



Araştırma/Research

Ratlarda Opioidlerin ve Non-Steroid Anti-Enflamatuvar İlaçların Kırık İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Muhammet Zeki GÜLTEKİN¹, Serdar YÜKSEL², Ender ALAGÖZ³, Şule ÖZSOY⁴, Ali AVCI⁵,
M.Akif GÜLEÇ³, Oğuz UĞUR⁶

¹Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

²Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

³İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

⁴İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği

⁵Yıldız Teknik Üniversitesi Makine Mühendisliği Bölümü

⁶Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi ABD

Özet

Amaç: Analjezik etkileri için kullanılan opioidlerin ve non-steroid anti-enflamatuvar ilaçların kırık harabiyetine yol açtığına ve kırık iyileşmesini olumsuz etkilediği bilinmektedir. Bu çalışmada; ratlar üzerinde deneysel modelde opioidler ve non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçların kırık iyileşmesine etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntem: Çalışmamızda rastgele olarak 3 gruba ayrılan 60 adet Sprague -Dawley cinsi rata femur kırığı oluşturulduktan sonra 2 hafta boyunca sırasıyla serum fizyolojik, morfin ve karprofen verildi. Tüm gruplarda yarısını 4. haftada diğer yarısını ise 8.haftada sarifiye ederek kırık kalluslarını akut ve subakut dönemlerde biyomekanik, radyografik ve histopatolojik olarak değerlendirildi.

Bulgular: Opioid kullanılan gruptaki ratların 1.ay ve 2. aydaki kırık kalluslarının diğer iki gruptan histopatolojik olarak olumsuz etkilendiğini fakat biyomekaniksel ve radyografik açıdan bir fark olmadığı saptadı. Non-steroidal anti-enflamatuvar ilaç kullanılan grupta ise kırık iyileşmesinin etkilenmediğini tespit edildi.

Sonuç: Gerek opioidler, gerekse non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçların kırık iyileşmesi sürecine etkileri ile ilgili yapılmış invitro ve invivo çalışmalarda kırık iyileşmesini etkileri tartışmalıdır. Bizim çalışmamıza göre kırık iyileşmesini olumsuz etkileyecek faktörleri (ileri yaş, açık kırık, yumuşak doku hasarsı vs) olmayan hastalarda akut ağrı kontrolünde opioid ve non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçların rahatça kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Fraktür, Opioid, Nonsteroid anti-enflamatuvar ilaçlar, Kırık iyileşmesi, Rat,

Yazışmadan Sorumlu Yazar

Muhammet Zeki GÜLTEKİN

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi
ve Travmatoloji Kliniği

Tel : 0505 230 50 83

Email: mzekigultekin@yahoo.com

DOI: 10.30569/adiyamansaglik. 444022

Geliş Tarihi: 15.07.2018

Kabul Tarihi: 24.07.2018

THE COMPARISON OF THE EFFECTS OF OPIOIDS AND ANTI-INFLAMMATORY DRUGS ON FRACTURE HEALING

ABSTRACT

Objective: Opioids and non-steroid anti-inflammatory drugs used for analgesic effects are known to lead to cartilage destruction and to affect cartilage healing negatively. In the present study, the effects of opioids and non-steroid anti-inflammatory drugs on cartilage healing were aimed to be compared on experimental model of rats.

Method: In our study, 60 Sprague –Dawley rats in which femur fractures were intentionally formed were randomly divided into three groups and then given physiological saline, morphine and carprofen for 2 weeks, respectively. In all groups, half of the rats were sacrificed at week 4, and the second half were sacrificed at week 8, and then fracture calluses were assessed biomechanically, radiographically and histopathologically within the acute and sub-acute periods.

Results: It was determined that the fracture calluses at 1st and 2nd months of the rats given opioids were affected histopathologically negatively from the other two groups, but there was no difference in terms of biomechanical and radiographical effects. In the group treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs, however, no fracture healing was detected to develop.

Conclusion: In in vitro and in vivo studies, the effects of both opioids and non-steroid anti-inflammatory drugs on fracture healing period still remain controversial. Based on our study findings, opioids and non-steroid anti-inflammatory drugs can be conveniently used in pain control in the patients not having factors (advanced age, open fracture, soft tissue injuries and so on) to affect fracture healing.

Key Words: Fracture, opioids, non-steroid anti-inflammatory drugs, fracture healing, rat

GİRİŞ

Kırık iyileşmesinin travma hastaları ve ortopedik cerrahi girişim sonrası önemi büyüktür. Bu hastalarda; sigara kullanımı (1), yumuşak doku hasarı (2), enfeksiyon, yetersiz kırık stabilizasyonu (3), kötü beslenme (4) ve farmakolojik ajanların kullanımı (steroid, kemoterapi,antibiotikler,non-steroid-anti-enflamatuvar ilaçlar vs) kırık iyileşmesini olumsuz etkilemektedir. Bu aşamada en önemli şikâyet ağrı olup her zaman analjezik tedavisi ihtiyacı olmaktadır (1).

Daha önce birçok çalışmada non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçların (NSAİİ) kırık iyileşmesini olumsuz etkilediği gösterilmiştir (1,5-13) fakat opioidlerin kırık iyileşmesi üzerine etkisini araştıran çok az sayıda çalışma vardır.

Biz ratlar üzerinde oluşturduğumuz deneysel modelde opioidler NSAİİ'ların kırık iyileşmesine olan etkilerini araştırmayı ve birbirleriyle kıyaslamayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmada 60 adet Sprague-Dowley cinsi erkek sıçan kullanıldı. Çalışma için Hayvan Deneyleri Yerel Etik kurulundan izin alındı. Ratlar rastgele seçilerek eşit sayıda 3 gruba ayrıldı. Çalışma süresince sıçanlara limitsiz olacak şekilde musluk suyu (ad libitum) ve standart kemirgen yemi verildi. Hayvanlar 22 santigrad derece (°C) sıcaklıkta, 12 saat aydınlıkta ve 12 saat karanlıkta kalacak şekilde takip edildi. Her grup aynı gün aynı cerrah tarafından ameliyat edildi. Operasyon öncesi tüm ratlara enfeksiyonu önlemek amacıyla tek doz gentamisin 8 mg/kg subkutan olarak ense derisinden uygulandı. Her bir sıçanın ağırlığı göre anestezi ilaç dozu hesaplandı. Anestezi olarak izofloran %4 olarak indüksiyon dozunda başlanılıp idamede %2 olarak devam edildi. Sıçanların sağ diz bölgelerinde anteromedial olarak iki santimetrelilik longitudinal insizyon ile cilt geçildi. Patella medialinden

eklem kapsülü açıldı. Patella laterale devrilerek diz fleksiyona alındı. Femur kondilleri ortaya konuldu, femur kondilleri arasından 1 mm'lik Kirschner teli (TST, İstanbul) ile elektrikli matkap kullanılarak femur kanalı hazırlandı. Daha sonra hazırlanan kanala 0,8 mm'lik Kirschner teli (TST, İstanbul) yerleştirildi, telin sıkıştığı yerde tel 3–4 mm kadar geri çekilerek femur kondilleri hizasından kesildi. Kanal içinde kalan tel kondilden dışarı taşmayacak şekilde tekrar kanala itilerek yerleştirildi, diz ekstansiyona alınarak patella redükte edildi ve kapsül 3/0 vicryl (Atramat®, Mexico, Meksika) ile dikilip, Cilt 2/0 ipek (Sterisilk®, Türkiye) ile suture edilerek yara kapatıldı. Daha sonra uyluk lateralinden femur orta cisim düzeyinden 0,5 cm'lik bir longitudinal insizyon yapıp femur orta cisim bölgesinden kosta makası vasıtasıyla osteotomize edildi, operasyona insizyonun cilt ve cilt altı anatomiye uygun olarak kapatılmasıyla son verildi (Şekil 2).



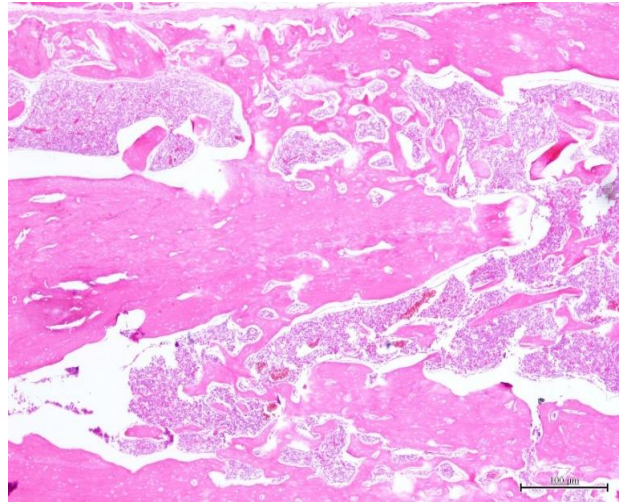
Şekil 2- Mini açık insizyonla Femur Kırığı oluşturulması

Klinik muayeneyi takiben oluşturulan kırık hastanemizin taşınabilir röntgen cihazı ile ameliyat masasında aynı uzaklıktan çekilen direk radyografilerle radyolojik olarak doğrulandı (Şekil 3).

Radyolojik incelemenin ardından sıçanlara gruplarına göre Grup 1 (kontrol) e 0,5 cc subkutan serum fizyolojik 2 hafta boyunca günde 3 doz ense derisine tatbik edildi, Grup 2 opioid (morfin) 5 mg/kg 2 hafta boyunca günde üç kez ense derisine subkutan olarak uygulandı, Grup 3 kaprofen (Rimadyle) 3 mg/kg subkutan olarak 2 hafta boyunca günde iki doz olarak uygulandı. 4. Haftada sıçanların her grubunun yarısı genel anestezi altında servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifiye edildi, her gruptaki 10 sıçanın 5 i bilateral femurları alınarak biyomekaniksel analize, 5 tanesi ise sadece opere tarafı ampute edilerek patolojiye gönderildi. Her gruptaki 10 sıçanın tümüne röntgen çekildi, tüm gruplara bu prosedür uygulandı. Geriye kalan her grupta 10 tane olmak üzere 30 sıçan ise 8.haftada aynı teknikte sakrifiye edilip aynı prosedürle biyomekanik, patolojik ve radyolojik olarak analiz edildi. Tüm grafiler elde edildikten sonra radyolojik açıdan tüm grafiler Goldberg radyolojik sınıflamasına göre deneyden bağımsız iki ayrı ortopedist tarafından skorlandırıldı. Patolojiye gönderilen materyaller ise iyileşmenin histolojik olarak sınıflaması açısından Huo ve arkadaşlarının yayınladığı histolojik iyileşme skalasına göre yapıldı (14) (Şekil 4).



Şekil 3-Erken Postoperatif Röntgen



Şekil 4- Matür Kemik, Hematoksilen-Eozin Boyama x40 Büyütme

Biyomekanik değerlendirmede 3 nokta eğme deneyi ile analiz yapıldı (**Resim 4**). Daha sonra kontrol ve ilaç gruplarının radyolojik ve histolojik bulguları istatistiksel olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme;

Çalışmadan elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü. Nicel verilerin analizinde Kruskal-Wallis, mann-whitney U test kullanıldı. Tekrarlayan ölçümlerin analizinde wilcoxon kullanıldı. Uyum analizinde kappa uyum testi kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanıldı.

Biyomekanik test:

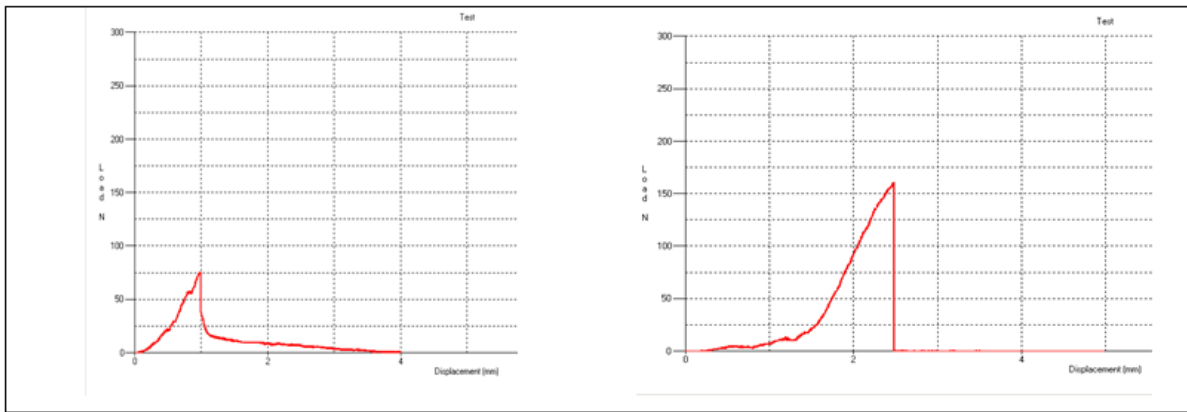
Numuneler deney gününe kadar serum fizyolojik emdirilmiş bir spanca sarılı olarak -20 C de endüstriyel soğutucuda tutuldu. Deney günü numuneler eriyene kadar bekletildikten sonra özel eğme çeneleri yardımıyla üç nokta eğme testi uygulandı. Eğme çeneleri arası mesafe ASTM E290-14 standartının önerdiği $C=2r+3t\pm t/2$ formülü kullanılarak ve ortalama kemik boyu göz önünde tutularak 16 mm olarak belirlendi. C çeneler arası mesafe, r mandrelin radiusü, t numunenin çapı, olarak alınmıştır. Keskin köşelerin oluşturabileceği hatalardan sakınmak için her bir köşeye R1,5mm pah açıldı. Eğme deneyi, Mecmesin Multitest 5-i (Mecmesin, Slinfold, West Sussex, United Kingdom) elektromekanik çekme cihazı ile uygulanmış olup sonuçlar cihazla uyumlu bir yazılımla (Emperor™, Mecmesin, United Kingdom) elde edilmiştir. Operasyona uğramış ve sağlam olan her bir grup için 4'er adet numune oda sıcaklığında, $\pm 0,1$ ölçüm tamlığında ve 2-2500 Newton güç aralığında test edildi. Çeneler üzerine yatay olarak yerleştirilen numunenin tam orta noktasından mandrel, dik olarak, 10mm/dk ilerleme basma kuvvetini numune kırılana kadar tatbik etti. Biyomekanik deney sonrasında kırılmanın meydana geldiği kuvvet tespit edildi.

BULGULAR:

Serum fizyolojik, opioid, tenoksikam gruplarında 1.ay-2.ay Goldberg sınıflama skoru anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir.

Opioid grubunda 1.ay-2.ay histopatolojik skor, serum fizyolojik ve tenoksikam grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. Serum fizyolojik ve tenoksikam grubunda 1.ay-2.ay histopatolojik skor anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Tüm gruplarda 1.ay histopatolojik skor 2.aydan anlamlı olarak daha düşüktü (**Tablo 2**).

Eğilme deneyi sonucu elde edilen dayanım ve uzama grafiğine bakıldığında; operasyona uğrayan numuneler daha düşük yüklemde kırıldığı görülmektedir. Her iki numunenin de maksimum dayanım değerinden hemen sonra ani kırıldığı fakat operasyonlu numunenin belirli bir uzama gösterdiği görülmektedir. Bu durum, seramiklere özgü bir karakteristik özellik olup beklenen bir sonuçtur. Operasyon sonrası kemik etrafında oluşan doku, kemik kırıldıktan sonra düşük dayanımlarda belirli bir uzama göstermesini sağlamaktadır (**Tablo 1**).



Tablo 1: Eğme Testi Sonuçları(Newton-Mm)

Tüm gruplarda 1.ay-2.ay sağlam taraf biyomekanik ölçümleri ve 1.ay-2.ay kırık taraf biyomekanik ölçümleri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (**Tablo 2**).

Tablo 2- Tüm grupların Radyolojik, Histopatolojik ve Biyomekaniksel analizleri tablosu

		Serum Fizyolojik		Opioid			Tenoksikam			P	
		Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)	Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)	Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)	Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)		
Goldberg Sınıflaması	1.Ay	3.0 ± 0.0	3	3 - 3	2.9 ± 0.2	3	3 - 3	2.7 ± 0.5	3	2 - 3	0.117
	2.Ay	3.0 ± 0.0	3	3 - 3	3.0 ± 0.0	3	3 - 3	2.9 ± 0.4	3	2 - 3	0.343
1.Ay./2.ay Fark p			1.000			0.371			0.586		
Histopatolojik Skor	1.Ay	8.5 ± 0.5	9	8 - 9	5.7 ± 1.4	6	4 - 7	8.5 ± 0.9	9	7 - 9	0.009
	2.Ay	9.7 ± 0.2	10	10 - 10	8.7 ± 0.4	9	8 - 9	10.0 ± 0.0	10	10 - 10	0.001
1.Ay./2.ay Fark p			0.016			0.008			0.016		
Biyomekanik											
Sağlam Taraf	1.Ay	90 ± 6	91	84 - 95	90 ± 3	90	87 - 92	71 ± 7	74	64 - 77	0.066
	2.Ay	146 ± 19	145	127 - 166	143 ± 8	143	135 - 150	124 ± 14	118	114 - 140	0.193
1.Ay./2.ay Fark p			0.100			0.100			0.100		
Kırık Taraf	1.Ay	79 ± 12	77	68 - 91	55 ± 7	52	50 - 64	45 ± 18	42	29 - 65	0.061
	2.Ay	85 ± 5	84	80 - 91	92 ± 32	85	65 - 128	71 ± 24	64	51 - 98	0.561
1.Ay./2.ay Fark p			0.700			0.100			0.400		

Kruskal-wallis / Mann-whitney u test

Tüm gruplarda 1.ayda sağlam taraf ve kırık tarafta biyomekanik ölçümleri anlamlı (p=0,109) farklılık göstermemiştir (**Tablo 3**).

Tablo 3 Grupların sağlam ve kırık tarafları biyomekaniksel değerleri (Newton)

		Serum Fizyolojik		Opioid			Tenoksikam			
		Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)	Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)	Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)	Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)	
Sağlam Taraf	1.Ay	90 ± 6	91	84 - 95	90 ± 3	90	87 - 92	71 ± 7	74	64 - 77
Kırık Taraf	1.Ay	79 ± 12	77	68 - 91	55 ± 7	52	50 - 64	45 ± 18	42	29 - 65
Fark p			0.109			0.109			0.109	
Sağlam Taraf	2.Ay	146 ± 19	145	127 - 166	143 ± 8	143	135 - 150	124 ± 14	118	114 - 140
Kırık Taraf	2.Ay	85 ± 5	84	80 - 91	92 ± 32	85	65 - 128	71 ± 24	64	51 - 98
Fark p			0.109			0.109			0.109	

Kruskal-wallis / Wilcoxon test

İki ortopedistin Goldberg sınıflamasında değerlendirmeleri arasında anlamlı (p<0,000/ Kappa= 0,728) uyum mevcuttu. (**Tablo 4**)

Tablo 4: Ortopedistler arası uyum analizi tablosu

	Ortopedist II -Goldberg Sınıflaması		Uyum %	Kappa	p
	II	III			
Ortopedist I	II	3	95.7%	0.728	0.000
Goldberg Sınıflaması	III	2			

Kappa Uyum Testi

TARTIŞMA:

Travma ve ortopedik cerrahi geçiren hastaların ağrı kontrolü için opioid ve NSAİİ'lar kullanılan analjezik ajanlardır.

Opioidler etkilerini santral sinir sistemindeki Mü, Kappa ve Delta reseptörleri üzerinden gerçekleştirirler, anti-enflamatuvar ve anti-piretik etkileri bulunmamasına rağmen akut ağrıdaki santral analjezik etkileri çok kuvvetli olduğu için post-operatif ağrı kontrolünde sıkça kullanılmaktadırlar. NSAİİ'nın ise analjezik etkileri periferiktir. NSAİİların pekçoğu arasıdonikasitten prostoglandinlerin ve diğer bazı eikozanoidlerin oluşmasını katalize eden siklooksijenaz enzimlerini inhibe eder (15). İnsan ve deney hayvanlarından çıkarılan kıkırdak dokusu üzerinde yapılan in vitro ve in vivo incelemelerin bazıları NSAİİ lerin kıkırdak ve diğer bağ dokusu türlerinin üzerinde zararlı etkilerinin olabileceğini (9-13) bazı çalışmalar ise zararlı bir etkisi olmadığını iddia etmektedir (16-18). NSAİİ'ların bağ dokusu iyileşmesini olumsuz etkilemesi makrofajları, sinoviositleri, kondrositleri ve fibroblastları stimüle eden faktörler üzerinde prostoglandinlerin yaptığı baskının kaldırılmasına bağlı olabilir.

NSAİİ lerin osteoprogenitör hücreleri siklooksijenaz-1 ve siklooksijenaz-2 enzimlerinin inhibisyonundan çok farklı bir yolakla etkilediklerini dolayısıyla kültür parametrelerindeki farklılıkların nihai sonucu etkileyebileceğini bilmek gerekir. Chang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda (2007-2009) ise non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçların kullanımına bağlı kemik hücrelerinin olumsuz etkileniminin non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlara bağlı olarak sentezlenmesi engellenen PGE-1, PGE-2 ve PGF-2a nın yeniden verilmesiyle geriye dönmediği gösterilmiştir (19,20).

Bhattacharyya ve ark. larının (2005) geriye dönük olarak 10,000 humerus shaft kırıklı hastaları incelemesi sonucunda NSAİİ kullanan hastalarda kaynamama insidansının arttığı gösterilmiştir (11). Bhandar ve arkadaşları (2003) yaptıkları çalışmada opere ettikleri

hastalardan NSAİİ kullananların yeniden operasyon geçirme risklerinin kullanmayanlara göre rölatif olarak yaklaşık 2 kat arttığını göstermişlerdir (21). Benzer bir başka çalışmada ise I.Pountos ve arkadaşları (2011) her ne kadar antibiyotik kullanımında bunu etkileyebilmesine rağmen bu riskin yaklaşık 3 kat arttığı sonucuna ulaşmışlardır (22).

Leonelli ve arkadaşlarının (2006) yaptığı çalışmada ise ratlardaki kapalı femur kırıklarında 30mg/kg/gün ibuprofen ile 8mg/kg/gün Rofecoxib kullanımının kırık iyileşmesine etkileri kıyaslanmış ve görülmüş ki; Rofecoxib verilen gruptaki ratların %64,7 sinde kaynamama görülürken, İbuprofen verilen grupta bu oran %17,6 idi. Fakat Rofecoxib dozu akut ağrıda insanlarda verilen dozun 10 katından fazlaydı (23).

Yapılan çalışmalara bakıldığında kırık modellerine bağlı olarak sonuçların değişebileceği görülmüştür. Engebretsen ve arkadaşlarının (1998) yaptığı bir çalışma düzeneğinde stabil kırıklarda indometazin kullanımı kırık iyileşmesini etkilemediği fakat stabil olmayan kırıklarda ise indometazin kullanımının kırık iyileşmesine olumsuz etkilediği sonucuna ulaşılmıştır (24). Bunun yanında yumuşak doku hasarı, kırığın oluşturulması için uygulanan güç ve kırığın parçalanması vs. de kırık iyileşmesine etki eder. Bu sebeplerden dolayı kırık iyileşmesine etki eden faktörlerin araştırıldığı çalışmalarda kırığın standardizasyonu ve minimal yumuşak doku hasarı oluşturulması önemlidir. Bizde bu sebepten çalışmamızda mini açık osteotomi yöntemini tercih ettik.

Long ve arkadaşlarının (2002) yaptığı bir çalışmada Celocoxib ve İndometazinin tavşanlardaki spinal füzyona etkileri araştırmış ve iki NSAİİ'da da spinal füzyon kontrol grubuna göre olumsuz etkisi gösterilmiştir (25).

Pountos ve arkadaşlarının (2012) analiz çalışmasında klinisyenlerin kaynama gecikmesini göze alarak kırık sonrası bir haftayı geçmemek kaydıyla nonunion (kaynamama) için düşük risk faktörleri olan hastalarda kullanabilecekleri bildirilmiştir (26).

NSAİİ lerin osteoblastik aktiviteyi etkilediğini düşündüren bir diğer antitede patofizyolojisi tam olarak açıklanamasa da heterotropik ossifikasyon oluşumunu engellemesidir. Fransen ve arkadaşları (2004) 1900 hastanın üzerinde kalça protezi yapılmış hasta inceledikleri bir metaanaliz çalışmasında heterotropik ossifikasyonun NSAİİ kullanımıyla engellendiğini göstermişlerdir (27).

Başta da belirttiğimiz gibi kırık sonrası akut ağrıda sıkça kullanılan opioidlerin kırık iyileşmesine etkileriyle ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (11). Chrastil ve arkadaşlarının(2013) yaptığı bir çalışmada normal serum uygulanan kontrol hayvanlarına kıyasla morfin uygulanan hayvanlarda kallus gücünde bir azalma olduğu gösterilmiştir. Histopatolojik inceleme ve mikro BT (bilgisayarlı tomografi) 'ye göre çalışmada ulaşılan bu bulgu için öne sürülen mekanizma morfin uygulanan hayvanlarda kallus olgunlaşma ve yeniden şekillenme hızındaki gerilemedir (5). Bu çalışmadaki sonuçlar bizim çalışmamıza en yakın olup bu çalışmanın bizim çalışmamıza üstünlüğü kallus hacminin kantitatif olarak ölçülmesidir.

Miller ve arkadaşlarının (2011) yaptığı bir çalışmada ise opioid kullanan osteoartritli yaşlı hastalarda kırık riskinin artırdığı sonucuna ulaşılmıştır ki buda bizim çalışmamızdaki opioidlerin kırık iyileşmesini histopatolojik olarak olumsuz etkilediği sonucuyla paralele yakın bir sonuçtur (28).

King ve arkadaşlarının (2007) oluşturduğu bir sarkoma modelinde ise opioid kullanımının kemik kaybını ve spontane kırık görülme sıklığını artırdığına dair kanıtlar ortaya çıkmaktadır ancak mekanizma hala belirlenememiştir (29). Bu sonuç bizim çalışmamızdaki opioidlerin kırık iyileşme sürecini olumsuz olarak etkilemesine benzerdir.

Bizim çalışmamızın sonucunda opioid kullanılan gruptaki ratların 1.ay ve 2. aydaki kırık kalluslarının diğer iki gruptan histopatolojik olarak olumsuz etkilendiğini fakat biyomekaniksel ve radyografik açıdan bir fark olmadığını saptadık. Non-steroidal anti-enflamatuvar kullanılan grup ise diğer iki grupta kıyaslanığında kırık iyileşmesinin etkilenmediğini tespit ettik.

Bu çalışmada saptanan bulgular bazı bilinen kaynamama durumlarının etiyojisine ışık tutabilir. Aynı zamanda kullandığımız post-operatif ağrı kontrol rejimlerimizi çok seçenekli tedavilere doğru yönlendirir ve daha düşük yan etki profillerine sahip yeni ağrı kesicilerin geliştirilmesine öncülük edebilir. Bu sonuçla ilişkili mekanizmanın ve klinik koşullardaki öneminin belirlenmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır. Bizim sonuçlarımıza göre kırık kaynamaması açısından predispozan faktörler içermeyen hastalardaki akut ağrı kontrolünde opioidler ve NSAİİ'ler kullanılabilir.

Biz çalışmamızda opioidlerin serum fizyolojik ve NSAİİ kullanılan gruptaki ratlardakine kıyasla kırık iyileşmesini histopatolojik olarak olumsuz etkilediğini fakat biyomekaniksel ve radyolojik olarak tüm gruplarda bir anlamlı fark olmadığını bulduk. Histopatolojik olarak opioidlerin kırık iyileşmesine olan bu olumsuz etkisinin klinikte uzun kullanımını ve erken hareketi etkileyen en önemli faktör olan biyomekaniksel analizle desteklenmemesi bu olumsuz sonucun klinik olarak çok anlam taşımadığı kanaatindeyiz. Nitekim bu histopatolojik sonuç kantitatif olarak ölçülmediği için biyomekaniksel ölçümlerle elde edilen kantitatif sonuç bizim için önemlidir.

Bizim tüm bu literatür bilgisi ve çalışmamızda elde ettiğimiz verilerden çıkardığımız yorum ve tavsiyemiz şu şekildedir; opioidler ve NSAİİ kırık kaynamaması için predispozan faktörleri olmayan hastalardaki akut ağrı kontrolünde güvenli olarak kullanılabilirliği.

KAYNAKLAR

- 1- Pountos I, Georgouli T, Blokhuis TJ, Pape HC, Giannoudis PV. Pharmacological agents and impairment of fracture healing: what is the evidence?. *Injury* 2008; 39(4): 384–394.
- 2- Augat P, Margevicius K, Simon J, Wolf S, Suger G, Claes L. Local tissue properties in bone healing: influence of size and stability of the osteotomy gap. *Journal of Orthopaedic Research* 1998;16(4): 475–481.
- 3- Castell'a FB, Garcia FB, Berry EM, Perello EB, Sanchez-Alepuz E, Gabarda R. Nonunion of the humeral shaft: long lateral butterfly fracture—a nonunion predictive pattern?. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2004; 42: 227–230.
- 4- Buckwalter AJ. Bone and Joint Healing. In: R. Bucholz, J. Heckman, Court- Brown C (Eds) *Rockwood and Green's Fractures in Adults*, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2006;Vol 1: 297-307.
- 5- Chrastil J, Sampson C, Jones KB, Higgins TF. Postoperative opioid administration inhibits bone healing in an animal model. *Clin Orthop Relat Res* 2013; 471(12):4076-4081.
- 6- Müller M, Raabe O, Addicks K, Wenisch S, Arnhold S. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on proliferation, differentiation and migration in equine mesenchymal stem cells. *Cell Biology International* 2011; 35(3): 235–248.
- 7- Karachalios T, Boursinos L, Poultsides L, Khaldi L, Malizos KN. The effects of the short-term administration of low therapeutic doses of anti-COX-2 agents on the healing of fractures: an experimental study in rabbits. *Journal of Bone and Joint Surgery B* 2007; 89(9):1253–1260.
- 8- O'Connor JP, Capo JT, Tan V et al. A comparison of the effects of ibuprofen and rofecoxib on rabbit fibula osteotomy healing. *Acta Orthopaedica* 2009; 80(5): 597–605.
- 9- Endo K, Sairyo K, Komatsubara K et al. Cyclooxygenase-2 inhibitor delays fracture healing in rats. *Acta Orthopaedica* 2005;76(4) : 470–474.
- 10- Dodwell ER, Latorre JG, Parisini E, et al. NSAID exposure and risk of nonunion: a meta-analysis of case-control and cohort studies. *Calcif Tissue* 2010;87:193–202.
- 11- Bhattacharyya T, Levin R, Vrahas MS, Solomon DH. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and nonunion of humeral shaft fractures. *Arthritis Rheum* 2005; 53:364–367.
- 12- Jeffcoach DR, Sams VG, Lawson CM et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs' impact on nonunion and infection rates in long-bone fractures. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;76:779–783.
- 13- Geusens P, Emans PJ, De Jong JJA, Van den Bergh J. NSAIDs and fracture healing. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25:524–531.
- 14- Huo MH, Troiano NW. The influence of ibuprofen on fracture repair: biomechanical, biochemical, histologic and histomorphometric parameters in rats. *J Orthop Res* 1991; 9(3): 383-390.

- 15- Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB Journal* 2004; 18(7):790–804.
- 16- Horn PL, Wrona S, Beebe AC, Klamar JE. A retrospective quality improvement study of ketorolac use following spinal fusion in pediatric patients, *Orthopaedic Nursing* 2010; 29(5): 342–343.
- 17- Fracon RN, Te'ofilo JM, Moris LC, Lamano T. Treatment with paracetamol, ketorolac or etoricoxib did not hinder alveolar bone healing: a histometric study in rats. *Journal of Applied Oral Science* 2010;18(6): 630–634.
- 18- Hak DJ, Schulz KS, Khoie B, Hazelwood SJ. The effect of Cox-2 specific inhibition on direct fracture healing in the rabbit tibia. *Journal of Orthopaedic Science* 2011;16(1): 93–98.
- 19- Chang JK, Li CJ, Wu SC et al. Effects of antiinflammatory drugs on proliferation, cytotoxicity and osteogenesis in bone marrow mesenchymal stem cells. *Biochemical Pharmacology* 2007; 74(9):1371–1382.
- 20- Chang JK, Li CJ, Liao HJ, Wang CK, Wang GJ, Ho ML. Anti-inflammatory drugs suppress proliferation and induce apoptosis through altering expressions of cell cycle regulators and pro-apoptotic factors in cultured human osteoblasts. *Toxicology* 2009; 258(2):148–156.
- 21- Bhandari M, Tornetta III P, Sprague S et all. Predictors of reoperation following operative management of fractures of the tibial shaft. *Journal of Orthopaedic Trauma* 2003;17(5): 353–361.
- 22- Pountos I, Georgouli T, Bird H, Kontakis G, Giannoudis PV. The effect of antibiotics on bone healing: current evidence. *Expert Opinion on Drug Safety* 2011; 10(6):. 935–945.
- 23- Leonelli SM, Goldberg BA, Safanda J, Bagwe MR, Sethuratnam S, King SJ. Effects of a cyclooxygenase-2 inhibitor (rofecoxib) on bone healing. *American Journal of Orthopedics* 2006;35(2): 79–84.
- 24- Reikeraas O, Engebretsen L. Effects of ketorolac tromethamine and indomethacin on primary and secondary bone healing. An experimental study in rats. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* 1998;118(1-2): 50– 52.
- 25- Long J, Lewis S, Kuklo T, Zhu Y, Riew KD. The effect of cyclooxygenase-2 inhibitors on spinal fusion. *Journal of Bone and Joint Surgery* 2002; 84(10): 1763–1768.
- 26- Pountos I, Georgouli T, Calori GM, Giannoudis PV. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect bone healing? A critical analysis. *ScientificWorldJournal*. 2012:60-64
- 27- Fransen M, Neal B. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for preventing heterotopic bone formation after hip arthroplasty. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; 3: Article ID CD001160.
- 28- Miller M, Sturmer T, Azrael D, Levin R, Solomon DH. Opioid analgesics and the risk of fractures in older adults with arthritis. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59:430–438.
- 29- King T, Vardanyan A, Majuta L, Melemedjian O, Nagle R, Cress AE, Vanderah TW, Lai J, Porreca F. Morphine treatment accelerates sarcoma-induced bone pain, bone loss, and spontaneous fracture in a murine model of bone cancer. *Pain* 2007; 132:154–168.