

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi

Prof. Dr. Cem ÇOPUROĞLU

**TRANEKSAMİK ASİTİN LOKAL VE İNTRAVENÖZ
UYGULANMASININ TİBİA FRAKTÜRLERİNİN
KAYNAMASI ÜZERİNE ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ: DENEYSEL ÇALIŞMA**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Bahadır BALKANLI

Bu tez Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje no: 2017-18)

EDİRNE -2018



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, beceri ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Kenan SARIDOĞAN, Prof. Dr. Nurettin HEYBELİ, Doç. Dr. Mert ÖZCAN ve Doç. Dr. Mert ÇİFTDEMİR'e, ayrıca tez çalışmam ve eğitimim süresince bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Cem ÇOPUROĞLU'na, dostluğunu esirgemeyen asistan arkadaşlarıma ve klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
KEMİĞİN ANATOMİSİ	3
KEMİĞİN HİSTOLOJİSİ	4
KEMİĞİN HÜCRESEL YAPI	4
KEMİK MATRİKSİ	6
KEMİĞİ SARAN YAPILAR	7
KEMİĞİN KANLANMASI	10
KEMİĞİN OLUŞUMU VE OLUŞUM TİPLERİ	11
KIRIK İYİLEŞMESİNİN EVRELERİ	12
İNTRAMEDÜLLER ÇİVİLEMEDE KIRIK İYİLEŞMESİ	19
KIRIK İYİLEŞMESİNİN KONTROLÜ	20
KIRIK İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER	21
ANTİFİBRİNOLİTİK İLAÇLARDAN TRANEKSAMİK ASİT	25
GEREÇ VE YÖNTEMLER	27
BULGULAR	33
TARTIŞMA	56
SONUÇLAR	64
ÖZET	65
SUMMARY	67
KAYNAKLAR	69
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ALP : Alkalen Fosfataz

IL-1 : İnterlökin-1

IL-6 : İnterlökin-6

NSAİİ : Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar

PDGF : Platelet-Derived Growth Factor = Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü

PRP : Plateletten Zengin Plazma

TA : Traneksamik Asit

USG : Ultrasonografi

GİRİŞ VE AMAÇ

Kırık iyileşmesi Ortopedi ve Travmatolojinin en ilgi çekici ve güncel konularından biridir. Kırık iyileşmesine etki eden faktörler ve bunların etki mekanizmaları hakkında literatür de sayısız yayın mevcuttur. İyileşme mekanizmalarındaki bilinmeyenler anlaşıldıkça konunun daha da ilgi çekici hale geleceği şüphesizdir. Kırık iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen faktörler arasında sigara ve alkol alımı ile sistemik hastalıklar ve çeşitli ilaç kullanımları sayılabilir.

Kırık; kemiğin anatomik bütünlüğünün tam veya kısmen bozulması şeklinde tarif edilebilir. Günümüzde artan trafik ve iş kazalarının yanı sıra, yaşlı nüfusun artması nedeniyle kırıkların sık görülmesi, kırık iyileşmesini önemli bir sağlık problemi haline getirmiştir (1). Bu konudaki çalışmalar kırık iyileşmesini hızlandırmak üzerine yoğunlaşmaktadır. 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.

Kırık iyileşmesi için gerekli şartlardan biri kemiğin ve çevre dokuların kanlanmasıdır. Kırık iyileşmesinde en önemli faktör kanlanmadır. Kırık iyileşmesi; kemikten, periosttan ve çevre yumuşak dokulardan gelen kanın kırık sahasına birikmesiyle başlar. Bu dönem hematoma olarak bilinir ve yaklaşık bir iki gün kadar sürer. Kırık iyileşmesi için gerekli inflamatuvar mediyatörler, büyüme faktörleri ve fibroblastlar bu kanama sayesinde kırık bölgesinde yer alırlar (2,3).

Traneksamik asit (TA), uzun zamandan beri özellikle kardiyak cerrahi, ortopedik, kranial, hepatik ve ürolojik cerrahilerde peroperatif ve postoperatif kan kaybını ve transfüzyon ihtiyacını azaltmak için kullanılan antifibrinolitikdir (4-9). Traneksamik asitin ortopedik

cerrahide kullanımına yönelik yapılan literatür taramalarında genellikle intraoperatif ve postoperatif kanamaları içeren çalışmalar yapılmıştır (10-13).

Traneksamik asitin kendisi, plazminojende lizin bağlayıcı bölgelere bağlanıp plazmin aktivasyonunu engelleyen, sentetik bir lizin türevidir. Plazmin de fibrin pıhtılarını parçaladığına göre, traneksamik asit de pıhtı parçalanmasını engeller ancak pıhtı oluşumuna katkıda bulunmaz. Ayrıca, koagülasyon ve inflamasyon yolakları örtüştüğü için traneksamik asitin anti-enflamatuar etkisi de olabileceği düşünülmektedir (14,15).

Bizde çalışmamızda yukarıdaki bilgilerin ışığında traneksamik asitin antienflamatuar ve hematoma miktarını azaltıcı etkisi nedeniyle kırık kaynaması üzerinde oluşabilecek etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.



GENEL BİLGİLER

KEMİĞİN ANATOMİSİ

Kemik doku vücutta organları koruyan destekleyen, hareketi sağlayan, mineral depolayan, kan hücresi üretiminde görev alan ve endokrin fonksiyonları olan sert, dinamik bir dokudur.

Kemikler yapılarına göre uzun tübüler (femur, tibia, humerus), kısa tübüler (metakarp, metatars, falanks), yassı (kafatası kemikleri), irregüler (sfenoid, ethmoid kemikler) ve sesamoid (patella) kemikler olarak sınıflandırılırlar (16,17)

Kemik doku morfolojik olarak üçe ayrılır; uzun, kısa, yassı şekilli kemikler. Uzun ve kısa kemiklerin oluşumu yassı kemiklerin oluşumundan embriyolojik olarak farklılık gösterir. Uzun ve kısa kemikler endokondral kemikleşme ile oluşurken, yassı kemikler intramembranöz kemikleşme ile oluşmaktadır (17).

Femur, humerus ve tibia gibi uzun kemikler epifiz, diafiz ve metafiz olarak adlandırılan 3 bölgeye ayrılırlar. Bu üç bölge geometrilerine ve yapılarına göre birbirinden farklıdır. Diafiz kalın kortikal lamellar kemikten oluşurken, epifiz ve metafiz ince kortikal kemikle çevrelenen süngerimsi kemikten oluşur ve büyümeye devam eden iskelette fizis ile birbirinden ayrılır. Fizis (büyüme plağı) büyüme tamamlanınca epifizle metafiz arasında fizis skarı veya epifiz çizgisi olarak adlandırılır.

Kortikal kemiğin iç kısmı endosteal, eklem yüzü haricindeki dış yüzey ise periosteal yüz olarak adlandırılır (17).

Tüm kemiklerin yüzeyleri özelleşmiş doku veya hücrelerce çevrelenir. Periosteal yüz periost zarı ile örtülüdür. Periost zarı iki tabakadan oluşur dış yüzünde fibröz bağ dokusu, iç

yüzünde (kambiyum tabakası) ise büyüme ve kırık iyileşmesi sırasında osteoblastlara dönüşen değişmemiş öncül hücreler vardır (18) Öncül hücreler endosteal kılıfta ve Havers kanallarının iç yüzünde de bulunurlar (17,19).

Lamellar (matür) kemik dokusu, kollajen ve osteoblastların düzenli olarak yerleştiği, kortikal ve trabeküler kemik olarak iki kısımda incelenir. Kortikal kemikte osteonlar ve Haversian sistemi ve Volkmann kanalları bulunurken trabeküler kemikte bu tür oluşumlar yoktur (20,21).

Örgüsel (woven) kemik dokusu ise; kaynama dokusunda, embriyonal iskelette ve primer tümörlerinde tümör tarafından üretilen düzensiz, döngüsü fazla, zayıf ve esnek kemik çeşididir (22). Embriyonel iskelette ve kırık kaynama dokusunda bulunan örgüsel kemik dokusu zamanla lameller matür kemiğe dönüşmektedir.

KEMİĞİN HİSTOLOJİSİ

Histolojik açıdan kemik iki grupta incelenir. Bunlar lamellar ve örgüsel kemik tipleridir. İnsan vücudunda normalde lamellar kemik doku hâkim iken, örgüsel kemik dokusu embriyonel iskelette, kırık kaynama dokusunda ve patolojik durumlarda önümüze çıkar. Lamellar kemik dokusu lokalizasyona ve fonksiyona göre iki gruba ayrılır. Bunlar kortikal kemik dokusu ve kansellöz kemik dokusudur. Kortikal kemik dokusu insan vücudundaki tüm kemiklerin yaklaşık % 80'ini oluşturur (20,22).

Kortikal kemik dokusu, kemiğin uzun eksenine paralel Haversian kanalları ve dikey Volkmann kanalları ile oluşan yapıda iken kansellöz kemik dokusu anastomozlarla ağ oluşturan kemik trabeküllerinden oluşur. Kortikal kemikte Volkmann kanallarıyla birbirine bağlanan sıkıca sarılmış osteon veya haversian sistemleri bulunur (Şekil 1). Bu kanallarda arterioller, venüller, kapillerler gibi vasküler yapılar, lenfatikler ve sinir lifleri yer alır. Kansellöz kemik kortikal kemiğe göre daha az yoğundur fakat daha hızlı bir biyolojik aktiviteye sahiptir. Kortikal kemik dokunun medüller kanalında ve kansellöz dokunun trabekülleri arasında kemik iliği bulunur (23).

KEMİĞİN HÜCRESEL YAPISI

Osteoblastlar

Osteoblastlar mezenkimal dokularda ya da kemik iliğinde yer alan farklılaşmamış kök hücrelerden oluşurlar. Osteoblastlar mineralize olmayan matriksin sentezlenmesi ve salgılanmasından sorumludurlar. Osteoblastlar, Tip 1 kollojen, proteoglikan ve glikoprotein sentezi yaparak kemik matriksinin organik kısımlarının üretimini sağlarlar. Osteoblastlar kemik

yüzeylerinde epitel hücreleri gibi yan yana dizilirler (24). İnorganik kısımların yapılabilmesi de osteoblastların varlığı sayesinde olur, matriks kalsifikasyonunda da rol alır. Alkalen fosfataz (ALP) dan zengindir. ALP aktivitesi artarak sitoplazmaları bazofilik hale gelir. Sentez işlemleri azaldıkça ALP aktivitesi azalır ve sitoplazmalarının bazofilik özelliği kaybolur. Bu esnada hücreler yassılaşır. Kırık iyileşmesinde, yeni kemik ve kırıkdağın organik matriksinin mineralizasyonunu başlatır (23). Kalsifiye olmamış matriks, osteoblastlar ile daha önce meydana gelmiş kemik matriksi arasında yer alır. Bu olaya "kemik appozisyonu" denir ve zamanla Ca^{+2} tuzlarının çökmesi ile kalsifikasyon tamamlanır. Osteoblastların osteositlere farklılaşmasında interlökinler, trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), insülin benzeri büyüme faktörü rol alır (24). Osteoblastlar parathormon reseptörleri sayesinde osteoklastlar ile kemikteki rezorpsiyonu düzenlerler.

Osteositler

Osteositler, osteoblastlardan kaynaklanırlar ve matriks lamelleri arasında bulunan lakunalar içine yerleşmişlerdir. Osteositler, olgun iskelette hücrelerin % 90'ını oluşturur. Her lakunada sadece bir osteosit yer alır. Osteositlerin sitoplazmik uzantıları vardır ve bu uzantılar sitoplazmik besin ve hücre sel iletişimi sağlar. Osteositler ile kan damarları arasında süren moleküler alış veriş, ekstrasellüler madde vasıtasıyla da olur. Endoplazmik retikulum ve Golgi kompleksi osteoblastlara göre daha küçülmüştür. Sonuç olarak osteositler yapımdan çok kalsiyum ve fosforun ekstrasellüler konsantrasyonunu idame ettirmede görev alırlar (23). Osteositlerin apoptozisini takiben matriks rezorpsiyonu izlenir.

Osteoklastlar

Osteoklastlar büyük, yapısal dallanma gösteren hareketli hücrelerdir. Monositer progenitor hücrelerden köken alan çok çekirdekli dev hücrelerdir. Hücrenin dalları oldukça düzensiz, farklı biçim ve kalınlıktadır. Bu hücreler kemik rezorpsiyonun başladığı bölgelerde, enzimatik olarak açılmış ve Howship lakunasında bulunurlar. Osteoklastlar kan kaynaklı monositlerin birleşmesi ile meydana geldikleri için "mononükleer fagositoz sistem"den köken alırlar.

Osteoklastların sitoplazmaları genellikle asidofiliktir. Aktif osteoklastlarda, kemik matriksine bakan yüzeyler; düzensiz, dallanan, girintili çıkıntılı hale gelen fırçamsı bir kenar oluşturur. Osteoklastlar hücre içeriği olarak; lizozomla birlikte, serbest polizom, granüler endoplazmik retikulum, çok sayıda mitokondri ve Golgi komplekslerinden oluşur.

Osteoklastlar asid, kollajenaz ve diğer proteolitik enzimleri salgırlar. Byolece kalsifiye olmuş kemik matriksi serbest hale getirirler ve kemik rezorbsiyonu sırasında meydana gelen artıkların da ortadan kaldırılmasında aktif rol alırlar (25). Kalsitonin reseptörü osteoklastlarda bulunur ve bu reseptörler ile osteoklastları inhibe eder. Kırık iyileşmesinde, yeniden şekillenme evresinde görev alır (26) .

Osteoprogenitör

Osteoprogenitör hücreler Haversian kanallarda, endosteum ve periosteumun kambiyum tabakasında bulunan ihtiyaç durumunda osteoblastlara farklılaşan kök hücre kaynaklarıdır.

Astar (Lining) Hücreler

Kemiği saran dar yassı hücrelerdir (23). Astar hücreleri kemik ile ekstrasellüler sıvı arasında mineral ve iyon tranferini düzenlerler. Kan ile kemik arasında bariyer görevi yaparlar. Mekanik yük ve paratiroid hormonun etkisi ile osteoblastlara dönüşebilirler.

KEMİK MATRİKSİ

Kemik matriksi iki farklı bileşenden oluşurken bu bileşenlerin % 40'ı organik, % 60'ı inorganiktir. Organik bileşenleri başlıca kollajen, proteoglikanlar, kollajen dışı matriks proteinleri (glikoproteinler, fosfolipidler, fosfoproteinler), büyüme faktörleri ve sitokinler oluşturur. Kemik matriksi tip I kollajen ağırlıklı bir yapı olup organik maddenin % 90'ını oluşturur ve kemiğin gerilme kuvvetinden sorumludur. Proteoglikanlar ise daha çok kemiğin kompresif kuvvetinden sorumludur. Matriks, osteokalsin, osteonektin, osteopontin gibi proteinleri içerir. Bu proteinlerin başlıcası olan osteokalsin osteoklastları aktive ederek kemik yoğunluğunun düzenlenmesinde rol alır. Kemiğin başlıca glikozaminoglikanlarını ise kondroitin-4-sülfat, kondroitin-6-sülfat ve keratan sulfat oluşturur. Glukozaminler kemiğin sertlik ve dayanıklılığından sorumludurlar (23).

Kemiğinin organik kısmını kalsiyum ve fosfatın birleşimiyle oluşan kalsiyum hidroksiapatit $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ ve osteokalsiyum fosfat tuzları oluşturur. Kalsiyum kemiğin kompresif kuvvetini sağlar ve birikimi endokrin sistemin kontrolündedir. İnorganik matriksin çoğu başlıca kalsiyum tuzlarından oluşup geriye kalanını fosfat tuzları oluşturur. Az miktarda bikarbonat, sitrat, magnezyum, sodyum ve potasyum iyonları bulunur.

Kemiği Saran Yapılar

Kemiğin dış ve i yüzeyleri, kemiği oluşturan hücrelerden ve bağ dokusundan oluşan zarlarla örtülüdür. Bu zarlardan kemiğin dış yzndekine periosteum, i yzndekine endosteum denir.

Periosteum: Kemiği saran bağ doku zarı olup i ve dış tabaka olmak üzere 2 tabakadan oluşur. Dış tabaka fibröz yapıda olup, kollajen ve fibroblastlardan oluşur. Periostun dış tabakası daha az hücre içeren ve kendisine ligaman, tendon ve eklem kapsüllerinin yapışmasına izin veren bir yapıya sahiptir. İte ise hücreden daha zengin ve daha vasküler olan kambiyum tabakası adı verilen osteojenik tabaka yer alır. Bu tabakada osteoblastları oluşturabilme potansiyeli olan yassı hücreler bulunur. Bu hücreler kemiğin büyümesinde ve kırık iyileşmesinde büyük öneme sahiptirler. Demetler halinde periosteal kollajen liferden oluşan Sharpey lifleri, matriks içine girerek periostu kemiğe bağlar.

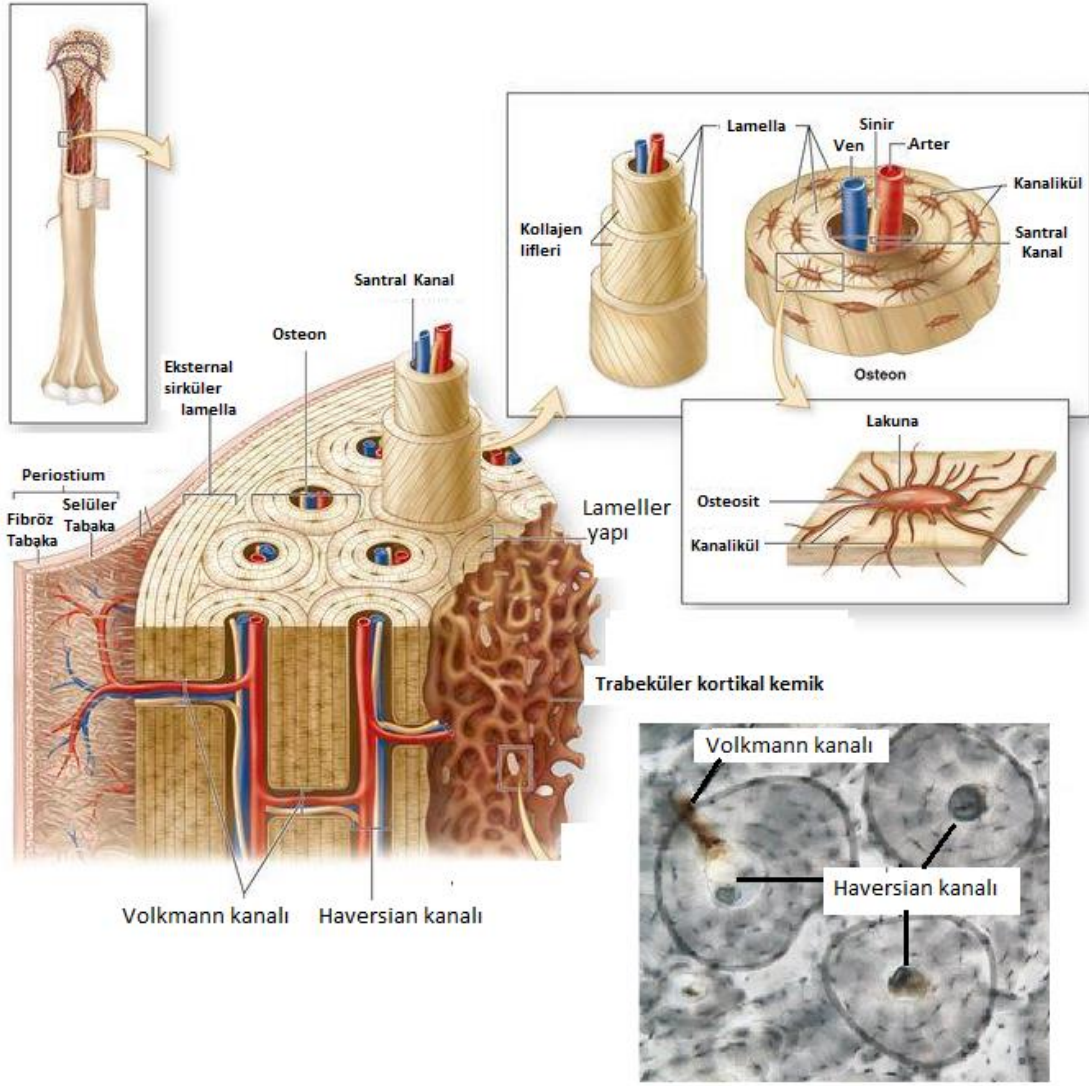
Periosteum ocuklarda çok daha kalın olup kemiğin enine büyümesinden ve kortikal kemiğin kalınlaşmasından sorumludur. Yaşla beraber periosteumun osteojenik ve kondrojenik kapasitesi azalır (27,28).

Endosteum: Kemiğin içindeki bütün boşlukları örter ve tek katlı, yassı kemik öncül hücreleri ve az miktarda bağ dokusundan oluşur. Kemik tamiri ve büyümesinde periosteum ile beraber görev alır (28). Endosteum periosteumdan oldukça incedir.

Periosteum ve endosteumun temel işlevleri, kemik dokusunun beslenebilmesi, büyüyebilmesi ve onarımı için gerekli olan yeni osteoblastları kesintisiz olarak sağlamaktır (29). Bu nedenlerle kemik cerrahisinde periosteum ve endosteumun korunmasına çok dikkat edilmelidir.

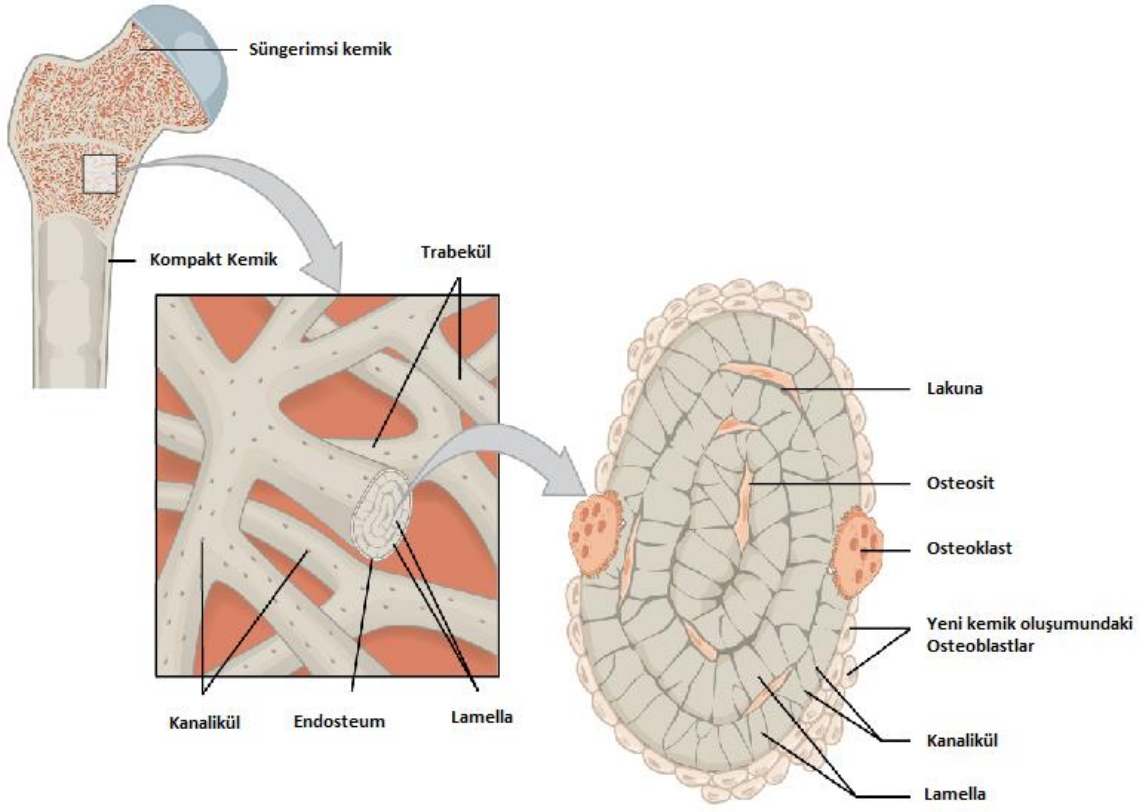
KEMİK TİPLERİ

Kemiğin mikroskopik olarak iki farklı kemik tipi olduğunu göstermiştir: Primer, olgulaşmamış (İmmatür) kemik ve sekonder, olgun veya lameller kemik (şekil 1). Primer kemik embriyolojik gelişim sürecinde ve primer kemik tümörlerinde ilk ortaya çıkan kemik türüdür. Sekonder kemiğin lameller halinde organize olmuş kollajen lif dağılımının aksine, primer kemik, rasgele ve değişik yönlere dağılmış ince kollajen lifleri olması ile tanınır. Primer kemik geçicidir ve yetişkinlerde yerini sekonder kemiğe bırakır.

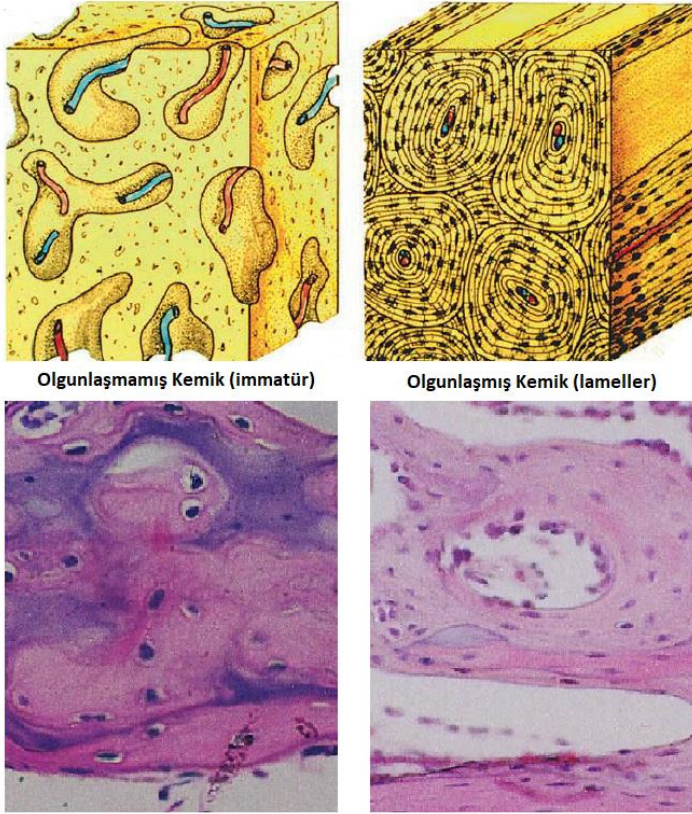


Şekil 1. Lameller kemik (23)

Uzun kemiklerin şişkince olan uç kısımlarına epifiz denir. Epifizler ince bir kompakt kemik tabakasıyla kaplanmış süngerimsi kemikten oluşmuştur. Diafiz adı verilen silindirik kısmın hemen hemen tümü kompakt kemikten yapıldır ve kemik iliği boşluğuna bakan yüzeylerinde çok az süngerimsi kemik vardır (Şekil 2). Çoğu kez kısa kemiklerin merkezlerindeki süngerimsi kemik, kompakt kemikle çevrelenmiştir. Süngerimsi kemikle uzun kemiklerin diafizlerindeki kemik boşlukları iki tür kemik iliği ile doldurulmuştur. Bunlar kan hücrelerinin oluşturulduğu kırmızı kemik iliği, diğeri ise çoğunluğu yağ hücrelerinden oluşan sarı kemik iliğidir (29).



Şekil 2. Süngerimsi kemik



Şekil 3. Mikroskopik kemik tipleri

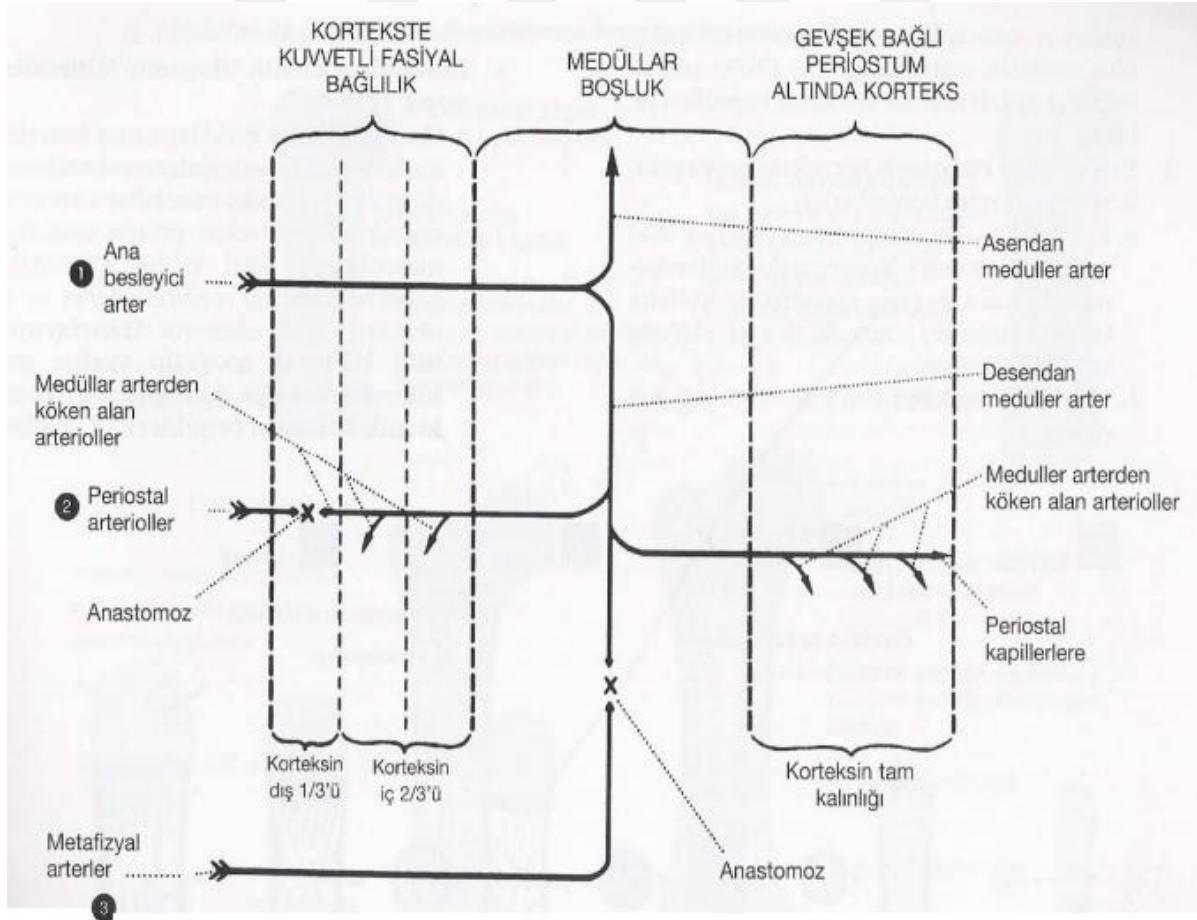
KEMİĞİN KANLANMASI

Kemikler bir organ olarak kardiyak atımın % 5–10'unu alır. Uzun kemiklerde kan akımı 3 arteriyel sistem ile sağlanır.

1- Besleyici (nutrient) arter sistemi: Sistemik dolaşımın ana arterlerinden köken alan dalların besleyici delikten medüller kanala girmesiyle oluşur. Besleyici arterler çıkan ve inen dallar vererek tüm endosteal tabakayı ve iç 2/3 korteksi haversian sistem aracılığıyla beslerler. Her haversian kanalda yeniden şekillenme fazında oluşan kesik konide (cutting cone) olduğu gibi tek bir kapiller yer alır. Besleyici arter sistemi erişkin kemiğinde yüksek basınçlı bir sistemdir (23,30).

2- Periosteal sistem: Primer olarak çevre yumuşak dokulardan köken alan kapillerlerden oluşur. Korteksin dış 1/3'ünü besler. Periosteal sistem erişkinde düşük basınçlı sistemdir (30).

3- Metafiziyel-epifiziyel sistem: Periartriküler damar ağlarından köken alırlar. Epifiz ve metafizi beslerler. Proksimal ve distal metafiziyel ve epifiziyel arterler olarak anastomozlar yaparlar (30).



Şekil 4. Uzun kemiklerde kan akımını sağlayan 3 arteriyel sistem

Kemikteki arteriel kan akımı sentrifugaldır, yani içten dışa doğrudur. Bu durum besleyici arteriel sistemin yüksek basınçta, periosteal sistemin ise düşük basınçta olmasından kaynaklanır. Deplase bir kırık oluştuğunda endosteal dolaşımın kesilmesi sonucu periosteal kan akımı dominant hale geçer ve kan akışı dıştan içe yani sentripedal hale döner. Bu da kırık iyileşmesinde kilit önemi olan periosteal kemik yapımına izin verir. Ayrıca çocuklarda aşırı vasküler ve kalın periosteum nedeniyle sentripedal akım dominanttır. Kemikteki venöz akım da kortikal kapillerlerin venöz sinüslere dökülmesine izin verecek şekilde sentripedaldır. Kemikteki venöz sistemin kapasitesi arteriel sistemin 6 ila 8 katıdır. Perforan ve nütrient venler vasıtasıyla ekstremitelerin derin venlerine dökülürler (30).

KEMİĞİN OLUŞUMU VE OLUŞUM TİPLERİ

Embriyolojik olarak kemik iki yolla oluşur; osteoblastların salgıladıkları organik matriksin mineralizasyonu ile (İntramembranöz kemikleşme) veya daha önce var olan kıkırdak matriks üzerine kemik matriksinin değişimi ile (Endokondral kemikleşme) oluşur. Enkondral kemik oluşum yolunda, ilk olarak ortaya çıkan kemik dokusu, primer veya olgunlaşmamış kemik dokusudur. Primer kemik dokusu (immatür) geçicidir ve kısa bir süre sonra sekonder kemik dokusu (lameller kemik) ile yer değiştirir. Büyüme ve kırık iyileşme sürecinde, primer kemik alanları, rezorbe olan alanlar ve lamelli kemik yan yana bulunur. Kemik sentezi ve yıkımı (yeniden şekillenme) sadece büyüyen ve kırık iyileşmesi olan kemiklerde görülmez, yetişkinlerde de hızını azaltarak hayat boyu devam eder.

Embriyolojik olarak kemik oluşumu iki yolla oluşurken apozisyonel kemikleşmenin varlığıyla da üç farklı süreçte tamamlanır.

Enkondral Kemikleşme

Hyalin kıkırdak bir model üzerinden kemikleşmeye “enkondral kemikleşme” adı verilir. Enkondral kemikleşme, embriyonel hayatta uzun kemik oluşumunda, kemiklerin uzunlamasına büyümesinde, kırık kallusunda ve demineralize kemik matriksi kullanımındaki kemik oluşumunda karşımıza çıkmaktadır. Pluripotent kök hücreler büyüme hormonu, interlökinler ve osteoindüktif ajanlar tarafından uyarılarak kondrositlere dönüşür ve bu kondrositler hipertrofiye olur. Kondrositler buldukları ortama ekstrasellüler matriks salgırlar (interstisyel büyüme) (23).

Daha sonra bu matriks mineralize olur ve oluşan kemik dokusu immatür kemiktir. Daha sonra vasküler tomurcuklar matrikste ilerler. Bu tomurcuklar ortama osteoprogenitör hücreleri taşır ve bu hücrelerden oluşan osteoklastlar kalsifiye kıkırdağı rezorbe ederken

osteoblastlar da yeni kemik yapımında (matur kemik) rol alırlar. Bu durum kırıkdağın kemikleşmesi değil, kemik doku ile yer değiştirmesidir (23).

İntramembranöz Kemik Yapımı

İntramembranöz kemik yapımı embriyonel hayatta yassı kemik (pelvis, klavikula, kafatası kemikleri) oluşumunda, distraksiyon osteogenezi yoluyla oluşan kemik yapımında ve çocuk amputasyonlarında karşımıza çıkar. Yassı kemikler, kırıkdağ model olmaksızın farklılaşmamış mezenkimal hücreler birikir ve osteoblastlara dönüşerek organik matriks üretirler. Bu matriks içinde mineralizasyon başlar ve süngerimsi kemik oluşturulur (23). Osteoblastların etrafı kemik matriks ile sarılarak osteosit haline gelirler ve gelişen bu kemik adacıklarına spikül (iğnecik) adı verilir. Eş zamanlı mezenkimal hücre birikimleri ile başlayan hücre adacıkları zamanla birikerek yassı kemikleri oluşturur.

Apozisyonel Ossifikasyon

Mevcut kemik yüzeyinde osteoblastların dizilimi sonucu yeni kemik oluşturulmasıdır. Periosteal kemik genişlemesi ve kemik remodelizasyon safhasında kemik üretimi bu tipe örnek olarak verilebilir (23). Paget hastalığı, infantil hiperostozis melorheostozis hastalıklarında apozisyonel kemikleşme kusurları vardır (22).

KIRIK İYİLEŞMESİNİN EVRELERİ

Kırık iyileşmesi çeşitli nedenlerle hasar gören kemik dokusunun bu hasara cevap verdiği ve yenilendiği süreci oluşturur. (22). Kırık oluşumunu takiben oluşan fizyolojik reaksiyonlar, kemik bütünlüğünün tekrar oluşumuna yöneliktir. Kırık iyileşmesinde sadece kemik değil aynı zamanda periost, kemik iliği ve çevre yumuşak dokularında iyileştiği karmaşık bir süreçtir. Kırık iyileşmesi yara iyileşmesine benzer ancak çok önemli farklılıkları mevcuttur. Yara iyileşmesinde zarar gören dokunun yerini fibröz skar dokusu alırken kemikte yeni kemik oluşumu ve şekillenmesiyle ortaya çıkan tam bir rejenerasyon (yenilenme) mevcuttur (30,31). Kemik, skar dokusu oluşturmaz ve sadece yeniden kemik yapılmasıyla iyileşir. Eğer skar dokusu oluşur ise kemik iyileşme süreci kemiğin kaynamaması ile sonuçlanır. Kırık iyileşmesi, kırık oluştuğu anda başlar ve kırık uçlarının düzenli kemik dokusu ile birleşmesini takiben yeniden şekillenme bitene kadar devam eder (2).

Kırık iyileşmesine katılan ve kırığa farklı yanıt veren dokuları dört başlık altında inceleyebiliriz. Bunlar; 1- Kemik iliği, 2- Korteks, 3- Periost, 4- Çevre kas ve yumuşak

dokulardır. Kırığın tipine, yerine ve tedavi yöntemine göre bu dokuların yanıtları birbirlerine baskınlık gösterebilirler (32).

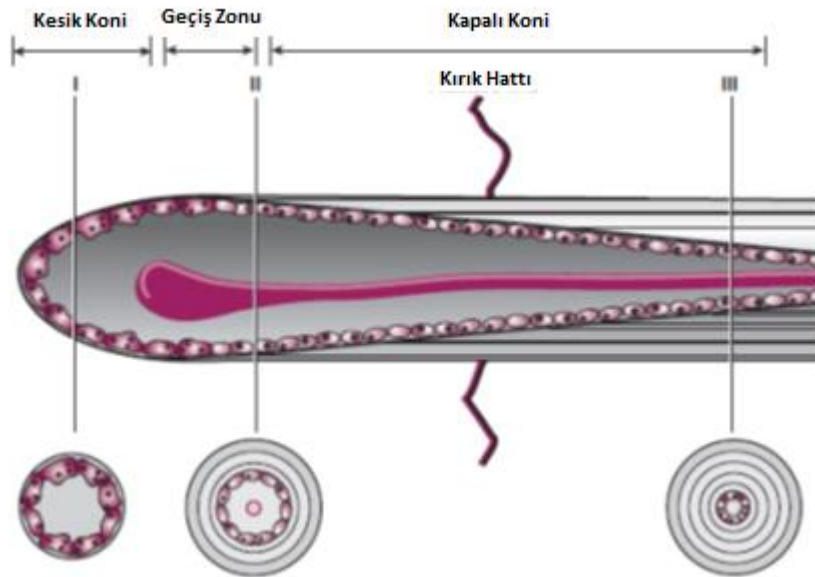
Kemik iyileşmesi ortamdaki değişkenlere bağlı olarak iki şekilde sınıflandırılarak incelenir:

1-Primer Kırık İyileşmesi

2-Sekonder Kırık İyileşmesi

Primer Kırık İyileşmesi

Primer kırık iyileşmesi ‘temas iyileşmesi’ ya da ‘aralık iyileşmesi’ şeklinde olabilir. (33). Genellikle ayrılmamış, anatomik yerleştirme yapılan ve rijit osteosentez uygulanan kırıklarda görülür. Her iki iyileşme tipinde de kırık hattında mikro hareket yoktur ve mutlak stabilite mevcuttur. Belirli bir dış kallus oluşmadan, sadece iç kallusla devam eden temas iyileşmesi şeklinde tarif edilebilir. Radyolojik olarak dış kallus görülmez iken iç kallus görülebilir. Kırık uçlarında bulunan nekrozu, kesik konik uzantılarda bulunan osteoklastlar rezorbe eder ve kemikte boşluklar oluşur. Peşinden osteoblastlar yeni kemik yapısını oluşturur. Sonuç olarak kırık kaynaması ve Haversian sistem eş zamanlı oluşur (Şekil 5). Kırıkta oluşumu görülmez, bu nedenle intramembranöz kemikleşmeye benzetilebilir.



Şekil 5. Kesik koni (Cutting Cone)

Sekonder Kırık İyileşmesi

Sekonder kırık iyileşmesi, en sık görülen ve kırığın doğal iyileşme şeklidir. Kırığın rijit internal fiksasyonu olmaksızın tedavi edilmesiyle meydana gelir. Radyolojik olarak dış kallus

görülür. Kırık alanında mikro hareket (fizyolojik sınırlarda) ve yüklenme kallus oluşum miktarını artırır. Endokondreal ve intramembranöz kemikleşmeyle oluşur (33).

Bu sürecin başarısı kemiğin yük taşıyabilecek orjinal histolojik doku özelliklerine sahip olmasına ve kırık öncesi fonksiyonlarını kazanmasına bağlıdır (34).

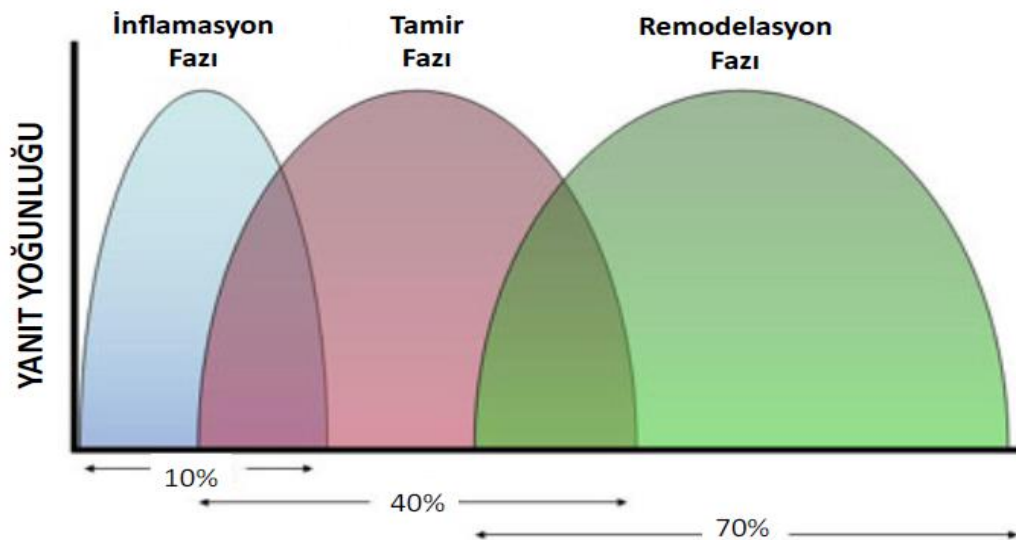
Orijinal kemik anatomisinin tekrar oluşumu çocuklarda kısa sürede oluşsa da erişkinde yeni oluşan kemiğin yeniden şekillenmesi ve mekanik olarak stabil hale gelmesi yıllar süren lameller yapının oluşumuna bağlıdır (34).

Kırık iyileşmesindeki birçok hüresel ve biyokimyasal süreç (kırıkta uyarıcı faktör, kemik morfojenik proteini, kinin salınımı, düşük ph, vb.), büyüme plağındaki gelişim basamaklarına paralellik gösterir (35,36).

Kırık iyileşmesi ilk tarif edildiğinde De Palma'ya göre 4 ayrı süreçte incelenmiştir. Bu süreçler; 1- Birincil hüresel kallusun oluşum fazı, 2-Birincil hüresel kallusun damarlanma fazı 3- Hüresel kallusun kemikleşme fazı, 4-Kemiğin yeniden şekillenme fazı olarak tanımlanmıştır (37).

Radyolojik ve histolojik olarak üç dönemde incelenir. Bu dönemler inflamasyon, tamir ve yeniden şekillenme evresi olarak isimlendirilir (34,35)

Kırık iyileşme süresindeki histolojik evreler birbirinden kesin sınırlarla ayrılamaz. Her evre kendinden bir önceki veya bir sonraki evre ile ilişkilidir. Histolojik görünüme göre yapılan sınıflamalarda ufak farklılıklar hariç, genel olarak aynı bulgular kabul edilip benzer sıralamalar yapılmıştır (3). En kısa dönem inflamatuvar dönem iken en uzun dönem remodelizasyon dönemidir (Şekil 6).

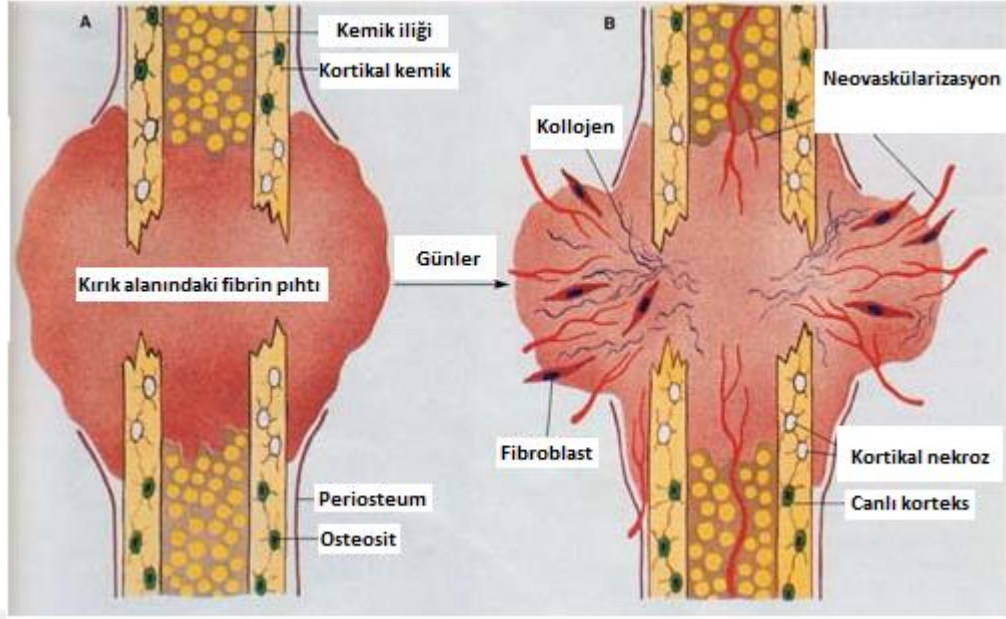


Şekil 6. Kemiğin iyileşme süreci

İnflamasyon: Tüm travmalarda ve kırıklarda dokunun vermiş olduğu ilk yanıt inflamasyondur. İnflamasyon başlangıç evresidir ve ilk 4 günü kapsar. İnflamatuar yanıt travma şiddeti ile doğru orantılı olarak kırık uçlarında, periostta, çevre yumuşak dokuda, kemik iliğinde ve vasküler yapılarda hasara neden olur. Kırık uçları ve etrafına kan ve lenf sıvısı toplanır ve kırık hematomunu oluşturur. Hematom sağlam periost ve çevre yumuşak dokular tarafından sınırlandırılır. Medüller kanalda, kırık hattında ve periosteum altında oluşan kırık hematomu inflamasyon sürecini başlatır. Açık kırıklarda kırık hematomunun dış ortamla teması sonrasında kırık iyileşmesinin geciktirmesi veya gerçekleşmemesi deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (2).

Hematom tarafından oluşturulan fibrin iskelet trombosit ve inflamatuvar hücrelerden inflamatuvar ve kemataksisi sağlayan sitokinlerin salınımı için uygun ortam sağlamaktadır. Kırık oluştuktan hemen sonra vasküler yapılarda vazokonstrüksiyon izlenir. Sonrasında hematom içerisindeki trombositler ve nekrotik dokulardan salgılanan inflamatuvar mediatörler ve histamin kan damarlarının vazodilatasyonuna, kapiller permabilite artışına, plazma ekstravazasyonuna ve kırık bölgesinde ödem oluşumuna neden olurlar (32,38,39) Kırık sonrası ilk 24 saatte oluşan ödem bölgesine polimorf nüveli lökosit, monosit ve lenfositler göç eder. İnflamatuar hücrelerden salgılanan interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) , trombositlerden salgılanan dönüştürücü büyüme faktörü beta ve PDGF polimorfik hücre göçü, proliferasyonu ve mezenkimal kök hücre farklılaşmasından sorumludurlar (34,35). Komşu Haversian sistemeler arasında anastomoz azlığı nedeni ile kırık uçlarında dolaşım durur, osteositler ölür ve nekroz gelişir. Ortamdaki nekrotik doku varlığı akut inflamasyonda önemli rol oynamaktadır (Şekil 7). Kanama ve trombotik faktörlerin salınımından sonra başlayan doku yıkımı kan hücrelerinin ve mezenkimal hücrelerin göçünü düzenleyen mediatörlerin katılımıyla devam eder (40). Bu mediatör kırıkta ve kemik oluşumuna kadar salınır. Uygun yeni kemik doku oluşumunda kan akımı ve stabilite kritik öneme sahiptir.

Kırık hematomundaki makrofaj, lenfosit ve lökositler tarafından salgılanan sitokinler angiogenezi uyarırlar. (Şekil 7) İnflamatuar cevap azalır nekrotik dokular ve eksuda rezorbe olur. Kırık bölgesindeki fibroblastlar organik matriks oluşturmaya başlar. Kırık hattındaki fibroblastlar, mezenkimal hücreler ve granülasyon dokusu oluşturarak kırık uçlarını şekillendirir ve ilk stabilite oluşmaya başlar (23).



Şekil 7. Kırık hematomu ve neovaskülarizasyon

Tamir: Tamir dönemi kırık iyileşmesinde en önemli basamaktır. İnflamatuvar hücreler nekrotik dokuları rezorbe ederken fibroblastlar tamir dönemini başlatır. Tamir sürecindeki ilk basamak kırık hematomunun organizasyonudur. Organize hematoma osteojenik hücrelerin çoğalması ve göçünü sağlayan fibrin bir ağ oluşturur (41,42). İlk 48 saat içinde periosteum, endosteum ve Haversian kanallarında hücre proliferasyonu başlar. Hücresel aktivitenin başlamasında kimyasal, elektriksel ve mekanik faktörler etkilidir. Tamir sürecinde rol oynayan hücreler mezenkimal kökenli kök hücrelerdir. Bu hücreler kırık hattındaki granülasyon dokusunda, endosteumda ve periosteumun kambiyum tabakasında bulunmaktadır. Trombosit ve diğer hücrelerin salgıladığı büyüme faktörleri ve matriks proteinleri matriks sentezi ve hücre farklılaşmasından sorumludur. Periosteal ve endosteal osteojenik hücrelerle, fibrin matriksteki fibroblastlar çoğalıp farklılaşarak granülasyon dokusunu oluşturur. Fibroblastlar kollajen sentezlerken, kondroblastlar kollojen ve glikozaminoglikan sentezler, osteoblastlar ise osteoid sentezlemektedir. Oluşan kallusun gerilme direnci kollajen miktarı ile doğru orantılıdır. Kallus miktarı fizyolojik sınırlardaki hareket derecesi ile doğru orantılı, yaşla ters orantılıdır. Periosteumun bütünlüğü kırık hematomunun sınırlandırılması açısından gereklidir. Periosteumun travma anında yada cerrahi sırasında hasar görmesi kırık iyileşmesini yavaşlatmaktadır.

Tamir evresinde kırık hematomunun organizasyonu birçok olayı başlatır. Bu dönemde dokular arasında biyokimyasal değişiklikler mevcuttur. Mezenkimal hücrelerden ve trombositlerden asidik fibroblast büyüme faktörü (aFGF), bazik fibroblast büyüme faktörü

(bFGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) gibi mediatörlerin oksijen basıncındaki değişikliklere cevap olarak salgılanmasıyla kondrosit çoğalması, kırıkta oluşumu, osteoblast çoğalması ve sonunda kemik oluşumu uyarılır (43).

Beşinci günden sonra periosteumda intramembranöz kemik oluşumu başlar. Kırık iyileşmesinin erken dönemlerinde periosteal geç dönemlerinde ise besleyici arterlerden kaynaklanan kapiller damarların tomurcuklanması görülür. Kapiller damar gelişiminin osteojenik hücrelere göre daha yavaş gelişmektedir. Kallusun yüzeysel tabakalarında beslenmenin iyi olması nedeni ile hücreler osteoblastlara dönüşürken derin tabakalarında beslenmenin azlığına bağlı kondroblast ve kondrositlere dönüşmektedir. Kırık hattına komşu bölgelerde örgümsü (woven) kemik oluşumu göze çarpar (34). Eş zamanlı periosteumun ve çevre yumuşak dokuların oluşturduğu yakalık tarzındaki kitle birleşerek dış kallusu oluşturmaktadır. Medüller kanalda da benzer olaylar görülmektedir. Endosteum ve kemik iliği kökenli osteojenik hücreler çoğalır ve köprüleşerek iç kallusu oluşturmaktadır (Şekil 8).

İkinci haftada kırık hattı kırıkta doku ile çevrelenmiştir. Sert kallus oluşumu için vaskülarizasyonun devamı ve kırıkta kalsifikasyonu gerekmektedir. Bu dönemde kallus dokusu intramembranöz kalsifikasyonla oluşan sert kallus ve endokondral ossifikasyonla oluşan yumuşak kallus olarak ikiye ayrılır.



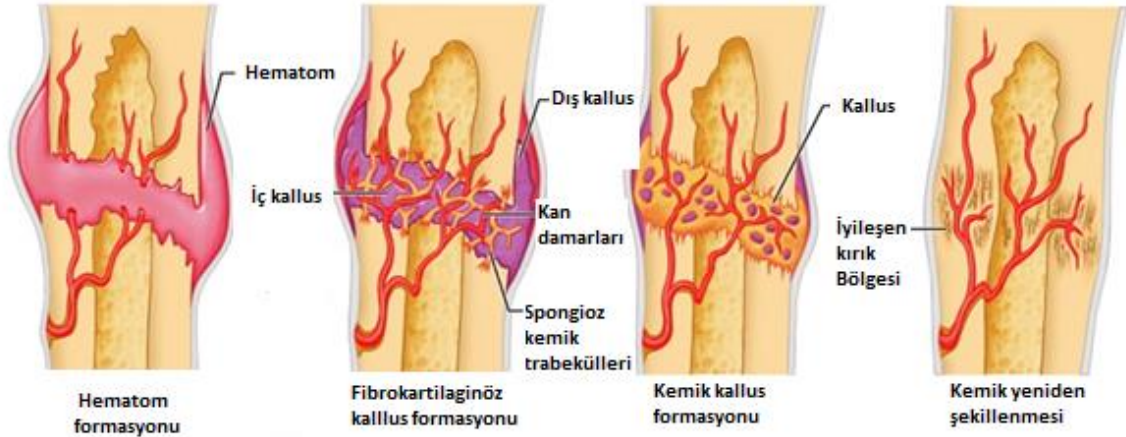
Şekil 8. Kallus Dokusu

Kırık alanındaki kırıkta kallusun kalsifikasyonu fizikte meydana gelen kalsifikasyona benzerlik gösterir. Kırığın 2. haftasının başında mitozla bölünen kondrositlerde uzama (elongasyon) görülmektedir. Kırığın ikinci haftasında mitoz yavaşlarken ve hipertrofik kondrositler baskın hale gelmektedir. Kallus dokusunun mineralizasyonu matriks vezikülleri yardımıyla oluşmaktadır. Matriks vezikülleri ekstrasellüler matrikste kalsifikasyonun düzenlenmesinde rol alırlar. Bu veziküllerde kalsiyum, fosfat iyonları, fosfoserin, pirofosfataz, ALP, Adenozin tri fosfat (ATP), cAMP, kalsiyum bağlayan proteinler bulunmaktadır. Veziküllerde kalsiyum iyonlarını taşıyan çok sayıda kalsiyum pompası mevcuttur. Vezikül içinde iyon konsantrasyonu artınca kristalizasyon oluşur ve kalsiyum hidroksiapatit kristalleri membranı delip içeriğini ortama salar. Pirofosfataz enzimi kalsifikasyonu önleyen pirofosfatları parçalar. ALP ise fosfat esterlerinden PO₄ iyonunu serbestleştirerek kalsiyumun çökmesini sağlar. İyonların yüksek konsantrasyonu, kalsifikasyon faktörleri ve kalsiyum bağlayıcı proteinler kalsifikasyonu kolaylaştırmaktadır (44,45).

Proteolitik matriks yıkımı kallusun kalsifikasyona için gereklidir (43). Matriks vezikülleri kalsiyum fosfat paketlerinin yanı sıra nötral proteaz enzimini de içermektedir (43). Enzimler kallusun ekstrasellüler matriksindeki proteoglikanların ve proteinlerin yıkımları gerçekleşene kadar kalsifikasyonu engellemektedirler.

Kalsifikasyon oluşurken kan damarları kallus içine doğru ilerler. Yeni damar duvarlarında osteoblast öncülleri olan perivasküler hücreleri içermektedir. Kırık kallusundaki kalsifiye kırıkta rezorbe olurken kalsifiye dokunun yerini woven kemik almaya başlar. Kırık hattını geçen kemik köprü kurulduğunda kallus örgümsü (woven) kemik yapısına dönüşmüştür. Kırık hattının stabilitesi artar ve klinik olarak kaynama oluşur. Oluşan yapı yeniden şekillenmeye ve lamellar yapının tekrar oluşmasına elverişlidir (34).

Yeniden şekillenme (remodelizasyon): Kırık iyileşmesinin en uzun evresi olup tamir döneminin ortalarında başlayan ve yıllar süren bir dönemdir. Tamir sürecinin sonunda oluşan düzensiz ve mekanik olarak daha zayıf olan woven kemiğin yerini lamellar kemik alır. Kırıkta kallusun rezorpsiyonu ile yeniden şekillenme süreci başlar. Uzun bir süreç olan yeniden şekillenme sonrası immatür yapıdaki kallus dokusu, normal streslere dayanıklı lamellar kemik haline gelir (46) (Şekil 9) Bu süreçte kırık çevresi fazla kemik doku azalır ve medüller kanal açılır. Osteoblastik aktivite ve osteoklastik aktivite eş zamanlı görülür.



Şekil 9. Kırık İyileşme Evreleri

Yeniden şekillenme döneminde başlıca 4 süreç öne çıkar:

- 1- Kalsifiye kırıkdağın osteoid doku ile değiştirmesiyle primer spongiözanın oluşumu.
- 2- Yeni lamellar kemik primer spongiözanın yerini alır.
- 3- Kompakt kemikteki kallusun yerini lamellar kemikten yapılmış sekonder osteonların alması,
- 4- Medüller boşluğu kaplayan kallus dokusunun uzaklaştırılarak, medüller kanal tekrar oluşur. Bu dönemde en önemli değişiklik kemiğin mekanik stabilitesindeki progresif artıştır (43).

Remodelizasyon Wolff kanunlarına göre olmaktadır. Wolff' a göre kemikteki işlevsel değişiklikler, yapısal değişikliklere neden olmaktadır. Mekanik strese maruz kalan kemiğin konveks yüzü pozitif, konkav yüzü negatif yüklüdür. Osteoklastik aktivitenin hakim olduğu konveks yüzde geri emilim, osteoblastik aktivitenin hakim olduğu konkav yüzde yeni kemik yapımı olmaktadır (47).

İNTRAMEDÜLLER ÇİVİLEMEDE KIRIK İYİLEŞMESİ

Tibia cisim kırıklarının intramedüller çivileme ile tedavisindeki amaç; deformite olmaksızın iyileşen fonksiyonel bir ekstremiteyi, en az komplikasyon riski içeren ve hastanın günlük yaşantısına en kısa sürede dönmesini sağlayan bir tedavi yöntemiyle elde etmektir (48,49). İntramedüller çivilemenin avantajları; teknik olarak uygulama kolaylığı, kapalı uygulandığında yumuşak dokuların korunabilmesi, bükülme kuvvetine karşı oldukça sağlam olması ve erken yük verebilme olarak sıralanabilir (50,51).

Histolojik olarak erken dönemde periosteal dış kallus ile stabilite sağlanırken iyileşmenin ileri dönemlerinde iç kallus görülür. Intramedüller kırık iyileşmesi endokondral tiptedir. İntramedüller çivilerde dinamizasyon uygulanması osteoblastik aktivitenin aksiyel yüklemeye ile artması yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

İntramedüller çivi uygulamalarında oyma işleminin yapılıp yapılmaması tartışmalı olan konulardandır. Oyma işlemi sonrası kemik-çivi temas alanı ve stabilite artmaktadır fakat, endosteal kanlanmanın oyma işlemi sırasında bozulduğu, kaynamanın geciktiği ve oyma işlemi sırasında yağ emboli riski tartışılan konular arasındadır (52).

Yapılan bir çalışmada köpek tibiasında oyularak yapılan intramedüller çivilemenin kortikal kan akımının, %70 oranında azaldığını, oyulmadan yapılanlarda ise, %30 azaldığını gösterdiler (53).

Koyun tibialarında yapmış olduğu çalışmada, kortikal revaskülarizasyonun intramedüller çivilerin oyularak uygulananlarda ortalama 6. haftada, oyulmadan uygulananlarda ortalama 12. haftada gerçekleştiğini bulmuşlardır (54).

Reichert ve ark (55) sağlam koyun tibiasını oyma işlemi sonrasında, kortikal kan akımının azaldığını gösterememişler, fakat 30 dakika içerisinde periosteal kan akımının 6 kat arttığını saptamışlar. Yapılan bu çalışmada intramedüller çivilemede oyma işlemi oluşan endosteal vasküler hasarın, periosteal kan akımını arttırarak kompanse edileceği sonucuna varmışlar (55). Yapılan tüm çalışmalar sonrasında oyma işleminin, intramedüller kan akımını bozduğu ortak düşüncedir. Fakat kemik iyileşmesini ne derecede etki ettiği, halen belirsizliğini korumaktadır.

KIRIK İYİLEŞMESİNİN KONTROLÜ

Kırık oluşumu sonrası osteoblast ve osteoklast yoğunluğu iyileşme sürecini tamamlayabilmek için yeterli değildir. Kırık iyileşmesinin tamamlanabilmesi için mezenkimal öncül hücreler, kılcal damarlar, lenf sistemi yerel mekanizmalarla sağlanmaktadır. Kırık sahasında lokal üretilen yada kan dolaşımı ile gelen kemik dengesini sağlayan faktörlere ihtiyaç vardır. Bu faktörler prostoglandinler ve kemik uyarıcı faktörlerdir (Tablo 1)(56,57).

Tablo 1. Kemik iyileşmesinin kontrolünü sağlayan faktörler

	Hücresel Kaynak	Efektör Hücre	Kırık İyileşmesinde Etkisi
BMP-2	Kambiyum, makrofaj, kemik ve kırıkta matriks	Yeni örgümsü kemikteki osteoblast ve osteosit	Erken kırık iyileşmesinde osteoprogenitör ve kondroprogenitör farklılaşmayı uyarır
RANK-L	Osteoblast ve lenfosit	Osteoklast öncüleri	Osteoklast aktivitesini ve kalsifiye kırıkta rezorpsiyonunu uyarır
IGF-1	Kemik matriks	Osteoprogenitör hücreler	Osteoblast proliferasyon ve farklılaşmasını uyarır
PDGF	Platelet ve hematomdaki makrofajlar	Kondroprogenitör ve Osteoprogenitör hücreler	Osteoblast proliferasyon ve farklılaşmasını uyarır
TGF-β	Platelet kemik ve kırıkta matriks	Kondroprogenitör ve Osteoprogenitör hücreler	Osteoblast proliferasyon ve farklılaşmasını uyarır
FGF	Makrofaj, kondrosit ve osteoblast	Kondroprogenitör ve Osteoprogenitör hücreler	Osteoblast proliferasyon ve farklılaşmasını uyarır
PTH	Paratiroid bezi	Kondrosit	Yumuşak kallus döneminde kondroblast aktivasyonu
VEGF	Platelet ve hipertrofik kondrositler	Makrofaj, endotel hücreleri ve granülositler	Anjiogenez, vazodilatasyon ve makrofaj ve endotel hücre kemotaksisi

KIRIK İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Kırık iyileşmesi ile ilgili çalışmalar kemiğin vasküler durumu ve stabilite üzerine kuruludur (40). Kırık iyileşmesi kırık stabilitesine (mutlak ya da rölatif) göre primer veya sekonder kırık iyileşmesi olarak izlenir. Sekonder kırık iyileşmesinde fizyolojik sınırlarda olan mikro hareket varlığında kırık iyileşmesi mezenkimal proliferasyonu ve farklılaşması sonrası dış kallus oluşumu görülür. Kırık hattındaki mikro hareket fizyolojik sınırlardan fazla olursa aşırı kallus oluşumu meydana gelir (58).

Anatomik redüksiyon ve rijit tespit sağlandığı durumlarda ise dış kallus oluşumunun görülmediği kırık iyileşmesi izlenir ki buna primer kırık iyileşmesi denir (50). Direkt temas sağlayan kırık uçlarında lamellar kemiğin osteonlarının uzaması sonucu kırık hattını geçer. Osteoklastlar kırık hattını geçer ve bunları matriks sentezleyen osteoblastlar takip eder. Vasküler yapılar osteoblastları takip eder. İyileşme sırasında haversian yeniden şekillenmede başlamaktadır (59). Sistemik ve çevresel faktörler kırık iyileşmesini olumlu ya da olumsuz şekilde etkilemektedir. Bu faktörleri 4 grupta inceleyebiliriz.

Travmaya Bağlı Faktörler

Kırığı oluşturan yaralanmanın şiddeti: Kırık oluşumunda travma şiddetinin artmasıyla doku hasarı ve nekrozu artar, lokal kan dolaşımının bozulması nedeniyle kırık iyileşmesini geciktirir yada oluşmaz (60).

Açık kırıklar: Yumuşak dokuların şiddetli hasarı, mezenkimal kök hücre ve kırık iyileşmesini etkileyen faktörlerin kırık hattından kaçışı iyileşmeyi yavaşlatır ve enfeksiyona yatkınlık yaratır (1,60,61)

Eklem içi kırıklar: Sinovial sıvıda bulunan proteazlar kallusun matriksinin yapısını bozarak, kırık iyileşmesini geciktirir (1,2,60).

Segmental kırıklar: Yüzen fragmanın varlığı medüller kan dolaşımının bozulmaktadır ve şiddetli periosteal hasar nedeniyle kaynama bu tip kırıklarda gecikmektedir (62).

Yumuşak dokunun araya girmesi: Kas, fasya, tendon ve nörovasküler yumuşak dokuların kırık fragmanları arasına girmesi kırık iyileşmesini engellemektedir (28).

Yetersiz kanlanma: Bazı kemiklerde (talus, skafoïd) kan dolaşımının anatomik olarak yetersiz olması veya travmanın şiddetli olmasına bağlı kan dolaşımı azalır kırık iyileşmesini geciktirir (43).

Hastaya Bağlı Faktörler

Yaş: Genç bireylerde öncül hücreler daha hızlı farklılaşır ve mitoz hızı artması nedeniyle kırık iyileşmesi daha hızlı olmaktadır (43). Periosteumun kalınlığı ve kanlanması yaş azaldığında artmaktadır (27).

Genetik: Farklı türde eksprese edilen sinyal molekülleri ve genler kırık iyileşme kaskadını başlatır ve düzenler. Bu moleküllerin genetik varyasyonları ve sinyal yollarındaki hasar kırık iyileşmesini bozmaktadır (63,64). İki adet tek nükleotid polimorfizm (SNP) olarak bilinen (Noggin ve Smad6) kemik morfojenik protein (BMP) inhibitör molekülünü kodlayan genler ilişkili olduğu bulundu (65). PDGF genindeki polimorfizmlerin kırık kaynamaması ile ilişkili olduğu genetik risk faktörü olduğu son dönemdeki çalışmalarda gösterilmiştir (66).

Hormonal etkiler: Kortizon mezenkimal hücrelerden osteoblast gelişimi ve matriks oluşumu için gerekli yapı taşlarının sentezini azaltarak kırık iyileşmesini yavaşlatmaktadır. Kalsitonin, insülin, tiroïd hormonları, parathormon, vitamin D3, östrojen, büyüme hormonu ve fibroblast büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF-BB) gibi anabolik faktörler kırık iyileşmesini hızlandırır (43,67,68).

Osteoporoz metabolik kemik hastalığı ile ilişkili olarak yaşlı hastalarda kırık riskini arttırmaktadır. Kemik kalitesinin azalması kemiğin kırılabilirliğini arttırırken nonunion oluşumunu etkilememektedir (69) Yaşlı hastalarda kemik metabolizmasındaki değişiklik ve kallus olgunlaşmasındaki gecikme kırık iyileşmesini yavaşlatmaktadır (70).

Sistemik hastalıklar: Diabetes Mellitus (DM), anemi, tüberküloz, rikets gibi kronik hastalıklar kırık iyileşmesini olumsuz etkilemektedir. Normal sınırlarda vitamin A, C, D ve K'nın kırık iyileşmesini olumlu etkilediği bilinmektedir (43,71).

Yetersiz insülin üretimi varlığında osteoblastların kollojen üretimi azalmaktadır (72). Diyabet ilaçlarından tiyazolidindion kırık iyileşmesinde osteojenik etkiyi azalttığı gösterilmiştir (73). Periferik nöropati ve HgA1C'nin $>7\%$ olması kırık iyileşmesinde komplikasyonlarla ilişkili bulunmuştur (66). Obezite kişinin sağlık ve genel vücut kondisyonunu etkileyen bir durumdur. Obezite kas iskelet sistemi yaralanmalarını kolaylaştıran ve iyileşme sürecinde komplikasyon oranlarını arttıran bir durumdur (69).

Romatoid artrit, malnutrisyon ve patolojik kırıklar kırık iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen sistematik faktörlerdir (69).

Radyasyon tedavisi: Radyasyon kırık iyileşmesini olumsuz etkiler. Radyasyona maruz kalan bölgede hücre ölümü, damarlarda tromboz, kemik iliğinde fibrozis oluşur nedeniyle kırık iyileşmesi gecikir ya da durur (74). Radyasyon dokunun hücre içeriğinde azalmaya yol açarken yüksek dozlarda kemik mimari yapısının bozulmasına neden olabilir (43).

Enfeksiyon: Enfeksiyon varlığı vasküler tromboz oluşturur ve kan dolaşımını bozarak ödem ve nekroza yol açar. Kırık iyileşmesini engellemektedir (43). Enfeksiyon varlığı granülasyon oluşumu ve kemik dokunun yapısını bozarken fibröz doku ve skar dokusu geliştirerek kırık iyileşmesini bozar (75).

Sigara ve Alkol Kullanımı: Sigara yada tütün kullanımı yada inhalasyonu kemik iyileşmesini olumsuz etkilemektedir (76,77). Tütün içeriğinin major bileşeni olan nikotin kolinerjik anti-inflamatuar yol aktivasyonu ile tümör nekroz faktör- α (TNF- α) sekresyonunu inhibe eder (78). Nikotin ayrıca vazokonstriksiyon yaparak doku perfüzyonunu azaltır, hipoksi ve iskemiye neden olur (79). Kronik alkoliklerde de kırık iyileşmesi yavaştır (80). Aşırı doz alkol alımı posttravmatik süreçte yeni kemik formasyonunu azaltır ve mineralizasyon eksikliğine bağlı mekanik stabilite azalmaktadır (81).

Bazı ilaçlar: Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) kırık iyileşmesini olumsuz etkilerler. NSAİİ ilaçların inflamasyonu baskılayıcı özelliği COX-2 inhibisyonundan kaynaklanır (82). NSAİİ'ler 4 haftadan uzun süre kullanıldığında kaynamama ile NSAİİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilmiştir (83). Kırık oluşumundan sonra lokal olarak prostoglandin salınımı olur ve COX-2 kırık iyileşmesi için gerekli osteoblast indüksiyonunda kritik rol oynar (84). Kortikosteroidler (osteoblast ve osteoklast apoptozisi sağlayarak) (85,86), kemoterapotik ajanlar (neovaskülarizasyonu bozarak) kırık iyileşmesini bozmaktadır (78-89).

Kinolonlar gibi antibiotik ajanları kondroist ölümü ve dejenerasyonu ile kırık formasyonuna ve yapısına hasar verir (69). Ciprofloksasin, levofloksasin ve travofloksasin hücre proliferasyonunu ve DNA sentezini azaltır (90,91). Gentamisin yüksek konsantrasyonlarda osteoblastik öncül hücrelerin çoğalmasını azaltarak kırık iyileşmesini bozmaktadır (92). Tetrasiklin yüksek dozlarda kemik büyümesini ve matürasyonunu bozmaktadır (93). Bifosfanat uygulanması kallus içeriğinin mineral ve hacimsel olarak arttırmaktadır (94).

Dokuya Bağlı Faktörler

Kemiğin şekli: Kansellöz kemik kortikal kemiğe göre yüzey alanı, hücre içeriği, vasküler destek açısından farklı olması nedeni ile daha hızlı kaynamaktadır. Patolojik kırıklar, fibröz displazi, Paget hastalığı gibi hastalıklarda kırık iyileşmesi yavaştır (43).

Tedaviye Bağlı Faktörler

Kırık fragmanlarının yerleştirilmesi: Kırık fragmanları arası mesafe ne kadar az olursa kırık iyileşmesi o kadar kolaylaşır. Primer kemik iyileşmesinde kesik konilerin direkt kırık hattını geçer ve eksternal kallus görülmeden kaynama tamamlanır (43,71). Sekonder kırık iyileşmesinde kırık hattındaki mikrohareket kırık iyileşmesini ve eksternal kallus miktarı arttırmaktadır. Stabil olmayan fiksasyonlarda mevcut hareket nedeni ile kırık kaynamama ile sonuçlanmaktadır.

Kırık kallusa yük verme ve egzersiz: Redükte edilen ve yeterli tespit edilen kırıklarda erken egzersiz ve kontrollü yük verilmesi yük kemik yapımını arttırırken mekanik yükün azalması kemik kaybı oluşturur. Bu süreç geri dönüşlüdür (Wolf yasası) (23).

Kontrollü yük verme büyüme faktörlerini ve prostaglandin E2 salınımını uyarak iyileşmeyi hızlandırır ve osteoblastik aktiviteyi de artırır (40). Kompresif ve gerici kuvvetlerle oluşan stres kemik yapımını uyarmaktadır.

Elektrik alanı: Elektromanyetik uyarı gecikmiş kaynamama ve kaynamama olgularında %64 ile %85 arasında değişen oranda kırık iyileşmesini olumlu etkilediği çalışmalarda gösterilmiştir (95).

Kemik grefti: Kullanılan kemik greftinin özelliğine göre osteojenik, osteoindüktif ve osteokondüktif etkilerle iyileşmeyi hızlandırdıkları ve kaynamayı sağladıkları bilinmektedir (23).

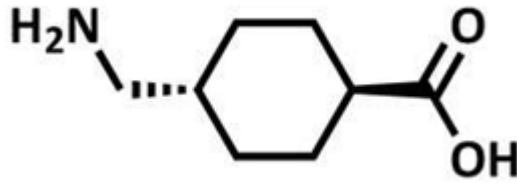
Ultrason: Düşük intensite sinyalli ultrasonun iyileşme süresini kısalttığı bildirilmiştir. Düşük intensitedeki ultrason sinyalleri mekanik etkilerle kırık iyileşmesini arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (96,97).

Demineralize kemik matriksi: Osteoindüktif ve osteokondüktif etkileri mevcuttur (23). Demineralize kemik matriksi hızlı bir şekilde yeniden damarlanır ve otolog kemik iliği için iyi bir taşıyıcıdır.

Demineralize kemik matriksinin biyolojik aktivitesi, ekstrasellüler matrikste bulunan proteinler ve büyüme faktörleri ile olur. Demineralize kemik matriksinin osteoindüktif kapasitesi; kemiğin işlenmesi, saklama şekli, sterilizasyon yöntemi ve donöre göre değişebilir (98).

ANTİFİBRİNOLİTİK İLAÇLARDAN TRANEKSAMİK ASİT

Traneksamik asit (TA) sentetik antifibrinolitikdir ve ilk kez antifibrinolitik etkisi 1960'larda bulunmuştur ve ilk bilimsel yayın menstrüel kanama kontrolü için 1968 yılında yapılan yayındır (99) (Şekil 10).



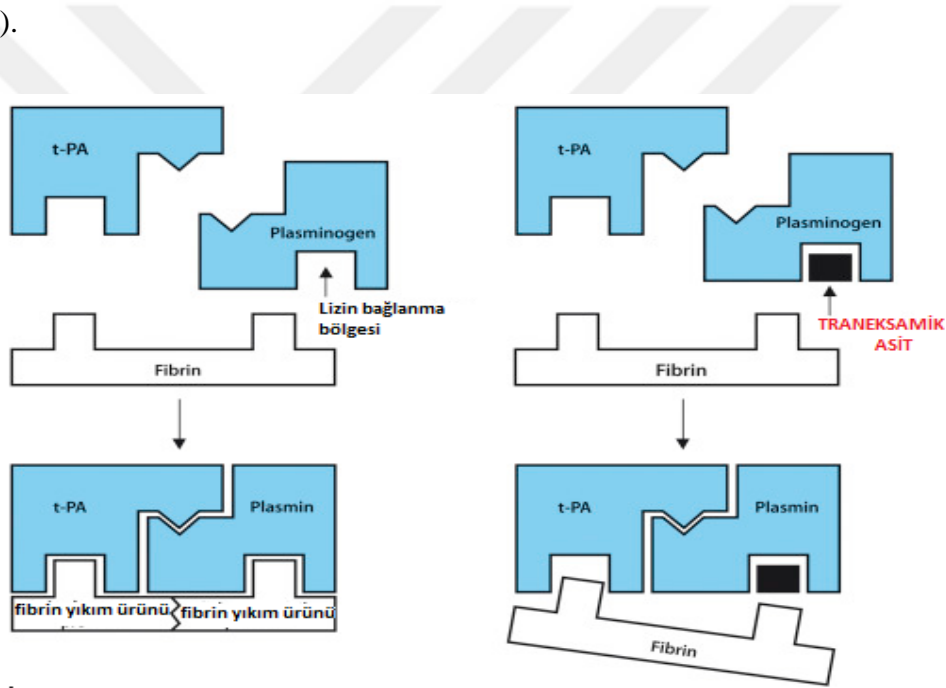
Şekil 10. Traneksamik asitin kimyasal yapısı (100)

1970' li yıllarda pediatrik üriner trakt cerrahileri, rüptüre intrakraniyal anevrizmaları, oral cerrahiler, jinekolojik cerrahiler, herediter anjiyoödem tedavisi, üst gastrointestinal hemorajileri ve travmatik hifema nedenli kanamaların kontrolü için klinik endikasyonları belirlenmiştir (101).

Plazmin inhibitör etkisi güçlüdür. Traneksamik asit aynı özellikleri taşıyan aminokaproik asitten 10 kat daha güçlü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (102) Trombosit sayısı, fonksiyonları, intrinsek ve ekstrinsek koagülasyon faktörleri üzerine etkisi yoktur. Traneksamik asit metabolize olmaz, aktif forma dönüşmez ve renal yolla vücuttan elemine olur. Renal yetmezlik durumlarında doz ayarlaması gerekmektedir (103). Fibrinolyze bağlı kanamalı durumların profilaktik tedavilerinde kullanılır. Oral yolla hızlı absorbe olup ve 2-3 saatte kanda maksimum konsantrasyona ulaşır. İntravenöz uygulamalarda uygulama sonrası maksimum konsantrasyona ulaşır. Yarı ömrü 3 saattir. Topikal olarakta

kullanılmaktadır (100,104,105). Erişkinlerde 24 saatte maksimum 2-4 gr, 2-3 kez intravenöz yolla uygulanabilmektedir. Çocuklarda 20 mg/kg/gün dozunda uygulanır ve intravenöz enjeksiyonlar yavaş yapılmalıdır. İlacın biyoyararlanımı gıdalardan etkilenmez (104,105). Dağılımın büyük çoğunluğu ekstrasellülerdir. Plazma proteinlerine çok az bağlanır ve %3 oranında plazminojene bağlanır. Traneksamik asit kan-beyin bariyerini aşar, sinovyal sıvıya, sinovyal zara, plasentaya ve anne sütüne geçer (103,106).

Plazminojen veya aktif formu olan plazminle geri dönüşümlü kompleksler oluşturmaktadır. Plazminojenin lizin bağlanma bölgesine traneksamik asit birleşir ve plazminojenin yeri değişir veya aktif formu olan plazmin de yer değiştirerek fibrin yüzeyinden uzaklaşır (Şekil 11). Plazminojenin lizin bağlama bölgesininin fibrine bağlanmasını bloke ederek plazminojenin aktif forma dönüşümü engellenir ve fibrinoliz bloke edilmiş olur (107,108).



Şekil 11. Traneksamik asit etki mekanizması

Traneksamik asit yaygın damar içi pıhtılaşmada ve ileri evre böbrek yetmezliğinde kontraendikedir. Traneksamik asitin yan etkisi olarak bacaklarda kramp, kusma, diyare gibi gastrointestinal şikayetler, bulanık görme gibi görme bozuklukları, derin ven trombozu, pulmoner emboli gibi tromboembolik olaylar görülebilmektedir. Hızlı intravenöz uygulama yapıldığında nadiren hipotansiyon ve baş dönmesi görülebilmektedir. Heparin, kumarin türevleri, salisilatlar veya antiagreganlarla birlikte kullanıldığında traneksamik asitin etkisini diğer antifibrinolitikler gibi azalabilmektedir (103,106,109).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu deneysel çalışmada transemik asitin antienflamatuar ve hematom miktarını azaltıcı etkisi nedeniyle kırık kaynaması üzerinde oluşabilecek etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Bu amaçla 42 adet Sprague-Dawley cinsi rat Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma laboratuvarından elde edildi. Haziran 2017 tarihinde proje onaya sunulurken Ek-1’de yer alan 30/06/2017 tarih 2017/18 sayılı etik kurul izni alındı.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma laboratuvarından Sprague-Dawley tipi ratlar 11-13 haftalıktan büyük olacak şekilde seçildi. Tüm ratların aynı cinsiyette olmasına dikkat edilerek hepsi erkek olacak şekilde seçildi. Hiçbirinde başka bir hastalığı olmadığı çalışmadan önce 1 ay izlenerek teyid edildi. Tüm ratların ağırlıkları 280-310 gr arasında değişmekteydi. Çalışmada ratlara herhangi bir diyet kısıtlaması uygulanmadı. Kuru rat yemi ile beslendi. Tüm ratlar gece ve gündüz farkı olmaksızın normal oda ısısında muhafaza edildiler. Güneş ışığı kısıtlaması uygulanmadı. Tüm deneysel çalışmalar Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarında yürütüldü. Deney sonrası histopatolojik incelemeler, radyolojik incelemeler ve istatistiksel çalışmalar yine Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde yürütüldü.

Deney grupları randomize olarak seçilmiş her biri 14’erli 3 grup oluşturuldu. Bu 3 gruptan da sonra radyolojik ve histolojik inceleme için sakrafikasyon zamanlarına göre 7’şerli 6 alt grup oluşturuldu (Tablo 2).

Tablo 2. Deney grupları.

Gruplar		Sakrefikasyon zamanı (Radyolojik ve Histolojik inceleme için)
Grup K1 (n=7)	Kontrol (n=14)	14. günde
Grup K2 (n=7)		21.günde
Grup L1 (n=7)	Lokal Traneksamik asit uygulanan (n=14)	14. günde
Grup L2 (n=7)		21.günde
Grup I1 (n=7)	İntravenöz Traneksamik asit uygulanan (n=14)	14. günde
Grup I2 (n=7)		21.günde

Deneyel Çalışma Modeli

Deneyin ilk günü tüm ratlara (n=42) tibia kırık modeli oluşturmak üzere; 50-75 mg/kg Ketamin HCL (Ketalar®, Pfizer-USA) ve 5-10mg/kg Xylazine (Rompun®, Bayer-Almanya) intramüsküler verilerek anestezi uygulandı. Sonrasında her ratın sağ crurisine yönelik traş makinası yardımıyla tüylerden arındırıldı. (Şekil 12) Betadine scrub (10 % Povidoneiodine, Merkez-Türkiye) solüsyonu ile antisepsi sağlanarak sağ alt ekstremitte steril sahada kalacak şekilde örtünme sağlandı. (Şekil 13) 10mg/kg Sefazolin Na (Sefazol ®, Mustafa Nevzat İlaç San.-Türkiye) preoperatif antibiyotik profilaksisi olarak intramüsküler zerk edildi. Tibia anterolateralinden longitudinal olarak cilt, cilt altı ve fasya 15 numara bisturi ile kesilerek tibia diyafizinin ortasına ulaşıldı. Tibia orta 1/3 diyafiz yumuşak dokudan korunarak kesici motor (Şekil 14,15) yardımıyla transvers kırık oluşturuldu. Kırık hattından 1 adet 0,6 mm'lik Kirschner (K) teli proksimalden distale doğru gönderilerek tibia distalinden çıkartıldı. Kırık hattı redükte edilerek motor yardımıyla K teli distalden kırığın proksimaline gönderildi. Intramedüller tespit tamamlandıktan sonra K teli distalden tel kesici yardımıyla kesildi. Tüm ratlarda yara kapama işlemi yapıldı. Betadine scrub (10% Povidoneiodine, Merkez-Türkiye) ile silinerek yara pansumanı yapıldı.



Şekil 12. Sağ alt ekstremitesine traş uygulanan rat



Şekil 13. Betadine Scrub ile antisepsis



Şekil 14. Kesici motor Synthes®



Şekil 15. Kesici motor yardımı ile transver kırık oluşturulması

Çalışma protokolü olarak tibia kırık modeli oluşturulan Grup K1 ve Grup K2'deki ratlar kontrol grubu olarak belirlendi. Grup L1 ve Grup L2'deki ratların kırık bölgesine 50 mg/kg lokal olarak traneksamik asit uygulandı, Grup I1 ve Grup I2'deki ratların kuyruk venlerinden 50 mg/kg intravenöz olarak traneksamik asit uygulandı.

Çalışmanın 2. gününde Grup K2, L2, I1 ve Grup I2'den 1'er rat olmak üzere toplam 4 rat ex oldu. Ex olan ratların yerine çalışmaya yeni rat ilave edilmedi.

Çalışmanın 1. ve 3. gününde radyoloji laboratuvarında tüm gruplardaki ratların hematoma hacminin değerlendirilmesi için USG'leri çekildi. Çalışmanın 14. gününde kırık iyileşmesinin değerlendirilmesi için Grup K1, Grup L1 ve Grup I1'teki ratların, 21. günde ise Grup K2, Grup L2 ve Grup I2'deki ratların mamografi cihazı yardımıyla 50 mg/kg Ketamin HCL (Ketalar®, Pfizer-USA) ile yapılan anestezi altında direkt radyografileri çekildi. Çekimlerin tamamlanmasından sonra ratlar anestezi altında iken servikal dislokasyon+açık pnömotoraks oluşturularak sakrifiye edildi. Ratlar sakrifiye edildikten sonra femur orta 1/3ten diseke edilerek alt ekstremitenin distaline ait piyesler histolojik inceleme için %10 formaldehit içerisinde Patoloji Anabilim Dalı'na teslim edildi. Tıbbi Patoloji A.D da kırık kaynamasının histolojik evrelemesi yapıldı.

Radyolojik İnceleme

Tüm ratlara anestezi altında cerrahi sonrası 1.ve 3. günde çalışma gruplarından habersiz bir radyolog tarafından cerrahi sahadaki hematoma hacimleri USG yardımı ile ölçüldü. Çalışmanın 2. gününde Grup K2, L2, I1 ve Grup I2'den 1'er rat olmak üzere toplam 4 rat

ex olduğu için postoperatif 3. günde 4 ratın ultrasonografi (USG) ile hematoma hacmi ölçülemedi. Tüm ratlara anestezi altında tek yönlü tibia radyografileri çekilmiş olup bu radyografiler çalışma gruplarından habersiz bir radyolog tarafından önceden belirlenen radyografik skorlama sistemine göre derecelendirilmiştir. Bu skorlama sistemi kemik formasyonu, kaynama ve yeniden şekillenme derecesini numerik olarak değerlendirmektedir. Skorlama sisteminde her 3 parametreden alınan puanlar toplanarak her rattaki kırığın toplam puanı hesaplanmıştır (Tablo 3)(110).

Kemik formasyonu 0 ile 4 puan aralığında puanlanarak değerlendirilmiştir. Buna göre kırık hattındaki tüm aralığın kemik ile tamamen dolmuş olması 4 puan, defektin % 75'inin dolması 3 puan almaktadır. Eğer kırık hattının %50'si dolmuşsa 2 puan, % 25'i dolmuşsa 1 puan ve hiç kemik formasyonu yok ise 0 puan almaktadır.

Kaynamanın değerlendirilmesinde kırık hattının tam hat olarak izlenmesi 0 puan üzerinden, kısmi olarak izlenmesi 2 puan ve kırık hattının görülememesi 4 puan olarak değerlendirilmiştir.

Remodelizasyonun değerlendirilmesinde kortekste remodelizasyonun görülmemesi 0 puan almaktadır, sadece intramedüller kanalın remodelize olduğunun görülmesi 2 puan ve tam bir remodelizasyon ise 4 puan olarak değerlendirilmiştir (110)

Tablo 3. Radyolojik skorlama sistemi (Lane ve Harvinder) (110)

KEMİK FORMASYONU		PUAN
a	Kemik formasyonu yok	0
b	Defektin % 25'ini kaplayan kemik formasyonu	1
c	Defektin % 50'sini kaplayan kemik formasyonu	2
d	Defektin % 75'ini kaplayan kemik formasyonu	3
e	Defektin tamamının kemik formasyonu ile dolması	4
KAYNAMA		
a	Tam kırık hattının izlenmesi	0
b	Kısmi kırık hattının izlenmesi	2
c	Kırık hattının izlenememesi	4
REMODELİZASYON		
a	Remodelizasyon yok	0
b	İntramedüller kanalın remodelizasyonu	2
c	Korteksin tam remodelizasyonu	4

Histopatolojik İnceleme

Tibia piyesleri 15 gün süre boyunca % 15 oranında formik asit çözeltisinde bekletilerek dekalsifiye edildi. Patoloji laboratuvarında kırık alanından transvers kesitler alındı. Sonrasında her rat piyesi için üçer örnek parafine bloklara yatırıldı ve 6 µm kalınlığında kesitler alındı. Bu inceleme ışık mikroskopu ile 10X büyütmede parafinde hazırlanıp H&E boyaması sonrası hazırlanan preparatlar çalışma gruplarını bilmeyen bir patolog tarafından önceden belirlediğimiz 4 puanlık puanlama sistemi ile değerlendirildi (111).

Allen ve ark. (111) tarafından tanımlanan histopatolojik sınıflamada fibröz kaynama yokluğu mevcutsa 0 puan, kallustaki inkomplete kırık kaynakla fibröz elemanlar mevcutsa 1 puan üzerinden değerlendirildi. Tam bir kırık kaynakla birlikte kırık parçalarını birleştiren hyalin kırık köprüsü mevcutsa 2 puan aldı. Eğer inkomplet kemik kaynama ile bir miktar kırık kallus içeriyorsa 3 puan ve tam kemik kaynama mevcutsa 4 puan verildi (Tablo 4).

Tablo 4. Histopatolojik sınıflama (Allen ve ark) (111)

HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMA	PUAN
Tam kemik kaynama	4
İnkomplet kemik kaynamayla beraber kırık kallus mevcudiyeti	3
Tam kırık kaynakla hyalin kırık köprüsü ile oluşmuş	2
İnkomplet kırık kaynakla beraber fibröz elemanlar mevcudiyeti	1
Fibröz kaynama yokluğu	0

İstatistiksel Analiz

Sonuçlar sayı ve yüzde (%) olarak gösterildi. Niceliksel verilerin normal dağılıma uygunluğu Tek Örneklem Kolmogorov Smirnov test ile incelendi. Gruplar (Kontrol, Lokal, IV) arasında niceliksel değerlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı, gruplar arasında farklılık saptandığında bunun hangi gruplar arasında olduğunu belirlemede Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel analizler T.Ü. Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalında SPSS 20.0 (Lisans No: 10240642) paket programı kullanılarak yapıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınır değeri olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 42 rat dahil edildi (Tablo 2). Deney sürecinde cerrahi uygulama sonrası ikinci günde Grup K2, L2, I1 ve Grup I2'den 1'er rat olmak üzere toplam 4 rat öldüğü için çalışma 38 rat ile tamamlandı. Gruplardaki rat sayıları Grup K2, L2, I1 ve Grup I2'den 6 olarak diğer gruplarda 7 olarak belirlendi. Bu sayılar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar verdiği için çalışmaya başka rat eklenmedi.

Tüm gruptaki ratlar radyolojik ve histolojik olarak incelendi.

RADYOLOJİK BULGULAR

1- USG ile Hematom Hacmi Değerlendirilmesi

Tüm gruplardaki ratların 1. ve 3. günlerde USG yardımı ile ölçülen kırık bölgesi hematom hacimleri ile 1.güne göre 3. günde oluşan rezorbsiyon oranları Tablo 5 ve Şekil 16'da gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan ratların USG yardımı ile ölçülen kırık bölgesi hematom hacimleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; postoperatif 1. günde ölçülen hematom hacimleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı bulunurken ($p=0,158$); postoperatif 3. günde ölçülen hematom hacimleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olduğu bulundu ($p=0,002$). Postoperatif 3. günde ölçülen hematom hacimleri gruplar arası varyasyon analiziyle incelendiğinde lokal olarak traneksamik asit uygulanan grupta (Grup L) postoperatif 3. günde ölçülen hematom hacimleri ortalamasının kontrol (Grup K) ve intravenöz olarak traneksamik asit uygulanan (Grup I) gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu (sırasıyla $p=0,048$; $p<0,001$), kontrol (Grup K) ve intravenöz

olarak traneksamik asit uygulanan (Grup I) grupların ise benzer olduğu bulundu ($p=0,060$) (Tablo 5, Şekil 16).

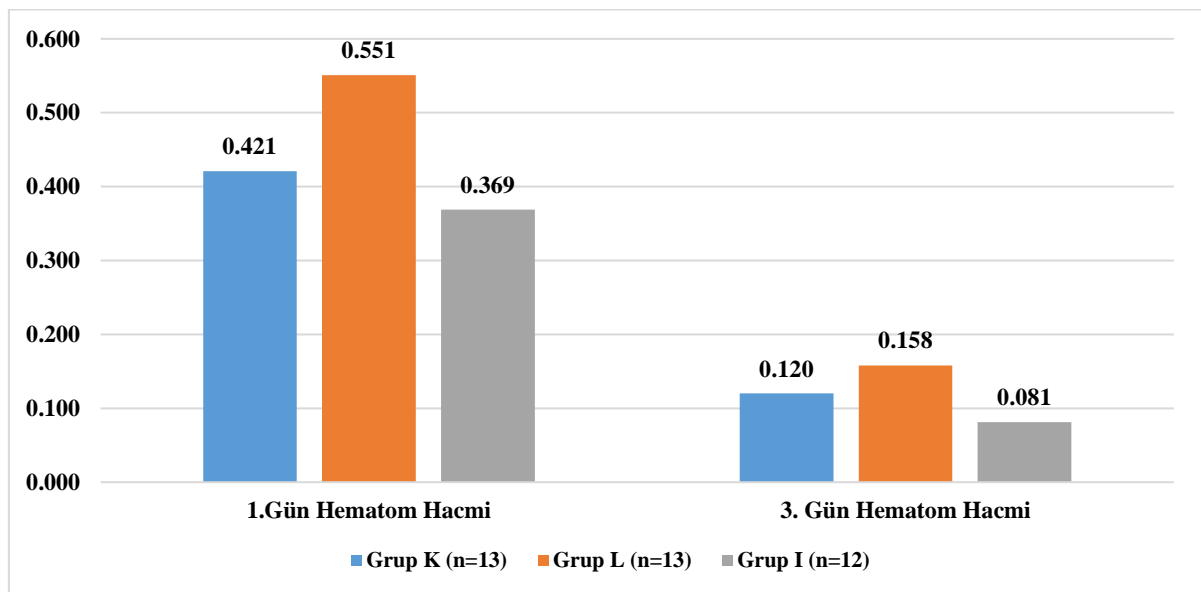
Çalışmaya katılan ratların 1.güne göre 3. gündeki hematoma rezorbsiyon oranları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farkın olmadığı bulundu ($p=0,239$)(Tablo 5).

Tablo 5. Kırık sahasındaki hematoma hacimleri

Gruplar		1.Gün Hematom Hacmi (mm ³)	3. Gün Hematom Hacmi (mm ³)	1. güne göre 3. gündeki rezorbsiyon oranları (%)
Kontrol Grubu (Grup K)	Ort±SS	0,421±0,20	0,120±0,05	64,56±27,8
	Min-Maks (n)	0,20-1,00 (n=13)	0,02-0,21 (n=13)	-8-95 (n=13)
Lokal Traneksamik Asit Uygulanan Grup (Grup L)	Ort±SS	0,551±0,51	0,158±0,05	61,01±17,6
	Min-Maks (n)	0,22-2,20 (n=13)	0,10-0,22 (n=13)	29-96 (n=13)
İntravenöz Traneksamik Asit Uygulanan Grup (Grup I)	Ort±SS	0,369±0,16	0,081±0,04	75,17±15,73
	Min-Maks (n)	0,25-0,83 (n=12)	0,02-0,15 (n=12)	46-93 (n=12)
p*		0,158	0,002**	0,239

* Kruskal Wallis, ** $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı.

Ort: ortalama, **SS:** standart sapma, **Min:** minimum, **Maks:** maksimum.



Şekil 16. Kırık sahasındaki hematoma hacimlerinin karşılaştırılması

Tablo 6. Sakrifikasyon zamanlarına göre oluşturulan gruplarının kırık sahasındaki hematom hacimlerinin değerleri

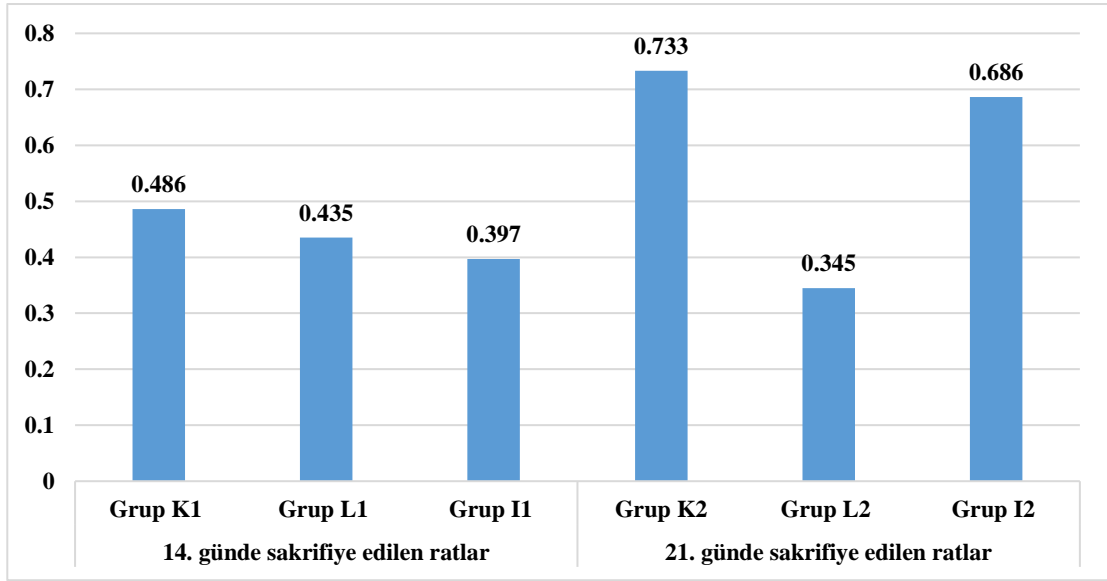
Gruplar		1.Gün Hematom Hacmi (mm ³)	3. Gün Hematom Hacmi (mm ³)
		Ort±SS	Ort±SS
14. günde Sakrifiye edilen ratlar	Grup K1 (n=7)	0,486±0,24	0,089±0,04
	Grup L1 (n=7)	0,435±0,14	0,143±0,04
	Grup I1 (n=6)	0,397±0,21	0,088±0,04
p*		0,302	0,029**
21. günde Sakrifiye edilen ratlar	Grup K2 (n=6)	0,345±0,92	0,155±0,05
	Grup L2 (n=6)	0,686±0,74	0,175±0,05
	Grup I2 (n=6)	0,341±0,07	0,074±0,04
p*		0,321	0,012**

* Kruskal Wallis, Mann Whitney U test, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı.

Ort: ortalama, **SS:** standart sapma, **Min:** minimum, **Maks:** maksimum.

Ratların postoperatif 1. günde USG ile kırık alanındaki hematom hacimlerinin değerlendirilmesinde; Grup K1'deki ratlarda 0,486±0,24 mm³, Grup K2'deki ratlarda 0,345±0,92 mm³, Grup L1'deki ratlarda 0,435±0,14 mm³, Grup L2'deki ratlarda 0,686±0,74 mm³, Grup I1' deki ratlarda 0,397±0,21 mm³, ve Grup I2' deki ratlarda 0,341±0,071 mm³ hacimde olduğu bulundu (Tablo 6).

Çalışmaya dahil edilen ratların postoperatif 1. günde USG yardımıyla ölçülen kırık bölgesi hematom hacimleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; 14. ve 21. günlerde sakrifiye edilen ratların gruplara göre ölçülen hematom hacimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı bulundu (sırasıyla; p=0,302;p=0,321) (Tablo 6, Şekil 17).

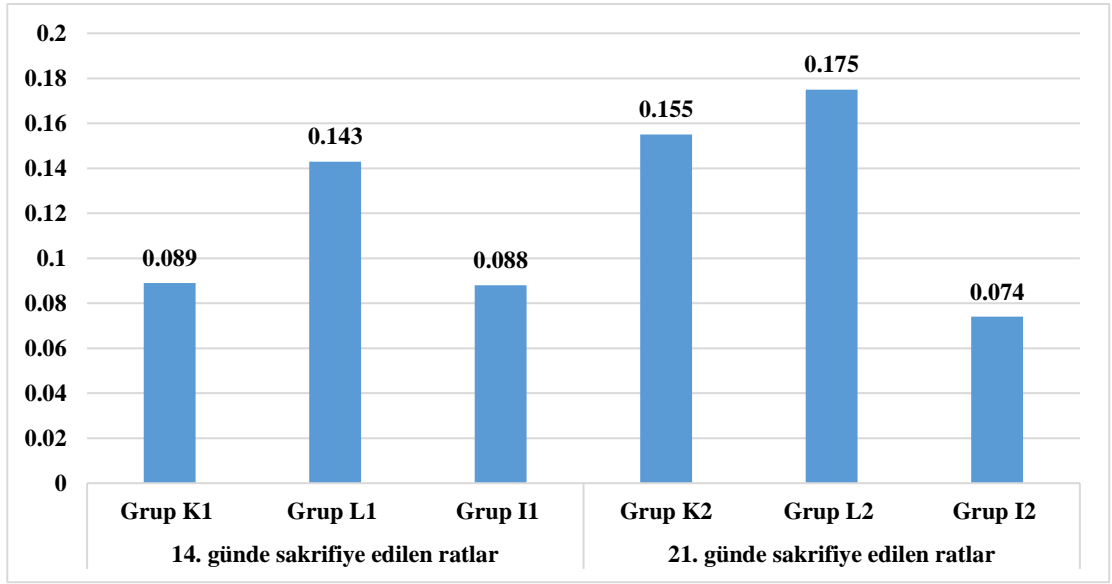


Şekil 17. Postoperatif 1. günde kırık sahasında ölçülen hematoma hacimlerinin karşılaştırılması

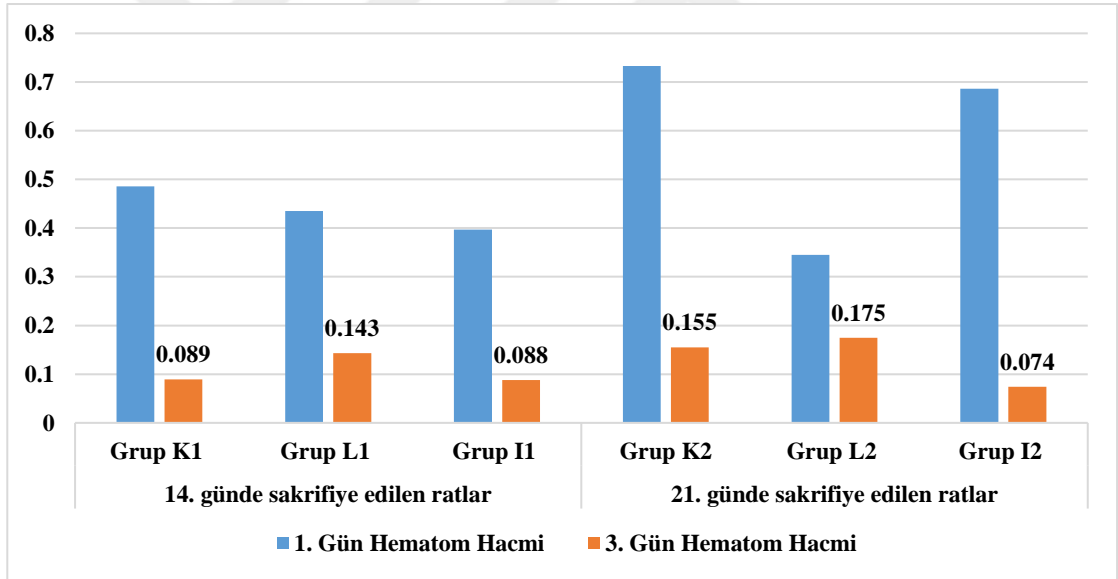
Ratların postoperatif 3. günde USG ile kırık alanındaki hematoma hacimlerinin değerlendirilmesinde; Grup K1'deki ratlarda $0,089 \pm 0,04 \text{ mm}^3$, Grup K2'deki ratlarda $0,155 \pm 0,05 \text{ mm}^3$, Grup L1'deki ratlarda $0,143 \pm 0,04 \text{ mm}^3$, Grup L2'deki ratlarda $0,175 \pm 0,05 \text{ mm}^3$, Grup I1'deki ratlarda $0,088 \pm 0,04 \text{ mm}^3$, ve Grup I2'deki ratlarda $0,074 \pm 0,04 \text{ mm}^3$ olduğu bulundu (Tablo 6).

Çalışmaya dahil edilen ratların postoperatif 3. günde USG yardımıyla ölçülen kırık bölgesi hematoma hacimleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; 14. günde sakrifiye edilen ratların (Grup K1, Grup L1 ve Grup I1) gruplara göre ölçülen hematoma hacimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olduğu ($p=0,029$) bulundu. Grup L1'de ölçülen hematoma hacimlerinin Grup K1 ve Grup I1'e göre anlamlı derecede yüksek olduğu (sırasıyla; $p=0,018$; $p=0,032$) bulunurken; Grup K1 ve Grup I1'in hematoma hacimlerini arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı ($p=0,886$) bulundu (Tablo 6).

Aynı şekilde 21. günde sakrifiye edilen (Grup K2, Grup L2 ve Grup I2) ratların da 3. günde USG yardımıyla ölçülen kırık bölgesi hematoma hacimleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olduğu ($p=0,012$) bulundu. Grup K2 ve Grup L2'de ölçülen hematoma hacimleri Grup I2'ye göre anlamlı derecede yüksek olduğu (sırasıyla; $p=0,016$; $p=0,010$), Grup K2 ve Grup L2'in hematoma hacimlerini arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı ($p=0,423$) bulundu (Tablo 6) (Şekil 18) (Şekil 19).

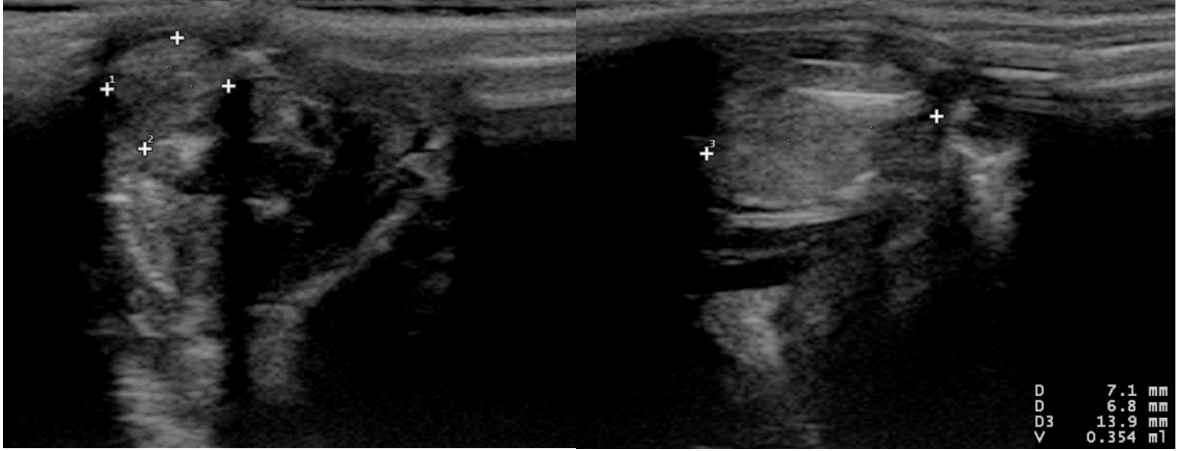


Şekil 18. Postoperatif 3. günde kırık sahasında ölçülen hematoma hacimlerinin karşılaştırılması

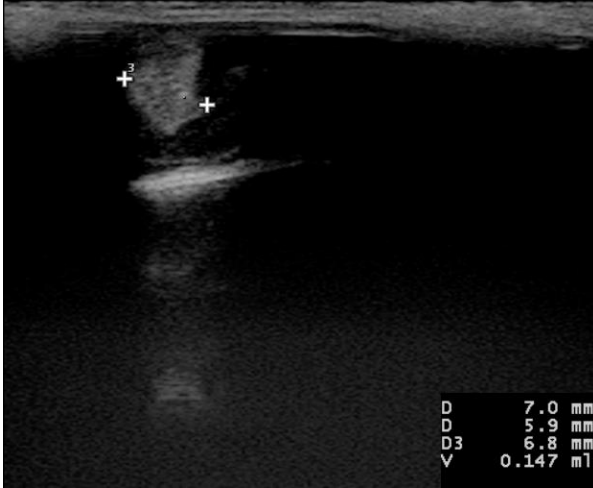


Şekil 19. Postoperatif 1 ve 3. günlerde kırık sahasında ölçülen hematoma hacimlerinin karşılaştırılması

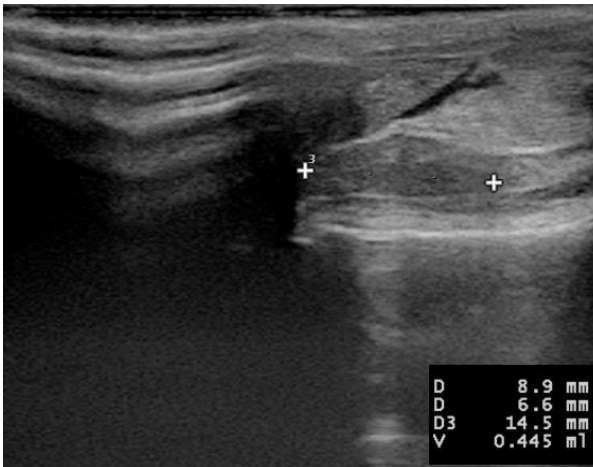
1-1 USG ile Hematom Hacmi Görüntülemesi



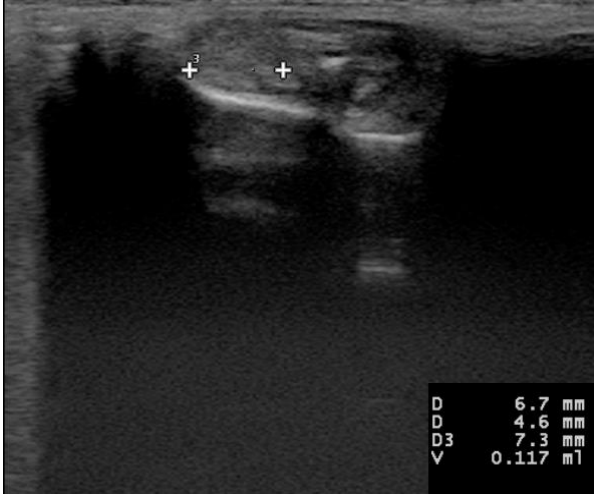
Şekil 20. Grup K1 Postoperatif 1. Gün USG



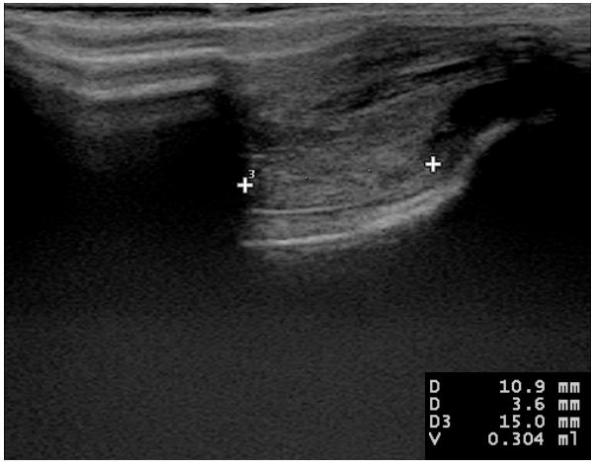
Şekil 21. Grup K1 Postoperatif 3. Gün USG



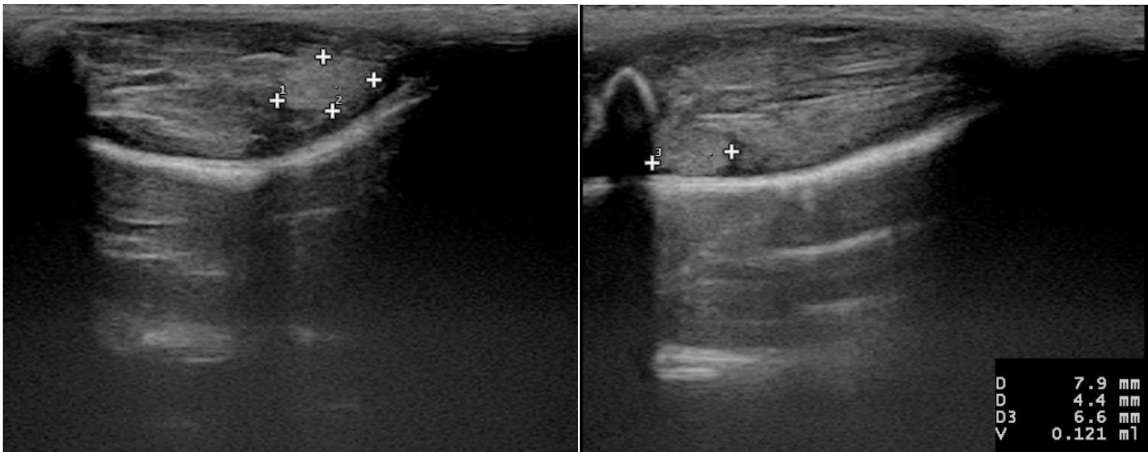
Şekil 22. Grup K2 Postoperatif 1. Gün USG



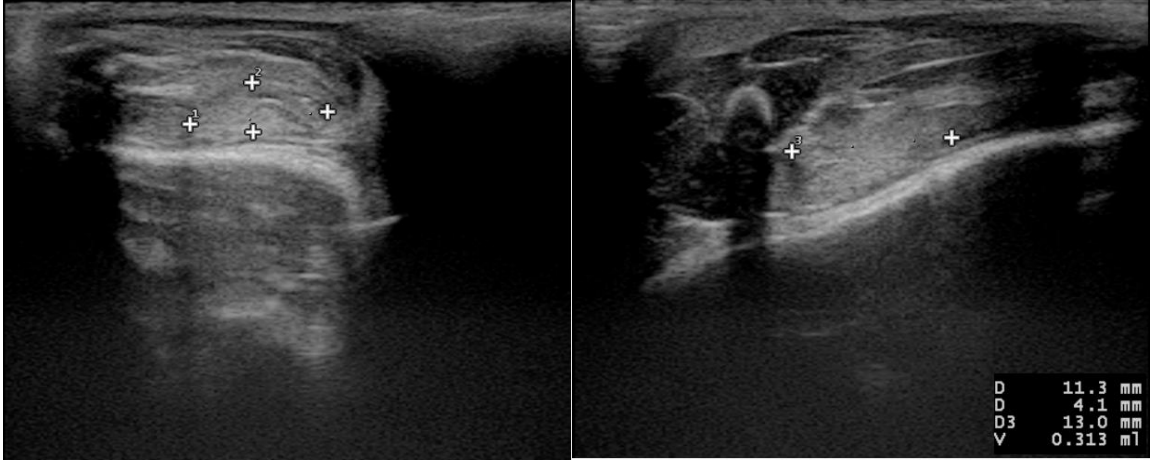
Şekil 23. Grup K2 Postoperatif 3. Gün USG



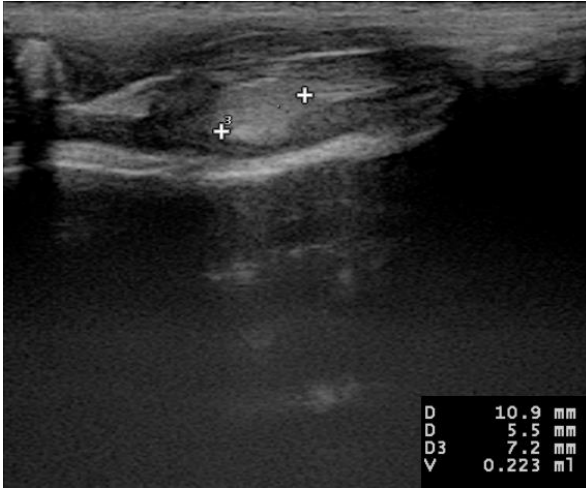
Şekil 24. Grup L1 Postoperatif 1. Gün USG



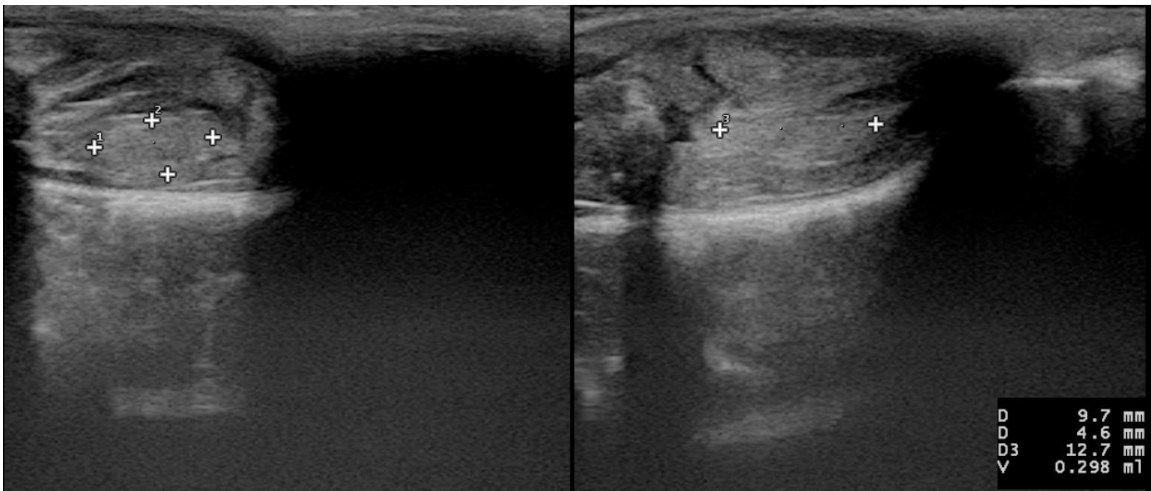
Şekil 25. Grup L1 Postoperatif 3. Gün USG



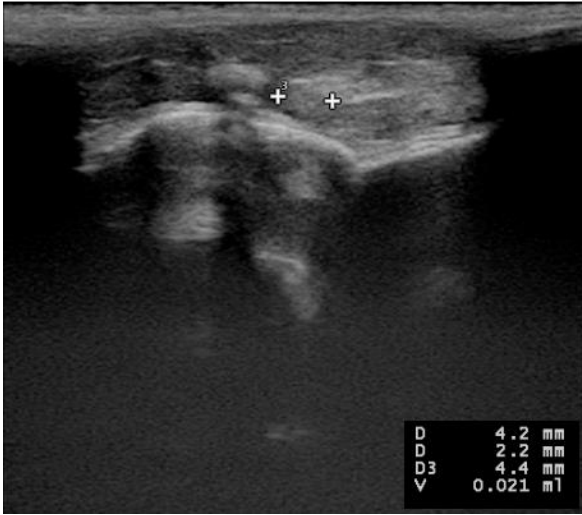
Şekil 26. Grup L2 Postoperatif 1. Gün USG



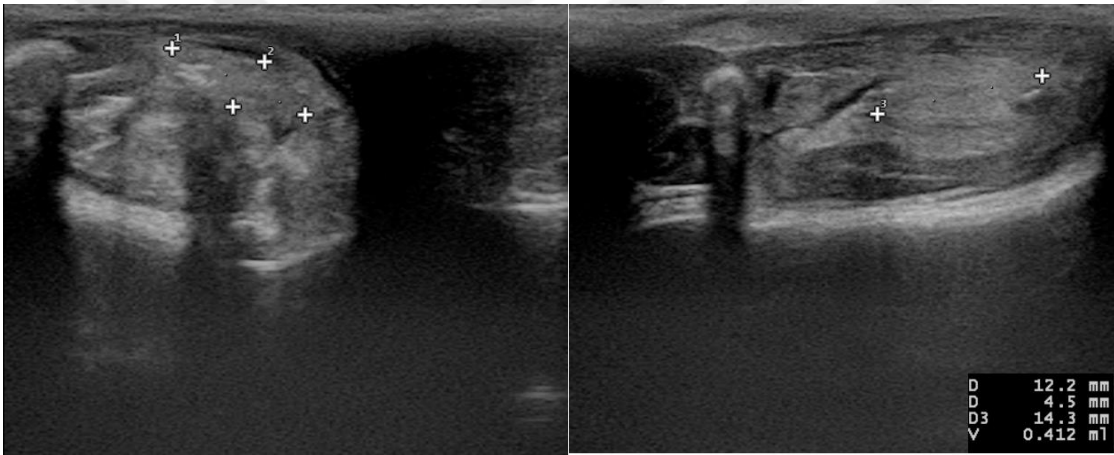
Şekil 27. Grup L2 Postoperatif 3. Gün USG



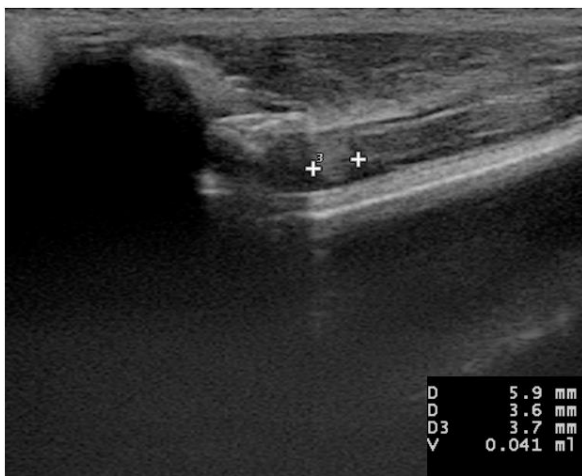
Şekil 28. Grup I1 Postoperatif 1. Gün USG



Şekil 29. Grup I1 Postoperatif 3. Gün USG



Şekil 30. Grup I2 Postoperatif 1. Gün USG



Şekil 31. Grup I2 Postoperatif 3. Gün USG

2-Radyografi ile Kırık İyileşmesinin Değerlendirilmesi

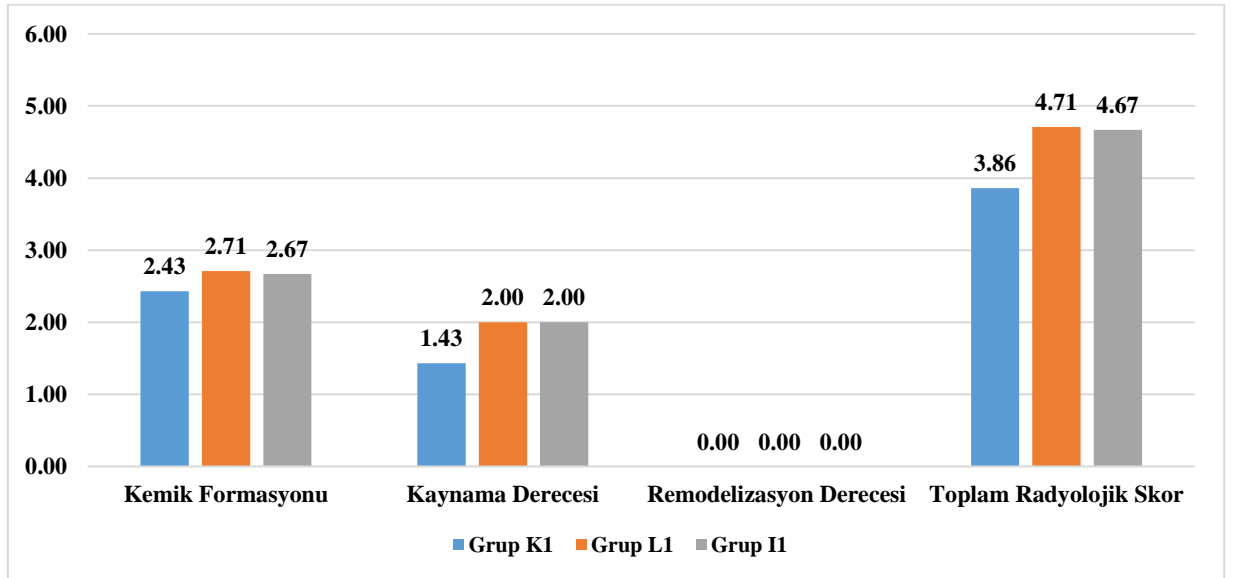
Çalışmaya katılan ratların 14. Gün sonundaki radyografi ile kırık iyileşmesinin değerlendirilmesi için bakılan radyolojik değerlendirme skorlarının ortalamaları Tablo 7’de gösterilmiştir.

Grupların 14. Gün sonunda radyolojik değerlendirme skorları ortalamaları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında; kemik formasyonu, kaynama derecesi, remodelizasyon derecesi ve toplam radyolojik skor ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı bulundu ($p>0,05$) (Tablo 7, Şekil 32).

Tablo 7. Gruplarının 14. gün sonundaki radyolojik değerlendirme skorlarının değerlendirilmesi

14.gün sonunda radyolojik değerlendirme skorları	Grup K1	Grup L1	Grup I1	p*
Kemik Formasyonu	2,43 ±1,27	2,71±0,48	2,67±0,81	0,941
Kaynama Derecesi	1,43±0,98	2±0	2±0	0,141
Remodelizasyon Derecesi	0±0	0±0	0±0	1,000
Toplam Radyolojik Skor	3,86±2,11	4,71±0,49	4,67±0,82	0,887

* Kikare test, $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı.



Şekil 32. Gruplarının 14. gün sonundaki radyolojik değerlendirme skorlarının değerlendirilmesi

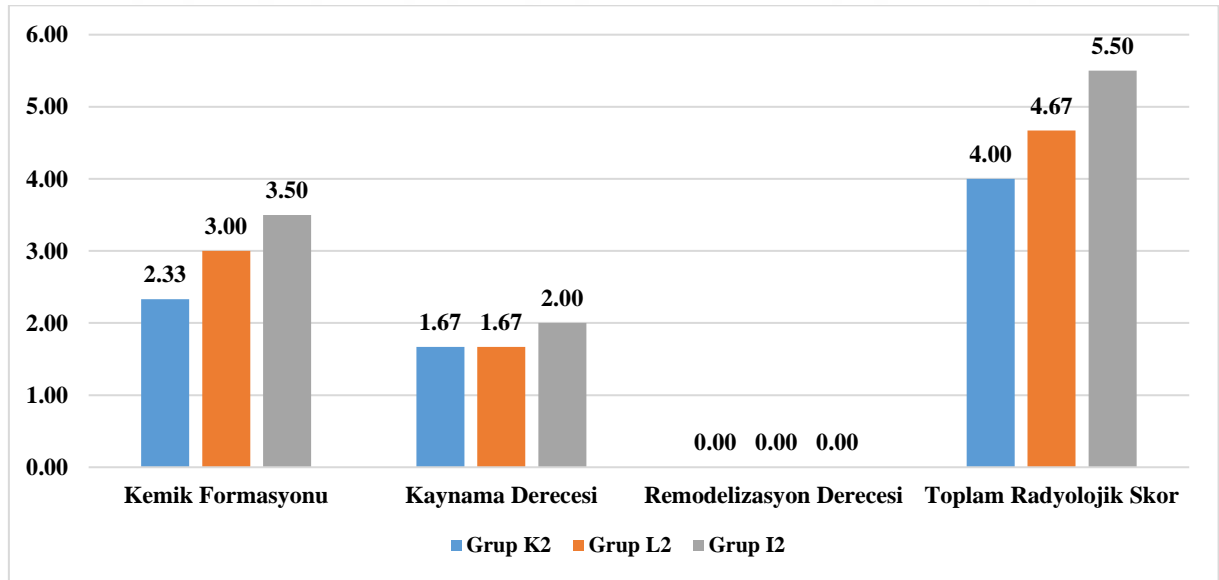
Çalışmaya katılan ratların 21. Gün sonundaki radyografi ile kırık iyileşmesinin değerlendirilmesi için bakılan radyolojik değerlendirme skorlarının ortalamaları Tablo 8’de gösterilmiştir.

Grupların 21. Gün sonunda radyolojik değerlendirme skorları ortalamaları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında; kemik formasyonu, kaynama derecesi, remodelizasyon derecesi ve toplam radyolojik skor ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı bulundu ($p>0,05$) (Tablo 8, Şekil 33).

Tablo 8. Gruplarının 21. gün sonundaki radyolojik değerlendirme skorlarının değerlendirilmesi

21.gün sonunda radyolojik değerlendirme skorları	Grup K2	Grup L2	Grup I2	p*
Kemik Formasyonu	2,33±1,36	3±1,26	3,5±0,55	0,237
Kaynama Derecesi	1,67±0,81	1,67±0,81	2±0	0,588
Remodelizasyon Derecesi	0±0	0±0	0±0	1,000
Toplam Radyolojik Skor	4,0±2,10	4,67±1,97	5,5±0,55	0,237

* Kikare test, $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı.



Şekil 33. Gruplarının 21. gün sonundaki radyolojik değerlendirme skorlarının değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan ratların 14. Gün sonundaki radyografi ile kırık iyileşmesinin değerlendirilmesi için bakılan radyolojik değerlendirme skorlarının dağılımları Tablo 9’da gösterilmiştir.

Grupların 14. Gün sonunda radyolojik değerlendirme skorlarının dağılımları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında; kemik formasyonu, kaynama derecesi, remodelizasyon derecesi ve toplam radyolojik skor dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı bulundu ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Gruplarının 14. gün sonundaki radyolojik değerlendirme skorlarının dağılımı

			Grup K1 (n=7)		Grup L1 (n=7)		Grup II (n=6)		p*
			n	%	n	%	n	%	
Kırık Formasyonu	0	Kemik formasyonu yok	1	14,3%	0	0,0%	0	0,0%	0,614
	1	Defektin % 25’ini kaplayan kemik formasyonu	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	2	Defektin % 50’sini kaplayan kemik formasyonu	2	28,6%	2	28,6%	3	50,0%	
	3	Defektin % 75’ini kaplayan kemik formasyonu	3	42,9%	5	71,4%	2	33,3%	
	4	Defektin tamamının kemik formasyonu ile dolması	1	14,3%	0	0,0%	1	16,7%	
Kaynama	0	Tam kırık hattının izlenmesi	2	28,6%	0	0,0%	0	0,0%	0,086
	2	Kısmi kırık hattının izlenmesi	5	71,4%	7	100,0%	6	100,0%	
	4	Kırık hattının izlenememesi	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
Remodelizasyon	0	Remodelizasyon yok	7	100,0%	7	100,0%	6	100,0%	1,000
	2	İntramedüller kanalın remodelizasyonu	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	4	Korteksin tam remodelizasyonu	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	

* Kikare test, $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı.

Çalışmaya katılan ratların 21. Gün sonundaki radyografi ile kırık iyileşmesinin değerlendirilmesi için bakılan radyolojik değerlendirme skorlarının dağılımları Tablo 10’de gösterilmiştir.

Grupların 21. Gün sonunda radyolojik değerlendirme skorlarının dağılımları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında; kemik formasyonu, kaynama derecesi, remodalizasyon derecesi ve toplam radyolojik skor dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı bulundu ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Gruplarının 21. gün sonundaki radyolojik değerlendirme skorlarının dağılımı

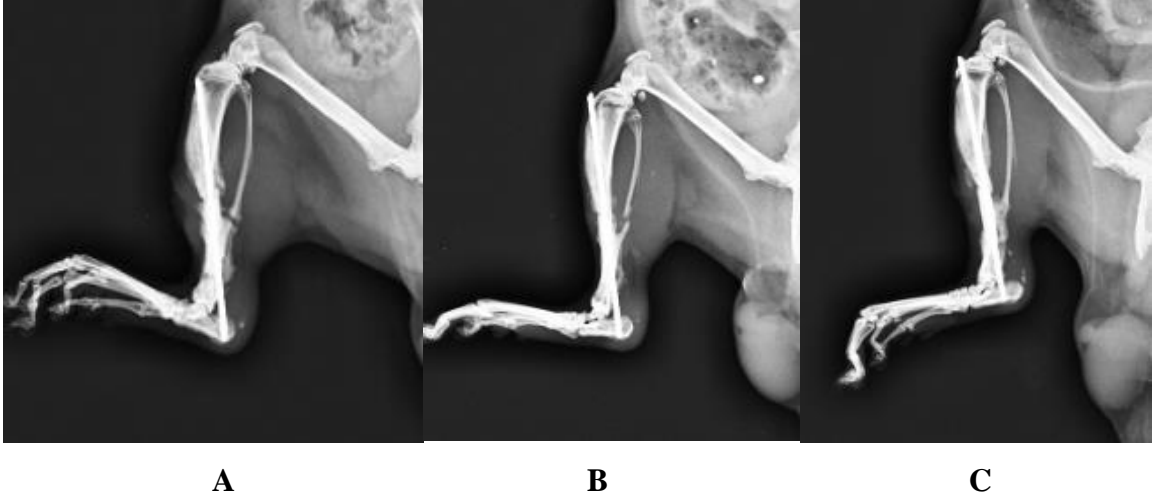
			Grup K2 (n=7)		Grup L2 (n=7)		Grup I2 (n=6)		p*
			n	%	n	%	n	%	
Kırık Formasyonu	0	Kemik formasyonu yok	1	16,7%	1	16,7%	0	0,0%	0,082
	1	Defektin % 25'ini kaplayan kemik formasyonu	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	2	Defektin % 50'sini kaplayan kemik formasyonu	2	33,3%	1	16,7%	0	0,0%	
	3	Defektin % 75'ini kaplayan kemik formasyonu	2	33,3%	1	16,7%	3	50,0%	
	4	Defektin tamamının kemik formasyonu ile dolması	1	16,7%	3	50,0%	3	50,0%	
Kaynama	0	Tam kırık hattının izlenmesi	1	16,7%	1	16,7%	0	0,0%	0,372
	2	Kısmi kırık hattının izlenmesi	5	83,3%	5	83,3%	6	100,0%	
	4	Kırık hattının izlenmemesi	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
Remodelizasyon	0	Remodelizasyon yok	6	100,0%	6	100,0%	6	100,0%	1,000
	2	İntramedüller kanalın remodelizasyonu	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	4	Korteksin tam remodelizasyonu	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	

* Kikare test, $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı.

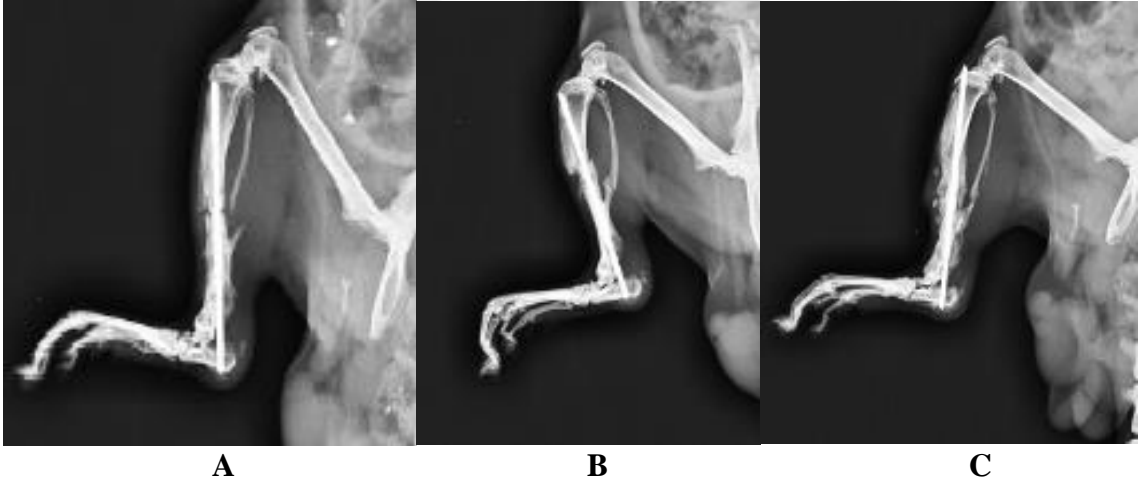
Tablo 11. Tüm ratların radyolojik kemik değerlendirme skorları

Gruplar	Kırık Formasyonu	Kaynama	Remodeling	Toplam	
Grup K1					
1	2	0	0	2	
2	0	0	0	0	nonunion
3	3	2	0	5	
4	2	2	0	4	
5	3	2	0	5	
6	3	2	0	5	
7	4	2	0	6	
Grup K2					
1	3	2	0	5	
2	2	2	0	4	
3	0	0	0	0	Ex
4	0	0	0	0	nonunion
5	4	2	0	6	
6	3	2	0	5	
7	2	2	0	4	
Grup L1					
1	3	2	0	5	
2	2	2	0	4	
3	3	2	0	5	
4	3	2	0	5	
5	3	2	0	5	
6	3	2	0	5	
7	2	2	0	4	
Grup L2					
1	4	2	0	6	
2	0	0	0	0	Ex
3	4	2	0	6	
4	3	2	0	5	
5	2	2	0	4	
6	4	2	0	6	
7	1	0	0	1	nonunion
Grup I1					
1	3	2	0	5	
2	4	2	0	6	
3	3	2	0	5	
4	0	0	0	0	Ex
5	2	2	0	4	
6	2	2	0	4	
7	2	2	0	4	
Grup I2					
1	4	2	0	6	
2	0	0	0	0	Ex
3	3	2	0	5	
4	4	2	0	6	
5	3	2	0	5	
6	3	2	0	5	
7	4	2	0	6	

2-1 Kırık İyileşmesinin Radyografik Görüntüleri



Şekil 34. Postoperatif 14. Gün grafileri A. Grup K1, B. Grup L1, C. Grup I1



Şekil 35. Postoperatif 21. Gün grafileri A. Grup K2, B. Grup L2, C. Grup I2

3- Histolojik Olarak Kırık İyileşmesinin Değerlendirilmesi

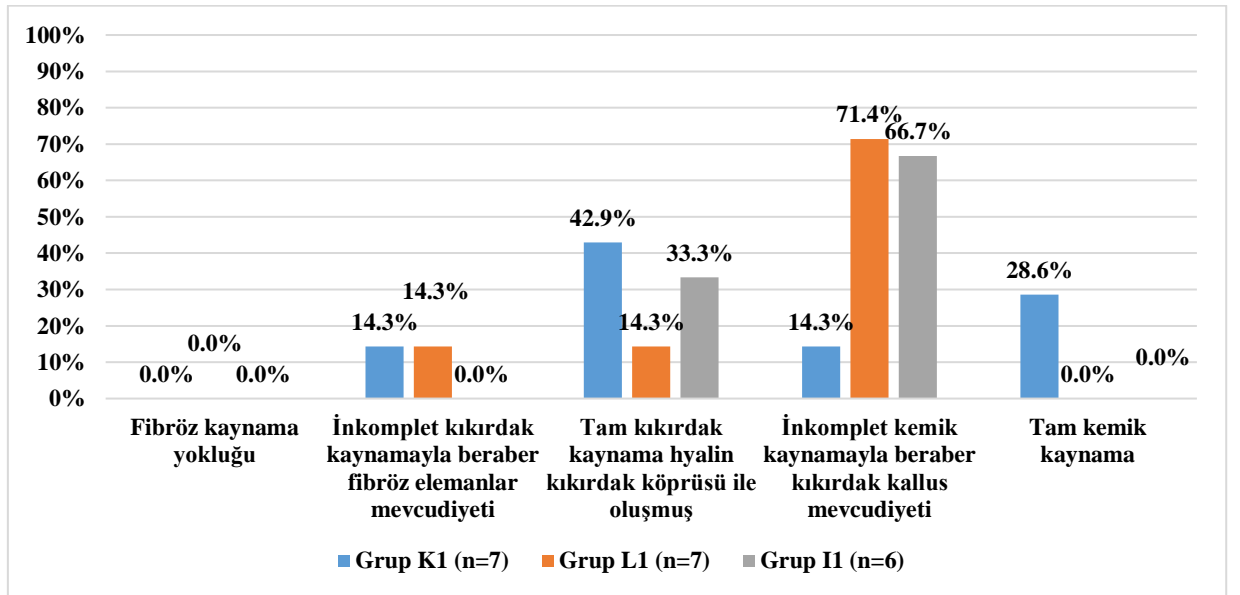
Çalışmaya katılan ratların 14. Gün sonundaki kemik iyileşmesinin histolojik skorlarının dağılımları Tablo 12’de gösterilmiştir.

Grupların 14. Gün sonunda kemik iyileşmesinin histolojik skorlarının dağılımları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farkın olmadığı bulundu (p=0,216) (Tablo 12, Şekil 36).

Tablo 12. Ratların 14. Gün sonundaki kemik iyileşmesinin histolojik skorlarının dağılımları

		Grup K1		Grup L1		Grup I1		P*
		(n=7)		(n=7)		(n=6)		
		n	%	N	%	n	%	
Fibröz kaynama yokluğu	0	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,216
İnkomplet kırık kaynakla beraber fibröz elemanlar mevcudiyeti	1	1	14,3%	1	14,3%	0	0,0%	
Tam kırık kaynakla hyalin kırık köprüsü ile oluşmuş	2	3	42,9%	1	14,3%	2	33,3%	
İnkomplet kemik kaynakla beraber kırık kallus mevcudiyeti	3	1	14,3%	5	71,4%	4	66,7%	
Tam kemik kaynama	4	2	28,6%	0	0,0%	0	0,0%	

* Kikare test, **p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı.



Şekil 36. Ratların 14. Gün sonundaki kemik iyileşmesinin histolojik skorlarının dağılımları

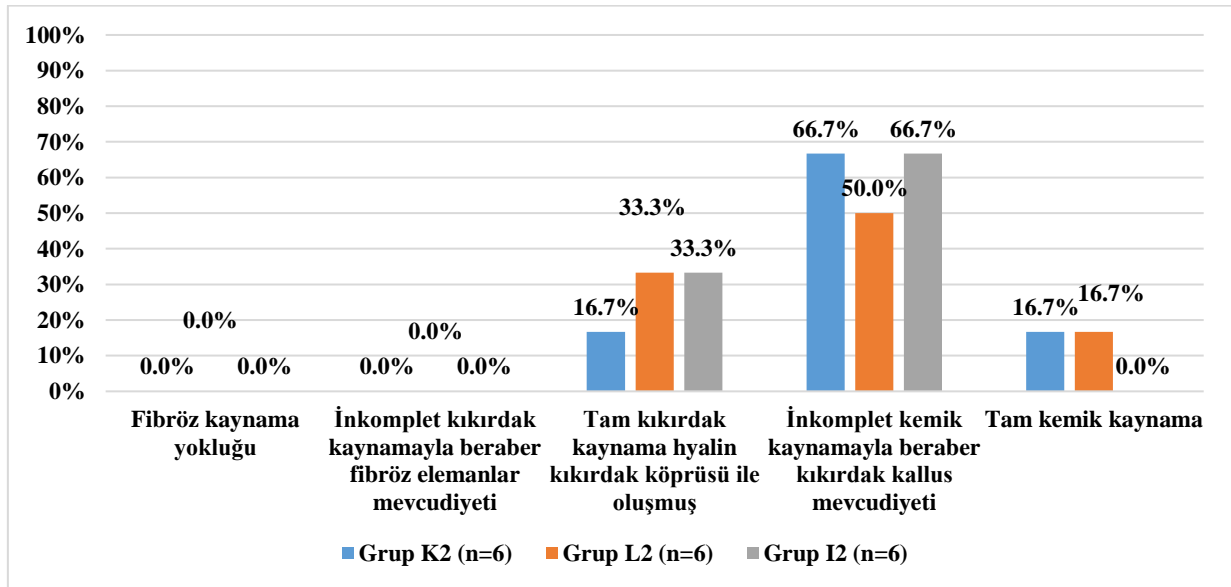
Çalışmaya katılan ratların 21. Gün sonundaki kemik iyileşmesinin histolojik skorlarının dağılımları Tablo 13'te gösterilmiştir.

Grupların 21. Gün sonunda kemik iyileşmesinin histolojik skorlarının dağılımları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farkın olmadığı bulundu ($p=0,519$) (Tablo13, Şekil 37).

Tablo 13. Ratların 21. Gün sonundaki kemik iyileşmesinin histolojik skorlarının dağılımları

		Grup K2		Grup L2		Grup I2		p*
		(n=6)		(n=6)		(n=6)		
		n	%	n	%	n	%	
Fibröz kaynama yokluğu	0	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,592
İnkomplet kırıldak kaynamayla beraber fibröz elemanlar mevcudiyeti	1	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
Tam kırıldak kaynama hyalin kırıldak köprüsü ile oluşmuş	2	1	16,7%	2	33,3%	2	33,3%	
İnkomplet kemik kaynamayla beraber kırıldak kallus mevcudiyeti	3	4	66,7%	3	50,0%	4	66,7%	
Tam kemik kaynama	4	1	16,7%	1	16,7%	0	0,0%	

* Kikare test, $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı.

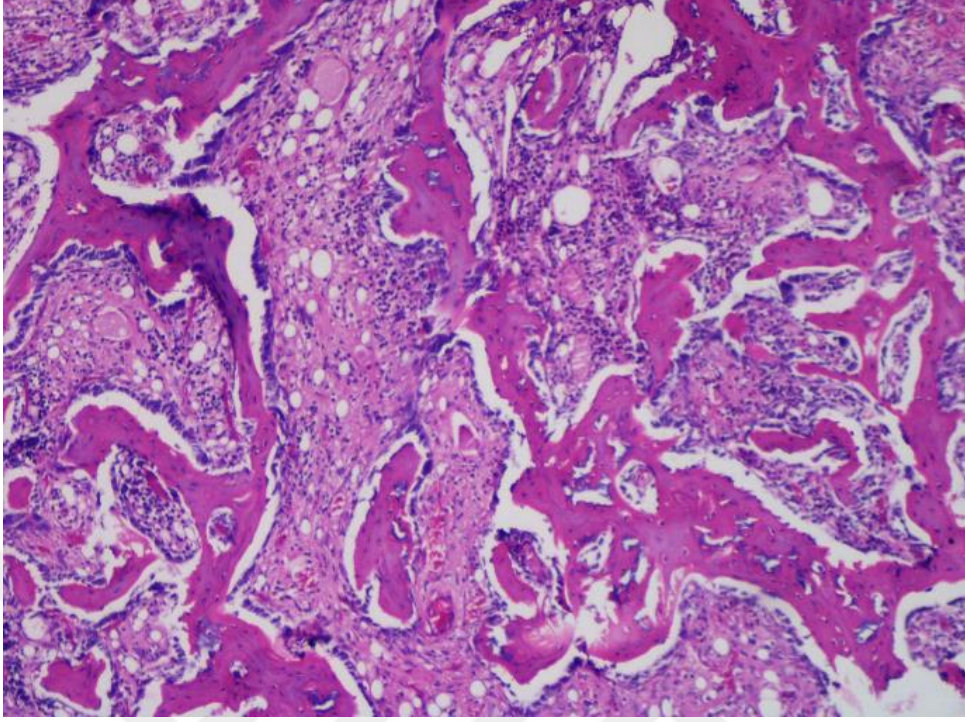


Şekil 37. Ratların 21. Gün sonundaki kemik iyileşmesinin histolojik skorlarının dağılımları

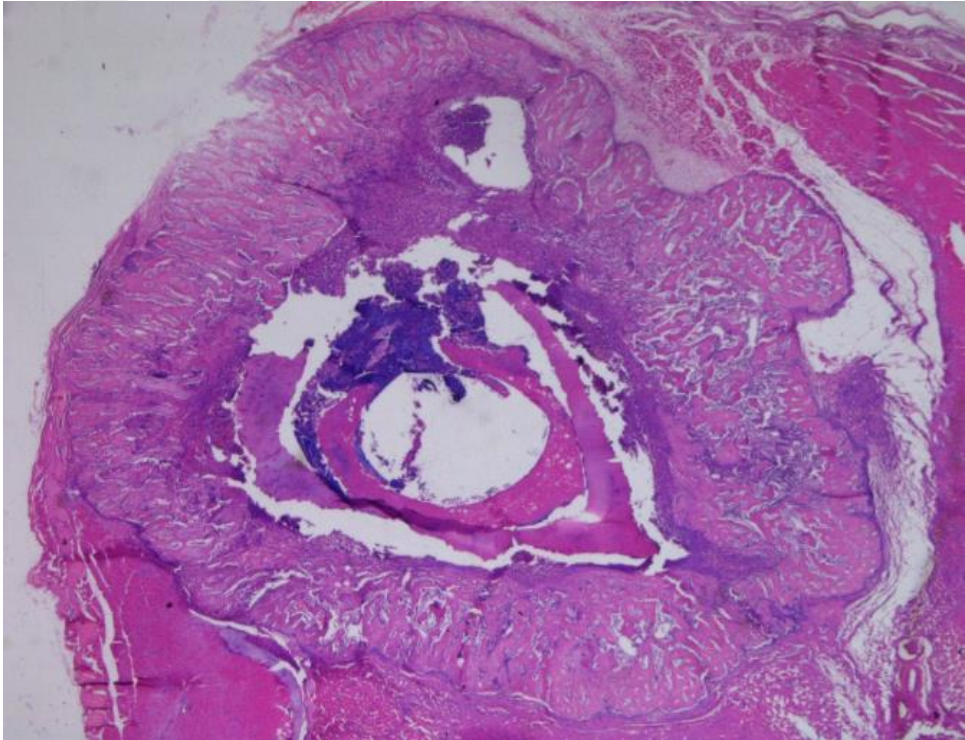
Tablo 14. Tüm ratların Histolojik değerlendirme skorları

Gruplar	Histolojik Evre	
Grup K1		
1	2	
2	2	non-union
3	1	
4	3	
5	2	
6	4	
7	4	
Grup K2		
1	3	
2	3	
3		ex
4	2	non-union
5	3	
6	4	
7	3	
Grup L1		
1	1	
2	2	
3	3	
4	3	
5	3	
6	3	
7	3	
Grup L2		
1	2	
2		ex
3	3	
4	2	
5	2	
6	4	
7	3	non-union
Grup I1		
1	3	
2	2	
3	3	
4		ex
5	2	
6	3	
7	3	
Grup I2		
1	3	
2		ex
3	2	
4	3	
5	3	
6	3	
7	2	

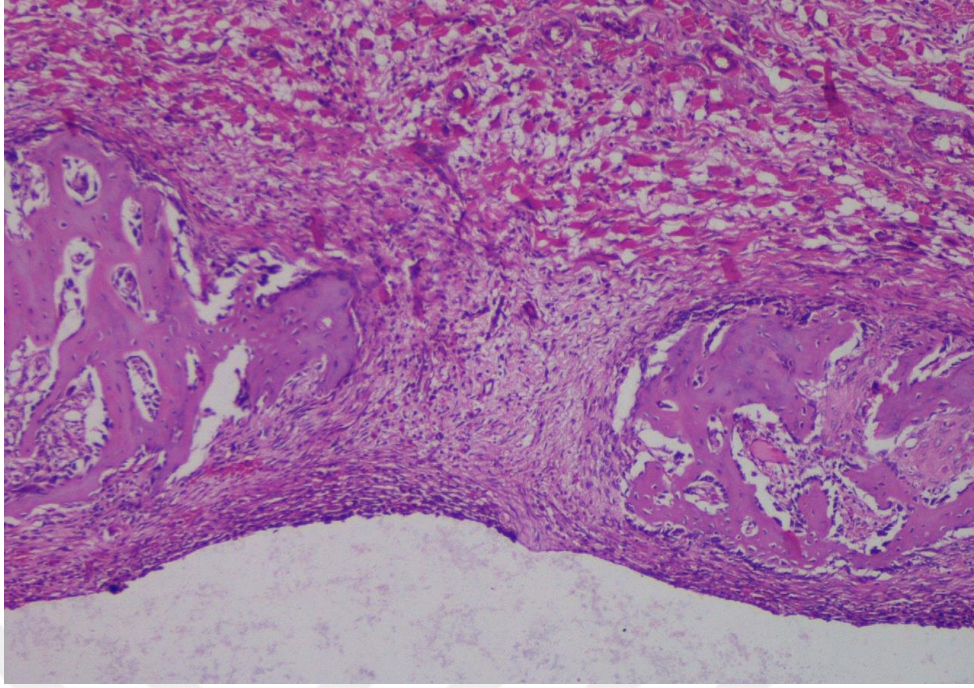
3- Kırık İyileşmesinin Histolojik Görüntüleri



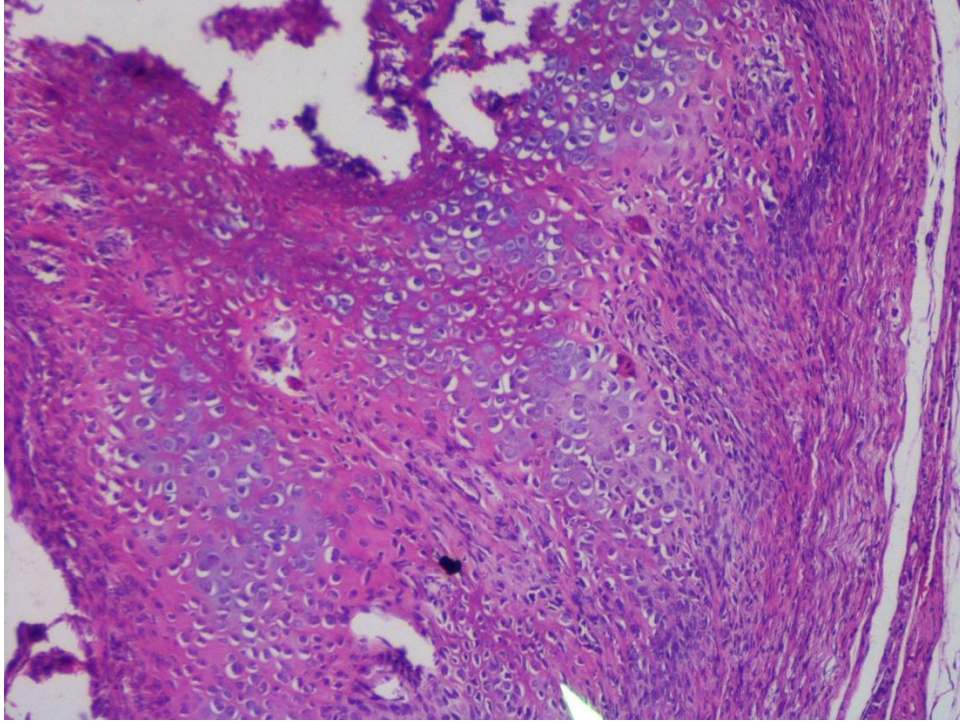
Şekil 38. K1 ratlarda 10X görüntüleme



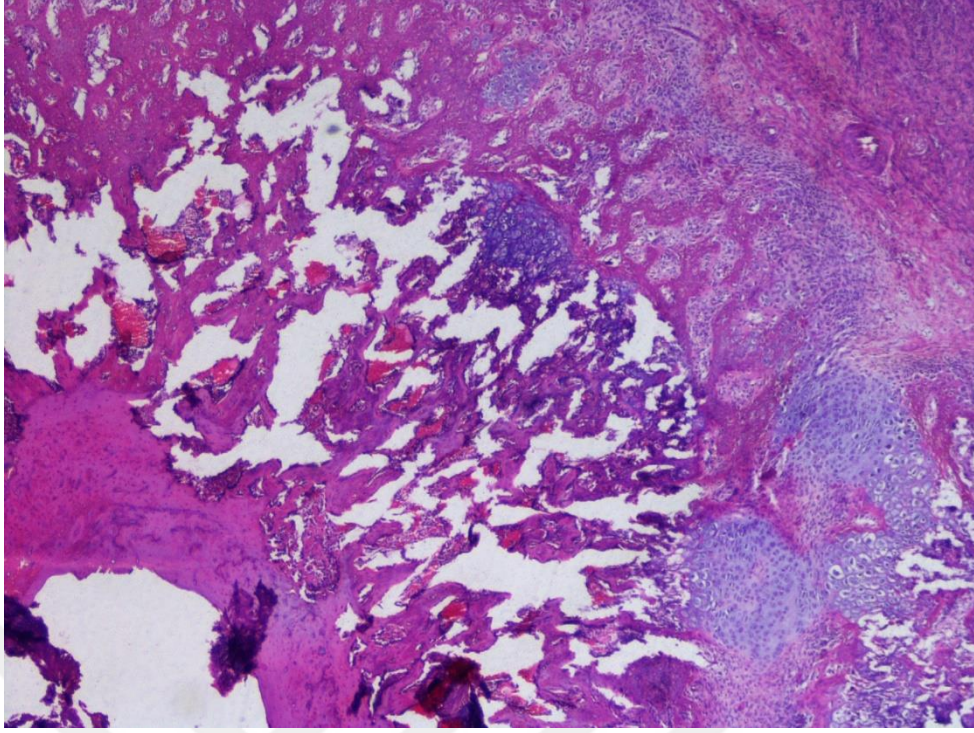
Şekil 39. K1 ratlarda 4X görüntüleme



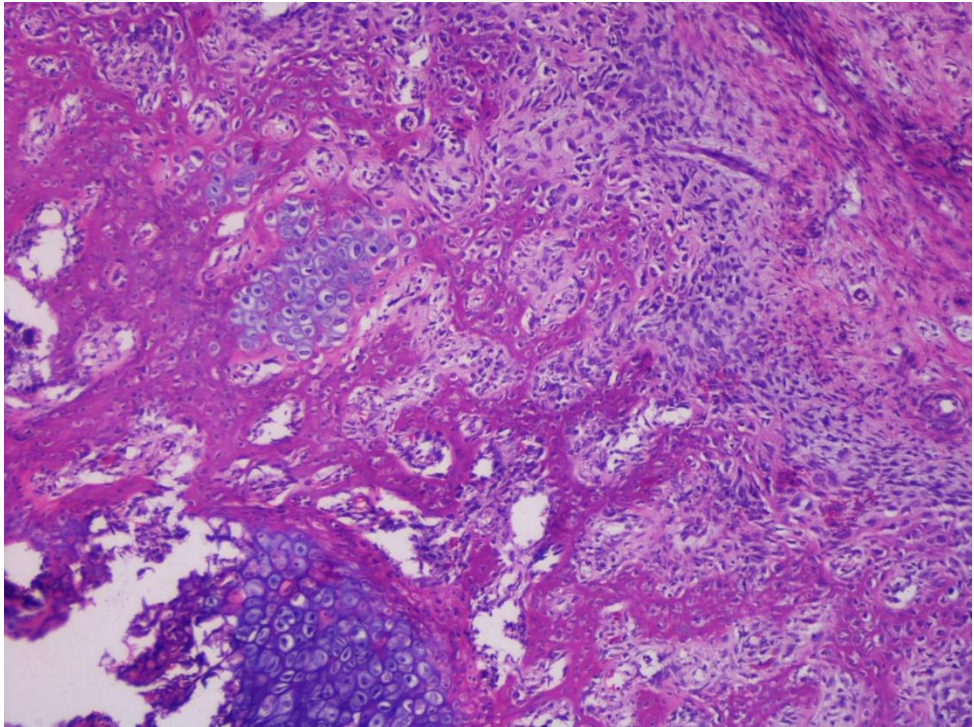
Şekil 40. K2 ratlarda 10X görüntüleme



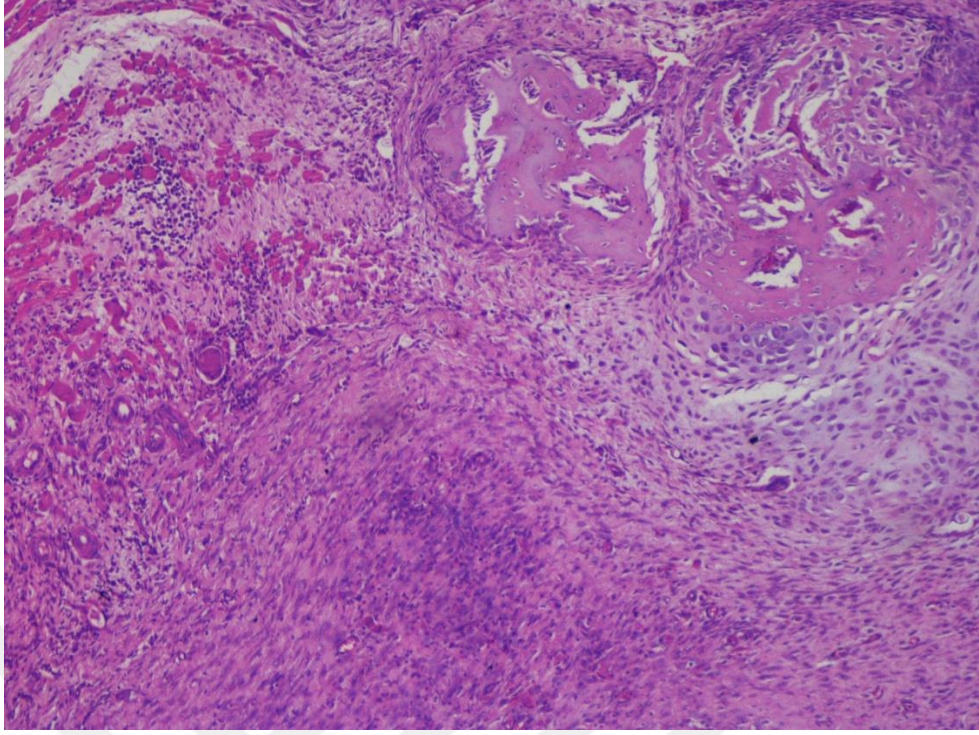
Şekil 41. K2 ratlarda 10X görüntüleme



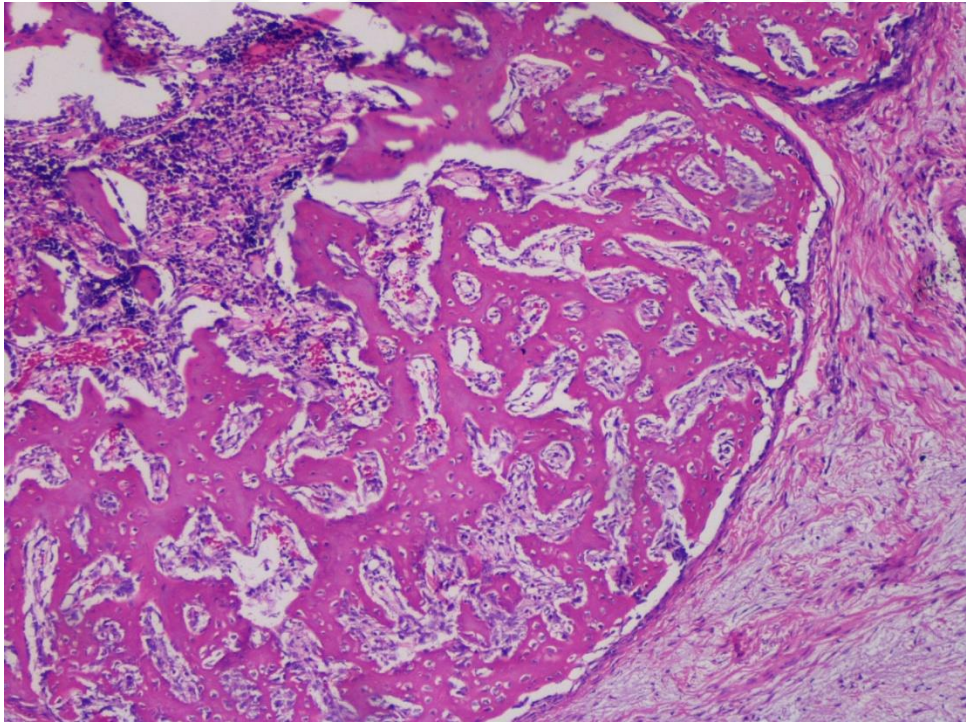
Şekil 42. L1 ratlarda 4X görüntüleme



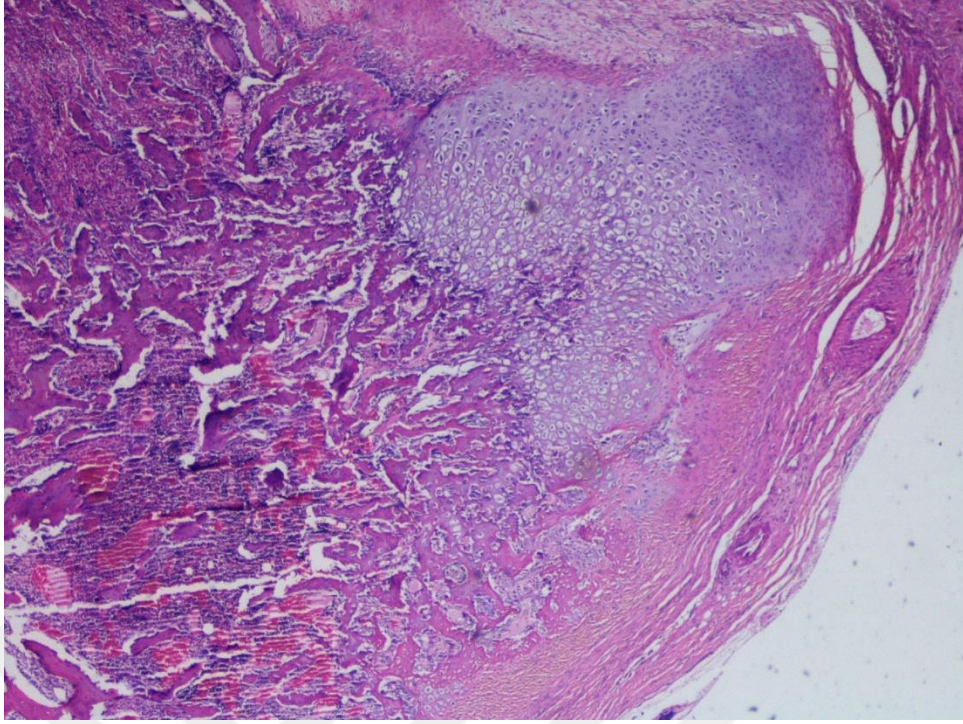
Şekil 43. L1 ratlarda 10X görüntüleme



Şekil 44. L2 ratlarda 4X görüntüleme



Şekil 45. I1 ratlarda 10X görüntüleme



Şekil 46. I2 ratlarda 4X görüntüleme

TARTIŞMA

Ortopedi ve Travmatolojinin en temel konularının başında kırık iyileşmesi gelmektedir. Kırık iyileşmesine etki eden faktörler ve bunların etki mekanizmaları hakkında literatür de birçok yayın mevcuttur. İyileşme mekanizmalarındaki bilinmeyenler anlaşıldıkça konunun daha da ilgi çekici hale geleceği şüphesizdir.

Kırık; kemiğin travma, enfeksiyon, tümör ve stres gibi birçok nedene bağlı olarak anatomik ve fonksiyonel bütünlüğünün bozulduğu, Ortopedi ve Travmatoloji pratiğinde sık rastlanan yaralanmalardır. Kırık oluşumu sadece kemiği değil aynı zamanda endosteum, periosteum, yumuşak doku ve nörovasküler yapıları ilgilendiren bir olaydır. Travmanın şekli ve şiddeti, çevre yumuşak dokularda oluşan hasarın derecesi, kapalı ya da açık tedavi edilmesi, kırığın tespit biçimi, sistemik sorunlar gibi birçok faktörün kırık iyileşme süreci üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Kırık iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen faktörler arasında sigara ve alkol alımı ile sistemik hastalıklar ve çeşitli ilaç kullanımları sayılabilir (112).

Konservatif ya da cerrahi olarak tedavi edilen kırıklar genellikle sorunsuz olarak iyileşirler. Kırıkların sadece %5-10'luk bir bölümü tekrar cerrahi ya da tedavi gerektirecek şekilde kaynamama veya geç kaynama gibi iyileşme sorunları gösterirler (113,114).

Bizim çalışmamızda da çalışmaya dahil edilen ratların %7,8'inde kaynama gecikmesi veya kaynamama görüldü. Tekrarlayan tedavi gereksinimleri, işgücü kaybı, morbidite, mortalite ve tedavi maliyetlerinin artması nedeniyle kırık iyileşme sürecini hızlandırma ve kaynama oranlarını en üst düzeye çıkarmanın gerekliliği doğmuştur. Bu nedenle hastaların normal hayatlarına dönmeleri için birçok klinik ve deneysel yöntemler denenmiş ve bir kısmı da günümüzde klinik kullanımda yer bulmuştur (115-117).

Kırık iyileşmesi çeşitli nedenlerle hasar gören kemik dokusunun bu hasara cevap verdiği ve yenilediği süreci oluşturur (22). Kemik iyileşme süreci; radyolojik ve histolojik olarak üç dönemde incelenir. Bu dönemler inflamasyon, tamir ve yeniden şekillenme evresi olarak isimlendirilir (34,35). Kemik iyileşmesi oldukça karmaşık hücresel ve biyokimyasal süreçler sonucunda gerçekleşir (118).

Kırık iyileşmesi için gerekli şartlardan biri de kemiğin ve çevre dokuların kanlanmasıdır. Kırık iyileşmesinde en önemli faktör kanlanmadır. Kırık iyileşmesi; kemikten, periosttan ve çevre yumuşak dokulardan gelen kanın kırık sahasına birikmesiyle başlar. Kırık iyileşmesi için gerekli inflamatuvar mediatörler, büyüme faktörleri ve fibroblastlar bu hematoma sayesinde kırık bölgesinde yer alırlar (2,3). Bu dönem inflamasyon fazı olarak bilinir ve oluşan hematoma yaklaşık 4 gün kadar sürmesi nedeniyle biz de çalışmamızda hematoma oluşumlarını ilk 3 gün içerisinde değerlendirdik. Çalışmanın kontrolü ve inflamatuvar dönemin erken ve geç safhasındaki hematoma hacimleri cerrahi sonrası 1. ve 3. Günlerde USG yardımıyla hacimsel olarak değerlendirildi.

Kemik iyileşmesinde biyofiziksel çalışmaların yanında, biyolojik olarak otojenik kemik greftleri, allojenik kemik greftleri, sentetik greftler, otojen kemik iliği ve birçok büyüme faktörleri araştırılmış, ancak bunların bir bölümü klinik kullanım alanı bulmuşken, özellikle son dönemde üzerinde sıkça çalışılan antifibrinolitikler genel olarak henüz araştırma aşamasındadır.

Günümüzde cerrahi uygulamalardan kaynaklanan kanamalarda traneksamik asit, epsilon aminokaproik asit ve aprotinin gibi antifibrinolitik ajanlar geniş bir kullanım alanına sahiptirler (4). Traneksamik asit, uzun zamandan beri, özellikle ortopedik ve kardiyovasküler cerrahilerde kanamayı durdurmak için kullanılan bir ilaçtır (14,15). Traneksamik asitin ortopedik cerrahide kullanımına yönelik yapılan literatür taramalarında genellikle intraoperatif ve postoperatif kanamaları içeren çalışmalar yapılmıştır (10-13). Kırık iyileşmesi üzerine yapılan traneksamik asite ait çalışmalara rastlanamamıştır. Biz de çalışmamızda kemik iyileşmesinin en önemli fazlarından olan inflamatuvar evredeki erken ve geç dönem hematoma oluşumunu dikkate alarak, traneksamik asitin tamir evresindeki erken ve geç dönem histolojik ve radyolojik olarak kemik iyileşmesine etkisini inceledik.

Ortopedik ameliyatlarda kan kaybını azaltmak için antifibrinolitikler, fibrin tutkal, trombin jelatin matrisi ve faktör VIII konsentratları gibi çeşitli farmakolojik seçenekler kullanılmaktadır (119,120). Traneksamik asit, reversibl fibrinolizi inhibe eden amino asit lizinin sentetik bir analogudur ve böylece kan kaybını azaltır. Traneksamik asit hücre dışı boşlukta birikir ve doku fibrinolizini inhibe eder ve buna bağlı olarak pıhtıyı dengeler ancak

koagülasyon parametreleri üzerinde herhangi bir etkisi yoktur (121). Yapılan çalışmaların çoğunluğu traneksamik asitin İntravenöz uygulamaları olarak karşımıza çıkmakta ve bu çalışmalar; total diz artroplastisi (12,122-125) , total kalça artroplastisi (122,126) ve omurga ameliyatı (127-129) gibi birçok ortopedik cerrahide kanama miktarları ve transfüzyon ihtiyaçlarının değerlendirilmesi için gerçekleştirilmiştir. Günümüzde elektif ve travma cerrahilerinde giderek daha fazla kullanılmaktadır (130-134). Birçok çalışmada total diz ve total kalça artroplastisi sırasında anemi ve transfüzyon riskini en aza indirmek için TA'nın etkinliği araştırılmış ve mortalite ve morbidite ile ilişkilendirilmiştir (135-138). Bazı çalışmalar TA için farklı uygulama yollarını da değerlendirmiştir. Bununla birlikte, TA için en iyi uygulama yolu şimdiye kadar belirsiz ve tartışmalı kalmıştır (139-140). Örneğin intravenöz uygulama, hızlı bir şekilde ve homojen bir şekilde diz içine TA dağılımını sağlarken (141,142), lokal olarak uygulanan TA hızlıca diz içinde maksimum konsantrasyona ulaşır ve intravenöz TA'nın neden olduğu sistemik yan etkileri azaltır (143,144). Total diz artroplastilerinde lokal uygulanan traneksamik asitin daha etkili ve daha az komplikasyonlara neden olduğu kanıtlanmıştır (145,146).

Bizim literatür araştırmamıza göre traneksamik asitin lokal ve intravenöz uygulamalarının kırık iyileşmesine etkilerini histolojik ve radyolojik olarak inceleyen literatür çalışmalarına rastlanmamıştır.

Zufferey ve ark (130) nın yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmanın sonuçlarını daha önceki çalışmaları birleştiren bir meta-analizle karşılaştırdıklarında, traneksamik asit kullanımının, kalça kırığı cerrahisinde eritrosit transfüzyonunu belirgin olarak düşürdüğünü bulmuşlardır. Fakat traneksamik asitin postoperatif kanama için etkinliği kalça veya diz artroplastisi ile kıyaslandığında etkinliğinin daha az olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda 1.gün hematoma ölçümlerinde gruplar arasında hematoma hacimleri bakımından fark olmamasının nedeni traneksamik asitin postoperatif uygulanmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz bunun sebebinin de cerrahiye bağlı operasyon sonunda stabil bir hematoma oluşmuş olmasına bağlıyoruz. Bu durum ayrıca bize çalışmamızın aynı koşullarda başladığını göstermektedir. 3. Gün hematoma hacimlerinin lokal uygulanan gruplarda yüksek çıkmasının sebebinin de cerrahi sahaya lokal olarak verilen TA'nın yüksek doz uygulanması nedeniyle 3. Günde rezorbsiyonun lokal grupta yavaşlattığı düşünülmüştür. Bu da plazminojendeki lizin bağlayıcı bölgelerin TA ile doyumluğa ulaşması, plazminojenin fibrin yüzeyine bağlanmasını engeller ve bu süreç fibrinolizisi geciktirir. Plazmin oluşmasına rağmen fibrinojen ve fibrin monomerlerine bağlanmasından kaynaklanmaktadır (147).

Çalışmamızda traneksamik asitin lokal olarak uygulanması sonucunda erken evrede hematoma geç rezorbe olması nedeniyle kök hücreler için oluşan fibrin çarının uzun süre mevcudiyetini devam ettirmesi, kırık iyileşmesi erken ve geç dönemde histolojik ve radyolojik olarak hızlandırmadığını düşündürmektedir.

Karaaslan ve ark. (148) TA' nın artroskopik ACL rekonstrüksiyonu sonrasında postoperatif hemartrozu azalttığını ve postoperatif ağrıya azalmaya ve postoperatif erken dönemdeki hareket açılımının yan etkilere yol açmamasına neden olduğunu göstermiştir. Goldring ve ark. (149) çalışmasında ise TA'nın lokal uygulanmasının eklem kıkırdağı üzerine potansiyel zararlı etkileri konusunda bir endişe vardır, bu zararlı etkiler özellikle kondrosit kaybı, daha fazla kıkırdak dejenerasyonu ve osteoartritin gelişmesiyle ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, son araştırmalarda bir hayvan modelinde kondrositler üzerinde potansiyel bir sitotoksik etki tespit edildiğinde hemiarthroplastide kullanım düşünülürken dikkatli olunması gerektiği bildirilmiştir (150). Bununla birlikte, yapay mafsalları materyalleri ile olumsuz bir etkiye ilişkin bir öneri yoktur (151).

İntravenöz olarak verildiğinde TA'nın farmakokinetik parametreleri iyi bilinir, ancak intra-artiküler ve / veya periartiküler yumuşak doku seviyesinde lokal olarak uygulandığında durum böyle değildir. Bununla birlikte, diz replasman cerrahisinde klinik bir araştırma şu anda ikincil olarak lokal TA'nın farmakokinetikini oluşturma hedefiyle yürütülmektedir. (152).

Sitek ve ark. (153) tıbbi atıklardan elde ettikleri kondrosit hücre kültürlerinden deneysel olarak oluşturdukları plateletten zengin plazma (PRP)-fibrinojen jel benzeri kondrosit taşıyıcı yapıyı stabilize etmek üzere TA'yı kullandıklarını bildirmişlerdir. PRP'nin hücre proliferasyonunu ve hücre dışı matris (ECM) yapısını güçlendiren birçok büyüme faktörünün varlığına bağlı olarak kıkırdak rejenerasyonunu etkilediği bildirilmektedir (154-156). PRP'nin hücre proliferasyonunu uyaran ve yara iyileşmesini arttıran çok iyi bir kan bileşeni olduğuna işaret etmektedir. Sitek ve ark. (153) otolog kondrosit transplantasyonunda kullanılan plateletten zengin plazma (PRP)-fibrinojen jel benzeri kondrosit taşıyıcı yapıyı stabilize etme için anti-fibrinolitik ajan olan traneksamik asitin, aprotinin kadar etkili iyi bir alternatif olabileceğini bildirmişlerdir.

Le Guehennec ve ark. (157) çalışmasında ise kararlı bir fibrin iskeletinin kemik kolonizasyonu için çok önemli olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmalarında düşük kalsiyum klorür ve düşük aprotinin gruplarında daha düşük kemik gelişimi görüldüğünü bildirmişlerdir. Osteojenik aktiviteye izin vermek için gerekli minimum antifibrinolitik ajan (aprotinin) miktarını belirlemek için daha fazla çalışma yapılması gerektiğini bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda 1. Günde tüm gruplarda hematoma hacimleri benzer olmasına rağmen 3. Günde ölçtüğümüz hematoma hacimlerinin lokal grupta anlamlı derecede yüksek bulunması, TA'nın fibrin çatıyı intravenöz gruba göre daha uzun süre koruduğunu göstermiştir. Fakat çalışmamızda fibrin çatının uzun süre korunmasının kırık kaynaması üzerine olumlu etkileri radyolojik ve histolojik olarak gösterilememiştir

In vivo ve in vitro deneyler, TA'nın (30 mg/kg vücut ağırlığı) intravenöz bolus uygulamasından sonra yaklaşık 30 dakika sonra plazmada plazmanın maksimum inhibisyonuna ulaşıldığını göstermiştir. Madde, enteral yolla (yaklaşık % 33 oral biyoyararlanımı ile), parenteral veya lokal olarak verilebilir (158,159).

Traneksamik asitin lokal kullanımında düşük sistemik absorpsiyon nedeni ile, sistemik uygulamanın kontrendike olduğu durumlarda teorik olarak daha düşük tromboembolik komplikasyon riski vardır (143).

Lokal intra-artiküler TA kullanımı için müdahale protokolleri, yara kapanmadan önce veya sonra uygulanan 0,25 ila 3 g arasında değiştiği bildirilmektedir (160).

Teng ve ark. (161) mın travma-hemorojik şok modeli uyguladıkları çalışmalarında TA (50 mg / kg ve 100 mg / kg) intravenöz olarak enjekte ettiklerinde, akut akciğer hasarı oluşan sıçanlarda hayatta kalma oranının ve akciğer geçirgenliğinin bozulduğunu ortaya koymuştur. Bunun sebebini de bronkoalveoler sıvı ve serumda travmayla tetiklenen interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör- α üretimi ve miyeloperoksidazın enzimatik aktivitesinin TA tarafından inhibe edilmiş olmasına bağlamışlardır.

Schwarzkopf ve ark. (162) çalışmasında, üç farklı konsantrasyonda (subterapötik, 1 mg/kg; terapötik, 10 mg / kg veya supratherapötik, 100 mg / kg) traneksamik asit içeren salin solüsyonu siyatik sinire yakın lokal olarak uyguladıklarını bildirmişlerdir. Buna gerekçe olarak total kalça ve total diz artroplastilerinde ki çalışmalarında (163,164) kullanılan dozların genellikle ortalama ağırlığı yaklaşık 70 kg ila 85 kg olan erişkin bir insan için 500 mg ila 3 g arasında değişmesi nedeniyle Schwarzkopf ve ark. (162) kendi çalışmalarında terapötik konsantrasyon olarak kilogram başına 10 mg / kg seçtiklerini bildirmiştir. Bizde çalışmamızda ratlarımızı ortalama 280-330 gr ağırlığında olduğunu düşünerek literatüre uygun olarak 50 mg/kg intravenöz ve lokal dozlarda traneksamik asit uyguladık. Ratların ağırlıkları dikkate alınarak gruplara göre lokal ve intranöz olarak 0,28-0,33 ml hacimde traneksamik uygulandı

İncelemenin heterojenliğini azaltmak için lokal ve intravenöz TA'nın optimum zamanlaması ve dozajının doğrulanması, muhtemelen bu açıdan fayda sağlayacağını düşünmekteyiz.

Traneksamik asitin uzun süreli kullanımında kronik yaraların iyileşmesini daha da kötüleştirebilir (165). TA vücutta neredeyse hiç metabolize olmadan tamamen böbrek yoluyla atılır. 10 mg / kg bolus verildikten sonra, madde miktarının % 90'dan fazlası 24 saat içinde idrarla atılır. TA'nın eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 3 saat olduğu için birikim etkileri sadece böbrek yetmezliği vakalarında, ancak hepatik yetmezliklerde görülmemektedir (166).

Artan plazmin aktivitesi ve/veya D-dimer seviyeleri interlökin 6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasını tetikler ve inflamatuvar mononükleer hücrelerin sayısını arttırmak için gösterilmiştir. TA uygulanması plazmin, D-dimer seviyelerini ve inflamatuvar cevabı azaltır. (167).

Reichel ve ark. (168) yapmış olduğu çalışmada in vivo TA uygulanan sıçanlarda iskemi/ reperfüzyon hasarında inflamatuvar hücrelerin migrasyonunu ve post iskemik abartılı nötrofilik yanıtını azalttığı gösterilmiştir. Bu bulgular bize yaptığımız çalışmada; cerrahiye bağlı oluşan inflamasyonun yanında ilaca bağlı ek bir inflamasyonun oluşmayacağını, aksine TA uygulamanızın antiinflamatuvar etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bu durum ayrıca aklımızda kemik iyileşmesinin inflamasyon safhasını gecikmesinde bir etkisin olabileceği konusunda soru oluşturmaktadır.

Manor ve ark. (169) suda ve yağda çözünür ilaçlar rat anterior tibial kaslarına enjekte edildiği çalışmada, bir dizi amfifilik ve lipid-çözünür heterojen farmakolojik özellikte ilaçlar, akut kas lifi nekrozu oluştururken suda çözünür ilaçlardan olan traneksamik asit enjekte edilmesi doku hasarına yol açmadığı gösterilmiştir. Bu da lokal uygulamanızın kas nekrozu yapmayarak inflamasyonu tetiklemediğini göstermektedir.

Schoenecker ve ark. (170) invitro olarak osteoblast hücre kültürlerinde aprotinin ve aminokaproik asit ile yapmış oldukları çalışmada; tedavi edici dozdaki aprotininin, doza bağımlı olarak plazmin'in proteolitik aktivitesini inhibe ettiği, osteoblast proliferasyonunu uyarırken ve osteoblast farklılaşmasını ve matris mineralizasyonunu inhibe etti. Aprotinin'in osteoblast farklılaşması ve matriks mineralizasyonunun inhibisyonu ile kültürden aprotinin çıkarılması ve hücrelerin kemik morfogenetik protein-2 veya plazmin ile uyarılmasıyla aynı etki reversibl olarak elde edilebileceği bildirilmiştir. Tersine, aminokaproik asitte olduğu gibi plazmin'in proteolitik aktivitesini aprotinin'den önemli ölçüde daha düşük bir şekilde inhibe ettiği bildirilirken, terapötik aralıkta osteoblast çoğalması, farklılaşması veya matris mineralizasyonu üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı bildirilmiştir. Etki mekanizmalarına göre antifibrinolitiklerin iki gruba ayrılır. (1) plazmin (aprotinin) proteolitik aktivitesini inhibe eden proteaz inhibitörleri-antifibrinolitikler ve (2) bağlanma inhibitörleri-antifibrinolitik (aminokaproik asit, traneksamik asit) bağlanmayı bloke eden antifibrinolitiklerdir. Bu durum

bizim çalışmamızda traneksamik asitin, aminokaproik asit gibi muhtemel benzer etki mekanizması nedeniyle kırık iyileşmesini radyolojik ve histolojik olarak etkilemediğini düşündürmektedir.

Traneksamik asitin vücuttaki dağılımının tamamına yakını ekstrasellülerdir. Plazma proteinlerinden plazminojene %3 kadar çok az bir oranda bağlanır. Traneksamik asit kan-beyin bariyerini aşarak, sinovyal sıvıya, sinovyal zara, plasentaya ve anne sütüne geçer. Çeşitli dokularda 17 saat, serumda ise 7-8 saat süreyle antifibrinolitik konsantrasyonlarda bulunur. İlaç idrar yolu ile atıldığından böbrek fonksiyon bozukluğunda vücutta birikebilir. Bu nedenle böbrek yetersizliği olan ortopedik hastalarda dikkatli doz ayarlaması gerekir (106,171).

Xie B ve ark. (132) kalkanus kırıklarında internal fiksasyon ve kemik grefti açık redüksiyon uygulamalarında TA'nın postoperatif kan kaybının azaltılması üzerine etkisini değerlendirmek için yapmış oldukları çalışmalarında TA grubu ve kontrol grubu arasında intraoperatif kan kaybı açısından anlamlı bir farkın olmadığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte, TA grubunda, ilk 24 saatteki postoperatif kan kaybı, kontrol grubundakinden anlamlı derecede düşük olduğu bildirilirken, yara komplikasyonları insidansı da kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. İki grup arasında tromboembolik olayların veya advers ilaç reaksiyonlarının insidansında anlamlı fark bulunamadığı. Preoperatif tek doz TA'nın kalkaneal kırıklarda postoperatif kan kaybı ve yara komplikasyonlarını etkili bir şekilde azaltabileceği ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir yan etki geliştirmedeği sonucuna vardıklarını bildirmişlerdir (132).

Kalça ve diz artroplastilerini ile ilgili 39 randomize kontrollü çalışmayı içeren yeni bir meta-analizde, perioperatif TA uygulanan popülasyondaki tromboembolik olaylar da anlamlı bir şekilde arttırmadığını bildirmişlerdir (172). Mevcut bilgi durumu, tromboembolik riskin, ilaç trombozu için postoperatif profilaktik tedavinin normal klinik kullanımı dahilinde bu endikasyonlar için düşük doz, kısa süreli uygulama ile artmadığını düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda ilk gün bakılan hematoma hacimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. 3. Gün bakılan hematoma hacimleri lokal olarak traneksamik uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. 1. Güne göre 3. gündeki reserpsiyon oranlarını incelediğimizde ise kontrol grubunda %64,5 lokal grupta %61 ve intravenöz uygulanan grupta ise %75 olduğu bulunurken bu oranlar bakımından gruplar arasında anlamlı farkın olmadığı bulundu. Dolayısı ile bu sonuç bize 3. günde oluşan lokal gruptaki yüksek hematoma hacminin yanıtıcı bir sonuç olduğunu düşündürmektedir. Bunun sebebini ilk günde ölçülen hematoma hacimlerinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına

rağmen lokal grup değerlerinin diğer gruplara göre yüksek olmasından ve 3. gündeki lokal gruptaki resorbsiyonun diğer gruplara göre daha az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz

Ayrıca çalışmamızda cerrahinin hemen sonunda postoperatif TA uyguladığımız için ilk gün hematoma hacimlerini tüm gruplarda benzer bulduk. Fakat üçüncü gün hematoma hacimleri lokal olarak uygulanan gruplarda diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulunmasının sebeplerinden biri olarak ta cerrahi sahaya lokal olarak yüksek konsantrasyonda TA uygulamamıza bağlayabiliriz

Sonuç olarak; 50 mg/kg lokal ve intravenöz olarak uygulanan traneksamik asit postoperatif 1. günde ölçülen kırık bölgesi hematoma hacimleri arasında anlamlı bir farkın olmadığı bulunurken, 3. günde ölçülen hematoma hacimlerinin lokal olarak traneksamik asit uygulanan grupta kontrol ve intravenöz olarak traneksamik asit uygulanan gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Ratların 14. ve 21. günlerde değerlendirilen radyolojik ve histolojik skorlarının etkilemediği görülmüştür. Traneksamik asit lokal ve intravenöz olarak uygulanması kırık iyileşmesini etkilemediği düşündürmektedir.



SONUÇLAR

Önemli bir antifibrinolitik olan traneksamik asitin antienflamatuar ve hematoma miktarını azaltıcı etkisi nedeniyle kırık kaynaması üzerinde oluşabilecek etkilerini değerlendirmeyi amaçladığımız çalışmamızda;

1. Postoperatif 1. günde ölçülen hematoma hacimleri bakımından gruplar arasında anlamlı bir farkın olmadığı bulunurken; lokal olarak traneksamik asit uygulanan grupta postoperatif 3. günde ölçülen hematoma hacimleri ortalamasının kontrol ve intravenöz olarak traneksamik asit uygulanan gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu, kontrol ve intravenöz olarak traneksamik asit uygulanan grupların ise benzer olduğu bulundu

2. Postoperatif 1.güne göre 3. gündeki hematoma rezorbsiyon oranları bakımından gruplar arasında anlamlı farkın olmadığı bulundu.

3. Ratların 14. ve 21. günlerde değerlendirilen radyolojik skorları ortalamaları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında; kemik formasyonu, kaynama derecesi, remodalizasyon derecesi ve toplam radyolojik skor ortalamaları bakımından anlamlı farkın olmadığı,

4. Ratların 14. ve 21. günlerde kırık iyileşmesinin histolojik skorlarının dağılımları değerlendirildiğinde tüm grupların histojik incelemesinin benzer olduğu bulundu.

Sonuç olarak; 50 mg/kg lokal ve intravenöz olarak uygulanan traneksamik asit postoperatif 1. günde ölçülen kırık bölgesi hematoma hacimleri arasında anlamlı bir farkın olmadığı bulunurken, 3. günde ölçülen hematoma hacimlerinin lokal olarak traneksamik asit uygulanan grupta kontrol ve intravenöz olarak traneksamik asit uygulanan gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Ratların 14. ve 21. günlerde değerlendirilen radyolojik ve histolojik skorlarının etkilemediği görülmüştür. Traneksamik asit lokal ve intravenöz olarak uygulanması kırık iyileşmesini etkilemediği düşünülmektedir.

ÖZET

Bu deneysel çalışmada transemik asitin antiinflamatuvar ve hematoma miktarını azaltıcı etkisi nedeniyle kırık kaynaması üzerinde oluşabilecek etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Bu deneysel çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma laboratuvarından elde edilen 42 adet Sprague-Dawley cinsi rat üzerinde gerçekleştirildi.

Deney grupları; randomize olarak seçilmiş her biri 14 rattan oluşan kontrol grubu, traneksamik asitin lokal uygulandığı ve intravöz uygulandığı 3 grup oluşturuldu. Bu 3 gruptan 14. ve 21. günlerde radyolojik ve histolojik inceleme için 7'şerli 6 alt grup oluşturuldu. Deneyin ilk günü tüm ratlarda (n=42) tibia orta 1/3 diyafiz yumuşak dokudan korunarak transvers kırık oluşturuldu ve bu kırığın Kirschner teli yardımıyla intramedüller tespiti sağlanarak tibia kırık modeli oluşturuldu. Tibia kırık modeli oluşturulan Grup K1 ve Grup K2'deki ratlar kontrol grubu olarak belirlendi. Grup L1 ve Grup L2'deki ratların kırık bölgesine 50 mg/kg lokal, Grup I1 ve Grup I2'deki ratların kuyruk venlerinden 50 mg/kg intravenöz olarak traneksamik asit uygulandı.

Çalışmanın 1. ve 3. gününde tüm gruplardaki ratların hemotom hacminin değerlendirilmesi için ultrasonografileri çekildi. Çalışmanın 14. ve 21. gününde kırık iyileşmesinin değerlendirilmesi için ratların mamografi cihazı yardımıyla direkt radyografileri çekildi. Çekimlerin tamamlanmasından sonra ratlar anestezi altında iken servikal dislokasyon+açık pnömotoraks oluşturularak sakrifiye edildi. Ratlar sakrifiye edildikten sonra femur orta 1/3ten diseke edilerek alt ekstremitenin distaline ait piyesler histolojik inceleme için %10 formaldehit içerisinde Patoloji Anabilim Dalı'na teslim edildi.

Hematom hacimleri bakımından postoperatif 1. günde gruplar arasında anlamlı bir farkın olmadığı bulunurken; postoperatif 3. günde lokal olarak traneksamik asit uygulanan grupta ölçülen hematom hacimleri ortalamasının kontrol ve intravenöz olarak traneksamik asit uygulanan gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu, kontrol ve intravenöz olarak traneksamik asit uygulanan grupların ise benzer olduğu bulundu.

Postoperatif 1.güne göre 3. gündeki hematom rezorbsiyon oranları bakımından gruplar arasında anlamlı farkın olmadığı bulundu. 14. ve 21. günlerdeki radyolojik ve histolojik kemik iyileşmesi değerlendirildiğinde; kemik formasyonu, kaynama derecesi, remodalizasyon derecesi, toplam radyolojik skor ortalamaları ve histolojik skorlarının dağılımları bakımından anlamlı farkın olmadığı bulundu.

Sonuç olarak; 50 mg/kg lokal ve intravenöz olarak uygulanan traneksamik asit postoperatif 1. günde ölçülen kırık bölgesi hematom hacimleri arasında anlamlı bir farkın olmadığı bulunurken, 3. günde ölçülen hematom hacimlerinin lokal olarak traneksamik asit uygulanan grupta kontrol ve intravenöz olarak traneksamik asit uygulanan gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Ratlarn 14. ve 21. günlerde değerlendirilen radyolojik ve histolojik skorlarının etkilemediği görülmüştür. Traneksamik asit lokal ve intravenöz olarak uygulanması kırık iyileşmesini etkilemediği düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler; Traneksamik asit, kemik iyileşmesi, hematom, antifibrinolitik

THE EFFECTS OF LOCAL AND INTRAVENOUS TRANEXAMIC ACID ADMINISTRATION ON TIBIA FRACTURE HEALING: EXPERIMENTAL STUDY

SUMMARY

In this experimental study, we aimed to evaluate the effects of tranexamic acid on fracture healing, due to the antiinflammatory effects and hematoma reducing effects of tranexamic acid. This experimental study was carried out on 42 Sprague-Dawley rats, which were obtained from the Experimental Animals and Research Laboratory of the Faculty of Medicine of Trakya University.

Experimental groups were formed of; 3 groups control group consisting of 14 random rats selected as randomized, locally tranexamic acid administered group and intravenously tranexamic acid administered group. On the 14th and 21th days of these 3 groups, 6 subgroups were created for radiological and histological examination. On the first day of the experimental study, a transverse fracture was formed in all rats (n = 42) by preserving the middle 1/3 diaphyseal soft tissue of tibia and a tibia fracture model was formed by providing intramedullary fixation with this Kirschner wire. The rats in group K1 and group K2, in which the tibia fracture pattern was formed, were determined as the control group. Tranexamic acid was administered 50 mg / kg locally to the fractured area of the rats in Group L1 and Group L2, and 50 mg / kg intravenously from the tail veins of the rats in Group I1 and Group I2.

On the first and third days of the study, ultrasonography was performed to evaluate the hematoma volume of rats in all groups. On the 14th and 21th days of the study, direct radiographs were taken with the aid of a mammography device for the evaluation of fracture healing. After completion of the shots, the rats were anesthetized and sacrificed by cervical dislocation + open pneumothorax. After the rats were sacrificed, the femur was disrupted from the midshaft 1/3, and the distal part of the lower extremity was delivered to the Pathology Department in 10% formaldehyde for histological examination.

There was no significant difference in hematoma volume between the groups on postoperative first day; it was found that the mean hematoma volumes measured in the locally administered tranexamic acid group on the postoperative third day were significantly higher than control and intravenous tranexamic acid treated groups and the tranexamic acid treated groups were similar in the control and intravenous groups.

According to postoperative 1st day, it was found that there was no significant difference between the groups in terms of hematoma resorption rates in the 3rd day. When the radiological and histological bone healing on the 14th and 21th days was evaluated, bone formation, union grade, remodalization grade, total radiological score averages and histologic scores were not significantly different.

As a result; 50 mg/kg intravenously and locally administered TA was not significantly different between the fracture zone hematoma volumes measured on postoperative first day and the hematoma volumes measured on third day were significantly higher in the locally tranexamic acid administered group than in the intravenously tranexamic acid-administered groups and the control groups. It was observed that the radiological and histological scores at the 14th and 21th days of the rats were not affected. The application of tranexamic acid locally and intravenously suggests that it does not affect fracture healing.

Keywords; Tranexamic acid, bone healing, hematoma, antifibrinolytic

KAYNAKLAR

1. Us AK. Kırıklar hakkında genel bilgiler. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü Ders Notları, Ankara, 2005.
2. Kılıçoğlu SS. Mikroskopi düzeyinde kırık iyileşmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2002;55(2):143-50.
3. Brond AR, Rubin TC. Fracture Healing. In: Surgery of the Musculoskeletal System. New York: Churchill Livingstone, 1990;1: s93-114.
4. Kurnaz F, Ulaş T. Antifibrinolitik Ajanlar. Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics 2016;9(4):63-7.
5. Shore-Lesserson L, Reich DL, Vela-Cantos F, Ammar T, Ergin MA. Tranexamic acid reduces transfusion and mediastinal drainage in repeat cardiac surgery. Anesth Analg 1996;83(1):18-26.
6. Colomina MG, Bago J, Vidal X, Mora L, Pellisé F. Antifibrinolytic therapy in complex spine surgery: a case-control study comparing aprotinin and tranexamic acid. Orthopedics 2009;32(2):91.
7. Hanery DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, McClelland B, et al. Anti-fibrinolytic use for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion. Cochrane Database Syst Rev 2007;17(4): CD001886.
8. Ickx BE, van der Linden PJ, Melot C, Wijns W, de Pauw L, Vandestadt J, et al. Comparison of the effects of aprotinin and tranexamic acid on blood loss and red blood cell transfusion requirements during the late stages of liver transplantation. Transfusion 2006;46(4):595-605.

9. Kagoma YK, Crowther MA, Douketis J, Bhandari M, Eikelboom J, Lim W. Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: a systematic review of randomized trials. *Thromb Res* 2009;1223(5):687-96.
10. Foss NB, Kehlet H. Hidden blood loss after surgery for hip fracture. *J Bone Joint Surg Br* 2006;88(8):1053-9.
11. Noordin S, Waters TS, Garbuz DS, Duncan CP, Masri BA. Tranexamic acid reduces allogenic transfusion in revision hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469(2):541-6.
12. Wind TC, Barfield WR, Moskal JT. The effect of tranexamic acid on blood loss and transfusion rate in primary total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2013;28(7):1080-3,
13. Haghghi M, Ettehad H, Mardani-Kivi M, Mirbolook A, Nabi BN, Moghaddam R, et al. Does Tranexamic Acid Reduce Bleeding during Femoral Fracture Operation? *Arch Bone Jt Surg* 2017;5(2):103-8.
14. Winkler UH. The effect of tranexamic acid on the quality of life of women with heavy menstrual bleeding, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;99(2):238-43.
15. Gaillard S, Dupuis-Girod S, Boutitie F, Rivière S, Morinière S, Hatron PY, et al. Tranexamic acid for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients: a European cross-over controlled trial in a rare disease. *J Thromb Haemost* 2014;12(9):1494-502.
16. Gartner LP, Hiatt JL. *Color textbook of histology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001:114-82.
17. Miller JD, McCreadie BR, Alford AI, Hankenson KD, Goldstein SA. Form and function of bone. In: Einhorn TA, O'Keefe RJ, Buckwalter JA (Eds.). *Orthopaedic basic science. Foundations of clinical practice*. 3rd ed. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2007:129-59.
18. Kalenderer Ö, Turgut A. Kemik dokusu. Korkusuz F (Editör). *TOTEK Ortopedi ve Travmatoloji Temel Bilimler ve Araştırma Kitabı'nda*. Ankara: Pelin Osfet, 2013:175-7.
19. Brinker MR, O'Connor DP. Basic sciences. In: Miller MD (ed.). *Review of orthopaedics*. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008:1-132.
20. Fawcett DW. *Bloom and Fawcett: A Textbook of Histology*. 12th ed. New York: Chapman and Hall, 1994:194-204.
21. Hancox NM. *Biology of Bone*. Cambridge: Cambridge University Press, 1972:18-35.
22. Brinker MR, O'Connor DP. Basic Science. In: Miller MD, Thompson SR, Hart J (eds.). *Miller's Review of Orthopaedics*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012:1-10.
23. Brinker MR. Bone. In: Miller MD (ed.). *Review of orthopaedics*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2000:1-39.

24. Parfitt AM. The physiologic and clinical significance of bone histomorphometric data. In: Recker RR (Ed.). *Bone Histomorphometry: Techniques and Interpretation*, Boca Raton FL: CRC Press; 1983:143-244.
25. Eriksen EF, Axelrod DW, Melsen F. *Bone Histomorphometry*. 15th ed. New York: Raven Press; 1994:1-12.
26. Blair HC, Athanasou NA. Recent advances in osteoclast biology and pathological bone resorption. *Histol Histopathol* 2004;19(1):189-99.
27. O'Driscoll SWM, Saris DBF, Ito Y, Fitzimmons JS. The chondrogenic potential of periosteum decreases with age. *J Orthop Res* 2001;19(1):95-103.
28. Phieffer LS, Meyer RA, Gruber HE, Easley M, Wattenbarger JM. Effect of interposed periosteum in an animal physal fracture model. *Clin Orthop Rel Res* 2000;376:15-25.
29. Jungueria CLU, Carnerio J, Kelley O. Bone. In: Jungueria CLU (Ed.). *Basic Histology*. New Jersey; Appleton and Lange, 1995:132-51.
30. Glowacki J. Angiogenesis in fracture repair. *Clin Orthop Rel Res* 1998;355(Suppl):S82-9.
31. Zhang X, Naik A, Xie C, Reynolds D, Palmer J, Lin A, et al. Periosteal stem cells are essential for bone revitalization and repair. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005; 5(4):360-2.
32. Frost HM. The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part I. *Clin Orthop Rel Res* 1989;248:283-93.
33. Marsell R, Einhorn TA. The Biology of fracture healing. *Injury* 2011;42(6):551-5
34. Einhorn TA. The cell and molecular biology of fracture healing. *Clin Orthop Rel Res* 1998;355(Suppl):S7-S21.
35. Sayar Ü. Ratlarda kırık iyileşmesinde periost ve çevre dokuların rolü (tez). Bolu:Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi; 2001.
36. Bi LX, Mainous EG, Zeng YP, Buford WL. Osteoformin accelerates fresh fracture healing in rats. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(12):2470-4.
37. De Palma AF. *The Management of Fractures and Dislocations*. 2nd ed. London: WB Saunders, 1970:10-2.
38. Frost HM. The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part II. *Clin Orthop Rel Res* 1989;248:294-309.
39. Cornell CN, Lane JM. Newest factors in fracture healing. *Clin Orthop* 1992;277:297-311.
40. Hulth A. Current concepts of fracture healing. *Clin Orthop Rel Res* 1989;249:265-84.

41. Brighton CT. Principles of fracture healing. Part I. The biology of fracture repair. AAOS Intern Course Lect 1984;33:60-82.
42. Cruess RL Dumont J. Fracture, healing. Can J Surg 1975;18(5):403-13.
43. Bucholz RW, Heckman JD. Healing of the musculoskeletal system. In: Rockwood CA, Green DP (eds.). Fractures in adults. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1996: 267-304.
44. Weiler A, Scheffler S, Apreleva M. Healing of Ligament and Tendon to Bone. In: Walsh WR (ed.). Orthopedic Biology and Medicine: Repair and Regeneration of Ligaments, Tendons, and Joint Capsule. Totowa, NJ: Humana Press Inc., 2005;201-31.
45. Cruess RL. Healing of bone, tendon and ligament In: Cruess RL (ed.). Fractures. 1th ed. Philadelphia: Lippincott Company, 1984;147-67.
46. Sandy C, Marks JR, Steven NP. Bone cell biology: the regulation of development, structure and function in the skeleton. Am J Anatomy 1988;183(1):1-44.
47. Frost HM. Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians. Angle Orthod 1994;64(3):175-88
48. Reimer BL, Butterfield SL. Comparison of reamed and nonreamed solid core nailing of tibial diaphysis after external fixation. J Orthop Trauma 1993; 7(3):279-85.
49. Samuelson MA, McPherson EJ, Noris L. Anatomic assessment of the proper insertion site for a tibial intramedullary nail. J Orthop Trauma 2003;17(1):75-6.
50. Kocaoğlu M, Yazıcıoğlu Ö, Şen C, Akmehmet M.S, Arıtamur A. Tibia kırıklarında fleksibile ender çivileri ile osteosentez. 13. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı, Nevşehir, Türkiye. 1994:701-3.
51. Olerud S, Karlstrom G. The spectrum of intramedullary nailing of the tibia. Clin Orthop Relat Res 1986;(212):101-12.
52. Whittle AP, Russell TA, Taylor JC, Lavelle DG. Treatment of open fractures of the tibial shaft with the use of interlocking nailing without reaming. J Bone Joint Surg Am 1992; 74(8):1162-71.
53. Klein MP, Rahn BA, Frigg R, Kessler S, Perren SM. Reaming versus non-reaming in medullary nailing: interference with cortical circulation of the canine tibia. Arch Orthop Trauma Surg 1990;109(6):314-6.
54. Schemitsch EH, Kowalski MJ, Swiontkowski MF, Senft D. Cortical bone blood flow in reamed and unreamed locked intramedullary nailing: a fractured tibia model in sheep. J Orthop Trauma 1994;8(5):373-82.
55. Reichert ILH, MCCarthy ID, Hughes SPF. The acute vascular response to intramedullary nailing. J Bone Joint Surg 1995;77(3):490-3.

56. Ozaki A, Tsunoda M, Kinoshita S, Saura R. Role of fracture hematoma and periyosteum during fracture healing in rats: interaction of fracture hematoma and the periyosteum in the initial step of the healing process. *J Orthop Sci* 2000;5(1):64-70.
57. Yılmaz C, Erdemli E, Selek H, Kınık H, Arıkan M, Erdemli B. The contribution of vitamin C to healing of experimental fractures. *Arch Orthop Trauma Surg* 2001;121(7):426-8.
58. Grundnes O, Reikeras O. The role of hematoma and periosteal sealing for fracture healing in rats. *Acta Orthop Scand* 1993;64(1):47-9.
59. Allwöger M, Spiegel PG. Internal fixation of fractures. *Clin Orthop* 1979;(138):26-9.
60. Schenk RK. Biology of fracture. In: Browner B, Jupiter J, Levine A, Trafton P (Eds.). *Skeletal Trauma Vol 1*, Philadelphia: Saunders, 2003:29-74.
61. Wilkins KE. Travma (çeviri: Yalçın S). Staheli LT (Ed.). *Pediatric Ortopedi'de*. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2005:203-60.
62. Utvag SE, Grundnes O, Reikeras O. Healing of segmental and simple fractures in rats. *Acta Orthop Scand* 1994;65(5):559-63.
63. Dimitriou R, Kanakaris N, Soucacos PN, Giannoudis PV. Genetic predisposition to non-union: evidence today. *Injury* 2013;44 Suppl 1:S50-3.
64. Dimitriou R, Giannoudis PV. The genetic profile of bone repair. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2013;10(1):19-21.
65. Dimitriou R, Carr IM, West RM, Markham AF, Giannoudis PV. Genetic predisposition to fracture non-union: a case control study of a preliminary single nucleotide polymorphisms analysis of the BMP pathway. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:44.
66. Zeckey C, Hildebrand F, Glaubitz LM, Jurgens S, Ludwig T, Andruszkow H, et al. Are polymorphisms of molecules involved in bone healing correlated to aseptic femoral and tibial shaft non-unions? *J Orthop Res* 2011;29(11):1724-31.
67. Waters RV, Gamradt SC, Asnis P, Vickery BH, Avnur Z, Hill E, et al. Systemic corticosteroids inhibit bone healing in a rabbit ulnar osteotomy model. *Acta Orthop Scand* 2000;71(3):316-21.
68. Hollinger JO, Onikepe AO, MacKrell J, Einhorn T, Bradica G, Lynch S, et al. Accelerated fracture healing in the geriatric, osteoporotic rat with recombinant human platelet-derived growth factor-BB and an injectable beta-tricalcium phosphate/collagen matrix. *J Orthop Res* 2008;26(1):83-90.
69. Copuroglu C, Calori MG, Giannoudis PV. Fracture non-union: Who is at risk? *Injury* 2013;44(11):1379-82.

70. Giannoudis P, Tzioupis C, Almalki T, Buckley R. Fracture healing in osteoporotic fractures: is it really different? A basic science perspective. *Injury* 2007;38 Suppl 1:S90-9.
71. Claiborne AC. General principles of fracture treatment. In: Canale ST (ed.). *Campbell's Operative Orthopaedics*. 9th ed. Vol 3. Philadelphia: Mosby; 1998:1993-2041.
72. Spanheimer RG, Umpierrez GE, Stumpf V. Decreased collagen production in diabetic rats. *Diabetes* 1988;37(4):371-6.
73. Simpson CM, Calori GM, Giannoudis PV. Diabetes and fracture healing: the skeletal effects of diabetic drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11(2):215-20.
74. Persson BM, Ekelund L, Lovdahl R, Gunterberg B. Favourable results of acrylic cementation for giant cell tumors. *Acta Orthop Scand* 1984;55(2):209-14
75. Miller MD. (Çeviri: Yetkin H, Yazıcı M). *Miller'ın Ortopedi Kitabı* Ankara: Akademi Doktorlar Yayınevi; 2006:24-44.
76. Hernigou J, Schuind F. Smoking as a predictor of negative outcome in diaphyseal fracture healing. *Int Orthop* 2013;37(5):883-7.
77. Andersen T, Christensen FB, Laursen M, Hoy K, Hansen ES, Bunger C. Smoking as a predictor of negative outcome in lumbar spinal fusion. *Spine* 2001;26(23):2623-8.
78. Chen Y, Guo Q, Pan X, Qin L, Zhang P. Smoking and impaired bone healing: will activation of cholinergic anti-inflammatory pathway be the bridge? *Int Orthop* 2011;35(9):1267-70.
79. Calori GM, Albisetti W, Agus A, Iori S, Tagliabue L. Risk factors contributing to fracture non-unions. *Injury* 2007;38 Suppl 2:S11-8.
80. Trevisiol CH, Turner RT, Pfaff JE, Hunter JC, Menagh PJ, Hardin K, et al. Impaired osteoinduction in a rat model for chronic alcohol abuse. *Bone* 2007;41(2):175-80.
81. Elmali N, Ertem K, Ozen S, Inan M, Baysal T, Guner G, et al. Fracture healing and bone mass in rats fed on liquid diet containing ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26(4):509-13.
82. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*. 1998 Mar 30;104(3A):2S-8S.
83. Giannoudis PV, MacDonald DA, Matthews SJ, Smith RM, Furlong AJ, De Boer P. Nonunion of femoral diaphysis. The influence of reaming and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bone Joint Surg Br* 2000;82(5):655-8.
84. Pilbeam CC, Fall PM, Alander CB, Raisz LG. Differential effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on constitutive and inducible prostaglandin G/H synthase in cultured bone cells. *J Bone Miner Res* 1997;12(8):1198-203.

85. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, Bellido T, Powers CC, Stewart SA, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology* 2004;145(4):1835-41.
86. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effect on bone. *J Clin Invest* 1998;102(2):274-82.
87. Hausman MR, Schaffler MB, Majeska RJ. Prevention of fracture healing in rats by an inhibitor of angiogenesis. *Bone* 2001;29(6):560-4.
88. Hazan EJ, Hornicek FJ, Tomford W, Gebhardt MC, Mankin HJ. The effect of adjuvant chemotherapy on articular allografts. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(385):176-81.
89. Hornicek FJ, Gebhardt MC, Tomford WW, Sorger JI, Zavatta M, Menzner JP, et al. Factors affecting nonunion of the allograft-host junction. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(382):87-98.
90. Mont MA, Mathur SK, Frondoza CG, Hungerford DS. The effects of ciprofloxacin on human chondrocytes in cell culture. *Infection* 1996;24(2):151-5.
91. Perry AC, Prpa B, Rouse MS, Piper KE, Hanssen AD, Steckelberg JM, et al. Levofloxacin and trovafloxacin inhibition of experimental fracture-healing. *Clin Orthop Relat Res* 2003;(414):95-100.
92. Isefuku S, Joyner CJ, Simpson AH. Gentamicin may have an adverse effect on osteogenesis. *J Orthop Trauma* 2003;17(3):212-6.
93. Simmons DJ, Chang SL, Russell JE, Grazman B, Webster D, Oloff C. The effect of protracted tetracycline treatment on bone growth and maturation. *Clin Orthop Relat Res* 1983;(180):253-9.
94. Peter CP, Cook WO, Nunamaker DM, Provost MT, Sedor JG, Rodan GA. Effect of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs. *J Orthop Res* 1996;14(1):74-9.
95. Wood G. General principles of fracture treatment. In: Canale ST (Ed.). *Campbell's Operative Orthopaedics*. 10th ed. Philadelphia: Mosby; 2003:2669-724.
96. Heckman JD, Ryaby JP, McCabe J, Frey JJ, Kilcoyne RF. Acceleration of tibial fracture-healing by non-invasive, low-intensity pulsed ultrasound. *J Bone Joint Surg* 1994;76(1):26-34.
97. Li J, Waugh LJ, Hui SL, Burr DB, Warden SJ. Low-intensity pulsed ultrasound and nonsteroidal anti-inflammatory drugs have opposing effects during stress fracture repair. *J Orthop Res* 2007;25(12):1559-67.
98. Finkemeier CG: Bone-grafting and bone-graft substitutes. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84-A(3):454-64.

99. Lethaby A, Farquhar C, Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD000249.
100. Dural E. *Farmakoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2008.
101. Gluud L, Klingenberg S, Langholz S. Systematic review: tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(9):752-8.
102. Hardy JF, Desroches J. Natural and synthetic antifibrinolytics in cardiac surgery. *Can J Anesth* 1992;39(4):353-65.
103. Fernández Lucas M, Liaño F, Navarro JF, Sastre JL, Quereda C, Ortuño J. Acute renal failure secondary to antifibrinolytic therapy. *Nephron* 1995;69(4):478-9.
104. Sindet-Pedersen S, Ramström G, Bernvil S, Blombäck M. Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. *N Engl J Med* 1989;320(13):840-3.
105. Royston D, Bidstrup BP, Taylor KM, Sapsford RN. Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open-heart surgery. *Lancet* 1987;2(8571):1289-91.
106. Robblee J. Graft occlusion following administration of tranexamic acid. *Anesth Analg* 1995;80(4 Suppl):SCA141.
107. Verstraete M. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs* 1985;29(3):236-61.
108. Marin HM. Hemostatic mechanism in extracorporeal circulation. *Arch Surg* 1964;88:988-98.
109. Cap AP, Baer DG, Orman JA, Aden J, Ryan K, Blackbourne LH. Tranexamic acid for trauma patients: a critical review of the literature. *J Trauma* 2011;71(1 Suppl):S9-14.
110. Lane JM, Harvinder SS. Current approaches to experimental bone grafting. *Orthop Clin North Am* 1987;18(2):213-225.
111. Allen HL, Wase A, Bear WT. Indomethacin and aspirin: effect of nonsteroidal anti-inflammatory agents on the rate of fracture repair in the rat. *Acta Orthop Scand* 1980;51:595-600.
112. Schemitsch EH, Bhandari M. Bone healing and grafting. In: Koval KJ (ed.). *Orthopaedic knowledge update 7 AAOS*: Rosemont, IL, 2002;19-29.
113. Chapman MW. Principles of treatment of nonunions and malunions. In: Chapman MW (ed.). *Chapman's orthopaedic surgery*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2001:847-85.
114. Rompe JD, Rosendahl T, Schollner C, Theis C. High-energy extracorporeal shock wave treatment of nonunions. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(387):102-11.

115. Miclau T, Schmidt AH. Advances in the enhancement of bone healing and bone graft substitutes. In: Baumgaertner MR, Tornetta P (eds.). Orthopaedic knowledge update trauma 3 AAOS: Rosemont, IL, 2005;107-9.
116. Buckwalter JA, Glimcher MM, Cooper RR, Recker R. Bone biology. II: Formation, form, modeling, remodeling, and regulation of cell function. Instr Course Lect 1996;45:387-99.
117. Nijweide PJ, Burger EH, Klein-Nulend J, van der Pluijm G. The osteocyte. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA (eds.). Principles of Bone Biology. San Diego, CA: Academic Press;1996:115-26.
118. Phillips AM. Overview of the fracture healing cascade. Injury 2005;36 Suppl 3:S5-7.
119. Echave M, Oyagüez I, Casado MA. Use of Floseal[®], a human gelatine-thrombin matrix sealant, in surgery: a systematic review. BMC Surg 2014;14:111.
120. Astermark J, Rocino A, Von Depka M, Van Den Berg HM, Gringeri A, Mantovani LG, et al. Current use of bypassing agents in Europe in the management of acute bleeds in patients with haemophilia and inhibitors. Haemophilia 2007;13(1):38-45.
121. Rannikko A, Petas A, Taari K. Tranexamic acid in control of primary hemorrhage during transurethral prostatectomy. Urology 2004;64(5):955-8.
122. Oremus K, Sostaric S, Trkulja V, Haspl M. Influence of tranexamic acid on postoperative autologous blood retransfusion in primary total hip and knee arthroplasty: a randomized controlled trial. Transfusion 2014;54(1):31-41.
123. Alvarez JC, Santiveri FX, Ramos I, Vela E, Puig L, Escolano F. Tranexamic acid reduces blood transfusion in total knee arthroplasty even when a blood conservation program is applied. Transfusion 2008;48(3):519-25.
124. Veien M, Sorensen JV, Madsen F, Juelsgaard P. Tranexamic acid given intraoperatively reduces blood loss after total knee replacement: a randomized, controlled study. Acta Anaesthesiol Scand 2002;46(10):1206-11.
125. Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, Hirose K, Ishima T, Ishii S. Timing of the administration of tranexamic acid for maximum reduction in blood loss in arthroplasty of the knee. J Bone Joint Surg Br 2001;83(5):702-5.
126. Ho KM, Ismail H. Use of intravenous tranexamic acid to reduce allogeneic blood transfusion in total hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. Anaesth Intensive Care 2003;31(5):529-37.
127. Cheriyan T, Maier SP, Bianco K, Slobodyanyuk K, Rattenni RN, Lafage V, et al. Efficacy of tranexamic acid on surgical bleeding in spine surgery: a meta-analysis Spine J 2015;15(4):752-61.

128. Zhang F, Wang K, Li FN, Huang X, Li Q, Chen Z, et al. Effectiveness of tranexamic acid in reducing blood loss in spinal surgery: a meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;22;15:448.
129. Wang M, Zheng XF, Jiang LS. Efficacy and Safety of Antifibrinolytic Agents in Reducing Perioperative Blood Loss and Transfusion Requirements in Scoliosis Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10(9):e0137886.
130. Zufferey PJ, Miquet M, Quenet S, Martin P, Adam P, Albaladejo P, et al. Tranexamic acid in hip fracture surgery: a randomized controlled trial *Br J Anaesth* 2010;104(1):23-30.
131. Piggott RP, Leonard M. Is there a role for antifibrinolytics in pelvic and acetabular fracture surgery? *Ir J Med Sci* 2016;185(1):29-34.
132. Xie B, Tian J, Zhou DP. Administration of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in calcaneal fractures: A Randomized Control Trial. *J Foot Ankle Surg* 2015;54(6):1106-10.
133. Dakir A, Ramalingam B, Ebenezer V, Dhanavelu P. Efficacy of Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss during Maxillofacial Trauma Surgery-A Pilot Study. *J Clin Diagn Res* 2014;8(5):ZC06-8.
134. Jennings JD, Solarz MK, Haydel C. Application of Tranexamic Acid in Trauma and Orthopedic Surgery. *Orthop Clin North Am* 2016;47(1):137-43.
135. Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res* 2008;(466):1710-5.
136. Carroll K, Dowsey M, Choong P, Peel T. Risk factors for superficial wound complications in hip and knee arthroplasty. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(2):130-5.
137. Sukeik M, Alshryda S, Haddad FS, Mason JM. Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2011;93(1):39-46
138. Su EP, Su S Strategies for reducing perioperative blood loss in total knee arthroplasty. *Bone Joint J* 2016;98-B(1 Suppl A):98-100.
139. Alshryda S, Sukeik M, Sarda P, Blenkinsopp J, Haddad FS, Mason JM. A systematic review and meta-analysis of the topical administration of tranexamic acid in total hip and knee replacement. *Bone Joint J* 2014;96-B(8):1005-15.
140. Irwin A, Khan SK, Jameson SS, Tate RC, Copeland C, Reed MR. Oral versus intravenous tranexamic acid in enhanced-recovery primary total hip and knee replacement: results of 3000 procedures. *Bone Joint J* 2013;95-B(11):1556-61.
141. Nilsson IM. Clinical pharmacology of aminocaproic and tranexamic acids. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)* 1980;14:41-7.

142. Ahlberg A, Eriksson O, Kjellman H. Diffusion of tranexamic acid to the joint. *Acta Orthop Scand* 1976;47(5):486-8.
143. Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, Mahomed NN, Roderick Davey J, Gandhi R, et al. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92(15):2503-13.
144. Patel VP, Walsh M, Sehgal B, Preston C, DeWal H, Di Cesare PE. Factors associated with prolonged wound drainage after primary total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89(1):33-38.
145. Wang H, Shen B, Zeng Y. Comparison of topical versus intravenous tranexamic acid in primary total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled and prospective cohort trials. *Knee* 2014;21(6):987-93.
146. Soni A, Saini R, Gulati A, Paul R, Bhatti S, Rajoli SR. Comparison between intravenous and intra-articular regimens of tranexamic acid in reducing blood loss during total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2014;29(8):1525-7.
147. Hoylaerts M, Lijnen HR, Collen D. Studies on the mechanism of the antifibrinolytic action of tranexamic acid. *Biochim Biophys Acta* 1981;673(1):75-85.
148. Karaaslan F, Karaoğlu S, Yurdakul E. Reducing Intra-articular hemarthrosis after arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction by the administration of intravenous tranexamic acid: a prospective, randomized controlled trial. *Am J Sports Med* 2015;43(11):2720-6.
149. Goldring MB. The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(9):1916-26.
150. Tuttle JR, Feltman PR, Ritterman SA, Ehrlich MG. Effects of tranexamic acid cytotoxicity on in vitro chondrocytes. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2015;44(12):E497-E502.
151. Alshryda S, Mason JM, Sarda P, Lou T, Stanley M, Wu J, et al. The effect of tranexamic acid on artificial joint materials: a biomechanical study (the bioTRANX study). *J Orthop Traumatol* 2015;16(1):27-34.
152. Aguilera X, Martínez-Zapata MJ, Hinarejos P, Jordán M, Leal J, González JC, et al. Topical and intravenous tranexamic acid reduce blood loss compared to routine hemostasis in total knee arthroplasty: a multicenter, randomized, controlled trial. *Arch Orthop Trauma Surg* 2015;135(7):1017-25.
153. Sitek P, Wysocka-Wycisk A, Kępski F, Król D, Bursig H, Dylağ S. PRP-fibrinogen gel-like chondrocyte carrier stabilized by TA-preliminary study. *Cell Tissue Bank* 2013;14(1):133-40.
154. Kanno T, Takahashi T, Tsujisawa T, Ariyoshi W. Platelet-rich plasma enhances human osteoblast-like proliferation and differentiation. *J Maxillofac Surg* 2005;63(3):362-9.

155. Kawase T, Okuda K, Wolff L, Yoshie H. Plasma-rich plasma derived fibrin clot formation stimulates collagen synthesis in periodontal ligament and osteoblastic cells in vitro. *J Periodontol* 2003;74(6):856-64.
156. Okuda K, Kawase T, Momose M, Murata M, Saito Y, Suzuki H, et al. Platelet rich plasma contains high levels of platelet-derived growth factors and transforming growth factor-beta and modulates the proliferation of periodontally related cells in vitro. *J Periodontol* 2003;74(6):849-85.
157. Le Guehennec L, Goyenvalle E, Aguado E, Pilet P, Spaethe R, Daculsi G. Influence of calcium chloride and aprotinin in the in vivo biological performance of a composite combining biphasic calcium phosphate granules and fibrin sealant. *J Mater Sci Mater Med* 2007;18(8):1489-95.
158. McCormack PL. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. *Drugs* 2012;72(5):585-617.
159. Alshryda S, Sarda P, Sukeik M, Nargol A, Blenkinsopp J, Mason JM. Tranexamic acid in total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Br* 2011;93(12):1577-85.
160. Aguilera-Roig X, Jordán-Sales M, Natera-Cisneros L, Monllau-García JC, Martínez-Zapata MJ. Tranexamic acid in orthopedic surgery. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología* 2014;58(1):52-6.
161. Teng Y, Feng C, Liu Y, Jin H, Gao Y, Li T. Anti-inflammatory effect of tranexamic acid against trauma-hemorrhagic shock-induced acute lung injury in rats. *Exp Anim* 2018;17:0143.
162. Schwarzkopf R, Dang P, Luu M, Mozaffar T, Gupta R. topical tranexamic acid does not affect electrophysiologic or neurovascular sciatic nerve markers in an animal model. *Clin Orthop Relat Res* 2015;473(3):1074-82.
163. Fryar CD, Gu Q, Ogden CL. Anthropometric reference data for children and adults: United States, 2007-2010. *Vital Health Stat* 11 2012;(252):1-48.
164. König G, Hamlin BR, Waters JH. Topical tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates in total hip and total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2013;28(9):1473-6.
165. Draxler DF, Medcalf RL. The fibrinolytic system more than fibrinolysis? *Transfus Med Rev* 2015;29(2):102-9.
166. Müller-Berghaus G, Pöttsch B. *Hämostaseologie*. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2013:1.
167. Robson SC, Shephard EG, Kirsch RE. Fibrin degradation product D-dimer induces the synthesis and release of biologically active IL-1 beta, IL-6 and plasminogen activator inhibitors from monocytes in. *Br J Haematol* 1994;86(2):322-6.

168. Reichel CA, Lerchenberger M, Uhl B, Rehberg M, Berberich N, Zahler S, et al. Plasmin inhibitors prevent leukocyte accumulation and remodeling events in the postischemic microvasculature. *PLoS One* 2011;6(2):e17229.
169. Manor D, Sadeh M. Muscle fibre necrosis induced by intramuscular injection of drugs. *Br J Exp Pathol* 1989;70(4):457-62.
170. Schoenecker J, Mignemi N, Stutz C, Liu Q, Edwards J, Lynch C, et al. 2010 Young Investigator Award winner: Therapeutic aprotinin stimulates osteoblast proliferation but inhibits differentiation and bone matrix mineralization. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010;35(9):1008-16.
171. Fernández Lucas M, Liaño F, Navarro JF, Sastre JL, Quereda C, Ortuño J. Acute renal failure secondary to antifibrinolytic therapy. *Nephron* 1995;69(4):478-9.
172. Wei Z, Liu M. The effectiveness and safety of tranexamic acid in total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis of 2720 cases. *Transfus Med* 2015;25(3):151-62.

EKLER





T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
(Trakya University, Local Ethics Committee of Animal Experiments)

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Oturum Sayısı: 2017/06

Karar Tarihi: 30.06.2017

KARAR NO: 2017.06.02

Yürütücülüğünü Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. Cem ÇOPUROĞLU'nun yaptığı, Araş. Gör. Dr. Bahadır BALKANLI'nın Uzmanlık tezi olarak planlanan TÜHADYEK-2017/18 protokol nolu "Traneksamik asit lokal ve intravenöz uygulamasının tibia fraktürleri kaynaması üzerine etkilerinin değerlendirilmesi" başlıklı çalışma görüşüldü. Araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Hayvan deneyleri yerel etik kurulu yönergesinde belirtilen ilke ve kurallara uygun bulunarak, çalışmanın yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Enis ULUÇAM
Başkan

Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır

Vet. Hekim Ziya ÇUKUR
Vet. Hek. Üye
Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır

Yrd. Doç. Dr. Hayati ARDA
Fen Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır

Yrd. Doç. Dr. Beytullah ÖZKAN
Fen Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır

Prof. Dr. Y. Atakan SEZER
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır

Doç. Dr. Tevfik AKTOZ
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır

Doç. Dr. Hakan GÜRKAN
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır

- İZİNLI -

Doç. Dr. Elvan BAKAR
Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır

- KATILMADI -

Ecz. F. Uygur GÜLER
Sivil Toplum Kuruluşu Sivil Üye
Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır

- KATILMADI -

Osman GÜLTEKİN
Sivil Üye
Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır



T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
(Trakya University, Local Ethics Committee of Animal Experiments)

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Oturum Sayısı: 2017/10

Karar Tarihi: 31.10.2017

KARAR NO: 2017.10.01

Yürütücülüğünü Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. Cem ÇOPUROĞLU'nun yaptığı, Araş. Gör. Dr. Bahadır BALKANLI'nın Uzmanlık tezi olarak planlanan TÜHADYEK-2017/18 protokol nolu "Traneksamik asit lokal ve intravenöz uygulamasının tibia fraktürleri kaynaması üzerine etkilerinin değerlendirilmesi" başlıklı çalışmanın değişiklik önerisi görüşüldü. Araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Hayvan deneyleri yerel etik kurulu yönergelerinde belirtilen ilke ve kurallara uygun bulunarak, çalışmanın yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Enis ULUÇAM
Başkan

Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır

Vet. Hekim Ziya ÇUKUR
Vet. Hek. Üye

Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır

Yrd. Doç. Dr. Hayati ARDA
Fen Fakültesi Öğretim Üyesi

Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır

Yrd. Doç. Dr. Beytullah ÖZKAN
Fen Fakültesi Öğretim Üyesi

Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır

- MAZEDETLİ -

Prof. Dr. Y. Atakan SEZER
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır

Prof. Dr. Tevfik AKTOZ
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır

Doç. Dr. Hakan GÜRKAN
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır

- MAZEDETLİ -

Doç. Dr. Elvan BAKAR
Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi

Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır

Ecz. F. Uygur GÜLER
Sivil Toplum Kuruluşu Sivil Üye

Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır

- MAZEDETLİ -

Osman GÜLTEKİN
Sivil Üye

Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır