



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

PREGABALİN KULLANIMININ KIRIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE  
ETKİSİNİN RATLARDA İNCELENMESİ  
(DENEYSEL ÇALIŞMA)

UZMANLIK TEZİ  
DR. HAKAN ŞİRİN

TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. VOLKAN KILINÇOĞLU

KAHRAMANMARAŞ - 2017



**T.C.**

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

**PREGABALİN KULLANIMININ KIRIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE  
ETKİSİNİN RATLARDA İNCELENMESİ  
(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. HAKAN ŞİRİN**

**TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. VOLKAN KILINÇOĞLU**

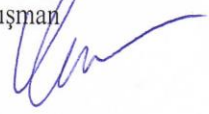
**KAHRAMANMARAŞ – 2017**

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Arş. Gör. Dr. Hakan ŞİRİN tarafından hazırlanan “Pregabalin Kullanımının Kırık İyileşmesi Üzerine Etkisinin Ratlarda İncelenmesi” adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Volkan KILINÇOĞLU  
Danışman

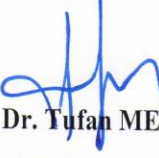


Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi **Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalında** Tıpta Uzmanlık tezi olarak **21.7/2017** tarihinde kabul edilmiştir.

Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:	Anabilim Dalı	İmza:
Başkan Yrd. Doç. Dr. Ökkeş BİLAL	Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı	
Üye Doç. Dr. Volkan KILINÇOĞLU	Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı (Gaziantep Üniv.)	
Üye Yrd. Doç. Dr. Burçin KARSLI	Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı (Gaziantep Üniv.)	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih **21.7** / 2017

  
Prof. Dr. Tufan MERT  
Dekan

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

## TEŞEKKÜR

İhtisas eğitimine başladığım 2012 Ekim ayından bu yana asistanı olmaktan gurur duyduğum ve gurur duyacağım KSÜ Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji kliniğinde; bizlere hep yardımcı olmuş, bizlere özgüven kazandırmış, uzmanlık eğitimimiz döneminde iyi birer uzman hekim olarak yetişmemiz için emeği geçen, her türlü yardımlarını esirgemeyip bilgi ve klinik tecrübelerini bizimle paylaşan, ortopedist olma yolunu gösteren, hayatın tecrübelerini aktaran, birlikte çalışmaktan onur duyduğum hocalarıma ...

Teşekkürlerimi sunarım...

Beraber çalışmaktan zevk duyduğum sayın kıdemlilerim ve asistan arkadaşlarıma, hastanemiz klinikleri ve ameliyathanelerinde görevli doktor, hemşire, teknisyen, sekreter ve diğer çalışanlarına...

Teşekkürlerimi sunarım...

Sonsuz fedakârlıklarla beni yetiştirip bugünlere gelmemde ödenemez emeği olan aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Yoğun asistanlık temposunda her türlü fedakârlığı gösterip dayanma gücümü artıran hayatımın anlamı eşime ve kızlarıma...

Sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Hakan ŞİRİN

Temmuz 2017

**PREGABALİN KULLANIMININ KIRIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE  
ETKİSİNİN RATLARDA İNCELENMESİ (DENEYSSEL ÇALIŞMA)**

**(Tıpta Uzmanlık Tezi)**

**Dr. Hakan ŞİRİN**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**Temmuz-2017**

**ÖZET**

Ortopedi ve Travmatoloji kliniklerinin en önemli uğraşı konularından biri kırıklardır. Kırık iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen sebepler arasında sigara, alkol alımı, sistemik hastalıklar ve çeşitli ilaçlar neden olmaktadır. Gerek kırık cerrahisi gerekse diğer cerrahi işlemler sırasında analjezik, antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) kullanılmakta fakat yeni bir preparat olan pregabalin etken maddesinin de kullanımı giderek artmaktadır. Literatürde pregabalinin birçok alanda çalışmasının yapıldığı görülmüş olup Ortopedi ve Travmatoloji kliniklerinde de kullanılan pregabalinin kırık iyileşmesi üzerine etkilerinin araştırılmadığını gördük. Literatür taramamızda bununla ilgili çalışmaya rastlamadık ve bu çalışmamızda pregabalinin kırık iyileşmesi üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

Çalışmada 40 adet rat kullanıldı, ölen rat olmadı. İlk olarak tüm ratların tibialarında kırık oluşturuldu. Daha sonra 4 grup oluşturuldu ve gruplar kontrol grubu, grup 1, grup 2 ve grup 3 olarak adlandırıldı. 1. Gruba 100mg/kg/gün dozunda, 2. Gruba 200mg/kg/gün ve 3. Gruba 400mg/kg/gün pregabalin enjeksiyonu intraperitoneal olarak uygulandı. Kontrol grubuna ise günlük olarak betadine solüsyonu ile lokal saha temizliği sonrasında intraperitoneal SF yapıldı, bu uygulama 6 haftaya tamamlandı. Ratların tibiaları radyolojik, histopatolojik ve biomekanik olarak araştırıldı. Radyolojik sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. ( $p>0.005$ ) Histopatolojik sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. ( $p>0.005$ ) Biomekanik sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu. ( $p<0.005$ )

Çalışmamız sonucunda radyolojik ve histopatolojik testlerden elde edilen veriler pregabalinin kırık iyileşmesi üzerinde olumlu ya da olumsuz etkisinin olmadığını gösterdi. Fakat biomekanik testlerden elde edilen veriler pregabalinin kırık iyileşmesi üzerine olumsuz etkisinin olabileceğini gösterdi.

**Anahtar Kelimeler:** Pregabalin, kırık iyileşmesi, rat.

**THE EFFECTS OF PREGABALIN ON FRACTURED  
BONE HEALING IN RATS (AN EXPERIMENTAL STUDY)**

**(Specialization In Medicine Thesis)**

**Dr. Hakan ŞİRİN**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE**

**July 2017**

**ABSTRACT**

**Background And Aim:** One of the most important tasks of Orthopedics and Traumatology clinics is fractures. Smoking, alcohol intake, systemic diseases and various medications are among the causes that affect fracture healing in the negative direction. Analgesics, antiinflammatory drugs (NSAIDs) are used in other surgical procedures, but a new preparation, pregabalin, is also increasingly used. We have seen that pregabalin has been used in many field studies in the literature and we have not seen any investigation the effects of pregabalin on fracture healing, which is also used in Orthopedics and Traumatology clinics. We did not see any study in our literature search and aimed to investigate the effect of pregabalin on fracture healing in this study.

**Results:** Forty rats were used in the study, and there were no deaths. First, fractures were created in the tibial area of all rats. Then, 4 groups were formed and the groups were named control group, group 1, group 2 and group 3. Pregabalin injection was administered intraperitoneally to Group 1 at a dose of 100mg / kg / day, Group 2 at 200mg / kg / day and Group 3 at a dose of 400mg / kg / day. For the control group, intraperitoneal SF was performed daily with a betadine solution followed by local field cleaning. This application was completed in 6 weeks. Tibials of the rats were investigated radiologically, histopathologically and biomechanically. There was no statistically significant difference between the radiological results ( $p > 0.005$ ). There was no statistically significant difference between the histopathological results. ( $P > 0.005$ ) There was a statistically significant difference between the biomechanical results. ( $P < 0.005$ )

**Conclusion:** As a result of our study, the data obtained from radiological and histopathological tests showed that pregabalin had no positive effect on fracture healing. However, the data obtained from biomechanical tests showed that pregabalin may have an adverse effect on fracture healing.

**Key words:** Pregabalin, fracture healing, rat.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
RESİM LİSTESİ.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	viii
GRAFİK 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
2.1.4. Histogenez .....	6
2.1.5. Kemiğin beslenmesi.....	7
2.1.5.1. Besleyici (nutrient) arter sistemi.....	7
2.1.5.2. Metafizyal- epifizyal sistem.....	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.....	10
2.2.2. Onarım (Reperasyon) evresi .....	11
2.2.3. Yeniden şekillenme (Remodelling) evresi (25-100 gün).....	14
2.3. Kırık İyileşmesinin Kontrolü .....	16
2.4. Kırık İyileşmesini Etkileyen Faktörler .....	17
2.4.1. Sistemik faktörler.....	18
2.4.2. Lokal faktörler .....	20
2.5. Pregabalin .....	22

2.5.1. Analjezik olarak pregabalin .....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Deney Ve Denekler.....	24
3.2. Kırık Modeli Oluşturulması.....	24
3.2.1. Anestezi .....	24
3.2.2. Kırık modeli oluşturulması ve tesbit yöntemi.....	25
3.2.3. İlaç uygulaması .....	27
3.3. Sonuçların Değerlendirilmesi .....	27
3.3.1. Radyolojik değerlendirme.....	28
3.3.2. Biomekanik değerlendirme .....	28
3.3.3. Histopatolojik değerlendirme .....	30
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ VE BULGULAR.....	33
4.1. Radyolojik Bulgular.....	33
4.2. Biyomekanik Bulgular :.....	36
4.3. Histopatolojik Bulgular.....	38
5. TARTIŞMA .....	40
6. SONUÇ .....	44
7. KAYNAKLAR .....	45
ÖZGEÇMİŞ .....	53
EKLER.....	54



## ŞEKİLLER LİSTESİ

### Sayfa No

- Şekil 1. Kırık iyileşmesindeki iltihaplanma, onarım ve yeniden şekillendirme dönemlerine ayrılan nispi zaman miktarlarının yaklaşık değeri (Miller MD, Rewiew of Orthopaedics 2006)..... 9
- Şekil 2. Pregabalinin kimyasal yapısı ..... 22



## RESİM LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Resim 1. Kortikal kemik şematik görünümü .....	3
Resim 2. Kemik doku kesiti.....	5
Resim 3. Kemiğe kan sağlanması .....	7
Resim 4. Enflamatuvar dönem.....	11
Resim 5. Onarım dönemi (Kıkırdak kallus).....	12
Resim 6. Onarım dönemi .....	14
Resim 7. Yeniden şekillenme evresi .....	15
Resim 8. Kırık iyileşmesinin şematik görünümü.....	16
Resim 9. Deneyde kullanılan ratlardan bir örnek. ....	25
Resim 10. Tibia kırığı öncesi intramedüller tespiti .....	25
Resim 11. Tibia intramedüller tesbiti sonrası üç nokta prensibine uygun kırık oluşturma. .....	26
Resim 12. Tibia kırığı sonrası x-ray grafi ile kontrol edilmesi.....	27
Resim 13. Zwick/Roell marka mekanik test cihazı .....	29
Resim 14. Özel tutucu klempler ile tutulmuş tibiyanın kırılma anı.....	29
Resim 15. Kırılma sonrası patoloji kemiklerin karışmaması amacıyla tekrar fiksasyonu .....	30
Resim 16. Grade 1 100x (H&E Boyama) .....	31
Resim 17. Grade 3 100x (H&E Boyama) .....	31
Resim 18. Grade 3 100x (M&T Boyama) .....	32
Resim 19. Sakrifiye edilmesi sonrası kontrol grubu.....	33

## TABLULAR LİSTESİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Tablo 1. Deney ve kontrol gruplarının ön arka grafi değerlerinin 1. radyolog görüşüne göre dağılımı .....	34
Tablo 2. Deney ve kontrol gruplarının ön arka grafi değerlerinin 2. radyolog görüşüne göre dağılımı .....	35
Tablo 3. Deney ve kontrol gruplarının lateral grafilerinin değerlerinin 1. radyolog görüşüne göre dağılımı .....	35
Tablo 4. Deney ve kontrol gruplarının lateral grafilerinin değerlerinin 2. radyolog görüşüne göre dağılımı .....	36
Tablo 5. SM-N: (Bükülme mukavemeti-Newton) değerleri.....	37
Tablo 6. Deney ve kontrol gruplarının SM-N değerlerinin ortalama değerlerine göre dağılımı.....	37
Tablo 7. Deney ve kontrol grubunun patolojilerinin Allen değerlerine göre dağılımı ...	39

## GRAFİK LİSTESİ

### Sayfa No

Grafik 1. Deney ve kontrol gruplarının SM-N değerlerinin ortalama değerlerine göre grafiksel dağılımı.....	38
--	----



## KISALTMALAR

AMP	: Ampul
BMP	: Kemik kaynaklı morfojenik protein
CDGF	: Kondrosit kaynaklı büyüme faktörü
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
GABA	: Gama-aminobütirik asit
HE	: Hematoksilen eozin
IL	: İnterlökin
İM	: İntramüsküler
MDGF	: Makrofaj kaynaklı büyüme faktörü
NSAİİ	: Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PGE1	: Prostoglandin E1
PGF2 $\alpha$	: Prostoglandin F2 alfa
PGI2	: Prostosiklin
PGF	: Prostoglandin F alfa
PPMH	: Pluripotent mezenkimal hücreler
PTH	: Paratroid hormon
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

Kemiğin fiziksel bütünlüğünün bozulması kırık olarak tanımlanabilir. Dünyada her yıl pek çok insan kas iskelet sistemi travmasına maruz kalmaktadır ve kırık nedenli hastanelere başvurmaktadır.

Gelişen endüstri ve bilim ile bağlantılı olarak konservatif ve cerrahi yöntemlerde değişim ile birlikte birçok sorunlu kırıkta başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Fakat halen bazı kırıklarda kaynama problemleri yaşanmaktadır. Tüm bu durumlar kişiyi olumsuz olarak etkilemekle birlikte yapılan sağlık harcamaları da ekonomiyi olumsuz olarak etkilemektedir. İleri yaştaki nüfusun artması, dünyada artan kazalar, farklı implantların kullanılması, yeni bulunan ilaçlar ve bu ilaçların etkileri araştırmacıları bu konuyla ilgilenmeye yönlendirmiştir.

Komplike özellikle diyabetik nöropatik ağrılarda nispeten yeni bir preparat sayılan pregabalin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Kırık tedavisi gören ortopedik hastalarda düzenli pregabalin kullanan bir hasta grubu mevcut olup, pregabalin kullanımının kırık iyileşmesini olumlu veya olumsuz etkilediğine dair literatürde çalışma bulunmadığı görülmüştür.

Postoperatif dönemde ağrı her operasyondan sonra kaçınılmazdır. Postoperatif hastada meydana gelen mobilizasyon gecikmesi ile tromboembolik olayların artması, kardiyovasküler sistem iş yükü artması, soluk alıp vermede kısıtlılık, vücutta stres yanıtının artması gibi etkilerinin birçoğunu başarılı bir postoperatif analjezi önler. Yani bu dönemde ortaya çıkan ağrı morbidite ve mortaliteyi olumsuz etkilemektedir. İyi sağlanmış bir analjezi postoperatif hastada konfor artması, hastanede yatış süresinin kısalması ve maliyeti azaltmaktadır. [1, 2]

Pregabalin bir gama-aminobütirik asit (GABA) analogudur. Çalışmalar pregabalinin santral sinir sistemindeki voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının yardımcı alt ünitesine ( $\alpha 2$ - $\delta$  proteini) bağlanarak [3H]-gabapentinin yerini aldığını göstermektedir. [3] Pregabalin glutamat, noradrenalin ve P maddesi dahil olmak üzere çok sayıda nörotransmitterin salınımını da azaltmaktadır. Yapılan çalışmalar pregabalinin postoperatif ağrı tedavisinde yer alabileceğini göstermiştir. [4, 5] Bu çalışmanın amacı; pregabalin kullanımının kırık kemik dokusunun iyileşmesi üzerinde olumlu veya olumsuz etkisinin olup olmadığını araştırmaktır. Bu amaçla deneysel olarak sıçanlarda oluşturulan tibia kırığı modelinde parenteral yolla pregabalin kullanımının kırık iyileşme üzerine etkisi incelendi.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kemik Yapısı

Kemik iskelet sisteminin önemli yapı taşlarındandır. Organizmaya mimari destek verir ve hayati organlara koruma sağlar. Vücudun en sert dokularından biridir ve maruz kaldığı strese göre değişime uğrayarak uyum sağlayabilen dinamik bir yapısı vardır.

Kemik kalsifiye olmuş ekstraselüler matriks içine dizilim gösteren hücrelerden oluşan bir yapıya sahiptir. Kemik iliği, synovial dokular, kan damarları gibi yapılar kemik dokuyla sıkı bir ilişki içerisinde. Kemik dokusunun kalsiyum, fosfat ve diğer iyonların vücut sıvılarındaki konsantrasyonlarını sabit düzeyde tutabilmek için bu iyonların kontrollü olarak depolanması ve salınma görevi bulunur. Kemik dokusu ayrıca kan hücrelerinin yapıldığı kemik iliğinin yatağıdır. [6]

#### 2.1.1. Kemik hücresel bileşenleri

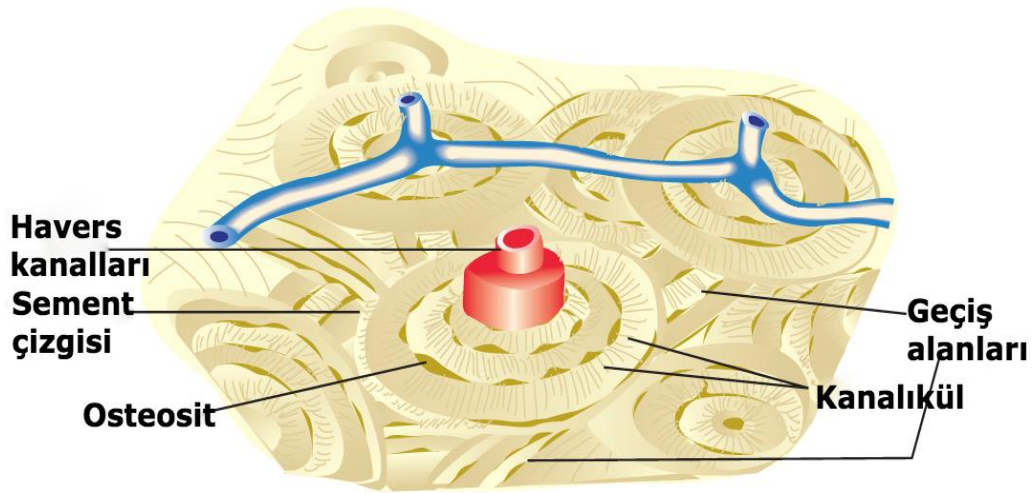
**Osteoblastlar:** Pluripotent mezenkimal hücrelerden kaynaklanır. Esas fonksiyonu kemik organik hücreler arası maddesini (matriks) sentez edip, salgılamaktır. Bu olaya ossifikasyon denir. Tip 1 kollajen, proteoglikan, glikoprotein, osteokalsin, osteopontin ve kemik siyaloproteini gibi kemik matriksinin organik kısımlarının üretimini yaparlar. Osteoblastlar kemik yüzeylerinde yan yana dizilirler. Matriks yapımına başlayınca kübik halden prizmatik hale dönüşürler. Sitoplazmaları bazofilik olur, sentez faaliyeti azaldıkça bu özellikler de azalır. Osteoblastların birbirleriyle temasını sağlayan sitoplazmik uzantıları vardır. Osteoblastlar yeni matriks ile çevrelendiklerinde osteosit ismini alırlar. Matriks yapımı sırasında osteoblastlar protein sentezi yapan ve salgılayan hücrelere benzerler. Matriks salgılanması osteoblast yüzeyinden yapılır. Yeni ancak kalsifiye olmamış matriks osteoblastlar ile daha önce meydana gelmiş kemik matriksi arasında yer alır. Bu olayın ismi kemik appozisyonudur. Daha sonra bu doku inorganik Ca<sup>2+</sup> tuzlarının çökmesiyle kemik dokusuna dönüşür, böylece kalsifikasyon tamamlanır. [7]

**Osteoklastlar:** Osteoklastlar kemik iliğindeki hematopoetik mononükleer-fagositik seri hücrelerinden gelişirler. Öncü hücreler, kemik yüzeyinde füzyona uğrayarak 100 µm'luk çapta, 10-12 çekirdekli dev hücrelere dönüşürler. Hareketli, dallanmış yapıları vardır. Monosit-makrofaj orjinlidirler. Sitoplazmaları asidofiliktir. Çok sayıda çekirdek içerirler. Hücre içinde çok sayıda mitokondri, granüllü

endoplazmik retikulum, çok sayıda lizozom ve iyi gelişmiş golgi cisimciği bulunur. Osteoklastlar kemik rezorpsiyonunun başladığı yerde enzimatik olarak açılan Howship Lakünası adı verilen çukurlarda bulunurlar. Kemik rezorpsiyonu tamamlandıktan sonra apoptoza uğrarlar. Osteoklastların aktivasyonu sağlayan moleküller kalsitonin, D vitamini ve bazı düzenleyici maddelerdir. Osteoklastlar kemik matriksini etkileyen kollajenaz, asit ve diğer proteolitik enzimleri salgırlar. Aktif osteoklastlarda kemik matriksine bakan yüzde düzensiz yapıda fırçamsı kenarlar bulunur ve bu bölge kemik rezorpsiyonu için mikro çevre oluşturur. Resim 1 de kemik hücrelerinin şematik görünümü izlenmektedir. [6, 7]

**Osteositler:** Büyümesi tamamlanmış iskelet hücrelerinin %90' ını oluştururlar. Osteoblastlara göre daha elipsoid, daha yassı ve daha yoğun çekirdek yapısına sahiptirler. Osteoblastlardan köken alırlar ve matriks lakünaları arasına yerleşmişlerdir. Her lakünada bir osteosit bulunur. Osteositler birbirleriyle sitoplazmik uzantıları aracılığıyla temas kurar ve besinleri taşırlar. Kemığın canlılığı osteositlerin canlılığıyla orantılıdır. Osteosit ölümüyle beraber matriks rezorpsiyonu da başlar. [7]

**Osteoprogenitör Hücreler:** Mezenkimal kök hücreden köken alırlar. Haversian kanallarda, endosteum ve periosteumda bulunur. Mitoz yeteneğine sahiptirler. Fibroblastlarla zor ayırt edilebilir bir yapıya sahiptirler. Asidofilik bir sitoplazmaya ve uzunca bir çekirdeğe sahiptirler. Bu hücreler osteoblastların inaktif prekürsörleridir. Kırık iyileşmesi ve kemik büyümesi dönemlerinde aktive osteoblastlara dönüşürler. [8]



**Resim 1.** Kortikal kemik şematik görünümü

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



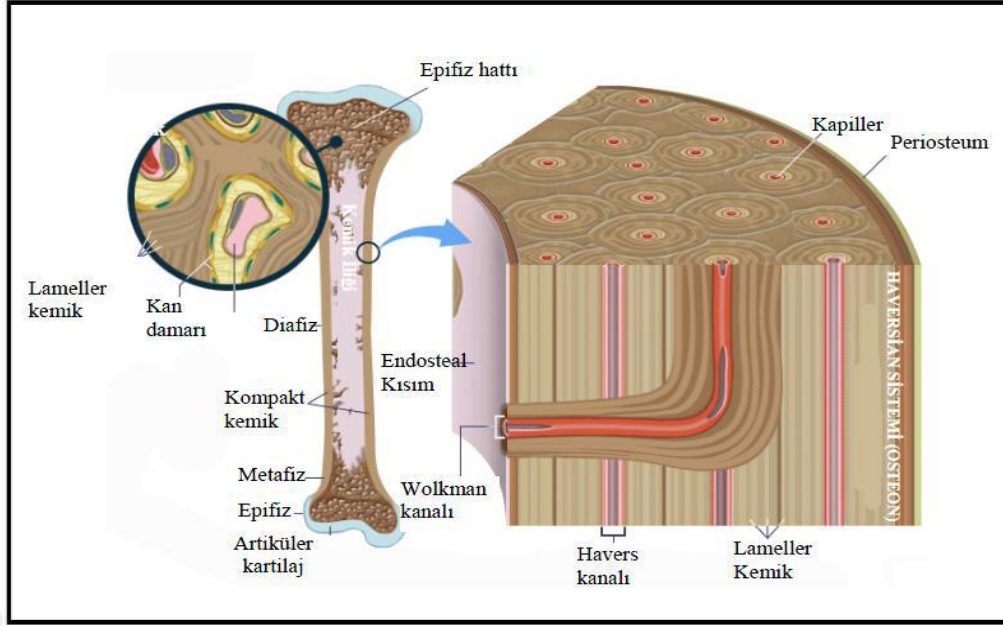
### **2.1.2. Kemik matriksi**

Kemik matriksi organik ve inorganik moleküllerden oluşmuştur. Organik bölüm kuru ağırlığın %40 kadarını oluşturur. Organik komponentler başlıca kollajen, glikoproteinler, proteoglikanlar, fosfoproteinler, fosfolipidler, büyüme faktörleri ve sitokinlerden oluşur. Tip 1 kollajen kemiğin gerilme kuvvetinden sorumludur ve organik bileşenin % 90' ını oluşturur. Proteoglikanlar ise kompresif kuvvetten sorumludur.

İnorganik kısmını kalsiyum ve fosfatın birleşmesi ile oluşan kalsiyum hidroksiapatit ve osteokalsiyum fosfat tuzları oluşturur. Kalsiyum kemiğin kompresif kuvvetini sağlar ve birikimi çeşitli hormonların kontrolündedir. Hidroksiapatit yüzeyindeki iyonlar suya doyurulduğu için etrafında su ve iyonlarla kaplı bir tabaka oluşmuştur. Bu tabakaya hidrasyon kabuğu adı verilir ve hidrasyon kabuğu sayesinde vücut sıvılarıyla iyon alışverişi yapılır. [6, 7]

**Periosteum:** Eklem yüzeyleri dışında kemiğin tüm dış yüzünü örten zardır. Periosteum ve endosteumun temel işlevleri kemiğin beslenmesi, büyümesi ve onarımı için gerekli olan yeni osteoblastların yapımını sağlamaktır. Periostun dış kısmını kollajen lifler ve fibroblastlar oluşturur. Periostal kollajen liflerden oluşan sharpey lifleri periostun kemik matrikse bağlanmasını sağlar. Periostun iç kısmı ise bölünüp farklılaşabilen hücreler bakımından zengindir. Bu osteoprogenitör hücreler bir miktar granüllü endoplazmik retikulum ve golgi içerirler. [6, 7]

**Endosteum:** Kemiğin içindeki boşlukları örter, tek kat yassı osteoprogenitör hücreler ve az miktarda bağ doku içerir. Bu nedenle kırık tedavisi sırasında özenle korunmalıdır. Periosta nazaran daha ince yapıdadır. Resim 2 de periosteumundan endosteumuna kadar alınmış bir kesitin görünümü izlenmektedir. [6, 7]



**Resim 2.** Kemik doku kesiti

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

### **2.1.3. Kemik tipleri**

Mikroskopik incelemeler sonucu 2 farklı tip kemik oluşumu gözlenmiştir; primer olgunlaşmamış kemik ve sekonder olgunlaşmış kemik tipleri olarak ayrılabilirler. Olgun kemikler ise kompakt ve spongiöz olarak iki alt gruba ayrılabilirler. [6, 7]

**Primer Kemik:** Embriyolojik gelişim sürecinde ve kırık iyileşmesinde ilk ortaya çıkan kemik türüdür. Lameller kemiğe göre daha fazla osteosit içerir. Geçicidir, yetişkinde tendon-kemik bileşkesinde ve diş alveollerinde bulunur. Yapım ve yıkım hızı fazladır. Sekonder kemiğe göre daha yumuşaktır ve daha dayanıksızdır.

Diğer bölgelerde yerini sekonder kemiğe bırakır. Rastgele ve değişik yönlere dağılmış ince kollajen lifler içerir. [6, 7]

**Sekonder Kemik:** Genelde erişkinlerde bulunur. Kollajen lifler paralel ve vasküler bir kanal etrafında yerleşmiş şekilde bulunurlar. Kan damarlarını, sinirleri ve gevşek bağ dokusunu içeren bir kanal etrafını saran, dairesel lamellerin meydana getirdiği bütünlüğe ‘havers sistemi’ denir. Uzun bir silindir şeklindedir. Havers kanalları birbirleriyle ‘volkman kanalları’ denilen oblik ve transvers kanallarla bağlanırlar.

Kompakt kemikte damar ve kanal sistemleri bulunur. Kemik yüzeyindeki nutrisyonel foramenlerden kan damarları geçerek önce volkman sonra havers

kanallarına ulaşır ve iki yöne doğru yayılırlar. Bu sayede kompakt kemik beslenmesi sağlanır.

Spongios kemikte ise yoğunluğu daha az ve daha yavaş bir yaşam döngüsü mevcuttur. Kemik ince uzun ve düzensiz trabeküllerden oluşur. Kanal sistemi ve damar içermez ve beslenmesi içerisinde bulunan kemik iliği ile sağlanır. [6, 7]

#### **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. Her iki durumda da ortaya çıkan kemik dokusuna primer (olgunlaşmamış) kemik dokusu denir. Primer kemik dokusu kısa sürelidir ve bir süre sonra lamelli (sekonder) kemik dokusu oluşur. Sekonder kemiğe geçiş sırasında primer kemik alanı, rezorbe alanlar ve sekonder kemik adaları yan yana görülür. [6, 7]

**İntramembranöz Kemikleşme:** İntramembranöz kemikleşme kıkırdak model olmadan kemik oluşumudur. Pek çok yassı kemik intramembranöz kemikleşme ile oluşur. İntramembranöz kemikleşmenin olacağı bölgedeki mezenkim hücrelerinden fibroblastlar gelişerek kollojen sentezlerler. Fibriller yapıdaki kollojenin membran yapısı oluşturmasından dolayı bu adı almıştır. Membran içindeki mezenkim hücrelerinden osteoblastlar farklılaşır. Osteoblastlar organik matriks sentezine başlarlar. Bir kısım osteoblast, sentezlenip kalsiyum yoğunluğu artmış olan matriks içinde kalarak osteosite dönüşür. Kemikleşme merkezinde hemen hemen aynı zamanlarda böyle birkaç grup ortaya çıkar ve bunlar birleşerek süngerimsi yapıyı oluşturur. Bağ dokusunun kemikleşmeye katılmayan bölümleri periost ve endosteumu oluştururlar. [7]

**Enkondral Kemikleşme:** Model olarak mineralize kıkırdağın kullanılarak kemik dokuya çevrilmesiyle oluşur. Uzun kemiklerin embriyolojik yapımı bu şekilde gerçekleşir. Uzun kemik, kısa kemik ve epifiz kemikleşme merkezlerinin oluşumundan sonra enkondral kemikleşme iskelet maturasyonuna kadar fizis ve epifizde devam eder. Değişim göstermemiş hücreler bir araya gelip kondrositlere farklılaşması ve kıkırdak matriksi sentezlemesiyle başlar. Daha sonra bu matriks mineralize olur ve vasküler tomurcuklar matrikste ilerler. İlerleyen tomurcuklar buldukları yerlere osteoprogenitör hücreleri taşır. Osteoprogenitör hücrelerden oluşan osteoblastlar yeni kemik yapımında rol alırken, osteoklastlar ise kalsifiye kıkırdağı rezorbe eder. Bu olay kartilajın kemik doku ile yer değiştirmesidir. Enkondral kemik yapımı kırık kallusunda,

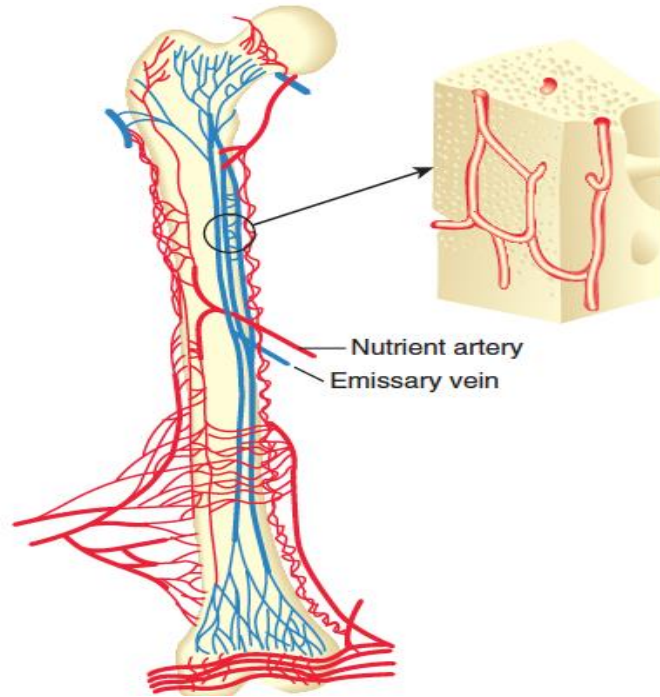
demineralize kemik matriksi kullanımındaki kemik oluşumunda, embriyonik dönemde uzun kemik oluşumunda ve uzunlamasına büyümede karşımıza çıkar. [6, 9, 10]

### **2.1.5. Kemğin beslenmesi**

Bir kırığın ne kadar iyi iyileşeceğini en büyük belirleyicisi kemik kan akımıdır. Besinler yaralı alana kan yolu ile taşınır. Kemik doku kardiyak çıkışın %5 ila 10' unu alır. Uzun kemikler 3 ayrı sistemden beslenirler. [11]

#### **2.1.5.1. Besleyici (nutrient) arter sistemi**

Besleyici arterleri meydana getiren sistemik dolaşımdan kaynak alan ana arterlerin medüller kanala girmesidir. İnen ve çıkan dallar vererek en az üçte ikilik iç korteksi ve tüm endosteal tabakayı haversian sistem aracılığıyla besler. Besleyici arter sisteminde arteryel kan basıncı yüksektir. Her haversian kanalda tek bir kapiller vardır .[11, 12]



**Resim 3.** Kemğe 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 kaynaklanırlar. Proksimal ve distal metafizyal

ve epifizyal arterler olarak anastomozlar yaparlar. [11, 12]

### 2.1.5.3. Periosteal sistem

Primer olarak matür diafizyal korteksin en çok dış üçte birini besleyen kapillerlerden meydana gelir. Periosteal sistem düşük basınçlıdır. [11, 12]

## **2.1.6 . Fizyoloji**

### 2.1.6.1. Akımın yönü

Kemikteki arteryel kan akımı içeriden dışarıya doğrudur. Bunun nedeni ise besleyici arteriel sistemin yüksek basınçta, periosteal sistemin ise düşük basınçta olmasındandır. Kırık oluşumunda endosteal dolaşımın kesilmesi sonucunda periosteal kan akımı dominant hale gelir ve kan akışı dıştan içe olarak devam eder. [11]

## **2.2. Kırık İyileşmesi**

Herhangi bir kuvvete maruz kalma sonucunda kemiğin 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. [13]

Kemik skarlaşma yapmadan remodeling yoluyla iyileşir. Kırık iyileşmesi kırık oluşumuyla başlar ve düzenli kemik doku ile kemik uçları birleşinceye kadar devam eder. [13]

Kırık iyileşmesinin doğal gidişatı şu evreleri içerir: [14]

- 1- Periosteal ve endosteal kallus oluşumu ve fragmanlar arası fibrokartilaj dönüşümü.
- 2- İntramembranöz ve endokondral 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 oluşmadan iç kallus oluşumuyla devam eden temas (kontakt) iyileşmedir, ameliyatla iç sabitleme (internal

fiksasyon) sonrası görülür. Sekonder kırık iyileşmesi ise ameliyatsız tedavi sonrası görülür. Histolojik olarak iyileşme evreleri sırayla değil birbiriyle iç içe görülür.

Kırık iyileşmesinin temelde 2 tipi vardır:

- 1- Primer (direkt) kırık iyileşmesi
- 2- Sekonder (indirekt) kırık iyileşmesi

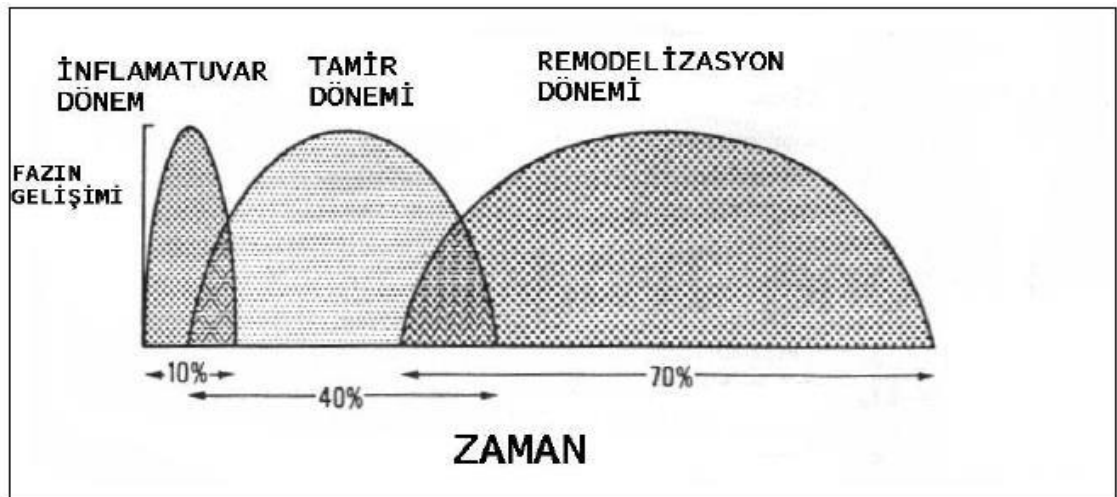
Primer kırık iyileşmesi anatomik redükte edilmiş ve rijid tespit uygulanmış durumlarda gerçekleşmekle beraber sekonder tipe göre daha nadirdir. Genelde dış kallus dokusu olmadan iç kallus oluşumuyla devam eden temas (kontakt) iyileşmedir. [15, 16]

Sekonder kırık iyileşmesi ise anatomik olmayan redüksiyonlar ve rijid olmayan tespit sonrası spontan oluşmakta olup kırık iyileşmesinin çok büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Enkondral ve intramembranöz iyileşme ile gerçekleşir. Bu iyileşmede mikrohareket ve yüklenme bulunur. [15, 17]

Histolojik olarak iyileşme evreleri sırayla değil birbiriyle iç içe görülür. [18]

#### **Kırık İyileşmesinin Evreleri:**

- 1- Yangı (inflamasyon)
- 2- Onarım
- 3- Yeniden şekillenme (remodelling) [19]



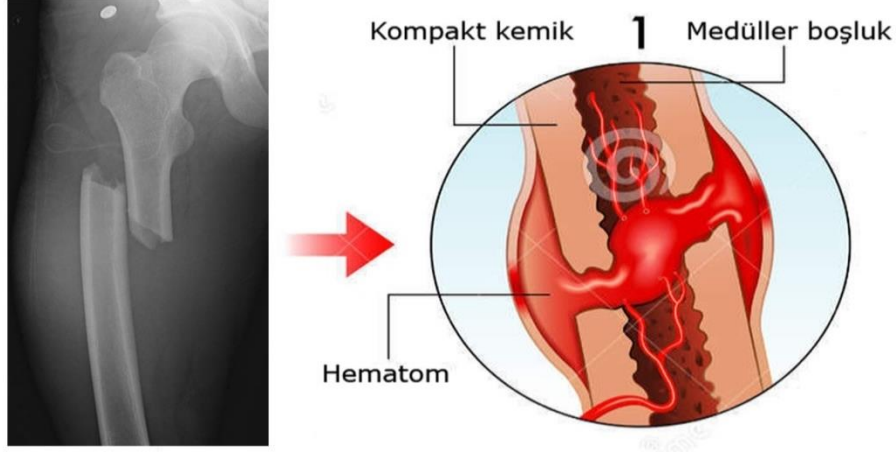
**Şekil 1.** Kırık iyileşmesindeki iltihaplanma, onarım ve yeniden şekillendirme dönemlerine ayrılan nispi zaman miktarlarının yaklaşık değeri (Miller MD, Review of Orthopaedics 2006)

### **2.2.1.Yangı (inflamasyon ) evresi**

Kırık oluşumuyla birlikte matriks hasarı, periosteum ve endosteum yırtıkları, kırık uçlarının yer değiştirmesi gözlenebilir. Tüm travmalarda olduğu gibi kırık sonrasında da verilen ilk cevap inflamasyondur. Bu dönem ilk 3–4 günlük süreyi kapsar. Oluşan travmayla birlikte 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 başlayınca 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 süreci biraz gecikir, hatta kaynamama bile gözlenebilir. Deneysel olarak hematoma organize olduktan sonra çıkarıldığında osteojenik uyarının büyük bir kısmının yok olduğu öne sürülmüştür. [13] Kırık hematomu onarım hücrelerinin aktivitelerini kolaylaştıracak fibrinden yapılmış bir iskelet rolü oynamaktadır. Ayrıca salınan büyüme faktörü ve bazı proteinler aracılığıyla kırık iyileşmesinde önemli olan hücre göçü, periosteal hücre çoğalması ve onarım dokusu matriksinin sentezi için gereklidir. [20]

Kırık sonrasında geçici bir vazokonstriksiyon olur. Ardından mast hücrelerinden salınan histamin ile hem arterioller hemde venüllerde dilatasyon gözlenir. Kılcal damar geçirgenliği artar. Vazodilatasyon ve permeabilitenin artması eksudasyona ve ilk 24 saatte ödeme yol açar. Ödemli bölgeye lökosit, monosit ve lenfositler başta olmak üzere enflamatuar hücreler göç eder. Yan yana bulunan havers sistemleri arasında yeterli anastomoz bulunmadığı için, kırık uçlarında bir miktar dolaşım sorunu ortaya çıkar. Her iki uca yaklaşık olarak 3-5 mm lik nekrotik alan oluşur. Bunun doğal sonucu olarak bu bölgedeki osteositler yok olur ve boş lakünalar görülür. Çevre dokulardan salınan prostoglandinler ve ortamdaki nekroz akut inflamasyonun başlatılmasında başlıca rol oynayan etkenlerdir. [20]

Kırık hematomu 48 saat içinde organize olarak fibrin bakımından zengin bir hal alır. Lökosit ve makrofaj diapedezi ile fibrin matriks oluşur. Büyük kemik kırıklarında makrofaj ve monositler interlökin-1 salgırlar. İnterlökin-1 lenfosit göçünü, kemik geri emilimini sağlar ve ateş oluşumunda görev alır. Akut enflamasyon cevabı ilk 24 saat boyunca zirveye çıkar ve yaralanmadan 7 gün sonra tamamlanır. [21]



**Resim 4.** Enflamatuvar dönem

### **2.2.2. Onarım (Reperasyon) evresi**

Kırık iyileşmesinin en önemli evresidir. Hematomun organize hale gelmesi onarım evresinin ilk aşamasıdır. Çeşitli mekanizmalarla hassaslaşan öncü hücreler farklılaşarak yeni damar, fibroblast, hücreler arası madde ve destek hücreler oluştururlar. Kırık oluştuktan saatler sonra başlar ama 7-12 gün içinde belirginleşir. Bu mekanizmada rol alan hücreler çok yönlü gelişim gücüne sahiptirler. Bu hücreler kırık bölgesindeki granülasyon dokusundan, periosteumun osteojenik tabakasından ve nadiren de olsa endosteumdan köken alırlar. Bu hücreler farklılaşmaya başlayınca öncelikle kılcal damarlarla hematoma içine giren fibroblastlar değişikliğe uğrarlar. Üçüncü gün sonunda kırık uçlarında yoğun mezenşimal hücre mevcudiyeti oluşur. Bu hücreler kırık uçları arasında yumuşak bir granülasyon dokusu oluşturur. Bu granülasyon dokusu periosteal ve endosteal osteojenik hücrelerle ve fibrin matriksteki fibroblastların çoğalıp farklılaşmasıyla oluşur. Fibroblastlar kollajen sentezlerken kondroblastlar kollajen ve glikozaminoglikan, osteoblastlar ise osteoid salgırlar. İyileşme sürecindeki kemiğin gerilmeye karşı dayanıklılığı içindeki kollajen artışıyla birlikte artar. Kallus boyutu ile kırığın hareket derecesi arasında doğru orantı vardır.

Yaşlanmayla birlikte bu hücrelerin farklılaşma kapasitelerinde de düşüş olur. Periosteumun hasar görmesi veya ortamdan uzaklaştırılmasıyla beraber kırık iyileşmesinde de gecikme yaşanır. [22, 23]

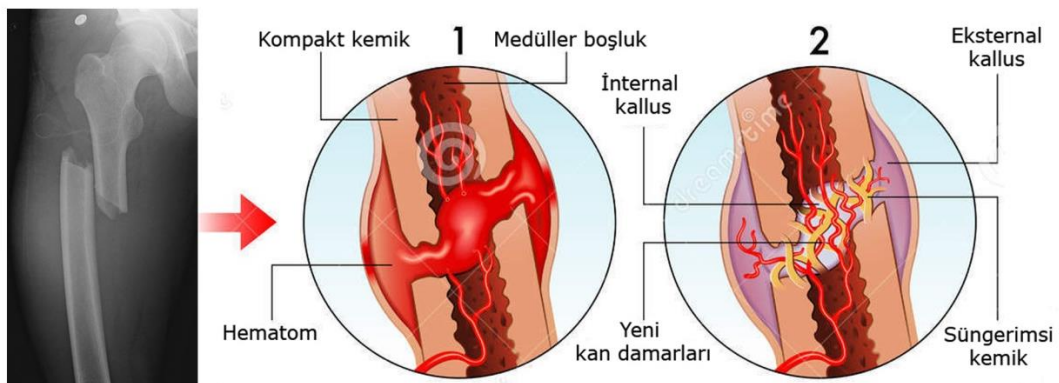
Kırık bölgesinde mezenşimal hücrelerin çoğalması ilk 16 saatte tespit edilmiştir. Bu çoğalma, kırık sonrası 32 saatte en üst düzeye yükselir. Kırık iyileşmesinin ilk dönemlerinde periosta ait damarlar, geç dönemde ise besleyici damarlar kılcal damar tomurcuklanmasına yardımcı olur. Kanla beslenmenin 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. [13, 23]

Osteoblast haline gelen kanlanmanın yeterli olduğu bölgelerdeki hücreler ise trabekülleri oluşturur. Böylece en dış tabakada kıkırdak dokunun üstünü örten periostun derin tabakasından çoğalan osteojenik hücreler, orta tabakada kıkırdak doku, daha derinde ise kemik trabekülleri bulunur. Kırık parçasının her iki ucunda oluşan kitleler birleşerek dış kallusu oluşturur. Bu sırada medullar kanalda endosteum ve kemik iliğinin osteojenik hücrelerinden gelişen trabeküllerle, kemik iliğinin köprülenmesi sağlanır ve iç kallus oluşur. İkinci hafta da yumuşak kallus kitlesi, fibröz doku ve kıkırdaktan oluşmuştur ve kıkırdak sahasını çevreler. [24, 25]

Onarımın ilk zamanlarında kıkırdak oluşumu (kıkırdak kallus) belirginleşir. Kıkırdak kallusun damarlanmasından sonra kemik gelişimi başlar. Kan dolaşımı yeterli düzeyde olursa osteoblastlar kallus içinde normal kemik gelişimine elverişli matriksi sağlamış olurlar. 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 nedeni ile damarlanma engelleniyor gibi gözükmemektedir. Ca bu negatif yükü pozitifçe çevirerek, yeni damarların kıkırdak dokuya yönelimini sağlamaktadır. Dolayısıyla kemik kallus dokusu gelişimi için damarlanma, bunun sağlanabilmesi için de osteoidin mineralizasyonu şarttır. [20, 25-27]



**Resim 5.** Onarım dönemi (Kıkırdak kallus)

Periostun iç (kambiyum) tabakasındaki pluripotent mezenkimal hücreler (PPMH) kırık bölgesindeki erken dönem kemik yapımında rol alırlar. Bunlar doğrudan osteoblastlara farklılaşarak periostal intramembranöz kemikleşmeyi başlatırlar. Yani

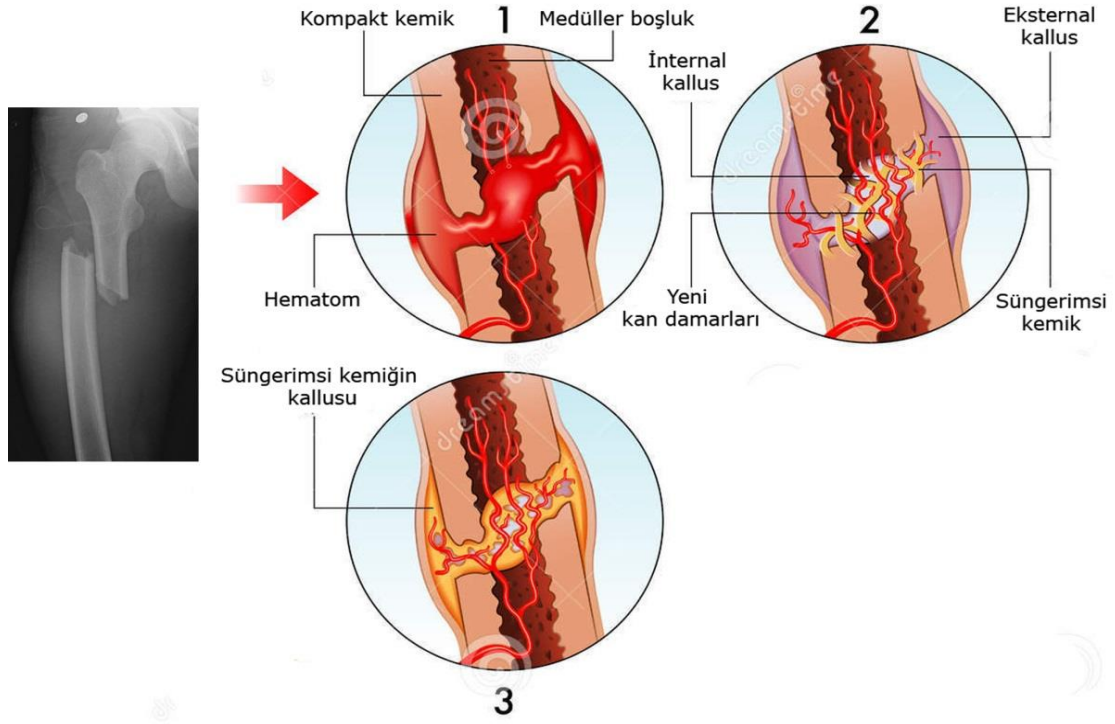
periosttan kaynaklanan intramembranöz kemik yapımı, kırıktan hemen sonra başlar. Oluşan intramembranöz woven kemik kırık hattının her iki kenarına bitişik olarak görülmeye başlar ve kallus merkezine doğru ilerler. İntramembranöz kemikleşme sonucu meydana gelen kallusa *kemik kallus (sert kallus)* denir. İntramembranöz kemikleşme kırık sonrasında 8-16 günde periost altında belirgindir. [28, 29]

Sert kallus oluştuğu zaman ve kalsifiye olan kırıkta doku woven kemiğiyle değiştirildiğinde, kallus mekanik olarak daha katı ve solid hale gelir. Kalsifiye kırıkta, yeni rejenere dokuya anjiogenezis için bir uyarı olarak görev yapar ve osteoklastları ve osteoblastları kırık bölgesine getirir. Osteoklastlar kırıkta matriksi kaldırarak onun yerine woven kemiğin oluşmasını sağlar. Kırık iyileşmesinin en önemli özelliği kırıkta kallusun daha sonra mineralize olması, emilebilmesi ve daha sonra yerine kemik dokusunun almasıdır. [30, 31]

Periostal kemikleşme devam ederken diğer yandan da diğer çevre yumuşak dokulardan ve kandan gelen PPMH' ler hematoma yerini alan granülasyon dokusu içinde yer alırlar. Kırık sonrası 4. günde PPMH' in çoğalması ve farklılaşması ile kallus oluşumu başlar. Bu noktada yeni kemik oluşumu belirgindir. Bu hücreler fibroblastlara ve kondroblastlara farklılaşır ve granülasyon dokusunun merkezinde kırıkta oluşumu başlar. İlk kırıkta hücreleri 4. günde belirlemeye başlar.

Fakat kırık hattında ve çevresinde kırıkta dokunun görülmeye başlaması kırık sonrası 8. günde olur. Kırık iyileşmesinin 2. haftasının ortalarında kırık bölgesini yaygın olarak kırıkta doku kaplar ve kalsifikasyon için biyokimyasal hazırlığa başlarlar. Bu aşamadaki kallus *kırıkta kallus (yumuşak kallus)* olarak bilinir. [28, 29]

Kırık kemik uçları iç ve dış kallus gelişimiyle çok sağlam bir yapı oluşturur. Kallus gelişimi çocukta daha hızlı olur. Ayrıca trabeküler kemikte kompakt kemiğe göre daha hızlı olur. Kırık sonrası kallus oluşumu ve mineralizasyonu 4-16 haftayı gerektirir. Kallus kaynamanın bir belirteci olmasına rağmen son nokta değildir. Onarım evresinin ortalarında gereksiz ve etkisiz kallus dokusunun geri emildiği remodeling başlar.



**Resim 6. Onarım dönemi**

### **2.2.3. Yeniden şekillenme (Remodelling) evresi (25-100 gün)**

Kırık iyileşmesi evrelerinden en uzun süren evresidir. Güçlü ve düzensiz kallusun normale yakın güçteki düzenli lameller kemiğe dönüşümü gözlenir. Kemik uçları arasındaki stres aktarım yolundaki trabeküler kemik yerini kompakt kemiğe bırakır. Bu değişim aktivasyon, rezorpsiyon ve formasyon şeklinde sıralanabilir. Görevini tamamlamış kırıkta kallusun rezorpsiyonu ile çok uzun sürecek olan yeniden şekillenme süreci başlamış olur. Rezorpsiyon sonrası kanallar açılır, yani normal kemik yapısı kazanılır. Yani bir taraftan osteoblastik aktivite ile yeni kemik oluşumu gözlenirken, diğer taraftan osteoklastik aktivite ile rezorpsiyon gözlenir. Onarım evresinin ortalarında başlayıp 4-16 hafta sürebileceği gibi yıllarca da devam edebilir. [32, 33]

Yeniden şekillenme döneminde başlıca 4 olay gözlenir:

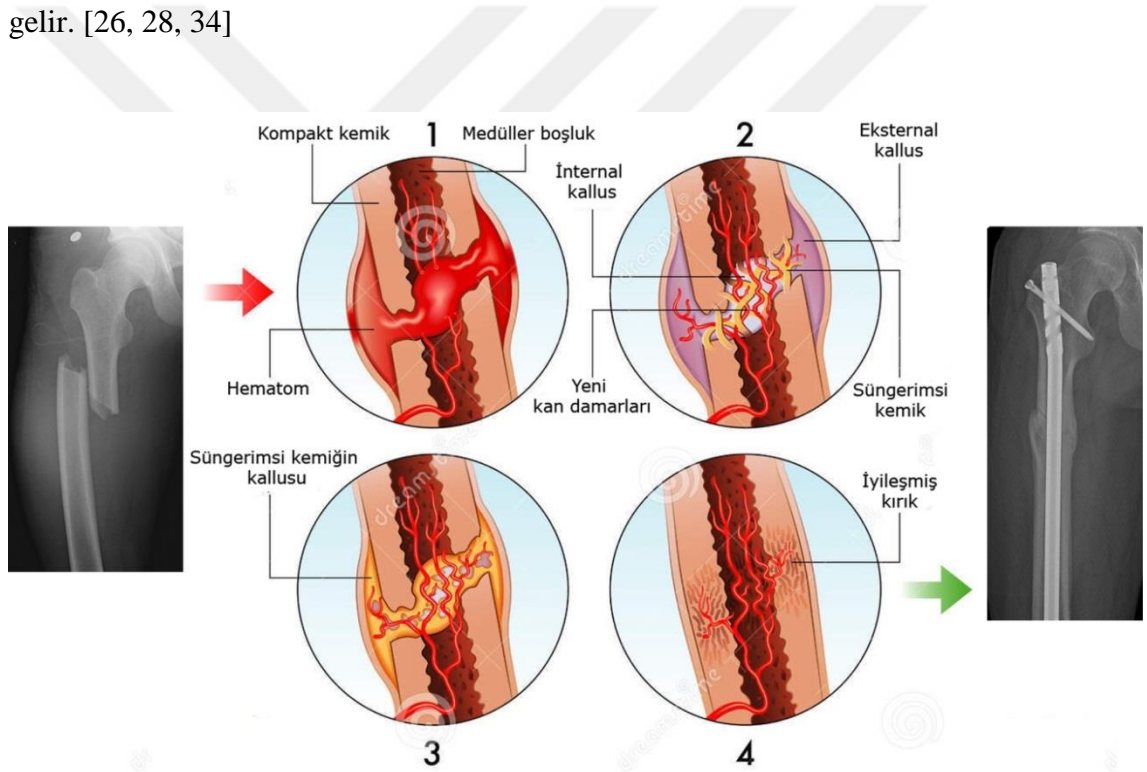
1- Kalsifiye kırıkta osteoid dokuyla değişip birincil trabeküler dokuya dönüşür.

2- Lameller kemik oluşan dokunun yerini alır.

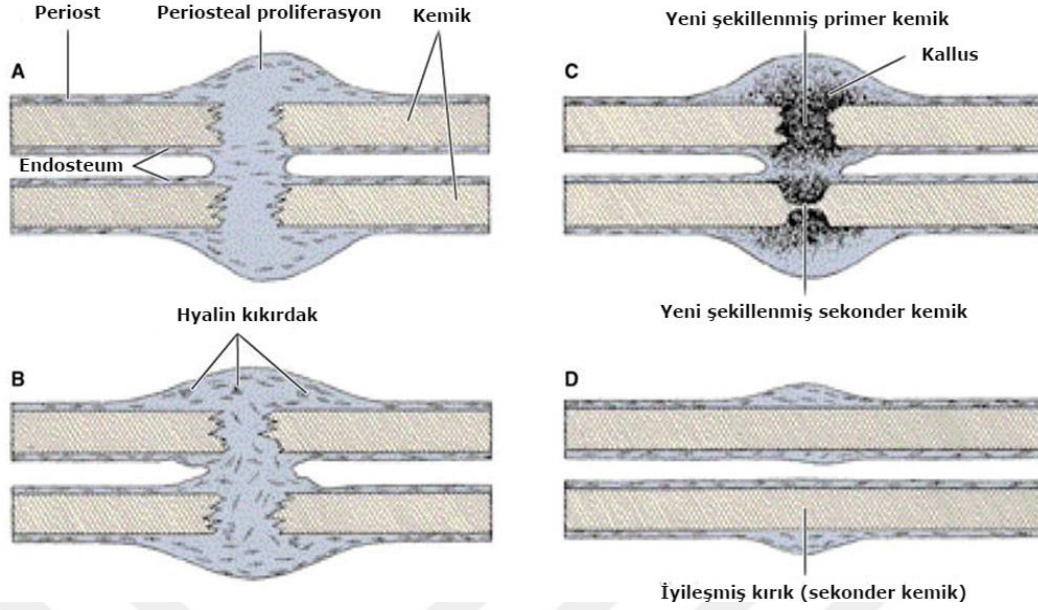
3- Kompakt kemik uçlarındaki kallus lameller kemikten yapılan ikincil osteonlara dönüşür. Lameller kemik, kas kuvveti ve mekanik streslere paralel olarak düzenlenmiş osteonlardan oluşur.

4- İlik kanalı dereceli olarak yeniden şekillenir. Kanal içindeki kallus rezorbe olarak boşluklar yeniden düzenlenir.

Wolf iskelet sistemindeki yapılanmanın, kemikler üzerindeki mekanik baskılara uygun bir yapılanma gösterdiğini belirtmiştir. Daha sonra Wolf kanunu olarak isimlendirilen bu kanuna göre kemiğin işlevsel durumundaki bir değişiklik, dokuda yapısal değişikliklere yol açmaktadır. Bu kanun günümüzde hala kemiğin yeniden şekillenmesinde temel kural olarak kabul edilmektedir. Mekanik strese maruz kalmış olan kemiğin dış bükey yüzü pozitif yüklü, iç bükey yüzü ise negatif elektrikle yüklü olduğundan osteoklastik aktivitenin hakim olduğu dışbükey yüzde yıkım ve osteoblastik aktivitenin hakim olduğu içbükey yüzde ise yeni kemik yapımı olmaktadır. Bu olay piezoelektriksel yüklenmedir. Sonuç olarak açılma düzelir ve kemik düzgün duruma gelir. [26, 28, 34]



**Resim 7.** Yeniden şekillenme evresi



**Resim 8.** Kırık iyileşmesinin şematik görünümü

### 2.3. Kırık İyileşmesinin Kontrolü

Kırık oluşuktan sonra, iyileşmenin yeterli olması için ortamda öncü ve destek hücrelerinin, sinir sisteminin ve kılcıl damarlarının yeterli olması gereklidir. Bölgede yerel olarak üretilen ya da dolaşım yoluyla gelen, lokal olarak kemik dengesini koruyabilen faktörler de bulunmaktadır. [20, 22, 24, 35]

**1. Prostoglandinler (PG) :** Araşidonik asitten oluşan PG' ler hücre duvarının ve kollajenin yaralanmalarında sentezlenir. Güçlü vazodilatatör etkileri vardır. İltihap hücrelerine kemotatik etkiye sahiptir ve akut iltihabi reaksiyonda etkindirler. Mitojenik aktiviteyi desteklerler. İmmün düzenleyici olarak lenfosit antikor yapımını düzenlerler.

PGE-2 ve PGI-2 → kemik geri emilim gücü mevcut.

PGE-1 ve PGE-2 → yeni kemik yapımını artırır

PGF2- $\alpha$  → kondrolizis ve kondrogenoziste etkilidir.

**2. Kemik uyarıcı faktörler:** Osteoprogenitör hücrelerin mitozunu artırır ve yeni kemik hücrelerinin oluşumuna yol açar.

**a. Kemik Morfojenik Proteini (BMP):** Mitojenik ve dönüştürücü bir faktördür. Osteoprogenitör hücrelerin kemik ve kıkırdak hücrelerine farklılaşmasına neden olduğu bildirilmiştir. BMP 'nin 1-10 arası alt grupları mevcuttur. BMP-7 osteojenik protein 1, BMP-8 ise osteojenik protein 2 olarak adlandırılmıştır. [20]

**b. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF):** Kemik ve fibroblast hücreleri için mitojeniktir. Kan dolaşımında ve kırık sahasında bulunabilir. Bağ dokusunda kollajen sentezini artırır. Monosit ve makrofajların kırık bölgesine göçünü artırır. PDGF uygulamasıyla kallus yoğunluğu ve hacmi artmıştır. [20]

**c. Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta (TGF- $\beta$ ):** İltihap ve doku tamirinden sorumludur. Oluşan tüm hücreler ara formlarının birinde TGF- $\beta$  oluştururlar ve oluşan tüm hücreler TGF- $\beta$  reseptörüne sahiptir. Ekstraselüler matriks ve trombositler en önemli kaynaktır. Kondrosit ile osteoblastlarda sentezlenir ve ekstraselüler matrikste birikir. Trombositlerden salınarak onarımda rol oynarlar. Makrofajlardan salınan en güçlü kemotaktik ajandır. Hücre dışı matriks bileşenlerinden fibronektenin proteoglikan ve kollajen oluşumunu artırır. Hasara yol açan proteolitik enzimleri baskılar. Bu da sonuç olarak granülasyon dokusu oluşumuna etki eder. [20]

**d. Fibroblast Kaynaklı Büyüme Faktörü (FGF):** Kıkırdak oluşumu aşamasında kallusu genişletir. Kıkırdak ve fibroblastlar için mitojeniktir. [20]

**e. Makrofaj Kaynaklı Büyüme Faktörü (MDGF):** Kondrositler ve osteoblast benzeri hücreler için mitojeniktir. [20]

**f. Somatomedin C:** Kondroblastların bölünme ve farklılaşması ile kemik matriksi oluşumunu hızlandırır. [20]

**g. Plazma Fibronektini:** Anjiogenezisi aktive eder.

**h. İnterlökinler (IL):** Monosit ve makrofaj kaynaklıdır. IL-1; kollajenaz, PGE-2 ve fibroblast çoğalması ile ilgilidir. Osteoklastlara etki ederek kemik geri emilimini etkilerler. [20]

**i. Kondroblast Kökenli Büyüme Faktörü (CDGF):** İki tipi mevcut olup Tip 2 kollajen ve hiyaluronik asit için düzenleyicidir. [20]

**j. Epidermal Büyüme Faktörü (EGF):** Kemik geri emilimini hızlandırır.

#### 2.4. Kırık İyileşmesini Etkileyen Faktörler

İyileşme süreci organize olmuş birçok hücre tipinin katkılarıyla oluşan, birçok faktörün etkili olduğu karışık ve uzun fizyolojik bir süreçtir. Kırığın kanlanma özellikleri, lokalizasyonu, kırığın açık veya kapalı oluşu, hastanın kullandığı ilaçlar gibi değişkenler kırık iyileşmesini etkiler.

İyileşme süreci üzerine yapılan araştırmaların temeli kan dolaşım durumu ve stabilite üzerine kuruludur. Kırık uçları birbirine yakınsa ve uçlar arasında tespit



uygulanmışsa, kırık bölgesinde kanlanma yeterli ise, bölgede enfeksiyon yoksa ve kırık bölgesi yumuşak doku örtüsünün iyi olması iyileşmeyi arttıran faktörlerdir.

Klinik olarak kırık iyileşmesini etkileyen faktörlere bakarsak tüm sistemik ve çevresel faktörlerin olumlu ya da olumsuz bir etkisinin olabileceğini düşünebiliriz. Kırık iyileşmesini etkileyen faktörler sistemik ve lokal olmak üzere başlıca iki ana grupta incelenebilir. [13, 36]

### **2.4.1.Sistemik faktörler**

**1. Yaş:** Çocukluk çağında yüksek mitoz hızı ve öncül hücrelerin daha hızlı farklılaşabilmesi nedeniyle kırık iyileşmesi daha hızlıdır. İnfantlardaki kaynama hızı adölesanlara, adölesanlardaki kaynama hızı ise erişkinlere göre fazladır. Çocukluk çağında revaskülarizasyon ve mezenşimal hücre farklılaşması oldukça hızlı seyredir. Bu nedenle çocuklarda kırık iyileşmesi erişkinlerden daha hızlıdır. Ayrıca periosteumun kalınlığı ve kanlanmasında yaşla azaldığı bilinmektedir. [7, 37]

**2. Genel durum:** Anemi, tüberküloz, raşitizm, diyabetes mellitus, beslenme bozukluklarının kırık iyileşmesini olumsuz etkilediği bilinmektedir. Tüberküloz, kronik hastalıklar gibi iltihabi olaylar, hiperemi nedeniyle kalsiyum tuzlarının çözünmesini etkiler. Artan lökositlerin proteolitik enzimleri, matriksin bozulmasına neden olur ve osteoid oluşumunu engeller. Kronik alkoliklerde de kırık iyileşmesi yavaştır. [13]

### **3. Hormonlar:**

**A- Paratiroid Hormon:** Vücutta kalsiyum dengesini sağlayan temel hormondur. Kemik rezorbsiyonunu, böbrekten kalsiyum geri emilimini ve böbrekte kalsitriol yapımını arttırarak serum kalsiyum düzeyini korur. PTH' nun osteoklast sayısını arttırıcı, kemiğin yeniden şekillenmesini uyarıcı ve osteositleri uyararak osteolizi hızlandırıcı etkileri vardır. Net etkisi kemik kaybı ve kırık iyileşmesinin yavaşlamasıdır. [7, 24, 25].

**B-Kalsitonin:** Tiroidin parafoliküler-C hücrelerinde sentez edilir. PTH' nun antagonistidir. Ekstrasellüler Ca<sup>+</sup> düzeylerindeki artış kalsitonin sekresyonunu uyarır. Kalsitoninin en önemli etkisi plazma Ca<sup>+</sup> konsantrasyonunu düşürmektir. Bu da osteoklastik aktiviteyi ve kalsiyumun kemikten mobilizasyonunu inhibe eder. Hem kompakt, hem de trabeküler kemik yapımını artırır. [38]

**C- İnsülin:** Anabolizan bir hormondur. Somatomedin reseptörleri üzerinden indirekt yolla kemik formasyonuna katkıda bulunur. Kırık iyileşmesini hızlandırmaktadır. Kollajen yapımını artırır. [13]

**D- Kortikosteroidler:** Kırık iyileşmesini yavaşlatır. Kallusun oluşumunu yavaşlatıp, somatomedin sentezini inhibe ederler. Bunun sonucunda osteoblast gelişiminin yavaşlamasına ve matris protein sentezinin azalması görülür. FGF, EGF ve PDGF üzerine antagonist etki yaparak kırık iyileşmesini olumsuz yönde etkiler. [13]

**E- Tiroid Hormonu:** Hem kemik yıkımı, hem de yapımını uyarır. Hipertiroidide kemik döngüsü artar ve kemik kaybı gelişir. Kemiğin yeniden şekillenmesinde de etkilidir. Paratiroid hormonu gibi kemiğin yeniden şekillenmesine yardım eder. [13, 24]

**F- Büyüme Hormonu:** Protein sentezi ve büyüme hızını artırarak büyüme ve gelişmeyi stimüle eder. Kemik formasyonuna katkı sağlar. Kallusun hacminin artmasını sağlar. [38]

**G- Gonadal steroidler:** Kemiklerin bütünlüğünün sağlanmasında ve gelişiminde etkilidir. Androjenler kas gücünü artırarak veya dolaylı olarak kemik yapımını uyararak etkili olurlar. Menapoz sürecinde azalan östrojen seviyesi nedeniyle kemikte rezorbsiyon artışı olur.

**4. Vitaminler:** A vitamini normal dozda mezanşimal hücre farklılaşmasını uyararak kırık iyileşmesine yardım eder. Eksikliğinde osteoblast düzenlenmesinde ve osteoklast aktivitesinde bozulma olur ve kemik oluşumu engellenir. [24] A vitamini fazlalığındaysa hücre çoğalmasının olmamasıyla birlikte kırıkta kolonlarında erozyon meydana gelir. Osteoklastlara farklılaşma uyarılır ve kırık iyileşmesi gecikir. [13]

C vitamini, kollajen sentezine katkısından dolayı kemik iyileşmesini olumlu etkiler. [35]

D vitamini normal dozlarda kırık iyileşmesini hızlandırır. Böbreklerden kalsiyum ve fosfat geri emilimini artırır. Dolaylı olarak barsaklardan fosfat emilimini artırır, matris mineralizasyonunu kolaylaştırır. Kalsiyumun kemikten kana geçişini artırır bu etkisi PTH varlığında belirgindir. D vitamini eksikliğinde Ca<sup>2+</sup> düzeyi düşer ve kemik kalsifikasyonu zayıflar. Ayrıca kemiğin yeniden şekillenme evresinde rol oynar. Sonuç olarak; D Vitamini normal dozda kırık iyileşmesini hızlandırırken, toksik dozda olumsuz etki eder. [13]

B5 vitamini eksikliği ve K vitamini antagonistleri kırık iyileşmesine olumsuz etki ederler. [39]

**5. İlaçlar:** Nonsteroid anti-inflamatuarlar yeni kemik yapımını prostoglandin inhibisyonu sonucunda primitif osteoblastların fonksiyonunu engelleyerek veya prostoglandin inhibisyonu sonucunda lokal kan akımını azaltarak geciktirirler. Yapılan



çalışmalarda NSAİİ' lar osteogenezisin erken dönemindeki kan akımı artışını engelleyerek ya da mezenkimal hücre proliferasyonunu azaltarak etkili olabileceği gösterilmiştir. Bazı çalışmalalar ise etki etmediğini belirtmiştir. Toksik dozda indometazinin kırık iyileşmesini durdurduğu bilinmektedir.

Antikoagülanlar osteogenezisi, mekanik olarak pıhtı oluşumunu engelleyerek ya da bölgedeki hücre sayısını değiştirip aktivitesini etkileyerek geciktirirler. Dikumoral, kondroidin sülfat ve hyolüronidaz kırık iyileşmesine yardım eder. L-Dopa kırık iyileşmesini olumlu etkilediği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. [28, 40-42]

**6. Hiperbarik oksijen:** Basınç altında oksijen solunması (2-3 atmosfer/günlük 2 saat) kırık iyileşmesini hızlandırmaktadır. Daha uzun süre (6 saat/gün) doz uygulamaların kırık iyileşmesini geciktirdiği izlenmiştir. [13, 43]

**7. Kırık bölgesi stresleri:** İyi redükte ve tespit edilmiş kırık kemiklere erkenden fonksiyon ve kontrollü yük verme kırık iyileşmesini uyarıcı etki gösterir. Bunun nedeni PGE-2 miktarının artması ve bu bölge dolaşımına olumlu bir etkisi olmasıdır. [7, 9, 13, 20, 24]

**8. Sigara:** Sigara içiminin kırık iyileşmesindeki inhibe edici etkisi deneysel modellerde gösterilmiştir. Tütün ürünlerini kullanan bireylerde kaynamama (nonunion) oranının 2-4 kat daha fazla olduğu bilinmektedir. Kaynamama riskini arttırır özellikle de tibia kırıkta, kırık kallus direncini düşürür ve lomber füzyon sonrası psödoartroz riski %500'e kadar artar. [11]

Tavşanlarda yapılan bir çalışmada, nikotinin otojen kansellöz kemik greftlerinin damarlanmasını engellediği gösterilmiştir. [44] Tavşanlarda yapılan başka bir çalışmada tibia ostetomisi iyileşmesine, nikotin kullanımının kırık iyileşmesini geciktirdiği ve daha yüksek kaynamama oranına sahip olduğu gösterilmiştir. [45]

#### **2.4.2. Lokal faktörler**

**1. Travmaya Bağlı Nedenler:** Travmanın şiddetine bağlı olarak kemik ve yumuşak doku hasarı meydana gelir. şiddetli travma sonucu kırık deplase olması sonucu kan dolaşımı bozularak kırık iyileşmesi olumsuz olarak etkilenir. şiddetli travma ile oluşan deplase alana kas, fasya, tendon ve nadiren de damar ve sinirin girmesi kırık iyileşmesini geciktirir. Çok parçalı, açık ve kirli yaralanmalarda kırık iyileşmesi gecikir. Açık kırıklarda kırık hematomunun dışarı boşalması ve enfeksiyon riskinden dolayı kaynama olumsuz etkilenir. Eğer kırık sahasının kanlanması iyi değilse ve kırık fragmanları canlı değilse kallus oluşumunda problemler olacaktır. Femur başı,

talus ve skafoid gibi bazı kemiklerde kan dolaşımının yetersiz olması kırık iyileşmesini geciktirir. Eklem içine uzanan kırıklarda; eklem sinovial sıvısında bulunan kollajenazlar, başlangıç matriksini bozar ve iyileşmenin ilk evresini yavaşlatırlar. [10, 25,46]

**2. Enfeksiyon:** Mevcut enfeksiyonun kırık iyileşmesindeki olumsuz etkileri ile kaynamamaya neden olduğu bilinmektedir. Enfeksiyonun varlığı fibröz kallus oluşumunu engeller. Enfeksiyon durumunda birçok hücre enfeksiyonu yenmeye veya çevrelemeye çalışır. Bunun yanında enfeksiyon normal dokuların nekrozuna ve damarların trombozuna sebep olur. Açık yaralarda eksojen olarak, sistemik enfeksiyonun yayılımı ile ya da ameliyat sırasında iatrojenik olarak bulunur. Enfeksiyon kırık bölgesindeki granülasyon ve kemikleşme evrelerindeki dokuları olumsuz etkileyerek ve enfeksiyöz nedbe dokusu geliştirerek kırık iyileşmesini olumsuz etkiler. [24, 46]

**3. Kırılan Kemiğin Türü:** Kırılan kemiğin kortikal ya da spongioz olması da kaynamayı etkiler. Spongioz kemik yüzey alanı fazla, hücresel bakımdan zengin ve kanlanması iyi olduğu için daha kolay iyileşir. [13]

**4. Travmanın Derecesi ve Etkisi:** Travmanın şiddetine bağlı olarak kemik ve yumuşak doku hasarı oluşur. Hasarın büyüklüğüne bağlı olarak oluşan nekrotik doku miktarı iyileşme için gerekli mezenkimal hücre göçü ve vasküler invazyon için bir engel oluşturur. Açık kırıklarda hematoma dışarı boşalması ve enfeksiyon riskinden dolayı kaynama olumsuz etkilenir. [24,25,47]

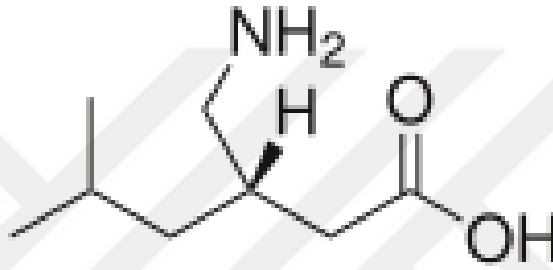
**5. Kırığın Şekli:** Segmenter kırıklarda intramedüller kanlanma da etkilendiği için kaynama daha geç olur. Eklem içi kırıklarda çoğunlukla açık redüksiyon gerektiği için lokal kanlanma bozulur. [9,13,24]

**6. Tedaviye Bağlı Nedenler:** Yeterli sürede ve şekilde tespit kırık kaynamasının temel prensibidir. Stabil bir fiksasyon kırık iyileşmesini arttırırken erken yük verilmesine olanak sağlayan yöntemler mikro hareketlerle kırık iyileşmesini iyi yönde etkiler. Stabilizasyon yapılırken kanlanmayı olumsuz yönde bozan yumuşak doku ve kemikteki tahribat kaynamayı kötü yönde etkiler. Ultrasonun kırık iyileşmesindeki etkilerini ortaya koymak için çalışmalar yapılmıştır. Klinik çalışmalarda ekstrakorporeal 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. [11, 43, 46, 48]

## 2.5. Pregabalin

Pregabalin ve gabapentinin antihiperalezik ve antiallodinik özelliklerinden dolayı postoperatif ağrıda faydalı olabileceğini belirten bir çok çalışma mevcuttur. [4, 5, 49]

Pregabalin ve gabapentin (gabapentinoidler) GABA analogudur [(S) 3 (aminometil)-5-metileksanoik asit]. [50] Yapılan in vitro çalışmalar, pregabalinin santral sinir sistemi boyunca yayılan “Voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının” yardımcı alt ünitesine ( $\alpha 2\text{-}\delta$  proteini) bağlanarak [3H]- gabapentinin yerini aldığını göstermektedir. [51, 52]



Şekil 2. Pregabalinin kimyasal yapısı

Pregabalin inhibitör nörotransmitter olan GABA'nın yapısal analogudur fakat fonksiyonel olarak benzerliği yoktur. GABA benzeri mekanizmalar üzerine direkt etkisi görülmemiştir. Pregabalin  $\alpha 2\text{-}\delta$  alt ünitesine bağlandıktan sonra depolarizasyonla indüklenmiş kalsiyum girişini azaltıp glutamat, noradrenalin ve P maddesi dahil olmak üzere çok sayıda eksitatuvar nörotransmitterin salınımını engelleyip postsinaptik uyarılabilirliği azaltmaktadır. Bu eksitatuvar nörotransmitterlerin salınımını azaltır hiperalezi ve santral sensitizasyonun gelişimini engelleyerek etkisini gösterir. [3, 56] Pregabalin özellikle santral sinir sisteminde sinaptik bağlantıların yoğun olarak bulunduğu alanlarda, nöronal eksitabilitenin inhibitör modülasyonunun düzenlenmesinde yer almaktadır. [53-55]

Pregabalin, hiperalezi ve allodini de dahil olmak üzere nöropatik ve cerrahi sonrası ağrı bulunan hayvan modellerinde ağrıyla ilgili davranışları önler. [57]

Pregabalin aç olarak uygulandığı zaman süratle absorbe edilip, hem tek hem de çoklu uygulama sonrasında tepe plazma konsantrasyonlarına 1 saat içinde ulaşılır. Pregabalinin oral biyoyararlanımı %90 olup dozdan bağımsızdır. Tekrarlanan uygulama sonrasında, kararlı duruma 24-48 saat içinde ulaşılır.

Pregabalinin absorpsiyon hızı gıdayla birlikte alındığında düşer ve maksimum konsantrasyonda yaklaşık %25-30 bir azalmaya, maksimum konsantrasyona ulaşma zamanında ise yaklaşık 2.5 saatlik bir gecikmeye yol açar. Yine de pregabalinin gıdayla birlikte alınmasının pregabalinin biyoyararlanım derecesi üzerinde klinik açıdan önemli bir etkisi bulunamamıştır.

### **2.5.1. Analjezik olarak pregabalin**

Pregabalinin sinir ligasyonu, enjekte edilmiş immün antijen, herpes enfeksiyonu, artrit, diabet, cerrahi ve termal hasarla indüklenen ağrı dahil nöropatik ve enflamatuar ağrısı olan hayvan modellerindeki nosiseptif davranışları azalttığı gösterilmiştir. Ancak, duyuşal olarak akut nosisepsiyonu etkilememiştir. [58] Pregabalinin antiallodinik ve antihiperalezik etkisi gabapentinin 2-4 kat daha düşük dozda gözlenmiştir. [52, 59]

Cerrahi sonrası ağrının geçici nöropatik bir ağrı olduğu; gabapentinin ve pregabalinin postoperatif ağrıda oluşan santral nöronal sensitizasyonu azaltmada yararlı olduğu düşünülmektedir. [60] Bu nedenle pregabalin son yıllarda postoperatif analjezinin multimodal yönetiminde kullanıma girmiş ve postoperatif ağrı gibi akut ağrı ve kronik ağrı durumlarında etkilerini gösteren birçok çalışma yapılmıştır. [61-65] Fakat literatür taramamıza göre;

Kırık sonrası pregabalin kullanımının kırığın kaynamasına olan etkisini gösteren çalışma yoktur.

### **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. (03.01.2017 tarihli, 2017/01 oturum, karar no 01) Çalışmamız OCAK -ŞUBAT 2017 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 dörde ayrıldı ve her kafeste 5 sıçan olacak şekilde 8 ayrı kafeste bakıma alındı. Gruplardan birincisi pregabalin grup 1 çalışma grubu, ikincisi grup 2 çalışma grubu, üçüncüsü grup 3 çalışma grubu ve diğeri kontrol grubu olarak ayrılıp kafes üzerine gerekli bilgiler yazıldı. Sıçanlar fizyoloji laboratuvarındaki optimal rat barınağında, 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 anestezi premedikasyon, ratların solunum yollarının tıkanmasını engellemek amacıyla 0.18mg/kg Atropin sülfat (atropin amp., Biosel, İstanbul) İM olarak verilip sağlandı. Cerrahi işlem öncesi profilaktik antibiyoterapi amacıyla 50 mg/kg sefazolin sodyum (Sefazol flk., Mustafa Nevzat, İstanbul) intraperitoneal olarak uygulandı.

Operatif anestezi olarak 50 mg/kg Ketamine hidroklorid (Ketalar flk., Parke Davis, İstanbul) intraperitoneal olarak uygulandı. Anestezi işlemi 5 dakikada bir sıçan

derisi sıkıştırılarak verilen tepkiye bakılarak gözlemlendi. Cerrahi işlem 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. ( Resim 11) Operasyon sonrası deneklere kontrol grafisi çekildi. (Resim 12)



**Resim 9.** Deneyde kullanılan ratlardan bir örnek.



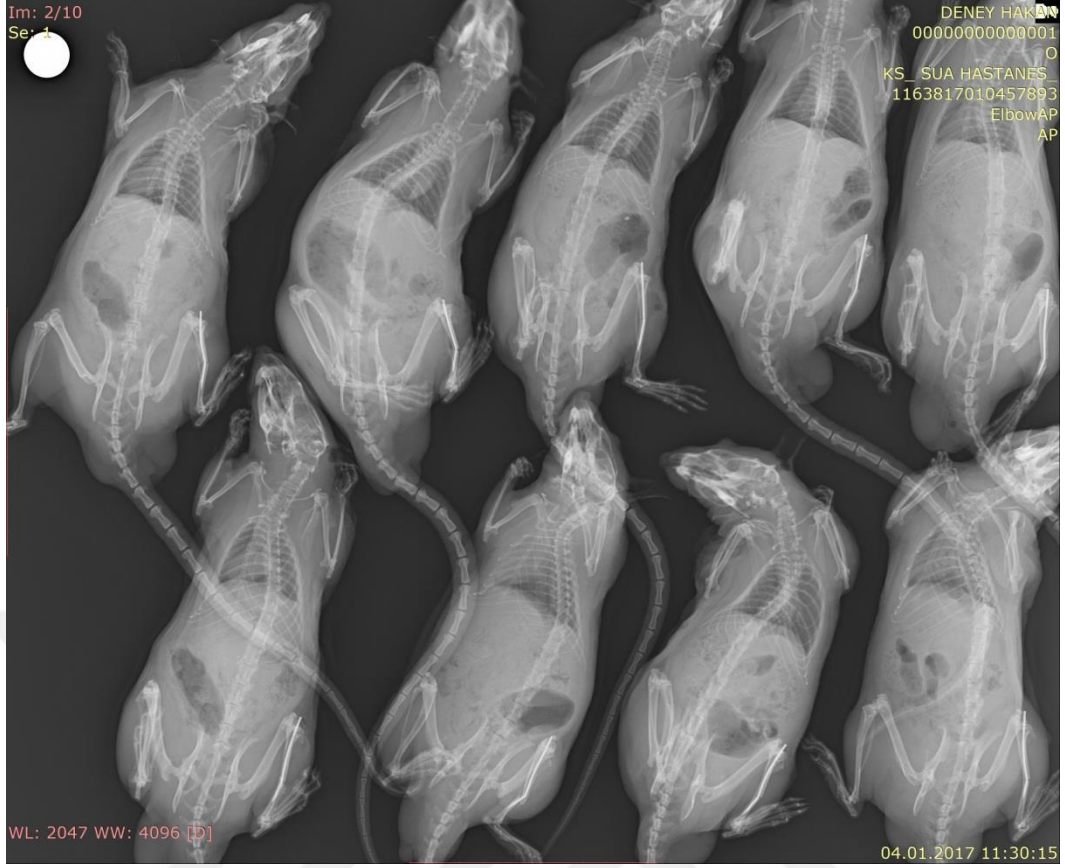
**Resim 10.** Tibia kırığı öncesi intramedüller tespiti.



**Resim 11.** Tibia intramedüller tesbiti sonrası üç nokta prensibine uygun kırık oluşturma.

Her denekte yapılan operasyonu sonrası oluşturulan kırık hemen direk radyografilerle radyolojik olarak doğrulandı. Bütün ratlarda sağ tibia kırığı ve intramedullar tespit direk grafilerle teyit edildi.





**Resim 12.** Tibia kırığı sonrası x-ray grafi ile kontrol edilmesi.

### **3.2.3. İlaç uygulaması**

Deney gruplarındaki tüm ratlara standart olarak aynı işlemler uygulandı. Çalışma grubu ratlarına operasyon gününden itibaren günlük olarak betadine solüsyonu ile lokal saha temizliği sonrasında 1. Gruba 100mg/kg/gün dozunda, 2. Gruba 200mg/kg/gün ve 3. Gruba 400mg/kg/gün pregabalin enjeksiyonu intraperitoneal olarak uygulanmaya başlandı. Kontrol grubuna ise günlük olarak betadine solüsyonu ile lokal saha temizliği sonrasında intraperitoneal SF yapılmaya başlandı, bu uygulama 6 haftaya tamamlandı. [66-68]

### **3.3. Sonuçların Değerlendirilmesi**

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



### **3.3.1. Radyolojik değerlendirme**

Radyolojik değerlendirme için 6. haftada ratlar sakrifiye edilip intramedüller teller çekildikten sonra tibialar ayrılarak formol ile tesbit edilmeden çevresindeki yumuşak dokular iyice temizlendi ve radyoloji anabilim dalına getirildi. Radyografi cihazında direkt grafipler çekildi. Her kasetin ışına uzaklığı 60 cm idi.

Çekim için 10 ar adet sıçan bacağı grubuna göre çekim yapılacak zemin üzerine ön arka grafi çekilecek şekilde yerleştirilmek suretiyle her grup için tek büyük kasete çekim yapıldı. Grafipler birbirinden habersiz 2 farklı uzman tarafından çift kör değerlendirilip ortalamaları alındı. Sonuçlar Lane ve Sandhu sınıflamasına göre değerlendirildi. [69] Veriler SPSS paket programında analiz edildi.

Bu sınıflamaya göre:

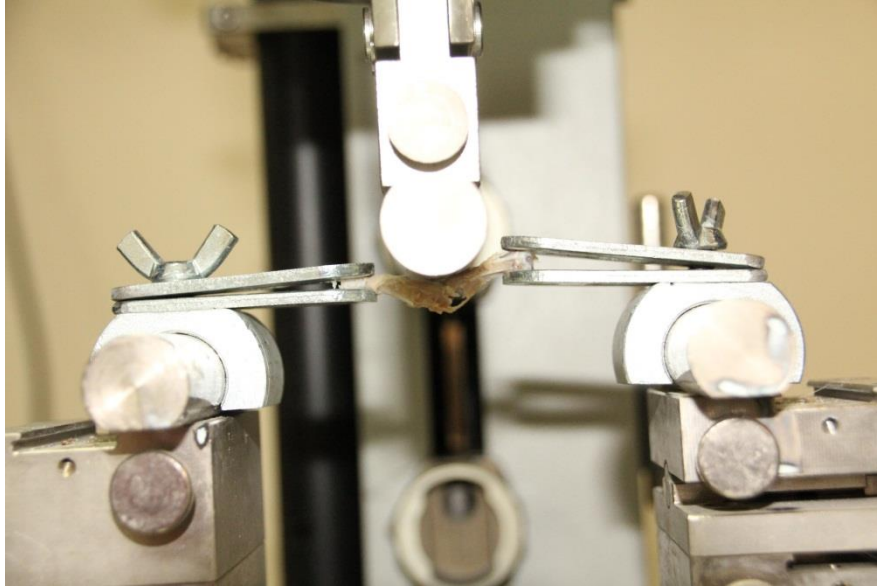
0	Kallus yok
1	Kallus formasyonu var
2	Kemiksel kaynama başlangıcı
3	Kırık hattının görülmemesi
4	Tam kemiksel kaynamanın görülmesi şeklinde değerlendirildi

### **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. (Resim 13) Doğru sonuçlara erişmek için öncelikle kırma sırasında tüm ratların tibialarının aynı yerden kırılmasına özen gösterildi. Bu amaçla kendi tasarımı olan özel klempler kullanılmıştır. (Resim 14)



**Resim 13.** Zwick/Roell marka mekanik test cihazı



**Resim 14.** Özel tutucu klemler ile tutulmuş tibianın kırılma anı

Biomekanik değerlendirme için ratlar 6. haftada sakrifiye edilip grafler 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. Her tibia yapılan işlem sonrasında patolojide karışıklık olmaması amaçlı yeni enjektör iğneleriyle tekrar geçici olarak fikse edildi. ( Resim 15)



**Resim 15.** Kırılma sonrası patolojide kemiklerin karışmaması amacıyla tekrar fiksasyonu

### **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 mikronluk kesitlere ayrıldı.

Alınan kesitler Masson Trikrom ve Hematoksilen-Eozin boyaları 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. [70]

Bu skalaya göre:

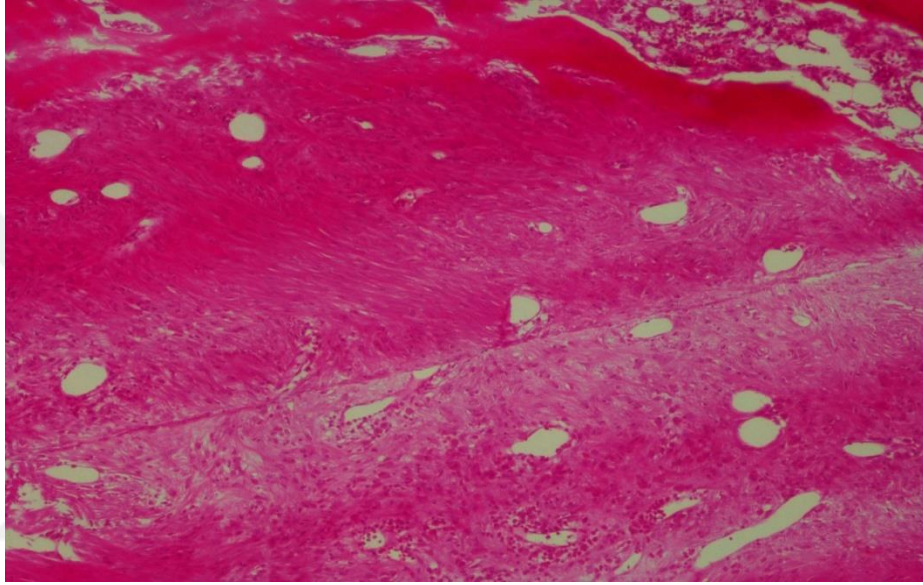
Grade 0: Kırık iyileşmesi yok ya da gecikmiş; doku fragmanları ve/veya hematoma ya da sıvı birikintisi kalıntıları arasında kartilaj varlığı ile karakterize.

Grade 1: Kondral alanda fibröz doku ile birlikte kırık iyileşmesi.

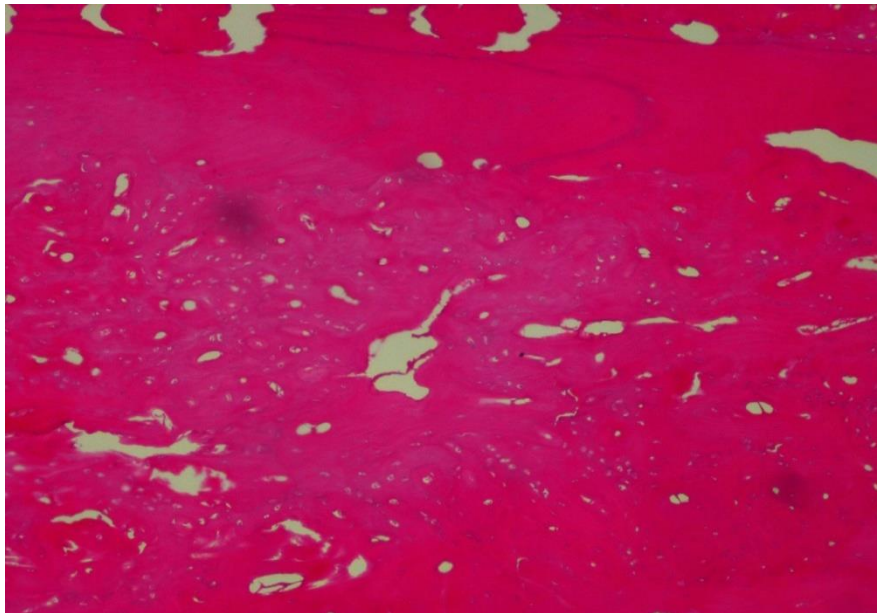
Grade 2: İyi gelişmiş hiyalin kartilaj köprüleri (komplet kırık iyileşmesi).

Grade 3: İnkompakt kemik iyileşme, kallusta az miktarda kırık iyileşmesi.

Grade 4: Tam kemik iyileşmesi.

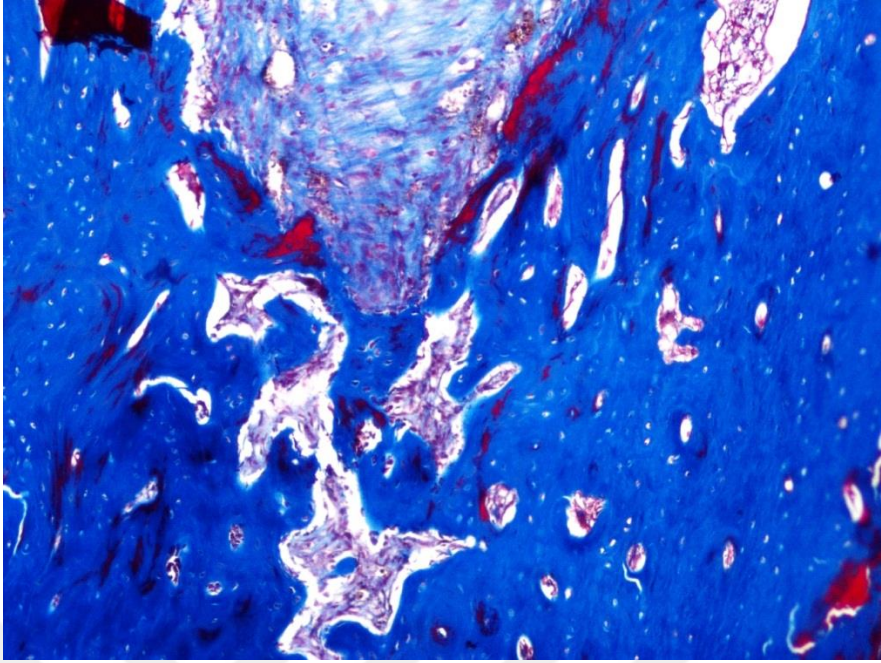


**Resim 16.** Grade 1 100x (H&E Boyama)



**Resim 17.** Grade 3 100x (H&E Boyama)





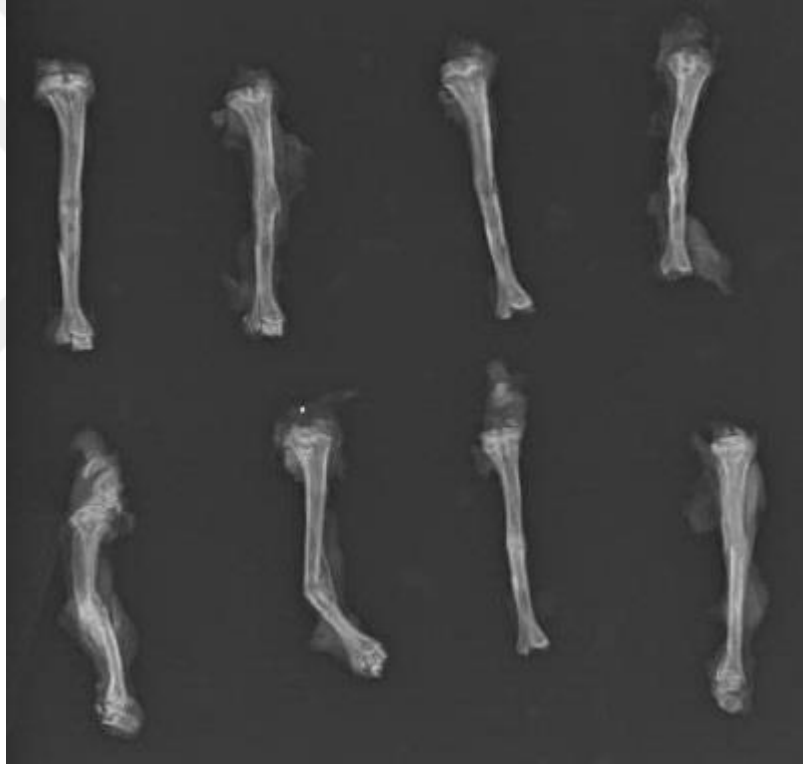
**Resim 18.** Grade 3 100x (M&T Boyama)

#### 4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ VE BULGULAR

Grupların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi çoklu karşılaştırmalar için ise dunnett testi ile gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel değerler ortalama±standart sapma değerleri ile verilmiştir. Kategorik değişkenler arasında ilişki Kikare testi ve exact testi ile incelenmiştir. Değerlendiriciler arasındaki uyum Kappa katsayısı ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık  $p<0,05$  olarak kabul edilmiştir. Veriler SPSS paket programında analiz edilmiştir

Çalışmada radyolojik, biyomekanik ve histopatolojik veriler ayrı ayrı değerlendirildi.

##### 4.1. Radyolojik Bulgular



**Resim 19.** Sakrifiye edilmesi sonrası kontrol grubu

1. radyolog; değerlendirmesinde AP grafi için kontrol grubunda 2 adet kallus yok, 1 adet kallus formasyonu var, 4 adet kemiksel kaynama başlangıcı var, 3 ünde kırık hattı görülüyor, tam kaynama mevcut olan denek yok olarak rapor edildi. Grup 1 çalışma grubunda 6 adet kallus olmayan, 1 adet kallus formasyonu var, 2 adet kemiksel kaynama başlangıcı var, 1 adet kırık hattının görülmemesi var, tam kemiksel kaynama olan denek yok olarak rapor edildi. Grup 2 çalışma grubunda 2 adet kallus yok, 3 adet kallus formasyonu var, 4 adet kemiksel kaynama başlangıcı var, 1 inde kırık hattı

görülmüyor, tam kaynama mevcut olan denek yok olarak rapor edildi. Grup 3 çalışma grubunda ise 2 adet kallus yok, 1 adet kallus formasyonu var, 4 adet kemiksel kaynama başlangıcı var, 3 ünde kırık hattı görülmüyor, tam kaynama mevcut olan denek yok olarak rapor edildi. (Tablo 1)

**Tablo 1.** Deney ve kontrol gruplarının ön arka grafi değerlerinin 1. radyolog görüşüne göre dağılımı

	Anterior Posterior (Birinci yorumlayıcı)								X <sup>2</sup>	P
	Score 0		Score 1		Score 2		Score 3			
	N	%	N	%	N	%	N	%		
Control	2	20,0	1	10,0	4	40,0	3	30,0	8,857	0,487
Group 1	6	60,0	1	10,0	2	20,0	1	10,0		
Group 2	2	20,0	3	30,0	4	40,0	1	10,0		
Group 3	2	20,0	1	10,0	4	40,0	3	30,0		
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>30,0</b>	<b>6</b>	<b>15,0</b>	<b>14</b>	<b>35,0</b>	<b>8</b>	<b>20,0</b>		

Exact test;  $\alpha:0,05$

Gruplar arasında istatistiksel bir farklılık gözlenmemiştir

2. radyolog; değerlendirmesinde AP grafi için kontrol grubunda 1 adet kallus yok, 2 adet kallus formasyonu var, 1 adet kemiksel kaynama başlangıcı var, 6 sında da kırık hattı görülmüyor, tam kaynama mevcut olan denek yok olarak rapor edildi. Grup 1 çalışma grubunda 5 adet kallus olmayan, 3 adet kallus formasyonu var, 1 adet kemiksel kaynama başlangıcı var, 1 adet kırık hattının görülmemesi var, tam kemiksel kaynama olan denek yok olarak rapor edildi. Grup 2 çalışma grubunda 2 adet kallus yok, 2 adet kallus formasyonu var, 4 adet kemiksel kaynama başlangıcı var, 2 sinde kırık hattı görülmüyor, tam kaynama mevcut olan denek yok olarak rapor edildi. Grup 3 çalışma grubunda ise 2 adet kallus yok, 1 adet kallus formasyonu var, 4 adet kemiksel kaynama başlangıcı var, 3 ünde kırık hattı görülmüyor, tam kaynama mevcut olan denek yok olarak rapor edildi. (Tablo 2)

**Tablo 2.** Deney ve kontrol gruplarının ön arka grafi değerlerinin 2. radyolog görüşüne göre dağılımı

	Anterior Posterior (İkinci Yorumlayıcı)								X <sup>2</sup>	P
	Score 0		Score 1		Score 2		Score 3			
	N	%	N	%	N	%	N	%		
Control	1	10,0	2	20,0	1	10,0	6	60,0	12,867	0,178
Group 1	5	50,0	3	30,0	1	10,0	1	10,0		
Group 2	2	20,0	2	20,0	4	40,0	2	20,0		
Group 3	2	20,0	1	10,0	4	40,0	3	30,0		
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>25,0</b>	<b>8</b>	<b>20,0</b>	<b>10</b>	<b>25,0</b>	<b>12</b>	<b>30,0</b>		

Exact test; $\alpha$ :0,05

Gruplar arasında istatistiksel bir farklılık gözlenmemiştir

1. radyolog; değerlendirmesinde lateral grafi için kontrol grubunda 2 adet kallus yok, 1 adet kallus formasyonu var, 5 adet kemiksel kaynama başlangıcı var, 2 sinde kırık hattı görülüyor, tam kaynama mevcut olan denek yok olarak rapor edildi. Grup 1 çalışma grubunda 6 adet kallus olmayan, 2 adet kallus formasyonu var, 1 adet kemiksel kaynama başlangıcı var, 1 adet kırık hattının görülmemesi var, tam kemiksel kaynama olan denek yok olarak rapor edildi. Grup 2 çalışma grubunda 2 adet kallus yok, 3 adet kallus formasyonu var, 4 adet kemiksel kaynama başlangıcı var, 1 inde kırık hattı görülüyor, tam kaynama mevcut olan denek yok olarak rapor edildi. Grup 3 çalışma grubunda ise 2 adet kallus yok, 2 adet kallus formasyonu var, 4 adet kemiksel kaynama başlangıcı var, 2 sinde de kırık hattı görülüyor, tam kaynama mevcut olan denek yok olarak rapor edildi. (Tablo 3)

**Tablo 3.** Deney ve kontrol gruplarının lateral grafi değerlerinin 1. radyolog görüşüne göre dağılımı

	Lateral (Birinci yorumlayıcı)								X <sup>2</sup>	P
	Score 0		Score 1		Score 2		Score 3			
	N	%	N	%	n	%	N	%		
Control	2	20,0	1	10,0	5	50,0	2	20,0	8,238	0,550
Group 1	6	60,0	2	20,0	1	10,0	1	10,0		
Group 2	2	20,0	3	30,0	4	40,0	1	10,0		
Group 3	2	20,0	2	20,0	4	40,0	2	20,0		
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>30,0</b>	<b>8</b>	<b>20,0</b>	<b>14</b>	<b>35,0</b>	<b>6</b>	<b>15,0</b>		

Exact test; $\alpha$ :0,05

Gruplar arasında istatistiksel bir farklılık gözlenmemiştir.



2. radyolog; değerlendirmesinde lateral grafi için kontrol grubunda 1 adet kallus yok, 2 adet kallus formasyonu var, 3 adet kemiksel kaynama başlangıcı var, 4 ünde de kırık hattı görülmüyor, tam kaynama mevcut olan denek yok olarak rapor edildi. Grup 1 çalışma grubunda 6 adet kallus olmayan, 1 adet kallus formasyonu var, 2 adet kemiksel kaynama başlangıcı var, 1 adet kırık hattının görülmemesi var, tam kemiksel kaynama olan denek yok olarak rapor edildi. Grup 2 çalışma grubunda 2 adet kallus yok, 2 adet kallus formasyonu var, 4 adet kemiksel kaynama başlangıcı var, 2 sinde kırık hattı görülmüyor, tam kaynama mevcut olan denek yok olarak rapor edildi. Grup 3 çalışma grubunda ise 2 adet kallus yok, 1 adet kallus formasyonu var, 5 adet kemiksel kaynama başlangıcı var, 2 sinde de kırık hattı görülmüyor, tam kaynama mevcut olan denek yok olarak rapor edildi. (Tablo 4)

**Tablo 4.** Deney ve kontrol gruplarının lateral grafiilerinin değerlerinin 2. radyolog görüşüne göre dağılımı

	Lateral (İkinci yorumlayıcı)								X <sup>2</sup>	P
	Score 0		Score 1		Score 2		Score 3			
	n	%	N	%	n	%	N	%		
Control	1	10,0	2	20,0	3	30,0	4	40,0	9,507	0,418
Group 1	6	60,0	1	10,0	2	20,0	1	10,0		
Group 2	2	20,0	2	20,0	4	40,0	2	20,0		
Group 3	2	20,0	1	10,0	5	50,0	2	20,0		
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>27,5</b>	<b>6</b>	<b>15,0</b>	<b>14</b>	<b>35,0</b>	<b>9</b>	<b>22,5</b>		

Exact test;  $\alpha:0,05$

Gruplar arasında istatistiksel bir farklılık gözlenmemiştir.

Tablolarda da görüldüğü gibi her iki gözlemciden ayrı ayrı istatistiksel veriler alındı. Tüm değerlendirmelerde istatistiksel bir farklılığa rastlanmadı.

Ayrıca her iki radyolog yorumları istatistiksel olarak karşılaştırılmış ve değerlendiriciler arasında uyum gözlenmiştir. AP grafiilerde değerlendirici uyum oranı %75. Lateral grafiilerde değerlendirici uyum oranı %82.5 tur.

#### 4.2. Biyomekanik Bulgular:

Çalışmaya başladıktan sonra 6. Hafta hem çalışma grubu hem de kontrol grupları sakrifiye edildikten sonra üç nokta bükme testine maruz bırakıldı. Kontrol grubunda 2 adet rat, 1. Çalışma grubunda 5 adet rat, 2. çalışma grubunda 1 adet rat, 3. çalışma grubunda 2 adet rat sakrifiye edilirken kırık hatlarının ayrılması nedeniyle üç

nokta bükme testi uygulanamadı. Tüm gruplarda oluşan kallus dokularının bükülmeye karşı dirençleri ölçülüp grafiklendi. Tablo 5’ te tüm grupların biomekanik çalışma sonunda elde edilen kırılma kuvvetlerinin Newton cinsinden değerleri görülmektedir.

**Tablo 5:** SM-N (Bükülme mukavemeti-Newton) değerleri

SM-N				
	Kontrol grubu	1. Çalışma grubu	2. Çalışma grubu	3. Çalışma grubu
1	41.8	22.7	25.1	49.7
2	34.9	35.4	12.6	32.3
3	45.8	24.8	42.4	24.6
4	76.7	17.3	36.9	27.5
5	58.6	21.0	50.0	41.4
6	42.1		30.0	50.1
7	58.9		31.1	40.6
8	36.3		64.5	53.5
9			37.6	

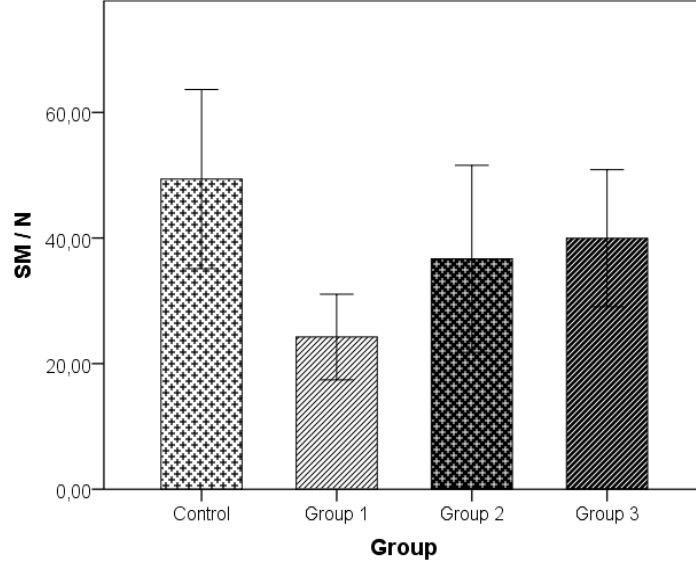
Bükülme anındaki karşı direnç Newton cinsinden ölçülüp karşılaştırıldı. Kontrol grubunda ortalama 49,38 newton, 1. Çalışma grubunda ortalama 24.24 newton, 2. Çalışma grubunda ortalama 36.68 newton ve 3. Çalışma grubunda ortalama 39.96 newton olarak bulundu. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde aralarında anlamlı fark olduğu gözlemlendi. (tablo 6)

**Tablo 6:** Deney ve kontrol gruplarının SM-N değerlerinin ortalama değerlerine göre dağılımı

	Mean	SD	F	P
Kontrol <sup>b</sup>	49,38	14,27		
Group 1	24,24	6,81	4,123	<b>0,016*</b>
Group 2	36,68	14,89		
Group 3	39,96	10,91		
Total	38,87	14,65		

Anova;  $\alpha:0,05$ ; \*Difference is statistically significant; <sup>b</sup> difference between group 1 and control is statistically significant; Dunnett test

SM-N değerleri açısından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Farklılık kaynağı kontrol grubu olarak gözlemlenmiştir. Kontrol grubu SM-N değerleri diğer gruplara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.



**Grafik 1:** Deney ve kontrol gruplarının SM-N değerlerinin ortalama değerlerine göre grafiksel dağılımı

#### 4.3. Histopatolojik Bulgular

Tüm preparatlar fibröz doku, kıkırdak, yeni kemik ve olgun kemik oranlarına göre Allen ve arkadaşlarının önermiş olduğu skala ile değerlendirildi. [70] Bu değerlendirmeler istatistiksel olarak sonuçlandırıldı.

Patolog incelediğinde kontrol grubunda 5 adet grade 1 ( Kondral alanda fibröz doku ile birlikte kıkırdak iyileşmesi ), 5 adet te grade 2 ( İyi gelişmiş hiyalin kartilaj köprüleri ( komplet kıkırdak iyileşmesi)) şeklinde rapor edildi. 1. Çalışma grubunda 4 adet grade 1 ( Kondral alanda fibröz doku ile birlikte kıkırdak iyileşmesi), 4 adet grade 2 ( İyi gelişmiş hiyalin kartilaj köprüleri (komplet kıkırdak iyileşmesi)), 2 adet grade 3 inkomplet kemik iyileşme, kallusta az miktarda kıkırdak varlığı şeklinde rapor edildi. 2. Çalışma grubunda 2 adet grade 1 ( Kondral alanda fibröz doku ile birlikte kıkırdak iyileşmesi ), 5 adet grade 2 ( İyi gelişmiş hiyalin kartilaj köprüleri ( komplet kıkırdak iyileşmesi)), 3 adet te grade 3 inkomplet kemik iyileşme, kallusta az miktarda kıkırdak varlığı şeklinde rapor edildi. 3. Çalışma grubunda ise 1 adet adet grade 1 ( Kondral alanda fibröz doku ile birlikte kıkırdak iyileşmesi), 5 adet grade 2 ( İyi gelişmiş hiyalin

kartilaj köprüleri ( komplet kırıkta iyileşmesi)), 4 adet grade 3 inkomplet kemik iyileşme, kallusta az miktarda kırıkta varlığı şeklinde rapor edildi. Deneklerin hiçbirisinde grade 4 ( tam kemik iyileşmesi) görülmedi.

**Tablo 1.** Deney ve kontrol grubunun patolojilerinin Allen değerlerine göre dağılımı

	Pathology						X <sup>2</sup>	P
	Grade 1		Grade 2		Grade 3			
	n	%	n	%	N	%		
Control	5	50,0	5	50,0	0	0,0	7,380	0,297
Group 1	4	40,0	4	40,0	2	20,0		
Group 2	2	20,0	5	50,0	3	30,0		
Group 3	1	10,0	5	50,0	4	40,0		
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>30,0</b>	<b>19</b>	<b>47,5</b>	<b>9</b>	<b>22,5</b>		

Exact test;  $\alpha:0,05$

Gruplar arasında istatistiksel bir farklılık gözlenmemiştir.

## 5. TARTIŞMA

Kemik, iskelet sisteminin en önemli yapı taşını oluşturur. Yaşamsal organlara destek ve koruma sağlar, bazı temel iyonların vücuttaki konsantrasyonunun sağlanmasında görev alır ve son olarakta üzerine yapışan kasların düzenli kontraksiyonu ile vücudun hareket etmesini sağlar. [71]

Dıştan ya da içten gelen kuvvetler sonucunda kemiğin anatomik bütünlüğünde bozulma olmasına kırık denir. Kırık oluşuktan sonra çeşitli fizyolojik olaylar silsilesi ile kemik bütünlüğü yeniden sağlanmaya çalışılır. Çoğu dokudan farklı olarak kemik dokusu skar bırakmadan aslına en yakın şekilde iyileşir. Kırık iyileşmesi kırığın olduğu andan itibaren başlar ve kemik tekrar eski halini alıncaya kadar devam eder. Kırık iyileşmesi sadece kemiği ilgilendirmez, aynı zamanda çevresini saran periost ve yumuşak dokuları ve medullanın da rol aldığı hücresel ve biyokimyasal süreçlerin rol aldığı karmaşık bir olaydır. [29] [72, 73] Kırık iyileşme sürecine etkisi olan birçok faktör tanımlanmıştır. Travmanın şekli, kırık tedavi seçeneği, tedavi şekli, sistemik problemler bunlardan bazılarıdır. [74] Kırık iyileşmesi; 3 dönemde gerçekleşir; inflamasyon, onarım ve remodelasyon. [75] Bu iyileşme sürecinde hem kemiği çevreleyen yumuşak doku, hem de medulla aktif olarak rol oynar. [29, 76, 77] Kırık iyileşme sürecindeki hücreler arası fiziksel ve biyokimyasal etkileşimlerin anlaşılması, bu süreçlere etki edebilecek faktörlerin araştırılmasını sağlamıştır. Kırık iyileşme sürecinde; travmanın şiddeti, şekli ve çevre yumuşak dokuların hasar derecesinin yanında, tedavinin nasıl yapıldığı ve kişinin genel sağlık durumunun da etkili olduğu gösterilmiştir. [78, 79] Az sayıda kırık çeşidi tedavi gerektirecek şekilde iyileşme sorunları gösterir, bunun dışında konservatif veya cerrahi tedavi yollarıyla sorunsuz biçimde iyileşirler. [80, 81] Günümüze kadar kırık iyileşmesini hızlandırmaya yönelik çeşitli teknikler denenmiştir. Kırık iyileşme sürecinin hızlandırılması için yapılmış çalışmalardan bazıları klinikte kullanım alanı bularak; tekrarlayan tedavi gereksinimlerini, işgücü kaybını, morbidite miktarını ve tedavi masraflarının azalmasını sağlamış, kaynama oranlarını iyileştirerek kişiyi kısa sürede normal hayatına döndürmüştür. [81,82]

NSAI ilaçlar ortopedik ve travmatolojik hasta grubunda analjezik-anfiinflamatuvar etkileri nedeniyle sıkça kullanılmaktadır. Özellikle dejeneratif artritlerde, miyofasial ağrılarda, heterotopik ossifikasyonun önlenmesinde, yumuşak doku travmaları ve kırık sonrası etkilerini, prostaglandin sentezini inhibe ederek ve

vücutun immüninflatuar cevabını azaltarak gösterirler. [83-87] Bu ilaçların sağladığı olumlu etkileri yanında kemik metabolizmasını ve kırık iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri olduğunu gösteren pek çok deneysel ve klinik çalışma mevcuttur. [83,84, 88,89] Bu bizi farklı aneljezikler üzerinde çalışmaya yöneltmektedir. [65] Pregabalinin klinik kullanımında yer bulması ve daha önce pregabalinin kırık kaynaması üzerine etkisinin araştırılmaması nedeniyle biz bu çalışmada kırık kaynamasına etkisinin olup olmadığını araştırmaya karar verdik.

Pregabalin; antiepileptik, analjezik ve anksiyolitik olarak kullanılmaya başlanılan yeni tanımlanmış etki mekanizması olan bir bileşiktir. [90] Aneljezik etkisi olması nedeni ortopedi kliniklerinde kullanılmaktadır. Pregabalinin antiinflatuar ve anti-apoptik etkileri histopatolojik ve biyokimsal olarak gösterilmiştir. [58] Literatürü taradığımızda diğer dokular üzerindeki etkisi araştırıldığı fakat kemik iyileşmesi üzerine etkisinin araştırılmadığını gördük.

Kırık iyileşmesi üzerine yapılmış çalışmalarda fare, rat, tavşan, köpek gibi farklı hayvanlar kullanılmıştır. [91, 92] Çalışmamızda denek sayısının fazla olması, kolay temin edilebilirliği, şartlara hızlı uyumu ve enfeksiyona dirençli olmaları, izogenetik olmaları temin edilebilme kolaylığı, ucuz olmaları, büyük hayvanlara göre daha kolay manipüle edilmeleri, daha fazla örnek alınabilme imkanı sunmaları, fizyolojileri hakkında yeterli kaynak bulunması gibi avantajları nedeniyle rat kullandık. Literatürde de buna benzer çalışmaların çoğunlukla ratlar üzerinde yapılmış olduğu görülmektedir. [91]

Bu çalışmalarda kemik modeli olarak manüpülasyonlarının kolaylığı, cerrahi olarak kolay ulaşılabilirlikleri ve morfolojik yapıları ile histopatolojik preparatlarının hazırlanabilirliğinin kolaylığı gibi nedenlerle endokondral kemikleşen tibia kullanıldı. [93] Bu çalışmalar göz önüne alınarak tibia model olarak alındı. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi deneysel hayvan araştırma laboratuvarında yetiştirilen ve izogenetik olduklarına güvenilen ratlar deney hayvanı 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 4 grup olup, kontrol grubu ve 3 farklı dozda ilaç grubu olarak ayrıldı. Bu çalışmamızda önce intramedüller fiksasyon daha sonra kırık oluşturuldu.

Kırık oluşturma yöntemlerine bakıldığında literatürde farklı metodlar uygulandığı görüldü. [94, 95]

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 mevcuttu. [96] Literatüre baktığımızda kırıktan önce intramedüller çivi kullanımı ve daha sonra osteotomi yapılmasının sık kullanılan bir model olduğu görülmektedir. [97] Bu çalışmada önce diz ekleminden girip fiksasyon ve ardından üç nokta bükme prensibine dayalı, kendi tasarımı olan cihaz yardımı ile ( Resim 11) 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 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. ( Resim 11)

Literatüre baktığımız zaman 220 gram ağırlık ve 195 mm uzaklıktan ve 650 gram ağırlık 150 mm uzaklıktan bırakıldığında kırık olduğu gördük. [98, 99] Bizim cihaz ile 1250 gram ve 150 mm uzaktan bırakıldığında denemeler sonrası kırık olduğu görüldü. Bizim ağırlığımız daha fazla çünkü intramedüller çivi içerdeyken kırık oluşturduk ve kullandığımız rat boyutu daha büyüktü.

Radyolojik değerlendirilmesi için literatürde çok farklı yöntemlerin kullanıldığını gördük. Bu çalışmalarda direkt grafilerle kırık uçları arasındaki köprüleşme durumu değerlendirilmiştir. Çeşitli ölçüm teknikleri ile kallus boyutları ölçülmüş ve puanlama sistemleri kullanılmıştı. Biz çalışmamızda Lane ve Sandhu" nun radyolojik skorlamasını uyguladık. [69, 100] Ancak değerlendirmelerin kırık iyileşmesini değerlendirmede yeterince objektif olmadığı ve kişiden kişiye farklılık gösterdiği yönünde bilgiler mevcuttur. Bu nedenle biz radyolojik değerlendirme yaparken birbirinden habersiz iki farklı radyoloğun kendilerine verilen skorlamaya göre yaptıkları değerlendirmelerin ortalamalarını aldık. Sonuçların sadece histolojik ve biyomekanik değerlendirmemize bir destek olabileceği düşündük.

Çalışmamızın histolojik değerlendirmesi sırasında literatüre baktığımızda bazı çalışmalarda Allen ve ark."nın tarif ettiği değerlendirme skalası kullanılmıştır. Bu skala iyileşme dokusunun hangi aşamada olduğunu gösteren 0-4 arası puanlamaya dayalı bir

değerlendirme yöntemidir. Literatürde ayrıca Huo ve arkadaşlarının tariflediği histolojik değerlendirme skalası da kullanılmıştır. Bu skalada iyileşme kriteri olarak kırık hattının proksimal ve distal tarafında oluşan iyileşme alanındaki fibröz doku, kıkırdak doku, immatür ve matür kemik oranları skorlanmıştı. Biz de çalışmamızda histolojik değerlendirme amacıyla bu skalayı kullandık. [69, 101]

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

Yumuşak dokular sıyrıldıktan sonra gözle görülen kontrol grubunda 2, birinci Grupta 5, ikinci grupta 1 ve üçüncü grupta 2 adet olmak üzere toplam 10 adet kaynamamış olan tibia enjektörler çıkarıldıktan sonra mekanik cihazda sabitlenemeyeceği için biyomekanik çalışmaya alınmadı.

Biomekanik değerlendirmesi sırasında ratların tibialarını aynı yerden kırmak ve hataları en aza indirmek için kendi tasarımı olan özel klempler ( Resim 14) kullanıldı ve uygulanan kuvvetler ölçüldü.

Her tibia biyomekanik ölçüm sonrası patolojiye gideceği için kırılma sonrası tibiaların karışmaması amaçlı tekrar distal ve proksimal kısımları yeni enjektör iğneleri ile tekrar fikse edildi. ( Resim 15)

Biomekanik çalışma tamamen bilgisayar ve mekanik cihazlar tarafından değerlendirildiği için radyolojik ve histopatolojik değerlendirmelere göre daha objektif olup hata ve dezavantajı en aza indirmektedir.

Deneyin tüm aşamaları tamamlanıp değerlendirme yapıldığında sonuçta pregabalinin kırık iyileşmesi üzerinde patolojik ve radyolojik olarak etkisinin olmadığını gördük. Fakat biyomekanik çalışmada SM-N değerleri açısından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Farklılık kaynağı kontrol grubu olarak gözlemlenmiştir. Kontrol grubu SM-N değerlerinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. (Tablo 6, grafik 1)



## 6. SONUÇ

Çalışmamız sonucunda radyolojik ve histopatolojik testlerden elde edilen veriler pregabalinin kırık iyileşmesi üzerinde olumlu ya da olumsuz etkisinin olmadığını gösterdi. Fakat biomekanik testlerden elde edilen veriler pregabalinin kırık iyileşmesi üzerine olumsuz etkisinin olabileceğini gösterdi.

Fakat çalışmamızda farklı zamanlarda 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. Pflug, A.E., et al., The effects of postoperative peridural analgesia on pulmonary therapy and pulmonary complications. *Anesthesiology*, 1974. 41(1): p. 8-17.
2. Jayr, C., et al., Postoperative pulmonary complications: general anesthesia with postoperative parenteral morphine compared with epidural analgesia. *Surgery*, 1988. 104(1): p. 57-63.
3. Shneker, B.F. and J.W. McAuley, Pregabalin: a new neuromodulator with broad therapeutic indications. *Annals of Pharmacotherapy*, 2005. 39(12): p. 2029-2037.
4. Tiippana, E.M., et al., Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesthesia & Analgesia*, 2007. 104(6): p. 1545-1556.
5. Reuben, S.S., et al., The Analgesic Efficacy of Celecoxib, Pregabalin, and Their Combination for Spinal Fusion Surgery: Retracted. *Anesthesia & Analgesia*, 2006. 103(5): p. 1271-1277.
6. Gartner , L.P. and J.L. Hiatt *Color Textbook of Histology* 1997. p. 132-152.
7. Junqueira, L.C., J. Carneiro, and R.O. Kelley, *Basic Histology* (8.th edition). 1995. p. 132-151.
8. Fawcett , D.W., P. Ronald, and R. Jensch, *Concise Histology*. (2.nd edition). 2002. p. 88.
9. Schenk, R., *Biology of fracture repair. Skeletal trauma*, 1992. 1: p. 31-75.
10. Ortega, N., D.J. Behonick, and Z. Werb, Matrix remodeling during endochondral ossification. *Trends in cell biology*, 2004. 14(2): p. 86-93.
11. Mark, D.M. and R.T. Stephen, *Miller's Review of Orthopaedics*. 2016. p. 1-20.
12. Glowacki, J., Angiogenesis in fracture repair. *Clinical orthopaedics and related research*, 1998. 355: p. S82-S89.
13. KILIÇOĞLU, S.S., Mikroskobi düzeyinde kırık iyileşmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 2002. 55(02).
14. Browner, B.D., et al., *Skeletal Trauma*. (second edition). 1997. p. 51.
15. Marsell, R. and T.A. Einhorn, The biology of fracture healing. *Injury*, 2011. 42(6): p. 551-555.
16. Kakar, S. and T.A. Einhorn, Biology and enhancement of skeletal repair. *Skeletal trauma*, 2008: p. 33-50.

17. Perren, S.M., Evolution of the internal fixation of long bone fractures. *Bone & Joint Journal*, 2002. 84(8): p. 1093-1110.
18. Brond, A.R. and T.C. Rubin, Fracture healing. *Surgery of the Musculoskeletal system* New York: Churchill Livingstone,. 1990. p. 1;93-114.
19. Miller, M.D., Review of orthopaedics. 2006. p. 16.
20. Lieberman, J.R. and G.E. Friedlaender, Bone regeneration and repair. New Jersey: Humana Press Inc51 PRADEL, W., ECKELT, U., LAUER, G.(2006). Bone regeneration after enucleation of mandibular cysts: comparing autogenous grafts from tissue-engineered bone and iliac bone. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 2005. 101: p. 285-290.
21. Skinner, H.B., et al., Musculoskeletal trauma surgery. Current diagnosis and treatment in Orthopaedics.(1st ed) Appleton & Lange, Connecticut, 1995: p. 51-115.
22. 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. *Journal of orthopaedic science*, 2000. 5(1): p. 64-70.
23. Brinker, R.M. and M.D. Miller, Basic sciences, Review of Orthopaedics. (2nd ed.) WB Saunders Co, Philadelphia. 1996. p. 1-26.
24. Brinker, M.R. and D.P. O'Connor, Bone. In review of orthopaedics 4rd Ed. (Ed. Miller MD). 2004. p. 1-19.
25. Gartner, L.P. and J.L. Hiatt, Color Textbook of Histology. (3.nd edition) 2007. p. 150-155.
26. Palma, D., The management of fractures and dislocations. (2nd ed.) London, WB Saunders Co. 1970. p. 1:10-20.
27. Weinstein, S.L. and J.A. Buckwalter, Turek's Orthopaedics: Principles and Their Application. 2005: Lippincott Williams & Wilkins.
28. EGE, R., Travmatoloji-Kırıklar, Eklem ve Diğer yaralanmalar. Cilt 1, 5. baskı. Ankara 2001.
29. Einhorn, T.A., The cell and molecular biology of fracture healing. *Clinical orthopaedics and related research*, 1998. 355: p. S7-S21.
30. Oryan, A., S. Alidadi, and A. Moshiri, Current concerns regarding healing of bone defects. *Hard tissue*, 2013. 2(2): p. 1-12.

31. 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.
32. Doblaré, M., J. Garcia, and M. Gómez, Modelling bone tissue fracture and healing: a review. *Engineering Fracture Mechanics*, 2004. 71(13): p. 1809-1840.
33. M.D and L.J.R, Bone Regeneration and Repair Review of Orthopaedics. 2007. p. 254-263.
34. Cruess, R.L. and J. Dumont, Healing of bone, tendons and ligament. in: *Rockwood and Green's fractures*. Isted. J.B. Lippincott, Philadelphia. 1975. p. 97-118.
35. Scanlon, V.C. and T. Sanders, *Essentials of Anatomy and Physiology* 5th ed.. 2007. p. 107.
36. Cook, S.D., J. D, and R.L. Barrack, *Basic science in orthopedic surgery, Current Diagnosis&Treatment in Orthopedics; 1 st ed.;.by Skinner H; Appleton&Lange..* 1995. p. 1-44.
37. Morgan, E.F., G.L. Barnes, and T.A. Einhorn, *Osteoporosis 3.rd Volume 1 The Bone Organ System: Form and Function*. p. 3-28.
38. EGE, R.p.-. *Travmatoloji, kırıklar, eklem ve diğer yaralanmalar*. 2003. p. 55-94.
39. Cook, S.D., J. D, and R.L. Barrack, *Basic science in orthopedic surgery, Current Diagnosis&Treatment in Orthopedics; 1 st ed.;. 1995, by Skinner H; Appleton&Lange*. p. 1-44.
40. Rash, D. and L. Gang, *The biology of fracture healing: Optimising outcome; Oxford Journals* 1999. p. 11.
41. 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.
42. SEVİMLİ, R. and M.Ü, *Deksketoprofen Trometamol Kullanımının Kırık İyileşmesi Üzerine Etkisinin Ratlarda İncelenmesi*, in *Ortopedi ve Travmatoloji ABD*. 2011, KSÜ Tıp Fakültesi.
43. TUNCEL, Ş., et al., Denerve sıçan femurunda hiperbarik oksijen tedavisinin kırık iyileşmesi üzerine etkisi. *Ege Tıp Dergisi*, 2013. 52(1).
44. 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.

45. 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.
46. Bucholz, R.W., *Rockwood and Green's Fractures in Adults: Two Volumes Plus Integrated Content Website (Rockwood, Green, and Wilkins' Fractures)*. 2012: Wolters Kluwer Health.
47. KABAK, Ş., F. Balkar, and F. Duygulu, Kırık iyileşmesinde kırık hematomunun önemi. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2001; 35: 252, 2001. 259.
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. Hill, C., et al., Pregabalin in patients with postoperative dental pain. *European Journal of Pain*, 2001. 5(2): p. 119-124.
50. Fehrenbacher, J.C., C.P. Taylor, and M.R. Vasko, Pregabalin and gabapentin reduce release of substance P and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C. *Pain*, 2003. 105(1): p. 133-141.
51. Chesler, E.J., et al., Genotype-dependence of gabapentin and pregabalin sensitivity: the pharmacogenetic mediation of analgesia is specific to the type of pain being inhibited. *Pain*, 2003. 106(3): p. 325-335.
52. Bryans, J.S. and D.J. Wustrow, 3-Substituted GABA analogs with central nervous system activity: A review. *Medicinal research reviews*, 1999. 19(2): p. 149-177.
53. Ben-Menachem, E., Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia*, 2004. 45(s6): p. 13-18.
54. Gee, N.S., et al., The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the subunit of a calcium channel. *Journal of Biological Chemistry*, 1996. 271(10): p. 5768-5776.
55. Dooley, D.J., C.M. Donovan, and T.A. Pugsley, Stimulus-dependent modulation of [3H] norepinephrine release from rat neocortical slices by gabapentin and pregabalin. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2000. 295(3): p. 1086-1093.
56. Chizh, B., et al., Effects of oral pregabalin and aprepitant on pain and central sensitization in the electrical hyperalgesia model in human volunteers. *British journal of anaesthesia*, 2007. 98(2): p. 246-254.

57. CEYHAN, M. and T.E.Y.B.A. Pregabalin, Preklinik Veriler. *Türk Nörol Derg*, 2008. 14: p. 161-71.
58. Guay, D.R., Pregabalin in neuropathic pain: a more “pharmaceutically elegant” gabapentin? *The American journal of geriatric pharmacotherapy*, 2005. 3(4): p. 274-287.
59. Frampton, J.E. and L.J. Scott, Pregabalin: in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Drugs*, 2004. 64(24): p. 2813-2821.
60. Dahl, J.B., O. Mathiesen, and S. Møiniche, ‘Protective premedication’: an option with gabapentin and related drugs? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2004. 48(9): p. 1130-1136.
61. Dauri, M., et al., Gabapentin and pregabalin for the acute post-operative pain management. A systematic-narrative review of the recent clinical evidences. *Current drug targets*, 2009. 10(8): p. 716-733.
62. Kim, J.C., et al., Effective dose of peri-operative oral pregabalin as an adjunct to multimodal analgesic regimen in lumbar spinal fusion surgery. *Spine*, 2011. 36(6): p. 428-433.
63. Durkin, B., C. Page, and P. Glass, Pregabalin for the treatment of postsurgical pain. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 2010. 11(16): p. 2751-2758.
64. Buvanendran, A., et al., Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesthesia & Analgesia*, 2010. 110(1): p. 199-207.
65. Dong, J., W. Li, and Y. Wang, The effect of pregabalin on acute postoperative pain in patients undergoing total knee arthroplasty: A meta-analysis. *International Journal of Surgery*, 2016. 34: p. 148-160.
66. Cao, Y., et al., Pregabalin suppresses nociceptive behavior and central sensitization in a rat trigeminal neuropathic pain model. *The Journal of Pain*, 2013. 14(2): p. 193-204.
67. Keyhanfar, F., et al., Evaluation of antinociceptive effect of pregabalin in mice and its combination with tramadol using tail flick test. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 2013. 12(3): p. 483-493.
68. Meymandi, M.S. and F. Keyhanfar, Relative potency of pregabalin, gabapentin, and morphine in a mouse model of visceral pain. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, 2013. 60(1): p. 44-49.

69. Lane, J.M. and H. Sandhu, Current approaches to experimental bone grafting. *The Orthopedic clinics of North America*, 1987. 18(2): p. 213-225.
70. 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.
71. Lian, J., Bone formation: osteoblast lineage cells, growth factors, matrix proteins and the mineralization process. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 1999.
72. Einhorn, T.A., The cell and molecular biology of fracture healing. *Clin Orthop Relat Res*, 1998(355 Suppl): p. S7-21.
73. Einhorn, T.A., Enhancement of fracture-healing. *J Bone Joint Surg Am*, 1995. 77(6): p. 940-56.
74. Cornell, C.N. and J.M. Lane, Newest factors in fracture healing. *Clinical orthopaedics and related research*, 1992. 277: p. 297-311.
75. Cruess, R.L., 1984, Healing of bone, tendon and ligament. *Fractures* 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Co. 1984. p. 147-167.
76. Phillips, A., Overview of the fracture healing cascade. *Injury*, 2005. 36(3): p. S5-S7.
77. Hannouche, D., H. Petite, and L. Sedel, Current trends in the enhancement of fracture healing. *JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY-BRITISH VOLUME-*, 2001. 83(2): p. 157-164.
78. EGE, R., *Travmatoloji. Kırıklar, Eklem ve Diğer Yaralanmalar* 5. Baskı. Ankara:2003. 2003. p. 55-94.
79. Standarts, A., Shear and three-point bending test of animal bone. *ANSI/ASAE S459 DEC01*, 2003.
80. Schemitsch, E.H. and M. Bhandari, Bone healing and grafting. In Koval KJ(ed). *Orthopaedic knowledge update-7.AAOS*,. 2002. p. 19-29.
81. Claes, L. and B. Willie, The enhancement of bone regeneration by ultrasound. *Progress in biophysics and molecular biology*, 2007. 93(1): p. 384-398.
82. Lieberman, J.R., A. Daluiski, and T.A. Einhorn, The role of growth factors in the repair of bone. *J Bone Joint Surg Am*, 2002. 84(6): p. 1032-1044.
83. Dimar, J.R., et al., The Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs on Posterior Spinal Fusions in the Rat. *Spine*, 1996. 21(16): p. 1870-1876.

84. Giannoidis, P., et al., Non-union of the femoral diaphysis: the influence of reaming and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 2000. 82(5): p. 655-658.
85. 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.
86. Nilsson, O., et al., A comparison of indomethacin and diclofenac in the inhibition of experimental heterotopic new bone formation. *International orthopaedics*, 1987. 11(3): p. 283-287.
87. Reikeraas, O. and L. Engebretsen, Effects of ketoralac tromethamine and indomethacin on primary and secondary bone healing. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*, 1998. 118(1-2): p. 50-52.
88. Høgevoid, H.E., B. Grøgaard, and O. Reikerås, Effects of short-term treatment with corticosteroids and indomethacin on bone healing: a mechanical study of osteotomies in rats. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 1992. 63(6): p. 607-611.
89. Keller, J., et al., Bone repair inhibited by indomethacin: effects on bone metabolism and strength of rabbit osteotomies. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 1987. 58(4): p. 379-383.
90. Kavoussi, R., Pregabalin: from molecule to medicine. *European neuropsychopharmacology*, 2006. 16: p. S128-S133.
91. Hausman, M., M. Schaffler, and R. Majeska, Prevention of fracture healing in rats by an inhibitor of angiogenesis. *Bone*, 2001. 29(6): p. 560-564.
92. Urrutia, J., R. Mardones, and F. Quezada, The effect of ketoprofen on lumbar spinal fusion healing in a rabbit model. 2007.
93. Sevimli, R., et al., The effect of dexketoprofen trometamol on the healing of diaphysis fractures of rat tibia. *Acta orthopaedica et traumatologica turcica*, 2012. 47(6): p. 423-429.
94. Amanat, N., et al., Optimal timing of a single dose of zoledronic acid to increase strength in rat fracture repair. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2007. 22(6): p. 867-876.
95. Bonnarens, F. and T.A. Einhorn, Production of a standard closed fracture in laboratory animal bone. *Journal of Orthopaedic Research*, 1984. 2(1): p. 97-101.
96. Jackson, R.A., et al., The use of heparan sulfate to augment fracture repair in a rat fracture model. *Journal of orthopaedic research*, 2006. 24(4): p. 636-644.



97. Jung, Y.J., et al., Focused low-intensity pulsed ultrasound enhances bone regeneration in rat calvarial bone defect through enhancement of cell proliferation. *Ultrasound in medicine & biology*, 2015. 41(4): p. 999-1007.
98. 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.
99. 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.
100. Bauss, F. and R.G.G. Russell, Ibandronate in osteoporosis: preclinical data and rationale for intermittent dosing. *Osteoporosis international*, 2004. 15(6): p. 423-433.
101. Göktürk, E., et al., Oxygen-free radicals impair fracture healing in rats. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 1995. 66(5): p. 473-475.

## ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Gaziantep in Nizip ilçesinde doğdum. İlkokulu Nizip Cumhuriyet İlkokulunda okudum. Ortaokulu Nizip Hasan Çapan Anadolu Lisesinde okudum. Liseyi Gaziantep Vehbi Dinçerler Fen Lisesinde okudum. 2000-2006 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesinde tıp eğitimi aldım. 2006-2012 yılları arasında Şanlıurfa'nın Ceylanpınar ilçesinde pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2012 yılında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji kliniğinde ihtisas eğitimime başladım. Evli ve 2 çocuk babasıyım.







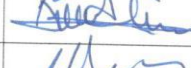
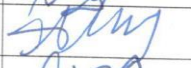

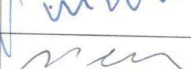




## 9. EKLER

### 9.1 Etik Kurul Onay Form

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

BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Başlığı	Pregabalin Kullanımının Kırık İyileşmesi Üzerine Etkisinin Ratlar Üzerinde İncelenmesi	
	Başvuru Tarihi	07.11.2016	
	Protokol No	32	
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Başvuru Formu	
	Dili	Türkçe	
KARAR BİLGİLERİ	Oturum No: 2017/01	Karar No: 01	Tarih: 03.01.2017
	Yrd.Doç.Dr. Volkan KILINÇOĞLU'nun sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekeceği, amaç yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleşmesinde etik sakınca bulunmadığı toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.		

K.S.Ü. TIP FAKÜLTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Yrd.Doç.Dr.Akif Hakan KURT

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"/>	
Yrd. Doç. Dr. Akif Hakan KURT Başkan	Tıbbi Farmakoloji	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
Doç. Dr. Mehmet BOŞNAK Üye	Fizyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input 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 type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Doç. Dr. Mehmet ACIPAYAM Üye	Kalp Damar Cerrahi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Doç. Dr. Atilla YOLDAŞ 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. 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"/>	
Yrd. Doç. Dr. Gökçe GİŞİ Üye	Anestezi ve Rean.	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul ERKEN Üye	İç Hastalıkları (Nefroloji)	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Vet.Hek. Faruk YILDIZ Üye	Veteriner	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 checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Mustafa CANSARAN Üye	Mühendis	Tarım İl Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
ŞERH (VARSA)							

\*Araştırma ile ilişki  
\*\*Toplantıda Bulunma