

T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

**SIÇANDA OLUŞTURULAN KRİTİK BOYUTLU KALVARYAL KEMİK DEFEKTİ
MODELİNDE SİSTEMİK TRANEKSAMİK ASİT KULLANIMININ YENİ KEMİK
OLUŞUMU ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DENEYSEL İNCELENMESİ**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

DR. MEHMET SOLMAZ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ATILLA ARINCI

PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

İSTANBUL - 2021



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

**SIÇANDA OLUŞTURULAN KRİTİK BOYUTLU KALVARYAL KEMİK DEFEKTİ
MODELİNDE SİSTEMİK TRANEKSAMİK ASİT KULLANIMININ YENİ KEMİK
OLUŞUMU ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DENEYSEL İNCELENMESİ**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

DR. MEHMET SOLMAZ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ATILLA ARINCI

PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

İSTANBUL- 2021

TEZ ONAYI

(Bu sayfa yerine, başarılı geçen Tez Sınavı sonrası sınav tutanağı ekinde yer alan Tez Onay sayfası gelecektir.)



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynak listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Mehmet SOLMAZ

İTHAF

“Beni yetiştirip bu günlere getiren, kendinden kısıp bana veren, sıkıntılı zamanlarımda beni yalnız bırakmayan, her daim beni motive eden; sadece başarılı olmanın değil aynı zamanda sevgi, saygı, huzur ve mutluluğun da bu hayattaki önemini bana anlatan, karşılaştığım zorlukları aşabilmem için hiç düşünmeden her daim yanımda olan ve beni destekleyen, gücüme güç katan canım annem ve babama, ablalarıma ve kız kardeşlerime, plastik cerrahi kariyerime başladığım ilk aylarda tanıştığım ve sonrasında hayatımı birleştirdiğim; her zaman bana destek olan, nerede olursam olayım varlığını hissettirip beni motive eden, mutluluk ve huzur kaynağım canım eşim Gökçe’ye ve plastik cerrahiye gönül veren tüm çalışma arkadaşlarıma ithaf ediyorum.”

TEŞEKKÜR

İstanbul Tıp Fakültesi Plastik Cerrahi Kliniği'ne adımımı attığım ilk gün “Merak etme, burası iyi bir klinikdir.” diyen ve geride bıraktığım süre boyunca bunu bana hissettiren, hırslı olmanın ancak nerede durulacağını bildikten sonra iyi olduğunu bana öğreten, beni her üzgün gördüğünde “İyi misin Solmaz?” diye soran ve yeri geldiğinde ameliyatta karşıma geçip tüm alçak gönüllüğüyle beni asiste ederek gururlandıran; ihtisasım boyunca tecrübesini benden esirgemeyen, cerrahi ve insani gelişimime yön veren ve varlığı ile kendimi hep güvende hissettiğim, her daim saygı ile hatırlayacağım Anabilim Dalı Başkanımız, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ufuk EMEKLİ'ye,

Aydınlatılmış onam formunun ve plastik cerrahinin hukuki ve etik boyutunun önemini bizlere defalarca kez anlatan, tezimi oluşturma sürecimde bana gösterdiği ilgi, destek ve yol göstericiliğinden dolayı değerli hocam Sayın Prof. Dr. Atilla ARINCI'ya,

El cerrahisi rotasyonlarımda kendisiyle poliklinikte ve ameliyathanede defalarca çalışma fırsatı bulduğum samimiyeti ve duruşuyla hepimizde saygı uyandıran, nerede olursa olsun nezaketten ödün vermemeyi gösteren, sadece bana değil tüm plastik cerrahi camiasına yaptığı maddi ve manevi desteklerinden dolayı değerli hocam Sayın Prof. Dr. Türker ÖZKAN'a

“Uzman olduktan sonra plastik cerrahinin hangi alanına yönelirsen yönel; lütfen genel plastik cerrahinin ve hekimliğin temel ilkelerini hiçbir zaman unutma!” diyen, yaptığı her vizitte bir cerrahın aynı zamanda ne kadar bilimsel olabileceğini bizlere defalarca kez kanıtlayan, hasta muayene ederken veya ameliyattayken birlikte geçirdiğim her dakikadan bir şeyler öğrendiğim, yapıcı ve motive edici öğütleriyle gelişimime katkı sağlayan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Atakan AYDIN'a,

Her gördüğümde yüzündeki tebessümü, nezaketi ve davranışlarıyla bir Akdeniz insanı olduğunu hissettiren ve bana memleketimi hatırlatan, tecrübesini benden esirgemeyen, cerrahi ve insani gelişimime katkıda bulunan hemşehrime ve değerli hocam Sayın Prof. Dr. İsmail ERMİŞ'e,

Cerrahi bakış açısı ve hayatın farklı yönlerine dair öğütleriyle bana yön veren değerli hocam Sayın Prof. Dr. Tamer KOLDAŞ'a,

Asistanlığa başladığım ilk günden şimdiye kadar geçen zamanda desteğini her zaman hissettiğim, el cerrahisini gönülden sevmemi sağlayan, cerrahi diseksiyonunu saygıyla ve zevkle izleyip örnek aldığım, hata yaptığımda acaba kızacak mı diye düşünürken tam aksine nezaketi ve alçak gönüllülüğünden ödün vermeden beni uyararak gelişimimi sağlayan, bilgi, görgü ve tecrübesinden her zaman etkilendiğim, kendisiyle çalışabilme gururunu ve onurunu her daim yaşayacağım değerli ağabeyim Sayın Op. Dr. Ömer BERKÖZ’e,

Hastaya bütünsel yaklaşımı, cerrahi disiplini, bilimselliğin cerrahideki önemini bana öğreten, asistanlığımın ilk yıllarında yaşadığım zorlukları gören ve bana destek olan, vizyonu ile ufkumu açan değerli ağabeyim Sayın Op. Dr. Utkan AYDIN’a,

Burada yazmış olduğum sözlerden çok daha fazlasını hak eden, zora düştüğümde sırtımı yaslayabileceğimi bana hissettiren, tarafsız ve gerçekçi yorumlarıyla gelişimime katkıda bulunan, ameliyathanede ameliyat öncesi hasta pozisyonlanmasından elektrokoterin modlarına kadar ince detaylara önem vermeyi, hastaya bütünsel yaklaşmayı, sadece bir ameliyatı başarıyla yapıp bitirmeyi değil aynı zamanda uygun sürede bitirmenin de ne kadar önemli olduğunu kendisinden öğrendiğim, tez çalışmamın en başından sonuna kadar desteğini benden esirgemeyen, yeri geldiğinde kendi derdini unutup benim derdimi çözen değerli ağabeyim Sayın Op. Dr. Bora Edim AKALIN’a,

Kendisini kelimelerle anlatmanın yetersiz olduğunu düşündüğüm nadir insanlardan biri olan, sadece benim değil birlikte çalıştığı herkesin sevgisini ve saygısını kazanan, çalışkanlığıyla, disipliniyle, insanlığıyla ve iyi niyetiyle hepimize örnek olan İstanbul Tıp Fakültesi Plastik Cerrahi Kliniği’nin yetiştirmiş olduğu en değerli insanlardan biri olduğuna inandığım, vakalarda ve hayatın farklı alanlarında başımız derde girdiğinde, zorlandığımız her anımızda yanımızda olan, enerjisiyle gücümüze güç katan, bilimsellik ve cerrahinin ortak bir paydada buluştuğunu her daim bana hissettiren, plastik cerrahi kariyerimin en başından bugüne kadar geçen zamanda tecrübesi ve bilgisiyle beni aydınlatan, ilk tırnak yatağı onarımı operasyonumda bana eşlik edip sonrasında birlikte sayısız ameliyata girdiğim, üzerimde emeği çok büyük olan değerli ağabeyim Sayın Op. Dr. Erol KOZANOĞLU’na,

Asistanlığımın başlangıcından itibaren görev bilinci ve nezaketi bana aşıl原因, evinin kapılarını bana açan, hem klinikte hem de sosyal hayatta bana destek veren “Sıkıntının olmadığı bir cerrahi klinik yoktur ama bugünler de geçecek Solmaz.” sözüyle çömezliğimde beni motive eden değerli ağabeyim Sayın Op. Dr. Serhat Atalay EVİŞ’e,

İş disiplini, hırsı, motivasyonu, cerrahi diseksiyonu ve hasta takibi ile örnek olan asistanlığımın başlangıcından günümüze kadar geçen sürede her anlamda bana destek olan, başım sıkıştığında ya da moralim bozulduğunda defalarca kez aradığım ve her defasında moral vermek için elinden geleni yapan ve yapıcı çözümler üreten, kendisinden çok şey öğrendiğim değerli ağabeyim Sayın Op. Dr. Cengizhan EKİZCELİ'ye,

Sessiz ve sakin duruşunun ardındaki bilgi ve tecrübesinin dışında hem iyi bir cerrah hem de iyi bir insan olan çömezliğimden kıdemliliğime kadar birlikte çok sayıda ameliyata girdiğim, hiç beklemediğim anlarda beni gülümseten, doğru bildiğini en iyi şekilde aktarmaya çalışan, bana çok şey öğreten değerli ağabeyim Sayın Op. Dr. Taha SÖNMEZ'e,

Hayat enerjisini, çalışkanlığını, işine olan aşkını ve hastalar ile olan iletişimini kendime örnek aldığım, zorlandığım ve pes etmek üzere olduğum anlarda aradığımda tüm bilgisi ve tecrübesiyle bana destek olan, birlikte çalıştığım dönemde yeteri kadar değerini bilemediğimi düşündüğüm nadir insanlardan biri olan değerli ağabeyim Sayın Op. Dr. Mehmet GENCER'e,

Asistanlığımın son dönemlerinde kendisiyle çalışma fırsatı bulduğum için son derece mutlu olduğum, bilgi ve tecrübesini sonuna kadar paylaştığını gördüğüm, "keşke çok daha uzun süre birlikte çalışabilseydim" dediğim Sayın Op. Dr. Dicle AKSÖYLER'e,

Asistanlık sürecimde birlikte çalıştığım ve her birinin değerli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım kıdemlilerim Op. Dr. Gökhan SEMERCİ, Op. Dr. Serhat DÜNDAR, Op. Dr. Soner KARAALİ, Op. Dr. Erman AK, Op. Dr. Nermin MAMMADOVA, Op. Dr. Ahmet Faruk YÜCEL'e,

Asistanlık sürecine birlikte başladığım, derdimi ve sevincimi paylaştığım, sakin ve kararlı duruşunu örnek aldığım eş kıdemim sevgili Dr. Mehmet YILDIRAN'a,

Asistanlık sürecimde iyi günümde ve kötü günümde yanımda olan, birlikte sayısız ameliyata girdiğim ve benim için ayrı ayrı çok önemli yerleri olan ve gelecekte de birlikte çalışmayı çok istediğim, her zaman özleyeceğim sevgili Dr. Burhan DEMİR, Dr. Eren TUNCER, Dr. Muhammet ÇAYIR, Dr. Emre ÖZBEY, Dr. Hüseyin Can YÜCEL, Dr. Mehmet KORKUT, Dr. Alirza JAHANGİROV, Dr. Tarıkcın KUMBAŞI, Dr. Aytaç ALTEN, Dr. Yiğit YALÇIN, Dr. Elif GÜNDEŞ, Dr. Mehmet Can NERGİZOĞULLARI'na

Kısıtlı bir süre olsa da son dönemlerimde birlikte çalıştığım sevgili Dr. Ömer Faruk AKPINAR ve Dr. Emre BAŞGÖZE'ye,

Tez çalışmamın ultrasonografik incelemeler boyutunda bana destek olan ve aynı zamanda iyi bir arkadaşım olan sevgili Dr. Abdusselim PEKER'e,

Geleceğin plastik cerrah adayları olan, çalışkanlıkları, hırsları, motivasyonları ve iyi niyetleriyle çevrelerindeki her daim ilham kaynağı olacaklarını düşündüğüm, tez yazma sürecimde tasarım, çeviri ve diğer teknik konularda üst düzey bilgisayar kullanma yeteneklerinden faydalandığım kardeşlerim olarak gördüğüm sevgili Okan Mustafa GÜRSOY ve Ferhat YÜKSEL'e,

Asistanlığım boyunca sıcak muhabbetleri, hoş sohbetleri ve destekleriyle gönlümde yer alan birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve kendilerini her zaman saygı, sevgi ve minnetle hatırlayacağım Anabilim Dalı'mız çatısı altında bulunan tüm çalışanlara teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	V
BEYAN.....	VI
İTHAF.....	VII
TEŞEKKÜR	VIII
İÇİNDEKİLER.....	XII
TABLolar LİSTESİ.....	XIV
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	XV
SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ.....	XVII
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	4
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	7
2. GENEL BİLGİLER.....	9
2.1. Traneksamik Asit.....	9
2.2. Kemik ve Rejenerasyon Yeteneği.....	10
2.3. Yara İyileşmesinde İmmun Hücreler: Bu Bulguların Fraktür Rejenerasyonuna Transferi Mümkün mü?.....	12
2.4. Fraktür Rejenarasyonunun Başlangıcı Olarak Fraktür Hematomu.....	12
2.5. Direkt Fraktür Hematomu Analizleri.....	13
2.6. Traneksamik Asidin Hematom ve Kemik İyileşmesi Üzerine Etkisi.....	13
2.7. Kemik İyileşmesinin Deneysel Modellenmesi.....	14
2.8. Kritik Boyutlu Defekt.....	15
2.8.1 Orijinal Kritik Boyutlu Defektin Tanımlanması.....	15
2.8.2 Kritik Boyutlu Defektin Yeniden Tanımlanması.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1 Deney Grubu.....	18
3.2 Deneyin Basamakları.....	19
3.2.1 Tüm Gruplarda Uygulanacak Ortak Cerrahi İşlem.....	19
3.2.2 Postoperatif Dönemdeki Takip, Veri Değerlendirme ve Analiz Yöntemleri.....	26
3.3 Mikro-BT'ye Genel Bir Bakış.....	41

4. BULGULAR.....	44
4.1. İstatistiksel Analiz.....	44
4.2. Bulgular.....	45
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇ.....	68
KAYNAKLAR.....	69
ETİK KURUL KARARI.....	78
ÖZGEÇMİŞ.....	79



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: TXA hakkında temel noktalar.....	10
Tablo 3.1: Sıçanların operasyondan hemen önce ölçülen ağırlıklarının gram cinsinden değerleri.....	18
Tablo 3.2: Sıçanların gruplandırılması.....	26
Tablo 3.3: Kalvaryal defekt bölgesindeki postoperatif 1. ve 3. günde USG ile ölçülen hematoma miktarı.....	33
Tablo 3.4: Trabeküler kemik mikromimarisinin 3D sonuçlarının tanımı.....	43
Tablo 4.1: Tedavi grubuna göre ölçümlerin karşılaştırılması.....	45
Tablo 4.2: Tedavi grubuna göre ölçümlerin karşılaştırması.....	48
Tablo 4.3: Tedavi grubuna göre ölçümlerin karşılaştırması.....	52
Tablo 4.4. Gruplar arasında ve grup içinde USG ölçümlerinin karşılaştırılması.....	56

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Traneksamik asidin etki mekanizmasının şematik gösterimi.....	9
Şekil 2.2: (A)Fraktür iyileşme süreci iç içe geçmiş sıralı süreçlere bölünmüştür. (B)İlk oluşan fraktür hematomunun bilinen bileşenlerine genel bakış. IL-6 ile IL-10 sadece fraktür/yumuşak doku hematomu karışımında görüldüğünden, soru işaretli gösterilmiştir. IL, interlökin.....	11
Şekil 3.1 (Sol resim) Sıçanda cerrahi sırasındaki pron pozisyon. (Sağ resim) Diseke edilmiş cilt ve cilt altı doku.....	20
Şekil 3.2: (Sol resim) Periost elevasyonu sonrası kalvaryumun açığa çıkarılması. (Sağ resim) Trepan frez yardımıyla 8mm çaplı sirküler kemik dokusu eksizyonu.....	21
Şekil 3.3: (Sol resim) Eksize edilen sirküler kemik dokusunun cerrahi alandan uzaklaştırılması. (Sağ resim) 8mm çaplı kalvaryal kemik defektinin oluşturulması.....	22
Şekil 3.4: Kalvaryal defekt oluşturmak amacıyla kullanılan 8 mm çaplı trepan frez.....	22
Şekil 3.5: (Sol resim) Kalvaryal kemik defektinin ölçümü. (Sağ resim) Eksize edilen sirküler kemik defektinin ölçümü.....	24
Şekil 3.6: (Sol resim) Periost ve cilt altı dokunun sütürasyonu. (Sağ resim) Cerrahi bitiminde cilt sütürasyonu.....	25
Şekil 3.7: 1. grup postoperatif 1. ve postoperatif 3. gündeki USG görüntüleri. (Sol taraf postoperatif 1. güne sağ taraf postoperatif 3. güne aittir.).....	28
Şekil 3.8: 2. grup postoperatif 1. ve postoperatif 3. gündeki USG görüntüleri. (Sol taraf postoperatif 1. güne sağ taraf postoperatif 3. güne aittir.).....	29
Şekil 3.9: 3. grup postoperatif 1. ve postoperatif 3. gündeki USG görüntüleri. (Sol taraf postoperatif 1. güne sağ taraf postoperatif 3. güne aittir.).....	30
Şekil 3.10: 4. grup postoperatif 1. ve postoperatif 3. gündeki USG görüntüleri. (Sol taraf postoperatif 1. güne sağ taraf postoperatif 3. güne aittir.).....	31
Şekil 3.11: 5. grup postoperatif 1. ve postoperatif 3. gündeki USG görüntüleri. (Sol taraf postoperatif 1. güne sağ taraf postoperatif 3. güne aittir.).....	32
Şekil 3.12: Merkezinde sirküler defekti bulunduran dörtgen şekilli kemik dokusunu çıkarmak amacıyla kullanılan mikrotestre.....	34

Şekil 3.13: Postoperatif 28. günde radyolojik inceleme amacıyla oluşturulan defektin merkezde olduğu eksize edilmiş kemik dokusu	35
Şekil 3.14: 1.Grubun μ BT analizleri. (Resimler soldan sağa doğru sırayla 1-2, 3-4, 5-6 nolu sıçanlara ait yeni kemik dokusu gelişimini göstermektedir).....	36
Şekil 3.15: 2.Grubun μ BT analizleri. (Resimler soldan sağa doğru sırayla 1-2, 3-4, 5-6 nolu sıçanlara ait yeni kemik dokusu gelişimini göstermektedir).....	37
Şekil 3.16: 3.Grubun μ BT analizleri. (Resimler soldan sağa doğru sırayla 1-2, 3-4, 5-6 nolu sıçanlara ait yeni kemik dokusu gelişimini göstermektedir).....	38
Şekil 3.17: 4.Grubun μ BT analizleri. (Resimler soldan sağa doğru sırayla 1-2, 3-4, 5-6 nolu sıçanlara ait yeni kemik dokusu gelişimini göstermektedir).....	39
Şekil 3.18: 5.Grubun μ BT analizleri. (Resimler soldan sağa doğru sırayla 1-2, 3-4, 5-6 nolu sıçanlara ait yeni kemik dokusu gelişimini göstermektedir).....	40
Şekil 3.19: Standart bir masaüstü μ BT tarayıcının anahtar parçaları ve çalışma prensipleri. Bir mikrofokal X-ışınları tüpü hizalanmış ve enerji spekturumunu daraltmak için filtrelenmiş X-ışınlarını yayar. Işınlar objeyi geçer ve 2D yük bağımlı alet tarafından kaydedilir. Tam bir tarama farklı rotasyonlarda projeksiyonları içerir.....	41
Şekil 4.1 Gruplara göre doku volümü.....	46
Şekil 4.2: Gruplara göre kemik volümü.....	46
Şekil 4.3: Gruplara göre kemik volümü yüzdesi.....	47
Şekil 4.4 Gruplara göre kemik yüzeyi.....	47
Şekil 4.5. Gruplara göre kemik yüzeyi / volümü oranı.....	49
Şekil 4.6. Gruplara göre kemik yüzey dansitesi.....	50
Şekil 4.7. Gruplara göre trabeküler kalınlık.....	50
Şekil 4.8. Gruplara göre trabeküler ayırım.....	51
Şekil 4.9: Gruplara göre trabekül sayısı.....	52
Şekil 4.10. Gruplara göre yapısal model indeksi.....	53
Şekil 4.11. Gruplara göre konnektivite dansitesi.....	54
Şekil 4.12. Gruplara göre trabeküler kalınlığın standart deviasyonu.....	54
Şekil 4.13. Gruplara göre trabeküler ayırımın standart deviasyonu.....	55
Şekil 4.14. Gruplara göre postoperatif birinci ve üçüncü gün USG ölçümleri.....	57
Şekil 5.1: A. Stabil (A–C) ve instabil (D) osteotomi fiksasyon grubundaki küçükbaş hayvan kırığı hematomunu gösteren histolojik bölümlerin fotomikrografları.....	59
Şekil 5.2: Gripların 4.haftada direkt grafisi.....	60

Şekil 5.3: (Üst) Hematomun USG ile elde edilmiş görüntüsü.....	62
Şekil 5.4: 30 ve 45. günlerdeki fraktür iyileşmesinin radyolojik değerlendirmesi	64

SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ

µBT: Mikro bilgisayarlı tomografi

BS/BV: Spesifik kemik yüzeyi

BS/TV: Kemik yüzeyi dansitesi

BS: Kemik yüzeyi

BV/TV: Kemik volümü oranı

BV: Kemik volümü

Conn.D: Konnektivite dansitesi

DA: Anizotrop derecesi

KBD: Kritik boyutlu defekt

MHz: Megahertz

MIL: Ortalama kesi uzunluğu

MicroCT: Mikrotomografi

SMI: Yapısal model indeksi

Tb.N: Trabekül sayısı

Tb.Sp.SD: Trabeküler ayrımın standart deviasyonu

Tb.Sp: Trabeküler ayrım

Tb.Th.SD: Trabekül kalınlığının standart deviasyonu

Tb.Th: Trabekül kalınlığı

TET-Lab: Tıbbi ve Endüstriyel Tasarım Laboratuvarı

TV: Total volüm

TXA: Traneksamik Asit

USG: Ultrasonografi





ÖZET

Sıçanda Oluşturulan Kritik Boyutlu Kalvaryal Kemik Defekti Modelinde Sistemik Traneksamik Asit Kullanımının Yeni Kemik Oluşumu Üzerindeki Etkilerinin Deneysel İncelenmesi

Dr. Mehmet SOLMAZ

Tez danışmanı: Prof. Dr. Atilla ARINCI

Giriş ve Amaçlar

Traneksamik asit, bir lizin analogu olup; majör travma, doğum sonrası kanama, majör cerrahi, diş çekimi, burun kanaması ve menstrüel kanamalarda aşırı kanamanın önlenmesi için kullanılan antifibrinolitik ajanlardandır. Kırık hatlarından gelen kanamayı azaltmak ve buna bağlı gelişebilecek ödem ve ekimozun oluşmasını engellemek amacıyla maksillofasiyal cerrahide de kullanılmaktadır. Fibrinin kemik oluşumunu arttırdığı deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Erken dönem kemik iyileşmesi üzerinde hematoma iyileşme bölgesindeki varlığının önemi de bilinmektedir. Ancak antifibrinolitik ajanların kemik iyileşmesine etkisi sınırlı sayıda çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmanın hipotezine göre sistemik traneksamik asit, preoperatif dönemde uygulandığında per-op ve postoperatif oluşacak olan hematoma azaltacak; postoperatif dönemde uygulandığında ise hematoma içindeki fibrini stabilize ederek traneksamik asit uygulanmadan önce oluşan hematoma ortamda daha uzun süre kalmasını sağlayacak ve buna bağlı olarak yeni kemik oluşumunda değişiklikler olacaktır.

Bu çalışmada sıçanda kritik boyutlu kalvaryal kemik defekti modeli kullanılarak cerrahi öncesi ve sonrasında sistemik traneksamik asit kullanımının yeni kemik oluşumu üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem

Çalışmada ağırlıkları 385 - 515 gram arasında değişen, 4 aylık, 30 adet Sprague Dawley erkek sıçanlar kullandık ve her grupta 6 adet olmak üzere bu sıçanları 5 gruba ayırdık. 1. grubu kontrol grubu olarak belirledik; 2. gruba operasyondan hemen önce 10 mg/kg dozunda ; 3. gruba postoperatif 1. günde 10 mg/kg dozunda; 4. gruba postoperatif 1., 2., 3. günlerde 10 mg/kg dozunda; 5. gruba postoperatif 1., 2., 3. günlerde 20 mg/kg dozunda traneksamik asidi dorsal kuyruk veni aracılığıyla enjekte ettik. Diş hekimliğinde implant cerrahisinde sıkça kullanılan trepan frez (8 mm çaplı) yardımıyla sıçan kalvaryumunda bregma ve lambda sütürleri arasında sagittal sütür merkezde olacak

şekilde her iki parietal kemik üzerinde 8 mm çaplı bir adet sirküler kemik defekti oluşturduk. Postoperatif 1. ve 3. gün cerrahi alanda oluşan hematoma miktarını Ultrasonografi (USG) ile ölçtük. Postoperatif 28. günde hayvanlara ötenazi uyguladık. Defektlerdeki yeni kemik oluşumu mikrotomografi ile ölçüldü. Total volüm (TV), kemik volümü (BV), kemik yüzeyi (BS), kemik volümü oranı (BV/TV), kemik yüzeyi dansitesi (BS/TV), spesifik kemik yüzeyi (BS/BV), yapısal model indeksi (SMI), trabekül sayısı (Tb.N), trabekül kalınlığı (Tb.Th), trabeküler ayırım (Tb.Sp), trabekül kalınlığının standart deviasyonu (Tb.Th.SD), trabeküler ayırımın standart deviasyonu (Tb.Sp.SD) parametreleri değerlendirildi ve 3 boyutlu görüntüler elde edildi. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 22 programı kullanıldı. Analizlerde one-way ANOVA ile paired t-testi kullanıldı. Web tabanlı "effect size calculator" ile çalışma gruplarının kontrol grubuna ve birbirlerine göre olan etki büyüklüğü (Cohen's d formülüne göre) elde edildi. $< 0,3$ değerler çok küçük etkili, $\geq 0,3$ ve $< 0,5$ değerler küçük etkili, $\geq 0,5$ ve $< 0,8$ değerler orta etkili, $\geq 0,8$ ve < 1 değerler büyük etkili, ≥ 1 değerler çok büyük etkili olarak kabul edildi.

Bulgular

Değerlendirilen parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,005$). Postoperatif 1. ve 3. gün yapılan USG ölçümlerinde de istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Çalışma gruplarının kontrol grubuna ve birbirlerine göre etki büyüklükleri kemik volümü, kemik yüzeyi dansitesi ve trabekül sayısı parametreleri üzerinden hesaplandı ve yapılan müdahalenin etki büyüklüğünün çok küçük olduğu saptandı.

Tartışma

Daha önce sıçanda femur kırığı modelinde yapılan sonuçların direkt grafi ile değerlendirildiği deneysel çalışmalarda topikal ve sistemik traneksamik asit uygulamalarında çalışmamızdan farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda USG ile postoperatif hematoma miktarını ölçmemiz, traneksamik asidin farklı dozlarını kullanmamız ve kemik oluşum parametrelerini mikrotomografi ile değerlendirmemiz çalışmamızın sonuçlarını daha güvenilir kılan özelliklerdendir. Önceki çalışmalarla elde edilen sonuçlardaki farklılığın bir başka sebebi, bu çalışmalarda endokondral kemikleşme ile oluşan ve hareketli bir ekstremitede bulunduğu için iyileşmesi farklı dinamiklerden etkilenebilen femur üzerinde çalışılırken; kendi çalışmamızda intramembranöz kemikleşme ile oluşan ve hareketsiz bir bölgede yer alan kalvaryum

tercih edilmiştir. Traneksamik asidin farklı kemikler üzerinde iyileşmeyi ne derecede etkilediği henüz anlaşılamamış olup bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç

Bu çalışmada traneksamik asidin sıçanda oluşturulan kritik boyutlu kalvaryal kemik defekti modelinde yeni kemik gelişimi üzerindeki etkisinin istatistiksel olarak önemli olmadığı bulundu. Daha önce kraniyofasiyal cerrahi alanında günümüze kadar yapılan çalışmalarla ilgili literatür taraması yapıldığında bu konuyla ilgili yapılmış benzer bir deneysel çalışmaya rastlanamamış olup bu çalışmada klinikte kanama azaltmak için sıkça kullanılan traneksamik asidin yeni kemik oluşumunda etkisinin bulunmadığı ortaya konulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Sıçanda mikrotomografi, sıçan kalvaryumu, traneksamik asit

ABSTRACT

Experimental Investigation of the Effects of Systemic Tranexamic Acid on New Bone Formation in a Model of Critical Sized Calvarial Bone Defect Created in Rat

Dr. Mehmet SOLMAZ

Consultant: Prof. Dr. Atilla ARINCI

Introduction and Objectives

Tranexamic acid is a lysine analogue. It is one of the antifibrinolytic agents used for the prevention of excessive bleeding in major trauma, postpartum bleeding, major surgery, tooth extraction, epistaxis and menstrual bleeding. It is also used in maxillofacial surgery to reduce bleeding from fracture lines and to prevent edema and ecchymosis that may develop due to bleeding. Experimental studies have shown that fibrin increases bone formation. The importance of the presence of hematoma in the healing zone on early bone healing is also known. However, the effect of antifibrinolytic agents on bone healing has been investigated in a limited number of studies. According to the hypothesis of this study, systemic tranexamic acid will reduce peroperative and postoperative hematoma when administered in the preoperative period; when applied in the postoperative period, it will stabilize the fibrin in the hematoma and will allow the hematoma formed before the application of tranexamic acid to remain in the environment for a longer time and accordingly there will be changes in new bone formation. In this study, we aimed to investigate the effects of systemic tranexamic acid use on new bone formation before and after surgery by creating a critical sized calvarial bone defect model in rat.

Methods

In this study, we used 3/4-month-old Sprague Dawley male rats weighing between 385 - 515 grams and we divided these rats into 5 groups, with 6 rats in each group. We determined the 1st group as the control group; we injected tranexamic acid 10 mg/kg dose to second group just before the operation; 10 mg/kg dose to third group on the 1st postoperative day; 10 mg/kg dose to fourth group on 1st, 2nd, 3rd postoperative days;

20 mg/kg dose to fifth group on 1st, 2nd, 3rd postoperative days via the dorsal tail vein. With the help of a trephine bur (8 mm diameter), which is frequently used in implant surgery in dentistry. We created a circular bone defect with a diameter of 8 mm on both parietal bones, with the sagittal suture in the center, between bregma and lambda sutures in the rat calvaria. We measured the amount of hematoma formed in the surgical area on the 1st and 3rd postoperative days by ultrasonography (USG). We euthanized the animals on the 28th postoperative day. New bone formation in the defects was measured by microtomography. Total volume (TV), bone volume (BV), bone surface (BS), bone volume ratio (BV/TV), bone surface density (BS/TV), specific bone surface (BS/BV), structural model index (SMI), trabecular number (Tb.N), trabecular thickness (Tb.Th), trabecular separation (Tb.Sp), standard deviation of trabecular thickness (Tb.Th.SD), standard deviation of trabecular separation (Tb.Sp.SD) parameters evaluated and 3D images were obtained. SPSS 22 program was used for statistical analysis of the data. One-way ANOVA and paired t-test were used in the analyses. The effect size of the study groups relative to the control group and each other (according to Cohen's d formula) was obtained with the web-based "effect size calculator". Values <0.3 were considered very low-effective, values ≥ 0.3 and <0.5 were considered low-effective, values ≥ 0.5 and <0.8 were considered moderately effective, and values ≥ 0.8 and <1 were considered highly-effective, values ≥ 1 were considered enormously effective.

Results

There was no statistically significant difference between the groups in the evaluated parameters. The effect sizes of the study groups compared to the control group and each other were calculated over the parameters of bone volume, bone surface density and trabeculae number and the effect size of the intervention was found to be very low effective.

Discussion

In previous experimental studies in which the results of the rat femoral fracture model were evaluated by direct radiography. Different results were obtained from our study in topical and systemic tranexamic acid applications. In our study, measuring the amount of postoperative hematoma with USG, using different doses of tranexamic acid, and evaluating bone formation parameters with microtomography are the features that

make the results of our study more reliable. Another reason for the difference in the results obtained with previous studies is that while these studies are working on the femur, which is formed by endochondral ossification and whose healing can be affected by different dynamics because it is located in a mobile extremity. In our study, the calvarium, which is formed by intramembranous ossification and is located in an immobile region, was preferred. The extent to which tranexamic acid affects healing on different bones has not yet been understood and more studies are needed on this subject.

Conclusion

In our study, it was found that the effect of tranexamic acid on new bone development was not statistically significant in the critical sized calvarial bone defect model in rat. When a literature review was conducted on previous studies in the field of craniofacial surgery, no similar experimental studies could be found on this subject and it has been demonstrated that tranexamic acid, which is frequently used in the clinic for reducing blood loss, has no effect on new bone formation .

Keywords: Microtomography in rat, rat calvarium, tranexamic acid

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Traneksamik asit, bir lizin analogu olup; majör travma, doğum sonrası kanama, majör cerrahi, diş çekimi, epistaksis ve menstrüel kanamalarda aşırı kanamanın önlenmesi için kullanılan antifibrinolitik ajanlardandır. TXA (traneksamik asit) hem topikal hem de sistemik olarak kullanılabilir ve benzer oranlarda kanamayı azalttığı bulunmuştur^{1,2,3}. TXA; arteriyel veya venöz tromboz, azalmış kreatinin klirensi (<30 ml/dk), epilepsi ve östrojen ile progesteron tedavisi hikayesi olan hastalarda kontrendikedir³. TXA'nın fraktür iyileşmesi üzerindeki etkisi ise gizemini korumaktadır. Kırık hatlarından gelen kanamayı azaltmak ve buna bağlı gelişebilecek ödem ve ekimozun oluşmasını engellemek amacıyla traneksamik asit son yıllarda maksillofasiyal cerrahide de kullanılmaktadır.

Günümüz pratiğinde sistemik traneksamik asit çok çeşitli dozlarda kullanılmaktadır. 70-85 kg arasındaki yetişkin bir insanda sistemik traneksamik asidin antifibrinolitik etkilerinin gösterilebilmesi için 500 mg – 3 gr dozda kullanılması gerektiği belirtilmektedir^{4,5}. Belirtilen bu dozun sıçan hayvan modellerine uyarlandığında kullanılması gereken karşılığı birkaç çalışmada 10 mg/kg olarak bulunmuştur⁴. Bu çalışmaların çok büyük bir kısmında traneksamik asidin kanama üzerindeki etkileri araştırılmış olup kemik iyileşmesi üzerine sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Kemik iyileşmesinin araştırıldığı çalışmalarda ise daha çok traneksamik asidin uzun kemikler üzerindeki etkilerine odaklanılmıştır. Nitekim Karaduman ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada deneysel sıçan femur kırığında sistemik traneksamik asidin kemik iyileşmesi üzerine etkisi 30 mg/kg doz kullanılarak araştırılmıştır. Araştırmacılar traneksamik asidin farklı dozlarını kullanmamalarını kendi çalışmalarının kısıtlılıkları arasında göstermişlerdir⁶. Benzer şekilde Balkanlı B. ve ark. tarafından yapılan çalışmada deneysel sıçan tibia kırığı modelinde 50 mg/kg sistemik ve topikal traneksamik asit kullanılmış ve bu doz düzeyinin sıçanlar için güvenli olabileceği belirtilmiştir⁷. Birkaç yazar 20 mg/kg – 100 mg/kg arasında değişen dozlarda traneksamik asit kullanmasına rağmen sıçanlarda yüksek doz kullanımına bağlı önemli sayılabilecek herhangi bir toksik etkiye rastlamamıştır^{5,8,9}.

Literatürde yer alan çalışmalar incelendiğinde uzun zamandır kemik iyileşmesinin önemli bir araştırma konusu olduğunu görmekteyiz. Araştırmacılar kullandıkları yöntemin kemik oluşumu üzerindeki etkilerini değerlendirebilmek ve diğer yöntemler ile karşılaştırma yapabilmek amacıyla standart boyutta bir kemik defekti oluşturmaya çalışmış ve bu noktada “kritik boyutlu defekt” ifadesi literatüre girmiştir. Gregory M. Cooper ve ark tarafından yapılan çalışmada kalvaryal kritik boyutlu kemik defekti çapı farede 5 mm ve üstü, sıçanda ise 8 mm ve üstü olarak kabul edilmiştir. Vajgel A. ve ark tarafından yapılan bir çalışmada ise 5

mm'den küçük kalvaryal defektlerin sıçanda standardizasyon için uygun olmadığı, 5 mm ve daha büyük defektlerin kritik boyutlu defekt olarak kullanılabileceği yönünde güçlü kanıtların olduğu belirtilmiştir¹⁰. Gosain ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise “ Hayvan çalışmalarında oluşturulan kritik boyutlu defekt, çalışma boyunca iyileşmeyen boyuttaki defektir” ifadesi kullanılmıştır¹¹.

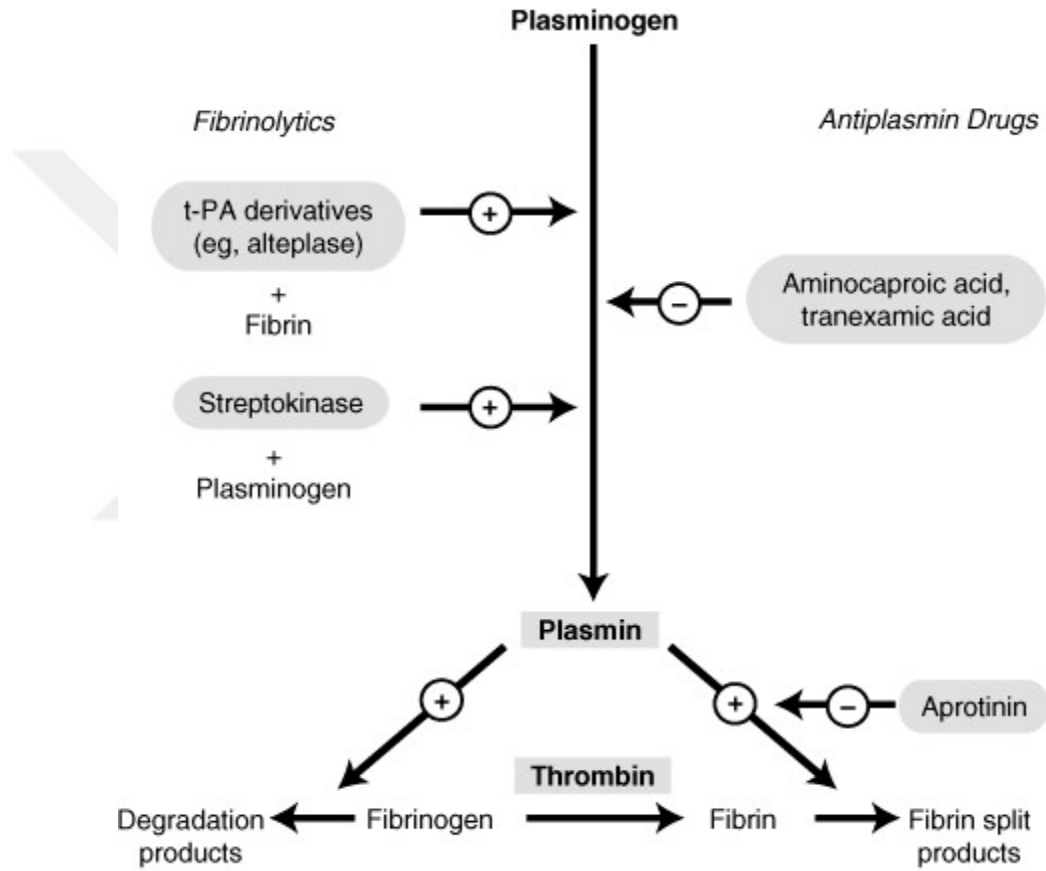
Traneksamik asidin kemik iyileşmesi üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalara bakıldığında postoperatif kemik iyileşmesinin X-ışınları ile değerlendirildiğini görmekteyiz^{7,64,116}. Ancak son yıllarda yeni kemik doku gelişim parametreleri mikrotomografi ile değerlendirildiğinde daha detaylı ve objektif veriler elde edilmektedir.

Daha önce traneksamik asidin kalvaryal veya yassı kemiklerde iyileşme üzerine etkisi araştırılmamış olup çalışmamız bu konuda bir ilk olma özelliğine sahiptir. Bu çalışmada sıçanda kritik boyutlu kalvaryal kemik defekti modelinde sistemik traneksamik asidi farklı dozlarda ve farklı zamanlarda vererek; mikrotomografi yardımıyla traneksamik asidin yeni kemik gelişimi ve kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerini ortaya koymayı hedefledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Traneksamik Asit

Traneksamik asit (trans-4-amino -metilsikloheksan-1-karboksilik asit) düşük molekül ağırlıklı antifibrinolitik sentetik bir lizin analogudur¹². Plazmin/plazminojen aktivasyonunu baskılayarak fibrinolizisi inhibe eden TXA bu yolla pıhtılaşmayı kolaylaştırır¹³. TXA plazmin ve plazminojenle geri dönüşümlü kompleks oluşturur. TXA ayrıca plazmine bağımlı trombosit aktivasyonunu inhibe ederek trombosit fonksiyonunu korumaya yardımcı olur¹⁴.



Şekil 2.1: Traneksamik asidin etki mekanizmasının şematik gösterimi¹⁵

Traneksamik asit, bir lizin analogu olup; majör travma, doğum sonrası kanama, majör cerrahi, diş çekimi, epistaksis ve menstrüel kanamalarda aşırı kanamanın önlenmesi için kullanılan antifibrinolitik ajanlardandır. Kırık hatlarından gelen kanamayı azaltmak ve buna bağlı gelişebilecek ödem ve ekimozun oluşmasını engellemek amacıyla maksillofasiyal cerrahide de kullanılmaktadır.

TXA hem topikal hem de sistemik olarak kullanılabilir^{3,12,20} ve benzer oranlarda kanamayı azalttığı bulunmuştur. Ancak intravenöz TXA uygulaması sonrasında oluşan tromboembolik komplikasyonların nedenleri hakkında yetersiz bilgi vardır^{3,12,16,17,18,19}. TXA; arteriyel veya venöz tromboz, azalmış kreatinin klirensi (<30 ml/min), epilepsi ve östrojen ile progesteron tedavisi hikayesi olan hastalarda kontrendikedir¹⁹. TXA'nın fraktür iyileşmesi üzerindeki etkisi ise gizemini korumaktadır. Ancak iyi bir iyileşme için fraktür hattına güçlü bir kan akımı gerektiği bilinmektedir²¹.

TEMEL NOKTALAR

- Bir antifibrinolitik lizin analogu olan traneksamik asit plazminojen aktivasyonunu inhibe eder ve özellikle fibrinolizisin olduğu durumlarda antifibrinolitik aktivite göstererek kan kaybını azaltır.
- Fraktür hematomunun primer bileşeninin fibrin olduğu belirtilmiştir. Bundan dolayı traneksamik asit gibi antifibrinolitik ajan kullanımının fraktür bölgesinde fibrin tıkaç bulunma süresini uzatarak fraktür mikrostabilizasyonuna ve kanama kontrolüne katkı sağlayabilmesi mümkündür

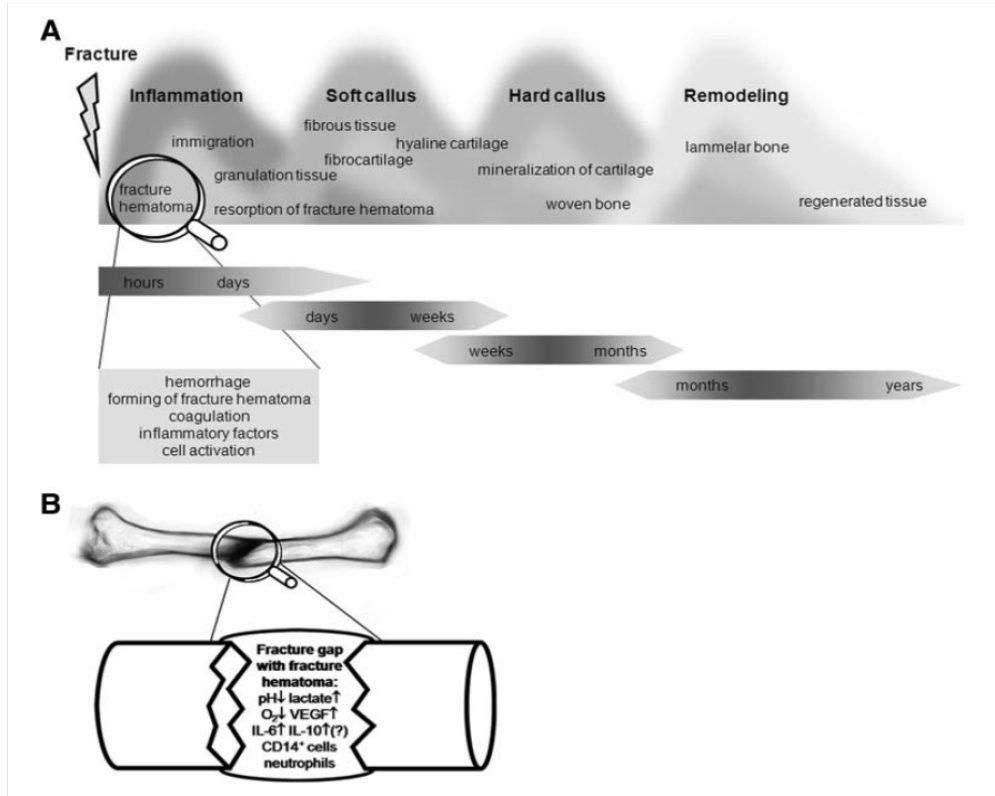
Tablo 2.1: TXA hakkında temel noktalar¹¹⁷

2.2 Kemik ve Rejenerasyon Yeteneği

Kemik, yaralanma ve kırığa karşı güçlü bir tamir ve rejenerasyon yeteneğine sahiptir: Fraktür iyileşme süreci vücuttaki en kayda değer onarım süreçlerinden biridir çünkü kemik rejenerasyonu, kemikte skar dokusu oluşmadan kemiğin orijinal formuna oldukça yakın bir rekonstrüksiyon olayıdır²².

Fraktür iyileşme süreci, iyileşme sürecine katkı sağlayan değişik uzaysal alanları kapsar. Bu alanlar sırasıyla medüller kavite, korteksler arasındaki bölge, periost tabakası ve çevreleyen yumuşak dokudur²³. Fiksasyonun stabilitesine bağlı olarak iyileşme primer (direkt) veya sekonder (indirekt) iyileşme paterniyle olur²⁴. Ancak çoğu klinik durumda bir miktar instabilite interfragmental hareketliliğe yol açar ve bu durum ise sekonder iyileşme ile sonuçlanır. Fraktür iyileşmesi uzun kemiklerde endokondral, yassı kemiklerde intramembranöz kemik oluşumu ile gerçekleşir. Bu durum fibrokartilöz kallusun minaralize kırıkdağa ve sonrasında kemiğe dönüşmesiyle oluşur^{25,26}. Fraktürün iyileşme süreci iç içe geçmiş sıralı süreçlere bölünmüştür. Temel aşamalar sırasıyla inflamatuvar (yangı), reperasyon (onarım) ve remodeling (yeniden şekillenme) dönemleridir²⁶. Bu aşamalarla ilgili farklı

sınıflandırmalar önerilmiştir^{23,25,27,28}. Tüm sınıflandırmalara genel olarak bakıldığında, fraktür iyileşmesinin en kapsamlı incelemesi sırasıyla hematoma oluşması, inflamasyon, neovaskülarizasyon ve granülasyon dokusunun oluşması, fibröz doku oluşması, fibrokartilaj, hyalin kıkırdak (yumuşak kallus), kıkırdak mineralizasyonu, sert kallus ve son olarak remodelingdir.³²



Şekil 2.2: (A) Fraktür iyileşme süreci iç içe geçmiş sıralı süreçlere bölünmüştür. (B) İlk oluşan fraktür hematomaun bilinen bileşenlerine genel bakış. IL-6 ile IL-10 sadece fraktür/yumuşak doku hematoma karışımında görüldüğünden, soru işaretli gösterilmiştir. IL, interlökin.³²

Fraktürü oluşturan darbe sadece kemik yapısını bozmakla kalmaz aynı zamanda yara bölgesinde kan damarlarına zarar vererek hematoma oluşmasına neden olur. Başlangıçta hematoma periferik kanda bulunan immun hücrelerini ve kemik illiği hücrelerini içerir. İnflamasyon fazı inflamatuvar hücrelerin invazyonu ile karakterizedir ancak fraktür hematomaunda daha önceden bulunan immun hücreler şu anki literatürde göz ardı edilmektedir. Fraktür hematomauna neden olan koagülasyon, oluşan hematomaun içindeki immun hücreleri aktive eder. Stabil fiksasyon altında operasyondan günler sonra fraktür boşluğundaki hematoma küçük granülasyon adacıkları gözlenebilir. 7. Gün civarında hematomaun ana bölümü granülasyon dokusu halini alır. 14 gün sonra ise osteotomi boşluğunda yalnızca küçük

bir fraktür hematoma kalır. Ancak rotasyonel olarak instabil fiksasyonlarda hematoma fraktür boşluğunda 14 günden fazla kalabilir.³²

Bu bilgiler ışığında immunolojik açıdan, fraktür hematoma inflammatuar sürecin başlangıcını gösterdiğini ve böylece iyileşme sürecini başlattığını söyleyebiliriz.

2.3 Yara İyileşmesinde İmmun Hücreler: Bu Bulguların Fraktür Rejenerasyonuna Transferi Mümkün mü?

İmmun hücrelerin yara iyileşmesindeki rolü ile fraktür iyileşmesindeki rolü arasındaki benzerlikler tahmin edilebilir olmasına rağmen en baştaki kemik iliği hücrelerinin hematoma varlığı çok önemli bir fark yaratabilir. Dahası immün hücrelerin fraktür alanına göçü periferik kandan başlayabilir ama büyük oranda kemik iliğinden de gerçekleşir³²

2.4 Fraktür Rejenerasyonunun Başlangıcı Olarak Fraktür Hematoma

20. yüzyılın ilk yarısında yapılan histolojik çalışmalar periostun ve fraktür hematoma kırık iyileşmesi konusundaki önemini göstermiştir²⁹. Başlangıç fraktür hematoma etkin iyileşme üzerindeki etkisinin önemini belirgin olmasına^{30,31} rağmen kesin olarak düzenleyici rolü bilinmemektedir. Hematoma başlangıçtaki hücre ve humoral bileşenleri hakkında ise sınırlı bilgi bulunmaktadır.

Kırık iyileşmesi mezankimal hücre ve sitokinlerce zengin lokal hematoma ihtiyaç duyan kompleks bir olaydır³³. Kırık iyileşmesi kemik, periost ve çevre yumuşak dokulardan gelen kan kırık alanında akümüasyonu ile başlar. Bu periyot hematoma fazı olarak adlandırılır ve yaklaşık 1-2 gün kadar sürer³⁴. Trombositlerden ve yaralı veya ölü hücrelerden salgılanan inflammatuar mediyatörler kan damarlarının dilate olmasına sebep olur. Bu durum ise plazmanın sızmasına neden olarak kırık alanında gözlenen akut ödeme neden olur. Makrofajlar, lenfositler ve fragmente lökositler bu bölgeye göç eder. Bu hücreler ayrıca vaskülarizasyona neden olan sitokin salınımı da yaparlar. İcariin gibi bazı ajanlar fraktür bölgesindeki antioksidan yanıtı artırmasıyla kemik iyileşmesini kolaylaştırır³⁵. İnflammatuar yanıt azalmaya başlayınca, nekrotik doku ve eksüda reabsorbe edilir ve fibroblast ile kondrositler yeni matriks üretirler bunun sonucunda kallus oluşur³⁶. Fraktür hematoma fibrin iskelet gibi davranır ve tamir hücrelerinin aktivitesini kolaylaştırır. Dahası fraktür hematomaındaki trombositler ve diğer

hücreler diğer proteinlerle beraber büyüme faktörleri salınımını sağlar (epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, trombosit kökenli büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β), kemik kökenli büyüme faktörü ve interlökin-1). Bu faktör ve proteinler fraktür iyileşmesi için önemli olan hücre göçü, periosteal hücre çoğalması ve tamir doku matriksi sentezi için esansiyeldir³⁷.

Fraktür hematomunun 2. ve 4. günler arasında uzaklaştırılması ve 1. ve 2. günlerdeki tekrarlanan hematoma drenajı geç kaynamaya veya kaynamamaya neden olmaktadır^{31,38}. Bu durum tam olarak anlaşılamayan bir yolak üzerinden fraktür hematomunun iyileşmeyi başlattığının açık örneğidir.³²

Fraktür hematomunun anjiyogenezi veya periosteal hücre bölünmesini başlatma gibi özellikleri ve devamında intramembranöz kemik oluşumunu başlatması zaman içinde gelişir. 2 günlük sıçan fraktür hematoma komşu perioste ile iş birliğiyle yeni kemik oluştururken 4 günlük fraktür hematoma kas içine implante edildiğinde ektopik kemik oluşturur^{40,41}. Daha da olgun hematoma kondrojenik veya osteojenik hücre tiplerine farklılaşabilecek mezankimal hücreler bulundurulur^{42,43}. Salgılanan faktörler de fraktür hematomunun osteojenik özellikler geliştirmesinde önemlidir. Bu durum fraktür supernatantının osteoindüktif karakteriyle daha da belirginleşir^{41,43}. Bu çalışmalar olgun fraktür hematoma fraktür iyileşme sürecinin başlangıç aşamalarının daha önceden gerçekleştiğinin altını çizmektedir.

2.5 Direkt Fraktür Hematoma Analizleri

Fraktür hematoma supernatantı anjiyojenik faktör olan vasküler endotelial büyüme faktörü içermektedir. Bu faktörlerin in vitroda endotel hücrelerine toksik olduğu^{44,45} bulunmuştur ancak subkutan hematoma transplantasyonu in vivo⁴⁵ olarak yeni kan damarları oluşumuna neden olmuştur. Bu durum fraktür hematomunun tam olarak toksik olmadığını ama kompleks bir mikroçevre oluşturduğunu göstermiştir. Bu mikroçevre farklı hücre gruplarına farklı etki gösterip hücre göçü için büyük öneme sahiptir.³²

2.6 Traneksamik Asidin Hematoma ve Kemik İyileşmesi Üzerine Etkisi

Fibrinin kemik oluşumunu arttırdığı deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Erken dönem kemik iyileşmesi üzerinde hematoma iyileşme bölgesindeki varlığının önemi de bilinmektedir. Ancak antifibrinolitik ajanların kemik iyileşmesine etkisi sınırlı sayıda çalışmada araştırılmıştır.

TXA plazminin preteolitik etkisini engelleyerek fibrinolitik sistemi inhibe eder, pıhtı oluşumunu stabilize eder ve kan kaybını azaltır. Bu durum TXA'nın erken dönem fraktür hematomunu koruyarak kırık iyileşmesini arttırdığı hipotezini destekler. Bu iyileşmeye neden olan asıl etmenlerse bu korunan hematomun içindeki büyüme faktörleri, inflamatuvar mediyatörler, fibroblastlar ve çeşitli benzer proteinlerdir.

2.7 Kemik İyileşmesinin Deneysel Modellenmesi

Son 35 yıldır, kemik replasman materyellerini ve kemik rejenerasyon tedavilerini in vivo olarak test etmek amacıyla büyük ölçekli kalvaryal defekt kullanılmaktadır^{46,47}. Standart kemirgen modelleri ya sıçanda 8 mm çaplı defekt^{49,52} ya da farede 5 mm çaplı defekt oluşturularak tasarlanmıştır⁵⁰. Kalvaryal defekt modelinin avantajlarından biri ortotopik kemik iyileşme bölgelerini içermesidir; bu sayede elde edilen kemik indüksiyon derecesi, kas içinde oluşturulan cepler veya subkutan bölgeler gibi ektopik bölgelerde yapılan çalışmalarda elde edilen kemik indüksiyon derecesine oranla daha fizyolojik olmaktadır⁵¹.

Bu geniş ölçekli kalvaryal defeklerin adlandırıldığı gibi kritik boyutlu defektler ilk olarak kraniyofasyal fibröz kaynamama (nonunion) modeli olarak geliştirilmişti ve kemik allo veya otogreftlerine alternatif kemik onarım materyallerini standardize bir şekilde test etmek amacına sahipti⁵². Kritik boyutlu defekt (KBD) Schmitz ve Hollinger tarafından 1986'da “belirli bir kemikte oluşturulan hayvanın hayatı boyunca tam olarak kapanmayacak en küçük boyutlu interosseöz yara” olarak tanımlamıştır⁵². KBD diğer kaynamama modellerinden farklıdır çünkü defektin büyüklüğü önemlidir. KBD'ye bağımlı kaynamamanın temel nedeni oluşturulan defektin geriye kalan kemik doku tarafından iyileştirilemeyecek kadar büyük olmasıdır⁵². Bu modelin tanımlanmasından beri KBD rutin olarak birçok laboratuvarında çeşitli kemik onarım tekniğinin osteojenik kapasitesini test etmek amacıyla kullanılmaktadır (dahası için Mooney ve Siegel 2005 bakınız⁵³).

Kemik iyileşmesinin incelenmemiş yönlerinden biri kemik formasyonunun uzaysal kontrolüdür⁵⁴. Kraniyosinostoz veya fibrodisplasia ossificans progressiva gibi kemik aşırı büyümesi gibi durumlarda veya son kemiğin boyu veya şeklinin önemli olduğu kemik rejenerasyonu tedavilerinde uzaysal olarak kemik oluşumunun kontrolü gereklidir. Kemik oluşumunun kontrolünü test etmek için normal iyileşen kemik modelinin geliştirilmesi gereklidir. Böyle bir modelin rölatif olarak kısa bir zamanda (haftalar) tekrarlanabilir bir şekilde iyileşebilmesi gerekmektedir ve defekt içerisindeki kemik iyileşmesini kontrol etmek üzerine tasarlanan farklı terapileri de test etmek amacıyla kullanılabilmesi gerekmektedir.⁶⁹

Kemirgen KBD iyileşme paternleri ile ilgili toplanmış çok sayıda data mevcuttur. Ancak kritik büyüklükten (sıçanda 8mm ,farede 5 mm)^{50,53,55} küçük kalvaryal defektlerin iyileşmesi hakkında bir veri kıtlığı^{56,57} vardır. Kritik büyüklükten küçük defektler iyileşebilmelidir ama kraniyofasiyal iskeletin normal iyileşme paternleri hakkında yeterli data henüz bulunmamaktadır.

Diğer faktörler yanında kalvaryal defektlerde dura materin önemli bir rol üstlendiği de bilinmektedir^{58,59} Dura mater kalvaryal doku iyileşmesi sırasında hem osteojenik hücrelerin hem de osteoindüktif hücrelerin kaynağıdır^{60,61}. Trefinin (trepanın) kullanıldığı cerrahi uygulamalarda dikkat edilmediği takdirde defektin altında yer alan dura matere kolayca hasar verilebilir veya dura mater yok edilebilir; bunun sonucunda da yara iyileşmesi inhibe olur. Bundan dolayı kalvaryal defektin iyileşmesi sadece defektin büyüklüğünden değil, defektin oluşum şeklinden de etkilenebilir.

Trefin kullanılarak oluşturulan kritik boyutlu kemik defekti çalışmalarında; standart defektin boyutu farede 5 mm, sıçanda 8 mm olarak tanımlanmıştır^{50,53,55}

2.8 Kritik Boyutlu Defekt

2.8.1 Orijinal Kritik Boyutlu Defektin Tanımlanması

Kritik boyutlu defektler araştırmacıların kemik replasman materyallerini düzenli bir şekilde test edebilecekleri kaynamama modeli olarak tasarlanmıştır^{49,52,62}. Standardize bir defekt modeli ihtiyacı kemik replasman tedavileri arasında kıyas yapılamayan her araştırmacının kendi özel cerrahi modelini kullanmasından dolayı ortaya çıkmıştır⁵². KBD 35 yıldır kemik replasman materyellerini, hücrel terapileri ve diğer kemik replasman tedavilerini test etmek için kullanılmaktadır. Çünkü KBD standart olan tek kraniyofasiyal kemik defekti modelidir ve yeni kraniyofasiyal model geliştirme çalışmaları için temel kabul etmek oldukça mantıklıdır.

KBD başlangıçta ne kadar zaman geçerse geçsin iyileşmeyen kemik defekti boyutu olarak tanımlanmıştır⁵². KBD insanlarda fibröz kaynamamayı modellemek için geliştirilmiştir. Bu kaynamama durumu tıbbi yardım olmadan iyileşmez. Bundan dolayı bu modelin asıl amacı insanlardaki kaynamamalara benzer hayvanlarda kendiliğinden iyileşemeyen bir kemik defekti oluşturmaktır.

İyileşmeye başlamış ama tam iyileşememiş bir kemik defekti ile fibröz doku ile dolmuş ve asla iyileşemeyecek kemik defekti biyolojisi arasında sezgisel bir fark vardır. Klinik

anlamda, kaynamama 8 ay içerisinde iyileşmeyen kemik defekti olarak tanımlanır⁶³ ama cerrahi anlamda müdahale etmek cerraha kalmıştır. Hastanın rahatsızlığına göre 8 ay sınırı değiştirilebilir. İnsan kaynamamalarını modelleştirmek için geliştirilen KBD'nin, hayvanın hayat süresi içerisinde iyileşmeyecek defektin boyutu üzerinden tanımlandığına dikkat etmek oldukça önemlidir. Bu şekilde tanımlanan KBD ile herhangi bir klinik korelasyon bulunmamaktadır çünkü böyle bir tanımlama ilk kemik yaralanmasının boyutuna ve hastanın ölümündeki sonucun ölçümüne bağlı olurdu.

Daha önemlisi KBD'nin asla iyileşmeyecek olmasının herhangi bir klinik önemi yoktur. Ortopedik rekonstrüksiyonlarda kaynamamalar debride edilir ve yeni bir defekt oluşturulup genellikle kemik otogrefti ile tedavi edilir. Hiçbir şekilde kaynamama veya ortopedik kaynamamayı dolduran fibröz doku direkt olarak tedavi edilmez. Kafatası rekonstrüksiyonları sonrası kaynamama ortopedik kaynamamalardan farklıdır. Kafatası rekonstrüksiyonları sonucu oluşan kaynamamalarda, genellikle altta bulunan dura mater skarlanır ve kalsifiye olur. Dural yırtık oluşmaması içinse fibröz dokuya dokunulmaz. KBD içindeki fibröz dokuyu doğrudan tedavi etmek için herhangi bir araştırma henüz yapılmamıştır. Biyolojik olarak destekleyecek herhangi bir deneyin olmaması ve zayıf klinik uygulamasından dolayı KBD'nin tanımı ve kullanımı düzeltilmelidir.

2.8.2 Kritik Boyutlu Defektin Yeniden Tanımlanması

Birkaç araştırmacı KBD'nin orijinal tanımının pek fonksiyonel olmadığını buldu. Gosain ve ark. “kritik boyutlu defekti hayvanın hayatı boyunca iyileşmeyecek defekt” olarak tanımladılar. Ancak hayvan araştırmasında kritik boyutlu defekt deney süresince iyileşmeyecek defektin boyutunu ifade eder; çünkü çoğu araştırma sınırlı süreye sahiptir ve hayvanın tüm hayatını kapsamaz¹¹. Bu yeni tanımlama “en küçük interosseöz defekt” ve hayvanın yaşam süresine bağımlılık fikirlerini ortaya atmıştır.

Defektin boyutuna değil sadece zamana bağlı olduğundan dolayı bu tanım daha gerçekçidir ancak kemik iyileşme araştırmaları için defekt standardizasyonunu engeller. Bu tanım cerrahi modelden ziyade çalışmanın süresine bağlıdır. Bundan dolayı eğer ki küçük bir defekt oluşturulup çok kısa zamanda (örneğin bir saat) analiz yapılırsa, bu küçük defekt kritik boyutlu defekt mi sayılmalı? Eğer cevap evetse kritik boyutlu defekti tanımlayarak çalışmalarını standardize etmeye çalışmanın amacı yoktur çünkü araştırmacılar kendi defektlerini kemik iyileşme stratejilerini test etmek amacıyla kullanabilir.⁶⁹

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, bir antifibrinolitik ajan olan traneksamik asidin kalvaryal kemik defektlerinde yeni kemik oluşumu üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Kalvaryal kemik defekt modeli oluşturmak amacıyla deney hayvanı olarak sıçanlar tercih edilmiştir. Literatürde yer alan benzer çalışmalar incelendiğinde sıçan kemik defekti modelinde uygun anestezi koşulları sağlandıktan sonra; anestezi süresinin kısa olmasının hayvan refahı açısından uygunluğu, hayvan boyutlarının yapılacak cerrahi çalışmaya uygun olması, kanama miktarının az olması, erken ve geç dönem kemik iyileşmesi hakkında kantitatif verilerin ultrason, direkt grafi ve mikrotomografi yöntemleriyle elde edilmesi bu tercihimizde belirleyici olmuştur^{7,64,65}. Daha sonra elde edilen örnekler mikro-BT ile analiz edilmiştir.

Çalışma, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 2021/07 dosya numarası ile onaylanmıştır.

3.1 Deney Grubu

Deneyde kalvaryal defekt modeli oluşturulması için sıçan tercih edilmiştir. Deneyde istatistiksel anlamlılığı sağlayan en küçük örneklem grubunun 30 örnekten oluştuğu bulunmuştur. Deneyde hormonal değişimlerden etkilenmemesi amacıyla sadece erkek sıçanlar kullanılmıştır. Kullanılan sıçanlar 4 aylık olup ağırlıkları 385 ile 515g arasında değişmektedir.

	Grup 1 (Kontrol)	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
1	434 gr.	420 gr.	446 gr.	445 gr.	435 gr.
2	442 gr.	425 gr.	426 gr.	445 gr.	490 gr.
3	385 gr.	510 gr.	500 gr.	460 gr.	400 gr.
4	445 gr.	480 gr.	495 gr.	435 gr.	410 gr.
5	435 gr.	425 gr.	515 gr.	515 gr.	480 gr.
6	440 gr.	440 gr.	455 gr.	430 gr.	510 gr.

Tablo 3.1: Sıçanların operasyondan hemen önce ölçülen ağırlıklarının gram cinsinden değerleri.

Bu 30 adet erkek sıçan, her grupta 6 adet olmak üzere 5 gruba bölünmüştür. Bu gruplar sırası ile traneksamik asit verilmeyen (kontrol grubu=grup 1), dorsal kuyruk veni aracılığıyla operasyondan hemen önce 10 mg/kg traneksamik asit enjeksiyonu yapılan (grup 2), dorsal kuyruk veni aracılığıyla postoperatif 1. günde 10 mg/kg traneksamik asit enjeksiyonu yapılan (grup 3), dorsal kuyruk veni aracılığıyla postoperatif 1. , 2. , 3. günlerde 10 mg/kg traneksamik asit enjeksiyonu yapılan (grup 4) ve dorsal kuyruk veni aracılığıyla postoperatif 1. , 2. , 3. günlerde 20 mg/kg traneksamik asit enjeksiyonu yapılan (grup 5) sıçan gruplarıdır.

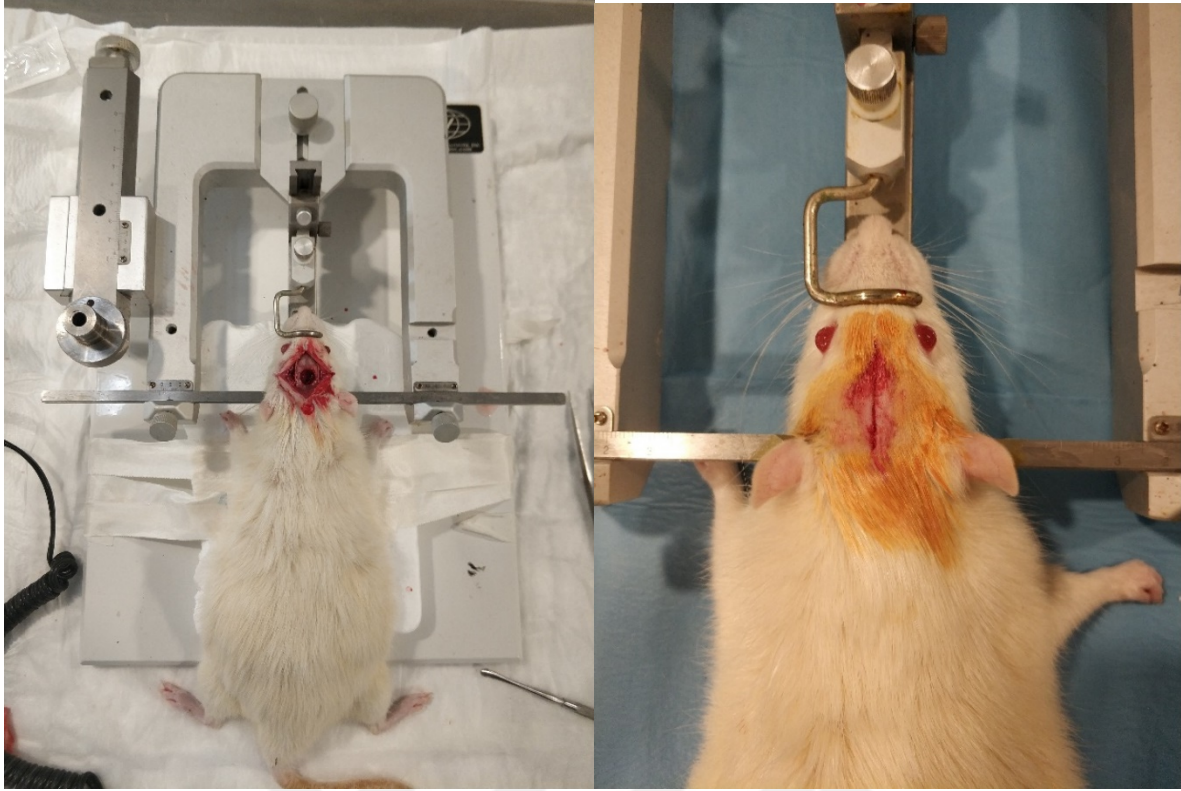
Sıçanlar kalvaryal defekt oluşturulduktan sonra 28 gün boyunca izlenmiş ve 28. günün sonunda intraperitoneal sodyum pentobarbital enjeksiyonu (200mg/kg) yapılarak sakrifiye edilmiştir.

3.2 Deneyin Basamakları

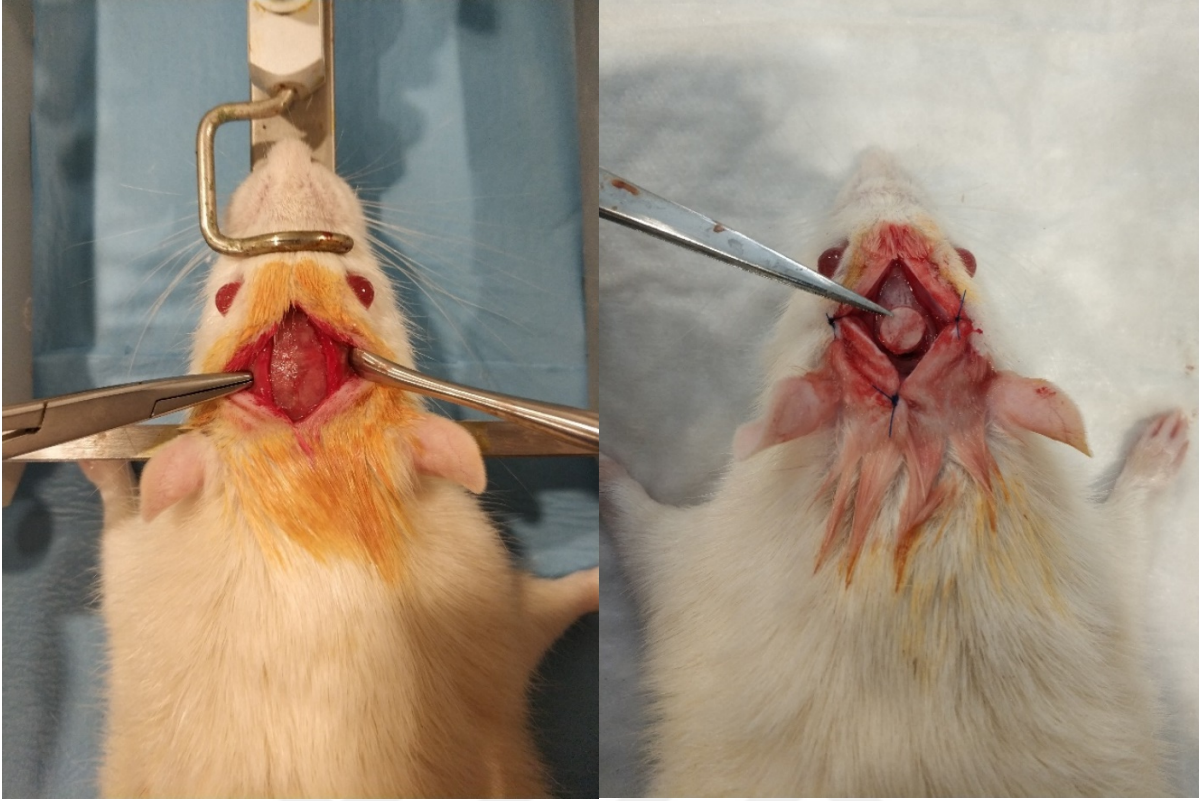
Deney genel hatlarıyla 3 basamakta gerçekleştirilmiştir. Bu basamaklar sırasıyla: ortak cerrahi işlem, postoperatif izlem ve analizdir. Sıçanlarda ilk olarak kalvaryal defekt oluşturulup daha sonrasında sıçanlara bulundukları gruba göre TXA verilmiştir. Postoperatif 1. ve 3. günde cerrahi alanda oluşan hematoma hacmi incelenmiş, 28. günde ise tüm sıçanlara ötenazi uygulanmıştır. Daha sonra kalvaryumdan oluşturulan defekti merkezine alan dikdörtgen şekilli tek parça olacak şekilde kemik segmentleri elde edilip mikro-BT’de incelenmiştir.

3.2.1 Tüm Gruplarda Uygulanacak Ortak Cerrahi İşlem

Çalışmamızda kullanılacak olan sıçanlar 5 gruba ayrıldı. Tüm sıçanlara anestezi indüksiyonu, cerrahi prosedürler ve çalışma sonunda uygulanan ötenazi aynı cerrah tarafından yapıldı. Tüm gruplardaki sıçanlara 50-80 mg/kg intraperitoneal ketamin hidroklorid (Keta-Kontrol®; Arion, İstanbul, Türkiye) ve 5-10 mg/kg intraperitoneal ksilazin hidroklorid (Rompun®, Bayer, Leverkusen, Almanya) anestezi indüksiyonu sağlandı. Antibiyotik profilaksisi uygulanmadı⁷. Sıçanların tümünde skalpte cerrahi yapılacak alana tıraşlama işlemi uygulandı ve sıçan pron pozisyonunda yatırılıp ekstremiteleri bantlarla sabitlendikten sonra cerrahi alan povidon iyotla silinip steril örtme işlemi gerçekleştirildi. Tümünde skalp üzerinde orta hatta midsagittal hat izdüşümünden geçecek şekilde kranialden kaudale doğru uzanan deri insizyonu yapıldı. Deri ve derialtı dokular diseke edilerek periosta ulaşıldı; periost elevatörü yardımı ile periost eleve edilip kalvaryal kemik dokuya ulaşıldı. Diş hekimliğinde implant cerrahisinde sıkça kullanılan trepan frez (8 mm çaplı) yardımıyla sıçan kalvaryumunda bregma ve lambda sütürleri arasında sagittal sütür merkezde olacak şekilde her iki parietal kemik üzerinde 8 mm çaplı bir adet sirküler kemik defekti oluşturuldu.



Şekil 3.1 (Sol resim) Sıçanda cerrahi sırasındaki pron pozisyon. (Sağ resim) Diseke edilmiş cilt ve cilt altı doku.

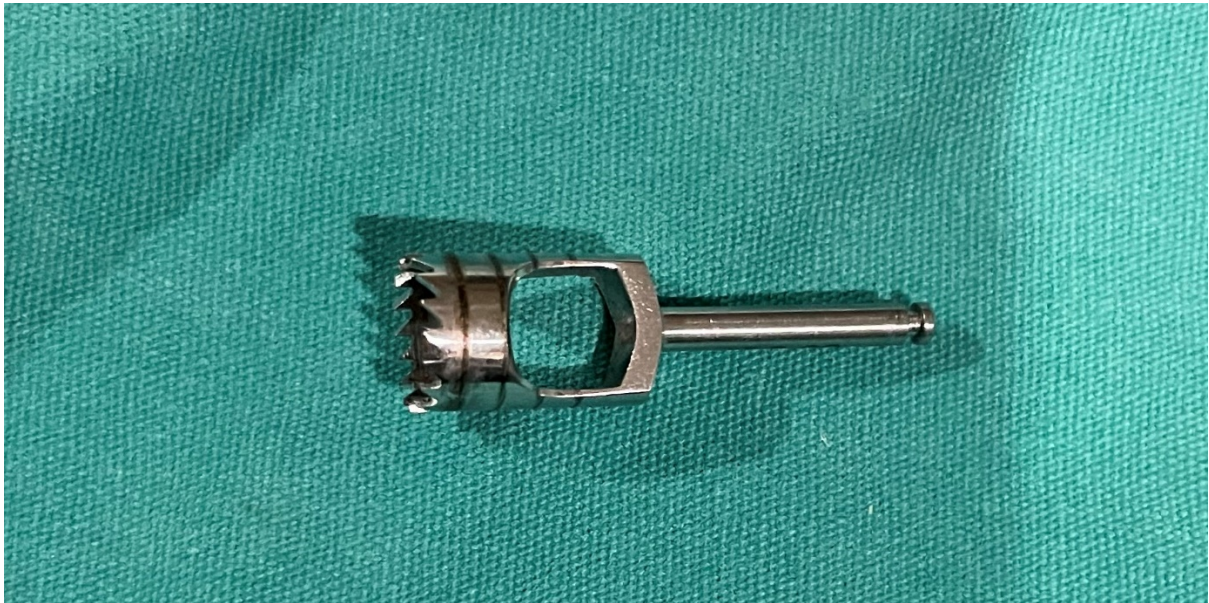


Şekil 3.2: (Sol resim) Periost elevasyonu sonrası kalvaryumun açığa çıkarılması. (Sağ resim) Trepan frez yardımıyla 8mm çaplı sirküler kemik dokusu eksizyonu.



Şekil 3.3: (Sol resim) Eksize edilen sirküler kemik dokusunun cerrahi alandan uzaklaştırılması. (Sağ resim) 8mm çaplı kalvaryal kemik defektinin oluşturulması.

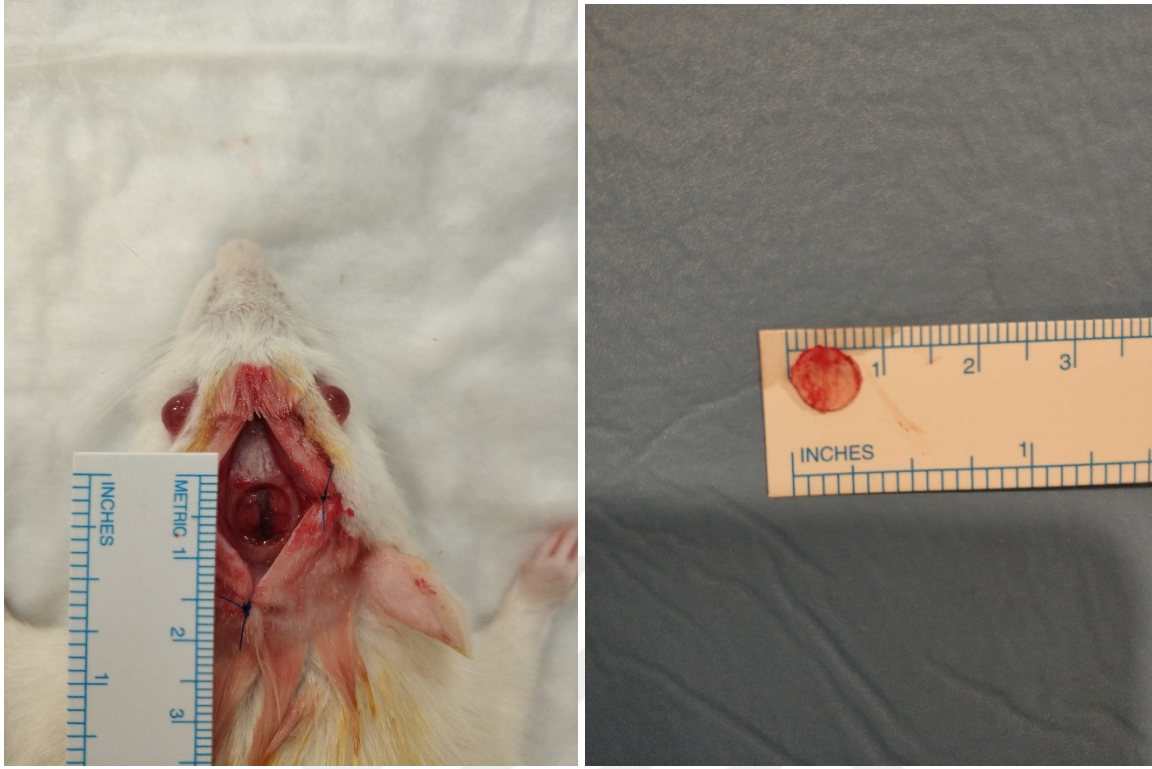
Literatürde kemik defekti oluşturma yöntemleri incelendiğinde sıklıkla trepan frez (trefin bur) kullanıldığını görmekteyiz^{67,68}. İşlem esnasında aletin kemiğe teması boyunca bol izotonik irrigasyonu uygulandığından kemik dokuya verilecek zarar da minimuma indirildi.



Şekil 3.4: Kalvaryal defekt oluşturmak amacıyla kullanılan 8 mm çaplı trepan frez.

Son 35 yıldır kalvaryal kemik defekti oluşturularak yapılan çalışmalarda farklı kemik replasman materyallerinin etkinliğini belirlemek amaçlanmış ve bunların kemik otogreftleri veya birbirlerine karşı üstünlükleri veya zayıflıkları test edilmiştir. Bu çalışmalarda kullanılan materyaller ile kemik iyileşmesi ve yeni kemik oluşumu değerlendirilmeye çalışılmıştır⁶⁹. Bu değerlendirmeler yapılırken standart boyutta bir kemik defekti oluşturulmaya çalışılmış ve bu noktada ‘‘kritik boyutlu defekt’’ ifadesi literatüre girmiştir. ‘‘Kritik boyutlu defekt (critical sized defect) ‘‘ tanımı ilk defa 1986 yılında ‘‘ Belirli bir hayvan türünde ve belirli bir kemikte hayvanın hayatı boyunca kendi kendine iyileşmeyen en küçük boyuttaki intraosseoz yara’’ ifadesiyle Schmitz ve Hollinger tarafından kullanılmıştır⁵². Gregory M. Cooper ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada⁶⁹ da belirtildiği gibi bazı araştırmacılar bu tanımın çalışmaların belirli bir sürede sonlandırılması ve hayvanın bütün hayatı boyunca sürdürülememesi gibi nedenlerden dolayı günümüzde çok da fonksiyonel olmadığı fikrinde birleşerek Gosain ve ark. tarafından yapılan ‘‘ Hayvan çalışmalarında oluşturulan kritik boyutlu defekt, çalışma boyunca iyileşmeyen boyuttaki defektir’’ tanımını daha doğru bulmaktadır. Yine Gregory M. Cooper ve ark tarafından yapılan çalışmada kalvaryal kritik boyutlu kemik defekti çapı farede 5 mm ve üstü, sıçanda ise 8 mm ve üstü olarak kabul edilmiştir. Vajgel A. ve ark tarafından yapılan bir çalışmada ise 5 mm’den küçük kalvaryal defektlerin sıçanda standardizasyon için uygun olmadığı, 5 mm ve daha büyük defektlerin kritik boyutlu defekt olarak kullanılabileceği yönünde güçlü kanıtların olduğu belirtilmiştir¹⁰. Literatürde kabul görmüş bu ve benzer çalışmalar^{48,70} ışığında bu çalışmada oluşturacağımız

defekt boyutunun da 8 mm olmasını kararlaştırdık.



şekil 3.5: (Sol resim) Kalvaryal kemik defektinin ölçümü. (Sağ resim) Eksize edilen sirküler kemik defektinin ölçümü.

Oluşturulan kemik defekti sonrasında periost 5/0 polydioxanone, ciltaltı dokular 4/0 polyglactin, cilt 4/0 polypropylene suture materyalleri ile katlarına uygun olarak onarılmıştır. Cilt sutureasyonu sonrasında postoperatif analjezi sağlamak amacıyla 0,2 ml Marcain (1,25 mg/ml) ciltaltı plana uygulanmıřtır⁷¹.



Şekil 3.6: (Sol resim) Periost ve cilt altı dokunun sutureasyonu. (Sağ resim) Cerrahi bitiminde cilt sutureasyonu.

Daha sonra tüm sıçanlar randomize olarak 5 gruba ayrılmıştır (bkz. Tablo 3.2):

Grup 1 (kontrol grubu): Traneksamik asit enjeksiyonu yapılmayan.

Grup 2: Dorsal kuyruk veni aracılığıyla operasyondan hemen önce 10 mg/kg traneksamik asit enjeksiyonu yapılan.

Grup 3: Dorsal kuyruk veni aracılığıyla postoperatif 1. günde 10 mg/kg traneksamik asit enjeksiyonu yapılan.

Klinikte sistemik traneksamik asit çok çeşitli dozlarda kullanılmaktadır. 70-85 kg arasındaki yetişkin bir insanda sistemik traneksamik asitin antifibrinolitik etkilerinin gösterilebilmesi için 500 mg – 3 gr dozda kullanılması gerektiği belirtilmektedir^{4,5}. Belirtilen bu dozun sıçan hayvan modellerine uyarlandığında kullanılması gereken karşılığı birkaç çalışmada 10 mg/kg olarak bulunmuştur⁴.

Grup 4: Dorsal kuyruk veni aracılığıyla postoperatif 1., 2., 3. günlerde 10 mg/kg traneksamik asit enjeksiyonu yapılan.

Karaduman ZO. ve ark. tarafından yapılan çalışmada deneysel sıçan femur kırığında sistemik traneksamik asitin kemik iyileşmesi üzerine etkisi 30 mg/kg doz kullanılarak

araştırılmıştır. Araştırmacılar traneksamik asitin farklı dozlarını kullanmamalarını kendi çalışmalarının kısıtlılıkları arasında göstermişlerdir⁶.

Grup 5: Dorsal kuyruk veni aracılığıyla postoperatif 1., 2., 3. günlerde 20 mg/kg traneksamik asit enjeksiyonu yapılan.

Daha önce de traneksamik asit defalarca çok sayıda araştırmacı tarafından sıçan hayvan modellerinde kullanılmıştır. Birkaç yazar 20 mg/kg – 100 mg/kg arasında değişen dozlarda traneksamik asit kullanmasına rağmen sıçanlarda yüksek doz kullanımına bağlı önemli sayılabilecek herhangi bir toksik etkiye rastlamamıştır^{5,8,9} Teng ve ark. travma ve hemorajik şok modeli çalışmalarında 50 mg ve 100 mg dozda traneksamik asit kullanmış ve doz bağımlı olarak traneksamik asidin pulmoner inflamasyon inhibisyonu ve sağ kalım oranı üzerindeki etkilerinde artış olduğunu saptamışlardır⁸. Balkanlı B. ve ark. tarafından yapılan çalışmada deneysel sıçan tibia kırığı modelinde 50 mg/kg sistemik ve topikal traneksamik asit kullanılmış ve bu doz düzeyinin sıçanlar için güvenli olabileceği belirtilmiştir⁷.

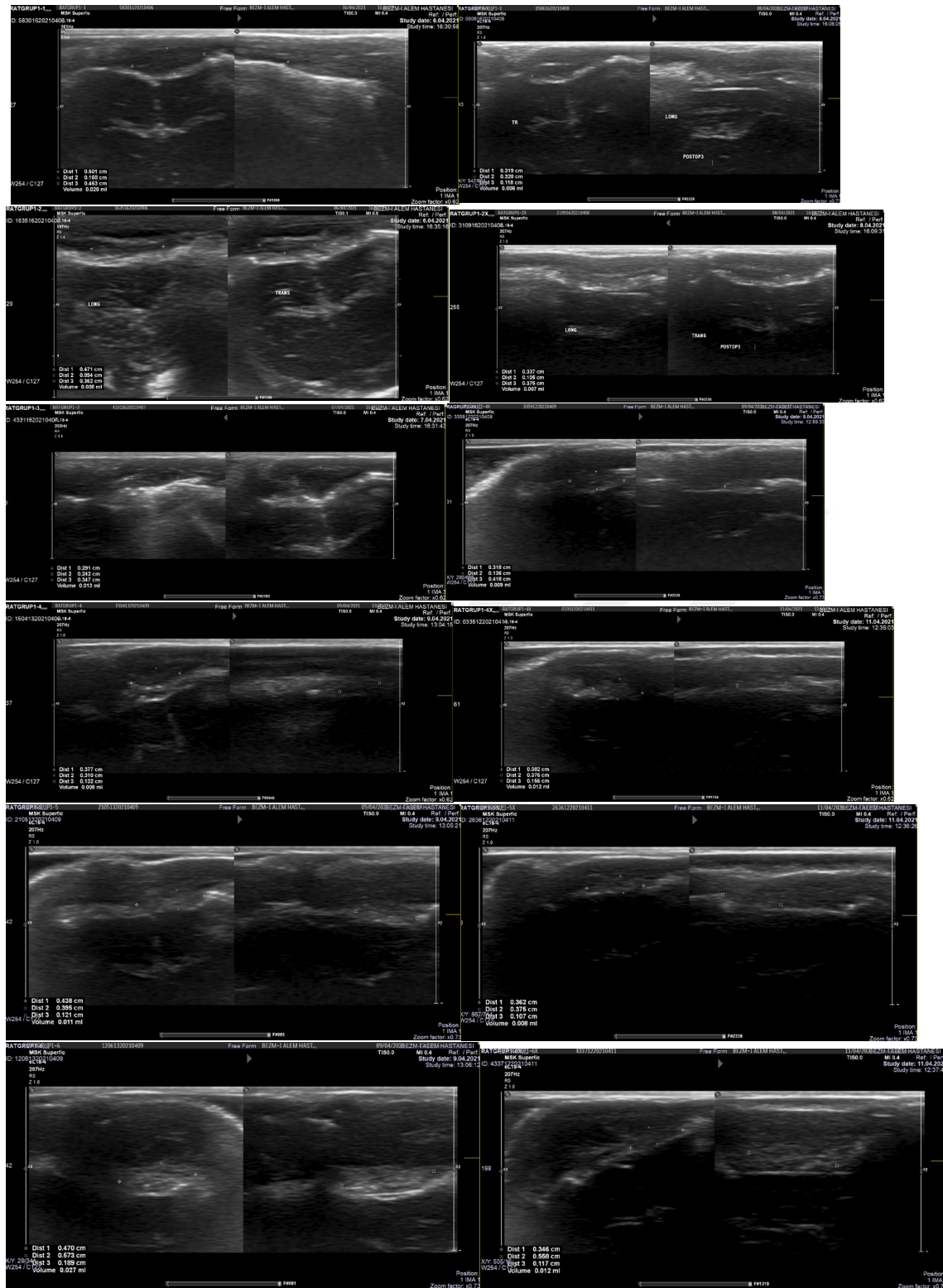
Grup Adı	Hayvan Adedi
Grup 1 (traneksamik asit verilmemiştir)	6
Grup 2 (preoperatif 10 mg/kg dozda i.v. traneksamik asit verildi)	6
Grup 3 (postoperatif 1. günde 10 mg/kg dozda i.v. traneksamik asit verildi)	6
Grup 4 (postoperatif 1. , 2. , 3. günde 10 mg/kg dozda i.v. traneksamik asit verildi)	6
Grup 5 (postoperatif 1. , 2. , 3. günde 20 mg/kg dozda i.v. traneksamik asit verildi)	6
Toplam Hayvan Sayısı	30

Tablo 3.2: Sıçanların gruplandırılması.

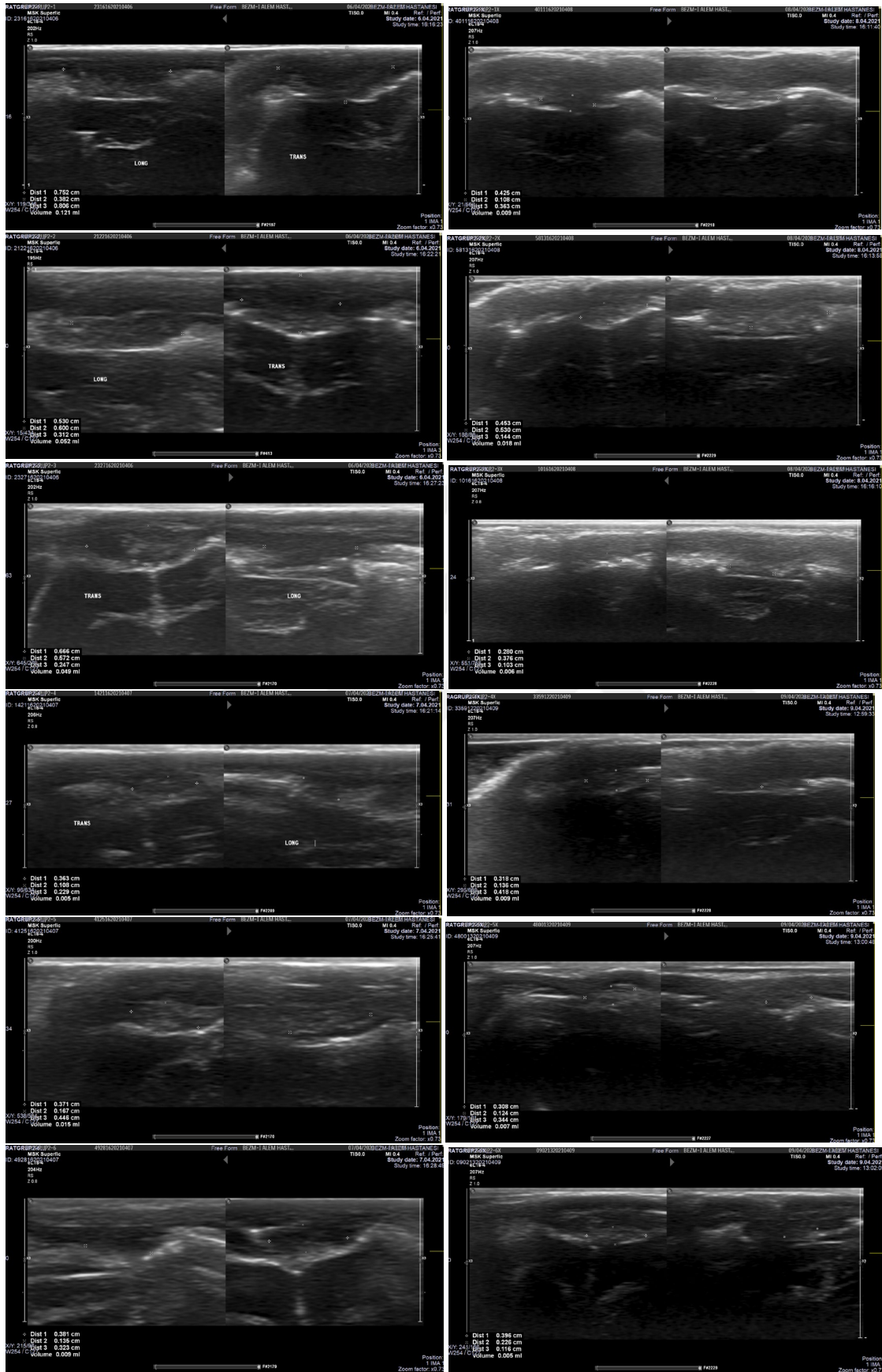
3.2.2 Postoperatif Dönemdeki Takip, Veri Değerlendirme ve Analiz Yöntemleri

Traneksamik asitin¹² kemik iyileşmesi üzerindeki etkileri henüz netlik kazanmamakla birlikte cerrahi veya travma sonrası kemik çevresinde oluşan hematoma kemik iyileşmesini hızlandırdığı literatürde yer alan çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır³¹. Bu nedenle traneksamik asitin oluşan hematoma iyileşme bölgesinde stabil hale getirerek iyileşmeyi dolaylı yoldan da olsa hızlandırdığı düşünülmektedir³². Bu düşünce dolayısıyla çalışmamızda postoperatif 1. ve 3.günün sonunda cerrahi alanda oluşan hematoma volümü ultrasonografi yardımı ile değerlendirilmiş; tüm gruplardaki sıçanlarda hematoma miktarları ve 1.- 3. gün arasındaki volüm azalması yüzde olarak hesaplanmıştır^{39,72}.

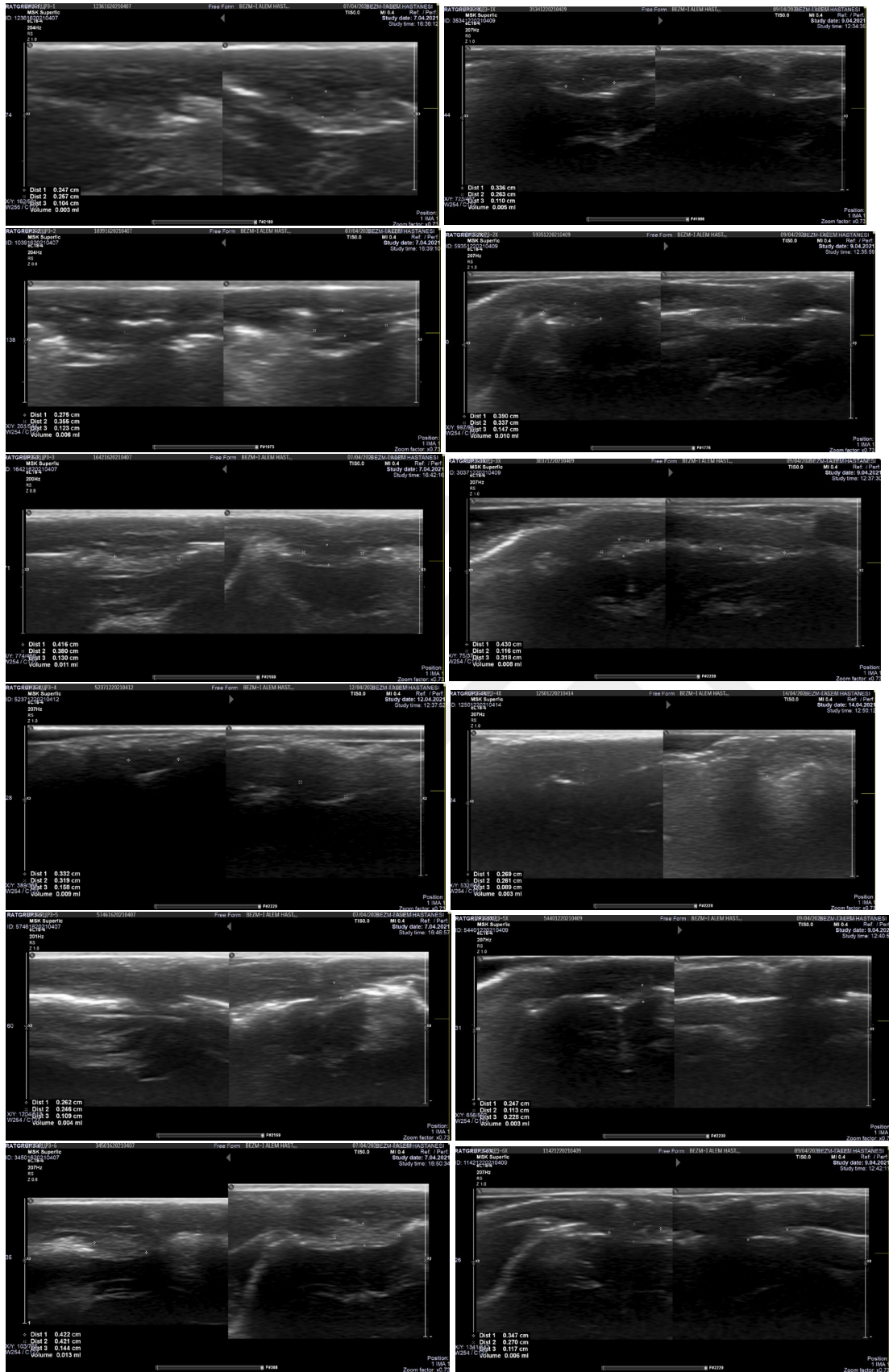
Kalvaryal defekt lojundaki hematoma boyutunun değerlendirilmesi pron pozisyonda lineer prob ile gri skala görüntülerinden alınan transvers ve longitudinal görüntülerde yapılmıştır. Ultrasonografik incelemede Philips Epiq 5 tarayıcı ve 22-2 MHz frekansa sahip lineer dizilimli yüksek rezolüsyonlu transducer kullanılmıştır (Philips Healthcare, Best, Hollanda). Operasyon sahası komşuluğunda, cilt altı yağ dokusuna göre hipoekoik olarak izlenen alandan anteroposterior, transvers ve kraniokaudal ekseninde elde edilen ölçümler ile hacim hesaplanmıştır.



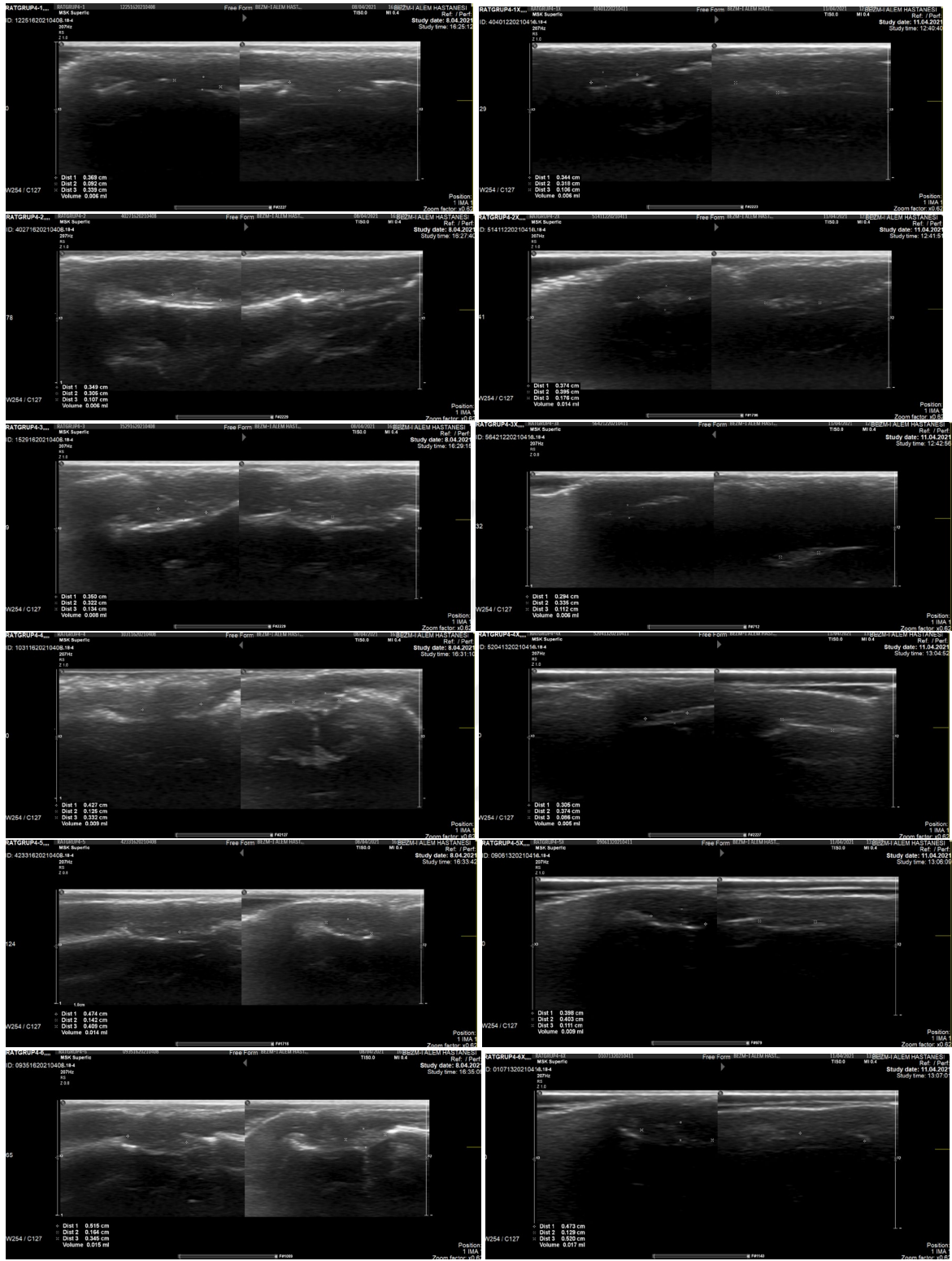
Şekil 3.7: 1. grup - Post-op 1. ve post-op 3. gündeki USG görüntüleri. (Sol taraf post-op 1. güne sağ taraf post-op 3. güne aittir.)



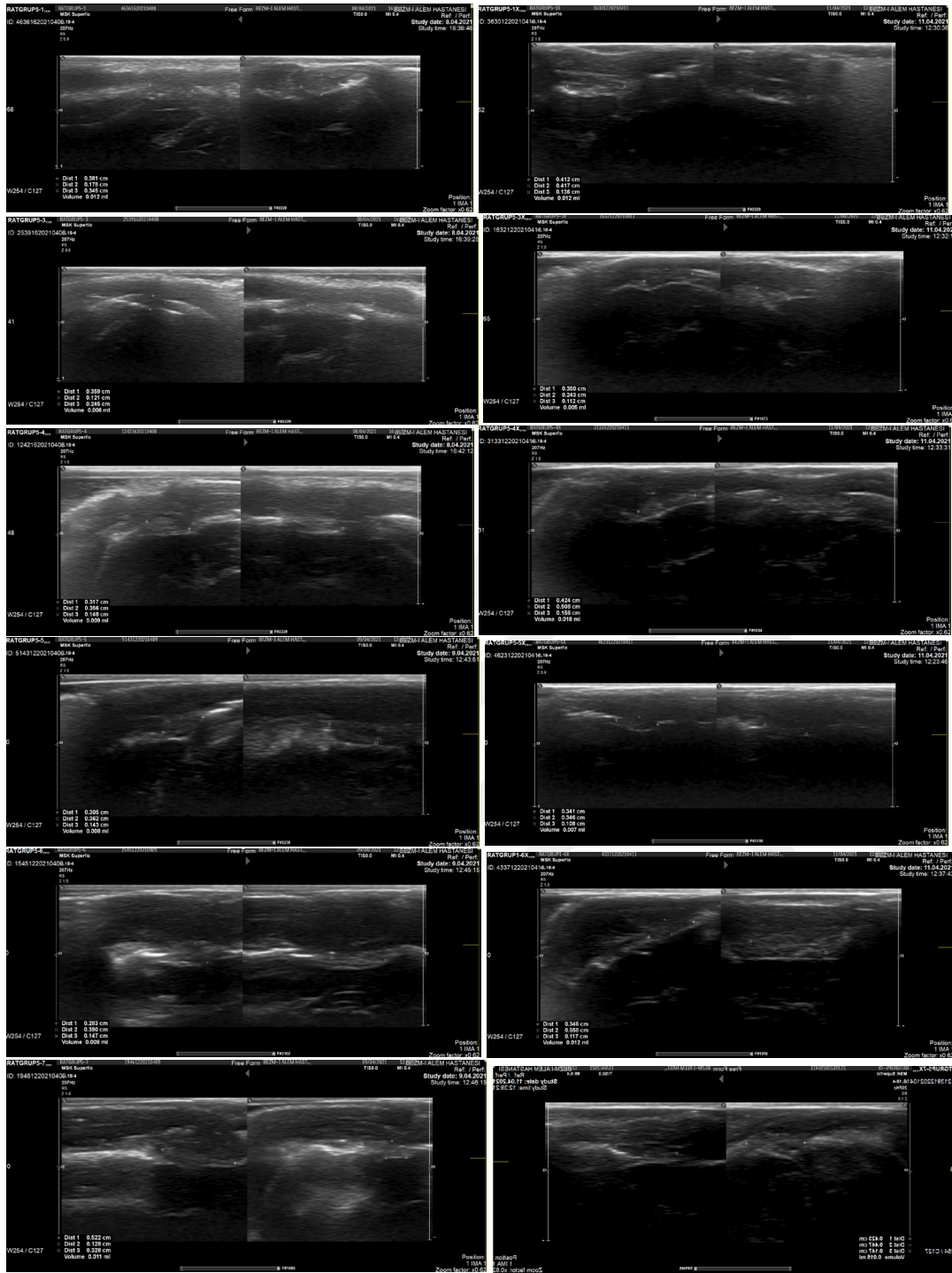
Şekil 3.8: 2. grup - Post-op 1. ve post-op 3. gündeki USG görüntüleri. (Sol taraf post-op 1. güne sağ taraf post-op 3. güne aittir.)



Şekil 3.9: 3. grup - Post-op 1. ve post-op 3. gündeki USG görüntüleri. (Sol taraf post-op 1. güne sağ taraf post-op 3. güne aittir.)



Şekil 3.10: 4. grup - Post-op 1. ve post-op 3. gündeki USG görüntüleri. (Sol taraf post-op 1. güne sağ taraf post-op 3. güne aittir.)



Şekil 3.11: 5. grup - Post-op 1. ve post-op 3. gündeki USG görüntüleri. (Sol taraf post-op 1. güne sağ taraf post-op 3. güne aittir.)

Grup 1	Post-op 1 (ml)	Post-op 3(ml)		Grup 2	Post-op 1	Post-op 3
	0,02	0,006			0,121	0,009
	0,008	0,007			0,052	0,018
	0,013	0,009			0,049	0,006
	0,008	0,012			0,005	0,009
	0,011	0,008			0,015	0,007
	0,027	0,012			0,009	0,005
Grup 3	Post-op 1	Post-op 3		Grup 4	Post-op 1	Post-op 3
	0,003	0,005			0,006	0,006
	0,006	0,01			0,006	0,014
	0,011	0,008			0,008	0,006
	0,009	0,003			0,009	0,005
	0,004	0,003			0,014	0,009
	0,013	0,006			0,015	0,017
		Grup 5	Post-op 1	Post-op 3		
			0,012	0,012		
			0,006	0,005		
			0,009	0,018		
			0,008	0,007		
			0,009	0,007		
			0,011	0,015		

Tablo 3.3: Kalvaryal defekt bölgesindeki postoperatif 1. ve 3. günde USG ile ölçülen hematom miktarı

Sıçanlar postoperatif 28 gün takip edilmiş ve 28. günün sonunda intraperitoneal sodyum pentobarbital enjeksiyonu (200mg/kg) yapılarak sakrifiye edilmiştir.

Her iki parietal kemik, frontal ve oksipital kemikler bir bütün halinde olmak üzere eksize edilmiştir. Hemen ardından steril gazlı bezlerle sarılarak formaldehit solüsyonu (%10 neutral buffered formalin) içeren kaplara konularak ve +4°C'de mikrotomografi(mikroCT) analizi yapılana kadar bekletilmiştir⁷¹. MikroCT analiz işlemi İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp

Fakóltesi, Tıbbi ve Endüstriyel Tasarım Laboratuvarı'nda (TETlab) yapılmıştır .



Şekil 3.12: Merkezinde sirküler defekti bulunduran dörtgen şekilli kemik dokusunu çıkarmak amacıyla kullanılan mikrotestre.

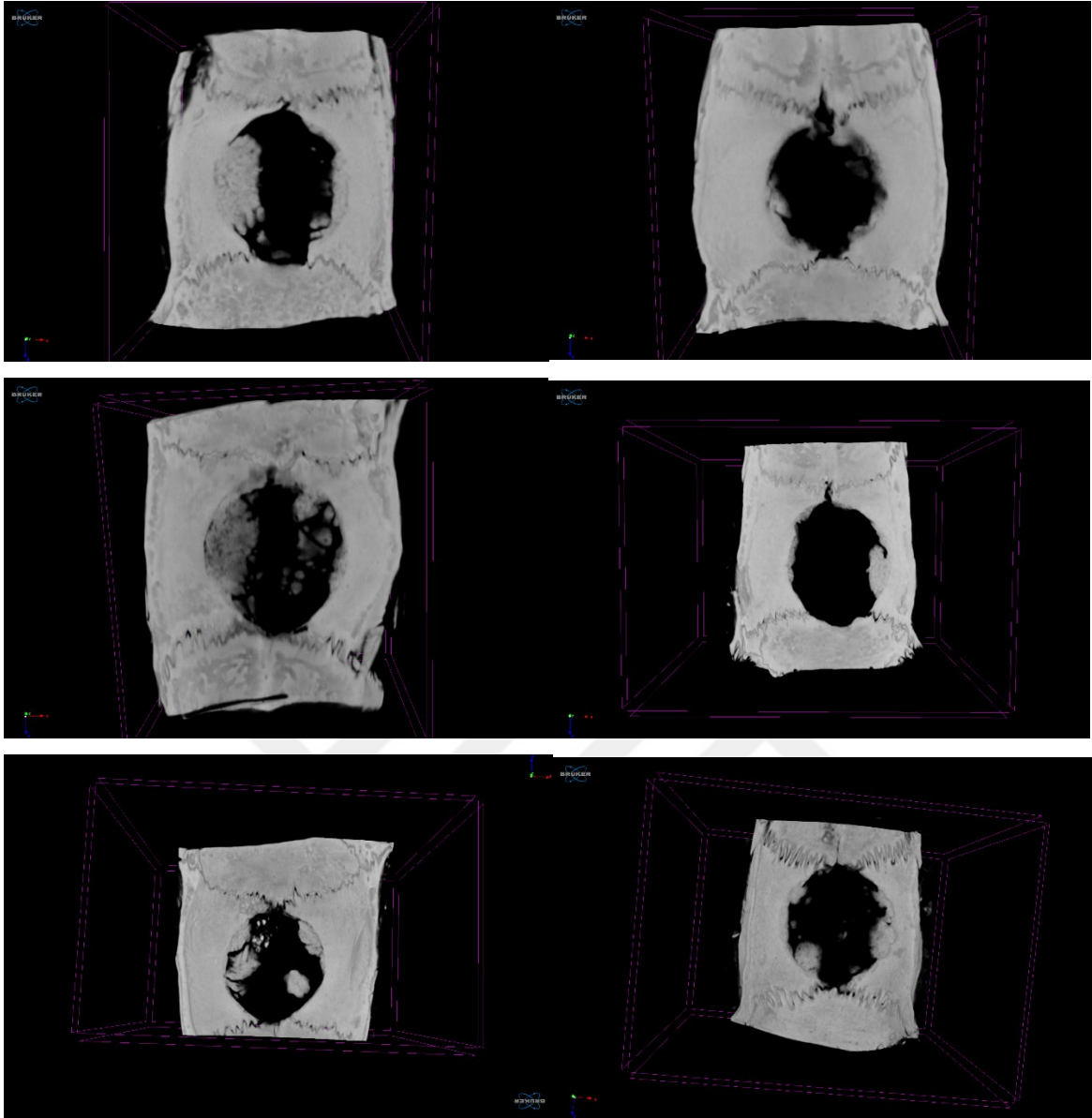


Şekil 3.13: Postoperatif 28. günde radyolojik inceleme amacıyla oluşturulan defektin merkezde olduğu eksize edilmiş kemik dokusu

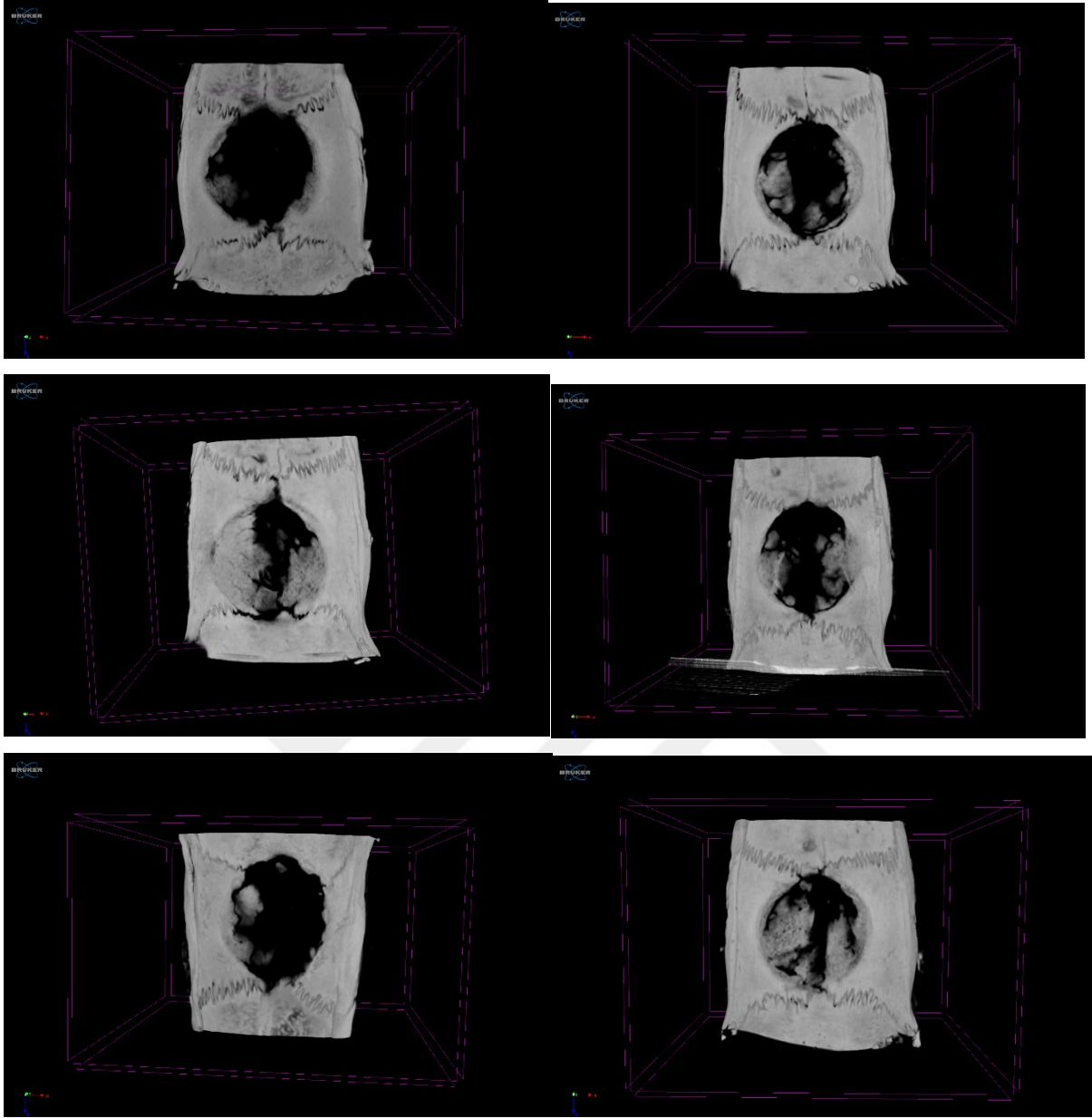
Elde edilen veriler:

MikroCT: Total volüm (TV), Kemik volümü(BV), Kemik yüzeyi (BS), Kemik volümü oranı (BV/TV), Kemik yüzeyi dansitesi (BS/TV), Spesifik kemik yüzeyi (BS/BV), Yapısal model indeksi (SMI), Trabekül sayısı (Tb.N), Trabekül kalınlığı (Tb.Th), Trabeküler ayırım (Tb.Sp), Trabekül kalınlığının standart deviasyonu (Tb.Th.SD), Trabeküler ayırımın standart deviasyonu (Tb.Sp.SD), 3 boyutlu görüntü açısından değerlendirilmiştir.

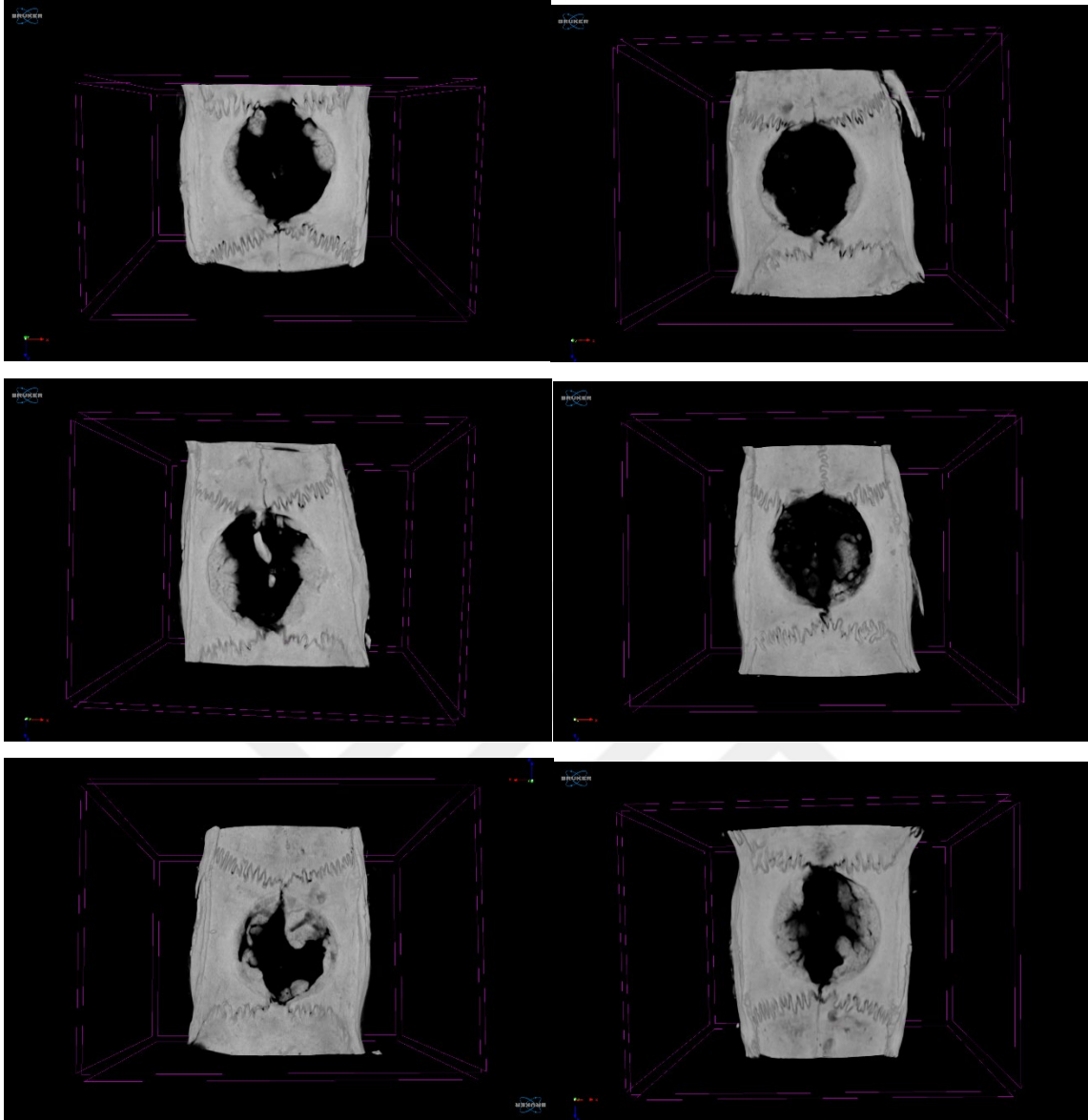
Yukarıda yer alan parametreler literatürdeki mevcut çalışmalar incelendiğinde yeni kemik oluşumu ve kemik iyileşmesini değerlendirmek amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır^{70,73,}



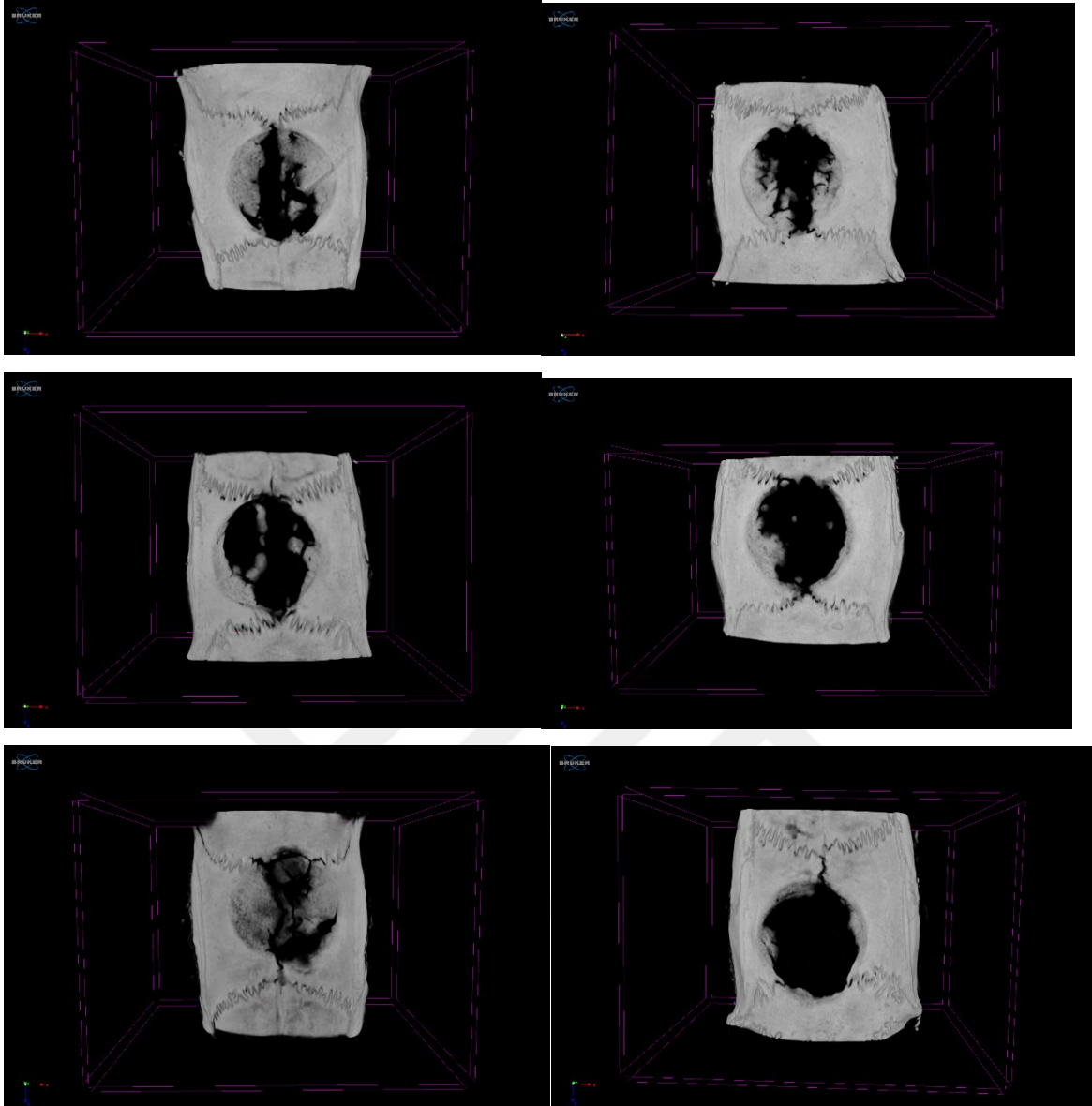
Şekil 3.14 1.Grubun μ BT analizleri. (Resimler soldan sağa doğru sırayla 1-2, 3-4, 5-6 nolu sıçanlara ait yeni kemik dokusu gelişimini göstermektedir)



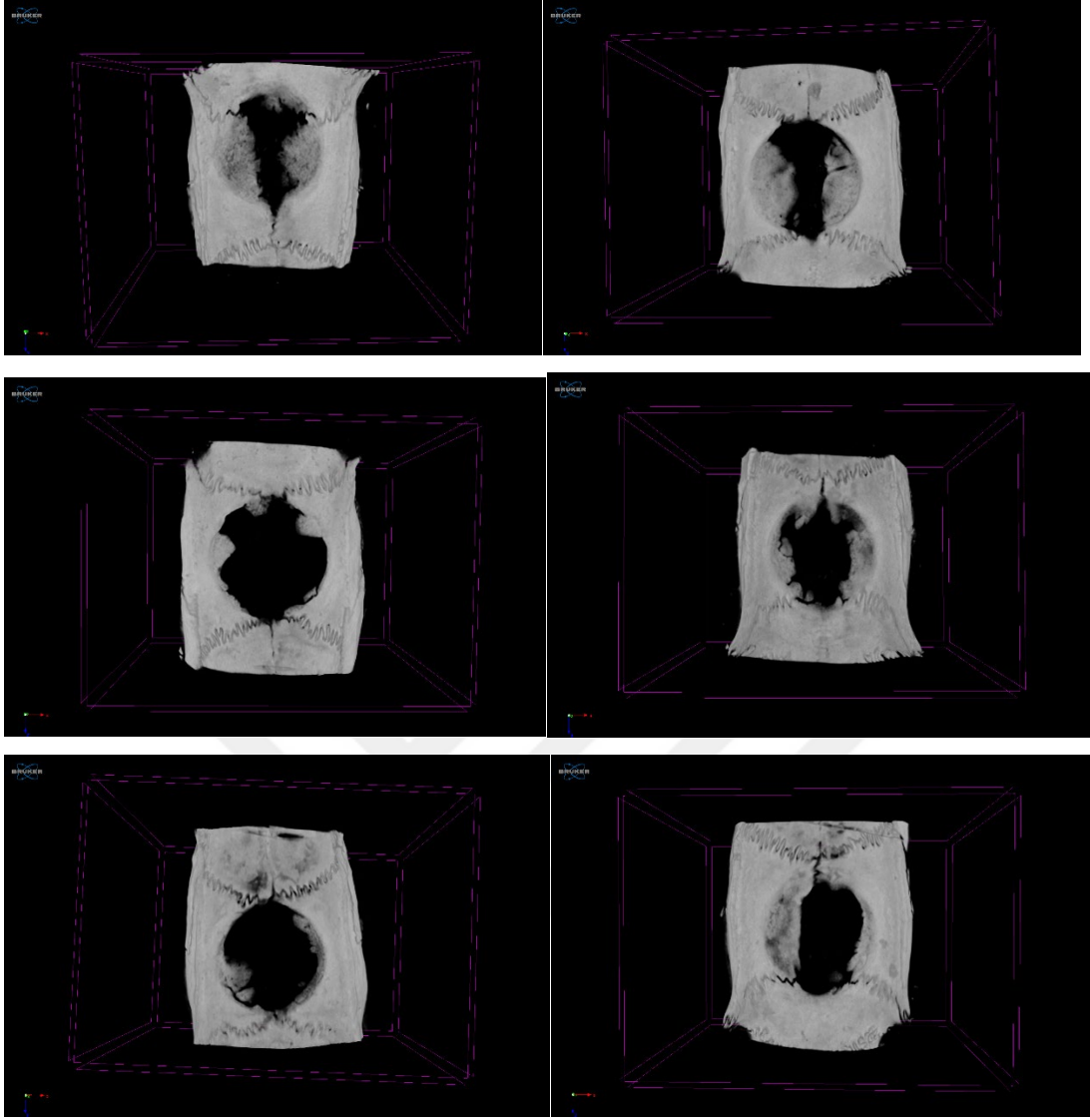
Şekil 3.15: 2.Grubun μ BT analizleri. (Resimler soldan sağa doğru sırayla 1-2, 3-4, 5-6 nolu sıçanlara ait yeni kemik dokusu gelişimini göstermektedir)



Şekil 3.16: 3.Grubun μ BT analizleri. (Resimler soldan sağa doğru sırayla 1-2, 3-4, 5-6 nolu sıçanlara ait yeni kemik dokusu gelişimini göstermektedir)



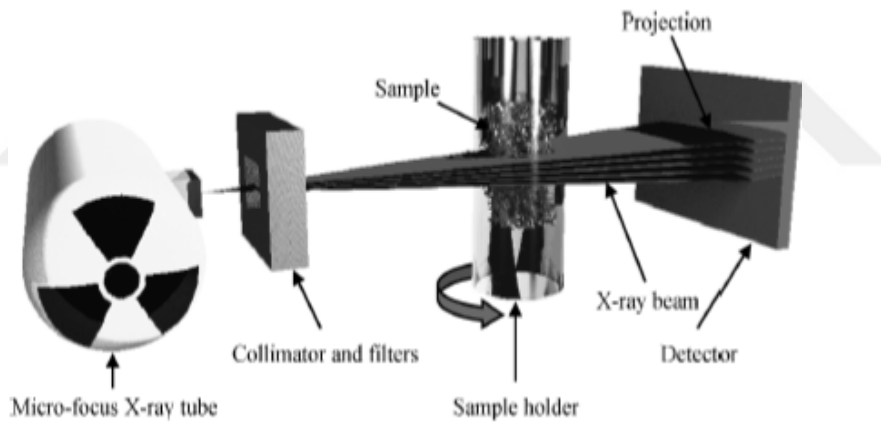
Şekil 3.17: 4.Grubun μ BT analizleri. (Resimler soldan sağa doğru sırayla 1-2, 3-4, 5-6 nolu sıçanlara ait yeni kemik dokusu gelişimini göstermektedir)



Şekil 3.18: 5.Grubun μ BT analizleri. (Resimler soldan sağa doğru sırayla 1-2, 3-4, 5-6 nolu sıçanlara ait yeni kemik dokusu gelişimini göstermektedir)

3.3 Mikro-BT'ye Genel Bir Bakış

Son yıllarda, hayvan ve insan örneklerinde trabeküler ve kortikal kemik morfolojisini değerlendirmek için yüksek çözünürlüklü mikro bilgisayarlı tomografi (μ BT) görüntülemenin kullanımı son derece artmıştır. Yakın zamana kadar, kantitatif histolojik teknikler, trabeküler ve kortikal kemik yapısını değerlendirmek için standarttı. Histolojik analizler, kemiğin yeniden şekillenmesinin selülaritesi ve dinamik indeksleri hakkında kendine özgü bilgiler sağlamasına rağmen, kemik mikromimarisinin değerlendirilmesine ilişkin sınırlamaları vardır, çünkü yapısal parametreler birkaç 2D kesitin stereolojik analizinden türetilir, genellikle alttaki yapının tabakalı olduğu varsayılır⁷⁵. Karşılaştırıldığında, μ BT gibi yüksek çözünürlüklü 3D görüntüleme teknikleri, stereolojik modellere dayanmadan doğrudan kemik mikromimarisini ölçer.



Şekil 3.19: Standart bir masaüstü μ BT tarayıcının anahtar parçaları ve çalışma prensipleri.

Bir mikrofokal X-ışınları tüpü hizalanmış ve enerji spektrumunu daraltmak için filtrelenmiş X-ışınlarını yayar. Işınlardan objeyi geçer ve 2D yük bağımlı alet tarafından kaydedilir. Tam bir tarama farklı rotasyonlarda projeksiyonları içerir.¹¹⁸

İlk olarak 1980'lerin sonlarında Feldkamp ve meslektaşları tarafından tanıtılan μ BT, artık farelerde ve diğer küçük hayvan modellerinde ex vivo kemik morfolojisi ve mikromimarisinin değerlendirilmesi için "altın standart" haline geldi. μ BT, numunenin malzeme yoğunluğunun uzamsal dağılımını karakterize eden bir 3D temsilini yeniden oluşturmak için çoklu görüş açılarından elde edilen X-ışını zayıflama verilerini kullanır. Şu anda kullanılabilir olan μ BT tarayıcıları birkaç mikrometre kadar küçük izotropik voksel büyüklüğünü tarayabilir. Bu

büyüklik fare trabekülü gibi 30 ile 50 mikrometre genişliğindeki yapıları araştırmak için yeterlidir⁷⁶.

μ BT'nin kesinliğini ölçmek amacıyla insan ve hayvanlardaki geleneksel 2D histomorfometri ölçümleriyle μ BT nin kıyaslandığı çalışmalar yapılmıştır^{77-81,82-86}. Bu çalışmaların sonucunda μ BT'nin 2D ve 3D morfolojik ölçümlerinin 2D histomorfometrinin sonuçlarıyla oldukça korele olduğu görülmüştür. Örneğin Müller ve ark.nın yaptığı insan iliak biyopsi değerlendirmelerinin her iki metot için oldukça korele olduğu ve düşük yüzdede farklar gösterdiği görülmüştür⁸³. Görüntü çözünürlüğü ve kemiği yumuşak dokudan segmente edecek eşik değeri bu kıyaslamaları etkileyecektir. Bundan dolayı bazı çalışmalarda μ BT'nin trabeküler kalınlığı histomorfolojik ölçümlere göre yüksek çıkardığı bildirilmiştir. Bu gözlem çeşitli faktörlerden kaynaklanabilir. Bu faktörler sırası ile şunlardır: trabeküler büyüklüğe göre yetersiz çözünürlüklü μ BT görüntüleri, μ BT'de direkt 3D metodlarına karşı 2D histomorfometride trabeküler kalınlığın tahmini için plaka modelin kullanılması, kötü eşik değeri seçilmesi ve 3D μ BT trabeküler kalınlık ölçümlerinin trabeküler kesişme (intersection) içermesi (bu durum sadece trabeküler destekleri (strut) içeren ölçümlere göre trabeküler kalınlık değerlerini arttırma eğilimindedir⁸⁵.) Ancak her iki teknik arasındaki yüksek korelasyon μ -BT'nin iskelet morfolojisini değerlendirmek için kullanılmasının oldukça mantıklı olduğunu göstermektedir.

μ BT'nin eksiz edilmiş örneklerde kemik kütlesinin ve morfolojisinin ölçümü amacıyla kullanılmasının çok sayıda avantajları vardır: Trabeküler kalınlık ve ayrılma gibi trabekül morfolojisinin standart histolojik değerlendirmelerde olduğu gibi 2D stereolojik modellerden gelen değerler üzerinden çıkarılması yerine direkt 3D ölçümüne olanak tanır⁸⁷⁻⁸⁹, 2D histolojisi ile kıyaslandığında oldukça büyük bir ilgi alanı hesabı yapılabilir, dekalsifiye edilmemiş kemik örnekleri kullanılarak yapılan histomorfometrik parametre kullanan tipik histolojik analizler yerine ölçümler oldukça hızlı yapılabilir ve μ BT taraması ile kemik morfolojisi analizi destrüktif değildir böylece örnekler histolojik veya mekanik test gibi farklı analizlerde kullanılabilir. Son olarak μ BT kemikte hidroksiapatit standardına göre X-ray attenuasyonu ile kıyaslayarak kemik mineralizasyonunun değerini verebilir ancak bu masaüstü polikromatik X-ışınları kaynağının kısıtlamalarına dikkat edilerek yapılmalıdır⁹⁰. μ BT taramasıyla elde edilmiş voksal temelli mineral dansite datası ile birlikte yüksek çözünürlüklü kemik morfolojisi, mekanik davranış tahmini için mikro-sınırlı element (mikro-finite element) (μ FE) modeli geliştirmek amacıyla kullanılabilir⁹¹.

Kemik morfolojisini kantifiye etmek amacıyla μ BT kullanan ilk çalışma osteoartrit ginea pig modelindeki subkondral kemik değişikliklerinin incelenmesidir⁹². İlk çalışmadan beri μ BT, büyüme ve gelişme analizleri dahil geniş spektrumda kemik kütlesi ve morfolojisi⁹³, çeşitli fare türünde iskelet fenotipleme⁹⁴⁻⁹⁶, genetik olarak değiştirilmiş fare⁹⁷⁻⁹⁹ ve postmenopozal osteoporoz^{80,81,96,100} ile renal osteodistrofi¹⁰¹ gibi çeşitli hayvan hastalık durumları model çalışmasında kullanılmaktadır. Ayrıca μ BT çeşitli farmakolojik girişimleri^{80,102} ve mekanik yükleme ile boşaltma işlemlerini¹⁰³ değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Dahası μ BT kemik iyileşmesini değerlendirmek amacıyla kortikal kemikteki mikroçatlakları¹⁰⁴ ve 3D vasküler mimari¹⁰⁵ ile artiküler kıkırdak morfolojisi ve kompozisyonunu¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ değerlendirmek amacıyla kontrast kombinasyonu ile kullanılmaktadır.

Kısaltma	Deęişken	Tanım	Standart birim
TV	Total hacim	İlgilenilen tüm bölgenin hacmi	mm ³
BV	Kemik hacmi	Kemik olarak segmente bölgenin hacmi	mm ³
BS	Kemik yüzeyi	Segmente kemik bölgesinin yüzey alanı	mm ²
BV/TV	Kemik hacmi kesri (Kemik volümü oranı)	Segmente kemik hacminin ilgili tüm bölgenin hacmine oranı	%
BS/TV	Kemik yüzeyi dansitesi	Segmente kemik yüzeyinin tüm ilgili bölgenin hacmine oranı	mm ² /mm ³
BS/BV	Spesifik kemik yüzeyi	Segmente kemik yüzeyinin segmente kemik hacmine oranı	mm ² /mm ³
Conn.D	Konnektivite dansitesi	TV tarafından normalleştirilmiş trabeküllerin	1/mm ³

		konnektivite derecesinin bir ölçüsü	
SMI	Yapısal model indeksi	Trabekül yapısının bir indikatörü	1/mm
Tb.N	Trabeküler sayı	Bir birimlik uzunluktaki ortalama trabekül sayısı	mm
Tb.Th	Trabeküler kalınlık	Ortalama trabeküler kalınlık	mm
Tb.Sp	Trabeküler seperasyon	Trabeküller arası ortalama uzaklık	mm
Tb.Th.SD	Trabeküler kalınlığın standart sapması	Trabeküler kalınlığının homojenitesinin ölçüsü	mm
Tb.Sp.SD	Trabeküler seperasyonunun standart sapması	Trabeküler uzaklığının homojenitesinin ölçüsü	mm
DA	Anizotrop derecesi	1=izotropik, >1 anizotropik	-
MIL	Ortalama kesi uzunluğu	Yapısal anizotropitenin ölçüsü	-

Tablo 3.4: Trabeküler kemik mikromimarisinin 3D sonuçlarının tanımı

4.BULGULAR

4.1 İstatistiksel analiz

Verilerin analizinde SPSS 22 programı kullanılmıştır. Normal dağılım testi olarak Shapiro Wilk testi kullanılmıştır. Analizlerde One Way ANOVA, Paired-t testi kullanılmıştır. $p<0.05$ değeri önemli kabul edilmiştir.

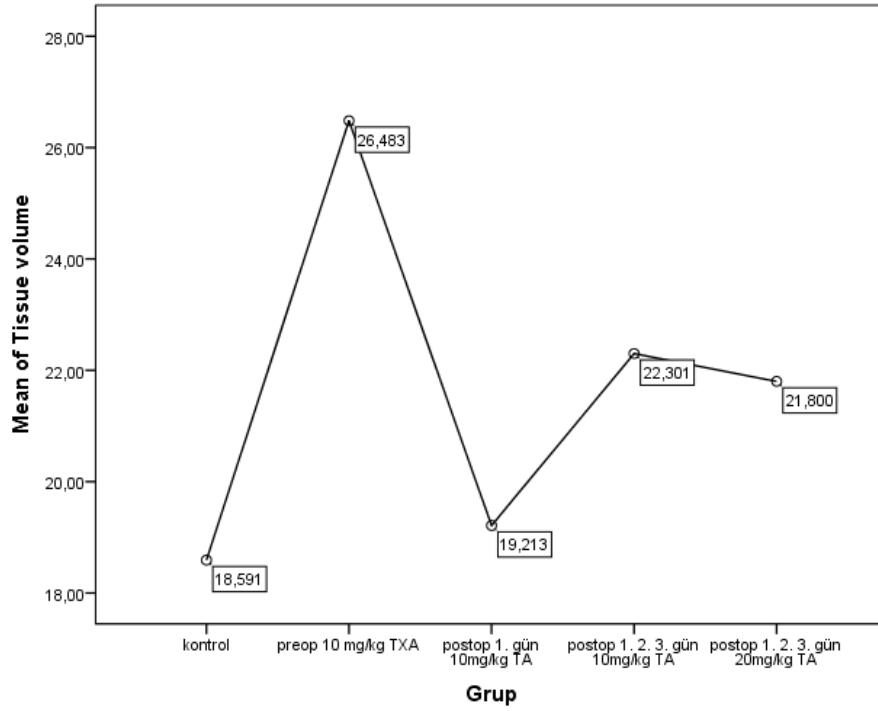
4.2 Bulgular

Tedavi gruplarına göre kemik dokusu ölçümlerinden tissue volume (doku volümü), bone volume (kemik volümü), percent bone volume (kemik volümü yüzdesi), bone surface (kemik yüzeyi) karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılığın olmadığı bulunmuştur (tablo 1). Kontrol grubu referans alınarak hesaplanan her bir ölçüm için etki büyüklüğü değerleri hesaplanmıştır. Tissue volume ve bone volume değerlerine preoperatif 10 mg/kg TXA müdahalesinin etkisinin orta etkili olduğu bulunmuştur (tablo 4.1).

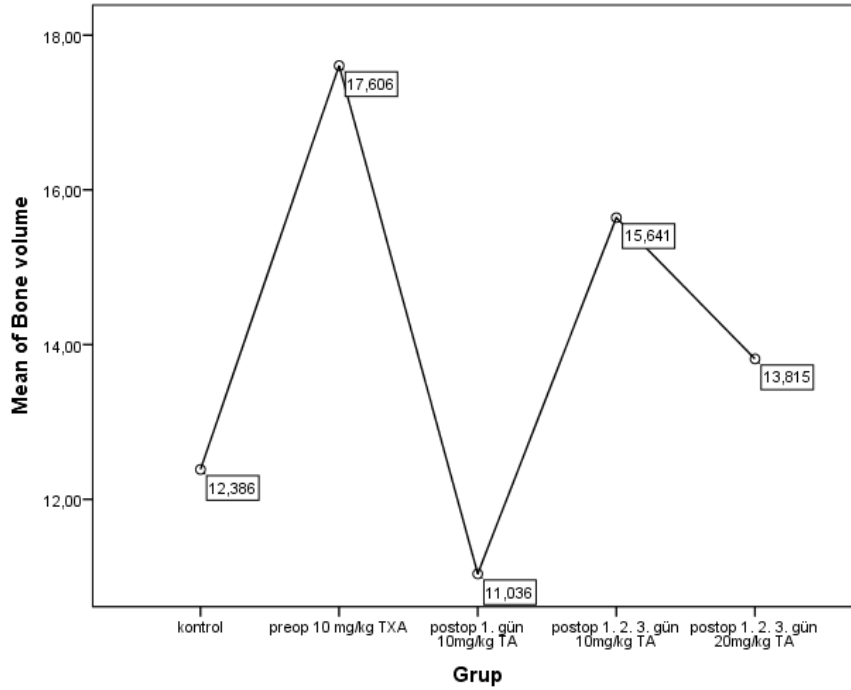
Tablo 4.1: Tedavi grubuna göre ölçümlerin karşılaştırılması

Grup		Tissue volume	Bone volume	Percent bone volume	Bone surface
Kontrol	Mean	18,59	12,39	67,99	114,70
	Std. Deviation	4,19	1,82	8,68	23,47
	Median	18,56	11,93	66,63	107,23
Preoperatif 10 mg/kg TXA	Mean	26,48	17,61	70,12	147,38
	Std. Deviation	18,03	11,03	11,09	83,17
	Median	24,88	14,88	70,80	135,09
E.S.		0.600	0.660	0.239	0.534
Postoperatif 1. gün 10mg/kg TXA	Mean	19,21	11,04	66,61	110,14
	Std. Deviation	12,68	3,42	21,09	54,83
	Median	15,71	10,50	66,02	99,08
E.S.		0.065	0.492	0.066	0.108
Postoperatif 1. 2. 3. gün 10mg/kg TXA	Mean	22,30	15,64	71,78	123,71
	Std. Deviation	10,64	6,44	8,22	46,89
	Median	18,86	14,42	74,57	104,97
E.S.		0.458	0.686	0.483	0.243
Postoperatif 1. 2. 3. gün 20mg/kg TXA	Mean	21,80	13,82	68,68	122,30
	Std. Deviation	10,96	4,72	15,49	47,37
	Median	19,37	14,56	70,03	111,04
E.S.		0.386	0.399	0.078	0.203
p		0.808	0.420	0.972	0.795

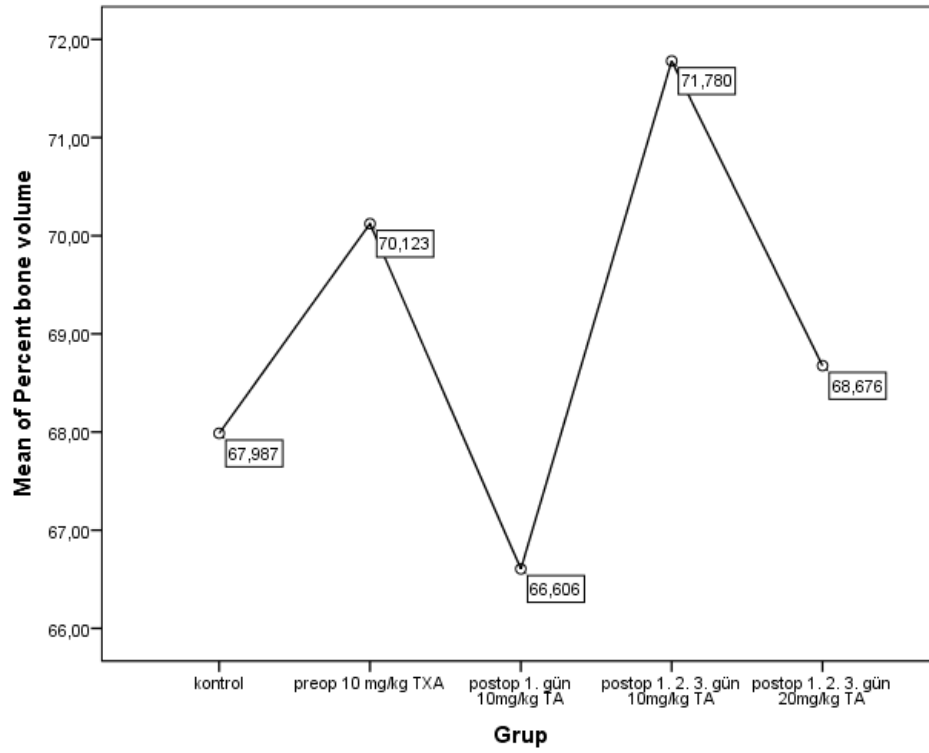
Tissue volume, bone volume, percent bone volume, bone surface ölçümlerine ait değerlerin gruplara göre ortalama değerlerine ait grafikler aşağıda verilmiştir.



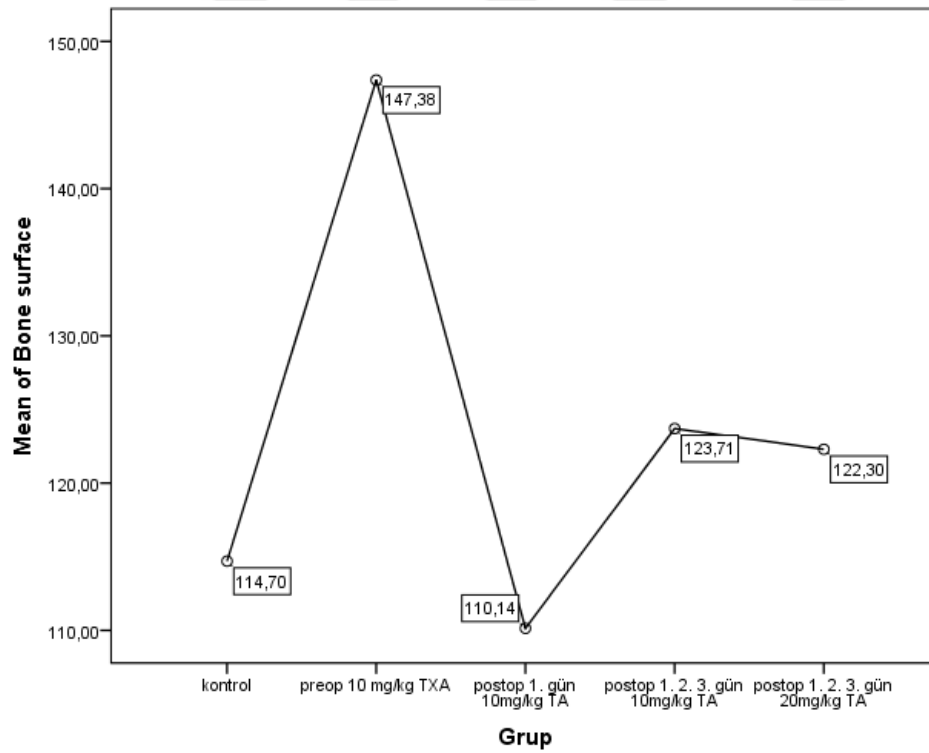
Şekil 4.1 Gruplara göre doku volümü (tissue volume)



Şekil 4.2: Gruplara göre kemik volümü (bone volume)



Şekil 4.3: Gruplara göre kemik volümü yüzdesi (percent bone volume)

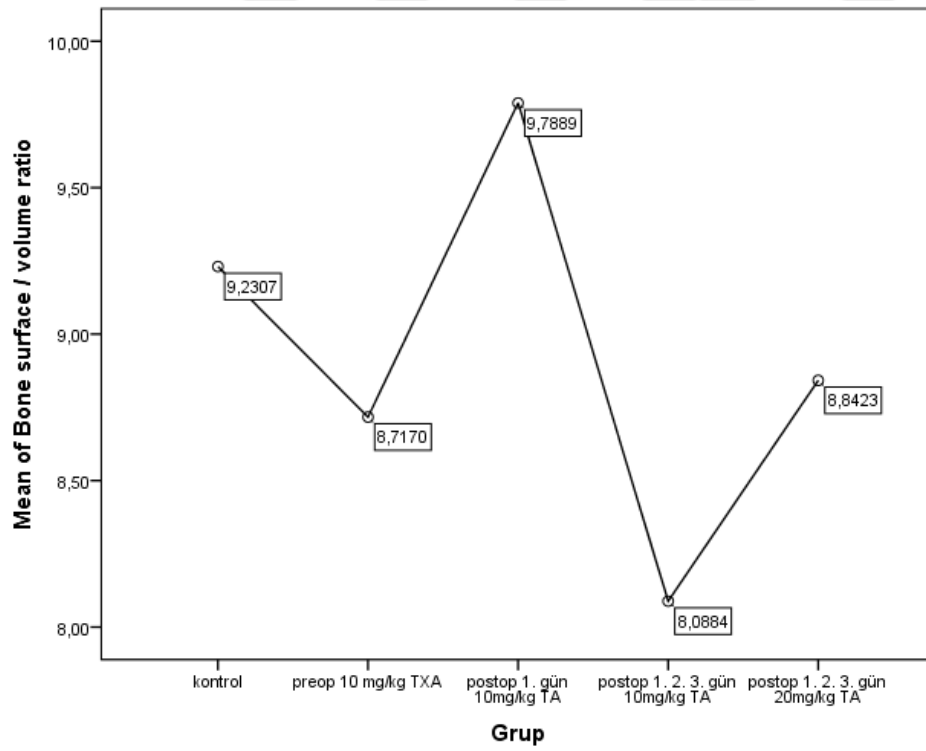


Şekil 4.4 Gruplara göre kemik yüzeyi (bone surface)

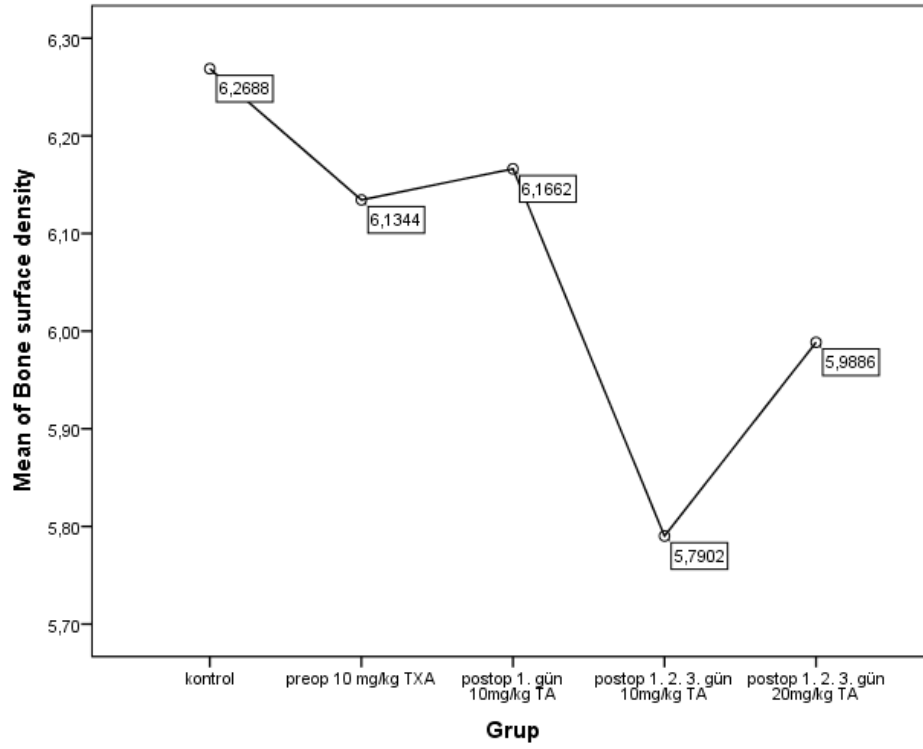
Tedavi gruplarına göre doku, kemik ölçümlerinden Bone surface / volume ratio (kemik yüzeyi/hacim oranı), Bone surface density (kemik yüzeyi dansitesi), Trabecular thickness (trabeküler kalınlık), Trabecular separation (trabeküler ayırım) ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılığın olmadığı bulunmuştur (tablo 2). Kontrol grubu referans alınarak hesaplanan her bir ölçüm için etki büyüklüğü değerleri hesaplanmıştır. Bone surface / volume ratio değerine postoperatif 1. 2. 3. gün 10mg/kg TXA müdahalesinin etkisinin çok büyük boyutta olduğu bulunmuştur (tablo 4.2).

Tablo 4.2: Tedavi grubuna göre ölçümlerin karşılaştırması

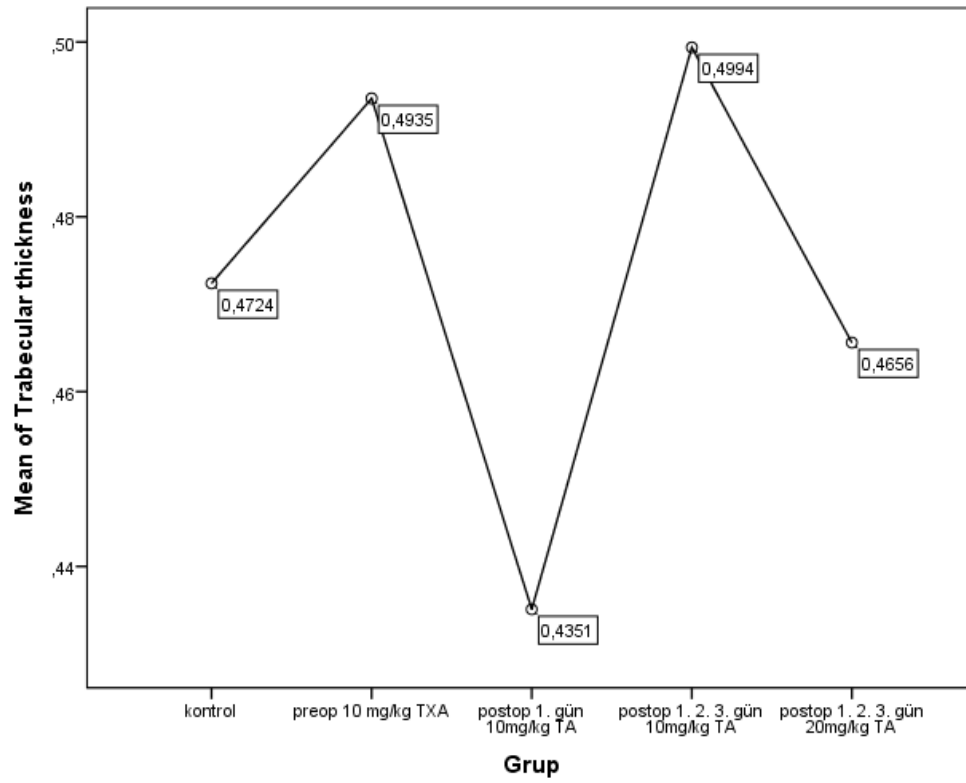
Grup			Bone surface /Bone volume ratio	surface density	Trabecular thickness	Trabecular separation
Kontrol	Mean		9,23	6,27	0,47	0,17
	Std. Deviation		0,96	0,93	0,04	0,03
	Median		9,13	6,57	0,47	0,16
Preoperatif 10 mg/kg TXA	Mean		8,72	6,13	0,49	0,18
	Std. Deviation		1,01	1,38	0,11	0,06
	Median		9,08	5,74	0,45	0,15
	E.S.		0.517	0.118	0.241	0.210
Postoperatif 1. gün 10mg/kg TXA	Mean		9,79	6,17	0,44	0,16
	Std. Deviation		2,31	1,11	0,04	0,06
	Median		9,10	6,31	0,44	0,14
	E.S.		0.316	0.097	0.75	0.210
Postoperatif 1. 2. 3. gün 10mg/kg TXA	Mean		8,09	5,79	0,50	0,16
	Std. Deviation		0,93	0,87	0,07	0,03
	Median		7,79	5,57	0,51	0,14
	E.S.		1.20	0.533	0.526	0.333
Postoperatif 1. 2. 3. gün 20mg/kg TXA	Mean		8,84	5,99	0,47	0,16
	Std. Deviation		1,05	1,14	0,02	0,09
	Median		9,21	6,10	0,47	0,14
	E.S.		0.387	0.269	0,0	0.149
p			0.302	0.952	0.452	0.972



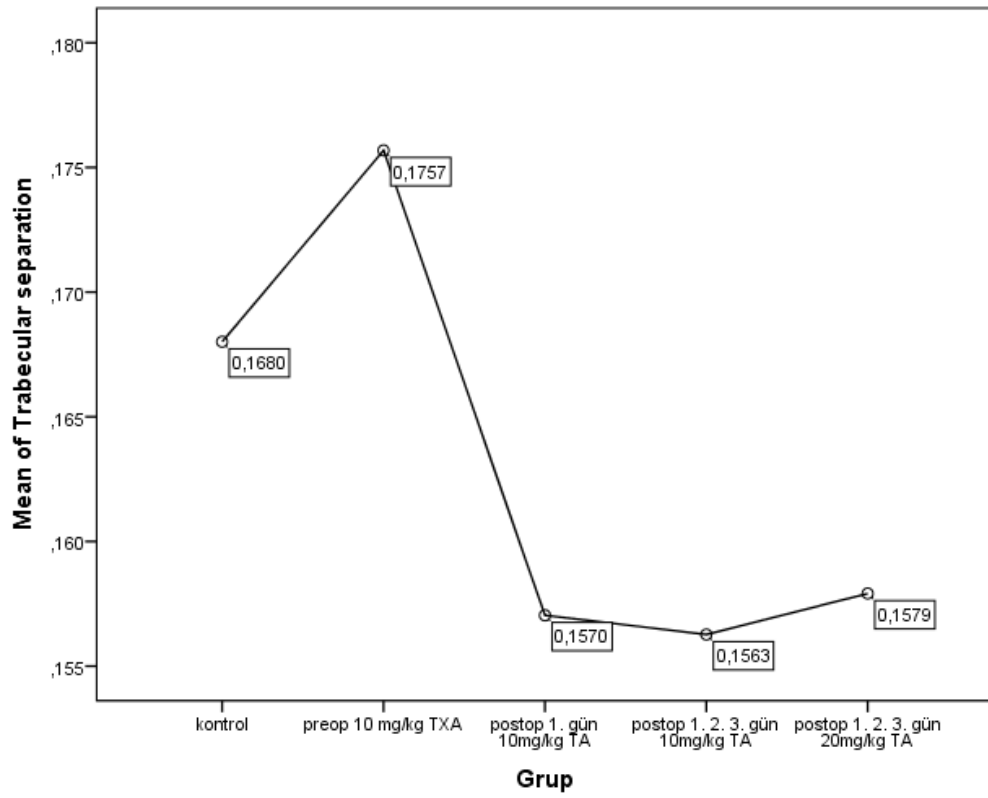
Şekil 4.5. Gruplara göre kemik yüzeyi/volumü (bone surface / volume) oranı



Şekil 4.6. Gruplara göre kemik yüzeyi dansitesi (bone surface density)



Şekil 4.7. Gruplara göre trabeküler kalınlık (trabecular thickness)

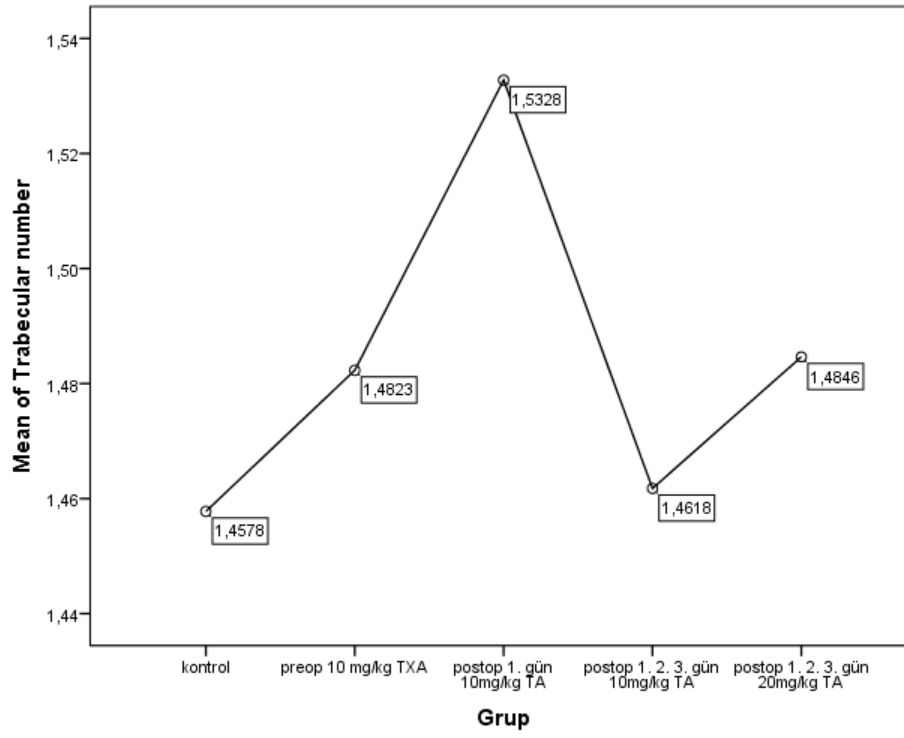


Şekil 4.8. Gruplara göre trabeküler ayırım (trabecular separation)

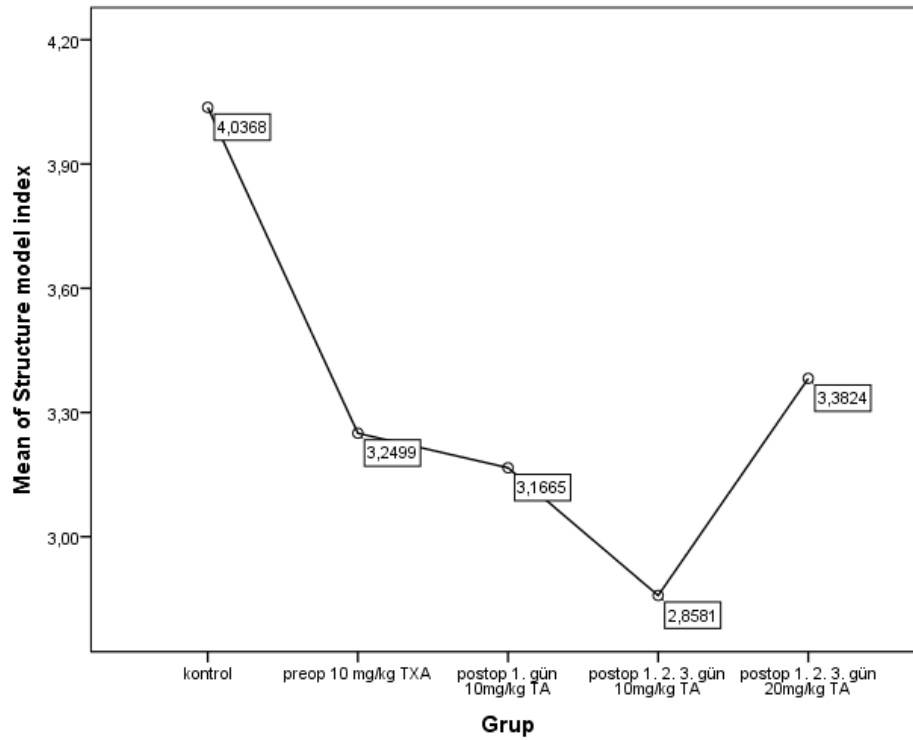
Tedavi gruplarına göre kemik dokusu ölçümlerinden trabecular number (trabekül sayısı), structure model index (yapısal model indeksi), connectivity (konnektivite), standard deviation of trabecular thickness (trabeküler kalınlığın standart sapması), standard deviation of trabecular separation (trabeküler ayırımın standart sapması) ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılığın olmadığı bulunmuştur (tablo 3). Kontrol grubu referans alınarak hesaplanan her bir ölçüm için etki büyüklüğü değerleri hesaplanmıştır. Structure model index değerine Postoperatif 1. 2. 3. gün 10mg/kg TA müdahalesinin etkisinin orta boyutta olduğu, connectivity değerine Preoperatif 10 mg/kg TXA tedavisinin etkisinin orta boyutta olduğu bulunmuştur (tablo 4.3).

Tablo 4.3. Tedavi grubuna göre ölçümlerin karşılaştırması

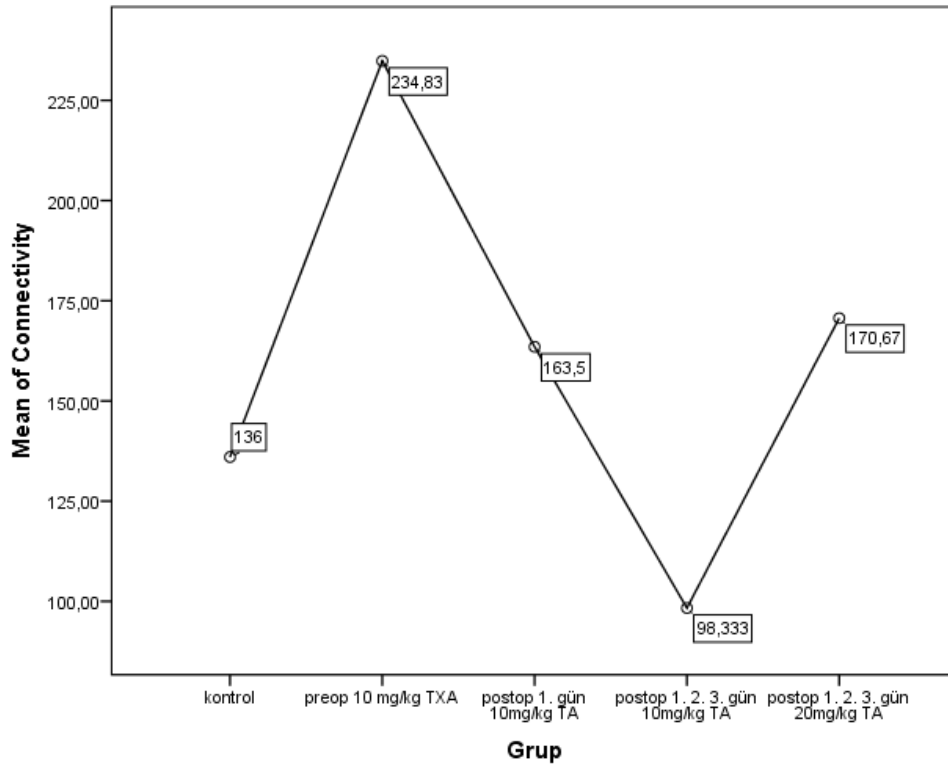
			Trabecular	Structure	Connectivity	Standard deviation of trabecular thickness	Standard deviation of trabecular separation
Grup			number	model index	y		
Kontrol	Mean		1,46	4,04	136,00	0,17	0,08
	Std.						
	Deviation		0,29	1,81	152,14	0,04	0,01
	Median		1,41	3,49	68,00	0,16	0,08
Preoperatif 10 mg/kg TXA	Mean		1,48	3,25	234,83	0,19	0,08
	Std.						
	Deviation		0,42	1,26	391,04	0,08	0,02
	Median		1,41	2,81	53,00	0,16	0,08
	E.S.		0.027	0.506	0.786	0.316	0
Postoperatif 1. gün 10mg/kg TA	Mean		1,53	3,17	163,50	0,15	0,09
	Std.						
	Deviation		0,46	1,94	359,51	0,03	0,05
	Median		1,63	2,52	17,00	0,15	0,07
	E.S.		0.104	0.463	0.587	0.565	0.277
postoperatif 1. 2. 3. gün 10mg/kg TA	Mean		1,46	2,86	98,33	0,18	0,08
	Std.						
	Deviation		0,26	1,31	170,16	0,04	0,02
	Median		1,49	2,28	40,00	0,18	0,08
	E.S.		0.108	0.746	0.600	0.25	0
postoperatif 1. 2. 3. gün 20mg/kg TA	Mean		1,48	3,38	170,67	0,17	0,07
	Std.						
	Deviation		0,37	1,39	241,37	0,03	0,05
	Median		1,51	2,96	28,50	0,17	0,06
	E.S.		0.030	0.408	0.839	0	0.277
	p		0.997	0.763	0.940	0.630	0.948



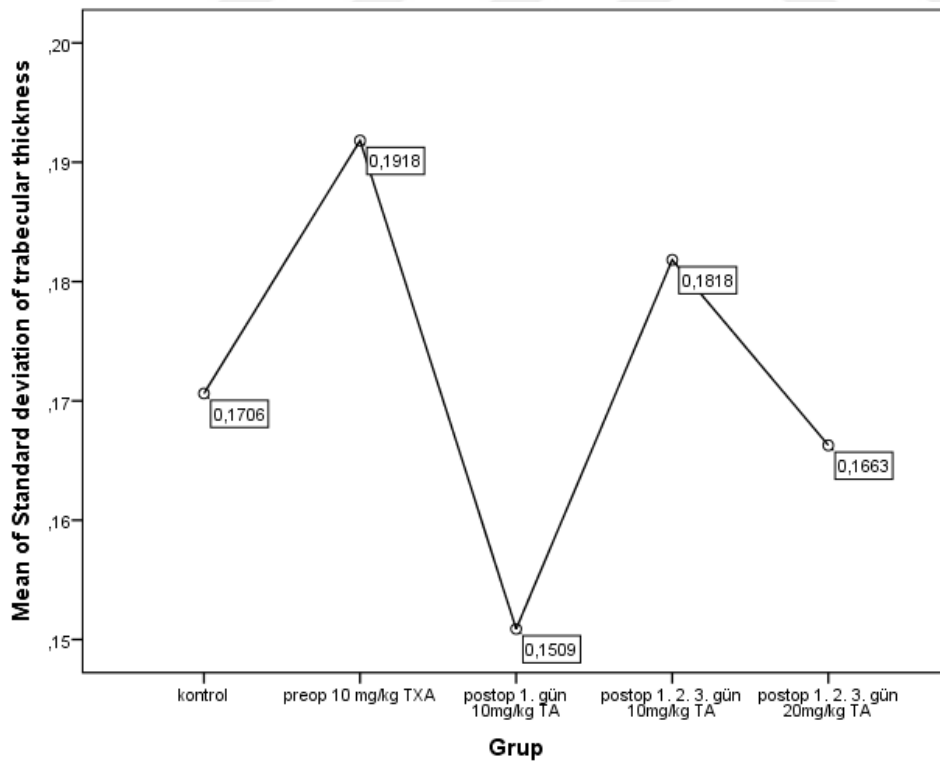
Şekil 4.9: Gruplara göre trabeküler sayı (trabecular number)



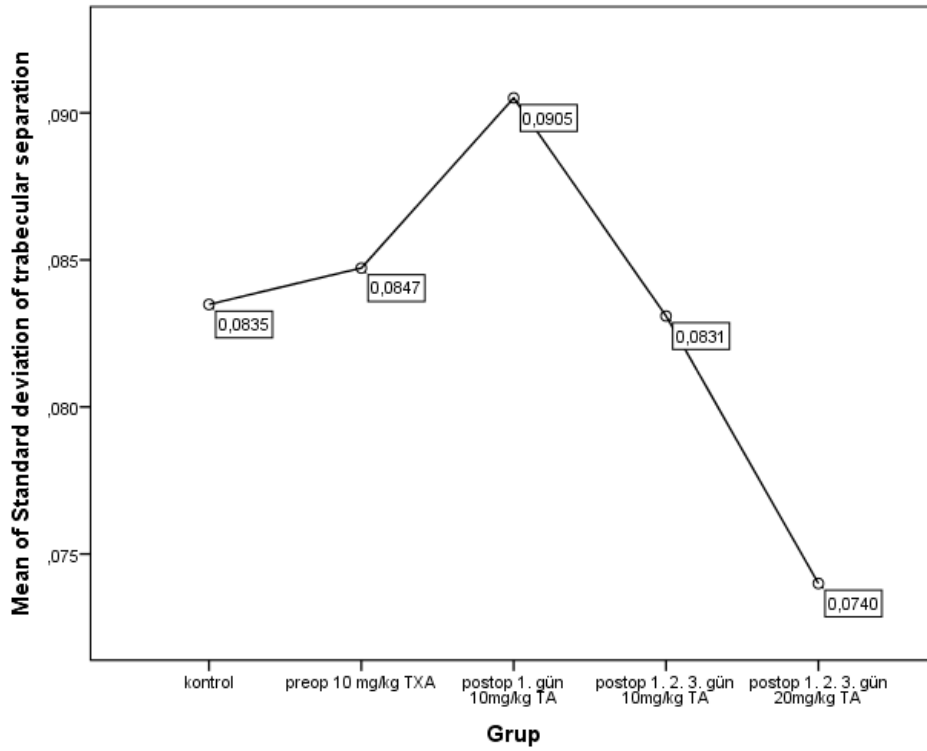
Şekil 4.10. Gruplara göre yapısal model indeksi (structure model index)



Şekil 4.11. Gruplara göre konnektivite (connectivity)



Şekil 4.12. Gruplara göre trabeküler kalınlığın standart deviasyonu (standard deviation of trabecular thickness)

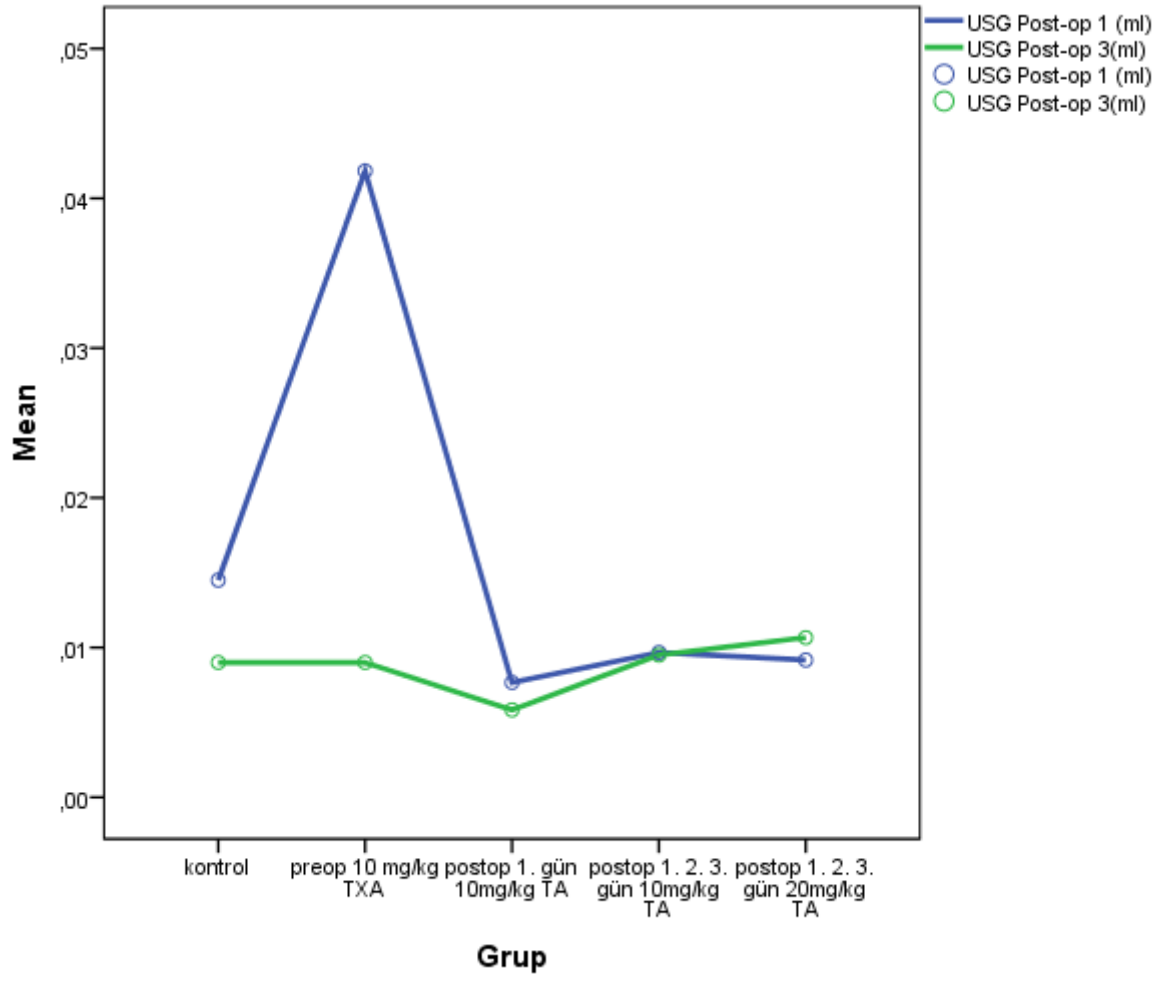


Şekil 4.13. Gruplara göre trabeküler ayırımın standart deviasyonu (standard deviation of trabecular separation)

Postoperatif birinci ve üçüncü günde yapılan USG ölçümleri, gruplar arasında ve her grup kendi içinde olacak şekilde karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında birinci ve üçüncü gün USG ölçümleri arasında istatistiksel olarak önemli farklılık olmadığı bulunmuştur. Gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında ise preoperatif 10 mg/kg TXA grubunda 1. ve 3. günde yapılan iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu bulunmuştur. Bu grupta birinci ve üçüncü gün arasında yapılan ölçümde önemli miktarda azalma meydana gelmiştir (tablo 4.4). Gruplara yapılan müdahalelerin etki büyüklüğüne bakıldığında çok küçük, küçük boyutta olduğu bulunmuştur.

Tablo 4.4. Gruplar arasında ve grup içinde USG ölçümlerinin karşılaştırılması

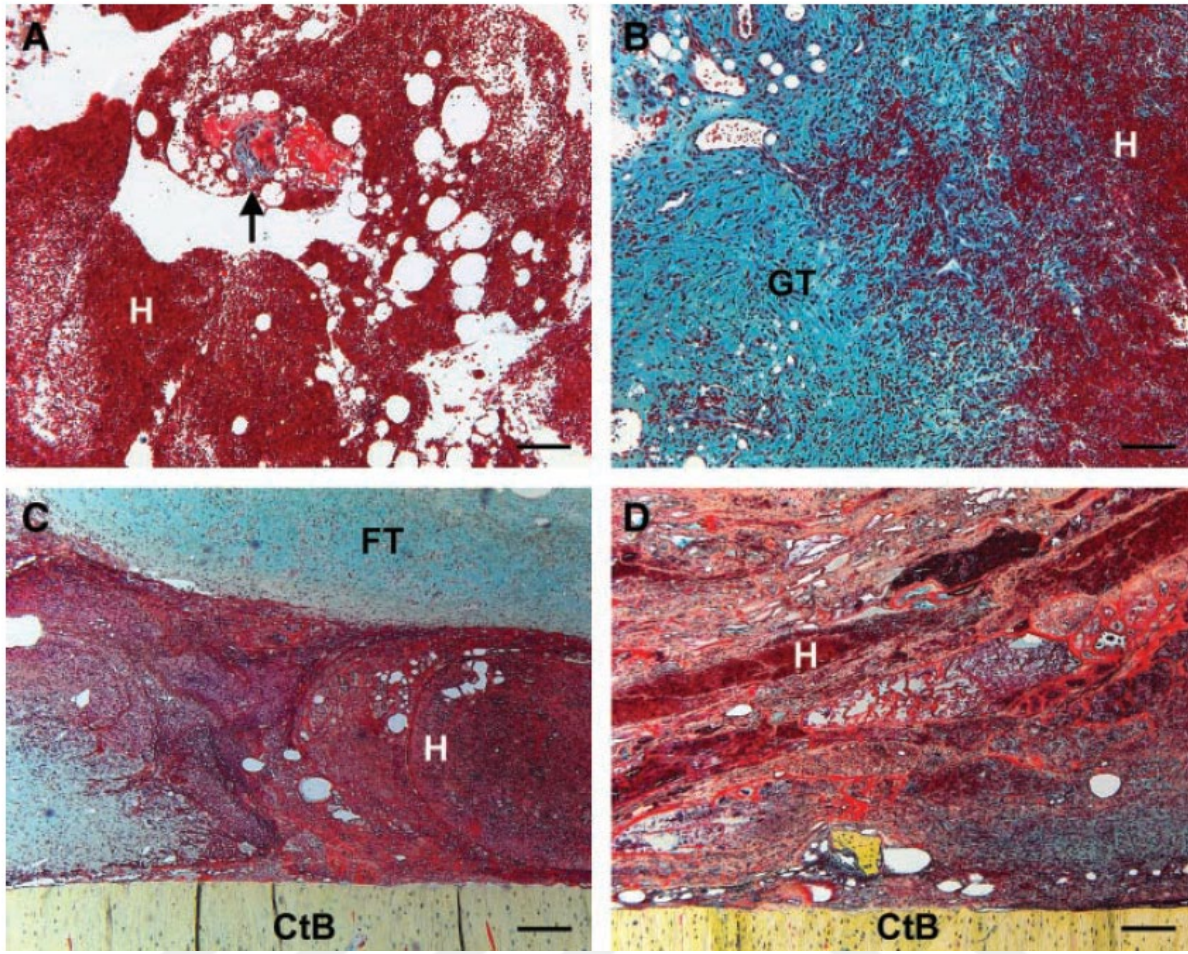
				USG Postoperatif	USG Postoperatif	p	E.S.
Grup				1 (ml)	3(ml)		
Kontrol	Mean			0,0145	0,0090		
	Std.			0,00756	0,00253	0.075	0.097
	Deviation						
	Median			0,0120	0,0085		
Preoperatif 10 mg/kg TXA	Mean			0,0418	0,0090		
	Std.			0,04376	0,00469	0.029	0.105
	Deviation						
	Median			0,0320	0,0080		
Postoperatif 1. gün 10mg/kg TXA	Mean			0,0077	0,0058		
	Std.			0,00398	0,00279	0.172	0.055
	Deviation						
	Median			0,0075	0,0055		
Postoperatif 1. 2. 3. gün 10mg/kg TXA	Mean			0,0097	0,0095		
	Std.			0,00393	0,00493	0.393	0.004
	Deviation						
	Median			0,0085	0,0075		
Postoperatif 1. 2. 3. gün 20mg/kg TA	Mean			0,0092	0,0107		
	Std.			0,00214	0,00516	0.342	0.037
	Deviation						
	Median			0,0090	0,0095		
p				0.189	0.359		



Şekil 4.14. Gruplara göre postoperatif birinci ve üçüncü gün USG ölçümleri

5.TARTIŞMA

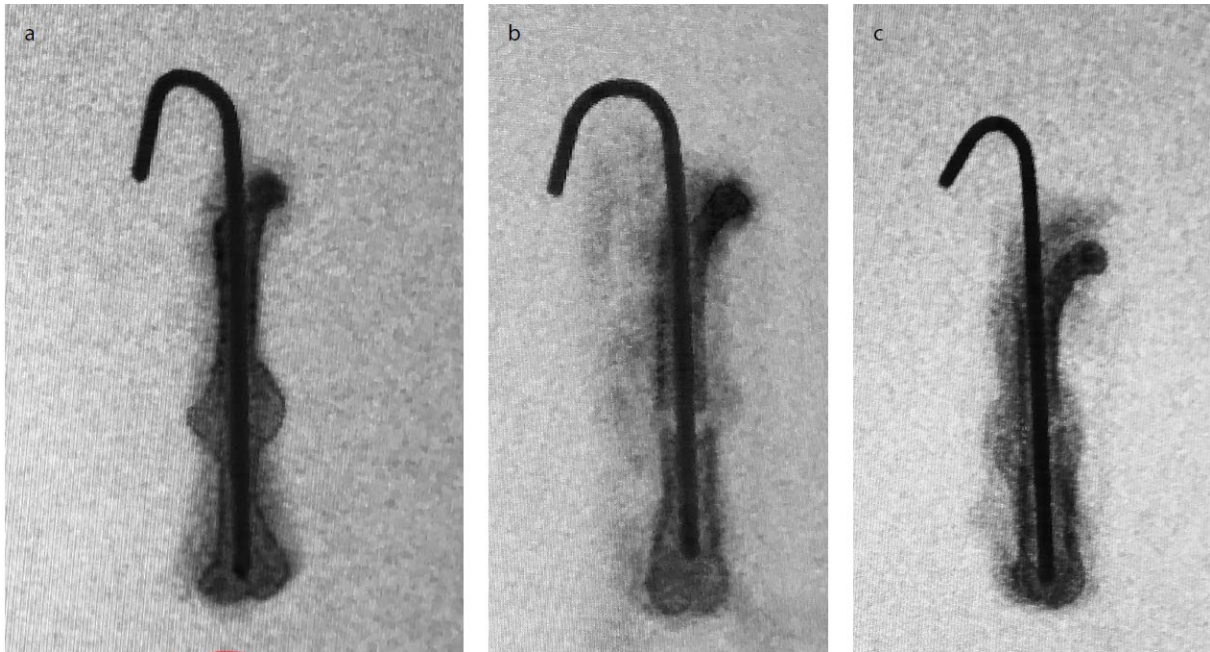
Fraktür iyileşmesi sitokinlere ve mezankimal hücrelerce zengin lokal hematoma bağlıdır¹⁰⁹. Her ne kadar iskelet sistemi ve immun sistem arasındaki yakın ilişki 1970’li yılların başından itibaren bilinse de hala araştırma konusu olmaya devam etmektedir. Kemik remodeling hücreleri ve immun hücreler arasındaki kompleks düzenleyici etkileşimler osteoimmunoloji teriminin doğmasına yol açmıştır. İmmun hücreler ve iskelet sistemi hücreleri çeşitli düzenleyici molekülleri, reseptörleri, sinyal moleküllerini, transkripsiyon faktörlerini ortak kullanırlar. Bu duruma daha da belirgin bir örnek makrofajların ve osteoklastların aynı progenitör hücreden gelişmesidir. İmmun hücreler iskelet hücrelerini çeşitli yollarla etkilemektedir. Örneğin RANKL eksprese eden aktive T hücreleri osteoklastojenezi artırır^{110,111,112}. Ayrıca Th17 hücreleri IL-17 sekresyonu aracılığıyla osteoklastojenik etki gösterir. Osteoklast formasyonu hücrelerin birbiriyle teması veya TGF-beta, IL-4 ve IL-10 aracılığıyla CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regülatör T hücreleri tarafından baskılanır. Bunun dışında, T hücre sitokinleri diferensiye osteoblastları etkileyebilir; bunların arasından IFN-gamma, IL-4 osteoblastlar için kemoatraktan rolüne sahiptir. Bu nedenle kemik homeostazı büyük oranda immun hücreler tarafından etkilenir¹¹³. Kolar ve ark. tarafından koyun osteotomi modeli üzerinde yapılan bir çalışmada minimal yumuşak doku travması ile oluşan fraktür hematomundan elde edilen selüler komponentler incelenmiş ve özellikle başlangıç safhasında fraktür hematomundaki immun hücre popülasyonlarının hızlıca değiştiği gözlemlenmiştir. Ayrıca periferik kan ve 6-72 saatler arasındaki fraktür hematomunun kompozisyonu karşılaştırılmış olup granülosit/monositlerin lenfositlere oranının fraktür hematomunda iki kat fazla olduğu görülmüştür. İmmünolojik mekanizmaların kemik iyileşmesindeki rolü önemli olmakla birlikte bu çalışmada bu mekanizmalar değerlendirilmemiştir.



Şekil 5.1: A. Stabil (A–C) ve instabil (D) osteotomi fiksasyon grubundaki küçükbaş hayvan kırığı hematomunu gösteren histolojik bölümlerin fotomikrografları. (A) Postoperatif 4. günde küçük granülasyon adacıklı hematoma (ok). (B) Cerrahiden 7 gün sonra gözlenen hematoma remnantları ile granülasyon dokusu. (C) Stabil fiksasyon grubunda Postoperatif 14. günde interkortikal olarak osteotomi boşluğunda hematoma kalıntıları. (D) Postoperatif 14. günde instabil fiksasyon grubunda hematomla dolu osteotomi boşluğu. Spesifik bölgeler sırasıyla şöyle isimlendirilmiştir: CtB, kortikal kemik; FT, fibröz doku; GT, granülasyon dokusu; H, hematoma. Movat Pentachrome boyama, ölçüm çubukları= 100 µm (A,B) ve 200 µm (C,D).³²

Sıçanlarda fraktüre bağlı hematoma uzaklaştırılmasının iyileşmeyi oldukça azalttığı görülmüştür³¹. Çevik ve ark. tarafından yapılan topikal ve sistemik traneksamik asidin sıçanlarda fraktür iyileşmesi üzerine etkisi konulu çalışmada⁶⁴ 48 erkek sıçanda standart, sağ taraflı, açık, diafizyel femoral kırık oluşturulmuş ve intramedullar Kirschner tel fiksasyonu uygulanmıştır. Sıçanlar topikal TXA (10mg/kg) grubu, sistemik TXA (10mg/kg) grubu ve kontrol grubu olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Kırık iyileşmeleri erken (2 hafta) ve geç (4 hafta) postoperatif sakrifikasyon sonrası histolojik ve radyografik olarak analiz edilmiştir.

Radyolojik olarak topikal TXA grubunda 2. ve 4. hafta sonunda kontrol ve sistemik TXA gruplarına göre daha fazla kemik iyileşmesi gözlenmiştir. Histolojik skorlar bütün gruplarda önemli ölçüde farklılık göstermiştir. Topikal TXA grubu kontrol grubuna göre daha iyi kemik iyileşmesi göstermiştir. Bu çalışmada kontrol grubunda histolojik ve radyolojik olarak sistemik TXA grubuna göre erken ve geç dönem fraktür iyileşmesinin daha iyi olduğu gözlenmiştir. Bu durumun fraktür hematoma oluşumunun inhibisyonu nedeniyle oluşması muhtemeldir. Yazarlar topikal TXA uygulamasının kırık hastalarında iyileşmeyi arttırabileceği ancak sistemik TXA uygulamasının iyileşmeyi olumsuz yönde etkileyebileceği sonucuna varmışlardır. Bu çalışmada postoperatif kanama ve hematoma hacminin ölçülememesi, fraktür iyileşmesinin mikrotomografi yerine direkt grafi ile değerlendirilmesi yazarlar tarafından çalışmanın kısıtlılıkları olarak değerlendirilmiştir.



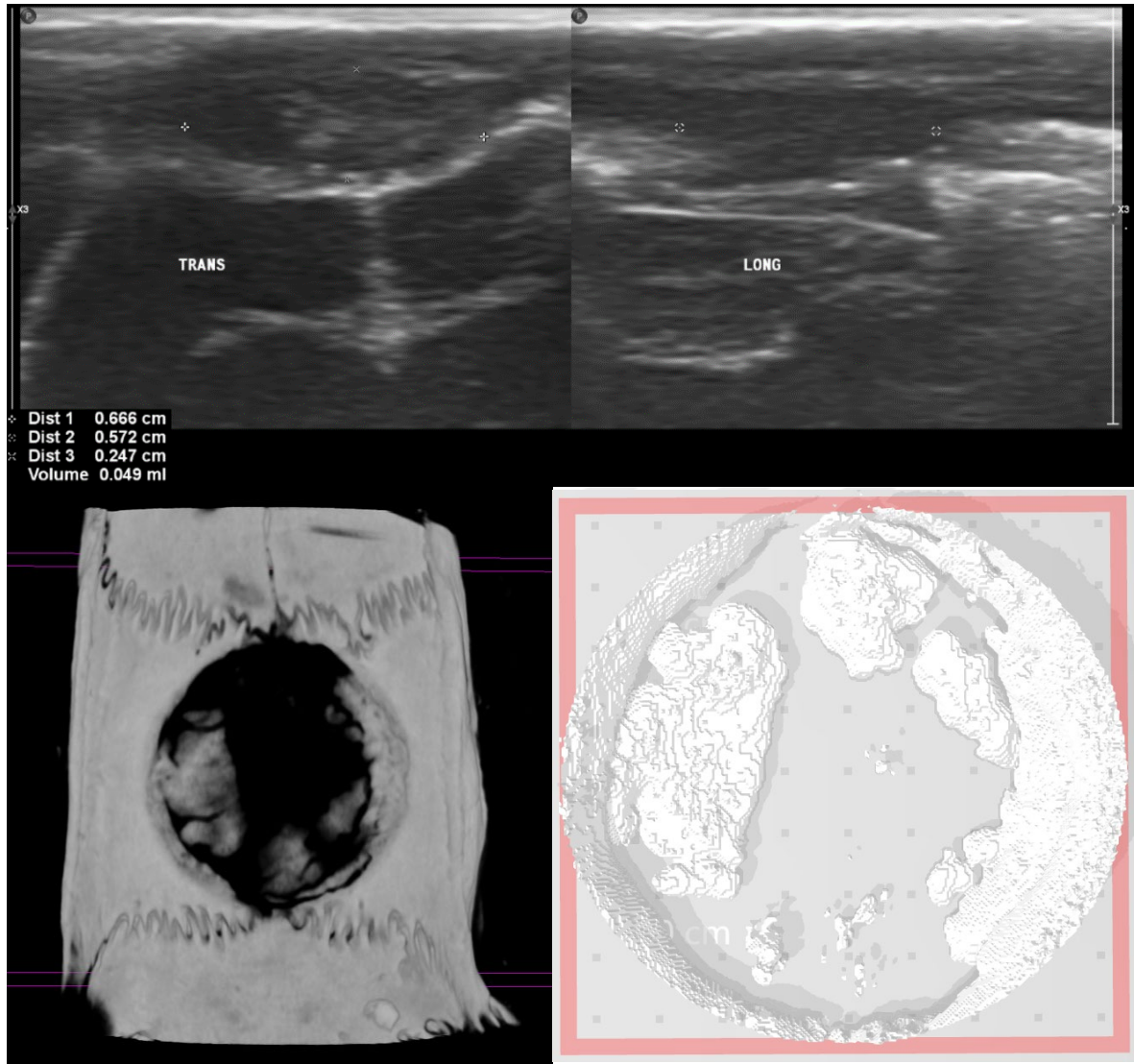
Şekil 5.2: (a) Topikal TXA grubunun postfraktür 4. haftadaki direkt grafisi. (b) Sistemik TXA grubunun postfraktür 4. haftadaki direkt grafisi. (c) Kontrol grubunun postfraktür 4. haftadaki direkt grafisi¹¹⁷

Çevik ve ark.nın endokondral kemikleşme ile oluşan femuru tercih ettiği bu çalışmadan farklı olarak kendi çalışmamızda intramembranöz kemikleşme ile oluşan kalvaryumu tercih ettik. Literatürde sıçan kalvaryumunda kemik gelişimini değerlendiren çok sayıda çalışma mevcuttur ancak traneksamik asit uygulamasının sıçanda kalvaryal kemik iyileşmesi üzerine etkisiyle ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. İnsanda cerrahi veya travma sonrası kemik iyileşmesi çok sayıda parametreden etkilenmektedir. Sıçandaki kemik iyileşmesi ile insandaki kemik iyileşmesi arasında çok sayıda farklılık bulunmaktadır. Son 35 yıldır sıçanda

kalvaryal kemik defekti oluşturularak yapılan çalışmalarda farklı kemik replasman materyallerinin etkinliğini belirlemek amaçlanmış ve bunların kemik otogreftleri veya birbirlerine karşı üstünlükleri veya zayıflıkları test edilmiştir. Bu çalışmalarda kullanılan materyaller ile kemik iyileşmesi ve yeni kemik oluşumu değerlendirilmeye çalışılmıştır⁵⁷. Bu değerlendirmeler yapılırken standart boyutta bir kemik defekti oluşturulmaya çalışılmış ve bu noktada ‘‘kritik boyutlu defekt’’ ifadesi literatüre girmiştir. Gosain ve ark. tarafından yapılan çalışmada ‘‘ Hayvan çalışmalarında oluşturulan kritik boyutlu defekt, çalışma boyunca iyileşmeyen boyuttaki defekt’’ ifadesi kullanılmıştır⁵⁷. Yine Gregory M. Cooper ve ark tarafından yapılan çalışmada kalvaryal kritik boyutlu kemik defekti çapı farede 5 mm ve üstü, sıçanda ise 8 mm ve üstü olarak kabul edilmiştir. Vajgel A. ve ark tarafından yapılan bir araştırmada ise 5 mm’den küçük kalvaryal defektlerin sıçanda standardizasyon için uygun olmadığı, 5 mm ve daha büyük defektlerin kritik boyutlu defekt olarak kullanılabileceği yönünde güçlü kanıtların olduğu belirtilmiştir⁵⁷. Literatürde kabul görmüş bu ve benzer çalışmalar^{54,63} ışığında kendi çalışmamızda defekt boyutunun 8 mm olduğu, sıçan kritik boyutlu kalvaryal kemik defekti modeli kullandık.

Hematomun kemik iyileşmesi üzerindeki etkileri bilindiğinden cerrahi sonrası oluşan hematoma miktarının traneksamik asidin farklı doz ve veriliş zamanlarından nasıl etkilendiğini değerlendirmek için Çevik ve ark.nın yaptığı çalışmadan farklı olarak postoperatif 1. ve 3. günde cerrahi alanda oluşan hematoma miktarını USG ile ölçtük. Preoperatif verilen TXA’nın hematoma miktarını azaltacağını, postoperatif verilen TXA’nın ise oluşan hematoma stabilize ederek ortamda normalden daha uzun süre kalmasını sağlayarak hematoma miktarını arttıracığını; bu şekilde yeni kemik gelişimini ve kemik iyileşmesini dolaylı yoldan da olsa arttıracığını düşündük. Ancak postoperatif 1. ve 3. gün yapılan USG ölçümlerinde de istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Yine Çevik ve ark. tüm gruplarda aynı doz (10 mg/kg) TXA miktarı kullanmışken kendi çalışmamızda farklı dozlarda TXA kullandık. Kemik iyileşme parametrelerinin daha objektif değerlendirilebilmesi amacıyla direkt grafi yerine mikro-BT’den yararlandık. Total volüm (TV), kemik volümü (BV), kemik yüzeyi (BS), kemik volümü oranı (BV/TV), kemik yüzeyi dansitesi (BS/TV), spesifik kemik yüzeyi (BS/BV), yapısal model indeksi (SMI), trabekül sayısı (Tb.N), trabekül kalınlığı (Tb.Th), trabeküler ayırım (Tb.Sp), trabekül kalınlığının standart deviasyonu (Tb.Th.SD), trabeküler ayırımın standart deviasyonu (Tb.Sp.SD) parametrelerini değerlendirdik ve 3 boyutlu görüntüler elde ettik. Ancak çalışmamızda değerlendirilen bu parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,005$). Çevik ve ark.nın yaptığı çalışmadan farklı olarak

çalışmamızda tüm sıçanlar postoperatif 28. günde sakrifiye edildi. Bu nedenle TXA'nın hematoma üzerinden erken dönem ve geç dönem iyileşme üzerinde oluşturduğu farklılıkları tespit edemedik.



Şekil 5.3: (Üst) Hematomun USG ile elde edilmiş görüntüleri. (Sol alt) Kemik iyileşme bölgesinin mikro-BT ile elde edilmiş görüntüsü. (Sağ alt) kemik iyileşme bölgesinin üç boyutlu görüntüsü

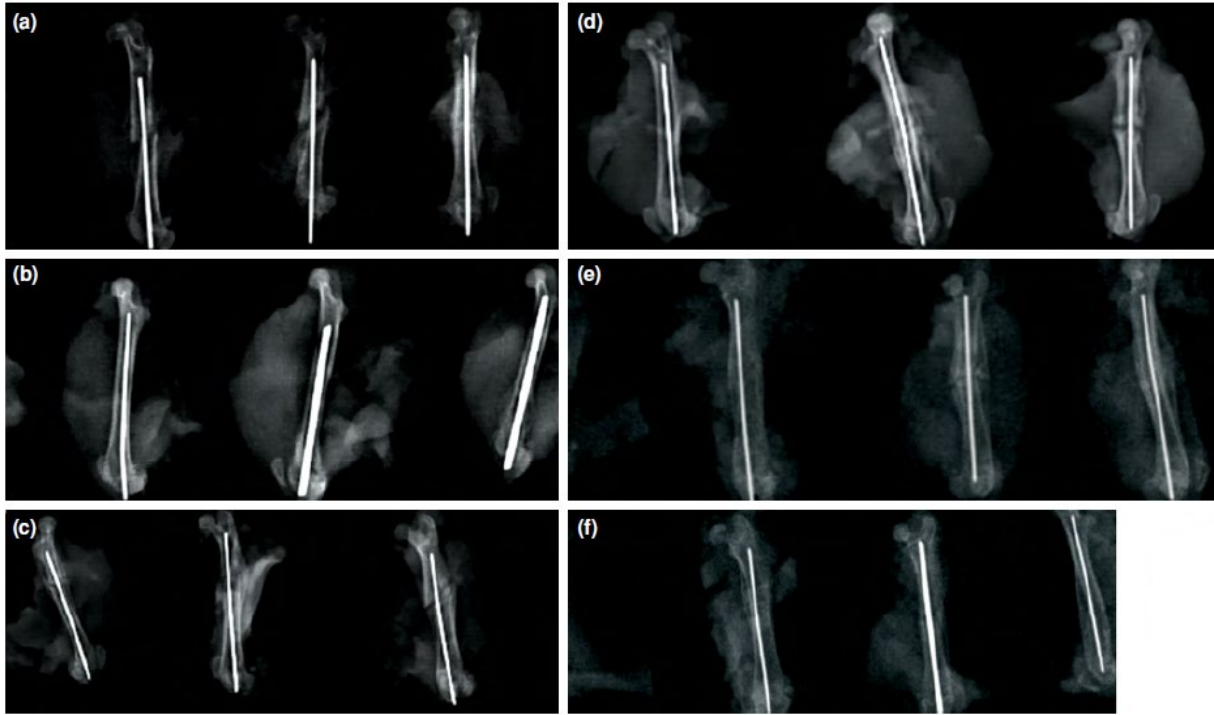
Fraktür iyileşmesi sırasında anjiyojenez ve osteojenez arasında güçlü bir korelasyon vardır³⁷. Yeterli ve hızlı iyileşme için fraktür alanına biyomateryallerin kan yolu ile transportu gereklidir ve hematoma kalla dönüşümü endokondral ve intramembranöz osifikasyon süreçlerini içerir. Dahası kondrosit farklılaşması ve mineralize olması damar yatağından yeteri beslenmeye bağlıdır³². Çalışmamızda bundan dolayı fraktür hematoma daha uzun süreli korunmasını sağlayarak kalvaryal defektlerde kemik iyileşme sürecini hızlandırmaya çalıştık.

Bu amaçla fibrin yapısının proteolitik aktiviteye daha uzun süreli dayanmasını sağlamak asıl hedefimiz oldu. Bu nedenle cerrahi operasyon sırasında kanamayı azaltmak amacı ile kullanılan anti fibrinolitik ajan olan traneksamik asidin bu amaçla kullanılabilirliğini test ettik.

Bir lizin analogu olan traneksamik asit, primer olarak plazmin/plazminojen aktivasyonunu inhibe eder ve fibrinolizisin inhibisyonuyla koagülasyonu arttırır¹. Düşük molekül ağırlıklı sentetik bir antifibrinolitik ilaç olan TXA, plazmin ve plazminojenin fibrine bağlanan lizin bağlanma bölgelerine bağlanır; plazmin ve plazminojenle reversibl kompleks oluşturur. Sonuç olarak plazmin fibrinojene veya diğer monomerlere bağlanamaz ve fibrinolizisin inhibisyonu gerçekleşir¹³. Plazmin bağımlı trombosit aktivasyonunu engelleyerek trombosit fonksiyonunu korur⁹. Kan kaybı ve devamındaki transfüzyon majör morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Antifibrinolitik kullanımı kardiyak cerrahide, travmada, ortopedik cerrahide, hepatik cerrahide ve solid organ transplantasyonunda, obstetrik ve jinekoloji ile nöroşirurjide kan kaybını azaltabilir⁷. Bunların dışında TXA'nın antifibrinolitik aktivitesinin fraktür bölgesinde oluşan fibrin iskeleti koruyarak oluşan büyüme faktörlerince zengin mikroçevreyi muhafaza etmesi mümkündür. Bu sayede kemik iyileşme hızının artması imkân dahilindedir. Çalışmamızda bu hipotez üzerinden yola çıkarak TXA'nın kalvaryal defektlerde kemik iyileşme hızına etkisini test ettik.

Karaduman ve ark.nın sıçan femur kırığı modelinde sistemik TXA'nın kemik iyileşmesi üzerine etkisini araştırdığı bir çalışmada⁶ kapalı femur kırıkları radyolojik ve histolojik olarak incelenmiştir. Yaşları 2.5-3.5 ay arasında değişen ortalama 200 g ağırlığında 36 adet erkek Wistar Albino sıçan kullanılarak yapılan çalışmada 30 mg/kg TXA intravenöz tek doz halinde sıçanların yarısına uygulanmış ve kontrol grubuna herhangi bir ilaç uygulanmamıştır. Çalışma ve kontrol grupları kendi içinde 3 sub-gruba ayrılarak sıçanlar 15,30 ve 45. günlerde sakrifiye edilmiştir. Radyolojik ve histolojik olarak 15. günde sakrifiye edilen TXA ve kontrol gruplarında TXA grubu lehine istatistiksel anlamlı farklılık bulunmasına karşın 30. ve 45. günlerde sakrifiye edilen gruplarda istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bu çalışmada sistemik TXA'nın erken kemik formasyonu ve kırık iyileşmesini hızlandırdığı sonucuna

varılmıştır.



Şekil 5.4: 15, 30 ve 45. günlerdeki fraktür iyileşmesinin radyolojik değerlendirmesi .(a,c,e) Kontrol grubu; (b,d,f) Traneksamik asit grubu.⁶

Karaduman ve ark.nın yaptığı çalışmada yeni kemik gelişimi için inflamasyon prosesine bağlı etkilerin 15. günde yani erken dönemde daha önemli olduğu sonucuna varılabilir. Yine bu çalışmada da TXA'nın deney gruplarında aynı dozda uygulandığı görülmektedir. Kendi çalışmamızda TXA'nın farklı dozlarını kullanmamız ve değerlendirmelerin kalvaryal kemik üzerinde yapılması ve oluşan hematoma miktarının USG ile değerlendirilmesi, kemik iyileşmesi parametrelerini mikro-BT ile değerlendirmemiz TXA'nın yeni kemik gelişimi üzerindeki etkilerini farklı ve daha objektif veriler üzerinden değerlendirmemizi sağlamıştır. Çalışmamızın en temel kısıtlılıklarından biri tüm hayvanları postoperatif takip süreci sonunda aynı günde sakrifiye etmiş olmamızdır. Direkt grafi kullanılarak değerlendirilen kemik iyileşmesi mikro-BT ile daha detaylı değerlendirilebilmektedir. Belki de çalışmamızda postoperatif 15. güne ait veriler elde etmiş olsaydık TXA'nın kemik iyileşmesi üzerinde gruplar arasında anlamlı farklılık olacaktı. İlerde yapılacak benzer çalışmalarda erken ve geç dönem kemik iyileşmesinin mikro-BT ile değerlendirilmesi TXA'nın kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılmasını mümkün kılacaktır.

Yetmiş ve seksen beş kilogram arasındaki yetişkinler için önerilen sistemik TXA'nın dozu 500 mg ile 3 g arasındadır^{4,5,9}. Bu dozun sıçan modelleri üzerindeki eşdeğerinin 10 mg/kg olduğu hesaplanmıştır⁴. TXA'nın 10mg/kg üzerindeki dozunun kabul edilen fizyolojik dozdan yüksek olduğu düşünülmüştür. Ancak, bazı araştırmacılar herhangi bir toksik etki olmadan sıçanlarda 20-100 mg/kg aralığında TXA kullanmışlardır^{5,8,9}. Chu ve ark.⁹ TXA'nın doza bağlı olarak intestinal hasarı iyileştirdiğini ve daha yüksek dozların daha büyük faydası olabileceğini göstermiştir. Ancak bazı araştırmacılar yüksek dozların hiperkoagülabilité oluşturup tromboz riskini arttırabileceğini düşünmektedir. Topikal TXA'nın 1, 10, 100 mg/kg dozlarının siyatik sinir üzerinde herhangi bir elektrofizyolojik ve histolojik etkisine rastlanmamıştır⁴. Schwartzkopf ve ark.⁴ tarafından 100 mg/kg topikal TXA dozu supratherapötik konsantrasyon olarak değerlendirilmiştir. Teng ve ark.⁸ 50 ve 100 mg/kg TXA'yı deneysel travma/hemorajik şok deneyinde kullanmışlardır ve hayatta kalma oranı ile pulmoner inflamasyonda doza bağlı bir gelişme görmüşlerdir. TXA'nın anti-inflamatuar mekanizması için terapötik aralık çalışması yapılmamıştır. Ambra ve ark.nın çalışmalarında , kırıkta canlılığında topikal uygulanan TXA'nın doza bağımlı negatif etkisi gözlenmemiştir¹⁴. Ancak Parker ve ark. TXA dozunun 20 mg/ml üzerine çıkmasının kondrosit ölümüne neden olduğunu in vitro olarak göstermişlerdir. Turtle ve ark. TXA'nın 100mg/ml'nin üzerine çıkmasının sıgır ve deniz canlısı kırıkta canlılarına sitotoksik etki yaptığını kanıtlamıştır ancak güvenli sınır değerinin 25 mg/ml olduğu gösterilmiştir^{114,115}.

Balkanlı ve ark.⁷ yüksek dozlarda 50 mg/kg TXA'yı herhangi bir yan etki görmeden lokal ve intravenöz uygulamıştır. Bundan dolayı bu doz güvenli terapötik konsantrasyon olarak kabul edilebilir seviyedir.

Bu bilgiler ışığında biz de çalışmamızda 6 sıçanda preoperatif 10 mg/kg, 6 sıçanda postoperatif 1. günde 10 mg/kg, 6 sıçanda postoperatif 1.,2.ve 3. günlerde 10 mg/kg ve 6 sıçanda postoperatif 1.,2. ve 3. günlerde 20mg/kg olarak uyguladık. Bu şekilde TXA'nın güvenli sayılan terapötik konsantrasyon dozları olan 10 mg/kg ile 20 mg/kg olan dozlarının sıçanlar üzerinde toksik etki oluşturmadığını gördük ve TXA'nın farklı dozlarının kemik iyileşmesi üzerinde oluşturduğu değişiklikleri inceledik.

Balkanlı ve ark.⁷ tarafından yapılan bir çalışmada sıçan tibia kırık modelinde intravenöz ve lokal TXA'nın kemik iyileşmesi üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Tüm hayvanlarda intramedüller Kischner teli ile fiks edilmiş bir tibia kırığı oluşturulmuştur. Sıçanlar rastgele bir şekilde lokal TXA, intravenöz TXA ve kontrol olarak üç gruba ayrılmıştır. Deney gruplarına

50 mg/kg lokal ve intravenöz TXA uygulaması yapılmıştır. Çalışmanın 1. ve 3. günlerinde hematoma hacmi ölçülmüştür. Radyografik ve histopatolojik incelemeler için sıçanlar 14. ve 21. günlerde kurban edilmiştir. Gruplar arasında 1. günde hematoma hacmi ve 1. ile 3. günde ölçülen hematoma hacimleri arasındaki ortalama azalma miktarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. 14. ve 21. günde radyolojik skorlar tüm gruplarda benzerdir. 14. ve 21. günlerdeki fraktür onarımının histolojik değerlendirmesinde gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Sonuç olarak TXA'nın lokal ve intravenöz uygulanması kırık iyileşmesinde anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır. Kendi çalışmamızda da postoperatif 1. ve 3. günde ölçülen hematoma hacimleri arasında da anlamlı farklılık bulunmadı. Postoperatif 28. günde kemik iyileşme parametreleri üzerinden değerlendirilen gruplar arasında TXA'nın kemik iyileşmesi üzerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı gözlemlendi. Çalışmamızın sonuçları farklı radyolojik bir yöntem kullanılarak farklı bir kemik üzerinde farklı dozlarda TXA kullanmamıza rağmen Balkanlı ve ark.nın yaptığı çalışmadan elde edilen sonuçlarla benzerlik göstermektedir.

28. günde aldığımız örneklerin mikro-BT analiz sonuçlarına göre TXA verilmiş hayvanlarda kalvaryal defekt iyileşme oranı TXA verilmemiş kontrol grubuna göre anlamlı bir farka sahip değildir. Aynı şekilde grupların mikro-BT analiz sonuçlarının kendi aralarında kıyaslamasını yaptığımızda benzer şekilde anlamlı bir fark bulamadık. Bu durum Karaduman ve ark.nın ulaştığı 30. gün sonuçlarıyla uyumludur⁶. Bunun dışında Karaduman ve ark 45. günde yaptıkları değerlendirmelerde yine benzer sonuçlar bulmuşlardır. Ancak 15. günde yaptıkları değerlendirmelere göre TXA verilmiş grup TXA verilmemiş kontrol grubuna göre daha yüksek bir iyileşme göstermiştir. Birleşme ve remodeling kallus oluşumundan sonra gerçekleşir. Bundan dolayı her iki grupta birleşme ve remodeling için radyolojik skorlar neredeyse aynıdır. Bu durum TXA'nın erken dönem kemik gelişimini hızlandırdığı ancak geç dönem birleşme ve remodeling üzerinde etkisi olmadığı hipotezini destekliyor. TXA'nın kemik gelişimine olan etkileri erken dönemde oldukça belirgindir. Çalışmamızda sadece 28. günde analiz yaptığımızdan dolayı TXA'nın etki gösterebilecek erken dönem kemik iyileşme sürecindeki sonucunu inceleyemedik. Sonuç olarak çalışmamızda 15. günde inceleme yapmamış olmamız bir eksikliktir ancak 28. günde yaptığımız analiz literatürdeki diğer benzer çalışmaların sonuçlarıyla örtüşmektedir.

Çalışmamız belirli kısıtlılıklara sahiptir. Öncelikle az sayıda hayvan üzerinde çalışılmıştır. Daha kesin sonuçlar elde edebilmek için daha fazla hayvan üzerinde çalışılması gerekmektedir. İkinci olarak postoperatif takip süreci 28. günde sonlandırıldığından erken dönem ve daha geç dönemlerdeki kemik iyileşmesiyle ilgili veriler elde edilememiştir. Üçüncü

olarak TXA çalışma gruplarındaki tüm sıçanlara sistemik olarak verilmiş, topikal uygulama yapılmamıştır. Bazı çalışmalarda topikal uygulamanın sistemik uygulamaya göre anlamlı sonuçlar oluşturduğu görülmüştür.

Daha önce sıçanda femur kırığı modelinde yapılan sonuçların direkt grafi ile değerlendirildiği deneysel çalışmalarda topikal ve sistemik traneksamik asit uygulamalarında çalışmamızdan farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda USG ile postoperatif hematoma miktarını ölçmemiz, traneksamik asidin farklı dozlarını kullanmamız ve kemik oluşum parametrelerini mikrotomografi ile değerlendirmemiz çalışmamızın sonuçlarını daha güvenilir kılan özelliklerdendir. Önceki çalışmalarla elde edilen sonuçlardaki farklılığın bir başka sebebi, bu çalışmalarda endokondral kemikleşme ile oluşan ve hareketli bir ekstremitede bulunduğu için iyileşmesi farklı dinamiklerden etkilenebilen femur üzerinde çalışılırken; kendi çalışmamızda intramembranöz kemikleşme ile oluşan ve hareketsiz bir bölgede yer alan kalvaryum tercih edilmiştir. Traneksamik asidin farklı kemikler üzerinde iyileşmeyi ne derecede etkilediği henüz anlaşılamamış olup bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

6.SONUÇ

Traneksamik asit düşük molekül ağırlıklı antifibrinolitik sentetik bir lizin analogudur¹. Plazmin/plazminojen aktivasyonunu baskılayarak fibrinolizisi inhibe eden TXA bu yolla pıhtılaşmayı kolaylaştırır. TXA hem topikal hem de sistemik olarak kullanılabilir ve benzer oranlarda kanamayı azalttığı bulunmuştur^{1,2,3}. Bu durum göz önünde bulundurularak TXA, son yıllarda plastik cerrahide lokal ve sistemik olarak çok sayıda operasyonda postoperatif dönemde gelişen ödem ve ekimozu azaltmak amacıyla kullanılmaktadır.

Fibrin'in kemik oluşumunu arttırdığı deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak antifibrinolitik ajanların kemik iyileşmesine etkisi sınırlı sayıda çalışmada araştırılmıştır. Aynı şekilde özellikle erken dönem kemik iyileşmesi üzerinde hematoma iyileşme bölgesindeki varlığının önemi de bilinmektedir.

Çalışmamızda sıçanda oluşturulan kritik boyutlu kalvaryal kemik defekti modelinde; traneksamik asidin, cerrahi sonrası oluşan hematoma etkisi üzerinden dolaylı olarak yeni kemik gelişimi üzerindeki etkisini radyolojik olarak değerlendirdik. Sonuç olarak bu etkinin istatistiksel olarak önemli olmadığını saptadık. Daha önce kraniyofasiyal cerrahi alanında bu konuda bir deneysel çalışma yapılmamış olup bu çalışmada klinikte sıkça kullanılan traneksamik asidin kanama azaltıcı etkisinin dışında kemik iyileşmesi üzerine olan etkilerini araştırdık. Literatürde yer alan az sayıdaki traneksamik asit-kemik iyileşmesi ilişkili çalışmalar incelendiğinde benzer sonuçlar görmekteyiz. Traneksamik asidin kemik iyileşmesi ve yeni kemik gelişimi üzerine etkilerinin daha detaylı anlaşılabilmesi için daha fazla deneysel çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid. *Drugs* 1999; 57: 1005-32.
2. Benoni G, Fredin H. Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty. *Bone Joint J* 1996; 78: 434-40.
3. Ho K, Ismail H. Use of intravenous tranexamic acid to reduce allogeneic blood transfusion in total hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care* 2003; 31: 529-37.
4. Schwarzkopf R, Dang P, Luu M, Mozaffar T, Gupta R. Topical tranexamic acid does not affect electrophysiologic or neurovascular sciatic nerve markers in an animal model. *Clin Orthop Relat Res* 2015;473:1074–82. doi:10.1007/ s11999-014-4098-4.
5. Chu C, Yang C, Wang X, Xie T, Sun S, Liu B, et al. Early intravenous administration of tranexamic acid ameliorates intestinal barrier injury induced by neutrophil extracellular traps in a rat model of trauma/hemorrhagic shock. *Surgery* 2020;167:340–51. doi:10.1016/j.surg.2019.10.009.
6. Karaduman ZO, Arıcan M, Turhan Y, Turhal O, Orhan Z, Gamsızkan M. Systemic tranexamic acid promotes bone healing in a rat model of femur fracture. *Jt Dis Relat Surg.* 2020;31(3):432-439. doi: 10.5606/ehc.2020.75430. PMID: 32962572; PMCID: PMC7607943.
7. Balkanlı B, Çopuroğlu C, Çopuroğlu E. The effects of intravenous and local tranexamic acid on bone healing: An experimental study in the rat tibia fracture model. *Injury.* 2020 Dec;51(12):2840-2845. doi: 10.1016/j.injury.2020.09.008. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32951917.
8. Teng Y, Feng C, Liu Y, Jin H, Gao Y, Li T. Anti-inflammatory effect of tranexamic acid against trauma-hemorrhagic shock-induced acute lung injury in rats. *Exp Anim* 2018;67:313–20. doi:10.1538/expanim.17-0143.
9. Roy M, Burggraf M, Lendemans S, de Groot H, Rohrig R. Tranexamic acid prolongs survival after controlled hemorrhage in rats. *J Surg Res* 2017;208:104–10. doi:10.1016/j.jss.2016.09.023.
10. Vajgel A, Mardas N, Farias BC, Petrie A, Cimões R, Donos N. A systematic review on the critical size defect model. *Clin Oral Implants Res.* 2014 Aug;25(8):879-93.

11. Gosain AK, Song L, Yu P, Mehrara BJ, Maeda CY, Gold LI, Longaker MT. Osteogenesis in cranial defects: reassessment of the concept of critical size and the expression of TGF-beta isoforms. *Plast Reconstr Surg* 2000;106:360–371. discussion 372.
12. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999;57:1005-32.
13. Hoylaerts M, Lijnen HR, Collen D. Studies on the mechanism of the antifibrinolytic action of tranexamic acid. *Biochim Biophys Acta* 1981;673:75-85.
14. Ambra LF, de Girolamo L, Niu W, Phan A, Spector M, Gomoll AH. No effect of topical application of tranexamic acid on articular cartilage. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017;Nov 8:4746–9
15. 1 Panus PC, Jobst EE, Masters SB, Katzung B, Tinsley SL, Travor AJ: Pharmacology for the Physical Therapist: <http://www.accessphysiotherapy.com>
16. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ* 2012; 344: e3054.
17. Sukeik M, Alshryda S, Haddad F, Mason J. Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2011; 93: 39-46
18. Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, et al. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92: 2503-13.
19. Zufferey P, Miquet M, Quenet S, et al. Tranexamic acid in hip fracture surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2009; 104: 23-30.
20. Benoni G, Fredin H. Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty. *Bone Joint J* 1996; 78: 434-40.
21. Brinker MR, O'Connor DP. The biological basis for nonunions. *JBJS Rev* 2016; 4. pii: 01874474-201606000-00001.
22. McKibbin, B. The biology of fracture healing in long bones. *J Bone Joint Surg Br* 60B, 150, 1978.
23. Phillips, A.M. Overview of the fracture healing cascade. *Injury* 36 Suppl 3, S5, 2005.
24. Müller, M.E., Allgöwer, M., Schneider, R., and Willenegger, H. *Manual der Osteosynthese*, 3. Auflage: Springer Verlag 1992.

25. Braun, W., and Ruter, A. [Fracture healing. Morphologic and physiologic aspects]. *Unfallchirurg* 99, 59, 1996.
26. Remedios, A. Bone and bone healing. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 29, 1029, 1999.
27. Brighton, C.T. Principles of fracture healing; part I: the biology of fracture repair. *AAOS Intern Course Lect* 33, 60, 1984.
28. Schindeler, A., McDonald, M.M., Bokko, P., and Little, D.G. Bone remodeling during fracture repair: the cellular picture. *Semin Cell Dev Biol* 19, 459, 2008.
29. Ham, A. A histological study of the early phases of bone repair. *J Bone Joint Surg Am* 12, 827, 1930.
30. Park, S.H., Silva, M., Bahk, W.J., McKellop, H., and Lieberman, J.R. Effect of repeated irrigation and debridement on fracture healing in an animal model. *J Orthop Res* 20, 1197, 2002.
31. Grundnes, O., and Reikeras, O. The importance of the hematoma for fracture healing in rats. *Acta Orthop Scand* 64, 340, 1993.
32. Kolar P, Schmidt-Bleek K, Schell H, Gaber T, Toben D, Schmidmaier G, Perka C, Buttgerit F, Duda GN. The early fracture hematoma and its potential role in fracture healing. *Tissue Eng Part B Rev*. 2010 Aug;16(4):427-34.
33. Yin ZY, Yin J, Huo YF, Yu J, Sheng LX, Dong YF. Rapamycin facilitates fracture healing through inducing cell autophagy and suppressing cell apoptosis in bone tissues. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21:4989-98.
34. Einhorn TA, Majeska RJ, Rush EB, Levine PM, Horowitz MC. The expression of cytokine activity by fracture callus. *J Bone Miner Res* 1995;10:1272-81
35. Gürbüz K, Yerer MB, Gürbüz P, Halıcı M. Icariin promotes early and late stages of fracture healing in rats. *Eklemler Hastalıkları Cerrahisi* 2019;30:282-8.
36. Kolar P, Gaber T, Perka C, Duda GN, Buttgerit F. Human early fracture hematoma is characterized by inflammation and hypoxia. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469:3118-26.
37. Marsell R, Einhorn TA. The biology of fracture healing. *Injury* 2011;42:551-5.
38. Park, S.H., Silva, M., Bahk, W.J., McKellop, H., and Lieberman, J.R. Effect of repeated irrigation and debridement on fracture healing in an animal model. *J Orthop Res* 20, 1197, 2002.
39. Nicholson JA, Tsang STJ, MacGillivray TJ, Perks F, Simpson AHRW. What is the role of ultrasound in fracture management?: Diagnosis and therapeutic potential for fractures, delayed unions, and fracture-related infection. *Bone Joint Res* 2019;8:304–12. doi: 10.1302/2046-3758.87.BJR- 2018- 0215.R2 .

40. Mizuno, K., Mineo, K., Tachibana, T., Sumi, M., Matsubara, T., and Hirohata, K. The osteogenetic potential of fracture haematoma. Subperiosteal and intramuscular transplantation of the haematoma. *J Bone Joint Surg Br* 72, 822, 1990..
41. Tachibana, T., Matsubara, T., Mizuno, K., and Hirohata, K. Enhancement of new bone formation by hematoma at fracture site. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 65, 349, 1991.
42. Oe, K., Miwa, M., Sakai, Y., Lee, S.Y., Kuroda, R., and Kurosaka, M. An in vitro study demonstrating that haematomas found at the site of human fractures contain progenitor cells with multilineage capacity. *J Bone Joint Surg Br* 89, 133, 2007
43. Tsunoda, M., Mizuno, K., and Matsubara, T. The osteogenic potential of fracture hematoma and its mechanism on bone formation—through fracture hematoma culture and transplantation of freeze-dried hematoma. *Kobe J Med Sci* 39, 35, 1993.
44. Timlin, M., Toomey, D., Condrón, C., Power, C., Street, J., Murray, P., and Bouchier-Hayes, D. Fracture hematoma is a potent proinflammatory mediator of neutrophil function. *J Trauma* 58, 1223, 2005.
45. Street, J., Winter, D., Wang, J.H., Wakai, A., McGuinness, A., and Redmond, H.P. Is human fracture hematoma inherently angiogenic? *Clin Orthop Relat Res* 378, 224, 2000.
46. Hollinger JO, Kleinschmidt JC. The critical size defect as an experimental model to test bone repair materials. *J Craniofac Surg* 1990;1:60–68.
47. Mooney, MP.; Siegel, MI. Animal models for bone tissue engineering of critical-sized defects (CSDs), bone pathologies, and orthopedic disease states. In: Hollinger, JO.; Einhorn, TA.; Doll, BA.; Sfeir, C., editors. *Bone Tissue Engineering*. Boca Raton, FL: C.R.C. Press; 2005. p. 217-244.
48. Spicer PP, Kretlow JD, Young S, Jansen JA, Kasper FK, Mikos AG. Evaluation of bone regeneration using the rat critical size calvarial defect. *Nat Protoc*. 2012 Oct;7(10):1918-29. doi: 10.1038/nprot.2012.113. Epub 2012 Sep 27. PMID: 23018195; PMCID: PMC3513397.
49. Schmitz JP, Schwartz Z, Hollinger JO, Boyan BD. Characterization of rat calvarial nonunion defects. *Acta Anat (Basel)* 1990;138:185–192.
50. Krebsbach PH, Mankani MH, Satomura K, Kuznetsov SA, Robey PG. Repair of craniotomy defects using bone marrow stromal cells. *Transplantation* 1998;66:1272–1278.
51. Wang J, Glimcher MJ. Characterization of matrix-induced osteogenesis in rat calvarial bone defects: I. Differences in the cellular response to demineralized bone matrix implanted in calvarial defects and in subcutaneous sites. *Calcif Tissue Int* 1999;65:156–165.
52. Schmitz JP, Hollinger JO. The critical size defect as an experimental model for craniomandibulofacial nonunions. *Clin Orthop* 1986:299–308.

53. Mooney, MP.; Siegel, MI. Animal models for bone tissue engineering. In: Wnek, G.; Bowlin, G., editors. *Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering*. New York: Marcel Dekker; 2005. p. 1-19.
54. Mikos AG, Herring SW, Ochareon P, Elisseeff J, Lu HH, Kandel R, Schoen FJ, Toner M, Mooney D, Atala A, et al. Engineering complex tissues. *Tissue Eng* 2006;12:3307–3339.
55. Lee JY, Musgrave D, Pelinkovic D, Fukushima K, Cummins J, Usas A, Robbins P, Fu FH, Huard J. Effect of bone morphogenetic protein-2-expressing muscle-derived cells on healing of critical-sized bone defects in mice. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A:1032–1039.
56. Aalami OO, Nacamuli RP, Lenton KA, Cowan CM, Fang TD, Fong KD, Shi YY, Song HM, Sahar DE, Longaker MT. Applications of a mouse model of calvarial healing: differences in regenerative abilities of juveniles and adults. *Plast Reconstr Surg* 2004;114:713–720.
57. Pryor ME, Susin C, Wikesjo UM. Validity of radiographic evaluations of bone formation in a rat calvaria osteotomy defect model. *J Clin Periodontol* 2006;33:455–460.
58. Babler WJ, Persing JA, Persson KM, Winn HR, Jane JA, Rodeheaver GT. Skull growth after coronal suturectomy, periostectomy, and dural transection. *J Neurosurg* 1982;56:529–535.
59. Greenwald JA, Mehrara BJ, Spector JA, Fagenholz PJ, Saadeh PB, Steinbrech DS, Gittes GK, Longaker MT. Immature versus mature dura mater: II. Differential expression of genes important to calvarial reossification. *Plast Reconstr Surg* 2000;106:630–638. discussion 639.
60. Wang J, Glimcher MJ. Characterization of matrix-induced osteogenesis in rat calvarial bone defects: II. Origins of bone-forming cells. *Calcif Tissue Int* 1999;65:486–493.
61. Gosain AK, Santoro TD, Song LS, Capel CC, Sudhakar PV, Matloub HS. Osteogenesis in calvarial defects: contribution of the dura, the pericranium, and the surrounding bone in adult versus infant animals. *Plast Reconstr Surg* 2003;112:515–527.
62. Hollinger JO, Kleinschmidt JC. The critical size defect as an experimental model to test bone repair materials. *J Craniofac Surg* 1990;1:60–68. [PubMed: 1965154]
63. Brinker, MR. Nonunions: Evaluation and Treatment. In: Browner, BD.; Jupiter, JB.; Levine, AM.; Trafton, PG.; Green, NE.; Swiontkowski, MF., editors. *Skeletal Trauma: Basic Science, Management, and Reconstruction*. New York: Saunders; 2003. p. 507
64. Çevik HB, Eceviz E, ÖT Çilingir Kaya, Ercan F, Çeçen GS. The effect of topical and systemic tranexamic acid on fracture healing in rats. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2020;54:207–12. doi: 10.5152/j.aott.2020.02.44 .
65. Degirmenci E, Ozturan KE, Sahin AA, Yilmaz F, Kaya YE. Effects of tranexamic acid on the recovery of osteochondral defects treated by microfracture and acellular matrix scaffold: an experimental study. *J Orthop Surg Res* 2019;14:105. doi: 10.1186/s13018-019-1144-7 .

66. Montroy J, Hutton B, Moodley P, Fergusson NA, Cheng W, Tinmouth A, et al. The efficacy and safety of topical tranexamic acid: A systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev* 2018;S0887-7963(17)30151-7
67. Han SH, Lee J, Lee KM, Jin YZ, Yun HS, Kim G, Lee JH. Enhanced healing of rat calvarial defects with 3D printed calcium-deficient hydroxyapatite/collagen/bone morphogenetic protein 2 scaffolds. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2020 Aug;108:103782. doi: 10.1016/j.jmbbm.2020.103782. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32469715.
68. Jang YS, Moon SH, Nguyen TT, Lee MH, Oh TJ, Han AL, Bae TS. In vivo bone regeneration by differently designed titanium membrane with or without surface treatment: a study in rat calvarial defects. *J Tissue Eng*. 2019 Feb 28;10:2041731419831466. doi: 10.1177/2041731419831466. PMID: 30834101; PMCID: PMC6396043.
69. Cooper GM, Mooney MP, Gosain AK, Campbell PG, Losee JE, Huard J. Testing the critical size in calvarial bone defects: revisiting the concept of a critical-size defect. *Plast Reconstr Surg*. 2010 Jun;125(6):1685-1692. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181cb63a3. PMID: 20517092; PMCID: PMC2946111.
70. Charbonnier B, Abdulla M, Gorgy A, Shash H, Zhang Z, Gbureck U, Harvey E, Makhoul N, Gilardino M, Barralet J. Treatment of Critical-Sized Calvarial Defects in Rats with Preimplanted Transplants. *Adv Healthc Mater*. 2019 Sep;8(18):e1900722. doi: 10.1002/adhm.201900722. Epub 2019 Aug 15. PMID: 31414583.
71. Gao R, Watson M, Callon KE, Tuari D, Dray M, Naot D, Amirapu S, Munro JT, Cornish J, Musson DS. Local application of lactoferrin promotes bone regeneration in a rat critical-sized calvarial defect model as demonstrated by micro-CT and histological analysis. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018 Jan;12(1):e620-e626. doi: 10.1002/term.2348. Epub 2017 Apr 9. PMID: 27860377; PMCID: PMC5811776.
72. Banzato T, Bellini L, Contiero B, Martin A, Balikçi S, Zotti A. Abdominal anatomic features and reference values determined by use of ultrasonography in healthy common rats (*Rattus norvegicus*). *Am J Vet Res* 2014;75:67–76. doi: 10.2460/ajvr.75.1.67 .
73. SILVA, Alessandro Márcio Hakme da; ALVES, José Marcos; SILVA, Orivaldo Lopes da and SILVA JUNIOR, Nelson Ferreira da. Two and three-dimensional morphometric analysis of trabecular bone using X-ray microtomography (μ CT). *Rev. Bras. Eng. Bioméd.* [online]. 2014, vol.30, n.2, pp.93-101. ISSN 1517-3151. <https://doi.org/10.1590/rbeb.2014.011>.
74. Han SH, Lee J, Lee KM, Jin YZ, Yun HS, Kim G, Lee JH. Enhanced healing of rat calvarial defects with 3D printed calcium-deficient hydroxyapatite/collagen/bone morphogenetic protein 2 scaffolds. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2020 Aug;108:103782. doi: 10.1016/j.jmbbm.2020.103782. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32469715.
75. Parfitt A, Drezner M, Glorieux F, Kanis J, Recker R. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols and units. *J Bone Miner Res*. 1987;2:595–610.

76. Martin-Badosa E, Amblard D, Nuzzo S, Elmoutaouakkil A, Vico L, Peyrin F. Excised bone structures in mice: imaging at three-dimensional synchrotron radiation micro CT. *Radiology*. 2003;229:921–928.
77. Kapadia RD, Stroup GB, Badger AM, et al. Applications of micro-CT and MR microscopy to study pre-clinical models of osteoporosis and osteoarthritis. *Technol Health Care*. 1998;6:361–372.
78. Bonnet N, Laroche N, Vico L, Dolleans E, Courteix D, Benhamou CL. Assessment of trabecular bone microarchitecture by two different X-ray microcomputed tomographs: a comparative study of the rat distal tibia using Skyscan and Scanco devices. *Med Phys*. 2009;36:1286–1297.
79. Waarsing JH, Day JS, Weinans H. An improved segmentation method for in vivo microCT imaging. *J Bone Miner Res*. 2004; 19:1640–1650.
80. Alexander J, Bab I, Fish S, et al. Human parathyroid hormone 1-34 reverses bone loss in ovariectomized mice. *J Bone Min Res*. 2001; 16:1665–1673.
81. Barbier A, Martel C, de Vernejoul MC, et al. The visualization and evaluation of bone architecture in the rat using three-dimensional X-ray microcomputed tomography. *J Bone Miner Metab*. 1999; 17:37–44.
82. Kuhn JL, Goldstein SA, Feldkamp LA, Goulet RW, Jesion G. Evaluation of a microcomputed tomography system to study trabecular bone structure. *J Orthop Res*. 1990;8:833–842.
83. Müller R, Van Campenhout H, Van Damme B, et al. Morphometric analysis of human bone biopsies: a quantitative structural comparison of histological sections and micro-computed tomography. *Bone*. 1998;23:59–66.
84. Fanuscu MI, Chang TL. Three-dimensional morphometric analysis of human cadaver bone: microstructural data from maxilla and mandible. *Clin Oral Implants Res*. 2004;15:213–218.
85. Chappard D, Retaillieu-Gaborit N, Legrand E, Basle MF, Audran M. Comparison insight bone measurements by histomorphometry and microCT. *J Bone Miner Res*. 2005;20:1177–1184.
86. Akhter MP, Lappe JM, Davies KM, Recker RR. Transmenopausal changes in the trabecular bone structure. *Bone*. 2007;41:111–116.
87. Hildebrand T, Rüeggsegger P. A new method for the model independent assessment of thickness in three-dimensional images. *J Microsc*. 1997;185:67–75.
88. Laib A, Hildebrand T, Hauselmann HJ, Rueggsegger P. Ridge number density: a new parameter for in vivo bone structure analysis. *Bone*. 1997;21:541–546.
89. Hildebrand T, Rüeggsegger P. Quantification of bone microarchitecture with the structure model index. *Comp Meth Biomech Biomed Eng*. 1997;1:5–23.
90. Fajardo RJ, Cory E, Patel ND, et al. Specimen size and porosity can introduce error into microCT-based tissue mineral density measurements. *Bone*. 2009;44:176–184.

91. van Rietbergen B, Majumdar S, Pistoia W, et al. Assessment of cancellous bone mechanical properties from micro-FE models based on micro-CT, pQCT and MR images. *Technol Health Care*. 1998;6:413–420.
92. Layton MW, Goldstein SA, Goulet RW, Feldkamp LA, Kubinski DJ, Bole GG. Examination of subchondral bone architecture in experimental osteoarthritis by microscopic computed axial tomography. *Arthritis Rheum*. 1988;31:1400–1405.
93. Hankenson KD, Hormuzdi SG, Meganck JA, Bornstein P. Mice with a disruption of the thrombospondin 3 gene differ in geometric and biomechanical properties of bone and have accelerated development of the femoral head. *Mol Cell Biol*. 2005;25:5599–5606.
94. Turner CH, Hsieh YF, Muller R, et al. Genetic regulation of cortical and trabecular bone strength and microstructure in inbred strains of mice. *J Bone Miner Res*. 2000;15:1126–1131.
95. Jepsen KJ, Akkus OJ, Majeska RJ, Nadeau JH. Hierarchical relationship between bone traits and mechanical properties in inbred mice. *Mamm Genome*. 2003;14:97–104.
96. Bouxsein ML, Myers KS, Shultz KL, Donahue LR, Rosen CJ, Beamer WG. Ovariectomy-induced bone loss varies among inbred strains of mice. *J Bone Miner Res*. 2005;20:1085–1092.
97. Bonadio J, Jepsen KJ, Mansoura MK, Jaenisch R, Kuhn JL, Goldstein SA. A murine skeletal adaptation that significantly increases cortical bone mechanical properties. Implications for human skeletal fragility. *J Clin Invest*. 1993;92:1697–1705.
98. Lewis DB, Liggitt HD, Effmann EL, et al. Osteoporosis induced in mice by overproduction of interleukin 4. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90:11618–11622.
99. Silva MJ, Brodt MD, Uthgenannt BA. Morphological and mechanical properties of caudal vertebrae in the SAMP6 mouse model of senile osteoporosis. *Bone*. 2004;35:425–431.
100. Laib A, Kumer JL, Majumdar S, Lane NE. The temporal changes of trabecular architecture in ovariectomized rats assessed by MicroCT. *Osteoporos Int*. 2001;12:936–941.
101. Hopper TA, Wehrli FW, Saha PK, et al. Quantitative microcomputed tomography assessment of intratrabecular, intertrabecular, and cortical bone architecture in a rat model of severe renal osteodystrophy. *J Comput Assist Tomogr*. 2007;31:320–328.
102. von Stechow D, Zurakowski D, Pettit AR, et al. Differential transcriptional effects of PTH and estrogen during anabolic bone formation. *J Cell Biochem*. 2004;93:476–490.
103. Squire M, Donahue LR, Rubin C, Judex S. Genetic variations that regulate bone morphology in the male mouse skeleton do not define its susceptibility to mechanical unloading. *Bone*. 2004; 35:1353–1360.
104. Uthgenannt BA, Silva MJ. Use of the rat forelimb compression model to create discrete levels of bone damage in vivo. *J Biomech*. 2007;40:317–324.

105. Bolland BJ, Kanczler JM, Dunlop DG, Oreffo RO. Development of in vivo μ CT evaluation of neovascularisation in tissue engineered bone constructs. *Bone*. 2008;43:195–202.
106. Palmer AW, Guldberg RE, Levenston ME. Analysis of cartilage matrix, fixed charge density and three-dimensional morphology via contrast-enhanced microcomputed tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:19255–19260.
107. Xie L, Lin AS, Guldberg RE, Levenston ME. Nondestructive assessment of sGAG content and distribution in normal and degraded rat articular cartilage via EPIC- μ CT. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009.
108. Xie L, Lin AS, Levenston ME, Guldberg RE. Quantitative assessment of articular cartilage morphology via EPIC-microCT. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17:313–320.
109. Echeverri LF, Herrero MA, Lopez JM, Oleaga G. Early stages of bone fracture healing: formation of a fibrin collagen scaffold in the fracture hematoma. *Bull Math Biol* 2015;77:156-83.
110. Takayanagi, H. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. *Nat Rev Immunol* 7, 292, 2007.
111. Takayanagi, H., Ogasawara, K., Hida, S., Chiba, T., Murata, S., Sato, K., Takaoka, A., Yokochi, T., Oda, H., Tanaka, K., Nakamura, K., and Taniguchi, T. T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN- γ . *Nature* 408, 600, 2000.
112. Theoleyre, S., Wittrant, Y., Tat, S.K., Fortun, Y., Redini, F., and Heymann, D. The molecular triad OPG/RANK/ RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine Growth Factor Rev* 15, 457, 2004.
113. Lind, M., Deleuran, B., Yssel, H., Fink-Eriksen, E., and Thestrup-Pedersen, K. IL-4 and IL-13, but not IL-10, are chemotactic factors for human osteoblasts. *Cytokine* 7, 78, 1995.
114. Parker JD, Lim KS, Kieser DC, Woodfield TBF, Hooper GJ. Is tranexamic acid toxic to articular cartilage when administered topically? *Bone Joint J*. 2018; 100-B(3):404 –12
115. Tuttle JR, Feltman PR, Ritterman SA, Ehrlich MG. Effects of tranexamic acid cytotoxicity on in vitro chondrocytes. *Am J Orthop*. 2015;44:497 –502.
116. Kolar P, Schmidt-Bleek K, Schell H, et al. The early fracture hematoma and its potential role in fracture healing. *Tissue Eng Part B Rev* 2010; 16: 427-34.
117. Çevik HB, Eceviz E, Çilingir Kaya ÖT, Ercan F, Çeçen GS. The effect of topical and systemic tranexamic acid on fracture healing in rats. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2020 Mar;54(2):207-212. doi: 10.5152/j.aott.2020.02.44.
118. Bouxsein ML, Boyd SK, Christiansen BA, Guldberg RE, Jepsen KJ, Müller R. Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. *J Bone Miner Res*. 2010 Jul;25(7):1468-86. doi: 10.1002/jbmr.141.

Bilgisayar Bilgisi

1. Microsoft Office Programı (İleri düzey)

Yayınlar

1.Solmaz M., Karaali S., Aydın H.U., Berköz H.Ö., A rare case in Turkey: Cutaneous myiasis after traveling, Turkish Journal of Plastic Surgery, 2018, 26(2), 81-83

Sözlü ve Poster Sunumları

1.Solmaz M., Gencer M., Aydın A., 15 Hastada Triceps Uzun Başının Transferi ile Dirsek Fleksiyonunun Elde Edilmesi, Sözlü Sunum, 40. Ulusal Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği Kurultayı, 17-21 Ekim, 2018, Antalya/Türkiye

2.Solmaz M., Akalın B.E., Effect of Botulinum Toxin Type A on Tear Production After Periorbital Injections, Sözlü Sunum, 1st International Oral and Maxillofacial Surgery, Azerbaijan Society of Oral and Maxillofacial Surgeons, 14-16 Mart, 2019, Bakü/Azerbaycan

3.Yıldıran M., Solmaz M., Akalın B.E., Emekli U., A rare presentation of necrotizing fasciitis of the periorbital and malar region, Sözlü Sunum, 1st International Oral and Maxillofacial Surgery, Azerbaijan Society of Oral and Maxillofacial Surgeons, 14-16 Mart, 2019, Bakü/Azerbaycan

4. Çoban A., Özdemir S., Aygün E., Solmaz M., Kara N., İnce Z., “Kolumu kurtarın”: İntrauterin üst ekstremitte trombozu olan bir yenidoğanda hiperbarik oksijen tedavisi, Poster Sunumu, 63. Türkiye Ulusal Pediatri Kongresi, 30 Ekim- 3 Kasım, 2019, Famagusta/ Kıbrıs

5. Şalvız E.A., Aygün E., Dadashova M., Canbaz M., Aghazade J., Topkaraoğlu H., Berköz Ö., Solmaz M., Omuz Restorasyonu için Tendon Transferi Yapılan Doğumsal Brakial Pleksus Felçli Pediatrik Hastalarda, Serratus Anterior Plan Bloğu Analjezi İçin Yeni Bir Umut Mu? Olgu Serisi, Poster Sunumu, 53. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Ulusal Kongresi, 7-10 Kasım,2019, Antalya/Türkiye

Kitap Çevirileri

1. Master Techniques in Orthopaedic Surgery, The Hand, 3rd Edition, Chapter 2, Palmar Approaches, İngilizce- Türkçe, 2020

Diğer Bilimsel Etkinlikler

1. 13. Cerrahpaşa Cerrahi Günleri “Cerrahi Olmayan Estetik Uygulamalar” 3-4 Haziran, 2016, İstanbul/Türkiye

2. Temel Cerrahi Kursu, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, 21-22 Kasım, 2016, İstanbul/Türkiye

- 3.** 28. Temel Mikrocerrahi Kursu, Rekonstrüktif Mikrocerrahi Derneği, 9-13 Ocak, 2017, İstanbul/Türkiye
- 4.** Temel EKG Kursu, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, 11 Mart, 2017, İstanbul/Türkiye
- 5.** 16. Ulusal El ve Üst Ekstremitte Kongresi, Türk El ve Üst Ekstremitte Cerrahisi Derneği, 6-9 Mayıs, 2018, Denizli/Türkiye
- 6.** 40. Ulusal Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği Kurultayı, 17-21 Ekim, 2018 Antalya/Türkiye
- 7.** 23. Ulusal Türk Estetik Plastik Cerrahi Derneği Kongresi, 12-13 Ocak, 2019 İstanbul/Türkiye
- 8.** International Istanbul Aesthetic Forum, 15-17 Şubat, 2019, İstanbul, Türkiye
- 9.** 1st International Oral and Maxillofacial Surgery, Azerbaijan Society of Oral and Maxillofacial Surgeons, 14-16 Mart, 2019, Bakü/Azerbaycan
- 10.** 16. Cerrahpaşa Cerrahi Günleri “Mandibula Hakkında Her Şey” 25 Mayıs, 2019, İstanbul/Türkiye
- 11.** Eurasian Non-Surgical Days Course, 18-20 Ekim, 2019, İstanbul/Türkiye
- 12.** 41. Ulusal Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği, 26-30 Ekim, 2019 Samsun/Türkiye
- 13.** Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Kursu, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Komitesi, 18-27 Kasım, 2019, İstanbul/Türkiye
- 14.** 1st London Live Regenerative Plastic Surgery Meeting, 29-30 Kasım, 2019, Londra, Birleşik Krallık
- 15.** Istanbul Live Surgery Rhinoplasty Course, 13-15 Aralık, 2019, İstanbul/Türkiye
- 16.** BAPRAS' COVID-19 Webinar- Planning for the Exit from Crisis Measures, 23 Nisan 2020
- 17.** AO CMF Online Seminar I—Orthognathic Surgery, 4 Mayıs, 2020
- 18.** AO CMF Online Seminar II—Distraction Osteogenesis vs Orthognathic Surgery, 6 Mayıs, 2020
- 19.** AO CMF Online Seminar III—Maxillary Hypoplasia in Cleft Patients, 8 Mayıs, 2020
- 20.** 42. Ulusal Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği Kurultayı, 22-25 Ekim, 2020
- 21.** Closed Atraumatic Rhinoplasty Course II, 28-29 Kasım, 2020, İstanbul/Türkiye
- 22.** 25. Ulusal Türk Estetik Plastik Cerrahi Derneği Online Kongresi, 16-17 Ocak, 2021

Üye Olduğu Denekler

- 1.** 2016 Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği
- 2.** 2017 Acil El Cerrahisi ve Mikrocerrahi Derneği
- 3.** 2021 International Society of Aesthetic Plastic Surgery (ISAPS)

