

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

**DESKETOPROFEN TROMETAMOL KULLANIMININ
KIRIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
RATLARDA İNCELENMESİ**

Dr. REŞİT SEVİMLİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
DOÇ. DR. MURAT ÜZEL

KAHRAMANMARAŞ-2011

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

**DEKSKETOPROFEN TROMETAMOL KULLANIMININ
KIRIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
RATLARDA İNCELENMESİ**

Dr. REŞİT SEVİMLİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
DOÇ. DR. MURAT ÜZEL

KAHRAMANMARAŞ-2011

K.S.Ü TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI' NA

Doktor Reşit SEVİMLİ tarafından hazırlanan “DEKSKETOPROFEN TROMETAMOL KULLANIMININ KIRIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN RATLARDA İNCELENMESİ” adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Murat ÜZEL
Danışman

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

Başkan:

Üye:

Üye:

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih: .../.../2011

DEKAN

Prof. Dr. Durmuş DEVECİ

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

ÖNSÖZ

Kırık iyileşmesi Ortopedi ve Travmatolojinin en ilgi çekici konularından biridir. Kırık iyileşmesi, etki eden faktörler ve bunların oluş mekanizmaları hakkında literatürde çok sayıda yayın mevcuttur. Bu mekanizmalardaki bilinmeyenler yeni faktörlerin ve etki mekanizmalarının incelenmesi ile kırık iyileşmesi tedavisine yeni katkılar yapılabilir. Biz bu çalışmada Deksketoprofen trometamol'ün kırık iyileşmesine etkisini hayvan modeli üzerinde araştırmayı amaçladık.

İhtisas eğitimine başladığım 2006 Kasım ayından bu yana yetişmemde büyük emeği bulunan, bizlerden esirgemediği bilgi ve tecrübelerini taşıyacağım, değerli Hocam Doç. Dr. Murat ÜZEL'e şükranlarımı sunarım.

Beş yıllık asistanlık eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen Sayın Hocalarım Yrd. Doç. Dr. Ali Murat KALENDER ve Yrd. Doç. Dr. Erkal BİLGİÇ'e teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca üzerimdeki emekleri yadsınamaz olan uzman ağabeylerim Uz. Dr. Özgür Oktay NAR ve Dr. Mehmet Özer DÖKMECİ ile bana her konuda her zaman destek olan asistan kardeşlerim başta Dr. Barış AYRANCI, Dr. İbrahim KURT, Dr. Ahmet AKAY ve Dr. Ozan TÜRKMEN'e, tezimle ilgili yardımlarından ötürü hastanemiz Anatomi AD öğretim üyesi Doç. Dr. Davut ÖZBAĞ'a, Patoloji AD öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Hamide SAYAR'a ve Halk sağlığı AD öğretim üyesi Doç. Dr. Hasan EKERBİÇER'e, mekanik testi yapmamızda yardımcı olan Gaziantep Üniversitesi Gıda mühendisliği fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. Ahmet KAYA'ya, beraber çalışmaktan zevk duyduğum hastanemiz klinikleri ve ameliyathanelerinde görevli doktor, hemşire, teknisyen ve diğer çalışanlarına, çalışmanın gerçekleşmesinde laboratuvar imkânlarını ve yardımlarını esirgemeyen Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca hayatım boyunca her zaman manevi desteğini arkamda hissettiğim başta rahmetli Annem Kadriye SEVİMLİ'ye ithaf eder, Babam Mehmet SEVİMLİ'ye, aileme ve biricik eşim Yasemin ÖZGÜR SEVİMLİ'ye şükranlarımı sunarım.

Kahramanmaraş, 2011

Dr. Reşit SEVİMLİ

**DEKSKETOPROFEN TROMETAMOL KULLANIMININ
KIRIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
RATLARDA İNCELENMESİ**

**(Tıpta Uzmanlık Tezi)
Dr. Reşit SEVİMLİ**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Kasım 2011**

ÖZET

Ortopedi ve Travmatoloji Kliniklerinin en önemli uğraşı konularından biri kırıklardır. Kırık iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen sebebler arasında sigara, alkol alımı, sistemik hastalıklar ve çeşitli ilaçlar neden olmaktadır. Bu çalışmada bir steroid olmayan antienflamatuvar ilaç(NSAİİ) olan Deksketoprofen trometamol'un kırık iyileşmesi üzerine etkisi rat modeli üzerinde araştırılmıştır.

60 adet Wistar-Albino tipi erkek rat Kontrol ve Deney (deksketoprofen trometamol) grubu olarak ikiye ayrıldı. Genel anestezi altında tüm ratların sağ tibialarında üç nokta prensibi ile künt uçlu portegü kullanılarak standart kapalı cisim kırıkları oluşturuldu. Deney gurubundaki 30 rat'a kırık sonrası aynı günden başlamak üzere sakrifiye edilene kadar günlük 5 mg/kg/gün deksketoprofen trometamol enjeksiyonları uygulandı. On rattan oluşan gruplar kırık oluşturulmasından 2., 4. ve 6. hafta sonrası sakrifiye edilerek, kaynama dokusu araştırılmak üzere mekanik, radyolojik ve histolojik olarak incelendi.

Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. 2., 4. ve 6. haftalarda deney ve kontrol gruplarının histolojik değerlendirilme sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu(2. hafta $p= 0,655$; 4. hafta $p= 0,458$; 6. hafta $p= 0,387$). Dördüncü ve 6. hafta deney ve kontrol gruplarının radyolojik değerlendirilme sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı(4. Hafta $p= 0,698$, 6. hafta $p= 0,587$). Dördüncü ve 6. hafta deney ve kontrol gruplarının biyomekanik değerlendirme sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu(4. Hafta $p=0,959$, 6. hafta $p= 0,574$).

Bu bulgular neticesinde, Deksketoprofen trometamol'un ratlarda oluşturulan ve İM çivi ile tespit edilen kapalı tibia kırıklarının iyileşmesi sırasında ilk günden 6 haftaya ulaşan uzun süreli kullanımlarında kırık iyileşmesi üzerine etkisi saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Deksketoprofen trometamol, Kaynama, Kırık

Sayfa Adedi: 67

Danışman: Doç. Dr. Murat ÜZEL

**THE EFFECT OF DEKSKETOPROFEN TROMETAMOL
ADMINISTRATION ON FRACTURE HEALING OF THE RAT TIBIAS**

(An experimental study)

Specialization Thesis

MD. Reşit SEVİMLİ

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

November 2011

ABSTRACT

Fracture healing is still one of the most important problems of the orthopaedic surgery clinics. Alcohol, smoking, medications, systemic disorders are some of the negative factors that can effect the fracture healing. This study was designed to evaluate the effect of Deksketoprofen trometamol on fracture healing in an experimental animal model.

60 male, Wistar-Albino rats were divided randomly into two groups, named the control group and test (Deksketoprofen trometamol) group. Standard right tibia closed shaft fractures of all rats were established with the use of a three point bending device under general anesthesia. Starting the same day after fracture until the 30 animals were sacrificed monthly Deksketoprofen trometamol 5 mg / kg / day was administered. Fractures in the creation of an 10 number of rats 2. 4. and 6 weeks later were sacrificed, the tissue source for investigation of mechanical, radiological and examined histologically.

Radiological and histological examination Mann-Whitney U test was using. Histologically (2. week $p= 0,655$; 4. week $p= 0,458$; 6. week $p= 0,387$). drug group and the control group showed was not statistically significant, Radiological (4. week $p= 0,698$; 6. week $p= 0,597$). drug group and the control group showed was not statistically significant, As a result of biomechanical analysis(4. week $p=0,959$, 6. week $p= 0,574$), deksketoprofen trometamol group at the end of the week according to the control group did not differ significantly,

As a result of these findings, Deksketoprofen trometamol not effective for rat tibia bone fracture model union was understood.

Key Words: Deksketoprofen trometamol, Fracture, Fracture Repair

Page Number: 67

Advisor: MD. Murat ÜZEL

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	III
ÖZET	IV
İNGİLİZCE ÖZET	V
İÇİNDEKİLER	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KEMİK YAPISI	3
2.2. KIRIK İYİLEŞMESİ	7
2.3. KIRIK İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER	12
2.4. STEROİDAL OLMAYAN ANTİENFLAMATUVAR İLAÇLAR	17
2.5. DEKSKETOPROFEN TROMETAMOL	23
3. MATERYAL VE METOD	32
3.1. ÇALIŞMA PLANI	33
3.2. ÇALIŞMA GRUPLARI	33
3.3. KIRIK MODELİ OLUŞTURULMASI	34
3.4. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	39
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ VE BULGULAR	43
4.1. RADYOLOJİK BULGULAR	45
4.2. BİYOMEKANİK BULGULAR	46
4.3. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR	50
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR	60
7. KAYNAKLAR	61
8. ŞEKİLLER ve TABLOLAR DİZİNİ	65
9. GRAFİK LİSTESİ ve RESİM LİSTESİ	66
10. ÖZGEÇMİŞ	67

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- ALP: Alkalen fosfataz
ATP: Adenozin trifosfat
BMP: Kemik morfojenik proteini
Ca⁺² : Kalsiyum
cAMP: Siklik adenozin monofosfat
COX: Siklooksijenaz
ECDGF: Endotelial hücre kaynaklı büyüme faktörü
ECGF: Epidermal hücre kaynaklı büyüme faktörü
EGF: Epidermal büyüme faktörü
FGF: Fibroblast büyüme faktörü
IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL-1: İnterlökin-1
IL-6: İnterlökin-6
Mg: Miligram
NSAİİ: Steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar
PDE: Fosfodiesteraz
PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PG: Prostoglandin
PO₄: Fosfat
PTH: Paratiroid hormonu
TGF- α : Dönüştürücü büyüme faktörü-alfa
TGF- β : Dönüştürücü büyüme faktörü-beta
TNF- : Tümör nekrozis faktör-alfa
vb: ve benzeri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kırık tedavisinde steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların(NSAİİ) yeri halen araştırma konusudur. Kırıktan kaynaklanan ağrıda veya eşlik eden hastalıkların tedavisinde NSAİİ'lar önemli yer tutar. Kırık komplikasyonlarının önlenmesinde de uzun dönem kullanılabilir.

Kırık tedavisinde NSAİİ'lar çok önemli ve değerli olan yeri kırık iyileşmesi üzerine olabilecek olumsuz etkileri nedeniyle araştırma konusudur. Yeni geliştirilmiş NSAİİ molekülü olan deksketoprofen trometamol'ün oral ve parantral olmak üzere birden fazla kullanım formunun olması nedeniyle travmatolojide kırık hastalarında da klinikte sık kullanılması bizi böyle bir çalışmaya sevk etti.

Kazalarla oluşan yaralanmalar, 1–34 yaş arası ölümlerin en sık nedenidir ve 34 yaş üzeri ölümlerin en sık on nedeni arasındadır. Ülkemizdeki oran tam olarak bilinmemesine rağmen, ABD'de her yıl 33 milyon insan kas iskelet travması geçirmekte ve 6,2 milyonunda kırık saptanmaktadır.(1) Kırık iyileşmesi uygun zaman ve anatomik lokalizasyonda kırık parçalarının dizilimini ve sonrasında uygun enzimlerin salınmasını gerektiren karmaşık süreçtir. Kırık oluştuktan sonra enflamasyon, tamir ve remodelasyondan oluşan bir takım olayları tetikler. Kemigin eski sağlam ve dayanıklı haline dönebilmesi için bu süreçlerin problemsiz ilerlemesi gerekmektedir. Kırık iyileşmesi sırasında oluşabilecek komplikasyonların en sık görüldüğü zaman ossifikasyonun olduğu ilk bir aydır. Bu dönemde uygulanacak olan tedavinin olumlu ya da olumsuz etkisi cerrahi işlemin başarısını önemli ölçüde etkiler.

Alien ve ark. aspirin ve indometasin ile ilaç ve doza bağlı bir gecikme saptamış ama psödartroz oranında anlamlı bir farklılık bulmamıştır (2). Elves ve ark. indometasin'nin kırık oluşumundan 1 hafta önce başlanmış ratlarda olumsuz etkisi olduğunu göstermiştir (3). Törnkvist ve ark. ise tavşanlarda yaptıkları çalışmada hem indometasin hem de ibuprofen kullanılan gruplarda torsiyonel dayanımın 5-8 haftada kontrol grubunun aksine normale dönmediğini saptamıştır (4). More ve ark. ise tavşanlarda 3 hafta süreyle piroksikam ve kullanmış ve kırık iyileşmesini değerlendirmiş, NSAİİ'ların iyileşme sürecini geciktirebileceğini ancak bozmadığını belirtmiştir. Naproksen ile ratlarda yaptıkları çalışmada ancak çok yüksek dozlarda

kemik oluşumunun yavaşladığını, buna karşılık düşük dozlarda naproksen'in kemik rezorpsiyonunu yavaşlattığını göstermiştir (5).

Huo ve ark. tavşanda kırık iyileşmesi üzerine ibuprofen ile yaptıkları çalışmada hem kırık biyomekaniği üzerine hem de histomorfometrik parametrelerde anlamlı bir fark gösterememişlerdir (6).

Akman ve ark. ise diklofenak sodyum ile ratlarda yaptıkları kırık iyileşmesi çalışmasında grupların kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlar, her üç grupta kaynamanın tam olduğunu saptamışlar (7).

Görüldüğü gibi ilaçlar arasında farklar olabildiği gibi NSAİİ'lerin kullanım dönemleri, süreleri ve dozları da kemik üzerine etkileri açısından farklılıklar yaratabilmektedir. NSAİİ' lar sık kullanılan ilaçlardır, yeni moleküllerin etkinliği ve yan etkileri bu açıdan önemlidir, araştırılmalıdır.

Bu çalışmanın amacı yeni bir NSAİİ olan deksketoprofen trometamol'un deneysel olarak oluşturulan ve cerrahi olarak tedavi edilen rat tibia kırığı üzerindeki etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

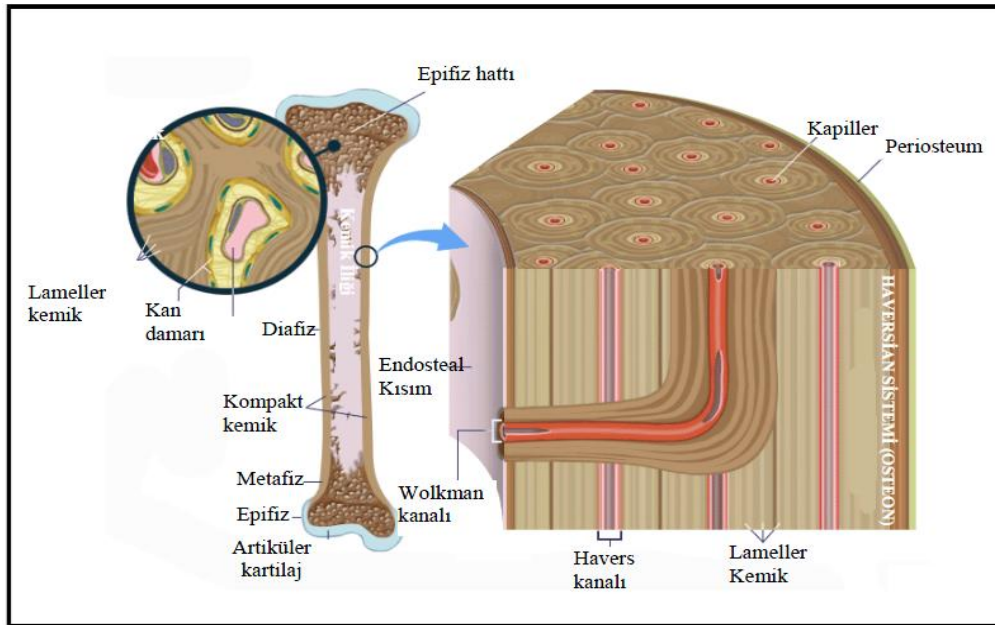
2.1. KEMİK YAPISI

Kemik doku lökomotor sistemin en önemli parçası ve vücudun en sert dokularından biridir. Yumuşak dokulara mekanik desteğinin yanı sıra kan yapımı fosfat (PO₄) ve kalsiyum (Ca⁺²) metabolizmasındaki dengeyi sağlayan önemli bir depodur. Hayati organları dışardan kuşatarak korur. Kas kasılması sonucu oluşan kuvvetler kemiklerin oluşturduğu kaldıraç sistemi sayesinde artarak vücutsal harekete dönüşür. Kemik spongioz ve kortikal olmak üzere iki kısımdan oluşur.

2.1.1 Kortikal (Kompakt) Kemik

Kemiğin çevresini saran sert dokudur. En fazla yapı elementi osteonlardır. Kemik doku içerisinde uzun eksen boyunca paralel olarak uzanan kanallara Havers kanalları denir.

Havers kanalı içerisinde arteriol, venül, lenfatik ve sinirler bulunur. Havers kanalı ve bunu çevreleyen lameller sisteme ise osteon denir. Periost altından başlayarak kompakt dokuyu enlemesine geçen ve Havers kanallarını birbirine bağlayan kanallara Volkmann kanalları denir.



Resim 1: Kemiğin yapısı

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

2.1.2. Spongioz (trabeküler) Kemik

Kompakt dokunun içinde yer alan kemik trabeküllerinin birbirleriyle birleşmesi ile oluşan yapıdır. Basınçlara karşı kemiğin dayanıklılığını sağlar. Kemiğe gelen zorlamaların değişimine göre trabeküllerin dizilim ve sayısı değişir. Dolayısıyla kemik zorlayıcı etkilerin altında yeniden biçimlenme gösterir, buna Wolfun transformasyon yasası denir. Kemik iliği ise trabeküller arasında ki boşlukları doldurur. Kemiğin dış yüzünü örten zara periosteum, iç yüzündeki zara endosteum denir.

2.1.3. Periosteum

Eklem yüzeyi hariç kemiğin tamamını örter. Çocuklarda kalın ve kemiğe gevşek tutulum gösterirken erişkinde periosteum daha ince ve kemiğe daha sıkı yapıştır. Kemiğin 1/3 dış kısmının beslenmesinde de rol alır.

Periostun iki tabakası vardır. Dış tabaka fibroz bağ dokusundan, iç tabaka ise osteojenik hücreler içeren kambiyum tabakasından oluşur. Kambiyum tabakası pluripotent hücre özelliğinde olup kemiğin enine büyümesini sağlar.

2.1.4. Endosteum

Medüller kanal ve ilik boşluklarını örten ince hücresel bağ dokusu tabakasıdır. Osteojenik hücrenin yanı sıra hematopoetik hücrede içerir.

2.2.1. Kemik hücreleri

Kemiğin canlı kalmasını ve sürekli değişimini sağlarlar. Bir kısmı organik yapıyı sentezlerken bazıları yıkım olaylarında görev alır.

Üç tip hücre bulunur:

2.2.1.1. Osteoblastlar

Pluripotent mezenkimal hücrelerden kaynaklanır. Tip 1 kollojen, proteoglikan ve glikoprotein sentezi yapan osteoblastlar kemik matriksinin organik kısımlarının üretimini sağlarlar. İnorganik kısımların yapılabilmesinde katkıda bulunur. Kemik hücreleri içinde enfazla golgi organı, mitokondri ve endoplazmik retikulum içeren hücredir. Osteoblastlar kemik yüzeylerinde yan yana dizilirler. Matriks sentezlerken şekilleri kübikten prizmatığe değişebilir. Alkalen fosfataz (ALP) aktivitesi artarak sitoplâzmaları bazofilik olur. Sentez işlemleri azaldıkça ALP aktivitesi azalır ve sitoplâzmalarının bazofilik özelliği kaybolur. Dolayısıyla hücreler yassılaştır. Osteoblastlar yeni setezi yapılmış matriks ile sarıldıklarında osteosit adını alırlar.

Matriks sentezi esnasında osteoblastlar yapısal olarak aktif protein sentezi yapan ve salgılayan hücreler gibidirler.

Osteoblastlar kutuplaşmış hücrelerdir. Matriksin salgılanması, daha önce yapılmış kemik matriksi ile temas halinde olan osteoblast yüzeylerinden olur. Böylece yeni fakat henüz kalsifiye olmamış matriks, osteoblastlar ile daha önce meydana gelmiş kemik matriksi arasında yer alır, zamanla Ca^{+2} tuzlarının çökmesi ile kalsifikasyon tamamlanır. Kemiği rezorpsiyona uğratan osteoklastların aktivasyon ve farklılaşmasında ve dolaylı olarak kalsiyum mekanizmasında da rolleri vardır.

2.2.1.2 Osteositler

Osteositler, osteoblastlardan kaynaklanırlar, büyümesini tamamlamış iskelet hücrelerinin %90'ını yaparlar ve matriks lamelleri arasında bulunan lakunalar içine yerleşmişlerdir. Bu lakünelere Howship lakünesi denir. Her lakunada bir osteosit yer alır.

Sitoplazmik uzantıları ince silindirik kanalcıklarla sarılmıştır. Komşu osteositler sitoplazmik uzantılarının birbirleri arasında yaptıkları hücre bağlantıları ile iletişimi oluşturup, besinlerin hücreden hücreye geçişini sağlarlar. Osteositler ile kan damarları arasında süren moleküler alış veriş, osteositler ile kemik matriksi arasında bulunan çok az miktardaki ekstrasellüler madde vasıtasıyla da olur. Osteositler osteoblastlara göre yassı elips şeklindedir. Endoplazmik retikulumları ve Golgi kompleksleri küçülmüştür. Nükleer kromatinleri daha yoğundur. Bu hücreler kemik matriksinin devamlılığı ile aktif olarak ilgilidirler. Gerekğinde osteositler, osteoblastlara veya osteoklastlara dönüşebilir. Osteositlerin ölümü sonrası matriks rezorpsiyonu beklenir.

2.1.3. Osteoklastlar

Çok büyük, ileri derecede dallanmış ve hareketli hücrelerdir. Hücre gövdelerinin genişlemiş kısmında çeşitli büyüklükte ve sayıda çekirdek vardır. Hücrenin dalları oldukça düzensiz, farklı biçim ve kalınlıktadır. Osteoklastlar kan kaynaklı monositlerin birleşmesi ile meydana gelirler, dolayısıyla "mononükleer fagositoz sistem"e dâhildirler. Osteoklastların sitoplâzmaları asidofiliktir. Aktif osteoklastlarda, kemik matriksine bakan yüzey, düzensiz olarak katlanıp, çoğu kez dallanarak, girintili çıkıntılı hale gelen fırçamsı bir kenar oluşturur. Bu yapı küçük partiküllerin yakalanıp enzimatik aktivite ile muamele edilebilmeleri için uygun ortam oluşturulması ile birlikte, aktif rezorpsiyon alanını da genişletir. Hücrede birçok lizozomun yanısıra, bol miktarda serbest polizom, granüler endoplazmik retikulum, çok sayıda mitokondriya ve gelişmiş Golgi kompleksi

de mevcuttur. Ca^{+2} içeren kristaller kıvrımlar arasında görüldüğü gibi, sitoplazmik vakuollerde de izlenebilir.

Kemik yıkımının düzenlenmesinde etkisi olan kalsitonin için spesifik reseptör bulundurlar.

Osteoklastlar kemik matriksinde etkili asid, kollajenaz ve diğer proteolitik enzimleri salgırlar. Böylece kalsifiye olmuş temel maddeyi serbest hale getirirler ve kemik rezorbsiyonu sırasında meydana gelen artıkların da yok edilmesinde aktif rol alırlar.

2.3.1.4. Osteoprogenitor hücreler

Mezenkim kaynaklı ana hücrelerin alt gurubudur. Mitoz yeteneğine sahiptirler, olgun kemik hücrelerine farklılaşabilirler. Kırık sonrası uyarılırlar ve belirgin nükleuslu füziform iri hücrelere dönüşürler. İki tipi tanımlanmıştır. Biricisi gelişmemiş endoplazmik retikulum ve az gelişmiş golgi cisimciği olan preteoblastlardır. Osteoblastlara dönüşürler. İkinci gruptaki belirgin mitokondri ve serbest ribozomları ile tanınan osteoklastlara öncülük eden hücrelerdir.

2.3.2. Kemik matriksi

Kemik, özel bir bağ dokusudur. Kemik matriksi adı verilen hücreler arası madde kalsifiye olmuştur. Matriksi, kuru ağırlığının kabaca %40'ı oranında organik, %60 oranında inorganik bileşenler oluşturur (8). Organik bileşenler arasında kollajen, proteoglikanlar, kollojen dışı matriks proteinleri, büyüme faktörleri ve sitokinler sayılabilir. Kollojen kısım primer olarak Tip 1 kollojenden oluşur ve bu molekülün sonlanma bölgelerinde bulunan boşluklara mineral birikimi olmasıyla kalsifikasyon sağlanır. Osteokalsin, matriks dışı organik proteinler arasındadır ve düzeyi kemik yapım ve yıkım olaylarının bir göstergesidir. Osteokalsin, Paratiroid hormon (PTH) tarafından inhibe ve 1–25 dihidroksivitamin D tarafından aktive edilir. İnorganik bileşenler arasında kalsiyum hidroksiapatit ve osteokalsiyum fosfat sayılabilir (9).

2.5. Kemik oluşum tipleri

2.5.1. Enkondral kemik oluşumu:

Embriyolojik hayattan büyüme kadar iskeletin kıkırdaktan oluşmuş kısımlarının kemik haline dönüşmesine endokondral kemikleşme denir. Osteoprogenitör hücreler kıkırdak matriks salgırlar ve kondrositlere dönüşürler. Sonrasında kıkırdağın mineralizasyon ve vaskülarizasyonu takip eder. Damarlanmanın artışıyla hücreler kıkırdağın rezorbsiyonuna başlar. Rezorbe olan kıkırdağın ortasında

medüller boşluk oluşur. Hematopoetik kemik iliği bu alanda gelişir. Osteoprogenitör hücreler kıkırdaksı septumun yüzeyini kemik matriksi ile kaplayan osteoblastlara dönüşür. Sonrasında immatür kemik ve kalsifiye kıkırdak karışımı osteoklastlarca rezorbe edilerek yerine osteoblastlarca matür kemik dokusu oluşturulur (10).

2.5.2. Embriyonik uzun kemik oluşumu:

İntrauterin 6. haftada mezenşimal taslaktan oluşur. Enkondral kemik oluşumu embriyonik uzun kemik oluşumunu sağlar. Ortalama 8. haftada mezenşimal modelde vasküler tomurcuklar belirir ve osteoblastlara dönüşen ve primer kemikleşme merkezlerini oluşturan osteoprogenitör hücreleri getirirler. Kıkırdak modeli büyümesi apozisyonel ve intersitisyel büyüme ile olur. Kıkırdak taslağının merkez kısmının kapiller tomurcuklarla gelen miyeloid öncü hücrelerce rezorbsiyonu sonucunda kemik iliği oluşur. Kemik uçlarında sekonder kemikleşme merkezleri oluşur ve bunlar immatür kemiklerin uzunlamasına büyümesinden sorumlu olan epifizyal büyüme merkezlerini meydana getirir. Bu büyüme süreci sırasında epifizyal arter, metafizyal arterler, besleyici arterler ve perikondral arterlerden oluşan zengin bir arteryel kaynak vardır (11).

2.5.3. İntramembranöz kemikleşme:

İntramembranöz kemikleşme kıkırdak model olmadan kemik oluşumdur (12). İntramembranöz kemikleşmenin olacağı bölgedeki mezenkim hücrelerinden fibroblastlar gelişerek kollojen sentezlerler. Fibriller yapıdaki kollojenin membran yapısı oluşturmamasından dolayı bu adı almıştır. Membran içindeki mezenkim hücrelerinden osteoblastlar farklılaşır. Osteoblastlar organik matriks sentezine başlarlar. Bir kısım osteoblast, sentezlenip kalsiyum yoğunluğu artmış olan matriks içinde kalarak osteosite dönüşür. Bağ dokusunun kemikleşmeye katılmayan bölümleri periost ve endostunu oluştururlar(12).

2.5.4. Apozisyonel Kemik Yapımı

Kemiğin enine genişlemesi ve remodelasyonu bu şekilde olur. Periost ile çevrili kemiklerde, periost içindeki osteoblastlarca sentezlenen osteoid ile tabakalar halinde yeni kemik oluşum gerçekleşir. Remodelasyonda da gerekli sahalarda osteoblastik aktivasyonla osteoid sentezi yapılır(12).

2.6. KIRIK İYİLEŞMESİ

Kırık iyileşmesi; diğer dokuların iyileşmelerinden farklı olarak, kemiğin skar dokusu bırakmadan şekil ve fonksiyon olarak orjinaline en yakın şekilde kendini tamir etmesiyle oluşur. Bu tamir süreci oldukça karmaşık ve aynı zamanda oldukça düzenli

basamaklardan meydana gelmektedir. Bu süreçteki birçok biyokimyasal ve hücrel basamak; gelişim sırasında büyüme plaklarındaki basamaklarla paralellik göstermekle beraber, kırık iyileşmesinde bu süreç iyileşme ile sınırlıdır ve devamlılık göstermez(1). Kırık iyileşmesinin temelde 2 tipi vardır(18):

1-Primer (direkt) kırık iyileşmesi

2-Sekonder (indirekt) kırık iyileşmesi

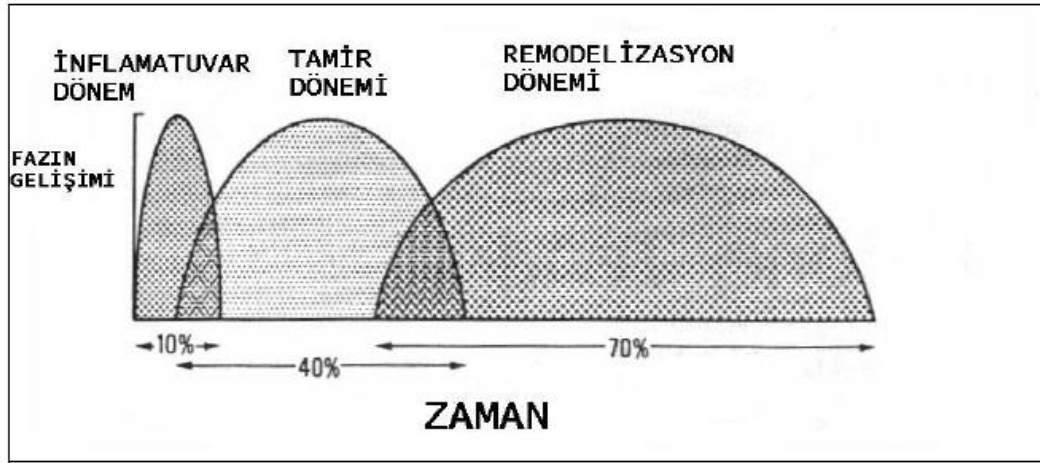
Primer kırık iyileşmesi anatomik redükte edilmiş ve rijid tespit uygulanmış durumlarda gerçekleşmekle beraber sekonder tipe göre daha nadirdir. Sekonder kırık iyileşmesi ise anatomik olmayan redüksiyonlar ve rijid olmayan tespit sonrası spontan oluşmakta olup kırık iyileşmesinin çok büyük bir bölümünü oluşturmaktadır.

Kırık iyileşmesi klasik olarak 3 basamakta gerçekleşir(19):

1-Enflamasyon dönemi

2-Onarım dönemi

3-Remodelasyon dönemi



Şekil 1: Kırık iyileşmesi dönemleri

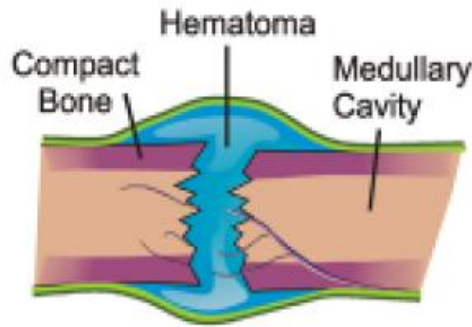
(Miller MD, Review of Orthopaedics 2006)

Bu süreç; kesin sınırlarla ayrılmayıp birbiri içine giren basamaklar şeklinde gerçekleşir. Dönemler kendi içlerinde gerçekleşen hücrel aşamalara göre: Hematom oluşumu enflamasyon- anjiogenez-yumuşak ve sert kallus gelişimi-remodelasyon şeklinde daha ayrıntılı basamaklarda da tanımlanabilir(19). Kırık iyileşmesinde; medüller kanal-kırık uçları arasındaki interkortikal alan-periost ve subperiosteal alan çevre yumuşak dokular oldukça önemli dört bölgeyi oluşturur. Periost ve çevre

yumuşak dokular intramembranöz kemikleşme ile kırığı çevreleyen sert kallusu oluştururken, eş zamanlı olarak medüller kanal ve interkortikal alan ise endokondral kemikleşme için öncü olan yumuşak kallusu oluştururlar(8).

Enflamatuvar (Hematom, Yangı) Dönem(1–4 gün):

Tüm travmalarda olduğu gibi kırık sonrasında da verilen ilk cevap enflamasyon yani “yangı”dır. İlk iki gün içerisinde kırık uçlarından, yaralanan periost ve çevre yumuşak dokulardan kanama ile kırık hematomu oluşur. Yırtılan küçük damarlar ve lenfatiklerden sızan kan ve lenf sıvıları aynı bölgede toplanır. Kanama olan bölgeye pıhtılaşmayı sağlamak amacıyla trombotik faktörler salınır. Hematom kırık uçlarını bir arada tutar ve sekonder iyileşmede önemli bir rol alır. Açık kırıklarda ve cerrahi fiksasyon için açılan kırıklarda kırık hematomu dışarı boşaldığından iyileşme süreci biraz gecikir, hatta kaynamama bile gözlenebilir. Kırık hematomu fibrin yapıda bir iskelet oluşturarak onarım hücrelerine yardımcı olur. Salınan büyüme faktörü ve bazı proteinler aracılığıyla periosteal hücre artışına ve matriks sentezi artışına yardımcı olur. Kırık sonrasında önce geçici bir arterioller daralma olur, hemen sonrasında mast hücrelerinden histamin salınımıyla hem arterioller hem venüller hem de kılcal damarlarda genişleme gözlenir. Kırık bölgesinde kılcal damarların geçirgenliğinin artmasıyla da ödem oluşur. Lökosit, monosit ve lenfositler ödemli bölgeye doğru yer değiştirirler. Komşu havers sistemleri arasında çok yetersiz anastomozlar olması nedeniyle kırık hattının her iki tarafında bir miktar dolaşım bozukluğu oluşur ve nekroz gözlenir. Akut yangının başlamasında nekrotik dokular ve kırık bölgesinde açığa çıkan



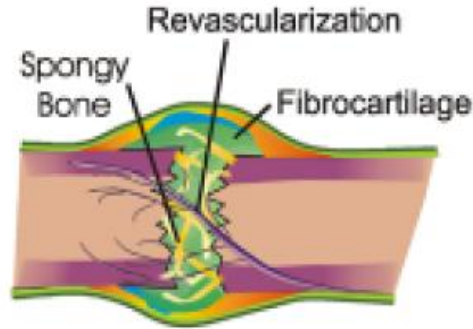
prostoglandinler rol oynar(9).

Resim 2: Enflamatuvar dönem
(Jay R. Lieberman MD, Kemik onarım ve yeniden şekillenmesi, 2007)

Kırık bölgesindeki hematoma 48 saat içinde organize olarak fibrin bakımından zengin bir hal alır. Lökosit ve makrofaj diapedezi ile fibrin matris oluşur. Büyük kemik kırıklarında makrofaj ve monositler interlekin-1 salgırlar. İnterlekin-1 lenfosit göçünü, kemik geri emilimini sağlar ve ateş oluşumunda görev alır. Bu süreç yaklaşık olarak 5. güne kadar devam eder(9).

Onarım (reperasyon) Dönemi(5- 21 gün):

Onarım evresinin ilk aşaması hematoma organize hale gelmesidir, iyileşme evrelerinin en önemli kısmıdır. Çeşitli mekanizmalarla hassaslaşan öncü hücreler farklılaşarak yeni damar, fibroblast, hücreler arası madde ve destek hücreler oluştururlar. Onarım evresi kırık oluşuktan birkaç saat sonra başlar, 7-12 gün içinde belirgin hale gelir. Bu devrede osteojenik öncü hücrelerden ostoblastlar farklılaşır. Onarım mekanizmasında rol alan hücreler çok yönlü gelişim gücüne sahip hücrelerdir. Bu hücreler kırık bölgesindeki granülasyon dokusundan, periosteumun osteojenik tabakasından ve nadiren de endosteumdan köken alırlar. Bu hücreler farklılaşmaya başlayınca öncelikle kılcal damarlarla hematoma içine giren fibroblastlar değişikliğe uğrarlar. Üçüncü gün sonunda kırık uçlarında yoğun mezenşimal hücre mevcudiyeti vardır. Bu hücreler kırık uçları arasında yumuşak bir granülasyon dokusu oluşturur. Bu granülasyon dokusu periosteal ve endosteal osteojenik hücrelerle ve fibrin matristeki fibroblastların çoğalıp farklılaşmasıyla oluşur(8).

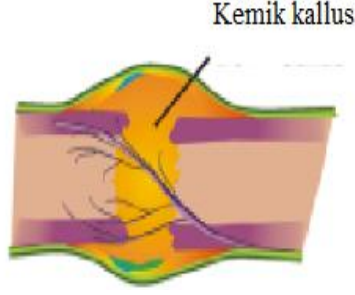


Resim 3: Onarım dönemi (Kırıkta kallus)
(Jay R. Lieberman MD, Kemik onarım ve yeniden şekillenmesi, 2007)

Fibroblastlar kollajen sentezlerken kondroblastlar kollajen ve glikozaminoglikan, osteoblastlar ise osteoid salgırlar. İyileşme sürecindeki kemiğin gerilmeye karşı dayanıklılığı içindeki kollajenle orantılıdır. Kallus boyutu kırığın

hareket derecesiyle doğru orantılıdır. Oluşan ilk kallus cevabının yeni kapiller ile tamamlanması 4–12. günler arasında olmaktadır. Bu bölgede trabeküler kemik, kırıkta hücreleri ve fibroblastların bir araya gelmesi ile kırık bölgesinde mezenşimal hücrelerin çoğalması ilk 16 saatte saptanmıştır. Bu çoğalma, kırık sonrası 32 saatte en üst düzeye çıkar. Kırık iyileşmesinin ilk dönemlerinde periosta ait damarlar, geç dönemde ise besleyici damarlar kılcal damar tomurcuklanmasına yardımcı olur. Kanla beslenmenin daha iyi olduğu kemiğe yakın seviyedeki hücreler osteoblastlara dönüşür, yakın olmayan kısımda kılcal damarların gelişim hızı hücre çoğalmasının hızına uyum gösteremediğinden, hücreler kondrosit ve kondroblasta farklılaşarak kırıkta dokuyu oluşturur, 7–40. günler arası kallus oluşur.

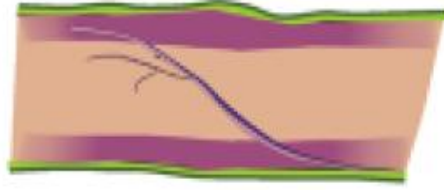
Onarımın ilk zamanlarında kırıkta oluşumu (kırıkta kallus) görülür. Kırıkta kallusun damarlanmasından sonra kemik gelişimi başlar. Kan dolaşımı yeterli düzeyde olursa osteoblastlar kallus içinde normal kemik gelişimine elverişli matriksi sağlamış olurlar. Periostun iç (kambiyum) tabakasındaki Pluripotent Mezenkimal Hücreler-(PPMH) kırık bölgesindeki erken dönem kemik yapımında rol alırlar. Bunlar doğrudan osteoblastlara farklılaşarak periostal intramembranöz kemikleşmeyi başlatırlar. Oluşan intramembranöz yapı kemik kırık hattının her iki kenarına bitişik olarak görülmeye başlar ve kallus merkezine doğru ilerler. İntramembranöz kemikleşme sonucu meydana gelen kallusa kemik kallus (sert kallus) denir. İntramembranöz kemikleşme kırık sonrasında 8-16 günde periost altında belirgindir (20) Kırık iyileşmesinin 2. haftasının ortalarında kırık bölgesini yaygın olarak kırıkta doku kaplar ve kalsifikasyon için biyokimyasal hazırlığa başlarlar. Bu aşamadaki kallus kırıkta kallus (yumuşak kallus) olarak bilinir. Kırık kemik uçları iç ve dış kallus gelişimiyle çok sağlam bir yapı oluşturur. Kallus gelişimi çocukta daha hızlı olur. Ayrıca trabeküler kemikte kompakt kemiğe göre daha hızlı olur. Kırık sonrası kallus oluşumu ve mineralizasyonu 4-16 haftayı gerektirir. Onarım evresinin ortalarında gereksiz ve etkisiz kallus dokusunun geri emildiği remodeling başlar(7).



Resim 4: Onarım dönemi (Kemik Kallus)
(Jay R. Lieberman MD, Kemik onarım ve yeniden şekillenmesi, 2007)

Yeniden Şekillenme (remodeling) Dönemi(20–100 gün):

Bu süreç tamir dönemi ortalarında başlar ve kırık klinik olarak iyileştikten sonra yıllarca sürebilir. Kırık iyileşmesinin en son ve en uzun dönemidir. Aynı anda osteoblastik ve osteoklastik aktivite ile hem yeni kemik oluşumu gözlenir hem de oluşan bu yeni kemiğin kendine has trabeküler yapısı oluşur. Bu evrede güçlü ve düzensiz kallusun normale yakın güçteki düzenli lameller kemiğe dönüşümü gözlenir(7).



Resim 5: Remodeling dönemi
(Jay R. Lieberman MD, Kemik onarım ve yeniden şekillenmesi, 2007)

Yeniden şekillenme döneminde başlıca 4 olay gözlenir:

- a- Kalsifiye kırıkta, osteoid dokuyla değişip birincil trabeküler dokuya dönüşür.
- b- Lameller kemik oluşan dokunun yerini alır.
- c- Kompakt kemik uçlarındaki kallus lameller kemikten yapılan ikincil osteonlara dönüşür. Lameller kemik, kas kuvveti ve mekanik streslere paralel olarak düzenlenmiş osteonlardan oluşur.
- d- İlik kanalı dereceli olarak yeniden şekillenir, kanal içindeki kallus rezorbe olarak boşluklar yeniden düzenlenir. Genel olarak iyi remodele olan bölgeler fizise yakın bölgedeki ve metafizer bölgedeki açılanmalar, eklemin hareket düzlemindeki

açılanmalar; humerus proksimali, femur distali ve radius distalindeki açılanmalardır. Remodalizasyon kapasitesi (kusurlu kaynamanın zamanla düzelme miktarı), yaş ile ters orantılıdır. Ekleme yakın kırıklarda, eklem yapıtı major hareketlerin istikametine aykırı kırıklarda düzelme daha zordur(18).

2.7. KIRIK İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER:

Kırık iyileşme süreci organize olmuş birçok hücre tipinin katkılarıyla gerçekleşen, birçok faktörün etkili olduğu, oldukça karışık fizyolojik bir süreçtir. Kırığın olduğu yer, kırık yerinin kanlanma özellikleri, kırığın açık veya kapalı oluşu ve kullanılan ilaçlar (örneğin; steroidler, nonsteroid antiinflamatuvarlar, antikoagulanlar) gibi birçok faktör kırık iyileşmesini etkiler. Eğer kırık uçları birbirine çok yakınsa, kırık uçlarında yeterli tespit yapılmışsa, kemiğin kanlanması iyiyse, kırık yeri yumuşak doku örtüsü iyi ve iltihap yoksa çoğunlukla kırık iyileşir (14). Kırık iyileşmesini etkileyen faktörler sistemik ve lokal olmak üzere iki grupta incelenebilir (15).

2.8.1. SİSTEMİK FAKTÖRLER:

A-Yaş: Kırık iyileşmesinde hasta yaşı önemlidir. Çocukluk çağında revaskularizasyon ve mezenşimal hücre farklılaşması hızlı seyrederek. Bu nedenle çocuklarda ki kırık iyileşmesi erişkinlerden daha hızlıdır. İleri yaşta revaskularizasyon ve hücre farklılaşması yavaşladığından kemik iyileşmesinde yavaşlar.

B-Beslenme Durumu: Kırık iyileşmesi hassas dengeler üzerine kuruludur. Basit açlık durumu gibi kan glikoz ve protein dengesini etkileyen durumlar bile kırık iyileşmesini olumsuz şekilde etkileyebilir(16).

C-Hormonlar:

Büyüme Hormonu: Kırık iyileşmesine etkisi tartışmalıdır. Büyüme hormonu miktarındaki azalmanın kırık iyileşmesini yavaşlattığına ait çalışmaların varlığı yanında bu hormon miktarındaki fizyolojik sapmaların kırık iyileşmesinde çok az etkisi olduğuna ait çalışmalar da mevcuttur. Büyüme hormonunun, daha çok kallus hacminde artışa neden olduğu düşünülmektedir.

Paratiroid Hormon: Paratiroid hormonun(PTH) osteoklast sayısını çoğaltıcı, kemiğin yeniden şekillenmesini uyarıcı ve osteositleri uyarak osteolizi hızlandırıcı etkileri vardır. Osteoblastların üzerine dolaylı etkisi olsa da, asıl sonuç kemik kaybı ve kırık iyileşmesini yavaşlatmasıdır.

Kalsitonin: PTH'un antagonistidir. Hem kompakt, hem de trabeküler kemik yapımını artırır. Kalsitonin dozu ve yeni kemik oluşumu arasında doğru orantı vardır. Ancak iyileşmeyi olumlu yönde etkileme mekanizması henüz açıklanamamıştır.

İnsülin: Kırık iyileşmesini hızlandırır. Proteine bağlı kalsiyum artışını etkileyerek kırık iyileşmesine pozitif etkisi olur. İnsülinin kemikteki kollajen sentezini stimüle edici etkisi bilinmektedir.

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

Kortikosteroidler: Kortizon kırık iyileşmesini olumsuz etkiler. Mezaşimal hücrelerden osteoblast gelişimi ve matriks oluşumu için gerekli moleküllerin sentezini azaltıp, kırık iyileşmesini geciktirir; ayrıca kallus oluşumunu azaltır. FDGF, EGF, ve PDGF üzerine antagonist etki yaparak kırık iyileşmesini geciktirir.

D-Sistemik Hastalıklar: Diyabetes mellitus, anemi, tüberküloz, raşitizm gibi sistemik hastalıklar da kırık iyileşmesini yavaşlatır. İltihabi olaylar (tüberküloz, kronik hastalıklar), hiperemi nedeniyle kalsiyum tuzlarının çözünmesini etkiler. Artan lökositlerdeki proteolitik enzimler matriksin bozulmasına neden olur ve osteoid oluşumunu engeller.

E-Vitaminler: A vitamini vucüttaki miktarına göre kırığı farklı biçimde etkiler. Normal dozda mezaşimal hücre farklılaşmasını uyararak kırık iyileşmesine yardımcı olur. Eksikliğinde osteoblast düzenlenmesinde ve osteoklast aktivitesinde bozulma olur ve kemik oluşumu engellenir. A vitamini fazlalığındaysa hücre çoğalmasının olmamasıyla birlikte kırıkta kolonlarında erozyon meydana gelir. Osteoklastlara farklılaşma fazla uyarılır ve kırık iyileşmesi gecikir. C vitamini, dolaylı olarak kemik iyileşmesini olumlu etkiler. D vitamini, normal dozlarda kırık iyileşmesini hızlandırır. D vitamini eksikliğinde kalsiyum düzeyi düşer ve kemik kalsifikasyonu zayıflar. D vitamini kalsiyumun kemikten kana geçişini ve kemik hücrelerinde sitrat üretimini artırır, birde kemiğin yeniden şekillenme evresinde rol oynar. Sonuç olarak; D vitamini normal dozda kırık iyileşmesini hızlandırırken, toksik dozda olumsuz etki gösterir. B5 vitamini eksikliği ve K vitamini antagonistleri kırık iyileşmesine olumsuz etki ederler(16).

F-İlaçlar: Antikoagülanlar: Bu grup ilaç alan hastalarda oluşabilecek kırıklarda iyileşme sürecinde genellikle önemli bir farklılık saptanamamıştır. Bunun yanı

sıra heparin ve kumadin sağaltımında iyileşmelerin sınırlı kalabileceği de vurgulanmıştır.

Steroid olmayan antienflamatuvarlar: Etki mekanizması tam olarak belirtilmemiş olsa da kırık iyileşmesi üzerine inhibe edici etkisinin olduğu düşünülmektedir. Deneysel çalışmalar NSAİİ'lerin kemik matriksinin osteoindüktif içeriğini değiştirmedigini ancak enflamatuvar cevabı azaltarak ve prostoglandin sentezinin inhibe ederek etkili olduğu sanılmaktadır. Başka çalışmalar ise NSAİİ'lerin osteogenezisin erken dönemindeki kan akımı artışını engelleyerek ya da mezenkimal hücre proliferasyonunu azaltarak etkili olabileceğini savunmakta.(20,27)

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

H- Diğer Maddeler: Nikotin: Sigara içiminin kırık iyileşmesindeki inhibe edici etkisi deneysel modellerde gösterilmiştir. Bununla birlikte nikotinin kırık iyileşmesi ve füzyon üzerine olumsuz etkisinin osteoindüktif kemik büyüme faktörü ile azaltılabileceği de savunulmakta. Tütün ürünlerini kullanan bireylerde kaynamama (nonunion) oranının 2–4 kat daha fazla olduğu başka çalışmalarla da gösterilmiştir.

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

1-Prostaglandinler: Hücre membranında bulunan araşidonik asitten meydana gelen yağ asitleridir. Araşidonik asitten siklooksijenaz enzimi yardımıyla her biri doymamış bağlantıya sahip iki yan zincirle birlikte bir veya iki halka ile meydana gelen farklı prostoglandinler meydana gelir. Hücre duvarının ve kollajenin yaralanmalarında sentezlenir. İltihap hücrelerine kemotaktik etkiye sahiptir ve akut iltihabi reaksiyonun önemli araçlarıdır. Güçlü vazodilatatördürler. Hücre çoğalmasını hızlandırırlar. Lenfositlerin antikor yapımını düzenlerler (immün düzenleyici özellik). Hücre içine ve dışına Ca hareketini kolaylaştırır. PGE2 ve PGI2' nin kemik rezorpsiyon gücü oldukça fazladır. PGE1 ve PGE2 yeni kemik yapımını arttırır. PGF2 alfa, kondrogenezis ve kondroliziste etkilidir. Kemik geri emiliminde yer alan ajanlardan; EGF, TGF-alfa,

PDGF, bradikinin ve trombin etkilerini PGE2 aracılığıyla göstermektedir. PGF'nin de kemik gelişimini hızlandırdığını düşündüren çalışmalar vardır.

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

TGF-beta: Dönüştürücü büyüme faktörüdür. İltihap ve doku tamirinden sorumludur. Tüm hücreler moleküler formlarının birinde TGF-beta oluştururlar ve tüm hücreler bu faktörün reseptörüne sahiptir. En önemli kaynağı kemiğin hücre dışı matriksi ve trombositlerdir. TGF-beta kondrosit ile osteoblastlarda sentezlenir ve enkontral kemikleşme sırasında hücre dışı matrikste birikir, onarım için trombositlerden de salınır. Makrofajlardan salınan en güçlü kemotaktik ajandır. Hücrenin integrin reseptörlerini uyarmak yoluyla hücre dışı matriks bileşenlerinden olan kollajen, fibronektin ve proteoglikanların oluşumunu artırır. Bağ dokusunda hasara yol açan proteolitik enzimleri baskılar, granülasyon dokusu oluşumuna etki eder (53).

BMP: Yaralanan kemik kaynaklı morfojenetik proteindir. Mitojenik ve dönüştürücü bir faktördür. Mezanşimal hücrelerin kırıkta ve kemik hücrelerine farklılaşmasına, ektopik kemik uyarımının artmasına neden olduğu ileri sürülmüştür. BMP 1-10 olmak üzere 10 alt grubu vardır. Bunlardan BMP-1, TGF-beta ailesinin alt grubuna bağlı değildir. BMP-7 osteojenik protein 1, BMP-8 ise osteojenik protein 2 olarak bilinir.

FDGF: Fibroblast kaynaklı büyüme faktörüdür. Kırıkta ve fibroblastlar için mitojeniktir. Kırıkta oluşumu sırasında kallusu genişletir. Yüksek dozda kemik gerilimini arttırır.

PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörüdür. Fibroblast ve kemik hücreleri için mitojeniktir. Kırık sahasında bulunabildiği gibi kan dolaşımında da bulunmaktadır. Bağ dokusunda kollajen sentezini artırır. Fibroblast çoğalmasını, mezanşimal hücre mitozunu, monosit ve makrofajların kırık bölgesine göçünü arttırır. PDGF uygulamasıyla kallus yoğunluğu ve hacmi artar.

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

Plazma Fibronektini: Yeni damar oluşumu için mitojeniktir.

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

EGF: Epidermal büyüme faktörüdür. Kemik geri emilimini hızlandırır.

CDGF: Kondroblast kökenli büyüme faktörüdür. 2 tipi vardır ve Tip II kollajen ve hyaluronik asit için düzenleyicidir.

MDGF: Makrofaj kaynaklı büyüme faktörüdür. Ratlarda osteoblast benzeri hücreler ve kondrositler için mitojeniktir.

ECGF: Epidermal hücre kaynaklı büyüme faktörüdür. Kıkırdak ve kemik için mitojeniktir.

ECDGF: Endotelial hücre kaynaklı büyüme faktörleridir. Yeni damar oluşumu için mitojeniktir. (16,20)

2.9.1. LOKAL FAKTÖRLER

A. Travmaya Bağlı Nedenler Çok parçalı, açık ve kirli yaralanmalarda kırık iyileşmesi olumsuz etkilenir. Eğer kırık sahasının kanlanması iyi değilse ve kırık fragmanları canlı değilse kallus oluşumunda sorunlar yaşanabilir. Kırığın deplase olması travmanın şiddetinin fazla olması kan dolaşımını bozarak kırık iyileşmesini olumsuz etkiler.

B. Sağaltıma Bağlı Nedenler: Yeterli şekilde ve sürede tespit kırık kaynamasının temel prensibidir. Stabil bir fiksasyon kırık iyileşmesini arttırırken erken yük verilmesine olanak sağlayan tesbitler mikro hareketlerle kırık iyileşmesini olumlu yönde etkiler. Stabilizasyon yapılırken kanlanmayı olumsuz yönde bozan yumuşak doku ve kemikte yapılacak hasar kaynamayı olumsuz yönde etkiler.

C. Enfeksiyon: Enfeksiyonun kırık iyileşmesindeki olumsuz etkileri ile nonuniona sebep olduğu tartışılmazdır. Enfeksiyöz materyal fibröz kallus oluşumunu engeller. Bu olgularda enfeksiyon kontrol altına alınabilirse sahada yoğun kollajen skarın oluştuğu görülebilir. Enfeksiyon kırık bölgesine dışardan açık yaralanmalarla, iatrojenik olarak cerrahi müdahalelerle ender olarak da sistemik enfeksiyonun kırık bölgesine gelmesi ile oluşabilir. Enfeksiyon kırık bölgesindeki granülasyon ve kemikleşme evrelerindeki dokuları olumsuz etkileyip, enfeksiyöz nedbe dokusu geliştirerek kırık iyileşmesini olumsuz etkiler.

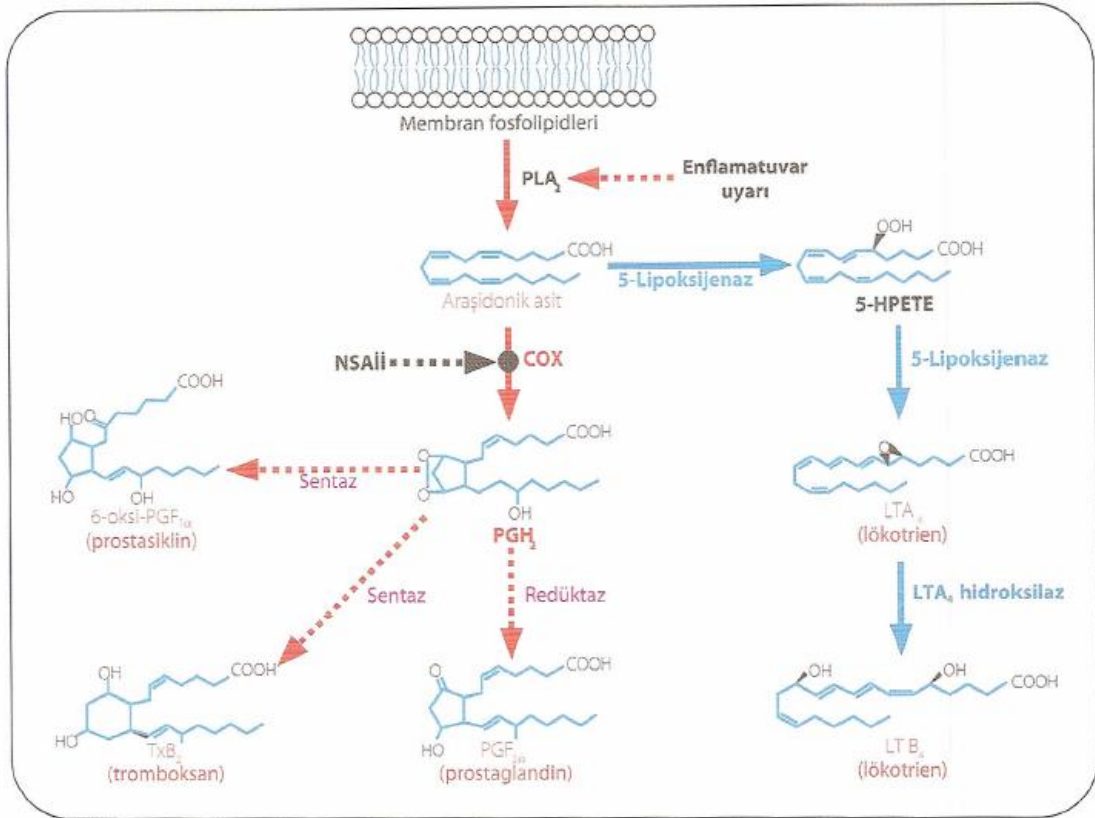
2.10. STEROİD OLMAYAN ANTİENFLAMATUVAR İLAÇLAR (NSAİİ)

Bütün dünyada yaygın olarak tüketilen nonsteroidal antienflamatuvar ilaçların (NSAİİ) romatizmal hastalıklar, kas iskelet sistemi ağrıları ve baş ağrıları nedeniyle kullanılmaları yanısıra, postoperatif ağrılar, dental, jinekolojik ve otolaringolojik ağrılar gibi çok geniş bir alanda kullanıldıkları görülmektedir. Bunlar arasında daha çok kas iskelet sisteminin enflamasyon ile birlikte seyreden akut ve kronik hastalıklarının yanı sıra kırıklarda da kullanılan bu ilaçlar, enflamasyonu baskılayan narkotik olmayan analjezikler olarak da adlandırılmaktadırlar. Ancak hem farmakolojik etkileri ve hem de yapıları açısından steroid yapıda olmamaları nedeniyle daha çok non-steroid antienflamatuvar ilaçlar olarak bilinmektedirler. NSAİİ'ların antienflamatuvar etkilerinden başka analjezik, antipiretik ve antiplatelet etkileri de bulunmaktadır.

2.10.1. NSAİİ'ların antienflamatuvar etkileri:

NSAİİ'ların etki mekanizması, siklooksijenaz yolağının inhibisyonu ile prostaglandin sentezinin azaltılmasıyla ilgilidir. Özellikle, prostaglandinler PGE1, PGE2, PGF2a, ve PGD2 ve aynı zamanda prostasiklin PGI2 ve tromboksanlar (TxA2 ve TxB2) oluşturan, araşidonik asitin siklik endoperoksitlere, PGG2 ve PGH2, transformasyonunun inhibisyonu ile gerçekleşir. Ayrıca, prostaglandin sentezinin inhibisyonu, kinin gibi diğer enflamasyon mediyatörlerini de etkileyerek, direkt etkiye ilaveten indirekt bir etkiye de neden olur. (35)

NSAİİ'ların COX-1 ve COX-2 izoenzim üzerine olan selektiviteleri aynı değildir ve belirgin farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar, NSAİİ'ların bu iki izoenzime karşı selektiflik derecelerinin incelenmesine ve COX-2 yi inhibe eden ve COX-1'e olumsuz etki etmeyen dolayısıyla, COX-1 inhibisyonuna bağlı yan etkilerin ortaya çıkmasına izin vermeyen yeni ilaçların geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır. Seçici olmayan inhibisyonda COX1 enziminin inhibisyonuna bağlı yan etkiler ortaya



Şekil 2: Siklooksijenaz (COX), NSAİİ'lar.

(www.ieulagay.com.tr, ürün monografı, Menarını Grub 2009)

selektif inhibisyonda, inflamasyon yan etkiler oluşmadan baskılanmaktadır.

Son yıllarda yapılan araştırmalarda COX–2 selektivitesi olan ilaçlar üzerinde durulmaktadır. Bu yeni ajanların güçlü antienflamatuvar etki göstermelerine karşın daha az gastrointestinal yan etki gösterdikleri ileri sürülmektedir.(17)

Enflamasyonda rol oynayan bir diğer mediyatör olan lökotrienler, araşidonik asit metabolitleridir. Nötrofiller, monositler, eozinofil ve mast hücrelerinde lipoksijenaz enzimi (5-Lipoksijenaz) yoluyla sentezlenirler. Lipoksijenaz araşidonik asitten 5-HPETE (hiperperoksi eikozatetraenoik asid) sentezine ve LTA₄ meydana gelmesine yol açar. Lökotrienler, hipersensitivite reaksiyonlarının çok önemli bir mediyatörü olan SRS-A denilen aktiviteden sorumludurlar. Enflamasyonda 5- Lipoksijenaz ürünleri önemli rol oynarlar. LTB₄ güçlü bir kemotaktik faktördür ve ayrıca lökositlerin endotel hücrelerine yapışmalarını ve serbest oksijen radikallerin salgılanmalarını uyarır. LTC₄, LTD₄ ve LTE₄ vasküler, respiratuvar ve intestinal dokulardaki düz kaslarda kasılmaya yol açarlar. Özellikle bronşial astımda bronkokonstriksiyon ve ödem

oluşumunda rol oynarlar. Enflamasyonda rol oynayan mediyatörlerden birisi de lipoksijenaz ürünlerinden olan Lipoksinlerdir. Lipoksin A ve Lipoksin B biyolojik olarak aktiftirler. Lipoksin A, lökosit kemotaksisi ve lökositlerden süperoksit anyon salınımını uyarmaktadır; düz kas kasılmasına da yol açar. Lipoksin A ayrıca protein kinaz C'yi de aktive eder. Lipoksinler, doğal öldürücü hücre aktivitesini de inhibe ederler(42).

NSAİİ'ların pek çoğunun 5-lipoksijenazı inhibe etmediği görülmektedir. NSAİİ'ların siklooksijenazı inhibisyonu sonucunda, araşidonik asidin siklooksijenaz ürünlerine dönüşümünün azaltılması, Lipoksijenaz ürünlerine dönüşümü arttırabilmektedir(42).

Enflamasyonda rol oynayan en önemli mediyatörler arasında sitokinler de yer almaktadır. Enflamasyonda aktive olan monosit ve makrofajlardan IL-1 adlı sitokin salgılanmaktadır. IL-1, T lenfositlerinin proliferasyonunu arttırdığı gibi, fibroblast proliferasyonu ile birlikte prostaglandinler ve kollajenaz gibi dokuda yıkım yapan enzimlerin salgılanmaları ile kırık ve kemik rezorpsiyonunun artmasına neden olurlar. NSAİİ'lar, supresör T lenfositlerini stimüle ederek yardım edici T lenfositlerinin IL-1 salgılamalarını baskırlar. Enflamasyonda aktive olan makrofaj ve fibroblastlardan IL-1 den başka sitokinler de salınmaktadır. IL-6, TNF ve interferon da enflamasyonda rol oynarlar. NSAİİ'ların, IL-1 ve IL-6 yapımını ve salınımını inhibe ettikleri çeşitli araştırmalarda gösterilmektedir(35).

Enflamatuvar reaksiyonlarda, salınan sitotoksik mediyatörlerden birisi de serbest oksijen radikalleridir. Araşidonik asidin siklik endoperoksitleri olan PGG₂'nin PGH₂'ye dönüşümü sırasında ve ayrıca lipoksijenaz aracılığıyla lipid peroksitler oluşurken aktif oksijen radikalleri olan süperoksit anyonu ve serbest hidroksil radikali oluşmaktadır. Doğal olarak hücrelerde aktif oksijen radikalleri bulunur, ancak süperoksit dismutaz ve benzeri enzimler ile hemen inaktive edilirler. Aktif oksijen radikalleri, iltihap odağında polimorf nüveli lökositler ve makrofajlar tarafından üretilir. NSAİİ'ların iltihaplı dokuda serbest oksijen radikallerinin oluşmalarını inhibe ettikleri veya oluşmaları bağlayarak inaktive ettikleri çeşitli araştırmalarda gösterilmektedir(25).

Enflamatuvar eklem hastalıklarında sinoviyal dokuda, kartilaj yüzeylerinde polimorf nüveli lökosit sayısı artmakta ve bunlardan diğer mediyatörler gibi proteolitik enzimler de salınmaktadır. Bu enzimler enflamasyonun başlamasına ve aynı zamanda periartiküler kemiğin yıkımına sebep olmaktadır. NSAİİ'ların lizozimal membran

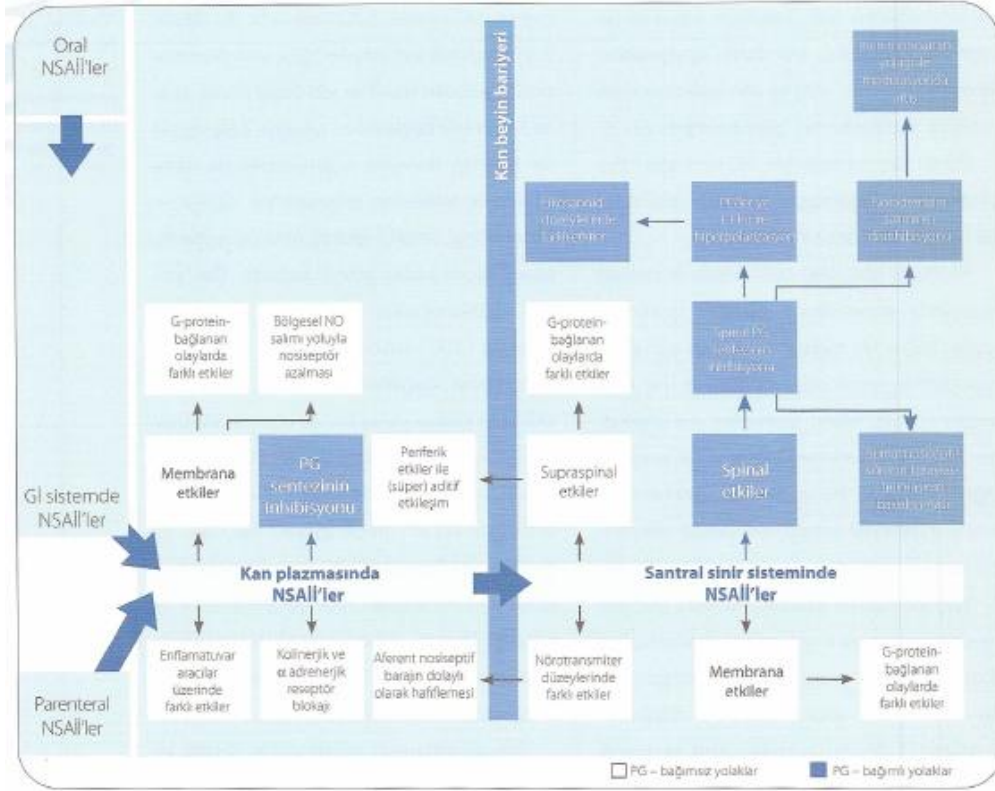
stabilizasyonu sağlayarak, lizozimal enzimlerin salınımını önleyerek de etkilerini göstermektedirler. Aynı zamanda da siklik AMP düzeyini arttırarak da lizozimal enzim salınımını inhibe ettikleri ileri sürülmektedir(25).

Enflamatuvar olaylarda nitrik oksidin (NO) de önemli bir yeri vardır. Sitokinler tarafından damar endotelinde nitrik oksid sentetaz (NOS) tarafından sentez edilen NO, sikliksijenazı stimüle ederek iltihabi dokuda prostoglandinlerin sentezini arttırmaktadır (25).

Kompleman sistemi, enflamasyonda oldukça önemli rol oynamaktadır. Bu sistemin aktivasyonu ile vasküler geçirgenlik artmakta, lökositler uyarılmakta, fagositoz hızlanmaktadır. Hücrelerin enflamasyon bölgesinde toplanmalarına, osmotik lizise ve hücre yıkımına da neden olmaktadır. Kompleman sisteminin aktivasyonu sırasında ortaya çıkan en önemli inflamasyon mediyatörü anafilotoksinlerdir. Bunlar nötrofillerin uyarılması, vasküler geçirgenliğin artması, sitokinlerin salınmasında rol oynarlar(25).

Enflamasyonda rol oynayan vazoaktif aminler'den en önemlileri serotonin ve histamindir. Mast hücreleri, bazofil ve trombositlerde depolanırlar ve vazodilatasyona, permeabilite artışına neden olurlar.

Enflamatuvar yanıt'ta, kinin sisteminin de rolü olduğu bilinmektedir. Faktör XII'nin aktivasyonu prekallikreini kallikreine çevirir. Kallikrein de kininojenden bradikinin salınmasını sağlar. Bradikinin, vazodilatasyon ve permeabilitede artışa neden olan bir enflamasyon mediyatörüdür. Enflamasyonda rolü olan kinin sistemi, kompleman sistemi ve fibrinolitik sistem ve pıhtılaşma sistemi arasında yakın bir ilişki vardır. Faktör XII'nin aktivasyonu pıhtılaşma sistemini de aktive etmektedir. Pıhtılaşma sistemi ürünlerinden biri olan fibrin iltihabi olaya katılmaktadır. Ürünlerden biri de fibrinopeptidlerdir, bunlar kemotaktik aktivite ile vasküler permeabiliteyi artırır.



Şekil 3: Ağrı kontrolünde NSAİİ'ların santral ve periferik hedefleri
(www.ieulagay.com.tr, ürün monografi, Menarını Grup 2009)

2.10.2. NSAİİ'ların etkinlik spektrumu

Klinik olarak yararlı NSAİİ'ların tümü analjezik, antienflamatuvar ve antipiretik ajanlardır. Farmokodinamik benzerliklerine dayanarak geleneksel olarak tek bir terapötik grup altında toplanırlar. Özellikle bazı klinik ağrı modellerinde (postoperatif ağrı) bazı NSAİİ'ların analjezik etkisinin opioid analjeziklerden daha fazla olduğu gösterilmiştir(51) Bu modellerde solunum depresyonu ve fiziksel bağımlılık gibi opioidlerin santral sinir sistemi üzerindeki istenmeyen etkileri önlenmiştir (29). Kimyasal açıdan heterojen olmalarına karşın NSAİİ'lar birkaç istisna dışında zayıf asidik bileşiklerdir (47).

2.10.3. NSAİİ'ların analjezik etkileri

NSAİİ'ların ağrı üzerine etkilerinin, santral sinir sisteminde ağrı ile ilgili sinapslarda prostaglandin etkinliğini azaltmak şeklinde olduğu ileri sürülmektedir. Enflamatuvar dokuda, sinir ucunu doğrudan doğruya stimule eden nosiseptif iltihap mediyatörleri salınmaktadır. Bunlara aljezik mediyatörler denilir. Histamin, serotonin, bradikinin, P maddesi ve anjiotensin aljezik mediyatörlerdir. Hiperalezik ağrı mediyatörleri ise araşidonik asitten oluşan prostasiklin ve prostaglandinler olup tek

başlarına ağrı oluşturmazlar, fakat duyuşal sinir uçlarının aljezik etkenlere karşı duyarlılığını artırırılar, onların ağrı yapıcı etkilerini güçlendirirler.



Şekil 4: Araşidonik asit kaskadı

(www.ieulagay.com.tr, ürün monografi, Menarını Grub 2009)

NSAİİ'ların, bu mediyatörlerin sentezini inhibe ederek analjezik etkilerini gösterirler. NSAİİ'ların genellikle santral sinir sistemine geçerek, orada prostaglandin sentezini inhibe ederler. NSAİİ'ların lipofilik yapıda olanların santral sinir sistemini daha fazla etkilediği, daha iyi analjezik etki gösterdiği bazı araştırmalarda bildirilmektedir. Ağrı meydana gelmesinde lokal prostaglandin ve prostasiklin oluşması ile (periferik) ağrılı impulsun santral sinir sistemine iletilmesi sonucu orada prostanoid sentezinin artması ve nöronların ağrıya duyarlılık eşliğinin azalması (santral) rol oynamaktadır. Hiperalezik etkenlerin duyuşal sinir uçlarında adenilat siklazı aktive ederek siklik AMP düzeyini arttırdıkları ve sinir ucuna Ca⁺⁺ girişini arttırdıkları saptanmış ve hiperalezik etkinin hücrese düzeyde olabileceği ileri sürülmüştür. Lipoksijenaz ürünlerinden lökotrienlerin de hiperalezik mediyatör olabileceği üzerinde durulmaktadır. NSAİİ'ların antienflamatuvar etkileri ile analjezik etkileri arasında bir korelasyon bulunacağı ve bu etkilerin temelinde araşidonik asit metabolitlerinin sentezinin inhibisyonunun esas olduğu, ancak bunun yanısıra başka mekanizmalarında rolü olabileceği ile ilgili araştırmalar devam etmektedir(47).

Kimyasal sınıflar	Örnekler	Birincil farmakolojik özellikleri
Salisilik asit türevleri	Asetilsalisilik asit (ASA), sodyum salisilat, kolin magnezyum TRISalisilat, salsalat, diflunisal, salisilsalisilik asit, sülfasalazin, olsalazin	Antiinflatuvar Analjezik (düşük yoğunluklu ağrının hafifletilmesi, özellikle baş ağrısı, miyalji, artalji) Antipiretik
Para-aminofenol türevleri	Asetaminofen (parasetamol)	Zayıf COX inhibitörü Analjezik Antipiretik Sadece zayıf antiinflatuvar
İndol ve indin asetik asitleri	Indometasin Sulindak, etodolak	Güçlü antiinflatuvar, nadiren analjezik ya da antipiretik olarak kullanılır Antiinflatuvar Analjezik
Ketocaril asetik asitler	Tolmetin, diklofenak	Antiinflatuvar Analjezik Antipiretik
	Ketorolak	Analjezik Sadece orta derecede enflatuvar
Arilproponik asitler (2-APA'lar, profenler)	Deksketoprofen , ibuprofen, naproksen, flurbiprofen, ketoprofen, fenoprofen, oksaprozin	Antiinflatuvar Analjezik Antipiretik
Antranilik asitler (fenamatlar)	Mefenamik asit, meklofenamik asit	Antiinflatuvar Analjezik Antipiretik
Enolik asitler	Oksikamlar (piroksikam, tenoksikam)	Antiinflatuvar Analjezik Antipiretik
	Pirazolidinedion (fenilbütazon, oksifentetrazon)	Antiinflatuvar, Zayıf analjezik ve antipiretik
Alkanonlar	Nabumeton	COX-2 inhibitörü Antiinflatuvar Analjezik Antipiretik

Tablo–1 NSAİİ'lar: Kimyasal ve birincil farmakolojik özellikler arasındaki ilişkiler.

(www.ieulagay.com.tr, ürün monografı, Menarını Grub 2009)

2.11. DEKSKETOPROFEN TROMETAMOL

Deksketoprofen trometamol'ün etki mekanizmasını anlayabilmek için öncelikle enflamasyonu tanımlamak ve araşidonik asit mekanizmalarını açıklamak gerekmektedir. Enflamasyon, organizmanın zararlı ve yabancı yıkıcı etkilere karşı verdiği, birçok hücre ve mediyatörlerin karıştığı doğal bir savunma mekanizmasıdır. Enflatuvar yanıt, organizmayı korumaya yönelik fizyolojik ve yararlı bir reaksiyon olmasına karşın, bazen enflamasyonun kontrol edilememesi ve başlatan neden ortadan kalktıktan sonra da olayın devam etmesi devamlı bir enflatuvar cevaba ve organizmada hasar meydana gelmesine yol açmaktadır. Enflatuvar reaksiyonlarda, o bölgede salınan mediyatörlerin etkisiyle, kızarıklık, şişlik, ısı artışı, ağrı ve fonksiyonlarda azalma semptomları ortaya çıkmaktadır. Bu semptomlar üzerine NSAİİ'ların baskılayıcı etkilerinde birden fazla mekanizmanın rol oynadığı bilinmektedir. Bir patojen, doku içine girdiği zaman lokal makrofajlardan İnterlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktörü (TNF) salınmasına neden olmaktadır. Bu sitokinler endoteli uyararak endotelden sitokin salınmasını sağlarlar. Endotelden salınan IL-6, IL-8 ve PAF(Platelet Activating Factor) gibi sitokinler lökositlerin damar duvarına doğru göç etmelerine ve damar duvarına yapışmalarına sebep olurlar. Bu lökositler daha sonra

damar duvarını geçerek enflamasyon bölgesine göç ederler. Bu sırada damar endoteli ile lökositlerin reaksiyonlarında birçok mediyatörün etkileri görülmektedir. Lökositin endotel adhezyonunda adhezyon molekülleri olan selektinler, integrinler ve immünglobulinler rol oynamaktadır. Bu adhezyon molekülleri hücrelerin birbirlerine bağlanmasını sağlayan protein molekülleridir. Adhezyon moleküllerinden selektinlerin, IL-1 ve TNF ile endotel hücresinin uyarılması sonucunda nötrofillerin endotele yapışmalarını sağladığı ve daha sonra endotel hücrelerinden IL-8 salgılanarak kemotaktik etkinin ortaya çıktığı bilinmektedir. Enflamasyon bölgesinde kapiller permeabilitede artış, serum eksudasyonu oluşurken doku aralığında da pek çok molekülün toplandığı görülmektedir. Aktive olan enflamatuvar hücrelerinden, prostaglandinler, lökotrienler, histamin, serotonin gibi vazoaktif aminler, kinin peptidler, serbest oksijen radikalleri, eozinofil kemotaktik faktörler, koagülasyon faktörleri gibi büyük molekül ağırlıklı proteinler salınmaktadır. Lökosit göçü ile birlikte nötrofil lökositler, monosit, makrofaj ve lenfositler inflamasyona katılmaktadır. Enflamatuvar yanıtta, eikozonoik asit ve araşidonik asitten köken alan, prostaglandinler, lökotrienler ve tromboksanların çok önemli rol oynadıkları ortaya konulmuştur. Ayrıca araşidonik asitten sadece prostaglandin sentezi yapılmadığı fosfatidilkolin ile etkileşiminden yine önemli bir enflamasyon mediyatörü olan trombosit aktive eden faktör (Platelet activating factor) de oluştuğu bilinmektedir. Araşidonik asit birçok dokunun fosfolipidleri içinde bulunan bir yağ asidir. Fosfolipaz A2 ile fosfolipidlerden araşidonik asit salınımı olmaktadır. Glukokortikoidlerin güçlü anti-enflamatuvar etkileri bu aşamada, fosfolipazların (fosfolipaz A2 ve C) inhibe edilmesiyle (lipokortinlerin uyarılması) ile oluşmaktadır. Fosfolipazlar tarafından serbest hale gelen araşidonik asit, prostaglandin endoperoksit sentetaz veya diğer adı ile siklooksijenaz tarafından endoperoksit PGG₂'ye çevrilir, daha sonra da PGH₂'yi oluşturmaktadır. Bu siklik endoperoksitler biyolojik olarak aktiftirler, yarı ömürleri otuz saniyeden kısadır. PGH₂'den değişik hücrelerde izomerazlar aracılığı ile tromboksan A₂, prostasiklin PGE₂, PGF_{2a} veya PGD₂ oluşturulur. Bu mediyatörlerin yapısı benzer olmakla birlikte biyolojik etkileri çok farklıdır. Tromboksan A₂ çok güçlü bir vazokonstriksiyon ve platelet agregasyonu yapar. PGI₂ vazodilatasyona neden olur ve platelet agregasyonunu önler. PGE₂ ve PGI₂ enflamasyonun vasküler fazında rol oynarlar her ikisi de vazodilatatördür ve histamin, serotonin, bradikinin gibi vazoaktif aminler'le birlikte etki ederek mikrovasküler permeabiliteyi artırırlar. PGI₂ ve PGE₂ ayrıca osteoklastik kemik

rezorbsiyonunu da uyarırlar. Prostaglandinler T ve B lenfosit fonksiyonları üzerinde de etkilidirler. Prostaglandinler, sadece enflamasyona katkıda bulunmamakta, pek çok fizyolojik fonksiyonun yürütülmesinde de önemli rol oynamaktadırlar. Bu fonksiyonların en önemlileri, midenin koruyucu mukus tabakalarının yapımı, böbreğin fonksiyonları, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, santral sinir sisteminde fizyolojik fonksiyonların sürdürülmesidir.

Akut ve kronik enflamasyonlu dokuda nötrofiller, plateletler, makrofajlar, lenfositler toplanarak prostaglandin sentezi yaparlar ve o bölgede PGE2, PGI2, PGI2a ve Tromboksan A2 meydana getirirler.

Siklooksijenaz (COX) enzimi hemo-glikoprotein yapısında bir enzimdir ve daha çok prostanoit oluşturan hücrelerin endoplazmik retikulumunda bulunur. Molekül ağırlığı 71 kDa olup iki izoformu bulunmaktadır. Bunlardan COX-1 tarafından sentez edilen prostanoidler prostoglandin ve tromboksanın fizyolojik etkilerinden sorumludur. Bu etkiler midede, böbrekte, endotelde görülmektedir. COX-1 damar endotelinde ve mide mukozasında prostasiklin sentezi ve salınımını artırarak damar endotelinde antitrombojenik etki ve midede hücre koruyucu etki yapmaktadır. COX-1 fizyolojik uyarılarla devamlı olarak aktiftir, bu aktivasyona bağlı araşidonik asitten TXA2, PGI2, PGE2 ortaya çıkmaktadır. TXA2 trombosit fonksiyonlarını düzenler, PGI2 mide mukozası ve endotelde bulunur, makrofajların diferansiyasyonunu sağlar. COX-1 inhibe olursa, PGI2 oluşumunu azaltarak gastrik yan etkiler ortaya çıkmasına neden olur.(35)

COX-2 inhibisyonu sağlanmazsa, akut dönemde prostaglandinlerin artışına bağlı olarak vazodilatasyon ve şişlik, nosiseptif etki olarak ağrı semptomları ortaya çıkar. Kronik dönemde ise anjiogenezis, matriks metalloproteinazlarının uyarımı, hücre proliferasyonu sonucu, pannus oluşumu, kıkırdak harabiyeti görülmektedir. Bunun yanında siklik endoperoksitler (PGG2 ve PGH2) tarafından hızlandırılan, kıkırdak yıkımını arttıran glukozaminoglikan sentezi inhibisyonu, kemik rezorpsiyonu ve kollajenaz aktivitesinde artış da birlikte görülmektedir. PGE2 baskılanması ise, böbrek fonksiyonlarını bozarak renal kan akımında ve renin salınımında azalma, tübüler fonksiyonlarda bozulma ve akut renal yetmezlik ile sıvı retansiyonu gelişimine yol açmaktadır. COX-2 izoenzimi, enflamasyonlu dokularda prostaglandin üretiminden sorumlu olan enflamatuvar uyarılar ile indüklenen bir izoenzimdir. İltihap hücrelerinde IL-1, TNF gibi sitokinlerin ve diğer iltihap mediyatörlerinin aktivasyonu sonucu hızla

üretirler. Uyarılardan hemen sonra endoplazmik retikülümde COX-2 için değişim başlar. Enflamasyona neden olan COX-2 aktivitesi makrofajlar, fibroblastlar, bronşial ve intestinal epitel hücreleri ve mast hücrelerinde gösterilmektedir. (35) NSAİİ'lar enflamasyonu kısmen baskılayarak yumuşak doku ödemi ve ağrıyı azalttıkları için kırık ve ortopedik girişimlerden sonra sıklıkla kullanılmaktadır. Kırık veya cerrahi travmadan sonra kemikte meydana gelen hücre ve matriks hasarına doku hücresel ve vasküler bir yanıt verir. Buna inflamasyon denir ve doku iyileşmesinin ilk fazı olarak bilinir. Bu faz sırasında hasar bölgesinden aldığı ardışık uyarılar ile farklılaşmamış mezenkimal hücreler hasar bölgesine göç eder, farklılaşır ve tamir fazını başlatır (21). İnflamasyon fazında meydana gelen olaylardan biri de güçlü vazodilatör ve kemotaktik etkiye sahip önemli mediatörlerden prostoglandinlerin yüksek düzeyde sentezlenmesidir. NSAİİ'ların etki mekanizması tam olarak anlaşılacakla beraber en çok kabul gören açıklama prostaglandin (PG) sentezinin inhibisyonu teorisi. Bu bilgiler NSAİİ'ların enflamasyon fazını baskılayarak kemik iyileşmesi sürecini olumsuz yönde etkileyebileceğini düşündürmektedir.(22)

Deksketoprofen trometamol S-(+)-2-(3-benzoilfenil) propiyonik asidin trometamin tuzu, nonsteroid antienflamatuvar ilaç grubuna dahil analjezik, antienflamatuvar ve antipiretik bir ilaçtır. Deksketoprofen prostaglandin sentezini santral ve periferik olarak inhibe etmektedir. Deney hayvanları ve insanlar üzerinde yürütülen çalışmalarda deksetoprofenin COX-1 ve COX-2 aktivitelerinin bir inhibitörü olduğu ispatlanmıştır. Çeşitli ağrı modellerinde yapılan klinik çalışmalar, deksetoprofen trometamolün etkin analjezik etkisi olduğunu göstermiştir. Analjezik aktivitenin başlaması bazı çalışmalarda uygulandıktan sonra 30 dakika içinde elde edilmiştir. Analjezik etki 4-6 saat sürmektedir. (35,41)

Deksetoprofen trometamolün insanlara oral uygulamasından 30 dakika sonra Cmaks'a ulaşır. Yiyeceklerle birlikte uygulandığında, deksetoprofen trometamolün Cmaks'ı ve absorpsiyon hızı düşer. Deksetoprofen trometamolün dağılım yarı ömrü, 0.35 saattir. Deksetoprofen plazma proteinlerine özellikle albumine bağlanır (%99), Diğer ilaçlarda olduğu gibi dağılım hacminin ortalama değeri 0.25 L/kg'dan düşüktür.

Deksetoprofenin vücuttan başlıca atılım yolu glukuronid konjugasyonunu izleyen renal atımdır. Deksetoprofen trometamolün uygulanmasından sonra idrarda sadece S-(+) enantiomerinin elde edilmesi, insanlarda R-(-) enantiomerinin oluşmadığını göstermektedir. Deksetoprofen trometamolün eliminasyon yarı ömrü

1.65 saattir. Deksketoprofen trometamolün tekrarlı doz uygulanmasından sonra elde edilen farmakokinteik parametreler tek doz uygulamasından sonra ilaç birikiminin olmadığını gösteren parametreler ile benzerlik göstermektedir.(51,52)

Ağrı vücudu zararlı uyanarlardan gelen olası tehlikelere karşı uyararak için ortaya çıkan bir savunma mekanizması olarak değerlendirilebilir. Analjezik ilaç tedavisi seçilmeden önce ağrı tipi belirlenmelidir. "Patolojik" ağrı, altta yatan farklı mekanizmalarla birlikte birçok farklı durumu kapsar. Genellikle temel ayırım nöropatik ve enflamatuvar ağrı arasındadır. Nöropatik ağrı, santral ya da periferik sinir sistemi lezyonlarına bağlı olarak gelişirken, enflamatuvar ağrı akut ya da kronik enflamasyonlarla ilişkilidir. İki patolojik ağrı tipinde de değişen derecelerde spontan ağrı görülmektedir. Spontan ağrı hiperaljezi veya allodini gibi anormal aşırı duyarlılığın bir sonucudur. Hiperaleji ağrılı uyarana artmış yanıtıdır. Uyarının şiddetine göre artan yoğunlukta yanıt izlenir. Hiperaleji, uyarının şiddetine göre düzensiz yoğunlukta bir ağrıya yol açan, zararlı uyarana karşı geliştirilen yanıtıdır. Öte yandan allodini düşük yoğunlukta ya da ağrısız bir uyarana karşı düşük bir ağrı eşikini ifade eder. Bu özellikler, patolojik ağrının hem "santral" hem de "periferik" mekanizmalarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Enflamatuvar ağrı, eikosanoidler gibi birçok çözünür aracının salınımını ortaya koyar. Eikosanoidler, yani prostaglandinler, tromboksanlar ve lökotrienler- biyolojik olarak aktif, yağda çözünen araçılardan oluşan bir sınıftır. Bu araçılardan hepsi araşidonik asitten gelmektedir ve 5, 8, 11, 14-eikosatetraenoik asit olarak isimlendirirler.(46)

Eikosanoidlerin sentezi, bazı plazma membran fosfolipidlerinin hidrolize olduğu A2 fosfolipaz aktivasyonu ile başlar ve böylece araşidonik asit oluşur. Araşidonik asidin metabolik "yazgısı" lipooksijenaz (LOX) ve siklooksijenaz (COX) olarak adlandırılan iki temel enzime bağlıdır (40). Araşidonik asit, eikosanoidler olarak adlandırılan ve patofizyolojik ağrıda önemli rol oynayan araçılardan oluşur. Siklooksijenaz (COX) araşidonik asidi, hem prostaglandinlerin hem de tromboksanların ortak prekürsörü olan PGH₂ 'ye dönüştürür.(41,46)

Lipo-oksijenaz, farklı lökotrien sınıflarının (LT) sentezini katalize ederken COX ise iki oksijen molekülünün araşidonik aside eklenmesini katalize eder ve prostaglandin endoperoksidler, PGG₂ ve PGH₂ oluşur, COX proteininin iki ayrı alanı bu yoldadır. İlk COX bölgesi "siklooksijenaz" reaksiyonunu katalize eder, Siklooksijenaz orijinal araşidonik asit molekülünü halkalaşma ile yani PGG₂ sentezlenmesine neden olan C_s

halkası formasyonu ile oluşur, ikinci COX bölgesi C1s'deki peroksit grubu PGH2 formasyonu ile alkol indirgenmiş "peroksidaz" reaksiyonunu katalize eder (34),

PGH2 sırasıyla biyolojik olarak aktif prostaglandinlerin (PG'ler) ve tromboksanların prekürsörüdür. Bunların sentezi ve dokulardaki dağılımları farklı izomerazların aktivitesiyle belirlenir (35).

Sinir sistemi içinde NSAİİ'ler, nöronal membran ya da nörotransmitter sistemleri etkileşimin yanı sıra "santral olarak" PG'leri inhibe edebilirler. NSAİİ'ler bu çift etki serisi ile yani sinir sisteminin içinde ve/veya dışında ve ikili mekanizma yoluyla, yani PG'lere bağımlı ve/veya onlardan bağımsız olarak, ağrı kontrolündeki potansiyellerini ortaya koyarlar ve bu, aynı zamanda analjezik ilaç olarak kullanımları için mantıklı bir temel oluşturur.

Vidal ve arkadaşlarının yaşları 18-70 arasında 188 halluks valguslu hasta da postoperatif ağrı kontrolü için yaptıkları çalışmada deksketoprofen trometamolün ağrı kontrolündeki başarılı sonuçlarını yayınlamışlardır.(30)

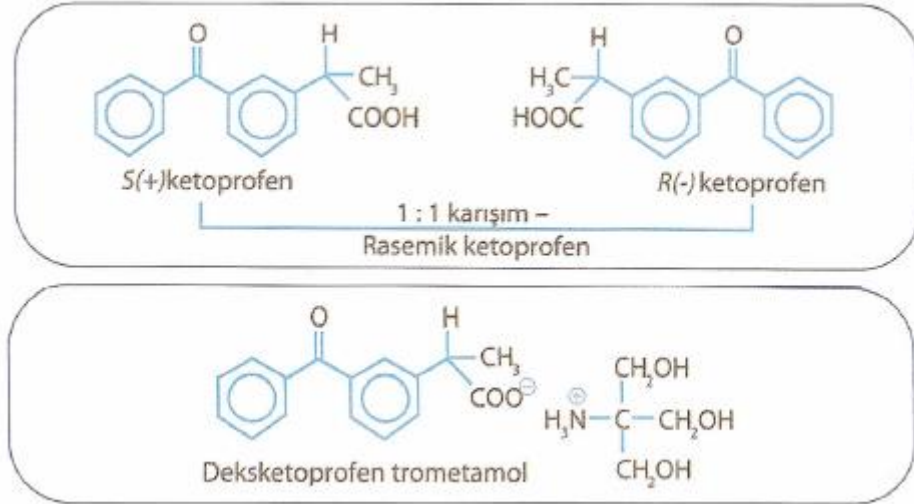
Burke ve arkadaşlarının akut postoperatif ağrıda deksketoprofen trometamolün etkinliğiyle ilgili yaptıkları çalışmada akut ağrıda antienflamatuvar ve analjezik etkinliğini başarılı bulmuşlardır.(31)

Miranda ve arkadaşları deksketoprofen ile deksibuprofenin etkinliğini farelerde orofasial test ile karşılaştırmışlar ve doz etkinlik spektrumunda deksketoprofenin etkinliğini göstermişler.(32)

Tuncer ve arkadaşları yaptıkları deneysel klinik çalışmada, nonsteroid antienflamatuvar bir ajan olan ketoprofenin aktif enantiomeri olan Deksketoprofen trometamolü postoperatif analjezide etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamışlar, abdominal histerektomi planlanan 50 olgu çalışmaya dahil edilmiş ve randomize olarak 2 gruba ayrılmış. Operasyondan 1 saat önce ve operasyondan sonra 8. ve 16. saatlerde grup I'e oral plasebo, grup II'ye 25 mg deksketoprofen verilmiş. Cerrahinin sonunda olgulara i.v. hasta kontrollü analjezi ile tramadol uygulandı. Ağrı ve sedasyon skorları 3, 6, 12 ve 24. saatlerde değerlendirildi, çalışma sonunda tramadol tüketimi, yan etkiler ve hasta memnuniyeti kaydedildi. Ağrı skorları ve tramadol tüketimi deksketoprofen grubunda daha düşük bulunmuş, preoperatif ve postoperatif uygulanan deksketoprofenin, opioid ihtiyacını azaltmakta ve analjezik etki sağladığını belirtmişlerdir. Fakat bu molekülün(deksketoprofen trometamol) kırık iyileşmesi üzerine yapılmış bir çalışma yoktur.(33)

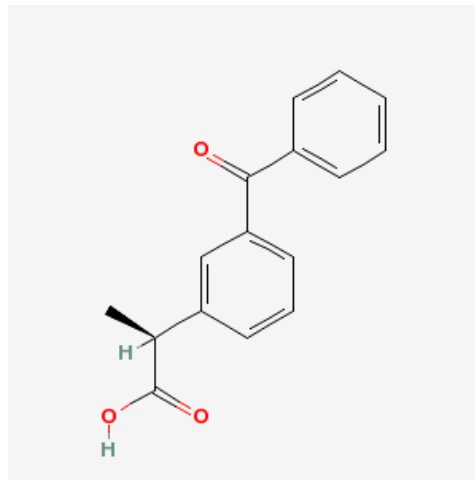
2.11.1. Deksketoprofen trometamol'ün farmakodinamik profili

Deksketoprofen trometamol, 2-(3-benzoilfenil) propionik asidin trometamol tuzudur. (yani 2-amino-2-(hidroksimetil)-1, 3-propandiol ya da TRIS). Ketoprofenin biyolojik olarak aktif S-enantiomeridir. Ketoprofen iyi bilinen ve geleneksel bir analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik ajandır. Kiral nonstreoid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) sınıfına reversibi siklooksijenaz (COX) inhibitörleri, 2 arilpropionik asitler (2-APA'lar ya da "profenler") aittir (24,35).



Şekil 5: Ketoprofen ve deksketoprofen trometamolün kimyasal yapısı(Rasemik).

(www.ieulagay.com.tr, ürün monografı, Menarını Grub 2009)



Şekil 6: Deksketoprofen trometamol kimyasal yapısı 2D

(www.ieulagay.com.tr, ürün monografı, Menarını Grub 2009)

Deksketoprofen tüm vücuda hızla dağılır, ağırlıklı olarak karaciğer, böbrekler ve yağ dokusunda yoğunlaşır, ancak 24 saat sonra birikim saptanmaz. Diğer 2-APA'lar gibi, deksketoprofen de yaygın olarak plazma proteinlerine bağlanır ve en yüksek plazma ilaç konsantrasyonlarında, bağlanmamış deksketoprofen düzeyleri R(-) enantiomer düzeylerini aşabilir. Protein bağlama stereoselektif değildir. Ratlarda intravenöz (i.v.), oral (p.o.) ve subkütan (s.c.) uygulamadan sonra deksketoprofenin LD ile ifade edilen tek doz (akut) toksisiteyi, ras-ketoprofen ile karşılaştırıldığında, toplamda daha yüksek ve indometasin (20–30 mg/kg) gibi diğer geleneksel NSAİİ'lara göre anlamlı oranda daha fazla bulunmuştur, ama yine de R-enantiomerin LD'si ile benzer düzeydedir.(36, 28) Klinik uygulamalarında ilaçların kas-iskelet travmalarının iyileşmesine etkisini gözlemek oldukça zordur. Çünkü hem hastaya, hem de tedaviye bağlı birçok değişken sonucu etkilemektedir. Ancak hayvanlarda yapılan çalışmalarda NSAİİ'lerin etkisi gözlenebilmektedir. Bu çalışma ortopedide kullanılmaya başlanan NSAİİ'dan biri olan deksketoprofen trometamol'ün kemik iyileşmesi üzerine etkisini sıçanlarda bir kemik defekti modelinde biyomekanik yöntemlerle araştırmak amacıyla tasarlanmıştır.

Alien ve ark. Aspirin ve indometasin ile ilaç ve doza bağlı bir gecikme saptamış ama psödartroz oranında anlamlı bir farklılık bulmamıştır (23). Elves ve ark. indometasin'in kırık oluşumundan 1 hafta öncesi indometasin başlanmış sıçanlarda olumsuz etkisi olduğunu göstermiştir (3). Törnkvist ve ark. ise tavşanlarda yaptıkları çalışmada hem indometasin hem de ibuprofen kullanılan gruplarda torsiyonel dayanımın 5–8 haftada kontrol grubunun aksine normale dönmediğini saptamıştır (4). More ve ark. Naproksen ile sıçanlarda yaptıkları çalışmada ancak çok yüksek dozlarda kemik oluşumunun yavaşladığını, buna karşılık düşük dozlarda naproksen'in kemik rezorpsiyonunu yavaşlattığını göstermiştir (26).

Huo ve ark. ibuprofen üzerine yaptıkları çalışmada hem kırık biyomekaniği üzerine hem de histomorfometrik parametrelerde anlamlı bir fark gösterememişlerdir (6). Ho ve ark. ise ketorolac ile yaptığı çalışmada doza bağlı bir inhibitör etki göstermiştir(55). Görüldüğü gibi ilaçlar arasında farklar olabildiği gibi NSAİİ'lerin kullanım süreleri ve dozları da kemik üzerine etkileri açısından farklılıklar yaratabilmektedir. Etki mekanizmaları tam farklılık gösteren NSAİİ'lerin kas-iskelet sistemi üzerine etkilerinin de daha detaylı olarak araştırılmasına ihtiyaç vardır. Çünkü

bu ilaçlar çok yaygın olarak ve çoğu zaman da esas kullanım amacı olan kronik enflamatuvar hastalıklar dışında da sıklıkla kullanılmaktadır. Enflamasyonun doku iyileşmesindeki etki mekanizması halen tartışma konusudur. Özellikle aşırı ve uzun süreli bir enflamatuvar yanıtın doku hasarını arttırabileceği, iyileşmeyi geciktirebileceği veya aşırı nedbe oluşumuna neden olabileceği de bilinmektedir. Sonuç olarak kırık veya cerrahi girişim sonrası, özellikle ödem ve ağrının çok olması beklenen vakalarda, aşırı enflamasyonu kısmen baskılamak ve analjezik etkisinden faydalanmak için nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar kullanılabilir. Ancak etki mekanizmaları ve iyileşmekte olan kas-iskelet sistemi dokuları üzerine etkileri tam olarak anlaşılana kadar bu durumlarda aşırı doz ve uzun süreli uygulamadan kaçınmak yerinde olacaktır.(43)

3. MATERYAL VE METOD

3.1. ÇALIŞMA PLANI

Çalışma öncesi Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan çalışma için gerekli olan izinler alındı.(12.02.2009 tarihli 2009/2 oturum, karar no: 4) Çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Bu çalışmada 60 adet Wistar-Albino cinsi erkek rat (Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarından temin edilen, K.Maraş) kullanıldı. Çalışmadaki ratların ortalama yaşı 2,9 ay (2,5–3,2 ay) ve ortalama ağırlıkları 190 gram (172–213 gram) idi. Hayvanlar rastgele olarak deney ve kontrol gurubu olarak önce ikiye ayrıldı, bu iki grupta kendi içinde üçe ayrıldı. Toplamda 6 gruba ayrılarak her bir kafeste 10 hayvan olacak şekilde laboratuvar ortamında preoperatif 48 saat süre ile izlendiler. Çalışma süresince ratlara limitsiz olacak şekilde musluk suyu (ad libitum) ve standart kemirgen yemi verildi. Hayvanlar 22 santigrad derece (°C) sıcaklıkta, 12 saat aydınlıkta ve 12 saat karanlıkta kalacak şekilde takip edildiler. Operasyon esnasında veya sonrasında antibiyotik profilaksisi yapılmadı. Operasyon sonrası 4. hafta kontrol gurubunda bir rat'ın öldüğü görüldü. Takiplerde 2. hafta ve 6. hafta ilaç gurubunda iki rat'ta osteomyelit olması üzerine çalışmaya dahil edilmedi. Altı kafes 1A,1B,1C,2A,2B ve 2C olarak isimlendirildi. 1A (10 sıçan), 1B(10 sıçan) ve 1C (10 rat) gruplarına ameliyat gününden itibaren Deksketoprofen trometamol (Arvelesl® ampul 50 mg/2ml, İ. E. Ulagay, İstanbul, Türkiye) 5 mg/kg/gün miktarda intramuskuler olarak uygulandı.(37,37a) Deksketoprofen 1A grubundakilere 2 hafta, 1B grubundakilere 4 hafta, 1C grubundakilere ise 6 hafta süre ile verildi. Enjeksiyonlar insülin enjektörü ile hep sol kasık bölgelerinden aynı kişi tarafından yapıldı. 2A (10 sıçan), 2B (10 sıçan) ve 2C (10 sıçan) gruplarındaki sıçanlara ise herhangi bir enjeksiyon yapılmadı. 1A ve 2A grubu 14.gün, 1B ve 2B grubu 28. gün ve 1C ve 2C grubundakiler ise 42. günde itlaf edildiler. Ötenazi yöntemi olarak servikal dislokasyon

yoluyla sakrifiye edilerek deneyler sonlandırıldı. Ratlar öldürüldükten sonra sağ tibiaları diz eklemlerinden dezartiküle edildi. Tibia üzerindeki yumuşak dokular kallus dokusuna zarar verilmeden nazikçe kemikten sıyrıldı. Tüm sağ tibialar mekanik, radyolojik ve histolojik olarak incelendiler.

3.2. ÇALIŞMA GRUPLARI:

İki çalışma grubu belirlenip bu gruplar da kendi içlerinde 2, 4 ve 6. haftalarda incelenmek üzere üçer alt gruba ayrıldılar.

GRUP 1 (n=30): Deney (Deksketoprofen trometamol) grubu

GRUP 1A (n=10): Deksketoprofen trometamol grubu 2.hafta

GRUP 1B (n=10): Deksketoprofen trometamol grubu 4.hafta

GRUP 1C (n=10): Deksketoprofen trometamol grubu 6.hafta

GRUP 2 (n=30): Kontrol grubu

GRUP 2A (n=10): Kontrol grubu 2.hafta

GRUP 2B (n=10): Kontrol grubu 4.hafta

GRUP 2C (n=10): Kontrol grubu 6.hafta

Tablo -2 Deney hayvanları dağılım tablosu

	Grup adı	Rat sayısı	Sonlandırma
Grup-1 Deney Kırık+cerrahi tedavi+ ilaç	1A	10	2. hafta
	1B	10	4. hafta
	1C	10	6. hafta
Grup-2 Kontrol Kırık+ cerrahi tedavi	2A	10	2. hafta
	2B	10	4. hafta
	2C	10	6. hafta

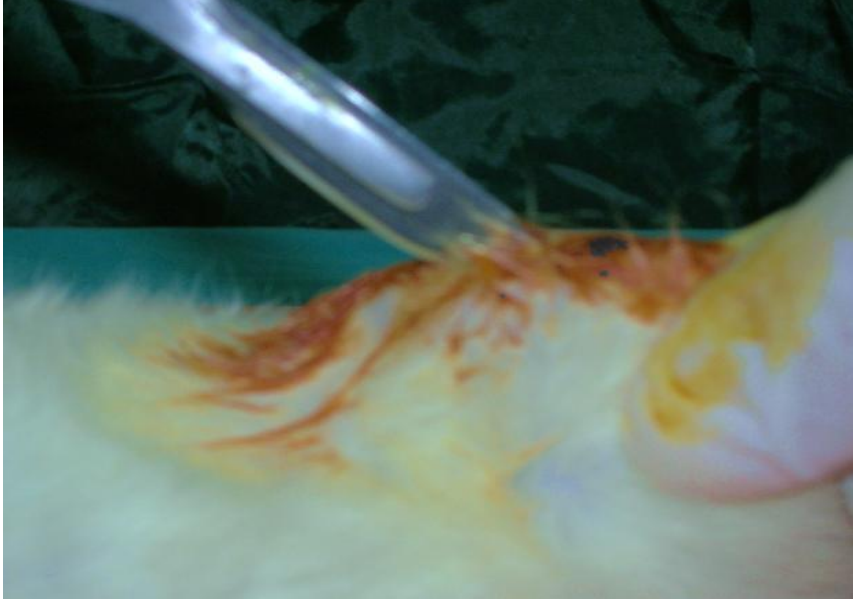
3.3. KIRIK MODELİ OLUŞTURULMASI:

Anestezi

Operatif anestezi amacıyla 50 mg/kg Ketamine hidroklorid (Ketalar flakon, Parke Davis, İstanbul) intraperitoneal olarak uygulandı. Anestezi durumu 5 dakikada bir sıçan derisi sıkıştırılarak verilen tepkiye göre izlendi.

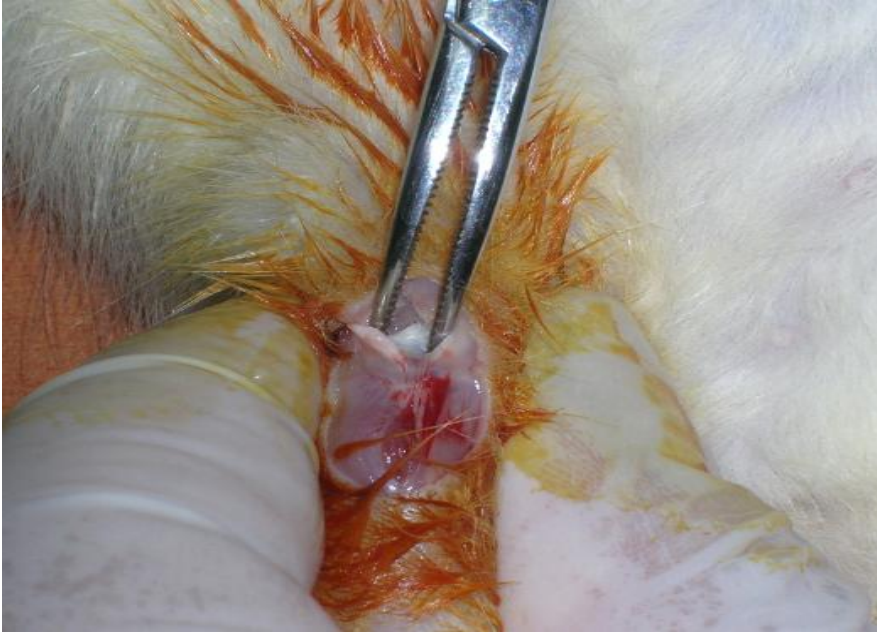
Kırık Modeli Oluşturulması ve Tesbit Yöntemi

Belirtildiği şekilde anestezi sağlandıktan sonra cerrahi işleme geçildi.



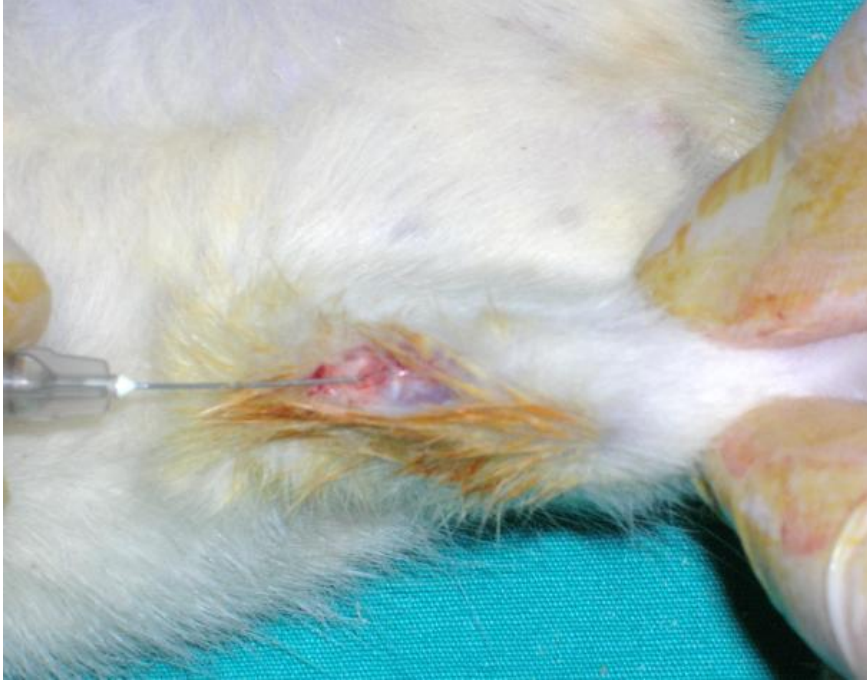
Resim 6: Operasyon öncesi hazırlık

Betadine solüsyonu ile lokal saha temizliği yapıp ratlar steril yeşil örtülerle örtüldü.



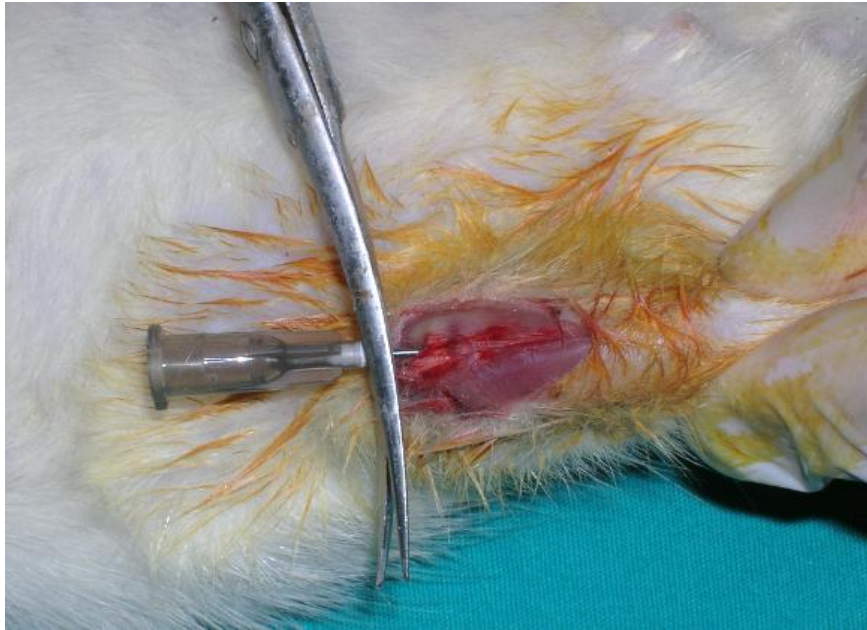
Resim 7: İnsizyon şekli ve tibia platosunu ortaya kanması

Sağ diz anteriordan yaklaşık 1 cm insizyonla girilip cilt ve ciltaltı doku geçildi, hemostatik pens yardımıyla tibia platosu ortaya kondu.



Resim 8: Tibia'da intramedüller giriş deliğinin hazırlanması

Tibia platosu ön yüzünden 0,3 mm (12 gauge) dental iğne ucu intramedüller klavuz olarak kullanılıp ilerletildi,



Resim 9: Dental iğnenin yerleştirilmesi

Daha sonra 3 nokta bükme prensibine uygun olarak tibia cisim kırığı oluşturulduktan sonra dental iğne ucu kesildi.



Resim 10: İntramedullar iğne'nin yerleştirilmesi

Kırık sonrasında 0,5 mm (20 gauge) kalınlığında siyah enjektör iğneleri, gayd olarak kullanılan dental iğne üzerinden ilerletilerek distal kırık fragmanına intramedüller gönderildi.



Resim 11: İntramedüller tespitin sağlanması

Daha sonra 0,5 mm (20 gauge) kalınlığındaki siyah enjektör iğneleri yardımıyla intramedüller tesbit sağlandı.



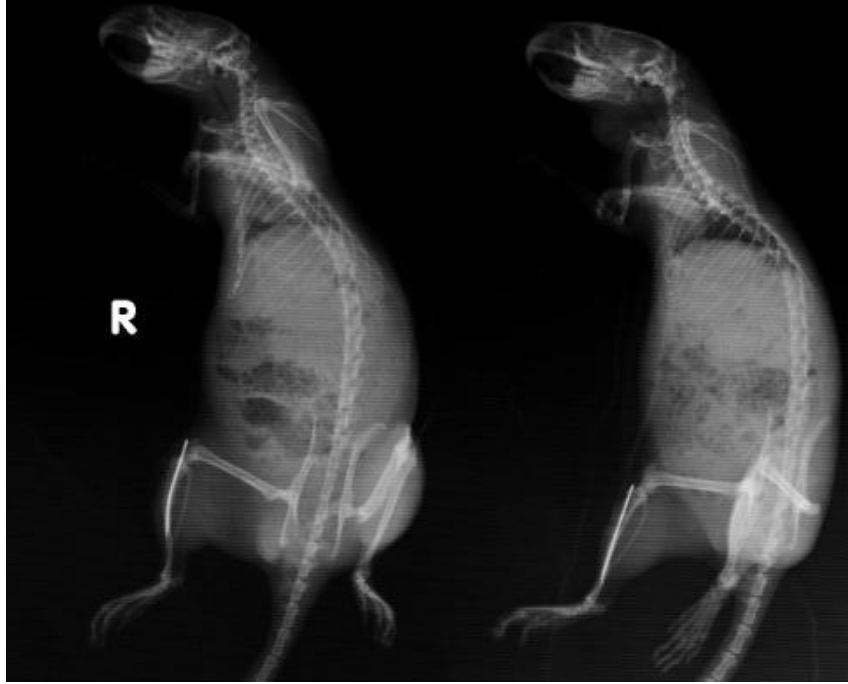
Resim 12: İğne ucunun cildi rahatsız etmeyecek şekilde kesilmesi
İntramedüller tesbit sağlandıktan sonra siyah enjektör iğne ucu kesilip pens yardımıyla cildi rahatsız etmeyecek şekilde kemiğe doğru gömüldü.



Resim 13: İnsizyon sahasının dikilmesi
Açılan insizyon yeri 4/0 ipek ile primer basit suture tekniği ile dikildi. Klinik muayeneyi takiben oluşturulan kırık hemen direk radyografilerle radyolojik olarak doğrulandı.



Resim14: Kırık oluşumunun radyolojik olarak doğrulanması (1)



Resim15: Kırık oluşumunun radyolojik olarak doğrulanması (2)

Operasyon sonrası AP ve lateral radyografide çivinin proksimal ve distal fragmanda intramedullar olduğu görülyordu.

İlaç Uygulaması:

Deney grubundaki tüm ratlara standart olarak aynı işlemler uygulandıktan sonra aynı gün başlanmak şartıyla günlük olarak, betadine solüsyonu ile lokal saha temizliği

sonrasında 5 mg/kg (0,40 dzm) dozunda Deksketoprofen trometamol enjeksiyonu intamüsküler (i.m) olarak uygulanmaya başlandı. Kontrol grubu ratlarına sadece kırık+ cerrahi tedavi uygulandı, ilaç verilmedi.

Deneylerin Sonlandırılması:

Deney gruplarındaki ratlar ve kontrol gruplarındaki ratlar sırayla 2. 4. ve 6. haftalarda servikal dislokasyon yoluyla sakrifiye edilerek deneyler sonlandırıldı. Denek bacaklar ratlardan diz seviyesinde ampute edilip kas ve yumuşak dokularından sıyrıldıktan sonra %5 lik formol içinde saklandı.

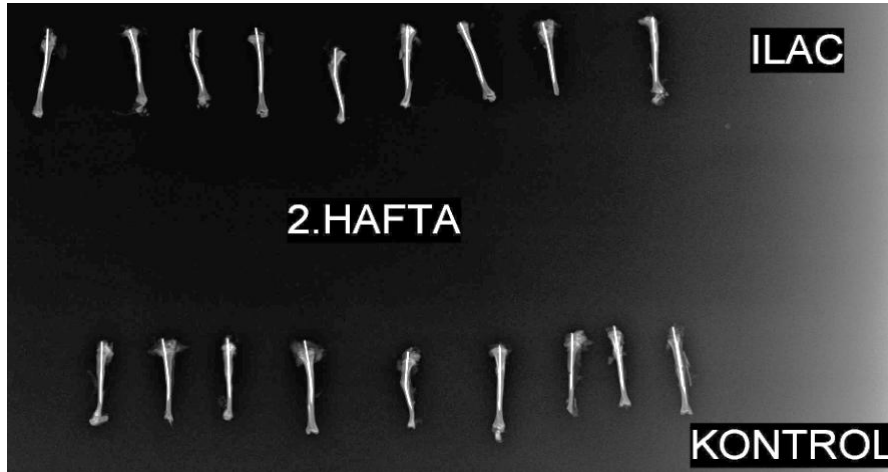
3.4. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Rat bacaklarında inceleme sırası şu şekilde yapıldı:

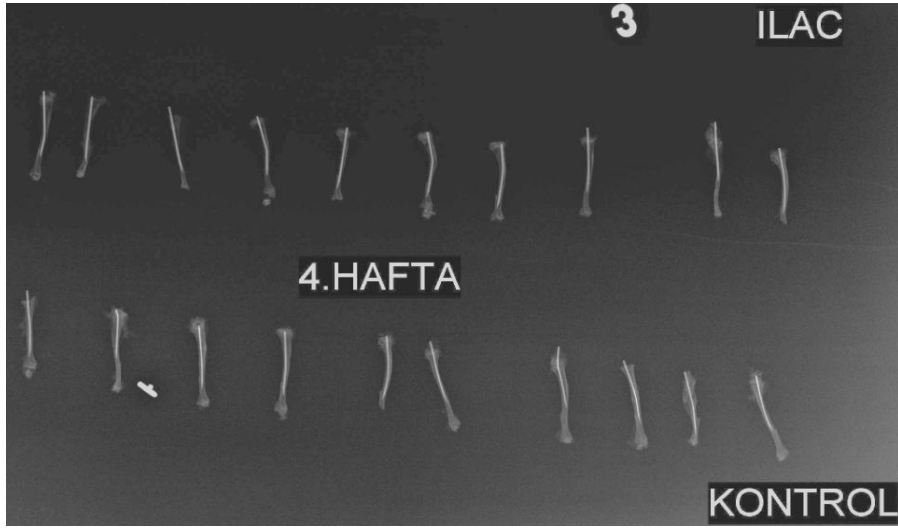
- 1- Radyolojik inceleme
- 2- Biyomekanik inceleme
- 3- Histopatolojik inceleme

3.4.1. Radyolojik Değerlendirme

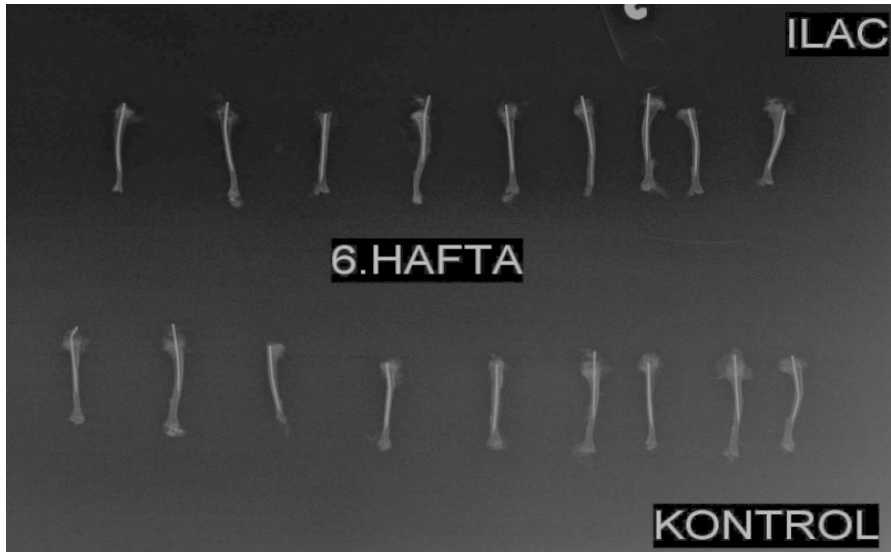
Radyolojik değerlendirme için 2., 4. ve 6. hafta grupları kullanıldı. Konvansiyonel radyografi cihazında direkt grafiler 105 cm den çekildi ve %100 büyütüldü. Çekim için 10 adet sıçan bacağı grubuna göre çekim yapılacak zemin üzerine ön arka grafi çekilecek şekilde yerleştirilmek suretiyle her grub için tek kasete çekim yapıldı. Grafiler hangi gruba ait oldukları belirtilmeden bir ortopedi ve travmatoloji uzmanına değerlendirildi. Sonuçlar Lane-Sandhu'ya göre değerlendirildi(38



Resim 16: 2. hafta kontrol ve deney grubundaki ratların görüntüsü



Resim 17: 4. hafta kontrol ve deney grubundaki ratların görüntüsü



Resim 18: 6. hafta kontrol ve deney grubundaki ratların görüntüsü



Resim 19: 2.hafta kontrol grubu



Resim 20: 2.hafta deney grubu



Resim 21: 4.hafta kontrol grubu



Resim 22: 4.hafta deney grubu



Resim 23: 6.hafta kontrol grubu



Resim 24: 6.hafta deney grubu

Tablo-3 Radyolojik bulguların Lane ve Sandhu sınıflamasına göre değerlendirilmesi:

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

Buna göre kallus yok 0, kallus formasyonu var 1, kemiksel kaynama başlangıcı 2, kırık hattının görülmemesi 3, tam kemiksel kaynamanın görülmesi 4 puan şeklinde değerlendirildi. (38)

3.4.2. Biyomekanik Değerlendirme

Biyomekanik değerlendirme için ratlar 2, 4 ve 6. haftalarda sakrifiye edildikten sonra tibialar ayrılarak formol ile tesbit edilmeden çevresindeki yumuşak dokular iyice temizlendi. İntramedüller tesbit için gönderilen ince teller proksimal uçtan çıkarıldı. Sonrasında tibialar üç nokta bükme testi uygulamak amacıyla, uzama kontrollü olarak çalışan, saniyede 2 mm hızla hareket ederek uygulanan kuvveti bilgisayar ekranına grafiksel ve sayısal olarak aktarabilen “The TA-XT2i Texture Analyzer“ (Stable Micro

Systems Ltd. Godalming, Surrey, UK) test cihazına yerleştirildi. Kallus bölgesine kuvvet uygulanarak her grubun elemanlarının bükülmeye karşı direnç kuvvetleri Newton cinsinden ölçölüp karşılaştırıldı.(6,45)



Resim 25: Biyomekanik test yapılan cihaz (Texture Analyser)



Resim 26: Texture cihazının kırma aparatı

3.4.3. Histopatolojik Değerlendirme:

Deneylerin 2,4 ve 6. haftalarda sonlandırılmasını takiben önce radyolojik grafipler çekildi; daha sonra biomekanik inceleme yapıldı. Son olarak histopatolojik değerlendirme için kırık bölgesinden örnekler alındı. Alınan kemik doku örnekleri %10'luk nötral formaldehit içerisinde fikse edilip %5'lik formik asitte bekletildi. Rutin histopatolojik hazırlıklardan sonra parafin bloklara alınan materyaller Leica Rotary mikrotom yardımıyla 5mm'lik kesitlere ayrıldı. Alınan kesitler Hematoksilen-Eozin ve Hematoksilen Van Giesson boyaları ile boyanıp incelendi. Doku mikrografları dijital fotoğraf makinesi bağlantılı binoküler araştırma mikroskobu ile patoloji uzmanı tarafından değerlendirildi.

Tüm preparatlar fibröz doku, kıkırdak, yeni kemik ve olgun kemik oranlarına göre Huo ve arkadaşlarının önermiş olduğu skala ile değerlendirildi (6).

Tablo - 4 Kırık iyileşmesinin histolojik değerlendirilmesinde skorlama sistemi

Skor	Kırık bölgesi histolojik bulguları
Grade 1	Fibröz doku
Grade 2	Ağırlıklı fibröz doku, az miktarda kıkırdak
Grade 3	Eşit oranda fibröz ve kıkırdak doku
Grade 4	Ağırlıklı kıkırdak, az miktarda fibröz doku
Grade 5	Kıkırdak doku
Grade 6	Ağırlıklı kıkırdak, az miktarda immatür kemik
Grade 7	Eşit oranda kıkırdak ve immatür kemik doku
Grade 8	Ağırlıklı immatür kemik, az miktarda kıkırdak doku
Grade 9	İmmatür kemik ile kırık iyileşmesi
Grade 10	Matür kemik ile kırık iyileşmesi şeklinde değerlendirme söz konusuydu.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ VE BULGULAR:

Çalışmada radyolojik, biyomekanik ve histopatolojik veriler ayrı ayrı Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi ve $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4.1. RADYOLOJİK BULGULAR

Değerlendirilmede 2. hafta kontrol ve deney grubunda kallus görülmedi.

Dördüncü haftada kontrol grubunda iki denekte kemiksel kaynama başlangıcı görülürken diğer yedi denekte tam kaynama görüldü. Deney(Desketoprofen trometamol) grubundaki radyolojik bulgular da kontrol grubundakilere benziyordu ama köprüleşmelerin daha az olduğu ve tam kaynamanın oluşmadığı üç denek görülmekteydi.

Altıncı haftada kontrol ve deney grubundaki tüm deneklerde kallus oluşmuş ve köprüleşme mevcuttu. Yani tam kemiksel kaynama mevcuttu. İkinci hafta deney grubu ve kontrol grubu radyolojik verilerine istatistiksel analiz için Mann –Whitney U testi uygulandı. Test sonucunda P değeri 0.645 bulundu. Dördüncü ve 6. hafta deney ve kontrol grubu radyolojik verilerine aynı test uygulandığında P değeri sırasıyla 0.698 ve 0,587 olarak belirlendi.

Tablo 5: 2. hafta radyolojik veriler

Rat sayısı	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Kontrol grubu	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Deney grubu	0	0	0	0	1	0	0	0	0	-

Tablo 6: 4. hafta radyolojik veriler

Rat sayısı	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Kontrol grubu	2	3	4	4	4	4	4	4	4	-
Deney grubu	2	2	4	4	4	4	4	4	4	3

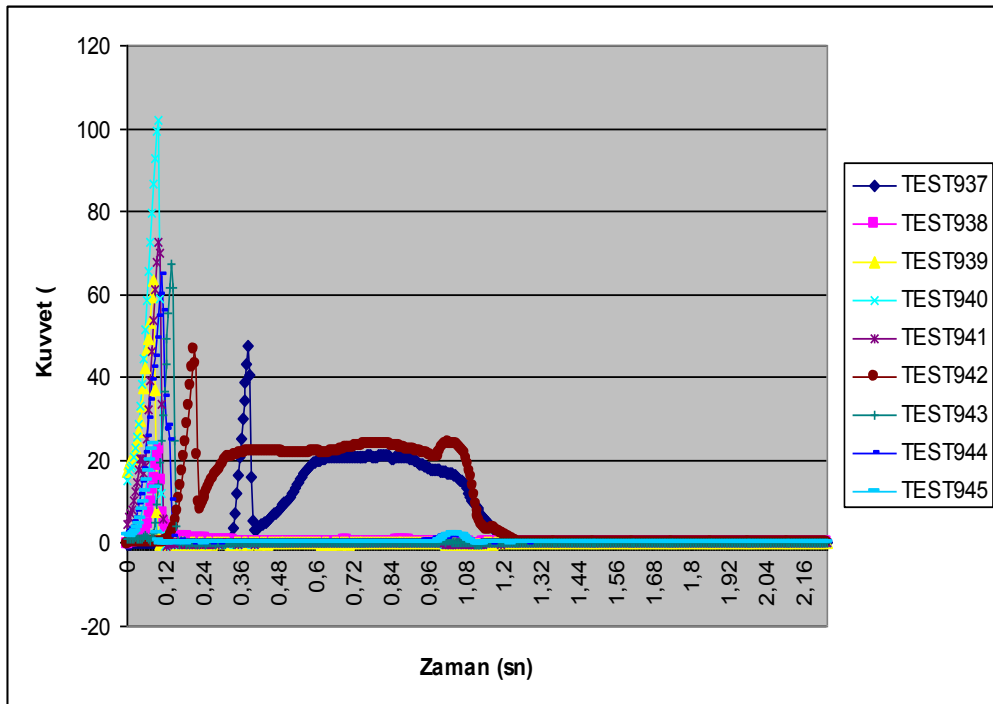
Tablo 7: 6. hafta radyolojik veriler

Rat sayısı	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Kontrol grubu	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Deney grubu	4	4	4	4	4	4	4	4	4	-

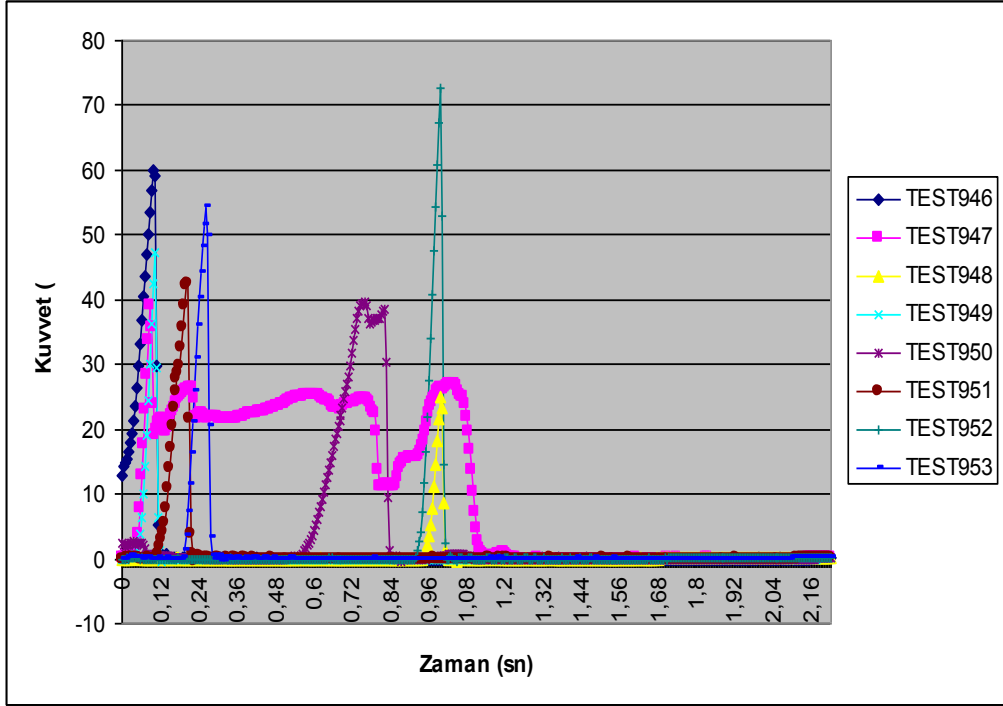
Tüm gruplarda deney(Deksketoprofen trometamol) grupları ile kontrol grupları arasında ortopedi ve travmatoloji uzmanının radyolojik değerlendirme sonuçları Mann-Whitney-U testi kullanılarak yapılan karşılaştırmalarda anlamlı bir fark olmadığı izlendi($P>0,05$).

4.2. BİYOMEKANİK BULGULAR

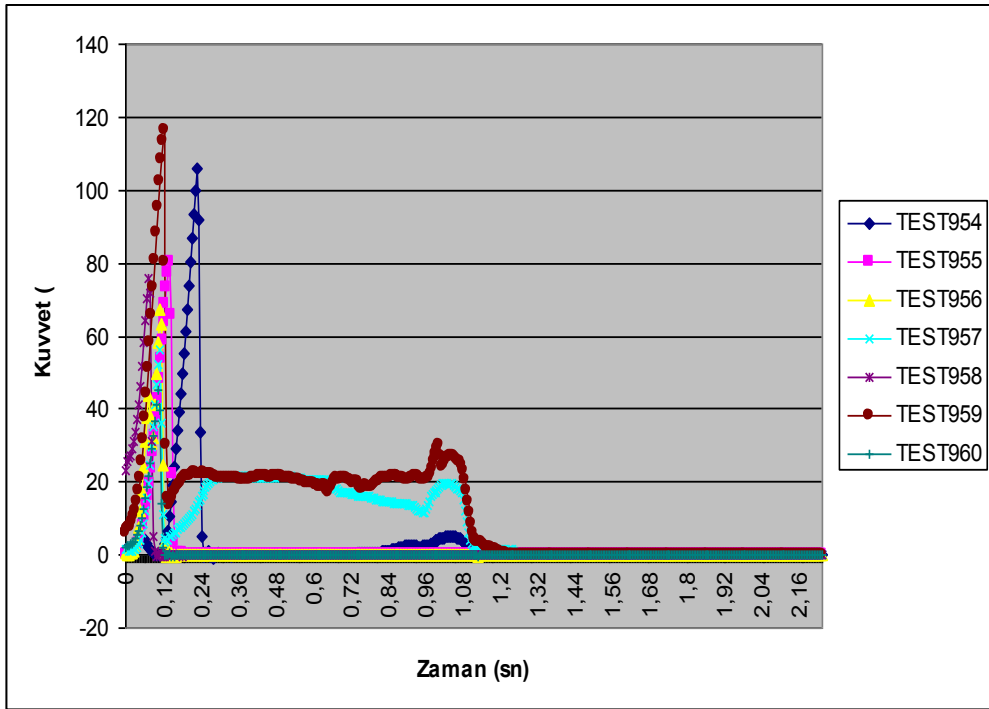
Çalışmaya başladıktan sonra 2, 4 ve 6. haftalarda hem deksketoprofen trometamol grupları hem de kontrol grupları sakrifiye edildikten sonra üç nokta bükme testine (three point bending) maruz bırakılmak için önce intramedüller çivi olarak kullanılan iğne ucu pense yardımıyla kemikten çıkarıldı. 2. hafta hem deney hemde kontrol grupları intramedüller çivi çıkarılınca kendiliğinden iki ayrı fragmana ayrılmalarından dolayı biyomekanik çalışma yapılamadı. Dördüncü ve 6. hafta gruplarında oluşan kallus dokularının bükülmeye karşı dirençleri ölçülüp grafiklendi. Dördüncü hafta çalışma ve kontrol gruplarının biyomekanik çalışma verileri önce grafiğe döküldü. Daha sonra veriler Mann-Whitney-U testi ile karşılaştırıldı.



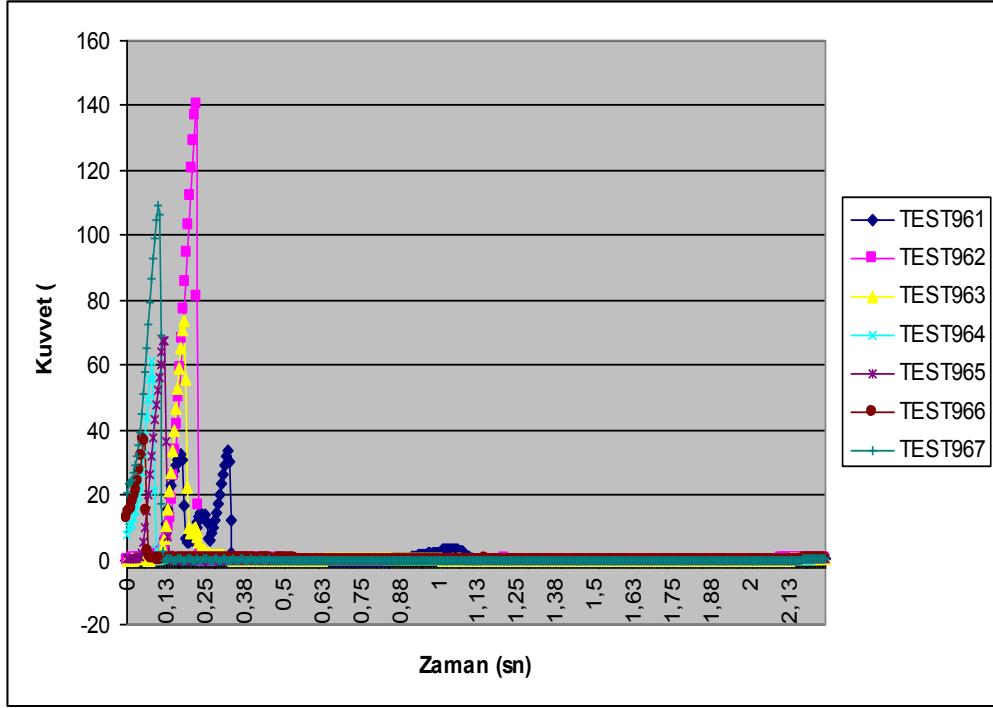
Grafik 1: 4. hafta kontrol grubu (nt/sn)



Grafik 2: 4. hafta deney grubu (nt/sn)



Grafik 3: 6. hafta kontrol grubu (nt/sn)



Grafik 4: 6. hafta deney grubu (nt/sn)

Tablo 8: 4. Hafta biyomekanik değerlendirme sonuçları (nt/sn)

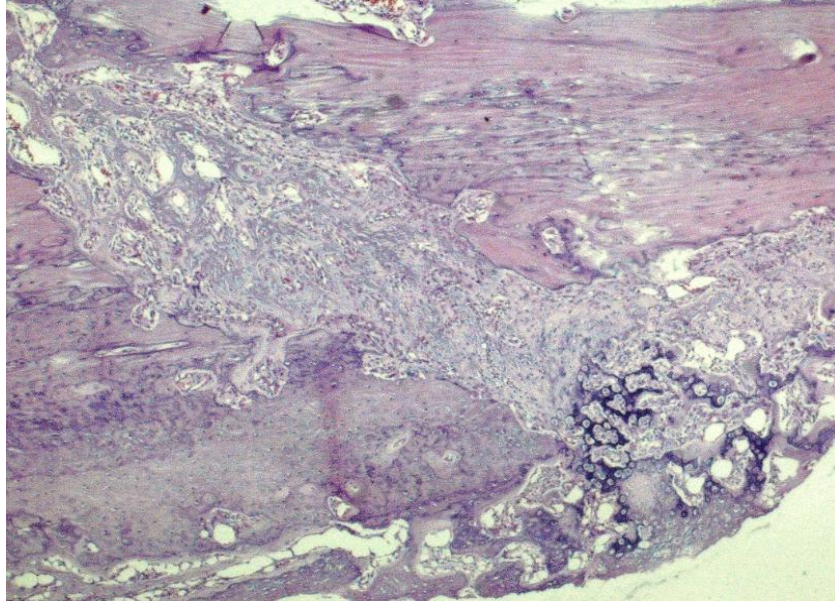
Rat sırası	Kontrol grubu	Deney grubu
1	60	54
2	47,6	40
3	38,6	30
4	63,3	25
5	101	47
6	72,5	39,7
7	46,9	42,4
8	67,2	62,6
9	64,7	58,63
10	-	63,25

Tablo 9: 6. Hafta biyomekanik değerlendirme sonuçları (nt/sn)

Rat sırası	Kontrol grubu	Deney grubu
1	106	82
2	99	94
3	67	73
4	56	60
5	75	67,5
6	116	37
7	95	83
8	98,85	88,65
9	111,23	52,3
10	85	-

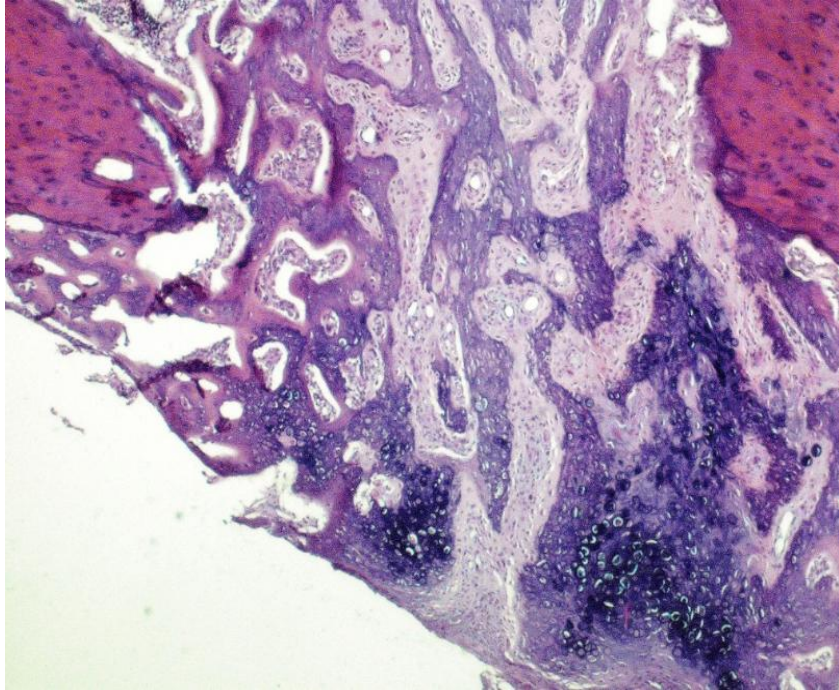
Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. 2., 4. ve 6. haftalarda deney ve kontrol gruplarının histolojik değerlendirilme sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu(2. hafta $p= 0,655$; 4. hafta $p= 0,458$; 6. hafta $p= 0,387$). Dördüncü ve 6. hafta deney ve kontrol gruplarının radyolojik değerlendirilme sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı(4. Hafta $p= 0,698$, 6. hafta $p= 0,587$). Dördüncü ve 6. hafta deney ve kontrol gruplarının biyomekanik değerlendirme sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu(4. Hafta $p=0,959$, 6. hafta $p= 0,574$).

4.3. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR :



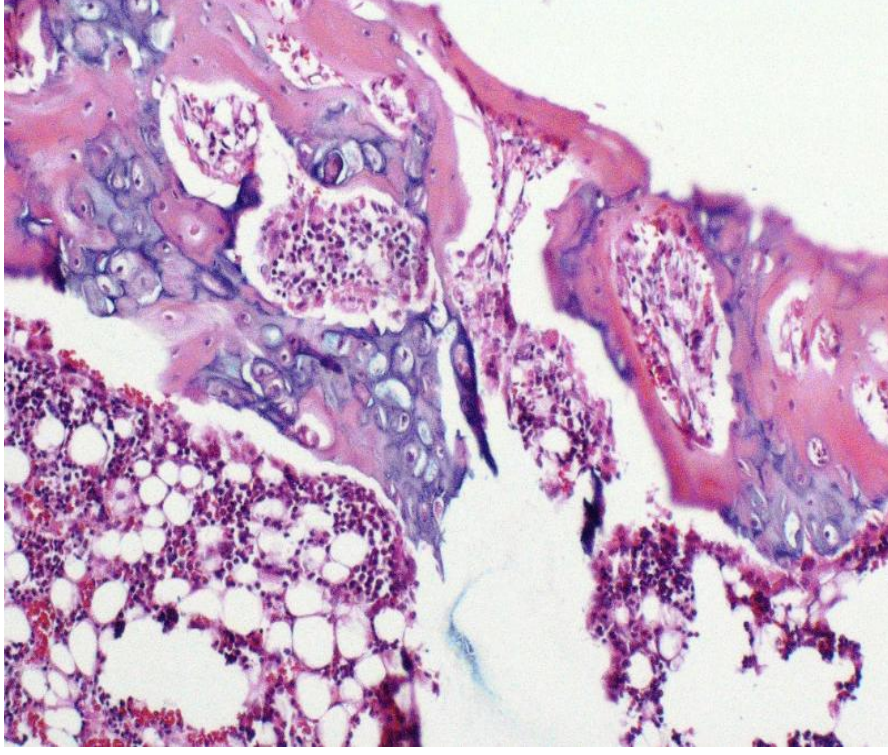
Resim 27: 2. hafta kontrol grubu (X 100) (Hematoksilen-Eozin boyaması)

Alınan örneklerde kırık hattı ortada görünmekte az miktarda kıkırdak dokusunun yanında immatür kemik alanları görülmekte.

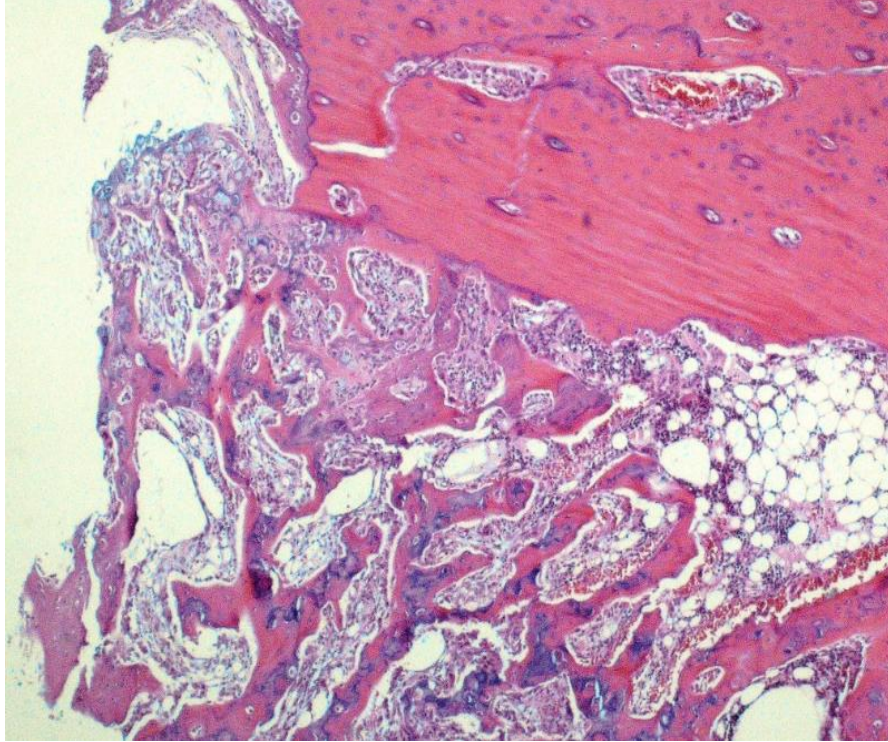


Resim 28: 2. hafta deney grubu (X 100) (Hematoksilen-Eozin boyaması)

2. hafta deksketoprofen trometamol grubundan alınan örneklerde iki kırık hattı arasında immatür kemik ve kıkırdak dokusu.

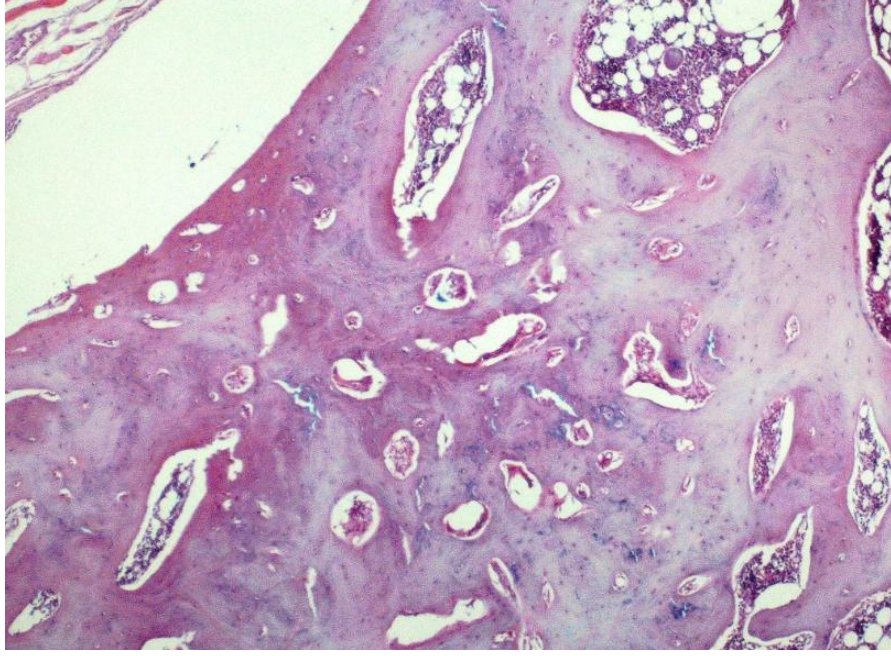


Resim 29: 4. hafta kontrol grubu (X 100) (Hematoksilen-Eozin boyaması)



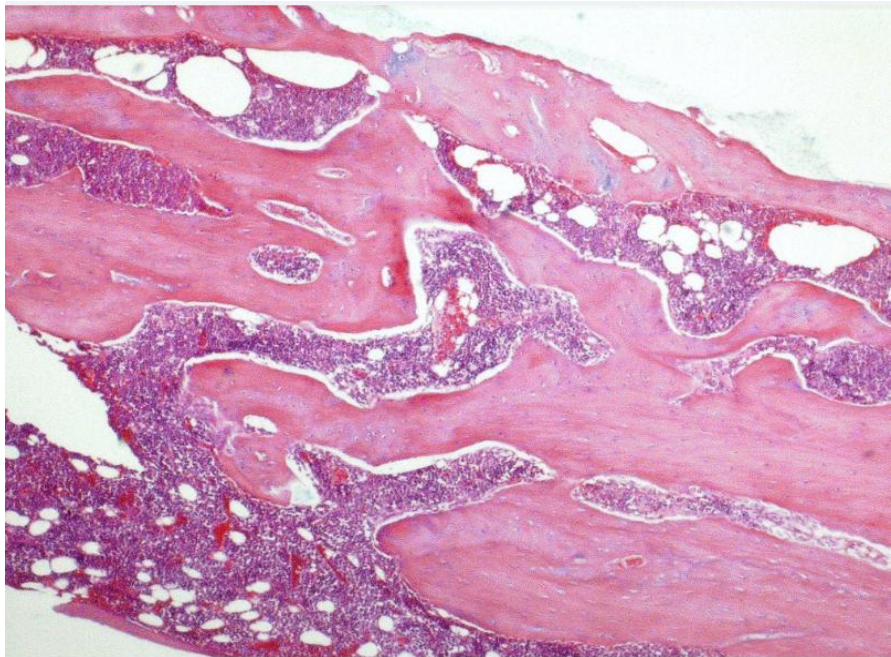
Resim 30: 4. hafta deney grubu (X 100) (Hematoksilen-Eozin boyaması)

Görüldüğü gibi 4. hafta deksketoprofen trometamol grubundan alınan örneklerde üstte iyileşmiş kırık hattı altta matür kemik dokusu görülmekte yer yer kıkırdak ve immatür kemik adacıkları görülmekte.



Resim 31: 6. hafta kontrol grubu (X 100) (Hematoksilen-Eozin boyaması)

Görüldüğü gibi 6. hafta kontrol grubundan alınan örneklerde matür kemik dokusu ve iyileşmiş kırık hattı görülmekte, gelişmiş güzel kalın kemik trabekülleri mevcut



Resim 32: 6. hafta deney grubu (X 100) (Hematoksilen-Eozin boyaması)

Görüldüğü gibi 6. hafta deksketoprofen trometamol grubundan alınan örneklerde matür iyileşmiş kemik dokusu görülmektedir.

Rat sayısı	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Deney grubu	6	6	7	6	6	7	7	6	6	-
Kontrol Grubu	6	7	7	7	6	7	7	7	6	7

Tablo 10. Histopatolojik değerlendirme sonuçları 2.hafta
(Deney grubunda bir rat anesteziden dolayı öldü.)

Rat sayısı	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Deney grubu	9	8	9	9	8	9	9	10	9	8
Kontrol grubu	9	9	10	9	9	10	9	10	9	-

Tablo 11. Histopatolojik değerlendirme sonuçları 4.hafta
(Kontrol grubunda bir rat osteomiyelitten dolayı çalışmaya dahil edilmedi.)

Rat sayısı	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Deney grubu	10	9	10	10	10	10	9	10	10	-
Kontrol grubu	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Tablo 12. Histopatolojik değerlendirme sonuçları 6.hafta
(Deney grubunda bir rat osteomiyelitten dolayı çalışmaya dahil edilmedi.)

2, 4 ve 6. haftaların deneklerin preparatlar fibröz doku, kıkırdak, yeni kemik ve olgun kemik oranlarına göre Huo ve arkadaşlarının önermiş olduğu skala ile değerlendirildi. İstatistiksel analiz için 2, 4 ve 6. hafta verilerine kendi içlerinde Mann-Whitney U testi uygulandı. Sırayla 2. haftada $P=0,655$, 4.haftada $p =0,458$, 6.haftada ise $P =0,387$ olarak bulundu. Her üç sonuçta istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığını gösteriyordu. ($P>0,05$)

5. TARTIŞMA

Deksketoprofen trometamol antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkiye sahip sentetik, nonsteroidal ve asidik bir ilaçtır.(39) Kırıkların konservatif tedavilerinden ve ekstremitte ameliyatlarından sonra ağrıyı azaltmak için NSAİİ' lardan faydalanılır. Çünkü ağrıyı azaltmak ve travma'dan sonra dokulardaki aseptik inflamatuvar reaksiyonları inhibe etmek gereklidir. Kırık yerindeki damarların parçalanması ve kanın pıhtılaşması sonucu sağlam kollateral damarların olduğu bölgeye kadarki kısım ölür. Böylece kırık uçları periost ve kemik iliği ile birlikte nekroza uğrar. Bu nekroza karşı tepki başlar ve bunun sonucu gelişen vazodilatasyon ve plazma sızması ve birikimi taze kırık yerinde ilk 8–24 saatte ani şişmeye (akut ödem) neden olur.

Travmatik veya başka nedenlerle kemiğin anatomik ve fonksiyonel bütünlüğünün bozulduğu kırıklar, ortopedi ve travmatoloji kliniklerinde en sık rastlanan yaralanmalardandır. Kırık oluştuğunda kemikle birlikte çevre yumuşak dokular da etkilenir. Kırık iyileşmesi döneminde remodeling yeteneği ile diğer dokulardan farklı olarak skar dokusu bırakmadan orijinaline en yakın şekilde iyileşme görülür. Kırık iyileşme sürecine etkisi olan birçok faktör tanımlanmıştır. Travmanın şekli, kırık tedavi seçeneği, tesbit şekli, sistemik problemler bunlardan bazılarıdır. Kırıklar büyük oranda konservatif veya cerrahi tedavi yöntemleriyle kaynarlar. Sadece %5-10'luk bir bölümü kaynamama veya geç kaynama gibi sorunlar gösterirler.

Kırık iyileşmesi üzerine yapılmış çalışmalarda fare, rat, tavşan, köpek gibi farklı hayvanlar kullanılmıştır (40,44). Çalışmamızda denek sayısının fazla olması, kolay temin edilebilirliği, şartlara hızlı uyumu ve enfeksiyona dirençli olmaları, izogenetik olmaları temin edilebilme kolaylığı, ucuz olmaları, büyük hayvanlara göre daha kolay manipüle edilmeleri, daha fazla örnek alınabilme imkanı sunmaları, fizyolojileri hakkında yeterli kaynak bulunması gibi avantajları nedeniyle rat kullandık. Literatürde

de buna benzer çalışmaların çoğunlukla ratlar üzerinde yapılmış olduğu görülmektedir (40).

Bu çalışmalarda kemik modeli olarak, manipülasyonlarının kolaylığı, cerrahi olarak kolay ulaşılabilirlikleri ve morfolojik yapıları ile histopatolojik preparatlarının hazırlanabilirliğinin kolaylığı gibi nedenlerle endokondral kemikleşen uzun kemikler (tibia) kullanıldı.

Preklinik hayvan araştırmalarında kırık oluşturma modelleri üzerinde çok çeşitli yöntemler denenmiş, en sık da kemik iliği içinden geçen Kirschner telleri (K-teli) ile kırık tespiti sağlanmıştı (Li ve ark. 2001; Amanat ve ark. 2005). Tibia ve femur kapalı kırık modellerinde K-telleri ile tedavi, halen altın standart olarak kabul edilmektedir.

Kırık iyileşmesi incelenen hayvan araştırmalarında açık kırık ya da kapalı kırık modelleri oluşturulmuştur. Kapalı kırık oluşturmak için kullanılan yöntemlerden bazıları bükme pensleri ile kırık oluşturma (Rasubala ve ark. 2003) ve künt bir giyotinin düşme ağırlığı ile kırık oluşturmadır (Amanat ve ark. 2007). Bizde Rasubala ve ark. yaptığı gibi bükme pensi ile kapalı kırık oluşturduk(51).

Sakrifikasyon için literatürde kırık iyileşme süreçleri incelenirken çok değişik zaman dilimlerinin rehber alındığı görülmüştür. Post-operatif 3. günden başlayarak sırasıyla 6., 7., 10., 14., 21., 24., 28. ve 38. günde sakrifikasyon uygulanmış çalışmalar olduğu gibi (Rasubala ve ark. 2004; Islam ve ark. 2005), sakrifikasyon süresinin 10. haftaya kadar uzatıldığı çalışmalar da vardır(Bulbul ve ark. 2008). Ancak, en sık olarak 4. ve 6. haftadaki iyileşmenin incelendiği dikkati çekmektedir (Komatsubara ve ark. 2005; Amanat ve ark. 2005). Altıncı haftada kallusun yerini artık tamamen lameller kemik almaya başlar; dolayısıyla inflamasyon fazında etkili olan NSAİİ ların etkisini araştırırken sözü edilen literatürlerle uyumlu olarak, kırık iyileşmesini incelemek için postoperatif 2. 4. ve 6. haftalar tercih edilmiştir(52).

Deneysel çalışmalarda meydana gelen komplikasyonların başında enfeksiyon gelmektedir. Kırık iyileşmesinde görülen enfeksiyonlar sonucu kaynamama oluşabilir. Birçok çalışmada da bazı deneklerin post-operatif çeşitli zamanlarda görülen enfeksiyonlar sebebiyle çalışmadan çıkarıldıkları bildirilmiştir(Wildemann ve ark. 2004). Çalışmalarda görülen diğer bir komplikasyon da anesteziye bağlı ölümlerdir. Bizim çalışmamızda 2. hafta kontrol gurubunda anesteziyenin dolaylı bir ölüm olup, enfeksiyon nedeniyle 4. ve 6. hafta deney guruplarında birer denekte osteomyelit geliştiği için çalışmaya dahil edilmedi.

NSAİİ'lar klinikte ağızdan (p.o.) ya da damardan (iv, im.) olarak uygulanır. Çalışmamızda Deksketoprofen trometamol, klinik kullanımında olduğu gibi im. olarak diğer bacağına uygulandı.

NSAİİ uygulama zamanı olarak klinikte kullanıldığı gibi postop hemen aynı gün başlandı. Klinikte postoperatif 3. ve 4. haftaya kadar kullanımı söz konusu olan NSAİİ'ların heterotropik ossifikasyonu önleme etkisinden dolayı daha uzun kullanımı literatürde mevcuttur(53).

Preklinik hayvan deneylerinde sistemik olarak im, iv ve oral uygulanan deksketoprofen için çeşitli dozlar denenmiştir, fakat en çok tavsiye edilen ve insandaki doza eş değer olan 5mg/kg doz ratlarda im. kullanıldı(54).

Radyolojik değerlendirmede farklı yöntemlerin kullanılmış olduğunu gördük. X-Ray ile kırık uçları arasındaki köprüleşme, kırık hattının fark edilebilirliği, kallus genişliği gibi parametreler değerlendirilmiş. Bu parametrelerin ayırımında değerlendirme sırasında hata oranının yüksek olacağını düşündüğümüz için istatistiksel olarak çalışmaya almadık. Fakat grupların haftalara göre kaynama oranlarının görsel farklılıklarını ortaya koymak için Lane ve Sandhu sınıflamasını kullandık (38).

Biyomekanik değerlendirme için literatürde Texture analizci cihazının kullanıldığını gördük. Texture analizci cihazından alınan veriler SPSS ortamında değerlendirildi. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Histolojik analizinde literatürde çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Huo ve arkadaşları kırık bölgesindeki hücresel farklılaşmayı 1 den 10' a kadar puan vererek derecelendirmişler (6). Allen ve arkadaşları kallus dokusunun iyileşme aşamalarının 0'dan 4'e kadar Lane-Sandhu sınıflamasına göre puanlamışlardır.(38) Literatürde bunlara ek olarak Modifiye Lane-Sandhu histolojik değerlendirme skalası da kullanılmıştır. Bu skalada korteks, spongios kemik ve kemik iliği ayrı ayrı değerlendirilerek toplam 20 puan üzerinden derecelendirilmektedir. Çalışmamızda histolojik değerlendirme yöntemi olarak biz Huo ve arkadaşlarının tanımladığı histolojik değerlendirme skalasını kullandık (6). Tüm deneklerin histopatolojik incelemelerinde, hem intramembranöz hem de endokondral kemikleşme alanları görüldü.

Siklooksijenaz inhibitörleri antiinflamatuvar etkiler nedeniyle oldukça sık kullanılmaktadırlar. Ağrı kesici özelliklerinin tatminkâr olması ve gastrointestinal yan

etkilerinin az olması nedeniyle ortopedi kliniklerinde sıklıkla tercih edilmektedirler. Alien ve ark. aspirin ve indometasinin ile yaptıkları çalışmada kırık iyileşmesi üzerinde gecikme saptamış. Elves ve ark. İndometasin'in kırık oluşumundan 1 hafta öncesi indometasin başlanmış sıçanlarda olumsuz etkisi olduğunu göstermiştir (3). Törnkvist ve ark. ise tavşanlarda yaptıkları çalışmada hem indometasin hem de ibuprofen kullanılan gruplarda torsiyonel dayanımın 5-8 haftada kontrol grubunun aksine normale dönmediğini saptamıştır (4). More ve ark. ise tavşanlarda 3 hafta süreyle piroksikam ve fluniksin kullanmış ve NSAİİ'lerin iyileşme sürecini geciktirebileceğini ancak bozmadığını belirtmiştir. Naproksen ile sıçanlarda yaptıkları çalışmada ancak çok yüksek dozlarda kemik oluşumunun yavaşladığını, buna karşılık düşük dozlarda naproksen'in kemik rezorpsiyonunu yavaşlattığını göstermiştir (5).

Huo ve ark. ise ibuprofen üzerine yaptıkları çalışmada hem kırık biyomekaniği üzerine hem de histomorfometrik parametrelerde anlamlı bir fark gösterememişlerdir (6). Ho ve ark. ise ketorolac ile yaptığı çalışmada doza bağlı bir inhibitör etki göstermiştir(55). NSAİ ilaçlardan Diclofenak'ın ratlarda oluşturulan kemik defektlerinin iyileşmesinde negatif yönde etkili olduğu gösterilmiştir. Başka bir klinik çalışmada, perioperatif dönemde kullanılan NSAİ ilaçların kemik iyileşmesini geciktirdiği belirtilmiştir . Rat tibiaları üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada, NSAİİ grubundan Tenoksikam'ın kırık oluşturulduktan hemen sonra intramuskuler yapılan bir çalışmada kırık iyileşmesini engellediği gösterilmiştir (48).

Türk ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılan bir çalışmada E vitaminin kırık iyileşmesi üzerine etkisi incelenmiş ve E vitaminin kırık iyileşmesi üzerine olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir (49).

Hugo ve arkadaşları yaptıkları hayvan çalışmasında deksketoprofen trometamol ile morfin ve parasetamol etkinliğini karşılaştırmışlar neredeyse morfine yakın bir başarı elde ettiklerini belirtmişlerdir (50).

Görüldüğü gibi NSAİİ'lar kullanım süreleri ve dozları kemik üzerine etkileri açısından farklılıklar yaratabilmektedir. Etki mekanizmaları tam olarak bilinmeyen NSAİİ'ların kas-iskelet sistemi üzerine etkilerinin de daha detaylı olarak araştırılmasına ihtiyaç vardır. Çünkü bu ilaçlar çok yaygın olarak ve çoğu zaman da esas kullanım amacı olan kronik enflamatuvar hastalıklar dışında da sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle aşırı ve uzun süreli bir enflamatuvar yanıtın doku hasarını arttırabileceği,

iyileşmeyi geciktirebileceği veya aşırı nedbe oluşumuna neden olabileceği de bilinmektedir.

Deksketoprofen trometamol'un kırık iyileşmesi üzerine etkisinin, literatür incelendiğinde hiç araştırılmamış olduğu görülmektedir. Bu ilaç nonsteroid antienflamatuvar etkisi nedeniyle kırık sonrası ağrının kesilmesi gereken durumlarda klinikte sıklıkla kullanılmaktadır. Bu çalışmada kırık bölgesine kan akımının artması ile tamir olayında rol oynayan mediatör ve sitokinlerin kırık bölgesine taşınması esnasında antienflamatuvar etkisiyle kırık iyileşmesi üzerine olumsuz etkisinin olup olmayacağı araştırılmıştır.

Kırık iyileşmesi modeli literatürdeki birçok çalışmada kullanılmıştır. Ratlara yapılan enjeksiyonlar her gün aynı saatte aynı kişi tarafından yapılmıştır. Radyolojik incelemeler ortopedi ve travmatoloji uzmanı tarafından gruplar belirtilmeden puanlanmıştır. 2. ve 6. hafta ilaç grubunda birer 4. hafta kontrol grubunda yine bir rat çalışmaya dahil edilmedi. Birçok çalışmada uygulanan klinik değerlendirme yerine biz daha bağımsız ve anlamlı sonuç vereceğine inandığımız mekanik testi uyguladık. Veriler SPSS ortamında analiz edilip grafiklendi ve Mann Witney-U testine göre kontrol ve deney(Deksketoprofen trometamol) gruplarının karşılaştırılmasında anlamlı bir fark görülmedi.

6-SONUÇ

İleri yaşlarda sıkça görülen dejeneratif değişikliklere bağlı kronik ağrısı olan hastalarda uzun süreli steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar sıkça kullanılmaktadır. Kırık ve çimentosuz artroplastisi gibi biyolojik süreçlere bağlı iyileşme istenen hallerde potansiyel olumsuz etkileri nedeniyle bu ilaçlardan uzak durulmaktadır. Antienflamatuvar etkisi tespit edilenler ise heterotrofik ossifikasyon tedavisinde, kalça ameliyatlarından sonra uzun süre kullanılabilir.

Ameliyat sonrası erken dönemde ağrı tedavisinde de kullanılabilir, parenteral ve ağızdan uygulanabilen, steroid olmayan antienflamatuvar bir ilaç olan deksketoprofen trometamol'ün ratlarda oluşturulan ve İM çivi ile tespit edilen tibia kapalı kırığının iyileşmesi sırasında kullanımının etkilerini araştırdık.

Desketoprofen trometamol'ün antienflamatuvar etkisinin kırık iyileşmesinde gerekli olan enflamasyonu baskılayarak kaynamayı azaltacağı düşünöldü.

Çalışmada kontrol ve deney grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı. Deksketoprofen trometamol'ün intramedüller fiksasyonla tedavi edilen kapalı rat tibia kırığının iyileşmesi üzerinde radyolojik, histopatolojik ve biyomekanik olarak herhangi bir etkisi saptanmadı.

Kırık veya cerrahi girişim sonrası, özellikle ödem ve ağrının çok olması beklenen vakalarda, aşırı enflamasyonu kısmen baskılamak ve analjezik etkisinden faydalanmak için steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar kullanılabilir. Ancak ilacın

doz ve süresi dikkatli seçilmeli. Kemik iyileşmesi üzerine olumsuz etkisi ortaya konmamış olmasına rağmen kullanıldığı diğer ilaçlarla olan etkileşimlerinin gözönünde bulundurulması gerekir.

Sonuç olarak, deksketoprofen trometamol'ün ratlarda oluşturulan ve İM çivi ile tespit edilen kapalı tibia kırıklarının iyileşmesi sırasında ilk günden 6 haftaya ulaşan uzun süreli kullanımlarında kırık iyileşmesi üzerine etkisi saptanmadı.

7. KAYNAKLAR

1- Einhorn TA. The cell and molecular biology of fracture healing. Clin. Orthop Relat Res.355(I) : 7–21,1998

2- Alien 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. 51 (4): 595-600, 1980

3- Elves MW, Bayley I, Roylance PJ. The effect of indomethacin upon experimental fractures in the rat. Acta Orthop Scand. 53 (1): 35-41, 1982

4- Törnkvist H, Lindholm TS, Netz P, Strömberg L, Lindholm TC. Effect of ibuprofen and indomethacin on bone metabolism reflected in bone strength. Clin. Orthop Relat Res 187:255-9, 1984.

5- More RC, Kody MH, Kabo JM, Dorey FJ, Meals RA. The effects of two nonsteroidal anti-inflammatory drugs on limb swelling, joint stiffness, and bone torsional strength following fracture in a rabbit model. Clin. Orthop Relat Res 247: 306-12,1989

6- Huo MH, Treiano NW, Pelker RR, Gundberg CM, Friedlaender GE. The influence of ibuprofen on fracture repair: biomechanical, biochemical, histologic, and histomorphometric parameters in rats. J.Orthop Res 9 (3): 383-90,1991

7- Lieberman Jay R. MD, Bone Regeneration and Repair Review of Orthopaedics: 254-263, 2007

- 8- Yetkin H, Yazıcı M, (ed). Miller'in Ortopedi Kitabı. Ankara: Akademi Doktorlar Yayınevi: 1-4, 2006
- 9- Yetkin H, Yazıcı M, (ed). Miller'in Ortopedi Kitabı. Ankara: Akademi Doktorlar Yayınevi: 5-11, 2006
- 10- Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone biology-I.In Pritchard DJ(ed) Instructional Course Lectures Volume 41, AAOS; 99–387, 1996
- 11- Yetkin H, Yazıcı M, (ed). Miller'in Ortopedi Kitabı. Ankara: Akademi Doktorlar Yayınevi: 12, 2006
- 12- Yetkin H, Yazıcı M, (ed). Miller'in Ortopedi Kitabı. Ankara: Akademi Doktorlar Yayınevi: 16, 2006
- 13- Browner BD, Jupiter JB, Levine AM, Trafton PG (ed). Skeletal Trauma Vol 1.Forth edition. Saunders Co, Philadelphia; 29–73, 2008
- 14- Mars R D,Li G, The biology of fracture healing. British Medical Bulletin, 856-869, 1999
- 15- Yetkin H, Yazıcı M, (ed). Miller'in Ortopedi Kitabı. Ankara: Akademi Doktorlar Yayınevi: 13,2006
- 16- Ozaki A. Role of fracture hematoma and periosteum during healing in rats. Interaction of fracture hematoma and periosteum in the initial step of the healing process. J Orthop Res;5(1): 64–70,2002
- 17- C. Zegpi, C. Gonzalez, G. Pinardi, H.F. Miranda, The effect of opioid antagonists on synergism between dexketoprofen and tramadol, British Medical Bulletin,34-38 April 2009
- 18- Canale TS. Campbell's Operative Orthopaedics 11. Basım Türkçe Basım,2688, 2010
- 19- Muller AM: Overview of the fracture healing cascade. Injury 5–7; 2005
- 20- Ege R. Travmatoloji-Kırıklar, eklem ve diğer yaralanmalar. Cilt 1, 5. baskı. Ankara (35-55); 2001
- 21- Bucholz RW, Heckman JD In Rockwood and Green's Fractures in Adults, 6. edition. Volume 1: 261–304, 2006
- 22- Osiri M, Moreland LW. Specific cyclooxygenase 2 inhibitors: a new choice of nonsteroidal antienflammatory drug therapy. Arthritis Care and Research. 12 (5):351–362; 1999

- 23- Şaylı U, Akıncı M, Rockwood ve Green, Erişkin kırıkları 6. Baskı 96-102; 2006
- 24- Www.ieulagay.com.tr, ürün monografi, Menarını Grub
- 25- Alessandro L, Lori A, Stefania Meini, Rose-Marie Catalioto, Manuela Tramontana, Pharmacological evaluation of the role of cyclooxygenase isoenzymes on the micturition re-ex following experimental cystitis in rats, British Journal of Pharmacology (2000)
- 26- Weistein S.L, Buckwalter J.A, Turek Orthopedi 6. Edition, 10-17; 2008
- 27- Gema Gaitan, Juan F. Herrero Subanalgesic doses of dexketoprofen and HCT-2037 (nitrodexketoprofen) enhance fentanyl antinociception in monoarthritic rats, British Journal of Pharmacology; 23 December 2004
- 28- R Andrew Moore and Jodie Barden Open Access Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain, Research article, BMC Clinical Pharmacology, 8: 11; 2008
- 29- Muschler G. F, Nakamoto C, Grauer J. N, Ortopaedic Knowledge Update 9, Chapter 3, 125-131; 2010
- 30- Vidal F, et al. A comparison of the analgesic efficacy of dexketoprofen at doses of 12,5 and 25 mg with placebo and ketoprofen 50 mg in patients with acute post-surgical pain. Data on file. Menarini Pharmaceuticals 5-7; 2008
- 31- Daniel Burkea, Jonathan Bannisterb Dexketoprofen trometamol in post-operative pain management. Data on file. Menarini Pharmaceuticals 13-18; 2008
- 32- H.F. Miranda, V. Noriega b, F. Sierralta a, J.C. Prieto, Interaction between dexibuprofen and dexketoprofen in the orofacial formalin test in mice. Arthritis Care and Research 13-17; September 2010
- 33- Sema Tuncer, Aybars Tavlan, Hatice Köstekçi, Ruhiye Reisli, Postoperatif ağrıda deksketoprofen kullanımı Ağrı dergisi; 9-11 Aralık 2006
- 34- Steinmeyer J. Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Arthritis Care and Research (5):379–385. 2000
- 35- Haybalı PJ. Chirality and nonsteroidal antiinflammatory drugs. Drugs 52 (Suppl.5):47–58; 1996
- 36- Evans AM. Enantioselective pharmacodynamics and pharmacokinetics of chiral nonsteroidal antiinflammatory drugs. Drugs (41–44);1998

- 37- [Cabré F](#), [Fernández MF](#), [Calvo L](#), [Ferrer X](#), [García ML](#), [Mauleón D](#), Analgesic, antiinflammatory, and antipyretic effects of S(+)-ketoprofen in vivo [J Clin Pharmacol](#). Dec;38(12 Suppl):3S-10S; 1998
- 38- Lane JM, Sandhu HS. Current approaches to experimental bone grafting. *Orthop Clin North America*; 213–225; 1987
- 39- E-mail: inf@salutisilac.com.tr, [DEXDAY](#) 50 mg ürün monografi; 2003
- 40-Hausman M. R,Schaffler M. B, Majeska R. J, Prevention of Fracture Healing in Rats by Inhibitor of Angiogenesis, *Bone Vol. 29*, 560-564; 2001
- 41-Mauleon D,Artigas R. Preclinical and Clinical Development of Dexketoprofen. *Menarini Riecerche Sud. Drugs Suppl S*: 24-46; 1996
- 42- Brian J. Sweetman, FRCP, PhD, Development and use of the quick acting chiral NSAID dexketoprofen trometamol (keral) *Orthop Clin North America*, October 2002
- 43- Gema Gaita'na, Piero Del Soldatob, Juan F. Herrero, Low doses of nitroparacetamol or dexketoprofen trometamol enhance fentanyl antinociceptive activity *Orthop Clin North America*, September 2003
- 44- Urutia J, Mardones R, The effect of ketoprophen on lumbar spinal fusion healing in a rabbit model, *Journal Neurusurg spine*, 631-636, 2007
- 45- Matsushita T,N.Cornell C,Biomechanics of bone healing, *Clin. Orthop Relat Res.* (467-1938) ; 2009
- 46- Simon A M, Manigrasso B M, Cyclo-Oxygenase-2 function is essential for bone fracture healing, *Journal of bone and minareral research*,volume-2,2002
- 47- Keller J, Bunger C, Bone repair inhibited by indomethacin, *Acta Orthop*, 379-383 2002
- 48- Giordano V, Giordano M, Knackfuss IG, Apfel MI, Gomes RD. Effect of tenoxicam on fracture healing in rat tibiae. *Injury*. Feb;34(2):85–94, 2003
- 49- Turk CY, Halıcı M, Guney A, Akgun H, Sahin V, Muhtaroglu S. Promotion of Fracture Healing by Vitamin E in Rats. *The J of International Medical Research*; 32: 507–512, 2004
- 50- Hugo F. Miranda A, Margarita M. Puig b, Christian Dursteler, Juan Carlos Prieto, Dexketoprofen-induced antinociception in animal models of acute pain: Synergy with morphine and paracetamol. *Orthop Clin North America* 2006.

51- Fracon N R, Teofillo M J, Prostaglandins and bone, potential risk and benefits related to the use of nonsteroidal antienflamatory drugs in clinical denstry, Journal of Oral science, 247-252, 2008

52- Karaman Y, Çukurova İ, Efficacy of Dexketoprpfen trometamol for acute postoperative pain relief after ent surgery Resarch article 6 /2, 1998

53- TA Einhorn, Enhancement of fracture-healing, J Bone Joint Surg America; 77: 940-956. 1995

54- Göksan S B, Atalar A C, Eralp L, Tenoksikamın Kemik iyileşmesi üzerine etkisi, Ratlarda biyomekanik çalışma, Acta Ortop Traumatol Turc, 37-40, 1997

55- Ho AM, Philips NW, Friedlaenden GE. The effect of ketorolac on fracture repair: biomechanical, histologic, and histomorphometric parameters in rats. J.Orthop Res 10 (3): 461-22,1995

8. ŞEKİLLER VE TABLolar DİZİNİ

Şekil 1: Kırık iyileşmesi dđnemleri	8
Şekil 2: Siklooksijenaz (COX) ve NSAİİ'lar	18
Şekil 3: NSAİİ'ların varsayılan santral ve periferik hedefleri	21
Şekil 4: Araşidonik asit kaskadı	22
Şekil 5: Ketoprofen ve deksketoprofen trometamolün kimyasal yapısı	29
Şekil 6: Deksketoprofen trometamol kimyasal yapısı 2D	29
Tablo-1. NSAİİ: Kimyasal ve birincil farmakolojik özellikler arasındaki İlişkiler	23
Tablo-2. Deney hayvanları dağılım tablosu	33
Tablo-3. Radyolojik bulguların Lane ve Sandhu sınıflaması	42
Tablo-4. Kırık iyileşmesinin histolojik değerlendirilmesinde skollama sistemi	45
Tablo-5: 2. hafta radyolojik veriler	46
Tablo-6: 4. hafta radyolojik veriler	46
Tablo-7: 6. hafta radyolojik veriler	46
Tablo-8. Biyomekanik değerlendirme sonuçları (Newton olarak)	49
Tablo-9. Histopatolojik değerlendirme sonuçları 2.hafta	50
Tablo-10. Histopatolojik değerlendirme sonuçları 4.hafta	55
Tablo-11. Histopatolojik değerlendirme sonuçları 6.hafta	55

9. GRAFİK VE RESİM LİSTESİ

Grafik 1: 4. Hafta kontrol grubu biyomekanik değerler grafiği	47
Grafik 2: 4. Hafta deney grubu biyomekanik değerler grafiği	48
Grafik 3: 6. Hafta kontrol grubu biyomekanik değerler grafiği	48
Grafik 4: 6. Hafta deney grubu biyomekanik değerler grafiği	49
Resim 1: Kemiğin yapısı	3
Resim 2: İnflamatuvar döne	9
Resim 3: Onarım dönemi (Kıkırdak kallus)	10
Resim 4: Onarım dönemi (Kemik Kallus)	11
Resim 5: Remodelling dönemi	12
Resim 6: Operasyon öncesi hazırlık	34
Resim 7: İnsizyon şekli ve tibia platosunu ortaya kanması	34
Resim 8: Tibia'da intramedüller giriş deliğinin hazırlanması	35
Resim 9: Dental iğnenin yerleştirilmesi	35
Resim 10: İntramedullar iğne'nin yerleştirilmesi	36
Resim 11: İntramedüller tespitin sağlanması	36
Resim 12: İğne ucunun cildi rahatsız etmeyecek şekilde kesilmesi	37
Resim 13: İnsizyon sahasının sütürasyonu	37
Resim 14: Kırık oluşumunun radyolojik olarak doğrulanması (1)	38
Resim 15: Kırık oluşumunun radyolojik olarak doğrulanması (2)	38
Resim 16: 2. hafta kontrol ve deney grubu AP röntgen görüntüsü	39
Resim 17: 4. hafta kontrol ve deney grubu AP röntgen görüntüsü	40
Resim 18: 6. hafta kontrol ve deney grubu AP röntgen görüntüsü	40
Resim 19: 2. Hafta kontrol grubu X100	41
Resim 20: 2. Hafta deney grubu X100	41
Resim 21: 4. Hafta kontrol grubu X100	41
Resim 22: 4. Hafta deney grubu X100	41
Resim 23: 6. Hafta kontrol grubu X100	42
Resim 24: 6. Hafta deney grubu X100	42
Resim 25: Biyomekanik tespit yapılan cihaz	43
Resim 26: Texture cihazının kırma aparatı	44

10. ÖZGEÇMİŞ

Reşit SEVİMLİ 1979 yılında Adıyamanda doğdu. İlk ve Ortaokulu Malatya Şahnahan ilköğretim okulunda tamamladı. Lise öğrenimini Malatya Fatih lisesi'nde aldı. 1998 yılında girdiği Kayseri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2005 yılında mezun oldu. 2006 Kasım ayından itibaren Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji kliniğinde asistan olarak çalışmaktadır. 2004 yılından bu yana evli olup iki çocuk babasıdır.

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Reşit SEVİMLİ
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 05.07.1979 / ADIYAMAN
Medeni hali : Evli
Telefon : 0.505.5787344
e-posta : resitsevimli@mynet.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	
Mezuniyet Tarihi		
Yüksek Lisans	KSÜ Ortopedi ve Travmatoloji	2011
Lisans	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi	2005
Lise	Malatya Fatih Lisesi	1996

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Ayrılış Tarihi
2005	Kayseri Özel Şelale tıp merkezi	2006