



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

**SIÇANLARDAKİ KIRIK MODELİ ÜZERİNDE TRAMADOL HCL+
PARASETAMOLÜN KIRIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİ**

Dr. Barış AYRANCI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. ALİ MURAT KALENDER

Kahramanmaraş–2012



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

**SIÇANLARDAKİ KIRIK MODELİ ÜZERİNDE TRAMADOL HCL+
PARASETAMOLÜN KIRIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİ**

Dr. Barış AYRANCI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. ALİ MURAT KALENDER

Kahramanmaraş–2012

K.S.Ü TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI' NA

Doktor Barış AYRANCI tarafından hazırlanan “SIÇANLARDAKİ KIRIK MODELİ ÜZERİNDE TRAMADOL HCL+ PARASETAMOLÜN KIRIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİ” adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Yrd. Doç. Dr. Ali Murat KALENDER

Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği/ oy çokluğu ile Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak.....tarihinde kabul edilmiştir.

Başkan:

Üye:

Üye:

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih: .../.../2012

DEKAN

Prof. Dr. Durmuş DEVECİ

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

ÖNSÖZ

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalında ihtisasıma başladığımdan itibaren iyi bir uzman hekim olabilmem için uğraşan, bilgi ve klinik tecrübelerini benimle paylaşan, yetişmemde emeği bulunan, anabilim başkanımız Prof. Dr. Murat ÜZEL'e, vakalara ve hayata farklı bakış açısıyla yaklaşmamızı sağlayan Yrd. Doç. Dr. Ökkeş BİLAL'e, her vakada kendime güvenmemi sağlayan kliniğe geldiğinden beri bana ağabeylik yapan Yrd. Doç. Dr. Ali Murat KALENDER'e, teşekkür ve saygılarımı sunarım.

İhtisasım boyunca tecrübelerinden faydalandığım kıdemlilerim Mustafa ALİMOĞLU, Dr. Özgür Oktay NAR, Dr. Mehmet Özer DÖKMECİ, Dr. Reşit SEVİMLİ' ye, birlikte çalıştığımız asistan kardeşlerim, Dr. İbrahim KURT, Dr. Ahmet AKAY, Dr. Hacı Ozan TÜRKMEN ve Dr. Nuh DÜNDAR'a istatistik konusunda emek veren hocamız Doç. Dr. Ali ÇETİNKAYA' ya, patoloji konusundaki yardımlarından dolayı. Doç. Dr. Harun ÇIRALIK hocamıza, mekanik test konusunda yardımlarından dolayı Kayseri Tıp Fakültesi Tekstil bölümünden Mahmut KORKMAZ hocamıza, beraber çalışmaktan zevk duyduğum hastanemiz klinikleri ve ameliyathanelerinde görevli doktor, hemşire, teknisyen ve diğer çalışanlarına, poliklinik sekreterimiz Aysun ALA' ya, bu çalışmanın gerçekleşmesinde laboratuvar imkânlarını ve yardımlarını esirgemeyen Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Hiçbir fedakârlıktan kaçınmadan beni yetiştiren babam Mahmut AYRANCI, annem Sabahat AYRANCI, her zaman yanımda olan kardeşim Erdem AYRANCI'ya,

Her zaman bana destek olan her sıkıntımı benimle birlikte paylaşan sevgili eşim Ayşenur'a, oğlum Utku Barış'a ve kızım Zeynep'e

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM.

Bu araştırma, 2010/3-3D kodlu proje olarak Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir.

Kahramanmaraş 2012

Dr. Barış AYRANCI

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
İNGİLİZCE ÖZET	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	1
2.1 Kemik Dokusu	1
2.1.1 Kemik Dokusunun Tanımı ve Genel Özellikleri	1
2.1.2 Kemik Histolojisi	2
2.1.3 Hücresel Biyoloji	3
2.1.4 Matriks	5
2.1.5 Kemik Dolaşımı	7
2.1.6 Kemiği Çevreleyen Dokular	8
2.1.7 Kemik Oluşum Tipleri	9
2.1.8 Kemik Yaralanması ve Tamiri	10
2.1.9 Kırık Kaynamasına Etkili Faktörler	13
2.2 Parasetamol ve tramadol	19
3. MATERYAL VE METOD	23
3.1. CERRAHİ TEKNİK	24
3.1.1. Anestezi	24
3.1.2 Cerrahi İşlem	24
3.2. Radyolojik Değerlendirme	26
3.3. Biyomekanik Değerlendirme	26
3.4. Histopatolojik Değerlendirme	28
4. BULGULAR	29
4.1. Radyolojik Bulgular	29
4.2. Biyomekanik Bulgular	32

4.3. Histopatolojik bulgular	33
5.TARTIŞMA	38
6-SONUÇ	40
7. KAYNAKLAR	41
8. ŞEKİLLER ve TABLOLAR DİZİNİ	49
9. GRAFİK LİSTESİ ve RESİM LİSTESİ	49
10. ÖZGEÇMİŞ	50

**SIÇANLARDAKİ KIRIK MODELİ ÜZERİNDE TRAMADOL
HCl+PARASETAMOLÜN KIRIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİ**

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Barış AYRANCI

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

MAYIS 2012

ÖZET

Kırık sonrası ağrı kesici kullanımı yaygındır. Bu grupta ilaçların kemik metabolizması üzerine etkileri mevcuttur. Günümüzde tramadol HCl + parasetamol gastrointestinal yan etkisinin az olması ve güçlü analjezik özelliği ile kullanılmaktadır. Bu çalışma tramadol HCl + parasetamolun kırık iyileşmesi üzerine etkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Çalışmamıza 60 adet erkek, 300–350 gr ağırlığında wistar albino rat KSÜ Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarından temin edilerek başlandı. Altmış adet wistar albino rat vaka ve kontrol grubu olarak 2 gruba ve her grup onarlı 3 gruba ayrıldı. Her 2 gruptaki 30 sıçanın tibiasına ketamin anestezisi altında 3 nokta prensibine göre kapalı kırık oluşturuldu. Kırıklar yeşil iğne ucu ile tespit edildi. Kontrol grafileri çekildi. Otuz tanesine tramadol HCl + parasetamol verildi diğer 30 tanesine herhangi bir madde verilmedi. Literatür taranarak bulunan parasetamol ve tramadol hayvan dozları ile mevcut ilaçtaki kombinasyondaki dozlar birbirine uymadığından parasetamol ve tramadol HCl ayrı ayrı verildi. 2, 4 ve 6. haftalarda gruplara ötenazi uygulanarak fare tibialarına patolojik, radyolojik ve klinik inceleme yapıldı.

2. , 4. ve 6. hafta çalışma grubu ve kontrol grubu radyolojik, biyomekanik ve histolojik bulgular verilerine istatistiksel analiz için Mann-Whitney-U testi uygulandı. $P \leq 0.05$ ten küçük olması anlamlı kabul edildi. Test sonucunda $p > 0.05$ bulundu ve farkın anlamsız olduğuna karar verildi.

Sonuç olarak Tramadol HCl+parasetamolun kırık iyileşmesi üzerine olumlu veya olumsuz bir etkisi tespit edilememiştir.

Anahtar Kelimeler: Tramadol HCl, Parasetamol, Kırık iyileşmesi

Sayfa Adedi:50

Danışman: Yrd. Do. Dr. Ali Murat KALENDER

ABSTRACT

THE EFFECT ON FRACTURE HEALING OF TRAMADOL HCl + PARACETAMOL ON THE FRACTURED MODEL ON RATS

Analgesics are widely used after bone fracture. This group of drugs has effects on bone metabolism. Today, paracetamol + tramadol HCl is used because of strong analgesic and less gastrointestinal side effect features. This study was conducted to investigate the effect of paracetamol+tramadol HCl on bone fracture healing.

Materials and Methods: Our study started with 60 male, Wistar albino rats, weighing 300-350g provided by KSU Faculty of Medicine Experimental Research Laboratory. 60 rats were divided in two, as the case and the control group. And each group is divided into three groups of 10 rats. Under ketamine anesthesia, a tibia closed fracture was created on each 30 rats in both group, according to the 3-point principle. The fractures were stabilized with the green injector needle. Control radiographs were taken. Paracetamol + tramadol HCl was given to 30 rats, and was given no drug to other 30 rats. Paracetamol and tramadol HCl were given separately because of doses of paracetamol + tramadol HCl in the animal on literature and existing drug combination do not conform. On 2–4–6th weeks, pathological, radiological and clinical examination was performed to rats' tibia, after applying euthanasia.

Results: On 2. , 4. and 6. weeks, over both group, Mann-Whitney-U test was applied to veri of radiological, biomechanical and histological findings for statistical analysis. A P-value less than 0.05 was considered significant. As a result of the test, p-value was found > 0.05, and it was decided the difference is insignificant.

Conclusion: As a result, a positive or negative effect of paracetamol + tramadol HCl could not be determined on fracture healing.

Key words: Tramadol HCl, Paracetamol, Fracture healing

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BMP: Kemik morfojenik proteini

Ca⁺²: Kalsiyum

CDGF: Kondroblast kaynaklı büyüme faktörü

COX: Siklooksijenaz

CSF: Koloni stimulan faktör

ECGF: Epidermal hücre kaynaklı büyüme faktörü

EGF: Epidermal büyüme faktörü

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

GKGA: Gamakarboksilglutamik asit

HCl: Hidroklorik

IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü

IL-1: İnterlökin-1

IL-6: İnterlökin-6

ILGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü

L-Dopa:3,4-dihidroksi-L-fenilalanin

MAO: Monoamineoksidaz

MDGF: Makrofaj kaynaklı büyüme faktörü

Mg: Miligram

NGF: Sinir büyüme faktörü

NSAİİ: Steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar

PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

PG: Prostoglandin

PO4: Fosfat

PTH: Paratiroid hormonu

TGF- α : Dönüştürücü büyüme faktörü-alfa

TGF- β : Dönüştürücü büyüme faktörü-beta

TNF- α : Tümör nekrozis faktör-alfa

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kırık iyileşmesi sürekli, üzerinde araştırmalar yapılan bir konu olmuştur. Gelişen dünyada artan kazalar, ileri yaştaki nüfusun artması, farklı nitelikteki implantların kullanılması, yeni ilaçlar ve bunların etkileri araştırmacıların bu konuyla ilgilenmelerine sebep olmuştur. Farklı etkenlerin kırık iyileşmesi üzerine etkisinin araştırılmasına ve kırık iyileşmesi konusunda gelişmeler elde edilmesine rağmen halen bazı kırıklarda kaynama problemleri görölmektedir. Ortopedi kliniklerinde kırık tedavisindeki başlıca hedefler; hastanın bir an evvel gerekli cerrahi ya da konservatif müdahalesinin yapılarak ağrısız hale getirilmesi ve mümkün olan en hızlı şekilde kırık iyileşmesine yardımcı olunarak hastanın mobilizasyonun sağlanmasıdır. Postoperatif analjezi ortopedistler arasında her zaman ilgi gören bir konu olmuştur. Kullanılan bazı ilaçların kırık iyileşmesini geciktirdiği yönünde yayınlar mevcuttur. Tramadol HCl + parasetamol ortopedi kliniklerinde postoperatif ağrının tedavisinde ayrı ayrı ya da birlikte kullanılmaktadır. Çalışmamız süresince tramadol HCl + parasetamolun kırık iyileşmesi üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalara rastlamamamız, bizi bu konuda araştırma yapmaya sevk etmiştir. Bu çalışmada ratların tibialarında kırık oluşturup intramedüller tespit yapılarak 2. , 4. ve 6. haftalarda tramadol HCl + parasetamolun kırık iyileşmesi üzerindeki etkileri radyolojik, histopatolojik ve biyomekanik olarak araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kemik dokusu

2.1.1 Kemik dokusunun tanımı ve genel özellikleri

Kemik, iskelet sisteminin en önemli yapı taşıdır. İki kırık ve arasında yeni bir kemik köprü oluşmasının, matriks oluşumu, mineralizasyon ve remodeling gibi evreleri birbirlerine karşı çalışıyormuş gibi görünen farklı hücrelerin ve farklı hormonlardan oluşan bir sistemin bütün halinde çalışması sonucunda gerçekleşmektedir. Yaşamsal organlara destek ve koruma sağlar. Yaşamımız için gerekli temel iyonların vücuttaki konsantrasyonunun sağlanmasında da görev alır. Kemik, üzerine yapışan kasların düzenli kontraksiyonu ile vücudun hareket etmesini sağlar. Synovial dokular, kan damarları, kemik iliği gibi yapılar kemik dokuyla sıkı bir ilişki halindedirler (1,2).

2.1.2 Kemik Histolojisi

Kemik Tipleri

Kemikler mikroskopik yapılarına göre iki tipe ayrılır (4, 5, 6):

1. İmmatür (Woven) kemik

2. Matür (Lamellar) kemik

2.1.2.1 immatür (Woven) kemik:

İmmatür ve patolojik kemik örgülü yapıdadır ve lameller kemiğe göre fazla sayıda osteosit içerecek biçimde daha rastgele düzenlenmiştir. Yapım ve yıkım döngüsü artmıştır. İmmatür kemik lameller kemiğe göre daha zayıf ve esnektir. Lameller kemik strese dayanıklı iken örgülü kemik dayanıksızdır (5).

İmmatür kemik embriyolojik hayatta ve hayatın ilk 3–4 yılındaki iskeleti oluşturur. 4–5 yaş üzerinde yerini hemen tamamen matür kemik dokusu almıştır. Ayrıca tendon ve ligaman yapışma yerlerinde büyüme plaklarında, implantların osteointegrasyon sahasında, kırık iyileşmesi esnasında oluşan kallus yapısında, kemik yapımını uyarıcı medikal tedavilerde ve bazı metabolik hastalıklarda (Paget Hastalığı, Osteogenesis imperfecta vs.) da immatür kemik dokusu bulunur (4,5). İmmatür kemik lameller kemiğe göre daha esnek, daha kolay deforme olabilen ve daha güçsüz yapıdadır (4, 5, 6).

2.1.2.2 Matür (Lamellar) kemik:

Lamellar kemik doğumdan sonra görülmeye başlar ve gelişme ile beraber immatür kemiğin yerini alır. Lamellar kemikte 3–5 milimikron genişlikte tabakalar halinde paralel dizilimli yoğun kollajen fibrilleri sıkı bağlantı sağlar ve kemiğin sağlamlığını artırır (4,5). Lamellar kemik dokusu bulunduğu yere ve fonksiyona göre özelleşerek ikiye ayrılır. Bunlar kortikal kemik dokusu ve kansellöz kemik dokusudur (7).

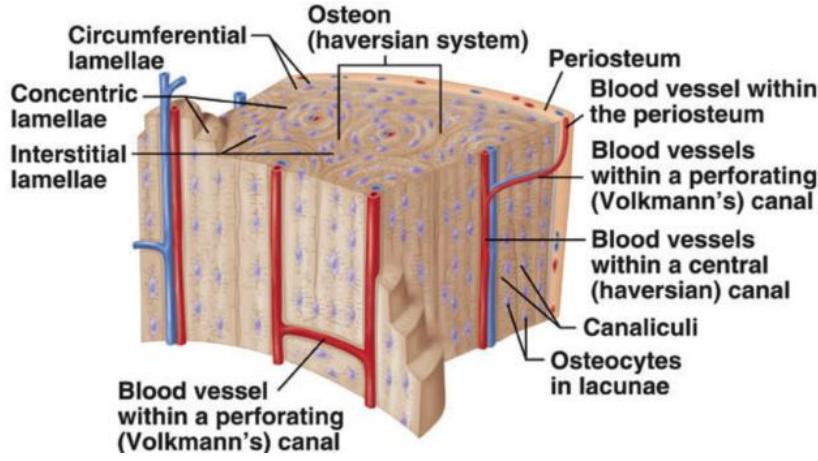
2.1.2.2.1 Kortikal kemik:

Kortikal kemik vücudumuzdaki kemiklerin yaklaşık %80'ini oluşturur. Kortikal kemik uzun eksenine paralel ve dikey kanallar içermekte iken kansellöz kemik dokusu anastomozlarla ağ oluşturan kemik trabeküllerinden meydana gelir (7).

Kortikal kemik Volkmann kanallarıyla birbirleriyle bağlantılı sıkıca sarılmış osteon veya haversian sistemlerini kapsar (Şekil 1). Bu kanallarda arterioller, venüller, kapillerler, lenfatikler ve sinirler yer alır (7).

2.1.2.2 Kansellöz kemik:

Kansellöz kemiğin yoğunluğu daha azdır ve daha yavaş bir yaşam döngüsü mevcuttur. Kortikal kemik dokunun medüller kanalında ve kansellöz dokunun trabekülleri arasında kemik iliği bulunmaktadır (3).



Şekil-1: Kortikal kemiğin yapısı

2.1.3 Hücresel Biyoloji

2.1.3.1 Osteoblastlar

Mezenkimal hücrelerden köken alan, kemik dokusunu üreten hücredir. Kemik matriksin inorganik kısımlarının (kollajen, glikoprotein ve proteoglikan) üretimini sağlar (7,8).

Matriksin kalsifikasyonunda da etkinliği vardır. Alkalen fosfatazdan zengin yapıdadır. Kırık meydana geldiğinde, yeni kemik ve kırıkdağın organik matriksinin mineralizasyonunu başlatır. Farklılaşmasında interlökinler, PDGF, ILGF rol alır (7,8).

2.1.3.2 Osteositler

Monositer progenitör hücrelerden köken alan çok çekirdekli dev hücrelerdir. Osteositler kemiğin iç haberleşmesinde görevlidirler. Kemiğe uygulanan fiziksel kuvvetlerin ve uygun cevabın verilmesini sağlarlar. Matür iskelette hücrelerin %90'ını meydana getirir. Sentezlenen matriks ile sarılan farklılaşmış osteoblast hücrelerinin devamıdır. Yapımdan çok kalsiyum ve fosforun ekstrasellüler konsantrasyonunun sürekliliğini sağlamada görev alırlar (2, 9, 10, 11).

2.1.3.3 Osteoklastlar

Kemiğin rezorpsiyonundan sorumludurlar. Kalsitonin reseptörleri ağırlıkta olup, kırık iyileşmesindeki yeniden şekillenme fazının temel hücresidir. Osteoklastlar kemik rezorbsiyonunun başladığı yerde enzimatik olarak açılan Howship Lakünası adı verilen çukurlarda bulunurlar. Kemik rezorbsiyonu tamamlandıktan sonra apoptozise uğrarlar. Osteoklastların aktivasyonu kalsitonin, D vitamini ve bazı düzenleyici moleküllerle sağlanır. Osteoklastlar kemik matriksini etkileyen asit, kollajenaz ve diğer proteolitik enzimleri salgırlar (9,10).

2.1.3.4 Osteoprogenitör Hücreler

Mitoz yeteneğine sahip olup, olgun kemik hücrelerine farklılaşma kapasitesine sahiptir. Kemiğin yoğun sert yapısının dış kısmını periosteum, iç kısmını da endosteum meydana getirir. Mezenkimal kökenli fuziform osteoprogenitor hücreler burada bulunur. Fibroblastlarla zor ayırt edilebilir bir yapıları vardır. Uzunca bir çekirdekleri ve asidofilik sitoplazmaları mevcuttur. Bu hücreler osteoblastların inaktif prekürsörleridir. Kırık iyileşmesi ve kemik büyümesi dönemlerinde aktive osteoblastlara farklılaşırlar (12).

2.1.3.5 Kemik yüzeyini döşeyen hücreler

Osteoblastlar, kemik yüzeyinde aktif olmadıkları zaman ince uzun sitoplazmaları ile istirahat halinde bulunurlar. Kaplama hücreleri de denilmektedir (13).

Görevleri arasında; kemik ve çevresi arasında bariyer meydana getirmesi, yeni kemik oluşumu ya da yıkım bölgesinin belirlenmesi vardır (13).

2.1.4 Matriks

Kemik matriksi organik ve inorganik matriksten meydana gelir. Kemiğin yaş ağırlığının %65'ini inorganik, %20'sini organik komponent meydana getirir. Kalan %10'unu su ve %5'ini ise diğer organik moleküller ve amorf inorganik tuzlar meydana getirir (4,5). Organik ve inorganik matriks birbirleriyle ilişki halindedir (5).

2.1.4.1 Organik Matriks

Organik komponent temel olarak kollajenden (%90) oluşup kemiğin gerilim direncini meydana getirir. Diğer % 10'luk kısmı ise kollajen dışı proteinlerden meydana gelmektedir(4, 5, 14). Tip I kollajen, kollajen içeriğinin büyük çoğunluğunu meydana getirir. Tip III, V, VI, XI, XII kollajen daha az oranda bulunur (4,14). İçeriğindeki aminoasitlerin özellikle de hidroksilizin ve hidroksiprolinden dolayı tip I kollajen tensil kuvvetlere karşı daha dayanıklı bir yapı kazanır. Bu aminoasitlerdeki bir azalma veya yapısında bozulma meydana gelmesi kemiğin kırılma direncini arttırmaktadır (4).

Tropokollajen moleküllerinin birleşme yerlerinde 400 angstrom çapında gözenekler meydana gelir. Meydana gelen gözeneklere hidroksiapatit kristalleri depolanır (15).

Organik matrikste bulunan kollajen dışı proteinler :

Proteoglikanlar: Kollajen dışı proteinlerin % 10' unu meydana getirir. Bunu oluşturan glikozaminoglikanlardır (17). Bu yapılar sülfate olmuş tekrarlayan karbonhidrat üniteleridir. Hyaluronik asit, kondroitin sülfat, biglikan ve dekorin olarak osteoid matrikste dört tipi mevcuttur (17).

Gamakarboksiglutamik asit (GKGA) içeren proteinler: İki farklı proteinden oluşur; Osteokalsin ve GKGA. Osteokalsin, osteoblast ve plateletler tarafından sentezlenir (4, 5, 14,16).

D ve K vitamini, osteokalsin sentezinde rol alır. Osteogenezisin biyokimyasal belirteci olan bir proteindir. GKGA ise K vitamini mevcudiyetinde sentezlenen kalsiyum bağlayan bir proteindir (4, 5, 14,16).

Glikoproteinler: Kollajen dışı proteinlerin %25'ini osteonektin oluşturur. Kemiğe spesifik değildir, trombosit ve osteoblastlardan salgılanır. Matriks ve hücreler arası adezyonda önemli görevi vardır. Hücre yüzey reseptörü olarak osteopontin, fibronektin,

kemik sialoprotein, trombospondin ve vitronektin görev alırlar. Osteopontin kemik spesifik bir proteindir (17).

Osteoklastların kemik yüzeyine tutunmalarını sağlar (17).

Plazma proteinleri: Albümin ve α 2-SH glikoprotein bulunur. Kalsiyum depolanmasında görev alırlar (4, 5, 14,16).

Büyüme faktörleri: Polipeptid yapıdadırlar (18, 21, 22).

TGF- β (Dönüştürücü büyüme faktörü-beta); Tamir ve enflamasyonda görev alır. Osteoblastlar ve kondrositler tarafından sentezlenerek encondral kemikleşme sırasında hücre dışı matrikste birikir. Fibronektin, kollajen ve proteoglikanların meydana gelmesini artırır. Proteolitik enzimleri baskılayarak granülasyon dokusunun meydana gelmesini sağlar (18).

PDGF (Platelet kaynaklı büyüme faktörü); Monosit, makrofaj, trombosit ve endotelial hücreler tarafından sentezlenir. Hücre replikasyonunu artırır. Kemik oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir (22).

BMP (Bone morfojenik protein); Hücre gelişimi, doku ve organların sistemleşmelerini sağlamaktadır. Bunun dışında CSF (Koloni stimulan faktör) , IL-1,6 (interlökin), ve IGF-I, II (insüline benzer büyüme faktörü), NGF (Sinir büyüme faktörü), FGF (Fibroblast büyüme faktörü), MDGF (Makrofaj kaynaklı büyüme faktörü), EGF (Epidermal büyüme faktörü), CDGF (Kondroblast kaynaklı büyüme faktörü), ECGF (Endotelial hücre büyüme faktörü) bulunur (21).

2.1.4.2 İnorganik Matriks (Mineral faz)

Kemiğin kuru ağırlığının 2/3 ünü kemik minerali meydana getirir (19). Bu mineraller kalsiyum, fosfat, karbonat, potasyum sodyum, manganez ve floridden meydana gelir (4,14).

Bu mineraller kollajen fibrillerinin arasında ve içinde iğne, plak, çubuk, şeklinde küçük kristaller oluştururlar. Kalsiyum hidroksiapatit [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$] olarak bu kristal yapısı adlandırılır. Kristallerin boyu 20–80 nanometre, eni 2–5 nanometredir. Hidroksiapatit içinde bazen fosfat grubu yerine karbonat, hidroksil grubu yerine de klor ve flor olabilir. Bu değişimler kristalin çözünübilirlik gibi fiziksel özelliklerini değiştirebilir(19).

Hidroksiapatit yüzeyindeki iyonlar suya doyurulduğu için kristalin etrafında iyonlardan ve sudan oluşmuş bir tabaka bulunur. Vücut sıvıları ile iyon dengesi

hidrasyon kabuğu denilen bu tabaka ile sağlanır (20). Kemiğin kompresif yüklere direncini inorganik komponent sağlar (4).

2.1.5 Kemik Dolaşımı

2.1.5.1 Anatomi

Kemikler kardiyak çıkışın %5–10' unu alır. Uzun kemikler 3 kaynaktan beslenir;

2.1.5.1.1 Besleyici (nutrient) arter sistemi: Sistemik dolaşımdan kaynak alan ana arterlerin medüller kanala girmesiyle meydana gelir. İnen ve çıkan dallar vererek 2/3 iç korteksi ve tüm endosteal tabakayı haversian sistem aracılığıyla besler. Her haversian kanalda tek bir kapiller vardır (7,23)..

Nutrient arter sistemi erişkin kemiğinde yüksek basınçlı bir sistemdir (7,23).

2.1.5.1.2 Metafizyal- epifizyal sistem: Periartiküler vasküler pleksustan kaynaklanırlar. Proksimal ve distal metafiziel ve epifiziel arterler olarak anastomozlar yaparlar (23).

2.1.5.1.3 Periosteal sistem: Primer olarak matür diafizyal korteksin en çok dış üçte birini besleyen kapillerlerden meydana gelir. Periosteal sistem düşük basınçlıdır (23).

2.1.5.2 Fizyoloji

2.1.5.2.1 Akımın yönü; Arteriel kan akımı kemikteki sentrifugaldır, yani içten dışa doğrudur. Bunun nedeni besleyici arteriel sistemin yüksek basınçta, periosteal sistemin ise düşük basınçta olmasındandır. Deplase kırık oluşumunda endosteal dolaşımın kesilmesi sonucunda periosteal kan akımı dominant hale gelir ve kan akışı dıştan içe yani sentripedal hale dönüşür. Bu durum kırık iyileşmesinde kilit önemi olan periosteal kemik yapımına yol açar. Ayrıca çocuklarda aşırı vasküler ve kalın periosteum nedeniyle sentripedal akım dominanttır. Kemikteki venöz akımda kortikal kapillerlerin venöz sinüslere dökülmesine izin verecek şekilde sentripedaldır (23).

Kemikteki venöz sistemin kapasitesi arteriel sistemin 6 ila 8 katıdır. Perforan ve nütrient venler vasıtasıyla ekstremitelerin derin venlerine dökülürler (23).

2.1.5.2.2 Kemiğin sıvı bileşenleri;

Ekstravasküler %65

Haversian %6

Laküner %6

Kırmızı kan hücreleri %3

Diğer %20 (24).

2.1.5.2.3 Kemik kan akımındaki fizyolojik durumların etkileri;

Sempatektomi Akımı artırır

Hipoksi Akımı artırır

Hiperkapni Akımı artırır (24).

2.1.5.3 Kırık iyileşmesi sırasında kan akımındaki değişimler; Kırık iyileşmesinin ana belirleyicisi kemik kan akımıdır. Ana besinleri kemik yaralanması olan yere kemik kan akımı getirir. Kırık bölgesinde meydana gelen damar yaralanmasına bağlı olarak oluşan ilk tepki kemik kan akımında bir azalmanın meydana gelmesidir. Saatler ya da günler içinde kemik kan akımı artar. İki haftada zirve yapar ve 3–5 ayda normale dönmektedir (24).

2.1.6 Kemiği Çevreleyen Dokular

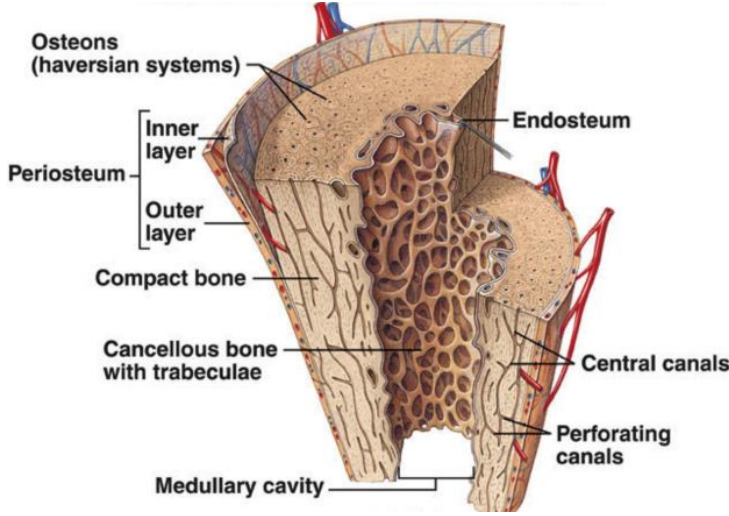
2.1.6.1 Periost

Kemik dokunun kırık yapı dışındaki bölümü periost denilen sıkı bir bağ dokusuyla çevrilidir (Şekil 2). Periostun dış kısmı fibroblastlardan ve kollajen liflerden meydana gelmiştir (1,25).

Periosteal kollajen liflerden meydana gelen "sharpey lifleri" periostun kemik matrikse bağlanmasını sağlamaktadır. Periostun iç kısmı ise bölünüp farklılaşabilen hücreler bakımından zengin yapıdadır. Bu osteoprogenitor hücreler az miktarda granüllü endoplazmik retikulum ve golgi içermektedirler (1,25).

2.1.6.2 Endosteum

Kemiğin içindeki bütün boşlukları örter, tek kat yassı osteoprogenitor hücreler ve az miktarda bağ doku içermektedir. Periosta nazaran daha ince yapısı vardır. Periosteum ve endosteumun asıl görevleri kemiğin büyümesi, beslenmesi ve onarımı için ihtiyacı olan yeni osteoblastların yapımını sağlamaktır. Bu sebeple cerrahi sırasında özenle korunmalıdır (1,25).



Şekil 2: Kemğin periosteumundan endosteumuna kadar alınmış bir kesit

2.1.7 Kemik oluşumu tipleri

2.1.7.1 Enkondral kemik oluşumu

Embriyolojik hayatta uzun kemiklerin yapımı bu şekilde olur. Doğum sonrası stabil olmayan kemik kaynaması da aynı yolla gerçekleşir (5,26).

Enkondral kemikleşme iki aşamadan meydana gelir. İlk aşamada kondrositlerin hipertrofisi ve harabiyeti gerçekleşir. İkinci aşamada harabiyet oluşan boşluklara osteoprogenitor hücreler yerleşirler. Burada osteoblastlara farklılaşırlar. Kalsifiye kırıkta matrisi üzerinde osteoblastlar aralıksız bir tabaka oluşturarak kemik matrisini üretmeye başlarlar. Primer kemik üretimi bu şekilde başlamış olur (1).

2.1.7.2 İntramembranöz kemikleşme

İntramembranöz kemikleşmede kırıkta bir model mevcut değildir. Bağ doku desteğiyle matrisin doğrudan kalsifikasyonu ile meydana gelir. Yassı kemiklerin embriyolojik gelişiminde rol alır (5,26). Doğumdan sonra, kemik defektlerinin rejenerasyonu ve kırık tamirinde görev alır (5).

Membran veya tabakalar halinde farklılaşmamış mezenkimal hücrelerin birikmesi ile süreç başlar. Bu hücreler; fibroblastlar, kan damarları ve osteoprogenitor hücreleri içeren gevşek yapılı organik matrisi üretirler (26).

Osteoprogenitör hücreler osteoblastlara dönüşür ve osteoblastlar yığınlar halinde daha sonra mineralize olacak organik kemik matriksini biriktirmektedir. Bu matriks adacıklarının yüzeyini osteoblastlar kaplamaktadır ve hızla yeni kemik matriksi ilave etmektedirler. Matriksle çevrelenen osteoblastlar, uzun sitoplazmik uzantılara sahip osteositlere farklılaşır. Oluşan osteoid matriks mineralize olarak matür kemik şeklini alır (26).

2.1.8 Kemik yaralanması ve tamiri

Kemiğin anatomik bütünlüğünün bir kuvvete bağlı olarak bozulmasına kırık denmektedir. Kırık sonrası çeşitli fizyolojik olaylar sonucunda ile kemik bütünlüğü yeniden sağlanmaya çalışılmaktadır. Diğer dokulardan farklı olarak kemik dokusu skar bırakmadan aslına en uygun şekilde iyileşmektedir (28, 29, 30).

Kırık iyileşmesi kırığın oluştuğu andan itibaren başlar, kemik tekrar eski halini gelinceye kadar devam eder (27).

Kırık iyileşmesinin primer ve sekonder olmak üzere 2 tipi vardır. (31, 32, 33).

2.1.8.1 Primer kırık iyileşmesi

Anatomik redükte edilmiş ve rijid tespit uygulanmış durumlarda görülen iyileşmedir. Kallus oluşumu primer kırık iyileşmesinde görülmez. Bu nedenle rejenerasyon, fibröz ve kondral iyileşme safhaları olmadan doğrudan kemik oluşumu görülmektedir. Kırık hattında canlı osteojenik hücrelerden osteoklast ve osteoblast farklılaşması oluşur. Osteoklastlar havers kanallarını genişletirler. Osteoblastlarda genişleyen bu kanallara yerleşerek konsantrik lameller kemik meydana getirirler. Periost reaksiyonu bu iyileşmede görülmez (34, 35).

2.1.8.2 Sekonder kemik iyileşmesi

Anatomik olmayan redüksiyonlar ve rijid olmayan tespit sonrası spontan meydana gelir ve kırık iyileşmesinin büyük bir bölümünü sekonder kemik iyileşmesi oluşturmaktadır (36).

Kallus gelişimi ile kırık iyileşmesi olur. Embriyolojik kemik oluşumuna benzediğinden dolayı encondral kemikleşme de denilmektedir (36). Bu iyileşme sürecindeki her faz bir önceki ve bir sonraki fazla iç içe olmuştur (1, 36).

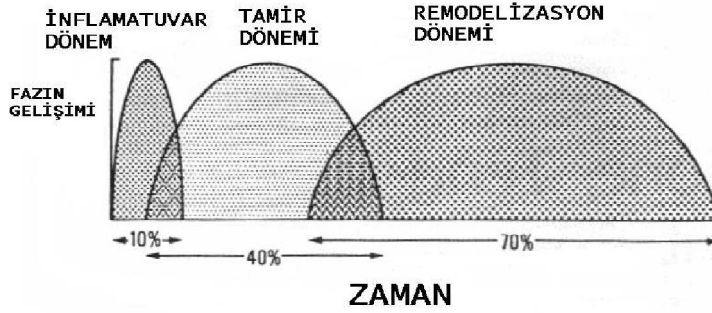
Kırık iyileşmesi 3 evrede gerçekleşmektedir (37, 38):

1-İnflamasyon dönemi

2-Onarım dönemi

3-Remodelasyon dönemi

Bu süreç; kesin sınırlarla ayrılmayıp birbiri içine giren basamaklar şeklinde gerçekleşmektedir (Şekil 3).



Şekil 3:Kırık iyileşmesi dönemleri

2.1.8.2.1 İnflamatuvar dönem

Akut inflamasyon hücrelerinin kırık bölgesine yayılması nedeniyle bu ad verilmiştir (39). Birkaç gün süren bu dönemde sırasıyla vazokonstrüksiyon, vazodilatasyon, pıhtı oluşumu, fagositoz, yeniden damarlanma ve granülasyon dokusunun oluşumu görülmektedir (40). Kırık oluştuktan sonra periost ve endosteum yırtılmış, bölgeyi çaprazlayan kan ve lenf damarları hasarlanmıştır. Hasarlı dokulardan açığa çıkan sıvılar neticesinde hematom oluşur. Bu hematom çevre yumuşak dokularca çevrilir. Hematomun içi hipoksik ve asidik yapıdadır. Trombositlerce kanama durdurulur ve nekrotik pıhtı oluşturmak üzere fibrin depolanır. Nekroz oluşmaya başladıkça ortama kalsiyum salınır. Kırık bölgesindeki osteoblast ve osteositler ölmeye başlar. Kırık uçları rezorbe olur. İlk birkaç saat içinde oluşan fibrin ağı üzerinde osteojenik hücre proliferasyonu oluşmaya başlar (41).

2.1.8.2.2 Onarım dönemi

Onarım evresi kırık oluştuktan birkaç saat sonra başlar fakat 7-12 gün içinde belirgin hale gelmektedir. Onarım evresi inflamatuvar evrede meydana gelen hematomun

organize olması ile başlar. Organize hematoma kallusa dönüşümüyle devam etmektedir. Kırık hematoma içindeki öncü hücreler lokal uyarıların etkisiyle fibroblast ve diğer hücrelere farklılaşmaktadır. Bu sayede hematoma organize olmaya başlar. Farklılaşma sonrası oluşan osteoblast ve kondroblast gibi hücrelerin aktiviteleri lokal ve sistemik mediatörlerle kontrol edilmektedir. Osteoprogenitör hücreler vasıtasıyla hematoma meydana gelmiş ve daha stabil olan granülasyon dokusu meydana gelmiştir (13, 35, 42, 43).

Periostun derin tabakalarında hızla oluşmaya başlayan osteoprogenitör hücreler hacimce artıp periostun kemikten ayrılmasına sebep olur. Osteojenik hücreler hızla çoğalırken kapiller tomurcuklanmada buna eşlik etmektedir. Periostal damarlar kapiller tomurcuklanmaya öncülük eder. Osteojenik çoğalma kapasitesi damarlanma hızından daha fazla olduğundan dolayı periosta uzak kısımlardaki hücreler iskemik kalmaktadır. İskemik bölgedeki hücre farklılaşması kondrosit yönünde olduğu için kallusun etrafı kırıldak matriks ile çevrilidir. Periosta yakın kısımlarda ise osteoblastlar osteoid üretirler (13, 35, 42).

Kallus meydana geldikten sonra mineralize olmaya başlar. Osteoblastlarca matriks vezikülleri salgılanmaktadır. Bu veziküllerde yoğunlaşmış kalsiyumfosfat, lipid, alkalenfosfataz, alkalen adozintrifosfat ve profosfataz enzimleri bulunmaktadır (13, 42, 44, 45, 46, 47).

Kalsifikasyonu inhibe eden profosfatlar, profosfataz ile parçalara ayrılır ve mineralizasyon başlar. Kalsiyumun çökmesi için gerekli fosfat, alkalenfosfataz tarafından sağlanmaktadır (34, 48).

Bu veziküller organik matriks içinde parçalara ayrılır. Vezikül içindeki kalsiyum konsantrasyonunun artışıyla kristalizasyon meydana gelir. Büyüyen hidroksiapatit kristalleri vezikülü parçalayarak matrikse dağılmaktadır (44). Kallus kalsifiye olduktan sonra matriks içerisinde kalan osteoblastlar osteosite farklılaşarak trabeküler ağı oluştururlar. Bu dönüşüm arttıkça trabeküller genişler. Bu iyileşme şekli intramembranöz kemikleşmedir (13, 43, 44, 46).

Alkalenfosfatazın kırıldak doku içinde salgılanmasıyla matriks kalsifiye olmaktadır. Kondrositler difüzyonla beslendiklerinden dolayı oluşan kalsifiye ortamda yaşayamazlar. Kondroblastlar oluşan ölü kondrositleri sindirir ve lakün diye adlandırılan boşluklar meydana gelir. Laküner boşluklara kılcal damarlar ve kemik

hücreleri girmektedir. Kalsifikasyon olmadan yeni damarlar oluşamaz. Osteoblastlar bu boşluklarda osteoid üretmeye başlarlar (49).

2.1.8.2.3 Yeniden Şekillenme (Remodeling)

Kırık iyileşmesi evrelerinden en uzun süren evredir. Bu evrede güçlü ve düzensiz kallusun normale yakın güçteki düzenli lameller kemiğe farklılaşması başlar. Onarım evresinin ortalarında başlayıp 4–16 hafta sürebileceği gibi yıllarca da sürebilmektedir (50).

Yeniden şekillenme döneminde başlıca 4 olay gözlenir:

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

Kemiğin eski şeklini almasında Wolf kanunu olarak bilinen histolojik değişimlerin etkisi vardır. Mekanik stres etkisi altında kalan kemiğin konveks tarafı pozitif, konkav tarafı ise negatif yükü yüklenir. Bu olay piezoelektriksel yüklenmedir. Pozitif yük osteoklastları uyardığından kemik resorpsiyonunu artırır, negatif yük osteoblastları uyardığından kemik sentezini artırır (42, 51, 52, 53).

Hueter- Volkmann yasası mekanik faktörlerin uzunlamasına büyüme, kemik remodelizasyonu ve kırık onarımını etkileyebildiğini iddia eder. Kompresif kuvvetler büyümeyi engeller ve tensil kuvvetler büyümeyi uyarır (42, 51, 52, 53).

2.1.9 Kırık kaynamasına etkili faktörler

Kırık iyileşmesi mediatör mekanizmalar aracılığı ile kontrol edilmektedir. Bu mediatörlerin seviyesi ve aktivitesini değiştiren lokal ve genel çeşitli faktörler mevcuttur (54, 55).

2.1.9.1 Lokal Faktörler

Travmanın derecesi ve etkisi

Travmanın şiddetiyle orantılı olarak kemik ve yumuşak doku hasarı meydana gelir. Hasarın büyüklüğüyle orantılı olarak oluşan nekrotik doku miktarı iyileşme için gerekli mezenkimal hücre göçü ve vasküler invazyon için bir engel meydana getirir (13).

Açık kırıklarda hematoma dışarıya çıkması ve enfeksiyon riskinden dolayı kaynama olumsuz yönde etkilenmektedir (6,52).

Kırık uçlarının birbirine göre konumu

Kırık uçları birbirinden ne kadar uzaktaysa kaynama da o kadar yavaş olmaktadır. Çünkü kırık uçları arasındaki kallusun kanlanması periosttan kaynaklanan yeni damarların gelişmesiyle olmaktadır (56).

Kırık kemik uçları arasına yumuşak dokuların girmesi de kaynamayı geciktiren faktörlerdendir (6).

Kırık yerinin kanla beslenmesi

Aşırı cerrahi diseksiyon ile kanlanması bozulan ve kanlanması sınırlı olan kemiklerin (skafoid, talus, tibia distal 1/3' i) kaynaması gecikmektedir (6, 55).

Kırılan kemiğin türü

Kırılan kemiğin spongios ya da kortikal olması kaynamaya etki eder. Spongios kemik hücresel bakımdan zengin, yüzey alanı fazla ve kanlanması iyi olduğundan dolayı iyileşmesi daha kolaydır (57).

Kırığın şekli

Segmenter kırıklarda intramedüller kanlanma da etkilendiği için kaynama daha geç olur (58).

Eklem içi kırıklarda çoğunlukla açık redüksiyon gerektiği için lokal kanlanma bozulmaktadır (6,55).

Eklem sıvısının enzimatik içeriği bu çeşit kırıklarda kaynamayı olumsuz etki eden bir diğer etkidir (6,55).

Spiral ve oblik kırıklarda kaynama yüzey alanı geniş olduğundan kaynama hızlı olmaktadır. Bu kırıklarda damarlar aynı seviyede yaralanmadığından dolayı beslenme transvers kırığa göre daha iyi olmaktadır (56).

Enfeksiyon

Kırık hattında enfeksiyon olması iyileşme hücrelerinin beslenmesine engel olur. Ortamda oluşan nedbe ve fibröz doku iyileşmeyi geciktirmektedir.

Yerel patolojik koşullar

Kemiğin dayanıklılığının kaybolmasına bağlı olarak küçük bir travma sonucu kırık meydana gelebilir. Bu tip patolojik kırıklar; dejeneratif, enfeksiyon, metabolik, radyoterapi ve tümör sonrasında oluşabilir. Kemikte enfeksiyon ya da maling tümör meydana geldiğinde iyileşme hücreleri gerektiği şekilde işlev görmezler. Bu gibi patolojik kırıkların tedavisinde öncelik altta yatan sebebe yöneliktir. Kırık kaynamasına osteoporozun olumsuz etkisi yoktur. Ama temas yüzeyi azlığı sebebiyle ve kemik kalitesine bağlı olarak fiksasyon kaybından dolayı kaynama geç olmaktadır (6, 55).

Radyoterapi kırık iyileşmesini olumsuz yönde etkiler. Işınlama sahasında hücre ölümü, damarlarda tromboz, kemik iliğinde fibrozis oluşturması nedeniyle iyileşme gecikmekte ya da durmaktadır (59).

2.1.9.2 Genel Faktörler

Yaş

İskelet gelişimi tamamlandıktan sonra yaş ile kırık kaynaması arasında bir bağlantı kalmamaktadır. İnfantlardaki kaynama hızı adölesanlara, adölesanlardaki kaynama hızı ise erişkinlere oranla daha fazladır. Bunun sebebi yeni damar oluşum hızının ve farklılaşmamış mezenkimal hücre sayısının fazla olmasındandır (60).

Genel durum

Diyabet, anemi, raşitizm, tüberküloz gibi hastalıklar ve beslenme bozuklukları kırık iyileşmesini geciktirmektedir. İltihabi olaylar (tüberküloz, kronik hastalıklar) hiperemi nedeniyle kalsiyum tuzlarının çözülmesini etkilemektedir. Artan lökositler tarafından salınan proteolitik enzimler matriksin bozulmasına sebep olur ve osteoid oluşumuna

engel olur. Dolaşım sistemi hastalıklarındaki hiperemi kemikleşmenin azalmasına ve osteoporoz oluşumuna sebep olur (60).

Yapılan hayvan deneylerinde insülinin kemikteki kollajen sentezini uyarıcı etkisi gösterilmiştir. Diyabetiklerde encondral kemikleşme sırasında mezenkimal hücre gelişmesinin inhibe olduğu ve kırık oluşumunun geciktiği gösterilmiştir (38).

Beslenme kırık iyileşmesini etkilemektedir. Doku yapımı için proteine ve sentez işlemi içinde enerjiye ihtiyaç vardır. Tek bir uzun kemik kırığının iyileşme süreci metabolizmanın enerji ihtiyacını %20–25 arttırmaktadır. Travmalı bir hasta beslenmesinde karbonhidrat ve proteini normalden daha fazla tüketmelidir (61).

Hormonlar

Vücutta kalsiyum dengesini sağlayan temel hormon PTH dur. Böbrekten kalsiyum geri emilimini, kemik rezorpsiyonunu ve böbrekte kalsitrol yapımını artırarak serum kalsiyum düzeyini dengeler. Aralıklı verildiği zaman kemik yapımını uyarır, fakat yüksek konsantrasyonda kollajen yapımını baskılamaktadır. Sürekli verildiğinde osteoklastlar aracılığı ile kemik yıkımını artırmaktadır (62). PTH nun osteoklast miktarını arttırıcı, kemiğin remodelingini uyarıcı ve osteositleri uyararak osteolizi hızlandırıcı etkileri mevcuttur. PTH kemikteki rezorpsiyon etkisini osteoblastlar vasıtasıyla göstermektedir. İnaktif osteoblastlar PTH sayesinde aktif hale geçerek kemik yüzeyinde osteoklastların yapışabilecekleri bir boşluk meydana getirirler (60).

Kalsitonin özellikle tiroidin parafoliküler-C hücrelerinde üretilir. Plazma Ca⁺ konsantrasyonunu düşürmek kalsitoninin en önemli etkisidir. Ekstrasellüler Ca⁺ düzeylerindeki artış kalsitonin sekresyonunu uyarmaktadır. Paratiroid hormonunun etkilerine ters yönde etki eder. Osteoklastik aktiviteyi ve kalsiyumun kemikten mobilizasyonunu inhibe eder. Kemiğin yapımını arttırmaktadır (55, 60).

Anabolizan bir hormon olan insülin kollajen yapımını artırır. Somatomedin reseptörleri aracılığıyla indirekt yolla kemik formasyonuna katkıda bulunmaktadırlar (22, 63).

Büyüme hormonu, büyüme ve gelişmeyi büyüme hızını ve protein sentezi artırarak yapmaktadır. Kemik formasyonuna katkıda bulunur. Kallusun hacminin artmasını sağlamaktadır (55). Kırık iyileşmesini kortikosteroidler geciktirirler. Bu etkisi osteoblast gelişiminin yavaşlamasına ve matriks protein sentezinin azalmasına bağlıdır. Kallusun oluşumunu yavaşlatır, somatomedin sentezini inhibe ederler (55,60). Ayrıca

PTH reseptör sayısını ve G protein miktarını artırarak PTH na duyarlılığı artırır. Sonuçta kemik yıkımında artış olmaktadır (62).

Gonadal steroidler, kemik gelişiminde ve kemik bütünlüğünün sağlanmasında etkilidirler. Epifiz kapanması için östrojen mutlaka gerekliyken, androjenler kas gücünü artırarak veya dolaylı şekilde kemik yapımını uyararak etki ederler. Menopoz sürecinde azalmış östrojen seviyesi sonucunda kemikte rezorbsiyon artışı olmaktadır. Bunda östrojen reseptörü taşıyan osteoklastların bir etkisi olduğu düşünülmektedir (62).

Kalsitriolün görevi barsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini artırarak kemik mineralizasyonuna yardım etmektir. Kalsiyum-fosfor eksikliğinde ve yüksek konsantrasyonda ise, kemik yıkımını artırmaktadır. Kalsitriol tarafından osteoblast aktivitesi direkt uyarılmaktadır. Osteoblastların bölünmelerini ve diferansiye olmalarını sağlamaktadır (62,64).

Tiroid hormonları, kemik yıkımı ve yapımını uyarır. Hipertiroidide kemik döngüsü artar ve kemik kaybı meydana gelir. Kemiğin yeniden şekillenmesine de etki etmektedir (60,62).

Vitaminler

A vitamini, mezenkimal hücre farklılaşmasını uyarmakta ve böylece kırık iyileşmesine yardımcı olmaktadır. Osteoblastların düzenlenmesinde ve osteoklastların aktivitesinde etkilidir. A vitamini eksikliğinde kemik oluşumu engellenmekte, epifizyel kırıkta hücreleri büyümesi ve gelişmesi azalmakta, endokral büyüme durmaktadır. A vitamini fazlalığındaysa hücre farklılaşması yavaşlar, kırıkta kolonlarında erozyon oluşur. Osteoklastlara farklılaşma uyarılır ve kırık iyileşmesi gecikir (22,60).

C vitamini, kollajen sentezine katkısında bulunur bu sayede kemik iyileşmesini olumlu etki eder (65).

D vitamini normal dozda kırık iyileşmesini hızlandırmaktadır. Böbreklerden kalsiyum ve fosfat geri emilimini artırmaktadır. Dolaylı olarak barsaklardan fosfat emilimini artırır, matriks mineralizasyonunu kolaylaştırır. Kalsiyumun kemikten kana geçişini artırır bu etkisi PTH varlığında belirgindir. D vitamini eksikliğinde Ca⁺ düzeyi

düŒer ve kemik kalsifikasyonu zayıflar. Kemik hücreleri ve diğer bazı dokularda sitrat konsantrasyonunu artırır. Kemiğin remodelling evresinde rol oynar. AŒırı dozda olumsuz etki eder (60).

İlaçlar

Antikoagölanlar kırık iyileŒmesini, mekanik olarak pıhtı oluŒumunu engelleyerek ya da bölgedeki hücre sayısını deđiŒtirip aktivitelerini etkileyerek geciktirmektedirler (55,60).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ossifikasyonu; prostoglandin inhibisyonu sonucunda lokal kan akımını azaltarak ya da primitif osteoblastların fonksiyonuna engel olarak geciktirirler. Yüksek dozlarda indometazinin kırık iyileŒmesini durdurduğu bilinmektedir (55,60).

Antibiyotikler, hücresel ve matriks dejenerasyonunu azaltır, kollajen yapımını etkiler ve bunun sonucu olarak da bükme kuvvetlerine karŒı dirençte azalma meydana getirir (55,60).

Dikumoral, kondroidin sülfat ve hyolüronidaz; kırık iyileŒmesine yardım eder. L-Dopa ve klonidinin büyüme hormonunu arttırarak kırık iyileŒmesini olumlu etkilediği deneysel çalıŒmalarda gösterilmiŒtir (55,60).

Diğer etkenler

Redüksiyon yapılmıŒ olan kırıkta oluŒacak ikincil hareketlenmeler yeni oluŒmuŒ damarların parçalanmasına ve kırık kallusunun kanlanmasının bozulmasına neden olur. Aynı zamanda kemikleŒme sırasında oluŒan fibrin köprülerin de bu hareketle zarar görmesi iyileŒmeyi geciktirmektedir (44).

Lokal olarak uygulanan elektriksel uyarım kaynamayı hızlandırabilir. Elektriksel alan hücre proliferasyon ve sentez fonksiyonunu hızlandırarak kaynamayı olumlu etkiler (65). Vücut dıŒında çođaltılmıŒ mezenkimal kök hücrelerin vücuda ekildiklerinde ektopik osteokondrojenik potansiyele sahip oldukları gösterilmiŒtir (66). Basınç altında oksijen solunması (2-3 atmosfer/günlük 2 saat) kırık iyileŒmesini hızlandırmaktadır. Daha uzun süre solunması iyileŒmeyi geciktirmektedir. Bu etkisi kanda oksijenasyonun üst düzeye çıkması sonrası kapiller damar gelişiminin ve kollajen yapımının artmasıyla sağlanır (55, 67).

2.2 Parasetamol ve tramadol

Parasetamol

Parasetamol fenasetinin aktif metabolitidir. Analjezik ve antipiretik olarak aspirine alternatiftir, ancak aspirinin anti-inflamatuar etkinliğine sahip değildir. Bu nedenle inflamatuvar durumların tedavisinde etkin değildir. Aspirinin yan etkilerinden çoğuna sahip olmaması nedeniyle pek çok alanda kullanılmaktadır. Analjezik ve antipiretik etkinliği aspirin ile benzerdir. Anti-inflamatuar etkinliğinin olmaması siklooksijenaz enziminin zayıf bir inhibitörü olmasına ve lezyonlarda bu enzimin yüksek konsantrasyonlarda bulunmasına bağlıdır. Antipiretik etkinliği ise bu enzimin beyinde daha düşük konsantrasyonlarda bulunmasına bağlı olabilir. Ayrıca diğer NSAİ'ler gibi nötrofil aktivasyonunun engellemez. Tek ya da tekrarlayan dozların kardiyovasküler ya da solunum sistemi üzerine etkisi yoktur. Asit-baz dengesizlikleri, gastrik irritasyon oluşturmaz ve kan fonksiyonları üzerine etkisizdir (68).

Farmakokinetik

Oral alımı takiben 30–60 dakika içerisinde plazma tepe değeri elde edilir ve plazma yarı ömrü terapötik dozdan sonra 2 saattir. Tüm vücut sıvılarına eşit dağılır. İlk günün sonunda verilen dozun %90-100'ü hepatik konjugasyona uğramış biçimde idrarla atılmış olur. En sık karşılaşılan yan etkisi allerjik reaksiyonlar ve deri döküntüleridir. En tehlikeli yan etkisi doza bağımlı toksik hepatittir (68). Çok kullanılan bir ilaç olmasına rağmen parasetamolun gerçek etki mekanizması tam olarak tarif edilmemiştir. Santral ağrı kesici etkilerinin olduğuna dair pek çok bilgi mevcuttur. Prostaglandin H2'nin selektif bir inhibitörü olduğu düşünülmektedir. Parasetamol NSAİ'ler gibi periferik prostaglandin sentezini inhibe etmemektedir. Lökosit fonksiyonlarına da etkisi az olan parasetamolun anti-inflamatuar etkinliği de azdır. Parasetamolun analjezik etkinliğinin doza bağlı olduğuna dair yayınlar mevcuttur (69).

Parasetamol, MSS üzerinde santral COX-3 inhibisyonu yoluyla ve serotoninerjik sistemle indirekt etki ettiğine inanılan non-opioid bir ajandır (70).

Parasetamolun etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılammıştır. Ağrı kesici etkisini uygulamayı takiben 5–10 dakika içinde göstermektedir. Doruk analjezik etkiye 1 saatte ulaşılır ve bu etki genellikle 4–6 saat sürmektedir. Parasetamol verilmesini

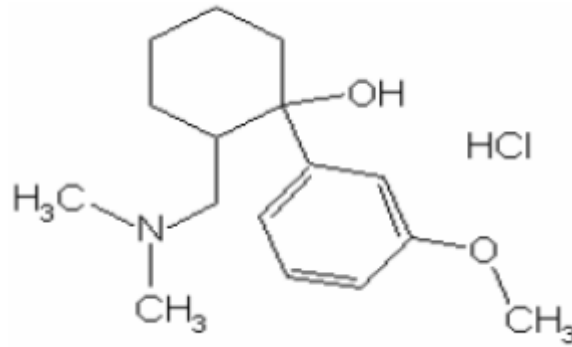
takiben 30 dakika içinde ateşi düşürür ve antipiretik etkisi en az 6 saat sürer. Klinik uygulamada parasetamol NSAİ'de tipik olarak gözlenen ve periferik COX-1 inhibisyonuna bağlı ortaya çıktığı düşünülen yan etkileri oluşturmamaktadır. Sonuç olarak parasetamolun olasılıkla COX-3 yoluyla ve muhtemelen serotoninerjik sistemlerin aktivasyonu yoluyla gerçekleşen bir etki alanı olduğu hipotezi, etki mekanizmasını açıklayan en olası hipotezdir (71).

Parasetamolun bir enjektabl formunun varlığı farmakodinamiği hakkında bilgilerin artmasına yol açmıştır. İntravenöz formun etkinlik ve plazma konsantrasyonu da doza bağlıdır (69). Parasetamolun etki mekanizmaları için öne sürülen bir teori de santral opioid yolları üzerinden etkili olabileceği şeklindedir (72). Parasetamol vücut sıvılarının çoğuna yayılır ve plazma proteinlerine %25 oranında bağlanmaktadır. Karaciğerde metabolize edilip, glukuronid ve sülfatkonjugatları şeklinde idrarla atılmaktadır. Farklı etki mekanizması nedeniyle böbrek fonksiyonlarında etki etmez (73).

Parasetamol normalde suda çözünen bir ilaç değildir, proparasetamol denilen bir ön ilaç vardır. Parasetamolun bir ester türevidir ve plazma esterazları ile reaksiyona girerek 20 dakika içinde tamamen parasetamola hidrolize olmaktadır. Toplamda 1 gram proparasetamol 0,5 gram parasetamol oluşturur. İntravenöz kullanım bu ilacı perioperatif kullanım için uygun bir hale getirmektedir (74). Parasetamolun intravenöz formu oral ve rektal formlarından çok sonra kullanıma geçmiştir ve bu nedenle hakkındaki bilimsel araştırma sayısı nispeten azdır. Yapılan bir biyoyararlanım çalışmasında 2 gramlık intravenöz formun 1 gram parasetamole eşit durumda ve güvenli olduğu gösterilmiştir (75). İntravenöz parasetamolun daha yüksek dozlarda da etkili ve güvenilir olduğu analjezik etkinliğinin devam ettiği halde yan etkilerde belirgin bir artış görülmediği ve toksik etkilerin gözlenmediği dış ameliyatlarında kullanımında gösterilmiştir (76).

Parasetamolun tonsillektomi sonrası morfin kullanımını azalttığı ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada 3 gr dozun güvenilir olduğu gösterilmişse de önerilen doz 1 gr olarak belirtilmiştir (77).

Tramadol



Tramadol hidroklorid (1RS,2RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoksifenil)-sikloheksenal HCl

Şekil 4: Tramadolun yapısı

Sentetik bir kodein analogu olan tramadol zayıf bir μ reseptör agonistidir ve kimyasal formülü şekil 4 de olduğu gibidir. Analjezik etkilerinin bir bölümü norepinefrin ve serotonin geri alımının inhibisyonundan köken almaktadır. Tramadol diğer zayıf opioidler kadar etkili görünmektedir. Hafif ve orta şiddetteki ağrıların tedavisinde morfin ya da meperidin kadar etkili bulunmuş olmasına rağmen şiddetli ve kronik ağrılarda etkinliği zayıftır. Doğum ağrısının giderilmesinde meperidin kadar etkilidir ve daha az solunum depresyonu yapar. Oral alımdan sonra biyoyararlanımı %68'dir ve parenteral olarak %100 dür. Karaciğerde metabolize olur, böbreklerden atılır ve tramadol için 6 saat, ana metabolit için 7,5 saat yarı ömrü vardır. Etki oral alımı takiben 1saatte başlar ve en yüksek etkiye 2 saatte çıkar. Analjezik etkinliği 6 saattir (79).

Sık karşılaşılan yan etkiler bulantı, kusma, sersemlik, kuru ağız, sedasyon ve baş ağrısıdır. Opioidlere oranla solunum depresyonu daha az yapar. Konvülsiyonlara neden olabilir ya da olan konvülsiyonları kötüleştirebilir. Bağımlılık potansiyeli bilinmemesine rağmen bağımlılık gelişen vakalar bildirilmiştir. Serotonin metabolizmasına olan etkilerinden dolayı MAO inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır (78). Tramadol iki türlü merkezi etkileri olan bir analjeziktir. Bir etkisi μ reseptörü üzerinden gerçekleşirken diğer etkisi de serotonin ve noradrenalin geri alımı üzerinden gerçekleşmektedir (79).

Geleneksel opioidler gibi hemodinamik ve solunumsal parametreleri etkilememekte ve tolerans gelişmesi görülmemektedir. Bundan dolayı zamanla analjezik etkinliği sağlamak için dozu arttırmaya ihtiyaç olmaz (80). Başka yan etkisi de kardiyovasküler sistem üzerine olan hafif uyarıcı etkisi ile hipertansiyon görülebilmektedir (81).

Tramadolun akut ağrıdan önce verildiği zaman ağrının azaltılmasında etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (82,83). Gününbirlik ortopedik cerrahi hastalarında yapılan bir çalışmada tramadolun konvansiyonel opioidlere göre daha az analjezik etkinlik gösterdiği ama yan etki profilinin daha düşük olduğu ve bu durumun hastaneden ayrılmayı çabuklaştırdığı ve hasta memnuniyetini arttırdığı gösterilmiştir (84).

Sentetik bir opioid türevi olan tramadolun kullanılması ile bir NSAİ olan diklofenagin kullanılması açısından ortopedik cerrahide yapılan bir çalışmada osteotomi hastalarında her iki ajanında postoperatif morfin kullanımını azalttığı görülmüştür. Bu iki ilaç arasında analjezik etkinlik açısından bir fark bulunmamıştır (86). Tramadolun morfinle karşılaştırıldığında barsak fonksiyonlarına etkisinin daha az olduğu, postoperatif ileusun daha az gözlemlendiği ve barsak fonksiyonlarının daha erken döndüğü gösterilmiştir (86).

Yapılan bir çalışmada tramadol ve parasetamol kombinasyonunun abdominal ve ortopedik cerrahi hastalarında başta opioidler olmak üzere diğer analjeziklere oranla daha düşük bir yan etki profili oluşturduğu gösterilmiştir. Yan etkilerin arasında bulantı, kusma ve kabızlık bulunmaktadır. Bu yan etki düşüklüğü ise analjezik etkinliği düşürmemiştir (87). Opioid analogu olan tramadol, kodein ile karşılaştırıldığında kodein ile benzer bir analjezik etkinlik sunduğu ama hastalar tarafından daha iyi tolere edildiği gözlemlenmiştir (88).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada tramadol HCl ve parasetamolun kırık iyileşmesi üzerine etkisini inceledik. Bu amaçla 60 adet Wistar-Albino tipi erkek rat Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarından elde edildi. Çalışmaya başlanmadan önce Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve İnceleme Komisyonundan deney hayvanları etik kurul onayı alındı (Karar tarihi:24.12.2009, oturum no:2009/9, karar no:3). Wistar -Albino tipi ratlar 12 haftalıktan büyük olacak şekilde seçildi. Ağırlıkları 280–320 gram arasında olan erkek ratlar seçildi.

Denekler fizyoloji laboratuvarındaki optimal rat barınağında, ortalama 22 °C sabit sıcaklık ve 12 saat ışık–12 saat karanlık sağlanacak şekilde muhafaza edildi. Sıçanlara limitsiz olacak şekilde musluk suyu (ad libitum) ve standart kemirgen yemi verildi. Çalışma Radyoloji, Patoloji Anabilim Dallarının ve Erciyes Üniversitesi Tekstil Mühendisliği bölümünün katkılarıyla gerçekleştirildi. Çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Rastgele oluşturulan altı kafes A, B, C, D, E ve F olarak isimlendirildi (Tablo1).

Tablo 1: Gruplar ve rat sayısı

	Grup	Rat sayısı
Kontrol 1	A	10
Çalışma 1	B	10
Kontrol 2	C	10
Çalışma 2	D	10
Kontrol 3	E	10
Çalışma 3	F	10

B, D ve F gruplarına parasetamol (PERFALGAN 10 MG/ML 100 ML. FLAKON, Bristol Myers Squibb) 50mg/kg olarak (91) ve tramadol HCl (Contramal

Ampul 100 mg/2 mL, Abdi İbrahim) 40mg/kg im uygulandı. Üç nokta bükme prensibine uygun olarak tibia cisim kırığı oluşturuldu. A ve B grubu 2. hafta, C ve D grubu 4. hafta ve E ve F grubundakiler ise 6. hafta itlaf edildiler. İlaç uygulanan gruplardaki ratlar ve kontrol gruplarındaki ratlar sırayla 2. 4. ve 6. haftalarda servikal dislokasyon yoluyla sakrifiye edilerek deneyler sonlandırıldı. Tibialar alınarak kaslarından sıyrıldı. Direk grafileri çekildi. Tibialar formol içerisine alındı Daha sonra mekanik test uygulandı. Mekanik testi takiben histopatolojik inceleme yapıldı.

3.1. CERRAHİ TEKNİK

3.1.1. Anestezi

Her bir deneğin ağırlığı elektronik tartı ile tartılarak anestezi ilaç dozu hesaplandı. Ratlara deneyin ilk günü 50 mg/kg Ketamin HCl (Ketalar ®, Pfizer-USA) intraperitoneal olarak sağ kasık bölgesinden verilerek anestezi uygulandı.

3.1.2 Cerrahi İşlem

Anlatılan yöntemle anestezi sağlandıktan sonra Betadine scrub (10% povidoneiodine, Merkez-Türkiye) solüsyonu ile lokal saha temizliği yapıp ratlarda steril alan oluşturuldu (Resim 1).



Resim 1 Ratta steril alan oluşturulması.

Tibia platosu ön yüzünden anteromedial olarak 0,5 santimetrelilik longitudinal insizyon ile cilt geçildi. 0.7 mm.lik iğne (21 gauge) ucuyla girilip tibia medullası açıldı

ve iğne geri çekilerek 3 nokta bükme prensibine uygun olarak tibia cisim kırığı oluşturuldu.

Kırık sonrasında 0,7 mm kalınlığındaki 21 gauge enjektör iğnesi yardımıyla antegrad intramedüller olarak yerleştirilerek tespit sağlandı (resim 2 ve 3).



Resim 2 İntramedullar iğne ucunun yerleştirilmesi .



Resim 3 İntramedullar iğne ucunun yerleştirilmesi.

Kanal içinde kalan telin dışarıda kalan kısmı yan keski yardımı ile kesildi. Açılan insizyon yeri steril 10 cc. (kübik santimetre) serum fizyolojik ile yıkandı ve 2/0 ipek ile primer basit sütür tekniği ile dikildi. Takiben yara yeri povidon iodyür ile silinerek sıçan ameliyat masasından alındı.

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

3.2. Radyolojik Değerlendirme

4 ve 6. hafta grupları radyolojik değerlendirme için kullanıldı. Röntgen cihazında direkt grafler çekildi. Her grubun rat sayısına göre çekim yapılacak zemin üzerine grafi çekilecek şekilde yerleştirilmek üzere her grup için tek büyük kasete çekim yapıldı. Grafler birbirinden habersiz 2 farklı uzman tarafından değerlendirilip ortalamaları alındı. Sonuçlar Lane ve Sandhu sınıflamasına göre değerlendirildi (89).

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. Biyomekanik Değerlendirme

2, 4 ve 6. haftalarda sakrifiye edilen ratlar biyomekanik değerlendirme için tibiaları ayrılarak çevresindeki kas ve yumuşak dokular iyice temizlendi. Tibia proksimal uçtaki giriş deliği bulunarak intramedullar tespit için gönderilen teller çıkarıldı. İkinci hafta guruplarından 5 kontrol, 5 ilaç gurubundan tibia kırık hattı ayrılmadan kaldığı için mekanik teste dahil edildi. Sonrasında tibialar üç nokta bükme testi uygulamak amacıyla, uzama kontrollü olarak çalışan, saniyede 2 mm hızla hareket ederek uygulanan kuvveti bilgisayar ekranına grafiksel ve sayısal olarak aktarabilen “İnstron 4411” test cihazına yerleştirildi. Kallus bölgesine kuvvet uygulanarak her grubun elemanlarının bükülmeye karşı direnç kuvvetleri newton cinsinden ölçülüp karşılaştırıldı (Resim 4 ve 5).



Resim4: İnstron Cihazı.



Resim5: İnstron Cihazı.

3.4. Histopatolojik Değerlendirme

2, 4 ve 6. haftalarda deneyler sonlandırıldıktan sonra, direk grafler çekildi ve biyomekanik inceleme yapıldı. Daha sonra histopatolojik değerlendirme için 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 mikrotom yardımıyla 5 mm'lik kesitlere ayrıldı. Alınan kesitler Hematoksilen-Eozin boyaları ile boyanıp incelendi. Dijital fotoğraf makinesi bağlantılı binoküler araştırma mikroskobu ile doku mikrografları patoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Tüm preparatlar fibröz doku, kırıkta, yeni kemik ve olgun kemik oranlarına göre Huo ve arkadaşlarının önermiş olduğu skala ile değerlendirildi (90). Bu skalaya göre:

Grade 1: Fibröz doku

Grade 2: Ağırlıklı fibröz doku, az miktarda kırıkta

Grade 3: Eşit oranda fibröz ve kırıkta doku

Grade 4: Ağırlıklı kırıkta, az miktarda fibröz doku

Grade 5: Kırıkta doku

Grade 6: Ağırlıklı kırıkta, az miktarda immatür kemik

Grade 7: Eşit oranda kırıkta ve immatür kemik doku

Grade 8: Ağırlıklı immatür kemik, az miktarda kırıkta doku

Grade 9: İmmatür kemik ile kırık iyileşmesi

Grade 10: Matür kemik ile kırık iyileşmesi şeklinde değerlendirme söz konusuydu

4. BULGULAR

1. Radyolojik Bulgular

2. Biyomekanik Bulgular

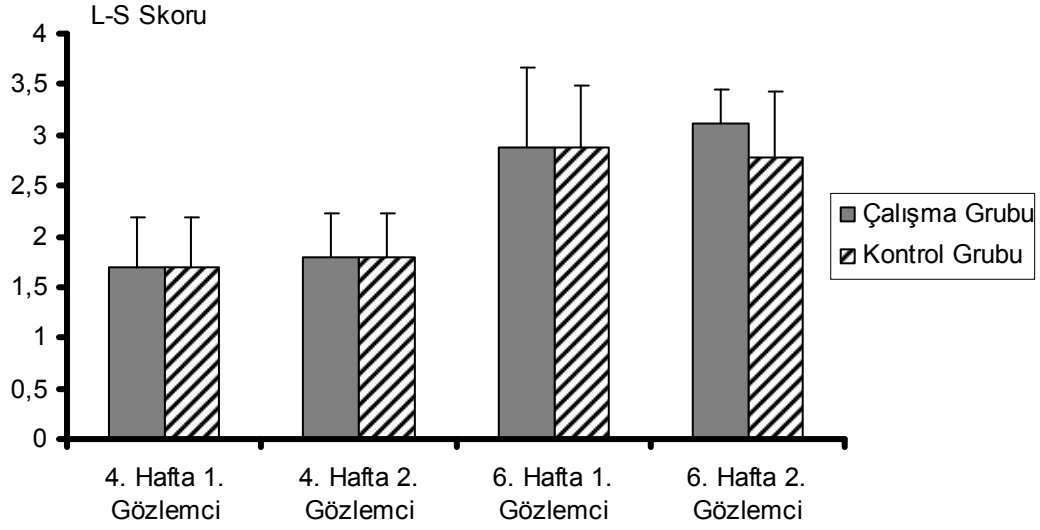
3. Histopatolojik Bulgular

4.1. Radyolojik Bulgular

2. hafta gruplarında radyolojik olarak kaynama görülmediği için değerlendirilmeye alınmadı. 4. hafta kontrol grubunda kırığın distal ve proksimalinde deneklerin hepsinde kallus sonucu köprüleşme mevcuttu ancak tüm deneklerde kırık hattı gözlenebiliyordu. Tramadol HCl + parasetamol kullanılan gruptaki radyolojik bulgular, kontrol grubuna benziyordu. 6. haftada kontrol grubundaki tüm deneklerde kallus oluşmuş ve köprüleşme mevcuttu. Yirmi deneğin onsekizinde kırık hattı kaybolmaya başlamıştı. Osseoz iyileşme başlamıştı. Tramadol HCl + parasetamol grubunda da kallus ve köprüleşme görülüyordu ve kırık hattı görülen denek sayısı kontrol grubundan daha çok olduğu görüldü (Resim 6, 7, 8, 9).

4. hafta çalışma grubu ve kontrol grubu radyolojik verilerine istatistiksel analiz için Mann-Whitney-U testi uygulandı. P değerinin 0.05 ten küçük olması anlamlı kabul edildi. Test sonucunda 4. hafta 1. gözlemcide p değeri >0.05 , 2. gözlemcide >0.05 bulundu ve farkın anlamsız olduğu görüldü.

6. hafta radyolojik verilerine aynı test uygulandığında p değeri 1. gözlemcide >0.05 , 2. gözlemcide >0.05 olarak belirlendi ve yine farkın anlamsız olduğunu gösteriyordu (Grafik 1, Tablo 2).



Grafik 1 Çalışma ve kontrol grubu radyolojik değerler grafiği.

Tablo 2 Radyoloji verileri.

Gruplar (n=10)	4. Hafta 1. Gözlemci		4. Hafta 2. Gözlemci		6. Hafta 1. Gözlemci		6. Hafta 2. Gözlemci	
	Çalışma	Kontrol	Çalışma	Kontrol	Çalışma	Kontrol	Çalışma	Kontrol
Radyolojik Skorlar	1.70 ± 0.48	1.70 ± 0.48	1.80 ± 0.42	1.80 ± 0.42	2.88 ± 0.78	2.88 ± 0.60	3.11 ± 0.33	2.77 ± 0.66
P	> 0.05		> 0.05		> 0.05		> 0.05	



Resim 6: 4. hafta kontrol grubu
röntgen görüntüsü



Resim 7: 4. hafta çalışma grubu
röntgen görüntüsü



Resim 8: 6. hafta kontrol grubu
röntgen görüntüsü



Resim 9: 6. hafta çalışma grubu
röntgen görüntüsü

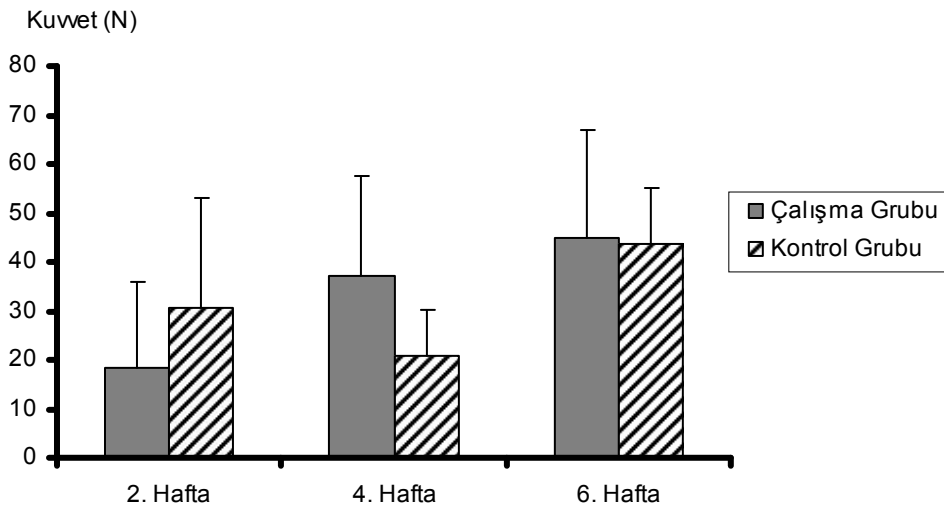
4.2. Biyomekanik Bulgular

Biyomekanik değerlendirme yapılırken 2, 4 ve 6. haftalarda hem tramadol HCl + parasetamol grupları, hem de kontrol grupları sakrifikasyon sonrası tibialar üç nokta bükme testi uygulamak amacıyla, uzama kontrollü olarak çalışan, 2 mm/sn hızla hareket ederek uygulanan kuvveti bilgisayar ekranına grafiksel ve sayısal olarak aktarabilen “Instron 4411” (Stable Micro Systems Ltd. Godalming, Surrey, UK) test cihazına yerleştirildi. Kallus bölgesine kuvvet uygulanarak her grubun elemanlarının bükülmeye karşı direnç kuvvetleri newton cinsinden ölçülüp kayıt edildi.

2. hafta çalışma ve kontrol gruplarının biyomekanik çalışma verileri Mann-Whitney-U testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve grafiğe döküldü $p>0.05$ bulundu. Bu değer anlamlı bir fark olmadığını gösteriyordu.

4. hafta çalışma ve kontrol gruplarının biyomekanik çalışma verileri Mann-Whitney-U testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve grafiğe döküldü. Bu değer anlamlı bir fark olmadığını gösteriyordu.

6. hafta çalışma ve kontrol gruplarının biyomekanik çalışma verileri Mann-Whitney-U testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve grafiğe döküldü. Bu değer anlamlı bir fark olmadığını gösteriyordu (Grafik 2, Tablo3)



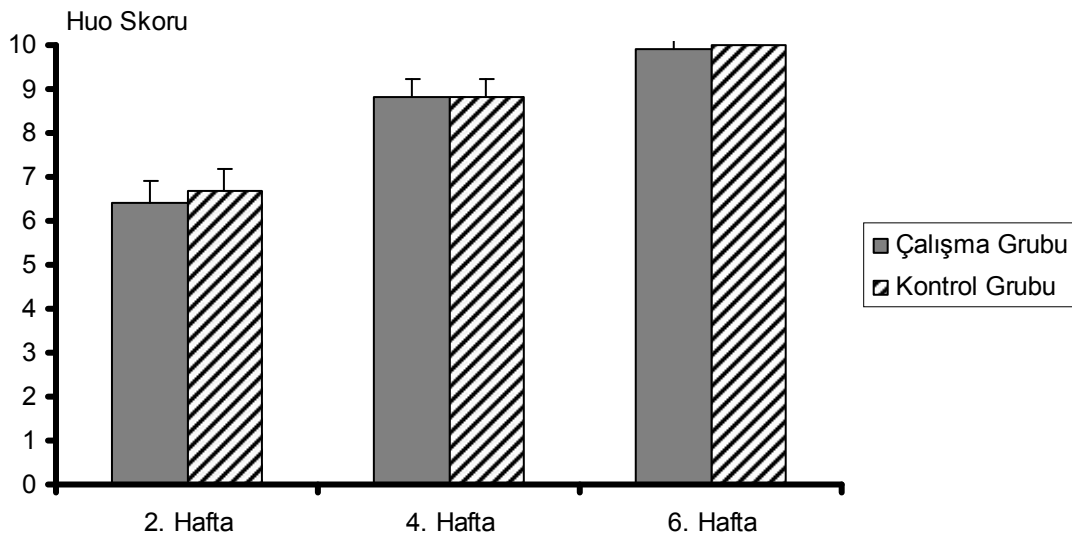
Grafik 2: Çalışma ve kontrol grubu biyomekanik değerler grafiği.

4.3. Histopatolojik bulgular

Tibialar histolojik inceleme için hazırlandı. Her tibiadan longitudinal olarak dört adet kesit alındı. Huo ve arkadaşları tarafından tanımlandığı şekliyle skorlandı.

Kontrol gruplarının örneklerindeki kallus oluşumu büyük oranda düzenli bir görünümü vardı. Zaman geçtikçe kemik iliği gözlenme oranı da yükselmekteydi. Çalışma gruplarının örneklerinde fibröz doku yapımı (özellikle 2. hafta sonunda) görülüyordu ama zaman geçtikçe bu görünüm iyice yok olmuştu.

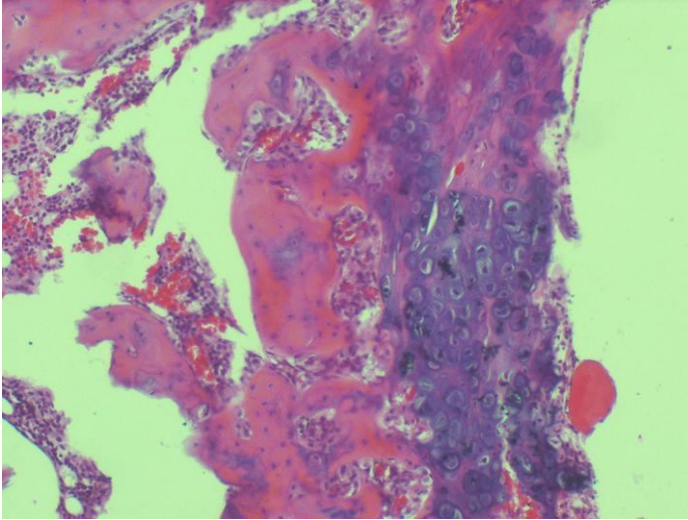
Çalışma ve kontrol grupları arasında 2, 4 ve 6. haftalardaki histopatolojik sonuçları Mann-Whitney-U testi kullanılarak yapılan karşılaştırmalarda anlamlı bir fark olmadığı izlendi ($P>0,05$) (Grafik 3, Tablo3).



Grafik 3: Çalışma ve kontrol grubu histopatolojik değerler grafiği

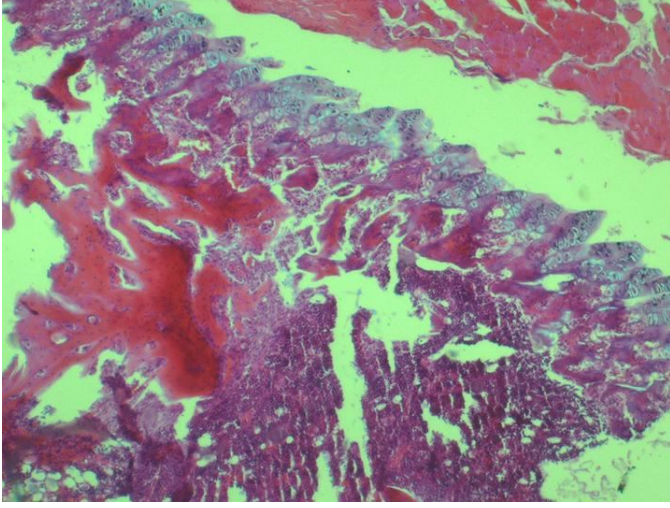
Tablo 3: Histopatolojik ve biyomekanik veriler.

Gruplar	2. Hafta		4. Hafta		6. Hafta	
	Çalışma	Kontrol	Çalışma	Kontrol	Çalışma	Kontrol
Histopatolojik Skorlar	6.40 ± 0.51	6.70 ± 0.48	8.80 ± 0.42	8.80 ± 0.42	9.90 ± 0.31	10 ± 00
P	>0.05		>0.05		>0.05	
	Çalışma	Kontrol	Çalışma	Kontrol	Çalışma	Kontrol
Biyomekanik Skorlar	18.35 ± 17.76	30.76 ± 22.36	37.30 ± 20.17	20.99 ± 9.33	45.06 ± 21.77	43.59 ± 11.62
P	>0.05		>0.05		>0.05	



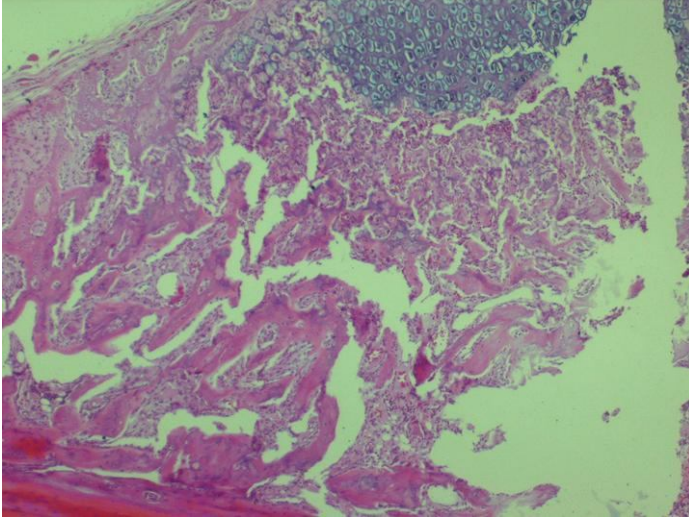
Resim 10: 2. hafta ilaç grubu X 40 büyütme

Alınan örneklerde az miktarda kıkırdak dokusunun yanında immatür kemik alanları görülmekte



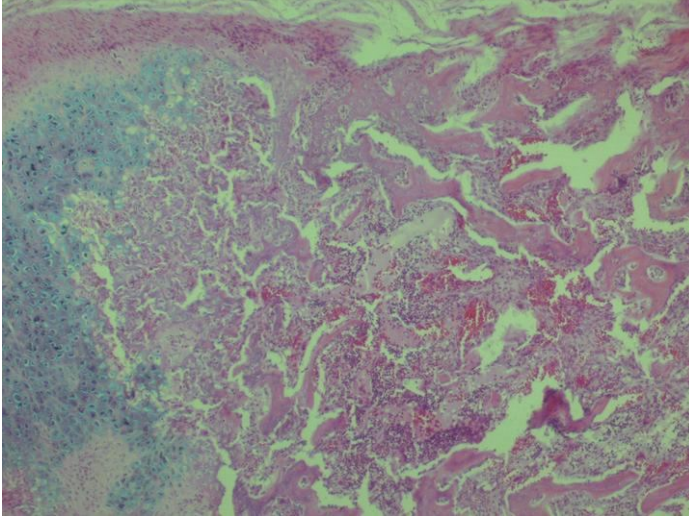
Resim 11: 2. hafta kontrol grubu X 40 büyütme.

Bir miktar fibrotik yapının yanında osteoid lakünalarıda görülmektedir.



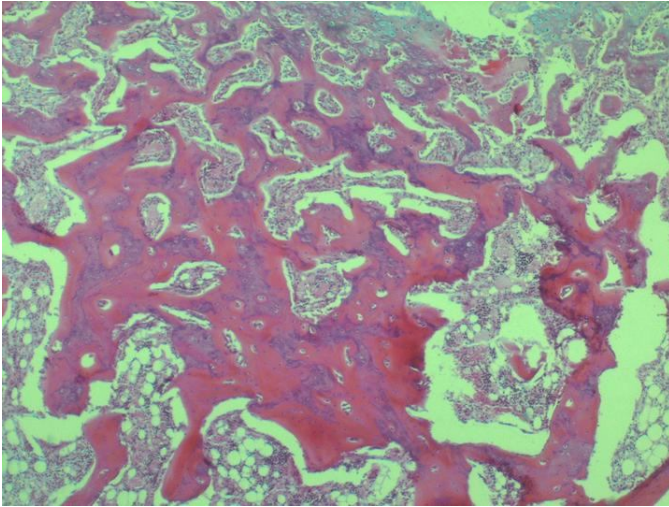
Resim 12: 4. hafta ilaç grubu X 40 büyütme

Görüldüğü gibi 4. hafta ilaç grubundan alınan örneklerde matür kemik dokusu görülmekte yer yer kırıktrak ve immatür kemik adacıkları görülmekte.



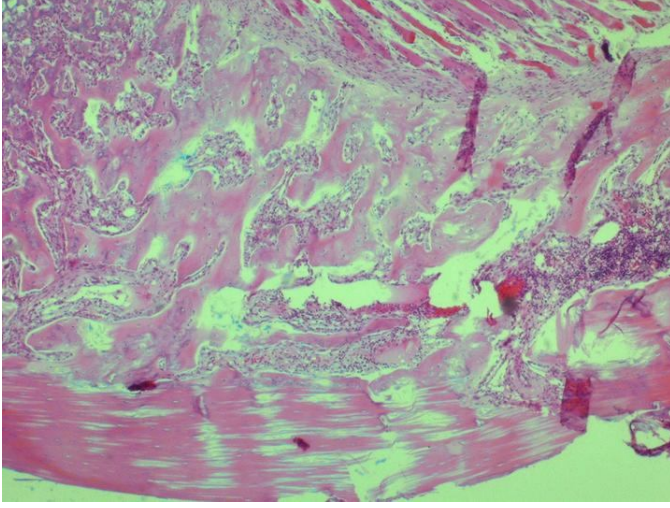
Resim 13: 4. hafta kontrol grubu X 40 büyütme

Görüldüğü gibi 4. hafta kontrol grubundan alınan örneklerde matür kemik ve kemik iliği alanları içeren kesit.



Resim 14: 6. hafta kontrol grubu X 40 büyütme

Görüldüğü gibi 6. hafta kontrol grubundan alınan örneklerde matür kemik dokusu görülmekte, gelişi güzel kalın kemik trabekülleri mevcut



Resim 15: 6. hafta ilaç grubu X 40büyütme

6. hafta ilaç grubundan alınan örneklerde matür iyileşmiş kemik dokusu görülmektedir.

5.TARTIŞMA

Kırık tedavisi sonrası postoperatif hastanın ağrısını dindirmek hastanın yaşam kalitesi açısından önemlidir. Ağrı tedavisini yaparken kullandığımız ajanların kırık iyileşmesi üzerine olan etkisi ortopedik cerrahlar açısından önem taşımaktadır. Ağrı kontrolünde pek çok ilaç kullanılmaktadır.

Postop ağrı tedavisi tipik olarak opioidler, NSAİD ler ve COX–2 selektiflerden oluşmaktadır. Tramadol çift etkili mekanizması ile (μ reseptör agonisti ve norepinefrin/serotonin reuptake inhibitörü) nosiseptif ve nöropatik ağrıda etkili olduğu gösterilmiştir (92).

NSAİD'ler postoperatif ağrı tedavisinde seçilen tipik ilaçlardır. Birçok çalışma COX-2 aktivitesinin normal kemik iyileşmesi için gerekli olduğunu göstermiş bu nedenle COX-2 inhibitörlerinin kemik iyileşmesini geciktirebileceği ifade edilmiştir. Simon ve arkadaşları 253 fare ile yaptıkları 8 hafta süren çalışmada kırık meydana gelmeden 2 gün önce COX–2 inhibitörleri ile tedavi edilmeye başlanan ratlarda kırık iyileşmesinin geciktiğini rapor etmişlerdir (93). Giannoudis ve arkadaşları tarafından yapılan femur shaft kırığı intramedüller çivi ile tedavi edilmiş 377 hastayı kapsayan çalışmada, insanlarda yüksek doz NSAİD'lerin iyileşmenin gecikmesinden sorumlu olduğu gösterilmiştir (94).

Alien ve ark. aspirin ve indometasinin ile gerçekleştirdikleri bir çalışmada kırık iyileşmesinde gecikme tespit etmişler. Elves ve ark. 8 hafta süren, pelvis ve vertebrada kırık meydana gelmesinden 1 hafta önce indometasin başlanmış sıçanlarda, olumsuz etkisi olduğunu tespit etmiştir (95). Tornkvist ve ark. tavşanlarda gerçekleştirdikleri çalışmada indometasin ve ibuprofen kullanılan gruplarda torsiyonel dayanımın 5-8 haftada kontrol grubunun tersine normale dönmediğini göstermiştir (96). More ve ark. ise tavşanlarda 3 hafta boyunca piroksikam ve fluniksin kullanmış ve NSAİD'lerin iyileşme sürecini geciktirebildiğini ancak bozmadığını ifade etmiştir. Naproksen ile sıçanlarda gerçekleştirdikleri bir çalışmada sadece çok yüksek dozlarda kemik oluşumunun yavaşladığını, düşük dozlarda naproksen'in kemik rezorpsiyonunu yavaşlattığını tespit etmişlerdir (97).

Fracon ve ark. yaptıkları histometrik bir çalışmada 2 hafta süren tedavi sonrası ketorolak, etoricoxib ve parasetamolun ratlarda alveolar kemik iyileşmesine olumsuz bir etkisi olmadığını göstermişlerdir (98)

Çalışmamızda radyolojik sonuçları incelediğimizde 4. haftada çalışma grubu ve kontrol grubu görüntülerinin benzer oldukları görüldü. 6. hafta görüntüleride benzerdi. İstatistiksel çalışmada anlamlı bir farkın olmadığı görülmüyordu.

Biyomekanik değerlendirmede 2. , 4. ve 6. haftada benzerlik mevcuttu. Kırılma kuvvetlerinin ortalamaları geçen süre ilerledikçe artıyordu, bu bize ilerleyen günlerle birlikte kallus dokusunun sağlamlığının arttığını gösteriyordu.

Histopatolojik değerlendirmeyi yaparken örnekleri kırığın proksimal ve distalinden aldık. Bu şekilde iyileşme bölgesini daha iyi şekilde değerlendirdik. 2. hafta histopatolojik değerlendirmemizde çalışma ve kontrol grubunda kaynama başlangıcı vardı. Mikroskop görüntüleri birbirine benzerdi. Bu kısa dönemde ilacımızın kırık iyileşmesine pozitif veya negatif etkisi olmadığını gösteriyordu. İstatistiksel çalışmada 2 grup sonuçları da bunu gösteriyordu. 4. ve 6. hafta için yaptığımız incelemede kallus dokusunun daha çok olduğunu ve mikroskop görüntülerinin benzer olduğunu gördük. Bu bulgular bize ilacımızın kırık iyileşmesini etkilemediğini göstermiştir. Radyolojik, biyomekanik ve histopatolojik sonuçlarımız bize tramadol HCl + parasetamolun kırık iyileşmesine etki etmediğini düşündürdü. Rat sayısının daha fazla olması ve birden fazla patoloğun sonuçları değerlendirmesi ile çalışmamızın sonuçlarının geçerliliğinin artacağını düşünmekteyiz.

Tramadol HCl + parasetamolun kırık iyileşmesi üzerine etkisinin, literatüre baktığımızda araştırılmamış olduğu görüldü. Bu ilaç ağrı kesici etkisinin yüksek olması, GİS yan etkisinin azalması, nedeniyle kırık sonrası ve postoperatif ağrının kesilmesi gereken durumlarda klinikte kullanılmaktadır.

6-SONUÇ

Postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan parasetamol + tramadol HCl nin kırık iyileşmesi üzerine olan etkisini araştırdık. Literatür taranarak bulunan parasetamol ve tramadol hayvan dozları ile mevcut ilaçtaki kombinasyondaki dozlar birbirine uymadığından parasetamol ve tramadol HCl ayrı ayrı verildi.

Ratlarda oluşturulan tibia kapalı kırık modelinde, İM çivi ile tespit sonrası iyileşme döneminde kullanımının etkilerini araştırdık. Çalışmamızda deney ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını saptadık. Parasetamol + tramadol HCl nin intramedüller fiksasyonla tedavi edilen kapalı rat tibia kırığının iyileşmesi üzerinde radyolojik, histopatolojik ve biyomekanik olarak herhangi bir etkisi saptanmadı.

Sonuç olarak, tramadol HCl + parasetamolun ratlarda oluşturulan ve intramedüller çivi ile tespit edilen kapalı tibia kırıklarının iyileşmesi sırasında ilk günden 6 haftaya ulaşan uzun süreli kullanımlarında kırık iyileşmesi üzerine etkisi saptanmadı. NSAİ lerin kırık iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri göz önüne alındığında kırık sonrası postoperatif ağrı tedavisinde parasetamol + tramadol HCl kombinasyonunun güvenli bir seçenek olduğunu düşünmekteyiz

7-KAYNAKLAR:

- 1 L.Carlas Jungueira, Jose Corneiro, Robert O'Kelley. Temel Histoloji. İstanbul: Barış Kitapevi. 1998: 132-152 Lian JB, Stein GS, Canalis E, Gehron-Robey P, et al: Bone formation. Osteoblast lineage cells, growth factors, matrix proteins and the mineralization process, in Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism,4th ed, Favus M, 1.Ed, Lippincotti Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999, chap.3
- 2 Yetkin H, Yazıcı M, (ed). Miller'in Ortopedi Kitabı. Ankara: Akademi Doktorlar Yayınevi, 2006:1
- 4 Buckwalter JA, GlimcherMJ, CooperRR, Recker R: Bone biology-I.In Pritchard DJ(ed).Instructional Course Lectures Volume 45,AAOS,1996;371-86
- 5 Schenk RK: Biology of fracture repair. In Browner BD, Jupiter JB, Levine AM, Trafton PG(ed).Skeletal Trauma Vol 1.Third edition. SaundersCo, Philadelphia 2003;29-73
- 6 Buckwalter JA, Einhorn TA, Marsh JL: Bone and joint healing. In Bucholz RW, HeckmanJD (ed). Fractures in Adults Vol 1. Fifth edition. Lippincott Co, Philadelphia 2001; 245-71
- 7 Brinker MR. Bone. In review of orthopaedics 3rd Ed. (Ed. Miller MD) 2000; 1-39
- 8 Jungueria LC, Carnerio J, Kelley RO. Basic Histology 1997 8th Edition A Lange Medical: 170-196
- 9 Grant PR. (2003) Oral Cells And Tissues. Quintessence Publishing Co. Inc. Illinois: Chapter 7-8. page 442-57
- 10 Gehron–Robey P, Boskey A L.(1996) The biochemistry of bone, in osteoporosis. Marcus E , Feldman D, Kelsey J, Eds., Academic Pres, San Diego, chap.4.page 74-8
- 11 Gorski JP. (1998) Is all bone the same? Distinctive distributions and properties of non-collagenous matrix proteins in lamellar vs. woven bone imply the

- existence of different underlying osteogenic mechanisms. *Crit Rev Oral Biol Med*; 9: 201-223
- 12 Fawcett DW, Ronald P. Jensch RP. *Concise Histology*. (2.nd edition) 2002 s.88.
- 13 Frost HM. The biology of fracture healing and over view for clinicians part I. *Clin. Orthop Rel Res* 1989;248: 283-293
- 14 Hing KA: Bone repair in the twenty-first century: biology, chemistry or engineering?. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. A* 2004;362:2821-50
- 15 Rubin E, Farber JL. *Pathology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1988
- 16 Young MF, Kerr JM, Ibaraki K, Heegaard AM, Robey PG: Structure, expression and regulation of the major noncollagenous matrix proteins of bone. *Clin Orthop Relat Res*. 1992;281:275-94
- 17 Hollinger JO, Buck CD, Bruder PS. *Biology of Bone Healing: Its Impact on Clinical Therapy*. In “Tissue Engineering: Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics”. Lynch SE, Genco RJ, Marx, RE. 1st edition Quintessence publishing, 1999, chap1.
- 18 Wozney JM., Rosen V, Byrne M, et al. Growth factors influencing bone development. *J Cell Sci Suppl*. 1990; 13: 149
- 19 Kutsal YG,(ed). *Osteoporoz.2. Baskı*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2005: 39
- 20 Cowin SC. *Bone Mechanics Handbook*. 2nd edn. Boca, Raton, London, New York, Washington: CRC Press. 2001; Bölüm 1: 1-68, Bölüm 2:1-24
- 21 Khan SN. Bone growth factors. *Orthop Clin North Ame*. 2000;31(3):375-378.
- 22 Brinker RM, Miller MD. *Basic sciences, Review of Orthopaedics*. (2nd ed.) WB Saunders Co, Philadelphia, 1996 s1-26.
- 23 Glowacki J. Angiogenesis in fracture repair. *Clin Orthop Rel Res*. 1998 Oct; 355 Suppl: S82-S89
- 24 Yetkin H, Yazıcı M, (ed). *Miller’ın Ortopedi Kitabı*. Ankara: Akademi Doktorlar Yayınevi, 2006: 5
- 25 Gartner LP, Hiatt JL. *Color Textbook of Histology*. (2.nd edition) 1997 s.132-152.
- 26 Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R: Bone biology-II. In Pritchard DJ(ed). *Instructional Course Lectures Volume 41, AAOS*, 1996;387-99
- 27 Brand RA. *Fracture Healing*. In Everts CM, (ed). *Surgery of Musculoskeletal System*. New York: Churchill Livingstone, 1983: 65-71

- 28 Alturfan A K, Akalın Y. (2002). Ortopedik Travmatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. 10-14
- 29 Kılıçoğlu SS. (2002) Mikroskopi düzeyinde kırık iyileşmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası; 55(2): 143-150
- 30 Rowe N L, Williams J L. (1985) Maxillofacial Injuries. Edinburgh London Melbourne and New York: Churchill Livingstone. 50-52
- 31 Einhorn TA: The cell and molecular biology of fracture healing. Clin Orthop Relat Res. 1998; 355 Supp:7-21
- 32 Phillips AM: Overview of the fracture healing cascade. Injury 2005; 365:5-7
- 33 Cornell CN, Lane JM: Newest factors in fracture healing. Clin Orthop Relat Res. 1992 ;277:297-311
- 34 Türek S L. (1980) Ortopedi İlkeleri ve Uygulamaları. Florida- Miami: Mount Sina Tıp Merkezi ve Miami Kardiyoloji Enstitüsü; 32-151
- 35 Weber BG, Cech, (1973) O. Pseudoarthrosen. Verlag Hans Huber, Bern.
- 36 Waisman BNW, Sledge CB.(1986)Orthopaedic Radiology. WB Saunders Company, Philadelphia
- 37 Einhorn TA: The cell and molecular biology of fracture healing. Clin Orthop Relat Res.1998; 355 Supp:7-21
- 38 McKibbin B: The biology of fracture healing in long bones. J Bone Joint Surg 1978;60B:150-62
- 39 Skinner HB, Diao E, Gosselin R, Lowenberg DW, Paiment G. Musculoskeletal Trauma Surgery. In Skinner HB, (ed). Current Diagnosis and Treatment in Orthopedics. California: A Simon-Schuster Company, 1995: 51-115
- 40 Cruess RL. Healing of bone, tendon and ligament. Fractures 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Co, 1984; 1: 147-167.
- 41 Kabisch WT, De Bruyn PP, Pabuwal SN. (1968) Quantitative characteristics of phagocytic organs. Anat Rec. Jun; 161(2): 197-210.
- 42 Rockwood&Gren.(1975) Fractures. Lippincot Company, Philadelphia, Toronto; copright, 97-105.
- 43 Ham AW, Cormack DH. (1979) Histophysiology of Cartilage Bone and Joints J.B. Philadelphia and Toronto: Lippincott Company

- 44 Marks SC, Popoff S N. Bone cell biology: The regulation development, structure, and function in the skeleton. *The American Journal of Anatomy* 1988; 183: 1-44.
- 45 Gross D, Williams WS. (1982) Streaming potential and electromechanical response of physiologically- moist bone. *J Biomech*; 15: 277-295
- 46 Robert B, Bently G. (1983) *Mercer's Orthopaedic Surgery*. London, 8th ed. 1983 27-65.
- 47 Vanable J. (1989). Integumentary potentials and wound healing. *Electric Fields in Vertebrate Repair*. R. Borgens. New York, Alan Liss Inc: 171-224
- 48 Scott J H. (1957) The mechanical basis of bone formation. *J Bone Joint Surg*; 39-B:134.
- 49 Graham G F. Cryosurgery. *Clin Plast Surg*. 1993;20(1);131-47.
- 50 Doblare M, Garcia JM, Gomez MJ. Modelling bone tissue fracture and healing: a review. *Engineering Frac Mechanics*. 2004;17:1809-1840.
- 51 Palma D. The management of fractures and dislocations. (2nd ed.) London, WB Saunders Co. 1970:1:10-20.
- 52 Ege R. *Travmatoloji-Kırıklar, eklem ve diğer yaralanmalar*. Cilt 1, 5. baskı. Ankara 2001.
- 53 Yetkin H, Yazıcı M, (ed). *Miller'ın Ortopedi Kitabı*. Ankara: Akademi Doktorlar Yayınevi, 2006: 19
- 54 Alturfan A K, Akalın Y. (2002). *Ortopedik Travmatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. 10-14
- 55 Ege R. *Travmatoloji. Kırıklar, Eklem ve Diğer Yaralanmalar 5.Baskı*. Ankara:2003;55-94.
- 56 Bassett CAL. et al. Biophysical principles of affecting bone structures. *The Biochemistry and Physiology of Bone*. G. H. Bourne (Ed.), Acad. Press, Inc. NewYork. 1971: 1-76.
- 57 Martin RB, Burr DB, Mrechanical adaptation, in *Structure, Function and Adaptation of Compact Bone*. Raven Press, New York, 1989, chaps.2,4,7 and 8.
- 58 Woll TS, Duwelius PJ: The segmental tibia fracture. *Clin Orthop Relat Res*. 1992 ;281:204-207
- 59 Persson BM, Ekelund L, Lovdahl R. Gunterberg B. Favourable results of acrylic cementation for giant cell tumors. *Acta Orthop Scand*. 1984 Apr; 55(2):209-14

- 60 Kılıçoğlu SS. (2002) Mikroskopi düzeyinde kırık iyileşmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası; 55(2): 143-150
- 61 Jensen JE, Jensen TG, Smith TK, et al: Nutrition in orthopaedic surgery. J Bone Joint Surg1982; 64A: 1263-72
- 62 Kutsal YG (ed). Osteoporoz.2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2005: 46
- 63 Uzzan B, Campo J, Cucherat M. Effects of Bone Mass Long Term Treatment with Thyroid Hormone. A Meta-Analysis J Clin Endocrinol Metab 1996;81:4278-88
- 64 Puzas FJ and Lewis GD. Biology of osteoclasts and osteoblasts, in Orthopaedics. Principles of Basic and Clinical Science, Bronner, F, and Worrell, RV, Eds, CRC Press, Boca Raton, FL, 1999, chap. 3.
- 65 Bernard GW. Healing and repair of osseous defects. Dent Clin North Am.1991;35:469-477.
- 66 Caplan AI, Pechak D. The cellular and molecular biology of bone formation. In: Peck WA(Ed). Bone and Mineral Research. New York: Elsevier, 1987:117.
- 67 Einhorn TA. Enhancement of fracture healing. The Journal of Bone and Joint Surgery 1995; 77-A: 940-955.
- 68 Section 4 autocoids analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents Goodman&Gilman's the pharmacological basis of therapeutics 10.th ed. McGraw-Hil medical publishing division. 2001: 703-704
- 69 Remy C., Marret E., Bonnet F. State of the art of paracetamol in acute pain therapy Curr Opin in Anaesth, 2006: 19;562–565
- 70 Eroglu L. Periferik analjezikler, Editör: Erdine S. (Ağrı, 2. Baskı), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002: 490-492
- 71 Carlsson KH. Depression by morphine and the non-opioid analgesic agents metamizol(dipyrone), lysine acetylsalicylate, and paracetamol, of activity in rat thalamusneurons evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents. Pain. 1988: 32;313-326.
- 72 Raffa RB, Stone Jr DJ, Tallarida RJ. Discovery of self synergistic spinal/supraspinal antinociception produced by acetaminophen (paracetamol). J Pharmacol Exp Ther 2000: 295;291–294
- 73 Hynes D, McCarroll M, Hiesse-Provost O. Analgesic efficacy of parenteral paracetamol (propacetamol) and diclofenac in post-operative orthopedic pain. Acta Anaesthesiol Scand 2006: 50;374—381

- 74 Ward B., Chir J Alexander-Williams M., Paracetamol revisited: A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics September Acute Pain 1999: Volume 2; 3
- 75 Flouvat B, Leneveu A, Fitoussi S, Delhotal-Landes B, Gendron A. Bioequivalence study comparing a new paracetamol solution for injection and propacetamol after single intravenous infusion in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42(1);50—57.
- 76 Juhl G.I., E. Norholt S.E., Tonnesen E., Hiesse-Provost O., Jensen T.S. Analgesic efficacy and safety of intravenous paracetamol (acetaminophen) administered as a 2 g starting dose following third molar surgery *Eur J Pain* 2006: 10; 371–377
- 77 Silvanto, M; Munsterhjelm, E.; Savolainen, S.; Tiainen, P.; Niemä, T.; Ylikorkala, O.; Schemm, H.; Olkkola, K. T. Effect of 3 g of intravenous paracetamol on post-operative analgesia, platelet function and liver enzymes in patients undergoing tonsillectomy under local anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007: 51(9);1147-1154
- 78 Section 3 drugs acting on central nervous system Goodman&Gilman's the pharmacological basis of therapeutics 10.th ed. McGraw-Hill medical publishing division 2001 :590
- 79 Kehlet H, Dahl JB. The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77;1048-1056.
- 80 Barilaro C, Rossi M, Martinelli L, Guarneri S, Cimino A, Schiavello R. Control of postoperative pain in cardiac surgery: comparison of analgesics. *Minerva Anesthesiol* 2001;67;171—179
- 81 Vickers MD, O'Flaherty D, Szekely SM, Read M, Yoshizumi J. Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia* 1992; 47; 291-296
- 82 Lehmann KA: Tramadol for the management of acute pain. 1994 *Drugs* 47(suppl): 19–32,
- 83 Sunshine A: New clinical experience with tramadol. 1994 *Drugs* 47(suppl 1): 8–18,
- 84 Jackson S., Sweeney B.P. The efficacy of pre-emptive tramadol in orthopaedic daysurgery. *Ambul Surg* 2004: Vol. 11, Issues 1-2, 7-9

- 85 Tuzuner A.M, Ucok C., Kucukyavuz Z., Alkis N., Alanoglu Z., Preoperative Diclofenac Sodium and Tramadol for Pain Relief After Bimaxillary Osteotomy J Oral Maxillofac Surg 2007: 65;2453-2458
- 86 Lim AW, Schug SA. Tramadol versus morphine as oral step-down analgesia after postoperative epidural analgesia. Regional Anesth Pain Med 2001: 26(2);133
- 87 Smith A.B., Ravikumar T.S., Kamin M., Jordan D., Xiang J., Rosenthal N., on behalf of the CAPSS-115 Study Group Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain The Amer Jour of Surg 2004: 187; 521–527
- 88 Mullican W.S., Lacy J.R. Tramadol/Acetaminophen Combination Tablets and Codeine/Acetaminophen Combination Capsules for the Management of Chronic Pain: A Comparative Trial Cln Thera 2001: vol. 23, no. 9, 1429-1445
- 89 Lane JM, Sandhu HS. Current approaches to experimental bone grafting. Orthop Clin North Ame. 1987;18: 213-25
- 90 Huo MH, Troiano NW, Pelker RR, Gundberg CM, Friedlaender GE. The influence of ibuprofen on fracture repair: biomechanical, biochemical, histologic, an histomorphometric parameters in rats. J Orthop Res. 1991;9: 383-90.
- 91 M. Bianchi & A.E Panerai. The dose-related effects of paracetamol on hyperalgesia and nociception in the rat. British Journal of Pharmacology (1996) 117, 130-132
- 92 McQuay H.Moore A, Justins D. Treating acute pain in hospital. BMJ. 1997;314:1531-1535
- 93 Simon AM, Monigrosso MB, O' Connor JP. Cyclo-oxygenase 2 function is essential for bone fracture healing. J Bone Miner Res. 2002;17:963-976
- 94 Giannoudis PV, MacDonald DA, Matthews SJ, et al. Nonunion of the femoral diaphysis. The influence of reaming and nonsteroidal antiinflammatory drugs. J Bone Joint Surg Br.2000;82:655-658
- 95 Elves MW, Bayley I, Roylance PJ. The effect of indomethacin upon experimental fractures in the rat. Acta Orthop Scand53 (1):35-41, 1982

- 96 Tornkvist H, Lindholm TS, Netz P, Strömberg L, Lindholm TC. Effect of ibuprofen and indomethacin on bone metabolism reflected in bone strength. *Elin Orthop* 187:255-9, 1984
- 97 More RC, Kody MH, Kabo JM, Dorey FJ, Meals RA. The effects of two nonsteroidal antiinflammatory drugs on limb swelling, joint stiffness, and bone torsional strength following fracture in a rabbit model. *Elin Orthop* 247: 306-12,1989.
- 98 Fracon RN, Teófilo JM, Moris IC, Lamano T. Treatment with paracetamol, ketorolac or etoricoxib did not hinder alveolar bone healing: a histometric study in rats. *J Appl Oral Sci.* 2010 Dec;18(6):630-4

8. ŞEKİLLER ve TABLOLAR DİZİNİ

Şekil 1. Kortikal kemiğin yapısı	3
Şekil 2. Kemiğin periosteumundan endosteumuna kadar alınmış bir kesiti	9
Şekil 3. Kırık iyileşmesi dđnemleri	11
Şekil 4. Tramadolun yapısı	21
Tablo 1. Gruplar ve rat sayısı	23
Tablo 2. Radyoloji verileri	30
Tablo 3. Histopatolojik ve biyomekanik veriler	34

9. GRAFİK ve RESİM LİSTESİ

Grafik 1: Çalışma ve kontrol grubu radyolojik değerler grafiği	30
Grafik 2: Çalışma ve kontrol grubu biyomekanik değerler grafiği	32
Grafik 3: Çalışma ve kontrol grubu histopatolojik değerler grafiği	33
Resim 1: Ratta steril alan oluşturulması	24
Resim 2: İntramedullar iğne ucunun yerleştirilmesi	25
Resim 3: İntramedullar iğne ucunun yerleştirilmesi	25
Resim 4: İnstron cihazı	27
Resim 5: İnstron cihazı	27
Resim 6: 4. hafta kontrol grubu rđntgen gđrđntüsü	31
Resim 7: 4. hafta çalışma grubu rđntgen gđrđntüsü	31
Resim 8: 6. hafta kontrol grubu rđntgen gđrđntüsü	31
Resim 9: 6. hafta çalışma grubu rđntgen gđrđntüsü	31
Resim 10: 2. hafta ilaç grubuX100 bđyútme	34
Resim 11: 2. hafta kontrol grubuX100 bđyútme	35
Resim 12: 4. hafta ilaç grubuX100 bđyútme	35
Resim 13: 4. hafta kontrol grubuX100 bđyútme	36
Resim 14: 6. hafta kontrol grubuX100 bđyútme	36
Resim 15: 6. hafta ilaç grubuX100 bđyútme	37

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Barış AYRANCI
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 21.01.1979 / Antakya-HATAY
Medeni hali : Evli
Telefon : 0.505.2961642
E-posta : osteo@mynet.com

<u>Eğitim Derece</u>	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	KSÜ Ortopedi ve Travmatoloji	2012
Lisans	Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	2004
Lise	Hatay O.Ö Anadolu Lisesi	1996

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Ayrılış tarihi
2005	Ankara Özel Anadolu Polikliniği	2006