum fizyolojik ile yıkandı, cilt ipek 3/0 suture ile kapatıldı. Takiben yara yeri povidon iodyür ile silindi. Kemiklerde 3 nokta prensibine göre tibia shaftında aynı noktadan aynı kuvvetle (1,250 kg) standart bir kırık oluşturmak için kendi tasarımı olan özel bir mekanizma kullanıldı ve tibia cisim kırığı oluşturuldu (Fotoğraf 3). Operasyon sonrası deneklere kontrol grafisi çekildi (Fotoğraf 4).



Fotoğraf 1: Denede kullanılan ratlardan bir örnek

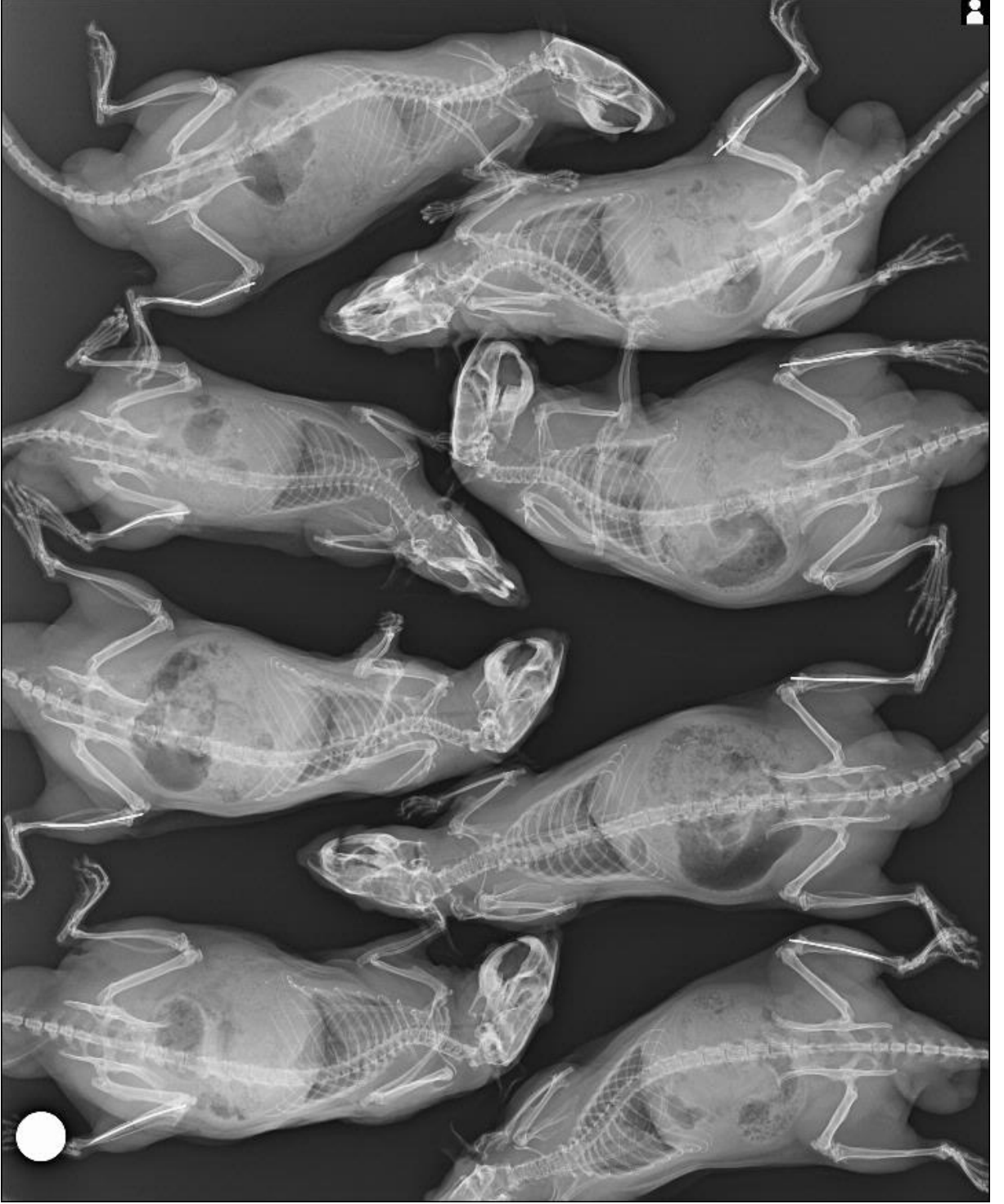


Fotoğraf 2: Tibia kırığı öncesi intramedüller tespiti



Fotoğraf 3: Tibia intramedüller tesbiti sonrası üç nokta prensibine uygun kırık oluşturma

Her denekte yapılan operasyonunu takiben oluşturulan kırık hemen direk radyografilerle radyolojik olarak doğrulandı. Bütün ratlarda sağ tibia kırığı ve intramedullar tespit konfirme edildi.



Fotoğraf 4: Tibia kırığı sonrası x-ray grafi ile kontrol edilmesi

3.2.3. İlaç Uygulaması

Deney grubundaki tüm ratlara standart olarak aynı işlemler uygulandı. Çalışma grubu ratlarına operasyondan 4 gün önce günlük olarak betadine solüsyonu ile lokal saha temizliği sonrasında 10mg/kg dozunda Omeprazol enjeksiyonu intraperitoneal olarak

uygulanmaya başlandı. Operasyondan 1 gün sonra kontrol grubuna günlük olarak betadine solüsyonu ile lokal saha temizliği sonrasında intraperitoneal SF yapılmaya başlandı, çalışma grubu ratlarına ise günlük olarak betadine solüsyonu ile lokal saha temizliği sonrasında 10mg/kg dozunda Omeprazol enjeksiyonu intraperitoneal olarak uygulanmaya devam edildi.

3.3. Sonuçların Değerlendirilmesi

- 1-Radyolojik inceleme
- 2- Biomekanik inceleme
- 3- Histopatolojik inceleme

3.3.1. Radyolojik Değerlendirme

Radyolojik değerlendirme için 6. hafta ratlar sakrifiye edilip intramedüller teller çekildikten sonra tibialar ayrılarak formol ile tesbit edilmeden çevresindeki yumuşak dokular iyice temizlendi ve radyoloji anabilim dalına getirildi. Konvansiyonel radyografi cihazında direkt grafiler çekildi

Çekim için 20 adet sıçan bacağı grubuna göre çekim yapılacak zemin üzerine ön arka grafi çekilecek şekilde yerleştirilmek suretiyle her grup için tek büyük kasete çekim yapıldı. Grafiler birbirinden habersiz 2 farklı uzman tarafından çift kör değerlendirilip ortalamaları alındı. Sonuçlar Lane ve Sandhu sınıflamasına göre değerlendirildi [74]. Kontrol grubunda 1 adet ratın intramedüller telin çıkmadığı görüldü ve biyomekanik test öncesi çıkmayan tel çıkarıldı.

Bu sınıflamaya göre:

0	Kallus yok
1	Kallus formasyonu var
2	Kemiksel kaynama başlangıcı
3	Kırık hattının görülmemesi
4	Tam kemiksel kaynamanın görülmesi şeklinde değerlendirildi.

3.3.2. Biomekanik Değerlendirme

Biyomekanik testlerimiz Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi ÜSKİM Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Çalışmamızın biomekanik değerlendirmesi sırasında ratların tibialarını kırmak için uygulanan kuvvetler Zwick/Roell marka Mekanik Test Cihazı ile ölçüldü (Fotoğraf 8). Doğru sonuçlara erişmek için öncelikle kırma sırasında tüm ratların tibialarının aynı yerden kırılmasına özen gösterildi. Bu amaçla kendi tasarımımız olan özel klempler kullanılmıştır (Fotoğraf 9).



Fotoğraf 5: Zwick/Roell marka Mekanik Test Cihazı



Fotoğraf 6 : Özel tutucu klempler

Biomekanik değerlendirme için ratlar 6. haftada sakrifiye edilip grafiler çekildikten sonra tibialar üç nokta bükme testi uygulamak amacıyla kendi tasarımı olan özel klempler yardımı ile Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi ÜSKİM Laboratuvarı'nda deney yapıldı.

Kallus bölgesine kuvvet uygulanarak her grubun elemanlarının bükülmeye karşı direnç kuvvetleri Newton cinsinden ölçülüp karşılaştırıldı.

3.3.3. Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik değerlendirme için ratların kemik dokularının kırık bölgesinden örnekler alındı. Alınan kemik doku örnekleri %10'luk nötral formaldehit içerisinde fiske edilip %5'lik formik asitte bekletildi. Rutin histopatolojik hazırlıklardan sonra parafin bloklara alınan materyaller Leica Rotary marka mikrotom yardımıyla 3.5 mikron'luk kesitlere ayrıldı.

Alınan kesitler Hematoksilen-Eozin ve Masson Trikron boya ile boyanıp incelendi. Doku mikrografları dijital Fotoğraf makinesi bağlantılı binoküler araştırma mikroskobu ile patoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Tüm preparatlar fibröz doku, kırıkta, yeni kemik ve olgun kemik oranlarına göre Allen ve arkadaşlarının önermiş olduğu skala ile değerlendirildi[75].

Bu skalaya göre:

Grade 0: Kırık iyileşmesi yok ya da gecikmiş; doku fragmanları ve/ veya hematoma ya da sıvı birikintisi kalıntıları arasında kartilaj varlığı ile karakterize

Grade 1: Kondral alanda fibröz doku ile birlikte kırık iyileşmesi

Grade 2: İyi gelişmiş hyalin kartilaj köprüleri (komplet kırık iyileşmesi)

Grade 3: İnkomplet kemik iyileşme, kallusta az miktarda kırık varlığı

Grade 4: Tam kemik iyileşmesi



4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ VE BULGULAR:

Çalışmada radyolojik, biyomekanik ve histopatolojik veriler ayrı ayrı “bağımsız 2 örnek T testi” ile değerlendirildi ve $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

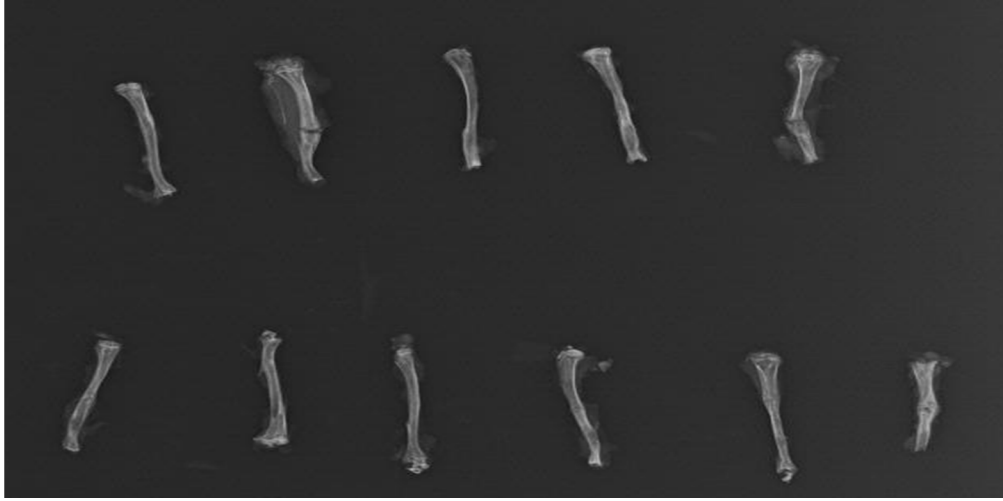
4.1. Radyolojik Bulgular



Fotoğraf 7 :Sakrifiye edilmesi sonrası çalışma grubu



Fotoğraf 8 :Sakrifiye edilmesi sonrası normal ve kontrol grubu



Fotoğraf 9: Sakrifiye edilmesi sonrası kontrol grubu

1. radyolog; değerlendirmesinde AP grafi için kontrol grubunda 4 adet kallus yok, 4 adet kallus formasyonu var, 2 adet kemiksel kaynama başlangıcı var, 4'ünde kırık hattı görülüyor, 6 adetinde ise tam kaynama mevcut şeklinde rapor etti (tablo 1). Çalışma grubunda ise kallus olmayan, kallus formasyonu var olan kısımda rat görülmedi, kemiksel kaynama başlangıcı olan 3, kırık hattının görülmemesi 7, tam kemiksel kaynama ise 10 adet denek rapor edildi (tablo 1).

İstatiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı fark olduğu görüldü ($P < 0,05$).

Tablo 1: Deney ve Kontrol grubunun Ön arka Grafi değerlerine göre dağılımı

	Kontrol Grubu		Deney Grubu		Total		X ²	p
	n	%	n	%	n	%		
AP1							10.018	0,040*
Kallus yok	4	100,0	0	0,0	4	100,0		
Kallus formasyonu var	4	100,0	0	0,0	4	100,0		
Kemiksel Kaynama Başlangıcı	2	40,0	3	60,0	5	100,0		
Kırık hattının Görülmemesi	4	36,4	7	63,6	11	100,0		
Tam Kemiksel Kaynamanın Görülmesi	6	37,5	10	62,5	16	100,0		
Total	20	50,0	20	50,0	40	100,0		

Pearson Kikare test; $\alpha:0,05$; *grup dağılımları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

2. radyolog; değerlendirmesinde AP grafi için kontrol grubunda 4 adet kallus yok, 4 adet kallus formasyonu var, 1 adet kemiksel kaynama başlangıcı var, 5'inde kırık hattı görülüyor, 6 adetinde ise tam kaynama mevcut şeklinde rapor etti (tablo 2). Çalışma

grubunda ise kallus olmayan, kallus formasyonu var olan kısımda rat görülmedi, kemiksel kaynama başlangıcı olan 2, kırık hattının görülmemesi 10, tam kemiksel kaynama ise 8 adet denek rapor edildi (tablo 2).

İstatiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı fark olduğu görüldü ($P < 0,05$).

Tablo 2: Deney ve Kontrol grubunun Ön arka Grafi değerlerine göre dağılımı 2 (AP2)

		Kontrol Grubu		Deney Grubu		Total		X ²	P
		n	%	n	%	n	%		
								10,286	0,036*
AP2	Kallus yok	4	100,0%	0	0,0%	4	100,0%		
	Kallus formasyonu var	4	100,0%	0	0,0%	4	100,0%		
	Kemiksel Kaynama Başlangıcı	1	33,3%	2	66,7%	3	100,0%		
	Kırık hattının Görülmemesi	5	33,3%	10	66,7%	15	100,0%		
	Tam Kemiksel Kaynamanın Görülmesi	6	42,9%	8	57,1%	14	100,0%		
Total		20	50,0%	20	50,0%	40	100,0%		

Pearson Kikare test; $\alpha:0,05$; *grup dağılımları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

1. radyolog değerlendirmesinde lateral grafi için kontrol grubunda 6 adet kallus yok, 2 adet kallus formasyonu var, 1 adet kemiksel kaynama başlangıcı var, 3'ünde kırık hattı görülüyor, 8 adetinde ise tam kaynama mevcut şeklinde rapor etti (tablo 3). Çalışma grubunda ise kallus olmayan yoktu, kallus formasyonu var olan kısımda 1 adet rat, kemiksel kaynama başlangıcı olan 3, kırık hattının görülmemesi 5, tam kemiksel kaynama ise 11 adet denek rapor edildi (tablo 3).

İstatiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı fark olmadığı görüldü ($P > 0,05$).

Tablo 3: Tablo 3 Deney ve Kontrol grubunun Yan Grafi değerlerine göre dağılımı (Laterall)

		Kontrol Grubu		Deney Grubu		Total		X ²	p
		N	%	N	%	N	%		
								8,307	0,081
Lateral	Kallus yok	6	100,0%	0	0,0%	6	100,0%		
	Kallus formasyonu var	2	66,7%	1	33,3%	3	100,0%		
	Kemiksel Kaynama Başlangıcı	1	25,0%	3	75,0%	4	100,0%		
	Kırık hattının Görülmemesi	3	37,5%	5	62,5%	8	100,0%		
	Tam Kemiksel Kaynamanın Görülmesi	8	42,1%	11	57,9%	19	100,0%		
Total		20	50,0%	20	50,0%	40	100,0%		

Pearson Kikare test; $\alpha:0,05$

2. radyolog değerlendirmesinde lateral grafi için kontrol grubunda 4 adet kallus yok, 3 adet kallus formasyonu var, kemiksel kaynama başlangıcı olan yok, 5'inde kırık hattı görülüyor, 8 adetinde ise tam kaynama mevcut şeklinde rapor etti (tablo 4). Çalışma grubunda ise kallus olmayan, kallus formasyonu var olan kısımda rat görülmedi, kemiksel kaynama başlangıcı olan 3, kırık hattının görülmemesi 8, tam kemiksel kaynama ise 9 adet denek rapor edildi (tablo 4).

İstatiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı fark olduğu görüldü ($P < 0,05$).

Tablo 4: Tablo 4 Deney ve Kontrol grubunun Yan Grafi değerlerine göre dağılımı (Lateral2)

	Kontrol Grubu		Deney Grubu		Total		X^2	p
	n	%	n	%	n	%		
Lateral2							10,751	0,030*
Kallus yok	4	100,0%	0	0,0%	4	100,0%		
Kallus formasyonu var	3	100,0%	0	0,0%	3	100,0%		
Kemiksel Kaynama Başlangıcı	0	0,0%	3	100,0%	3	100,0%		
Kırık hattının Görülmemesi	5	38,5%	8	61,5%	13	100,0%		
Tam Kemiksel Kaynamanın Görülmesi	8	47,1%	9	52,9%	17	100,0%		
Total	20	50,0%	20	50,0%	40	100,0%		

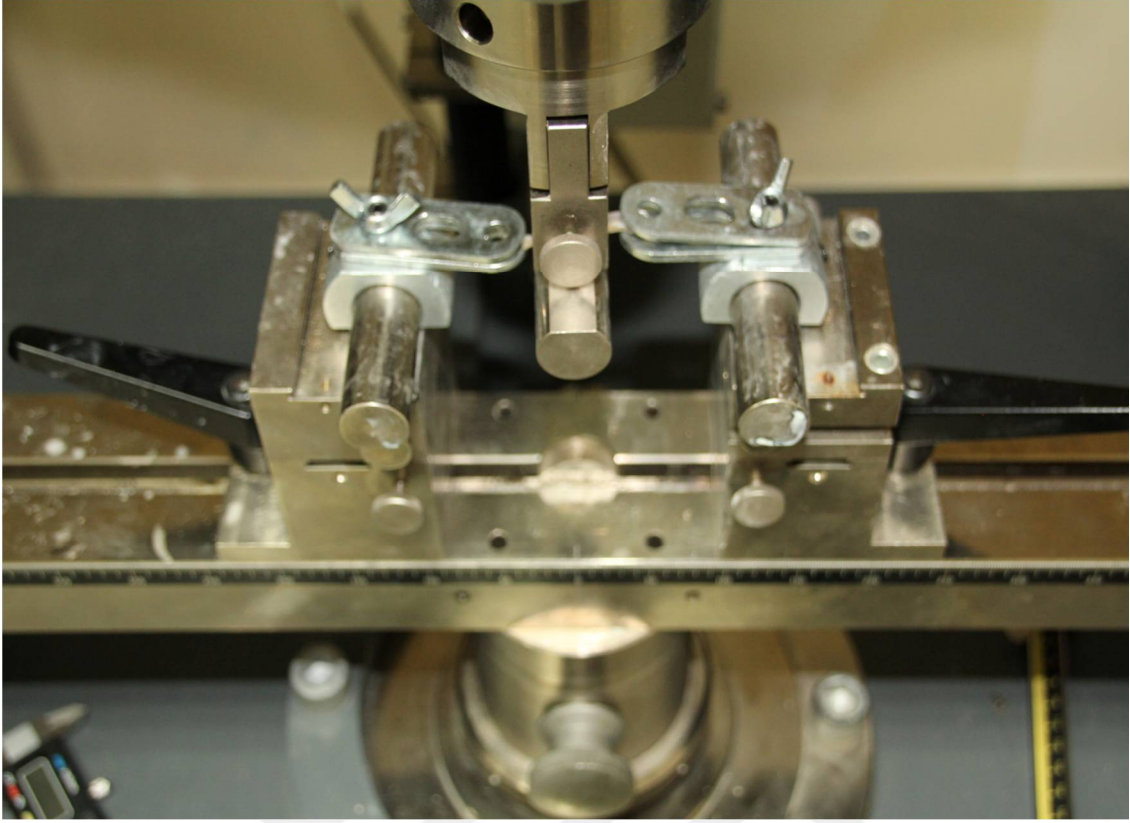
Pearson Kikare test; $\alpha:0,05$; *grup dağılımları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

Tablolarda da görüldüğü gibi her iki gözlemciden ayrı ayrı istatistiksel veriler alındı.

1. Gözlemci lateral grafide fark olmadığı görüldü, diğer 3 ayrı değerlendirmede anlamlı fark olduğu görüldü.

4.2. Biyomekanik Bulgular

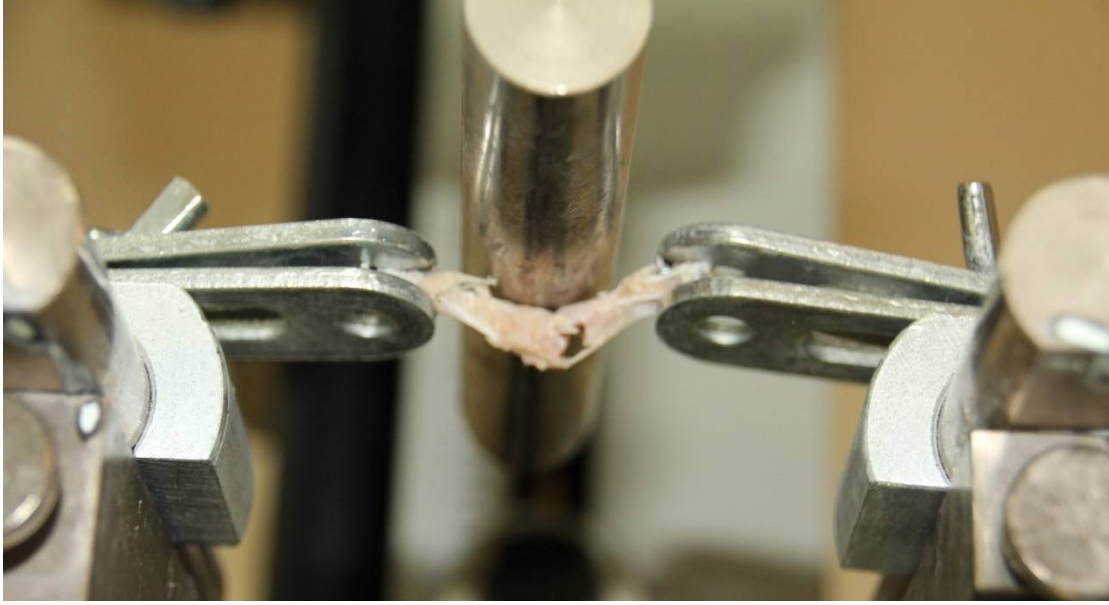
Çalışmaya başladıktan sonra 6. Hafta hem çalışma grubu hem kontrol grubu sakrifiye edildikten sonra üç nokta bükme testine (three point bending) maruz bırakıldı. Çalışma grubunda 2 adet rat sakrifiye edilirken, 2 adet rat tibiası biyomekanik test uygularken ayrılması nedeniyle üç nokta bükme testi uygulanamadı. Kontrol grubunda 3 adet rat sakrifiye edilirken, 3 adet rat tibiası biyomekanik test uygularken ayrılması nedeniyle üç nokta bükme testi uygulanamadı. Tüm gruplarda oluşan kallus dokularının bükülmeye karşı dirençleri ölçülüp grafiklendi. Tablo 5'te tüm grupların biyomekanik çalışma sonunda elde edilen kırılma kuvvetlerinin Newton cinsinden değerleri görülmektedir.



Fotoğraf 10 :Rat tibia kırma anı



Fotoğraf 11: Rat Tibia Kırma Anı



Fotoğraf 12: Rat Tibia Kırma Anı

Bükülme anındaki karşı direnç Newton cinsinden ölçülüp karşılaştırıldı. Çalışma grubunda en yüksek 108 newton, en düşük 33.3 newton; kontrol grubunda ise en yüksek 97.7 newton, en düşük ise 35 newton olarak bulundu. Ortalama çalışma grubunda 21.05, kontrol grubunda ise 17.02 newton olarak bulundu. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde aralarında anlamlı fark olduğu görüldü (tablo 6) ($p < 0.005$)

Tablo 5: SM-N :(bükülme mukavemeti-newton)

	SM-N	
	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu
1	57,8	97,7
2	91,4	55,8
3	102	45,7
4	65,6	43,7
5	33,3	53
6	67,6	47,7
7	108	80
8	81,9	35
9	69,5	51,8
10	67,3	55,8
11	56,1	37,5
12	63,6	36,6
13	35,3	52,4
14	47,4	48,4
15	58,1	
16	77	

Tablo 6: SM-N değerlerinin Gruplara göre karşılaştırılması

Grup	\bar{X}	SD	t	p
SM_N			2,081	0,047*
Deney Grubu	67,62	21,05		
Kontrol Grubu	52,94	17,02		

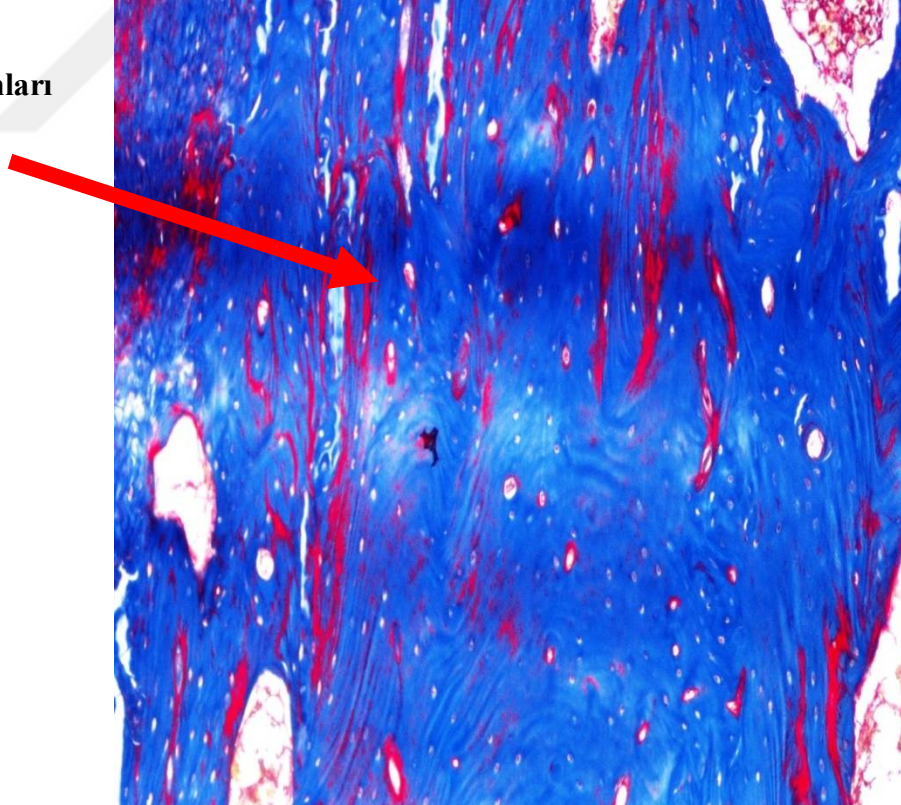
*Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; a:0,05; Bağımsız iki örnek t testi

Tabloda da grldği gibi üç nokta bükme testi uygulanan gruplar arasında istatistiksel olarak bağımsız iki örnek testinde anlamlı fark olduğu görüldü.

4.3. Histopatolojik Bulgular

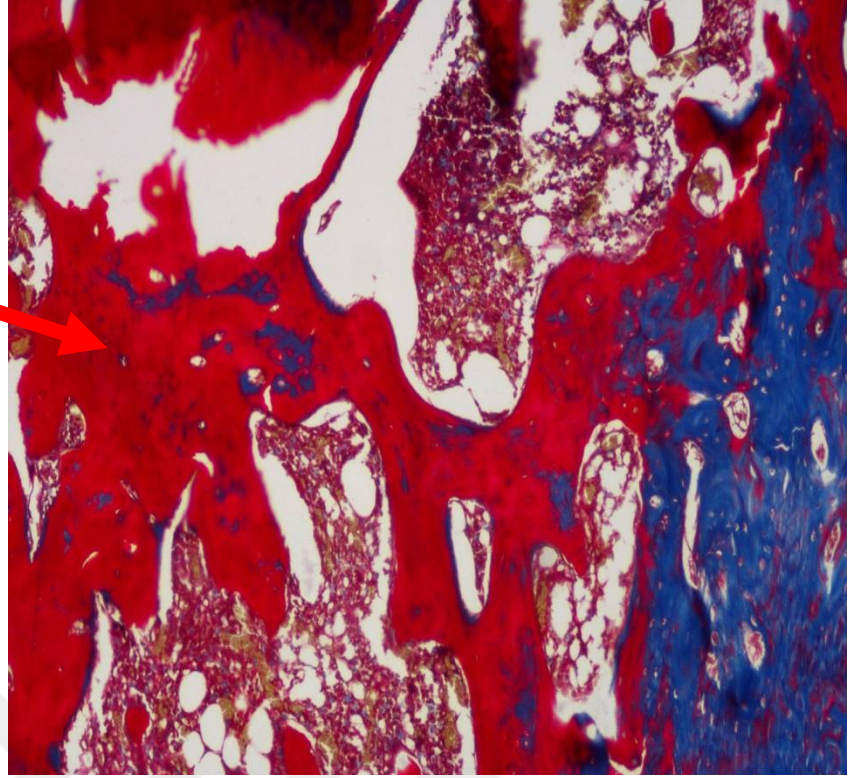
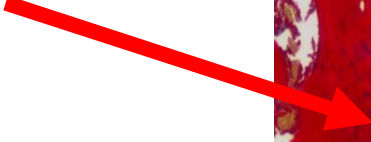
Tüm preparatlar fibröz doku, kıkırdak, yeni kemik ve olgun kemik oranlarına göre Allen ve arkadaşlarının önermiş olduğu skala ile değerlendirildi[75]. Bu değerlendirmeler istatistiksel olarak sonuçlandırıldı.

**İmmatür
kemik alanları**



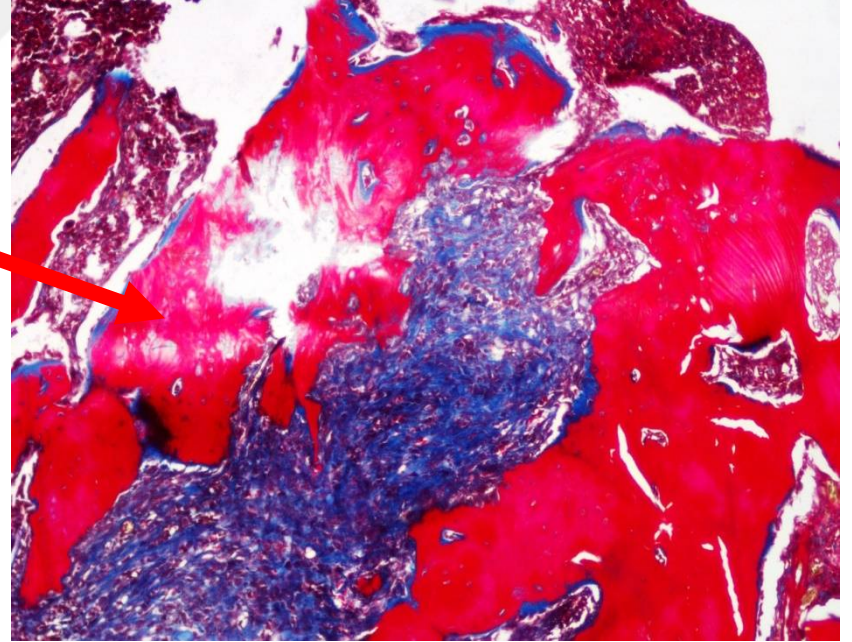
Resim 9: Grade 2 (M&T Boyama)

**Kemik
iyileşme alanları**



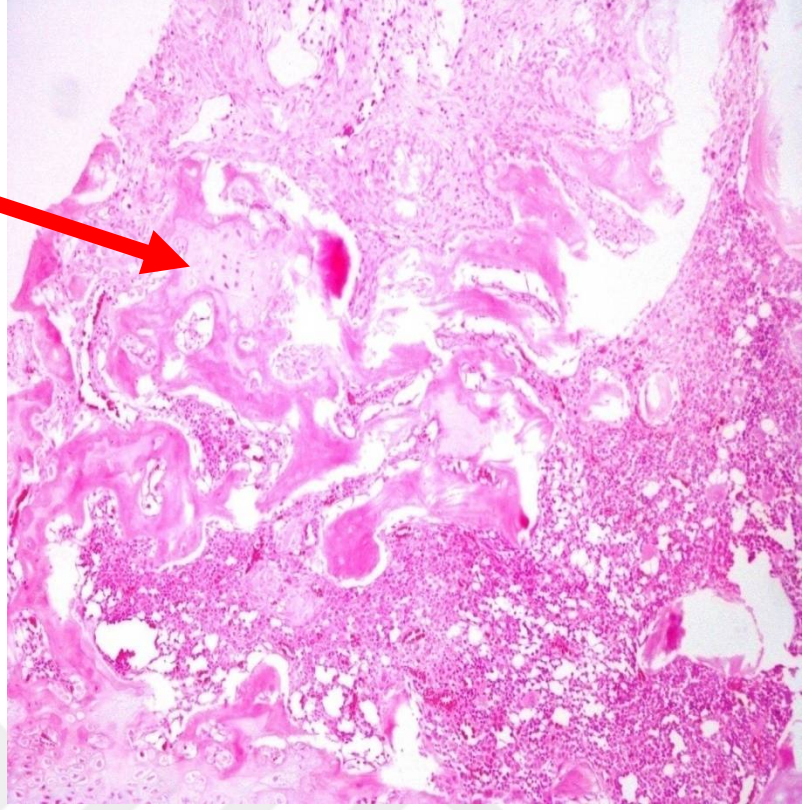
Resim 10: Grade 3 (M&T Boyama)

**İyileşmiş matür
kemik alanı**



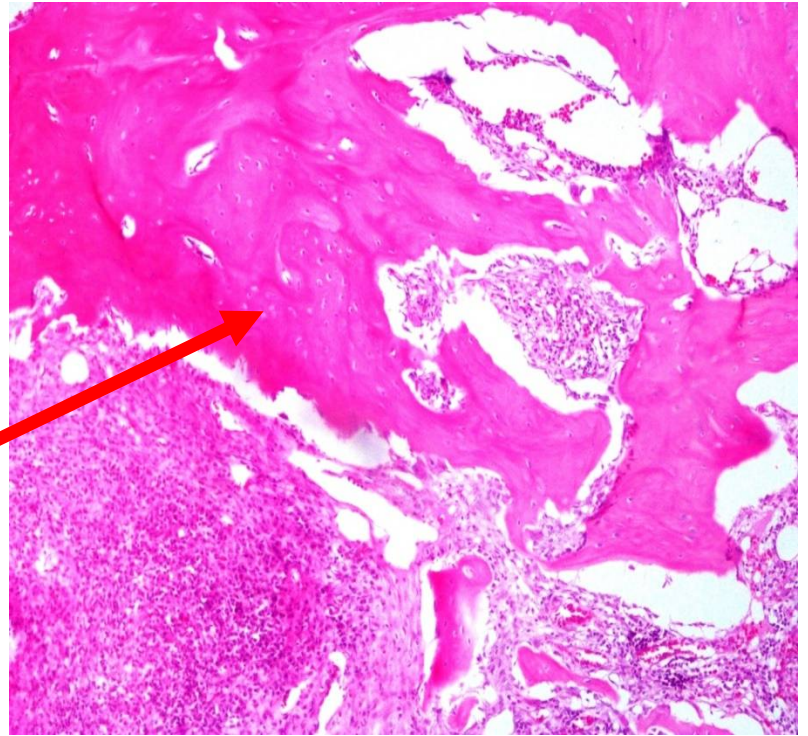
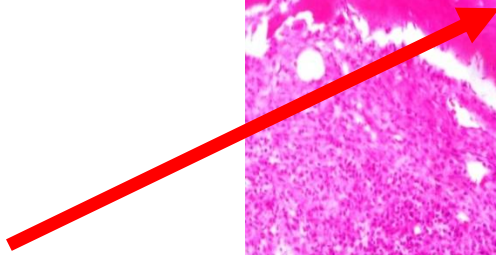
Resim 11: Grade 4 (M&T Boyama)

**İmmatür
kemik**



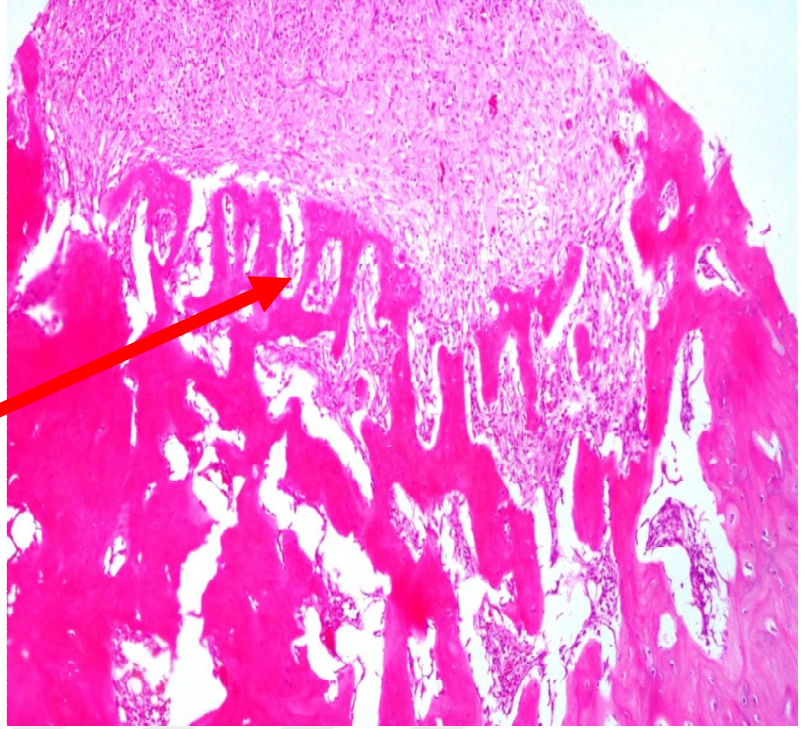
Resim 12: Grade 2 100x (H&E Boyama)

İyileşme alanı



Resim 13: Grade 3 100x (H&E Boyama)

**İyileşmiş matür
kemik alanı**



Resim 14: Grade 4 100x (H&E Boyama)

Patolog incelediğinde kontrol grubunda 4 adet fibröz doku ile kırıkta iyileşme, 14 adet inkomplet kemik iyileşmesi, 2 adet tam kemik iyileşme görüldü, çalışma grubunda ise fibröz doku ile kırıkta iyileşme görülmedi, 13 adet inkomplet kemik iyileşmesi, 7 adet tam kemik iyileşme var şeklinde rapor edildi (tablo 7). Veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde bağımsız 2 örnek T testi ile anlamlı fark olduğu görüldü ($p < 0.05$).

Tablo 7: Deney ve Kontrol grubunun Patolojilerinin Allen değerlerine göre dağılımı

	Kontrol Grubu		Deney Grubu		n	%	X ²	p
	n	%	n	%				
Patoloji							6,815	0,033*
Fibroz doku ile kırıkta iyileşme	4	100,0%	0	0,0%	4	100,0%		
İnkomplet kemik iyileşmesi	14	51,9%	13	48,1%	27	100,0%		
Tam kemik iyileşmesi	2	22,2%	7	77,8%	9	100,0%		
Total	20	50,0%	20	50,0%	40	100,0%		

Pearson Kikare test; $\alpha:0,05$; *grup dağılımları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

Tabloda da görüldüğü gibi gruplar arasında bağımsız 2 örnek T testi ile anlamlı fark olduğu görüldü.

5-TARTIŞMA

Kemik; organizmaların iskelet desteğini sağlayan, yaşamı boyunca sürekli kendini yenileyen, metabolik olarak aktif ve dinamik bir dokudur [76]. Travmatik, stres ve patolojik gibi nedenlerle kemiğin anatomik ve fonksiyonel bütünlüğünün bozulduğu kırıklar, ortopedi ve travmatoloji kliniklerinde en sık rastlanan yaralanmalardandır. Kırık iyileşmesi sadece kemiği ilgilendirmez, aynı zamanda çevresini saran periost ve yumuşak dokuları ve medüllerinin da rol aldığı hücresel ve biyokimyasal süreçlerin rol aldığı karmaşık bir olaydır [77]. Kırık iyileşmesi döneminde remodeling yeteneği ile diğer dokulardaki iyileşmeden farklı olarak skar dokusu bırakmadan orjinaline en yakın şekilde iyileşme görülür [77, 78]. Kırık iyileşme sürecine etkisi olan birçok faktör tanımlanmıştır. Travmanın şekli, kırık tedavi seçeneği, tesbit şekli, sistemik problemler bunlardan bazılarıdır [79]. Kırıklar büyük oranda konservatif veya cerrahi tedavi yöntemleriyle kaynarlar. Sadece %5-10'luk bir bölümü kaynamama veya geç kaynama gibi sorunlar gösterirler [78, 80]. Kırık iyileşmesi; inflamasyon, onarım ve remodelling olmak üzere üç dönemde gerçekleşir [76].

Kırıkların konservatif tedavilerinden ve ekstremitte ameliyatlarından sonra ağrıyı ve enflamasyonu azaltmak için NSAİİ'lerden faydalanılır. Çünkü ağrıyı azaltmak ve travmadan sonra dokulardaki aseptik enflamatuvar reaksiyonları inhibe etmek gereklidir [81].

Forrest ve arkadaşlarının yaptığı klinik çalışmada majör cerrahiden sonra hastaların ağrı kontrolünde kullanılan NSAİİ'lerin %0.04 oranında akut mide kanaması yaptığı görülmüştür [82].

Dahl ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif cohort çalışmada, NSAİİ kullandıktan sonra 30 gün içinde oranın üst gastrointestinal sistemde % 1.5 oranında kanama olduğu görülmüştür [83].

Ortopedik cerrahide postop analjezide kullanılan NSAİİ'lerin gastrointestinal sistem kanamasını önlemek için PPI'ler verilir.

Herhangi bir büyük kemik kırığı nedeniyle uzun süre immobilize olan hastalarda DVT riski arttığı için pulmoner emboli oluşumunu ve dolayısıyla mortaliteyi azaltmak için profilaktik ilaçlar kullanılmaktadır [84].

Eriksson ve arkadaşlarının total talça replasmanından sonra tromboembolik komplikasyonları önlemek için rekombinant hirudin ile düşük molekül ağırlıklı heparinin karşılaştırıldığı bir çalışmada %2 oranında ciddi kanamaya sebep olduğu belirtilmiştir [85].

Bu ilaçlar ise kanama artırıcı olup hastaları gastrointestinal kanamalardan korumak

için proton pompa inhibitörleri sık olarak kullanılır. Bu ilaçlar ucuz olup, literatürü taradığımızda diğer dokular üzerindeki etkisi araştırıldığı fakat kemik iyileşmesi üzerine etkisinin araştırılmadığını, sadece hipergastrineminin kemik döngüsü üzerine araştırma yapıldığını gördük [2, 86, 87].

Bu çalışmada Wistar albino cinsi erkek sıçanlarda tibia kırığı için Omeprazol'un kırık kaynaması üzerine olumlu katkı sağlayacağı düşünüldü ve düşünülen bu etkinin olup olmadığı araştırmak amaçlandı. X-Ray grafi, biyomekanik çalışma ve histopatolojik parametreler kullanılarak tibia kırık iyileşmesi karşılaştırıldı.

Yapılan çalışmalarda ekzojen verilen HB-EGF'nin mitojenik etkisi ve tavşanda korneal anjiogenezisi arttırdığı ve farelerde cilt neovaskülarizasyonunu arttırdığı gösterilmiştir [6].

Ayrıca araştırmalar; katekolaminlerin vasküler düzeydeki etkilerini α_1 -adrenoseptör bağımlı HB-EGF ve EGFR aktivasyonu ile yaptıklarını ve bu etkiler sonucunda fare arka bacak iskemisi sonrası arteriogeneze ve anjiogeneze katkıda bulduklarını desteklemektedir [88, 89].

Besner ve Higashiyama yaptıkları çalışmada EGF ailesi üyesi olan HB-EGF ve EGF'nin endotel hücre proliferasyonunu uyarmadan anjiogenezisi ve endotel göçünü arttırdığını tespit etmişlerdir [90].

Bedeloğlu ve arkadaşları, kırık kemikleşmesi için anjiogenezin önemli bir olay olduğunu belirtmişler ve bu alanda çalışma yapmışlardır. VEGF ile kemik iyileşmesi arasında ilişkiyi araştırmışlar ve VEGF'nin proanjiogenetik, osteoblastlar için kemotaktik olup, kemik iyileşmesini olumlu yönde etkilediğini bulmuşlardır [91].

Kishor K ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise pro-angiogenetik faktörlerin kemik iyileşmesini artırdığını göstermişlerdir [92].

Şen ve arkadaşları; ratlarda farklı doz ve sürelerde omeprazol kullanımının flep sağkalımı üzerine etkisini inceledikleri deneysel çalışmada, omeprazolün flep yaşayabilirliğini ileri derecede artırdığını göstermişlerdir [86].

Bu çalışmada kırık iyileşmesi üzerine olumlu etkisini ve neovaskülarizasyonu göstermek istenildi. Bu amaçla x-ray grafi, biyomekanik test, histopatolojik değerlendirme yöntemleri kullanıldı. Sintigrafik değerlendirmeler yapmak istendi fakat alt yapı eksikliğinden dolayı sintigrafik çalışma yapılamadı.

Kırık iyileşmesi üzerine yapılan deneysel çalışmalarda fare, rat, tavşan, köpek, domuz, koyun gibi farklı hayvanlar kullanılmışsa da bu çalışmada rat kullanıldı.

Kırık modeli oluşturulurken açık veya kapalı yöntemle kırık oluşturma teknikleri

kullanılabilir. Kapalı kırık modeli literatürde birçok çalışmada gösterilmiştir. Açık osteotomi ile oluşturulan kırıkta kaynamanın geç olması, enfeksiyonda artış ve kaynamamaya yatkınlık oluşturması nedeniyle bu teknik kullanılmadı. Ancak literatürde tedavi yöntemlerinin karşılaştırması için açık osteotomi tekniğinin avantajlı olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur [93].

Literatüre baktığımızda kırıktan önce intramedüller çivi kullanımı ve daha sonra osteotomi yapılmasının sık kullanılan bir model olduğu görülmektedir [94].

Bu çalışmada önce diz ekleminden girip fiksasyon ve ardından üç nokta bükme prensibine dayalı, kendi tasarımı olan cihaz yardımı ile (Fotoğraf 3) standardize etmek için, kapalı kırık oluşturma tekniği uygulandı. Hem fiksasyon için enjektör temin etme ve uygulama kolaylığı açısından, hem de rijid olmayan tespit yapıp sekonder kırık ile kallus dokusu oluşturup iyileşmesi sağlamak amacıyla bu yöntem tercih edildi.

Kırık iyileşmesi üzerine ratlarda yapılan deneysel çalışmalarda kemik modeli olarak, kırık oluşturma kolaylığı, fiksasyonun kolay olması ve histopatolojik preparatlarının kolay hazırlanması nedeniyle tibia ve femur kullanılmıştır [81, 93, 95, 96].

Bu çalışmalar göz önüne alınarak tibia model olarak alındı. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi deneysel hayvan araştırma laboratuvarında üretilen ve izogenetik olduklarına güvenilen ratlar deney havyanı olarak kullanılmaya karar verildi. Dişi memeli hayvanların dönemsel hormonal değişikliklere bağlı olarak stabil olmayan bir metabolizmaları vardır. Tüm bu nedenlerden dolayı, bu çalışmada yetişkin erkek ratlar tercih edildi.

Çalışmamız 2 grup olup, kontrol grubu ve ilaç grubu olarak ayrıldı. Bu çalışmamızda önce intramedüller fiksasyon daha sonra kırık oluşturuldu.

Kırık oluşturma yöntemlerine bakıldığında literatürde farklı metodlar uygulandığı görüldü [97, 98]. Bunlardan bazısı bükme pensi ile oluşturma [81] ve künt bir giyotinin düşme ağırlığı ile kırık oluşturmadır [97, 98].

Kırık oluşturma yöntemi olarak özel olarak yaptırılan künt bir giyotinin, düşme ağırlığı oluşturan, eşit kuvvet sağlayan, kırık oluşturma gücü standardize edilmiş, kendi tasarımı olan cihaz tercih edildi (Fotoğraf 3).

Literatüre bakıldığında 220 gram ağırlık ve 195 mm uzaklıktan ve 650 gram ağırlık 150 mm uzaklıktan bırakıldığında kırık oluştuğu görüldü [99, 100]. Bu farklılıkların rat büyüklüğüne ve cihaz özelliklerine bağlandı. Bizim cihaz ile 1250 gram ve 150 mm uzaktan bırakıldığında denemeler sonrası kırık oluştuğu görüldü. Bizim ağırlığımız

daha fazla çünkü intramedüller çivi içerdeyken kırık oluşturduk ve kullandığımız rat boyutu daha büyüktü.

Yapılan kırık sonrası intramedüller tespiti ek olarak dışardan ekstra bir tespit ve immobilizasyon (alçı) yapılmadı. Bu tespit rijit bir tespit olmaması nedeniyle dezavantaj gibi görünmekle birlikte rijit olamayan tespitte kallus dokusunun daha fazla gelişmesi nedeniyle değerlendirme açısından bizim için avantaja dönüştü.

Kırık iyileşmesi üzerine yapılan çalışmalarda zaman dilimi hakkında net bir fikir birliği olmamakla birlikte en sık 6. haftada sakrifikasyon yapıldığı görüldü [78, 101, 102]. Bu çalışma da 6. hafta sonlandırıldı.

Kırık iyileşmesinin radyolojik değerlendirilmesi için literatüre bakıldığında çok farklı yöntemlerin kullanıldığı görüldü. Bazı çalışmalarda direkt grafilerle kırık uçları arasındaki köprüleşmenin durumu değerlendirilmiş [103]. Değişik ölçüm teknikleri ile kallus boyutları ölçülmüş ve puanlama sistemleri kullanılmıştır [104].

Fakat tüm bu değerlendirmelerin kırık iyileşmesini değerlendirmek için yeterince objektif olmadığı ve değerlendirmenin kişiden kişiye farklılık gösterdiği söylenebilir. Bu nedenle radyolojik değerlendirme yaparken birbirinden habersiz 2 farklı radyologtan faydalanıldı. Kendilerine verilen, uygulaması daha kolay olan ve kişiler arasında daha az fark olacağını düşündüğümüz Lane ve Sandhu Skorlamasına göre değerlendirmelerini istedik. Radyologlardan alınan bu skorlamanın ortalamaları alındı. Sonuçların sadece histolojik ve biyomekanik değerlendirmemize bir destek olabileceği düşünüldü [74].

Literatürde bazı çalışmalarda Huo ve arkadaşlarının tariflediği histolojik değerlendirme skalası kullanılmıştır [105]. Bu skalada iyileşme kriteri olarak kırık hattının proksimal ve distal tarafında oluşan iyileşme alanındaki fibröz doku, kırık dokusu, immatür ve matür kemik oranları skorlanmıştır. Bazı çalışmalarda ise Allen ve arkadaşlarının tarif ettiği değerlendirme skalası kullanılmıştır [106]. Bu skala iyileşme dokusunun hangi aşamada olduğunu gösteren 0-4 arası puanlamaya dayalı bir değerlendirme yöntemidir. Bu skorlama uygulamasının daha kolay ve daha anlaşılabilir olması nedeniyle bu çalışmada histolojik değerlendirme amacıyla bu yöntemi kullanıldı.

Çalışmamızın biomekanik değerlendirmesi sırasında ratların tibialarını aynı yerden kırmak ve hataları en aza indirmek için kendi tasarımı olan özel klempler (Fotoğraf 6) kullanıldı ve uygulanan kuvvetler ölçüldü.

Biomekanik ölçüme geçilmeden önce kemiklerin üzerindeki yumuşak dokular tamamen sıyrıldı. Böylece yumuşak dokuların kırılma kuvvetini etkilemesi en aza indirildi.

Biomekanik çalışma tamamen bilgisayar ve mekanik cihazlar tarafından

değerlendirildiği için radyolojik ve histopatolojik değerlendirmelere göre daha objektif olup hata ve dezavantajı en aza indirmektedir.



6. SONUÇ

1- Çalışmamız sonucunda radyolojik, histopatolojik ve biomekanik testlerden elde edilen veriler; OMP'nin kırık iyileşmesi üzerinde olumlu etkisinin olabileceğini gösterdi.

2- Fakat çalışmamızda farklı zaman ve farklı dozlarda denek olmaması, sintigrafik ve biyokimyasal belirteçlerin çalışılmaması gibi eksiklikler mevcuttur. Daha geniş denek sayısı, farklı doz ve zaman bağımlı ve sintigrafik çalışmalar ile damarlanma gösterilerek, biyokimyasal belirteçler de kullanılarak yapılan çalışmaların daha anlamlı ve daha güçlü çalışmalar olacağı kanaatindeyiz.



7. KAYNAKLAR

1. Arazi M, C.M., Temel Bilimler ve Araştırma Okulu, in Kırık Onarımı, K. F, Editor. 2013, TOTEK. p. 193-204.
2. Melzer, E., et al., Lack of effect of omeprazole on rat hepatic blood flow. *Isr J Med Sci*, 1989. **25**(12): p. 722-3.
3. O, K., Peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar, in farmakoloji. 2000. p. 1604-1610.
4. Yalçın O, K.s.H., Köksoy F et al., Deneysel stres ülserasyonu profilaksisinde omeprazol ve antiasitlerin etkisi. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 1992. **6**: p. 235-237.
5. E., H.I., Peptik ülser tedavisinde yeni bir ilaç: Omeprazol. *Türk İlaç ve Tedavi Dergisi*, 1990. **3**: p. 517-519.
6. Abramovitch, R., et al., Intercellular communication between vascular smooth muscle and endothelial cells mediated by heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor and vascular endothelial growth factor. *FEBS Lett*, 1998. **425**(3): p. 441-7.
7. Shweiki, D., et al., Induction of vascular endothelial growth factor expression by hypoxia and by glucose deficiency in multicell spheroids: implications for tumor angiogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1995. **92**(3): p. 768-772.
8. Sipos, B., et al., Vascular endothelial growth factor mediated angiogenic potential of pancreatic ductal carcinomas enhanced by hypoxia: an in vitro and in vivo study. *International journal of cancer*, 2002. **102**(6): p. 592-600.
9. Gartner LP, H.J., *Color Textbook of Histology*. 1997. p. s.132- 152.
10. Fawcett DW, R.P.J.R., *Concise Histology*. 2002: (2.nd edition). p. s.88.
11. Junqueira LC, C.J., Kelley RO, *Basic Histology* (8.th edition). 1995. p. 132-151.
12. Mark D. Miller, S.R.T., *Miller's Review of Orthopaedics*. 2016, Elsevier. p. 1-20.
13. Glowacki, J., Angiogenesis in fracture repair. *Clin Orthop Relat Res*, 1998(355 Suppl): p. S82-9.
14. S., S., Mikroskopik düzeyde kırık iyileşmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 2002. **55**(2): p. 143-150.
15. Browner BD, J.M., Levine AM, Trafton MD., *Skeletal Trauma*. 1997. p. s51.
16. Marsell, R. and T.A. Einhorn, The biology of fracture healing. *Injury*, 2011. **42**(6): p. 551-5.

17. Miclau T, B.K., Tay B et al, *Musculoskeletal Research and Basic Science*, in *Bone injury regeneration and repair*, O.K.R. Einhorn TA, Buckwalter JA, Editor. 2007, American Academy of Orthopaedic Surgeons. p. 331-348.
18. Kakar, S. and T.A. Einhorn, *Biology and enhancement of skeletal repair. Skeletal trauma*, 2008: p. 33-50.
19. Perren, S.M., *Evolution of the internal fixation of long bone fractures. The scientific basis of biological internal fixation: choosing a new balance between stability and biology. J Bone Joint Surg Br*, 2002. **84**(8): p. 1093-110.
20. Brond AR, R.T., *Fracture healing. Surgery of the Musculoskeletal system* New York: Churchill Livingstone. 1990. p. 93-114.
21. MD, M., *Review of orthopaedics*. 2006: p. s16.
22. Oryan, A., S. Alidadi, and A. Moshiri, *Current concerns regarding healing of bone defects. Hard tissue*, 2013. **2**(2): p. 13.
23. Skinner HB, D.E., Gosselin R, Lowenberg DW, Paiment G., *Musculoskeletal Trauma Surgery*. In Skinner HB, (ed). *Current Diagnosis and Treatment in Orthopedics*. California : A Simon-Schuster Company. 1995. p. 51-115.
24. Yetkin H, Y.M., *Miller'in Ortopedi Kitabı*. Ankara. 2006, Akademi Doktorlar Yayınevi: p. 1-4.
25. Ozaki, A., et al., *Role of fracture hematoma and periosteum during fracture healing in rats: interaction of fracture hematoma and the periosteum in the initial step of the healing process. J Orthop Sci*, 2000. **5**(1): p. 64-70.
26. A., H., *Current concepts of fracture healing. Clin Orthop*. 1998. p. 249:165-284.
27. Brinker RM, M.M., *Basic sciences, Review of Orthopaedics*. (2nd ed.). 1996, WB Saunders Co, Philadelphia,. p. s1-26.
28. D., P., *The management of fractures and dislocations*. (2nd ed.). 1970, London, WB Saunders Co. p. 1:10-20.
29. Carano, R.A. and E.H. Filvaroff, *Angiogenesis and bone repair. Drug discovery today*, 2003. **8**(21): p. 980-989.
30. R., E., *Travmatoloji-Kırıklar, eklem ve diğer yaralanmalar*. 2001, Cilt 1., p. 35-55.
31. MD, L.J.R., *Bone Regeneration and Repair Rewiew of Orthopaedics*. 2007. p. 254-263.
32. LaStayo, P.C., K.M. Winters, and M. Hardy, *Fracture healing: bone healing, fracture management, and current concepts related to the hand. Journal of Hand Therapy*, 2003. **16**(2): p. 81-93.

33. Doblare M, G.J., Gomez MJ., Modelling bone tissue fracture and healing: a review. *Engineering Frac Mechanics*. 2004. p. 1809-1840.
34. Yetkin H, Y.M., Miller'in Ortopedi Kitabı. Ankara. 2006, Akademi Doktorlar Yayınevi,. p. 19.
35. Cook SD, D.J., Barrack RL., Basic science in orthopedic surgery, *Current Diagnosis&Treatment in Orthopedics*; 1 st ed.;. 1995, by Skinner H; Appleton&Lange. p. 1-44.
36. Kılıçoğlu, S.S., MİKROSKOBİ DÜZEYİNDE KIRIK İYİLEŞMESİ.
37. R., E., Kırıklar, Eklem ve Diğer Yaralanmalar, in *Kırıklar, Eklem ve Diğer Yaralanmalar*. 2003, Ankara:2003. p. 55-94.
38. SN:, K., Bone growth factors. 2000, *Orthop Clin North Am.*, p. 31 :377-388.
39. Gaitan, G. and J.F. Herrero, Subanalgesic doses of dexketoprofen and HCT-2037 (nitrodexketoprofen) enhance fentanyl antinociception in monoarthritic rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 2005. **80**(2): p. 327-332.
40. Sevimli R, Ü.M., Deksketoprofen Trometamol Kullanımının Kırık İyileşmesi Üzerine Etkisinin Ratlarda İncelenmesi, in *Ortopedi ve Travmatoloji ABD*. 2011, KSÜ Tıp Fakültesi.
41. Tuncel, Ş., et al., Denerve sıçan femurunda hiperbarik oksijen tedavisinin kırık iyileşmesi üzerine etkisi. *Ege Tıp Dergisi*, 2013. **52**(1).
42. Raikin, S.M., et al., Effect of nicotine on the rate and strength of long bone fracture healing. *Clinical orthopaedics and related research*, 1998. **353**: p. 231-237.
43. Riebel, G.D., et al., The effect of nicotine on incorporation of cancellous bone graft in an animal model. *Spine*, 1995. **20**(20): p. 2198-2202.
44. Khan, S.N., M.P. Bostrom, and J.M. Lane, Bone growth factors. *Orthop Clin North Am*, 2000. **31**(3): p. 375-88.
45. Luginbuehl, V., et al., Localized delivery of growth factors for bone repair. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2004. **58**(2): p. 197-208.
46. Einhorn, T.A., The cell and molecular biology of fracture healing. *Clinical orthopaedics and related research*, 1998. **355**: p. S7-S21.
47. Robert W. B, C.M.C., James D.H, Paul T. , *Rockwood ve Green Erişkin Kırıkları* 2014 Türkçe. Güneş Tıp Kitapevleri, 2014. **Cilt 1**: p. 90-96.

48. Nagasaki, R., et al., A combination of low-intensity pulsed ultrasound and nanohydroxyapatite concordantly enhances osteogenesis of adipose-derived stem cells from Buccal fat pad. *Cell medicine*, 2015. 7(3): p. 123-131.
49. SO., K., Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 2002, Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık,. p. 1529-1535.
50. Martindale, The Complete Drug Reference. 2002. p. (p:748- 749), (p:1208-1209).
51. O, K., Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 2005, Hacettepe Taş. p. (s:616-618, 1139-1141, 1361-1367).
52. HR, M., Peptic Ulcer Pathophysiology. 1991, Medical Clinics of North America. p. 799-813.
53. Arıĝ-Küçüker M, Ö.Ö., Helicobacter pylori'nin Morfolojik, Biyokimyasal ve Kültür Özellikleri,. *Klinik Dergisi*, 1992: p. 6-10.
54. McColl KEL, E.-N.A., Chittajallu RS, et al, A study of the pathogenesis of H. pylori negatif Chronic Duodenal Ulceration. 1993. p. 762-768.
55. Lam SK, H.W., Ching CK, Peptic ulcer disease, epidemiology, pathogenesis, and etiology, In Haubnc WS, Schaffner F, Berk JE (eds): Bockus Gastroenterology, 5'th edition, Philadelphia, W.B.Saunders Company. 1995. p. 700-748.
56. In Shearman DJC, F.N., Carter DC, Disease of the Gastrointestinal Tract and Liver,. 1989, Beccles and London, William Clowes Lmt. p. 205-207.
57. Bullock J, B.J.a.W.M.B., Physiology, in Williams & Wilkins,. 1991. p. 310-315.
58. Mehta, V.B., et al., HB-EGF stimulates eNOS expression and nitric oxide production and promotes eNOS dependent angiogenesis. *Growth Factors*, 2008. 26(6): p. 301-315.
59. Besner G, H.S., Klagsbrun M, M. Isolation and characterization of a macrophage-derived heparin-binding growth factor. 1990, *Cell Regul.* p. 1:811–819.
60. Morimoto C, H.S., Heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF). 2005, *Nippon Rinsho.* p. 63(8):110–112.
61. Naglich, J.G., et al., Expression cloning of a diphtheria toxin receptor: identity with a heparin-binding EGF-like growth factor precursor. *Cell*, 1992. 69(6): p. 1051-61.
62. Elenius K, C.G., Paul S, Choi CJ, Rio C, Plowman GD, Klagsbrun M., A novel juxtamembrane domain isoform of HER4/ErbB4. Isoform-specific tissue distribution and differential processing in response to phorbol ester. 1997, *J Biol Chem.* p. 272:26761–26768.

63. Higashiyama, S., et al., Structure of heparin-binding EGF-like growth factor. Multiple forms, primary structure, and glycosylation of the mature protein. *J Biol Chem*, 1992. **267**(9): p. 6205-12.
64. Raab, G. and M. Klagsbrun, Heparin-binding EGF-like growth factor. *Biochim Biophys Acta*, 1997. **1333**(3): p. F179-99.
65. Abraham, J.A., et al., Heparin-binding EGF-like growth factor: characterization of rat and mouse cDNA clones, protein domain conservation across species, and transcript expression in tissues. *Biochem Biophys Res Commun*, 1993. **190**(1): p. 125-33.
66. Dluz, S.M., et al., Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor expression in cultured fetal human vascular smooth muscle cells. Induction of mRNA levels and secretion of active mitogen. *J Biol Chem*, 1993. **268**(24): p. 18330-4.
67. Cribbs, R.K., M.H. Luquette, and G.E. Besner, Acceleration of partial-thickness burn wound healing with topical application of heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF). *J Burn Care Rehabil*, 1998. **19**(2): p. 95-101.
68. Michalsky, M.P., et al., Heparin-binding EGF-like growth factor decreases apoptosis in intestinal epithelial cells in vitro. *Journal of pediatric surgery*, 2001. **36**(8): p. 1130-1135.
69. Das, S.K., et al., Heparin-binding EGF-like growth factor gene is induced in the mouse uterus temporally by the blastocyst solely at the site of its apposition: a possible ligand for interaction with blastocyst EGF-receptor in implantation. *Development*, 1994. **120**(5): p. 1071-83.
70. Fu, S., et al., Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor, a v-Jun target gene, induces oncogenic transformation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999. **96**(10): p. 5716-21.
71. Fischer, O.M., et al., EGFR signal transactivation in cancer cells. *Biochemical Society Transactions*, 2003. **31**(6): p. 1203.
72. Mehta, V.B., et al., HB-EGF promotes angiogenesis in endothelial cells via PI3-kinase and MAPK signaling pathways. *Growth Factors*, 2007. **25**(4): p. 253-263.
73. Sugiura, S., et al., Adenovirus-mediated gene transfer of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor enhances neurogenesis and angiogenesis after focal cerebral ischemia in rats. *Stroke*, 2005. **36**(4): p. 859-864.

74. Lane, J.M. and H. Sandhu, Current approaches to experimental bone grafting. *The Orthopedic clinics of North America*, 1987. **18**(2): p. 213-225.
75. Allen, H.L., A. Wase, and W. Bear, Indomethacin and aspirin: effect of nonsteroidal anti-inflammatory agents on the rate of fracture repair in the rat. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 1980. **51**(1-6): p. 595-600.
76. Buckwalter JA, G.M., Cooper RR, Recker R, Bone biology-I. In Pritchard DJ(ed). 1996, *Instructional Course Lectures. AAOS*. p. 371-386.
77. Einhorn, T.A., The cell and molecular biology of fracture healing. *Clin Orthop Relat Res*, 1998(355 Suppl): p. S7-21.
78. Einhorn, T.A., Enhancement of fracture-healing. *J Bone Joint Surg Am*, 1995. **77**(6): p. 940-56.
79. Cornell, C.N. and J.M. Lane, Newest factors in fracture healing. *Clin Orthop Relat Res*, 1992(277): p. 297-311.
80. Claes, L. and B. Willie, The enhancement of bone regeneration by ultrasound. *Prog Biophys Mol Biol*, 2007. **93**(1-3): p. 384-98.
81. Sevimli, R., et al., The effect of dexketoprofen trometamol on the healing of diaphysis fractures of rat tibia. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 2013. **47**(6): p. 423-9.
82. Forrest, J., et al., Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery†. *British journal of anaesthesia*, 2002. **88**(2): p. 227-233.
83. Dahl, J. and H. Kehlet, Non-steroidal anti-inflammatory drugs: rationale for use in severe postoperative pain. *British Journal of Anaesthesia*, 1991. **66**(6): p. 703-712.
84. Isik, M., et al., CURRENT ISSUE MINERVA ORTOPEDICA E TRAUMATOLOGICA. *Minerva Ortopedica e Traumatologica*, 2012. **63**(3): p. 193-9.
85. Eriksson, B.I., et al., A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *New England Journal of Medicine*, 1997. **337**(19): p. 1329-1335.
86. Sen, H., et al., The Effect of Omeprazole Usage on the Viability of Random Pattern Skin Flaps in Rats. *Ann Plast Surg*, 2016.
87. Håkanson, R., et al., Evidence that gastrin enhances ⁴⁵Ca uptake into bone through release of a gastric hormone. *Regulatory peptides*, 1990. **28**(1): p. 107-118.
88. Zhang, H., et al., Transactivation of epidermal growth factor receptor mediates catecholamine-induced growth of vascular smooth muscle. *Circulation research*, 2004. **95**(10): p. 989-997.

89. Chalothorn, D., et al., Catecholamines augment collateral vessel growth and angiogenesis in hindlimb ischemia. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2005. **289**(2): p. H947-H959.
90. Besner, G., S. Higashiyama, and M. Klagsbrun, Isolation and characterization of a macrophage-derived heparin-binding growth factor. *Cell Regul*, 1990. **1**(11): p. 811-9.
91. Bedeloğlu, E., S. Ersanlı, and V. Arisan, Vascular endothelial growth factor and biphasic calcium phosphate in the endosseous healing of femoral defects: An experimental rat study. *Journal of Dental Sciences*, 2016.
92. Sivaraj, K.K. and R.H. Adams, Blood vessel formation and function in bone. *Development*, 2016. **143**(15): p. 2706-15.
93. Jackson, R.A., et al., The use of heparan sulfate to augment fracture repair in a rat fracture model. *J Orthop Res*, 2006. **24**(4): p. 636-44.
94. Nunamaker, D.M., Experimental models of fracture repair. *Clin Orthop Relat Res*, 1998(355 Suppl): p. S56-65.
95. Jung, Y.J., et al., Focused low-intensity pulsed ultrasound enhances bone regeneration in rat calvarial bone defect through enhancement of cell proliferation. *Ultrasound Med Biol*, 2015. **41**(4): p. 999-1007.
96. Cao, Y., et al., $1\alpha, 25$ -Dihydroxy- 2β (3-hydroxypropoxy) vitamin D 3 (ED-71) suppressed callus remodeling but did not interfere with fracture healing in rat femora. *Bone*, 2007. **40**(1): p. 132-139.
97. Amanat, N., et al., Optimal timing of a single dose of zoledronic acid to increase strength in rat fracture repair. *J Bone Miner Res*, 2007. **22**(6): p. 867-76.
98. Bonnarens, F. and T.A. Einhorn, Production of a standard closed fracture in laboratory animal bone. *J Orthop Res*, 1984. **2**(1): p. 97-101.
99. Hiltunen, A., E. Vuorio, and H.T. Aro, A standardized experimental fracture in the mouse tibia. *Journal of orthopaedic research*, 1993. **11**(2): p. 305-312.
100. Schmidmaier, G., et al., Development and characterization of a standard closed tibial fracture model in the rat. *European Journal of trauma*, 2004. **30**(1): p. 35-42.
101. Rasubala, L., et al., Platelet-derived growth factor and bone morphogenetic protein in the healing of mandibular fractures in rats. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2003. **41**(3): p. 173-178.
102. Dokmeci MO , K.A., Sevimli R, Korkmaz MF, Bilal O, The Effect of Ibandronate on Fracture Healing in Rat Tibia Model. *SM J Orthop*, 2016: p. 2(4): 1041.

103. Schmidmaier, G., et al., Long-term effects of local growth factor (IGF-I and TGF- β 1) treatment on fracture healing. A safety study for using growth factors. *Journal of orthopaedic research*, 2004. **22**(3): p. 514-519.
104. Radomsky, M.L., et al., Novel formulation of fibroblast growth factor-2 in a hyaluronan gel accelerates fracture healing in nonhuman primates. *Journal of orthopaedic research*, 1999. **17**(4): p. 607-614.
105. Huo, M.H., et al., The influence of ibuprofen on fracture repair: biomechanical, biochemical, histologic, and histomorphometric parameters in rats. *Journal of orthopaedic research*, 1991. **9**(3): p. 383-390.
106. Vasconcelos, J.W., et al., Evaluation of simvastatin in the process of fracture healing in tibiae of rats. *Revista Brasileira de Ortopedia*, 2013. **48**(2): p. 191-195.

8. ÖZGEÇMİŞ

Mustafa Kınaş 1986 yılında Osmaniye ili Düziçi ilçesinde doğdu. İlköğretimini Düziçi İstiklal İlköğretim okulunda tamamladı. Lise öğrenimini Düziçi ÇEAŞ Anadolu Lisesi'nde okul birincisi olarak bitirmeyi başardı. 2004 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdi ve 2010 yılında tıp fakültesinden mezun oldu. 2010 yılında Van'ın "Bahcesaray İlçe Devlet Hastanesi"nde mecburi hizmete başladı. 2012 yılında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji kliniğinde asistan olarak başladı. Evli ve 2 çocuk babasıdır.



9. EKLER

9.1 Etik Kurul Onay Form

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR FORMU**

BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Başlığı	Omeprazolün Random Paternli Sıçan Tibia Kırığı Modelinde Kırık İyileşmesi Üzerine Etkisi	
	Başvuru Tarihi	30.11.2015	
	Protokol No	34	
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Dili	
	Başvuru Formu	Türkçe	
KARAR BİLGİLERİ	Oturum No: 2015/06	Karar No: 12	Tarih: 01.12.2015
	Yrd. Doç. Dr. Ökkeş BİLAL'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleşmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.		

K.S.Ü. TIP FAKÜLTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Ali ÇETİNKAYA

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Araştırma ile ilişki (*)		Katılım (**)		İmza
			E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ali ÇETİNKAYA Başkan	İç Hastalıkları	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN Üye	Tıbbi Biyokimya	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	KATILMADI
Prof. Dr. Tufan MERT Üye	Biyofizik	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mehmet BOŞNAK Üye	Fizyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mehmet ŞAHİN Üye	Tıbbi Biyokimya	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İsmail ORHAN Üye	KBB	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mehmet ACIPAYAM Üye	Kalp Damar Cerrahi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Bülent ALTUNOLUK Üye	Üroloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Akif Hakan KURT Üye	Tıbbi Farmakoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. İdris ALTUN Üye	Beyin ve Sinir Cerrahisi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet DEMİR Üye	Anatomi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Adem DOĞANER Üye	Biyostatistik	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Mehmet Emin DARENDELİ Üye	Avukat	Serbest	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Mustafa CANSARAN Üye	Mühendis	Tarım İl Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
ŞERH (VARSA)							

*Araştırma ile ilişki

**Toplantıda Bulunma